Asymmetrische Synthese von 1,3-Aminoalkoholen und deren Anwendung zur Synthese von Azetidinen und 1-Azabicyclen

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
Zin Sig Kim
aus Youngdeok /Korea Rep.

Berichter: Universitätsprofessor Dr. Dieter Enders
Universitätsprofessor Dr. Markus Albrecht

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

AACHENER BEITRÄGE ZUR CHEMIE

(Aachener Beiträge zur Chemie ; Bd. 71)
Zugl.: Aachen, Techn. Hochsch., Diss., 2006

Zin Sig Kim
Asymmetrische Synthese von 1,3-Aminoalkoholen und deren Anwendung zur Synthese von Azetidinen und 1-Azabicyclen

ISBN: 3-86130-553-4
1. Auflage 2007

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek
Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung ist ohne die Zustimmung des Herausgebers außerhalb der engen Grenzen des Urhebergesetzes unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vertrieb:

1. Auflage 2007
© Verlagsgruppe Mainz GmbH Aachen
Süsterfeldstr. 83, 52072 Aachen
Tel. 0241/87 34 34
Fax 0241/875577
www.Verlag-Mainz.de

Herstellung:

Druck und Verlagshaus Mainz GmbH Aachen
Süsterfeldstraße 83
52072 Aachen
Tel. 0241/873434
Fax 0241/875577
www.DruckereiMainz.de
www.Druckservice-Aachen.de

Satz: nach Druckvorlage des Autors
Umschlaggestaltung: Druckerei Mainz

printed in Germany
D 82 (Diss. RWTH Aachen)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Oktober 2002 bis zum Oktober 2005 unter Leitung von Herrn *Prof. Dr. Dieter Enders* am Lehrstuhl I für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

„*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.

Herrn *Prof. Dr. D. Enders* danke ich herzlich für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen und sein stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit.
Herrn *Prof. Dr. Markus Albrecht* danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Alle Menschen streben von Natur nach Wissen.

Aristoteles, Metaphysik.

meiner Frau Woosil Oh

und meinem Sohn Hangil Kim

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 1

1.1 Asymmetrische Synthese 1

1.2 Asymmetrische Synthesen mit der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode 2

1.3 Pyrrolizidin- und Indolizidin-Alkaloide 5

1.4 Azetidine und 1-Azabicycloalkane 8

1.5 Aufgabenstellung 24

2. HAUPTTEIL 25

2.1 Das Konzept 25

2.2 Darstellung der Ausgangssubstanzen 28

2.3 Darstellung der Hydrazine und 1,3-Aminoalkohole 35

2.4 Synthese der geschützten Azetidine 52

2.5 Versuche zur Synthese von 1-Azabicycloalkanen 60

3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK 63

3.1 Zusammenfassung 63

3.2 Ausblick 70

4. EXPERIMENTELLER TEIL 75

4.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten 76

4.2 Anmerkungen zur Analytik 79

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV) 82

4.3.1 Darstellung der Aldehyd-SAMP-Hydrazone (AAV1) 82

4.3.2 Darstellung der mono-TBS-geschützten 1,ω-Alkandiole (AAV2) 82

4.3.3 Darstellung der Alkaniodide aus mono-geschützten 1,ω-Alkandiolen (AAV3) 82

4.3.4 Darstellung der Aldehyde aus mono-TBS-geschutzten 1,ω-Alkandiolen (AAV4) 83

4.3.5 Darstellung der Organolithium-Reagenzien aus Alkyliodiden durch Halogen-Metall-Austausch (AAV5) 83

4.3.6 Darstellung der Organocer-Reagenzien aus Organolithiumverbindungen (AAV6) 83

4.3.7 Stereoselektive 1,2-Addition an SAMP/RAMP-Hydrazone (AAV7) 84

4.3.8 Reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung der Hydrazine mit dem BH_3-THF-Komplex und Umsetzung des Rohproduktes zu geschützten Aminen (AAV8) 84

4.3.9 Hydrogenolytische Entfernung der *O*-Benzyl-Schutzgruppen (AAV9) 85

4.3.10 Ringschlußreaktion der *N*-tosylierten Aminoalkohole zu Azetidinen unter Mitsunobu-Bedingungen (AAV10) 86

4.3.11 Entfernung der *O*-Silyl-Schutzgruppen (AAV11) 86

4.4 Einzelbeschreibung der Versuche und analytische Daten 87

4.4.1 Darstellung der Hydrazone und Nucleophile 87

4.4.2 Darstellung der Hydrazine und geschützten Aminoalkohole 109

4.4.3 Synthese der geschützten Azetidine 149

4.4.4 Zur Synthese von 1-Azabicyclo[m,2,0]alkanen 175

5. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 179

6. LITERATURVERZEICHNIS 181

1. Einleitung

1.1 Asymmetrische Synthese

Nach der ersten stereoselektiven Synthese von *E. Fischer*[1] und Arbeiten von *W. Marckwald*[2] wurde im letzten Jahrhundert bekannt, dass sich Enantiomere in ihren physiologischen Eigenschaften drastisch unterscheiden können. Einige Beispiele dafür sind:

- Die unterschiedliche Geruchswahrnehmung von Limonen, das in Zitrusfrüchten vorkommt.[3] Während (*S*)-Limonen ((*S*)-**1**) (*S* von lat. *sinister* = links) nach Zitrone riecht, riecht (*R*)-Limonen ((*R*)-**1**) (*R* von lat. *rectus* = rechts) nach Orangen.
- Ein Abbauprodukt des Penicillins, (*S*)-Penicillamin ((*S*)-**2**), als Medikament unter dem Handelsnamen Trolovol® bekannt, wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Das Enantiomer (*R*)-Penicillamin ((*R*)-**2**) besitzt dagegen toxische Wirkung (**Abb. 1**).[4]

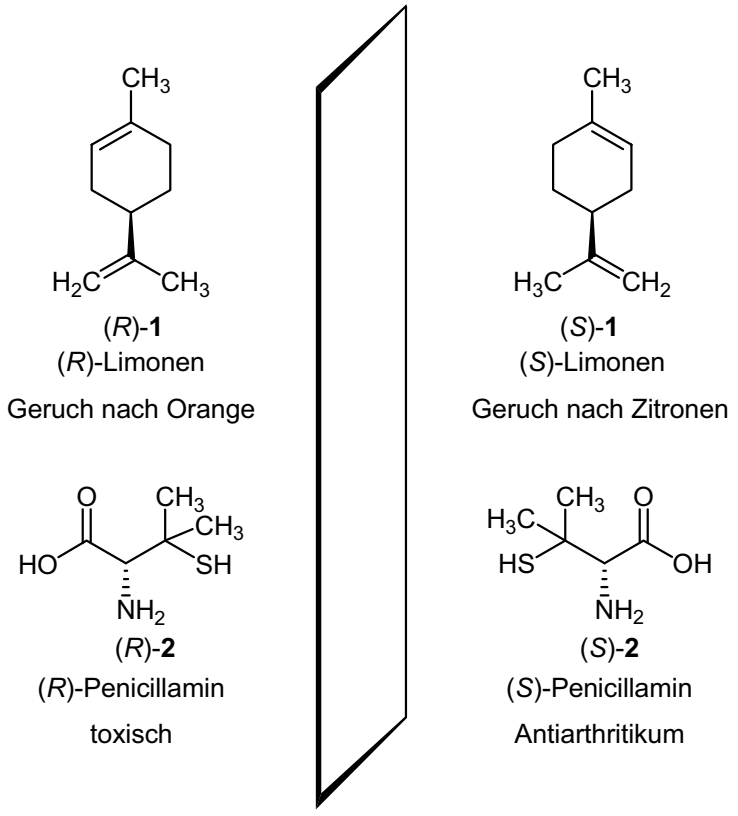


Abb. 1: (*R*)- und (*S*)-Limonen (**1**) und (*R*)- und (*S*)-Penicillamin (**2**).

Aufgrund dieser unterschiedlichen Eigenschaften ist die asymmetrische Synthese von großer Bedeutung. Alle Stereoisomere chiraler Wirkstoffe wie Pharmaka, Insektizide oder Pestizide

müssen gezielt hergestellt werden, damit man ihre biologische Aktivität testen kann. Bevor sie auf den Markt gebracht werden dürfen, muss sichergestellt sein, dass sie den hohen Anforderungen der Zulassungsbehörden genügen.

Unter asymmetrischer Synthese versteht man heutzutage nach Definition von *J. D. Morrison* und *H. S. Mosher*[5] aber auch von *D. Enders* und *R. W. Hoffmann*[3] solche Reaktionen, bei denen eine prochirale Gruppierung innerhalb eines Moleküls in eine chirale Gruppierung überführt wird, wobei die stereoisomeren Produkte (Enantiomere oder Diastereomere) in unterschiedlichen Mengen entstehen. Voraussetzung für das bevorzugte Entstehen eines Stereoisomers ist eine von außen in das prochirale Molekül eingebrachte Chiralitätsinformation, die diastereotope Übergangszustände unterschiedlicher Energieniveaus bewirkt.[6]

Erfolgreiche asymmetrische Synthesen beruhen meist auf einer der folgenden Strategien:[7]

Zum einen kann man chirale Katalysatoren oder Enzyme in katalytischen Mengen einsetzen. Die andere Möglichkeit besteht in der Verwendung von chiralen Hilfsverbindungen (Auxiliare) in stöchiometrischen Mengen, die an das Substrat kovalent gebunden sind.

Um einen Erfolg in einer asymmetrischen Synthese zu erzielen, müssen während des Reaktionsdurchlaufes diastereomorphe Übergangszustände mit unterschiedlichen Energien entstehen. Diese unterschiedlichen Energien bestimmen, welches Enantiomer bevorzugt im Überschuss gebildet wird. Je größer dieser Unterschied desto mehr Überschuss eines Enantiomers wird gebildet. Die unterschiedlichen Energien in den Übergangszuständen können durch chirale Solvenzien, chiral modifizierte Reagenzien, Auxiliare, Enzyme oder chirale Katalysatoren erzeugt werden.

1.2 Asymmetrische Synthesen mit der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode

Die chiralen Auxiliare (*S*)-(–)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin (SAMP, (*S*)-**4**) und sein Enantiomer RAMP ((*R*)-**4**) haben sich in zahlreichen Synthesen von Naturstoffen und enantiomerenangereicherten Bausteinen bewährt. Vielfältige Anwendungen von SAMP- bzw. RAMP-Hydrazonen im Bereich der asymmetrischen Synthese wurden entwickelt. Ein Übersichtsartikel gibt dazu ausführlich Auskunft.[8]

Die Herstellung von SAMP bzw. von seinem Enantiomer RAMP erfolgt über eine sechsstufige Reaktionsfolge ausgehend von (*S*)- bzw. (*R*)-Prolin (**5**) (**Abb. 2**).[3, 9]

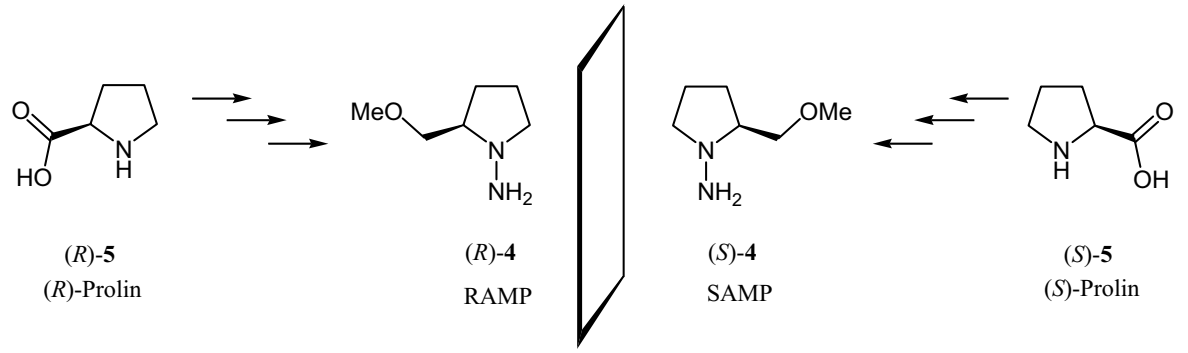


Abb. 2: Darstellung des SAMP bzw. RAMP (**4**) aus (*S*)- bzw. (*R*)-Prolin (**5**).

Aldehyde und Ketone können mit SAMP ((*S*)-**4**) oder RAMP ((*R*)-**4**) in die entsprechenden chiralen SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone überführt werden, die in der asymmetrischen Synthese eingesetzt werden können.

Die asymmetrischen Synthesen mit SAMP und RAMP lassen sich in verschiedene Gruppen einordnen. Eine Gruppe umfasst die Reaktionen, bei denen man in α-Position der SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone deprotoniert und anschließend mit verschiedenen Elektrophilen abfängt (**α-Alkylierung**). Nach oxidativer Hydrazonspaltung erhält man α-substituierte Carbonylverbindungen oder alternativ nach Reduktion des Hydrazons zum Hydrazin und anschließender *N*-*N*-Bindungsspaltung α-substituierte Amine. Der elektrophile Angriff erfolgt meist hoch diastereoselektiv. Als Elektrophile sind z.B. Alkylhalogenide, [10] α,β-ungesättigte Ester, [11] Aldehyde, [12] Silylchloride,[13] Disulfide,[14] Sulfonyloxaziridine,[15] Chlorphosphine[16] und Aziridine[17] einsetzbar (**Abb. 3**).

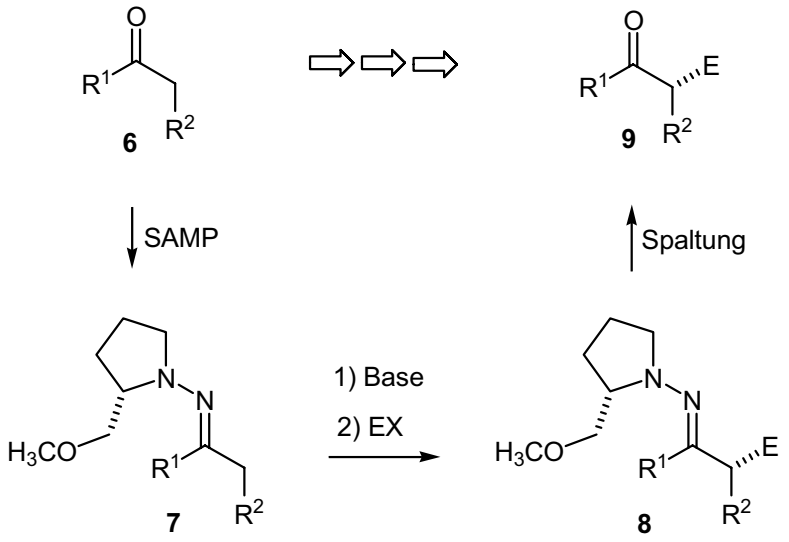


Abb. 3: α-Alkylierung von SAMP-Hydrazonen (**7**).

Eine weitere Gruppe umfasst die nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung von SAMP- bzw. RAMP-Hydrazonen mit anschließender reduktiver *N*-*N*-Bindungsspaltung (**1,2-Addition**). Während auf Ketonhydrazone nur das Hydridion übertragbar ist, lassen sich an Aldehydhydrazone eine Vielzahl von Kohlenstoffnucleophilen addieren. Dabei können sowohl das Nucleophil als auch das Hydrazon verschiedene funktionelle Gruppen enthalten.[18] An die *C*=*N*-Doppelbindung von aus Aldehyden **10** gebildeten SAMP-Hydrazonen **11** gelingt die 1,2-Addition mit den entsprechenden Nucleophilen hoch stereoselektiv. Durch anschließende reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung erhält man epimerisierungsfrei die primären Amine **13** mit hohen Diastereo- bzw. Enantioselektivitäten (**Abb. 4**). Diese Methode ist eine der effektivsten zur Herstellung von enantiomerenreinen primären Aminen.

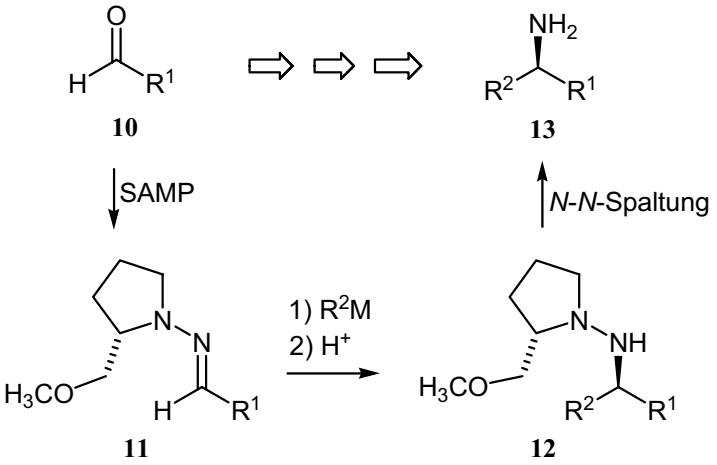


Abb. 4: Nucleophile 1,2-Addition an *C*=*N*-Doppelbindung von SAMP-Hydrazonen (**11**).

Es ist auch möglich, das metallierte *N*-Atom nach nucleophiler Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung direkt mit Chlorameisensäuremethylester (MocCl) abzufangen und anschließend die *N*-*N*-Bindung mit Lithium in flüssigem Ammoniak oder mit BH_3·THF reduktiv zu spalten. Dadurch wird das Entstehen der schwerhandhabbaren freien Amine vermieden. (**Abb. 5**).[18,19] Als Nucleophile kommen Organolithium-, Organocer-, Organoytterbium-Verbindungen und *Grignard*-Reagenzien in Frage.

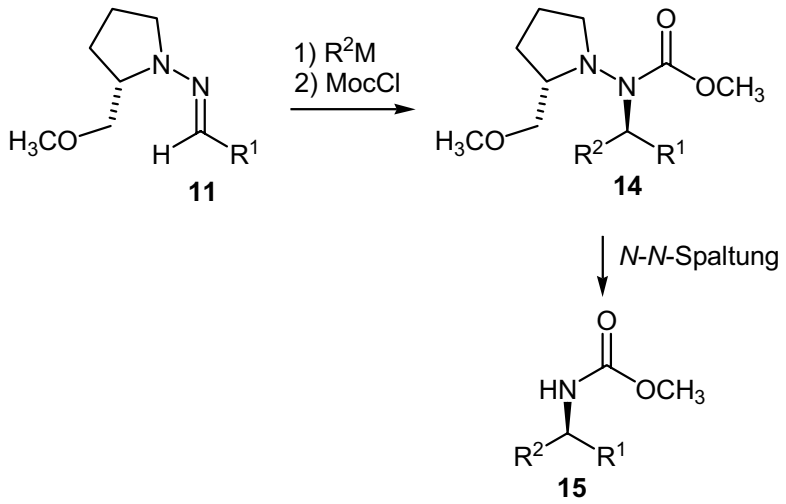


Abb. 5: Nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung von SAMP-Hydrazonen **11** zu Carbamaten **15**.

1.3 Pyrrolizidin- und Indolizidin-Alkaloide

Nach Definition von *Hesse*[20] sind Alkaloide „stickstoffhaltige Verbindungen natürlichen Ursprungs mit mehr oder weniger ausgeprägtem basischem Charakter“. Damit gehören reine Aminosäuren, Peptide, Nucleinsäuren und synthetische organische Stickstoffbasen (z. B. Anilin) nicht zu den Alkaloiden. Mehr als 10000 stickstoffhaltige Naturstoffe aus natürlichen Ursprüngen bezeichnet man als Alkaloide. Die Alkaloide wirken meistens schon in geringen Mengen auf den menschlichen Organismus. Die Wirkung kann beruhigend, anregend, gefäßverengend, gefäßerweiternd, analgetisch oder psychoaktiv (halluzinogen, euphorisierend) sein. Viele Alkaloide werden in medizinischer Anwendung als Wirkstoff benutzt. Auf Grund ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus sind sie häufig Ziel in den modernen organischen Synthesen.

Man bezeichnet bicyclische *N*-Heterocyclen mit einem gemeinsamen Stickstoffatom ohne weitere Heteroatome im Ring als 1-Azabicyclo[m,n,0]alkane, wobei m und n die Anzahl der Kohlenstoffatome im jeweiligen Ring bezeichnen ($m \geq n > 0$). Zu dieser Gruppe gehören unter anderen die Pyrrolizidine, die Indolizidine, und die Chinolizidine und deren Derivate. In der Natur kommen viele Verbindungen mit solchen Struktureinheiten vor, die jeweils als Pyrrolizidin([3,3,0])-, Indolizidin([4,3,0])- und Chinolizidin([4,4,0])-Alkaloide eingeordnet werden können. Aus der Pflanzen- und Tierwelt sind bis heute über tausend Struktur-Typen bekannt und davon gehören über 560 zu den Pyrrolizidin-, über 170 zu den Indolizidin- und

über 570 Struktur-Typen zu den Chinolizidin-Alkaloiden. Viele Vertreter in dieser Alkaloide zeichnen sich durch erhebliche hepatotoxische, carcinogene und mutagene, aber auch cytostatische Eigenschaften aus. In **Abb. 6** sind einige Beispiele von Pyrrolizidin-, Indolizidin- und Chinolizidin-Alkaloiden dargestellt.[21]

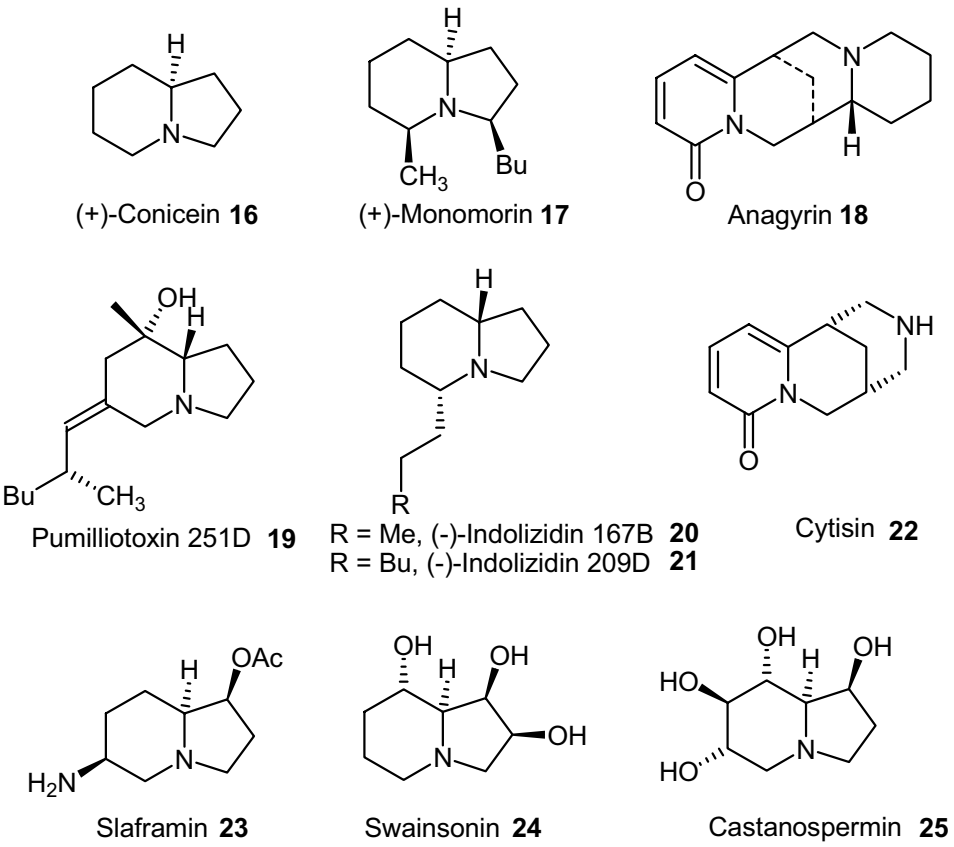


Abb. 6: Einige bekannte Beispiele von Indolizidin- und Chinolizidin-Alkaloiden

Therapeutische Anwendungen finden zum Beispiel immunsuppressive, antimalaria, antivirale, antikrebs- und antidiabetische Wirkstoffe.[22] Die biologische Eigenschaft einer dieser Alkaloide, Castanospermin (**25**), wird an dieser Stelle näher erklärt.

