

1,3-Aminoalkohole als Bausteine in der asymmetrischen Synthese von Azetidinen, Azetidincarbonsäuren und Piperidin-3-olen

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Jörg Gries

aus Mönchengladbach

Berichter: Herr Universitätsprofessor Dr. Dieter Enders
 Herr Universitätsprofessor Dr. Hans-Joachim Gais

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2005

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die beschriebenen Arbeiten wurden unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von Mai 2002 bis April 2005 durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht, bzw. zur Veröffentlichung eingereicht:

„*Asymmetric synthesis of 2-mono- and 2,3-trans-disubstituted azetidines*“ D. Enders, J. Gries, Z.-S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4471-4482.

„*Asymmetric syntheses of four-, five- and six-membered N-heterocycles employing the SAMP/RAMP-hydrazone methodology*“ D. Enders, M. Boudou, J. Gries, in *New methods for the asymmetric synthesis of nitrogen heterocycles*, Hrsg.: J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, 1-31.

„*Asymmetric synthesis of azetidine-type α - and β -amino acids*“ D. Enders, J. Gries, *Synthesis* **2005**, im Druck.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dieter Enders ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit, seine Unterstützung und die in der Forschung gewährten Freiheiten.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Gais danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Für Sylvia und meine Familie

<u>1.</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
1.1	PIPERIDIN-ALKALOIDE	1
1.1.1	HYDROXYLIERTE PIPERIDIN-ALKALOIDE	2
1.1.2	PIPERIDIN-3-OLE	4
1.1.3	ASYMMETRISCHE SYNTHES VON PIPERIDIN-3-OLEN	6
1.2	CHIRALE AZETIDINE: VORKOMMEN, VERWENDUNG UND SYNTHES	11
1.2.1	AZETIDINE: NATUR- UND WIRKSTOFFE	11
1.2.2	ASYMMETRISCHE SYNTHES VON AZETIDINEN	14
1.3	VORANGEGANGENE ARBEITEN IM ARBEITSKREIS <i>ENDERS</i>	19
1.4	AUFGABENSTELLUNG	23
<u>2.</u>	<u>HAUPTTEIL</u>	<u>25</u>
2.1	SYNTHES DER SAMP- UND RAMP-HYDRAZONE	25
2.2	1,3-AMINOALKOHOLE IN DER ASYMMETRISCHEN SYNTHES VON TRISUBSTITUIERTEN PIPERIDIN-3-OLEN	26
2.2.1	SYNTHESEPLAN	27
2.2.2	ASYMMETRISCHE SYNTHES <i>O</i> -BENZYLGESCHÜTZTER 1,3-AMINOALKOHOLE	28
2.2.3	DARSTELLUNG EINES VIERFACH SUBSTITUIERTEN PIPERIDINS	34
2.2.4	ALTERNATIVE SCHUTZGRUPPENSTRATEGIEN	38
2.3	ASYMMETRISCHE SYNTHES VON AZETIDINEN AUS 1,3-AMINOALKOHOLEN	45
2.3.1	ASYMMETRISCHE SYNTHES VON 2,3- <i>TRANS</i> -DISUBSTITUIERTEN AZETIDINEN	45
2.3.2	ASYMMETRISCHE SYNTHES VON SUBSTITUIERTEN AZETIDINCARBONSÄUREN	55
2.3.3	AZETIDINCARBONSÄUREN IN DER ORGANOKATALYSE	64
2.3.4	UNTERSUCHUNGEN ZUR RINGÖFFNUNG VON AZETIDINEN	66
2.4	UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHES VON PIPERIDIN-3-OLEN DURCH EINE TANDEMREAKTION AUS 1,2-ADDITION UND CYCLISIERUNG	68
2.4.1	PLANUNG DER SYNTHES	68
2.4.2	1,2-ADDITION UND EPOXIDÖFFNUNG ALS TANDEMPROZESS	70

<u>3.</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	<u>73</u>
3.1	ZUSAMMENFASSUNG	73
3.2	AUSBLICK	81
<u>4.</u>	<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	<u>85</u>
4.1	DANKSAGUNG	85
4.2	ALLGEMEINE BEMERKUNGEN	86
4.2.1	ANMERKUNGEN ZUM PRÄPARATIVEN ARBEITEN	86
4.2.2	ANMERKUNGEN ZUR ANALYTIK	88
4.3	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN	90
4.4	EINZELBESCHREIBUNG DER EXPERIMENTE	95
4.4.1	ELEKTROPHILE	95
4.4.2	HYDRAZONE	98
4.4.3	HYDRAZINE	116
4.4.4	1,3-AMINOALKOHOLE	126
4.4.5	AZETIDINE	160
4.4.6	SONSTIGE VERBINDUNGEN	190
<u>5.</u>	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>201</u>
<u>6.</u>	<u>LITERATUR</u>	<u>205</u>

1. EINLEITUNG

1.1 Piperidin-Alkaloide

Der von *Meissner* 1819 vorgeschlagene Terminus ‚Alkaloid‘ ist ein Sammelbegriff für tausende stickstoffhaltige Naturstoffe häufig pflanzlicher Herkunft, die aber auch in allen anderen Arten lebender Organismen vorkommen. Alkaloide haben meist eine cyclische Struktur, einen mehr oder weniger basischen Charakter und sind jeweils nur in einer begrenzten Zahl von Organismen verbreitet.¹ Alkaloide zeigen häufig bereits in geringen Dosen eine Wirkung auf den menschlichen und tierischen Organismus und sind deshalb von großer medizinischer Bedeutung. Da viele Alkaloide Stickstoff-Heterocyclen als Grundskelette enthalten, können sie aufgrund dieses chemischen Merkmals klassifiziert werden.² Eine große Anzahl leitet sich vom Ringsystem des Piperidins ab. Zu den Piperidin-Alkaloiden zählt man stickstoffhaltige Sechsring-Heterocyclen, an die in der Regel kein zusätzlicher Ring anelliert ist. Man findet in der Natur eine überwältigende Vielfalt an Vertretern dieser Substanzklasse, die ein breites Spektrum an biologischen Aktivitäten zeigen und deshalb eine große pharmakologische Bedeutung haben. Dies erklärt das immense Interesse an der asymmetrischen Synthese von Piperidin-Alkaloiden, das zu einer Vielzahl an Veröffentlichungen auf diesem Gebiet führte.³ Auch dienen natürlich vorkommende Piperidine in der Arzneimittelforschung häufig als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer synthetischer Wirkstoffe. So ermittelten *Watson et al.*, dass Piperidinstrukturen innerhalb von 10 Jahren mehr als 12000 mal in klinischen oder präklinischen Studien erwähnt wurden.⁴ Einige biologisch aktive Piperidin-Alkaloide sind in **Abb. 1** dargestellt. Die Giftwirkung des im Schierling *Conium maculatum* (Umbelliferae) vorkommenden (+)-Coniins (**1**) wurde

bereits im Altertum zur Hinrichtung von Verurteilten genutzt (Schierlingsbecher). Die Darstellung von racemischem Coniin durch *Ladenburg* war zudem die erste chemische Synthese eines Alkaloids.⁵

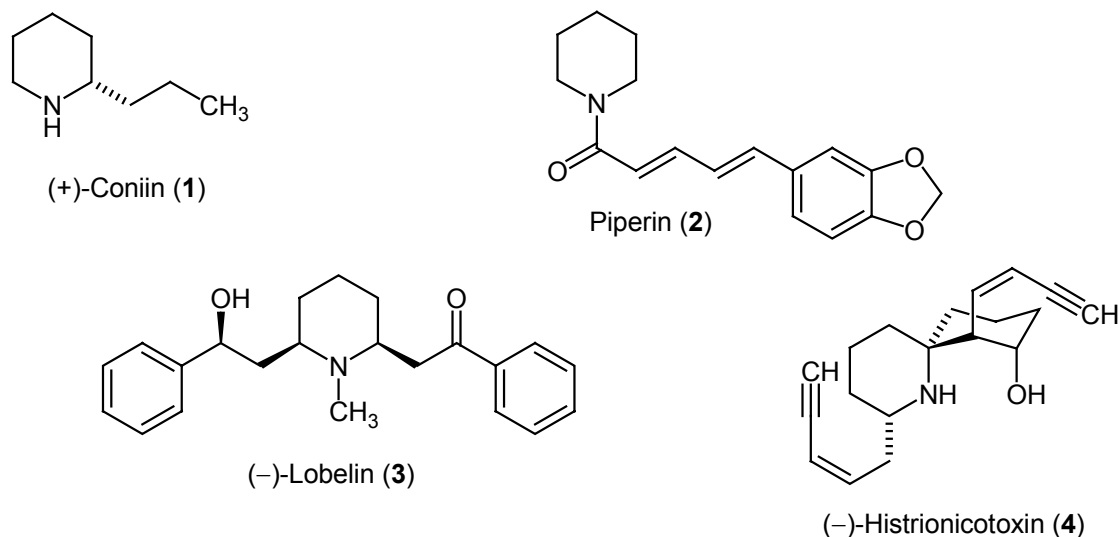


Abb. 1: Einige biologisch aktive Piperidin-Alkaloide.

Das ausschließlich *N*-substituierte Piperin (2) wird in *Piper nigrum* (Piperaceae), dem schwarzen Pfeffer, gefunden und ist für seinen scharfen Geschmack verantwortlich. *Lobelia inflata* (Campanulaceae) wird seit langem als Heilpflanze gegen Asthma und Bronchitis eingesetzt. Wirksames Hauptalkaloid dieser Pflanze ist das 2,6-substituierte *N*-Methylpiperidin (-)-Lobelin (3), das zudem den Nicotin-Rezeptor stimuliert und deshalb auch zur Tabakentwöhnung eingesetzt wird.⁶ Das (-)-Histrionicotoxin (4) ist ein Alkaloid des südamerikanischen Pfeilgiftfrosches *Dendrobates histrionicus*, dessen stark toxische Wirkung auf der Blockade des Acetylcholinrezeptors beruht. In einem Tier kommen nur ca. 200 µg dieses Spiropiperidins vor.⁷

1.1.1 Hydroxylierte Piperidin-Alkaloide

Hydroxylierte Piperidin-Alkaloide sind in der Natur weit verbreitet. Insbesondere die Synthese und biologische Funktion polyhydroxylierter Piperidin-Alkaloide, sogenannter Azazucker wurde intensiv untersucht. Azazucker sind Analoga der Monosacharide, in denen statt eines *O*-Atoms ein *N*-Atom in den Ring eingebaut ist. Dies verhindert den Metabolismus der Azazucker, aber nicht ihre Erkennung durch Glycosidasen und Glycosyltransferasen, die durch eine starke Bindung an die Azazucker inhibiert werden. Da diese Enzyme an

lebensnotwendigen biologischen Prozessen beteiligt sind, wird den Azazuckern ein großes therapeutisches Potential gegen Krankheiten wie Diabetes, Krebs und virale Infektionen zugeschrieben. Azazucker haben häufig Pyrrolidin-, Piperidin-, Pyrrolizidin- oder Indolizidinstrukturen.⁸

Azazucker konnten aus Pflanzen und Mikroorganismen isoliert werden, wie beispielsweise der α - und β -Glucosidaseinhibitor Nojirimycin (**6**), dem *N*-Analogon der *D*-Glucose (**5**), der bereits 1966 aus *Streptomyces roseochromogenes* R-468 isoliert wurde (**Abb. 2**).⁹ Die Labilität von *N,O*-Acetalen limitiert jedoch die Chemie dieser Kohlenhydratmimetica, so dass viele synthetisch hergestellte Azazucker Analoga des ebenfalls natürlich vorkommenden 1-Deoxynojirimycin (**7**) sind, in dem das anomere C-Atom durch eine Methylengruppe ersetzt ist.

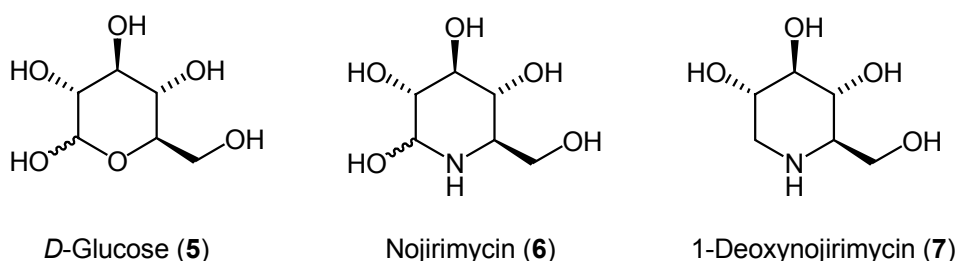


Abb. 2: *D*-Glucose und einige Azazucker.

Andere Beispiele für hydroxylierte Piperidin-Alkaloide sind Piperidin-4-ole wie das antibiotisch wirkende (+)-Dienomycin C (**8**) aus *Streptomyces* MC67-C1¹⁰ oder das cytotoxische (+)-Pseudodistomin C (**9**) (**Abb. 3**). Die *Pseudodistomin*-Alkaloide, die aus der Seescheide *Pseudodistoma kanoko* isoliert wurden, waren die ersten Piperidin-Alkaloide, die in mariner Umgebung gefunden wurden.¹¹

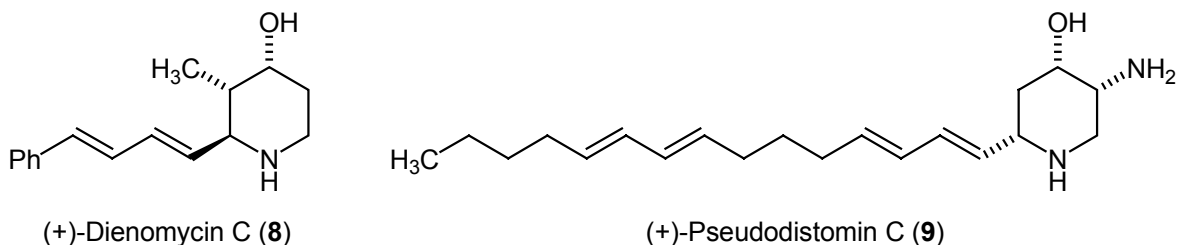


Abb. 3: 4-Hydroxylierte Piperidin-Alkaloide.

1.1.2 Piperidin-3-ole

Im Fokus der vorliegenden Arbeit steht unter anderem die Synthese von 3-hydroxylierten Piperidinen, ein Strukturmotiv, das in der Natur weit verbreitet ist und mit dem eine Vielzahl an physiologischen Wirkungen verbunden sind, wie die folgenden Beispiele zeigen. Die α -Aminosäure 5-Hydroxypipicolinsäure (**10**) kommt beispielsweise in einer Vielzahl an Pflanzen und Mikroorganismen vor (**Abb. 4**).¹² Das (+)-Pseudoconhydrin (**11**) wird neben Coniin (**1**) im Schierling gefunden. (+)-Febrifugin (**12**) aus *Dichroa febrifuga* Lour zeigt eine mit Chloroquin vergleichbare Wirksamkeit gegen Malaria.¹³ Der synthetische Neurokininrezeptorantagonist (+)-L-733,060 (**13**) ist ein potentieller Wirkstoff gegen Migräne und Arthritis.¹⁴

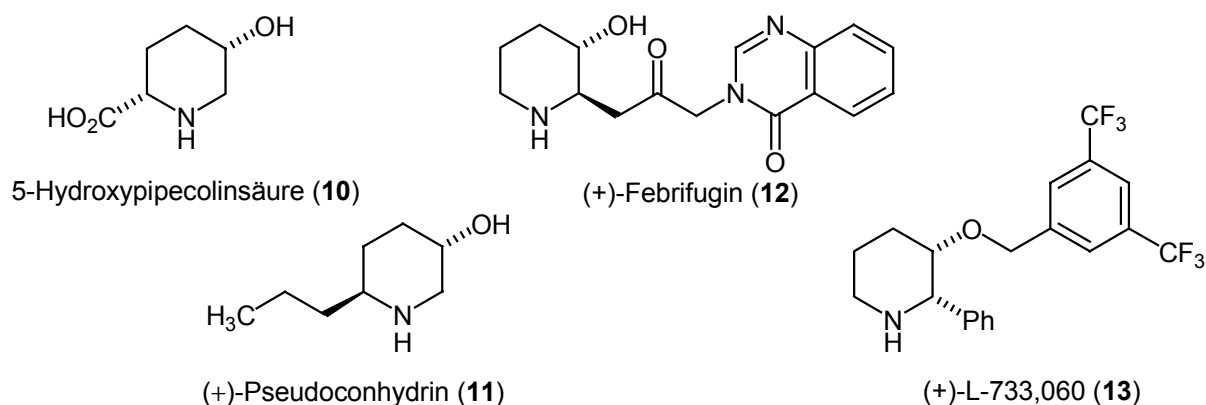


Abb. 4: 3-Hydroxy-substituierte Piperidine.

Ein große Vielfalt an biologischen Aktivitäten zeigt auch die Gruppe der 2,6-disubstituierten Piperidin-3-ole, die aus verschiedensten Pflanzenarten isoliert werden konnten. Diese Alkaloide tragen an Position 2 häufig eine Methyl- oder Hydroxymethylengruppe und an Position 6 einen langen Alkylrest. Dieses Strukturmotiv aus polarer Piperidin-Kopfgruppe mit Ähnlichkeit zu Azazuckern und lipophilem Alkylketten-Schwanz macht diese Alkaloide dem Membranlipid Sphingosin (**14**) ähnlich (**Abb. 5**), und scheint essenziell für ihre physiologischen Eigenschaften zu sein.

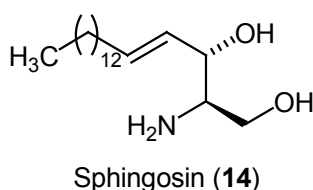


Abb. 5: Das Membranlipid Sphingosin.

Aus dem westafrikanischen Savannenbaum *Prosopis africana* Taub, dessen Blätter traditionell zur Behandlung von Zahnschmerzen eingesetzt werden, konnte eine ganze Reihe von 2,6-disubstituierten Piperidin-3-olen isoliert werden (**Abb. 6**). Sowohl für (+)-Prosopin (**15**), (+)-Prosopinin (**16**) und (+)-Prosophyllin (**17**), als auch für das reduzierte Analogon (+)-Deoxoprosopinin (**18**) wurden analgetische, anästhetische und antibiotische Eigenschaften nachgewiesen.¹⁵

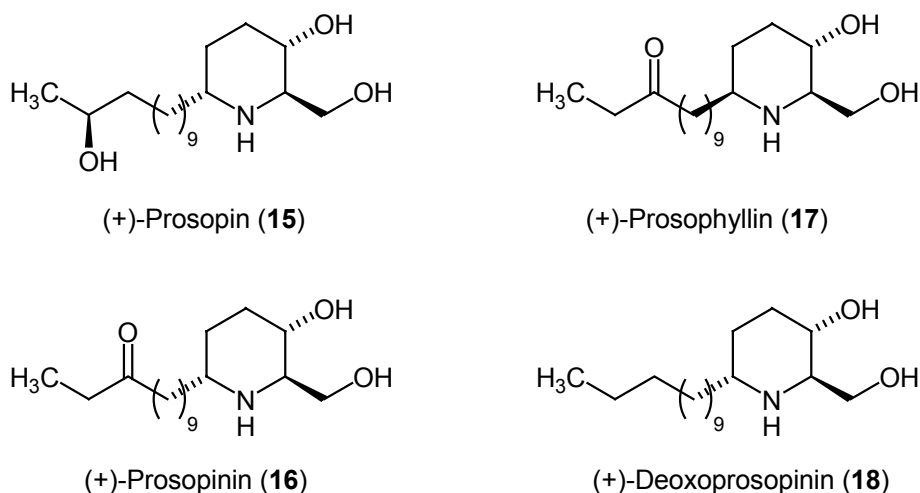


Abb. 6: Einige *Prosopis*-Alkaloide aus *Prosopis africana* Taub.

Ein Methylsubstituent an Position 2 ist bei den *Cassia*-Alkaloide verbreitet, zu denen (–)-Cassin¹⁶ (**19**) aus *Cassia excelsa* Schrad. und (–)-Spectalin (**20**) aus *Cassia spectabilis*, das gegen Krebszellen wirkt, zählen (**Abb. 7**).¹⁷

Auch aus zwei Piperidin-3-ol-Einheiten aufgebaute Alkaloide wie beispielsweise das antifungale Juliprosopin¹⁸ (**21**) aus *Prosopis juliflora* (Leguminosae) oder das cytotoxische (+)-Carpain¹⁹ (**22**) aus *Carica papaya* L. sind gefunden worden.

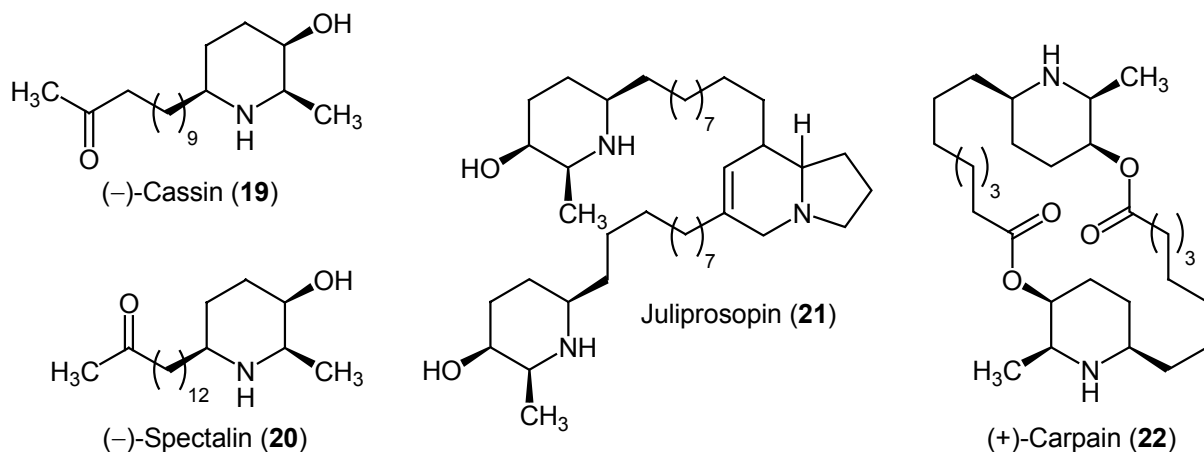


Abb. 7: 2-Methylsubstituierte Piperidin-3-ole.

1.1.3 Asymmetrische Synthese von Piperidin-3-olen

Das medizinische Potential und die interessante Struktur machen disubstituierte Piperidin-3-ole, wie die *Prosopis*- und *Cassia*-Alkaloide, zu häufigen Zielen der chemischen Synthese. Die größte Herausforderung bei der Synthese dieser Substanzklasse stellt die enantioselektive Darstellung des mit drei asymmetrischen Zentren hochsubstituierten Piperidinringes dar. An dieser Stelle werden einige ausgewählte, aktuelle Beispiele für enantioselektive Synthesen von disubstituierten Piperidin-3-olen vorgestellt.

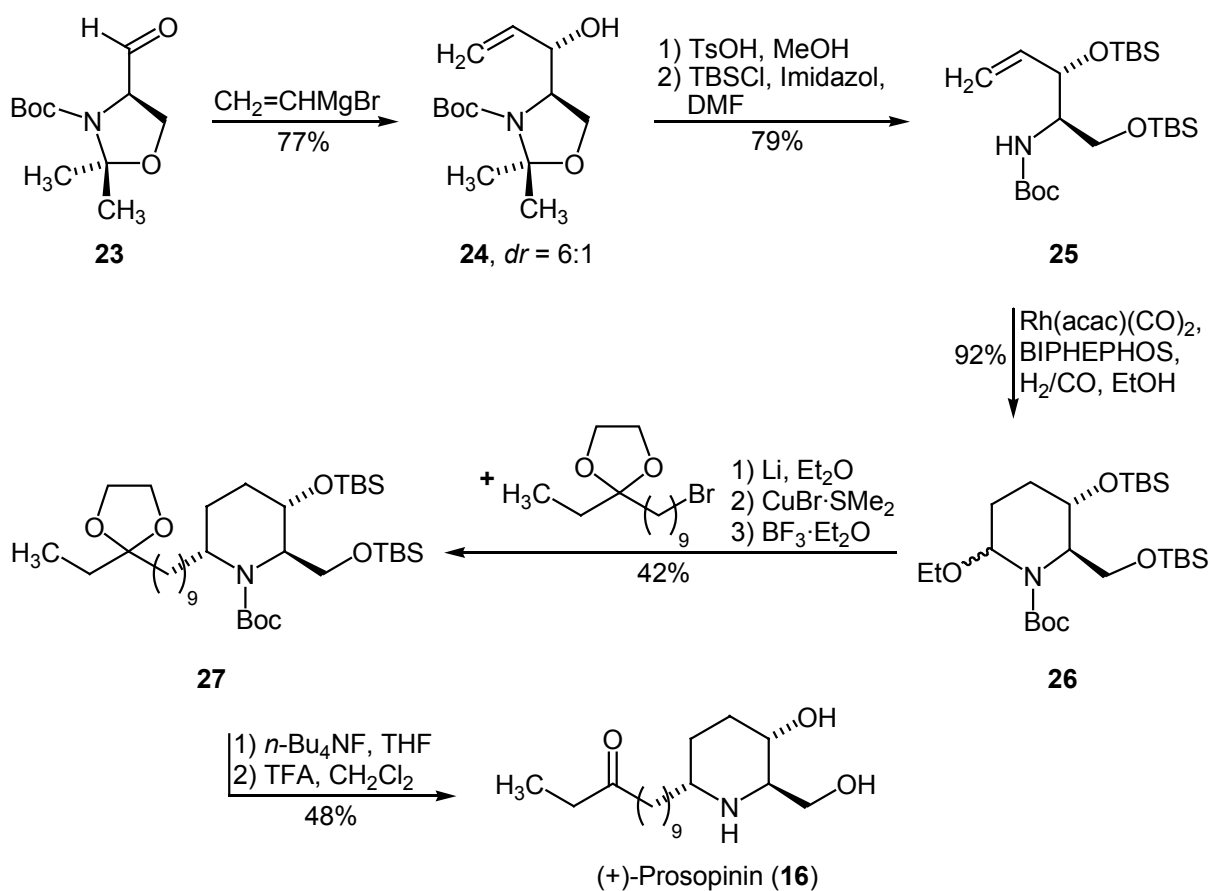


Abb. 8: Synthese von (+)-Prosopinin nach *Ojima et al.*²⁰

Ojima et al. beschreiben eine konvergente Totalsynthese von (+)-Prosopinin, die den chiralen Baustein *Garner's Aldehyd*²¹ **23** als einzige Chiralitätsquelle nutzt (**Abb. 8**).²⁰ Stereoselektive Addition von Vinylmagnesiumbromid führt zu einer chromatographisch trennbaren Mischung von **24** und seinem Diastereomer. Eine Schutzgruppentransformation ergibt den silylgeschützten Allylalkohol **25**, der durch eine Rhodium-katalysierte, intramolekulare Hydrocarbonylierung mit Kohlenmonoxid und Wasserstoff cyclisiert wird.²² Der langkettige, oxo-funktionalisierte Substituent wird dann durch BF_3 -vermittelte, stereoselektive Addition eines Alkyl-Kupfer(I)-reagenzes an das 5,6-*trans*-2-Ethoxypiperidine **26** eingeführt. Nach

Entfernung aller Schutzgruppen von **27** mit TBAF und TFA kann (+)-Prosopinin (**16**) schließlich in einer Ausbeute von 11% über 7 Stufen erhalten werden.

Eine auxiliargesteuerte asymmetrische Synthese von (+)-Deoxoprosopinin aus dem enantiomerenreinen 1-Acyl-4-methoxypyridiniumsalz **28** wurde von *Comins et al.* vorgestellt.²³ Allgemein führt die stereoselektive Addition von *Grignard*- und anderen Reagenzien an **28** zu 2,3-Dihydropyridonen, die bereits in einer Vielzahl asymmetrischer Heterocyclensynthesen eingesetzt wurden.²⁴ Im hier beschriebenen Fall wird durch die stereoselektive Addition eines Cyanocuprats (*de* = 87%), Isolierung eines Diastereomers durch Kristallisation und Entfernung des Auxiliars das 2-Benzoyloxymethyl-2,3-dihydropyridon **29** erhalten (**Abb. 9**). Der Schutz des Amins als Phenylcarbamat und eine diastereoselektive Acetoxylierung (*de* = 98%) liefern **30**. Nach Debenzylierung und Erzeugung des bicyclischen Carbamats **31** wird die Carbonylgruppe reduziert und acetyliert. Die *Lewis*-Säure-vermittelte Addition eines Allylsilans an **32** über ein *in situ* mit BF₃ erzeugtes Acyliminiumion und anschließende katalytische Reduktion des entstehenden Diens zu **33** erfolgt unter vollständiger Steuerung der Stereoselektivität durch das bicyclische Substrat. Basische Abspaltung der Schutzgruppen führt schließlich zum (+)-Deoxoprosopinin (**18**).

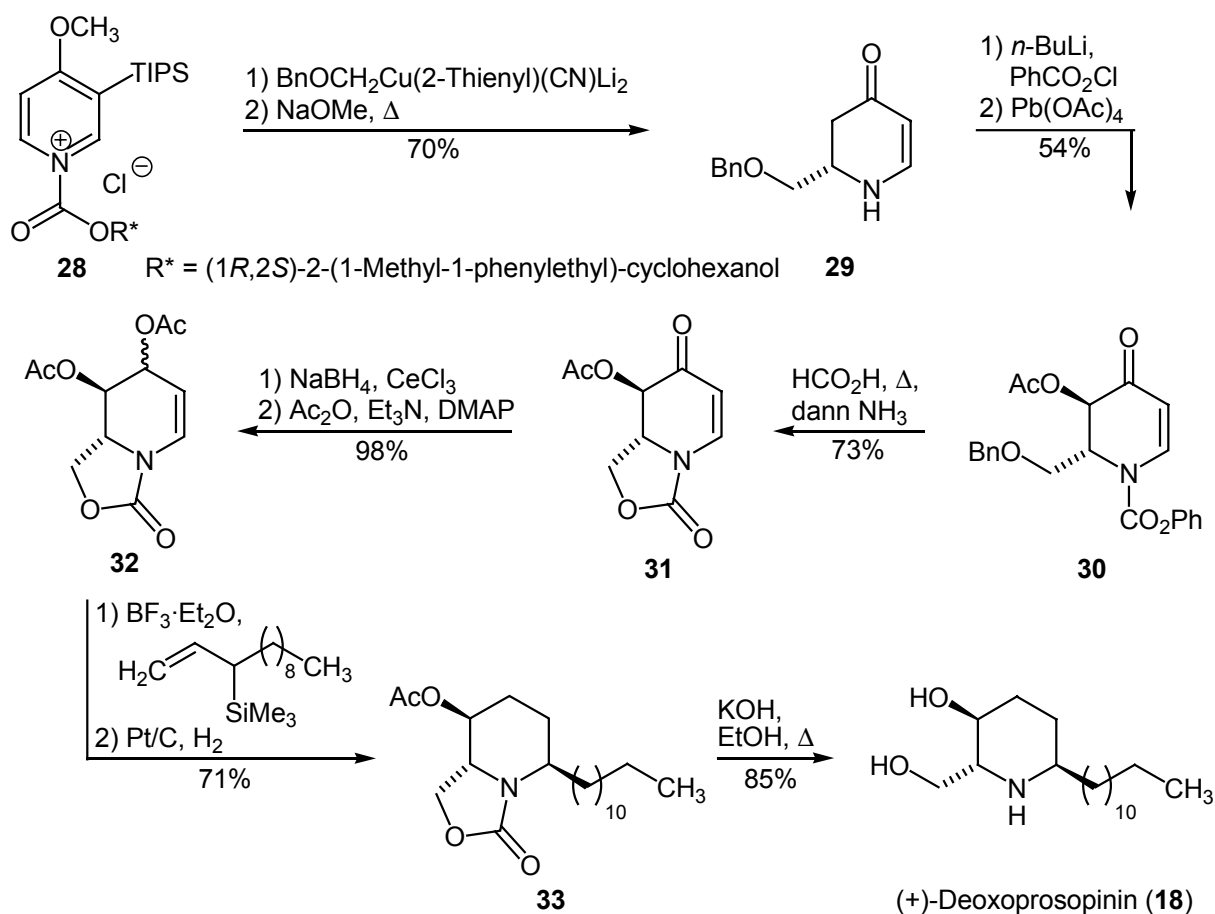


Abb. 9: Auxiliargesteuerte Synthese von (+)-Deoxoprosopinin nach *Comins et al.*²³

Eine chemoenzymatische Synthese von *Toyooka et al.* nutzt den neuartigen, chiralen 2-Piperidon-Baustein **35** zur Synthese von verschiedenen *Prosopis*- und *Cassia*-Alkaloiden (**Abb. 10**).²⁵

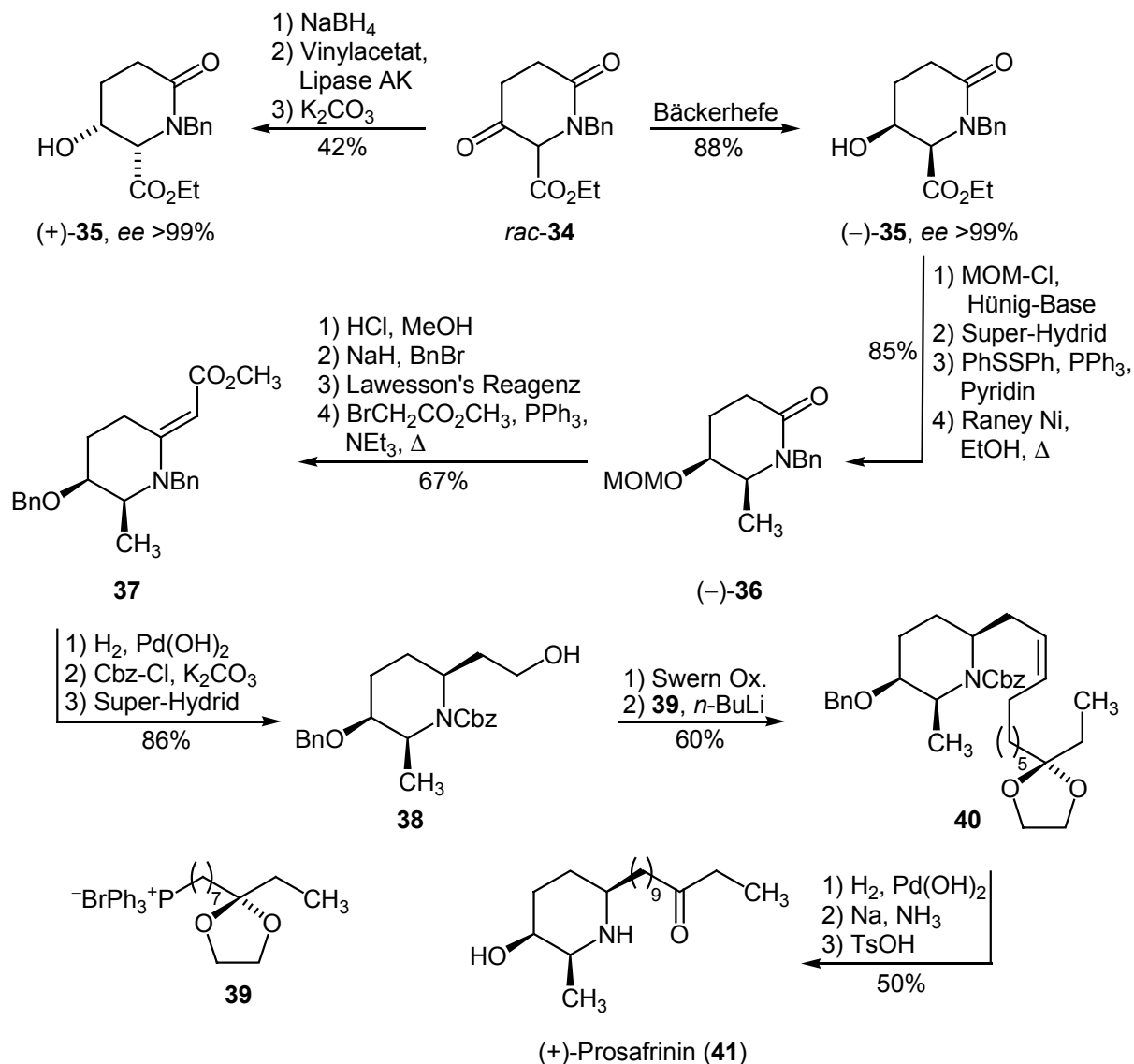


Abb. 10: Chemoenzymatische Synthese von (+)-Prosafirin nach *Toyooka et al.*.²⁵

(-)-**35** ist durch Reduktion des  -Ketoesters **34** mit Bäckerhefe in enantiomerenreiner Form und in 88% chemischer Ausbeute zugänglich. Auch das andere Enantiomer (+)-**35** kann aus **34** mittels einer enzymatischen, kinetischen Racematspaltung durch Reduktion mit NaBH₄ und Lipase-vermittelte Acylierung erhalten werden. Zur Synthese von (+)-Prosafirin wird (-)-**35** als Methoxymethylether gesch tzt, die Esterfunktion reduziert und zu (-)-**36** deoxygeniert. Nach einer einer Schutzgruppenoperation wird das Lactam in ein Thiolactam überführt und nach *Eschenmoser*²⁶ über ein Sulfid zu **37** olefiniert. Diastereoselektive Reduktion der Doppelbindung und Reduktion des Esters führt zum Alkohol **38**, der nach einer

Swern-Oxidation mit dem Wittig-Reagenz **39** zu **40** olefiniert wird. Nach Hydrierung des Olefins und Entfernung aller Schutzgruppen wird (+)-Prosafrinin (**41**) in 17 Schritten und 13% Gesamtausbeute erhalten.

Dieses Verfahren konnte auch zu einem enantioselektiven Zugang zu 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-olen ausgebaut werden.²⁷ Dazu wird (-)-**36** zum Methylcarbammat umgeschützt und in das Vinyltriflat **42** überführt (Abb. 11). Palladium-katalysierte Carbonylierung nach *Cacchi et al.*²⁸ ergibt den *Michael*-Akzeptor **43**, an den ein Vinylcuprat stereoselektiv addiert werden kann. Aus dem *N,O*-geschützten trisubstituierten Piperidin-3-ol **44** kann nach weiteren Umsetzungen das cytotoxische Decahydrochinolin-Alkaloid (-)-Lepadin B (**45**) dargestellt werden.

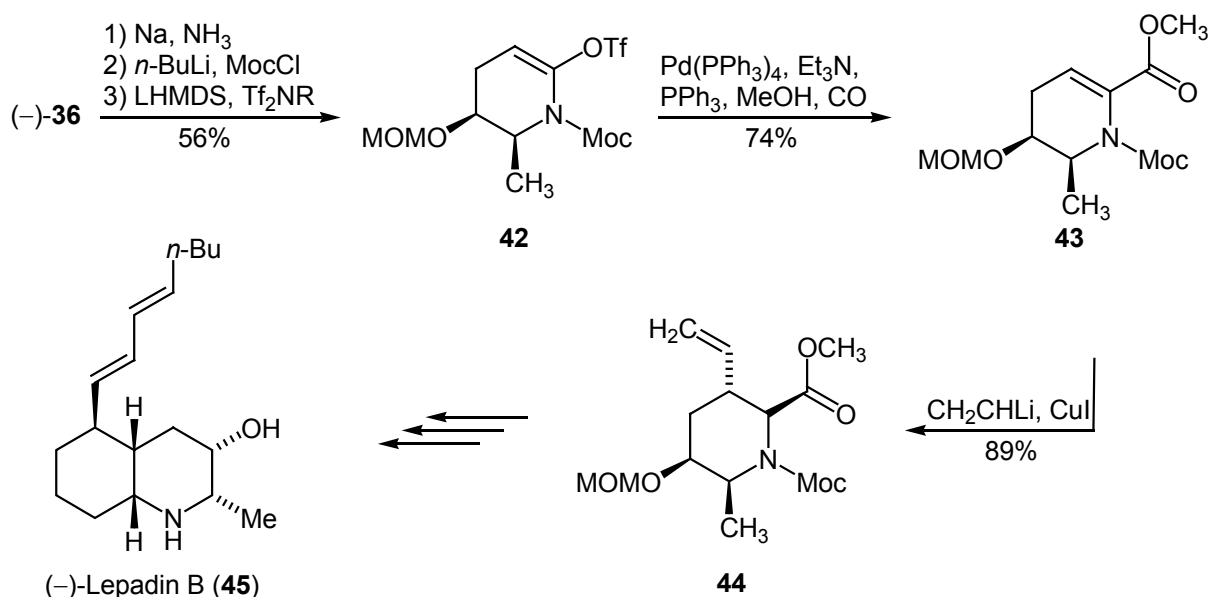


Abb. 11: Darstellung des 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-ols **44** nach Toyooka *et al.*²⁷

Chavan et al. führen in ihrer Synthese von (+)-Deoxoprosophyllin die Chiralitätsinformation durch asymmetrische Katalyse ein.²⁹ Ausgehend von *cis*-2-Buten-1,4-diol (**46**) wird der ungesättigte Ester **47** erzeugt (Abb. 12). Eine asymmetrische Dihydroxylierung nach *Sharpless*³⁰ mit AD-Mix- α und eine *in situ* Cyclisierung führen zum Hydroxylacton **48**, das mit einem Enantiomerenüberschuss von 93% erhalten wird. Die Alkoholfunktion wird über das Azid in das Cbz-geschützte Amin **49** überführt. Durch Addition eines lithiierten Phenylsulfons kann das Lacton geöffnet und der langkettige aliphatische Rest eingeführt werden. Nach der Entschwefelung von **50** wird ein linearer Vorläufer des Piperidins erhalten. Eine katalytische Hydrierung führt zur Abspaltung aller Schutzgruppen und zum Ringschluss durch reduktive Aminierung. (+)-Deoxoprosophyllin (**51**) kann auf diesem Weg in 39%

Ausbeute über 8 Stufen aus **47** erzeugt werden.

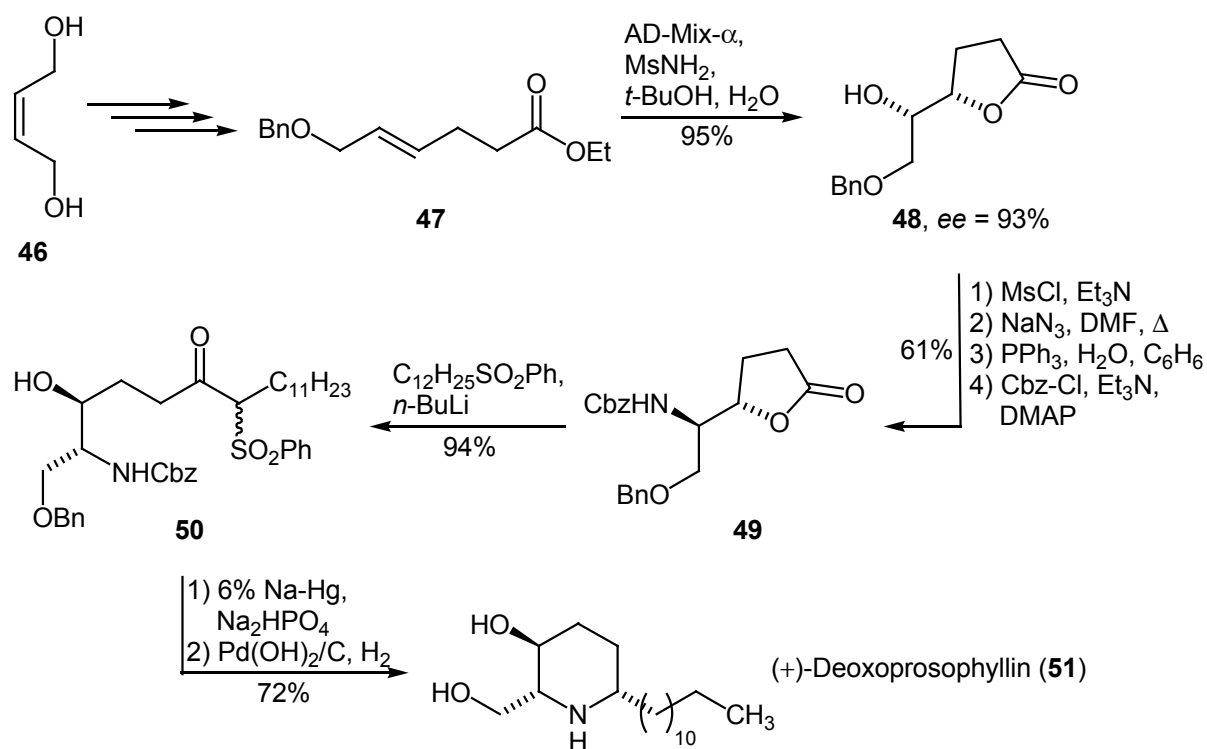


Abb. 12: Asymmetrische Dihydroxylierung in der Synthese von (+)-Deoxoprosophyllin nach Chavan *et al.*²⁹

1.2 Chirale Azetidine: Vorkommen, Verwendung und Synthese

1.2.1 Azetidine: Natur- und Wirkstoffe

Viergliedrige cyclische Amine - die Azetidine - sind eine ungewöhnliche Substanzklasse, für deren natürliches Vorkommen es nur wenige Beispiele gibt.³¹ Der erste Beleg für das Vorkommen der Azetidinstruktur in der Natur war die Entdeckung der (*S*)-Azetidin-2-carbonsäure (*L*-Aze, **52**). Diese α -Aminosäure wurde von *Fowden* aus Maiglöckchen (*Convallaria majalis*) isoliert und wirkt auf Pflanzen wachstumshemmend.³² *L*-Aze und substituierte Analoga finden sich auch als Strukturelement in anderen, meist biologisch aktiven Naturstoffen, wie der aus Hopfen (*Hordeum vulgare*) isolierten Mugineinsäure (**53a**) und der 3-*epi*-Hydroxymugineinsäure (**53b**) oder dem aus *Nicotiana tabacum* stammenden Nicotianamin (**53c**).³³ Diese Phytosiderophoren fördern die Eisenaufnahme und den Eisentransport während der Chlorophyllbiosynthese. Aus Kulturen von *Streptomyces cacaoi* var. *asoensis* konnten die antifungalen Nucleosidantibiotica Polyoxin A, F, H und K (**54**) isoliert werden, die eine Azetidin-2-carbonsäure mit exocyclischer Doppelbindung enthalten.³⁴ Die Dicarbonsäure (+)-Monascuminsäure (**55**) wurde aus, mit *Monascus pilosus* fermentiertem, Reis isoliert (**Abb. 13**).³⁵

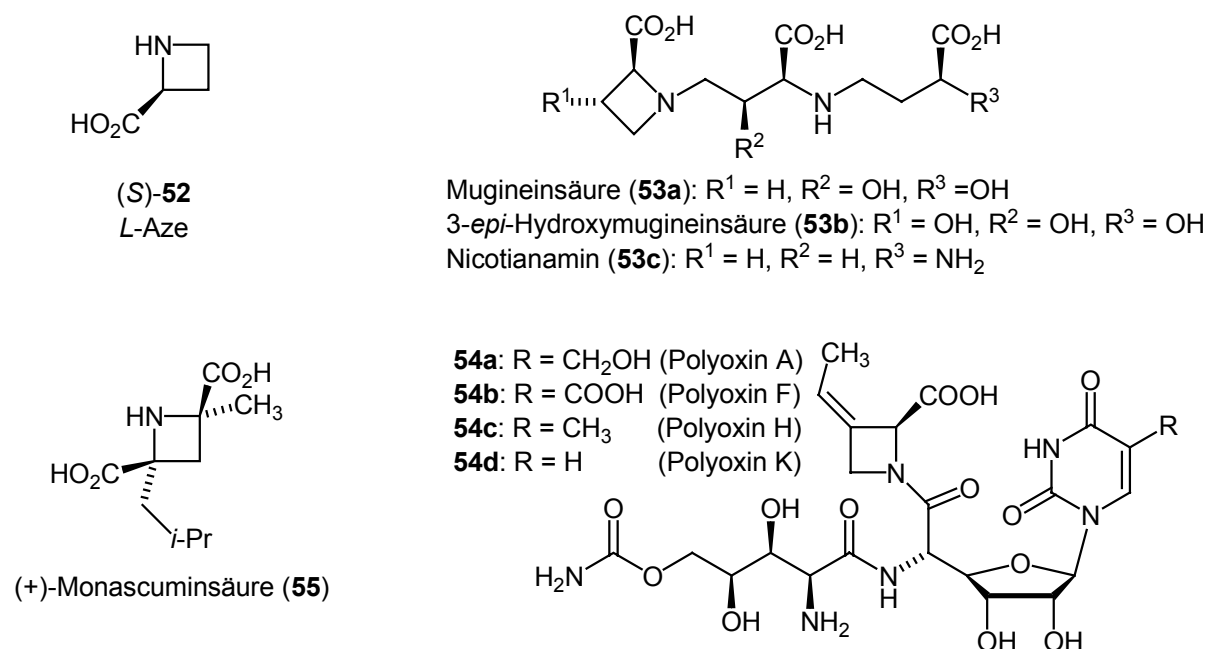


Abb. 13: Natürlich vorkommende Azetidin-2-carbonsäuren.

Weitere Naturstoffe, die den Azetidincyclus als Strukturmotiv enthalten, sind die von

Kobayashi³⁶ aus dem Meeresschwamm *Penares Sp.* isolierten Penaresidine A (**56a**) und B (**56b**), die eine ATPase aktivierende Wirkung haben, sowie der strukturell verwandte Proteinkinase C Inhibitor Penazetidin A (**56c**) aus *Penares sollasi*.³⁷ Gelsemoxonin (**57**) wurde aus der traditionellen japanischen Heilpflanze *Gelsemium elegans* isoliert.³⁸ Die antifungalen und cytotoxischen Vioprolide A (**58a**) und C (**58b**) konnten aus *Cystobacter violaceus* Cb vi35 gewonnen werden (**Abb. 14**).³⁹

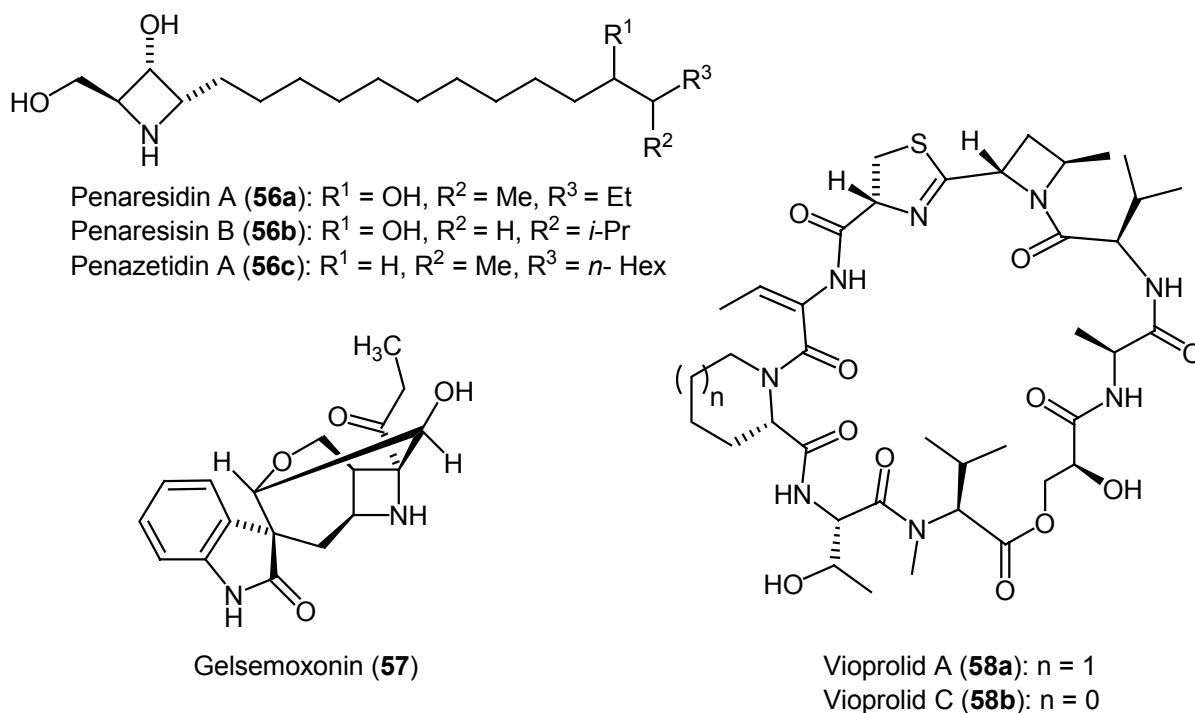


Abb. 14: Weitere Naturstoffe mit einem Azetidinring als Strukturelement.

Obwohl die Zahl der natürlich vorkommenden Azetidine begrenzt zu sein scheint, sind synthetische Azetidine von zunehmender pharmakologischer und auch agrochemischer Bedeutung. Dies zeigt die steigende Zahl der Veröffentlichungen und Patentierungen von neuen, biologisch aktiven Azetidinen, insbesondere für medizinische Anwendungen.^{31c,40,41} Die bekanntesten Beispiele hierfür sind der bereits auf dem Markt befindliche, neuartige Thrombininhibitor Melagatran⁴² (**59**) (Astra Zeneca) und das nicht-opioide Analgetikum ABT-594 (**60**) (Abbott),⁴³ das ausgehend vom Naturstoff Epibatidin (**61**) entwickelt wurde (**Abb. 15**). Epibatidin kommt im südamerikanischen Frosch *Epipedobates Tricolor* vor und zeigt eine um den Faktor 200 stärkere analgetische Wirkung als Morphin, ist aber toxisch.⁴⁴ Der nicht-toxische Nikotin-Acetylcholinrezeptormodulator ABT-594 hat vergleichbare schmerzstillende Eigenschaften und wurde bereits in klinischen Studien untersucht. Eine begrenzte gastrointestinale Verträglichkeit verhinderte bisher jedoch die Markteinführung. Darüber hinaus wurden enantiomerenreine Azetidine auch erfolgreich als Liganden in

asymmetrischen Katalysen wie Reduktionen,⁴⁵ Diethylzink-Additionen,⁴⁶ Cyloadditionen⁴⁷ und Cyclopropanierungen⁴⁸ eingesetzt.

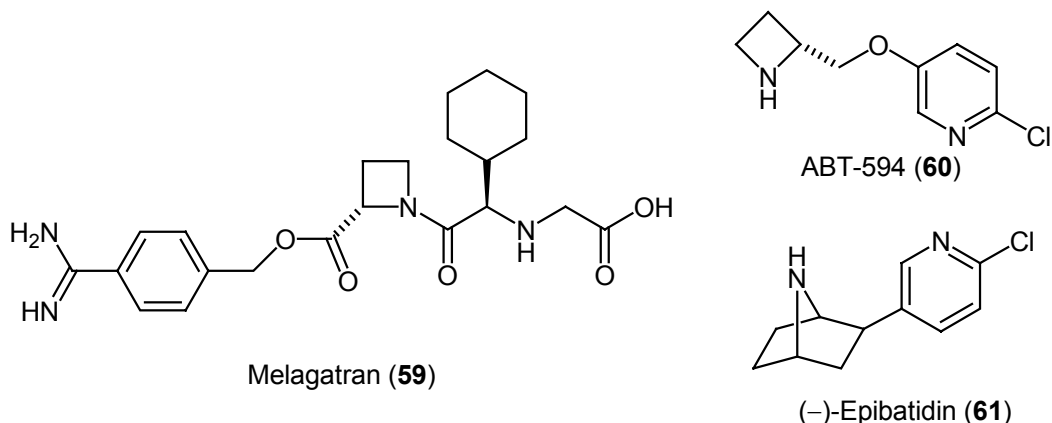


Abb. 15: Melagatran und ABT-594, bedeutende Wirkstoffe mit Azetidinstruktur.

Eine Sonderstellung unter den viergliedrigen Azacyclen nehmen Azetidin-2-one ein, die meist als β -Lactame bezeichnet werden. Insbesondere bicyclische β -Lactame sind wegen ihrer antibiotischen Wirkung seit der Entdeckung des Penicillins (**62**) durch *Fleming* ausgiebig untersucht worden (**Abb. 16**).^{49,50} In den letzten Jahren wurden zudem monocyclische β -Lactam-Wirkstoffe wie das antibakterielle Aztreonam (**63**) oder das den Cholesterinspiegel senkende Ezetimibe (**64**) entdeckt.⁵¹ Die gespannte Amidstruktur bestimmt die Reaktivität und die Synthese von β -Lactamen, die in Übersichtsartikeln und Monographien häufig getrennt von den übrigen aliphatischen Vierring-Azacyclen diskutiert werden. Statt einer ausführlichen Diskussion an dieser Stelle, die über den Rahmen dieser Arbeit hinaus ginge, wird auf diese Veröffentlichungen verwiesen.^{50,52,53}

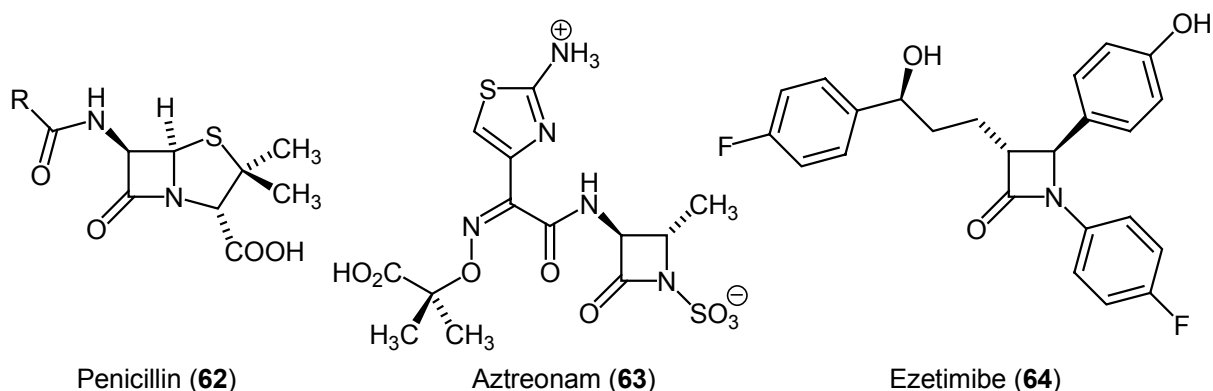


Abb. 16: β -Lactam-Wirkstoffe.

1.2.2 Asymmetrische Synthese von Azetidinen

Die asymmetrische Synthese der Azetidine ist verglichen mit anderen gesättigten *N*-Heterocyclen nur in einem begrenzten Rahmen untersucht worden. Angesichts der relativ geringen Anzahl an Naturstoffen mit Azetidingerüst in Relation zu der großen Masse an bekannten Pyrrolidin- und Piperidin-Alkaloiden verwundert dies nicht. Den kleineren, dreigliedrigen Aziridinen wurde ebenfalls ein hohes Maß an Aufmerksamkeit gewidmet, als sie durch ihre Ringöffnungsreaktionen zu wichtigen Bausteinen der organischen Synthese wurden und effektive asymmetrische Methoden zu Ihrer Herstellung zur Verfügung standen.⁵⁴ Ein weiterer limitierender Faktor für Fortschritte in der asymmetrischen Synthese von Azetidinen ist sicherlich auch ihre hohe Ringspannung. Die Azetidine haben in einer homologen Reihe der Azacyclen die geringste Neigung zur Cyclisierung ($5 > 3 > 6 > 4 \approx 7$).⁵⁵ Die jüngsten, vielversprechenden Anwendungen von enantiomerenreinen Azetidinen in Medizin, Pflanzenschutz und asymmetrischer Katalyse zeigen jedoch den Bedarf an effektiven und vielseitigen Methoden für ihre Darstellung.

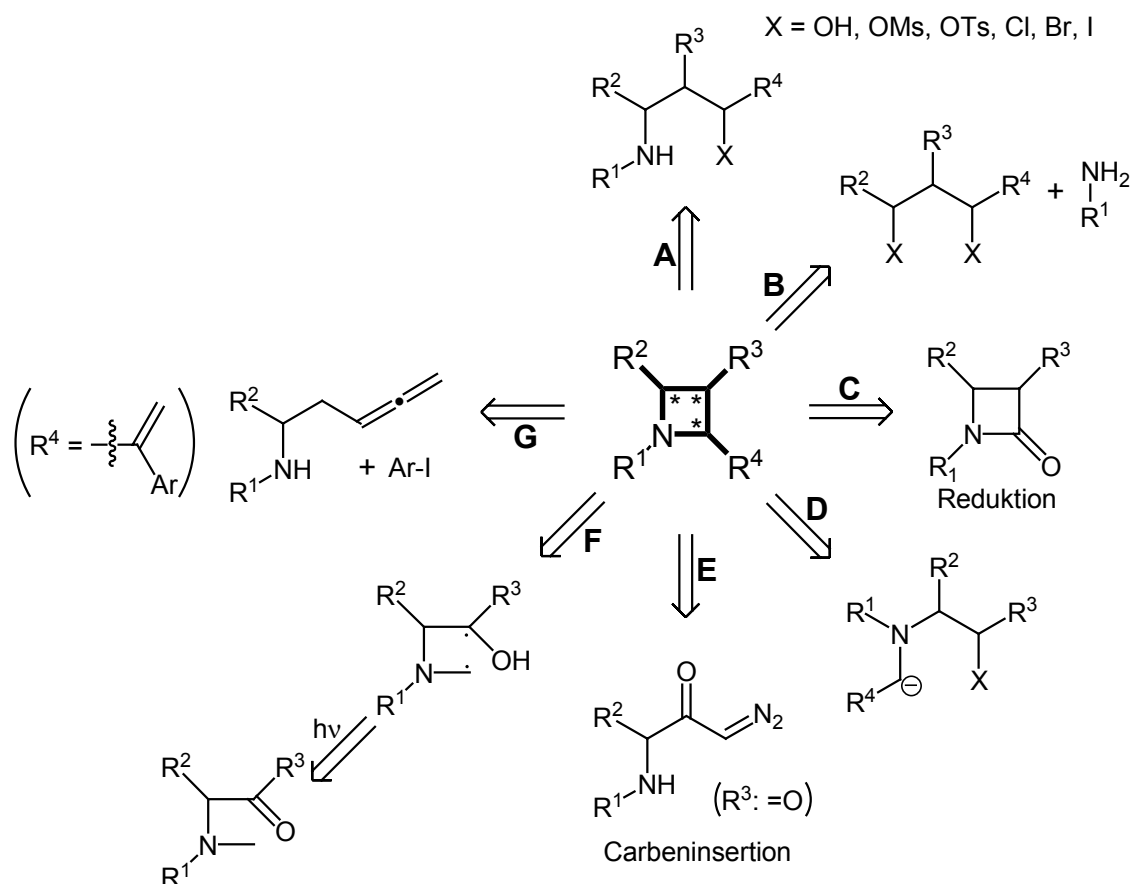


Abb. 17: Retrosynthetische Darstellung der bedeutensten Synthesestrategien.

Die wichtigsten Synthesestrategien zum Aufbau von enantiomerenreinen Azetidinen sind in

Abb. 17 in Form einer retrosynthetischen Analyse zusammengefasst:^{31a} die intramolekulare *N*-Alkylierung (**A**), eine doppelte *N*-Alkylierung eines primären Amins mit 1,3-*bis*-Elektrophilen (**B**), die Reduktion von β -Lactamen (**C**), die intramolekulare *C*-Alkylierung (**D**), die *NH*-Carbeninsertion von Diazoketonen (**E**), die photochemische Cyclisierung (**F**) und die intramolekulare Aminierung von Allenen (**G**).

Nach Strategie **A** werden 1,3-Aminoalkohole als lineare Vorläufer mit etablierter Stereochemie dargestellt und nach Überführung des Alkohols in eine gute Abgangsgruppe durch intramolekulare, nucleophile Substitution cyclisiert.⁵⁶ Dieser vielseitige Ansatz wurde beispielsweise schon mehrfach in Totalsynthesen von Penaresidin A (**56a**) und B (**56b**) angewendet.⁵⁷ Auch *Hanessian et al.* verfolgten diese Strategie in einer asymmetrischen Synthese von 3-substituierten Azetidin-2-carbonsäuren, in der *Oppolzers* Sultam-Auxiliar zur Kontrolle der Stereochemie genutzt wird.⁵⁸ Dabei werden Allylbromide mit Zink an das Glyoxylsäure-*O*-benzyloxim-Derivat **65** des *Oppolzer*-Sultams addiert (**Abb. 18**).

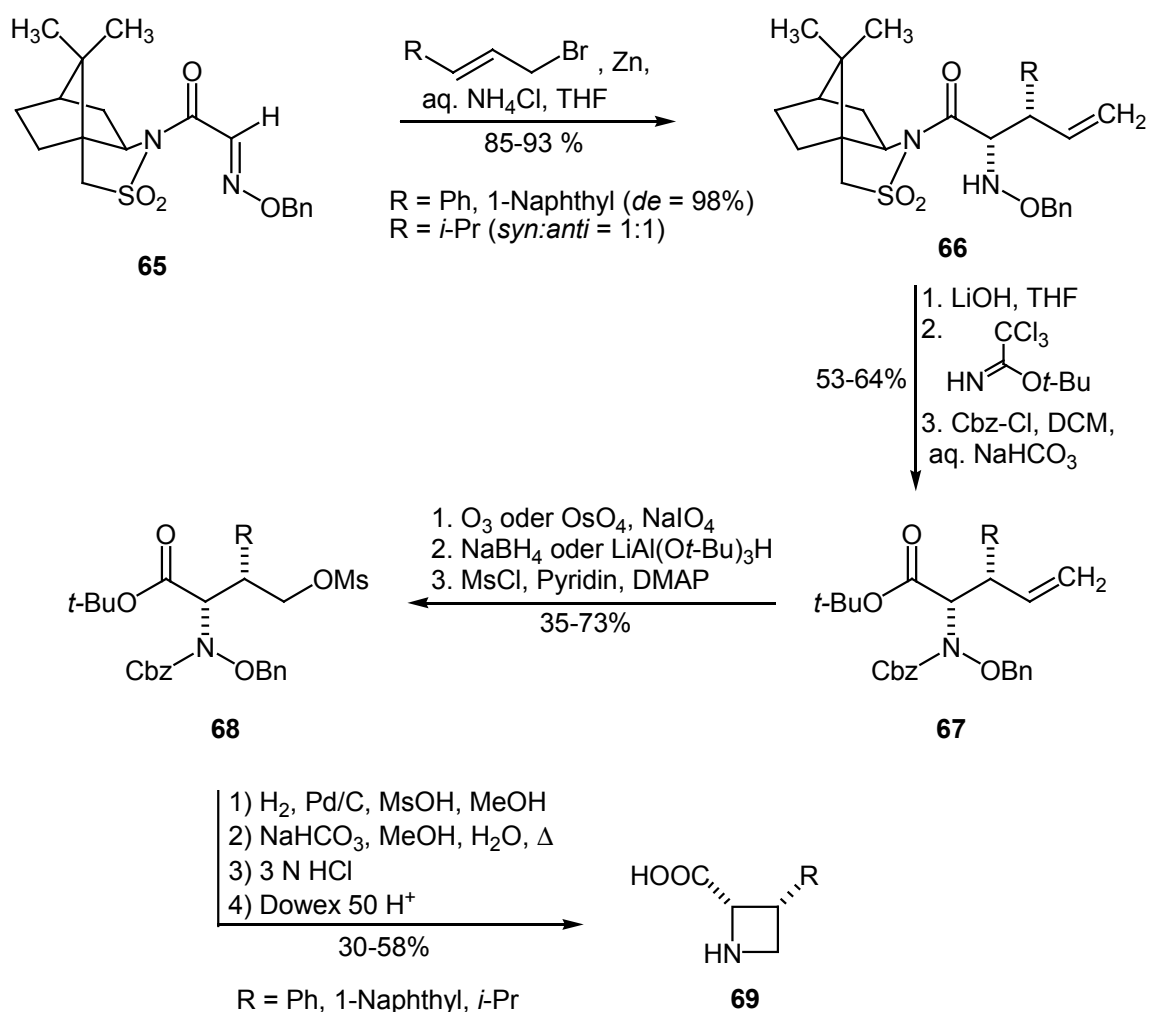


Abb. 18: Asymmetrische Synthese der 3-substituierten Azetidin-2-carbonsäuren **69** nach *Hanessian et al.*⁵⁸

Mit aromatischen Substituenten werden die Allylglycin-Derivate **66** als *syn*-Diastereomer erhalten, während für *iso*-Propyl keine *syn/anti*-Selektivität zu beobachten ist. Die Diastereomere können im Laufe der Synthese jedoch chromatographisch getrennt werden. Das Auxiliar wird durch Verseifen mit Lithiumhydroxid entfernt und **67** durch Veresterung und Cbz-Schätzung erzeugt. Nach Spaltung der Doppelbindung zum Alkohol und Mesylierung wird der geschützte 1,3-Aminoalkohol **68** erhalten, der nach hydrogenolytischer Freisetzung des Amins zum Azetidin cyclisiert. Im Anschluss an eine saure Spaltung des Esters können die enantiomerenreinen, cyclischen Aminosäuren **69** durch Ionenausterschromatographie isoliert werden.