Eine der weit verbreitetsten, von Gliederfüßer (Arthropoden) verursachten, viralen Krankheit in Menchen ist das Denguefieber, welches auch Dandyfieber oder Siebentagefieber genannt und vom Denguevirus verursacht wird. Das Denguevirus gehört zu der Familie *Flaviviridae* und ist genetisch mit den Viren verwandt, die unter anderem Gelbfieber, Hepatitis C und auch Japan-, St. Louis- und West-Nile-Encephalitis verursachen. Nach einer Studie wirkt Castanospermin (**25**) gegen Flaviviren in Zellen als endoplasmatisches Retikulum (ER) als α-Glucosidase I Inhibitor. Castanospermin reduziert die Infektion durch behüllten RNA- und DNA-Viren *in vitro* und *in vivo.*[23] Ausserdem zeigt Castanospermin herzstärkende (cardiotonic)

Eigenschaften. Monomorin (**17**) kommt bei Pharaoameisen *Monomorium pharaonis L.* als Abwehrpheromone vor wirkt aber auch als Lähmungsgift zum Beutefang.[24] Swainsonin (**24**) wirkt als reversibler Inhibitor gegenüber lysosomischer α-Mannosidase und Golgi-Komplex α-Mannosidase II. Bekannt ist auch, dass die Anagyrin (**18**) und Cytisin (**22**) missbildende Eigenschaften haben.[21]

1.4 Azetidine und 1-Azabicycloalkane

1.4.1 Azetidine

Zur Klasse der viergliederigen *N*-Heterocyclen gehören Azetidin (**26**), Azet (**29**)**,** Dihydroazet (**27**) bzw. (**28**) und Azetidin-2-on (**30**), welche die Stickstoff-Analoga von Cyclobutan bzw. Cyclobuten darstellen und damit eine ungewöhnliche Substanzklasse mit wenig natürlich vorkommenden Beispielen sind.[25]

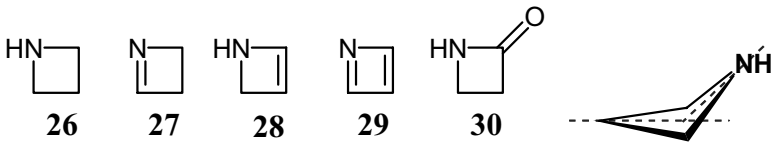


Abb. 7: Strukturen von Azetidin (**26**), Azet (**29**) und Azetidin-2-on (**30**).

Der *C*-*N*-Bindungsabstand in Azetidin ist kleiner als der *C*-*C*-Abstand (148 pm zu 155 pm) und der *C*-*N*-*C*-Bindungswinkel größer als der *C*-*C*-*C*-Winkel (92 ° zu 87 °). Das *N*-Atom ragt je nach Substitution mit einem Winkel von 11 ° bis maximal 35 ° aus der Ebene heraus (**Abb. 7**). Noch zu bemerken bleibt, dass die Bildung von Azetidinen in starkem Maße von den Substituenten an der Kette oder am *N*-Atom abhängt.[25b]

Die erste Synthese von Azetidin (**26**) erreichten *Gabriel* und *Weiner*[26] im Jahr 1888 durch Behandlung von γ-Bromamin (**31**) mit NaOH (**Abb. 8**).

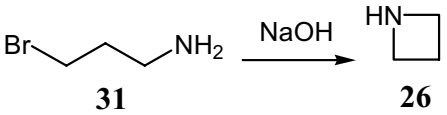


Abb. 8: Darstellung von Azetidin nach *Gabriel und Weiner*.

Vaughan et al.[27] gelang die Darstellung von *N*-substituierten Azetidinen (**33**) ebenfalls durch intramolekulare Substitution (**Abb. 9**).

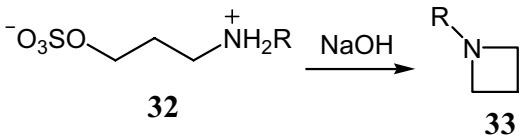
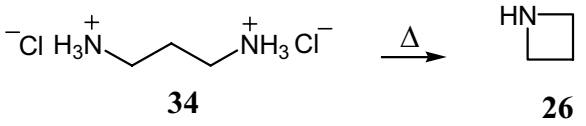


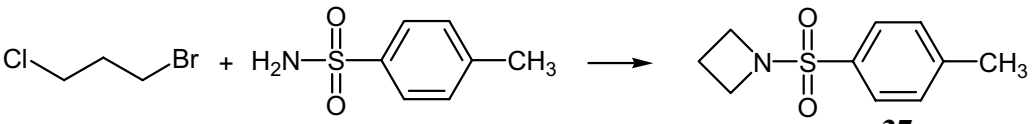
Abb. 9: Darstellung von Azetidin nach *Vaughan et al.*

Testa et al. [28] haben durch Reduktion von 2-Azetidinon mit Lithiumaluminiumhydrid ($LiAlH_4$) Azetidin hergestellt; dabei führten die Reduktionen von *N*-substituierten Azetidinen zu substituierten 3-Aminopropanolen. Die Cyclisierung zum Azetidin (**26**) aus 1,3-Diamin-Hydrochloriden (**34**) wurde von *Ladenburg* und *Sieber* [29] und aus 1,3-Dihalogeniden (**35**) und Sulfonamin (**36**) von *Marckwald* und *van Droste-Huelschoff* [30] zum erstenmal berichtet (**Abb. 10** und **Abb. 11**).



34 **26**

Abb. 10: Darstellung von Azetidin nach *Ladenburg* und *Sieber.*



35 **36** **37**

Abb. 11: Darstellung von Azetidin nach *Marckwald* und *van Droste-Huelschoff.*

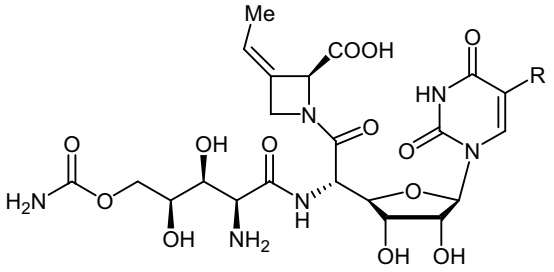
Die allgemein verwendeten Methoden zur Azetidin-Synthese sind:

- Cyclisierung von γ-Haloaminen oder γ-Aminoalkylsulfaten (**Abb. 8**, **Abb. 9**)
- Reduktion von Azetidinonen und Malonimiden[28]
- Cyclisierung von 1,3-Diaminen (**Abb. 10**)[29] oder 1,3-Dihalogeniden mit Aminen (**Abb. 11**)[30].

Bei den Synthesen durch die oben genannten Methoden erhielt man das Produkt nur in geringen Ausbeuten, da die Cyclisierungstendenz von 4-gliederigen Ringsystemen im Vergleich zu 3-, 5- und 6-gliederigen Ringsystemen nur gering ist. Weiter kommt hinzu, dass der Delokalisierungsbeitrag der Walsh-Orbitale geringer und damit auch die Verzerrung durch den Vier-Ring größer ist.

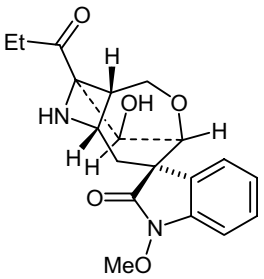
Die Azetidine und deren Derivate, besonders Azetidin-2-on (ß-Lactam), kommen in einigen Naturstoffen vor. Sie sind Bestandteile der Lactam-Antibiotika wie z.B. Penicillin und Cephalosporin und wegen ihrer biologischen Aktivitäten von besonderem Interesse.[31] ABT-594 ((*R*)-**38**), ein 2-substituiertes Azetidin, ist ein Schmerzmittel, das 200 mal stärker als Morphin wirkt. Zurzeit befindet sich ABT-594 im klinischen Test als Analgetikum.[32]

In der Natur vorkommende, biologisch aktive Alkaloide mit Azetidin-Ring sind in **Abb. 12** dargestellt. Die dreifach substituierte Azetidin-Alkaloide Penaresidin A (**39A**) und B (**39B**) wurden von *Kobayashi et al.*[33] bei Okinawa aus dem Meeresschwamm *Penares sp.* zum erstenmal isoliert. Penaresidin A und B besitzen potentielle Actomyosin ATPase-Aktivität. Für die Bestimmung der absoluten Konfigurationen wurden drei OH-Gruppen und eine NH-Funktionalität acetyliert und somit die Penaresidintetraacetate erhalten. Dieses Tetraacetat wurde zur Bestimmung der absoluten Konfigurationen mittels zweidimensionaler NMR untersucht. Die absoluten Konfigurationen von C15- und C16-Atomen konnten jedoch erst im Jahr 1996 bestimmt werden.[34] Danach hat Penaresidin A die absolute Konfiguration (2*S*,3*R*,4*S*,15*S*,16*S*) und Penaresidin B (2*S*,3*R*,4*S*,15*S*).

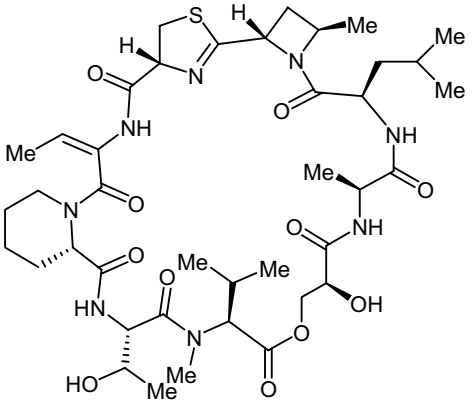


R = CH_2OH *(Polyoxin A)* **41A**
R = COOH *(Polyoxin F)* **41F**
R = CH_3 *(Polyoxin H)* **41H**
R = H *(Polyoxin K)* **41K**

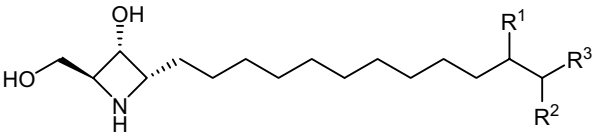
aus *streptomyces cacaoi* var. *asoensis*
antifungale Aktivität



Gelsemoxonin **42**
Isoliert aus *Gelsemium elegans*
analgetische u. antispastische Aktivität



Vioprolide A **43**
Isoliert aus *Cystobacter violoceus*
antifungale Aktivität



R^1 = OH, R^2 = Me, R^3 = Et (*Penaresidin A*) **39A**
R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = *i*-Pr (*Penaresidin B*) **39B**
Isoliert aus *Penares sp.*(Kobayashi *et al*. 1991)
Actomyosin ATPase-Aktivität

R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = Hex (*Penazetidin A*) **40A**
Isoliert aus *Penares sollasi*
Protein Kinase C Hemmung

Abb. 12: Biologisch aktive Azetidin-Verbindungen.

Die antifungalen Nucleosidantibiotica, Polyoxin A, F, H und K (**41**), welche eine Azetidin-2-carbonsäure mit exocyclischer Doppelbindung enthalten, wurden aus Kulturen von *Streptomyces cacaoi var. asoensis* isoliert.[35] Aus der traditionellen japanischen Heilpflanze *Gelsemium elegans* wurde Gelsemoxonin (**42**) isoliert, welche analgetische und antispastische Aktivität besitzen.[36] Die antifungalen und cytotoxischen Vioprolide (**43**) A und C konnten aus *Cystobacter violaceus* Cb vi35 gewonnen werden (**Abb. 12**).[37]

1.4.2 2-Substituierte Azetidine

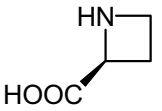
Die erste aufgeklärte Azetidinstruktur dieses Typs ist (*S*)-Azetidin-2-carbonsäure (*L*-Aze, **44**), welche von *Fowden* aus Maiglöckchen (*Convallaria majalis*) isoliert wurde. Sie zeigt eine wachstumshemmende Wirkung auf Pflanzen (**Abb. 13**).[38] Diese α-Aminosäure *L*-Aze und substituierte Analoga finden sich auch als Strukturelement in anderen, meist biologisch aktiven Naturstoffen, wie der aus Hopfen (*Hordeum vulgare*) isolierten Mugineinsäure (**45**) und dem aus *Nicotiana tabacum* stammenden Nicotianamin (**46**), welches man auch in Soja-Sauce finden kann.[39] Diese Phytosiderophoren fördern die Eisenaufnahme und den Eisentransport während der Chlorophyllbiosynthese in Pflanzen.

Synthetisch hergestellte Azetidine sind von zunehmender pharmakologischer und auch agrochemischer Bedeutung, da die natürlich vorkommenden Azetidine nur geringer Anzahl bekannt sind. Dies zeigt die steigende Zahl der Veröffentlichungen und Patentierungen von neuen, biologisch aktiven Azetidinen, insbesondere für medizinische Anwendungen.[40,41] Ein nicht in der Natur vorkommendes 2-substituiertes Azetidin ist das nicht-opioide Analgetikum ABT-594 ((*R*)-**38**, Abbott), welches ausgehend vom Naturstoff Epibatidin (**47**) aus der Haut des Pfeil-Gift-Froschs aus Ecuador *Epipedobates tricolor* abgeleitet und entwickelt wurde.[42] Epibatidin zeigt eine um den Faktor 200 stärkere analgetische Wirkung als Morphin, ist aber toxisch.[43] Im Gegensatz zu Epibatidin hat ABT-594, ein nicht-toxischer Nikotin-Acetylcholinrezeptormodulator, eine vergleichbare schmerzstillende Eigenschaft und wurde bereits in klinischen Studien untersucht. Eine Markteinführung konnte auf Grund der begrenzten gastrointestinalen Verträglichkeit noch nicht erfolgen.

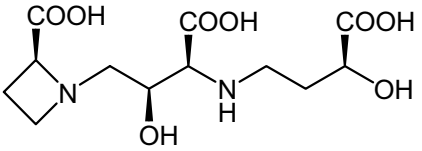
Ein bekanntes Beispiel für eine erfolgreiche Markteinführung ist der neuartige Thrombininhibitor Melagatran (**48**) (Astra Zeneca), der den Markenname Exanta® besitzt.[44] Ximelagatran, das im Körper zum aktiven Metaboliten Melagatran verstoffwechselt wird, ist der erste Vertreter der oralen direkten Thrombininhibitoren (ODTI), das zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten nach einer Hüftersatz- oder Kniegelenkersatz-Operation zugelassen ist.[45]

Seit Februar 2006 hat der Pharmakonzern Astra Zeneca das Medikament Exanta® mit dem Wirkstoff Ximelagatran weltweit vom Markt genommen und alle klinischen Studien abgebrochen. Anlass war eine schwerwiegende reversible Leberschädigung bei einer Patientin in einer klinischen Studie. Schon vorher hatte es Berichte über hepatotoxische Nebenwirkungen gegeben, weshalb die amerikanische Arzneibehörde FDA im September 2004 eine Zulassung von Exanta® abgelehnt hatte.[46]

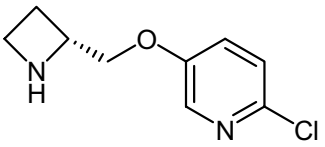
Enantiomerenreinen Azetidine wurden erfolgreich als Liganden in asymmetrischen Katalysen wie Reduktionen,[47] Diethylzink-Additionen,[48] Cyloadditionen[49] und Cyclopropanierungen[50] eingesetzt. In **Abb. 13** sind einige bekannte Beispiele von natürlich vorkommenden 2-substituierten Azetidinen dargestellt.[25e]



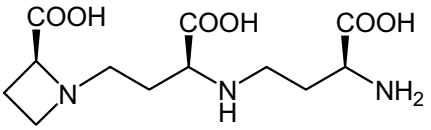
(S)- /(L)-Azetidin-2-carbonsäure (L-Aze) **44**
isoliert 1955 von Fowden aus *Convallaria majalis*



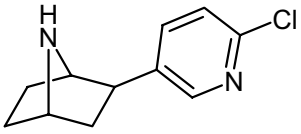
Mugineinsäure **45**
Isoliert von *hordeum vulgare*
Phytosiderophore (Fe-Transport)



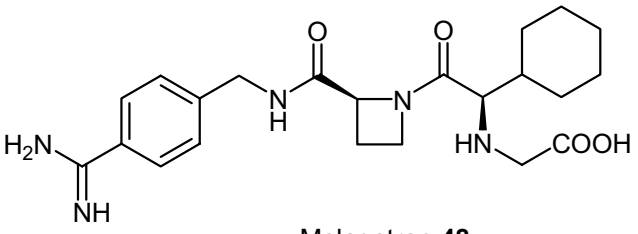
ABT-594 (R)-**38**
(Abbott)
starkes Nichtopioid-Analgetikum



Nicotianamin **46**
kommt in Soja-Sauce vor



(-)-Epibatidin **47**
(Pfeil-Gift-Frosch aus Ecuador)



Melagatran **48**
Thrombin Inhibitor

Abb. 13: Beispiele von 2-substituierten Azetidinen und einem Frosch-Alkaloid.

1.4.3 Asymmetrische Synthese von Azetidinen

Im Vergleich zu der großen Masse an bekannten Pyrrolidin- und Piperidin-Alkaloiden ist die Anzahl an Naturstoffen mit Azetidingerüst relativ gering und daher die asymmetrische Synthese der Azetidine gegenüber den anderen gesättigten *N*-Heterocyclen nur in einem begrenzten Rahmen untersucht worden. Andererseits wurden die kleineren, dreigliedrigen Aziridine in großer Anzahl untersucht, da diese durch ihre Ringöffnungsreaktionen einen reaktiven Baustein der organischen Synthese bilden.[51] Wegen ihrer hohen Ringspannung ist die weitere Untersuchung von Azetidinen in der asymmetrischen Synthese erschwert. Die Azetidine haben in einer homologen Reihe der Azacyclen die geringste Neigung zur Cyclisierung (5 > 3 > 6 > 4 ≈ 7).[52] 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.

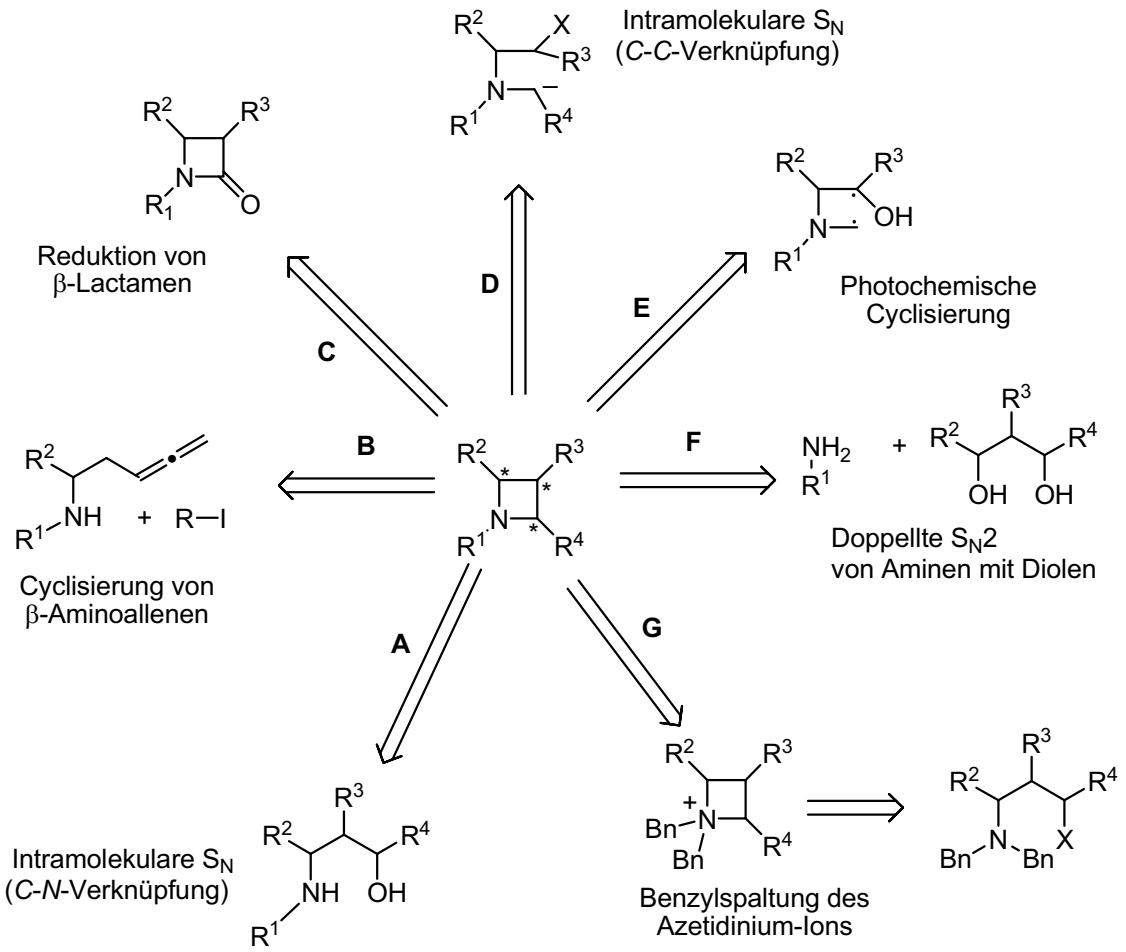
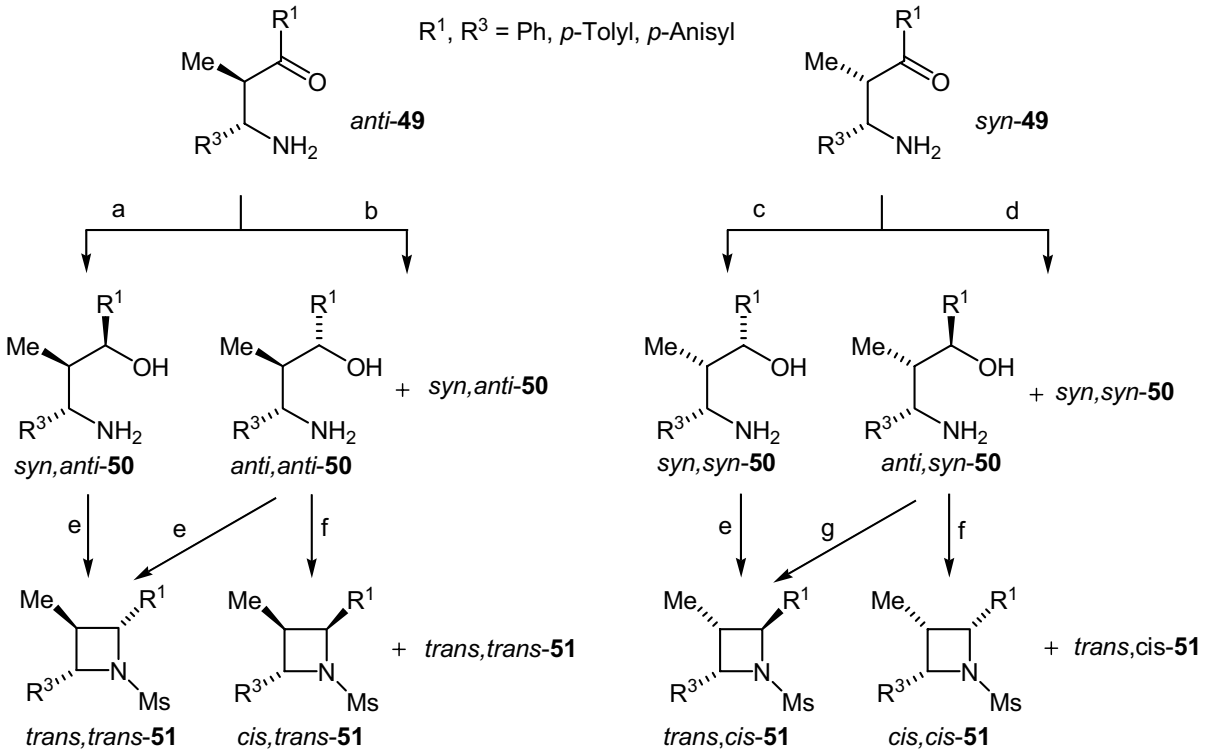


Abb. 14: Retrosynthetische Betrachtung der substituierten Azetidine.

Die wichtigsten Strategien zur Synthese der enantiomerenreinen Azetidine sind in **Abb. 14** zusammengefasst dargestellt.[25e] So sind Azetidine durch *C–N*-Verknüpfung von 1,3-Aminoalkoholen durch intramolekulare *N*-Alkylierung (Weg **A**), intramolekulare Cyclisierung von β-Aminoallenen (Weg **B**), Reduktion von β-Lactamen (Weg **C**), *C–C*-Verknüpfung durch intramolekulare *C*-Alkylierung (Weg **D**), photochemische Cyclisierung (Weg **E**), doppelte *N*-Alkylierung eines primären Amins mit 1,3-Diolen (Weg **F**) und Debenzylierung von nach intramolekularer Alkylierung erhaltenen Azetidinium-Salzen (Weg **G**) darstellbar.
Bei der Synthesestrategie nach Weg **A** dienen die 1,3-Aminoalkohole mit Stereozentren als lineare Vorläufer. Nach Überführung des Alkohols in eine gute Abgangsgruppe wie zum Beispiel Halogenide, Mesylate oder auch Tosylate werden diese durch intramolekulare, nucleophile Substitution zu den gewünschten Azetidinen cyclisiert.[53] In den Totalsynthesen von Penaresidin A und B (**39**) wurde diese Synthesestrategie mehrfach angewendet.[54]

Barluenga et al.[53b] berichteten über die asymmetrische Synthese von polysubstituierten Azetidinen **51** aus 1,3-Aminoalkoholen **50** (**Abb. 15**).



a) $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$/Toluol/–78 °C b) $NaBH(s\text{-}Bu)_3$/THF/–78 °C zu RT c) DIBAL-H/$ZnCl_2$/–78 °C d) $KBH(s\text{-}Bu)_3$/THF/–78 °C zu RT e) $MeSO_2Cl$(excess)/Et_3N/CH_2Cl_2/ 40 °C f) $MeSO_2Cl$(excess)/Et_3N/Hexan:Toluol(10:1)/RT g) $MeSO_2Cl$(excess)/Et_3N/MeCN/Rückfluss

Abb. 15: Darstellung von polysubstituierten Azetidinen **51** nach *Barluenga et al.* [53b]

Ausgehend von 4-Amino-1-azadienen wurde unter Verwendung eines Aldehyds als chirales Auxiliar das ß-Aminoketon **49** hergestellt. Dieses *anti*- bzw. *syn*-**49** konnte weiter mit Red-Al bzw. DIBAL-H/$ZnCl_2$ diastereoselektiv zum 1,3-Aminoalkohol *syn,anti*-**50** bzw. *syn,syn*-**50** reduziert werden. Anschließend wurde der 1,3-Aminoalkohol **50** zum Azetidin **51** mit Stereotriade cyclisiert.

Azetidine und Azetidiniumionen können als Intermediate in der Synthese von 3-Aryloxy-3-aryl-1-propanaminen wie z. B. Fluoxetinen (*N*-Methyl-3-phenyl-3-[4-(trifluormethyl)phenoxy]-propan-1-amin), Tomoxetinen, Nisoxetinen und Thiotomoxetinen eine interessante Rolle spielen. Fluoxetin ist ein Wirkstoff gegen Depressionen, der auch mit dem Handelsnamen Prozac® bekannt ist.[55] Bei der Synthese von *N,N*-Dimethyl-3-aryloxy-3-aryl-1-propanaminen **53** nach *O´Brien et al.*[55] werden Azetidiniumionen als Intermediate durchlaufen. Obwohl die Mechanismen der Azetidiniumion-Bildung noch nicht eindeutig geklärt sind, nimmt man an, dass die Reaktionen über "aktivierte Benzyl-Intermediate" verlaufen (**Abb. 16**).

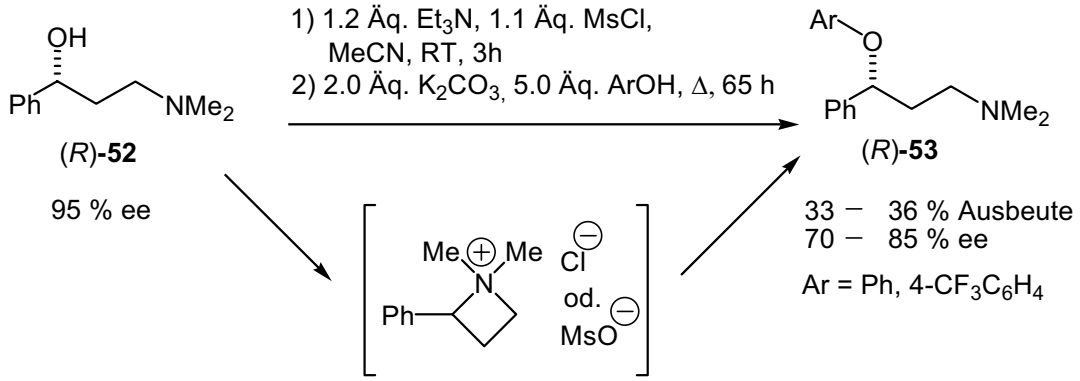


Abb. 16: Darstellung von Aminoether **53** aus Aminoalkohol **52** nach *O´Brien et al.*[55]

Die asymmetrische Synthese von Azetidinen durch intramolekulare Aminierung von enantiomerenreinen β-Aminoallenen (Weg **B**, **Abb. 14**) zeigt die Möglichkeiten der Palladium-katalysierten Heteroanellierung ungesättigter Verbindungen und wurde gleichzeitig von *Hiemstra et al.* und *Ibuka et al.* entwickelt.[56] In Anwesenheit von Palladium(0) wird ein Aryl- oder Alkenylsubstituent an das Allen **54** addiert, welcher vermutlich als Übergangskomplex einen Allylpalladiumkomplex bildet. Dieser Komplex bildet dann durch intramolekulare Reaktion mit hoher Selektivität das 2,4-*cis*-substituierte Azetidin **55** (**Abb. 17**). In manchen Fällen wird die Bildung eines Tetrahydropyridins als Nebenreaktion beobachtet.

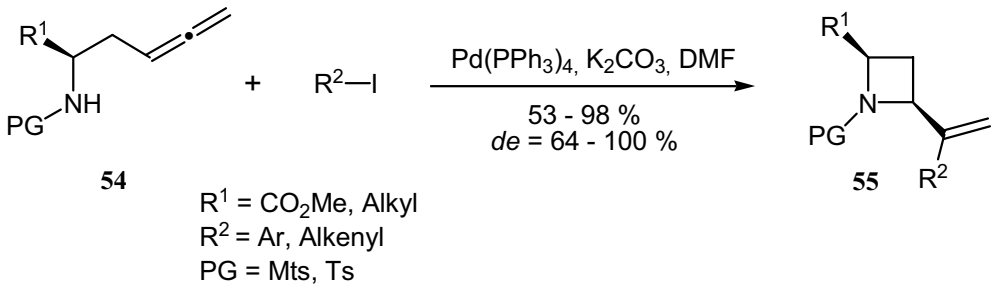


Abb. 17: Pd-katalysierte Cyclisierung von β-Aminoallenen.

Ein Beispiel für die nach Synthesestrategie Weg **C** hergestellten Azetidine ist die asymmetrische Synthese von ABT-594 (Abbott) ((*R*)-**38**) nach *Holladay et al*. (**Abb. 18**).[57] Wegen der Vielfältigkeit der Darstellungsmethode von ß-Lactamen kann diese Methode auch zur Darstellung von Azetidinen durch Reduktion angewendet werden, wobei aufgrund hoher Ringspannung die Reduktion von ß-Lactamen häufig zu einer Ringöffnung führt.[58] Dieses Verfahren konnte von *Holladay et al*. erfolgreich zur Synthese des Analgetikums ABT-594 ((*R*)-**38**) angewendet werden.[57]

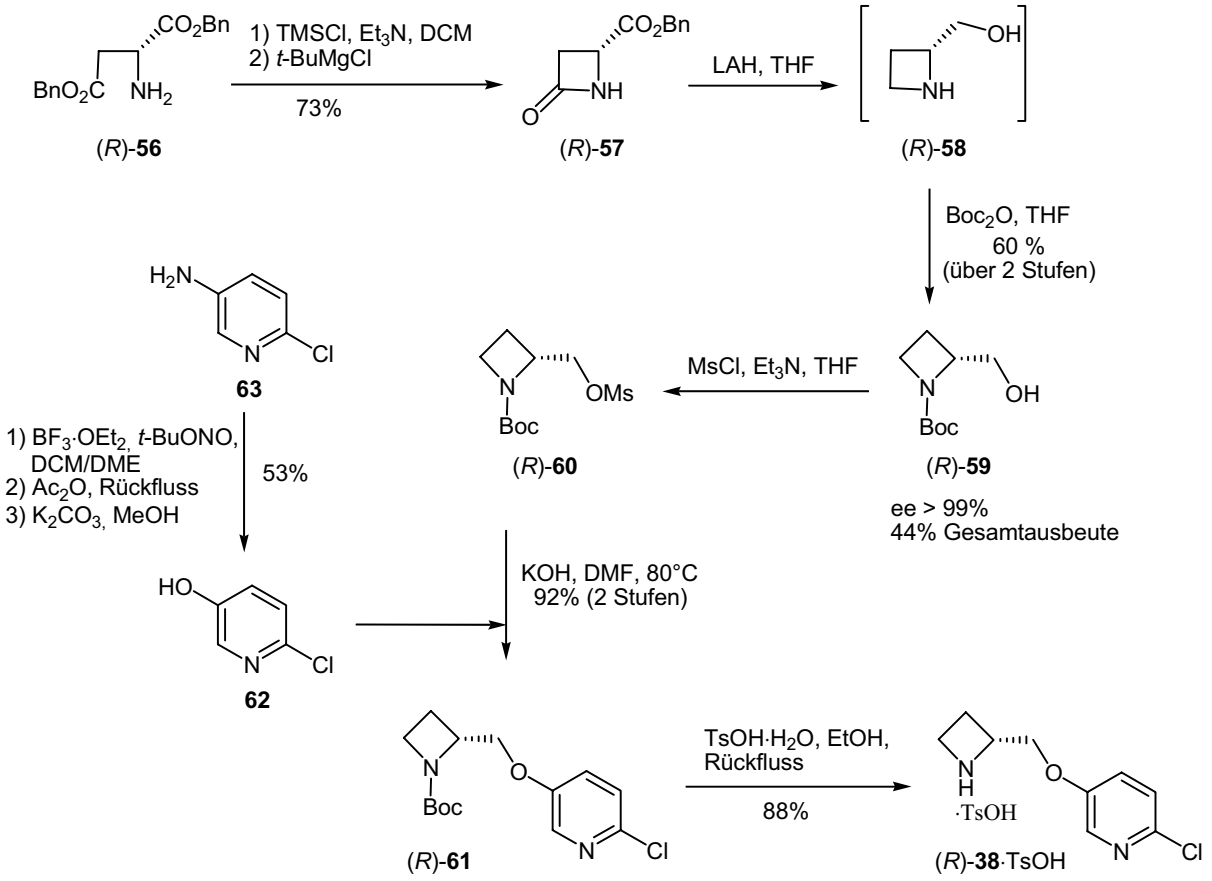


Abb. 18: Asymmetrische Synthese von ABT-594 ((*R*)-**38**) nach *Holladay et al*.[57]

Aus *D*-Asparaginsäuredibenzylether (*R*)-**56** lässt sich durch Cyclisierung das Lactam (*R*)-**57** herstellen, welches durch anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Aminoalkohol (*R*)-**58** überführt wird. Nach *N*–Schützung mit der Boc-Schutzgruppe und Aktivierung der Hydroxygruppe mit Mesylchlorid kann das so erhaltene Azetidin (*R*)-**60** durch Substitution mit dem zuvor hergestellten 2-Chloro-5-hydroxypyridin **62** zum Pyridylether überführt werden. Nach Entfernen der Schutzgruppe kann das Produkt ABT-594 ((*R*)-**38**) im Kilogrammmaßstab erhalten werden.

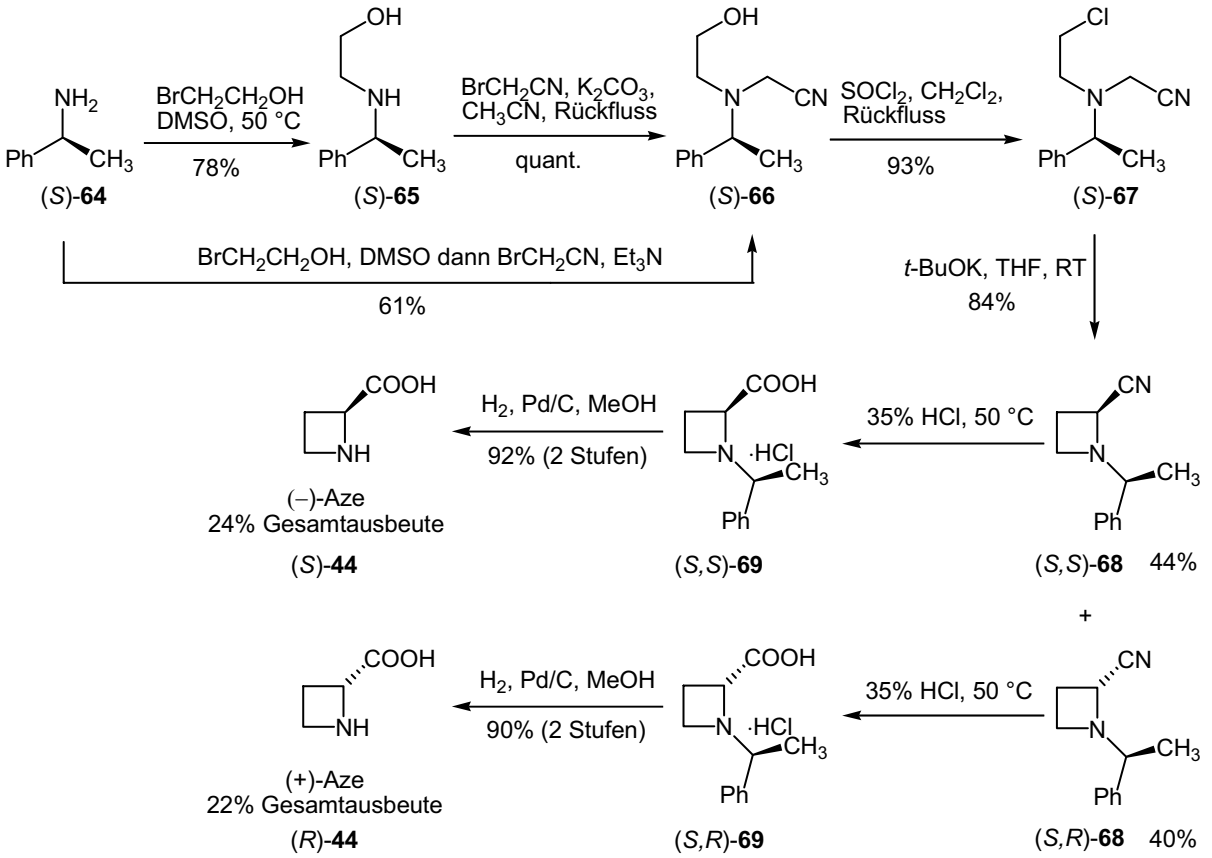


Abb. 19: 6-stufige Synthese von Azetidin-2-carbonsäure (**Aze**) nach *Couty*.[60]

Cyclisierung durch intramolekulare *C*-Alkylierung zu Azetidinen Weg **D** (**Abb. 14)** wurde von *Couty et al.* untersucht.[59] Dazu wurden aus α–Methylbenzylamin (*S*)-**64** durch Umsetzung mit 2-Bromethanol und Bromacetonitril der enantiomerenreine *N*-cyanomethylierte 1,2-Aminoalkohol (*S*)-**66** hergestellt. Der Alkohol (*S*)-**66** wurde in das Chlorid (*S*)-**67** überführt (**Abb. 19**). Nach Deprotonierung mit *t*-BuOK und intramolekularer Alkylierung erfolgt dann die Cyclisierung zu 2-Cyanoazetidin **68** als Diasteromerengemisch, welches sich chromatographisch trennen lässt. Der Nitrilsubstituent des 2-Cyanoazetidines **68** kann in

verschiedene andere funktionelle Gruppen transformiert werden, wobei das Nitril zur Azetidin-2-carbonsäure **69** hydrolysiert wurde.[60] Auf dieser Weise erhält man beide Enantiomere von Azetidin-2-carbonsäure (*R*)- und (*S*)-Aze **44** mit einer Gesamtausbeute von 22% bzw. 24% über 6 Stufen. Wird Bromacetonitril durch Bromessigsäurebenzylester ersetzt, werden die Carbonsäure- und Aminofunktion am Ende der Synthese gleichzeitig in eine Stufe regeneriert und dabei einer bessere Gesamtausbeute erzielt (**Abb. 20**).

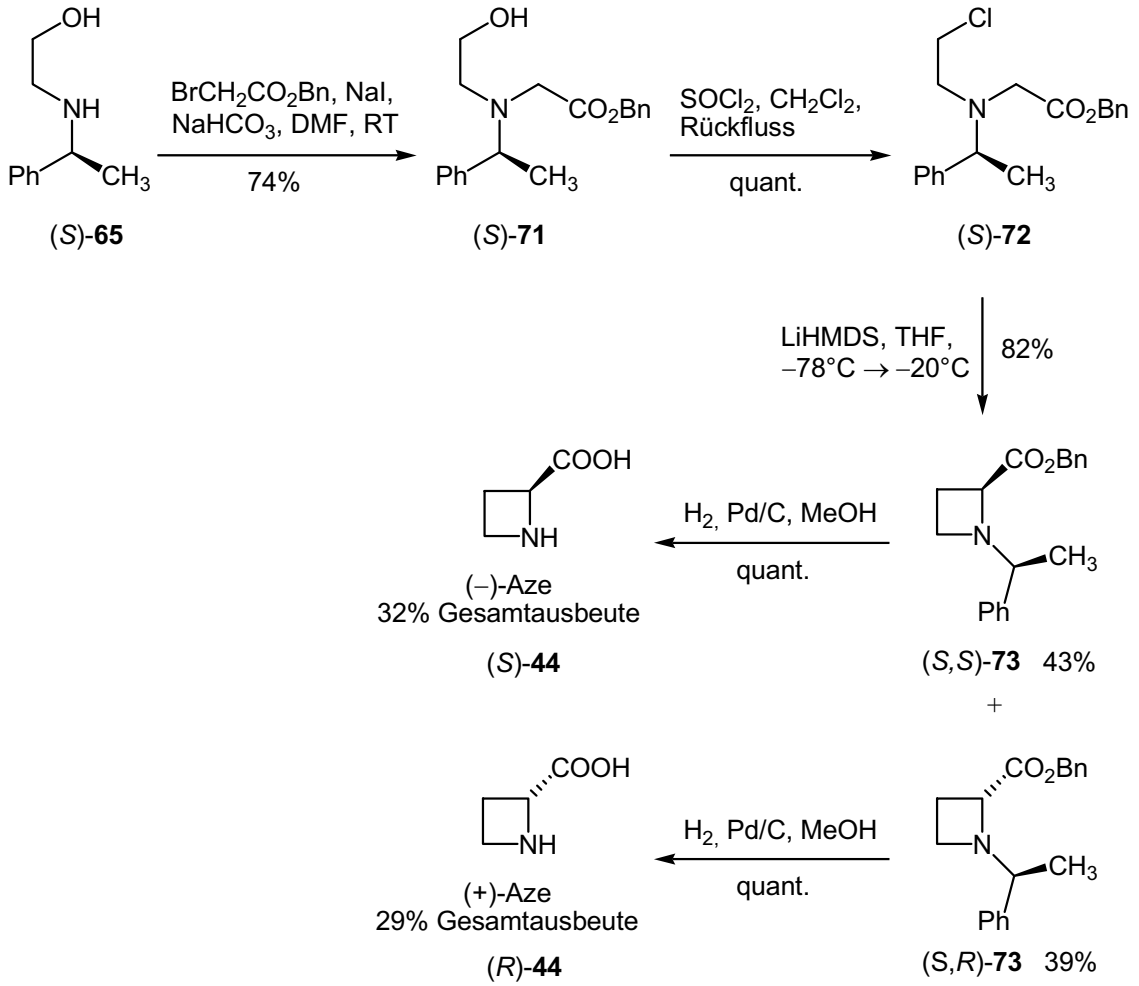


Abb. 20: 5-stufige Synthese von Azetidin-2-carbonsäure (**Aze**) nach *Couty*.[60]

Durch photochemische Cyclisierung lassen sich 3-Hydroxy-azetidin-2-carbonsäuren enantiomerenrein darstellen, welches bisher das einzige berichtete Beispiel für diese interessante Art der Cyclisierung ist (Weg **E**, **Abb. 14**).[61]

Durch eine zweifache *N*-Alkylierung lassen sich Azetidine aus 1,3-Diolen oder 1,3-*bis*-Elektrophilen und einem primären Amin (Weg **F**, **Abb. 14**) darstellen. Dieses Verfahren wurde insbesondere zur Darstellung von C_2-symmetrischen, enantiomerenreinen Azetidinen

eingesetzt.[62]

Barluenga berichtete im 1997 erstmals von der Darstellung von enantiomerenreinen Azetidiniumsalzen.[63] Durch die Reaktion des Dibenzylaminoalkylchloromethylketons **74** mit verschiedenen Organocer-Verbindungen wurden die entsprechende Chlorohydrine **75** hergestellt, welche spontan zu den Azetidiniumsalzen **76** in guter Ausbeute (74 – 84 %) und Diastereomerenüberschüssen (90 – 95%) cyclisiert wurden (Weg **G**, **Abb. 14** und **Abb. 21**). Entfernen der Benzylgruppen erfolgte mit Palladium in HCO_2H, wobei je nach Reaktionsbedingungen (2h, RT oder 12h, Rückfluss) entweder *mono*- oder *bis*-Debenzylierung erzielt wurde. Dadurch erhielte man selektiv die Azetidinole **77** (90%) oder *N*-Benzylazetidinole **78** (95%).

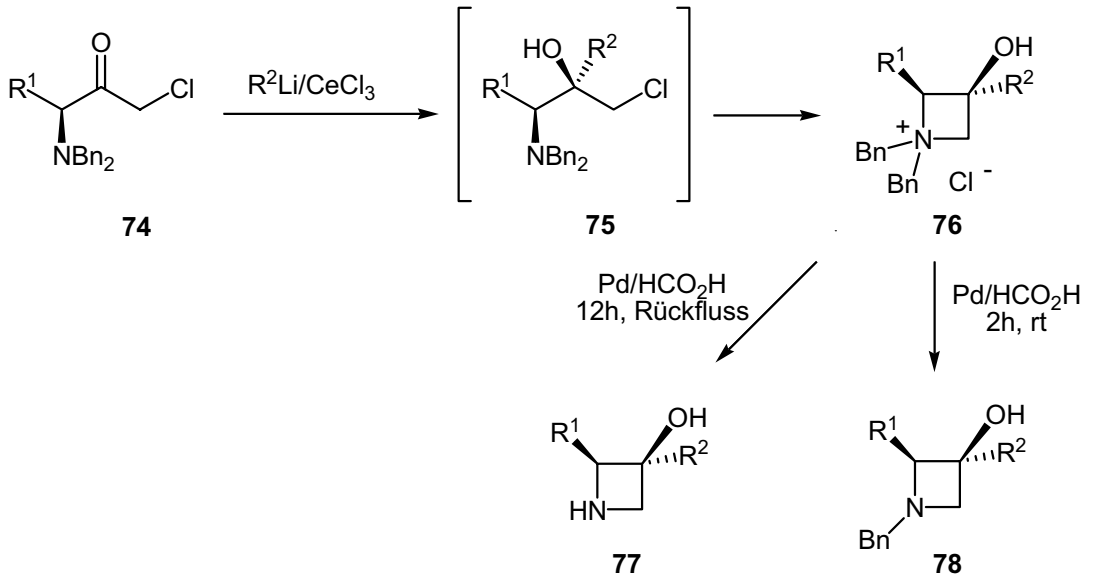


Abb. 21: Synthese von 3-Hydroxyazetidinen durch Debenzylierung von Azetidinium-Salzen.