Aus 1,3-Diolen bzw. 1,3-*bis*-Elektrophilen und einem primären Amin (Strategie **B**, **Abb. 17**) sind Azetidine durch eine zweifache *N*-Alkylierung zugänglich. Dieses Verfahren wurde insbesondere zur Darstellung von C₂-symmetrischen, enantiomerenreinen Azetidinen eingesetzt.⁵⁹

Angesichts der vielen Verfahren zur Darstellung von β -Lactamen bietet sich natürlich die Reduktion von β -Lactamen zu Azetidinen an (Strategie **C**, **Abb. 17**). Die Reduktion ist allerdings infolge der hohen Ringspannung nicht unproblematisch und es kommt häufig zu einer Ringöffnung.⁶⁰ Dennoch konnte dieses Verfahren von *Holladay et al.* erfolgreich zur Synthese des Analgetikums ABT-594 (**60**) angewendet werden (**Abb. 19**).⁴³

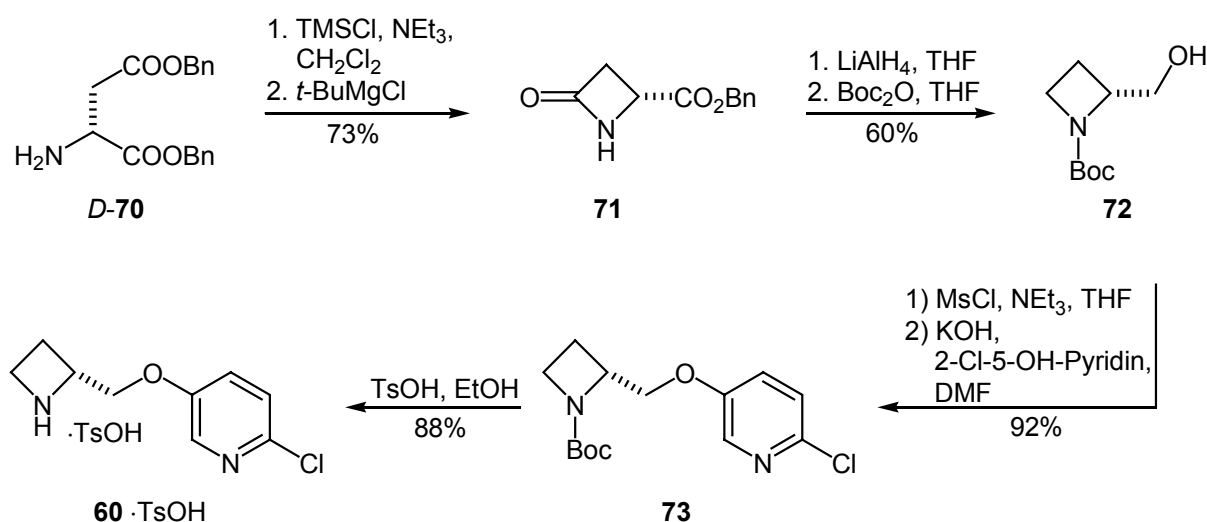


Abb. 19: Synthese von ABT-594 (**60**) aus *D*-Asparaginsäuredibenzylester.⁶¹

Das Lactam **71** kann durch Cyclisierung von *D*-Asparaginsäuredibenzylether (**70**) erzeugt und mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol **72** reduziert werden. Durch Substitution mit

einem Chloropyridin zum Pyridylether **73** ist **60** auf diese Weise im Kilogrammmaßstab zugänglich.⁶¹

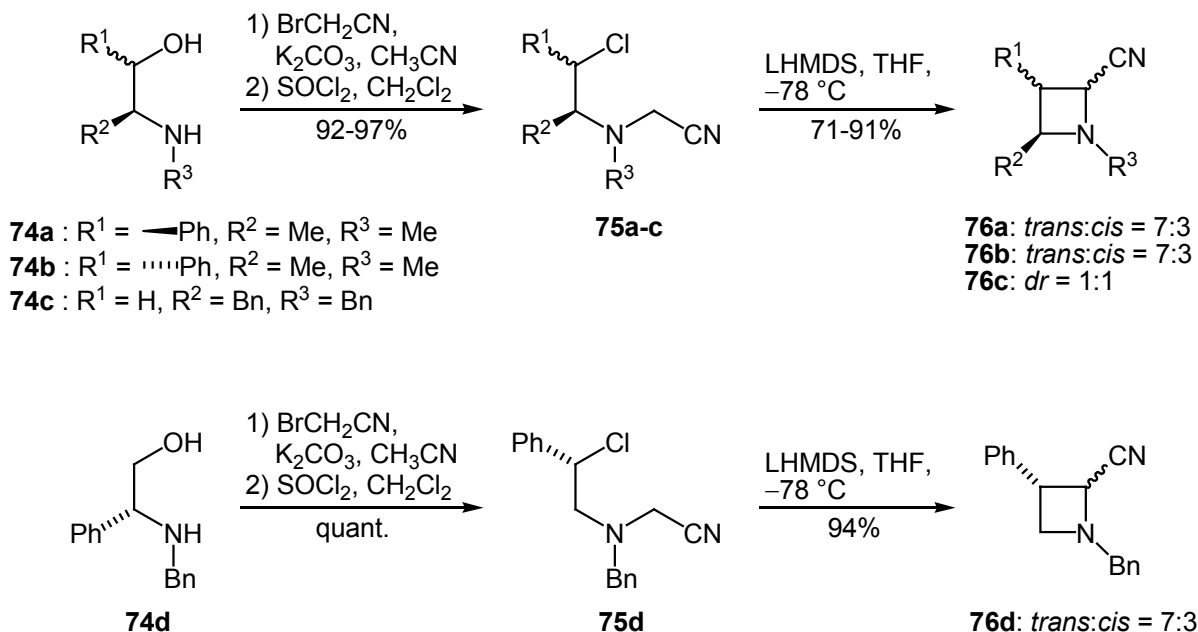


Abb. 20: Azetidine durch intramolekulare C-Alkylierung nach *Couty et al.*⁶²

Die Cyclisierung durch intramolekulare C-Alkylierung (Strategie **D**, **Abb. 17**) wurde von *Couty et al.* ausgiebig untersucht.⁶² Die enantiomerenreinen 1,2-Aminoalkohole (*R,S*)-Ephedrin (**74a**), (*S,S*)-Pseudoephedrin (**74b**), (*S*)-*N*-Benzyl-phenylalaninol (**74c**) und (*R*)-*N*-Benzyl-phenylglycinol (**74d**) werden mit Bromacetonitril *N*-cyanomethyliert und der Alkohol in das Chlorid **75** überführt (**Abb. 20**). Im Fall des Phenylglycinols **74d** kommt es dabei zu einer Umlagerung des Phenylsubstituenten zu **75d**. Mit LHMDS erfolgt dann eine Deprotonierung der α -Aminonitrile **75a-d** und intramolekulare Alkylierung zu einem Diastereomergemisch der 2-Cyanoazetidine **76a-d**, das sich in allen Fällen chromatographisch trennen lässt.

Der Nitrilsubstituent der 2-Cyanoazetidine **76** kann in verschiedene andere funktionelle Gruppen transformiert werden. So wurde das Nitril zur Azetidin-2-carbonsäure hydrolysiert, zum Amin oder zum Alkohol reduziert oder durch *Grignard*-Addition in ein Keton überführt.⁶³ Neben Nitrilen können auch Ester und Phosphonate als elektronenziehende Gruppen zur Stabilisierung des Carbanions eingesetzt werden.⁶⁴

Die Darstellung von Azetidin-3-onen durch intramolekulare Carbeninsertion⁶⁵ ist eine effiziente Strategie zur Darstellung enantiomerenreiner Azetidine aus α -Aminosäuren (Strategie **E**, **Abb. 17**), die von *Seebach et al.* und *Hanessian et al.* entwickelt wurde.^{66,67} Aus

den α -Aminosäuren **77** werden mit Diazomethan zunächst die Diazoketone **78** erzeugt (**Abb. 21**). Der Azetidinring wird dann durch Rhodium-katalysierte Insertion eines Carbenoids in die *NH*-Bindung gebildet. Die Zersetzung von Diazoverbindungen zu den Azetidin-3-onen **79** ist auch mit Kupfer(II)acetylacetonat, Säuren oder photochemisch beschrieben worden.⁶⁸ Mit Silbersalzen hingegen kommt es bevorzugt zu einer *Wolff*-Umlagerung unter Bildung acyclischer β -Aminosäuren. Die äußerst empfindlichen Azetidin-3-one **79** lassen sich durch Reduktion zum 3-Hydroxyazetidin, *Grignard*-Addition oder Olefinierungsreaktionen vielseitig derivatisieren. Auf diese Weise lässt sich beispielsweise (*Z*)-(*S*)-Polyoximsäure (**81**) darstellen, indem das Azetidin **79a** aus *D*-Serin erzeugt und anschließend olefiniert wird. Mit einem *Wittig*-Reagenz kann (*Z*)-selektiv das ungesättigte Weinrebamid **80** dargestellt und dann in die (*S*)-(*Z*)-Polyoximsäure (**81**) überführt werden.

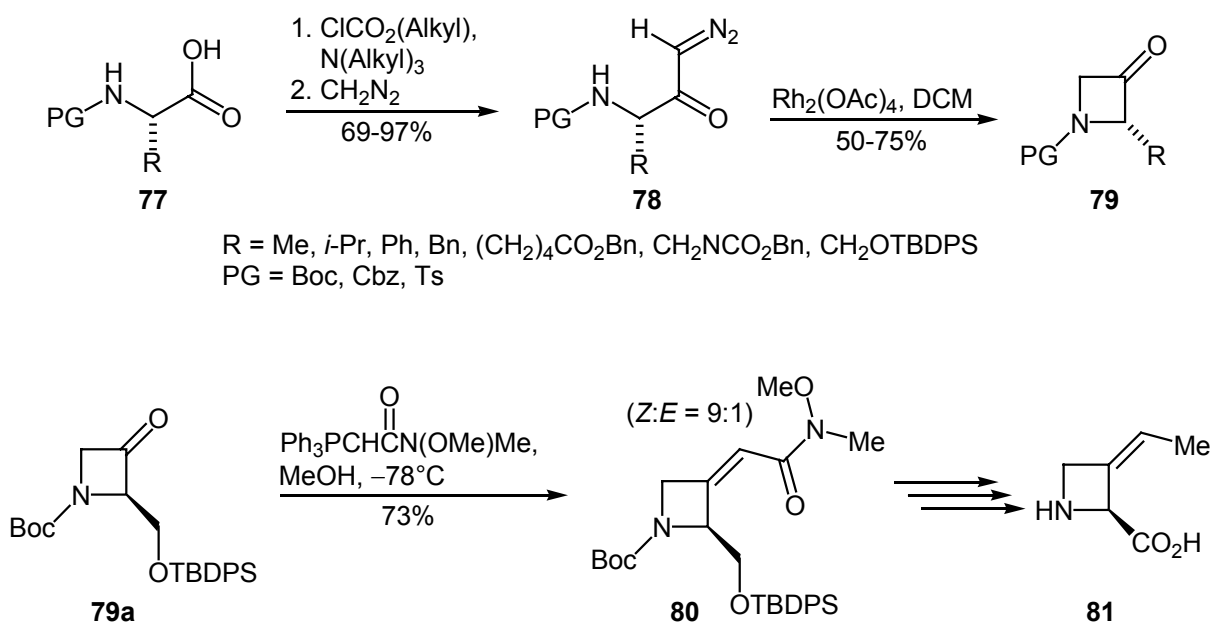


Abb. 21: Synthese der Azetidin-3-one **79** und von (*S*)-(*Z*)-Polyoximsäure (**81**) durch Carbeninsertion.^{66,67}

Der photochemische Ringschluss nach Strategie **F** in **Abb. 17** ist zur Darstellung einer enantiomerenreinen 3-Hydroxy-azetidin-2-carbonsäure genutzt worden. Dies ist bisher das einzige Beispiel für diese interessante Art der Cyclisierung, über das berichtet wurde.⁶⁹

Die asymmetrische Synthese von Azetidinen durch intramolekulare Aminierung von enantiomerenreinen β -Aminoallen (Strategie **G**, **Abb. 17**) zeigt die vielfältigen Möglichkeiten der Palladium-katalysierten Heteroanellierung ungesättigter Verbindungen und wurde zeitgleich von *Hiemstra et al.* und *Ibuka et al.* entwickelt.⁷⁰ In Anwesenheit von

Palladium(0) wird ein Aryl- oder Alkenylsubstituent an das Allen **82** addiert. Der vermutlich entstehende Allylpalladiumkomplex **83** wird dann intramolekular durch das nucleophile Amin angegriffen, wobei mit hoher Selektivität das 2,4-*cis*-substituierte Azetidin **84** entsteht (**Abb. 22**). Je nach Reaktionsbedingungen wird auch die Bildung eines Tetrahydropyridins als Nebenreaktion beobachtet.

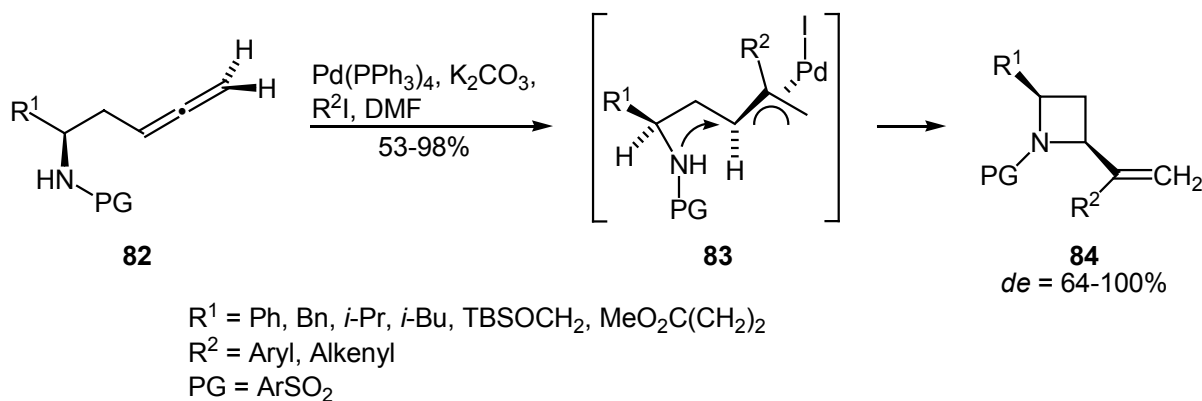


Abb. 22: Pd-katalysierte Cyclisierung von β -Aminoallen. ⁷⁰

Für weitere Methoden, auch zur Darstellung von achiralen Azetidinen, wird auf die entsprechenden Übersichtsartikel verwiesen. ³¹

1.3 Vorangegangene Arbeiten im Arbeitskreis Enders

Obwohl die Anzahl und die Leistungsfähigkeit von katalytischen Prozessen zur asymmetrischen Synthese von Aminen und aliphatischen Heterocyclen zunimmt, ⁷¹ bleibt der stöchiometrische Einsatz chiraler Auxiliare ein wichtiges Mittel zur enantioselektiven Darstellung dieser Verbindungen. Auxiliare tolerieren ein breites Spektrum an Substraten mit vielfältigen Funktionalitäten und führen in vielen Fällen zu ausgezeichneten Stereoselektivitäten. ^{24,72} Die Flexibilität und Leistungsfähigkeit der SAMP/RAMP-Hydrazone Methode konnte durch die asymmetrische Synthese einer Vielzahl von Naturstoffen und biologisch aktiven Verbindungen gezeigt werden. Während der letzten dreißig Jahre hat sich die Verwendung von SAMP/RAMP-Hydrasonen für die asymmetrische α -Alkylierung, Aldolreaktion, *Michael*-Reaktion und andere Reaktionen bewährt. ⁷³ Wohl am häufigsten wird die SAMP-Hydrazone Methode zur enantioselektiven α -Alkylierung von Carbonylverbindungen eingesetzt (**Abb. 23**). Durch Kondensation von Aldehyden **85** oder Ketonen mit SAMP entstehen SAMP-Hydrazone (**86**), die zum Aza-Enolat deprotoniert und mit einem Elektrophil abgefangen werden können. Die Spaltung der Hydrazone **87** führt zu den α -

chiralen Carbonylverbindungen **88**.

Enantiomerenangereicherte, α -verzweigte Amine **90** können durch diastereoselektive 1,2-Addition von Nucleophilen an die CN-Doppelbindung der SAMP-Hydrazone **86** und anschließende *N,N*-Spaltung der entstehenden Hydrazine **89** dargestellt werden.

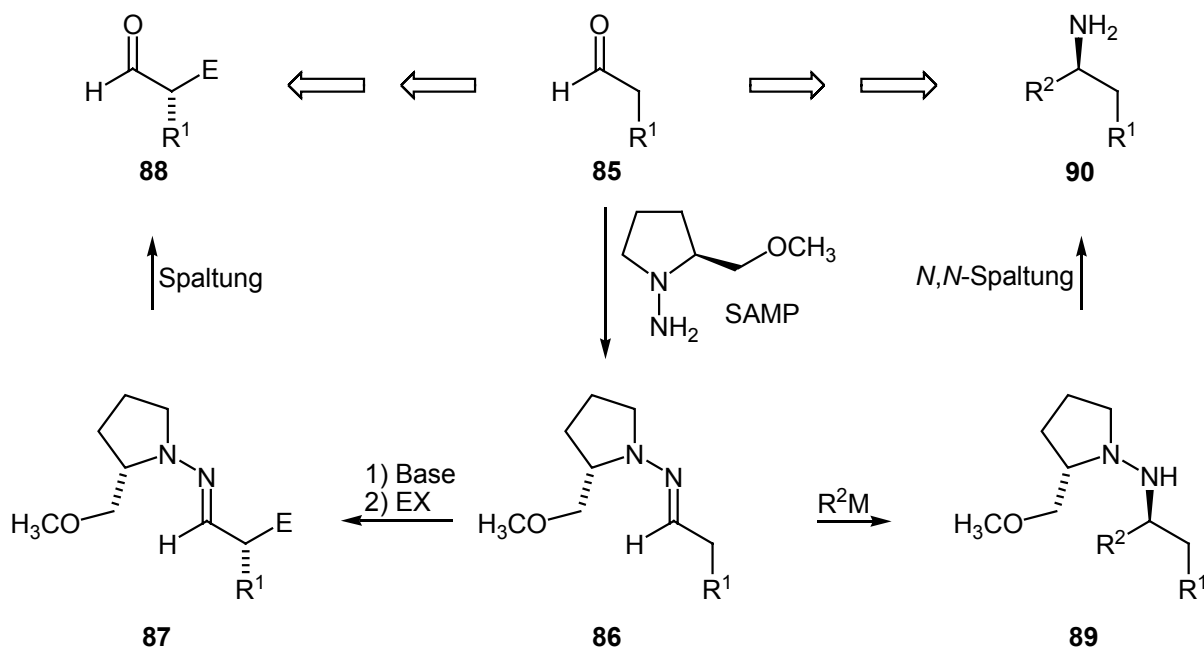


Abb. 23: α -Alkylierung und 1,2-Addition nach der SAMP-Hydrazone-Methode.

Besonders durch eine Kombination von α -Alkylierung, 1,2-Addition und einer anschließenden Cyclisierung konnte dieses Verfahren einen beachtlichen Beitrag zur Synthese unterschiedlichster *N*-Heterocyclen leisten. Ein aktueller Überblick über die asymmetrische Synthese von *N*-Heterocyclen mittels der SAMP/RAMP-Hydrazone-Methode ist kürzlich erschienen.⁷⁴

Auch die Synthese von Piperidin-3-olen aus SAMP-Hydrazonen wurde bereits untersucht. *U. Jegelka* konnte erstmals 2-substituierte Piperidin-3-ole ausgehend von SAMP-Hydrazonen erzeugen.⁷⁵ Das aus 2,2-Dimethyl-dioxan-4-on erzeugte SAMP-Hydrazone (*S*)-**91** wird mit 1,3-Dibrompropan α -alkyliert und ozonolytisch zu **92** gespalten (**Abb. 24**). Ein Azid kann anschließend als Aminvorläufer eingeführt und **93** durch reduktive Aminierung zum Piperidin **94** cyclisiert werden. Nach Spaltung der Acetonid-Schutzgruppe erhält man das Piperidin-3-ol **95**.

In Anlehnung an das Verfahren von *U. Jegelka* entwickelte *J. H. Kirchhoff* eine asymmetrische Synthese von (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinin (**100**) (**Abb. 25**).⁷⁶

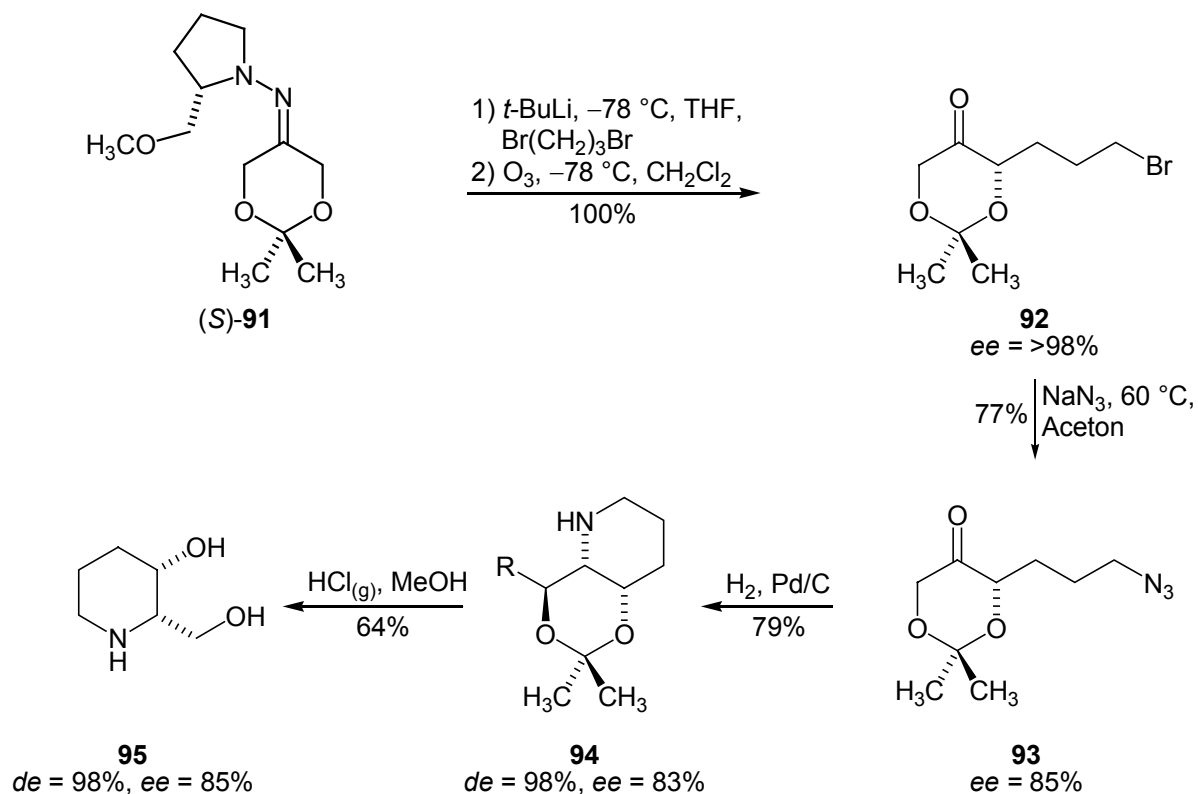


Abb. 24: Darstellung eines Piperidin-3-ols nach Jegelka.⁷⁵

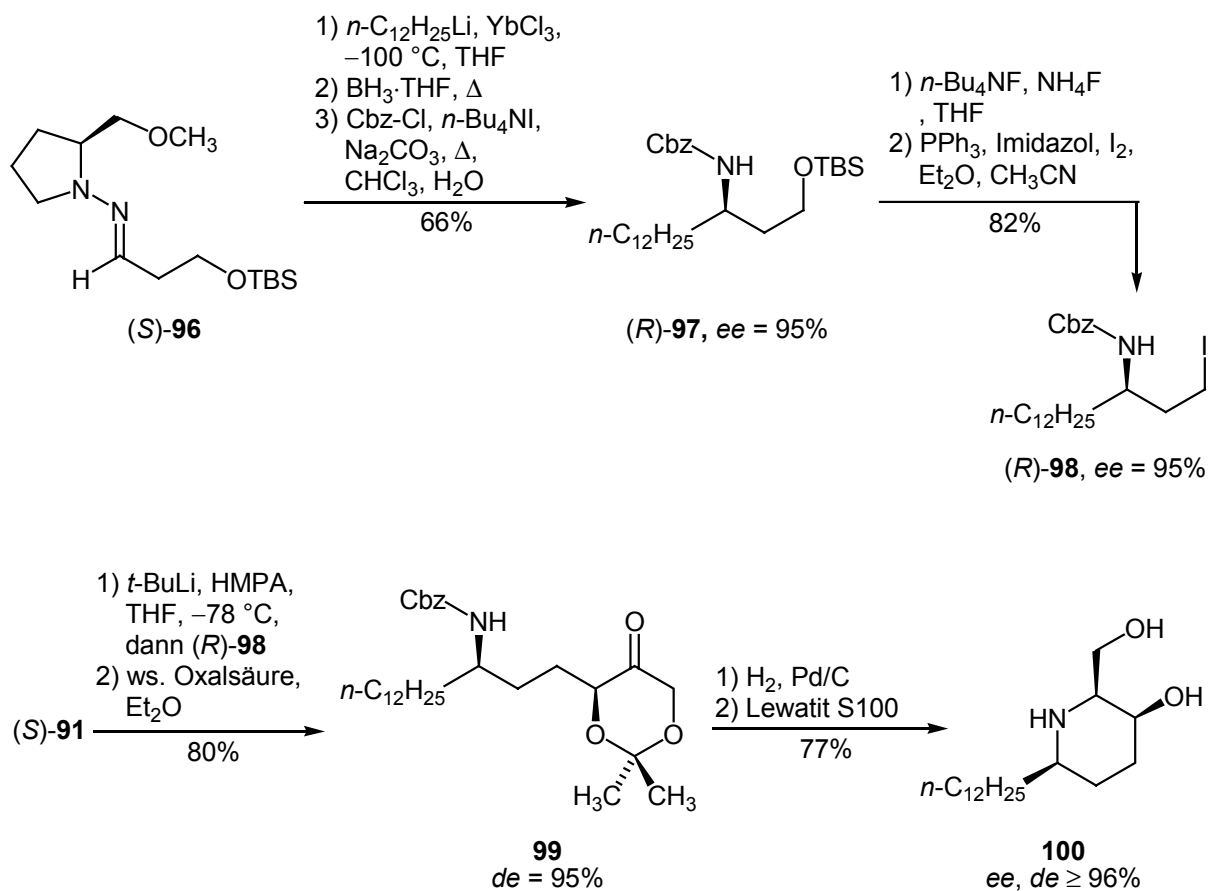


Abb. 25: Asymmetrische Synthese von (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinin (**100**) nach Kirchhoff.⁷⁶

Ein *in situ* generiertes Ytterbiumreagenz wird diastereoselektiv an das Hydrazon (*S*)-**96** addiert und das entstehende Hydrazin in das Cbz-geschützte Amin **97** überführt. Der Alkohol wird entschützt und iodiert. Das so erhaltene, enantiomerenangereicherte Elektrophil (*R*)-**98** wird anschließend an das Dioxanon-SAMP-Hydrazon (*S*)-**91** alkyltiert. Nach Abspaltung des Auxiliars mit wässriger Oxalsäure erhält man das Aminoketon **99** mit einem Diastereomerenüberschuss von 95%. Durch Hydrierung an Palladium kommt es in einer Dominoreaktion aus *N*-Entschützung, Cyclisierung und stereoselektiver Reduktion zur Bildung des Piperidinringes. Nach saurer Entfernung der Acetonidschutzgruppe kann (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinin (**100**) in ausgezeichneter Diastereo- und Enantiomerenreinheit isoliert werden (*de*, *ee* ≥ 96%).

Ein andere Strategie zur asymmetrischen Synthese von 2-substituierten Piperidin-3-olen aus SAMP-Hydrazonen wurde von *B. Nolte* entwickelt.⁷⁷ Das silylgeschützte Glykolaldehyd-Hydrazon (*S*)-**101** kann mit acetalgeschütztem β -Iodopropanal in mittlerer Ausbeute (42%) und guter Diastereoselektivität (*de* = 90%) alkyltiert werden (**Abb. 26**). Addition von Alkylolithiumreagenzien an **102** führt zum Hydrazin **103**, das nach chromatographischer Reinigung diastereomerenrein isoliert wird. Nach Abspaltung des Auxiliars und der Acetalschutzgruppe wird das entstehende, cyclische Imin gleich zum Piperidin-3-ol **104** reduziert.

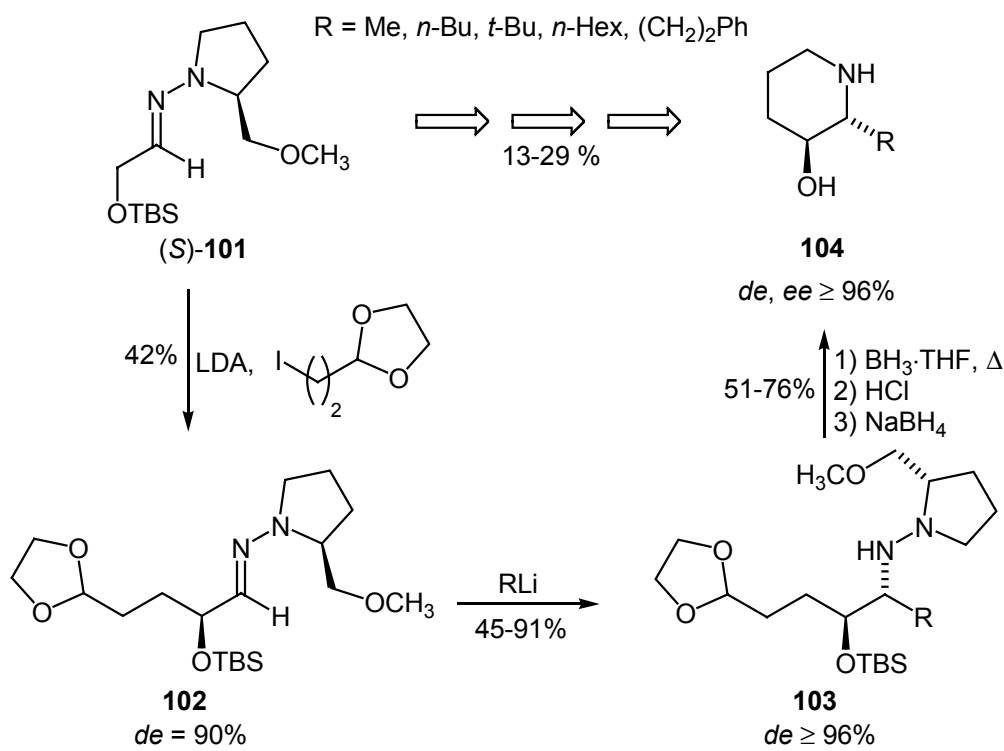


Abb. 26: Asymmetrische Synthese von 2-substituierten Piperidin-3-olen nach *B. Nolte*.⁷⁷

1.4 Aufgabenstellung

Im Rahmen der Promotion sollte die Synthese hochsubstituierter Piperidine in Anlehnung an die von *J. H. Kirchhoff* entwickelte Synthese von (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinin (**100**) untersucht werden. Dazu sollte eine asymmetrische Synthese von disubstituierten 1,3-Aminolalkoholen **105** mittels der SAMP/RAMP-Hydrazon Methode entwickelt werden (**Abb. 27**). Die 1,3-Aminoalkohole **105** sollten dann als chirale Bausteine in der Synthese von 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-ole **106** dienen. Für diese neuartigen Piperidine wurden wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den *Prosopis*-Alkaloiden interessante biologische Aktivitäten erwartet.

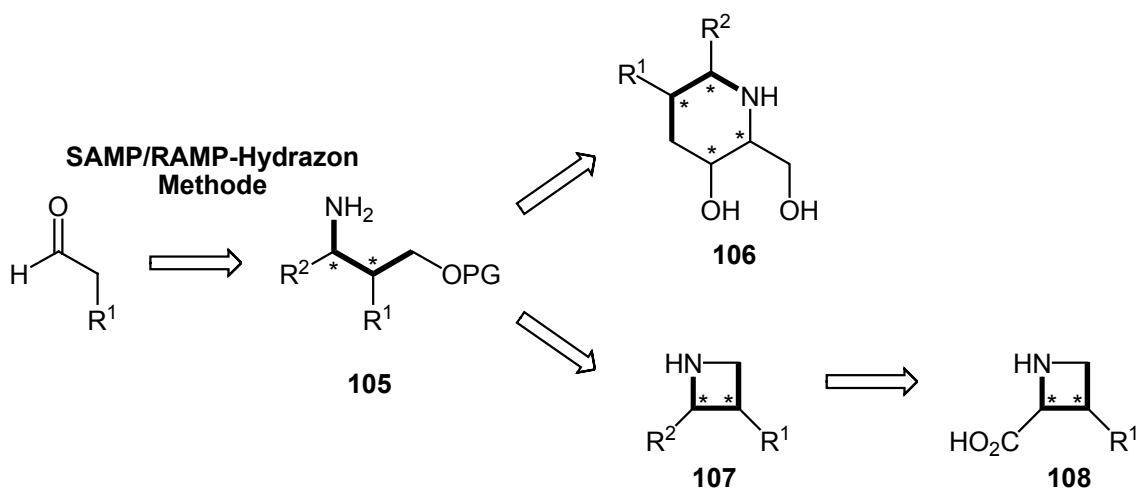


Abb. 27: Konzept zur asymmetrische Synthese von 1,3-Aminoalkoholen, Piperidinen und Azetidinen.

Mit den 1,3-Aminoalkoholen **105** in den Händen sollten dann weitere methodische Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Azetidinen **107** und Azetidin-2-carbonsäuren **108** durchgeführt werden, da diese kleinen Azacyclen in der Arzneimittelforschung an Bedeutung gewinnen.

2. HAUPTTEIL

2.1 Synthese der SAMP- und RAMP-Hydrazone

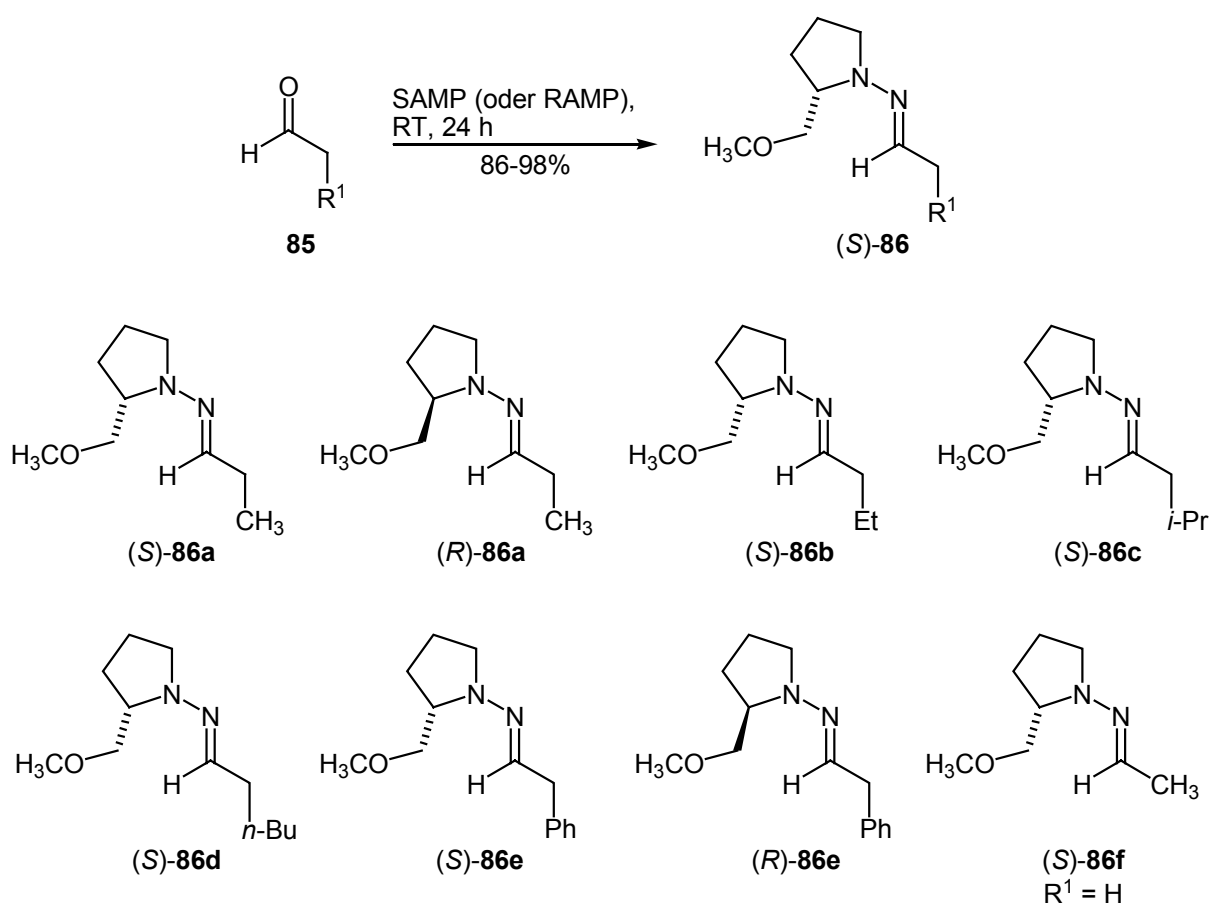


Abb. 28: Synthese der SAMP/RAMP-Hydrazone.

Bei allen im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen dienten SAMP- bzw.

RAMP-Hydrazone als Ausgangsverbindungen. Die Hydrazone **86a-f** wurden durch Kondensation der entsprechenden Aldehyde **85** mit dem chiralen Auxiliar SAMP bzw. RAMP hergestellt.⁷⁸ Dazu wurden der frisch destillierte Aldehyd und das verwendete Auxiliar bei 0°C ohne Lösungsmittel umgesetzt (**Abb. 28**). Nach vollständiger Reaktion wurde die Mischung in Ether aufgenommen und über MgSO₄ getrocknet. Nach destillativer oder chromatographischer Reinigung können die so erhaltenen Hydrazone über Jahre unter Schutzgas im Gefrierschrank gelagert werden, ohne dass eine Zersetzung beobachtet wird. Das Keton-Hydraxon (*S*)-**91** wurde aus 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-on **109** und SAMP durch Erhitzen am Wasserabscheider erzeugt (**Abb. 29**).⁷⁹ **109** wurde freundlicherweise von Dr. Matthias Voith zur Verfügung gestellt.

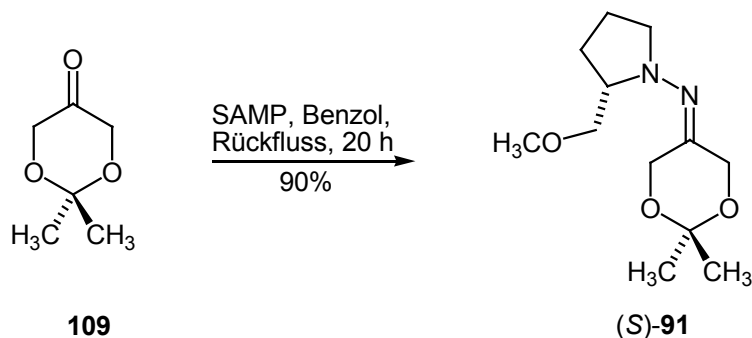


Abb. 29: Synthese des Dioxanon-SAMP-Hydrazons (*S*)-**91**.

2.2 1,3-Aminoalkohole in der asymmetrischen Synthese von trisubstituierten Piperidin-3-olen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die asymmetrische Synthese von 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-olen **106** mit einem Hydroxymethylsubstituenten an Position 2 untersucht. Diese hochsubstituierten Piperidin-3-ole sind strukturell mit den biologisch aktiven *Prosopis*-Alkaloiden verwandt, deren allgemeine Struktur **110** in **Abb. 30** dargestellt ist. Durch die Einführung eines zusätzlichen Substituenten im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Alkaloiden sollte ein enantioselektiver Zugang zu neuartigen, möglicherweise ebenfalls biologisch aktiven Piperidinstrukturen geschaffen werden.

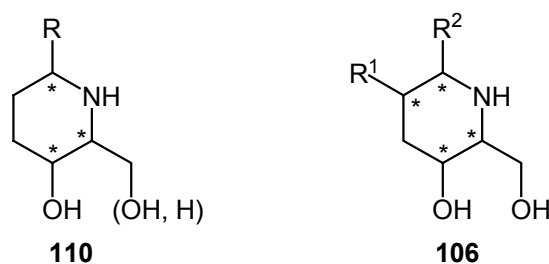


Abb. 30: Allgemeine Struktur der *Prosopis*-Alkaloide **110** und des Syntheseziels **106**.

2.2.1 Syntheseplan

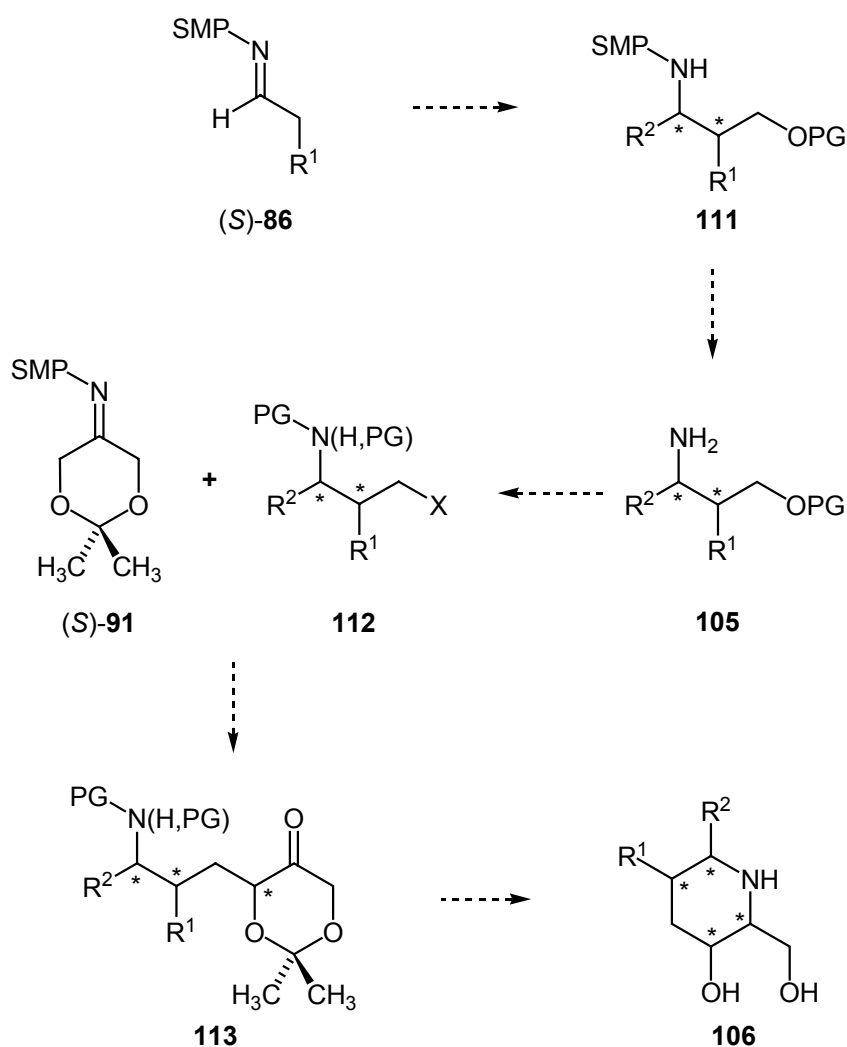


Abb. 31: Syntheseplan zur asymmetrischen Synthese von trisubstituierten Piperidin-3-olen.

In Anlehnung an die von *Kirchhoff* und *Enders*⁷⁶ entwickelte asymmetrische Synthese des (+)-2-*epi*-Deoxoprosopinins (**100**) wurde der abgebildete Plan zur Synthese von

trisubstituierten Piperidin-3-olen aufgestellt (**Abb. 31**). SAMP-Hydrazon (*S*)-**86** soll durch eine α -Hydroxymethylierung und anschließende nucleophile 1,2-Addition stereoselektiv in das Hydrazin **111** überführt werde. Nach Abspaltung des Auxiliars sollte man so den *O*-geschützten 1,3-Aminalkohol **105** erhalten können. Durch Schutz der Amin-Funktion und Überführung der geschützten Hydroxyfunktion in eine Abgangsgruppe sollte das funktionalisierte Elektrophil **112** zugänglich sein. Durch Alkylierung des Dioxanon-Hydrazons (*S*)-**91** mit **112** und Auxiliarspaltung sollte das Aminoketon **113** erhalten werden. Nach Entschützen soll **113** spontan zu einem cyclischen Imin kondensieren, das durch Reduktion und Spaltung des Acetals in das Piperidin **106** überführt werden soll.

Ein alternative Route zum Hydrazin **111**, die auch zu einer anderen relativen Konfiguration der Substituenten R^1 und R^2 führen sollte, wäre die Alkylierung des Restes R^1 an ein Hydrazon mit einer bereits vorhandenen geschützten β -Hydroxyfunktion und anschließende 1,2-Addition von R^2M . Bereits in der eigenen Diplomarbeit⁸⁰ hatte sich jedoch gezeigt, dass eine Alkylierung von geschützten β -Hydroxyhydrazonen wegen der auftretenden Zersetzung durch β -Eliminierung nicht möglich ist.

2.2.2 Asymmetrische Synthese *O*-benzylgeschützter 1,3-Aminoalkohole

Am Anfang der Synthese stand die diastereo- und enantioselektive Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen, die dann als chirale Bausteine in der Synthese von Piperidin-3-olen genutzt werden sollten. Chirale 1,3-Aminoalkohole sind als Strukturmotiv in Natur- und Wirkstoffen verbreitet und auch als Liganden und Bausteine in der asymmetrischen Synthese erfolgreich.^{71b,81} Die Entwicklung enantioselektiver Methoden für ihre Synthese hat große Beachtung gefunden. Erfolgreiche Strategien zur asymmetrischen Synthese von 1,3-Aminoalkoholen sind beispielsweise Additionen an β -Aminocarbonylverbindungen,^{71b,81a-e,82} die häufig durch *Mannich*-Reaktionen erzeugt werden, Additionen an β -Alkoximine,^{81f} 1,3-dipolare Additionen von Nitronen und Nitriloxiden an Alkene^{81g} und die Darstellung aus Allylsulfoximininen und Aldehyden.^{81h} Auch in unserer Gruppe wurde parallel zu den hier beschriebenen Arbeiten eine Synthese von *syn*-konfigurierten 1,3-Aminoalkoholen durch Titan-vermittelte Aldolreaktionen von Aza-Enolaten entwickelt.⁸³

Alkylierung mit Benzyloxymethylchlorid

Im ersten Schritt der Synthese der disubstituierten 1,3-Aminoalkohole mussten die Hydrazone **86** α -hydroxymethyliert werden. Die Hydroxymethylierung durch Aldolreaktionen mit Formaldehyd, Trioxan oder Paraformaldehyd führt häufig nur zu mäßigen Stereoselektivitäten und Ausbeuten.⁸⁴ Es stehen jedoch eine ganze Reihe von Reagenzien zur Verfügung, die in Reaktionen mit Carbanionen, Enolaten und Aza-Enolaten als synthetisches Äquivalent für Formaldehyd dienen können und einen Hydroxymethylensubstituenten bereits in geschützter Form liefern. So wurde beispielsweise der Einsatz von Methyloxymethylchlorid (MOM-Cl), Benzyloxymethylchlorid (BOM-Cl), (Trimethylsilylethoxy)methylchlorid (SEM-Cl)⁸⁵ und (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methylchlorid⁸⁶ beschrieben. Benzyloxymethylchlorid wurde bereits mehrfach erfolgreich in der Alkylierung von SAMP-Hydrazonen - vor allem von Keton-Hydrazonen - eingesetzt.⁸⁷

So wurde zur Reaktionsoptimierung das Hydrazon (*S*)-**86b** in THF mit LDA deprotoniert und anschließend bei tiefen Temperaturen mit Benzyloxymethylchlorid versetzt (Abb. 32, Tab. 1). Zunächst konnten jedoch nur geringe Ausbeute erreicht werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen des rohen Produktgemisches ließen eine Zersetzung des Produktes durch β -Eliminierung des Benzylethers und eine Oligomerisierung des Benzyloxymethylchlorids als Nebenreaktionen vermuten. Diese Nebenreaktionen konnten auch durch Variation der Lithiumbase, DMPU als Lösungsmittelzusatz und die Verwendung von Benzyloxymethylbromid⁸⁸ nicht verhindert werden. Erst als das Hydrazon in Konzentrationen (9-12 mL/mmol) eingesetzt wurde, die erheblich niedriger waren als die für Alkylierungen von SAMP-Hydrazonen üblichen (2-3 mL/mmol), konnte die Ausbeute signifikant gesteigert werden. Wichtig war auch die Hydrolyse der Reaktionsmischung bei tiefer Temperatur, sobald vollständiger Umsatz erreicht war. Um trotz der niedrigeren Konzentration eine vollständige Metallierung des Hydrazons zu erreichen, wurden gegen Ende der Metallierung zusätzlich 0.9 Äq. *n*-Butyllithium zur Regeneration von LDA zugesetzt (Nr. 10).

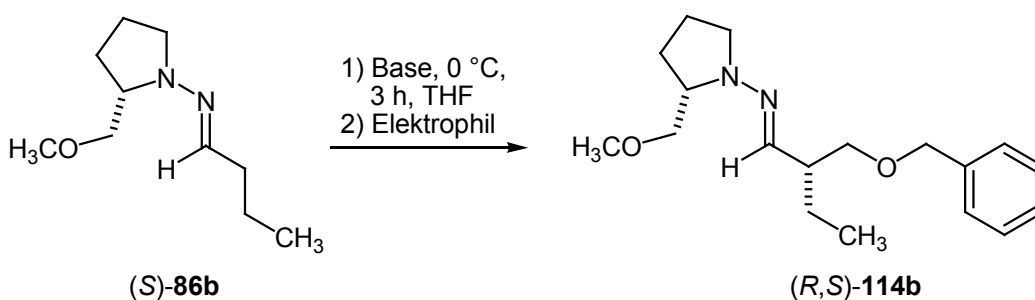


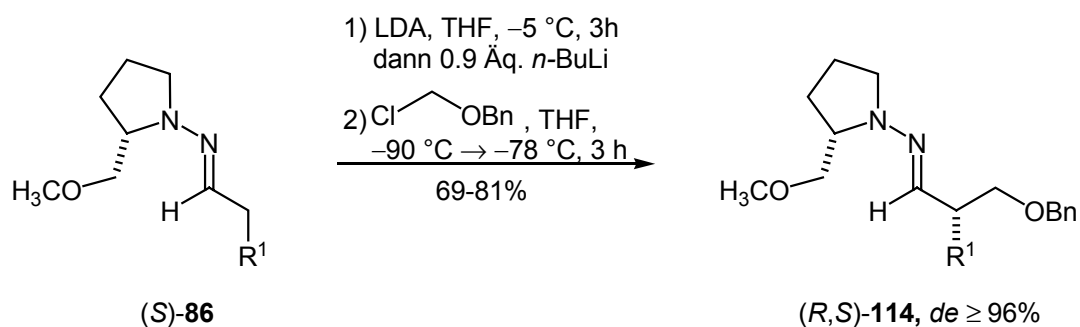
Abb. 32: Darstellung von Hydrazon (*R,S*)-**114b**.

Tab. 1: Optimierung der Alkylierung mit BOM-Cl.

Nr.	Base (Äq.)	Äq. BOM-Cl	Bedingungen	t (h)	THF (ml/mmol)	Ausbeute (%)
1	LDA (1.2)	1.20	−100 °C bis RT	16	3	41, +Edukt
2	LDA (1.1)	1.15	−80 °C bis RT, inverse Zugabe	3	11	43, +Edukt
3	LDA (1.5)	1.20	−95 °C bis RT	5	9	51, +Edukt
4	LDA (1.2)	1.20	−90 °C bis RT	3	5	57 (64) ^a
5	LTMP (1.1)	1.30	−90 °C bis RT	1.5	14	43
6	LDA (1.5)	1.50	−95 °C bis RT	5	9	29
7	LDA (1.1)	1.20	−90 bis −78 °C	2	1	53, Edukt
8	LDA (1.1)	1.15	−78 °C bis RT	3	18	Zersetzung (2 Äq. DMPU)
9	LDA (1.1)	1.20	−78 °C	2	18	29 (25% DMPU)
10	LDA (1.1)	1.20	−90 bis −78 °C, + 0.9 Äq <i>n</i>-BuLi	2	15	69
11	LDA (1.1)	1.20	−90°C bis −78°C, +1.0 Äq. <i>n</i> -BuLi	2	18	67 (5% DMPU)

[a] Umsatz-korrigiert.

Schließlich wurden die aliphatischen Hydrazone **114a-d** nach diesem Protokoll in guten Ausbeuten (60-79%) erhalten, während das phenylsubstituierte Hydrazone **114e** nur unter Standardbedingungen in guter Ausbeute von 81% erhalten werden konnte (**Abb. 33**, **Tab. 2**).

**Abb. 33:** Alkylierung der Hydrazone **86** mit BOM-Cl.

Alle Produkte wiesen einen Diastereomerenüberschuss von $\geq 96\%$ auf. Die absolute

Konfiguration wurde in Übereinstimmung mit dem für α -Alkylierungen an SAMP-Hydrazone vorgeschlagenen Mechanismus⁸⁹ angegeben und konnte im weiteren Verlauf dieser Arbeit an Folgeprodukten bestätigt werden.

Tab. 2: Ergebnisse der Alkylierungen mit BOM-Cl.

Produkt	R ¹	Ausbeute (%)	de (%) ^a
(<i>R,S</i>)- 114a	Me	70	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 114b	Et	69	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 114c	<i>i</i> -Pr	60	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 114d	<i>n</i> -Bu	79	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 114e	Ph	57	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 114e ^b	Ph	81	≥ 96

^[a] Bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie.

^[b] Keine Zugabe von zusätzlichem *n*-BuLi, 3 mL THF/mmol.

Nucleophile 1,2-Addition von Cerreagenzien

Die Addition von organometallischen Reagenzien an die CN-Doppelbindung von Iminen und Iminderivaten wie Hydrazonen oder Oximen ist eine leistungsfähige Methode zur Darstellung von Aminen.^{82,90,91} Die diastereoselektive nucleophile Addition an SAMP-Hydrazone mit anschließender *N,N*-Bindungsspaltung wurde bereits häufig erfolgreich zur Darstellung enantiomerenreiner Amine eingesetzt.^{73,90} Die Verwendung von organischen Cerreagenzien, die nach einer Vorschrift von *Imamoto et al.*⁹² *in situ* aus dem entsprechenden *Grignard*- oder Lithium-Reagenz und CeCl₃ erzeugt werden können, führt hierbei häufig zu einer Steigerung von Ausbeuten und Diastereoselektivitäten.^{93,94} Zum einen weisen Cerreagenzien eine geringere Basizität und erhöhte Nucleophilie auf als die entsprechenden *Grignard*- oder Lithium-Reagenzien, was die Deprotonierung des Hydrazons verhindert. Zum anderen wird bei Additionen an SAMP-Hydrazone durch Koordination eines Äquivalents des Cerreagenz an das Hydrazon dessen Reaktivität gegenüber Nucleophilen gesteigert. Wegen dieser Koordination müssen mindestens 2 Äquivalente dieses Reagenzes eingesetzt werden, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen. Wahrscheinlich wird dabei ein erstes Äquivalent des metallorganischen Reagenzes vom Methoxysubstituenten und den Stickstoff-Atomen selektiv auf der *Si*-Seite koordiniert, so dass ein zweites Äquivalent nur auf der sterisch weniger gehinderten *Re*-Seite addieren kann (**Abb. 34**). Ein Hinweis auf die zusätzliche Koordination

durch die Methoxygruppe ist die Tatsache, dass die Addition an Dimethylhydrazone bereits mit einem Äquivalent des Cerreagens gelingt.

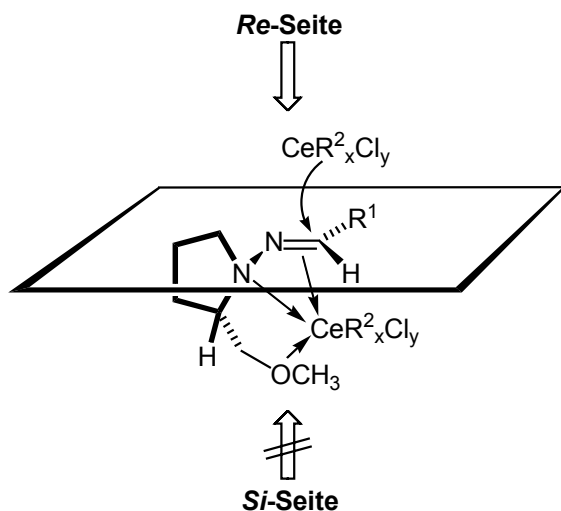


Abb. 34: Erklärung der Diastereoselektivität der nucleophilen 1,2-Addition an SAMP-Hydrazone.

Wie sich bereits in der eigenen Diplomarbeit zeigte, sind Cerreagenzien den entsprechenden Lithium-Reagenzien auch in der nucleophilen Addition an das Hydrazone **114** überlegen.⁸⁰

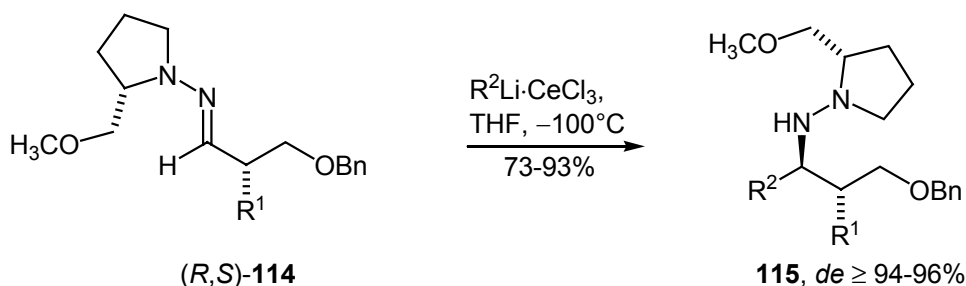


Abb. 35: 1,2-Addition von Cerreagenzien an SAMP-Hydrazone **114**.

Vier Äquivalente $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ wurden durch Erhitzen im Vakuum entwässert und in THF mit vier Äquivalenten der Lithiumverbindung bei -78°C in das entsprechende Cerreagenz überführt. Anschließend wurde das Cerreagenz mit den Hydrazonen (*R,S*)-**114** umgesetzt. Die Hydrazine **115** konnten aber nur in guten Ausbeuten erhalten werden, wenn die Suspension des Cerreagenz in THF zu einer gering konzentrierten Lösung des Hydrazons (ca. 30 mL/mmol) gegeben wurde. Außerdem musste die Mischung nach 2 h hydrolysiert werden, bevor eine Erwärmung auf über -78°C erfolgte (**Abb. 35**, **Tab. 3**). Wahrscheinlich konnte so eine Zersetzung durch Deprotonierung und Eliminierung des Benzylethers verhindert werden, wie sie bereits während der α -Alkylierung beobachtet wurde. Nur bei der Addition des

sterisch anspruchsvollen *t*-Butylreagenz war eine längere Reaktionszeit von 16 h unter Erwärmung auf Raumtemperatur nötig, um vollständigen Umsatz zu erzielen. (*S,R,S*)-**115d** konnte dennoch in 91% Ausbeute isoliert werden. Die Addition erfolgte in allen Fällen hoch diastereoselektiv (*de* = 91 bis $\geq 96\%$), und der Diastereomerenüberschuss der Produkte konnte säulenchromatographisch auf 94 bis $\geq 96\%$ gesteigert werden.

Tab. 3: Ergebnisse der 1,2-Addition von Cerreagenzien.

Produkt	R ¹	R ²	T	t (h)	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%) ^a
(<i>R,R,S</i>)- 115a	Me	<i>n</i> -Bu	−100 bis −78 °C	2	90	≥ 96
(<i>R,R,S</i>)- 115b	Et	<i>n</i> -Bu	−100 bis −78 °C	2	93	≥ 96
(<i>R,R,S</i>)- 115c	<i>n</i> -Bu	Me	−100 bis −78 °C	2	84	≥ 96 (94 ^b)
(<i>S,R,S</i>)- 115d	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	−100 bis RT	16	91	≥ 96
(<i>R,R,S</i>)- 115e	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Hex	−100 bis −78 °C	2	73	≥ 96
(<i>R,R,S</i>)- 115f	Ph	<i>n</i> -Hex	−100 bis −78 °C	2	93	94 (91 ^b)

^[a] Bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. ^[b] Vor Säulenchromatographie.

Reduktive *N,N*-Bindungsspaltung

Es wurden viele Methoden zur Spaltung von Hydrazinen entwickelt, von denen die meisten eine Aktivierung des Hydrazins durch Acylierung voraussetzen. Beispiele hierfür sind die reduktiven Spaltungen mit Samarium(II)iodid oder mit Lithium in Ammoniak, oder die oxidative Spaltung mit MMPP.^{95,96} Zur Spaltung von nicht-aktivierten Hydrazinen hat sich besonders die reduktive Spaltung mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex bewährt, die im Gegensatz zur Hydrogenolyse epimerisierungsfrei verläuft.⁹⁵

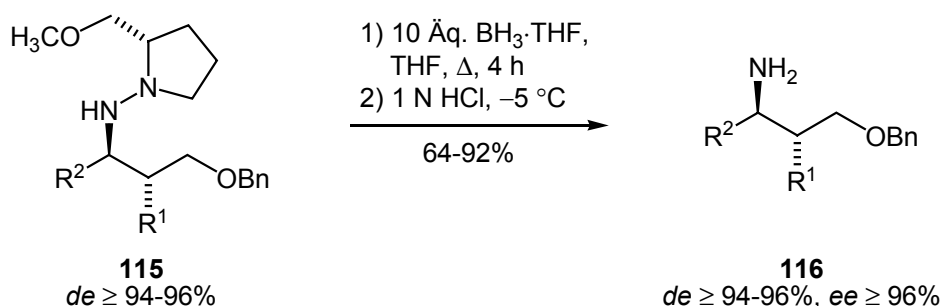


Abb. 36: Reduktive Abspaltung des chiralen Auxiliars.

Auch die Hydrazine **115** konnten durch Erhitzen mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex gespalten werden (Abb. 36). Die zunächst entstehenden Bor-Amin-Addukte wurden

anschließend mit HCl in flüchtige Bor-Verbindungen und die freien Amine überführt. Eine säulenchromatographische Reinigung ergab schließlich epimerisierungsfrei die enantiomerenreinen *O*-benzylgeschützten 1,3-Aminoalkohole **116** (Tab. 4).

Tab. 4: Ergebnisse der *N,N*-Spaltung mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex.

Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
(<i>R,R</i>)- 116a	Me	<i>n</i> -Bu	92	≥ 96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 116b	Et	<i>n</i> -Bu	83	≥ 96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 116c	<i>n</i> -Bu	Me	80	≥ 96	≥ 96
(<i>S,R</i>)- 116d	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	64	≥ 96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 116e	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Hex	78	≥ 96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 116f	Ph	<i>n</i> -Hex	88	94	≥ 96

[a] Bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie.

[b] Die Angabe des *ee* basiert auf dem *de* der entsprechenden Hydrazone bei racemisierungsfreier Reaktionsführung.

Der racemisierungsfreie Verlauf dieser Reaktionssequenz aus Alkylierung, 1,2-Addition und *N,N*-Spaltung konnte im weiteren Verlauf dieser Arbeit an den Tosylderivaten der Aminoalkohole durch HPLC an einer chiralen stationären Phase nachgewiesen werden (siehe Kap. 2.3.1).

2.2.3 Darstellung eines vierfach substituierten Piperidins

Im nächsten Schritt stand die Überführung von **116** in die entsprechenden *N*-geschützten Elektrophile an. Durch Alkylierung des Dioxanon-SAMP-Hydrazons (*S*)-**91** sollten dann die offenkettigen Vorläufer der Piperidine erzeugt und schließlich cyclisiert werden.

Darstellung des *N*-geschützten Elektrophils

Die Schutzgruppe für die Amin-Funktion des Aminoalkohols sollte hydrogenolytisch abspaltbar sein, um so am Ende der Synthese die Entschützung des Amins und anschließend die Cyclisierung zum Piperidin durch reduktive Aminierung in einer Dominoreaktion zu ermöglichen. In der asymmetrischen Synthese von 2-*epi*-Deoxoprosopinin hatte sich hierfür die Cbz-Schutzgruppe bewährt,⁷⁶ deren Verwendung deshalb auch in dieser Synthese untersucht wurde. Der Aminoalkohol (*R,R*)-**116b** wurde zunächst durch Hydrogenolyse an

Palladium auf Aktivkohle *O*-entschützt und dann an der Aminfunktion als Benzylcarbamat geschützt (**Abb. 37**). Im späteren Verlauf dieser Arbeit zeigte sich jedoch, dass die Einführung der Cbz-Gruppe nur bedingt reproduzierbar war (siehe Kap. 2.3.1). Der *N*-geschützte Aminoalkohol (*R,R*)-**117b** wurde durch Titration mit elementarem Iod in Anwesenheit von Triphenylphosphan und Imidazol in einer Ausbeute von nur 37% in das Iodid (*R,R*)-**118** überführt.⁹⁷ Eine Optimierung dieser Iodierung durch die Untersuchung anderer Methoden wie beispielsweise der *Finkelstein*-Reaktion sollte erst nach erfolgreicher Darstellung der Zielverbindung erfolgen.

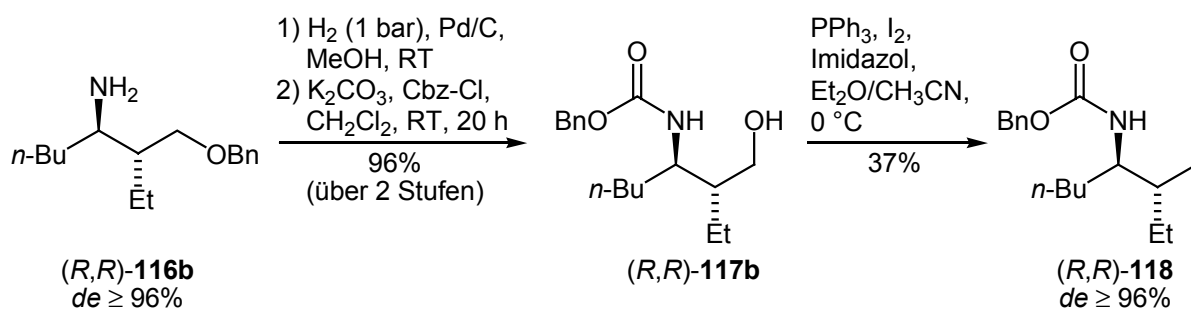


Abb. 37: Darstellung des Iodids (*R,R*)-**118**.

Alkylierung des Dioxanon-SAMP-Hydrazons und Ringschluss

Dihydroxyacetonphosphat (DHAP) ist ein wichtiger, in der Natur vorkommender C₃-Baustein, der in enzymkatalysierten Aldolreaktionen als Methylenkomponente dient.⁹⁸ So auch bei der Erzeugung von *D*-Glucose durch Photosynthese. 2,2-Dimethyl-dioxan-4-on (**109**) kann als synthetisches Äquivalent des DHAP betrachtet werden, das in der Form des SAMP-Hydrazons (*S*)-**91** eine breite Anwendung gefunden hat. Die α -Alkylierung, bzw. α,α' -Bisalkylierung von (*S*)-**91** ist zu einem wichtigen Werkzeug der asymmetrischen Synthese von polyhydroxylierten Verbindungen geworden.⁷⁹

Die Alkylierung von (*S*)-**91** mit dem chiralen Elektrophil (*R,R*)-**118** stellt wegen des aziden Amidprotons von (*R,R*)-**118** einen Sonderfall dar. Bereits in den Vorarbeiten von Kirchhoff hatte sich gezeigt, dass deswegen mindestens 2 Äquivalente des deprotonierten Dioxanon-Hydrazons eingesetzt werden müssen. Es bleibt also ein Überschuss von (*S*)-**91** in der Reaktionsmischung, der anschließend abgetrennt werden muss. Das Dioxanon wurde bei -78 °C mit *t*-Butyllithium deprotoniert und dann bei -100 °C mit einer Lösung von (*R,R*)-**118** versetzt (**Abb. 38**). Mit THF und Ether als Lösungsmittel konnte nur ein geringer bzw. kein Umsatz beobachtet werden (Nr. 1 und 2, **Tab. 5**). Erst mit HMPA als Lösungsmittelzusatz bildet sich (*S,R,S,S*)-**119** in 35% Ausbeute bei mäßiger Diastereoselektivität ($de = 80\%$, Nr.

3). Eine Erhöhung des HMPA-Anteils führte nicht zu einer Steigerung der Ausbeute, sondern zu einer intramolekularen *N*-Alkylierung des Elektrophils (*R,R*)-**118**. Es wurde das Azetidin (*R,S*)-**120b** in 30% Ausbeute isoliert (Nr. 4). Diese Beobachtung gab den Anstoß zur weiteren Untersuchung der asymmetrischen Synthese von Azetidinen im Rahmen dieser Arbeit. Während das Azetidin (*R,S*)-**120b** aus dem rohen Produktgemisch säulenchromatographisch isoliert werden konnte, gelang die Abtrennung des überschüssigen Startmaterials (*S*)-**91** von (*S,R,S,S*)-**119** nicht. Das Gemisch wurde in dieser Form in die nächste Stufe eingesetzt.

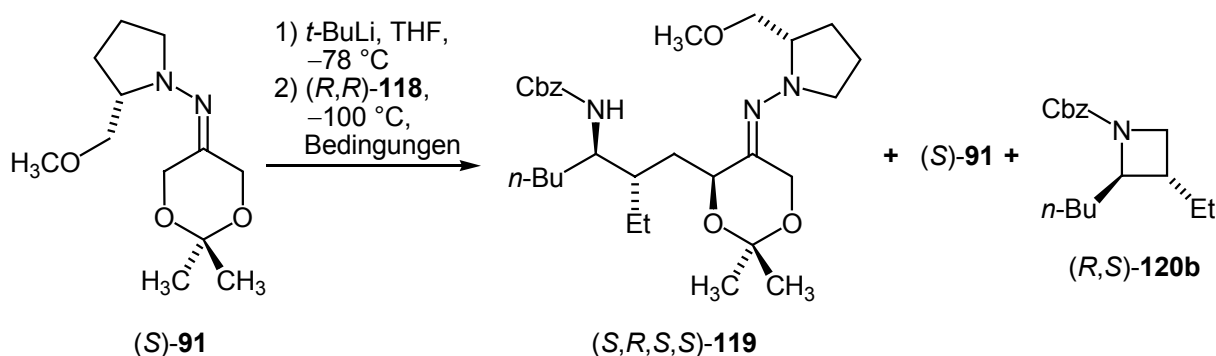


Abb. 38: Alkylierung von (*S*)-**91**.

Tab. 5: Ergebnisse der Alkylierung von (*S*)-**91**.

Nr.	(<i>S</i>)- 91 (Äq.)	T	Lösungsm.	Ausbeute ^a 119 (%)	<i>de</i> ^b 119 (%)	Ausbeute 120b (%)
1	2.1	−100 °C bis RT	THF	17	n.b.	—
2	2.1	−100 °C bis RT	Et ₂ O	kein Umsatz	—	—
3	2.3	−100 bis −30 °C	THF/HMPA (9/1)	35	≥ 80	—
4	2.1	100 °C bis RT	THF/HMPA (5/2)	35	≥ 80	30

^[a] Durch Integration der ¹H-NMR-Spektren der rohen Reaktionsmischung abgeschätzt. ^[b] Bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie.

Die Abspaltung des Auxiliars wurde mit Oxalsäure in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Ether erreicht (**Abb. 39**).⁹⁹ Nun konnte das überschüssige Dioxanon säulenchromatographisch abgetrennt und das Keton (*S,R,S*)-**121** in 29% Ausbeute über 2 Stufen (Alkylierung und Hydrazon-Spaltung) isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 83% für die Spaltung mit Oxalsäure. Leider sank der Diastereomerenüberschuss von (*S,R,S*)-**121** während der chromatographischen Reinigung durch Epimerisierung des enolisierbaren Kohlenstoffatoms in Nachbarschaft der Carbonylfunktion auf nur 64%.

Durch Reduktion mit Wasserstoff an Palladium auf Aktivkohle wurde nun das Cbz-geschützte Aminoketon **121** in einer Dominoreaktion aus Entschützung und reduktiver Aminierung in 62% Ausbeute in das Piperidin **122** überführt. Das Diastereomerenverhältnis von **122** wurde durch Gaschromatographie als 83:17 bestimmt (**Abb. 40**). Im Rahmen der Messgenauigkeit entspricht dies der Zusammensetzung des Eduktgemisches. Die Reduktion der Iminzwischenstufe verlief demzufolge mit vollständiger Stereoselektivität.

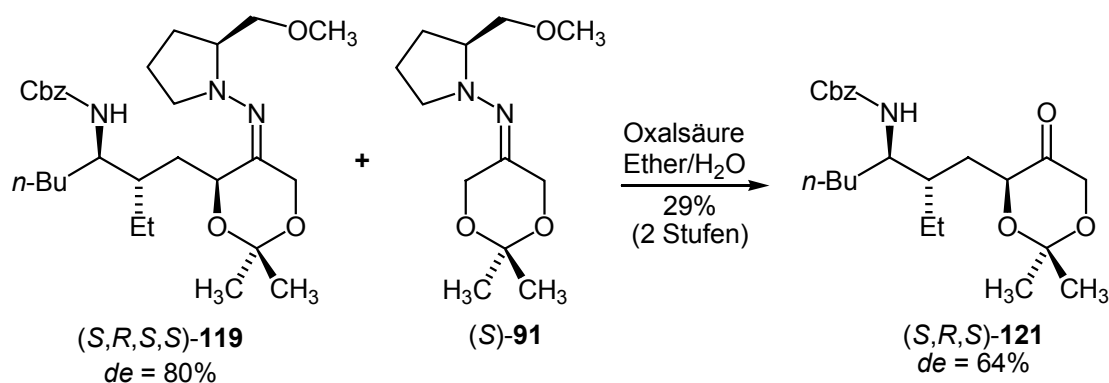


Abb. 39: Spaltung der SAMP-Hydrazone mit Oxalsäure.

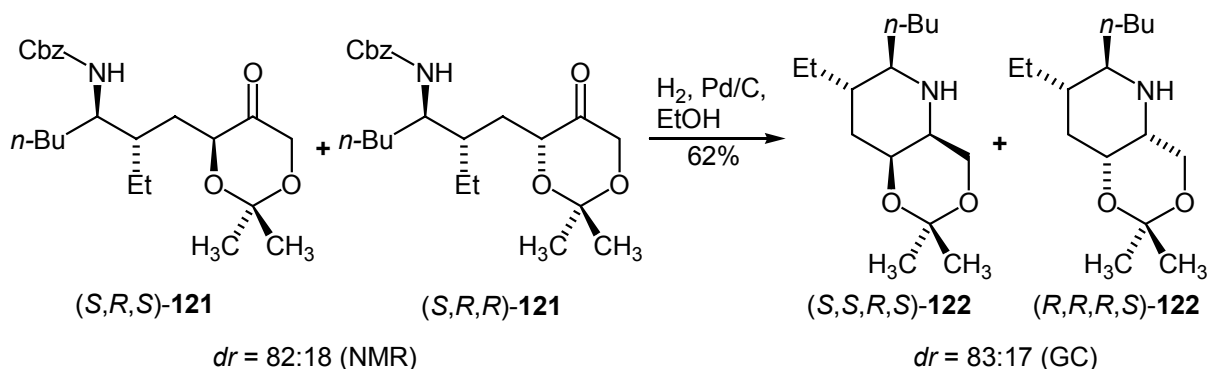


Abb. 40: Hydrogenolytische Entschützung und reduktive Aminierung.

Auf die gleiche Weise wurden bereits in den vorangegangenen Arbeiten von Jegelka⁷⁵ und Kirchhoff⁷⁶ 1,5-Aminoketone mit einem 1,3-Dioxan-5-on-Strukturelement mit sehr guter Stereoselektivität in die entsprechenden Piperidine überführt. Es bildete sich ausschließlich das Produkt, in dem das cyclische Acetal in *cis*-Konfiguration an den Piperidinring geknüpft war. Dies kann mit einer sterischen Abschirmung einer Seite des Imins durch die Acetonidgruppe bei der Anlagerung des heterogenen Hydrierungskatalysators erklärt werden. Aus den aus **(S,R,S)-121** und **(S,R,R)-121** gebildeten Iminzwischenstufen sollten hier folglich die Piperidine **(S,S,R,S)-122** und **(R,R,R,S)-122** entstehen (**Abb. 41**).

Somit konnte ein Acetonid-geschütztes trisubstituiertes Piperidin-3-ol mit vier stereogenen

Zentren dargestellt werden. Leider konnte (*S,S,R,S*)-**122** nur in mäßiger Ausbeute und Diastereomerenreinheit erhalten werden. Problematisch ist im besonderen die Alkylierung des Dioxanon-SAMP-Hydrazons (*S*)-**91** mit dem funktionalisierten Elektrophil (*R,R*)-**118**. Insbesondere eine andere Schutzgruppenstrategie, die den Verbleib eines Protons an der Aminfunktion vermeidet, sollte hier zu einer Verbesserung führen. Auch der Einsatz eines Überschusses des Hydrazons (*S*)-**91** und dessen chromatographische Abtrennung auf der Stufe des Ketons, bei der es zu einer Epimerisierung kam, sollte sich auf diese Weise vermeiden lassen. Auch der Einfluss von matched/mismatched Wechselwirkungen zwischen Hydrazon und chiraalem Elektrophil auf Diastereoselektivität und Ausbeute könnte überprüft werden. Im folgenden wurden zunächst verschiedene alternative Schutzgruppenstrategien untersucht.

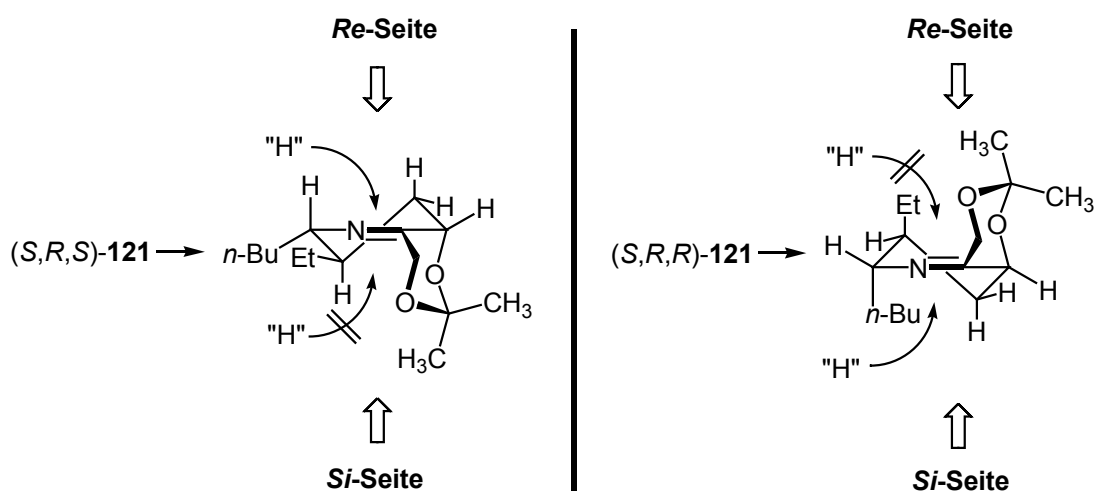


Abb. 41: Erklärung der Diastereoselektivität.

2.2.4 Alternative Schutzgruppenstrategien

Untersuchungen zu alternativen *N*-Schutzgruppen

Die optimale Schutzgruppe für die Aminfunktion in dieser Synthese sollte das Amin doppelt schützen, so dass keine aziden Protonen am Stickstoff verbleiben. Des weiteren sollte eine hydrogenolytische Entfernung möglich sein, um so die Darstellung des Piperidins in einer Dominoreaktion zu ermöglichen, die aus einer Entschützung und einer reduktiven Aminierung durch Hydrogenolyse besteht. Bereits in den vorangegangenen Arbeiten zur Synthese von Deoxoprosopinin scheiterten mehrstufige Strategien mit nicht reduktiv

entfernbarer *N*-Schutzgruppen.⁷⁶ Versuche, zunächst die Iminzwischenstufe zu erzeugen und anschließend gesondert zu reduzieren, waren wegen der raschen Zersetzung des cyclischen Imins misslungen.

Zunächst sollte ein doppelt benzylgeschütztes Amin erzeugt werden. Da eine selektive Spaltung von Benzylethern in Anwesenheit von Benzylaminen zwar in der Literatur beschrieben, aber dennoch häufig problematisch ist,¹⁰⁰ wurde der Aminobenzylether (*R,R*)-**116b** hydrogenolytisch in den freien Aminoalkohol überführt (**Abb. 42**). Der freie Aminoalkohol sollte nun mit Benzylbromid in Anwesenheit von milden Basen zur Vermeidung einer *O*-Alkylierung in das Dibenzylamin (*R,R*)-**123** überführt werden. Die beste Ausbeute von 47% konnte mit Na₂CO₃ und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (TBAI) in einem Wasser/Chloroformgemisch erzielt werden (**Tab. 6**). Die Überführung von (*R,R*)-**123** in das Iodid (*R,R*)-**124** durch Titration mit Iod scheiterte. Alternative Methoden zur Iodierung wurden wegen des schlechten Ergebnisses der *N*-Benzylierung nicht untersucht.

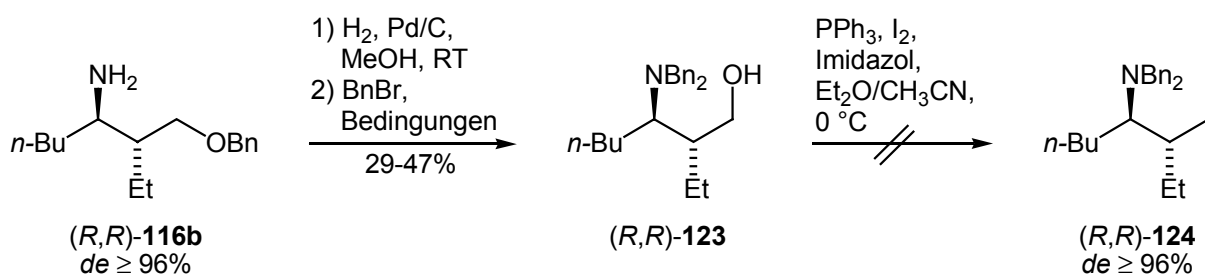


Abb. 42: Überführung in ein Dibenzylamin.

Tab. 6: Versuche zur Schützung als Dibenzylamin.

Nr.	BnBr (Äq.)	Base	Lsgm.	Bed.	Ausbeute (%)
1	3.0	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN	RT	Zersetzung
2	3.0	K ₂ CO ₃	CHCl ₃	Δ	29
3	3.0	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	Δ	35
4	2.5	Na ₂ CO ₃ , TBAI	CHCl ₃ /H ₂ O	Δ	47
5	1.5	NEt ₃ , DMAP 5 mol%	CH ₂ Cl ₂	RT	Zersetzung

Anschließend wurde die schrittweise Einführung von zwei unterschiedlichen *N*-Schutzgruppen untersucht. Zunächst wurde ein *p*-Methoxybenzylsubstituent durch reduktive Aminierung eingeführt. Dazu wurde (*R,R*)-**116b** mit Anisaldehyd und NaBH₃CN in Methanol umgesetzt (**Abb. 43**). Es konnte zwar NMR-spektroskopisch die Bildung eines Imins nachgewiesen werden, die Reduktion zum gewünschten Produkt (*R,R*)-**125** wurde jedoch nicht beobachtet. Erst durch eine vorhergehende hydrogenolytische Spaltung des

Benzylethers konnte ein PMB-geschütztes Amin (*R,R*)-**126** in mäßiger Ausbeute von 42% erhalten werden.

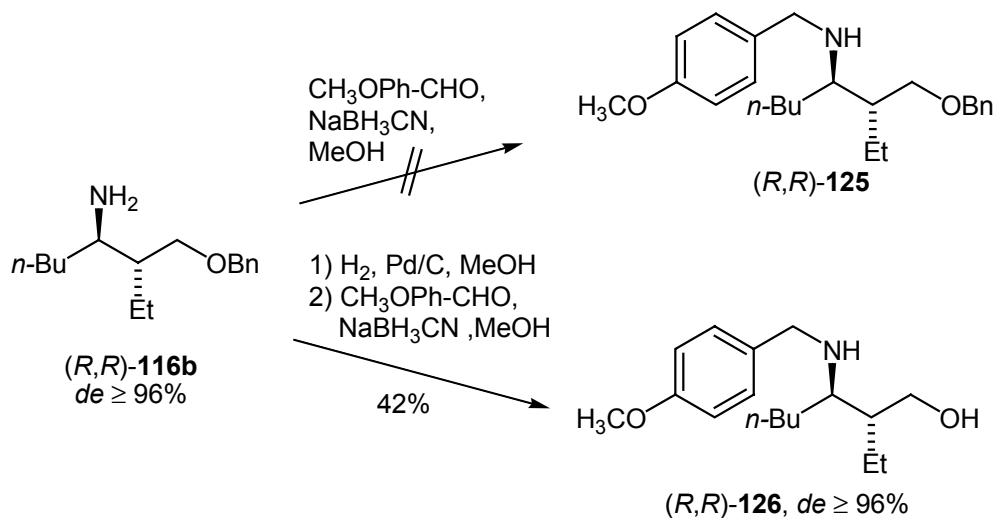


Abb. 43: Reduktive Aminierung von (*R,R*)-**116b**.

Versuche zur Einführung einer Cbz-Gruppe als zweiten *N*-Substituenten führten mit K_2CO_3 zu keinem Umsatz (**Abb. 44**, **Tab. 7**). Mit Triethylamin und DMAP kam es zur Zersetzung des Startmaterials.

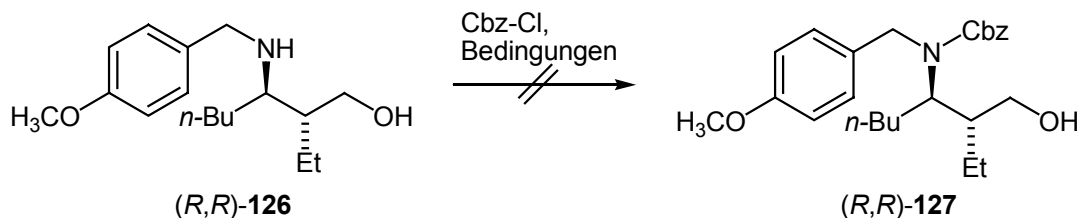


Abb. 44: Versuchte Darstellung von (*R,R*)-**127**.

Tab. 7: Versuche zur Darstellung von (*R,R*)-**127**.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , RT	kein Umsatz
2	K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , Δ	kein Umsatz
3	NEt_3 , DMAP 5 mol%, CH_2Cl_2	Zersetzung

Auch stabile Imine eignen sich zum Schutz primärer Amine. Vom Benzophenon abgeleitete Imine sind besonders stabil und lassen sich häufig durch Flash-Chromatographie reinigen. Ihre Darstellung erfolgt meist aus Ammoniumsalzen und Benzophenonimin **128** und ist auch bei Anwesenheit von Hydroxygruppen im Molekül möglich.¹⁰¹ Das primäre Amin kann durch

saure Hydrolyse oder katalytische Hydrierung aus dem Imin zurückerhalten werden. Der Aminobenzylether (*R,R*)-**116b** wurde hydrogenolytisch gespalten und anschließend in sein Hydrochlorid (*R,R*)-**129** überführt, das in roher Form für 24 h mit Benzophenonimin **128** gerührt wurde (**Abb. 45**). Nach wässriger Aufarbeitung wurde (*R,R*)-**130** als Gemisch mit dem Startmaterial (*R,R*)-**116b** erhalten. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie oder präparative HPLC führte zur Zersetzung.

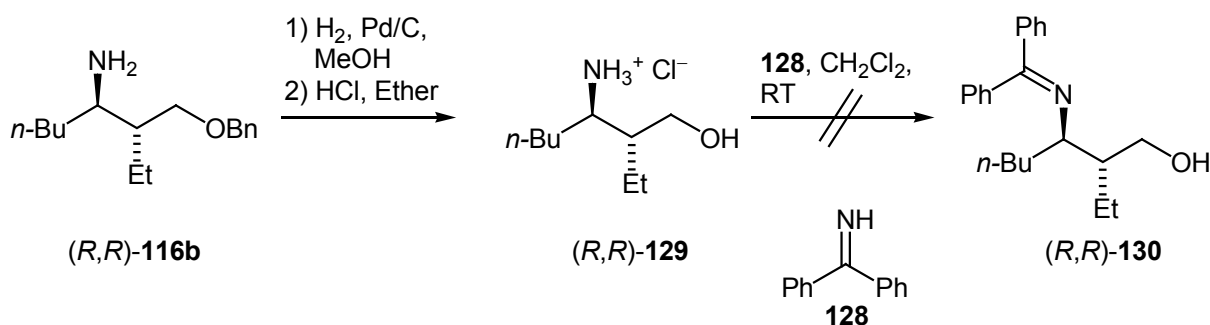


Abb. 45: Versuche zur Darstellung des Imins (*R,R*)-**130**.

Untersuchungen zu alternativen Hydroxymethylierungen

Parallel wurde auch die Verwendung alternativer Reagenzien zur Hydroxymethylierung untersucht. Ziel dieser Untersuchungen war zum einen eine Steigerung der Ausbeute in der Hydroxymethylierung, zum anderen die Einführung einer *O*-Schutzgruppe, die orthogonal zu den untersuchten *N*-Schutzgruppen abspaltbar sein sollte. Insbesondere silylgeschützte Alkohole würden die Vorgabe der orthogonalen und dennoch leichten Abspaltbarkeit erfüllen. Ein Reagenz, das die Einführung einer TBS-geschützten Hydroxymethylgruppe durch α -Alkylierung ermöglicht, ist (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methylchlorid.

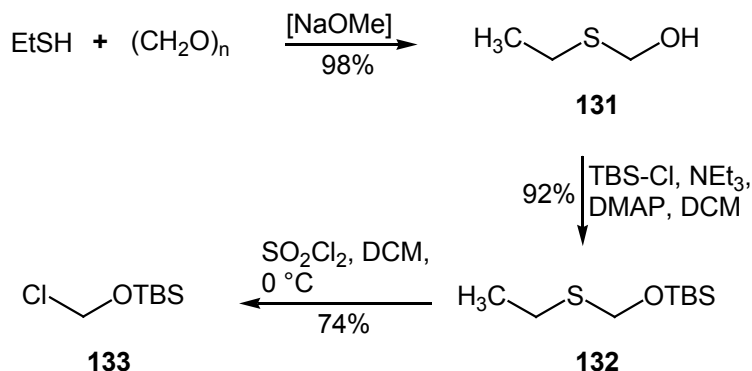


Abb. 46: Darstellung von (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methylchlorid (**133**).

Nach einer Vorschrift von *Benneche et al.* wurden Ethanthiol und Paraformaldehyd in

Anwesenheit einer katalytischen Menge Natriummethanolat zum Ethylthiomethanol **131** kondensiert und dann im zweiten Schritt TBS-geschützt (**Abb. 46**).⁸⁶ Durch Behandlung von **132** mit Thionylchlorid und destillativer Reinigung erhält man (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-methylchlorid (**133**). Es zeigte sich, dass **133** relativ instabil ist und sich auch bei Lagerung im Gefrierschrank innerhalb einiger Tage deutlich zersetzte.

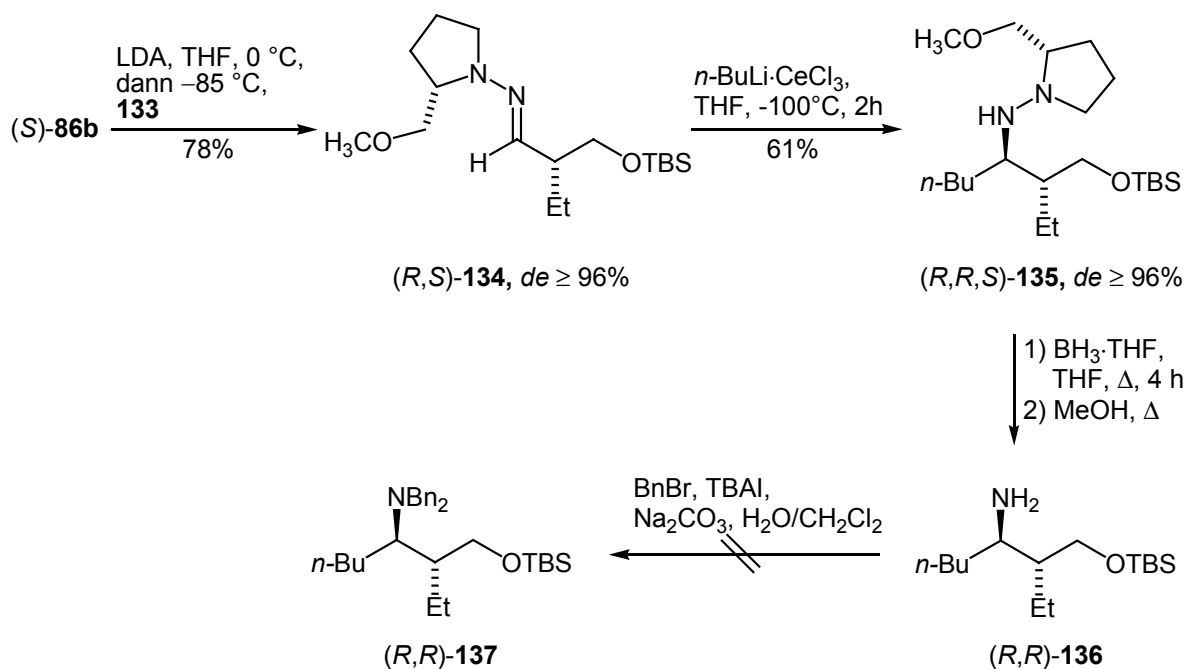


Abb. 47: Syntheseroute über einen *O*-TBS-geschützten Aminoalkohol.

Tab. 8: Versuche zur Alkylierung mit **133**.

Nr.	133 (Äq.)	LDA (Äq.)	Zusatz (Äq.)	T ^a	Ausbeute (%)	de (%) ^b
1	1.5	LDA (1.1)	<i>n</i> -BuLi (1.0) bei 0 °C	-85 bis -15 °C	56	≥ 96
2	1.4	LDA (1.2)	DMPU (1.0) bei 0 °C	-85 bis -78 °C	Zersetzung	--
3	1.2	LDA (1.1)	DMPU (1.0) bei -78 °C	-85 °C bis RT	78	≥ 96

[a] Temperatur bei der Zugabe von **133** bis zur Hydrolyse der Reaktionsmischung. [b] Durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Die Alkylierung mit (*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methylchlorid (**133**) gelang in 56% Ausbeute (Nr. 1), wenn - analog zur Alkylierung mit BOM-Cl - das Hydrazon (*S*)-**86b** in geringer Konzentration vorlag und mit 1.1 Äq. LDA und zusätzlich 1 Äq. *n*-Butyllithium metalliert wurde (**Abb. 47**, **Tab. 8**). Durch Zugabe von DMPU konnte (*R,S*)-**134** aber auch

ohne diese Abweichungen vom üblichen Alkylierungsprotokoll in 78% Ausbeute isoliert werden (Nr. 3). Das silylgeschützte Produkt zeigte eine geringere Neigung zur Zersetzung unter den Reaktionsbedingungen als das entsprechende *O*-benzylsubstituierte Molekül (*R,S*)-**114b**. Durch nucleophile Addition des aus *n*-Butyllithium erzeugten Cerreagenz wurde anschließend (*R,R,S*)-**135** in 61% Ausbeute dargestellt. In beiden Reaktionen konnte nur die Bildung eines einzigen Diastereomers beobachtet werden (*de* $\geq$ 96%). Bei der Entfernung des Auxiliars mit Boran mussten die entstehenden Bor-Addukte wegen des säurelabilen Silylsubstituenten anstatt mit HCl, mit Methanol gespalten werden. Das kaum verunreinigte, rohe Amin (*R,R*)-**136** sollte anschließend sofort zum Dibenzylamin (*R,R*)-**137** geschützt werden. Die Umsetzung mit Benzylbromid in einem Zweiphasensystem aus Wasser und Dichlormethan in Anwesenheit von Na₂CO₃ und TBAI führte jedoch zur vollständigen Zersetzung.

Die Synthese über *O*-TBS-geschützte Aminoalkohole wurde nicht weiter untersucht, da in der Alkylierung keine wesentliche Steigerung der Ausbeute erreicht werden konnte und die Ausbeute der 1,2-Addition sogar erheblich niedriger lag als bei den entsprechenden *O*-benzylgeschützten Verbindungen. Außerdem ist die Verwendbarkeit von **133** als Hydroxymethylierungsreagenz durch die geringe Lagerstabilität eingeschränkt.

Silane können nach *Tamao* als synthetische Äquivalente einer Alkoholfunktion genutzt und durch Oxidation in diese überführt werden.¹⁰² Einfache aliphatische Silane sind jedoch inert. *Fleming* zeigte erstmals, dass auch Silane mit aromatischen Substituenten, wie beispielsweise Dimethylphenylsilylverbindungen, oxidativ in Alkohole überführt werden können.¹⁰³ Der aromatische Substituent wird dabei zunächst durch Zugabe starker *Lewis*-Säuren entfernt oder durch *Birch*-Reduktion aktiviert und anschließend oxidativ entfernt. Oft werden zusätzlich noch Fluoridreagenzien zugesetzt. Diese Methodik wurde bereits mehrfach in der Synthese komplexer Naturstoffe eingesetzt und sollte auch im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden. Das Hydrazon (*S*)-**86b** wurde mit (Chloromethyl)dimethylphenylsilan oder Benzyl(chloromethyl)dimethylsilan alkyliert (**Abb. 48**). Dabei wurde der Einfluss verschiedener Lösungsmittelzusätze und die Zugabe katalytischer Mengen Natriumiodid untersucht (**Tab. 9**). Unter allen Reaktionsbedingungen konnten die Alkylierungsprodukte (*R,S*)-**138** jedoch nur in mäßigen Ausbeuten isoliert werden, bzw. nur ein mäßiger Umsatz NMR-spektroskopisch beobachtet werden. Anschließend sollte (*R,S*)-**138** durch die übliche Sequenz aus 1,2-Addition und *N,N*-Bindungsspaltung in das geschützte Amin **139** überführt und zum Aminoalkohol **140** oxidiert werden. Wegen der geringen Ausbeuten bereits im ersten

Schritt wurde dieser Syntheseweg jedoch nicht weiter untersucht.

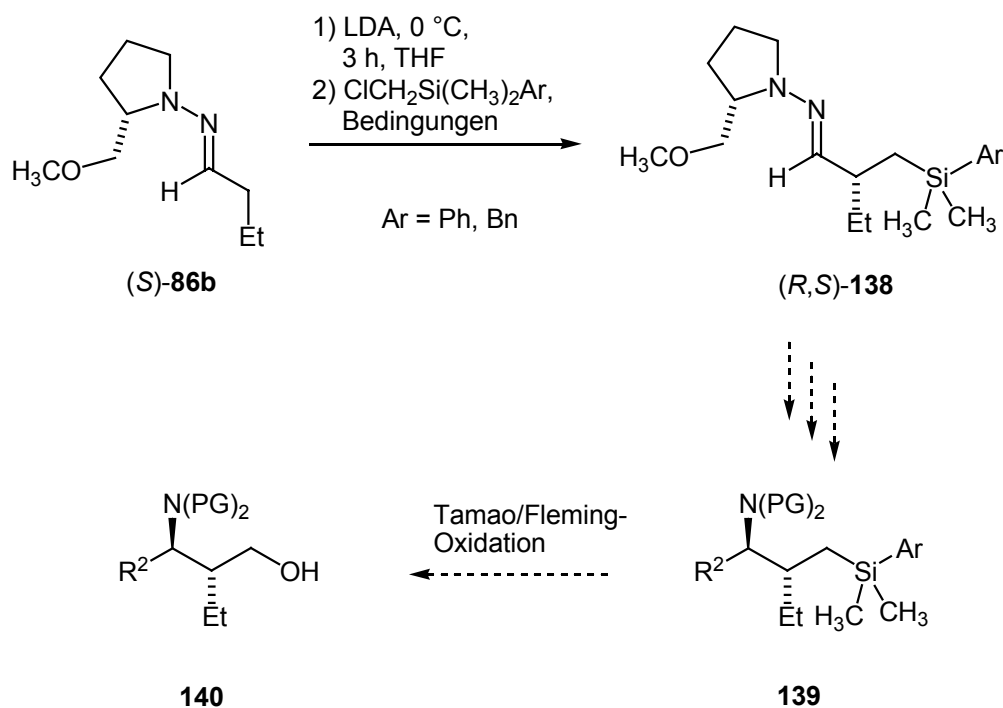


Abb. 48: Arylsilane als synthetische Alkoholäquivalente.

Tab. 9: Versuche zur Alkylierung mit Chlormethylsilanen.

Nr.	Elektrophil (Äq)	Ar	Produkt	Zusatz (Äq.)	T ^a	t (h)	Ausbeute (%)	de ^b (%)
1	1.3	Ph	138a	—	–90 °C bis RT	16	42	≥ 96
2	1.1	Ph	138a	—	–100 °C bis RT	16	23 ^c	n.b.
3	1.2	Ph	138a	HMPA (1.0), [NaI] ^d	–78 °C bis RT	16	47 ^c	n.b.
4	1.5	Ph	138a	<i>n</i> -BuLi (1.0)	–78 °C bis RT	16	27 ^c	n.b.
5	1.5	Bn	138b	DMPU (1.0)	–78 °C bis RT	16	30 ^c	n.b.
6	1.2	Bn	138b	HMPA (1.0)	–78 °C bis RT	24	41 ^c	n.b.
7	1.5	Bn	138b	<i>n</i> -BuLi (1.0)	–78 °C bis RT	16	kein Umsatz	—
8	2.5	Bn	138b	[NaI] ^d	–78 °C bis RT	16	kein Umsatz	—

[a] Temperatur bei Zugabe des Elektrophils bis zur Hydrolyse der Reaktionsmischung. [b] Durch ¹³C-NMR-Spektroskopie bestimmt. [c] Das Produkt wurde nicht isoliert. Statt dessen wurde der Umsatz durch Integration der ¹H-NMR-Spektren der rohen Reaktionsmischung abgeschätzt. [d] Zugabe einer katalytischen Menge.

2.3 Asymmetrische Synthese von Azetidinen aus 1,3-Aminoalkoholen

Ein weiteres Projekt war die methodische Entwicklung einer flexiblen asymmetrischen Synthese von 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen. Den Anstoß dazu gab die Beobachtung eines Azetidins als Nebenprodukt bei den zuvor beschriebenen Untersuchungen zur Synthese von Piperidinen in Kapitel 2.2.3.

Diese Methodik ließ sich auch zu einem stereoselektiven Zugang zu substituierten α - und β -Aminosäuren mit Azetidingerüst ausbauen.

Eine ausführliche retrosynthetische Analyse des Azetidinringes wurde bereits in der Einleitung vorgestellt. Die als Syntheseziel definierten 2,3-disubstituierten Azetidine **107** sollten aus den 1,3-Aminoalkoholen **105** durch intramolekulare *N*-Alkylierung dargestellt werden können (**Abb. 49**).

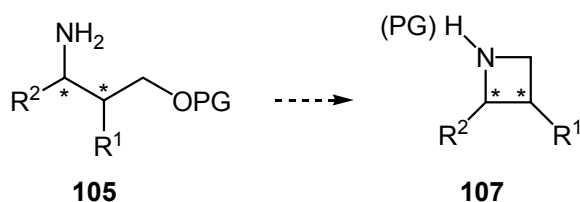


Abb. 49: Synthesestrategie zur Darstellung von 2,3-disubstituierten Azetidinen.

2.3.1 Asymmetrische Synthese von 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen

Synthese von carbamatgeschützten Azetidinen

Da das als Nebenprodukt in der Piperidinsynthese isolierte Azetidin als Benzylcarbamat erhalten wurde, wurde zunächst die Cyclisierung carbamatgeschützter Azetidine untersucht. Die Aminobenzylether **116** wurden unter den bereits für (*R,R*)-**116b** beschriebenen Bedingungen (Kapitel 2.2.3) an Palladium auf Aktivkohle hydriert und mit Cbz-Cl umgesetzt (**Abb. 50**). Es zeigte sich jedoch, dass die für (*R,R*)-**117b** erreichte, sehr gute Ausbeute von 96% nicht zuverlässig reproduziert werden konnte und die Carbamate (*R,R*)-**117a** und

(*R,R*)-**117d** in nur weit geringerer (53% bzw. 75%) Ausbeute und (*R,R*)-**117c** überhaupt nicht isoliert werden konnte (Tab. 10).

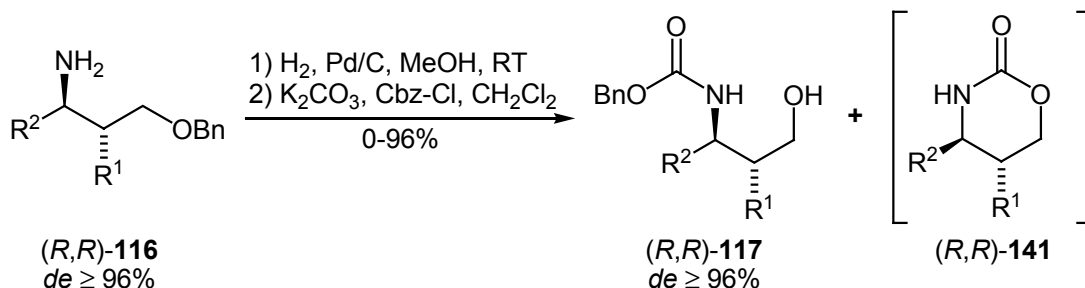


Abb. 50: Cbz-Schätzung der Aminoalkohole.

Tab. 10: Ergebnisse der Cbz-Schätzung.

Produkt	R ¹	R ²	Bedingungen	Ausbeute (%) (2 Stufen)	de (%) ^a
(<i>R,R</i>)- 117a	Me	<i>n</i> -Bu	92 h RT	53	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 117b	Et	<i>n</i> -Bu	20 h RT	96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 117c	<i>n</i> -Bu	Me	16 h RT, dann 4 h Δ	Zersetzung	— —
(<i>R,R</i>)- 117c	<i>n</i> -Bu	Me	2 h Δ	Zersetzung	— —
(<i>R,R</i>)- 117d	Ph	<i>n</i> -Hex	20 h RT, dann 24 h Δ	75	≥ 96

[a] Bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie.

NMR-spektroskopische Untersuchungen der rohen Reaktionsmischungen ließen die Bildung eines cyclischen Carbamats (*R,R*)-**141** durch intramolekularen Angriff der freien Hydroxyfunktion als Konkurrenzreaktion vermuten.

Der Ersatz der Cbz-Gruppe durch eine Boc-Gruppe ermöglichte die hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers nach Bildung des Carbamats und damit die problemlose Darstellung der freien Alkohole (Abb. 51). Das Rohamin (*R,R*)-**116a** wurde nach der Spaltung des Hydrazins (*R,R,S*)-**115a** sofort zu (*R,R*)-**142** Boc-geschützt und in 81% Ausbeute über 2 Stufen isoliert. Die hydrogenolytische Spaltung des Benzylethers zu (*R,R*)-**143** gelang in 94% Ausbeute.

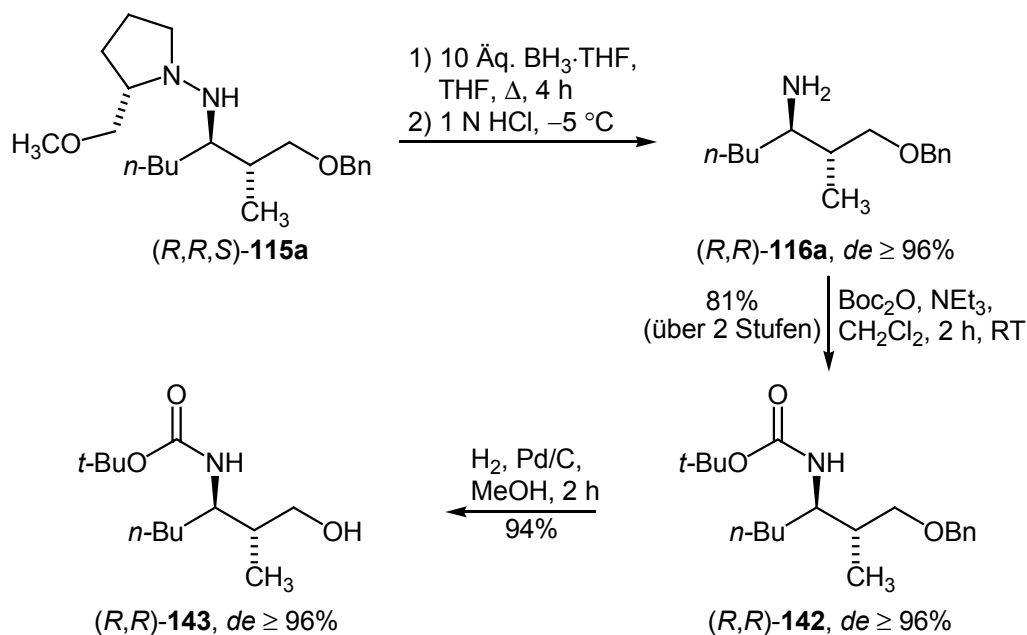


Abb. 51: Darstellung von (R,R)-143.

Anschließend wurde die Cyclisierung der carbamatgeschützten Aminoalkohole untersucht (**Abb. 52**). Dazu wurde (R,R)-117b zunächst wie zuvor beschrieben (vergl. **Abb. 37**, Kap. 2.2.3) in das Iodid überführt und mit verschiedenen Basen umgesetzt (**Tab. 11**). Mit den Basen LDA und *tert*-Butyllithium konnte kein Umsatz beobachtet werden (Nr. 1 und 2), erst mit Natriumhydrid konnte in 50% Ausbeute (19% über zwei Stufen) zum Azetidin (R,S)-120b cyclisiert werden (Nr. 3). Wird mesyliert und nicht iodiert, so gelingt die Darstellung der Azetidine (R,S)-120a und (R,S)-120c in 61% bzw. 58% Ausbeute über 2 Stufen (Nr. 4 und 5). Die Cyclisierung des Boc-geschützten Aminolalkohols (R,R)-143 schlug fehl (Nr. 6 und 7). Die nur mittelmäßigen Ausbeuten können mit der Bildung eines Nebenproduktes erklärt werden. In allen Versuchen wurde neben den gewünschten Azetidinen **120** jeweils eine erhebliche Menge einer weiteren Substanz in der rohen Reaktionsmischungen beobachtet, die NMR-spektroskopisch als das Dihydro-4*H*-1,3-oxazin **144** identifiziert wurde (**Abb. 53**). Durch den ambidenten *N*- und *O*-nucleophilen Charakter der metallierten Carbamate kommt es neben der *N*-Alkylierung und Bildung der Azetidine auch zur Bildung von **144** durch intramolekulare *O*-Alkylierung. Die Bildung von Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen aus Carbamaten wurde auch von Baldwin *et al.* beobachtet.¹⁰⁴ **144** konnte jedoch nicht in reiner Form isoliert werden, da es während der chromatographischen Auftrennung der Reaktionsprodukte zur teilweisen Hydrolyse von **144** unter Rückbildung des Aminoalkohols kam. Alle Versuche, die Tendenz zur Bildung von **144** durch eine Variation des Lösungsmittels, der zugesetzten Base oder der Abgangsgruppe zu verringern, blieben ohne Erfolg (Nr. 8-14).

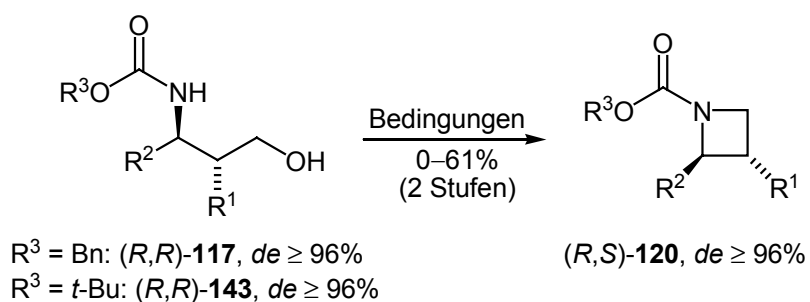


Abb. 52: Darstellung der carbamatgeschützten Azetidine **120**.

Tab. 11: Ergebnisse zur Cyclisierung von carbamatgeschützten 1,3-Aminoalkoholen.

Nr.	Produkt	R ¹	R ²	R ³	Erzeugung d. Abgangsgruppe	Cyclisierung	Ausbeute ^a (%)
1	(<i>R,S</i>)- 120b	Et	<i>n</i> -Bu	Bn	1) PPh ₃ , Imid., I ₂	2) LDA, THF, –35°C bis RT	kein Umsatz
2	(<i>R,S</i>)- 120b	Et	<i>n</i> -Bu	Bn	1) PPh ₃ , Imid., I ₂	2) <i>t</i> -BuLi, THF, –78°C bis RT	kein Umsatz
3	(<i>R,S</i>)- 120b	Et	<i>n</i> -Bu	Bn	1) PPh ₃ , Imid., I ₂	2) NaH, THF, RT	19
4	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) NaH, THF, Δ	61
5	(<i>R,S</i>)- 120c	Ph	<i>n</i> -Hex	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) NaH, THF, Δ	58
6	– –	Me	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1) MsCl, NEt ₃	2) NaH, THF, Δ	Spuren ^b
7	– –	Me	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	1) PPh ₃ , DEAD, THF, RT		kein Umsatz
8	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) NaH, THF/ DMPU, Δ	25 ^b
9	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) NaH, DMF, RT	30 ^b
10	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) NaH, C ₆ H ₆ , Δ	30 ^b
11	(<i>R,S</i>)- 120c	Ph	<i>n</i> -Hex	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) KH, THF, Δ	Zers.
12	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) <i>t</i> -BuOK, THF, RT	28
13	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) MsCl, NEt ₃	2) LiH, C ₆ H ₆ , Δ	kein Umsatz
14	(<i>R,S</i>)- 120a	Me	<i>n</i> -Bu	Bn	1) Pyr., Tf ₂ O	2) NaH, THF, Δ	Zers.

[a] Isolierte Ausbeute über 2 Stufen. [b] Das Produkt wurde nicht isoliert. Die Ausbeute wurde durch Integration der ¹H-NMR-Spektren der rohen Reaktionsmischung abgeschätzt.

Folglich sind *N*-Substituenten mit ambidentem nucleophilem Charakter wie Carbamate und wahrscheinlich auch Acylgruppen für den Ringschluss von viergliedrigen *N*-Heterocyclen ungeeignet, obwohl sie in der Darstellung von fünf- und sechsgliedrigen *N*-Heterocyclen häufig erfolgreich eingesetzt wurden.¹⁰⁵ In diesen Fällen führt die in Konkurrenz ablaufende *O*-Alkylierung jedoch zu Ringgrößen, die verglichen mit den fünf- und sechsgliedrigen Zielverbindungen nur eine mäßige Tendenz zum Ringschluss haben.

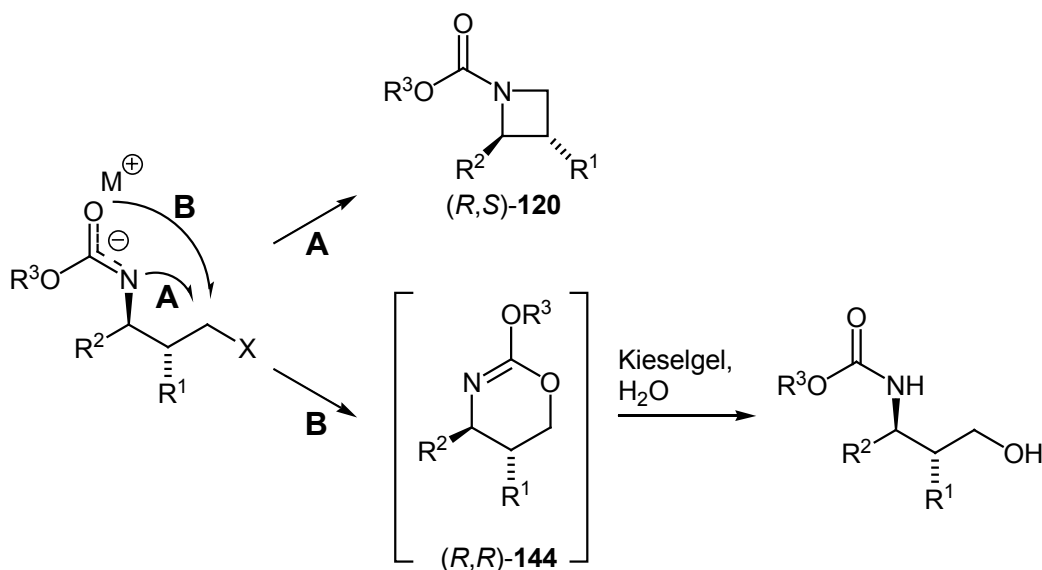


Abb. 53: Reaktionswege der metallierten Carbamate.

Darstellung eines *N*-PMB-geschützten Azetidins

Die Cyclisierung des *p*-methoxybenzylsubstituierten 1,3-Aminoalkohols (*R,R*)-**126**, dessen Darstellung bereits zuvor beschrieben wurde (Kap. 2.2.4, **Abb. 43**), erfolgt bereits bei der Mesylierung mit Triethylamin und Mesylchlorid in 81% Ausbeute (**Abb. 54**).

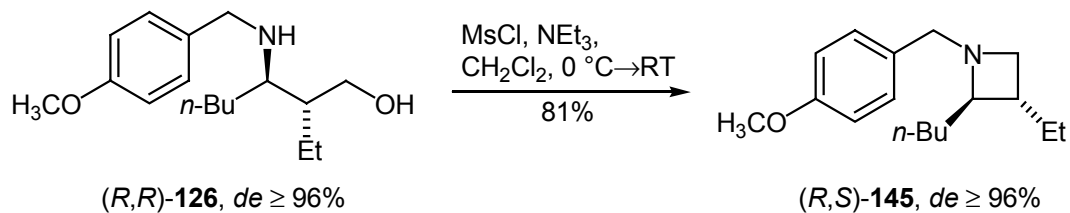


Abb. 54: Darstellung des *p*-Methoxybenzylazetidins (*R,S*)-**145**.

Darstellung von Tosylazetidinen

Parallel zur Synthese von PMB-geschützten Azetidinen wurde die Synthese über Sulfonamide untersucht. Die *p*-Toluolsulfonamide **146** konnten durch Refluxieren der Aminobenzylether **116** mit Tosylchlorid und K₂CO₃ in Dichlormethan in guten bis sehr guten Ausbeuten (76-99%) erhalten werden (Abb. 55, Tab. 12). Der Enantiomerenüberschuss des Enantiomeren (*R,R*)-**146e** gegenüber (*S,S*)-**146e** wurde mittels HPLC an chiraler stationärer Phase als 96% bzw. 97% bestimmt. Damit konnte der racemisierungsfreie Verlauf aller Reaktionsschritte in der Synthese über die Aminoalkohole **116** exemplarisch nachgewiesen werden. Deshalb kann auch für **146a-d** ein Enantiomerenüberschuss angenommen werden, der dem Diastereomerenüberschuss der entsprechenden SAMP-Hydrazone nach der Alkylierung entspricht.

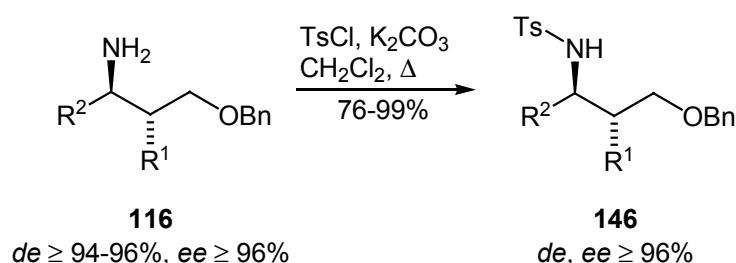


Abb. 55: Tosylierung der Aminobenzylether **116**.

Tab. 12: Ergebnisse der Tosylierung.

Produkt	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
(<i>R,R</i>)- 146a	Me	<i>n</i> -Bu	89	≥ 96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 146b	Et	<i>n</i> -Bu	92	98 ^c	≥ 96
(<i>S,R</i>)- 146c	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	76	≥ 96	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 146d	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Hex	99	98 ^c	≥ 96
(<i>R,R</i>)- 146e	Ph	<i>n</i> -Hex	89	≥ 96	97 ^d
(<i>S,S</i>)- 146e ^e	Ph	<i>n</i> -Hex	79	≥ 96	96 ^d

[a] Bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR. [b] In Korrelation mit den *de* Werten der entsprechenden Hydrazone bei epimerisierungsfreiem Verlauf der nachfolgenden Schritte angegeben. [c] Bestimmt durch Gaschromatographie. [d] Bestimmt durch HPLC an einer chiralen stationären Phase. [e] Mit RAMP als chiraalem Auxiliar dargestellt.

Zur Darstellung der Azetidine **147** wurde zunächst der Benzylether hydrogenolytisch gespalten. Die Cyclisierung von (*R,R*)-**146a** zum *N*-Tosylazetidin (*R,S*)-**147a** durch Mesylierung mit Mesylchlorid und Triethylamin in CH₂Cl₂ und anschließenden Ringschluss mit NaH in THF gelang nur in 12% Ausbeute. Erst unter *Mitsunobu*-Bedingungen¹⁰⁶ gelang

die Darstellung der Azetidine **147** in hervorragenden Ausbeuten von 92-97% (**Abb. 56**, **Tab. 13**). Die Alkylierung von Tosylamiden nach *Mitsunobu* wird durch die verhältnismäßig hohe *NH*-Azidität dieser Amide begünstigt. Mittels HPLC an chiraler stationärer Phase konnte für **147e** der racemisierungsfreie Verlauf der Cyclisierung nachgewiesen werden.

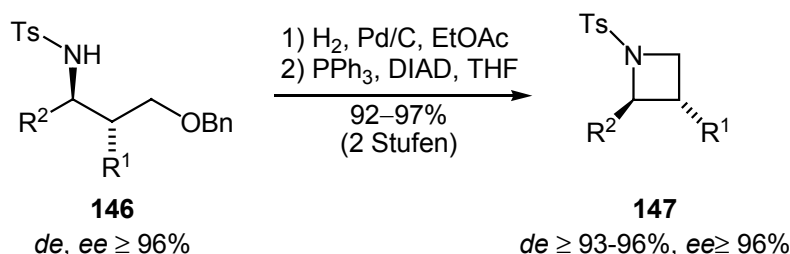


Abb. 56: Darstellung der Tosylazetidine **147**.

Tab. 13: Ergebnisse der Hydrogenolyse und Cyclisierung unter *Mitsunobu*-Bedingungen.

Azetidin	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
(<i>R,S</i>)- 147a	Me	<i>n</i> -Bu	97	93	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 147b	Et	<i>n</i> -Bu	92	96	≥ 96
(<i>S,S</i>)- 147c	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	93	$\geq 96^c$	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 147d	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Hex	92	95	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 147e	Ph	<i>n</i> -Hex	94	$\geq 96^c$	96^d
(<i>S,R</i>)- 147e ^e	Ph	<i>n</i> -Hex	92	$\geq 96^c$	96^d

[a] Bestimmt durch Gaschromatographie. [b] In Korrelation mit den *ee*-Werten der entsprechenden Tosylamide angegeben. [c] Bestimmt durch ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie. [d] Bestimmt durch HPLC an einer chiralen stationären Phase. [e] RAMP wurde als chirales Auxiliar verwendet.

Die *trans*-Konfiguration der Azetidine **147** wurde durch NOE-Experimente an (*R,S*)-**147d** nachgewiesen (**Abb. 57**). Bei Bestrahlung des Protons an C-2 konnte ein starker Kern-*Overhauser*-Effekt an einem der beiden Protonen an C-4 beobachtet werden, während das andere Proton an C-4 einen starken NOE-Effekt bei Bestrahlung des Protons an C-3 zeigte. Die Substituenten an C-2 und C-3 müssen deshalb *trans* zueinander angeordnet sein.

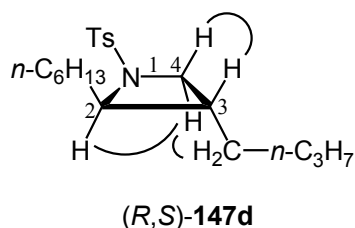


Abb. 57: Ergebnisse der NOE-Experimente an (*R,S*)-**147d**.

Nachdem auf diesem Weg ein effizienter stereoselektiver Zugang zu *N*-tosylierten, 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen möglich war, sollte die Entfernung der Schutzgruppe exemplarisch an je einem Azetidin mit aliphatischen und einem mit aromatischen Substituenten gezeigt werden. Zur Entschützung von *N*-Tosylaminen unter Rückgewinnung der freien Amine stehen vor allem reduktive Methoden zur Verfügung. Zu guten Ausbeuten führt in vielen Fällen die reduktive Spaltung entweder mit solvatisierten Elektronen durch Alkalimetalle in flüssigem Ammoniak oder mit Radikalanionen aus Lithium und Naphthalin.¹⁰⁷ Daneben sind weiterhin die ebenfalls reduktiven Spaltungen mit HBr,¹⁰⁸ mit Samariumiodid¹⁰⁹ oder mit Magnesium,¹¹⁰ sowie eine photolytische Spaltung¹¹¹ beschrieben worden.

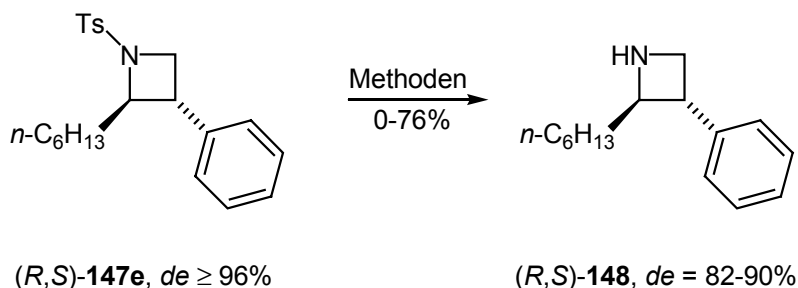


Abb. 58: Detosylierung von *(R,S)*-147e.

Tab. 14: Versuche zur Detosylierung von *(R,S)*-147e

Nr.	Methode	Ausbeute (%)	de (%) ^a
1	Titration, Na/C ₁₀ H ₈ , DME, –78 °C	Edukt	— — —
2	6 Äq. Na/C ₁₀ H ₈ , DME, 0 °C, 1.5 h	53	82
3	6 Äq. Na/C ₁₀ H ₈ , DME, –45 °C, 30 min	76	90
4	HBr/CH ₃ COOH	Zersetzung	— — —

[a] Bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie.

Zunächst wurde die Entschützung von Tosylazetidin **147e** untersucht, da in diesem Fall wegen des aromatischen Substituenten Komplikationen wie Epimerisierung und Nebenreaktionen am wahrscheinlichsten erschienen (**Abb. 58**). *(R,S)*-147e wurde mit einer Lösung von Natriumnaphthalid in Dimethoxyethan (DME) bei –78 °C titriert, bis eine dunkelgrüne Färbung der Reaktionsmischung bestehen blieb. Nach wässriger Aufarbeitung konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden (**Tab. 14**, Nr. 1). Wurde *(R,S)*-147e bei 0 °C

mit einem Überschuss Natriumnaphthalid umgesetzt, so konnte (*R,S*)-**148** in 53% Ausbeute isoliert werden (Nr. 2). Durch partielle Epimerisierung sank der *de*-Wert jedoch auf 82%. Eine Reaktionsführung bei $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigerte die Ausbeute auf 76% und den *de*-Wert des Produkts auf über 90% (Nr. 3). Die Entschützung mit HBr in Eisessig führte ausschließlich zur Zersetzung des Startmaterials (Nr. 4).

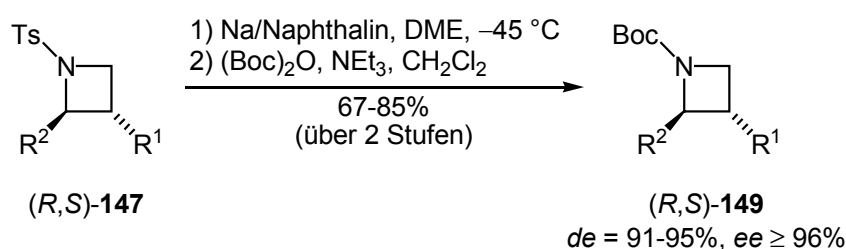


Abb. 59: Detosylierung und Einführung eines Boc-Substituenten.

Tab. 15: Darstellung der Boc-geschützten Azetidine **149**.

Azetidin	R ¹	R ²	Ausbeute (%)	<i>de</i> (%) ^a	<i>ee</i> (%) ^b
(<i>R,S</i>)- 149a	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Hex	85	95 ^c	$\geq 96^d$
(<i>R,S</i>)- 149b	Ph	<i>n</i> -Hex	67	91	96
(<i>S,R</i>)- 149b	Ph	<i>n</i> -Hex	64	91	96

[a] Bestimmt durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie. [b] Bestimmt durch HPLC an einer chiralen stationären Phase. [c] Bestimmt durch Gaschromatographie. [d] In Korrelation mit den *ee*-Werten der entsprechenden Tosylazetidine angegeben.

Die optimierten Bedingungen zur Detosylierung der Azetidine mit Natriumnaphthalid wurden anschließend wegen der hohen Polarität des freien Azetidins mit der Einführung einer Boc-Schutzgruppe kombiniert, um die Isolierung, die chromatographische Reinigung und die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses der entschützten Azetidine zu erleichtern. Nach Entschützen mit Natriumnaphthalid wurden die rohen Amine sogleich mit Boc-Anhydrid und Triethylamin derivatisiert (**Abb. 59**, **Tab. 15**). Die Boc-substituierten Azetidine **149** konnten in 64-85% Ausbeute isoliert und der racemisierungsfreie Verlauf für (*R,S*)-**149b** und (*S,R*)-**149b** (*ee* = 96%) durch HPLC an einer chiralen stationären Phase nachgewiesen werden.

In Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Chem. *Zin-Sig Kim* wurde die entwickelte Methodik auf die Darstellung von 2-monosubstituierten Azetidinen übertragen.¹¹² Ausgehend vom *O*-benzylgeschützten SAMP-Hydrazon (*S*)-**150** konnte das Azetidin (*R*)-**151** auf analoge

Weise - jedoch unter Auslassung der α -Hydroxymethylierung - durch 1,2-Addition, *N,N*-Spaltung, *N*-Tosylierung, hydrogenolytische *O*-Debenzylierung und Ringschluss unter *Mitsunobu*-Bedingungen in 49% Gesamtausbeute und einem Enantiomerenüberschuss $\geq 96\%$ erhalten werden (**Abb. 60**).

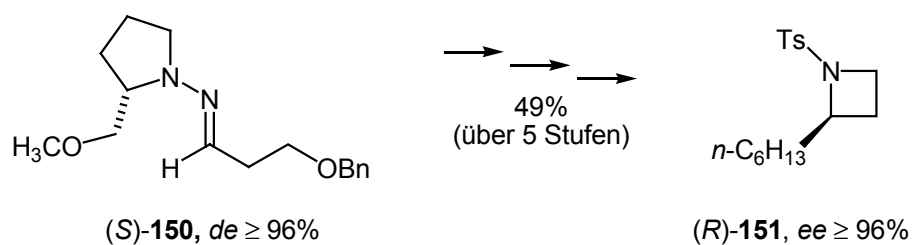


Abb. 60: Synthese eines 2-monosubstituierten Azetidins nach Z.-S. Kim.¹¹²

2.3.2 Asymmetrische Synthese von substituierten Azetidin-carbonsäuren

Als Bausteine der Proteine und Enzyme spielen α -Aminosäuren eine herausragende Rolle unter den natürlich vorkommenden Verbindungsklassen. Zudem zeigen viele Aminosäuren und komplexere Natur- und Wirkstoffe, die Aminosäuren als Strukturelemente enthalten, interessante biologische Aktivitäten. So auch die viergliedrige cyclische α -Aminosäure Azetidin-2-carbonsäure (*L*-Aze, **52**).³² Besonders komplexere Verbindungen, die *L*-Aze als Strukturelement enthalten, wie beispielsweise der bereits in der Einleitung beschriebene Thrombininhibitor Melagatran (**59**), sind von großer pharmakologischer Bedeutung. Trotz dieser vielversprechenden Anwendungen von Azetidincarbonsäuren, sind nur wenige systematische Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese von substituierten Derivaten durchgeführt worden. Kürzlich stellten *Lubell et al.* die Synthese von 3-allylsubstituierten *L*-Aze-Derivaten aus Asparaginsäure und die Transformation des Allylrests in verschiedene Heteroatom-substituierte Seitenketten vor.¹¹³ *Hanessian et al.* nutzten die Sultam-Methode nach *Oppolzer* zur Darstellung von 3-substituierten *L*-Aze-Analoga (**Abb. 18**, Kap. 1.2.2).⁵⁸ *Couty et al.* überführten 2-Cyano-azetidine, deren Synthese ebenfalls in der Einleitung beschrieben wurde (**Abb. 20**), durch saure Hydrolyse in die entsprechenden Aminosäuren.⁶³ Außer diesen generellen Syntheserouten gibt es nur einzelne Beispiele für die Darstellung substituerter Analoga der Azetidin-2-carbonsäure.^{33,59c,67,69,114}

Die Erweiterung unserer Azetidinsynthese zu einem stereoselektiven Zugang zu 3-substituierten Azetidin-2-carbonsäuren sollte durch Einführung eines Substituenten in der nucleophilen 1,2-Addition möglich sein, der als synthetisches Äquivalent einer Carbonsäurefunktion dienen kann.

Die stereoselektive Addition von Carbonsäureäquivalenten an die CN-Doppelbindung von Iminen, insbesondere die Addition von Cyaniden in Anlehnung an die *Strecker*-Synthese,¹¹⁵ ist eine verbreitete Methode zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäuren.¹¹⁶ *M. Moser* konnte dieses Verfahren in unserer Arbeitsgruppe erfolgreich auf SAMP-Hydrazone übertragen (**Abb. 61**).¹¹⁷ Die Addition von TMS-CN ergab diastereoselektiv die α -Hydrazinonitrile (*S,S*)-**152**, die nach Aktivierung durch Substitution mit Moc-Cl oxidativ durch Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP) zu den Aminonitrilen (*S*)-**153** gespalten werden konnten. Eine saure Hydrolyse der Aminonitrile führte zu den enantiomerenreinen α -Aminosäuren (*S*)-**154**.

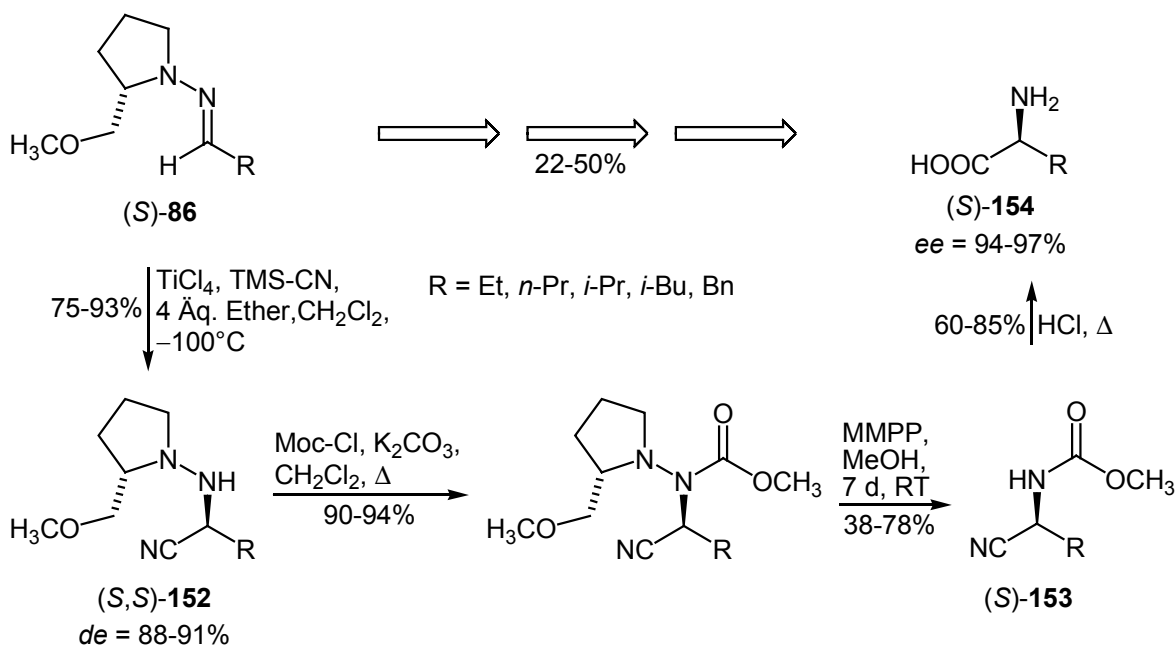


Abb. 61: Asymmetrische *Strecker*-Synthese mit SAMP-Hydrazonen nach *M. Moser*.¹¹⁷

Bei einer Kombination dieser *Strecker*-Variante mit der hier beschriebenen Methode zur Darstellung von Azetidinen wären jedoch unerwünschte Reaktionen der Aminonitrile während der reduktiven *N,N*-Bindungsspaltung mit Boran, sowie während der reduktiven Entschützung des Benzylethers zu erwarten gewesen.¹¹⁸ In alternativen Verfahren zur Synthese von Aminosäuren werden an Stelle von Cyaniden aromatische Substituenten wie Furanyl¹¹⁹ oder auch Phenyl¹²⁰ an die CN-Doppelbindung addiert. Aus diesen kann die Carbonsäurefunktion dann oxidativ, beispielsweise mit Ozon oder Ruthenium-katalysiert, generiert werden.