Für weitere Methoden zur Darstellung von Azetidinen wird auf die entsprechenden Übersichtsartikel verwiesen.[25]

1.4.4 Asymmetrische Synthese von 1-Azabicycloalkanen

Die Azabicyclo-Gerüste sind wichtige Strukturelemente, welche in zahlreichen biologisch aktiven Natur- und Wirkstoffen vorkommen.[21a] Über asymmetrische Synthesen von 1-Azabicycloalkanen inklusive Pyrrolizidin-, Indolizidin- und Chinolizidin-Alkaloiden ist in der Literatur ausführlich berichtet worden.[21] In den letzten Jahren stieg die Anzahl der Publikationen über asymmetrische Synthesen von Azabicycloalkanen stark an, da diese von zuneh-

mender pharmakologischer und auch agrochemischer Bedeutung sind.[21] An dieser Stelle werden einige interessante asymmetrische Synthesen von Azabicycloalkanen näher betrachtet.

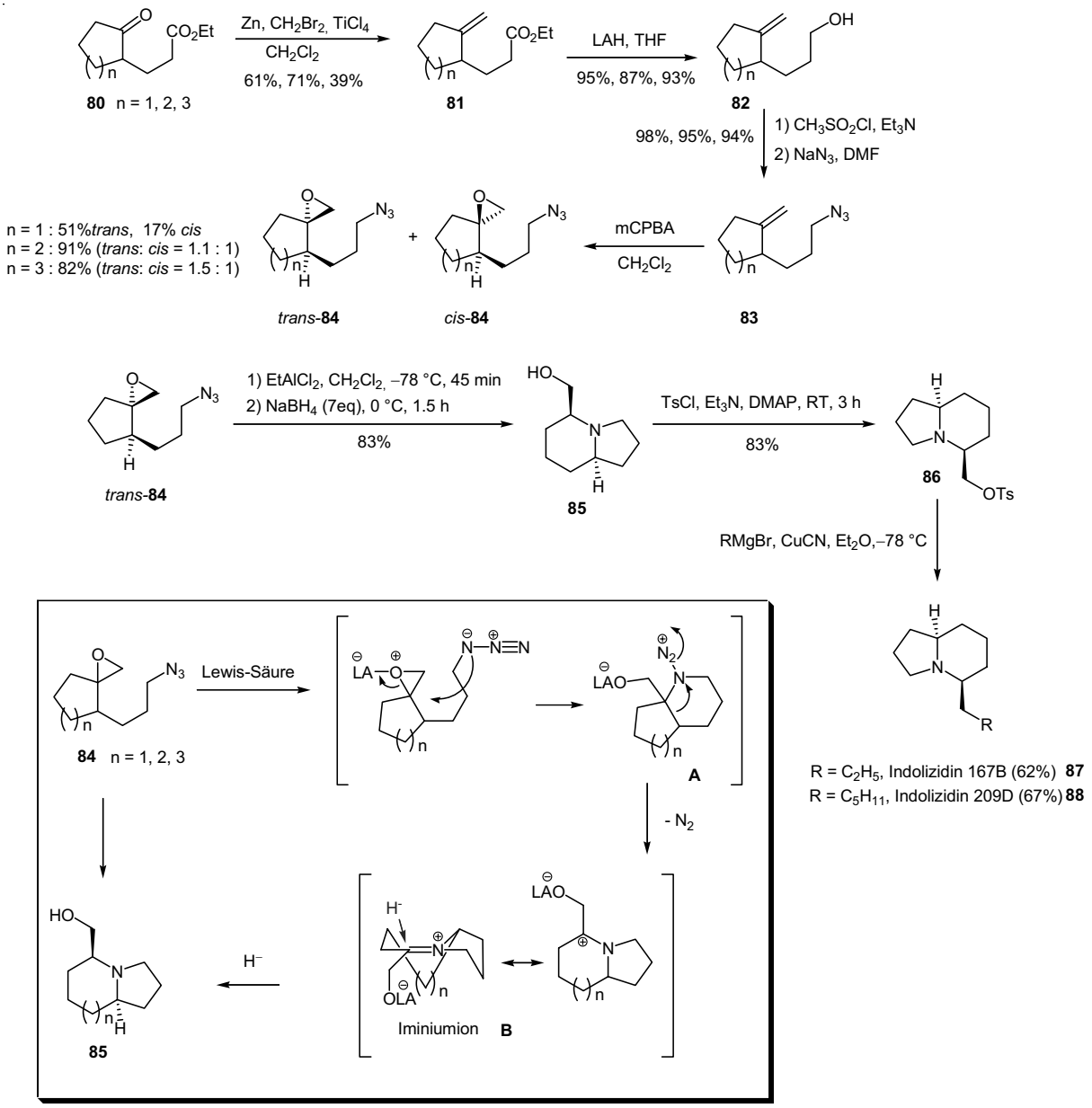


Abb. 22: Totalsynthese von (+)- und (–)-Indolizidin 167B (**87**) und 209D (**88**) nach *Baskaran.*[64]

Baskaran et al[64] berichteten über ein stereo- und enantioselektive Totalsynthese der (+)- und (–)-Indolizidin-Alkaloide 167B (**87**) und 209D (**88**) durch die epoxidunterstützte kationische Cyclisierung von Aziden **84** (**Abb. 22**). Der Ketoester **80** lieferte nach Takai-Olefinierung das Olefin **81**, welches mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **82** reduziert werden konnte. Dieser wurde durch Umsetzung mit Mesylchlorid aktiviert und anschließend nach Umsetzung

mit Natriumazid zum Azidoolefin **83** umgesetzt. Das Azidoolefin **83** wurde mit mCPBA in das Epoxyazid **84** überführt, wobei jedoch die beiden *cis*- und *trans*-Isomere nicht leicht trennbar waren. Durch Behandlung der Epoxyazide **84** mit der Lewis-Säure $EtAlCl_2$ kommt es zu einer intramolekularen Schmidt-Reaktion, wobei das Aminodiazonium **A** und das bicyclische Iminiumion **B** als Übergangsverbindung vorstellbar sind (**Abb. 22**).

Das Iminiumion **B** lässt sich durch anschließende Reduktion mit $NaBH_4$ zum Azabicyclus **85** umsetzen. Die Reaktion verlief nur beim *trans*-Isomer erfolgreich und als Cyclisierungsprodukt wurde nur ein Diastereoisomer erhalten. Das *cis*-Isomer lieferte kein Cyclisierungsprodukt. Der Hydroxymethyl-substituierte Azabicyclus **85** wurde nach Umsetzung mit Tosylchlorid zum Tosylat **86** und anschließender Umsetzung mit RMgBr/CuCN in die gewünschten Indolizidin-Alkaloiden 167B (**87**) und 209D (**88**) überführt.

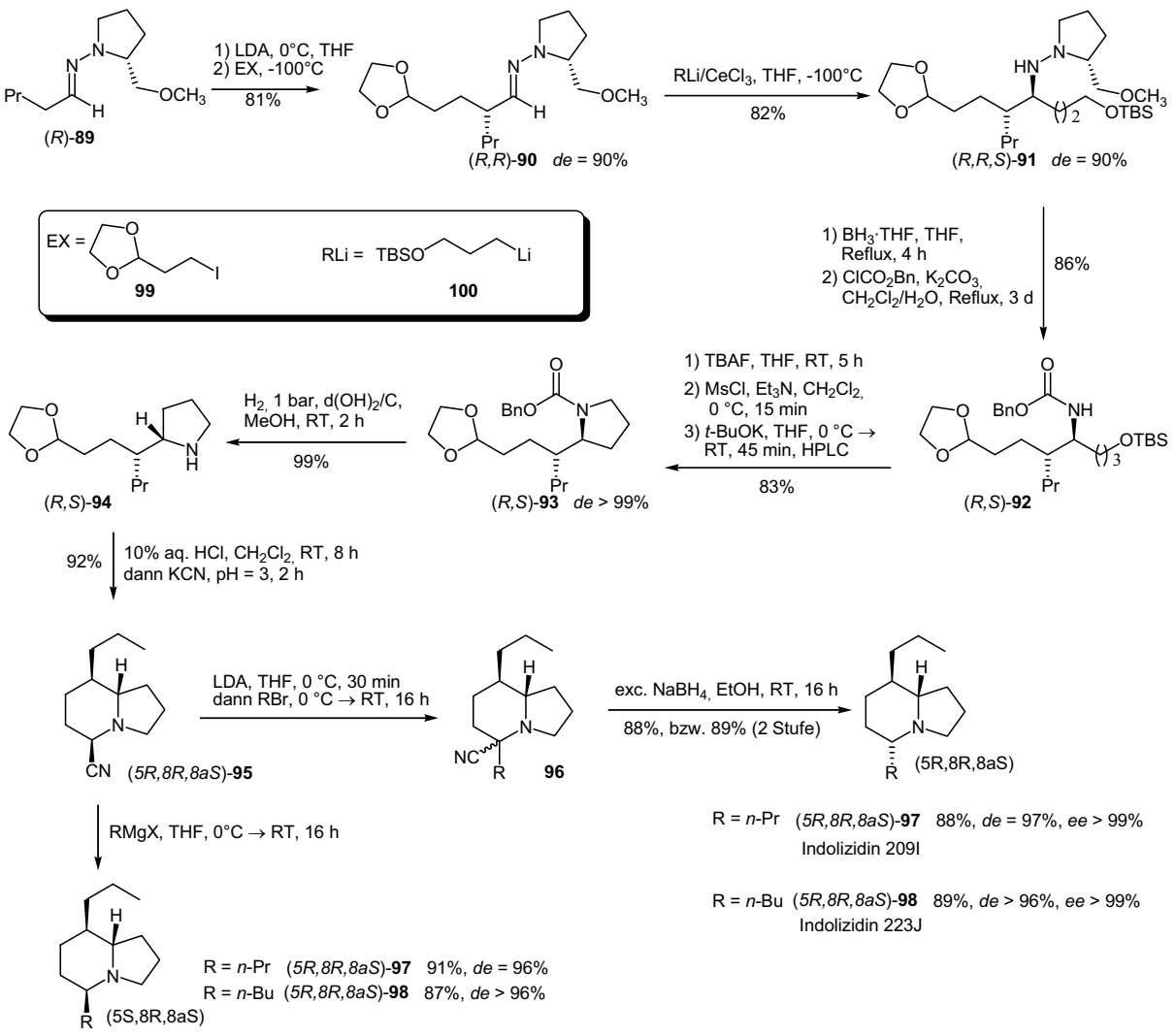
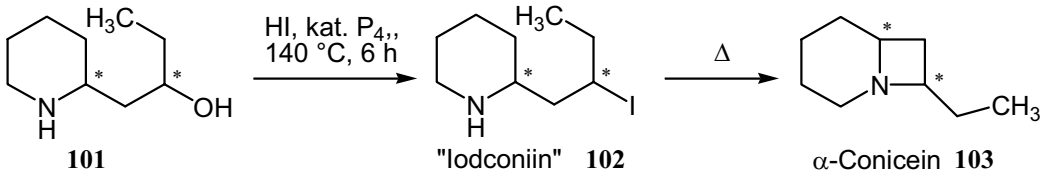


Abb. 23: Synthese der Alkaloide (–)-209I (**97**) und (–)-223J (**98**) nach *Enders et al.*[65]

Enders et al[65] haben mittels der SAMP/RAMP-Methode die Indolizidin-Alkaloide (–)-209I (**97**) und (–)-223J (**98**) erfolgreich enantio- und diasteroselektiv mit einem Diasteromeren-überschuss von 97 bis ≥99% und einer Gesamtausbeute von 37% über 8 Stufen ausgehend vom Pentanal-RAMP-Hydrazon (*R*)-**89** synthetisiert (**Abb. 23**).

Als erstes wurde das Hydrazon in α-Position deprotoniert und mit dem Elektrophil **99** alkyliert. Das alkylierte Hydrazon (*R,R*)-**90** wurde nach anschließender 1,2-Addition mit dem Nucleophil **100** und *N*-*N*-Bindungsspaltung mit BH_3·THF durch Umsetzung mit CbzCl ins Carbamat (*R*)-**92** überführt. Der nach der Entfernung der Silylgruppe erhaltene Alkohol wurde nach der Umsetzung mit Mesylchlorid unter Einwirkung mit *t*–BuOK zum Pyrrolidin (*R,S*)-**93** cyclisiert. Nach dem Entfernen der Carbamat-Schutzgruppe wurde das noch als Acetal geschützte Rohamin (*R,S*)-**94** mit einem Gemisch aus 3 M HCl und Dichlormethan versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Zugabe von Kaliumcyanid auf einen pH-Wert von 3 gebracht. Bei diesen Bedingungen wurde das Aminonitril unter Bildung eines bicyclischen Iminiumkations zu Indolizidin (5*R,8R,8aS*)-**95** cyclisiert. Durch direkte Alkylierung oder erst Deprotonierung und nachfolgender Alkylierung erhielt man die zwei Diasteromere der jeweiligen Indolizidin-Alkaloide (–)-209I (**97**) und (–)-223J (**98**).

Im Jahr 1907 berichteten *Löffler et al.*[66] die Synthese von 8-Ethyl-1-azabicyclo[4,2,0]octan (α-Conicein, **103**) aus 2-(2-Hydroxybutyl)-piperidin (**101**), welches aus 2-Methylpyridin durch Umsetzung mit Propanal und anschließender Reduktion hergestellt wurde (**Abb. 24**). Durch Umsetzung mit Iodwasserstoffsäure und katalytischen Mengen roten Phosphors bei 140 °C wurde Alkohol **101** in Iodconiin (**102**) überführt, welches durch Erwärmung zu α-Conicein (**103**) cyclisiert wurde.



101 "Iodconiin" **102** α-Conicein **103**

Abb. 24: Synthese von 1-Azabicyclo[4,2,0]octan (**93**) nach *Löffler et al.*[66]

Lavagnino et al.[67] berichteten über die dreistufigen Synthese von 1-Azabicyclo[4,2,0]octan (Conidin, **107**) aus 2-(2-Hydroxyethyl)pyridin (**104**). Dazu wurde 2-(2-Hydroxyethyl)pyridin **104** bei 135 °C mit Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffdruck von 200 bar hydriert.

Der entstehende Alkohol **105** wurde durch Umsetzung mit Thionylchlorid in das Chlorid **106** überführt. Bei Behandlung mit Base unter Erhitzen wurde das Chlorid **106** zu Conidin (**107**) cyclisiert.

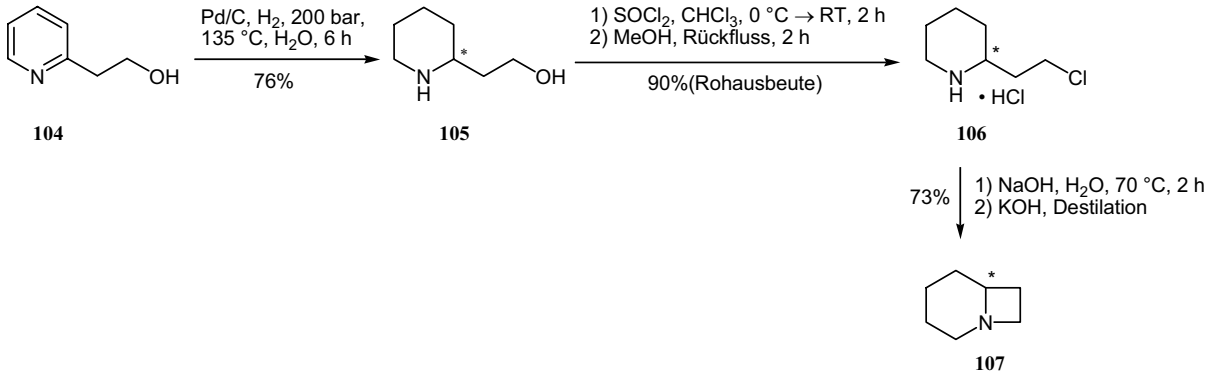


Abb. 25: Synthese von Conidin (**107**) nach *Lavagnino et al.*[67]

1.5 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte zuerst die asymmetrische Synthese von 2-substituierten Azetidinen **110** mit Hilfe der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode untersucht werden. Hierbei sollten die Vorarbeiten von *J. H. Kirchhoff*[68] verbessert und erweitert werden (**Abb. 26**).

Ferner sollte zusätzlich zu der Synthese-Methode von Azetidinen die Anwendbarkeit dieser Methode in der asymmetrischen Synthese von 1-Azabicyclen **113** untersucht werden.

Die 1,3-Aminoalkohole **109**, die durch die SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode synthetisierbar sein sollten, können als chirale Bausteine in der Synthese von substituierten Azetidinen **110** und 1-Azabicycloalkanen **113** dienen.

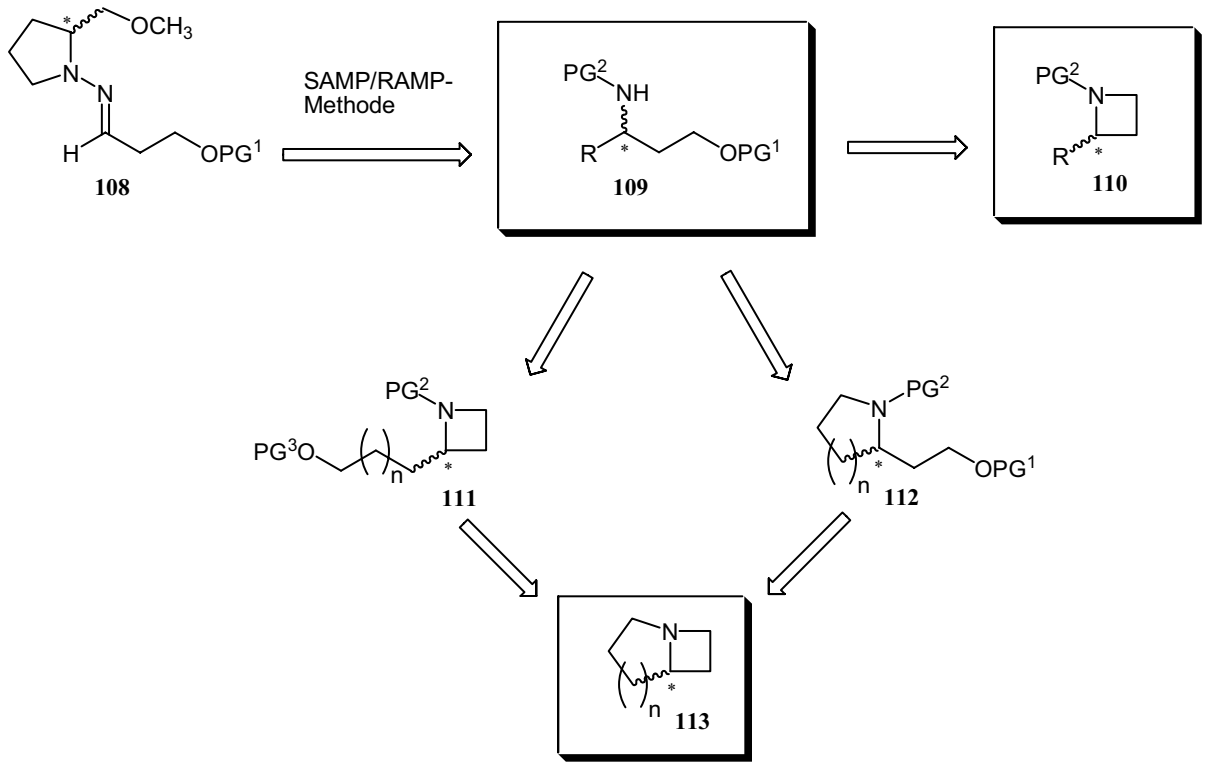


Abb. 26: Konzept zur asymmetrischen Synthese von 1,3-Aminoalkoholen **109**, Azetidinen **110** und 1-Azabicyclen **113**.

2. Hauptteil

2.1 Das Konzept

Bei der Synthese von hochsubstituierten Piperidin-3-olen zeigte *J. H. Kirchhoff*[68] eine Möglichkeit auf, mit Hilfe des chiralen Auxiliars SAMP die 2-substituierten Azetidine **110** asymmetrisch zu synthetisieren (**Abb. 27**).

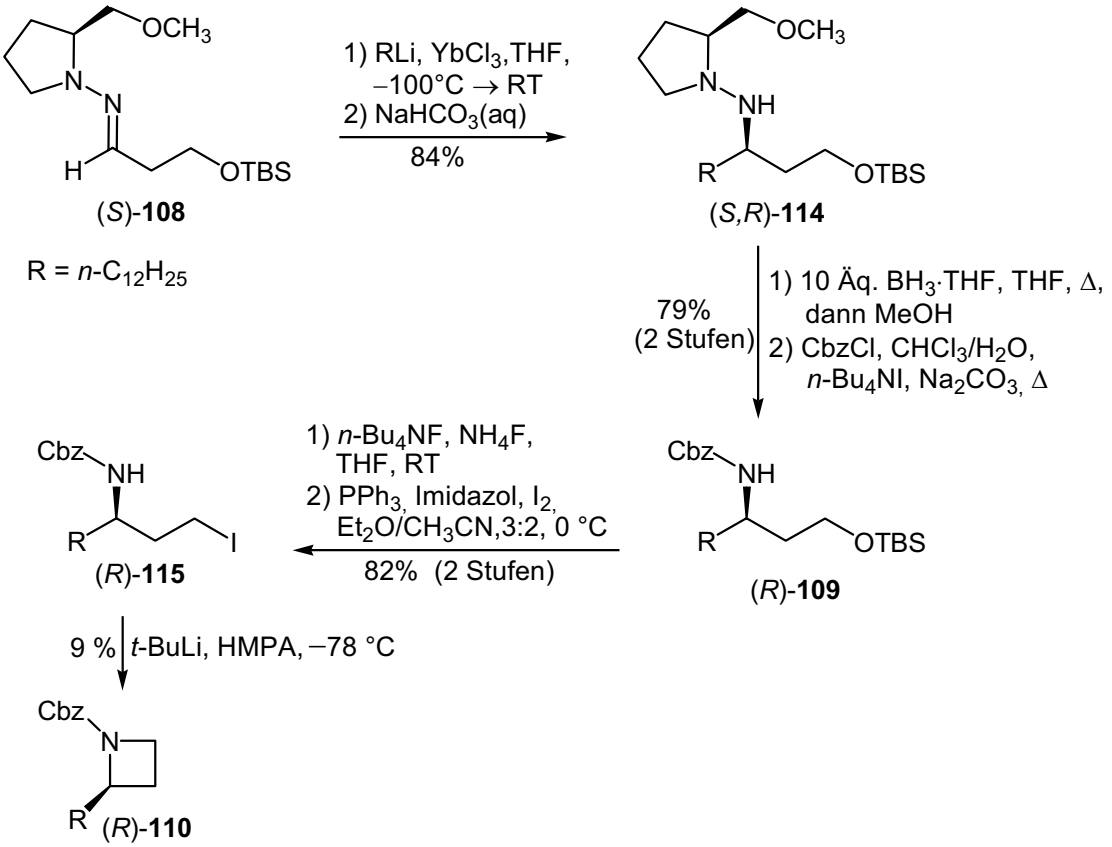


Abb. 27: Syntheseweg zum Azetidin (*R*)-**110** nach *J. H. Kirchhoff*.[68]

Die asymmetrische 1,2-Addition von Nucleophilen an TBS-geschütztes 3-Hydroxypropanal-SAMP-Hydrazon (*S*)-**108** ergab das enantiomerenangereicherte Hydrazin (*S,R*)-**114** als Produkt. Die reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung des Hydrazins (*S,R*)-**114** führt epimerisierungsfrei zum primären Amin, dessen Aminofunktion zur weiteren Derivatisierung als Benzylcarbamat (*R*)-**109** geschützt wurde. Nach Entschützung der TBS-Gruppe mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid wurde die Alkohol-Gruppe durch Zugabe von elementarem Iod ins Iodid (*R*)-**115** überführt. Das Iodid (*R*)-**115** sollte als Elektrophil in der α-Alkylierung von Hydrazonen weiter verwendet werden. Bei der Alkylierung konnte beobachtet werden, dass das Elektrophil (*R*)-**115** in Anwesenheit von Basen teilweise (in einer Ausbeute von 9%) zu Azetidin

(*R*)-**110** cyclisierte. Dieser Synthesestrategie folgend, wurde in dieser Arbeit versucht, mit der SAMP/RAMP-Methode enantiomerenreine Azetidine herzustellen und damit einen allgemeinen Zugang zur diastereo- und enantioselektiven Synthese von mehrfach substituierten Azetidinen zu entwickeln.