Die diastereoselektive Addition von lithiiertem Furan und anderen Heteroaromaten an SAMP-Hydrazone ist bereits untersucht worden.¹²¹

Ein Furanylsubstituent als Carbonsäureäquivalent

Die Synthese der Azetidin-2-carbonsäure (*S,S*)-**156** durch Einführung eines Furanylrestes erwies sich als problematisch (**Abb. 62**). Es zeigte sich, dass die frische Erzeugung eines Cerreagenz aus Furan, *n*-Butyllithium und CeCl₃ aufwändig und nur schwer zu reproduzieren war. Die Addition dieses Reagenzes an das Hydrazone (*R,S*)-**114c** gelang nur in schlechter Ausbeute. Nach *N,N*-Spaltung und Tosylierung konnte (*S,R*)-**155** in nur 24% Ausbeute über 3 Stufen erhalten werden. In der anschließenden Spaltung des Benzylethers durch Hydrogenolyse, solvatisierte Elektronen oder durch Ethanthiol und Bortrifluorid¹²² kam es

auch zu einem Angriff auf den Furanylsubstituenten und damit zur Zersetzung (**Tab. 16**). Auch Versuche, zunächst den Furanylrest durch Ozonolyse und Veresterung mit Diazomethan in den Methylester (*S,R*)-**157** zu überführen und erst anschließend zum Azetidin (*S,S*)-**158** zu cyclisieren, scheiterten.

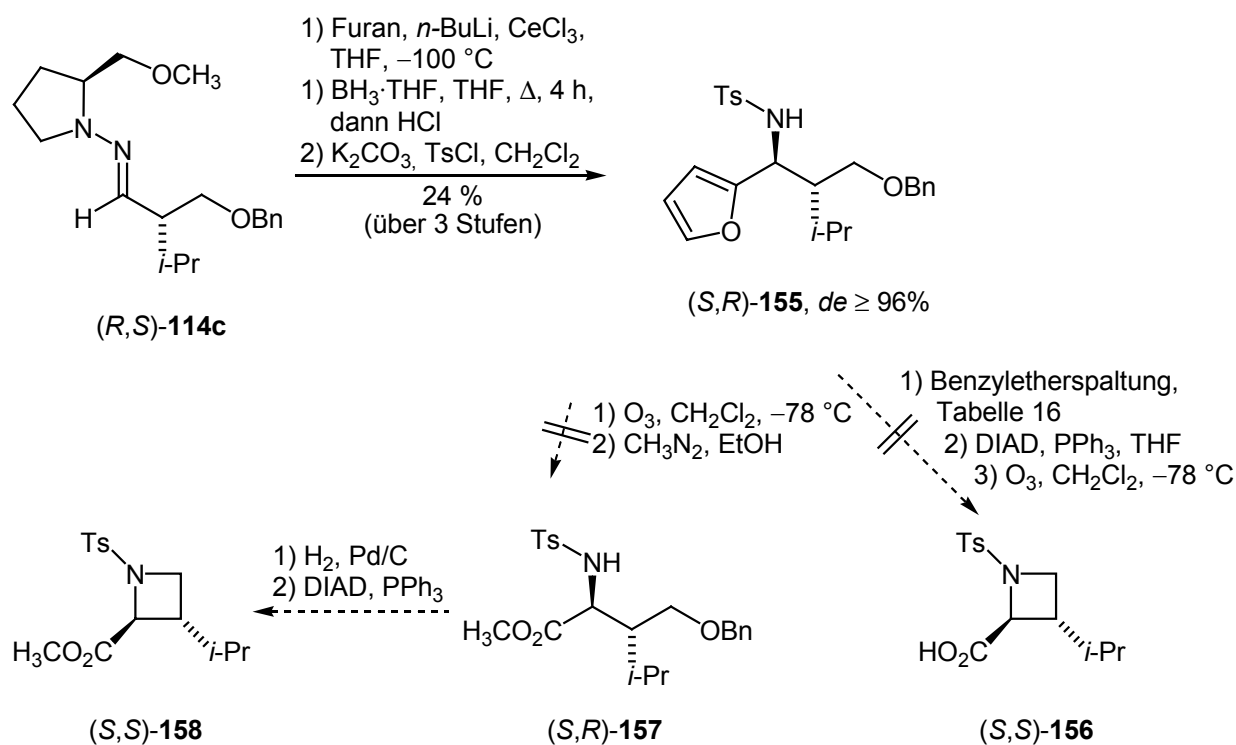


Abb. 62: Synthese von Azetidin-2-carbonsäuren mittels eines Furanylsubstituenten.

Tab. 16: Versuche zur Debenzylierung von (*S,R*)-**155**.

Nr.	Methode	Ergebnis
1	H ₂ , Pd/C, EtOAc	Zersetzung
2	HCO ₂ NH ₄ , Pd/C, MeOH	kein Umsatz
3	Ca, NH ₃ , -33 °C	Zersetzung
4	Ca, NH ₃ , -78 °C	Zersetzung
5	BF ₃ ·Et ₂ O, EtSH, CH ₂ Cl ₂	Zersetzung

Der Phenylsubstituent als Carbonsäureäquivalent

Anschließend wurde die Einführung eines Phenylsubstituenten als synthetisches Äquivalent einer Carbonsäure untersucht. Eine neue Veröffentlichung von *Welzel et al.*,¹²³ in der eine sehr effiziente Spaltung von 2-Trimethylsilylethylethern mit LiBF₄ beschrieben wurde, ermutigte uns zudem, (2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid (SEM-Cl) als alternatives Reagenz zu BOM-Cl in der Hydroxymethylierung der Hydrazone **86** einzusetzen. SEM-Cl hatte sich in vorangegangenen Arbeiten¹²⁴ zur Hydroxymethylierung von SAMP-Hydrasonen wegen Problemen bei der Spaltung des TMS-Ethylethers bisher nicht bewährt. Die Verwendung von SEM-Cl an Stelle von BOM-Cl in der α -Alkylierung bedeutet einen Wechsel der *O*-Schutzgruppe von Benzyl zu TMS-Ethyl. Dieser Wechsel sollte ein problemloses Entschützung der Hydroxyfunktion in Anwesenheit des benzylichen Amins ermöglichen, das im nächsten Schritt durch 1,2-Addition eines metallorganischen Phenylreagenz an das Hydrazon erzeugt werden sollte.

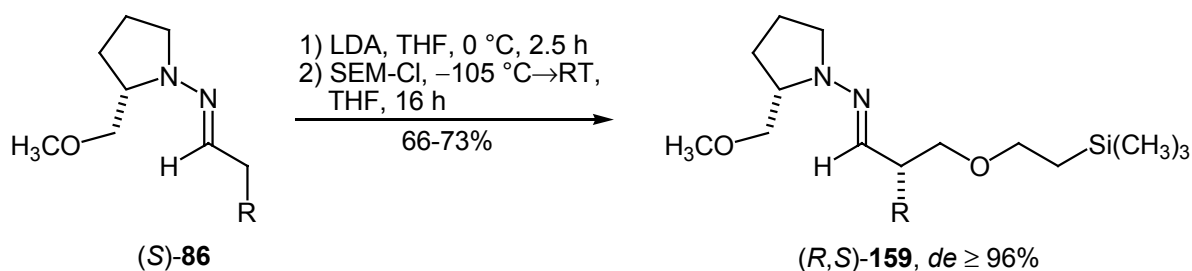


Abb. 63: Alkylierung mit SEM-Cl.

Tab. 17: Ergebnisse der Alkylierung mit SEM-Cl.

Hydrazon	R	Ausbeute (%)	<i>de</i> ^a (%)
(<i>R,S</i>)- 159a	Me	73	≥ 96
(<i>S,R</i>)- 159a ^b	Me	70	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 159b	Et	69	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 159c	<i>i</i> -Pr	66	≥ 96
(<i>R,S</i>)- 159d	<i>n</i> -Bu	77	≥ 96

[a] Bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie.

[b] RAMP wurde als chirales Auxiliar verwendet.

Die Hydrazone **86** wurden mit LDA bei 0 °C metalliert und anschließend bei –105 °C mit SEM-Cl versetzt (**Abb. 63**). Nach 16 h Reaktionszeit, während der die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur aufgetaut wurde, konnten die gewünschten Produkte **159** in

guten Ausbeuten (66-77%) und in exzellenten Diastereomerenüberschüssen ($de \geq 96\%$) isoliert werden (**Tab. 17**).

Anschließend wurde ein Phenylcerreagenz an die CN-Doppelbindung der Hydrazone **159** addiert. Anders als beim Furanylcerreagenz war die Darstellung des entsprechenden Phenylreagenz ausgehend von kommerziell erhältlicher Phenyllithiumlösung unproblematisch. Das nach Addition bei $-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ und wässriger Aufarbeitung erhaltene rohe Hydrazin wurde gleich mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ reduktiv gespalten und das freie Amin *N*-tosyliert (**Abb. 64**).

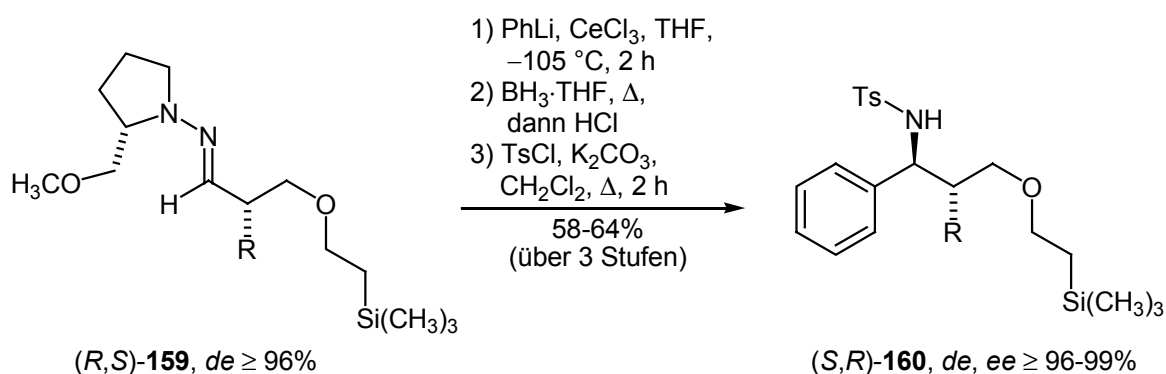


Abb. 64: Darstellung von (*S,R*)-**160**.

Tab. 18: Ergebnisse der 1,2-Addition, Boranspaltung und Tosylierung.

Tosylamin	R	Ausbeute (%)	de^a (%)	ee^b (%)
(<i>S,R</i>)- 160a	Me	64	≥ 99 (≥ 98) ^c	97 ^d
(<i>R,S</i>)- 160a ^e	Me	58	≥ 99 (≥ 95) ^c	$\geq 99^d$
(<i>S,R</i>)- 160b	Et	61	$\geq 96^f$	≥ 96
(<i>S,R</i>)- 160c	<i>i</i> -Pr	59	$\geq 96^f$	≥ 96
(<i>S,R</i>)- 160d	<i>n</i> -Bu	58	≥ 99 (≥ 94) ^c	≥ 96

[a] Bestimmt durch Gaschromatographie. [b] Angegeben in Korrelation mit den de -Werten der entsprechenden Hydrazone bei racemisierungsfreiem Verlauf der nachfolgenden Schritte. [c] Vor säulenchromatographischer Reinigung. [d] Bestimmt durch HPLC an einer chiralen stationären Phase. [e] RAMP wurde als chirales Auxiliär verwendet. [f] Bestimmt durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie.

Die *N,O*-geschützten Aminoalkohole **160** wurden nach Chromatographie in einer Ausbeute von 58-64% über 3 Stufen und mit einem Diastereomerenüberschuss von 96-99% erhalten (**Tab. 18**). Für (*S,R*)-**160a** bzw. (*R,S*)-**160a** konnten ee -Werte von 99% bzw. 97% durch HPLC nachgewiesen und damit der racemisierungsfreie Verlauf der Synthese bestätigt werden. Aus den bereits zuvor dargelegten Gründen kann deshalb für die übrigen Produkte

(*S,R*)-**160b-d** ebenfalls ein *ee*-Wert von $\geq 96\%$ angenommen werden. Die relative und die absolute Konfiguration von **160** wurde anhand der Mechanismen für Alkylierungen/Additionen an SAMP-Hydrazone angegeben und konnte im weiteren Verlauf dieser Arbeit durch NOE-Experimente und Drehwertvergleich für Folgeprodukten von **160** bestätigt werden.

Die Alkoholfunktion der *N,O*-geschützten Aminoalkohole **160** wurde entschützt und der rohe Aminoalkohol **161** unter *Mitsunobu*-Bedingungen in die 2-Phenyltosylazetidine **162** überführt (Abb. 65). Durch Spaltung des TMS-Ethylethers mit HF-Pyridinkomplex¹²⁵ bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF konnte das Azetidin (*S,S*)-**162b** nur in 54% Ausbeute über 2 Stufen isoliert werden. Die Spaltung des TMS-Ethylethers durch Erhitzen mit LiBF_4 in einem Lösungsmittelgemisch aus Acetonitril und Wasser (98:2) war deutlich überlegen. Bei einer Entschützung nach dieser Methode und anschließender Cyclisierung konnten die Azetidine **162a-d** in 86-98% Ausbeute über 2 Stufen erhalten werden, ohne dass eine Epimerisierung beobachtet wurde (Tab. 19). Die Enantiomerenreinheit der Produkte konnte auch auf dieser Stufe für **162a** durch HPLC an einer chiralen stationären Phase bestätigt werden.

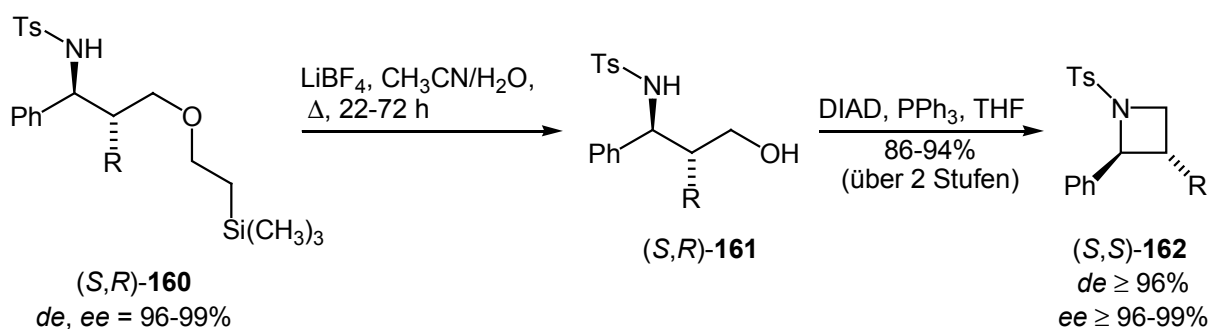


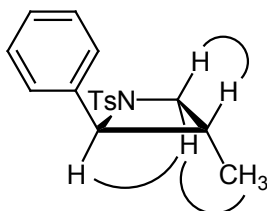
Abb. 65: Etherspaltung und Ringschluss.

Tab. 19: Ergebnisse der Darstellung der Tosylazetidine **162**.

Azetidin	R	Ausbeute (%)	<i>de</i> ^a (%)	<i>ee</i> ^b (%)
(<i>S,S</i>)- 162a	Me	86	≥ 96	97 ^c
(<i>R,R</i>)- 162a ^d	Me	98	≥ 96	99 ^c
(<i>S,S</i>)- 162b	Et	91	≥ 96	≥ 96
(<i>S,S</i>)- 162c	<i>i</i> -Pr	86	≥ 96	≥ 96
(<i>S,S</i>)- 162d	<i>n</i> -Bu	94	≥ 96	≥ 96

[a] Bestimmt durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie. [b] In Korrelation mit den *ee*-Werten der entsprechenden Tosylamide angegeben. [c] Bestimmt durch HPLC. [d] RAMP wurde als chirales Auxiliar verwendet.

Die Konfiguration des Phenylsubstituenten relativ zum Rest R wurde durch NOE-Experimente bestätigt. Die gemessenen NOE-Verstärkungen zeigten eindeutig die *trans*-Anordnung der Substituenten (**Abb. 66**).



(*S,S*)-**162a**

Abb. 66: Darstellung der bei (*S,S*)-**162a** gemessenen NOE-Verstärkungen.

Es wurde auch die direkte Cyclisierung der Hydrazine ohne eine zusätzliche *N*-Schutzgruppe untersucht (**Abb. 67**). Nach nucleophiler 1,2-Addition des Phenylcerreagenz, konnte das Hydrazin (*S,R,S*)-**163** mit LiBF₄ entschützt werden, ohne dass es zur Zersetzung des empfindlichen Hydrazins kam. Das rohe Hydroxyhydrazin (*S,R,S*)-**164** enthielt laut NMR-spektroskopischer Untersuchung kaum Verunreinigungen und wurde wegen seiner Neigung zur Zersetzung nicht weiter gereinigt. Versuche, (*S,R,S*)-**164** zum *N*-Aminoazetidin (*S,S,S*)-**165** zu cyclisieren, blieben jedoch ohne Erfolg (**Tab. 20**).

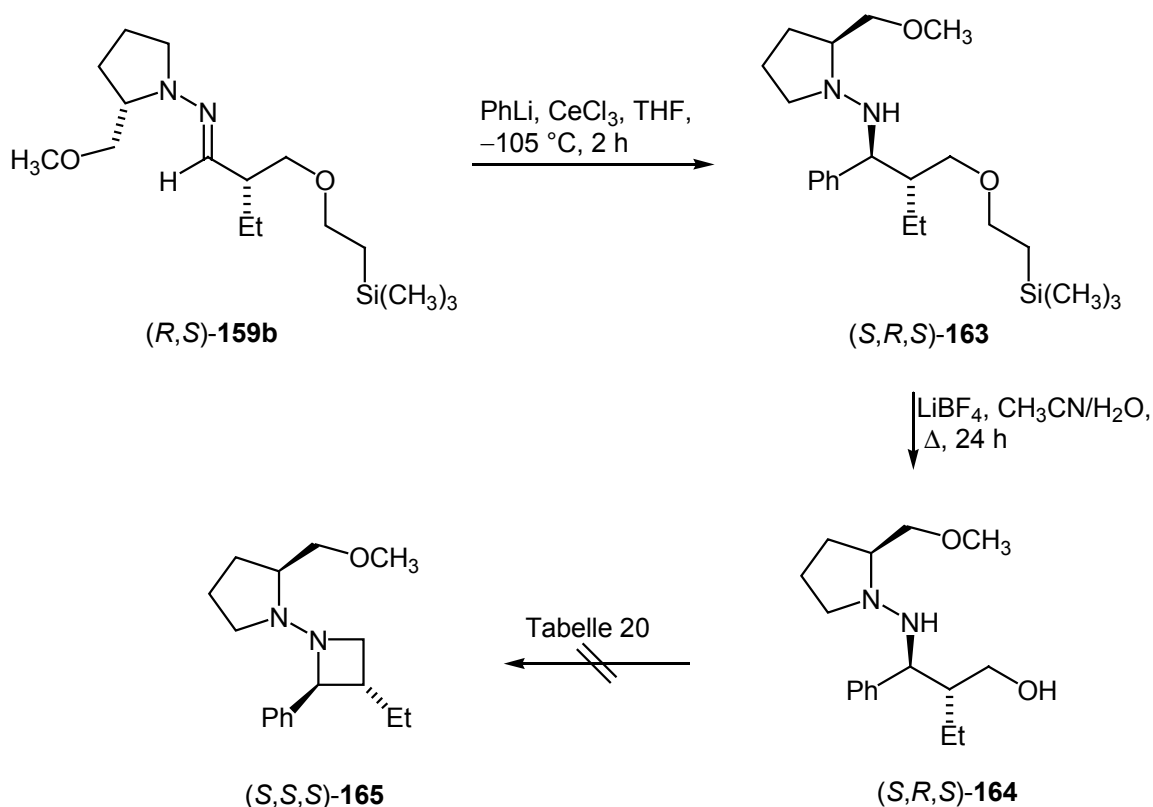
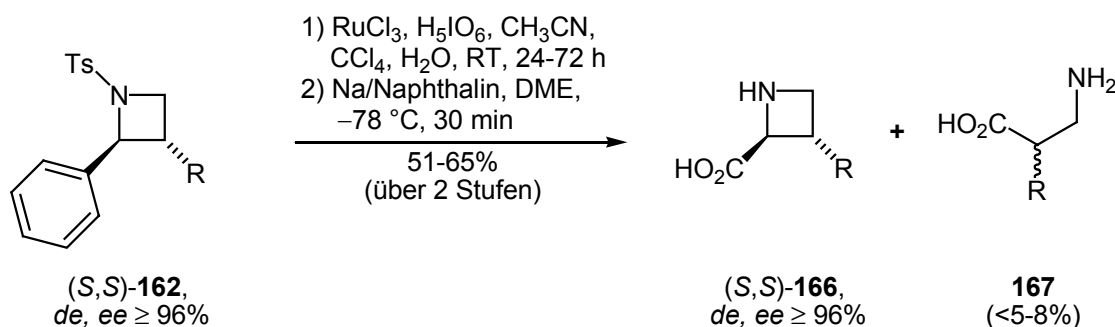


Abb. 67: Syntheseroute zum *N*-Aminoazetidin **165**.

Tab. 20: Versuche zur Cyclisierung des Hydrazins (*S,R,S*)-**164**.

Nr.	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	PPh ₃ , DIAD, THF	Zersetzung
2	Ms-Cl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT	Zersetzung
3	CBr ₄ , PPh ₃ , NEt ₃ , CH ₃ CN, RT	Zersetzung
4	(Imid.) ₂ CO, CH ₃ CN, Δ ^{56d}	Zersetzung

Die Oxidation des Phenylsubstituenten zur freien Carbonsäure wurde, wie von *Sharpless et al.* beschrieben, mit Rutheniumtetroxid als katalytischem Oxidationsmittel in einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus CCl₄, Acetonitril und Wasser durchgeführt.¹²⁶ Es wird angenommen, dass Acetonitril hierbei als oxidationsresistenter, komplexierender Zusatz dient, der niedervalente, katalytisch inaktive Rutheniumverbindungen wieder in Lösung bringt und so eine Inaktivierung des Katalysators verhindert. Ein vollständiger Umsatz der Azetidine **162** zu den *N*-tosylierten Aminosäuren konnte nur bei Verwendung von Periodsäure und nicht mit Natriumperiodat als stöchiometrischem Co-Oxidationsmittel erreicht werden (**Abb. 68**).¹²⁷

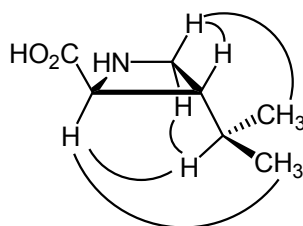
**Abb. 68:** Darstellung von Azetidin-2-carbonsäuren durch Oxidation und Detosylierung.**Tab. 21:** Ergebnisse der Darstellung von Azetidin-2-carbonsäuren.

Säure	R	Ausbeute (%)	<i>de</i> ^a (%)	<i>ee</i> ^b (%)
(<i>S,S</i>)- 166a	Me	57	≥96	≥96
(<i>R,R</i>)- 166a	Me	58	≥96	≥96
(<i>S,S</i>)- 166b	Et	51	≥96	≥96
(<i>S,S</i>)- 166c	<i>i</i> -Pr	65	≥96	≥96
(<i>S,S</i>)- 166d	<i>n</i> -Bu	54	≥96	≥96

[a] Bestimmt durch ¹³C-NMR-Spektroskopie. [b] Basierend auf den *ee*-Werten der entsprechenden Azetidine bei racemisierungsfreiem Verlauf der nachfolgenden Schritte.

Während der Reaktionszeit von 24-72 h wurden immer wieder kleine Portionen Periodsäure

zugegeben, sobald sich die orange Reaktionsmischung in Folge von ausfallenden, festen Rutheniumverbindungen schwarz färbte. Anschließend wurden die rohen, *N*-tosylierten Aminosäuren mit Natriumnaphthalid in DME reduktiv zu den freien Azetidin-2-carbonsäuren **166** entschützt, die nach Reinigung durch Chromatographie an saurem Ionentauscherharz in 51-65% Ausbeute als ein Diastereomer (*de* $\geq$ 96%) erhalten wurden (**Tab. 21**). Die an (*S,S*)-**166c** gemessenen NOE-Verstärkungen belegen die *trans*-Konfiguration der Azetidin-2-carbonsäuren (**Abb. 69**).



(*S,S*)-**166c**

Abb. 69: Darstellung der für (*S,S*)-**166c** gemessenen NOE-Verstärkungen.

Ein Vergleich des Drehwertes von (*S,S*)-**166c** mit dem von *Hanessian et al.* beobachteten Wert bestätigte zudem die Enantiomerenreinheit und die absolute Konfiguration ($[\alpha]_D^{22} = -9.4$ [*c* = 0.20, H₂O]; Lit.⁵⁸: $[\alpha]_D = -9.5$ [*c* = 0.11, H₂O]). Langzeit-NMR-Messungen zeigten jedoch, dass die isolierten Azetidin-2-carbonsäuren **166a-d** Spuren (<5-8%) einer Verunreinigung enthielten, die jeweils als die acyclische β -Aminosäure **167** identifiziert werden konnte.¹²⁸ Dieses Nebenprodukt könnte zum einen durch Ringöffnung und Oxidation in der benzyllischen Position oder zum anderen durch Decarboxylierung und Oxidation des Produkts zum β -Lactam und anschließende Hydrolyse entstanden sein. Die Ruthenium-vermittelte Oxidation von cyclischen Aminen zu Lactamen ist bereits beschrieben worden.¹²⁹ Versuche, diese Verunreinigung durch präparative HPLC an C₁₈-RP-Phasen zu entfernen, blieben leider erfolglos.

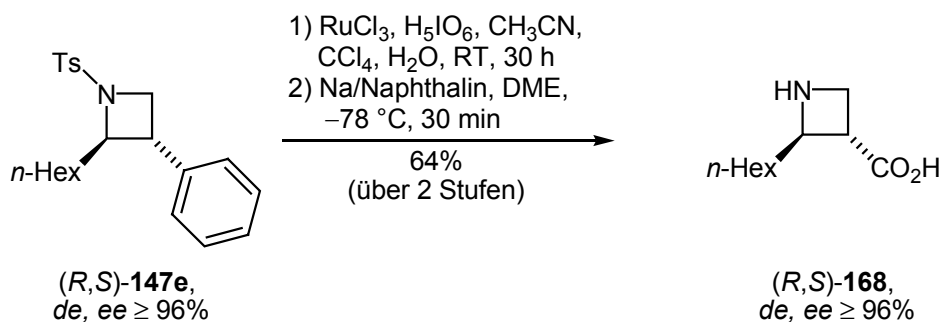


Abb. 70: Darstellung der β -Aminosäure (*R,S*)-**168**.

Die vorgestellte Methodik konnte auch zur Darstellung von β -Aminosäuren mit Azetidingerüst genutzt werden. So wurde das *N*-tosylierte 3-Phenylazetidin (*R,S*)-**147e** in analoger Weise mit 64% Ausbeute in die 2-substituierte Azetidin-3-carbonsäure (*R,S*)-**168** überführt (**Abb. 70**). In diesem Fall wurde die Bildung eines Nebenprodukts nicht beobachtet.

2.3.3 Azetidincarbonsäuren in der Organokatalyse

Sekundäre cyclische Amine haben in jüngerer Zeit großes Interesse als Katalysatoren in der asymmetrischen Organokatalyse, d.h. der Katalyse durch metallfreie, kleine, organische Moleküle hervorgerufen. Besonders die cyclische α -Aminosäure Prolin und von ihr abgeleitete Strukturen spielen hierbei eine bedeutende Rolle als effiziente Organokatalysatoren für eine Vielzahl von Reaktionen wie beispielsweise asymmetrischen Aldol-, *Mannich*- und *Michael*-Reaktionen.¹³⁰ Ein entscheidender Schritt in diesen Reaktionen ist die Bildung eines Enamins **169** aus dem Katalysator und einer Carbonylverbindung. Der postulierte Mechanismus der Prolin-katalysierten Aldolreaktion ist in **Abb. 71** dargestellt. Anschließend wird bei der Aldolreaktion eine Aldehydkomponente durch Wasserstoffbrückenbindung angelagert. Es wird die Bildung des Übergangszustands **170** angenommen, aus dem stereoselektiv das Produkt **171** entstehen kann.

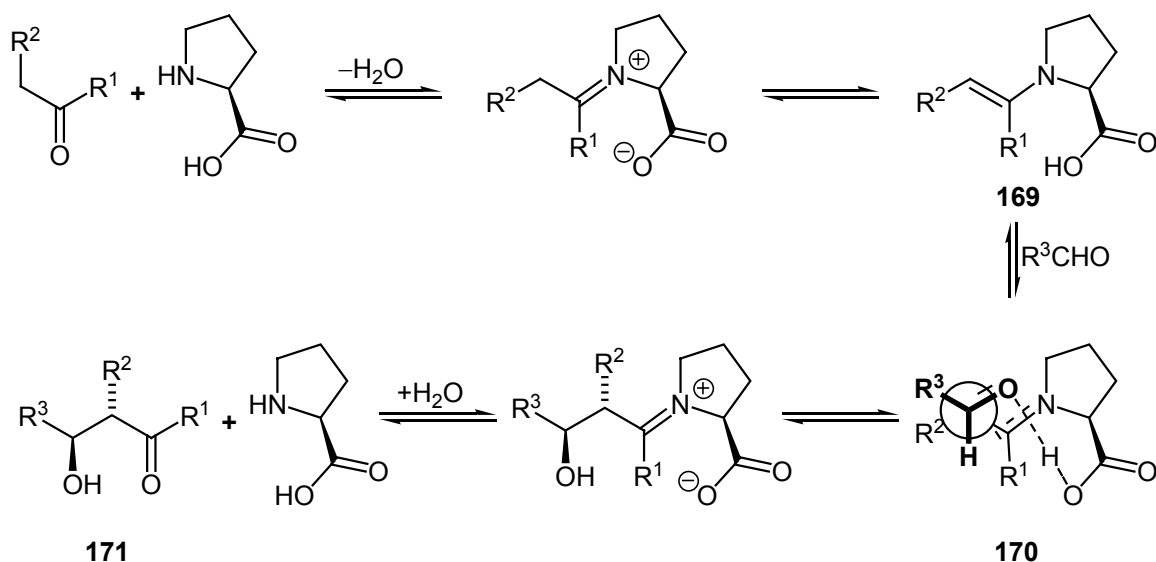


Abb. 71: Vorgeschlagener Mechanismus der Prolin-katalysierten Aldolreaktion.

Während Prolin oft sehr gute Ausbeuten liefert, sind offenkettige Aminosäuren und auch die sechsgliedrige Pipecolinsäure häufig kaum aktiv. Dies kann mit der hohen Tendenz des Pyrrolidin-*N*-Atoms zur Bildung von Enaminen erklärt werden.¹³¹ Pyrrolidin-Enamine sind

zudem besonders nucleophil. In der häufig als Standardreaktion zum Vergleich von Organokatalysatoren herangezogenen Umsetzung von Aceton und *p*-Nitrobenzaldehyd (**172**) in DMSO konnten auch mit der viergliedrigen, unsubstituierten Azetidin-2-carbonsäure mittlere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden (**Abb. 72**).¹³² Neben der biologischen Aktivität der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten substituierten Vierring-Aminosäuren waren wir deshalb auch an ihren katalytischen Eigenschaften interessiert. Tatsächlich konnten bei der Verwendung von (*S,S*)-**166c** und (*S,S*)-**166d** bessere Ausbeuten und auch Enantioselektivitäten als mit *L*-Aze erzielt werden (**Tab. 22**). Die übereinstimmende absolute (*R*)-Konfiguration des Katalyseprodukts **173** bei Verwendung von *L*-Prolin, *L*-Aze und (*S,S*)-**166c,d** als Katalysatoren ist zudem ein weiterer Beleg für die (*S*)-Konfiguration des Aminosäure-C-Atoms der synthetisierten α -Aminosäuren. Die β -Aminosäure (*R,S*)-**168** zeigte keine nennenswerte asymmetrische Induktion.

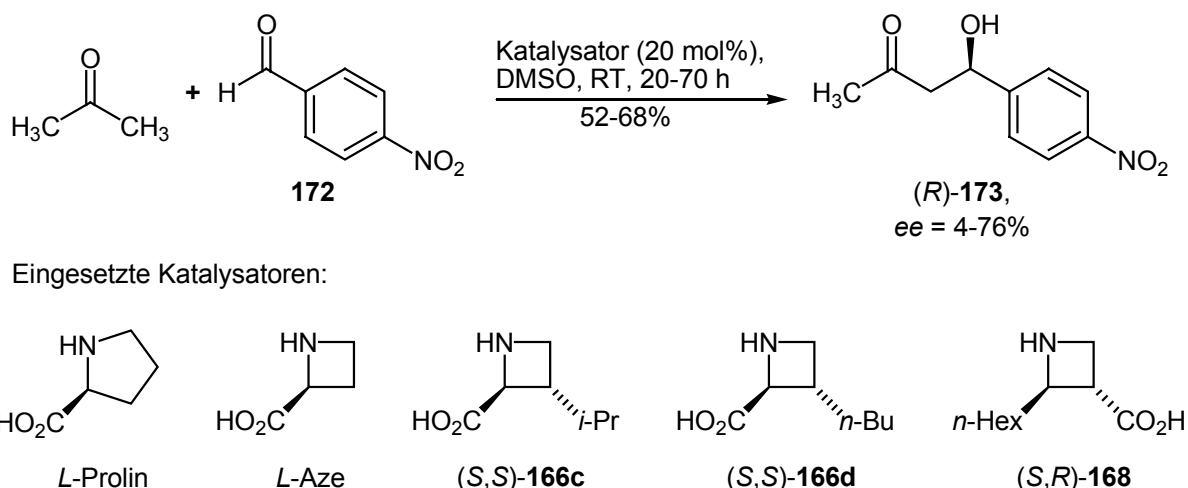


Abb. 72: Katalytische Aldolreaktion von Aceton und *p*-Nitrobenzaldehyd (**172**).

Tab. 22: Ergebnisse der katalytischen Aldolreaktionen.

Katalysator	t (h)	Ausbeute (%)	ee ^a (%)
<i>L</i> -Prolin ¹³²	24	68	76
<i>L</i> -Aze ¹³²	24	55	40
(<i>S,S</i>)- 166c	20	61	55
(<i>S,S</i>)- 166d	22	62	59
(<i>R,S</i>)- 168	70	52	4

[a] Bestimmt durch HPLC an chiraler stationärer Phase.

2.3.4 Untersuchungen zur Ringöffnung von Azetidinen

Im Gegensatz zu den Aziridinen, deren Ringöffnung von großer synthetischer Bedeutung ist,⁵⁴ zeigen die Azetidine nur eine geringe Neigung zur Ringöffnung. So sind in der Literatur lediglich einige wenige Beispiele für die Öffnung oder Ringerweiterung von Azetidinen zu finden.¹³³ Mann *et al.* beschrieben die Addition von 2-Aryl-*N*-tosylazetidinen an Olefine durch Ringöffnung mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹³⁴ In analoger Weise wurde von Singh *et al.* **174** nach Art der Ritter-Reaktion¹³⁵ an Nitrilen addiert, um die Tetrahydropyrimidine **176** zu bilden (**Abb. 73**).¹³⁶ Beide Gruppen postulieren eine Öffnung des Azetidins unter Bildung des zwitterionischen Intermediats **175** mit einer positiven Ladung am arylsubstituierten C-Atom und anschließende schrittweise, nicht-konzertierte Addition an ein ungesättigtes Substrat.

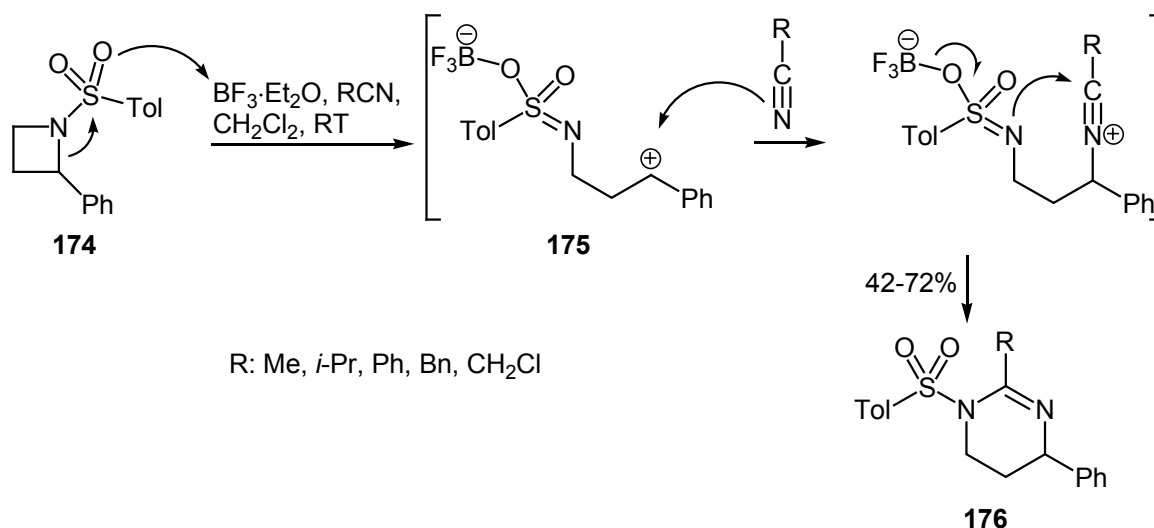


Abb. 73: Reaktion von 2-Phenyl-*N*-tosylazetidin mit Nitrilen.¹³⁶

Wir wollten durch den Einsatz eines enantiomerenreinen Azetidins den stereochemischen Verlauf dieser Reaktion untersuchen. Der postulierte Mechanismus, d.h. die Bildung des benzylichen Kations, ließ zwar den Verlust der Stereoinformation an C-2 vermuten, doch ist dieser Mechanismus noch nicht sicher nachgewiesen worden. Außerdem wäre eine dirigierende Wirkung durch einen benachbarten Substituenten möglich. (*S,S*)-**162a** wurde bei 0 °C mit Acetonitril und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ umgesetzt (**Abb. 74**). Das gewünschte Tetrahydropyrimidin **177** wurde NMR-spektroskopisch in der rohen Produktmischung identifiziert, konnte aber nicht isoliert werden, da es während der chromatographischen Reinigung zum Diamid **178** hydrolysierte. Erwartungsgemäß wiesen **177** und **178** nur einen geringen *de*-Wert von 13% auf. Der Verlust der Stereoinformation bestätigte den postulierten kationischen Mechanismus.

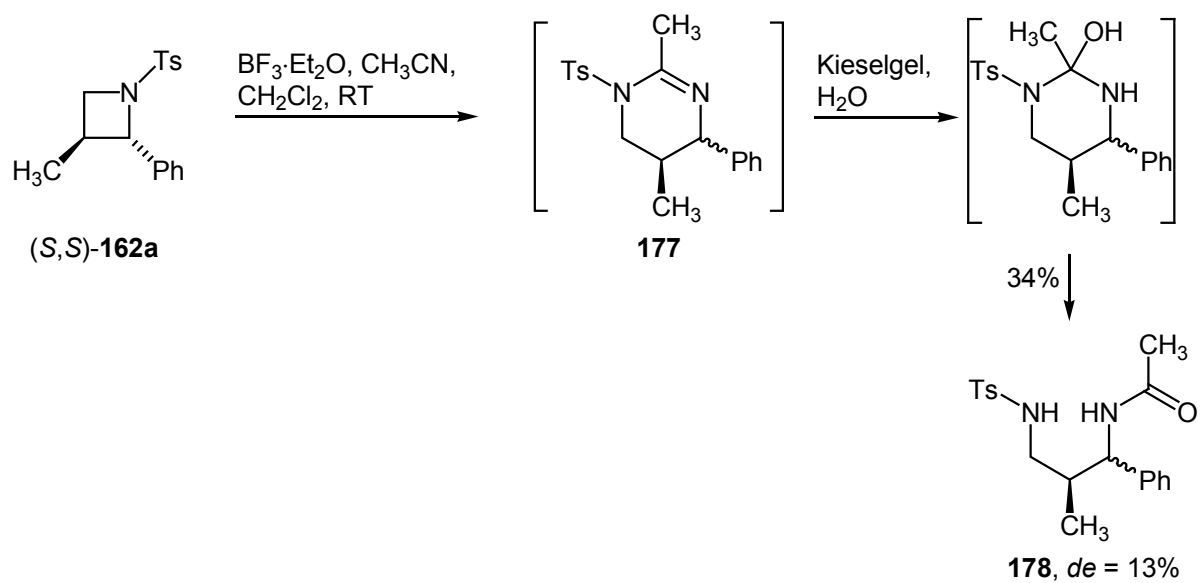


Abb. 74: Ringöffnung des Azetidins **(S,S)-162a**.

2.4 Untersuchungen zur Synthese von Piperidin-3-olen durch eine Tandemreaktion aus 1,2-Addition und Cyclisierung

Im folgenden werden Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von *N*-Heterocyclen in einer Tandemreaktion aus einer nucleophilen 1,2-Addition und anschließender Cyclisierung beschrieben. Es sollte auf diesem Weg ein vielseitiger Zugang zu 6-substituierten Piperidin-3-olen, wie z.B. dem Schierlingsalkaloid (+)-Pseudoconhydrin (**11**) (**Abb. 75**), entwickelt werden.

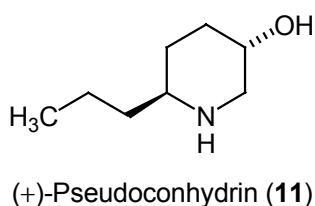


Abb. 75: (+)-Pseudoconhydrin.

2.4.1 Planung der Synthese

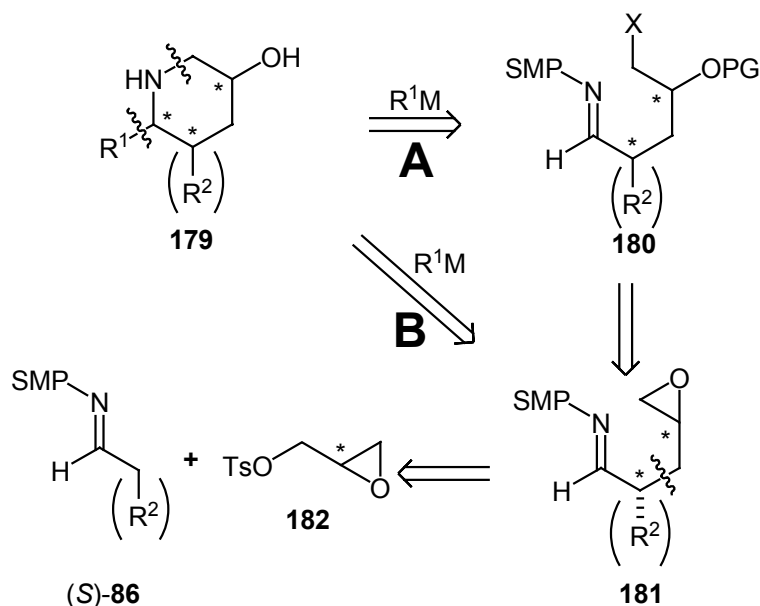


Abb. 76: Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese von 6- und 5,6-substituierten Piperidin-3-olen.

Das 6-substituierte Piperidin-3-ol **179** ($R^2=H$) sollte in einer Tandemreaktion aus

diastereoselektiver 1,2-Addition eines metallorganischen Reagenzes R^1M und anschließendem Ringschluss durch intramolekulare nucleophile Substitution durch das entstehende metallierte Hydrazin erfolgen (**Abb. 76**). Dabei könnte das Hydrazon **180**, das dann eine Abgangsgruppe tragen müsste, als Substrat dienen (Weg **A**). **180** sollte durch Öffnung des Epoxids **181** mit entsprechenden Nucleophilen zugänglich sein. Eine andere Möglichkeit wäre die direkte Addition von R^1M an **181** mit anschließender intramolekularer Epoxidöffnung (Weg **B**). **181** sollte durch Alkylierung des Hydrazons (*S*)-**86f** ($R^2 = H$) mit Glycidyltosylat **182** zugänglich sein. Durch Verwendung von langkettigen Homologen des Hydrazons (*S*)-**86** sollte sogar die Einführung eines weiteren Substituenten R^2 möglich sein.

Die mit **B** bezeichnete Syntheseroute würde einen besonders effizienten Zugang zu den Piperidin-3-olen **179** in drei Schritten (Alkylierung, Tandem-1,2-Addition/Ringschluss, *N,N*-Spaltung) darstellen, bei dem keine zusätzlichen Schutzgruppen nötig wären. Allerdings sind auf Route **B** zwei konkurrierende Reaktionswege offensichtlich, die sich durch die Regioselektivität der Epoxidöffnung unterscheiden (**Abb. 77**). Das in der nucleophilen Addition an **181** entstehende metallierte Hydrazin **183** könnte das Epoxid intramolekular am terminalen Ende unter Bildung des *N*-Aminopiperidins **184** angreifen. Die Öffnung am terminalen Ende wird bei intermolekularen Reaktionen von Epoxiden meist bevorzugt. Ein anderer möglicher Reaktionsweg wäre die Öffnung des Epoxid am sterisch abgeschirmten, tertiären C-Atom unter Bildung des *N*-Aminopyrrolidins **185**. Dieser Reaktionsweg (*5-Exo-Tet* Ringschluss) sollte in cyclischen Systemen nach den von *Baldwin* postulierten Regeln für Ringschlüsse überwiegen.¹³⁷

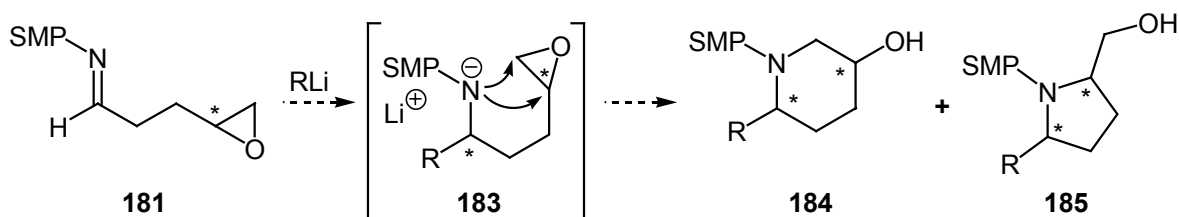


Abb. 77: Mögliche Reaktionswege der intramolekularen Epoxidöffnung.

Bei den in der Literatur beschriebenen Synthesen von *N*-Heterocyclen durch intramolekulare Epoxidöffnung kann jedoch auch die Bildung des Ringes in nennenswerten Anteilen beobachtet werden, der nach den Regeln für den Ringschluss eigentlich nicht favorisiert wird.¹³⁸ In einigen Fällen konnte dieses Verhältnis sogar zugunsten der nicht favorisierten Ringgröße, beispielsweise durch den Zusatz von *Lewis*-Säuren, verschoben werden.¹³⁹

Deshalb wurde zunächst trotz der zu erwartenden Regioselektivitätsprobleme der Syntheseweg **B** untersucht.

2.4.2 1,2-Addition und Epoxidöffnung als Tandemprozess

Durch Tosylierung von kommerziell erhältlichem (*R*)-Glycidol **186** wurde das chirale Elektrophil (*S*)-**182** in enantiomerenreiner Form dargestellt (Abb. 78).¹⁴⁰

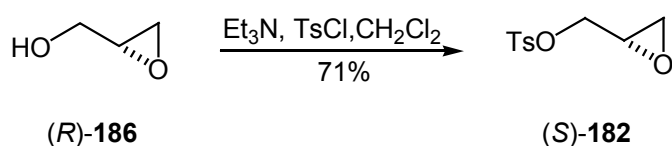


Abb. 78: Darstellung von (*S*)-Glycidyltosylat.

Tosylierte Glycidole zeigen eine hohe Regioselektivität in Reaktionen mit Nucleophilen. Während unter basischen Bedingungen bevorzugt das Sulfonat substituiert wird (Weg A, Abb. 79), kommt es unter sauren Bedingungen zum Angriff an das Epoxid und evtl. zu einem erneuten Ringschluss (Weg B). Die entstehenden Produkte haben eine unterschiedliche absolute Konfiguration.^{140,141} Der Angriff an das zentrale, tertiäre C-Atom ist sterisch ungünstig und wird in der Regel nicht beobachtet. Das Epoxid (*S*)-**182** wurde in unserem Arbeitskreis bereits von U. Jegelka erfolgreich in der diastereoselektiven Alkylierung von Dioxanon-SAMP-Hydrazonen eingesetzt, wobei ausschließlich die Substitution der Tosylgruppe und keine Addition an das Epoxid beobachtet wurde.⁷⁵

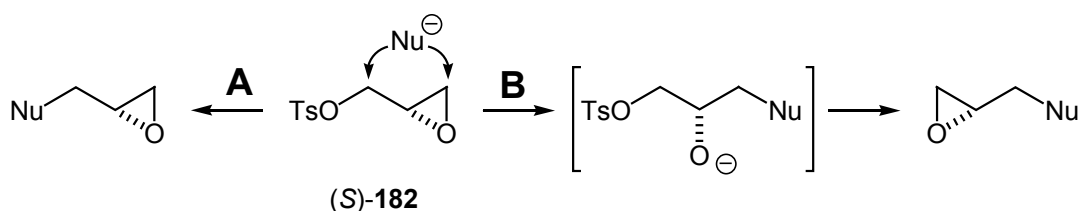


Abb. 79: Regioselektivität in der Addition an (*S*)-**182**.

Bei der Alkylierung von (*S*)-**86f** konnte in ersten Versuchen mit LDA, LHMDs oder *t*-Butyllithium als Basen kein Umsatz beobachtet werden (Nr. 1-3, Tab. 23, Abb. 80). Der Wechsel der Abgangsgruppe durch Verwendung von Epichlorhydrin oder Epiiodhydrin¹⁴² anstatt von Glycidyltosylat brachte keinen Erfolg (Nr. 4 und 5). Ein Angriff des Aza-Enolats an das Epoxid konnte, auch bei der Zugabe von LiCl, ebenfalls nicht beobachtet werden (Nr. 6). Erst durch den Zusatz von DMPU konnte das empfindliche Hydrazon (*S,R*)-**181** nach

destillativer Reinigung in einer Kugelrohrdestillationsapparatur in 40% Ausbeute erhalten werden (Nr. 8). Der Versuch, **181** chromatographisch zu reinigen, führte zur vollständigen Zersetzung.

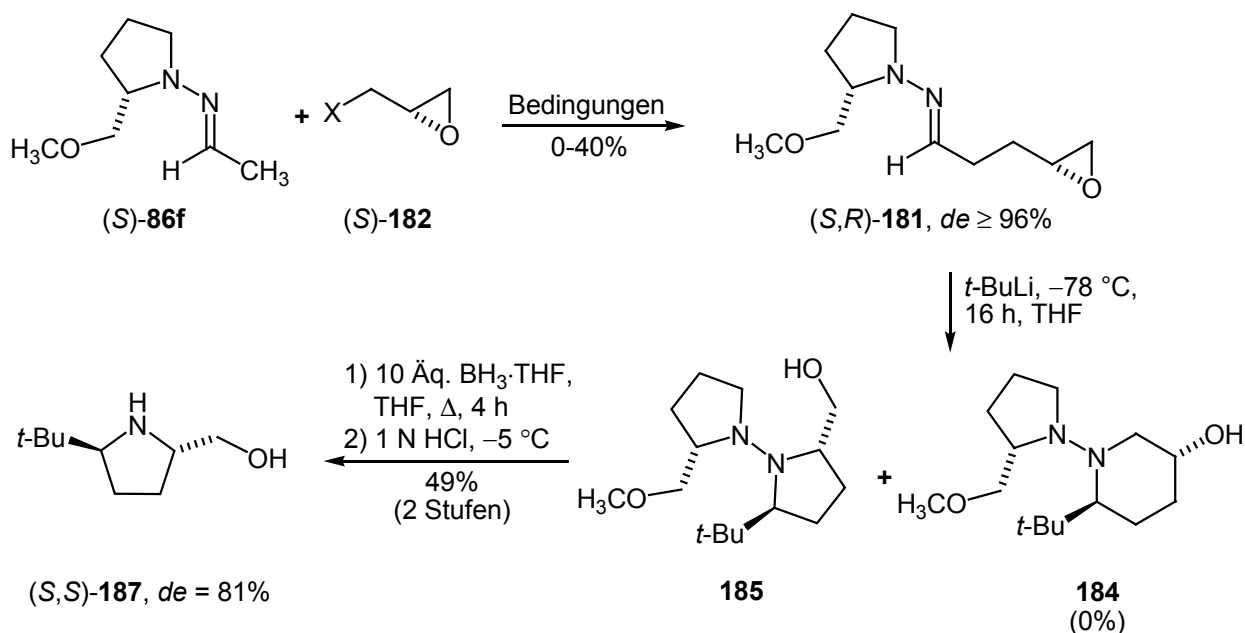


Abb. 80: Darstellung von (S,S) -**187**.

Tab. 23: Versuch zur α -Alkylierung von (S) -**86f** mit Glycidolderivaten.

Nr.	Abgangs- gruppe	Base	Zusatz (Äq.)	t (h)	Ausbeute (%)
1	OTs ^a	LDA	— —	20	kein Umsatz
2	OTs ^a	LHMDS	— —	20	kein Umsatz
3	OTs ^a	<i>t</i> -BuLi	— —	16	kein Umsatz
4	Cl ^a	LDA	— —	20	kein Umsatz
5	I ^a	LDA	— —	20	Zersetzung
6	OTs ^a	LDA	LiCl (6.0)	20	kein Umsatz
7	OTs ^a	LDA	DMPU (1.1)	90	24
8	OTs	LDA	DMPU (1.2)	16	40 ^b

[a] Es wurde das Racemat des Elektrophils eingesetzt. [b] $de \geq 96\%$ laut ^{13}C -NMR-Spektroskopie.

Bei der Zugabe von *t*-Butyllithium zu Hydrazon (S,R) -**181** bei -78°C kam es wie erwartet zu einer 1,2-Addition an das Hydrazon und einem spontanen Angriff an das Epoxid. Das intermediär entstehende offenkettige Hydrazin konnte nicht beobachtet werden. Das cyclische Hydrazin **185** war sehr instabil und wurde deshalb ohne weiter Aufreinigung sofort mit

Boran-THF-Komplex gespalten. Als Produkt konnte nur das substituierte Prolinol (*S,S*)-**187** isoliert werden, für das eine *trans*-Substitution angenommen wird. Die Bildung eines Piperidins durch Angriff an das terminale Ende des Epoxids unter Bildung von **184** wurde nicht beobachtet. Angesichts dieser vollständigen Regioselektivität bei Öffnung des Epoxids durch ein metalliertes Hydrazin wurden keine Versuche zur Steuerung der Regiochemie durch Variation der Reaktionsbedingungen oder Zugabe von *Lewis*-Säuren unternommen.

Wegen der enttäuschenden Ausbeute der α -Alkylierung in der ersten Synthesestufe wurde auch die alternative Syntheseroute über eine vorherige Öffnung des Epoxids nicht weiter untersucht (Weg A, **Abb. 76**).

3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

3.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine asymmetrische Synthese von *O*-geschützten disubstituierten 1,3-Aminoalkoholen entwickelt und ihre Verwendung als chirale Bausteine in der asymmetrischen Synthese von 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-olen untersucht. Die 1,3-Aminoalkohole dienten auch als Ausgangsverbindungen für eine asymmetrische Synthese von 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen. Diese Methodik wurde zu einem Zugang zu enantiomerenreinen, substituierten α - und β -Aminosäuren mit Azetidingerüst ausgebaut. Außerdem wurde die Darstellung von 6-substituierten Piperidin-3-olen durch einen Tandemprozess aus 1,2-Addition und Ringschluss untersucht.

Asymmetrische Synthese von *O*-benzylgeschützten 1,3-Aminoalkoholen

Es konnte eine flexible diastereo- und enantioselektive Synthese von *O*-benzylgeschützten 1,2-*anti*-disubstituierten 1,3-Aminoalkoholen entwickelt werden (**Abb. 81**). In einer dreistufigen Synthese wurden die *O*-benzylgeschützten Aminoalkohole **116** durch α -Alkylierung der SAMP-Hydrazone (*S*)-**86** mit Benzyloxymethylchlorid, nucleophile Addition von *in situ* erzeugten Cerreagenzien und anschließende reduktive *N,N*-Bindungsspaltung mit Boran-THF-Komplex in 45-66% Gesamtausbeute und sehr hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit synthetisiert (*ee* $\geq$ 96%, *de* $\geq$ 94-96%).

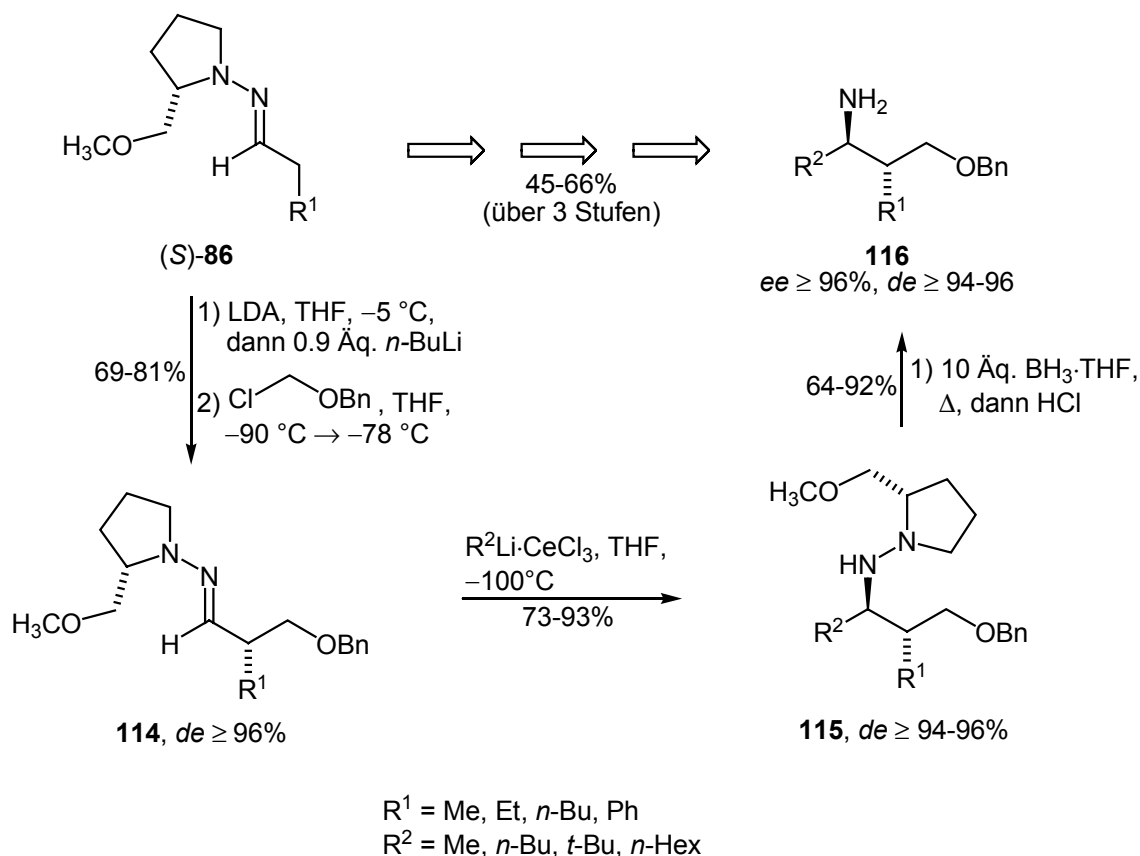


Abb. 81: Asymmetrische Synthese von *O*-benzylgeschützten 1,3-Aminoalkoholen.

Asymmetrische Synthese eines 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-ols

Die Verwendung der *O*-benzylgeschützten 1,3-Aminoalkohole **116** als Bausteine in der Synthese von 3,5,6-substituierten Piperidin-3-olen - substituierte Analoga der biologisch aktiven *Prosopis*-Alkaloide - wurde anschließend stellvertretend mit dem Aminoalkohol (*R,R*)-**116b** untersucht. Durch hydrogenolytische Debenzylierung, Cbz-Schützung und Iodierung wurde das funktionalisierte Elektrophil (*R,R*)-**118** in nur mäßiger Ausbeute von 36% über 3 Stufen erzeugt (**Abb. 82**).

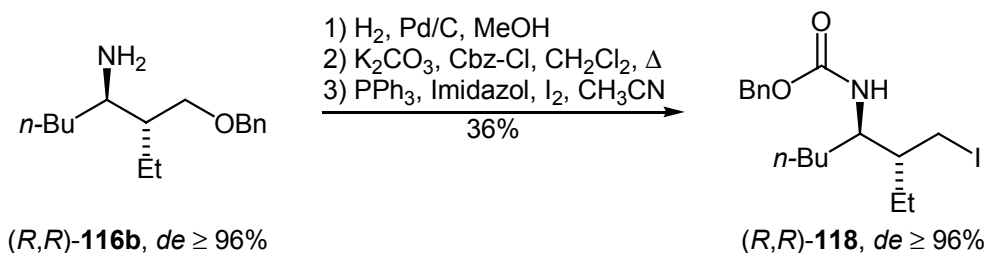


Abb. 82: Darstellung des Elektrophils (*R,R*)-**118**.

Anschließend wurde das Dioxanon-SAMP-Hydrazon (*S*)-**91** mit (*R,R*)-**118** alkyliert und das Auxiliar mit wässriger Oxalsäure abgespalten (**Abb. 83**). Während der α -Alkylierung wurde dabei nur eine geringe Ausbeute (35%) und eine mittlere Diastereoselektivität erreicht ($de = 80\%$). Zudem kam es während der säulenchromatographischen Reinigung des Aminoketons **121** durch Epimerisierung des neu generierten Stereozentrums zu einer weiteren Verringerung des Diastereomerenüberschusses auf 64%. Hydrierung an Palladium auf Aktivkohle überführte das Aminoketons **121** in einer Dominoreaktion aus Entschützung, Cyclisierung zum Imin und Reduktion des Imins in 62% Ausbeute in das tetrasubstituierte Piperidin **122** ($de = 66\%$).

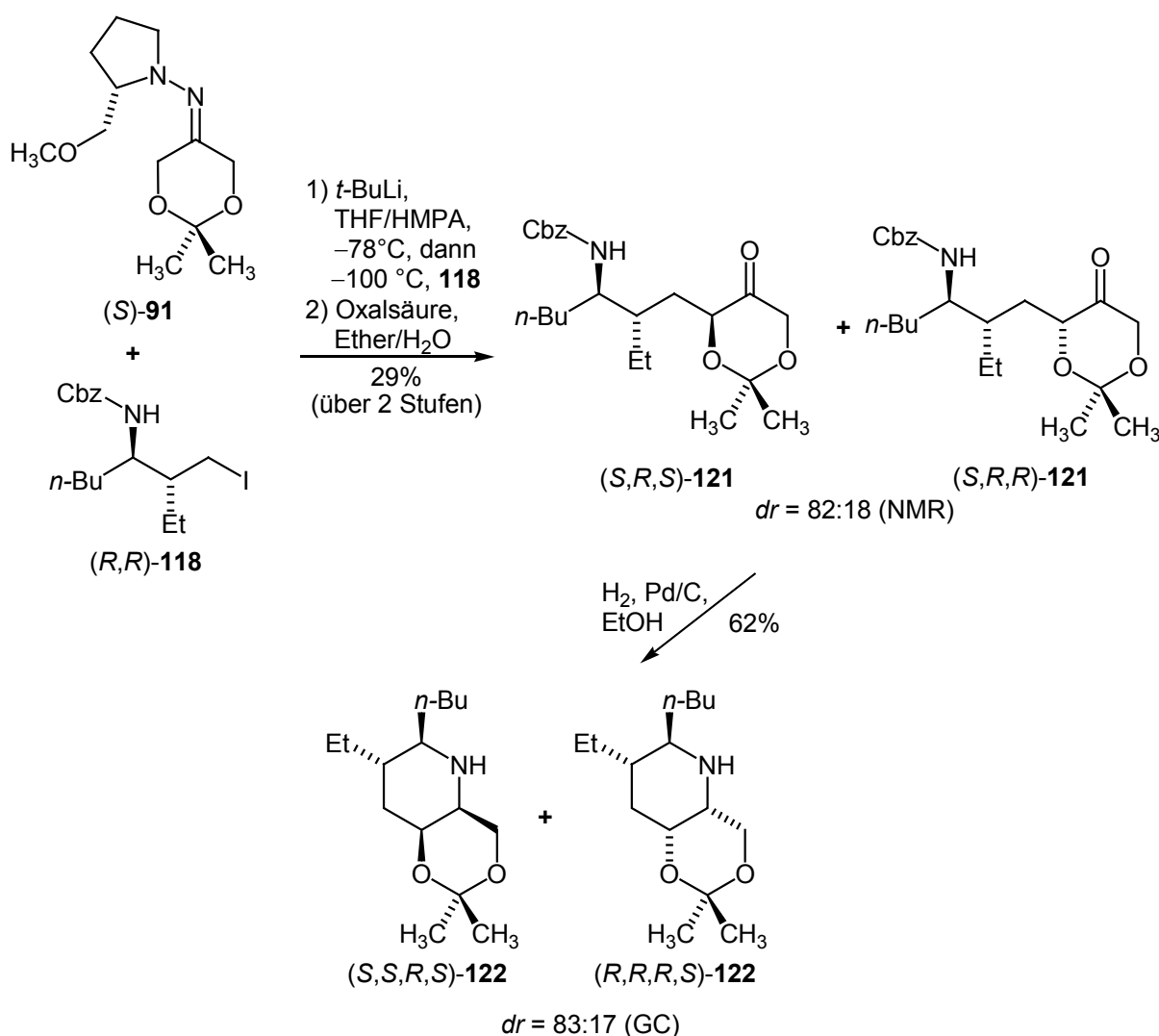


Abb. 83: Darstellung der tetrasubstituierten Piperidine **122**.

Die Reduktion des Imins erfolgte dabei diastereoselektiv zu den Piperidinen, in denen das cyclische Acetal eine *cis*-Konfiguration annimmt. Ausgehend vom SAMP-Hydrazon (*S*)-**86** wurde **122** damit in 3.5% Gesamtausbeute über 9 Stufen erhalten. Versuche, durch ein

anderes Schutzgruppenkonzept die erzielten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten zu steigern - insbesondere durch Erzeugung eines mit hydrogenolytisch abspaltbaren Schutzgruppen doppelt *N*-geschützten Elektrophils -, führten nicht zum Erfolg. Deshalb wurde eine weitere Entwicklung dieser Methodik nicht verfolgt.

Asymmetrische Synthese von 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Cyclisierung der geschützten 1,3-Aminoalkohole **116** zu enantiomerenreinen Azetidinen methodisch untersucht und so ein vielseitiger, effizienter Zugang zu 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen aus SAMP-Hydrazonen entwickelt. Es zeigte sich, dass infolge der relativ geringen Cyclisierungstendenz die Wahl der richtigen Kombination aus *N*-Schutzgruppe und Cyclisierungsbedingungen entscheidend für sehr gute Ausbeuten ist. Verschiedene Carbamate führten wegen ihres ambidenten *N*- und *O*-nucleophilen Charakters immer auch zu Nebenprodukten.

Durch *N*-Tosylierung der Aminoalkohole **116** zu **146** und Cyclisierung unter *Mitsunobu*-Bedingungen wurden die *N*-Tosylazetidine **147** schließlich in sehr guten Ausbeuten und sehr guten enantio- und diastereomeren Reinheiten (*de* ≥ 93-96%, *ee* ≥ 96%) erhalten (**Abb. 84**).

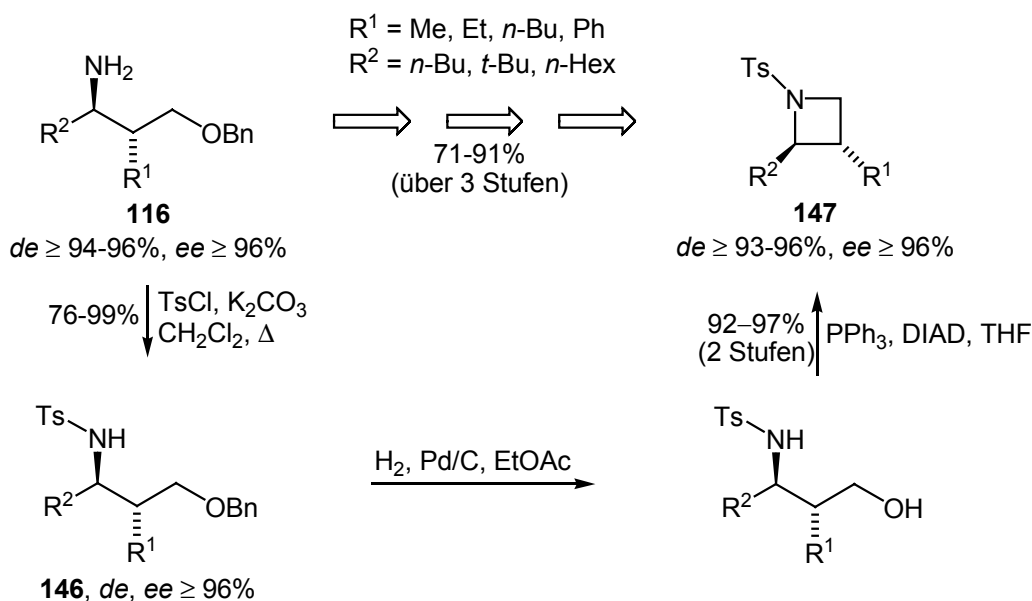


Abb. 84: Asymmetrische Synthese der 2,3-*trans*-disubstituierten Tosylazetidine **147**.

Die reduktive Entfernung der Tosylschutzgruppe mit Natriumnaphthalid wurde exemplarisch mit aliphatischen und aromatischen Substituenten gezeigt (**Abb. 85**).

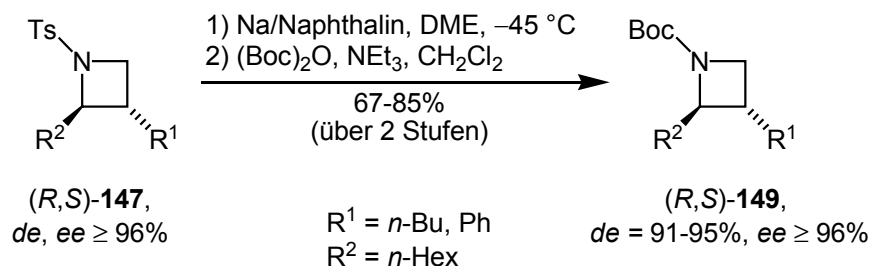


Abb. 85: Entschützung der Tosylazetidine.

Asymmetrische Synthese von substituierten Azetidincarbonsäuren

Unter den Verbindungen, die einen Azetidinring als Strukturmotiv aufweisen, sind häufig von der Azetin-2-carbonsäure abgeleitete Strukturen von pharmakologischer Bedeutung oder als Liganden in der asymmetrischen Katalyse erfolgreich. Die vorgestellte Methodik zur asymmetrischen Synthese von 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen konnte zu einem Zugang zu substituierten Azetidincarbonsäuren ausgebaut werden. Die Verwendung eines Phenylsubstituenten als synthetischen Vorläufer der Carboxylgruppe erforderte dabei auch eine Anpassung der asymmetrischen 1,3-Aminoalkoholsynthese. Durch Hydroxymethylierung mit SEM-Cl wurden die als Trimethylsilylethylether geschützten 1,3-Aminoalkohole (*S,R*)-**160** dargestellt (**Abb. 86**).

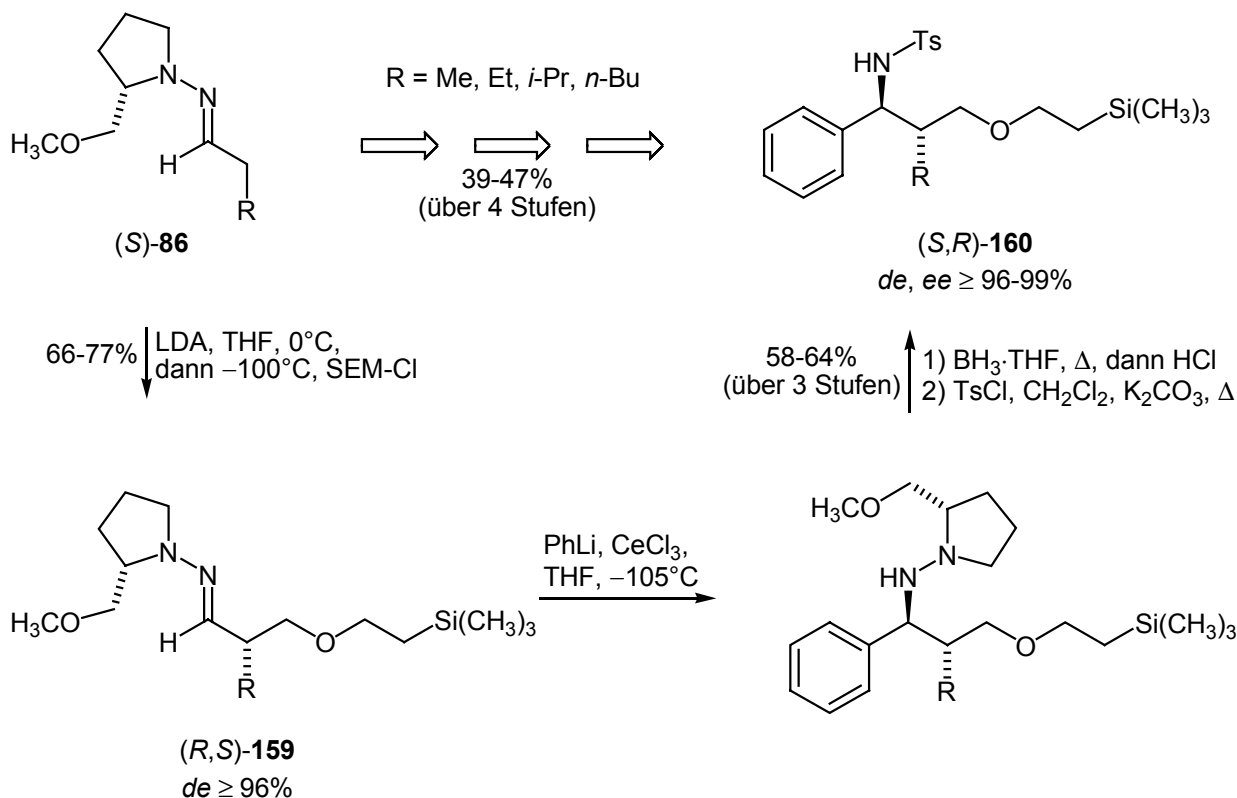


Abb. 86: Asymmetrische Synthese von *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen.

Mit dem Ersatz von BOM-Cl durch SEM-Cl konnte die spätere orthogonale Entschützung der Hydroxyfunktion in Anwesenheit einer benzyllischen Aminfunktion sichergestellt werden. Zudem ist SEM-Cl im Gegensatz zu BOM-Cl kommerziell erhältlich und ermöglichte die direkte Darstellung der *N,O*-geschützten Aminoalkohole (*S,R*)-**160** ohne eine säulenchromatographische Reinigung nach jedem Schritt. So konnten die geschützten Aminoalkohole (*S,R*)-**160** durch α -Alkylierung, 1,2-Addition, *N,N*-Spaltung und Tosylierung in 39-47% Ausbeute über 4 Stufen in ausgezeichnetem Enantio- und Diastereomerenverhältnis (*de*, *ee* $\geq$ 96-99%) synthetisiert werden. Die *N,O*-geschützten Aminoalkohole (*S,R*)-**160** wurden mit LiBF₄ zum freien Alkohol entschützt und unter Mitsunobu-Bedingungen in 86-94% Ausbeute zu den 2-Phenylazetidinen (*S,S*)-**162** cyclisiert. Ruthenium-katalysierte Oxidation des Phenylsubstituenten und reduktive Entfernung der Schutzgruppe mit Natriumnaphthalin lieferte die *trans*-substituierten cyclischen α -Aminosäuren (*S,S*)-**166** in 46-56% Ausbeute (**Abb. 87**). Diese enthielten eine kleine Menge der acyclischen β -Aminosäuren **167** als Verunreinigung, die mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht abgetrennt werden konnte.

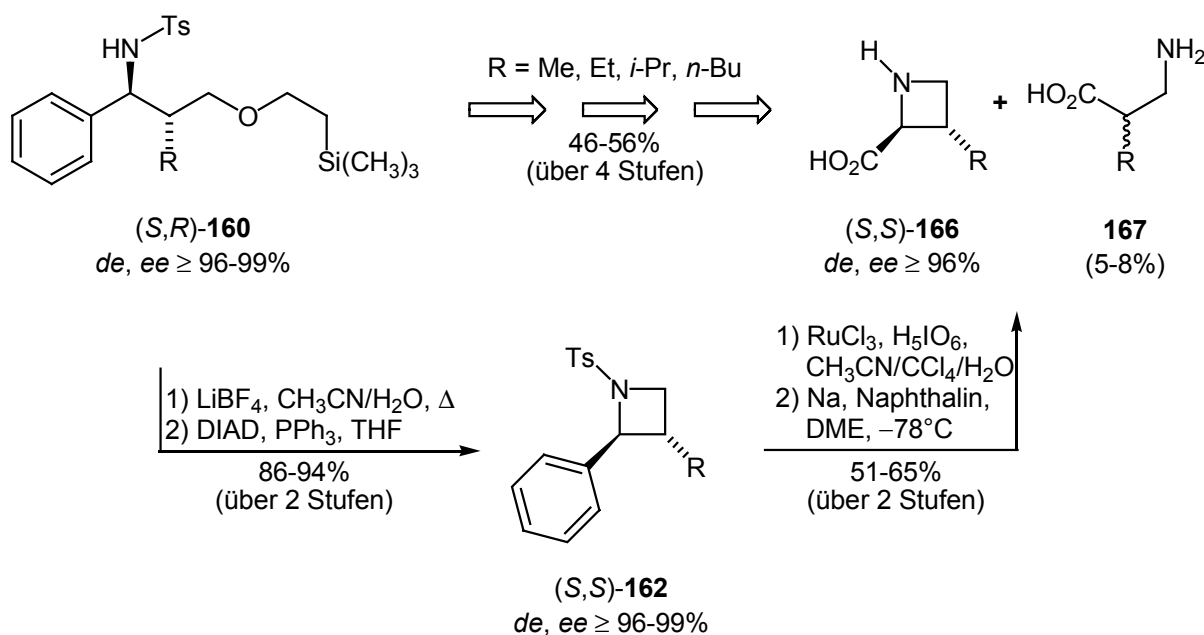


Abb. 87: Asymmetrische Synthese von 3-*trans*-substituierten Azetidin-2-carbonsäuren.

Die Umsetzung des 3-phenylsubstituierten Azetidins (*R,S*)-**147e** zu der β -Aminosäure (*R,S*)-**168** konnte in gleicher Weise erzielt werden und zeigte die Flexibilität dieses Verfahrens (**Abb. 88**).

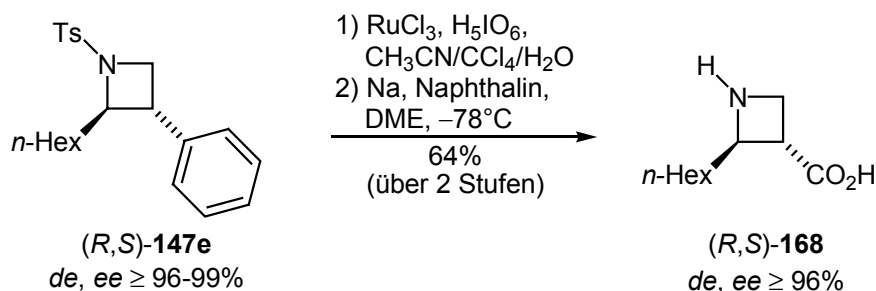


Abb. 88: Asymmetrische Synthese einer 2-substituierten Azetidin-3-carbonsäure.

Angesichts der großen Aufmerksamkeit, die der Verwendung cyclischer Aminosäuren wie beispielsweise *L*-Prolin in der Organokatalyse geschenkt wird, waren wir am katalytischen Potential der dargestellten Azetidincarbonsäuren interessiert. Mit den α -Aminosäuren (S,S)-**166** wurden in der Aldolreaktion von Aceton mit *p*-Nitrobenzaldehyd **172** (Abb. 89), die häufig als Standardreaktion zur Bewertung neuartiger Organokatalysatoren herangezogen wird, mittlere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt ((S,S)-**166d**: 62% Ausbeute, *ee* = 59%). Diese Ergebnisse reichten aber nicht an die mit Prolin erzielten heran (68% Ausbeute, *ee* = 76%).¹³²

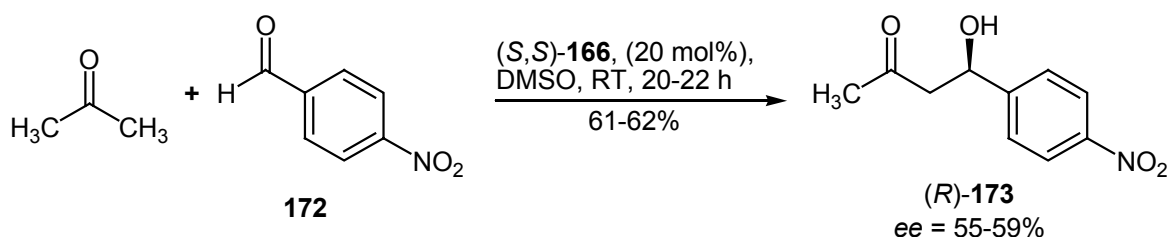


Abb. 89: Aldolreaktion von Aceton und *p*-Nitrobenzaldehyd.

Untersuchungen zur Synthese von Piperidin-3-olen durch eine Tandemreaktion aus 1,2-Addition und Cyclisierung

Ein weiteres Projekt war die Darstellung von 6-substituierten Piperidin-3-olen in einer Tandemreaktion aus einer nucleophilen 1,2-Addition und einem Ringschluss (Abb. 90). Die Alkylierung des Acetaldehyd-SAMP-Hydrazons (S)-**86f** mit enantiomerenreinem Glycidyltosylat (S)-**182** war aber nur in mittlerer Ausbeute von 40% möglich. Tatsächlich konnte anschließend *tert*-Butyllithium chemoselektiv an das Hydrazon addiert werden, und das resultierende offenkettige Hydrazin cyclisierte spontan durch Angriff an das Epoxid zum Hydrazin **185**. Die Bildung des Sechsrings **184** wurde nicht beobachtet. Nach reduktiver Spaltung des Hydrazins wurde das substituierte Prolinol (S,S)-**187** in 20% Gesamtausbeute

über 3 Stufen erhalten. Wegen der problematischen Darstellung des empfindlichen Hydrazons (*S,R*)-**181** wurden keine weiteren Untersuchungen zur gezielten Bildung des Sechsrings unternommen, wie z.B. die Einführung einer endständigen Abgangsgruppe durch Öffnung des Epoxids vor der Addition des Lithiumreagenz.

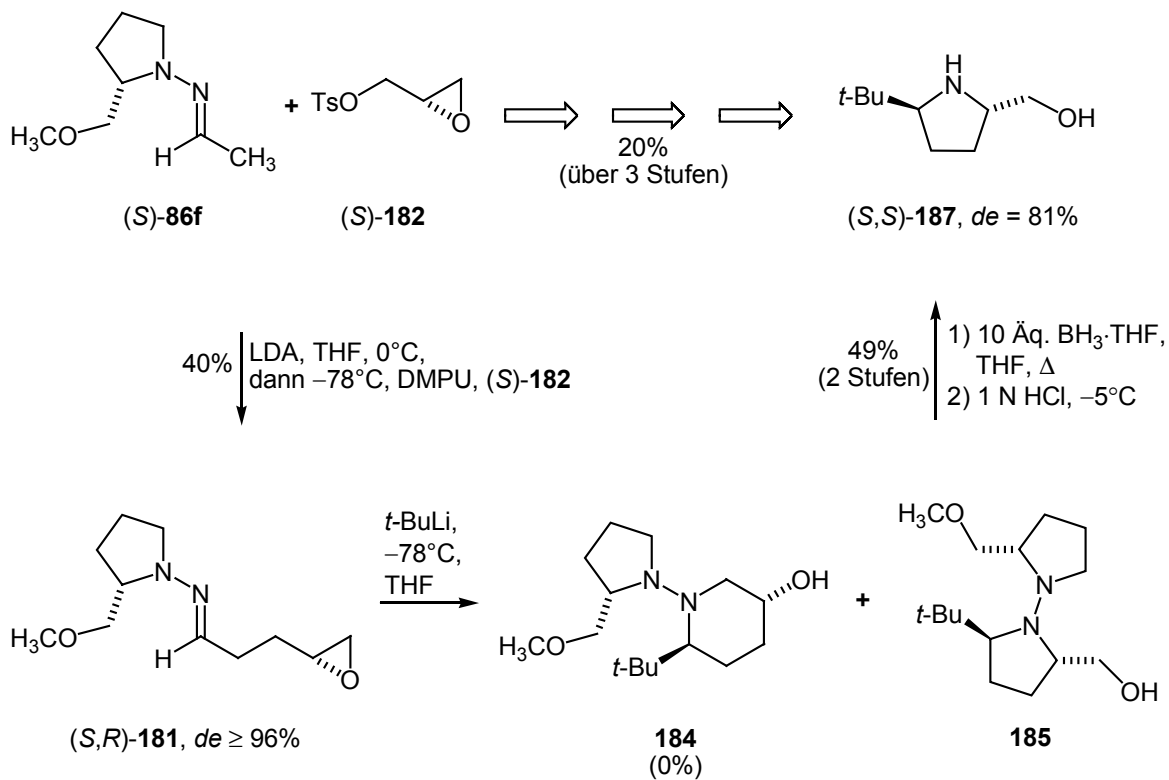


Abb. 90: Darstellung des substituierten Prolinols (*S,S*)-**187**.

3.2 Ausblick

Bei Versuchen, die asymmetrische Synthese von trisubstituierten Piperidin-3-olen zu optimieren, erwies sich insbesondere die Darstellung eines doppelt *N*-geschützten Elektrophils als problematisch. Die Nutzung der Trimethylsilylethyl-geschützten Aminoalkohole, deren Synthese gegen Ende dieser Arbeit entwickelt wurde, könnte eine effektivere Schutzgruppenstrategie in der Synthese des Elektrophils **112** über einen doppelt geschützten Aminoalkohol **188** ermöglichen, da eine milde Spaltung des TMS-Ethylethers orthogonal zu hydrogenolytisch entfernbaren *N*-Schutzgruppen möglich sein sollte (**Abb. 91**). Dies eröffnet neue Chancen zur Optimierung der Synthese von 2,5,6-trisubstituierten Piperidin-3-olen **106**.

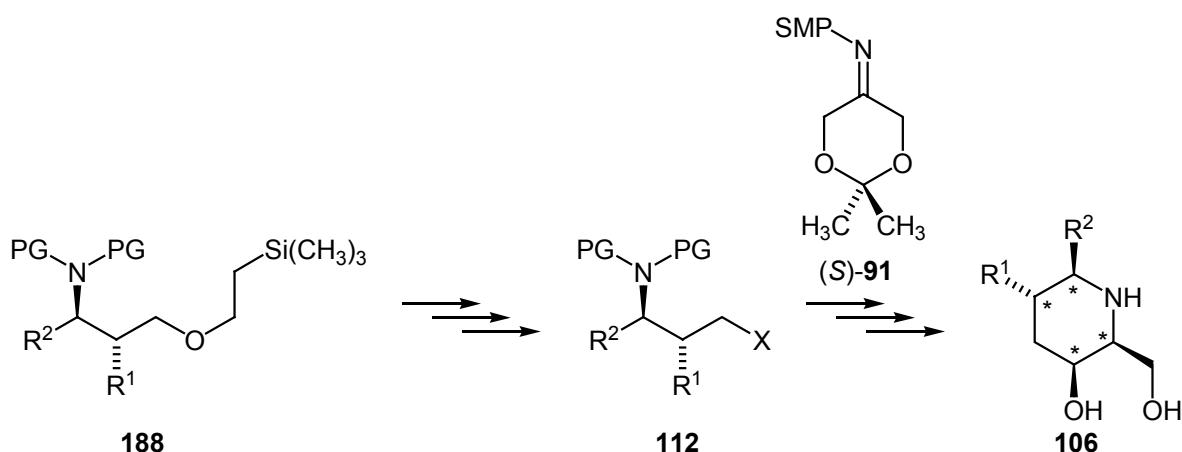


Abb. 91: Möglichkeiten zur Optimierung der Synthese trisubstituierter Piperidin-3-ole **106**.

Ein anderer Vorschlag zur Synthese von substituierten Piperidin-3-olen aus SAMP-Hydrazonen wäre die asymmetrische Synthese von 6-substituierten 2-Methylpiperidin-3-olen **189** (**Abb. 92**), die in unserer Arbeitsgruppe in ähnlicher Weise auch von *B. Nolte* in Erwägung gezogen wurde.¹⁴³ Das Substitutionsmuster von **189** entspricht dem der *Cassia*-Alkaloide. In Anlehnung an vorangegangene Arbeiten von *C. Leriverend* könnten die vicinalen Silylamine **190** aus SAMP-Hydrazonen dargestellt werden.¹⁴⁴ Nach Freisetzung des Aldehyds aus der Acetalfunktion sollte sich **190** stereoselektiv mit der bereits von *C. Thiebes*¹⁴⁵ zur Synthese von Indolizidinen angewandten Aminonitrilmethode nach *Husson et al.*¹⁴⁶ cyclisieren lassen. Das cyclische Aminonitril **191** sollte sich durch *Grignard*-Addition oder durch Alkylierung und anschließende Reduktion mit NaBH_4 gezielt in beide C-6-Epimere von **192** überführen lassen.¹⁴⁷ Trägt die Silylgruppe aromatische Substituenten, so sollte eine Oxidation nach *Tamao* und *Fleming* möglich sein und schließlich zu den

Piperidin-3-olen **189** führen.^{102,103}

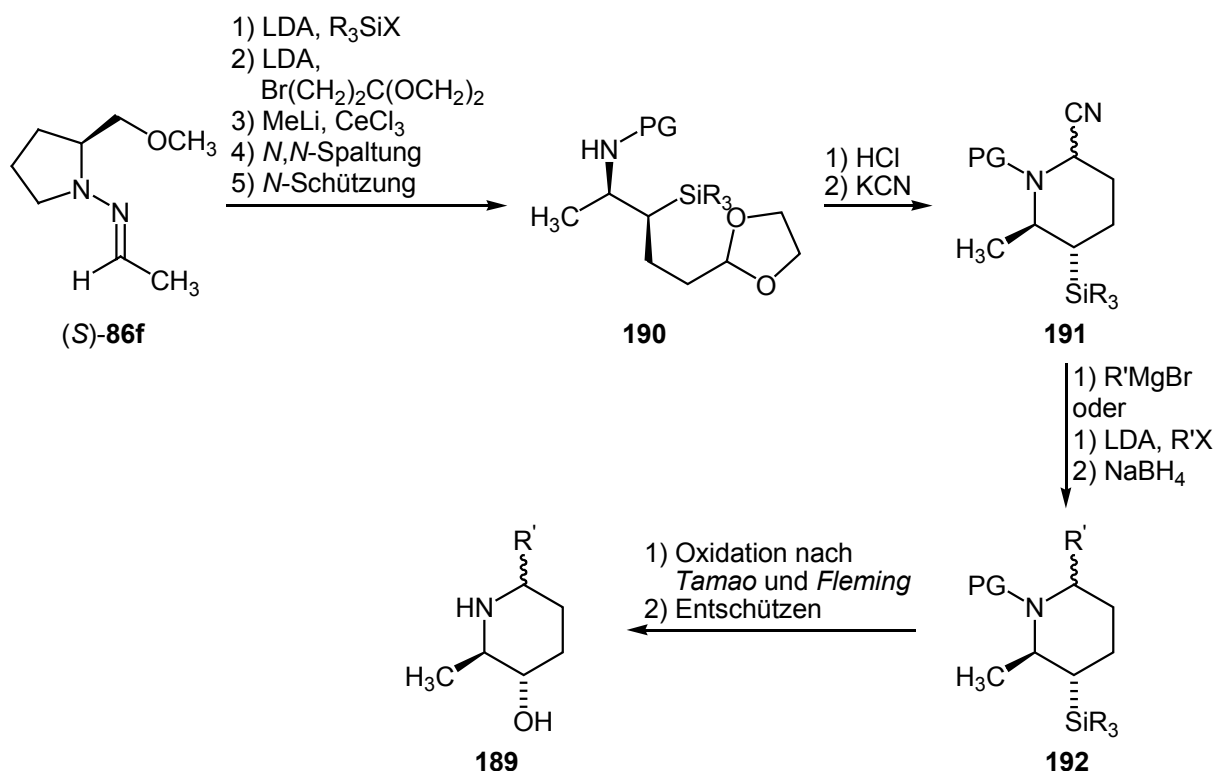


Abb. 92: Vorschlag zur asymmetrischen Synthese der Piperidin-3-ole **189**..

Die vorgestellte asymmetrische Synthese von 2,3-*trans*-disubstituierten Azetidinen könnte zur asymmetrischen Synthese von neuartigen, bicyclischen, tertiären Aminen **193** genutzt werden.

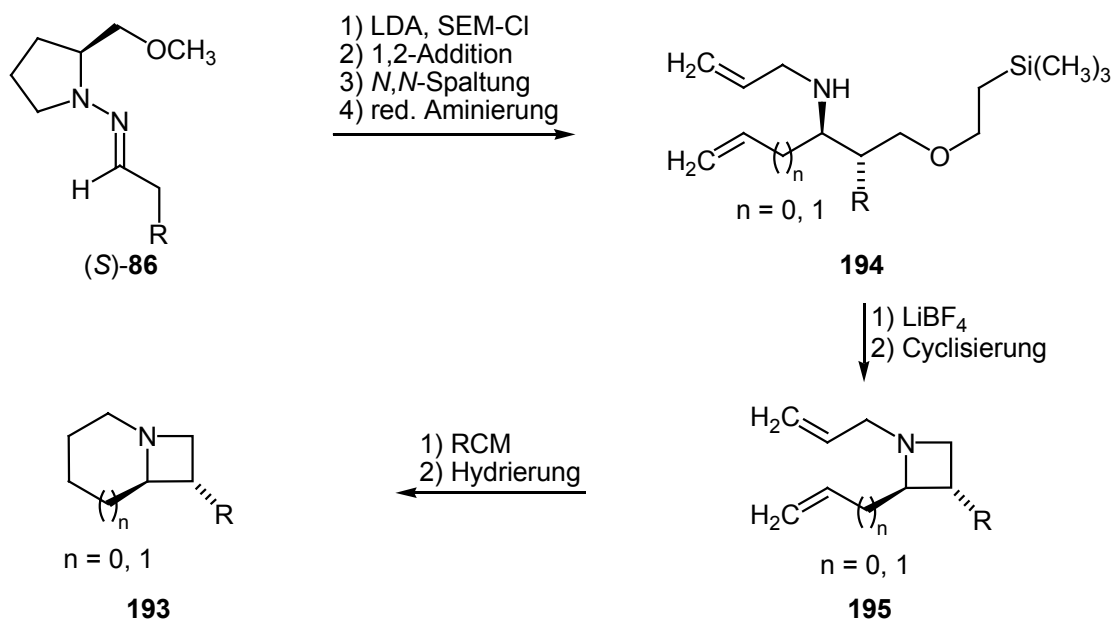


Abb. 93: Vorschlag zur asymmetrischen Synthese bicyclischer Azetidine.

Erste Untersuchungen zur Verwendung eines bicyclischen Azetidins als Katalysator in der

asymmetrischen *Baylis-Hillman*-Reaktion durch *Barrett et al.* lieferten vielversprechende Ergebnisse, wurden aber wegen Problemen bei der Synthese der bicyclischen Azetidine nicht weiter verfolgt.¹⁴⁸ Durch 1,2-Addition von metallorganischen Vinyl- oder Allylreagenzien und Schutz des Amins mit einem Allylrest, der gleichzeitig zum Aufbau des zweiten Ringes dient, sollten über die Aminoalkohole **194** die Azetidine **195** zugänglich sein (**Abb. 93**). Ringschlussmetathese und Reduktion der entstehenden Doppelbindung sollte die substituierten bicyclischen Azabicyclo[4.2.0]octane, bzw. Azabicyclo[3.2.0]heptane **193** liefern.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Frau Silke Küppers und Christel Dittmer danke ich für die Anfertigung von Massen- und IR-Spektren. Desweiteren danke ich Frau Kamila Hennig, Frau Désirée Gilliam und Frau Claudia Schleep für die Anfertigung von Elementaranalysen, sowie Frau Kamila Hennig, Frau Désirée Gilliam und Frau Sabine Drehsen für die Anfertigung von GC- und HPLC-Messungen. Frau Anette Müller danke ich für die Aufnahme von NMR-Spektren und Herrn Dr. Jan Runsink für die Durchführung von NOE-Experimenten.

Frau Triyanti, Herrn Marc Lecour und Herrn Jens Theuerkauf danke ich für ihre Mitarbeit im Rahmen ihres Forschungspraktikums. Frau Marine Boudou und Herrn Zin-Sig Kim danke ich für die gute Zusammenarbeit bei gemeinsamen Projekten.

Für die Korrektur des Manuskripts möchte ich mich bei Herrn Tim Balensiefer, Frau Cornelia Herriger und Herrn Matthias Hüttl ganz herzlich bedanken.

Bei Frau Karin Risse und Herrn Dr. Wolfgang Bettray möchte ich mich für administrative Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitgliedern des AKEN für die gute Zusammenarbeit,

freundschaftliche Atmosphäre, häufiges Kuchenessen und die Unterstützung bei der Freizeitgestaltung. Dabei gilt mein besonderer Dank meinen Labornachbarn Herrn Tim Balensiefer, Herrn Christiaan Rijkse und Frau Wacharee, 'Nok' Harnying.

4.2 Allgemeine Bemerkungen

4.2.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten

Arbeiten unter Inertgas

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss in Schlenkkolben durchgeführt, die mit einer Septumkappe und einem Teflon-Magnetrührkern versehen waren. Die Kolben wurden im Hochvakuum ausgeheizt und mit Argon befüllt. Während der Reaktionen wurde über den seitlichen Hahnansatz ein permanenter geringer Argon-Überdruck aufrechterhalten (ca. 0.1 bar). Die Zugabe von Lösungsmitteln und von flüssigen Reagenzien erfolgte durch das Septum mittels Kunststoffspritzen mit V2A-Stahlkanülen. Feste Reagenzien wurden im Argon-Gegenstrom eingefüllt. Bei Tieftemperaturreaktionen wurden die Kolben in Flachdewargefäßen der Firma Isotherm, Karlsruhe, mit folgenden Kältemischungen gekühlt:

0 °C: Eis/ Wasser

–5 °C: Eis/ Aceton

–5 bis –78 °C: Trockeneis/ Ethanol

–78 °C bis –105 °C: Trockeneis/ flüssiger Stickstoff/ Ethanol

Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde dünnschichtchromatographisch auf Glas-Kieselgelplatten der Firma Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄) verfolgt. Die Probenentnahme und das Auftragen der Proben erfolgte mit Hilfe von Glaskapillaren. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgte durch absorptive Fluoreszenzlöschung unter einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm). Im Übrigen wurden die Proben je nach Problemstellung durch Eintauchen der Platten in 5%ige ethanolische Molybdat-phosphorsäurelösung oder Ninhydrin-Lösung und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom angefärbt.

Produktreinigung

Für chromatographische Reinigungen kamen Glassäulen unterschiedlicher Dicke und Länge mit Glasfrittenboden zum Einsatz. Als Füllmaterial wurden Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 - 0.063 mm) der Firma Merck verwendet. Die Säulenchromatographie wurde nach Literaturvorschrift als Flash-Chromatographie¹⁴⁹ durchgeführt.

Lagerung synthetisierter Substanzen

Alle synthetisierten Substanzen wurden unter Argon im Gefrierschrank bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Die verwendeten Lösungsmittel wurden auf folgendem Wege gereinigt:

Dichlormethan: 1 h refluxieren über CaH_2 , anschließend über eine 40 cm Füllkörperkolonne destilliert.

Diethylether: 2 h refluxieren über CaH_2 , anschließend über eine 0.5 m Füllkörperkolonne destillieren. Absolutiert durch destillieren über NaPb/Benzophenon unter Argon.

Dimethoxyethan: Absolutiert durch Filtration über basisches Aluminiumoxid und anschließender Destillation über NaPb/Benzophenon unter Argon.

Methanol: 2 h refluxieren über Magnesium/Magnesiummethanolat, anschließend über eine 0.5 m Füllkörperkolonne destilliert.

Pentan: 2 h refluxieren über CaH_2 , anschließend über eine 0.5 m Füllkörperkolonne destilliert.

Tetrahydrofuran: 1 Woche lagern über KOH, 2 h refluxieren über CaH_2 , anschließend über eine 1 m Füllkörperkolonne destilliert. Absolutiert durch Filtration über basisches Aluminiumoxid und anschließender Destillation über NaPb/Benzophenon unter Argon.

Sämtliche unter Argon destillierten Lösungsmittel wurden mit Spritzen unter schwachem Argonüberdruck entnommen. Alle übrigen Lösungsmittel wurden aus dem Handel bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die verwendete pH-7-Puffer-Lösung wurde auf Hydrogenphosphat-Basis hergestellt.

Die nachfolgenden Reagenzien wurden von den angegebenen Firmen bezogen und ohne weitere Reinigung verwendet:

<i>n</i> -Butyllithium	Lösung 1.6 M in Hexan, Merck
<i>tert</i> -Butyllithium	Lösung in Pentan, Merck
<i>n</i> -Hexyllithium	Lösung in Hexan, Acros
Phenyllithium	Lösung in Di- <i>t</i> -Butylether, Fluka
Boran-Tetrahydrofuran-Komplex	Lösung (1.0 M in THF), Aldrich
α -Chlorameisensäurebenzylester	Aldrich
Cer(III)chloridheptahydrat	Aldrich
(<i>R</i>)-Glycidol	Fluka
(<i>S</i>)-Prolin	Hochschullieferung der Firma Degussa/Hanau
(2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid	Aldrich

Folgende Substanzen wurden nach Literaturvorschrift hergestellt:

Benzyloxymethylchlorid;¹⁵⁰ Dioxanon-SAMP-Hydrazon (*S*)-**91**;⁷⁹ SAMP/RAMP und die Hydrazone;⁷⁸ Propanal-SAMP-Hydrazon (*S*)-**86a**, Propanal-RAMP-Hydrazon (*R*)-**86a**, Butanal-SAMP-Hydrazon (*S*)-**86b**, Isovaleraldehyd-SAMP-Hydrazon (*S*)-**86c**, Hexanal-SAMP-Hydrazon (*S*)-**86d**, 2-Phenylacetaldehyd-SAMP-Hydrazon (*S*)-**86e**, 2-Phenylacetaldehyd-RAMP-Hydrazon (*R*)-**86e**, Acetaldehyd-SAMP-Hydrazon (*S*)-**86f**.

4.2.2 Anmerkungen zur Analytik

Geräte

Drehwerte:	Perkin-Elmer Polarimeter P241; Lösungsmittel: Merck Uvasol-Qualität
Elementaranalyse:	Heraeus CHN-O-Rapid, Elementar Vario EL
GC:	Siemens Sichromat und RGC 202; Säulen: jeweils angegeben (alle fused silica 25 m)
IR:	Perkin-Elmer FTIR 1750
NMR:	Varian VXR 300, Varian Gemini 300 (¹ H: 300 MHz; ¹³ C: 75 MHz) Varian Inova 400 (¹ H: 400 MHz; ¹³ C: 100 MHz) Varian Unity 500 (¹ H: 500 MHz; ¹³ C: 125 MHz)
MS:	Varian MAT 212, Finnigan MAT SSQ 7000
HRMS:	Finnigan MAT 95
Schmelzpunkte:	Tottoli-Schmelzpunkteapparatur Büchi 510

Anmerkungen zu den analytischen Daten

- Ausbeuten: Die Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten Produkte, sofern Reinigung erfolgt ist. Enthielten die Produkte nach der Reinigung noch relevante Mengen an Nebenprodukten oder Verunreinigungen, so wird zusätzlich die Reinheit angegeben
- Reinheit: Enthielten die gereinigten Produkte noch relevante Mengen an Nebenprodukten oder Verunreinigungen, so ist zusätzlich die Reinheit der Verbindung angegeben.
- Drehwerte: Die Drehwerte wurden mit der Natrium-Doppellinie (589 nm) bei Raumtemperatur. Die Konzentration der Lösungen ist in g / 100 ml angegeben. Die Daten werden wie folgt angegeben: *Spezifische Drehung (Konzentration; Lösungsmittel)*
- Elementaranalyse: Eine Substanz wurde für $\Delta \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet.
- IR-Spektren Die Flüssigkeiten wurden als Film zwischen zwei NaCl-Platten oder in CHCl_3 -Lösung, die Feststoffe als KBr-Preßlinge vermessen. Die Bandenform und -größe werden durch folgenden Abkürzungen beschrieben:
s: stark (0-25%), m: mittel (26-75%), w: schwach (76-100%), br: breit.
- MS-Spektren: Die Angabe der Massen der Fragment-Ionen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, und deren Peakintensitäten prozentual zum Basispeak. Es werden nur Signale mit hoher Intensität oder besonders charakteristische Signale aufgeführt.
- NMR-Spektren: Die Messungen erfolgten in deuterierten Lösungsmitteln mit ca. 1% Tetramethylsilan oder HDO als internem Standard. Chemische Verschiebungen δ sind in ppm und Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. ^{13}C -Spektren wurden immer ^1H breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Daten werden wie folgt aufgeführt:
 ^1H -NMR: *Verschiebung (Multiplizität, Kopplungskonstante, Protonenzahl, Zuordnung)*
 ^{13}C -NMR: *Verschiebung (Zuordnung)*
Zur Beschreibung der Spinmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett, qui: Quintett m: Multipllett, kB: komplexer Bereich.
- R_f -Werte: Die Werte wurden anhand von Dünnschichtchromatogrammen mit angegebener Laufmittelzusammensetzung berechnet.

R_f -Werte: Die Werte werden in Minuten zusammen mit der verwendeten Säule und dem Temperaturprogramm (*Starttemperatur in °C - Aufheizgeschwindigkeit in K•min⁻¹ - Endtemperatur in °C*) angegeben.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV-1 Alkylierung von Hydrazonen mit BOM-Cl

In einem Schlenkkolben werden 1.1 Äq. Diisopropylamin in THF (9-12 mL/mmol Hydrazon) gelöst. Bei -5 °C tropft man 1.1 Äq. *n*-Butyllithium zu und rührt für 15 min. Anschließend gibt man 1.0 Äq. Hydrazon zu und rührt weitere 3 h bei dieser Temperatur. Die Lösung wird mit weiteren 0.9 Äq. *n*-Butyllithium innerhalb von 5 min versetzt, auf -100 °C abgekühlt, und dann langsam mit einer Lösung von 1.2 Äq. Benzyloxymethylchlorid in THF (0.5 mL/mmol) versetzt. Nachdem sich die Lösung innerhalb von 2-3 h auf -65 °C erwärmt hat, wird die Reaktion bei dieser Temperatur durch Zugabe von Wasser und pH-7-Puffer beendet und anschließend dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie erhält man das Produkt als farbloses oder leicht gelbes Öl.

AAV-2 Alkylierung von Hydrazonen mit SEM-Cl

In einem Schlenkkolben werden 1.3 Äq. Diisopropylamin in THF (1.4 mL/mmol Hydrazon) gelöst. Bei 0 °C gibt man 1.3 Äq. *n*-Butyllithium zu und rührt für 15 min. Dann werden 1.0 Äq. Hydrazon zugetropft und die Mischung wird für weitere 2.5 h gerührt. Die Lösung wird auf -100 °C abgekühlt und 1.2 Äq. (2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid werden langsam zugetropft. Die Lösung wird innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur aufgetaut und durch Zugabe von pH-7-Puffer hydrolysiert. Nach dreifacher Extraktion mit Ether werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Dann wird über 2 cm Kieselgel filtriert und mit Ether nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Reinigung durch Flash-Chromatographie wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

AAV-3 Darstellung von Organocerverbindungen aus Organolithiumverbindungen

Certrichlorid-Heptahydrat (1.0 Äq.) wird in einem Schlenkolben für 2 h bei 0.1 Torr und 140 °C unter Rühren getrocknet. Anschließend wird bei Raumtemperatur mit Argon begast und THF zum so erhaltenen farblosen Pulver gegeben. Durch Beschallung im Ultraschallbad für 15 min und starkes Rühren für 16 h wird suspendiert. Dann kühlt man auf –78 °C ab und gibt langsam 1.0 Äq. einer Organolithiumverbindung hinzu und rührt noch für 2 h bei dieser Temperatur. Man erhält eine kanariengelbe oder orange (Phenyllithium) Suspension die sofort verwendet wird.

AAV-4 Nucleophile 1,2-Addition an Hydrazone

AAV-4a Inverse Zugabe des Cer-Reagenzes zum Hydrazon

In einem Schlenkolben werden 1.0 Äq. Hydrazon in THF (15 mL/mmol) vorgelegt und auf –100 °C abgekühlt. Über eine Stahlkanüle wird nun das zuvor nach AAV-3 hergestellte, ebenfalls auf –100 °C gekühlte Cerreagenz (4.0 Äq.) addiert. Man rührt noch 2 h unter langsamer Erwärmung auf –78 °C und beendet die Reaktion durch Zugabe von H₂O. Es wird noch gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird als gelbes Öl erhalten, das durch Flash-Chromatographie gereinigt oder direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

AAV-4b Zugabe des Hydrazons zum Cer-Reagenz

In einem Schlenkolben wird eine Suspension von 4.0 Äq. der nach AAV-3 hergestellten Organocerverbindung in THF bei –105 °C vorgelegt. 1.0 Äq. des Hydrazons werden in etwas THF (1.5 mL/mmol) gelöst und langsam entlang der Wand des Reaktionsgefäßes zugegeben. Die Mischung wird noch 2.5 h unter langsamer Erwärmung auf ungefähr –50 °C gerührt und dann durch Zugabe von wässriger NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Man extrahiert dreimal mit Dichlormethan, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und filtriert das Trockenmittel über etwas Kieselgel ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man das rohe Hydrazin als gelbes Öl, das durch Flash-Chromatographie gereinigt oder direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

AAV-5 Reduktive *N,N*-Bindungsspaltung

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 1.0 Äq. Hydrazin unter Argon in THF (1.5 mL/mmol) gelöst. Dann gibt man 10.0 Äq. $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M Lösung in THF) zu und erhitzt unter Rückfluss bis zum vollständigem Umsatz des Hydrazins (4-6 h, DC-Kontrolle). Die Lösung wird dann auf -5°C abgekühlt und mit 1 M wässriger HCl-Lösung (10 mL/mmol) hydrolysiert (Schaumentwicklung!). Man erhitzt für 2 min zum Rückfluss und entfernt das organische Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der wässrige Rückstand wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt oder ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

AAV-6 Palladium-katalysierte Hydrierung

In einem Rundkolben werden 1.0 Äq. des Eduktes in Methanol, Ethanol oder Ethylacetat gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.% Pd, 54 Gew.% H_2O) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird dreimal entgast und jeweils mit Wasserstoff aus einem Ballon befüllt. Man beläst den Ballon am Reaktionsgefäß und rührt bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird über Celite filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt oder durch Flash-Chromatographie gereinigt.

AAV-7 Schutz von Aminen als Benzylcarbammat

Das ungeschützte Amin (1.0 Äq.) wird in Dichlormethan gelöst. Dann addiert man K_2CO_3 (10 Äq.) und Chlorameisensäurebenzylester (Cbz-Cl, 3.0 Äq.). Die Mischung wird bei Raumtemperatur gerührt oder unter Rückfluss erhitzt (2-92 h) bis ein vollständiger Umsatz erreicht ist (DC-Kontrolle). Dann gibt man Wasser hinzu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

AAV-8 Tosylierung von Aminen

Das ungeschützte Amin (1.0 Äq.) wird in Dichlormethan (10 mL/mmol) gelöst. Nach Addition von K_2CO_3 (10.0 Äq.) und Tosylchlorid (1.5 Äq.) erhitzt man für 2 h unter Rückfluss. Es wird noch weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über 2 cm

Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit Dichlormethan gespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck reinigt man das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie.

AAV-9 Entschützen von TMS-Ethyl geschützten Alkoholen

In einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus Acetonitril und Wasser im Verhältnis 98:2 (20 mL/mmol) werden 1.0 Äq. des geschützten Alkohols gelöst. Nach Addition von 5.0 Äq. LiBF_4 erhitzt man unter Rückfluss bis ein vollständiger Umsatz erreicht ist (22-72 h, DC-Kontrolle). Es wird pH-7-Pufferlösung (40 mL/mmol) zugegeben und dreimal mit Dichlormethan (75 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt. Das so erhaltene rohe Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

AAV-10 Cyclisierung von *N*-tosylierten Aminoalkoholen

Es werden 1.0 Äq. des *N*-tosylierten Aminoalkohols und 1.5 Äq. Triphenylphosphan in THF (15 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C tropft man nun langsam 1.5 Äq. Diisopropyl-azodicarboxylat hinzu. Man läßt die Lösung auf Raumtemperatur auftauen und rührt bis ein vollständiger Umsatz erzielt wurde (DC-Kontrolle, 24-72 h). Die Reaktionsmischung wird mit Ether über 2 cm Kieselgel filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie gereinigt.

AAV-11 Oxidation mit Ruthenium(VIII)-oxid

In einem offenen Reaktionsgefäß (Gasentwicklung!) werden 1.0 Äq. Phenylazetidin in einem Lösungsmittelgemisch aus CCl_4 (2 mL/mmol), Acetonitril (2 mL/mmol) und Wasser (3 mL/mmol) gelöst. Dann addiert man 15.0 Äq. Periodsäure und 0.04 Äq. RuCl_3 -Hydrat. Die stark gerührte Lösung färbt sich orange. Bis ein vollständiger Umsatz erreicht ist (DC-Kontrolle), werden immer wieder kleine Portionen Periodsäure addiert sobald die Farbe der Lösung nach schwarz umschlägt. Dann gibt man Ether (15 mL/mmol) zu und rührt für 30 min. Nach Zusatz von Wasser (40 mL/mmol) extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit Ether (150 mL/mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Die so erhaltenen Carbonsäuren werden ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

AAV-12 Reduktive Spaltung von Tosylamiden

AAV-12a: Tosylazetidine mit aliphatischen und aromatischen Substituenten

Frisch geschnittenes Natrium (6.0 Äq.) wird zusammen mit Naphthalin (6.0 Äq.) in einen Schlenkolben gegeben. Der Kolben wird evakuiert und mit Argon befüllt. Dann gibt man bei 0 °C Dimethoxyethan (15 mL/mmol Azetidin) hinzu und rührt für 1 h bei dieser Temperatur und weitere 1.5 h bei Raumtemperatur. Die dunkelgrüne Lösung wird auf –45 °C gekühlt. Dann wird eine Lösung des tosylierten Azetidins (1.0 Äq.) in Dimethoxyethan (9 mL/mmol) langsam addiert und die Mischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert viermal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das erhaltene freie Amin reinigt man durch Flash-Chromatographie oder setzt es ohne Reinigung in die nächste Stufe ein.

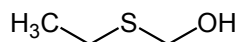
AAV-12b: Tosylierte Azetidincarbonsäuren

Frisch geschnittenes Natrium (6.0 Äq.) wird zusammen mit Naphthalin (6.0 Äq.) in einen Schlenkolben gegeben. Der Kolben wird evakuiert und mit Argon befüllt. Dann gibt man bei 0 °C Dimethoxyethan (20 mL/mmol Azetidin) hinzu und rührt für 1 h bei dieser Temperatur und weitere 1.5 h bei Raumtemperatur. Die dunkelgrüne Lösung wird auf –78 °C gekühlt. Dann wird eine Lösung des tosylierten Azetidins (1.0 Äq.) in Dimethoxyethan (5 mL/mmol) langsam addiert und die Mischung für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Man beendet die Reaktion durch Zugabe von 2 M HCl Lösung (30 mL/mmol) und verdünnt durch Zugabe von Ether (100 mL/mmol). Die organische Phase wird dreimal mit 2 M HCl (150 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden bei vermindertem Druck auf ein kleines Volumen eingeeengt (Badtemperatur < 40 °C) und dann auf eine Säule mit Dowex 50X2-200 Ionentauscherharz gegeben. Die Säule wird mit viel Wasser gespült bis das durchfließende Wasser neutral ist. Dann eluiert man das Produkt mit 1 M NH₄OH-Lösung. Die wässrige Phase wird zunächst unter vermindertem Druck auf ein kleines Volumen eingeeengt und dann durch Gefriertrocknung vollständig getrocknet. Man erhält die Aminosäure als farblosen Feststoff.

4.4 Einzelbeschreibung der Experimente

4.4.1 Elektrophile

Ethylthiomethanol [131]



Eine Mischung von 6.00 g (0.20 mol) Paraformaldehyd und 14.8 mL (0.20 mol) Ethanthiol wird unter Argon mit 0.06 mL einer 30%igen Lösung von Natriummethanolat in Methanol versetzt. Die Lösung beginnt zu siedern. Anschließend erwärmt man noch für 1 h auf 40 °C. Man erhält das Produkt ohne weitere Reinigung als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: $m = 18.0 \text{ g}$ (196 mmol, 98% der Theorie)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

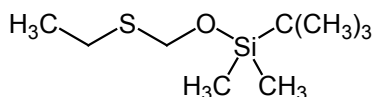
$\delta = 1.32$ (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH₂CH₃), 2.73 (qu, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH₂CH₃), 3.08 (br, s, 1 H, OH), 4.75 (s, 2 H, SCH₂OH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.0$ (CH₂CH₃), 24.5 (CH₂CH₃), 65.3 (SCH₂OH) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁸⁶

((Ethylthio)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan [132]



Es werden 18.0 g (196 mmol) Ethylthiomethanol (**131**), 23.7 g (234 mmol) Triethylamin und 0.95 g (7.8 mmol) 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin in 150 mL Dichlormethan unter Argon gelöst. Dann gibt man bei 0 °C 32.3 g (215 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorsilan zu. Man rührt für 2 h bei dieser Temperatur und weitere 3 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 800 mL Dichlormethan verdünnt, und nacheinander zweimal mit 60 mL Wasser und zweimal mit 60 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Dann trocknet man

die organische Phase über MgSO_4 . Nach Entfernen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man das Produkt als hellgelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: $m = 37.2 \text{ g}$ (180 mmol, 92% der Theorie)
GC: $R_t = 9.6 \text{ min}$ (CP-Sil-8, 60-iso4min-10-260)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

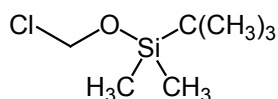
$\delta = 0.12$ (s, 6 H, SiCH_3), 0.91 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 2.67 (qu, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2CH_3), 4.81 (s, 2 H, SCH_2O) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = -5.1$ (SiCH_3), 15.0 (CH_2CH_3), 18.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.5 (CH_2CH_3), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 66.0 (SCH_2O) ppm.

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁸⁶

(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)methylchlorid [133]



Es werden 3.10 g (15.0 mmol) ((Ethylthio)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**132**) unter Argon in 30 mL Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von 2.02 g (15.0 mmol) SO_2Cl_2 in 15 mL Dichlormethan versetzt. Man rührt 60 min bei 0°C und weitere 10 min bei Raumtemperatur. Dann wird das Lösungsmittel und leicht flüchtige Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand destillativ gereinigt.

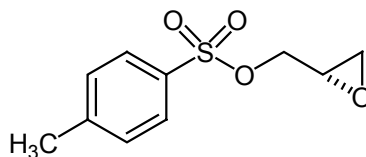
Ausbeute: $m = 2.01 \text{ g}$ (11.2 mmol , 74% der Theorie)
Siedepunkt: 64°C (23 mbar)
GC: $R_t = 3.7 \text{ min}$ (CP-Sil-8, 60-10-260)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.20$ (s, 6 H, SiCH_3), 0.91 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 5.59 (s, 2 H, ClCH_2O) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -5.2$ (SiCH_3), 17.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 76.0 (ClCH_2O) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.⁸⁶

(S)-Glycidyl-*p*-toluolsulfonat [(S)-182]

In 40 mL Dichlormethan werden 2.22 g (30.0 mmol) (*R*)-Glycidol vorgelegt und auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann addiert man 3.34 g (33.0 mmol) Triethylamin und 5.83 g (30.6 mmol) Tosylchlorid. Die Lösung wird für 40 h auf $-26\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und dann mit 300 mL Dichlormethan verdünnt. Man wäscht die organische Phase mit 40 mL 5%iger Schwefelsäure und mit 40 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und trocknet dann über Na_2SO_4 . Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 2:1 $\rightarrow$ 1:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	$m = 4.83\text{ g}$	(21.2 mmol, 71% der Theorie)
Schmelzpunkt:	$T = 46\text{ }^\circ\text{C}$	
DC:	$R_f = 0.28$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 14.9\text{ min}$	(CP-Sil-8; 60-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +18.5$	($c = 1.00$, CHCl_3 , Lit. ¹⁴⁰ : $[\alpha]_D^{25} = +18.1$ ($c = 2.13$, CHCl_3))
ee:	98%	(ee des eingesetzten (<i>R</i>)-Glycidols)

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.46$ (s, 3 H, CCH_3), 2.60 (dd, $J = 2.5, 4.9\text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH), 2.82 (dd, $J = 4.9, 4.0$, 1 H, CHHOCH), 3.19 (m, 1 H, CH_2OCH), 3.96 (dd, $J = 6.2, 11.4\text{ Hz}$, 1 H, CHCHHOSO_2), 4.26 (dd, $J = 3.5, 11.4\text{ Hz}$, 1 H, CHCHHOSO_2), 7.36 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}\text{CCH}_3$), 7.81 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}\text{CSO}_3$) ppm.

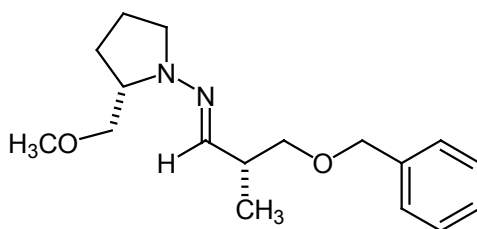
¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 21.7 (Ar-C_qCH₃), 44.6 (CH₂OCH), 48.9 (CH₂OCH), 70.6 (CH₂OSO₂), 128.0, 130.0 (Ar-CH), 132.6 (Ar-C_qCH₃), 145.2 (Ar-C_qSO₃) ppm.

Diese und die weiteren analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁰

4.4.2 Hydrazone

(*E*,2*R*)-3-(Benzyloxy)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-methylpropan-1-imin [(*R*,*S*)-114a]



Nach AAV-1 werden 3.41 g (20.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86a** in 200 mL THF metalliert und mit 3.76 g (24.0 mmol) BOM-Cl alkyliert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 8:1 → 6:1, 1 Vol.-% Triethylamin) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	m = 4.03 g	(13.9 mmol, 70% der Theorie)
DC:	R_f = 0.60	(Pentan:Ether = 1:1)
GC:	R_t = 15.8 min	(CP-Sil-8; 80-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -89.4$	(c = 1.02; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.75-1.99 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂), 2.71 (m, 2 H, N=CHCH, NCHH), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.30-3.60 (m, 6 H, NCHH, CH₂OCH₂Ph, NCHCH₂OCH₃), 4.51 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.56 (d, J = 5.9 Hz, 1 H, N=CH), 7.26-7.33 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 15.8 (CH₂CH₃), 22.1 (NCH₂CH₂), 26.6 (NCH₂CH₂CH₂), 37.5 (N=CHCH), 50.1 (NCH₂), 59.2 (OCH₃), 63.4 (NCH), 72.9 (CH₂OCH₂Ph), 74.1 (OCH₂Ph), 74.7 (CH₂OCH₃), 127.5, 127.6, 128.3 (Ar-CH), 138.6 (Ar-C_q), 140.2 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 3030 (m), 2875 (s), 2080 (w), 1952 (w), 1874 (w), 1811 (w), 1726 (w), 1602 (m), 1495 (m), 1455 (s), 1363 (m), 1304 (w), 1199 (s), 1103 (s), 1028 (w), 1000 (w), 973 (m), 903 (m), 878 (m), 740 (s), 700 (s), 611 (m) cm⁻¹.

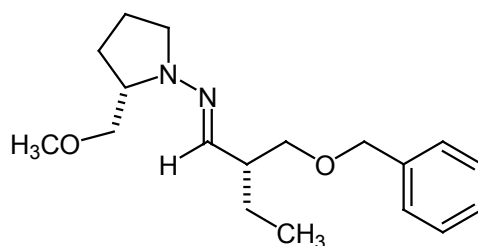
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 290 (M⁺, 7), 245 (100), 169 (2), 123 (3), 91 (29), 70 (13).

Elementaranalyse: C₁₇H₂₆N₂O₂ (290.40)

ber.:	C = 70.31	H = 9.02	N = 9.65
gef.:	C = 70.72	H = 8.93	N = 9.96

(*E*,2*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)butan-1-imin [(*R*,*S*)-114b]



Nach AAV-1 werden 2.76 g (15.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86b** in 150 mL THF metalliert und mit 2.81 g (18.0 mmol) BOM-Cl alkyliert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 5:1, 1 Vol.-% Triethylamin) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	m = 3.15 g	(10.4 mmol, 69% der Theorie)
DC:	R_f = 0.38	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	R_t = 10.8 min	(CP-Sil-8; 140-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -60.3$ (c = 1.20; CHCl₃)

de: $\geq 96\%$ (¹³C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.49 (m, 1 H, CHHCH₃), 1.62 (m, 1 H, CHHCH₃), 1.75-2.00 (m, 4 H, NCH₂CH₂CH₂), 2.47 (m, 1 H, N=CHCH), 2.74 (q, J = 8.4 Hz, 1 H, NCHH), 3.32 (m, 1 H, NCHH), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.39-3.60 (m, 5 H, CH₂OCH₂Ph, NCHCH₂OCH₃), 4.48 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.53 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, OCHHPh), 6.54 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, N=CH), 7.26-7.33 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 11.5 (CH₂CH₃), 22.1 (NCH₂CH₂), 23.4 (CH₂CH₃), 26.6 (NCH₂CH₂CH₂), 44.4 (N=CHCH), 50.2 (NCH₂), 59.2 (OCH₃), 63.4 (NCH), 72.4 (CH₂OCH₂Ph), 72.9 (OCH₂Ph), 74.7 (CH₂OCH₃), 127.4, 127.6, 128.3 (Ar-C), 138.7 (Ar-C_q), 139.8 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 3029 (m), 2961 (s), 2927 (s), 2873 (s), 1950 (w), 1874 (w), 1810 (w), 1726 (w), 1602 (m), 1456 (s), 1363 (m), 1341 (m), 1303 (m), 1199 (m), 1111 (s), 1028 (m), 973 (m), 905 (m), 737 (s), 699 (m), 612 (m) cm⁻¹.

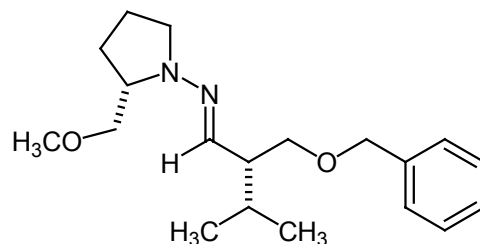
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 304 (M⁺, 6), 259 (100), 183 (3), 91 (34), 70 (13).

Elementaranalyse: C₁₈H₂₈N₂O₂ (304.43)

ber.: C = 71.02 H = 9.27 N = 9.20

gef.: C = 70.99 H = 9.43 N = 9.68

(*E*,2*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-methylbutan-1-imin [(*R*,*S*)-114c]

Nach AAV-1 werden 1.98 g (10.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86c** in 90 mL THF metalliert und mit 1.88 g (12.0 mmol) BOM-Cl alkyliert. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 10:1→8:1, 1 Vol.-% Triethylamin) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute:	m = 1.90 g	(6.0 mmol, 60% der Theorie)
Reinheit:	93%	(NMR)
DC:	$R_f = 0.32$	(Pentan:Ether = 10:1)
GC:	$R_t = 13.0$ min	(CP-Sil-8, 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{27} = -90.3$	(c = 1.07 CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.89$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₃CHCH₃), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH₃CHCH₃), 1.73 - 2.02 (kB, 5 H, CH(CH₃)₂, NCH₂CH₂CH₂), 2.37 (qui, $J = 6.2$ Hz, 1 H, N=CHCH), 2.75 (m, 1 H, NCHH), 3.36 (s, 3 H, OCH₃), 3.28 - 3.65 (kB, 6 H, NCHH, CH₂OCH₂Ph, NCHCH₂OCH₃), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, OCHHPh), 6.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H, N=CH), 7.22 - 7.33 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 19.4$, 20.6 (CH(CH₃)₂), 22.1 (NCH₂CH₂CH₂), 26.6 (NCH₂CH₂CH₂), 28.2 (CH(CH₃)₂), 48.8 (N=CHCH), 50.2 (NCH₂), 59.2 (OCH₃), 63.4 (NCHCH₂), 70.9 (CH₂OCH₂Ph), 72.9 (OCH₂Ph), 74.7 (CH₂OCH₃), 127.4 , 127.5 , 128.3 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q), 138.9 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3064 (m), 3031 (m), 2957 (s), 2850 (s), 1727 (w), 1672 (w), 1642 (w), 1601 (m), 1456 (s), 1384 (m), 1304 (w), 1247 (w), 1199 (m), 1104 (s), 1027 (m), 973 (m), 902 (w), 739 (m), 699 (m), 609 (w), 518 (w), 459 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

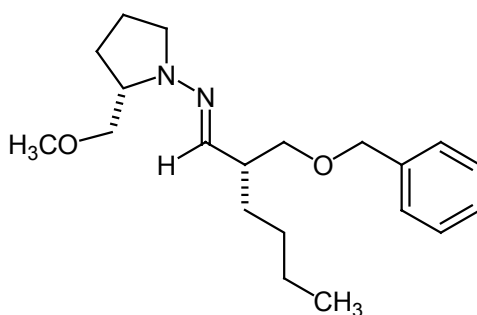
m/z [%] = 318 (7, M^+), 274 (17, $M^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 273 (100), 197 (3), 91 (26), 70 (11).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (318.45)

ber.: C = 71.66 H = 9.50 N = 8.80

gef.: C = 72.06 H = 9.67 N = 9.02

(*E*,2*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)hexan-1-imin [(*R*,*S*)-114d]



Nach AAV-1 werden 2.11 g (9.94 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86d** in 100 mL THF metalliert und mit 1.88 g (12.0 mmol) BOM-Cl alkyliert. Nach Aufarbeitung und säulen-chromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 8:1 → 6:1, 1 Vol.-% Triethylamin) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: m = 2.61 g (7.86 mmol 79% der Theorie)

DC: R_f = 0.48 (Pentan:Ether = 2:1)

GC: R_t = 14.2 min (CP-Sil-8; 120-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -81.7$ (c = 1.10; CHCl_3)

de: ≥ 96% (^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.31 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (m, 1 H,

$\text{CHH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.55 (m, 1 H, $\text{CHH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.76-1.98 (kB, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (m, 1 H, $\text{N}=\text{CHCH}$), 2.72 (q, $J = 8.2$ Hz, 1 H, NCHH), 3.32 (m, 1 H, NCHH), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.50 (m, 5 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 4.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, OCHHPh), 6.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.26-7.33 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.0$ (CH_2CH_3), 22.1 (NCH_2CH_2), 22.8 (CH_2CH_3), 26.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.9 ($\text{N}=\text{CHCH}$), 50.1 (NCH_2), 59.1 (OCH_3), 63.3 (NCH), 72.7 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.8 (OCH_2Ph), 74.6 (CH_2OCH_3), 127.2, 127.4, 128.1 (Ar-CH), 138.5 (Ar-C_q), 139.9 ($\text{CH}=\text{N}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3062$ (m), 3028 (m), 2927 (s), 2860 (s), 1956 (w), 1873 (w), 1809 (w), 1728 (w), 1601 (m), 1456 (s), 1361 (m), 1304 (w), 1199 (m), 1108 (s), 1026 (w), 972 (w), 902 (m), 739 (m), 699 (m), 612 (w) cm^{-1} .

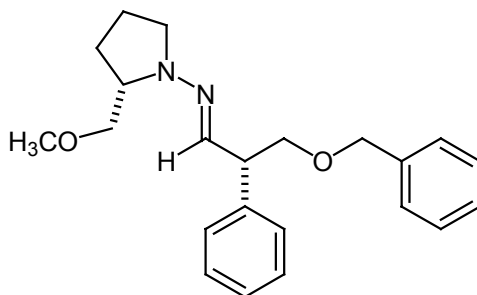
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 332 (M^+ , 6), 287 (100), 211 (3), 91 (24), 70 (15).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (332.48)

ber.:	C = 72.25	H = 9.70	N = 8.43
gef.:	C = 72.74	H = 9.68	N = 8.82

(*E*,2*R*)-3-(Benzyloxy)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-phenylpropan-1-imin [(*R*,*S*)-114e]



In Anlehnung an AAV-1 werden 3.48 g (15.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86e** in 30 mL THF mit 2.33 mL (16.5 mmol) Diisopropylamin und 10.3 mL (16.5 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) *n*-Butyllithium metalliert, ohne dass eine zweite Zugabe von *n*-Butyllithium erfolgt. Dann werden langsam 2.82 g (18.0 mmol) BOM-Cl gelöst in 3 mL THF bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 10:1 $\rightarrow$ 4:1) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute:	$m = 4.30\text{ g}$	(12.2 mmol, 81% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.76$	(Pentan:Ether = 1:1)
GC:	$R_t = 18.9\text{ min}$	(CP-Sil-8; 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -93.8$	($c = 0.89$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.74\text{--}1.97$ (kB, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.76 (q, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 3.28 (m, 1 H, NCHH), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.34–3.49 (m, 2 H, NCHCHHOCH_3), 3.56 (dd, $J = 3.6, 9.1\text{ Hz}$, 1 H, NCHCHHOCH_3), 3.75 (dd, $J = 6.6, 9.2\text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 3.85 (m, 1 H, N=CHCH), 3.92 (dd, $J = 6.8, 9.2\text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 4.50 (s, 2 H, OCH_2Ph), 6.54 (d, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1 H, N=CH), 7.19–7.33 (kB, 10 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 22.1$ (NCH_2CH_2), 26.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 49.1 (N=CHCH), 49.8 (NCH_2), 59.2 (OCH_3), 63.2 (NCH), 72.8 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 72.8 (OCH_2Ph), 74.7 (CH_2OCH_3), 126.6, 127.4, 127.5, 128.2, 128.3, 128.4 (Ar-CH), 136.9 (N=CH), 138.5, 140.9 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3060$ (m), 3028 (m), 2874 (s), 1951 (w), 1877 (w), 1811 (w), 1745 (w), 1601 (m), 1494 (m), 1454 (s), 1359 (m), 1305 (m), 1199 (m), 1107 (s), 1027 (m), 971 (m), 902 (m), 742 (s), 700 (s), 608 (w), 569 (w), 540 (w) cm^{-1} .

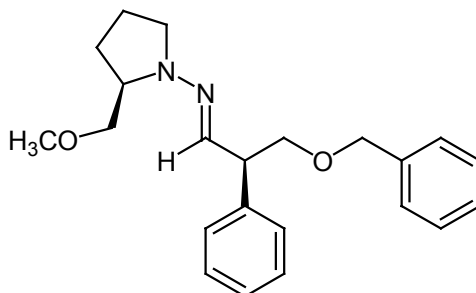
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 352 (M^+ , 9), 307 (100), 231 (17), 114 (5), 91 (52), 70 (11).

Elementaranalyse: C₂₂H₂₈N₂O₂ (352.47)

ber.: C = 74.97 H = 8.01 N = 7.95

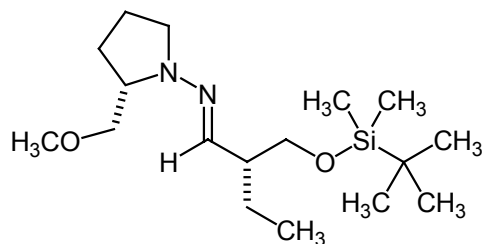
gef.: C = 74.83 H = 8.35 N = 8.44

(*E*,2*S*)-3-(Benzyloxy)-*N*-((*R*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-phenylpropan-1-imin [(*S*,*R*)-114e]

In Anlehnung an AAV-1 werden 1.63 g (7.00 mmol) des Hydrazons (*R*)-**86e** in 14 mL THF mit 1.09 mL (7.70 mmol) Diisopropylamin und 4.81 mL (7.70 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) *n*-Butyllithium metalliert, ohne dass eine zweite Zugabe von *n*-Butyllithium erfolgt. Dann werden langsam 1.32 g (8.40 mmol) BOM-Cl gelöst in 1.5 mL THF bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 10:1 $\rightarrow$ 4:1) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: m = 1.77 g (5.03 mmol, 72% der Theorie)**Drehwert:** $[\alpha]_D^{23} = +84.3$ (c = 1.02; CHCl₃)**de:** $\geq 96\%$ (¹³C-NMR)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*R*,*S*)-**114e**.