Neben den Ergebnissen von *J. H. Kirchhoff* (Weg **A** und **C** in **Abb. 28**) wurden in dieser Arbeit auch alternative Synthesewege (Weg **B** und **D**) untersucht. Wie in **Abb. 28** gezeigt, kann durch 1,2-Addition an unterschiedliche Hydrazone **116** mit geeigneten Organometallverbindungen **100** der Zugang zu allen vier Diastereomeren des Hydrazins **104** geschafft werden. Auf diese Weise können mit dem gleichen chiralen Auxilliar zwei Diastereomere, welche nach der Auxilliarspaltung zwei enantiomere Amine bilden, erhalten werden (Weg **A** und Weg **B**). Nach der Abspaltung des chiralen Auxilliars mit verschiedenen Methoden kann das Produkt als freies Amin zur besseren Handhabung mit verschiedenen Schutzgruppen zu Carbamaten oder Amiden derivatisiert werden, wobei sowohl die Auxilliarspaltung als auch die Einführung von Schutzgruppen epimerisierungsfrei ablaufen. Der dadurch erhaltene *N,O*-geschützte 1,3-Aminoalkohol **109** kann über verschiedenen Wege (Weg **C** und Weg **D**) zum Azetidin cyclisiert werden. Zum einen kann der geschützte Aminoalkohol **109** durch Spaltung der *O*-Schutzgruppe und nachfolgende Einführung von Abgangsgruppen zum Azetidin **110** cyclisiert werden (Weg **C**), zum anderen nach Entfernen der *O*-Schutzgruppe direkt zum Azetidin **110** cyclisiert werden (Weg **D**).

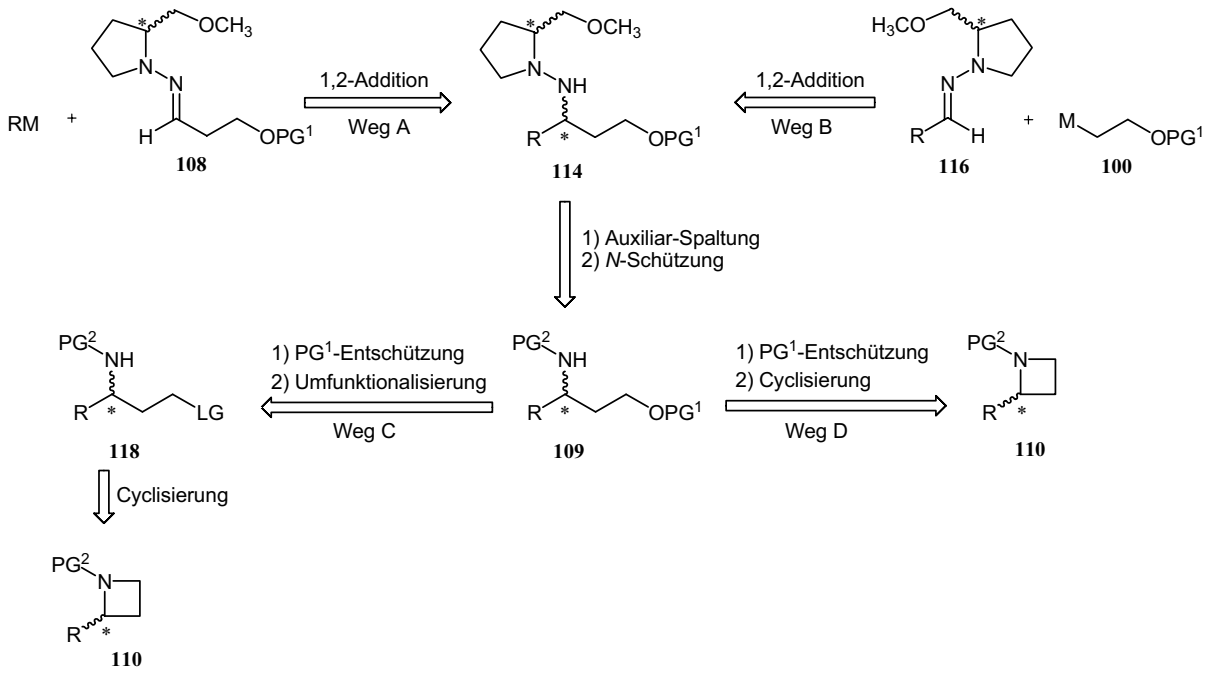


Abb. 28: Synthesestrategie von Azetidinen **110** über geschützte 1,3-Aminoalkohole **109**.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl nach Weg **A** als auch Weg **B** untersucht. Der so erhaltene *N,O*-geschützte 1,3-Aminoalkohol **109** wurde zur Cyclisierung zum Azetidin neben Weg **C** auch über Weg **D** untersucht.

Zur Erweiterung dieser Synthesemethode nach Weg **A** und Weg **D** wurde in dieser Arbeit versucht, 1-Aza-bicyclo[m,2,0]alkane **113** stereoselektiv zu synthetisieren. Hierfür wurden Nucleophile **110** so ausgewählt, daß sie eine weitere funktionelle Gruppe enthalten, welche eine weitere Ringschlussreaktion mit dem Stickstoffatom des ersten Rings ermöglichen. Die zwei Ringschlussreaktionen sollen nacheinander erfolgen. Ein Beispiel für ein maskiertes Nucleophug stellt die Hydroxy-Gruppe dar, die durch eine geeignete Schutzgruppe geschützt ist. Nach dem gelungenen ersten Ringschluss kann man die Schutzgruppe entfernen und durch eine weitere Ringschlussreaktion die 1-Azabicyclen **113** herstellen (**Abb. 29**). Da dieser Syntheseplan als Erweiterung der oben beschriebenen Azetidin-Synthese galt, sollte die erste Ringschlussreaktion zur Azetidinen **111** führen. Als Alternative zu dieser Syntheseroute kann man die Reihenfolge der Entschützungen und der Ringschlussreaktion variieren und zu geschützten Aminen **112** kommen. Nach diesem Konzept wurde in der hier vorliegenden Arbeit versucht, die Synthesemethode zu verwirklichen.

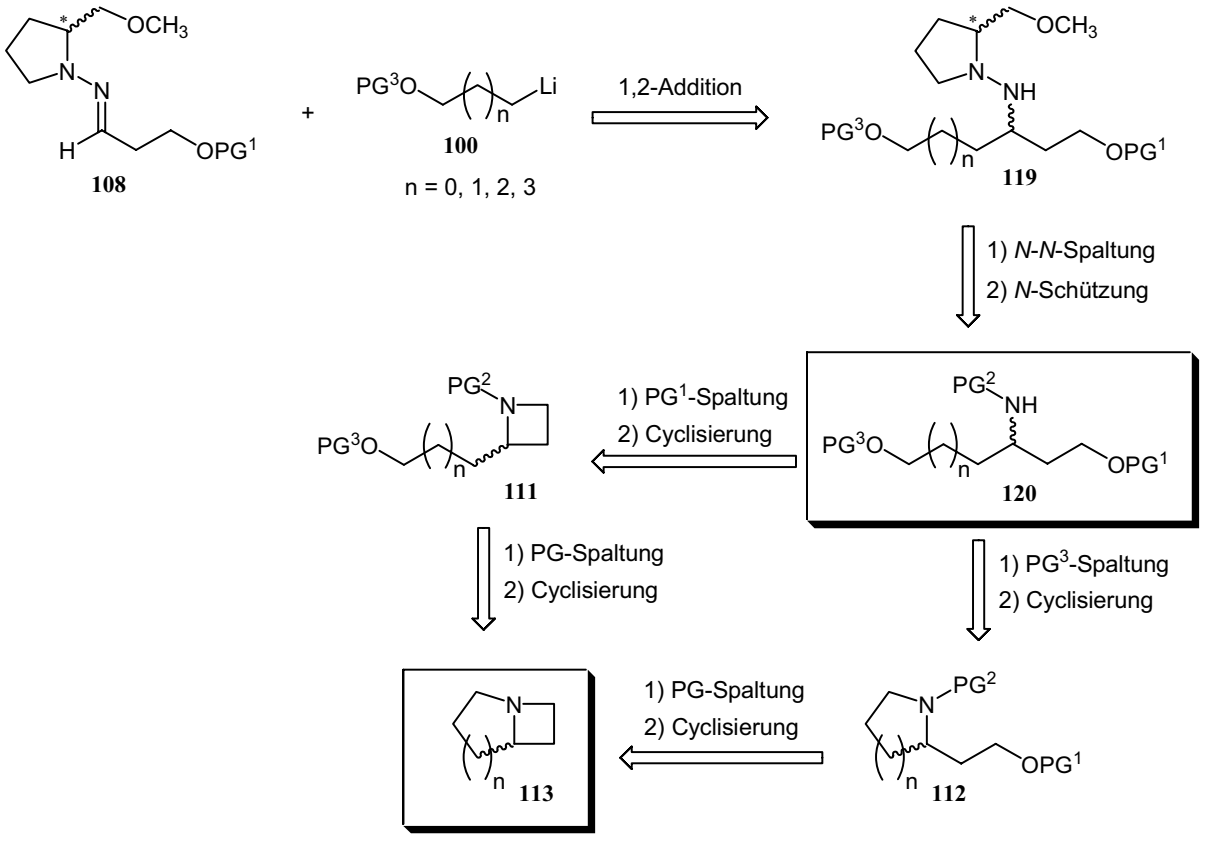


Abb. 29: Darstellungsstrategien von 1-Aza-bicyclen **113** über 1,3-Aminoalkohole **120**.

2.2 Darstellung der Ausgangssubstanzen

Als Ausgangssubstanzen dienten die TBS- bzw. benzylgeschützten ω-Hydroxyalkanal-SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **108**. Die Hydrazone wurden durch Kondensation der entsprechenden Aldehyde mit dem chiralen Auxilliar SAMP bzw. RAMP hergestellt.[9] Das chirale Auxiliar SAMP/RAMP (*S*)/(*R*)-**4** wurde nach der in der Literatur[9] beschriebenen Methode in einer sechsstufiger Synthese aus den Aminosäuren (*S*)- bzw. (*R*)-Prolin hergestellt. Die Synthese der Nucleophile **100**, die bei der 1,2-Addition an das Hydrazon genutzt wurden, erfolgte nach bekannten Literaturvorschriften[69] ausgehend von 1,ω-Alkandiolen **121**, welche zuerst mit einer TBS- oder einer Benzyl-Schutzgruppen mono-geschützt wurden. Die freie Alkohol-Gruppe wurde durch Umsetztung mit elementarem Iod ins Iodid überführt, damit waren die gewünschten Verbindungen, die TBS- bzw. benzyl-geschützten ω-Iod-alkanole zugänglich.

2.2.1 Darstellung von ω-*t*-Butyldimethylsilyloxyalkanolen und Iodiden

Zur Herstellung von mono-TBS-geschützten 1,ω-Diolen **123b-d** wurde zuerst das 1,ω-Alkandiol **121b-d** in THF mit NaH versetzt und anschließend die dabei ausgefallenen Na-Salze mit TBSCl umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man die mono-TBS-geschützten Produkte **123b-d** als farblose Öle mit guten Ausbeuten von 75% bis 90% (**Abb. 30** und **Tab. 1**).

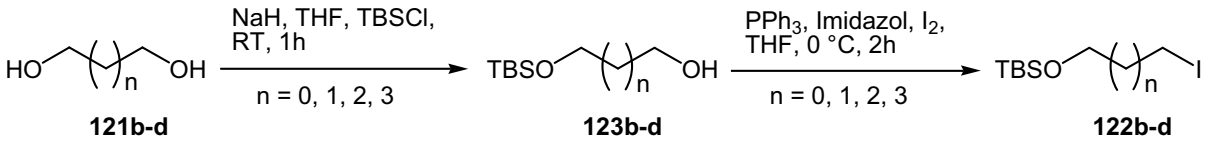


Abb. 30: Darstellung der TBS-geschützten Iodide **122** aus 1,ω-Alkandiolen **121**.

Hierfür ist es ratsam, die Reaktionsmischung möglichst in geringer Konzentration zu halten, damit das mono-substituierte Produkt begünstigt wird. Für die Überführung der Alkohole **123b-d** in die Iodide **122b-d** wurde der Alkohol in THF gelöst und bei 0 °C mit Triphenylphosphin und Imidazol versetzt. Durch Zugabe von elementarem Iod in kleinen Portionen wurden die Alkohole **123b-d** in die entsprechende Iodide **122b-d** überführt, wobei man nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung die Produkte als farblose Flüssigkeiten mit guten Ausbeute von 76% bis 84% erhalten konnte (**Abb. 30** und **Tab. 1**). Durch Einwirkung von Licht verfärbt sich dieses gelb. Das Nebenprodukt, Triphenylphosphinoxid,

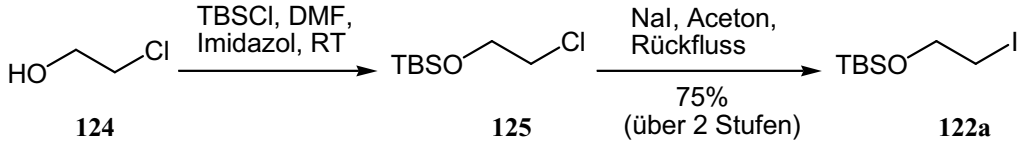
lässt sich vom Iodid säulenchromatographisch trennen. Eventuell ist es notwendig, das Produkt mehrmals säulenchromatographisch zu reinigen. Das Produkt kann unter Schutzgas und Lichtausschluss im Kühlschrank bei –20°C über Monate gelargert werden.

Tab. 1: Darstellung von Iodiden **122** aus 1,ω-Diolen **121**

	n	Ausbeute[a] (%)		
		123	**122**	**Gesamt**
a	**0**	–	–	75 [b)]
b	**1**	82	77	63
c	**2**	90	84	76
d	**3**	75	76	57

a) Aus 2-Chlorethanol über 2 Stufen.

Abweichend von der oben beschriebenen Methode erfolgte die Darstellung von TBS-geschützten 2-Iodethanol **122a** aus 2-Chlorethanol **124**. Dieses wurde zuerst als TBS-Ether geschützt und anschließend wurde das Chlorid durch eine Finkelstein-Reaktion in das Iodid mit einer Ausbeute von 75% über 2 Stufen überführt (**Abb. 31**).[70] Das Produkt enthielt noch Spuren von Chlorid **125**, welches säulenchromatographisch trennbar war aber so in die weiteren Reaktionen eingesetzt werden konnte.



124 **125** **122a**

Abb. 31: Darstellung von TBS-geschützten 2-Iod-ethanol **122a** aus 2-Chlorethanol **124**.

2.2.2 Darstellung der ω-Benzyloxyalkanole und der Iodide

Die für die 1,2-Addition an Hydrazonen verwendeten Nucleophile können verschiedene Schutzgruppen tragen. Neben TBS-Gruppen, wie im Kapitel **2.2.1** beschrieben, wurden in dieser Arbeit auch Benzyl-Schutzgruppen verwendet. Deren Darstellung verlief wie im Kapitel **2.2.1** beschrieben aus 1,ω-Alkandiolen **121** (**Abb. 32**). Hierfür wurden ebenfalls zuerst die Diole **121** mit NaH versetzt und anschließend mit Benzylbromid unter Rückfluss zu den mono-benzylgeschützten Alkoholen **123** umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man die mono-benzylgeschützten Alkohole **123** als

farblose Flüssigkeit mit mäßigen bis guten Ausbeute von 44% bis 77% (**Tab. 2**). Die Alkohole **123** wurden unter gleichen Bedingungen wie im Kapitel **2.2.1** beschrieben mit Triphenylphosphin und Imidazol versetzt. Anschließend wurden die Alkohole ebenfalls mit elementarem Iod bei 0 °C umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt **122** als farblose Flüssigkeit mit guter Ausbeute von 80% bis 89% (**Tab. 2**). Das Nebenprodukt, Triphenylphosphinoxid, lässt sich ebenfalls vom Iodid säulenchromatographisch nur schwer trennen. Das Produkt kann unter Schutzgas und Lichtausschluss im Kühlschrank bei –20°C über Monate gelagert werden.

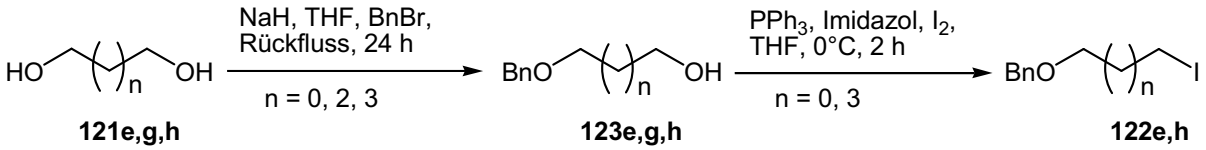


Abb. 32: Darstellung von benzyl-geschützten Iodiden **122** aus 1,ω-Alkandiolen **121**.

Tab. 2: Darstellung von benzyl-geschützten Iodiden **122** aus 1,ω-Alkandiolen **121**

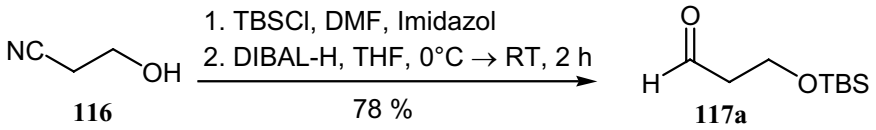
	n	Ausbeute (%)		
		123	**122**	**Gesamt**
e	**0**	44[a]	89	39
g	**2**	44[a]	—	—
h	**3**	77	80	62

a) 20% doppeltgeschützte Produkte erhalten.

2.2.3 Synthese der Hydrazone

***t*-Butyldimethylsilyloxy-geschütztes 3-Hydroxypropanal-SAMP-Hydrazon**

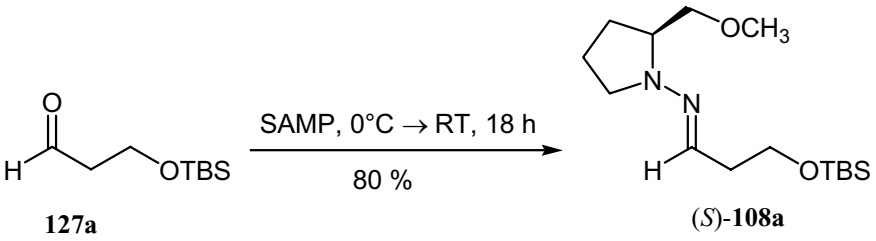
Das TBS-geschützte 3-Hydroxypropanal **127a** wurde nach der Literaturvorschrift[71,] aus dem 3-Hydroxypropannitril **126** in einer zweistufigen Reaktionsfolge hergestellt. Zuerst wurde die Alkoholfunktion durch Umsetzung mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) zu 3-*t*-Butyldimethylsilyloxypropannitril **128** umgesetzt. Die nachfolgende Hydrierung mit DIBAL-H lieferte den gewünschten Aldehyd **127a** nach säulenchromatographischer Reinigung als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 78% über zwei Stufen (**Abb. 33**).



116 **117a**

Abb. 33: Synthese des TBS-geschützten 3-Hydroxy-propanal **127a**.

Durch Kondensation mit dem Hydrazin SAMP ((*S*)-**4**) stellt man aus dem geschützten Aldehyd das *t*-Butyldimethylsilyloxy-geschützte 3-Hydroxypropanal-SAMP-Hydrazon (*S*)-**108a** her. Nach der säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt (*S*)-**108a** als leicht gelbliche Flüssigkeit in einer Ausbeute von 80% erhalten (**Abb. 34**).

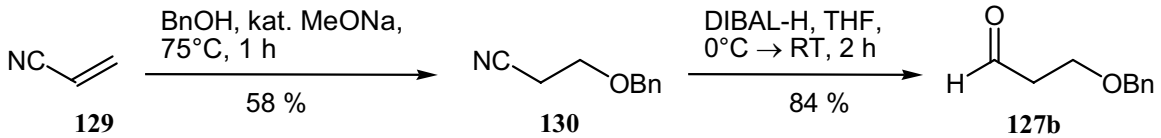


127a (*S*)-**108a**

Abb. 34: Synthese des TBS-geschützten 3-Hydroxy-propanal-SAMP-Hydrazon (*S*)-**108a**.

Benzyl-geschützte 3-Hydroxypropanal-SAMP/RAMP-Hydrazone

Die benzyl-geschützten 3-Hydroxypropanal-SAMP/RAMP-Hydrazone **108b** wurden aus dem Acrylnitril **129** in einer dreistufigen Reaktionsfolge hergestellt. Zuerst wurde das Nitril **129** unter Anwesenheit von katalytischen Mengen von Natriummethanolat mit Benzylalkohol umgesetzt. Nach destillativer Reinigung wurde das Oxa-Michael-Produkt **130** als farbloses Öl erhalten. Die Herstellung von benzyl-geschütztem 3-Hydroxypropannitril **130** erfolgte mit einer Ausbeute von 58% im Molmaßstab. Wie oben beschrieben wurde das Nitril **130** ebenfalls mit DIBAL-H zum gewünschten Aldehyd **127b** mit einer Ausbeute von 84% reduziert. (**Abb. 35**).



129 **130** **127b**

Abb. 35: Synthese des benzyl-geschützten 3-Hydroxypropanals **127b**.

Der Aldehyd **127b** wurde ohne weitere Reinigung mit dem chiralen Auxiliar SAMP bzw. RAMP (*S*)- bzw. (*R*)-**4** zu den Hydrazonen (*S*)- bzw. (*R*)-**108b** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden die Produkte (*S*)- bzw. (*R*)-**108b** als farblose Flüssigkeiten in Ausbeute von 81% bzw. 67% erhalten (**Abb. 36**).

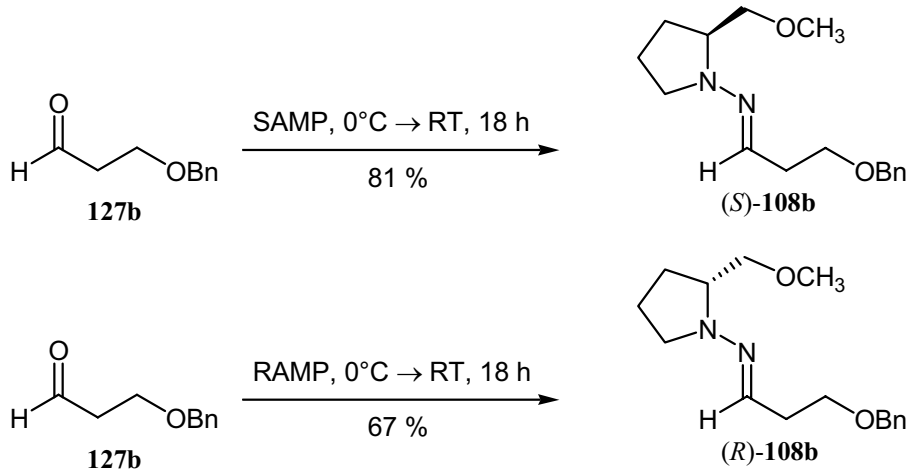


Abb. 36: Synthese der benzyl-geschützten 3-Hydroxypropanal-Hydrazone **108b**.

t-Butyldimethylsilyloxy-geschütztes 4-Hydroxybutanal- und 5-Hydroxypentanal-SAMP-Hydrazon

Die TBS-geschützten 4-Hydroxybutanal **127c** und 5-Hydroxypentanal **127d** wurden aus den entsprechenden mono-TBS-geschützten Alkan-1,ω-diolen **123** hergestellt, welche nach in Kapitel **2.2.2** beschiebenen Methoden dargestellt worden waren. Die Oxidation vom Alkohol zum Aldehyd erfolgte mittels einer Swern-Oxidation.[72] Die Ausbeute dieser Oxidation betrug 64% für Butanal **127c** und 60% für Pentanal **127d** (**Abb. 37**).