(*E*,2*R*)-2-(((*tert*-Butyl)dimethylsiloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)butan-1-imin [(*R,S*)-134]

In einem Schlenkkolben werden 61 mg (0.59 mmol) Diisopropylamin in 2 mL THF gelöst. Bei 0 °C tropft man 0.37 mL (0.59 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) *n*-Butyllithium zu und rührt für 15 min. Anschließend gibt man 100 mg (0.54 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86b** zu und rührt weitere 3 h bei dieser Temperatur. Die Lösung wird auf –78 °C abgekühlt und mit 69 mg (0.54 mmol) 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) versetzt. Dann gibt man bei –90 °C langsam eine Lösung von (*tert*-Butyldimethylsiloxy)methylchlorid (**133**) in 0.7 mL THF hinzu. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur auftauen und beendet die Reaktion dann durch Zugabe von 8 mL pH-7-Puffer. Die Mischung wird mit 250 mL Ether verdünnt und die organische Phase viermal mit 5 mL Wasser gewaschen. Dann wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 12:1) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	m = 138 mg	(0.42 mmol, 78% der Theorie)
DC:	R_f = 0.63	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	R_t = 13.4 min	(CP-Sil-8; 80-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25}$ = –84.4	(c = 1.12; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.88 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.44 (m, 1 H, CHHCH₃), 1.58 (m, 1 H, CHHCH₃), 1.74-1.99 (kB, 4 H, NCH₂CH₂CH₂), 2.28 (m, 1 H, N=CHCH), 2.73 (q, J = 8.2 Hz, 1 H, NCHH), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.32-3.69 (m, 6 H, CH₂OSi, NCHH, NCHCH₂OCH₃), 6.52 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, N=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = -5.4$ (SiCH₃), 11.5 (CH₂CH₃), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 22.1 (NCH₂CH₂), 22.9 (CH₂CH₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 26.5 (NCH₂CH₂CH₂), 46.6 (N=CHCH), 50.3 (NCH₂), 59.1 (OCH₃), 63.4 (NCH), 65.1 (CH₂OSi), 74.6 (CH₂OCH₃), 140.5 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 2957$ (s), 2929 (s), 2858 (s), 2737 (w), 1730 (w), 1602 (w), 1463 (m), 1385 (m), 1361 (m), 1340 (m), 1254 (s), 1197 (m), 1106 (s), 1007 (m), 973 (w), 939 (w), 838 (s), 776 (s), 668 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

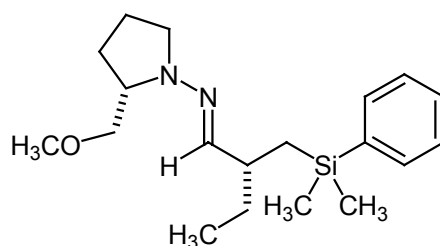
m/z [%] = 328 (M⁺, 6), 283 (100), 183 (4), 73 (13), 70 (7).

HRMS: ($m/z = C_{17}H_{36}N_2O_2Si^+$, M⁺)

ber.: 328.25460

gef.: 328.25459

(*E*,2*R*)-*N*-((*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-butan-1-imin [(*R,S*)-138a]



In einem Schlenkkolben werden 60 mg (0.59 mmol) Diisopropylamin in 1.5 mL THF gelöst. Bei 0°C tropft man 0.37 mL (0.59 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) *n*-Butyllithium zu und rührt für 15 min. Anschließend gibt man 100 mg (0.54 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86b** zu und rührt weitere 3 h bei dieser Temperatur. Eine Lösung von (Chloromethyl)dimethyl(phenyl)silan in 0.3 mL THF wird bei -90 °C langsam zugetropft. Man läßt die Reaktionsmischung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur auftauen, und beendet die Reaktion durch Zugabe von 6 mL pH-7-Puffer. Man extrahiert dreimal mit 35 mL Dichlormethan. Dann werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und unter reduziertem Druck eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

(Pentan:Ether = 12:1) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	$m = 76 \text{ mg}$	(0.23 mmol, 42% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.44$	(Pentan:Ether = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -62.7$	($c = 1.88$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.28$ (s, 3 H, SiCH_3), 0.30 (s, 3 H, SiCH_3), 0.85 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.96 (m, 2 H, CH_2Si), 1.42 (m, 2 H, CH_2CH_3), 1.72 - 1.96 (kB, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.33 (m, 2 H, N=CHCH , NCHH), 3.18 (m, 1 H, NCHH), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 - 3.42 (m, 2 H, NCHCHHOCH_3), 3.55 (m, 1 H, NCHCHHOCH_3), 6.28 (br, s, 1 H, N=CH), 7.33 (m, 3 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.50 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = -2.2$ (SiCH_3), -1.8 (SiCH_3), 11.5 (CH_2CH_3), 20.3 (br, CH_2Si), 22.1 (NCH_2CH_2), 26.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 30.3 (br, CH_2CH_3), 40.5 (N=CHCH), 49.9 (br, NCH_2), 59.2 (OCH_3), 63.3 (br, NCH), 74.8 (br, CH_2OCH_3), 127.7 , 128.7 , 133.7 (Ar-CH), 140.2 (Ar-C_q), 144.0 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3067$ (m), 3049 (m), 2959 (s), 2860 (s), 1952 (w), 1880 (w), 1816 (w), 1726 (w), 1603 (m), 1458 (m), 1428 (m), 1340 (m), 1249 (m), 1198 (m), 1115 (s), 972 (m), 901 (m), 834 (s), 727 (s), 701 (s), 469 (m) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

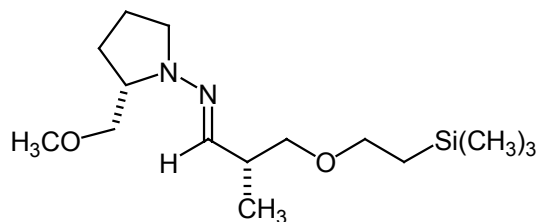
m/z [%] = 332 (M^+ , 5), 287 (100), 135 (28), 70 (7).

HRMS: ($m/z = \text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{OSi}^+$, M^+)

ber.: 332.22839

gef.: 332.22841

(*E*,2*R*)-3-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-methylpropan-1-imin [(*R,S*)-159a]



Nach AAV-2 werden 2.56 g (15.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86a** mit 3.00 g (18.0 mmol) (2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 3.31 g	(11.0 mmol, 73% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.34$	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	$R_t = 9.0$ min	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -86.1$	(c = 1.09; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.01$ (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, CH₂Si), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CHCH₃), 1.74-2.00 (kB, 4 H, NCH₂CH₂CH₂), 2.62 (m, 1 H, N=CHCH), 2.71 (q, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NCHH), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.29-3.61 (kB, 8 H, CH₂OCH₂CH₂Si, NCHH, NCHCH₂OCH₃), 6.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, N=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = -0.3$ (SiCH₃), 16.9 (CHCH₃), 19.1 (CH₂Si), 23.1 (NCH₂CH₂), 27.6 (NCH₂CH₂CH₂), 38.5 (N=CHCH), 51.0 (NCH₂), 60.1 (OCH₃), 64.3 (NCH), 69.0 (OCH₂CH₂Si), 75.2, 75.7 (N=CHCHCH₂O, CH₂OCH₃), 140.2 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 2954$ (s), 2874 (s), 1602 (m), 1457 (m), 1410 (w), 1353 (m), 1248 (s), 1197 (m), 1104 (s), 967 (m), 840 (s), 757 (m), 694 (m), 609 (w), 556 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

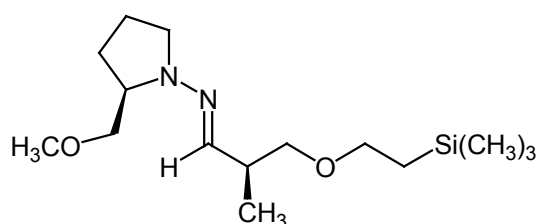
m/z [%] = 300 (M^+ , 11), 255 (100), 183 (1), 169 (6), 139 (4), 73 (23), 70 (9).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{32}N_2O_2Si$ (300.51)

ber.: C = 59.95 H = 10.73 N = 9.32

gef.: C = 60.27 H = 10.95 N = 9.66

(*E*,2*S*)-3-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)-*N*-((*R*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-methylpropan-1-imin [(*S*,*R*)-159a]



Nach AAV-2 werden 1.70 g (10.0 mmol) des Hydrazons (*R*)-**86a** mit 2.00 g (12.0 mmol) (2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) als farbloses Öl.

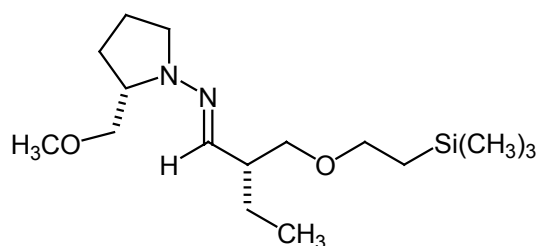
Ausbeute: m = 2.10 g (6.99 mmol, 70% der Theorie)

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +83.6$ (c = 1.28; $CHCl_3$)

de: $\geq 96\%$ (^{13}C -NMR)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*R*,*S*)-**159a**.

(*E*,2*R*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)butan-1-imin [(*R*,*S*)-159b]



Nach AAV-2 werden 3.69 g (20.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86b** mit 4.00 g (24.0 mmol) (2-

Trimethylsilylethoxy)methylchlorid umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulen-chromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 7:1) als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 4.36 \text{ g}$	(13.9 mmol, 69% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.36$	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	$R_t = 13.6 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 80-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -88.2$	($c = 1.86$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.01$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2Si), 0.92 (t, $J = 7.35 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.45 (m, 1 H, CHHCH_3), 1.59 (m, 1 H, CHHCH_3), $1.72\text{--}2.00$ (kB, 4 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.39 (m, 1 H, N=CHCH), 2.74 (q, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), $3.30\text{--}3.61$ (kB, 8 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, NCHH , $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 6.54 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, N=CH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = -1.3$ (SiCH_3), 11.5 (CH_2CH_3), 18.1 (CH_2Si), 22.1 (NCH_2CH_2), 23.4 (CH_2CH_3), 26.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 44.5 (N=CHCH), 50.2 (NCH_2), 59.2 (OCH_3), 63.4 (NCH), 68.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 72.5 ($\text{N=CHCHCH}_2\text{O}$), 74.7 (CH_2OCH_3), 140.2 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 2957$ (s), 2875 (s), 1602 (w), 1460 (m), 1355 (m), 1248 (s), 1196 (m), 1110 (s), 969 (m), 859 (s), 838 (s), 756 (m), 694 (m) cm^{-1} .

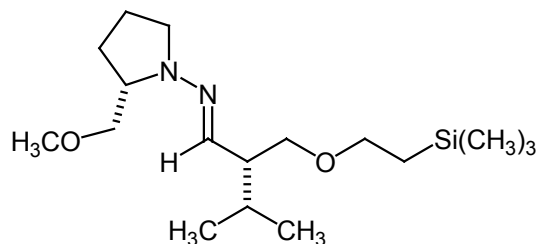
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 314 (M^+ , 3), 269 (100), 183 (5), 73 (26), 70 (12).

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$ (314.54)

ber.:	C = 61.10	H = 10.90	N = 8.91
gef.:	C = 61.25	H = 10.91	N = 9.16

(*E,2R*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-methylbutan-1-imin [(*R,S*)-159c]



Nach AAV-2 werden 1.98 g (10.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86c** mit 2.00 g (12.0 mmol) (2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan:Ethylacetat = 30:1) als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 2.16 \text{ g}$	(6.58 mmol, 66% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.79$	(<i>n</i> -Hexan:EtOAc = 3:1)
GC:	$R_t = 10.1 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -83.0$	($c = 1.04$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.00$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 0.90 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2Si), 0.95 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 1.73-2.00 (kB, 5 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.28 (qui, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{N}=\text{CHCH}$), 2.75 (m, 1 H, NCHH), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.29-3.60 (kB, 8 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, NCHH , $\text{NCHCH}_2\text{OCH}_3$), 6.57 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H, $\text{N}=\text{CH}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = -1.3$ (SiCH_3), 18.1 (CH_2Si), 19.4, 20.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.1 (NCH_2CH_2), 26.6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 44.8 ($\text{N}=\text{CHCH}$), 50.2 (NCH_2), 59.2 (OCH_3), 63.4 (NCH), 68.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 70.9 ($\text{N}=\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 74.8 (CH_2OCH_3), 139.4 ($\text{N}=\text{CH}$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 2955$ (s), 2873 (s), 1601 (m), 1463 (m), 1357 (m), 1249 (m), 1198 (m), 1106 (s), 969 (m), 841 (s), 759 (m), 695 (m) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

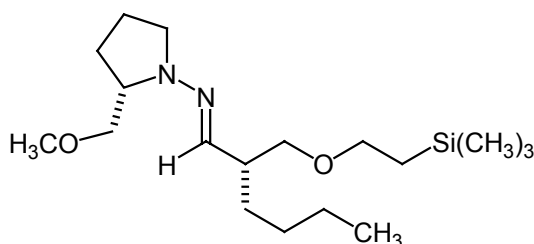
m/z [%] = 328 (M^+ , 11), 283 (100), 197 (6), 167 (2), 142 (2), 113 (2), 84 (2), 73 (13), 70 (6).

Elementaranalyse: $C_{17}H_{36}N_2O_2Si$ (328.57)

ber.: C = 62.14 H = 11.04 N = 8.53

gef.: C = 61.97 H = 10.91 N = 8.82

(*E*,2*R*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)hexan-1-imin [(*R,S*)-159d]



Nach AAV-2 werden 3.19 g (15.0 mmol) des Hydrazons (*S*)-**86d** mit 3.00 g (18.0 mmol) (2-Trimethylsilylethoxy)methylchlorid umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 15:1 → 13:1) als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 3.95 g (11.5 mmol, 77% der Theorie)

DC: R_f = 0.53 (Pentan:Ether = 4:1)

GC: R_t = 11.1 min (CP-Sil-8; 120-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -82.2$ (c = 1.39; $CHCl_3$)

de: ≥ 96% (^{13}C -NMR)

1H -NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.01 (s, 9 H, $Si(CH_3)_3$), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.92 (t, J = 8.1 Hz, 2 H, CH_2Si), 1.24-1.47 (kB, 5 H, $CHHCH_2CH_2CH_3$), 1.53 (m, 1 H, $CHHCH_2CH_2CH_3$), 1.76-1.99 (m, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2$), 2.47 (m, 1 H, $N=CHCH$), 2.73 (q, J = 8.2 Hz, 1 H, $NCHH$), 3.37 (s, 3 H, OCH_3), 3.30-3.60 (kB, 8 H, $CH_2OCH_2CH_2Si$, $NCHH$, $NCHCH_2OCH_3$), 6.51 (d, J = 6.6 Hz, 1 H, $N=CH$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, $CDCl_3$):

δ = -0.35 ($SiCH_3$), 15.1 (CH_2CH_3), 19.1 (CH_2Si), 23.1 (NCH_2CH_2), 23.4 (CH_2CH_3), 27.5

(NCH₂CH₂CH₂), 30.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 43.9 (N=CHCH), 51.1 (NCH₂), 60.1 (OCH₃), 64.3 (NCH), 69.0 (OCH₂CH₂Si), 73.8 (N=CHCHCH₂O), 75.6 (CH₂OCH₃), 141.3 (N=CH) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 2953 (s), 2857 (s), 1602 (m), 1461 (m), 1406 (w), 1353 (m), 1303 (w), 1248 (s), 1197 (m), 1108 (s), 1022 (w), 972 (m), 839 (s), 756 (m), 695 (m), 666 (w), 613 (w), 535 (w) cm⁻¹.

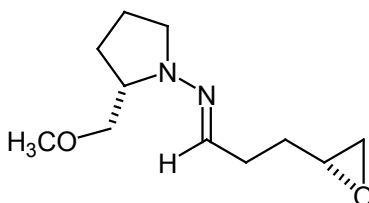
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 342 (M⁺, 8), 297 (100), 211 (7), 181 (3), 123 (3), 73 (23), 70 (9).

Elementaranalyse: C₁₈H₃₈N₂O₂Si (342.59)

ber.:	C = 63.10	H = 11.18	N = 8.18
gef.:	C = 63.32	H = 11.59	N = 8.47

(*E*)-*N*-((*S*)-2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-3-((*R*)-oxiran-2-yl)propan-1-imin [(*S,R*)-181]



In einem Schlenkkolben werden 1.90 g (18.8 mmol) Diisopropylamin in 23 mL THF gelöst. Bei 0 °C tropft man 11.72 mL *n*-Butyllithium (18.8 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) zu und rührt für 15 min. Anschließend gibt man 2.34 g (15.0 mmol) SAMP-Hydrazon (*S*)-**86f** zu und rührt weitere 3 h bei dieser Temperatur. Die Lösung wird auf –78 °C gekühlt und es werden 1.93 mL (18 mmol) 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) addiert. Dann gibt man langsam eine Lösung von 2.90 g (12.7 mmol) (*S*)-Glycidyltosylat (*S*)-**182** in 3 mL THF zu. Die Lösung wird für 16 h unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 50 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und 400 mL Ether verdünnt. Man wäscht die Etherphase dreimal mit 50 mL Wasser und mit 50 mL gesättigter Kochsalzlösung, und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird bei 0.05 mbar in einer Kugelrohr-Destillationsapparatur gereinigt. Man erhält das Produkt als farblose

Flüssigkeit.

Ausbeute:	m = 1.08 g	(5.11 mmol, 40% der Theorie bzgl. (<i>S</i>)- 86f)
Reinheit:	92%	(¹³ C-NMR)
Siedepunkt:	115-125 °C	(0.05 mbar)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -106.7$	(c = 1.00; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃)

δ = 1.70-1.99 (kB, 6 H, N=CHCH₂CH₂, NCH₂CH₂CH₂,), 2.38 (m, 2 H, N=CHCH₂CH₂), 2.49 (dd, *J* = 2.8, 4.9 Hz, 1 H, CHHOCH), 2.75 (m, 2 H, NCHH, CHHOCH), 2.98 (m, 1 H, CH₂OCH), 3.31-3.45 (kB, 3 H, NCHH, CHHOCH₃, NCH), 3.37 (s, 3 H, OCH₃), 3.55 (dd, *J* = 3.4, 8.6 Hz, 1 H, CHHOCH₃), 6.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1 H, N=CH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.1 (NCH₂CH₂), 26.5 (NCH₂CH₂CH₂), 29.5 (N=CHCH₂CH₂), 30.4 (N=CHCH₂CH₂), 47.0 (CH₂OCH), 50.1 (NCH₂), 51.7 (CH₂CHO), 59.1 (OCH₃), 63.3 (NCH), 74.7 (CH₂OCH₃), 136.5 (C=N) ppm.

IR-Spektrum (Film)

$\tilde{\nu}$ = 3044 (m), 2800-3000 (br, s), 2241 (w), 1605 (m), 1526 (w), 1454 (m), 1342 (m), 1252 (w), 1196 (s), 1118 (s), 971 (m), 914 (m), 837 (m), 733 (m), 668 (w), 556 (w), 473 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 212 (M⁺, 12), 167 (100), 155 (9), 70 (24), 55 (4).

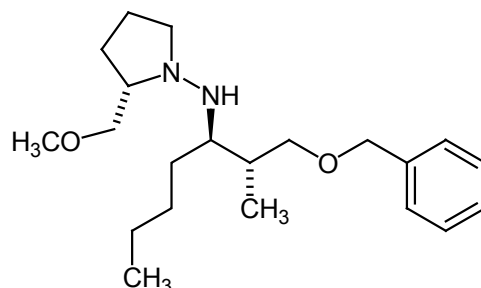
HRMS: (*m/z* = C₁₁H₂₀N₂O₂⁺, M⁺)

ber.: 212.15248

gef.: 212.15249

4.4.3 Hydrazine

(2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)heptan-3-amin [(*R,R,S*)-115a]



Nach AAV-3 wird aus 8.94 g (24.0 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 15.0 mL *n*-Butyllithium (24.0 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) ein Organocerereagenz in 90 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 1.74 g (6.00 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114a** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 4:1, 1 Vol.% Triethylamin) als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 1.89 \text{ g}$	(5.42 mmol, 90% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.29$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 15.9 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{27} = -59.0$	($c = 1.00$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.90$ (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.93 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 1.23 - 1.44 (kB, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.52 - 2.16 (kB, 5 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NCHCH), 2.18 (q, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 2.56 (m, 2 H, NCHCH_2O , NH), 2.78 (m, 1 H, NCHCH), 3.34 (s, 3 H, OCH_3), 3.29 - 3.60 (kB, 5 H, NCHH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.47 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.52 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 7.24 - 7.33 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 13.2$, 14.2 (CH_3), 21.0 (CH_2CH_3), 23.3 (NCH_2CH_2), 26.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 34.6 (NCHCH), 57.4 (NCH_2), 59.0 (OCH_3), 61.3 (NCHCH), 66.3 (NCHCH_2O), 73.0 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 74.2 (CH_2Ph), 75.4 (CH_2OCH_3), 127.5 ,

127.6, 128.3 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 3029 (m), 2957 (s), 2871 (s), 1948 (w), 1807 (w), 1605 (w), 1457 (m), 1368 (m), 1199 (m), 1100 (s), 917 (m), 738 (m), 699 (m), 610 (w) cm⁻¹.

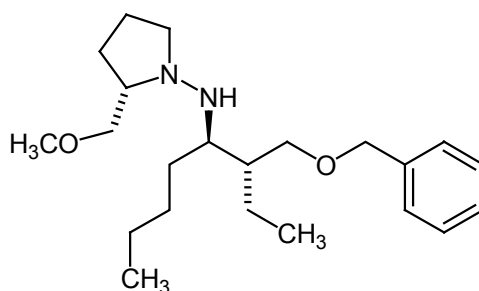
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 348 (M⁺, 40), 303 (100), 291 (11), 199 (37), 129 (17), 114 (8), 91 (34), 70 (18).

Elementaranalyse: C₂₁H₃₆N₂O₂ (348.52)

ber.:	C = 72.37	H = 10.41	N = 8.04
gef.:	C = 72.29	H = 10.51	N = 8.41

(3*R*,4*R*)-3-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)octan-4-amin [(*R*,*R*,*S*)-115b]



Nach AAV-3 wird aus 3.06 g (8.21 mmol) CeCl₃·7 H₂O und 5.13 mL *n*-Butyllithium (8.21 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) ein Organocerereagenz in 30 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 625 mg (2.05 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114b** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 4:1) als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 690 mg	(1.90 mmol, 93% der Theorie)
DC:	R_f = 0.36	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	R_t = 16.2 min	(CP-Sil-8; 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23}$ = -65.1	(c = 1.99; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.93 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.12-1.45 (kB, 8 H, (CH₂)₃CH₃, CHCH₂CH₃), 1.52-1.96 (kB, 5 H, NCH₂CH₂CH₂, NCHCH), 2.14 (q, J = 8.7 Hz, 1 H, NCHH), 2.46 (m, 2 H, NCHCH₂O, NH), 2.86 (m, 1 H, NCHCH), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.29-.58 (m, 5 H, NCHH, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂Ph), 4.46 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.51 (d, J = 12.2 Hz, 1 H, OCHHPh), 7.24-7.33 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 12.6, 14.4 (CH₂CH₃), 21.1, 21.2 (CH₂CH₃), 23.4 (NCH₂CH₂), 26.6 (NCH₂CH₂CH₂), 28.5 (CH₂CH₂CH₃), 30.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 41.7 (NCHCH), 57.4 (NCH₂), 59.2 (OCH₃), 60.0 (NCHCH), 66.3 (NCHCH₂O), 71.6 (CH₂OCH₂Ph), 73.2 (CH₂Ph), 75.5 (CH₂OCH₃), 127.6, 127.7, 128.5 (Ar-CH), 139.0 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

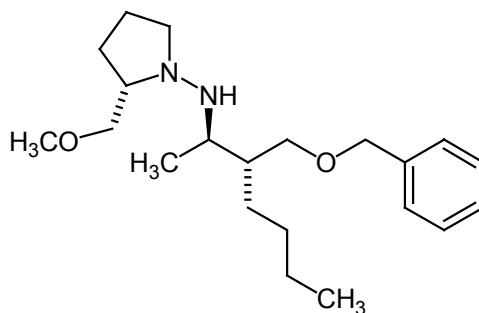
$\tilde{\nu}$ = 3087 (w), 3063 (w), 3030 (m), 2958 (s), 2929 (s), 2872 (s), 1954 (w), 1878 (w), 1807 (w), 1726 (w), 1623 (m), 1496 (m), 1455 (s), 1250 (s), 1098 (s), 914 (m), 734 (s), 698 (m), 646 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 362 (M⁺, 36), 317 (100), 305 (12), 199 (63), 129 (20), 114 (9), 91 (38), 70 (19).

Elementaranalyse: C₂₂H₃₈N₂O₂ (362.55)

ber.:	C = 72.88	H = 10.56	N = 7.73
gef.:	C = 72.47	H = 10.78	N = 7.93

(2*R*,3*R*)-3-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)heptan-2-amin [(*R*,*R*,*S*)-115c]

Nach AAV-3 wird aus 5.96 g (16.0 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 10.0 mL Methyllithium (10.4 mmol, 1.6 M Lösung in Ether) ein Organocerreagenz in 60 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 1.33 g (4.00 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114d** für 4.5 h umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1, 1 Vol.% Triethylamin) als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 1.17 \text{ mg}$	(3.36 mmol, 84% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.39$	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	$R_t = 14.0 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -51.9$	($c = 1.14$; CHCl_3)
de:	94%	(^{13}C -NMR)
	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR, nach Chromatographie)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.89$ (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.98 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 1.14-1.94 (kB, 11 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.10 (q, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 2.46 (m, 2 H, NCHCH_2O , NH), 3.04 (m, 1 H, NCHCH), 3.34 (s, 3 H, OCH_3), 3.29-3.49 (kB, 4 H, NCHH , CHHOCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.55 (dd, $J = 3.8, 9.1 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_3), 4.46 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.52 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 7.24-7.34 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 14.1$ (CH_2CH_3), 16.6 (CHCH_3), 21.0 (CH_2CH_3), 23.1 (NCH_2CH_2), 26.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.1, 30.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.4 (NCHCH), 55.2 (NCHCH), 57.0 (NCH_2), 59.0 (OCH_3), 65.8 (NCHCH_2O), 72.1 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.0 (CH_2Ph), 75.2 (CH_2OCH_3), 127.4, 127.5, 128.3 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3063$ (w), 3029 (m), 2927 (s), 2869 (s), 1949 (w), 1873 (w), 1808 (w), 1725 (w), 1604 (w), 1456 (m), 1367 (m), 1199 (m), 1100 (s), 1027 (w), 918 (m), 736 (s), 699 (m) cm^{-1} .

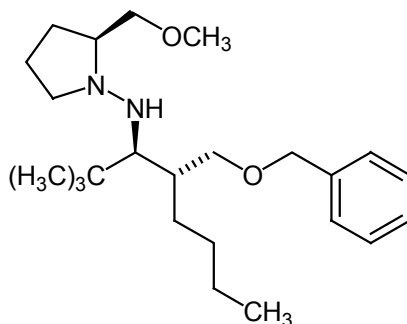
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 348 (M^+ , 28), 303 (100), 157 (35), 129 (15), 91 (31), 70 (10).

Elementaranalyse: C₂₁H₃₆N₂O₂ (348.52)

ber.: C = 72.37 H = 10.41 N = 8.04

gef.: C = 72.65 H = 10.33 N = 8.10

(3*S*,4*R*)-4-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2,2-dimethyloctan-3-amin [(*S*,*R*,*S*)-115d]

Nach AAV-3 wird aus 3.87 g (10.4 mmol) CeCl₃·7 H₂O und 6.5 mL *t*-Butyllithium (10.4 mmol, 1.6 M Lösung in Hexan) ein Organocerreagenz in 37 mL THF hergestellt und nach AAV-4b mit 845 mg (2.54 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114d** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 7:1) als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 898 mg (2.30 mmol, 91% der Theorie)**DC:** *R_f* = 0.39 (Pentan:Ether = 4:1)**GC:** *R_t* = 14.9 min (CP-Sil-8; 120-10-300)**Drehwert:** [α]_D²⁴ = -66.0 (c = 0.99; CHCl₃)**de:** ≥ 96% (¹³C-NMR)**¹H-NMR-Spektrum** (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.92 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.25-1.91 (kB, 11 H, CHCH₂CH₂CH₂, NCH₂CH₂CH₂), 2.17 (q, *J* = 8.4 Hz, 1 H, NCHH), 2.46 (m, 3 H, NCHCH₂O, NHCHCH), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.15-3.67 (kB, 5 H, NCHH, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂Ph), 4.44 (s, 2 H, OCH₂Ph), 7.24-7.33 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

δ = 14.2 (CH₂CH₃), 20.9 (CH₂CH₃), 23.0 (NCH₂CH₂), 26.7 (NCH₂CH₂CH₂), 27.9 (C(CH₃)₃), 30.3, 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 35.5 (C(CH₃)₃), 39.0 (NCHCH), 56.5 (NCH₂), 58.8 (OCH₃),

66.1 (NCHCH₂O), 67.5 (NCHCH), 72.0 (CH₂OCH₂Ph), 72.3 (CH₂Ph), 75.3 (CH₂OCH₃), 127.1, 127.3, 128.0 (Ar-CH), 138.6 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 3030 (m), 2954 (s), 2868 (s), 1945 (w), 1806 (w), 1728 (w), 1604 (w), 1458 (m), 1391 (m), 1363 (m), 1250 (w), 1200 (m), 1100 (s), 1027 (w), 919 (w), 737 (m), 698 (m) cm⁻¹.

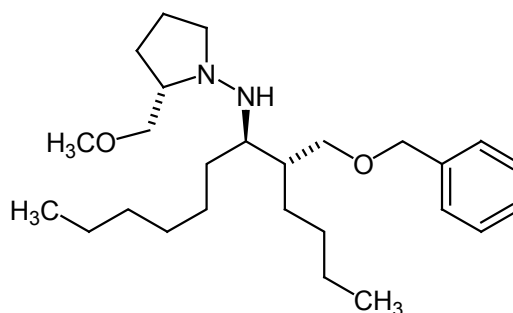
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 390 (M⁺, 7), 333 (100), 199 (9), 114 (8), 91 (19), 70 (8).

Elementaranalyse: C₂₄H₄₂N₂O₂ (390.60)

ber.:	C = 73.80	H = 10.84	N = 7.17
gef.:	C = 73.45	H = 10.92	N = 7.57

(5*R*,6*R*)-5-((Benzyloxy)methyl)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)dodecan-6-amin [(*R,R,S*)-115e]



Nach AAV-3 wird aus 4.48 g (12.0 mmol) CeCl₃·7 H₂O und 5.71 mL *n*-Hexyllithium (12.0 mmol, 2.1 M Lösung in Hexan) ein Organocerereagenz in 45 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 1.00 g (3.01 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114d** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 920 mg	(2.20 mmol, 73% der Theorie)
DC:	R_f = 0.44	(Pentan:Ether = 6:1)
GC:	R_t = 16.7 min	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24}$ = -48.9	(c = 1.31; CHCl ₃)

de: $\geq 96\%$ (^{13}C -NMR)

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.89$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.29 (m, 16 H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.52 - 1.89 (kB, 5 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NCHCH), 2.14 (q, $J = 8.6$ Hz, 1 H, NCHH), 2.46 (m, 2 H, NCHCH_2O , NH), 2.86 (m, 1 H, NCHCH), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.29 - 3.58 (kB, 5 H, NCHH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.44 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H, OCHHPh), 7.24 - 7.33 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 2 \times 14.3$ ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 21.20 (CH_2), 22.9 (NCH_2CH_2), 23.3 , 26.3 , 26.7 , 28.0 , 30.0 , 30.4 , 30.8 , 32.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 40.0 (NCHCH), 57.5 (NCH_2), 59.2 (OCH_3), 60.2 (NCHCH), 66.3 (NCHCH_2O), 71.8 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.1 (CH_2Ph), 75.5 (CH_2OCH_3), 127.6 , 127.7 , 128.5 (Ar-CH), 139.0 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3062$ (w), 3029 (m), 2926 (s), 2858 (s), 1946 (w), 1871 (w), 1807 (w), 1725 (w), 1604 (w), 1458 (s), 1363 (m), 1251 (w), 1199 (m), 1101 (s), 1028 (w), 918 (w), 735 (m), 698 (m), 609 (w) cm^{-1} .

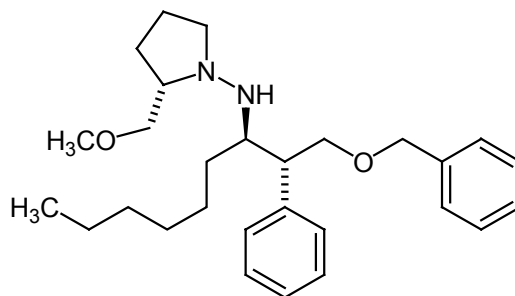
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 418 (M^+ , 50), 373 (100), 333 (15), 227 (88), 211 (7), 129 (17), 91 (28), 85 (7), 70 (13).

Elementaranalyse: $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2$ (418.66)

ber.:	C = 74.59	H = 11.07	N = 6.69
gef.:	C = 74.26	H = 10.92	N = 7.12

(2*R*,3*R*)-1-(Benzyloxy)-*N*-((*S*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-phenylnonan-3-amin [(*R,R,S*)-115f]



Nach AAV-3 wird aus 5.96 g (16.0 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 7.62 mL *n*-Hexyllithium (16.0 mmol, 2.1 M Lösung in Hexan) ein Organocerreagenz in 60 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 1.41 g (4.00 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114e** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1, 0.5 Vol.% Triethylamin) als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 1.62 \text{ g}$	(3.71 mmol, 93% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.38$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 17.0 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{27} = -60.1$	($c = 1.04$; CHCl_3)
de:	91%	(^{13}C -NMR)
	$\geq 94\%$	(^{13}C -NMR, nach Chromatographie)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.83$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.12-1.30 (m, 8 H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.31-1.91 (kB, 6 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.95 (q, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 2.56 (m, 1 H, NCHCH_2O), 2.85 (s, 1 H, NH), 3.11 (m, 2 H, NCHCH), 3.32 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 (m, 2 H, NCHH , CHHOCH_3), 3.55 (dd, $J = 9.1, 3.9 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_3), 3.76 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.49 (s, 2 H, OCH_2Ph), 7.17-7.34 (kB, 10 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 14.1$ (CH_2CH_3), 21.0, 22.6, 24.5, 26.4, 29.6, 31.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 46.8 (NCHCH), 56.3 (NCH_2), 58.9 (OCH_3), 61.7 (NCHCH), 65.8 (NCHCH_2O), 72.2 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.0 (CH_2Ph), 75.0 (CH_2OCH_3), 126.2, 127.3, 127.4, 128.0, 128.1, 128.3 (Ar-CH), 138.0, 141.2 (Ar- C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3062 (m), 3028 (m), 2926 (s), 2857 (s), 1948 (w), 1874 (w), 1808 (w), 1722 (w), 1602 (w), 1495 (m), 1455 (m), 1364 (m), 1198 (w), 1101 (s), 1028 (w), 917 (m), 754 (s), 701 (s), 606 (w), 549 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

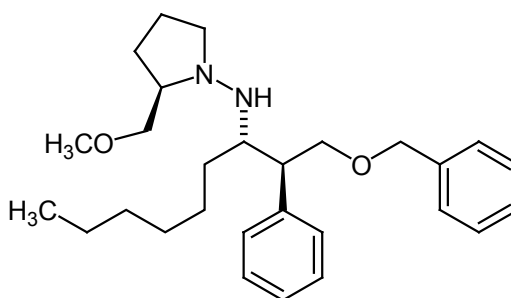
m/z [%] = 438 (M^+ , 3), 227 (100), 114 (8), 91 (12), 70 (10).

HRMS: ($m/z = C_{28}H_{42}N_2O_2^+$, M^+)

ber.: 438.32463

gef.: 438.32476

(2*S*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-*N*-((*R*)-2-(methoxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-phenylnonan-3-amin [(*S,S,R*)-115f]



Nach AAV-3 wird aus 4.47 g (12.0 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 5.00 mL *n*-Hexyllithium (12.0 mmol, 2.1 M Lösung in Hexan) ein Organocerreagenz in 45 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 1.06 g (3.00 mmol) des Hydrazons (*S,R*)-**114e** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1→4:1) als farbloses Öl.

Ausbeute: $m = 529 \text{ mg}$ (1.21 mmol, 40% der Theorie)

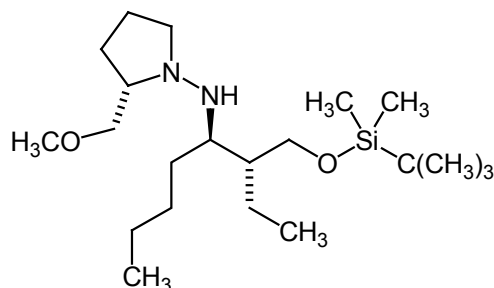
DC: $R_f = 0.38$ (Pentan:Ether = 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = +58.3$ ($c = 0.99$; CHCl_3)

de: $\geq 91\%$ (^{13}C -NMR)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von *(R,R,S)*-**115f**.

(3*R*,4*R*)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-*N*-((*S*)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)octan-4-amin [(*R,R,S*)-135**]**



Nach AAV-3 wird aus 596 mg (1.60 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 1.00 mL *n*-Butyllithium (1.60 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) ein Organocerreagenz in 4 mL THF hergestellt und nach AAV-4a mit 130 mg (0.40 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**134** umgesetzt. Man erhält das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 11:1) als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 95 \text{ mg}$	(0.25 mmol, 61% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.76$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 11.1 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -60.7$	($c = 1.03$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.05$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.93 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.21-1.48 (m, 8 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 1.53-1.96 (kB, 5 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, NCHCH), 2.18 (q, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 2.58 (m, 2 H, NCHCH_2O , NH), 2.85 (m, 1 H, NCHCH), 3.36 (s, 3 H, OCH_3), 3.20-3.40 (m, 2 H, NCHH , CHHOCH_3), 3.59 (m, 3 H, CHHOCH_3 , CH_2OTBS) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = -5.4, -5.5$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.5, 14.3 (CH_2CH_3), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.2, 21.0 (CH_2CH_3), 23.3 (NCH_2CH_2), 26.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.5 (NCHCH), 57.3 (NCH_2), 59.1 (OCH_3), 60.0 (NCHCH), 63.1

(CH₂OTBS), 66.1 (NCHCH₂O), 75.3 (CH₂OCH₃) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 2956 (s), 1728 (w), 1466 (s), 1384 (m), 1361 (m), 1254 (s), 1191 (m), 1095 (s), 917 (m), 838 (s), 776 (s), 734 (m), 669 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

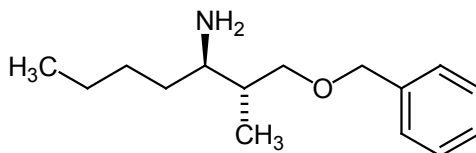
m/z [%] = 386 (M⁺, 51), 341 (100), 329 (12), 199 (50), 129 (11), 89 (6).

HRMS: (m/z = C₂₁H₄₆N₂O₂Si⁺, M⁺)

ber.: 386.33286

gef.: 386.33268

4.4.4 1,3-Aminoalkohole

(2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)heptan-3-amin [(*R,R*)-116a]

Nach AAV-5 werden 1.60 g (4.59 mmol) des Hydrazins (*R,R,S*)-**115a** mit BH₃·THF umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 1:1, 2 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 999 mg	(4.24 mmol, 92% der Theorie)
DC:	R_f = 0.43	(MeOH:Dichlormethan = 2:1)
GC:	10.4 min	(CP-Sil-8, 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23}$ = +8.0	(c = 1.03; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.12-1.50 (kB, 8 H, (CH₂)₃CH₃, NH₂), 1.75 (m, 1 H, NCHCH), 2.71 (m, 1 H, NCH), 3.43 (m, 2 H, CH₂OCH₂Ph),

4.49 (s, 2 H, OCH₂Ph), 7.25-7.34 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 2x 14.1 (CH₂CH₃, CHCH₃), 22.9 (CH₂CH₃), 28.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 34.2 (NCHCH₂), 39.4 (NCHCH), 53.7 (NCH), 73.1 (CH₂OCH₂Ph), 73.3 (CH₂OCH₂Ph), 127.4, 127.5, 128.3 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3380 (w), 3062 (m), 3029 (m), 2929 (s), 2860 (s), 1948 (w), 1871 (w), 1808 (w), 1607 (m), 1525 (w), 1495 (m), 1456 (s), 1365 (m), 1205 (m), 1100 (s), 1028 (w), 738 (s), 699 (m), 610 (w) cm⁻¹.

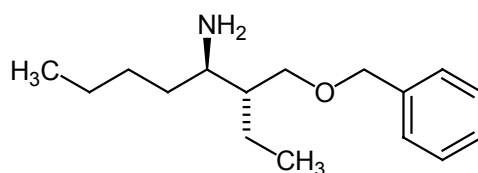
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 178 (M⁺-C₄H₉, 8), 144 (6), 105 (9), 91 (30), 86 (100), 72 (11), 57 (5).

Elementaranalyse: C₁₅H₂₅NO (235.37)

ber.:	C = 76.55	H = 10.71	N = 5.95
gef.:	C = 76.49	H = 10.33	N = 6.34

(3*R*,4*R*)-3-((Benzyloxy)methyl)octan-4-amin [(*R,R*)-116b]



Nach AAV-5 werden 424 mg (1.70 mmol) des Hydrazins (*R,R,S*)-**115b** mit BH₃·THF umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 1:1, 2 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 351 mg	(1.41 mmol, 83% der Theorie)
DC:	R_f = 0.46	(MeOH:Dichlormethan = 2:1)
GC:	10.9 min	(CP-Sil-8, 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24}$ = +8.3	(c = 1.64; CHCl ₃)

de: $\geq 96\%$ (^1H - und ^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.91$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, (CH_2CH_3)), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.24 - 1.50 (kB, 9 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 2.84 (m, 1 H, NCH), 3.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.47 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, OCHHPh), 7.25 - 7.34 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = 12.1$ (CH_3), 14.1 (CH_3), 21.6 , 22.8 , 29.0 , 35.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 45.6 (NCHCH), 52.3 (NCH), 70.2 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.1 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 127.3 , 127.4 , 128.1 (Ar-CH), 138.4 (Ar- C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3381$ (w), 3064 (m), 3030 (m), 2958 (s), 2929 (s), 2871 (s), 1948 (w), 1872 (w), 1808 (w), 1606 (m), 1495 (m), 1456 (s), 1363 (m), 1204 (m), 1100 (s), 908 (w), 819 (w), 736 (m), 699 (m), 606 (w) cm^{-1} .

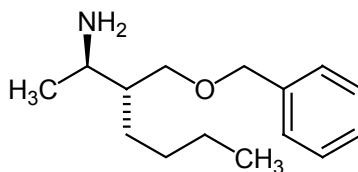
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 192 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 7), 184 (5), 114 (17), 112 (12), 91 (36), 86 (100), 60 (10).

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$ (249.39)

ber.:	C = 77.06	H = 10.91	N = 5.62
gef.:	C = 76.68	H = 10.88	N = 6.00

(2*R*,3*R*)-3-((Benzyloxy)methyl)heptan-2-amin [(*R,R*)-116c]



Nach AAV-5 werden 917 mg (2.63 mmol) des Hydrazins (*R,R,S*)-**115c** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan:MeOH = 2:1 $\rightarrow$ 2:3)

erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 493 mg	(2.10 mmol, 80% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.22$	(MeOH:Dichlormethan = 2:1)
GC:	8.2 min	(CP-Sil-8, 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +18.4$	(c = 0.88; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.89$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, (CH₂CH₃)), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CHCH₃), 1.22 - 1.56 (kB, 7 H, CHCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.15 (s, 2 H, NH₂), 3.07 (qui, $J = 6.3$ Hz, 1 H, NCH), 3.43 (dd, $J = 5.8$, 9.3 Hz, 1 H, CHHOCH₂Ph), 3.54 (dd, $J = 4.4$, 9.3 Hz, 1 H, CHHOCH₂Ph), 4.46 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.50 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, OCHHPh), 7.24 - 7.34 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

$\delta = 14.1$ (CH₂CH₃), 21.2 (CHCH₃), 23.1 (CH₂CH₃), 27.8 (CH₂CH₂CH₃), 29.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 45.7 (NCHCH), 48.0 (NCH), 70.8 (CH₂OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 127.5 , 127.5 , 128.3 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3376$ (w), 3294 (w), 3063 (m), 3030 (m), 2956 (s), 2927 (s), 2863 (s), 1949 (w), 1874 (w), 1808 (w), 1586 (m), 1494 (m), 1456 (s), 1367 (m), 1205 (w), 1099 (s), 1027 (m), 818 (m), 738 (s), 699 (m) cm⁻¹.

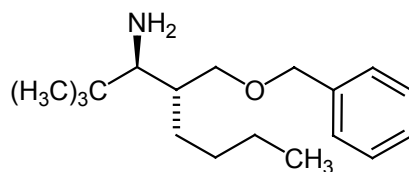
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 236 (MH⁺, 3), 220 (2), 144 (55), 108 (17), 91 (100), 79 (12), 77 (8), 65 (11).

HRMS: ($m/z = C_{15}H_{25}NO^+$, M⁺)

ber.: 235.19361

gef.: 235.19361

(3*S*,4*R*)-4-((Benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyloctan-3-amin [(*S*,*R*)-116d]

Nach AAV-5 werden 548 mg (1.40 mmol) des Hydrazins (*S,R,S*)-**115d** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 3:1, 1.5 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 247 \text{ mg}$	(0.89 mmol, 64% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.45$	(MeOH:Dichlormethan = 1:10)
GC:	12.0 min	(CP-Sil-8, 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -10.0$	($c = 1.01$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^1H - und ^{13}C -NMR)

 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.89$ (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, (CH_2CH_3)), 0.90 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 - 1.38 (m, 5 H, $\text{CHHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.62 (m, 1 H, $\text{CHHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.80 (m, 1 H, NCHCH), 2.44 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCH), 3.41 (dd, $J = 5.9, 9.2 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 3.59 (dd, $J = 4.3, 9.2 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 4.44 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.48 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 7.24 - 7.34 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = 14.3$ (CH_2CH_3), 23.4 (CH_2CH_3), 27.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.1 (NCHCH), 62.6 (NCH), 71.5 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.3 (OCH_2Ph), 127.4 , 127.5 , 128.3 (Ar-CH), 138.7 (Ar- C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3398$ (w), 3334 (w), 3064 (m), 3031 (m), 2955 (s), 2863 (s), 1948 (w), 1871 (w), 1806 (w), 1608 (m), 1460 (m), 1393 (m), 1363 (m), 1206 (w), 1098 (s), 1027 (w), 924 (w), 823 (w), 736 (s), 698 (m), 608 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

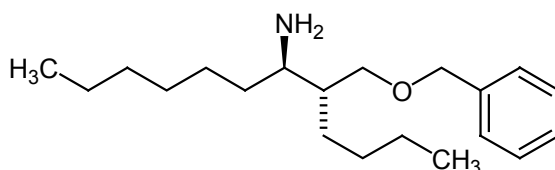
m/z [%] = 278 (M^+ , 4), 262 (4), 220 (100), 114 (86), 91 (97), 86 (72).

Elementaranalyse: $C_{18}H_{31}NO$ (277.44)

ber.: C = 77.92 H = 11.26 N = 5.05

gef.: C = 77.54 H = 11.41 N = 5.47

(5*R*,6*R*)-5-((Benzyloxy)methyl)dodecan-6-amin [(*R,R*)-116e]



Nach AAV-5 werden 921 mg (2.20 mmol) des Hydrazins (*R,R,S*)-**115e** mit $BH_3 \cdot THF$ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 1:1, 3 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 522$ mg	(1.71 mmol, 78% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.46$	(MeOH:Dichlormethan = 1:10)
GC:	14.7 min	(CP-Sil-8, 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +14.5$	($c = 1.01$; $CHCl_3$)
de:	$\geq 96\%$	(1H - und ^{13}C -NMR)

1H -NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 0.88$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.17-1.46 (kB, 16 H, $(CH_2)_5CH_3$, $CH(CH_2)_3CH_3$), 1.53 (m, 1 H, $NCHCH$), 2.80 (m, 1 H, NCH), 3.47 (dd, $J = 5.4$, 9.3 Hz, 1 H, $CHHOCH_2Ph$), 3.50 (dd, $J = 4.9$, 9.3 Hz, 1 H, $CHHOCH_2Ph$), 4.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, $OCHHPh$), 4.49 (d, $J = 12.1$ Hz, 1 H, $OCHHPh$), 7.25-7.34 (kB, 5 H, $CH_{arom.}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, $CDCl_3$):

$\delta = 2 \times 14.1$ (2x CH_3), 22.6, 23.0, 26.8, 28.5, 29.5, 29.9, 31.9 ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 35.4 ($NCHCH_2$), 44.0 ($NCHCH$), 52.6 (NCH), 70.5 (CH_2OCH_2Ph), 73.0 (CH_2OCH_2Ph), 127.2, 127.3, 128.1 (Ar-CH), 138.5 (Ar- C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3389 (w), 3062 (m), 3030 (m), 2926 (s), 2857 (s), 1947 (w), 1875 (w), 1806 (w), 1607 (w), 1495 (w), 1457 (m), 1363 (m), 1205 (w), 1100 (m), 1027 (w), 736 (m), 698 (m), 608 (w) cm^{-1} .

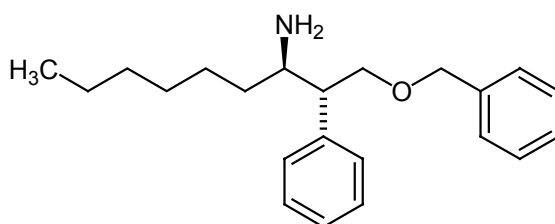
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 306 (MH^+ , 75), 290 (7), 228 (5), 220 (20), 114 (100), 91 (17).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}$ (305.50)

ber.: C = 78.63 H = 11.55 N = 4.58

gef.: C = 78.36 H = 11.35 N = 5.01

(2*R*,3*R*)-1-(Benzyloxy)-2-phenylnonan-3-amin [(*R,R*)-116f]

Nach AAV-5 werden 1.24 g (2.83 mmol) des Hydrazins (*R,R,S*)-**115f** mit $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 1:1, 3 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 813 \text{ mg}$	(2.50 mmol, 88% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.44$	(MeOH:Dichlormethan = 1:10)
GC:	13.2 min	(CP-Sil-8, 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{30} = +28.6$	($c = 0.95$; CHCl_3)
de:	94%	(^1H - und ^{13}C -NMR)

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.84$ (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.08-1.42 (kB, 10 H, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 2.79 (dt, $J = 5.7, 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, NCHCH), 3.08 (m, 1 H, NCH), 3.82 (d, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.46 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.51 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 7.18-7.34 (kB, 10 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 14.1$ (CH_3), 22.6 (CH_2CH_3), 26.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.3 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 31.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 35.4 (NCHCH_2), 52.5 (NCHCH), 54.1 (NCH), 72.1 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.1 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 126.4 , 127.5 , 127.5 , 128.3 , 128.3 , 128.5 (Ar-CH), 138.4 , 142.0 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film):

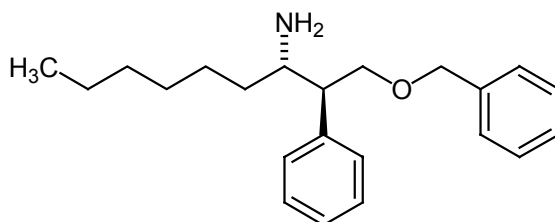
$\tilde{\nu} = 3382$ (w), 3061 (m), 3028 (m), 2926 (s), 2856 (s), 1950 (w), 1875 (w), 1808 (w), 1601 (m), 1494 (m), 1455 (s), 1363 (m), 1205 (w), 1103 (s), 1028 (m), 909 (w), 826 (w), 738 (s), 701 (s) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 326 (MH^+ , 0.4), 325 (M^+ , 0.3), 114 (100), 91 (11).

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}$ (325.49)

ber.:	C = 81.18	H = 9.60	N = 4.30
gef.:	C = 80.88	H = 9.39	N = 4.70

(2*S*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-2-phenylnonan-3-amin [(*S,S*)-116f]

Nach AAV-5 werden 518 mg (1.18 mmol) des Hydrazins (*S,S,R*)-**115f** mit $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 2:1, 2 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

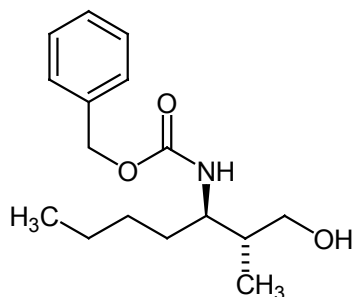
Ausbeute: $m = 240$ mg (0.74 mmol, 62% der Theorie)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -27.5$ ($c = 1.10$; CHCl_3)

de: n.b.

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*R,R*)-**116f**.

Benzyl-*N*-(2*R*,3*R*)-1-hydroxy-2-methylheptan-3-ylbenzylcarbamate [(*R,R*)-117a**]**



Nach AAV-6 werden 808 mg (3.43 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116a** mit 415 mg Palladium auf Aktivkohle in 65 mL Methanol gegeben und für 24 h hydriert. Der so erhaltene 1,3-Aminoalkohol wird dann in 130 mL Dichlormethan gelöst und nach AAV-7 für 92 h bei Raumtemperatur mit 1.76 g (10.3 mmol) Cbz-Cl und 4.69 g (34.0 mmol) K₂CO₃ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan: Ether = 4:1 → 1:1, 1 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 508 mg	(1.82 mmol, 53% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 77 °C	
DC:	R _f = 0.25	(Pentan:Ether = 1:1)
Drehwert:	[α] _D ²³ = +5.0	(c = 0.82; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.20-1.44 (kB, 5 H, CHHCH₂CH₂CH₃), 1.56 (m, 1 H, NCHCH), 1.65 (m, 1 H, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.55 (dd, *J* = 4.6, 8.0 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.46 (m, 1 H, CHHOH), 3.58 (m, 1 H, NCH), 3.73 (m, 1 H, CHHOH), 4.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, NH), 5.09 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, PhCHHO), 7.28-7.38 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 14.0, 14.7 (CHCH₃, CH₂CH₃), 22.6, 28.1, 32.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 39.8 (CHCH₃), 53.3 (NCH), 64.7 (CH₂OH), 66.9 (PhCH₂), 128.1, 128.2, 128.6 (Ar-CH), 136.5 (Ar-C_q), 157.3

(C=O) ppm.

IR-Spektrum (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3392 (m), 3305 (s), 3067 (m), 2955 (s), 2928 (m), 2870 (m), 1957 (w), 1684 (s), 1544 (s), 1146 (m), 1381 (m), 1349 (w), 1298 (m), 1251 (s), 1111 (m), 1043 (m), 968 (w), 911 (w), 752 (m), 726 (m), 697 (m), 582 (w), 482 (w) cm^{-1} .

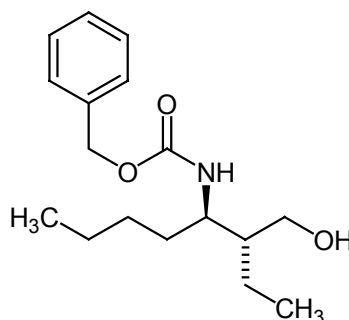
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 279 (M^+ , 3), 222 ($M^+ - C_4H_9$, 6), 220 (25), 178 (10), 176 (34), 91 (100), 65 (5).

Elementaranalyse: $C_{16}H_{22}NO_3$ (279.37)

ber.:	C = 68.79	H = 9.02	N = 5.01
gef.:	C = 68.99	H = 9.01	N = 4.91

Benzyl-*N*-(2*R*,3*R*)-2-ethyl-1-hydroxyheptan-3-ylcarbammat [(*R,R*)-117b]



Nach AAV-6 werden 1.10 g (4.40 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116b** mit 800 mg Palladium auf Aktivkohle in 200 mL Methanol gegeben und für 26 h hydriert. Der so erhaltene 1,3-Aminoalkohol wird dann in 150 mL Dichlormethan gelöst und nach AAV-7 für 20 h bei Raumtemperatur mit 2.25 g (13.2 mmol) Cbz-Cl und 6.08 g (44.0 mmol) K_2CO_3 umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan: Ether = 2:1, 0.5 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	$m = 1.17$ g	(3.97 mmol, 96% der Theorie über 2 Stufen)
Reinheit:	95%	(NMR)
Schmelzpunkt:	$T = 34$ °C	
DC:	$R_f = 0.25$	(Pentan:Ether = 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +8.7$ (c = 1.00; CHCl₃)
de: ≥ 96% (¹H- und ¹³C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.23-1.63 (kB, 9 H, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₃, NCHCH), 3.02 (dd, *J* = 4.6, 6.4 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.61 (m, 1 H, CHHOH), 3.69 (m, 1 H, NCH), 3.77 (m, 1 H, CHHOH), 5.05 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H, NH), 7.28-7.36 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 11.9 (CHCH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.3, 22.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 28.4, 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 45.2 (CHCH₂CH₃), 52.6 (NCH), 61.2 (CH₂OH), 66.5 (PhCH₂), 127.7, 127.8, 128.2 (Ar-CH), 136.5 (Ar-C_q), 156.9 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

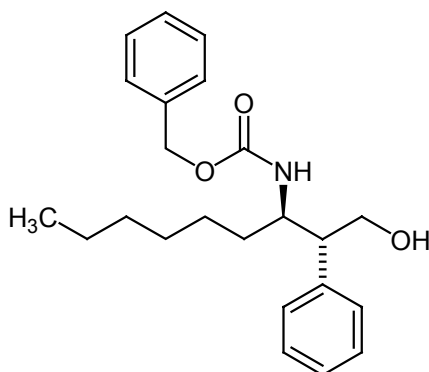
$\tilde{\nu}$ = 3392 (m), 3065 (w), 3033 (w), 2957 (s), 2932 (s), 2873 (m), 1950 (w), 1886 (w), 1697 (s), 1517 (s), 1457 (m), 1249 (s), 1111 (m), 1073 (m), 1013 (w), 777 (w), 737 (m), 698 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 293 (M⁺, 1), 236 (M⁺-C₄H₉, 7), 220 (23), 192 (11), 176 (33), 128 (8), 91 (100).

Elementaranalyse: C₁₇H₂₇NO₃ (293.40)

ber.:	C = 69.59	H = 9.28	N = 4.77
gef.:	C = 69.41	H = 9.48	N = 4.73

Benzyl-*N*-(2*R*,3*R*)-1-hydroxy-2-phenylnonan-3-ylcarbamat [(*R,R*)-117d]

Nach AAV-6 werden 780 mg (2.40 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116f** mit 400 mg Palladium auf Aktivkohle in 25 mL Methanol gegeben und für 48 h hydriert. Der so erhaltene 1,3-Aminoalkohol wird dann in 50 mL Dichlormethan gelöst. Nach AAV-7 wird für 20 h bei Raumtemperatur und anschließend für 24 h bei Siedehitze mit 1.76 g (10.3 mmol) Cbz-Cl und 4.69 g (34.0 mmol) K₂CO₃ umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan: Ether = 4:1 → 2:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 664 mg	(1.80 mmol, 75% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 93 °C	
DC:	R _f = 0.39	(Pentan:Ether = 1:1)
Drehwert:	[α] _D ²⁴ = -3.8	(c = 1.08; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.04-1.46 (kB, 10 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.56 (ddd, *J* = 3.7, 5.0, 9.9 Hz, 1 H, NCHCH), 2.90 (m, 1 H, CH₂OH), 3.71 (m, 1 H, CHHOH), 3.94 (m, 1 H, CHHOH), 4.03 (m, 1 H, NCH), 4.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, NH), 5.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHO), 7.23-7.38 (kB, 10 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 14.0 (CH₂CH₃), 22.5, 25.7, 28.8, 31.6, 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 52.2 (NCH), 53.8 (NCHCH), 64.2 (CH₂OH), 67.1 (PhCH₂), 126.9, 128.1, 128.2, 3x 128.6 (Ar-CH), 136.4 (Ar-C_qCH₂O), 140.8 (Ar-C_qCH), 157.4 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3344 (s), 3062 (w), 3035 (w), 2952 (m), 2922 (m), 2882 (m), 2856 (m), 1954 (w), 1876 (w), 1808 (w), 1684 (s), 1537 (s), 1457 (m), 1338 (w), 1300 (m), 1265 (m), 1245 (m), 1114 (m), 1058 (m), 760 (m), 726 (m), 701 (m), 643 (m) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 339 (3), 248 (50), 204 (66), 104 (24), 91 (100).

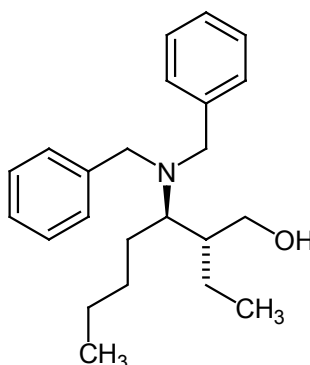
Massenspektrum (CI, Methan)

m/z [%] = 370 (MH^+ , 23), 352 (18), 326 (100), 290 (10), 262 (60), 248 (36), 204 (17), 91 (55).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (369.50)

ber.:	C = 74.76	H = 8.46	N = 3.79
gef.:	C = 74.78	H = 8.46	N = 3.68

(2*R*,3*R*)-3-(Dibenzylamino)-2-ethylheptan-1-ol [(*R,R*)-123]



Nach AAV-6 werden 80 mg (0.32 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116b** mit 46 mg Palladium auf Aktivkohle in 12 mL Methanol gegeben und für 22 h hydriert. Der so erhaltene 1,3-Aminoalkohol wird dann in 7 mL CHCl_3 gelöst. Man addiert 4 mg (0.01 mmol) Tetrabutylammoniumiodid, 137 mg (0.80 mmol) Benzylbromid und 2 mL gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung. Die Mischung wird für 5 Tage unter Rückfluss erhitzt. Dann addiert man 25 mL Dichlormethan, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit 20 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung des Rückstands an Kieselgel (Pentan:Ether = 10:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 52 mg	(0.15 mmol, 47% der Theorie über 2 Stufen)
DC:	$R_f = 0.57$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	13.2 min	(CP-Sil-8, 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26} = -34.3$	(c = 0.70; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.28-1.44 (kB, 7 H, CHHCH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 1.77 (m, 2 H, NCHCH, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.58 (m, 1 H, NCH), 3.23 (dd, J = 7.4, 10.9 Hz, 1 H, CHCHHOH), 3.38 (d, J = 11.9 Hz, 2 H, 2x PhCHHN), 3.79 (dd, J = 3.2, 10.9 Hz, 1 H, CHCHHOH), 3.89 (d, J = 11.9 Hz, 2 H, 2x PhCHHN), 5.05 (br, s, 1 H, OH), 7.23-7.35 (kB, 10 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 12.0 (CHCH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 21.3, 23.5, 26.6, 32.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 43.4 (NCHCH), 54.7 (NCH₂Ph), 62.0 (NCH), 65.7 (CH₂OH), 127.14, 128.3, 129.2 (Ar-CH), 138.4 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (Film)

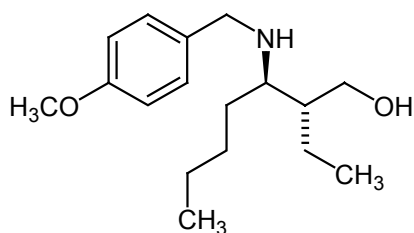
$\tilde{\nu}$ = 3409 (m), 3085 (w), 3062 (m), 3028 (m), 2956 (s), 2930 (s), 2872 (s), 1948 (w), 1875 (w), 1808 (w), 1603 (w), 1586 (w), 1495 (m), 1454 (s), 1378 (m), 1259 (w), 1209 (w), 1135 (m), 1098 (m), 1073 (m), 1055 (m), 1029 (m), 962 (m), 911 (m), 749 (s), 699 (s) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 282 (M⁺-C₄H₉, 4), 266 (100), 181 (5), 91 (54).

Elementaranalyse: C₂₃H₃₃NO (339.51)

ber.:	C = 81.37	H = 9.80	N = 4.13
gef.:	C = 80.96	H = 9.51	N = 4.33

(2*R*,3*R*)-3-(4-Methoxybenzylamino)-2-ethylheptan-1-ol [(*R,R*)-126]

Nach AAV-6 werden 1.02 g (4.07 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116b** mit 570 mg Palladium auf Aktivkohle in 50 mL Methanol gegeben und für 22 h hydriert. Der so erhaltene 1,3-Aminoalkohol wird dann in 15 mL Methanol unter Argon gelöst. Man addiert 275 mg (4.40 mmol) NaBH₃CN und 558 mg (4.10 mmol) Anisaldehyd. Die Mischung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 30 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert. Man extrahiert dreimal mit 100 mL Dichlormethan und trocknet dann über Na₂SO₄. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan: Ether = 3:2, 2 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 472 mg	(1.69 mmol, 42% der Theorie über 2 Stufen)
Reinheit:	92%	(NMR)
DC:	$R_f = 0.13$	(Pentan:Ether = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -13.1$	(c = 0.96; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.92 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.18-1.49 (kB, 7 H, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₃, NCHCH), 1.51 (m, 1 H, NCHCHH), 1.64 (m, 1 H, NCHCHH), 2.70 (q, J = 5.8 Hz, 1 H, NCH), 3.55 (dd, J = 6.3, 11.0 Hz, 1 H, CHHOH), 3.70 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, NCHH), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, NCHH), 3.85 (dd, J = 2.5, 11.0 Hz, 1 H, CHHOH), 4.40 (br, s, 1 H, OH), 5.28 (s, 1 H, NH), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, CH_{arom.}C_qOCH₃), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2 H, CH_{arom.}C_qCH₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

δ = 11.7 (CHCH₂CH₃), 14.0 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.4, 22.9 (CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 27.3, 31.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 43.5 (CHCH₂CH₃), 51.6 (NCH₂), 55.2 (OCH₃), 61.4 (NCH), 64.5 (CH₂OH), 113.8 (CHC_qOCH₃), 129.6 (CHC_qCH₂), 130.5 (CHC_qCH₂), 158.8

(CHCl₃) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3318 (s), 2956 (s), 1882 (w), 1612 (s), 1586 (m), 1513 (s), 1462 (s), 1379 (m), 1301 (m), 1248 (s), 1177 (m), 1088 (m), 1038 (s), 966 (m), 823 (s), 573 (w), 518 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (CI, Isobutan):

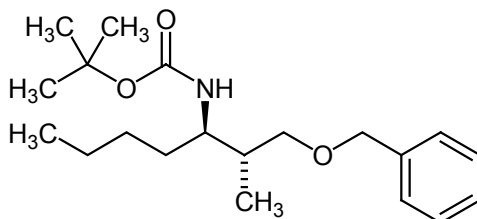
m/z [%] = 280 (MH⁺, 100), 222 (M⁺-C₄H₉, 1), 206 (6).

HRMS: (m/z = C₁₃H₂₀NO₂⁺, M⁺-C₄H₉)

ber.: 222.14940

gef.: 222.14945

***tert*-Butyl-*N*-(2*R*,3*R*)-1-(benzyloxy)-2-methylheptan-3-ylcarbamat [(*R,R*)-142]**



Nach AAV-5 werden 697 mg (2.00 mmol) des Hydrazins (*R,R,S*)-**115a** umgesetzt. Der so erhaltene Aminobenzylether (*R,R*)-**116a** wird ohne weitere Reinigung in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 480 mg (2.20 mmol) (Boc)₂O und 202 mg (2.00 mmol) Triethylamin versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 8:1, 1 Vol.% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 544 mg (1.62 mmol, 81% der Theorie über 2 Stufen)

Reinheit: 96% (GC)

DC: R_f = 0.41 (Pentan:Ether = 4:1)

GC: 12.1 min (CP-Sil-8, 120-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{26}$ = +16.4 (c = 1.43; CHCl₃)

de: ≥ 96% (¹H- und ¹³C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.19-1.52 (kB, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.86 (m, 1 H, NCHCH), 3.36-3.64 (kB, 3 H, CHCH₂O, NCH), 4.45 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, PhCHHO), 4.52 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, PhCHHO), 4.95 (d, J = 9.4 Hz, 1 H, NH), 7.24-7.36 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 14.1 (CH₂CH₃), 15.0 (CHCH₃), 22.7, 28.4, 33.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 36.8 (CHCH₃), 53.7 (NCH), 72.7 (CHCH₂O), 73.3 (PhCH₂), 78.5 (C_q(CH₃)₃), 127.4, 127.5, 128.4 (Ar-CH), 138.4 (Ar-C_q), 156.2 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film)

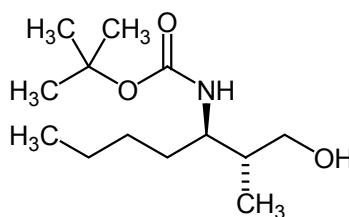
$\tilde{\nu}$ = 3422 (s), 3355 (m), 3064 (m), 3031 (m), 2961 (s), 2864 (s), 1952 (w), 1871 (w), 1810 (w), 1712 (s), 1504 (s), 1456 (s), 1366 (s), 1247 (m), 1174 (s), 1098 (m), 1002 (m), 957 (m), 871 (m), 779 (m), 739 (s), 699 (m), 608 (w), 463 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 278 (M⁺-C₄H₉, 16), 262 (8), 188 (14), 186 (30), 172 (13), 130 (85), 116 (28), 91 (100), 86 (98), 57 (99).