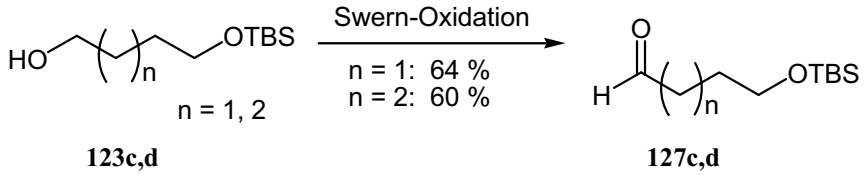


Abb. 37: Synthese des TBS-geschützten ω-Hydroxyalkanal **127**.

Die Aldehyde **127c,d** wurden ohne weitere Reinigung mit dem chiralen Auxiliar SAMP (*S*)-**4** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden die Produkte (*S*)-**108c** bzw. (*S*)-**108d** als schwach gelbliche Öle mit Ausbeuten von 87% bzw. 94% erhalten (**Abb. 38**).

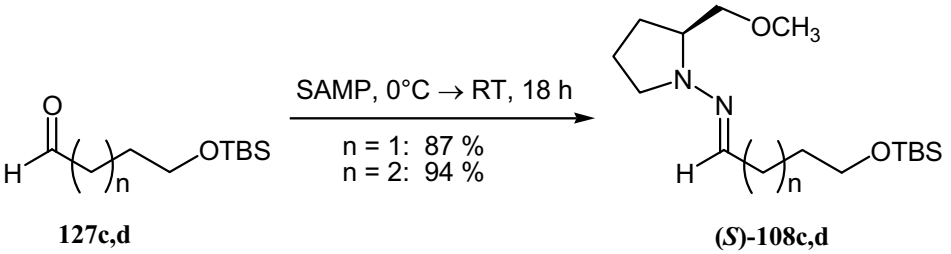


Abb. 38: Synthese der TBS-geschützten ω-Hydroxyalkanal-Hydrazone (*S*)-**108c,d**.

2.2.4 Darstellung der Organometall-Reagenzien aus Alkylhalogeniden

Durch stereoselektive 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der Hydrazone wird ein zusätzliches Stereozentrum in das Molekül eingebaut, wobei mit Hilfe des chiralen Auxiliars SAMP/RAMP (*S*)- bzw. (*R*)-**4** die absolute Konfiguration des neu eingebauten Stereozentrums gesteuert werden kann. Für die gewünschte 1,2-Addition an das Hydrazon **108** wurden zunächst Organometall-Reagenzien **100** *in situ* aus den entsprechenden Alkylhalogeniden **122** hergestellt (**Abb. 39**). Die kommerziell erhältlichen Organolithium-Reagenzien, z.B. MeLi, *n*-BuLi, *t*-BuLi sowie *n*-HexLi wurden in dieser Form verwendet. Die nicht kommerziell erhältlichen Organolithium-Reagenzien wurden direkt vor dem Gebrauch separat hergestellt.[73] Hierfür wurde eine Lösung von Alkylhalogeniden **122** in abs. Ether (0.5 mL/mmol) unter Inertgas 1.8 Äq. *t*-BuLi versetzt. Um die Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung zu vermeiden, durfte kein Überschuss von *t*-BuLi eingesetzt werden. Die so erhaltene Suspension wurde in dieser Form für weitere Umsetzung verwendet.

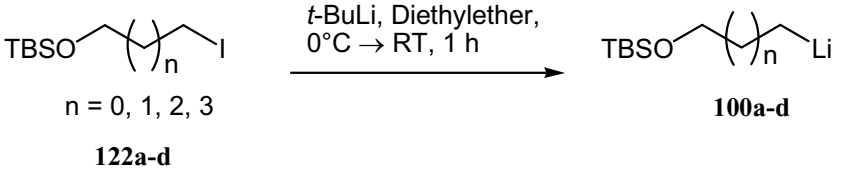


Abb. 39: Organolithium-Reagenzien **100** aus den Alkylhalogeniden **122**.

Aufgrund der Basizität von Lithium-Reagenzien lieferte die 1,2-Addition an das benzylgeschützte Hydrazon **108b** mit Lithium-Reagenzien keine guten Ergebnisse, da es zur Eliminierung von Benzylalkohol und dem entsprechend α,β-ungesättigten Hydrazon **131** führte (**Abb. 40**).

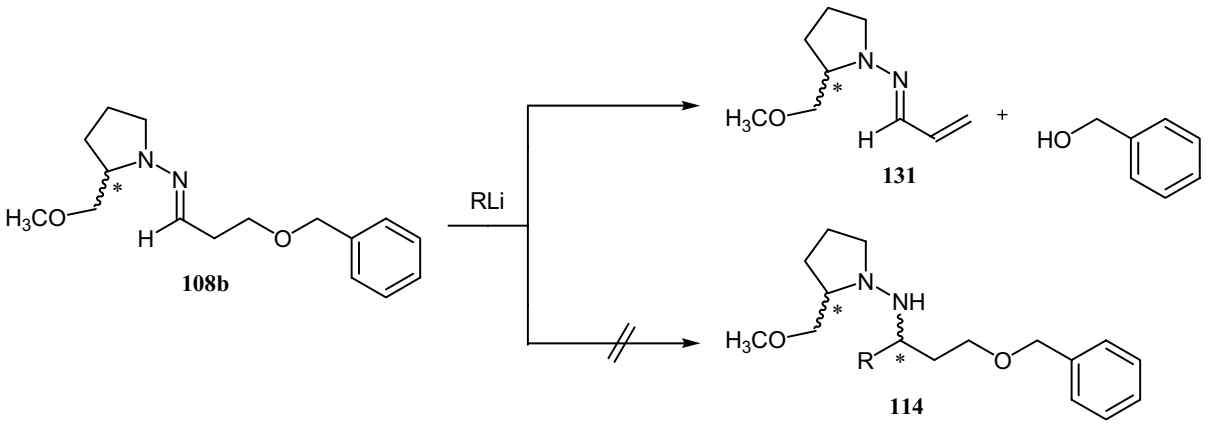


Abb. 40: Reaktionen der benzyl-geschützten Hydrazone **108b** mit Alkyllithium-Reagenzien.

Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, daß die 1,2-Addition von Organocerverbindungen an das benzyl-geschützte Hydrazon **108b** sehr gute Resultate mit hohen Enantiomeren- und Diastereomerenüberschüssen lieferte, da Organocerverbindungen eine hohe Nukleophilie bei geringer Basizität besitzen.[74] Daher sind die Organocerverbindungen gut für die Addition an die schwach elektrophile *C=N*-Doppelbindung von Hydrazonen geeignet. Die Darstellung der Organocerverbindungen erfolgte nach einem Verfahren von *Imamoto et al.*[75] Es ist daher von Nutzen, die Vorgehensweise an dieser Stelle näher zu erläutern.

Zur Darstellung von Organocerverbindungen wird Certrichlorid-heptahydrat bei 130 °C und 0.1 bar vier Stunden getrocknet, wobei die ersten zwei Stunden ohne Einschalten des Rührmoters erhitzt wird. Es ist darauf zu achten, daß die Temperatur 140 °C nicht übersteigt, da das Certrichlorid sich sonst unter Ausbildung des Oxychlorids zersetzt. Das so erhaltene farblose Pulver wird unter Argon auf Raumtemperatur abgekühlt und mit abs. THF (15 mL/mmol Hydrazon) suspendiert. Dazu beschallt man für 15 min. im Ultraschallbad und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Cer-Suspension wird auf –78°C abgekühlt und die Organolithiumverbindung wird innerhalb einer Stunde zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die so erhaltene kanariengelbe (bei MeLi/$CeCl_3$, *n*-BuLi/$CeCl_3$, *t*-BuLi/$CeCl_3$ bzw. *n*-HexLi/$CeCl_3$ in THF), intensive orange (bei PhLi/$CeCl_3$ in THF) oder hellgelbe (bei ω-TBSO-AlkylLi/$CeCl_3$ in THF) Suspension wird in dieser Form weiter verwendet.

2.3 Darstellung der Hydrazine und 1,3-Aminoalkohole

2.3.1 Diastereoselektive 1,2-Additionen an die *C*=*N*-Doppelbindung des SAMP/RAMP-Hydrazons

Als nächste Schritt zur Azetidin-Synthese steht in dieser Arbeit der Aufbau eines chiralen Amins durch diastereoselektive 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung des SAMP- bzw. RAMP-Hydrazons (*S*)- bzw. (*R*)-**108**.

Die in dieser Arbeit zugrunde liegende Ausgangsverbindungen sind 3-Hydroxypropanal-SAMP/RAMP-Hydrazone, deren Hydroxy-Gruppe mit der Benzyl- bzw. mit TBS-Gruppe geschützt ist. Im Gegensatz zu Ketonhydrazonen haben sowohl die Kohlenstoffnucleophile als auch die Aldehydhydrazone bei der 1,2-Addition ein breites Spektrum, so dass die beiden weitere verschiedene funktionelle Gruppen enthalten können.[76] In dieser Arbeit enthält das Hydrazon eine Hydroxygruppe an der 3-Position und das Nucleophil eine Hydroxygruppe an der ω-Position.

An die *C*=*N*-Doppelbindung von aus Aldehyden **127** gebildeten SAMP-Hydrazonen **108** lassen sich die entsprechenden Nucleophile hoch stereoselektiv addieren. Durch anschließende reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung erhält man epimerisierungsfrei die primären Amine **132** mit hohen Diastereo- bzw. Enantioselektivitäten (**Abb. 41**). Diese Methode ist eine der effektivsten zur Herstellung von enantiomerenreinen primären Aminen **132**, wobei die freien Amine je nach weiteren Reaktionsbedingungen mit unterschiedlichen Schutzgruppen derivatisiert werden können. In Natur- und Wirkstoffen sind die chiralen 1,3-Aminoalkohole als Strukturmotiv verbreitet und als Liganden aber auch Bausteine in der asymmetrischen Synthese von Bedeutung.[77]

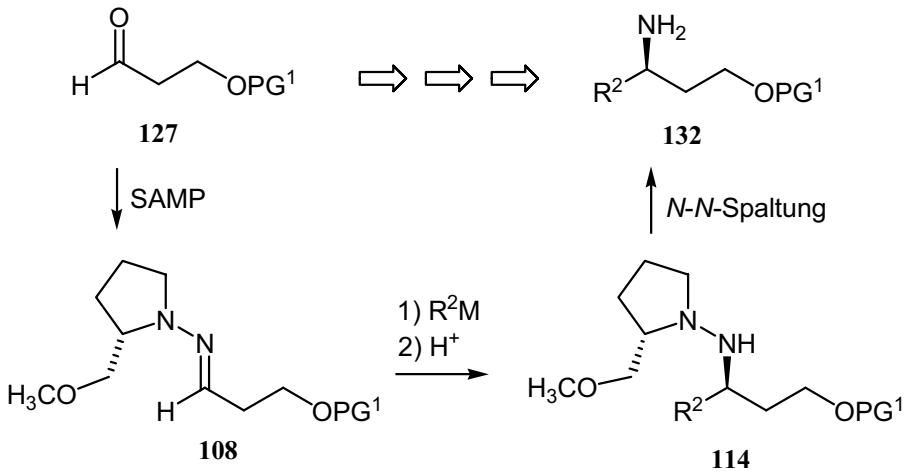


Abb. 41: Nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung von 3-Hydroxypropanal-SAMP-Hydrazon **108**.

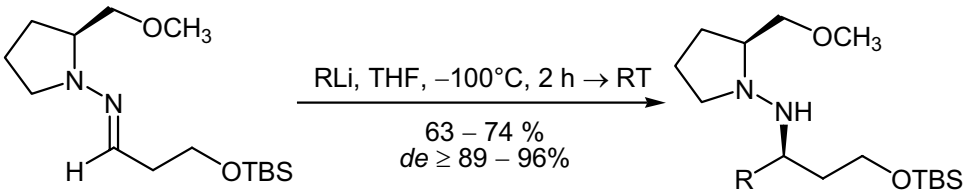
Zur diastereoselektiven Synthese von Hydrazinen **114** und damit auch nach *N*-*N*-Spaltung des Hydrazins zu erhaltenden 1,3-Aminoalkohole **109** wurden in dieser Arbeit die Organolithium- und die Organocer-Verbindungen als Nucleophile bei der 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung von SAMP/RAMP-Hydrazonen **108** verwendet, wobei die Reaktionsbedingungen variiert wurden. Die Ergebnisse der jeweiligen 1,2-Additionen an *C*=*N*-Doppelbindung von Hydrazonen sind in **Tab. 3**, **Tab. 4** und **Tab. 6** zusammengefaßt und jeweils näher erläutert.

Organolithium-Verbindungen als Nucleophile

Die nucleophilen 1,2-Additionen an *C*=*N*-Doppelbindungen von Hydrazonen mit Organolithium-Verbindungen **100** wurden bei solchen Hydrazonen untersucht, bei welchen die ω-Hydroxy-Gruppe als TBS-Ether geschützt worden waren. Zur Darstellung der Hydrazine **114** und anschließend geschützten 1,3-Aminoalkohole **109** wurden die im Kapitel **2.2.4** besprochenen Lithium-Reagenzien **100** und auch die kommerziell erhältlichen Lithium-Reagenzien MeLi, *n*-BuLi, *t*-BuLi, *n*-HexLi und PhLi verwendet. Die aus Alkylhalogeniden **122** frisch hergestellten Lithium-Reagenzien **100** wurden in einem Schlenkkolben vorgelegt und anschließend auf –100 °C abgekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch gab man das in abs. THF gelöste Hydrazon **108a** langsam unter Rühren hinzu (inverse Zugabe) und rührte es weitere 2 h bei –100 °C. Die kommerziell erhältlichen Lithium-Reagenzien wurden hingegen zu dem in abs. THF gelösten Hydrazon **108a** in einem Schlenkkolben bei –100 °C langsam zugetropft (direkte Zugabe) und ebenfalls 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erwärmte man die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur. Nach säulenchromatographischer Reinigung ergab sich als Produkt ein gelbliches Öl in mäßigen bis guten Ausbeuten von 63% bis 74% (**Abb. 42** und **Tab. 3**). Die Hydrazine **114** lassen sich nicht länger im Eisfach bei –20°C aufbewahren, da sie sich auch bei dieser Temperatur nach einigen Tagen zersetzten. Daher sollte das Produkt nach Möglichkeit direkt weiter verwendet werden.

Bei der 1,2-Addition mit MeLi zeigte die DC-Kontrolle eine gute Umsetzung der Hydrazone, aber nach säulenchromatographischer Reinigung konnten nur Edukt und Zersetzungsprodukte identifiziert werden. Wahrscheinlich ist das Produkt sehr empfindlich. Diese Tatsache wurde dadurch bekräftigt, dass das Produkt schon während des Aufarbeitens sich dunkel verfärbt hat und NMR-Spektren zeigten neben Edukt- und Produkt-Signalen viele Signale, die sich nicht zum Edukt bzw. Produkt zuordnen liesen. Bei der 1,2-Addition mit Allyllithium wurde das Produkt nur in Spuren detektiert, die weder isoliert noch weiter verarbeitet wurden. Im Fall des *n*-Dodecyllithium-Reagenzes konnte das Produkt mit nur geringer Ausbeute von 26%

(umsatzbereinigt) isoliert werden.[68] Bei der direkten Zugabe von Organolithium-Reagenzien wurden bessere Ausbeuten als bei der inversen Zugabe erzielt.



(*S*)-**108a** (*S*,*R*/*S*)-**114**

R = Me, *n*-Bu, *n*-Hexyl, Ph, *n*-Dodecyl

Abb. 42: Diastereoselektive 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108a** mit Organolithium-Verbindungen.

Tab. 3: Diastereoselektive 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108a** mit Organolithium-Verbindungen

Hydrazin[a]	**R**	**Zugabe**[b]	**Ausbeute (%)**	***de***[c] **(%)**
(*S,R*)-**114a**	Me	direkt	–[d]	n.b.
(*S,R*)-**114b**	Allyl	invers	Spuren	n.b.
(*S,R*)-**114c**	*n*-Bu	direkt	74	94
(*S,R*)-**114d**	*n*-Hex	invers	63	>96
(*S,S*)-**114e**	Ph	direkt	72	89
(*S,R*)-**114f**	*n*-Dodecyl	invers	26[e]	>96

a) Angenommene absolute Konfiguration**.**

b) Direkte Zugabe (Hydrazon vorgelegt und RLi zugetropft) oder inverse Zugabe (RLi vorgelegt und Hydrazon zugetropft).

c) Bestimmt mittels GC.

d) Nach Säulenchromatograpie nur Zersetzungsprodukte.

e) Umsetzung nicht vollständig.

Organocer-Verbindungen als Nucleophile

Die Additionen von Organocerverbindungen zeichnen sich durch eine hohe asymmetrische Induktion aus. Daher weisen die Produkte annähernd dieselben Enantiomeren- bzw. Diastereomerenüberschüsse wie das Edukt auf. Aus den im Kapitel **2.2.4** beschriebenen Gründen der Eliminierung von α-ständigen Wasserstoffatome durch die starken Basizität von Organolithium-Verbindungen wurden die nucleophilen 1,2-Additionen an *C*=*N*-Doppelbindungen

von Hydrazonen mit Organocer-Verbindungen bei solchen Hydrazonen untersucht, bei welchen die β-Hydroxy-Gruppe als Benzylether geschützt worden waren. Dabei erfolgten die 1,2-Additionen an *C*=*N*-Doppelbindungen durch inverse Zugabe von Hydrazonen zu den bei tiefer Temperatur vorgelegten Organocer-Verbindungen. Die Organocer-Verbindungen wurden in einem Schlenkkolben nach den im Kapitel **2.2.4** beschriebenen Methode hergestellt und auf –78°C abgekühlt. Zu dieser kanariengelben oder intensiven orangen Suspension tropft man das Hydrazon **108** in abs. THF gelöst langsam hinein und lässt bei dieser Temperatur weitere zwei Stunden rühren. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Aufarbeiten und anschließender säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Hydrazin **114** als farblos bis hellgelb gefärbtes Öl in unterschiedlichen Ausbeuten von 38 bis 76% (**Abb. 43** und **Tab. 4**), wobei nach kurzzeitigem Stehen bei Raumtemperatur die Zersetzung der Hydrazine schnell eintritt. Die Aufbewahrung unter Argon-Atmosphäre bei –20°C ist jedoch nur für wenige Tage möglich. Die Ausbeuteverluste erfolgen bei der säulenchromatographischen Reinigung aufgrund der hohen Luft- und Säureempfindlichkeit der Hydrazine.

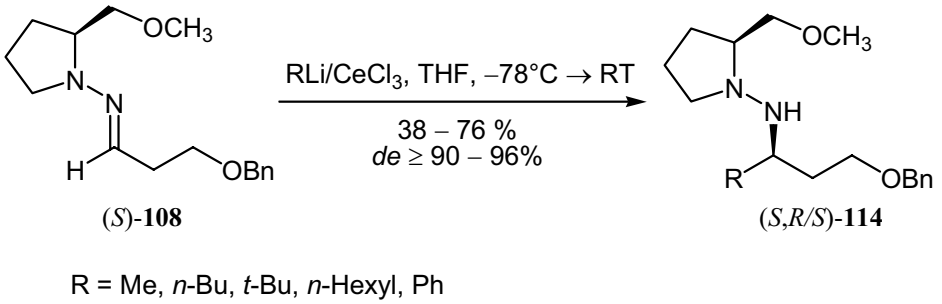


Abb. 43: Diastereoselektive 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** mit Organocer-Verbindungen.

Hierbei ist zu bemerken, dass die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erst dann erfolgen soll, wenn die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt ist. Die Ergebnisse von *J. Gries* in seiner Arbeit zeigte, dass es nur bei 1,2-Addition mit sterisch anspruchsvoller Reagenzen wie z. B. *t*-Butyl-Reagenz nötig war, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur zu erwärmen, um vollständigen Umsatz zu erzielen. Anderenfalls wie z. B. *n*-Butyl- bzw. *n*-Hexyl-Reagenz war die Umsetzung schon in einer Reaktionszeit von zwei Stunden bei –78°C vollständig.[78]

Tab. 4: Diastereoselektiven 1,2-Additionen an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** mit Organocer-Verbindungen **100**

Hydrazin[a]	R	RM	Ausbeute (%)	*de*[b] (%)
(*R,S*)-**114g**	Me[c]	MeLi/$CeCl_3$	38[d]	94
(*S,R*)-**114h**	*n*-Bu	*n*-BuLi/$CeCl_3$	73	>96
(*S,S*)-**114i**	*t*-Bu	*t*-BuLi/$CeCl_3$	14 (61[e])	>96
(*S,R*)-**114j**	*n*-Hex	*n*-HexLi/$CeCl_3$	76	>96
(*S,S*)-**114k**	Ph	PhLi/$CeCl_3$	72	90
		PhLi	20[f]	n.b.

a) Angenommene absolute Konfiguration**.** b) Bestimmt mittels GC.

c) 1,2-Addition an RAMP-Hydrazon. d) Rohprodukt. e) Umsatzbereinigt.

f) Eliminierung zur BnOH und α,β-ungesättigtes Hydrazon überwiegend.

In dieser Arbeit wurde festgestellt, dass die vollständige Umsetzung des Benzyl-geschützten 3-Hydroxypropanal-SAMP-Hydrazons (*S*)-**108b** durch die nucleophile 1,2-Addition mit *n*-Butyl- bzw. *n*-Hexyl-Cer-Verbindungen erst dann erzielt werden kann, wenn die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erst oberhalb –20°C ausgeführt wird. Die Ausbeute und Diastereoüberschüsse wurden mittels GC und NMR-Spektroskopie ermittelt. Es stellte sich heraus, dass bei der direkten Zugabe die kurze Reaktionszeit und das Neutralisation bei tiefer Temperatur zum unvollständigen Umsatz und damit zu einer niederigen Ausbeute führt (**Tab. 5**). Im Gegensatz dazu änderten sich die Diastereomerenüberschüsse nicht in bemerkbarem Maße, wenn die Reaktion bei der Temperatur von –78°C anstatt –100°C durchgeführt wurde. Daher wurden in dieser Arbeit als die optimale Reaktionstemperatur für die 1,2-Addition mit Organocer-Verbindungen die Temperatur von –78°C angenommen. Bei der inversen Zugabe stellte man fest, dass die Ausbeute und damit auch der Umsatz deutlich höher als die der direkten Zugabe liegen, obwohl die Aufarbeitung auch bei –60°C erfolgt war. Trotzdem war ein kleiner Anteil von Edukt noch durch GC- und NMR-Spektren zu identifizieren. Erst wenn die Aufarbeitung der Reaktion bei –10°C erfolgte, war kein Edukt mehr zu detektieren (**Tab. 5**, Nr.4). Die optimale Reaktionszeit für vollständigen Umsatz sollte demnach 16 – 22 Stunden dauern und die Aufarbeitung der Reaktion erst oberhalb von –10°C erfolgen. Aufgrund der Licht- und Säureempfindlichkeit der Hydrazine ist es ratsam, dass man das Produkt bei tiefer Temperatur (–78°C) aufbewahrt oder möglichst schnell weiter verwendet, um die Zersetzung des Produktes zu vermeiden.