Elementaranalyse: C₂₀H₃₃NO₃ (335.48)

ber.:	C = 71.60	H = 9.91	N = 4.18
gef.:	C = 71.75	H = 10.06	N = 4.62

***tert*-Butyl-*N*-(2*R*,3*R*)-1-hydroxy-2-methylheptan-3-ylcarbammat [(*R,R*)-143]**

Nach AAV-6 werden 501 mg (1.49 mmol) (*R,R*)-142 mit 250 mg Pd/C in 20 mL Methanol gegeben und für 2 h hydriert. Man erhält nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 2:1, 1 Vol.% Triethylamin) ein farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 342 mg	(1.39 mmol, 94% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.62$	(Pentan:Ether = 1:1)
GC:	5.1 min	(CP-Sil-8, 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +12.1$	(c = 0.95; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.90$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CHCH₃), 1.23-1.52 (kB, 6 H, CHHCH₂CH₂CH₃, NCHCH), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.63 (m, 1 H, CHHCH₂CH₂CH₃), 3.26 (br, s, 1 H, OH), 3.46 (m, 2 H, CHCHHO, NCH), 3.72 (dd, $J = 3.3, 11.2$ Hz, 1 H, CHCHHO), 4.67 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, NH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

$\delta = 14.0$ (CH₂CH₃), 14.8 (CHCH₃), 22.6, 28.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 32.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.1 (CHCH₃), 52.4 (NCH), 64.6 (CH₂OH), 79.3 (C_q(CH₃)₃), 156.9 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film)

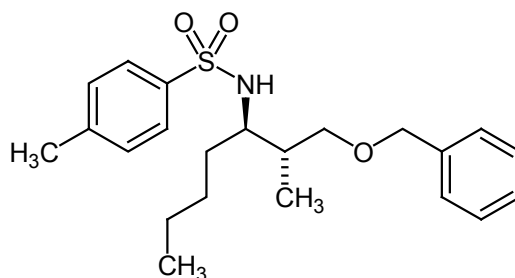
$\tilde{\nu} = 3345$ (s), 2961 (s), 2875 (s), 1689 (s), 1514 (s), 1458 (m), 1390 (m), 1367 (s), 1301 (m), 1004 (m), 911 (w), 866 (m), 757 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 245 (M⁺, 1), 186 (29), 132 (16), 130 (57), 88 (17), 86 (77), 69 (13), 57 (100).

Elementaranalyse: C₁₃H₂₇NO₃ (245.36)

ber.:	C = 63.64	H = 11.09	N = 5.71
gef.:	C = 63.95	H = 10.82	N = 6.17

(2*R*,3*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-*N*-tosylheptan-3-amin [(*R,R*)-146a]

Nach AAV-8 werden 810 mg (3.44 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116a** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 3:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 1.20 g	(3.07 mmol, 89% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.64$	(Pentan:Ether = 1:1)
GC:	$R_t = 20.3$ min	(CP-Sil-8; 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +8.9$	(c = 0.61; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.76$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CHCH₃), 1.01-1.17 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 1.37 (m, 2 H, NCHCH₂), 1.88 (m, 1 H, NCHCH), 2.39 (s, 3 H, CCH₃), 3.26 (m, 2 H, CHHOCH₂Ph, NCH), 3.42 (dd, $J = 4.4, 9.6$ Hz, 1 H, CHHOCH₂Ph), 4.39 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, OCHHPh), 4.44 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, OCHHPh), 5.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 7.21-7.37 (kB, 7 H, CH_{arom.}), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, SO₂CCH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

$\delta = 14.1$ (CH₂CH₃), 14.3 (CHCH₃), 21.7 (Ar-C_qCH₃), 22.6, 27.8, 32.5 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 36.0 (NCHCH), 57.2 (NCH), 72.4 (CH₂OCH₂Ph), 73.2 (OCH₂Ph), 127.1, 127.6, 127.6, 128.4, 129.4 (Ar-CH), 138.1, 138.7 (Ar-C_qSO₂, Ar-C_qCH), 142.8 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3285$ (s), 3063 (m), 3031 (m), 2957 (s), 2932 (s), 2864 (s), 1918 (w), 1809 (w), 1655 (w), 1599 (m), 1495 (m), 1455 (s), 1425 (m), 1326 (s), 1209 (w), 1160 (s), 1095 (s), 1029 (m), 947 (m), 875 (w), 816 (m), 739 (m), 700 (m), 667 (s), 584 (m), 552 (s) cm⁻¹.

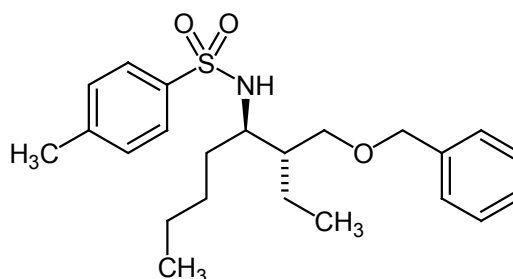
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 389 (M^+ , 1), 332 ($M^+ - C_4H_9$, 6), 240 (100), 226 (15), 155 (26), 91 (59).

Elementaranalyse: $C_{22}H_{31}NO_3S$ (389.55)

ber.: C = 67.83 H = 8.02 N = 3.60

gef.: C = 67.40 H = 8.08 N = 4.05

(3*R*,4*R*)-3-((Benzyloxy)methyl)-*N*-tosyloctan-4-amin [(*R,R*)-146b]

Nach AAV-8 werden 349 mg (1.40 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 4:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 522 mg	(1.29 mmol, 92% der Theorie)
DC:	R_f = 0.34	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	R_t = 20.6 min	<i>anti</i> -Isomer (CP-Sil-8; 100-10-300)
	R_t = 20.7 min	<i>syn</i> -Isomer (CP-Sil-8; 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22}$ = +7.8	(c = 1.01; $CHCl_3$)
de:	98.4%	(GC)

 1H -NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.74 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.78 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.01-1.32 (kB, 6 H, $CH_2CH_2CH_3$, $CHCH_2CH_3$), 1.43 (m, 2 H, $NCHCH_2$), 1.51 (m, 1 H, $NCHCH$), 2.39 (s, 3 H, CCH_3), 3.35 (m, 2 H, $CHHOCH_2Ph$, NCH), 3.55 (dd, J = 3.3, 9.6 Hz, 1 H, $CHHOCH_2Ph$), 4.41 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, $OCHHPh$), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, $OCHHPh$), 5.52 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.22-7.38 (kB, 7 H, $CH_{arom.}$), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, $SO_2CCH_{arom.}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

δ = 11.8, 13.9 (CH_2CH_3), 21.4 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 21.7, 22.4, 28.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 33.5 (NCHCH_2), 42.3 (NCHCH), 56.0 (NCH), 69.5 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.2 (OCH_2Ph), 126.7, 127.4, 127.6, 128.2, 129.1 (Ar-CH), 137.7, 138.8 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$, $\text{Ar-C}_q\text{CH}$), 142.4 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3286 (s), 3063 (m), 3031 (m), 2958 (s), 2870 (s), 1953 (w), 1918 (w), 1872 (w), 1810 (w), 1755 (w), 1598 (m), 1496 (m), 1456 (m), 1422 (m), 1326 (s), 1241 (w), 1209 (m), 1160 (s), 1095 (s), 1030 (m), 947 (m), 887 (w), 815 (s), 739 (s), 700 (s), 667 (s), 552 (m), 461 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

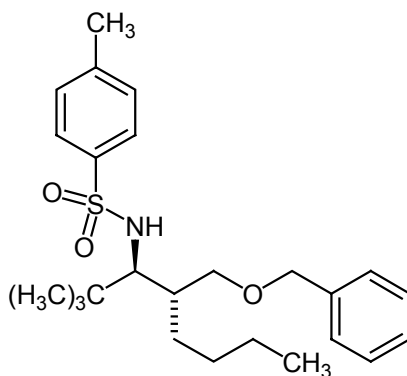
m/z [%] = 403 (M^+ , 1), 346 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 8), 248 (10), 240 (100), 155 (18), 91 (53).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$ (403.58)

ber.: C = 68.45 H = 8.24 N = 3.47

gef.: C = 68.06 H = 8.55 N = 3.86

(3*S*,4*R*)-4-((Benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-*N*-tosyloctan-3-amin [(*S*,*R*)-146c]



Nach AAV-8 werden 234 mg (0.83 mmol) des Aminobenzylethers (*S*,*R*)-**116d** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 273 mg (0.63 mmol, 76% der Theorie)

DC: R_f = 0.32 (Pentan:Ether = 4:1)

GC:	$R_t = 17.1 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +42.5$	($c = 1.04$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	($^1\text{H-NMR}$)

 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.82$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, (CH_2CH_3)), 0.84 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), $1.04\text{--}1.22$ (m, 6 H, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.84 (m, 1 H, NCHCH), 2.39 (s, 3 H, CCH_3), 3.03 (dd, $J = 3.3, 9.6 \text{ Hz}$, 1 H, NCH), 3.20 (dd, $J = 8.0, 9.3 \text{ Hz}$, 1H, CHHOCH_2Ph), 3.47 (dd, $J = 4.0, 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 4.41 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.45 (d, $J = 11.8 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 5.67 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1 H, NH), $7.18\text{--}7.40$ (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.62 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = 13.9$ (CH_2CH_3), 21.4 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.7 (CH_2CH_3), 27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 36.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.3 (NCHCH), 66.3 (NCH), 71.5 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.2 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), $126.7, 127.5, 127.6, 128.3, 129.1$ (Ar-CH), $137.6, 139.2$ ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$, $\text{Ar-C}_q\text{CH}$), 142.3 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

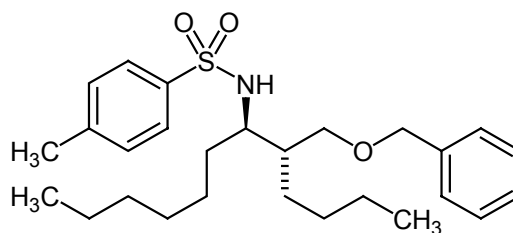
$\tilde{\nu} = 3309$ (s), 3062 (m), 3032 (m), 2957 (s), 2868 (s), 1918 (w), 1808 (w), 1719 (w), 1599 (m), 1456 (s), 1367 (m), 1334 (s), 1209 (w), 1158 (s), 1094 (s), 1025 (m), 906 (m), 816 (m), 740 (m), 701 (m), 667 (s), 551 (s) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 374 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 34), 344 (6), 268 (48), 240 (121), 184 (14), 173 (8), 155 (15), 91 (100).

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{S}$ (431.63)

ber.:	C = 69.57	H = 8.64	N = 3.25
gef.:	C = 69.31	H = 8.80	N = 3.63

(5*R*,6*R*)-5-((Benzyloxy)methyl)-*N*-tosyldodecan-6-amin [(*R,R*)-146d]

Nach AAV-8 werden 370 mg (1.21mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116e** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 5:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 552 mg	(1.20 mmol, 99% der Theorie)
Schmelzpunkt:	T = 54 °C	
DC:	$R_f = 0.33$	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	$R_t = 19.8$ min	<i>anti</i> -Isomer (CP-Sil-8; 140-10-300)
	$R_t = 19.9$ min	<i>syn</i> -Isomer (CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +5.9$	(c = 1.00; CHCl ₃)
de:	98.8%	(GC)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.78 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.99-1.25 (kB, 14 H, (CH₂)₄CH₃, CH(CH₂)₃CH₃), 1.44 (m, 2 H, NCHCH₂), 1.57 (m, 1 H, NCHCH), 2.39 (s, 3 H, CCH₃), 3.31 (m, 2 H, CHHOCH₂Ph, NCH), 3.50 (dd, J = 3.0, 9.7 Hz, 1 H, CHHOCH₂Ph), 4.40 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, OCHHPh), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, OCHHPh), 5.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, NH), 7.22-7.37 (kB, 7 H, CH_{arom.}), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2 H, SO₂CCH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

δ = 14.1 (CH₂CH₃), 14.3 (CH₂CH₃), 21.6 (Ar-C_qCH₃), 22.7, 22.9, 26.1, 28.7, 29.2, 29.7, 31.8 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 34.2 (NCHCH₂), 40.8 (NCHCH), 56.6 (NCH), 69.9 (CH₂OCH₂Ph), 73.4 (OCH₂Ph), 127.0, 127.5, 127.8, 128.5, 129.4 (Ar-CH), 137.9, 138.0 (Ar-C_qSO₂, Ar-C_qCH), 142.6 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3315 (s), 3033 (w), 2932 (s), 2859 (s), 1952 (w), 1925 (w), 1814 (w), 1598 (m), 1497 (m), 1457 (m), 1428 (m), 1326 (s), 1256 (w), 1209 (w), 1158 (s), 1082 (s), 1025 (m), 1002 (m), 910 (m), 817 (m), 748 (m), 702 (m), 669 (s), 583 (m), 540 (m) cm^{-1} .

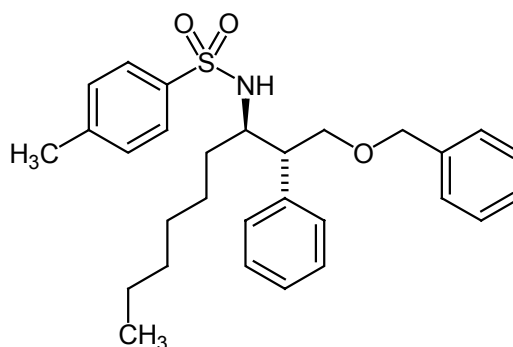
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 459 (M^+ , 1), 374 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$, 8), 304 (9), 268 (100), 183 (6), 154 (15), 91 (34).

Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_3\text{S}$ (459.68)

ber.:	C = 70.55	H = 8.99	N = 3.05
gef.:	C = 71.03	H = 9.21	N = 3.08

(2*R*,3*R*)-1-(Benzyloxy)-2-phenyl-*N*-tosylnonan-3-amin [(*R,R*)-146e]



Nach AAV-8 werden 193 mg (0.59 mmol) des Aminobenzylethers (*R,R*)-**116f** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 4:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	$m = 253 \text{ mg}$	(0.53 mmol, 89% der Theorie)
Schmelzpunkt:	$T = 125 \text{ }^\circ\text{C}$	
DC:	$R_f = 0.40$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 24.8 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +21.9$	($c = 0.92$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	($^1\text{H-NMR}$)
ee:	96.9%	(HPLC, Chiralpak AD, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

δ = 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3), 0.97-1.25 (kB, 9 H, $(\text{CHH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3)$), 1.42 (m, 1 H, $\text{CHH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2.41 (s, 3 H, CCH_3), 3.02 (dt, J = 7.4, 4.7 Hz, 1 H, NCHCH), 3.58 (dd, J = 4.7, 9.6 Hz, 1 H, CHHOCH_2Ph), 3.70 (m, 2 H, CHHOCH_2Ph , NCH), 4.44 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, CH_2OCHHPh), 4.49 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, CH_2OCHHPh), 5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.06 (m, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.22-7.37 (m, 10 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

δ = 14.0 (CH_2CH_3), 21.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.5, 24.7, 29.0, 31.6, 32.1 ($(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 48.7 (NCHCH), 56.9 (NCH), 72.0 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.2 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 2x 127.1, 2x 127.8, 128.4, 128.5, 128.6, 129.5 (Ar-CH), 137.8, 138.4, 139.2, 143.0 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3319 (s), 3060 (m), 3031 (m), 2925 (s), 2859 (s), 1949 (w), 1877 (w), 1811 (w), 1599 (m), 1497 (m), 1453 (m), 1430 (m), 1329 (s), 1258 (w), 1208 (w), 1157 (s), 1090 (s), 1046 (m), 10245 (m), 1002 (m), 909 (m), 819 (m), 744 (m), 700 (s), 671 (s), 596 (m), 567 (m), 544 (m), 494 (m) cm^{-1} .

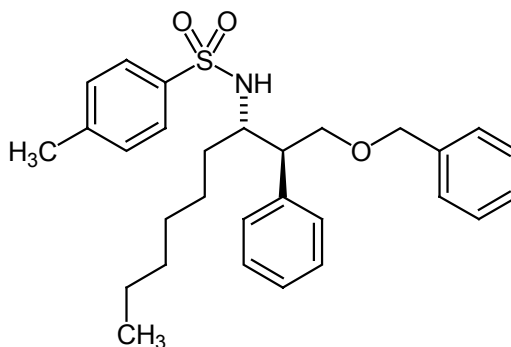
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 480 (M^+ , 47), 371 (30), 309 (8), 291 (30), 280 (26), 268 (100), 262 (61), 201 (21), 184 (8), 171 (7), 154 (16), 119 (13), 104 (76), 91 (59).

Elementaranalyse: $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{S}$ (479.67)

ber.:	C = 72.61	H = 7.77	N = 2.92
gef.:	C = 72.58	H = 7.61	N = 2.85

(2*S*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-2-phenyl-*N*-tosylnonan-3-amin [(*S,S*)-146e]

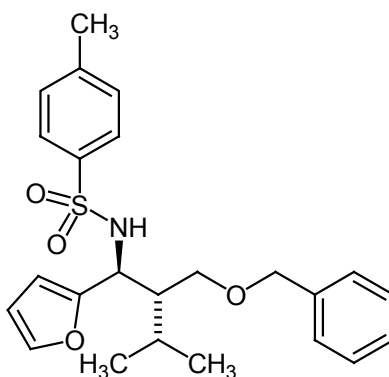


Nach AAV-8 werden 213 mg (0.65 mmol) des Aminobenzylethers (*S,S*)-**116f** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 4:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 243 mg	(0.51 mmol, 79% der Theorie)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -20.7$	(c = 0.91; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)
ee:	95.9%	(HPLC, Chiralpak AD, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*R,R*)-**146e**.

(1*S*,2*R*)-2-((Benzyloxy)methyl)-1-(furan-2-yl)-3-methyl-N-tosylbutan-1-amin [(*S,R*)-155**]**



Es werden 0.56 mL (8.20 mmol) Furan in 25 mL THF vorgelegt. Bei 0 °C werden 5.1 mL (8.2 mmol, 1.6 M Lösung in Pentan) *n*-Butyllithium zugetropft. Man rührt 20 min bei 0 °C und dann 1 h bei 50-60 °C. Mit dieser frisch zubereiteten Lösung von Furanyllithium wird anschließend nach AAV-3 mit 3.06 g (8.20 mmol) CeCl₃·7H₂O und 15 mL THF ein Cerreagenz hergestellt. Das Cerreagenz wird nach AAV-4b mit 653 mg (2.05 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**114c** umgesetzt. Das so erhaltene Hydrazin wird ohne weitere Reinigung durch reduktive *N,N*-Bindungsspaltung nach AAV-5 in das freie Amin überführt und anschließend nach AAV-8 tosyliert. Chromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 7:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 203 mg	(24% der Theorie über 3 Stufen bzgl. (<i>R,S</i>)- 114c)
Schmelzpunkt:	T = 54 °C	

DC:	$R_f = 0.44$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 17.4 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -64.4$	($c = 1.01$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$)

 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.83$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 0.91 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 1.61 (m, 1 H, NCHCH), 1.80 (m, 1 H, CHCH_3), 2.36 (s, 3 H, CCH_3), 3.38 (dd, $J = 2.5, 9.7 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 3.50 (dd, $J = 4.2, 9.7 \text{ Hz}$, 1 H, CHHOCH_2Ph), 4.41 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.46 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1 H, OCHHPh), 4.76 (dd, $J = 5.9, 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, CHNH), 5.88 (dd, $J = 1.0, 3.5 \text{ Hz}$, 1H, OCCH), 6.09 (dd, $J = 2.0, 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, OCHCH), 6.33 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.08 (dd, $J = 1.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1 H, OCHCH), 7.14 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}\text{CCH}_3$), $7.28\text{-}7.41$ (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.53 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$)

 $^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 19.5, 21.0$ ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.4 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 25.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 48.8 (NCHCH), 53.5 (NCH), 68.5 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.6 (OCH_2Ph), 107.5 (OCCH), 110.0 (OCHCH), $126.8, 127.9, 127.9, 128.5, 129.1$ (Ar-CH), $137.6, 138.4$ ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2, \text{Ar-C}_q\text{CH}$), 141.4 (OCHCH), 142.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 153.8 (OC_qCH) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 3275$ (s), 3065 (w), 3032 (w), 2960 (s), 2874 (m), 1807 (w), 1753 (w), 1598 (m), 1499 (w), 1436 (m), 1392 (w), 1324 (s), 1238 (w), 1206 (w), 1159 (s), 1088 (s), 1036 (m), 1008 (m), 904 (m), 813 (m), 715 (s), 702 (s), 673 (s), 594 (m), 565 (m), 536 (m) cm^{-1} .

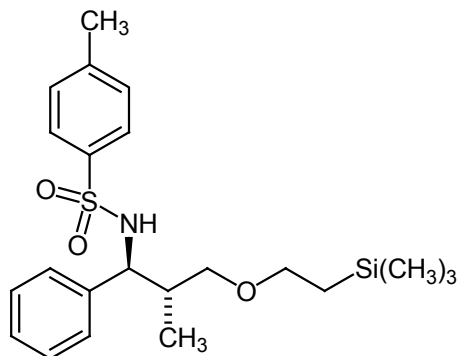
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 272 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$, 41), 250 (100), 155 (22), 96 (5), 91 (42).

Elementaranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ (427.56)

ber.:	C = 67.42	H = 6.84	N = 3.28
gef.:	C = 67.61	H = 6.88	N = 3.18

(1*S*,2*R*)-3-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)-2-methyl-1-phenyl-*N*-tosylpropan-1-amin
[(*S*,*R*)-160a]



Nach AAV-3 wird aus 7.45 g (20.0 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 11.4 mL Phenyllithium (20.0 mmol, 1.76 M Lösung in Di-*t*-butylether) ein Organocerreagenz in 85 mL THF hergestellt und nach AAV-4b mit 1.50 g (5.00 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**159a** umgesetzt. Das so hergestellte Hydrazin wird ohne weitere Reinigung durch reduktive *N,N*-Bindungsspaltung nach AAV-5 in das freie Amin überführt. Anschließend wird das rohe Amin nach AAV-8 tosyliert. Eine säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 5:1→4:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	$m = 1.35 \text{ g}$	(3.21 mmol, 64% der Theorie über 3 Stufen)
Schmelzpunkt:	$T = 79 \text{ }^\circ\text{C}$	
DC:	$R_f = 0.42$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 13.6 \text{ min}$	<i>anti</i> -Isomer (CP-Sil-8; 160-10-300)
	$R_t = 13.7 \text{ min}$	<i>syn</i> -Isomer (CP-Sil-8; 160-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -55.8$	($c = 0.96$; CHCl_3)
de:	98.8%	(GC)
	$\geq 99\%$	(GC, nach Chromatographie)
ee:	97.4%	(HPLC, Daicel AS, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.05$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.76 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 1.01 (m, 2 H, CH_2Si), 1.96 (m, 1 H, NCHCH), 2.33 (s, 3 H, CCH_3), 3.19 (dd, $J = 6.3, 9.6 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHHO), 3.33 (dd, $J = 3.0, 9.6 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHHO), 3.45 (t, 2 H, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 4.46 (dd, $J = 5.2, 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, PhCHNH), 6.64 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.06-7.18 (kB, 7 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.49 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = -0.3$ (SiCH_3), 16.2 (CH_3), 19.3 (CH_2Si), 22.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 40.1 (NCHCH), 64.2 (NCH), 69.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 74.5 (CHCH_2O), 127.9, 127.9, 128.1, 128.9, 129.9 (Ar-CH), 138.9, 141.5 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$, $\text{Ar-C}_q\text{CH}$), 143.3 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 3274$ (s), 3062 (w), 3031 (m), 2952 (s), 2893 (s), 2859 (s), 1601 (m), 1498 (m), 1442 (m), 1319 (s), 1250 (m), 1161 (s), 1097 (s), 1040 (m), 992 (w), 962 (m), 920 (m), 836 (s), 763 (m), 708 (s), 676 (s), 592 (s), 569 (s), 543 (m), 487 (w) cm^{-1} .

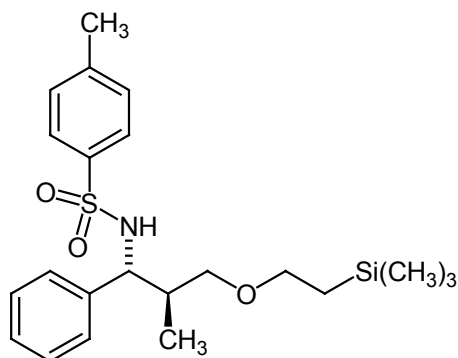
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 419 (M^+ , 1), 332 (22), 260 (100), 228 (13), 155 (14), 131 (5), 106 (6), 91 (13), 73 (8).

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SSi}$ (419.65)

ber.:	C = 62.97	H = 7.93	N = 3.34
gef.:	C = 63.32	H = 7.59	N = 3.45

(1*R*,2*S*)-3-(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)-2-methyl-1-phenyl-*N*-tosylpropan-1-amin
[(*R,S*)-160a]



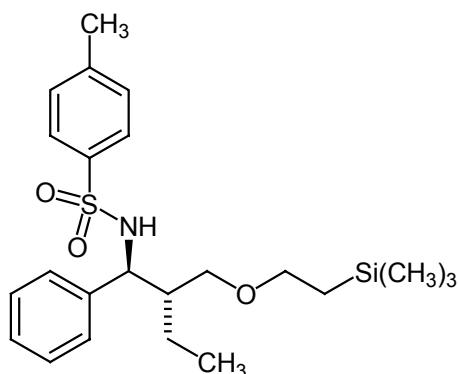
Nach AAV-3 wird aus 6.93 g (18.6 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 10.5 mL Phenyllithium (18.6 mmol, 1.76 M Lösung in Di-*t*-butylether) ein Organocerreagenz in 85 mL THF hergestellt und nach AAV-4b mit 1.40 g (4.66 mmol) des Hydrazons (*S,R*)-**159a** umgesetzt. Das so hergestellte Hydrazin wird ohne weitere Reinigung durch reduktive *N,N*-

Bindungsspaltung nach AAV-5 in das freie Amin überführt. Anschließend wird das rohe Amin nach AAV-8 tosyliert. Eine säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 5:1→4:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 1.13 g	(2.70 mmol, 58% der Theorie über 3 Stufen)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = +57.2$	(c = 1.01; CHCl ₃)
de:	95.4%	(GC)
	≥ 99%	(GC, nach Chromatographie)
ee:	99.3%	(HPLC, Daicel AS, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*S,R*)-**160a**.

(1*S*,2*R*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1-phenyl-*N*-tosylbutan-1-amin [(*S,R*)-160b**]**



Nach AAV-3 wird aus 2.65 g (7.12 mmol) CeCl₃·7 H₂O und 8.57 mL Phenyllithium (7.12 mmol, 0.83 M Lösung in Di-*t*-butylether) ein Organocerreagenz in 30 mL THF hergestellt und nach AAV-4b mit 560 mg (1.78 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**159b** umgesetzt. Das so hergestellte Hydrazin wird ohne weitere Reinigung durch reduktive *N,N*-Bindungsspaltung nach AAV-5 in das freie Amin überführt. Anschließend wird das rohe Amin nach AAV-8 tosyliert. Eine säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 10:1→4:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 470 mg	(1.08 mmol, 61% der Theorie über 3 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 71 °C	
DC:	$R_f = 0.76$	(Pentan:Ether = 1:1)
GC:	$R_t = 15.9$ min	(CP-Sil-8; 140-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -49.2$ (c = 1.17; CHCl₃)
de: $\geq 96\%$ (¹H-NMR, ¹³C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.05 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 0.81 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.91-1.07 (m, 2 H, CH₂Si), 1.34 (m, 2 H, CH₂CH₃), 1.60 (m, 1 H, NCHCH), 2.33 (s, 3 H, CCH₃), 3.22 (dd, J = 4.7, 9.6 Hz, 1 H, CHCHHO), 3.31 (dd, J = 2.5, 9.6 Hz, 1 H, CHCHHO), 3.43 (m, 2 H, OCH₂CH₂Si), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 1 H, PhCHNH), 6.63 (d, J = 6.1 Hz, 1 H, NH), 7.07-7.19 (kB, 7 H, CH_{arom.}), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, SO₂CCH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

δ = 1.1 (SiCH₃), 12.6 (CH₂CH₃), 19.4 (CH₂Si), 22.5 (Ar-C_qCH₃), 23.2 (CH₂CH₃), 47.2 (NCHCH), 61.9 (NCH), 69.9 (OCH₂CH₂Si), 71.0 (CHCH₂O), 127.7, 127.8, 128.8, 128.9, 129.9 (Ar-CH), 141.9, 139.2 (Ar-C_qSO₂, Ar-C_qCH), 143.3 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3284 (m), 3063 (w), 3031 (w), 2956 (s), 2877 (m), 1600 (m), 1493 (m), 1456 (m), 1420 (m), 1329 (s), 1249 (m), 1161 (s), 1096 (s), 1026 (m), 936 (m), 915 (m), 839 (s), 763 (m), 702 (s), 669 (s), 552 (s) cm⁻¹.

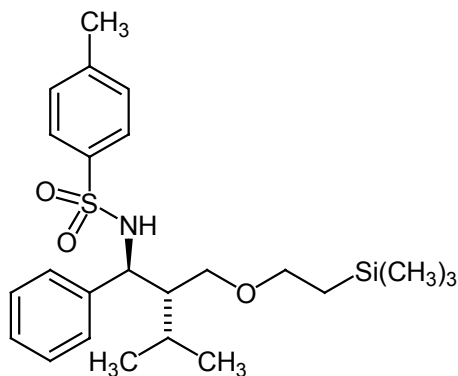
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 433 (M⁺, 1), 332 (24), 278 (12), 260 (100), 228 (13), 155 (16), 106 (8), 91 (19), 73 (10).

Elementaranalyse: C₂₃H₃₅NO₃SSi (433.68)

ber.:	C = 63.70	H = 8.13	N = 3.23
gef.:	C = 63.99	H = 8.38	N = 3.10

**(1*S*,2*R*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-3-methyl-1-phenyl-*N*-tosylbutan-1-amin
[(*S,R*)-160c]**



Nach AAV-3 wird aus 5.81 g (15.6 mmol) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ und 8.86 mL Phenyllithium (15.6 mmol, 1.76 M Lösung in Di-*t*-butylether) ein Organocerreagenz in 66 mL THF hergestellt und nach AAV-4b mit 1.28 g (3.90 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**159c** umgesetzt. Das so hergestellte Hydrazin wird ohne weitere Reinigung durch reduktive *N,N*-Bindungsspaltung nach AAV-5 in das freie Amin überführt. Anschließend wird das rohe Amin nach AAV-8 tosyliert. Eine säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 10:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 1.02 \text{ g}$	(2.28 mmol, 59% der Theorie über 3 Stufen)
DC:	$R_f = 0.28$	(Pentan:Ether = 6:1)
GC:	$R_t = 16.0 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -53.1$	($c = 1.02$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.06$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.84 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 0.88 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 0.94-1.08 (m, 2 H, CH_2Si), 1.36 (m, 1 H, CHCH_3), 1.72 (m, 1 H, NCHCH), 2.34 (s, 3 H, CCH_3), 3.30 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 3.44 (m, 2 H, CHCH_2O), 4.64 (t, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H, PhCHNH), 6.81 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.04-7.18 (kB, 7 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.48 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = -1.4$ (SiCH_3), 18.3 (CH_2Si), 19.0, 21.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.4 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 25.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 51.0 (NCHCH), 59.7 (NCH), 68.1, 68.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, CHCH_2O), 126.7, 126.9, 127.0, 128.0,

129.0 (Ar-CH), 138.5, 141.2 (Ar-C_qSO₂, Ar-C_qCH), 142.3 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3293 (m), 3062 (w), 3030 (m), 2956 (s), 2876 (s), 1600 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1419 (m), 1329 (s), 1249 (m), 1161 (s), 1095 (s), 1028 (m), 939 (m), 917 (m), 839 (s), 755 (s), 700 (s), 664 (s), 549 (s) cm⁻¹.

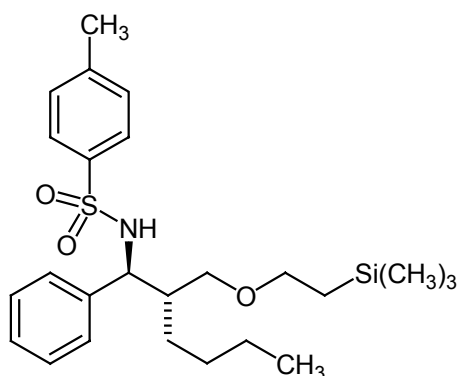
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 332 (19), 292 (5), 260 (100), 244 (2), 228 (9), 155 (14), 106 (10), 91 (18), 73 (10).

Elementaranalyse: C₂₄H₃₇NO₃SSi (447.71)

ber.:	C = 64.39	H = 8.33	N = 3.13
gef.:	C = 64.40	H = 8.64	N = 3.48

(1*S*,2*R*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1-phenyl-*N*-tosylhexan-1-amin [(*S*,*R*)-160d]



Nach AAV-3 wird aus 8.94 g (24.0 mmol) CeCl₃·7 H₂O und 13.6 mL Phenyllithium (24.0 mmol, 1.76 M Lösung in Di-*t*-butylether) ein Organocerreagenz in 100 mL THF hergestellt und nach AAV-4b mit 2.06 g (6.00 mmol) des Hydrazons (*R,S*)-**159d** umgesetzt. Das so hergestellte Hydrazin wird ohne weitere Reinigung durch reduktive *N,N*-Bindungsspaltung nach AAV-5 in das freie Amin überführt. Anschließend wird das rohe Amin nach AAV-8 tosyliert. Eine säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 13:1→10:1) ergibt das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 1.62 g	(3.52 mmol, 58% der Theorie über 3 Stufen)
DC:	R_f = 0.43	(Pentan:Ether = 4:1)

GC:	$R_t = 18.8 \text{ min}$	<i>anti</i> -Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)
	$R_t = 19.1 \text{ min}$	<i>syn</i> -Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -66.1$	($c = 0.80$; CHCl_3)
de:	94.0%	(GC)
	$\geq 99\%$	(GC, nach Chromatographie)

***anti*-Isomer:** **^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = 0.05$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.79 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.91-1.32 (kB, 8 H, CH_2Si , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 (m, 1 H, NCHCH), 2.34 (s, 3 H, CCH_3), 3.19 (dd, $J = 4.4, 9.6 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHHO), 3.28 (dd, $J = 2.5, 9.6 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHHO), 3.43 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 4.46 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, PhCHNH), 6.65 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.10-7.20 (kB, 7 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.54 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = -1.4$ (SiCH_3), 13.8 (CH_3), 18.3 (CH_2Si), 21.3 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.6, 28.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.3 (NCHCHCH_2), 44.5 (NCHCH), 60.9 (NCH), 68.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 70.1 (CHCH_2O), 126.6, 126.6, 126.8, 127.8, 128.9 (Ar-CH), 138.1, 141.0 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$, $\text{Ar-C}_q\text{CH}$), 142.3 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

***syn*-Isomer:** **^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):**

$\delta = -0.05$ (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.81 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.91-1.32 (kB, 8 H, CH_2Si , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.93 (m, 1 H, NCHCH), 2.33 (s, 3 H, CCH_3), 3.05 (t, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1 H, CHCHHO), 3.16 (m, 1 H, CHCHHO), 3.42 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 4.49 (dd, $J = 3.6, 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, PhCHNH), 6.56 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.03-7.20 (kB, 7 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$), 7.53 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = -1.4$ (SiCH_3), 13.9 (CH_3), 18.4 (CH_2Si), 21.3 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.5, 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.4 (NCHCHCH_2), 43.3 (NCHCH), 60.3 (NCH), 68.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 70.8 (CHCH_2O), 126.6, 126.7, 126.8, 127.6, 128.9 (Ar-CH), 138.0, 140.9 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$, $\text{Ar-C}_q\text{CH}$), 142.2 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (Film)

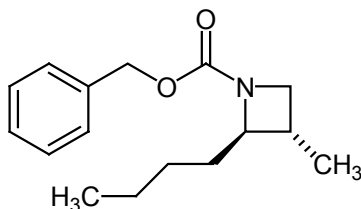
$\tilde{\nu}$ = 3292 (s), 3062 (m), 3031 (m), 2953 (s), 2867 (s), 1807 (w), 1600 (m), 1494 (m), 1455 (m), 1455 (m), 1420 (m), 1331 (s), 1249 (s), 1161 (s), 1094 (s), 940 (m), 911 (m), 839 (s), 756 (m), 701 (s), 671 (s), 551 (s) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 461 (M^+ , 0.4), 434 (2), 332 (21), 306 (11), 260 (100), 244 (4), 228 (10), 155 (16), 117 (2), 106 (6), 91 (14), 73 (10).

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{SSi}$ (461.73)

ber.:	C = 65.03	H = 8.51	N = 3.03
gef.:	C = 65.10	H = 8.64	N = 3.33

4.4.5 Azetidine**(2*R*,3*S*)-Benzyl-2-butyl-3-methylazetidin-1-carboxylat [(*R*,*S*)-120a]**

Es werden 108 mg (0.39 mmol) des geschützten Aminoalkohols (*R,R*)-**117a** in 2.5 mL Dichlormethan unter Argon gelöst und bei 0 °C mit 82 mg (0.81 mmol) Triethylamin versetzt. Man gibt 74 mg (0.65 mmol) Methansulfonylchlorid zu und rührt für 15 min. Dann filtriert man die Mischung mit 30 mL Ether über 2 cm Kieselgel und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in 10 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 30 mg NaH (0.76 mmol, 60 Gew.% in Paraffinöl) wird die Suspension 22 h unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt und anschließend 20 h unter Rückfluss erhitzt. Man gibt 5 mL pH-7-Pufferlösung hinzu und extrahiert dreimal mit 30 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 15:1 → 10:1). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 59 mg	(0.23 mmol, 61% der Theorie über 2 Stufen)
DC:	$R_f = 0.28$	(Pentan:Ether = 10:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -35.6$	(c = 1.19; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H- und ¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃), 1.22-1.40 (kB, 4 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.63 (m, 1 H, CHHCH₂CH₂CH₃), 1.92 (m, 1 H, CHHCH₂CH₂CH₃), 2.23 (m, 1 H, NCHCH), 3.46 (dd, J = 5.9, 8.6 Hz, 1 H, NCHH), 3.77 (dt, J = 4.9, 8.7 Hz, 1 H, NCH), 3.98 (dd, J = 8.2, 8.6 Hz, 1 H, NCHH), 5.06 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.12 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, PhCHHO), 7.27-7.35 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 14.0 (CH₂CH₃), 19.3 (CHCH₃), 22.7, 26.6 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 31.1 (CHCH₃), 34.4 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 53.6 (br, NCH₂), 66.3 (PhCH₂), 69.5 (NCH), 127.8, 127.9, 128.4 (Ar-CH), 137.0 (Ar-C_q), 156.8 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film)

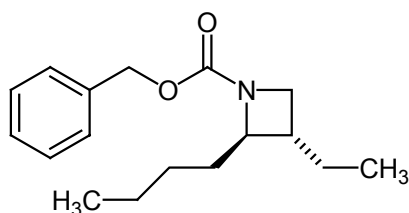
$\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 3034 (m), 2957 (s), 2875 (s), 1952 (w), 1709 (s), 1498 (m), 1453 (s), 1412 (s), 1351 (s), 1212 (m), 1131 (s), 1069 (m), 971 (w), 770 (m), 746 (m), 698 (m), 616 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 261 (M⁺, 14), 204 (M⁺-C₄H₉, 1), 170 (M⁺-C₇H₇, 7), 126 (9), 91 (100), 65 (6).

Elementaranalyse: C₁₆H₂₃NO₂ (261.36)

ber.:	C = 73.53	H = 8.87	N = 5.36
gef.:	C = 73.76	H = 8.79	N = 5.80

(2*R*,3*S*)-Benzyl-2-butyl-3-ethylazetidin-1-carboxylat [(*R,S*)-120b]

Es werden 72 mg (0.18 mmol) des Iodids (*R,R*)-**118** in 10 mL THF unter Argon bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorgelegt und mit 18 mg NaH (0.45 mmol, 60 Gew.% in Paraffinöl) versetzt. Die Suspension wird für 48 h unter Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt. Man gibt 5 mL pH-7-Pufferlösung hinzu und extrahiert dreimal mit 20 mL Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 20:1). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 25\text{ mg}$	(0.09 mmol, 50% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.34$	(Pentan:Ether = 10:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -22.2$	($c = 0.69$; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	(^1H - und ^{13}C -NMR)

 ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.86$ (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3 H, CHCH_2CH_3), 0.89 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21 - 1.39 (kB, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.47 - 1.67 (kB, 3 H, CHCH_2CH_3 , $\text{CHHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.89 (m, 1 H, $\text{CHHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.04 (m, 1 H, NCHCH), 3.48 (dd, $J = 5.7, 8.7\text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 3.83 (dt, $J = 8.4, 4.7\text{ Hz}$, 1 H, NCH), 3.96 (dd, $J = 8.3, 8.7\text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 5.06 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1 H, PhCHHO), 5.12 (d, $J = 12.4\text{ Hz}$, 1 H, PhCHHO), 7.27 - 7.36 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl_3):

$\delta = 11.6$ (CHCH_2CH_3), 14.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.2 , 27.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 34.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 38.0 (NCHCH), 52.3 (br, NCH_2), 66.6 (PhCH_2), 68.1 (NCH), 128.2 , 128.2 , 128.8 (Ar-CH), 137.3 (Ar-C_q), 157.1 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film)

$\tilde{\nu} = 3065$ (w), 3034 (m), 2957 (s), 2931 (s), 2875 (m), 1710 (s), 1498 (w), 1457 (m), 1413 (s), 1345 (s), 1270 (w), 1212 (w), 1129 (s), 1066 (m), 971 (w), 769 (m), 737 (m), 698 (m),

617 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 275 (M^+ , 13), 218 ($M^+ - C_4H_9$, 2), 184 ($M^+ - C_7H_7$, 10), 140 (10), 91 (100), 65 (6).

HRMS: ($m/z = C_{17}H_{25}NO_2^+$, M^+)

ber.: 275.18853

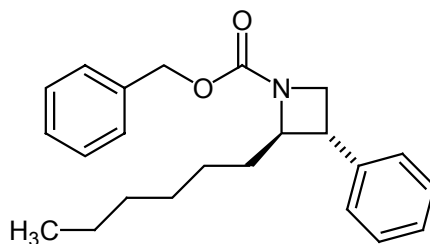
gef.: 275.18878

Elementaranalyse: $C_{17}H_{25}NO_2$ (275.39)

ber.: C = 74.14 H = 9.15 N = 5.09

gef.: C = 73.91 H = 9.62 N = 5.53

(2*R*,3*S*)-Benzyl-2-hexyl-3-phenylazetidin-1-carboxylat [(*R,S*)-120c]



Es werden 102 mg (0.28 mmol) des geschützten Aminoalkohols (*R,R*)-**117d** in 3.5 mL Dichlormethan unter Argon gelöst und mit 60 mg (0.59 mmol) Triethylamin versetzt. Man gibt 55 mg (0.48 mmol) Methansulfonylchlorid zu und rührt für 15 min. Dann filtriert man die Mischung mit 30 mL Ether über 2 cm Kieselgel und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in 20 mL THF gelöst. Nach Zugabe von 34 mg NaH (0.84 mmol, 60 Gew.% in Paraffinöl) wird die Suspension 25 h bei 40 °C gerührt. Man gibt 5 mL pH-7-Pufferlösung hinzu und extrahiert dreimal mit 30 mL Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 9:1). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 46 mg (0.13 mmol, 47% der Theorie über 2 Stufen)

DC: R_f = 0.41 (Pentan:Ether = 4:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -7.5$ (c = 0.89; CHCl₃)
de: ≥ 96% (¹H- und ¹³C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.21-1.35 (kB, 8 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.74 (m, 1 H, CHHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.04 (m, 1 H, CHHCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 3.34 (dt, *J* = 8.5, 6.3 Hz, 1 H, NCHCHPh), 3.95 (dd, *J* = 8.5, 6.6 Hz, 1 H, NCHH), 4.27 (m, 2 H, NCHH, NCH), 5.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHO), 7.22-7.37 (kB, 10 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

δ = 14.0 (CH₂CH₃), 22.5, 24.3, 29.2, 31.6, 35.2 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 41.1 (NCHCH), 53.8 (br, NCH₂), 66.4 (PhCH₂), 70.1 (NCH), 126.7, 126.8, 127.7, 127.8, 128.3, 128.5 (Ar-CH), 136.6 (Ar-C_qCH₂), 141.5 (Ar-C_qCH), 156.6 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film)

$\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 3031 (m), 2928 (s), 2857 (s), 1950 (w), 1870 (w), 1807 (w), 1710 (s), 1604 (w), 1497 (m), 1455 (m), 1412 (s), 1345 (s), 1212 (m), 1128 (s), 1071 (m), 1030 (w), 970 (w), 912 (w), 753 (s), 699 (s), 619 (w), 522 (w) cm⁻¹.

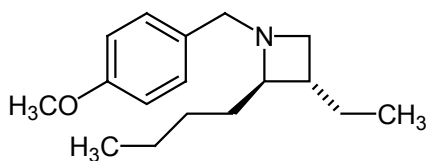
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 351 (M⁺, 9), 260 (M⁺-C₇H₇, 15), 216 (29), 188 (7), 117 (6), 104 (100), 91 (38).

Elementaranalyse: C₂₃H₂₉NO₂ (351.48)

ber.:	C = 78.59	H = 8.32	N = 3.99
gef.:	C = 78.53	H = 8.54	N = 4.34

(2*R*,3*S*)-1-(4-Methoxybenzyl)-2-butyl-3-ethylazetidin [(*R,S*)-145]



Es werden 70 mg (0.25 mmol) des Aminoalkohols (*R,R*)-**126** in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Dann addiert man bei 0 °C 76 mg (0.75 mmol) Triethylamin und 32 mg (0.27 mmol) Methansulfonylchlorid. Die Lösung wird noch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 6 mL pH-7-Pufferlösung extrahiert man dreimal mit 50 mL Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Pentan:Ether = 3:2) gereinigt. Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 53 mg	(81% der Theorie)
DC:	R_f = 0.42	(<i>n</i> -Hexan:EtOAc = 1:1)
GC:	9.5 min	(CP-Sil-8, 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -29.6$	(c = 1.00; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.73 (t, J = 7.4 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.79 (t, J = 6.8 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.11-1.51 (kB, 8 H, CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 1.94 (m, 1 H, NCHCH), 2.34 (dd, J = 7.0, 8.3 Hz, 1 H, NCHH), 2.67 (q, J = 6.9 Hz, 1 H, NCH), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHN), 3.35 (m, 1 H, NCHH), 3.61 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHN), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, CH_{arom.}COCH₃), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2 H, CH_{arom.}CCH₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl₃):

δ = 11.7 (CHCH₂CH₃), 14.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 27.6, 28.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 36.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 39.9 (NCHCH), 55.3 (OCH₃), 57.7 (NCH₂), 63.0 (PhCH₂), 72.8 (NCH), 113.6 (Ar-CHCCH₂), 130.1 (Ar-CHCOCH₃), 130.6 (Ar-C_qCH₂), 158.6 (Ar-C_qOCH₃) ppm.

IR-Spektrum (Film)

$\tilde{\nu}$ = 2957 (s), 2927 (s), 2858 (s), 2066 (w), 1881 (w), 1707 (w), 1612 (m), 1586 (m), 1512 (s), 1463 (m), 1377 (m), 1300 (m), 1247 (s), 1176 (m), 1104 (m), 1039 (m), 968 (w), 829 (m), 755 (m), 516 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

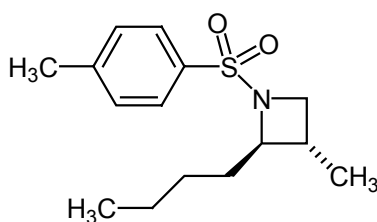
m/z [%] = 261 (M^+ , 19), 232 ($M^+ - C_2H_5$, 5), 204 ($M^+ - C_4H_9$, 21), 163 (18), 121 (100).

HRMS: ($m/z = C_{17}H_{27}NO^+$, M^+)

ber.: 261.20926

gef.: 261.20922

(2*R*,3*S*)-2-Butyl-3-methyl-1-tosylazetidin [(*R,S*)-147a]



Es werden 571 mg (1.47 mmol) des *N*-tosylierten Aminobenzylethers (*R,R*)-**146a** und 310 mg Pd/C in 25 mL EtOAc gegeben. Dann hydriert man für 2.5 h nach AAV-6. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 35 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 65 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 380 mg	(1.42 mmol, 97% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 62 °C	
DC:	$R_f = 0.53$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 11.8$ min	<i>trans</i> -Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)
	$R_t = 12.3$ min	<i>cis</i> -Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -87.5$	(c = 1.05; CHCl ₃)
de:	93.3%	(GC)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, CHCH₃), 0.90 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, (CH₂CH₃), 1.22-1.38 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₃), 1.68 (m, 1 H, NCHCHH), 1.84 (m, 1 H, NCHCHH), 2.24 (m, 1 H, CHCH₃), 2.46 (s, 3 H, CCH₃), 3.08 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, NCHH), 3.37 (m, 1 H, NCH), 3.81 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, NCHH), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, CH_{arom.}CCH₃), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.0$ (CH_2CH_3), 18.5 (CHCH_3), 21.6 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.6 (CH_2CH_3), 26.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 30.9 (NCHCH), 35.3 (NCHCH_2), 54.8 (NCH_2), 71.2 (NCH), 128.2 (Ar-CHCSO_2), 129.4 (Ar-CHCCH_3), 132.0 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$), 143.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (KBr)

$\tilde{\nu} = 3100$ (w), 3033 (m), 2965 (s), 2931 (s), 2863 (s), 1942 (w), 1833 (w), 1676 (w), 1597 (m), 1496 (w), 1459 (m), 1382 (m), 1341 (s), 1290 (m), 1161 (s), 1025 (s), 910 (m), 821 (s), 714 (m), 669 (s), 603 (s), 548 (s), 497 (m) cm^{-1} .

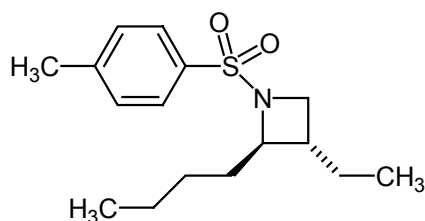
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 281 (M^+ , 4), 240 (6), 224 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 30), 197 (12), 184 (23), 175 (10), 155 (100), 133 (42), 112 (8), 106 (12), 98 (34), 91 (93), 84 (9), 70 (7), 65 (13).

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (281.41)

ber.: C = 64.02 H = 8.24 N = 4.98

gef.: C = 63.77 H = 8.55 N = 5.00

(2*R*,3*S*)-2-Butyl-3-ethyl-1-tosylazetidin [(*R,S*)-147b]

Es werden 499 mg (1.24 mmol) des *N*-tosylierten Aminobenzylethers (*R,R*)-**146b** und 300 mg Pd/C in 25 mL EtOAc gegeben. Dann hydriert man für 3 h nach AAV-6. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 30 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 24 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 340 mg (1.14 mmol, 92% der Theorie über 2 Stufen)

DC: $R_f = 0.60$ (Pentan:Ether = 2:1)

GC: $R_t = 10.7$ min *trans*-Isomer (CP-Sil-8; 140-10-300)

	$R_t = 11.2 \text{ min}$	<i>cis</i> -Isomer (CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -63.8$	($c = 1.05$; CHCl_3)
de:	95.9%	(GC)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.65$ (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 0.90 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.03 (m, 1 H, CHCHHCH_3), 1.17 (m, 1 H, CHCHHCH_3) $1.26\text{--}1.35$ (m, 4 H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.68 (m, 1 H, NCHCHH), 1.82 (m, 1 H, NCHCHH), 2.08 (m, 1 H, NCHCH), 2.46 (s, 3 H, CCH_3), 3.12 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 3.46 (m, 1 H, NCH), 3.79 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 7.36 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}\text{CCH}_3$), 7.70 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}\text{CSO}_2$) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 10.8$ (CH_2CH_3), 14.0 ($(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 21.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.6 (CH_2CH_3), 26.5 (CHCH_2CH_3), 26.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 35.5 (NCHCH_2), 37.2 (NCHCH), 53.1 (NCH_2), 69.5 (NCH), 128.1 (Ar-CHCSO_2), 129.4 (Ar-CHCCH_3), 132.1 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$), 143.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

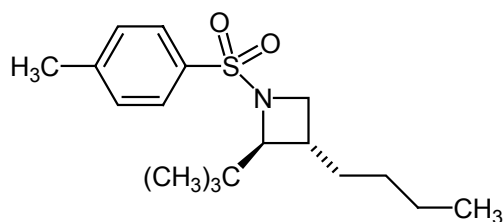
$\tilde{\nu} = 3030$ (w), 2959 (s), 2932 (s), 2871 (s), 1924 (w), 1817 (w), 1671 (w), 1598 (m), 1495 (w), 1462 (m), 1380 (m), 1345 (s), 1162 (s), 1091 (m), 1021 (w), 815 (m), 713 (m), 668 (s), 603 (s), 551 (s), 498 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 295 (M^+ , 9), 266 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 6), 240 (40), 238 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 50), 197 (16), 189 (12), 183 (26), 155 (100), 146 (14), 140 (18), 133 (37), 126 (10), 98 (22), 91 (72), 84 (12), 65 (9).

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ (295.44)

ber.:	C = 65.05	H = 8.53	N = 4.74
gef.:	C = 64.90	H = 8.54	N = 5.23

(2*S*,3*S*)-3-Butyl-2-*tert*-butyl-1-tosylazetidin [(*S,S*)-147c]

Es werden 256 mg (0.59 mmol) des *N*-tosylierten Aminobenzylethers (*S,R*)-**146c** und 190 mg Pd/C in 15 mL EtOAc gegeben. Dann hydriert man für 2.5 h nach AAV-6. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 15 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 20 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 8:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 179 mg	(0.55 mmol, 93% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 53 °C	
DC:	R_f = 0.58	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	R_t = 13.6 min	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23}$ = -28.1	(c = 1.03; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.75 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.95 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 0.95-1.02 (m, 4 H, CH(CH₂)₂), 1.10 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.06 (m, 1 H, NCHCH), 2.45 (s, 3 H, CCH₃), 3.25 (m, 2 H, NCHH, NCH), 3.81 (t, J = 8.5 Hz, 1 H, NCHH), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH_{arom.}CCH₃), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (CH₂CH₃), 21.5 (Ar-C_qCH₃), 22.4 (CH₂CH₃), 25.4 (C(CH₃)₃), 28.4 (CH₂CH₂CH₃), 31.1 (NCHCH), 33.6, 33.7 (CHCH₂, C(CH₃)₃), 53.6 (NCH₂), 78.8 (NCH), 128.1 (Ar-CHCSO₂), 129.3 (Ar-CHCCH₃), 133.1 (Ar-C_qSO₂), 143.4 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3063 (w), 2964 (s), 2879 (s), 1934 (w), 1827 (w), 1626 (w), 1598 (m), 1494 (m), 1464 (m), 1387 (m), 1366 (m), 1342 (s), 1303 (m), 1214 (m), 1156 (s), 1094 (m), 1033 (m), 1010

(m), 983 (m), 848 (m), 823 (m), 713 (m), 673 (s), 620 (m), 574 (m), 546 (s) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

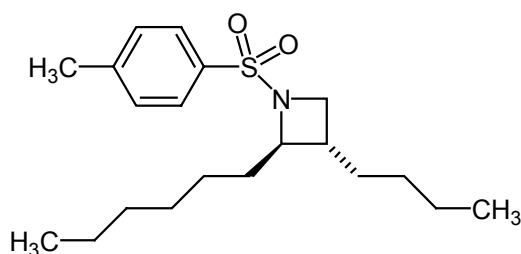
m/z [%] = 323 (M^+ , 3), 266 (100), 155 (29), 139 (7), 110 (6), 91 (22).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$ (323.49)

ber.: C = 66.83 H = 9.04 N = 4.33

gef.: C = 66.54 H = 8.96 N = 4.27

(2*R*,3*S*)-3-Butyl-2-hexyl-1-tosylazetidin [(*R,S*)-147d]



Es werden 483 mg (1.05 mmol) des *N*-tosylierten Aminobenzylethers (*R,R*)-**146d** und 260 mg Pd/C in 50 mL EtOAc gegeben. Dann hydriert man für 4 h nach AAV-6. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 50 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 72 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 7:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute: m = 344 mg (0.98 mmol, 92% der Theorie über 2 Stufen)

DC: R_f = 0.69 (Pentan:Ether = 2:1)

GC: R_t = 16.0 min *trans*-Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)

R_t = 16.4 min *cis*-Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = -53.9$ (c = 1.1; CHCl_3)

de: 94.9% (GC)

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

δ = 0.78 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3 H, CH_2CH_3), 0.97 (m, 3 H, NCHCHCHH, CH_2), 1.14 (m, 3 H, NCHCHCHH, CH_2), 1.25-1.33 (m, 8 H, CH_2), 1.67 (m, 1 H, NCHCHH), 1.80 (m, 1 H, NCHCHH), 2.11 (m, 1 H, NCHCH), 2.45 (s, 3 H, CCH_3), 3.13

(t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, NCHH), 3.46 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 5.0$ Hz, 1 H, NCH), 3.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, NCHH), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, $CH_{\text{arom.}}CCH_3$), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H, $CH_{\text{arom.}}CSO_2$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.8, 14.1$ (CH_2CH_3), 21.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 22.4, 22.6, 24.5, 28.6, 29.2, 31.7, 33.2 (CH_2), 35.6 (NCHCH), 35.8 (NCHCH₂), 53.4 (NCH₂), 69.7 (NCH), 128.1 (Ar-CHCSO_2), 129.4 (Ar-CHCCH_3), 132.2 ($\text{Ar-C}_q\text{SO}_2$), 143.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 2928$ (s), 2858 (s), 1921 (w), 1670 (w), 1598 (m), 1494 (w), 1463 (m), 1379 (m), 1346 (s), 1216 (w), 1163 (s), 1092 (m), 1036 (w), 816 (m), 712 (m), 670 (s), 606 (m), 551 (m), 504 (w) cm^{-1} .

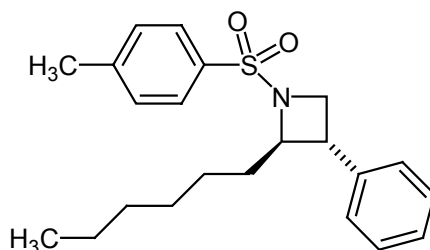
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 351 (M^+ , 4), 294 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 7), 284 (9), 268 (59), 266 (53), 217 (10), 202 (17), 196 (36), 184 (52), 155 (100), 133 (36), 126 (29), 112 (19), 91 (85).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S}$ (351.55)

ber.:	C = 68.33	H = 9.46	N = 3.98
gef.:	C = 68.34	H = 9.11	N = 4.43

(2*R*,3*S*)-2-Hexyl-3-phenyl-1-tosylazetidin [(*R,S*)-147e]



Es werden 150 mg (0.31 mmol) des *N*-tosylierten Aminobenzylethers (*R,R*)-**146e** und 95 mg Pd/C in 15 mL EtOAc gegeben. Dann hydriert man für 3 h nach AAV-6. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 15 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 48 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 7:1) erhält man das Produkt als

farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 106 mg	(0.29 mmol, 94% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 69 °C	
DC:	$R_f = 0.36$	(Pentan:Ether = 6:1)
GC:	$R_t = 14.3$ min	(CP-Sil-8; 160-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -50.8$	(c = 0.96; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)
ee:	95.6%	(HPLC, Daicel OD, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.83$ (t, $J = 6.3$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.18-1.26 (m, 8 H, (CH₂)₄CH₃), 1.80 (m, 1 H, NCHCHH), 1.92 (m, 1 H, NCHCHH), 2.51 (s, 3 H, CCH₃), 3.30 (q, $J = 8.2$ Hz, 1 H, NCHCH), 3.57 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, NCHH), 3.88 (dt, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1 H, NCH), 4.04 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H, NCHH), 6.69 (m, 2 H, CH_{arom.}), 7.15 (m, 3 H, CH_{arom.}), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CCH₃), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 14.0$ (CH₂CH₃), 21.6 (Ar-C_qCH₃), 22.5, 24.1, 29.0, 31.5, 36.0 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.9 (NCHCH), 54.9 (NCH₂), 71.7 (NCH), 126.9, 127.0, 128.4, 128.4, 129.6 (Ar-CH), 131.8 (Ar-C_qSO₂), 139.9 (Ar-C_qCH), 143.8 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

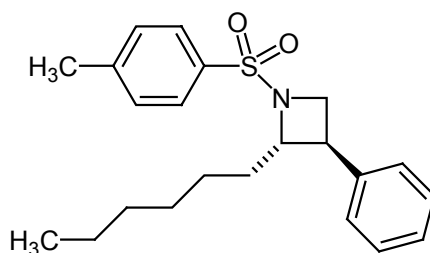
$\tilde{\nu} = 3064$ (w), 3025 (m), 2957 (m), 2931 (s), 2898 (m), 2861 (m), 1959 (w), 1879 (w), 1825 (w), 1596 (m), 1495 (m), 1462 (m), 1380 (m), 1343 (s), 1299 (m), 1165 (s), 1094 (s), 1023 (m), 978 (m), 822 (m), 757 (m), 706 (s), 664 (s), 612 (s), 551 (s), 527 (m), 496 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 371 (M⁺, 1), 155 (3), 117 (4), 104 (100), 91 (10).

Elementaranalyse: C₂₂H₂₉NO₂S (371.54)

ber.:	C = 71.12	H = 7.87	N = 3.77
gef.:	C = 70.66	H = 7.81	N = 3.60

(2*S*,3*R*)-2-Hexyl-3-phenyl-1-tosylazetidin [(*S*,*R*)-147e]

Es werden 187 mg (0.39 mmol) des *N*-tosylierten Aminobenzylethers (*S,S*)-**146e** und 120 mg Pd/C in 20 mL EtOAc gegeben. Dann hydriert man für 2.5 h nach AAV-6. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 20 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 48 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 7:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

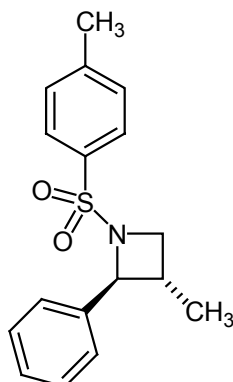
Ausbeute: m = 133 mg (0.36 mmol, 92% der Theorie über 2 Stufen)

Drehwert: $[\alpha]_D^{22} = +51.7$ (c = 0.98; CHCl₃)

de: ≥ 96% (¹H-NMR)

ee: 95.7% (HPLC, Daicel OD, *n*-Heptan:*i*-PrOH = 9:1)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*R,S*)-**147e**.

(2*S*,3*S*)-3-Methyl-2-phenyl-1-tosylazetidin [(*S,S*)-162a]

Nach AAV-9 werden 1.22 g (2.91 mmol) (*S,R*)-**160a** in 22 h entschützt. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 70 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 24 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 753 mg	(2.50 mmol, 86% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 112 °C	
DC:	$R_f = 0.53$	(Pentan:Ether = 2:1)
GC:	$R_t = 13.9$ min	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -228.5$	(c = 1.02; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)
ee:	96.7%	(HPLC, Daicel OD, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 4:1)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.96$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CHCH₃), 2.43 (s, 3 H, CCH₃), 2.47 (m, 1 H, NCHCH), 3.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, NCHH), 3.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H, NCHH), 4.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H, NCH), 7.24-7.39 (kB, 7 H, CH_{arom.}), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 17.6$ (CHCH₃), 21.5 (Ar-C_qCH₃), 35.0 (NCHCH), 54.5 (NCH₂), 73.1 (NCH), 125.9, 127.8, 128.2, 128.3, 129.4 (Ar-CH), 131.9 (Ar-C_qSO₂), 139.7 (Ar-C_qCH), 143.7 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

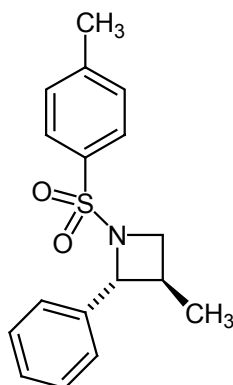
$\tilde{\nu} = 3037$ (m), 2968 (m), 2927 (m), 2861 (m), 1595 (m), 1494 (m), 1456 (m), 1339 (s), 1302 (s), 1158 (s), 1091 (m), 1056 (m), 1024 (s), 931 (m), 912 (m), 810 (s), 742 (m), 702 (m), 664 (s), 595 (s), 547 (s), 494 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 301 (M⁺, 8), 300 (9), 260 (5), 195 (4), 155 (71), 146 (100), 118 (52), 104 (16), 91 (61), 77 (6), 65 (7).

Elementaranalyse: C₁₇H₁₉NO₂S (301.40)

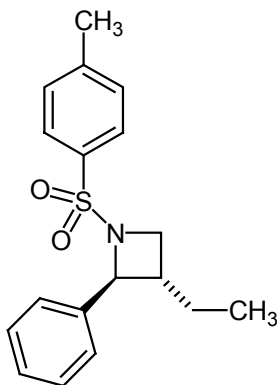
ber.:	C = 67.74	H = 6.35	N = 4.65
gef.:	C = 67.71	H = 6.58	N = 4.65

(2*R*,3*R*)-3-Methyl-2-phenyl-1-tosylazetidin [(*R,R*)-162a]

Nach AAV-9 werden 940 mg (2.24 mmol) (*R,S*)-**160a** in 48 h entschützt. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 55 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 18 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 0.661 mg	(2.19 mmol, 98% der Theorie über 2 Stufen)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = +238.5$	(c = 1.02; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)
ee:	99.0%	(HPLC, Daicel OD, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 4:1)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*S,S*)-**162a**.

(2*S*,3*S*)-3-Ethyl-2-phenyl-1-tosylazetidin [(*S,S*)-162b]

Nach AAV-9 werden 299 mg (0.69 mmol) (*S,R*)-**160b** in 48 h entschützt. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 20 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 17 h zum Azetidin cyclisiert.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 5:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 196 mg	(0.62 mmol, 91% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 81 °C	
DC:	$R_f = 0.31$	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	$R_t = 14.7$ min	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26} = -215.0$	(c = 1.03; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.70$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.27 (m, 1 H, CHCHHCH₃), 1.38 (m, 1 H, CHCHHCH₃), 2.34 (m, 1 H, NCHCH), 2.43 (s, 3 H, CCH₃), 3.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, NCHH), 3.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, NCHH), 4.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H, NCH), 7.24-7.34 (kB, 5 H, CH_{arom.}), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CCH₃), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 10.7$ (CH₂CH₃), 21.5 (Ar-C_qCH₃), 26.0 (CH₂CH₃), 41.3 (NCHCH), 52.9 (NCH₂), 71.5 (NCH), 126.2, 127.7, 128.2, 128.3, 129.4 (Ar-CH), 132.2 (Ar-C_qSO₂), 140.0 (Ar-C_qCH), 143.7 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

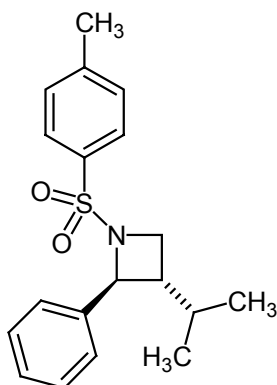
$\tilde{\nu} = 3087$ (w), 3059 (w), 3033 (m), 2969 (m), 2945 (m), 2927 (m), 2861 (m), 1810 (w), 1597 (m), 1494 (m), 1459 (s), 1387 (w), 1340 (s), 1302 (m), 1160 (s), 1093 (s), 1042 (m), 991 (m), 946 (m), 915 (m), 813 (m), 790 (m), 746 (m), 599 (m), 667 (s), 601 (s), 549 (s), 503 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 315 (M⁺, 9), 314 (8), 260 (17), 160 (100), 155 (62), 132 (12), 117 (21), 104 (15), 91 (56), 77 (4), 65 (6).

Elementaranalyse: C₁₈H₂₁NO₂S (315.13)

ber.:	C = 68.54	H = 6.71	N = 4.44
gef.:	C = 68.32	H = 6.52	N = 4.21

(2*S*,3*S*)-3-Isopropyl-2-phenyl-1-tosylazetidin [(*S,S*)-162c]

Nach AAV-9 werden 971 mg (2.17 mmol) (*S,R*)-**160c** in 72 h entschützt. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 40 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 16 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 6:1) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 616 mg	(1.87 mmol, 86% der Theorie über 2 Stufen)
Schmelzpunkt:	T = 78 °C	
DC:	$R_f = 0.27$	(Pentan:Ether = 4:1)
GC:	$R_t = 15.1$ min	(CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -209.2$	(c = 0.78; CHCl ₃)
de:	≥ 96%	(¹ H-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.69$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂), 1.45 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.17 (m, 1 H, NCHCH), 2.43 (s, 3 H, CCH₃), 3.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, NCHH), 3.86 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H, NCHH), 4.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, NCH), 7.24-7.35 (kB, 5 H, CH_{arom.}), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CCH₃), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 19.2, 19.4$ (CH(CH₃)₂), 21.6 (Ar-C_qCH₃), 32.1 (CH(CH₃)₂), 46.7 (NCHCH), 51.6 (NCH₂), 70.7 (NCH), 126.9, 128.0, 128.3, 128.4, 129.5 (Ar-CH), 132.6 (Ar-C_qSO₂), 140.4 (Ar-C_qCH), 143.8 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (KBr)

$\tilde{\nu}$ = 3062 (m), 3034 (m), 2952 (m), 2871 (m), 1942 (w), 1807 (w), 1598 (m), 1494 (m), 1464 (m), 1392 (w), 1343 (s), 1300 (m), 1246 (w), 1164 (s), 1094 (m), 1049 (m), 1019 (m), 988 (m), 914 (m), 824 (m), 806 (m), 786 (m), 736 (m), 696 (m), 665 (s), 601 (s), 552 (s), 508 (m) cm^{-1} .

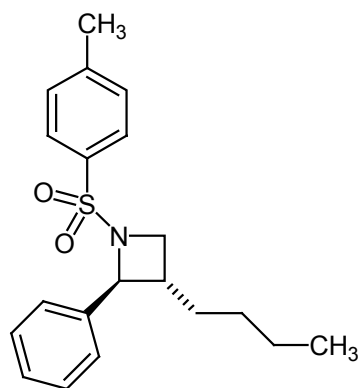
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 329 (M^+ , 7), 260 (29), 195 (3), 174 (100), 155 (70), 131 (25), 118 (8), 104 (12), 91 (52), 77 (3), 65 (5).

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (329.46)

ber.:	C = 69.27	H = 7.04	N = 4.25
gef.:	C = 69.06	H = 7.10	N = 4.04

(2*S*,3*S*)-3-Butyl-2-phenyl-1-tosylazetidin [(*S,S*)-162d]



Nach AAV-9 werden 1.39 g (3.01 mmol) (*S,R*)-**160d** in 48 h entschützt. Der so erhaltene Aminoalkohol wird in 70 mL THF gelöst und nach AAV-10 in 20 h zum Azetidin cyclisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Pentan:Ether = 10:1→8:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 974 mg	(2.84 mmol, 94% der Theorie über 2 Stufen)
DC:	R_f = 0.36	(Pentan:Ether = 6:1)
GC:	R_t = 14.2 min	(CP-Sil-8; 140-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -185.8$	(c = 1.21; CHCl_3)
de:	$\geq 96\%$	($^1\text{H-NMR}$)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.94-1.43 (kB, 6 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.38 (m, 1 H, NCHCH), 2.42 (s, 3 H, CCH₃), 3.36 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, NCHH), 3.89 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, NCHH), 4.43 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, NCH), 7.24-7.41 (kB, 7 H, CH_{arom.}), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H, CH_{arom.}CSO₂) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 13.8 (CH₂CH₃), 21.6 (Ar-C_qCH₃), 22.4, 28.6, 32.7 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 39.9 (NCHCH), 53.3 (NCH₂), 71.8 (NCH), 126.4, 127.9, 128.4, 128.4, 129.5 (Ar-CH), 132.4 (Ar-C_qSO₂), 140.2 (Ar-C_qCH), 143.9 (Ar-C_qCH₃) ppm.

IR-Spektrum (Film):

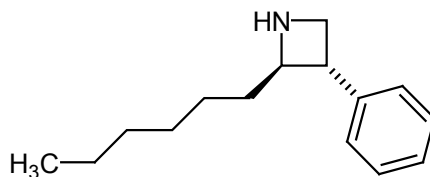
$\tilde{\nu}$ = 3032 (m), 2955 (s), 2928 (s), 2866 (m), 1671 (w), 1598 (m), 1495 (m), 1457 (m), 1347 (s), 1163 (s), 1092 (m), 1028 (m), 917 (m), 815 (m), 747 (m), 700 (m), 670 (s), 605 (m), 552 (m), 506 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 343 (M⁺, 3), 260 (12), 195 (9), 188 (57), 155 (45), 117 (24), 104 (29), 91 (100), 77 (11), 65 (20), 55 (11).

Elementaranalyse: C₂₀H₂₅NO₂S (343.48)

ber.:	C = 69.93	H = 7.34	N = 4.08
gef.:	C = 69.91	H = 7.64	N = 4.17

(2*R*,3*S*)-2-Hexyl-3-phenylazetidin [(*R,S*)-148]

Nach AAV-12a werden 36 mg (0.097 mmol) des *N*-Tosylazetidins (*R,S*)-**147e** entschützt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan:MeOH = 4:1→1:1) erhält man

das Produkt als gelbes Öl.

Ausbeute:	$m = 16 \text{ mg}$	(0.074 mmol, 76% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.79$	(MeOH:Dichlormethan = 2:1)
GC:	$R_t = 16.0 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 80-iso 4-10-260)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = +33.0$	($c = 0.53$; CHCl_3)
de:	90%	($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.85$ (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_2CH_3), 1.13-1.35 (m, 8 H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.67 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H, NCHCH_2), 2.36 (s, br, 1 H, NH), 3.48 (m, 1 H, NCHCH), 3.69 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H, NCH_2), 3.90 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1 H, NCH), 7.20-7.34 (kB, 5 H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR-Spektrum}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.1$ (CH_3), 22.6, 25.4, 29.3, 31.8, 38.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 46.7 (NCHCH), 50.4 (NCH_2), 66.7 (NCH), 126.4, 127.1, 128.4 (Ar-CH), 142.3 (Ar-C_q) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 3061$ (m), 3028 (m), 2925 (s), 2855 (s), 1602 (m), 1561 (w), 1496 (w), 1458 (m), 1380 (m), 1263 (w), 1135 (w), 1029 (m), 962 (w), 753 (m), 699 (m), 655 (w), 525 (w) cm^{-1} .

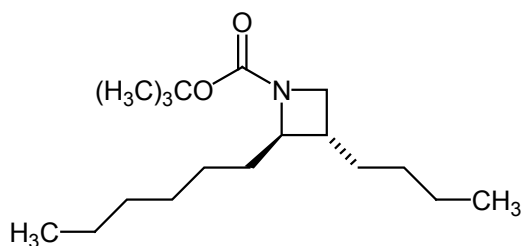
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 217 (M^+ , 11), 188 (1), 117 (8), 104 (100), 91 (3), 78 (3).

HRMS: ($m/z = \text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}^+$, M^+)

ber.: 217.18305

gef.: 217.18302

(2*R*,3*S*)-tert-Butyl-3-butyl-2-hexylazetidin-1-carboxylat [(*R,S*)-149a]

Nach AAV-12a werden 101 mg (0.28 mmol) des *N*-Tosylazetidins (*R,S*)-**147d** entschützt. Das so erhaltene freie Azetidin wird in 3 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 31 mg (0.31 mmol) Triethylamin und 67 mg (0.31 mmol) (Boc)₂O für 48 h gerührt. Man gibt 15 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 15:1). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 71 mg	(0.24 mmol, 85% der Theorie über 2 Stufen)
DC:	R_f = 0.60	(Pentan:Ether = 6:1)
GC:	R_t = 9.1 min	<i>trans</i> -Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)
	R_t = 9.7 min	<i>cis</i> -Isomer (CP-Sil-8; 120-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23}$ = -22.6	(c = 1.11; CHCl ₃)
de:	95.4%	(GC)

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃):

δ = 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 0.82 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.12-1.27 (kB, 12 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.37 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.38-1.55 (kB, 3 H, NCHCHH, NCHCHCH₂), 1.78 (m, 1 H, NCHCHH), 1.97 (m, 1 H, NCHCH), 3.32 (dd, J = 8.3, 5.8 Hz, 1 H, NCHH), 3.46 (dt, J = 7.0, 5.2 Hz, 1 H, NCH), 3.79 (t, J = 8.3 Hz, 1 H, NCHH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 14.2 (2× CH₂CH₃), 2× 22.7, 24.8, 29.3, 29.5, 31.9 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 28.6 (C(CH₃)₃), 34.2 (NCHCHCH₂), 35.0 (NCHCH₂), 35.9 (NCHCH), 52.2 (br, NCH₂), 68.0 (NCH), 79.0 (C(CH₃)₃), 156.6 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film):

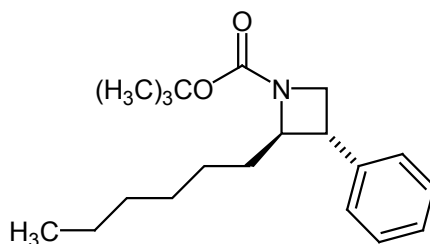
$\tilde{\nu}$ = 2928 (s), 2860 (s), 1704 (s), 1460 (m), 1394 (s), 1367 (s), 1254 (m), 1142 (s), 1069 (w), 903 (w), 876 (w), 769 (m), 731 (m), 655 (m), 622 (m), 509 (m), 464 (m) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 297 (M^+ , 11), 241 (17), 224 (16), 184 (16), 170 (17), 156 (100), 140 (12), 126 (14), 112 (63), 74 (14), 57 (96).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ (297.48)

ber.:	C = 72.68	H = 11.86	N = 4.71
gef.:	C = 72.73	H = 12.05	N = 5.02

(2*R*,3*S*)-tert-Butyl-2-hexyl-3-phenylazetidin-1-carboxylat [(*R,S*)-149b]

Nach AAV-12a werden 101 mg (0.27 mmol) des *N*-Tosylazetidins (*R,S*)-**147e** entschützt. Das so erhaltene freie Azetidin wird in 5 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 33 mg (0.33 mmol) Triethylamin und 71 mg (0.33 mmol) $(\text{Boc})_2\text{O}$ für 20 h gerührt. Man gibt 15 mL gesättigte NaHCO_3 -Lösung hinzu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Nach Trocknung der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 15:1). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	m = 58 mg	(0.18 mmol, 67% der Theorie über 2 Stufen)
DC:	R_f = 0.47	(Pentan:Ether = 6:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -5.0$	(c = 0.42; CHCl_3)
de:	91 %	(^{13}C -NMR)
ee:	96.4%	(HPLC, (S,S)-Whelk, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 50:1)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 3 H, CH₂CH₃), 1.26-1.35 (m, 8 H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.47 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.74 (m, 1 H, NCHCHH), 1.97 (m, 1 H, NCHCHH), 3.29 (dt, J = 8.7, 6.4 Hz, 1 H, NCHCH), 3.87 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 1 H, NCHH), 4.18 (m, 2 H, NCH, NCHH), 7.20-7.37 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

δ = 14.1 (CH₂CH₃), 22.6 (CH₂CH₃), 24.5 (CH₂CH₂CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 29.3 (CH₂(CH₂)₂CH₃), 31.7 (CH₂(CH₂)₃CH₃), 35.4 (NCHCH₂), 40.9 (NCHCH), 53.7 (br, NCH₂), 70.0 (NCH), 79.4 (C(CH₃)₃), 126.9, 127.0, 128.7 (Ar-CH), 142.0 (Ar-C_q), 156.8 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (Film):

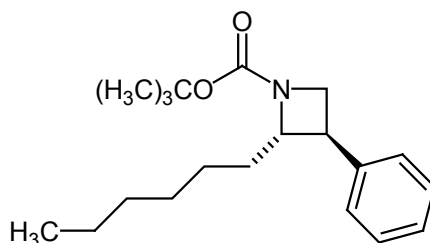
$\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 3030 (m), 2929 (s), 2859 (s), 1948 (w), 1872 (w), 1703 (s), 1604 (w), 1457 (m), 1391 (s), 1253 (m), 1136 (s), 864 (w), 755 (m), 700 (m), 521 (m) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 317 (M⁺, 3), 261 (7), 217 (8), 170 (7), 104 (100), 91 (5), 57 (34).

Elementaranalyse: C₂₀H₃₁NO₂ (317.47)

ber.:	C = 75.67	H = 9.84	N = 4.41
gef.:	C = 75.45	H = 9.92	N = 4.80

(2*S*,3*R*)-tert-Butyl-2-hexyl-3-phenylazetidin-1-carboxylat [(*S*,*R*)-149b]

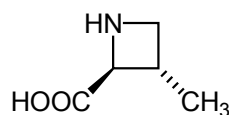
Nach AAV-12a werden 49 mg (0.13 mmol) des *N*-Tosylazetidins (*S*,*R*)-**147e** entschützt. Das so erhaltene freie Azetidin wird in 3 mL trockenem Dichlormethan aufgenommen und mit 16 mg (0.16 mmol) Triethylamin und 35 mg (0.16 mmol) (Boc)₂O für 20 h gerührt. Man gibt 8 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzu und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Nach

Trocknung der vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:Ether = 15:1). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 27 \text{ mg}$	(0.09 mmol, 64% der Theorie über 2 Stufen)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +5.8$	($c = 1.07$; CHCl_3)
de:	91 %	(^{13}C -NMR)
ee:	96.1%	(HPLC, (S,S)-Whelk, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 50:1)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*R,S*)-**149b**.

(2*S*,3*S*)-3-Methylazetidin-2-carbonsäure¹⁵¹ [(*S,S*)-166a]



Nach AAV-11 werden 142 mg (0.47 mmol) des Phenylazetidins (*S,S*)-**162a** oxidiert. Die so erhaltene Azetidincarbonsäure wird dann nach AAV-12b entschützt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	$m = 31 \text{ mg}$	(0.27 mmol, 57% der Theorie über 2 Stufen)
Reinheit:	92%	(NMR)
Schmelzpunkt:	$T = 187\text{-}192 \text{ }^\circ\text{C}$	(Zersetzung)
GC:	$R_t = 6.96 \text{ min}$	(CP-Sil-8; 60-10-300, derivatisiert mit BSTFA)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -4.2$	($c = 0.24$; H_2O)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, D_2O)

$\delta = 1.11$ (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 2.75 (m, 1 H, NCHCH), 3.47 (dd, $J = 8.2, 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 3.75 (dd, $J = 8.8, 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 4.16 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, NCH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, D_2O):

$\delta = 17.0$ (CH_3), 32.3 (NCHCH), 48.4 (NCH_2), 65.0 (NCH), 173.0 (COOH) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 2969 (m), 1624 (s), 1458 (m), 1412 (m), 1385 (m), 1309 (m), 1123 (m), 1020 (m), 639 (m), 538 (m) cm^{-1} .

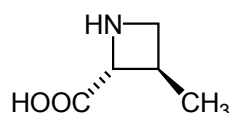
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 116 (MH^+ , 20), 115 (M^+ , 20), 87 (20), 74 (12), 70 (100), 56 (12).

HRMS: ($m/z = \text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2^+$, M^+)

ber.: 115.06333

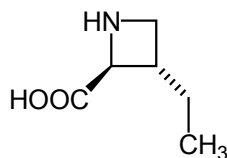
gef.: 115.06343

(2*R*,3*R*)-3-Methylazetidin-2-carbonsäure [(*R,R*)-166a]

Nach AAV-11 werden 302 mg (1.00 mmol) des Phenylazetidins (*R,R*)-**162a** oxidiert. Die so erhaltene Azetidincarbonsäure wird dann nach AAV-12b entschützt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	$m = 67 \text{ mg}$	(0.58 mmol, 58% der Theorie über 2 Stufen)
Reinheit:	92%	(NMR)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +5.8$	($c = 0.24$; H_2O)
de:	$\geq 96\%$	(^{13}C -NMR)

Die übrigen analytischen Daten entsprechen den Daten von (*S,S*)-**166a**.

(2*S*,3*S*)-3-Ethylazetidin-2-carbonsäure¹⁵¹ [(*S,S*)-166b]

Nach AAV-11 werden 281 mg (0.89 mmol) des Phenylazetidins (*S,S*)-**162b** oxidiert. Die so erhaltene Azetidincarbonsäure wird dann nach AAV-12b entschützt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 59 mg	(0.46 mmol, 51% der Theorie über 2 Stufen)
Reinheit:	93%	(NMR)
Schmelzpunkt:	T = 187 °C	(Zersetzung)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -1.8$	(c = 0.23; H ₂ O)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, D₂O)

δ = 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH₃), 1.59 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.41 (m, 1 H, NCHCH), 3.60 (dd, *J* = 7.9, 10.4 Hz, 1 H, NCHH), 3.87 (dd, *J* = 8.9, 10.4 Hz, 1 H, NCHH), 4.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, NCH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, D₂O):

δ = 9.8 (CH₃), 25.9 (CH₂CH₃), 39.0 (NCHCH), 47.8 (NCH₂), 64.3 (NCH), 173.7 (COOH) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 2963 (m), 2874 (m), 1624 (s), 1463 (m), 1406 (m), 1300 (m), 1270 (m), 755 (m), 476 (m) cm⁻¹.

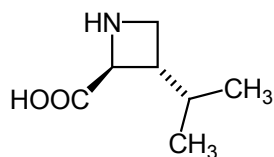
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 129 (M⁺, 12), 114 (6), 101 (16), 100 (15), 84 (100), 82 (7), 74 (17), 70 (6), 69 (6), 68 (7), 56 (23), 55 (22).

HRMS: (*m/z* = C₆H₁₁NO₂⁺, M⁺)

ber.: 129.07898

gef.: 129.07897

(2*S*,3*S*)-3-Isopropylazetidin-2-carbonsäure [(*S,S*)-166c]

Nach AAV-11 werden 503 mg (1.53 mmol) des Phenylazetidins (*S,S*)-**162c** oxidiert. Die so erhaltene Azetidincarbonsäure wird dann nach AAV-12b entschützt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 141 mg	(0.99 mmol, 65% der Theorie über 2 Stufen)
Reinheit:	95%	(NMR)
Schmelzpunkt:	T = 187 °C	(Zersetzung)
GC:	R _t = 6.94 min	(CP-Sil-8; 80-10-300, derivatisiert mit BSTFA)
Drehwert:	[α] _D ²² = -9.4	(c = 0.20; H ₂ O, Lit. ⁵⁸ : [α] _D ²² = -9.5, c = 0.11, H ₂ O)
de:	≥ 96%	(¹³ C-NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, D₂O)

δ = 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H, CH₃), 1.77 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.41 (m, 1 H, NCHCH), 3.64 (dd, *J* = 7.9, 10.6 Hz, 1 H, NCHH), 3.85 (dd, *J* = 8.9, 10.6 Hz, 1 H, NCHH), 4.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H, NCH) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, D₂O):

δ = 17.8, 18.3 (C(CH₃)₂), 31.2 (CH(CH₃)₂), 44.1 (NCHCH), 46.7 (NCH₂), 63.5 (NCH), 173.7 (COOH) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 2959 (m), 2874 (m), 1630 (s), 1469 (m), 1392 (s), 1310 (m), 1242 (m), 759 (m), 706 (w), 668 (w), 639 (w), 610 (w) cm⁻¹.

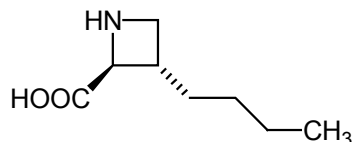
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 143 (M⁺, 9), 128 (6), 115 (7), 113 (4), 106 (4), 100 (19), 98 (100), 87 (6), 82 (11), 74 (7), 69 (15), 55 (30).

HRMS: ($m/z = C_7H_{13}NO_2^+$, M^+)

ber.: 143.09463

gef.: 143.09464

(2*S*,3*S*)-3-Butylazetidin-2-carbonsäure [(*S,S*)-166d]

Nach AAV-11 werden 384 mg (1.12 mmol) des Phenylazetidins (*S,S*)-**162d** oxidiert. Die so erhaltene Azetidincarbonsäure wird dann nach AAV-12b entschützt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: $m = 112 \text{ mg}$ (0.61 mmol, 54% der Theorie über 2 Stufen)**Schmelzpunkt:** $T = 178\text{--}181 \text{ }^\circ\text{C}$ (Zersetzung)**Drehwert:** $[\alpha]_D^{22} = -14.0$ ($c = 0.22$; H_2O)**de:** $\geq 96\%$ (^{13}C -NMR) **^1H -NMR-Spektrum (300 MHz, D_2O)**

$\delta = 0.68$ (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3), 1.10 (m, 4 H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.52 (m, 2 H, $CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2.64 (m, 1 H, NCHCH), 3.52 (dd, $J = 8.2, 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 3.79 (dd, $J = 8.8, 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, NCHH), 4.20 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, NCH) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, D_2O):

$\delta = 12.5$ (CH_3), 21.0, 27.1, 31.9 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$), 36.9 (NCHCH), 47.5 (NCH_2), 64.0 (NCH), 173.1 ($COOH$) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 2957$ (m), 2929 (m), 2854 (m), 1625 (s), 1462 (m), 1402 (m), 1303 (m), 1272 (w), 1127 (w), 1019 (w), 874 (w), 725 (w), 470 (m) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

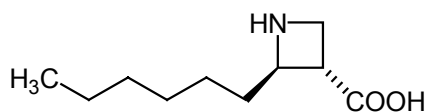
m/z [%] = 158 (MH^+ , 13), 157 (M^+ , 5), 112 (100), 98 (16), 74 (14), 70 (13), 56 (22).

HRMS: ($m/z = C_8H_{15}NO_2^+$, M^+)

ber.: 157.11028

gef.: 157.11032

(2*R*,3*S*)-2-Hexylazetidin-3-carbonsäure [(*R,S*)-168]



Nach AAV-11 werden 164 mg (0.44 mmol) des Phenylazetidins (*R,S*)-**147e** oxidiert. Die so erhaltene Azetidincarbonsäure wird dann nach AAV-12b entschützt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: $m = 51$ mg (0.28 mmol, 64% der Theorie über 2 Stufen)

Schmelzpunkt: $T = 194$ -196 °C (Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = +28.0$ ($c = 0.47$; H_2O)

de: $\geq 96\%$ (^{13}C -NMR)

1H -NMR-Spektrum (400 MHz, D_2O)

$\delta = 0.69$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H, CH_3), 1.08–1.20 (m, 8 H, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.74 (m, 2 H, $NCHCH_2$), 3.14 (dt, $J = 9.1, 8.8$ Hz, 1 H, $NCHCH$), 3.84 (dd, $J = 9.1, 10.4$ Hz, 1 H, $NCHH$), 3.92 (dd, $J = 9.1, 10.4$ Hz, 1 H, $NCHH$), 4.30 (dt, $J = 7.7, 8.8$ Hz, 1 H, NCH) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (75 MHz, D_2O):

$\delta = 12.8$ (CH_3), 21.3, 23.2, 27.2, 30.2, 32.2 ($CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 43.2 ($NCHCH$), 45.0 (NCH_2), 64.0 (NCH), 177.1 ($COOH$) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 2960$ (s), 2927 (s), 2856 (s), 1633 (m), 1567 (s), 1523 (m), 1465 (m), 1389 (s), 1282 (m), 1124 (m), 1031 (w), 839 (m), 775 (w), 720 (m), 664 (m), 525 (m), 496 (m) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

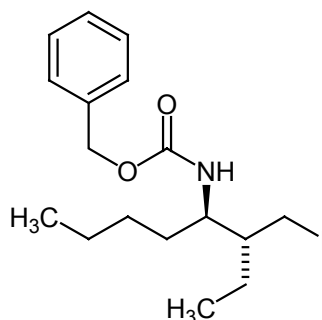
m/z [%] = 186 (MH^+ , 26), 185 (M^+ , 5), 156 (19), 142 (29), 140 (14), 128 (100), 126 (14), 114 (38), 110 (17), 100 (99), 82 (52), 73 (20), 70 (17), 68 (15), 56 (52), 55 (51).

HRMS: ($m/z = C_{10}H_{19}NO_2^+$, M^+)

ber.: 185.14158

gef.: 185.14150

4.4.6 Sonstige Verbindungen

Benzyl-*N*-(3*R*,4*R*)-3-(iodomethyl)octan-4-ylcarbamat [(*R,R*)-118]

Es werden 1.11 g (3.78 mmol) (*R,R*)-**117b** in einem Lösungsmittelgemisch aus 54 ml Ether und 36 ml Acetonitril unter Argon gelöst. Bei 0 °C versetzt man unter Rühren mit 476 mg (7.00 mmol) Imidazol und 1.74 g (6.62 mmol) Triphenylphosphin. Die Reaktionslösung wird nun portionsweise mit 1.68 g (6.62 mmol) elementarem Iod titriert, bis eine leicht gelbliche Färbung bestehen bleibt. Es wird noch 3.5 h bis zum vollständigem Umsatz gerührt. Anschließend verdünnt man mit 40 mL Ether und wäscht mit 5 mL 10%iger wässriger Natriumthiosulfatlösung und 5 mL Natriumchloridlösung. Dann wird über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Pentan:Ether = 10:1→3:1, 0.5 Vol.% Triethylamin) erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute: $m = 564$ mg (1.40 mmol, 37% der Theorie)

Schmelzpunkt: $T = 81$ °C

DC: $R_f = 0.77$ (Pentan:Ether = 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -4.1$ ($c = 1.03$; $CHCl_3$)

de: $\geq 96\%$ (^{13}C -NMR)

 ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.89$ (t, $J = 6.3$ Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CHCH_2CH_3), 1.26 - 1.59 (kB, 9 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 3.24 (m, 2 H, CH_2I), 3.73 (m, 1 H, NCH), 4.69 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, NH), 5.08 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, PhCHHO), 5.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H, PhCHHO), 7.28 - 7.37 (kB, 5H, $\text{CH}_{\text{arom.}}$) ppm.

 ^{13}C -NMR-Spektrum (100 Hz, CDCl_3):

$\delta = 9.1$ (CHCH_2I), 11.0 (CHCH_2CH_3), 14.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.5 , 23.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CHCH_2CH_3), 28.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 44.8 (NCHCH), 53.5 (NCH), 66.6 (PhCH_2), 127.8 , 127.9 , 128.3 (Ar-CH), 136.2 (Ar- C_q), 155.9 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu} = 3353$ (s), 3065 (w), 3036 (w), 2956 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1953 (w), 1877 (w), 1809 (w), 1681 (s), 1525 (s), 1465 (m), 1429 (m), 1339 (m), 1273 (m), 1253 (m), 1222 (m), 1110 (m), 1098 (m), 1062 (m), 1008 (m), 767 (w), 752 (m), 716 (m), 695 (m), 629 (m) cm^{-1} .

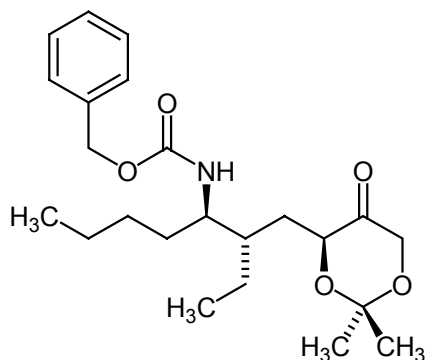
Massenspektrum (CI, Isobutan):

m/z [%] = 404 (MH^+ , 64), 278 (100), 220 (13), 186 (9), 92 (4).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INO}_2$ (403.298)

ber.:	C = 50.63	H = 6.50	N = 3.47
gef.:	C = 50.58	H = 6.47	N = 3.37

Benzyl-*N*-(3*S*,4*R*)-3-(((*S*)-2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxan-4-yl)methyl)octan-4-ylcarbamate [(*S*,*R*,*S*)-121]



Es werden 257 mg (1.06 mmol) des Dioxanon-Hydrazons (*S*)-**91** in 10 mL THF gelöst. Bei -78°C tropft man 0.72 mL *t*-Butyllithium (1.06 mmol, 1.48 M Lösung in Hexan) zu und rührt für 2 h bei dieser Temperatur. Dann werden 1.5 mL (8.57 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriamid zugegeben. Bei -90°C addiert man nun tropfenweise eine Lösung von 204 mg (0.51 mmol) (*R,R*)-**118** in 5 mL THF und rührt über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur. Es werden 4 mL pH-7-Pufferlösung und 40 mL Ether zugegeben und die organische Phase wird fünfmal mit 3 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie (Ether:Pentan = 4:1, 1 Vol.% Triethylamin) gereinigt. Das so erhaltene, noch mit (*S*)-**91** verunreinigte, Alkylierungsprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Die Mischung wird in 10 mL Ether gelöst und mit 1 mL gesättigter wässriger Oxalsäurelösung versetzt. Nach starkem Rühren über 3 h verdünnt man mit 30 mL Ether und wäscht mit 2.5 mL pH-7-Pufferlösung und dann mit 2.5 mL gesättigter Kochsalzlösung. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan:Ether = 5:1) ergibt das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 60 mg	(0.15 mmol, 29% der Theorie über 2 Stufen bzgl. (<i>R,R</i>)- 118)
Schmelzpunkt:	T = 52°C	
DC:	$R_f = 0.22$	(Pentan:Ether = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -57.8$	(c = 0.59; CHCl_3)
de:	64%	(^{13}C -NMR)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.89 (t, J = 6.4 Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 1.15-1.46 (kB, 9 H, CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃, CHCHHCHO), 1.41 (s, 3 H, CCH₃), 1.48 (s, 3 H, CCH₃), 1.55 (m, 1 H, NCHCH), 1.79 (m, 1 H, CHCHHCHO), 3.78 (m, 1 H, NCH), 3.98 (d, J = 17.1 Hz, OCHHC=O), 4.25 (d, J = 17.1 Hz, OCHHC=O), 4.29 (m, 1 H, OCHC=O), 4.61 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, NH), 5.06 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHO), 5.11 (d, J = 12.4 Hz, 1 H, PhCHHO), 7.26-7.36 (kB, 5 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

δ = 11.7 (CHCH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.6, 23.1 (CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃), 23.6 (CCH₃), 23.8 (CCH₃), 27.8 (CHCH₂CHO), 28.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 32.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 40.0 (NCHCH), 52.3 (NCH), 2x 66.4 (PhCH₂O, OCH₂C=O), 73.3 (OCHC=O), 100.8 (C(CH₃)₂), 127.7, 127.8, 128.3 (Ar-CH), 136.5 (Ar-C_q), 156.1 (O(C=O)N), 209.4 (CHC=O) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3347 (s), 2964 (s), 2888 (m), 2585 (m), 1745 (m), 1683 (s), 1534 (m), 1467 (m), 1420 (w), 1380 (m), 1345 (w), 1262 (s), 1227 (m), 1090 (s), 1024 (s), 879 (m), 804 (s), 753 (w), 722 (w), 698 (m), 670 (m), 612 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 347 (M⁺ – (CH₃)₂CO, 2), 329 (7), 238 (6), 220 (31), 176 (65), 154 (7), 91 (100).

Massenspektrum (CI, Isobutan):

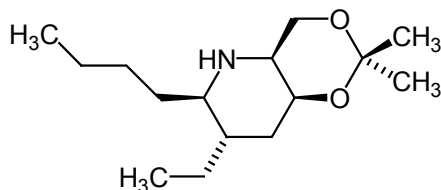
m/z [%] = 406 (MH⁺, 64), 388 (50), 348 (36), 330 (100), 304 (20), 288 (79), 254 (28), 196 (17), 170 (16), 154 (11), 117 (85), 91 (18), 73 (36).

HRMS: (m/z = C₂₀H₂₉NO₄⁺, M⁺ – (CH₃)₂CO)

ber.: 347.20966

gef.: 347.20963

**(1*S*,6*S*,8*R*,9*S*)-8-Butyl-9-ethyl-3,3-dimethyl-2,4-dioxo-7-azabicyclo[4.4.0]decan
[(*S*,*S*,*R*,*S*)-122]**



Es werden 50 mg (0.12 mmol) (*S*,*R*,*S*)-**121** und 40 mg Pd/C in 7 mL Ethanol gegeben und nach AAV-6 für 1.5 h hydriert. Säulenchromatographische Reinigung (EtOAc) ergibt das Produkt als gelbes Öl.

Ausbeute:	m = 20 mg	(65% der Theorie)
DC:	$R_f = 0.26$	(Ethylacetat)
GC:	$R_t = 8.6$ min	Überschußdiastereomer (CP-Sil-8; 100-10-300)
	$R_t = 8.9$ min	Unterschlußdiastereomer (CP-Sil-8; 100-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +33.7$	(c = 0.45; CHCl ₃)
de:	66.1%	(GC)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.86$ (t, $J = 7.6$ Hz, 3 H, CHCH₂CH₃), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.04 - 1.78 (kB, 10 H, CHCH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, NCHCHCH₂CH), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 1.45 (s, 3 H, CCH₃), 1.95 (m, 1 H, CHCH₂CH₃), 2.28 (m, 1 H, NCHCH₂CH₂), 2.49 (m, 1 H, NCHCH₂O), 3.62 - 4.16 (kB, 3 H, CH₂O, CHO) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 Hz, CDCl₃):

$\delta = 10.2$ (CHCH₂CH₃), 14.1 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 18.6 (CCH₃), 23.3 , 24.8 , 27.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃, CHCH₂CH₃), 29.9 (CCH₃), 33.0 (NCHCHCH₂CH), 34.8 (CHCH₂CH₃), 35.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 51.5 (NCHCH₂O), 59.2 (NCHCH₂CH₂), 65.0 (NCHCH₂O), 65.6 (NCHCHO), 98.4 (C(CH₃)₂) ppm.

IR-Spektrum (Film):

$\tilde{\nu} = 3872$ (m), 3834 (w), 3308 (w), 2850 - 2950 (s), 2731 (w), 1824 (w), 1689 (w), 1462 (s), 1379 (s), 1277 (m), 1239 (m), 1198 (m), 1159 (m), 1124 (m), 1088 (s), 1032 (m), 988 (m), 928 (m), 899 (m), 876 (w), 842 (m), 781 (s), 735 (m), 673 (m), 610 (w), 572 (m), 518 (m),

466 (w) cm^{-1} .

Massenspektrum (EI, 70 eV):

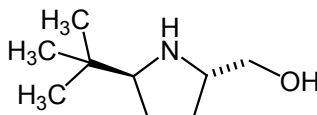
m/z [%] = 255 (M^+ , 11), 240 (28), 198 (100), 180 (17), 140 (70), 126 (9), 112 (33), 110 (20), 85 (19), 83 (35), 69 (14).

HRMS: ($m/z = C_{15}H_{29}NO_2^+$, M^+)

ber.: 255.21983

gef.: 255.21987

((2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butylpyrrolidin-2-yl)methanol [(*S,S*)-187]



Es werden 314 mg (1.48 mmol) des Hydrazons (*S,R*)-**181** in 18 mL THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelöst und tropfenweise mit 3 mL *tert*-Butyllithium (4.5 mmol, 1.48 M in Hexan) versetzt. Man rührt noch für 16 h bei dieser Temperatur und addiert dann 2 mL Wasser. Nach Auftauen auf Raumtemperatur werden noch 10 mL gesättigte NaHCO_3 -Lösung addiert, und die Mischung wird dreimal mit 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das so erhaltene rohe Hydrazin wird einer reduktiven *N,N*-Bindungsspaltung nach AAV-5 unterzogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Dichlormethan:MeOH = 2:1) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	$m = 114\text{ mg}$	(0.73 mmol, 49% der Theorie über 2 Stufen)
DC:	$R_f = 0.19$	(Dichlormethan:MeOH = 1:2)
GC:	$R_t = 5.1\text{ min}$	<i>trans</i> -Isomer (CP-Sil-8; 80-10-300)
	$R_t = 5.4\text{ min}$	<i>cis</i> -Isomer (CP-Sil-8; 80-10-300)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{28} = -6.4$	($c = 1.00$; CHCl_3)
de:	80.6%	(GC)

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3)

δ = 0.89 (s, 9 H, CH₃), 1.39-1.56 (kB, 2 H, (CH₃)₃CCHCHH, OCH₂CHCHH), 1.66 (m, 1 H, (CH₃)₃CCHCHH), 1.77 (m, 1 H, OCH₂CHCHH), 2.92 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, (CH₃)₃CCH), 3.30 (m, 2 H, NCHCHHO), 3.52 (dd, J = 6.7, 12.8 Hz, 1 H, NCHCHHO) ppm.

trans-Isomer:

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 25.8 ((CH₃)₃CCHCH₂), 26.4 (CH₃), 27.8 (OCH₂CHCH₂), 33.0 (C(CH₃)₃), 58.5 (OCH₂CHCH₂), 64.6 (OCH₂), 68.5 (NCHC(CH₃)₃) ppm.

cis-Isomer:

¹³C-NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl₃):

δ = 26.5 (CH₃), 27.5 ((CH₃)₃CCHCH₂), 28.3 (OCH₂CHCH₂), 33.0 (C(CH₃)₃), 60.0 (OCH₂CHCH₂), 64.8 (OCH₂), 67.3 (NCHC(CH₃)₃) ppm.

IR-Spektrum (Film)

$\tilde{\nu}$ = 3340 (br, m), 2957 (s), 2870 (s), 1560 (w), 1473 (m), 1393 (m), 1364 (m), 1260 (w), 1205 (w), 1110 (m), 1060 (m), 966 (w), 896 (w), 826 (w), 757 (w) cm⁻¹.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

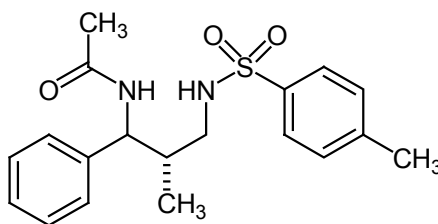
m/z [%] = 156 (M⁺-H, 0.6), 142 (7), 126 (M⁺-CH₂OH, 14), 109 (5), 100 (M⁺-C₄H₉, 100), 82 (12), 55 (19).

HRMS: (m/z = C₈H₁₆NO⁺, M⁺-CH₃)

ber.: 142.12319

gef.: 142.12316

***N*-((2*S*)-2-Methyl-1-phenyl-3-(tosylamino)propyl)acetamid [178]**



In 2 mL Dichlormethan werden 90 mg (0.32 mmol) des Azetidins (*S,S*)-**162a** bei 0 °C unter Argon vorgelegt. Man gibt 12 mg (0.32 mmol) Acetonitril und dann tropfenweise 9 mg (0.06 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ hinzu. Die Lösung wird dann bei Raumtemperatur gerührt, und nach 24 h erneut mit 6 mg (0.16 mmol) Acetonitril und 9 mg (0.06 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ versetzt. Es wird noch für weitere 36 h gerührt. Nach Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und dann säulenchromatographisch (Pentan:Ether = 2:1 → MeOH) gereinigt. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.

Ausbeute:	m = 40 mg	(0.11 mmol, 34% der Theorie)
Schmelzpunkt:	T = 73 °C	
DC:	$R_f = 0.29$	(Dichlormethan:MeOH = 30:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -70.2$	(c = 0.22; CHCl_3)
de:	13%	(^1H - und ^{13}C -NMR)

Überschußdiastereomer:

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.80$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H, CHCH_3), 2.03 (s, 3 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.42 (s, 3 H, CCH_3), 2.54 (m, 1 H, CHCH_3), 3.02 (m, 2 H, CHCH_2N), 4.67 (dd, $J = 9.2, 10.4$ Hz, 1 H, PhCHNH), 5.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, PhCHNH), 6.05 (m, 1 H, CH_2NH), 7.20-7.35 (kB, 7 H, Ar-CH), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 15.3$ (CHCH_3), 21.5 (Ar- C_qCH_3), 23.2 ($\text{O}=\text{CCH}_3$), 38.5 (CHCH_3), 45.6 (NCH_2), 56.5 (NCH), 126.8, 126.9, 127.8, 128.9, 129.4 (Ar-CH), 136.9, 140.0, 142.8 (Ar- C_q), 170.1 ($\text{C}=\text{O}$) ppm.

Unterschlußdiastereomer:

^1H -NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.70$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1.87 (s, 3 H, $\text{O}=\text{CCH}_3$), 2.19 (m, 1 H, CHCH_3), 2.42 (s, 3 H, CCH_3), 2.79 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CHCHHN), 2.81 (t, $J = 8.2$ Hz, 2 H, CHCHHN), 5.20 (dd, $J = 3.8, 9.6$ Hz, 1 H, PhCHNH), 6.05 (m, 1 H, CH_2NH), 6.15 (d, $J = 9.6$ Hz, PhCHNH), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CCH}_{\text{arom.}}$), 7.20-7.35 (kB, 5 H, Ar-CH), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H, $\text{SO}_2\text{CCH}_{\text{arom.}}$) ppm.

^{13}C -NMR-Spektrum (100 MHz, CDCl_3):

δ = 11.9 (CHCH_3), 21.5 ($\text{Ar-C}_q\text{CH}_3$), 23.3 (O=CCH_3), 38.7 (CHCH_3), 45.3 (NCH_2), 52.7 (NCH), 126.1, 126.9, 127.1, 128.4, 129.5 (Ar-CH), 137.5, 139.4, 142.9 (Ar-C_q), 170.6 (C=O) ppm.

IR-Spektrum (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3875 (m), 3841 (m), 3671 (m), 3376 (s), 3291 (s), 2974 (m), 2934 (m), 2872 (m), 1655 (s), 1543 (s), 1452 (m), 1378 (m), 1325 (s), 1159 (s), 1093 (m), 875 (m), 815 (m), 758 (m), 704 (s), 664 (s), 549 (s) cm^{-1} .

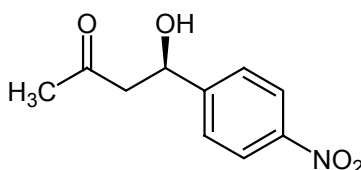
Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z [%] = 360 (M^+ , 11), 317 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 23), 205 (9), 176 (16), 148 (100), 146 (28), 118 (37), 106 (95), 91 (26).

HRMS: ($m/z = \text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$, M^+)

ber.: 360.15076

gef.: 360.15072

(*R*)-4-Hydroxy-4-(4-nitrophenyl)butan-2-on [(*R*)-173];

Es werden 76 mg (0.50 mmol) *p*-Nitrobenzaldehyd, 1 mL Aceton und 0.2 Äq. (0.1 mmol) der katalytisch aktiven Aminosäure ((*R,S*)-**168**, (*S,S*)-**166c**, (*S,S*)-**166d**) in 4 mL DMSO bei Raumtemperatur gerührt, bis ein vollständiger Umsatz erreicht ist (20-70 h, DC-Kontrolle). Man gibt 10 mL gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und extrahiert dreimal mit 50 mL EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Es wird unter vermindertem Druck eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Pentan:EtOAc = 7:3). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute: m = 54-65 mg (0.27-0.31 mmol, 52-62% der Theorie)

DC:	$R_f = 0.30$	(<i>n</i> -Hexan:EtOAc = 1:1)
HPLC:	$R_t = 22.3$ min	(<i>R</i>)- 173 (Daicel AS, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)
	$R_t = 35.9$ min	(<i>S</i>)- 173 (Daicel AS, <i>n</i> -Heptan: <i>i</i> -PrOH = 9:1)
ee:	4-59%	(HPLC)

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.23$ (s, 3 H, CH₃), 2.87 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, CH₂), 3.90 (s, br, 1 H, OH), 5.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H, CHOH), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, CH_{arom.}), 8.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, CH_{arom.}) ppm.

¹³C-NMR-Spektrum (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 30.7$ (CH₃), 51.6 (CH₂), 68.0 (CHOH), 123.8, 126.5 (Ar-CH), 147.3, 150.2 (Ar-C_q), 208.5 (C=O) ppm.

Diese und die übrigen analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.¹³²

5. ABKÜRZUNGS- VERZEICHNIS

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
Bed.	Bedingungen
Bn	Benzyl
Boc	<i>t</i> -Butyloxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
BSTFA	<i>N,O</i> -Bis-(trimethylsilyl)-trifluoracetamid
Bu	Butyl
bzgl.	bezüglich
Cbz	Benzyloxycarbonyl
DC	Dünnschichtchromatographie
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DIAD	Diisopropyl-azodicarboxylat
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
E	Elektrophil
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss

Et	Ethyl
Ether	Diethylether
GC	Gaschromatographie bzw. –chromatogramm
h	Stunde
Hex	Hexyl
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethyl-phosphorsäuretriamid
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösendes Massenspektrum
IR	Infrarotspektroskopie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lsgm.	Lösungsmittel
M	Molar
mmol	Millimol
MOC	Methoxycarbonyl
Ms	Mesyl
MS	Massenspektroskopie
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
Pentan	<i>n</i> -Pentan
PG	Schutzgruppe (protecting group)
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
R	Rest
RAMP	(<i>R</i>)- <i>N</i> -Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
R_f	Retentionsfaktor
R_t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
SAMP	(<i>S</i>)- <i>N</i> -Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin
SMP	(<i>S</i>)-2-(Methoxymethyl)-pyrrolidin
<i>t</i> -	tertiär
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TMS	Tetramethylsilan
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl
ws.	wässrig
X	Abgangsgruppe
Zers.	Zersetzung

6. LITERATUR

- ¹ (a) M. Hesse, *Alkaloide – Fluch oder Segen der Natur?*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000** und dort zitierte Literatur. (b) S. W. Pelletier in *Alkaloids – Chemical and Biological Perspectives*, Hrsg.: S. W. Pelletier, Wiley, New York, **1983**, *1*, 86.
- ² E. Breitmeier, *Alkaloide*, Teubner, Stuttgart, **1997**.
- ³ Einige neuere Übersichten: (a) F.-X. Felpin, J. Lebreton, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693. (b) P. M. Weintraub, J. S. Sabol, J. M. Kane, D. R. Borcharding, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2953. (c) A. Mitchinson, A. Nadin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2862. (d) S. Laschat, T. Dickner, *Synthesis* **2000**, 1781. (e) P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Commun.* **1998**, 633. (f) G. Casiraghi, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677.
- ⁴ P. S. Watson, B. Jiang, B. Scott, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3679.
- ⁵ A. Ladenburg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *18*, 2578.
- ⁶ P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products - A Biosynthetic Approach*, Wiley, Chichester, **2002**.
- ⁷ Ein Beispiel für die Synthese: G. M. Williams, S. D. Roughley, J. E. Davies, A. B. Holmes, J. P. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900.
- ⁸ Übersichten zu Azazuckern: (a) J. Andersch, M. Bols, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3744. (b) N. Asano, R. J. Nash, R. J. Molyneux, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1645. (c) J. C. Depezay in *Carbohydrate Mimics*, Hrsg.: Y. Chapleur, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 309. (d) S. Picasso, *Chimia* **1996**, *50*, 648. (e) B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 340.
- ⁹ S. Inoue, T. Tsuruoka, T. Niida, *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288.
- ¹⁰ D. L. Comins, G. M. Green, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 217.

- ¹¹ J. Kobayashi, K. Naitoh, Y. Doi, K. Deki, M. Ishibashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6941.
- ¹² B. Witkop, C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 192.
- ¹³ S. Kobayashi, M. Ueno, R. Suzuki, H. Ishitani, H.-S. Kim, Y. Wataya, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.
- ¹⁴ Für neuere Synthesen: (a) Y.-J. Yoon, J.-E. Joo, K.-Y. Lee, Y.-H. Kim, C.-Y. Oh, W.-H. Ham, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 739. (b) P. Q. Huang, L.-X. Liu, B.-G. Wie, Y.-P. Ruan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1881. (c) G. Bhaskar, B. V. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 915.
- ¹⁵ (a) G. Ratle, B. C. Das, J. Yassi, Q. Khuong-Huu, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2945. (b) Q. Khuong-Huu, G. Ratle, X. Monseur, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1972**, *81*, 425 und 443. (c) Fr. Pat. FR 1524395, *Chem. Abstr.* **1969**, *71*, 91733w.
- ¹⁶ (a) R. J. Highet, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 471. (b) R. J. Highet, P. F. Highet, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1275.
- ¹⁷ (a) V. S. Bolzani, A. A. L. Gunatilaka, D. G. I. Kingston, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5929. (b) C. Viegas, V. S. Bolzani, M. Furlan, E. J. Barreiro, M. C. M. Young, D. Tomazela, M. N. Eberlin, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 908.
- ¹⁸ P. Dätwyler, R. Ott-Longoni, E. Schöpp, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1959.
- ¹⁹ T. Sato, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3839 und dort zitierte Literatur.
- ²⁰ I. Ojima, E. S. Vidal, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999.
- ²¹ (a) P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361. (b) X. Liang, J. Andersch, M. Bols, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2136.
- ²² I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7078.
- ²³ D. L. Comins, M. J. Sandelier, T. A. Grillo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6829.
- ²⁴ S. Joseph, D. L. Comins, *Current Opinion in Drug Discovery & Development* **2002**, *5*, 870.
- ²⁵ N. Toyooka, Y. Yoshida, Y. Yotsui, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4914.
- ²⁶ A. Fischli, A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 866.
- ²⁷ N. Toyooka, M. Okumura, H. Takahata, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2182.
- ²⁸ S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1109.
- ²⁹ S. P. Chavan, C. Praveen, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 421.
- ³⁰ Für eine Übersicht: H. C. Kolb, M. S. Van Niewenheze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- ³¹ Übersichten zu Synthese, Vorkommen und Verwendung von Azetidinen: (a) F. Couty, G. Evano, D. Prim, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, *1*, 133. (b) J. Parrick, L. K.

- Mehta, *Progress in Heterocyclic Chem.* **1998**, *10*, 70. (c) N. De Kimpe in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Review of the Literature of 1982-1995*, Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven, Elsevier Science Ltd., Oxford, **1996**, 507.
- ³² L. Fowden, *Nature* **1955**, *176*, 347.
- ³³ (a) F. Matsuura, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 265. (b) T. Shioiri, F. Matsuura, Y. Hamada, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2151.
- ³⁴ (a) K. Isono, K. Asahi, S. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7490. (b) S. Hanessian, J. Fu, *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1812.
- ³⁵ T. Akihisa, S. Mafune, M. Ukiya, Y. Kimura, K. Yasukawa, T. Suzuki, H. Tokuda, N. Tanabe, T. Fukuoka, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 479.
- ³⁶ J. Kobayashi, J. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälichli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 1135.
- ³⁷ K. A. Alvi, M. Jaspars, P. Crews, B. Strulovici, E. Oto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2447.
- ³⁸ M. Kitajima, N. Kogure, K. Yamaguchi, H. Takayama, N. Aimi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2075.
- ³⁹ D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 971.
- ⁴⁰ (a) W.-L. Wu, M. A. Caplen, M. S. Domalski, H. Zhang, A. Fawzi, D. A. Burnett, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 3157. (b) D. E. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, D. M. Kurrasch-Orbaugh, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4344. (c) J. Frigola, A. Torrens, J. A. Castrillo, J. Mas, D. Vafio, J. M. Berrocal, C. Calvet, L. Salgado, J. Redondo, S. Garcia-Granda, E. Valenti, J. R. Quintana, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4195.
- ⁴¹ Aktuelle Patente: (a) M. S. Chambers, N. R. Curtis, A. M. MacLeod, R. J. Maxey, H. J. Szekeres, *Int. Pat. WO 047246*, **2005**. (b) D. M. Le Grand, *Int. Pat. WO 026113*, **2005**. (c) R. K. Baker, J. Bao, S. Miao, K. M. Rupprecht, *Int. Pat. WO 000809*, **2005**. (d) A. Johansson, J. Persson, *Int. Pat. WO 110344*, **2004**. (e) B. G. Raju, H. Gao, D. V. Patel, J. Trias, *Int. Pat. WO 007444*, **2004**. (f) D. M. Le Grand, C. McCarthy, C. V. Walker, J. J. Woods, *Int. Pat. WO 077907*, **2003**. (g) T. Tamai, M. Nishikawa, J. Kobayashi, *Int. Pat. WO 040097*, **2003**. (h) T. Inghardt, A. Johansson, A. Svensson, *Int. Pat. WO 044145*, **2002**.
- ⁴² D. Gustafsson, J.-E. Nyström, S. Carlsson, U. Bredberg, U. Eriksson, E. Gyzander, M. Elg, T. Antonsson, K.-J. Hoffmann, A.-L. Ungell, H. Sörensen, S. Nagard, A. Abrahamsson, R. Bylund, *Thrombosis Research* **2001**, *101*, 171.
- ⁴³ (a) M. A. Abreo, N. Lin, D. S. Garvey, D. E. Gunn, A.-M. Hettinger, J. T. Wasicak, P. A.

- Pavlik, Y. C. Martin, D. L. Donnelly-Roberts, D. J. Anderson, J. P. Sullivan, M. Williams, S. P. Arneric, M. W. Holladay, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 817. (b) A. W. Bannon, M. W. Decker, M. W. Holladay, P. Curzon, D. Donnelly-Roberts, P. S. Puttfarcken, R. S. Bitner, A. Diaz, A. H. Dickenson, R. D. Porsolt, M. Williams, S. P. Arneric, *Science* **1998**, *279*, 77. (c) M. W. Holladay, M. W. Decker, in *Advances in Medicinal Chemistry* **2000**, *5*, 85.
- ⁴⁴ T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475.
- ⁴⁵ A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, V. Kaiwar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 859.
- ⁴⁶ M. Shi, J.-K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1673.
- ⁴⁷ W. A. J. Starmans, R. W. A. Walgers, L. Thijs, R. de Gelder, J. M. M. Smits, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4991.
- ⁴⁸ W. A. J. Starmans, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 629.
- ⁴⁹ A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
- ⁵⁰ W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Lattrell, K. H. Scheunemann, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 183.
- ⁵¹ J. W. Clader, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1.
- ⁵² (a) *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Hrsg. G. I. Georg, VCH Publishers, New York, **1992**. (b) A. H. Berks, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 331. (c) S. France, A. Weatherwax, A. E. Taggi, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 592.
- ⁵³ Tetrahedron widmete eine ganze Ausgabe der Synthese von β -Lactamen: *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5553-5742.
- ⁵⁴ Für Übersichten zur Aziridinen: (a) X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701. (b) W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347. (c) D. Tanner, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 625.
- ⁵⁵ A. Di Martino, C. Galli, P. Gargano, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1345.
- ⁵⁶ (a) M. Poch, X. Verdaguer, A. Moyano, M. A. Perica, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6935. (b) J. Barluenga, F. Fernandez-Mari, A. L. Viado, E. Aguilar, B. Olano, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5659. (c) H. Ohno, H. Hamaguchi, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1867. (d) A. Münch, B. Wendt, M. Christmann, *Synlett* **2004**, 2751.
- ⁵⁷ (a) T. Hiraki, Y. Yamagiwa, T. Kamikawa, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4841. (b) H. Takikawa, T. Maeda, M. Seki, H. Koshino, K. Mori, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 97. (c) S. Knapp, Y. Dong, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3813. (d) H. Yoda, T. Uemura, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 977

- ⁵⁸ S. Hanessian, N. Bernstein, R.-Y. Yang, R. Maguire, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1437.
- ⁵⁹ (a) J. Hoshino, J. Hiraoka, Y. Hata, S. Sawada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1995**, 693. (b) A. Marinetti, P. Hubert, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1815. (c) G. Guanti, R. Riva, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 605.
- ⁶⁰ M. Yamashita, I. Ojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6339.
- ⁶¹ J. K. Lynch, M. W. Holladay, K. B. Ryther, H. Bai, C.-N. Hsiao, H. E. Morton, D. A. Dickman, W. Arnold, S. A. King, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2791.
- ⁶² C. Agami, F. Couty, G. Evano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 297.
- ⁶³ (a) F. Couty, D. Prim, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2619. (b) A. Carlin-Sinclair, F. Couty, N. Rabasso, *Synlett* **2003**, 726. (c) F. Couty, G. Evano, N. Rabasso, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2407. (d) F. Couty, G. Evano, D. Prim, J. Marrot, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3893.
- ⁶⁴ C. Agami, F. Couty, N. Rabasso, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4633.
- ⁶⁵ M. P. Moyer, P. L. Feldman, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5223.
- ⁶⁶ J. Podlech, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1238.
- ⁶⁷ S. Hanessian, J. Fu, *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1812.
- ⁶⁸ Y. Dejaegher, N. M. Kuz'menok, A. M. Zvonok, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 29.
- ⁶⁹ P. Wessig, J. Schwartz, *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1803.
- ⁷⁰ (a) F. P. J. T. Rutjes, K. C. M. F. Tjen, L. B. Wolf, W. F. J. Karstens, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, *Org. Lett.* **1999**, 1, 717. (b) M. Anzai, A. Toda, H. Ohno, Y. Takemoto, N. Fujii, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7393. (c) H. Ohno, M. Anzai, A. Toda, S. Ohishi, N. Fujii, T. Tanaka, Y. Takemoto, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4904.
- ⁷¹ Für Beispiele: (a) F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chemie* **2004**, 116, 2910; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2850. (b) A. Cordova, *Acc. Chem Res.* **2004**, 37, 102. (c) S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5640. (d) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827. (e) S. Kobayashi, K. Kusakabe, H. Ishitani, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1225.
- ⁷² Für Beispiele: (a) P. Zhou, B.-C. Chen, F. A. Davis, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003. (b) D. L. Comins, S. P. Joseph, R. R. Goehring, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4719. (c) A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1992**, 48, 2589.
- ⁷³ Für eine Übersicht: A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2000**, 58, 2253.

- ⁷⁴ D. Enders, M. Boudou, J. Gries, in *New Methods for the Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*, Hrsg.: J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, Research Signpost, Trivandrum, India, **2005**, 1-31.
- ⁷⁵ (a) D. Enders, U. Jegelka, *Synlett* **1992**, 999. (b) U. Jegelka, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1992**.
- ⁷⁶ (a) D. Enders, J. H. Kirchhoff, *Synthesis* **2000**, 2099. (b) J. H. Kirchhoff, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2001**.
- ⁷⁷ D. Enders, B. Nolte, J. Runsink, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 587.
- ⁷⁸ (a) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933. (b) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 173, 183.
- ⁷⁹ D. Enders, M. Voith, S. J. Inze, *Synthesis* **2002**, 1775.
- ⁸⁰ Jörg Gries, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen, **2002**.
- ⁸¹ Siehe auch dort zitierte Literatur: (a) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624. (b) M. Calmes, F. Escale, J. Martinez, *Synthesis* **2001**, 1302. (c) M. Kossenjans, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3409. (d) C. Lutz, V. Lutz, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, 6385. (e) J. Barluenga, E. Aguilar, S. Fustero, B. Olano, A. L. Viado, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1219. (f) T. Kochi, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11276. (g) K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863. (h) H.-J. Gais, R. Loo, D. Roder, P. Das, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1500.
- ⁸² S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- ⁸³ D. Enders, M. Moser, G. Geibel, M. C. Laufer, *Synthesis* **2004**, 2040.
- ⁸⁴ (a) K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Hirayama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7422. (b) K. Maruoka, A. B. Concepcion, N. Murase, M. Oishi, N. Hirayama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3943. (c) R. Kuwano, H. Miyazaki, Y. Ito, *Chem. Comm.* **1998**, 71. (d) N. Ozasa, M. Wadamoto, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Synlett* **2003**, 2219. (e) M. Suzuki, M. Kambe, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2831.
- ⁸⁵ (a) B. Lipshutz, J. J. Pegram, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3343. (b) L. A. Paquette, C. S. Ra, T. W. Silvestri, *Tetrahedron* **1988**, 3099. (c) D. Crich, L. B. L. Lim *Synlett* **1990**, 117.
- ⁸⁶ T. Benneche, L.-L. Gundersen, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1988**, 384.
- ⁸⁷ (a) U. Jegelka, D. Enders, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2453. (b) D. Enders, O. F. Prokopenko, *Liebigs Ann.* **1995**, 1185. (c) D. Enders, T. Hundertmark, *Eur. J. Org.*

- Chem.* **1999**, 751. (d) A. Job, R. Nagelsdiek, D. Enders, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 524. (e) J. C. Shattuck, C. M. Shreve, S.E. Solomon, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3021.
- ⁸⁸ M. Nakano, S. Atsuumi, Y. Koike, S. Tanaka, H. Funabashi, J. Hashimoto, M. Ohkubo, H. Morishima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2224.
- ⁸⁹ (a) D. Enders, G. Bachstädter, *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1580; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 25, 139. (b) D. Enders, A. Moll, A. Schaadt, G. Raabe, J. Runsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2923.
- ⁹⁰ D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895.
- ⁹¹ R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.
- ⁹² T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4763.
- ⁹³ (a) S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2224. (b) S. E. Denmark, J. P. Edwards, O. Nicaise, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 569.
- ⁹⁴ D. Enders, A. Moll, A. Schaadt, G. Raabe, J. Runsink, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3923.
- ⁹⁵ D. Enders, R. Lochtmann, M. Meiers, S. Müller, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 1182.
- ⁹⁶ R. Fernandez, A. Ferrete, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, A. Monge, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3015; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2893.
- ⁹⁷ J. A. Marshall, D. G. Cleary, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 858.
- ⁹⁸ D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1330; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 1304.
- ⁹⁹ D. Enders, L. Wortmann, R. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 157.
- ¹⁰⁰ (a) K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1661. (b) L. Overman, C. Fukaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 102, 1454.
- ¹⁰¹ R. Polt, L. Szabo, J. Treiberg, Y. Li, V. J. Hruby, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10249.
- ¹⁰² K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* **1983**, 2, 1694.
- ¹⁰³ (a) I. Fleming, R. Henning, H. Plaut, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 29. (b) I. Fleming, R. Henning, D. C. Parker, H. E. Plaut, P. E. J. Sanderson, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1995**, 317.
- ¹⁰⁴ J. E. Baldwin, R. M. Adlington, A. S. Elend, M. L. Smith, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11581.
- ¹⁰⁵ (a) D. Enders, J. Tiebes, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 173. (b) D. Enders, C. Thiebes, *J. Indian Chem. Soc.* **1999**, 76, 561.
- ¹⁰⁶ O. Mitsunobu, M. Wada, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 679.
- ¹⁰⁷ (a) D. A. Alonso, P. G. Andersson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9455. (b) S. Ji, L. B. Gortler, A. Waring, A. Battisti, S. Bank, W. D. Closson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5311. (c) C. H. Heathcock, T. A. Blumenkopf, K. M. Smith, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1548.

- ¹⁰⁸ (a) D. I. Weisblat, B. J. Megerlein, D. R. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3630. (b) H. R. Snyder, R. E. Heckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2006. (c) R. S. Compagnone, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1713.
- ¹⁰⁹ H. Knowles, A. F. Parsons, R. M. Pettifer, *Synlett* **1997**, 271.
- ¹¹⁰ B. Nyasse, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Chem. Commun.* **1997**, 1017.
- ¹¹¹ T. Hamada, A. Nishida, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 140.
- ¹¹² (a) Z.-S. Kim, *unveröffentlichte Ergebnisse*, RWTH Aachen. (b) D. Enders, J. Gries, Z.-S. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4471.
- ¹¹³ Z. Sajjadi, W. D. Lubell, *J. Peptide Res.* **2005**, 65, 298.
- ¹¹⁴ (a) A. C. B. Burtoloso, C. R. D. Correia, *Synlett* **2005**, 1559. (b) J. Jiang, H. Shah, R. J. DeVita, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4101. (c) N. Kawahata, M. Weisberg, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4362. (d) A. P. Kozikowski, Y. Liao, W. Tückmantel, S. Wang, S. Pshenichkin, A. Surin, C. Thomsen, J. T. Wroblewski, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2559. (e) J. Hoshino, J. Hiraoka, Y. Hata, S. Sawada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 693.
- ¹¹⁵ A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27.
- ¹¹⁶ (a) K. Harada, *Nature (London)* **1963**, 200, 1201. (b) R. O. Duhrthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539. (c) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795.
- ¹¹⁷ D. Enders, M. Moser, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8479.
- ¹¹⁸ (a) J. Y. Choi, Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7795, (b) J.-M. Gomez, L. Gil, C. Ferroud, A. Gateau-Olesker, M.-T. Martin, C. Marazano, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4898.
- ¹¹⁹ (a) A. S. Demir, Ö. Sesenoglu, D. Ülkü, C. Arici, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 91.
- ¹²⁰ (a) D. C. Ayres, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, 440. (b) L. N. Mander, C. M. Williams, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1105.
- ¹²¹ (a) D. Enders, G. Del Signore, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 747. (b) G. Del Signore, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2003**. (c) M. Moser, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2004**.
- ¹²² K. Fuji, K. Ichikawa, M. Node, E. Fujita, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1661.
- ¹²³ U. Eichelberger, I. Neundorf, L. Hennig, M. Findeisen, S. Giesa, D. Müller, P. Welzel, *Tetrahedron* **2002**, 58, 545.
- ¹²⁴ T. Hundertmark, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1999**.
- ¹²⁵ K. Ishihara, H. Nakamura, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7720.
- ¹²⁶ P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- ¹²⁷ M. T. Nunez, V. S. Martin, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1928.

- ¹²⁸ Synthesen und analytische Daten von **167**: (a) H.S. Lee, J. D. Park, D. H. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 467. (b) D. Saylik, E. M. Campi, A. C. Donohue, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 657. (c) G. Nagula, V. J. Huber, C. Lum, B. A. Goodman, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3527. (d) E. Juaristi, D. Quintana, M. Balderas, E. Garcia-Perez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2233. (e) E. Juaristi, D. Quintana, B. Lamatsch, D. Seebach, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2553.
- ¹²⁹ M. C. Kozlowski, Z. Xu, A. G. Santos, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4537.
- ¹³⁰ (a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. (b) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (c) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (d) *Asymmetric Organocatalysis*, Hrsg.: A. Berkessel, H. Gröger, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (e) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1235; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1210. (f) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, im Druck. (g) C. Grondal, D. Enders, *Tetrahedron* **2005**, *61*, im Druck.
- ¹³¹ (a) G. Storck, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovics, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207. (b) P.W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975.
- ¹³² (a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260. (c) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84.
- ¹³³ (a) K. Fugami, K. Miura, Y. Morizawa, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3089. (b) I. Ojima, M. Zhao, T. Yamato, K. Nakahashi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263. (c) R. H. Higgins, W. j. Faircloth, R. G. Baughman, Q. L. Eaton, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2172. (d) A. Nabeya, T. Endo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5686. (e) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, N. R. Salgado, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9596. (f) F. Couty, F. Durrat, D. Prim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5209. (g) B. Krawieka, A. Jeziorna, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4381. (h) F. Couty, F. Durrat, G. Evano, *Synlett* **2005**, 1666.
- ¹³⁴ I. Ungureanu, P. Klotz, A. Schoenfelder, A. Mann, *Chem. Comm.* **2001**, 958.
- ¹³⁵ J. J. Ritter, P. P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4045.
- ¹³⁶ B. A. B. Prasad, A. Bisai, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4829.
- ¹³⁷ J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734.
- ¹³⁸ D. S. Kemp, T. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2377.
- ¹³⁹ (a) R. D. Smith, N. R. Thomas, *Synlett* **2000**, 193. (b) Y. Le Merrer, L. Poitout, J.-C. Depezay, I. Dosbaa, S. Geoffroy, M.-J. Foglietti, *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519. (c) C. Mukai, Y. Sugimoto, K. Miyazawa, S. Yamaguchi, M. Hanaoka, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*,

- 6281.
- ¹⁴⁰ J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295.
- ¹⁴¹ C. H. Behrens, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, F. J. Walker, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5687.
- ¹⁴² R. D. Evans, J. W. Magee, H. Schauble, *Synthesis* **1988**, 862.
- ¹⁴³ B. Nolte, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2002**.
- ¹⁴⁴ D. Enders, C. Leriverend, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2787.
- ¹⁴⁵ (a) D. Enders, C. Thiebes, *Synlett* **2000**, 1745. (b) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573.
- ¹⁴⁶ J. Royer, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1515.
- ¹⁴⁷ R. P. Polniaszek, S. E. Belmont, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4868.
- ¹⁴⁸ A. G. M. Barrett, P. Dozzo, A. J. P. White, D. J. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7303.
- ¹⁴⁹ W. C. Still, M. Kalm, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹⁵⁰ D. S. Connor, G. W. Klein, G. N. Taylor, *Org. Synth.* **1972**, *52*, 16.
- ¹⁵¹ Für eine Synthese einer Mischung beider Diastereomere siehe: B. R. J. Devlin, *Eur. Pat. Appl.* EP 0029265, **1981**.

LEBENS LAUF

Jörg Gries

geboren am 8. Mai 1976 in Mönchengladbach

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

SCHULAU SBILDUNG

1982 - 1986	Kath. Grundschule Uedding, Mönchengladbach
1986 - 1995	Städtisches Gymnasium Neuwerk, Mönchengladbach
06/95	Abitur

ZIVILD IENST

07/95- 07/96	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz, Kreisverband Mönchengladbach e.V.
---------------------	---

HOCHSCHULAU SBILDUNG

09/96 - 05/02	Diplomstudiengang Chemie an der RWTH Aachen.
09/98	Vordiplom
01/00 - 04/00	Auslandsstudium an der University of York, UK
11/01 - 05/02	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. Dieter Enders, Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen, Titel der Arbeit: „Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von 2,5,6-substituierten Piperidin-3-olen“
05/02	Diplom
06/02 - 10/05	Promotion unter Anleitung von Prof. Dr. Dieter Enders, Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen, Titel der Dissertation: „1,3-Aminoalkohole als Bausteine in der asymmetrischen Synthese von Azetidinen, Azetidincarbonsäuren und Piperidin-3-olen“