Tab. 5: Optimierung der diastereoselektiven 1,2-Additionen an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** mit Organocer-Verbindungen

Nr.	R	Zeit	Bedingungen	Ausbeute[a] Ed.:Pro.(%)	*de*[a] (%)
1	*n*-Bu	4 h	RLi/$CeCl_3$, –100°C, 0.5h → –80°C Direkte Zugabe	60:40	>96
2	*n*-Hex	3 h	RLi/$CeCl_3$, –100°C → –80°C Direkte Zugabe	79:21	>96
3	*n*-Hex	4.5 h	RLi/$CeCl_3$, –100°C → –60°C Inverse Zugabe	1.3:52	>96
4	*n*-Hex	22 h	RLi/$CeCl_3$, –78°C → –10°C Inverse Zugabe	0:76	>96

a) Bestimmt mittels GC bzw. NMR.

Für die 1,2-Addition wurde ein möglicher Übergangszustand postuliert, welcher die hohe Induktion bei der 1,2-Addition mit Organocer-Verbindung erklären kann.[79] Durch Ausbildung eines Chelates aus einem Äquivalent Cer-Reagenz mit der Methoxygruppe und dem freien Elektronenpaar des Pyrrolidin-Stickstoffatoms wird die ***Si***-Seite des Hydrazons abgeschirmt, so daß der Angriff des zweiten Äquivalentes Cer-Reagenz nur von der ***Re***-Seite her erfolgen kann (**Abb. 44**). Daher ist es notwendig, mehr als zwei Äquivalente Organocer-Verbindung einzusetzen, um besseren Umsatz zu erzielen. In der Praxis und hier in dieser Arbeit ist ein Überschuss von drei Äqualenten üblich.

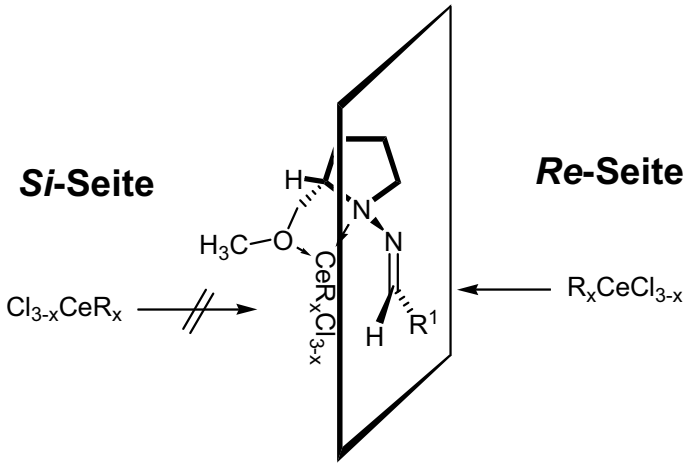


Abb. 44: Hypothetischer Übergangszustand bei der diastereoselektiven 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108** mit Organocer-Verbindungen.

ω-TBSO-Alkyl-Organocer-Verbindungen als Nucleophile

Ein weiteres Thema dieser Arbeit ist die asymmetrische Synthese von 1-Aza-bicyclo[m,2,0]-alkanen **113** mittels SAMP/RAMP-Hydrazonen durch Erweiterung der Methode der asymmetrischen Synthese der Azetidinen. Wie im Kapitel **2.1** beschrieben, benötigt man hier solche Nucleophile, die eine weitere funktionelle Gruppe enthalten, die später zum Ringschluss dienen soll. In Frage kommen hierfür z.B. Halogenide, Alkohole, Amine und Sulfonamine. Da diese zweite funktionelle Gruppe bei den weiteren nacheinander folgenden Reaktionen von der Herstellung von Organometall-Verbindung, anschließender reduktiven *N*-*N*-Bindungsspaltung und der erster Ringschlussreaktion ungestört bleiben soll, wurden die TBS-geschützten Alkohole als geeignete Kandidaten ausgewählt. Die nucleophilen 1,2-Additionen an das benzyl-geschützte 3-Hydroxy-propanal-SAMP- bzw. RAMP-Hydrazon **108b** verliefen analog wie im Kapitel **2.3.1** beschrieben ebenfalls diastereo- und enantioselektiv (**Abb. 45** und **Tab. 6**).

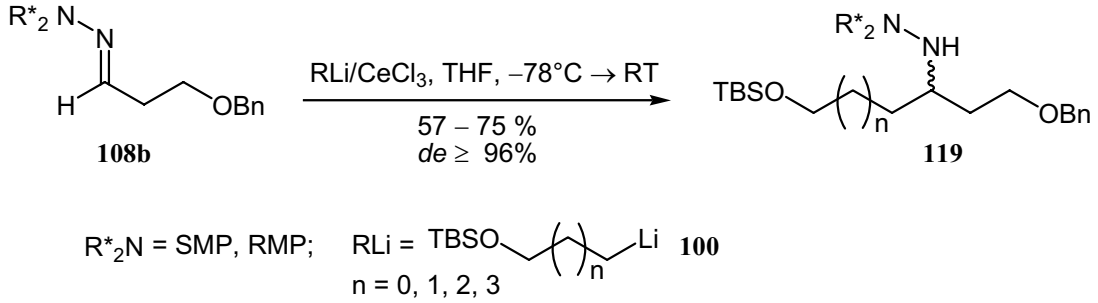


Abb. 45: Diastereoselektive 1,2-Addition an das SAMP/RAMP-Hydrazon **108b** mit ω-TBSO-Alkyl-Organocer-Verbindungen **100**.

Tab. 6: Diastereoselektiven 1,2-Additionen an das SAMP/RAMP-Hydrazon **108b** mit ω-TBSO-Alkyl-Organocer-Verbindungen **100**

Hydrazin[a]	**n**	**R*$_2$N**	**Ausbeute (%)**	***de***[b] **(%)**
(*S,S*)-**119a**	0	SMP	Edukt [c]	–
(*S,R*)-**119b**	1	SMP	74	>96
(*S,R*)-**119c**	2	SMP	75	>96
(*R,S*)-**119c**	2	RMP	60	>96
(*S,R*)-**119d**	3	SMP	68	>96
(*R,S*)-**119d**	3	RMP	57	>96

a) Angenommene absolute Konfiguration**.** b) Bestimmt mittels GC.

c) Keine 1,2-Addition beobachtet. Edukt unverändert zurückgewonnen.

Die Organocer-Verbindungen aus den TBS geschützten ω-Iod-alkanolen **122** wurden in einem Schlenkkolben nach der im Kapitel **2.2.4** beschriebenen Methode hergestellt und auf –78°C abgekühlt. Zu dieser hellgelben Suspension tropft man das Hydrazon **108b** in abs. THF gelöst langsam hinein und lässt bei dieser Temperatur weitere zwei Stunden rühren. Anschließend lässt man die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Aufarbeiten und anschließender säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Hydrazin **119** als farblos bis hellgelb gefärbtes Öl in mittleren bis guten Ausbeuten von 57% bis 75% (**Tab. 6**).

Alle Produkte zeigten sehr gute Diastereomerenüberschüssen von >96%, da alle Reaktionen bei –78°C durchgeführt worden waren. Durch die räumlich anspruchsvolle TBS-Gruppe wird die ***Si***-Seite des Hydrazons nach dem angenommenen Übergangszustand in **Abb. 44** noch stärker abgeschirmt und die ***Re***-Seite besonders begünstigt. Die Stöchiometrie der Organocerverbindung in **Abb. 44** wird unter Vorbehalt als „R_xCeCl_{3-x}“ ($x \leq 3$) angegeben, ist aber noch weitgehend ungeklärt[80]. Ob das Sauerstoffatom der Nucleophile **100** bei der Koordination mit Cer zusätzlich eine Rolle spielt, ist noch unklar und benötigt weitere Untersuchungen.

Bei den Versuchen der 1,2-Addition mit 2-TBSO-Ethylcer-Verbindungen wurde festgestellt, dass das Edukt Hydrazon **108b** unverändert zurückgewonnen wurde. Eine mögliche Erklärung dafür kann sein, dass bei der Herstellung von Organolithium-Verbindung durch Halogen-Metall-Austausch keine 2-TBSO-Ethyllithium-Verbindung gebildet wurde, sondern die Eliminierung zu Ethen stattfand.

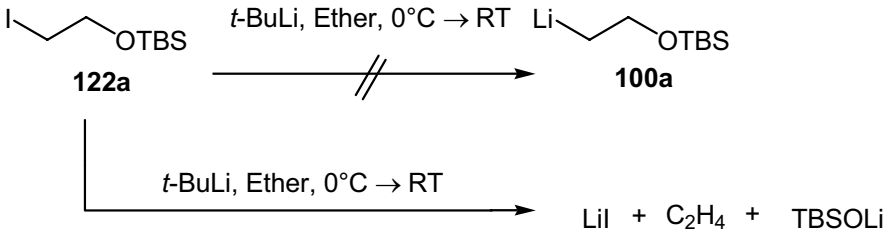


Abb. 46: Versuche zur Herstellung von 2-TBSO-Ethyllithium-Verbindung **100a** durch Metall-Halogen-Austausch.

Diese Eliminierung, die bei der Herstellung von Organolithium-Verbindung beobachtet wurde, war auch bei den im Kapitel **2.3.2** beschriebenen Versuchen der Herstellung von 2-Benzyloxy-ethylcer-Verbindungen aus 2-Benzyloxy-ethyliodid zu beobachten, wobei der Benzylalkohol detektiert wurde.

Bei den 1,2-Additionen an RAMP-Hydrazone gingen die Ausbeuten im Vergleich zu den der SAMP-Hydrazonen etwas nach unten. Die absolute Konfigurationen, die in **Tab. 6** angegeben sind, sind auf Grund des im **Abb. 44** gezeigten hypothetischen Übergangszustandes angenommen. Alle Hydrazine wurden aus den im Kapitel **2.2.3** beschriebenen Gründen direkt weiter verwendet.

2.3.2 Die Versuche zur alternativen 1,2-Additionen an die *C=N*-Doppelbindung des SAMP/RAMP-Hydrazons

Wie bereits im Kapitel **2.1** und **Abb. 28** erwähnt, wurden in dieser Arbeit auch eine alternative Methode zur diastereoselektiven Synthese von Hydrazinen **114** und damit auch 1,3-Aminoalkoholen **109** durch nucleophile 1,2-Addition an die *C=N*-Doppelbindung des SAMP/RAMP-Hydrazons untersucht.

Zu dieser alternativen 1,2-Addition an die *C=N*-Doppelbindung dienten die im Kapitel **2.2.3** hergestellten Hydrazone (*S*)-**108c** und (*S*)-**108d** als Ausgangssubstanzen. Die dazu dienenden Nucleophile **100** wurden wie oben beschrieben *in situ* aus entsprechenden Halogeniden hergestellt und direkt in die Reaktion eingesetzt.[73] Die Durchführung der Reaktion verlief unter gleicher Prozedur wie im Kapitel 2.2.4 beschieben und unter gleichen Reaktionsbedingungen.

Wie bereits schon im Kapitel **2.3.1** erklärt, stellte sich bei den Versuchen der 1,2-Addition mit 2-TBSO-Ethylcer-Verbindungen **100** heraus, daß die Edukte Hydrazon (*S*)-**108c** und (*S*)-**108d** vollkommen unverändert zurückgewonnen wurden. Bei den weiteren Untersuchungen mit Benzyl-geschützten 2-Hydroxyethylmetall-Verbindungen verlief die gewünschte 1,2-Additionen ohne Erfolg, wobei die Reaktionsmethode variiert wurde (**Abb. 47** und **Tab. 7**). Hierfür verwendet wurden vor allem Organolithium- und Organocer-Verbindungen, die *in situ* hergestellt wurden. Nach Aufarbeiten der Reaktionsmischung untersuchte man das Vorhandensein des 1,2-Additionsproduktes **114** mittels GC, MNR-Spektren und auch Dünnschichtchromatographie, wobei nur das Edukt und der Benzylalkohol zu detektieren war. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei der Herstellung von Organolithium-Verbindung aus benzyl- bzw. TBS-geschützten 2-Hydroxyethyliodiden **122** durch Halogen-Metall-Austausch keine gewünschte benzyl- bzw. TBS-geschützten 2-Hydroxyethylmetall-Verbindungen **100** entstanden, sondern durch die starke Basizität von Organolithium-Verbindung die Eliminierungsreaktion zur Ethen und Benzylalkohol bzw. Silylalkohol stattfand (**Abb. 46**).

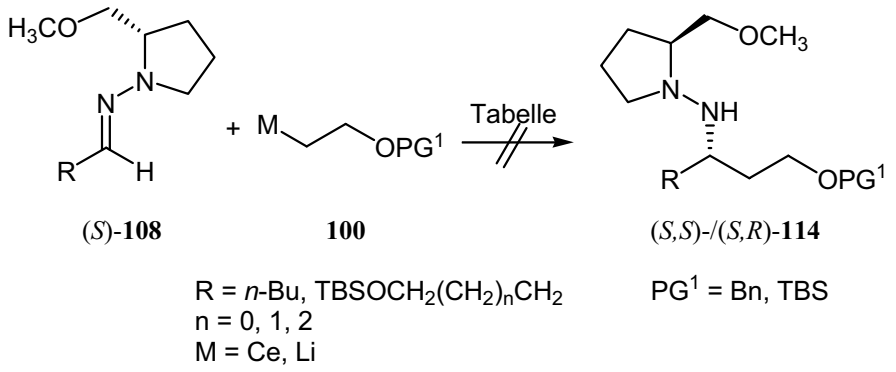


Abb. 47: Versuche zur alternativen 1,2-Addition an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108**.

Tab. 7: Ergebnisse zur alternativen 1,2-Additionen an das SAMP-Hydrazon (*S*)-**108**

Nr.	R	PG^1	Bedingung	Ausbeute
1	$BnOCH_2CH_2$	TBS	*t*-BuLi, $CeCl_3$,THF, –78°C → RT	Edukt
2	$TBSO(CH_2)_2CH_2$	Bn	*t*-BuLi, THF, –78°C → RT	Edukt
3	$TBSO(CH_2)_3CH_2$	Bn	*t*-BuLi, THF, –78°C → RT	Edukt
4	$TBSO(CH_2)_3CH_2$	Bn	Mg, Ether, $CeCl_3$, THF, –78°C → RT	Edukt

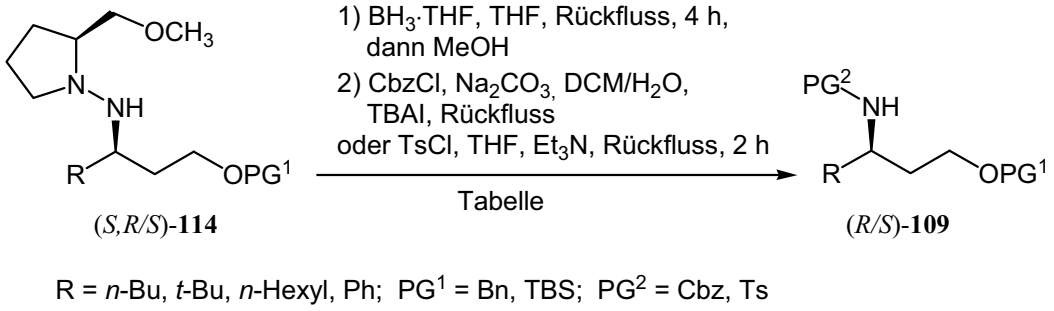
Wie im Kapitel **2.3.1** (**Abb. 45** und **Tab. 6**) zu sehen ist, ist die nucleophile 1,2-Addition an die *C=N*-Doppelbindung des Hydrazones mit ω-TBSO-Alkylmetall-Verbindung, welche drei oder mehr Kohlenstoffatome in der Kohlenstoffkette enthalten, mit guten Ausbeuten und sehr guten Diastereoüberschüssen erfolgreich. Das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Ergebnis zeigt, dass die nucleophile 1,2-Addition an die *C=N*-Doppelbindung des SAMP- bzw. RAMP-Hydrazons mit ω-TBSO-Ethylmetall-Verbindung unter oben angewendeten Bedingungen nicht möglich war. Hierfür benötigt man weitere Untersuchungen der 1,2-Additionsmethode.

2.3.3 Reduktive *N-N*-Spaltung der Hydrazine mit dem BH_3·THF-Komplex

Nach gelungener 1,2-Addition an das Hydrazon ist nun das Auxiliar zu entfernen. Zur Spaltung der *N-N*-Bindung von Hydrazinen hat man bereits mehrere Methoden entwickelt.[81] Beispiele hierfür sind die reduktiven Spaltungen mit Samarium(II)iodid, mit Lithium in Ammoniak oder die oxidative Spaltung mit MMPP.[82] Die meisten dieser Methoden benötigen eine Aktivierung des Hydrazins durch Acylierung. Die hydrogenolytische Spaltung der nicht

aktivierten *N*-*N*-Bindung mit *Raney*-Nickel[75a,83] verläuft sehr oft nicht epimerisierungsfrei. Deshalb wurde ein Verfahren von *Kibayashi et al*.[84] zur reduktiven *N*-*N*-Bindungsspaltung von Aminoprolinolderivaten mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (BH_3·THF) auf SAMP- bzw. RAMP-Hydrazine übertragen, welches im Gegensatz zur Hydrogenolyse mit *Raney*-Nickel epimerisierungsfrei verläuft.[82a]

Das durch die 1,2-Addition erhaltene Hydrazin **114** wurde in einem Schlenkkolben in THF gelöst und mit 10 Äq. BH_3·THF-Lösung (1 mol/L in THF) versetzt. Anschließend erfolgte eine Erhitzung der Reaktionsmischung unter Argonatmosphäre 4 h zum Rückfluss und eine Abkühlung auf Raumtemperatur. Nach vorsichtiger Zugabe von Methanol (Schaumentwicklung) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand erneut in Methanol aufgenommen und zur Methanolyse 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels ergab sich als Produkt ein farblos bis hellgelbliches Öl. Wegen der hohen Polarität der primären Amino-Funktion wurde das Produkt **132** ohne weitere Reinigung direkt in der nächsten Stufe mit unterschiedlichen Amin-Schutzgruppen derivatisiert. Die eine war die Derivatisierung zu Benzylcarbamaten und die andere zu Tosylamiden.



(*S,R/S*)-**114** (*R/S*)-**109**

R = *n*-Bu, *t*-Bu, *n*-Hexyl, Ph; PG^1 = Bn, TBS; PG^2 = Cbz, Ts

Abb. 48: *N*-*N*-Spaltung von Hydrazinen **114** mit BH_3·THF zur geschützten Aminen **109**.

Benzylcarbamate

Als nächstes erfolgte die Umsetzung der Rohamine mit Chlorameisensäurebenzylester zu den Benzylcarbamaten **109**. Aus den Arbeiten von *J. H. Kirchhoff* [68] ging hervor, dass sich die besten Resultate bei Verwendung der Benzylcarbamat-Schutzgruppe (Cbz-Schutzgruppe) einstellten. Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollte die Aminofunktion der TBS-geschützten 1,3-Aminoalkohole **132** ebenfalls als Benzylcarbamate **109** geschützt werden.

Zur Schützung der Aminfunktion wurde das Rohamin **132** in Dichlormethan vorgelegt und mit 2.5 Äq. Benzylchlorformiate und katalytischen Mengen an Tetra-*n*-butylammoniumiodid umgesetzt. Zu dieser Reaktionsmischung gab man 20%ige wässrige Natriumcarbonatlösung

zu und erhitzte das dadurch entstandene Zweiphasensystem drei Tage lang zum Rückfluss. Nach Aufarbeiten und anschließender chromatographischer Reinigung konnten die Benzylcarbamate **109** in geringen bis mittleren Ausbeuten von 34% bis 60% über zwei Stufen erhalten werden (**Abb. 48** und **Tab. 8**). Die niedrige Ausbeute ist damit zu erklären, dass der Umsatz nicht vollständig war und es teilweise zu einer Abspaltung der TBS-Schutzgruppe kam.

Die Bestimmung der Enantioselektivitäten mittels Gaschromatographie unter Verwendung chiral stationärer Phasen führte bisher noch nicht zum gewünschten Erfolg. Die in Tabelle (**Tab. 8**) angegebenen Werte der Enantiomerenüberschüsse entsprechen den Diastereomerenüberschüssen der Hydrazine, da die *N*-*N*-Spaltungen mit dem Boran-Tetrahydrofuran-Komplex epimerisierungsfrei verlaufen.[82a]

Tab. 8: Reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung von Hydrazinen **114** mit BH_3·THF zur geschützten Aminen **109**

Amin	R	PG[1]	PG[2]	Ausbeute[a] (%)	*ee*[b] (%)
(*R*)-**109a**	*n*-Bu	TBS	Cbz	60	>96
(*R*)-**109b**	*n*-Bu	Bn	Ts	90	>96
(*S*)-**109c**	*t*-Bu	Bn	Ts	80	>96
(*R*)-**109d**	*n*-Hex	TBS	Cbz	34	>96
(*R*)-**109e**	*n*-Hex	Bn	Ts	84	>96
(*S*)-**109f**	Ph	TBS	Cbz	45	89
(*S*)-**109g**	Ph	TBS	Ts	50	89

a) Über 2 Stufen (*N*-*N*-Spaltung und *N*-Schützung).

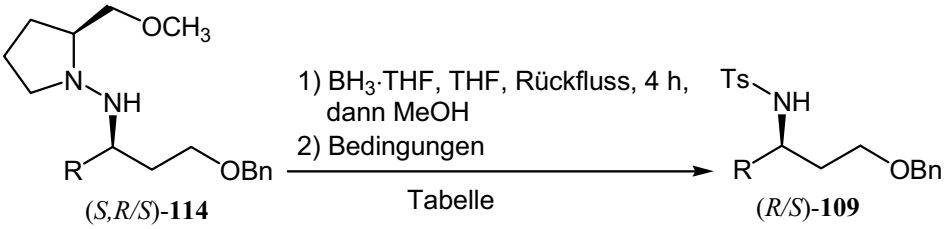
b) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine.

Der Schutz als Benzylcarbamate hat einige Nachteile: Erstens die Ausbeuten lagen im geringen bis mittleren Bereich von 34 bis 60% und es bildeten sich Zersetzungsprodukte. Zweitens die Carbonylgruppen erschweren die Ringschlussreaktion unter Mitsunobu-Bedingungen durch Nebenreaktionen. Eine alternative Schutzgruppe anstelle der Benzylcarbamate kommen die Sulfonamide in Frage, welche die oben genannten Nachteile vermeiden sollten.

Tosylamide

Zur Bildung der Sulfonamide wurde hier das Amin **132** mit Tosylchlorid umgesetzt. Der nach *N*-*N*-Spaltung erhaltene Rückstand wurde in THF (10 mL/mmol) gelöst und mit 3.0 Äq. *p*-Toluolsulfonylchlorid, 10 Äq. K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) versetzt. Diese Reaktionsmischung erhitzte man für zwei Stunden zum Rückfluss, anschließend ließ man bei Raumtemperatur für weitere 16 Stunden rühren. Die Reaktionsmischung wurde über eine 2 cm dicke Kieselgelschicht filtriert und mit Diethylether nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin) wurde das Produkt **109** als farbloses Öl in den Ausbeuten von 50% bis 90% über zwei Stufen erhalten (**Tab. 8**).

Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen für die *N*-Tosyl-Schützung wurde das nach der *N*-*N*-Spaltung mit dem BH_3·THF-Komplex erhaltene Rohprodukt **132** mit *n*-Butyl-Substituent unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt (**Abb. 49** und **Tab. 9**). Hierfür wurden die rohen Amine **132** in THF gelöst und mit den verschiedenen Basen versetzt. Zu dieser Reaktionsmischung gab man festes Tosylchlorid in einer Portion hinein und erhitzte zwei Stunden zum Rückfluss. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur ließ man weiter rühren. Nach Aufarbeiten wurde das Produkt analysiert. Die Umsetzung des Amins mit 1.5 Äq. Tosylchlorid in THF mit 10 Äq. K_2CO_3 als Base unter zwei Stunden Rückfluss anschließend zwei Tage Rühren bei Raumtemperatur lieferte das gewünschte Produkt **109** mit einer Ausbeute von 52% (**Nr. 1** in **Tab. 9**). Die Umsetzng mit 3.0 Äq. Triethylamin als Base (ohne K_2CO_3) lieferte das Produkt mit etwas besserer Ausbeute von 58% (**Nr. 2** in **Tab. 9**). Die Reaktion, bei der neben 10 Äq. K_2CO_3 auch Triethylamin (1 mL/mmol) als Base eingesetzt wurde, ergibt eine noch bessere Ausbeute von 64% (**Nr. 3** in **Tab. 9**). Den höchsten Umsatz erzielte man bei der Umsetzung in THF mit 2.0 Äq. Tosylchlorid und mit Triethylamin (1 mL/mmol) allein als Base und diese lieferte das gewünschte Produkt **109** in einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen (**Nr. 4** in **Tab. 9**). Diese Ergebnisse wurden auch auf das System mit dem *n*-Hexyl-Substituent übertragen und dabei erhielt man das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 84% über 2 Stufen (**Nr. 5** in **Tab. 9**).



(*S,R/S*)-**114** (*R/S*)-**109**

Abb. 49: Tosylschützung zu Tosylamiden **109** nach *N*-*N*-Spaltung von (*S*,*R/S*)-**114**.

Tab. 9: Schutzgruppeneinführung bei den Tosylamiden (*R*)-**109**

	R	Bedingungen	Ausbeute[a]
1	*n*-Bu	1.5 Äq. TsCl, 10 Äq. K_2CO_3, THF, Rückfluss, 2 h → RT (2 Tage)	52 %
2	*n*-Bu	1.5 Äq. TsCl, 3.0 Äq. Et_3N, THF, Rückfluss, 2 h → RT (2 Tage)	58 %
3	*n*-Bu	1.5 Äq. TsCl, 10 Äq. K_2CO_3, Et_3N (1mL/mmol), THF, Rückfluss, 2 h → RT (5 Tage)	64 %
4	*n*-Bu	2.0 Äq. TsCl, Et_3N (1mL/mmol), THF, Rückfluss, 2 h → RT (2 Tage)	90 %
5	*n*-Hex	2.0 Äq. TsCl, Et_3N (1mL/mmol), THF, Rückfluss, 2 h → RT (2 Tage)	84 %

a) Über 2 Stufen (*N*-*N*-Spaltung und *N*-Schützung).

Tosylamide mit ω-TBSO-Alkyl-Rest

Die Hydrazine **119**, die für den zweiten Teil dieser Arbeit hergestellt worden waren, wurden ebenfalls nach Auxilliar-Spaltung mit BH_3·THF-Komplex zu Sulfonamiden derivatisiert. Hierfür wurden nur die Tosylchloride verwendet, da diese ein gutes Resultat bei der Schützung lieferten (**Tab. 8**). Die Durchführung der Schutzgruppeneinführung mit Tosylchloriden erfolgte nach der gleichen Prozedur wie oben beschrieben. Hierfür wurde aus Gründen des zeitlichen Ablaufes eine solche Reaktionsbedingung verwendet, welche in der **Tab. 9** nicht optimale Bedingungen dargestellte. Das nach *N*-*N*-Spaltung mit dem BH_3·THF-Komplex erhaltene Rohamin **132** wurde in THF gelöst und mit 1.5 Äq. Tosylchlorid sowie 10 Äq. K_2CO_3 und Et_3N (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Produkt **120** als farbloses Öl mit den Ausbeuten von 72% bis 93% über zwei Stufen (**Abb. 50** und **Tab. 10**). Diese Ergebnisse

benötigen weitere Optimierung der Ausbeute, da die Reaktionen nicht unter den optimalen Bedingungen durchgeführt worden waren. Die optimale Bedingung für Tosylamide befinden sich oben in der **Tab. 9**, wo das Rohamin mit 2.0 Äq. Tosylchlorid und Triethylamin (1 mL/mmol) als Base umgesetzt wird.

Das Produkt **120** enthält jetzt zwei orthogonal geschützte, endständige Alkohol-Funktionen, welche bei der Entfernung von jeweilig anderen Schutzgruppe erhalten bleiben sollte. Ferner sollte dieser Unterschied dazu beitragen, je nach Synthesestrategie zur Ringschlussreaktion unterschiedliche Alkohol-Funktion wieder zu generieren. Wenn die erste Ringschlussreaktion zum Azetidin führen soll, könnte PG^1 als erstes entfernt werden. Für den Ringschluss zu (4+n)-Ring-*N*-Heterocyclen kann die PG^3-Schutzgruppe zuerst entfernt werden.

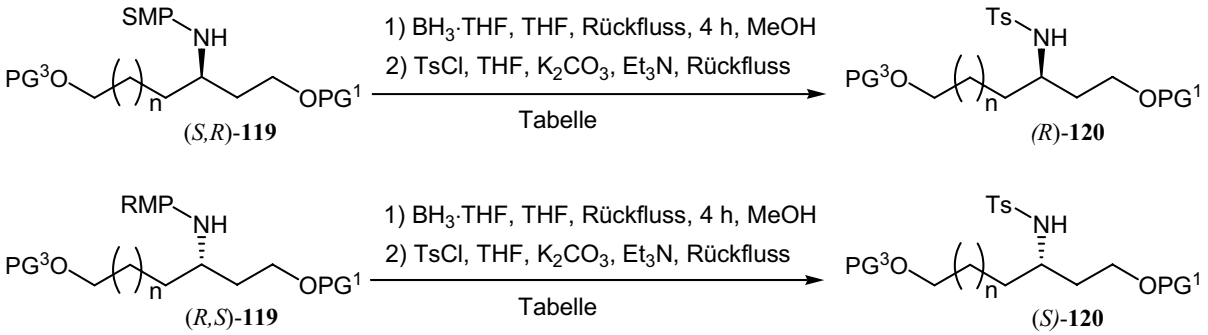


Abb. 50: Schutzgruppeneinführung zu Tosylamiden **120** nach *N*-*N*-Spaltung von (*S*,*R*)- und (*R*,*S*)-**119**.

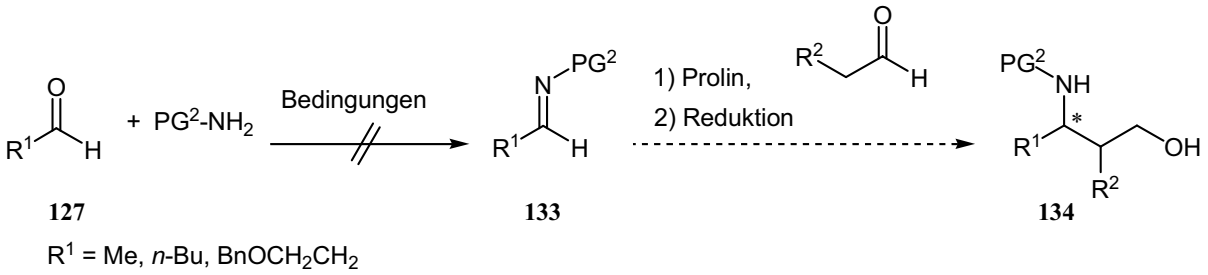
Tab. 10: Schutzgruppeneinführung zu Tosylamiden **120** nach *N*-*N*-Spaltung von (*S*,*R*)- und (*R*,*S*)-**119**

Tosylamide	n	Edukt	PG^1	PG^3	Ausbeute[a] (%)	*ee*[b] (%)
(*R*)-**120a**	1	(*S,R*)-**119a**	Bn	TBS	93	>96
(*R*)-**120b**	2	(*S,R*)-**119b**	Bn	TBS	74	>96
(*S*)-**120b**	2	(*R,S*)-**119b**	Bn	TBS	n.b.	>96
(*R*)-**120c**	3	(*S,R*)-**119c**	Bn	TBS	72	>96
(*S*)-**120c**	3	(*R,S*)-**119c**	Bn	TBS	n.b.	>96

a) Über 2 Stufen. b) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine.

2.3.4 Alternative Synthese zu 1,3-Aminoalkoholen mittels Organokatalyse

Als alternativer und schneller Zugang zu den *N*-Tosyl-geschützten 1,3-Aminoalkoholen wurde hier in dieser Arbeit auch untersucht, aus den Aldehyden **127** mit Tosylamid die entsprechenden Sulfonimine **133** herzustellen. Anschließende Umsetzung mit geeigneten Aldehyden sollten unter der Wirkung eines Organokatalysators wie z.B. Prolin und nachfolgende Reduktion die gewünschten 1,3-Aminoalkoholen **134** liefern (**Abb. 51**).



127 **133** **134**

R^1 = Me, *n*-Bu, $BnOCH_2CH_2$

Abb. 51: Syntheseplan zu 1,3-Aminoalkoholen **134** mittels Organokatalyse.

Tab. 11: Alternative Synthese zu 1,3-Aminoalkoholen mittels Organokatalyse

Nr.	R^1	PG^2	Bedingungen	Ausbeute
1	Me	Ts	p-$TolSO_2NH_2$, Toluol, Δ, 6 h	Kein Umsatz
2	*n*-Bu	Ts	p-$TolSO_2NH_2$, THF, $MgSO_4$, RT, 6 Tage	Kein Umsatz
3	$BnOC_2H_4$	Ts	p-$TolSO_2NH_2$, Diethylether, $MgSO_4$, RT, 3 Tage	Kein Umsatz
4	$BnOC_2H_4$	Ts	p-$TolSO_2NH_2$, THF, RT, 5 Tage	Kein Umsatz
5	$BnOC_2H_4$	Ts	1) p-$TolSO_2Na$, p-$TolSO_2NH_2$, HCO_2H/H_2O, 2) $NaHCO_3$, H_2O/DCM	Kein Umsatz

Untersucht wurde hier zuerst die Herstellung von Toluolsulfonimine aus verschiedenen Aldehyden **127** mit Toluolsulfonamid unter verschiedenen Bedingungen, die in der Literatur beschrieben sind.[85] Die Umsetzung von Acetaldehyd mit Toluolsulfonamid (**Tab. 11**, Nr.1) durch 6-stündiges Erhitzen in Toluol führte nicht zum gewünschten Produkt, *N*-Tosylaldimin **133**. Nach NMR-spektroskopischer Analyse konnte kein Umsatz festgestellt werden. In der Literatur war es gelungen, dass das Produkt *N*-Tosylaldimin **133** mit den aromatischen Aldehyden (R^1 = Aromat) in mäßigen bis zu guten Ausbeute hergestellt wurde.

Ein weiterer Versuch bestand darin, das benzylgeschützte 3-Hydroxypropanal **127** mit Toluolsulfonamid in THF bei der Raumtemperatur umzusetzen. Nach 5-tägiger Reaktionszeit stellte man fest, dass hierbei nach NMR-spektroskopischer Analyse keine Umsetzung stattfand (**Tab. 11**, Nr.4). Zur Verbesserung der Umsetzung der Aldehyde mit Tosylamid zu Tosyliminen wurde festes Magnesiumsulfat als Trockenmittel zur Reaktionsmischung zugegeben, welche jedoch für die Umsetzung keine Auswirkung hatte (**Tab. 11**, Nr.2 und 3).
Zuletzt wurde versucht, Tosylaldimin **133** nach der Methode von *Chemla et al.*[85a] herzustellen, welche sowohl mit aliphatischen als auch aromatischen Aldehyden guten Umsatz erzielte. Hier wurde der Aldehyd mit Toluolsulfonamid sowie Natriumtoluolsulfinat in einem 1:1-Gemisch aus Ameisensäure und Wasser gelöst und für weitere 12 Stunden zur Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abtrennen des ausgefallenen Niederschlags und nacheinander folgendem Waschen mit Wasser und Pentan löste man den Niederschlag in DCM und versetzte mit gesättigter $NaHCO_3$-Lösung. Diese ließ man zwei Stunden bei Raumtemperatur rühren und anschließend trennte man die organische Phase ab. Das so erhaltene Produkt wurde nach dem Trocknen und Reinigen spektroskopisch analylsiert. Es wurde festgestellt, dass sich das gewünschte Produkt **133** nicht gebildet hatte (**Tab. 11**, Nr.5).
Aufgrund der beschränkten Zeit wurde die Untersuchung zur Herstellung der *N*-Tosylimine **133** aus verschiedenen Aldehyden nicht weiter verfolgt.

2.4 Synthese der geschützten Azetidine

2.4.1 Entfernen der Alkohol-Schutzgruppen

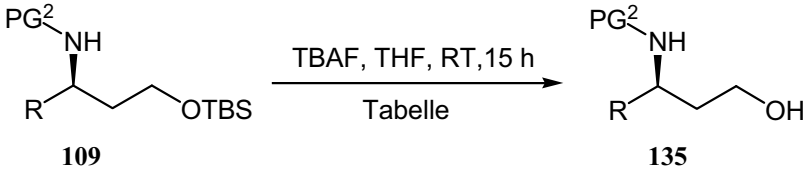
Die für die Ringschlussreaktion zu *N*-Heterocyclen anwendbaren Methoden sind bereits von zahlreichen Arbeitsgruppen entwickelt worden und kommen in der Praxis zur Anwendung.[25] Dazu zählen:

- *C–N*-Verknüpfung von 1,3-Aminoalkoholen durch intramolekulare *N*-Alkylierung
- intramolekulare Cyclisierung von β-Aminoallenen
- Reduktion von β-Lactamen
- *C–C*-Verknüpfung durch intramolekulare *C*-Alkylierung
- photochemische Cyclisierung
- doppelte *N*-Alkylierung eines primären Amins mit 1,3-Diolen
- Debenzylierung von nach intramolekularer Alkylierung erhaltenen Azetidinium-Salzen

Die hier in dieser Arbeit verwendeten Methoden sind die Cyclisierung mit Hilfe einer Abgangsgruppe und die Cyclisierung unter Mitsunobu-Bedingungen. Als erster Schritt zur Ringschlussreaktion hierfür soll das Entfernen der Alkohol-Schutzgruppen und anschließende Umfunktionalisierung der Hydroxygruppen zu einer guten Abgangsgruppe sein.

Desilylierung

Zur Desilylierung der aus TBS-geschützten 3-Hydroxypropanal-SAMP-Hydrazonen hergestellten Aminoalkohole wurden die Benzylcarbamate **109** in THF gelöst, mit einem Überschuss von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in THF (1M Lösung) versetzt und bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion und anschließender Aufarbeitung wurde das Produkt säulenchromatographisch gereinigt, und das Produkt **135** als farbloser Feststoff (**Abb. 52** und **Tab. 12**) mit einer Ausbeute von 55% bis 84% erhalten.
Der Alkohol **135** ist empfindlich gegen Kieselgel bei Säulenchromatograpie und trotz der Zugabe des Triethylamins im Laufmitteln ist der Verlust durch Zersetzung am Kieselgel nicht zu vermeiden. Das Produkt ist ebenfalls empfindlich gegen Gaschromatographie-Messungen, da das NMR-spektroskopisch reine Produkt bei der GC-Messung das Zersetzungsprodukt zeigt. Das kann eine mögliche Erklärung für eine niedrige Ausbeute sein.



109 **135**

Abb. 52: Desilylierung zu *N*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **135**.

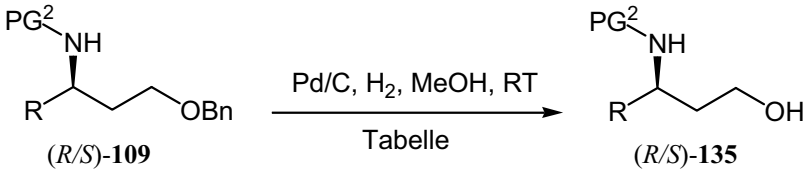
Tab. 12: Ergebnisse der Desilylierung zu *N*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **135**

Aminoalkohol	R	PG^2	Ausbeute (%)	*ee*[a] (%)
(*R*)-**135c**	*n*-Bu	Cbz	84	>96
(*R*)-**135f**	*n*-Hex	Cbz	55	>96
(*S*)-**135h**	Ph	Cbz	62	89
(*S*)-**135i**	Ph	Ts	64	89

a) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine.

Debenzylierung

Zur Entfernung der Benzyl-Schutzgruppe aus *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **109** wurde der Benzylether bei Raumtemperatur in Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen von Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.% Pd, 54 Gew.% H_2O) versetzt. Der Reaktionskolben wurde mit einem Wasserstoffballon versetzt und mehrmals entgast und jeweils mit Wasserstoff aus dem Ballon befüllt. Anschließend ließ man bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur rühren. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch über Celite® filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Produkt **135** wurde ohne weitere Reinigung in die nächsten Stufe eingesetzt (**Abb. 53** und **Tab. 13**) oder säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin).



(*R/S*)-**109** (*R/S*)-**135**

Abb. 53: Debenzylierung zu *N*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **135**.

Tab. 13: Ergebnisse der Debenzylierung zu *N*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **135**

Aminoalkohol	R	PG[2]	Ausbeute (%)	*ee*[a] (%)
(*R*)-**135d**	*n*-Bu	Ts	93	>96
(*S*)-**135e**	*t*-Bu	Ts	n.b.	>96
(*R*)-**135g**	*n*-Hex	Ts	n.b.	>96

a) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine.

Die Entfernung der Benzylschutzgruppen von Tosylamiden **109** wurde zur Bestimmung der optimalen Bedingungen unter verschiedenen Bedingungen untersucht, wobei handelsübliche Katalysatoren wie z.B. Palladium auf Aktivkohle oder Palladiumacetat eingesetzt wurde. Untersucht wurden auch verschiedene Lösungsmittel, z.B. Methanol, Ethylacetat und THF (**Tab. 14**).

Tab. 14: Bestimmung der optimalen Bedingungen zur Entfernung der Benzyl-Schutzgruppen von Tosylamiden (*R*)-**109**

Nr.	R	PG[2]	Bedingungen	Ausbeute[a]
1	*n*-Bu	Ts	H_2(g), $Pd(OAc)_2$, Ethylacetat, RT, 2h	Spuren
2	*n*-Bu	Ts	H_2(g), Pd/C, Ethylacetat, RT, 2h	Spuren
3	*n*-Hex	Ts	H_2(g), Pd/C, THF, RT, 20h	Spuren
4	*n*-Bu	Ts	H_2(g), Pd/C, MeOH, RT, 6h	93 %
5	$TBSOC_5H_{10}$	Ts	H_2(g), Pd/C, Ethylacetat, RT, 20h	Spuren
6	$TBSOC_5H_{10}$	Ts	H_2(g), Pd/C, MeOH, Et_3N, RT, 48h	Spuren
7	$TBSOC_5H_{10}$	Ts	H_2(g), Pd/C, MeOH, RT, 4h	87 %

a) Rohprodukt. Bestimmt mittels GC bzw. NMR.

Bei der Hydrogenolyse der Benzylether unter Anwesenheit von $Pd(OAc)_2$ als Katalysator in Ethylacetat bei Raumtemperatur lieferte nach zweistündiger Reaktionszeit kein isolierbares Produkt (**Tab. 14**, **Nr. 1**). Der Wechsel des Katalysators zu Palladium auf Aktivkohle brachte keine Verbesserung der Umsetzung (**Nr. 2**). Die Änderung des Lösungsmittels zu THF und die Verlängerung der Reaktionszeit auf 20 Stunden zeigte ebenfalls keine positive Auswirkung. Gute Ergebnisse konnte erzielt werden, wenn die Umsetzung mit Palladium auf

Aktivkohle in Methanol in 6 Stunden durchgeführt wurde (**Nr. 4**), wobei zu bemerken ist, dass die Reaktionsmischung mehrmals kurz entgast und wieder mit Wasserstoff befüllt wurde. Diese Ergebnisse wurden auch bei dem System untersucht, welches die TBS-geschützte Hydroxygruppe enthält. Es lieferte ein ähnliches Resultat (**Tab. 14**, **Nr. 5, 6, 7**).

Die effektivste Entfernung der Benzyl-Schutzgruppen erzielte man also unter Verwendung von katalytischen Mengen Palladium auf Aktivkohle als Katalysator und Methanol als Lösungsmittel bei Raumtemperatur mit der Reaktionszeit von 4 bis 6 Stunden, wobei man die Reaktionsmischung mehrmals entgasen und mit Wasserstoff befüllen musste.

Bei der Untersuchung der Substituenten mit TBS-geschützten Hydroxygruppen wurde beobachtet, dass neben Benzyl-Gruppen auch die TBS-Schutzgruppe nach der längeren Reaktionszeit ebenfalls entfernt wurde.[86] Die als Verunreinigung im Katalysator vorhandenen Palladiumchloride wirken als ein guter Katalysator zur Entfernung der Silylschutzgruppe des Alkohols und in der Literatur wurde diese zur Desilylierung des primären und sekundären Alkohols in guter Ausbeute verwendet.

Bei der Debenzylierung mit Palladium auf Aktivkohle ist es ratsam, erstens nach Möglichkeit die Konzentration der Reaktionsmischung mit dem Katalysator niedrig zu halten, zweitens das zum Teil gebildete Produkt schnell von der Reaktionsmischung abzutrennen und drittens die Reaktion der Debenzylierung mit Palladium auf Aktivkohle nicht längere Zeit laufen zu lassen, um die Spaltung der TBS-Schutzgruppen von gebildeten Produkt zu vermeiden.

Das unerwünschte Nebenprodukt **137** stört die nachfolgende Reaktion der Cyclisierung unter Mitsunobu-Bedingungen zu Azetidinen, da unter diesen Bedingungen komplexe Produktmischungen gebildet werden und die eindeutige Identifizierung und Trennung schwierig ist.

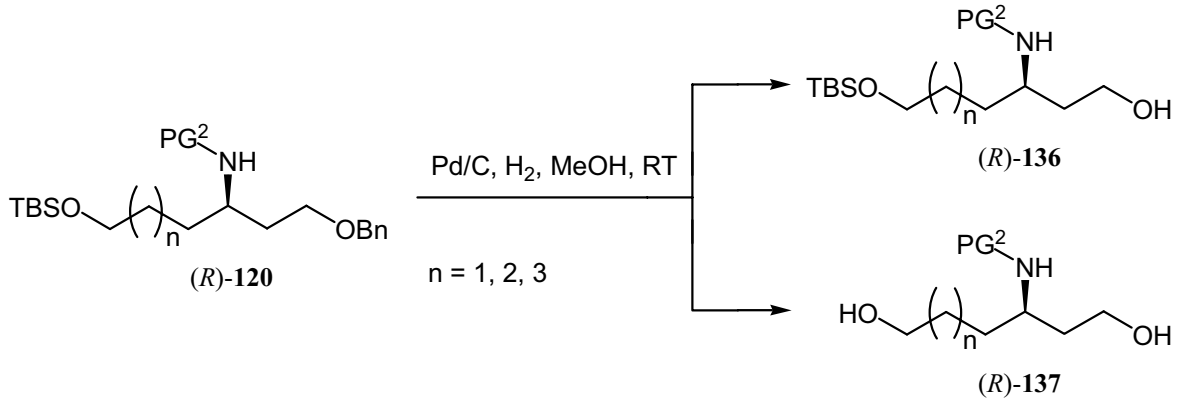


Abb. 54: Entfernung der Benzylgruppen des Benzylethers **120** mit Pd/C in Methanol.

2.4.2 Cyclisierung zu Azetidinen mittels Abgangsgruppen

Wie in Kapitel **1.4** erwähnt und aus der Literatur[87] bekannt, ist es möglich, durch intramolekulare S_N-Reaktion aus γ-Haloaminen oder γ-Aminoalkylsulfaten Azetidine zu erhalten. Um durch intramolekulare Cyclisierung die gewünschten Azetidine zu erhalten, wurde in dieser Arbeit zuerst versucht, die Cbz-geschützten Aminoalkohole **135** mit Triphenylphosphin zu cyclisieren. Hierzu löste man die Cbz-geschützten Aminoalkohole **135** in CCl_4 und versetzte sie mit 1.4 Äq. Triphenylphosphin. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde 1.4 Äq. Triethylamin gegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der ausgefällte Niederschlag filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der im Kolben zurückgebliebene Rückstand wurde NMR-spektroskopisch analysiert, wobei sich herausstellte, dass lediglich das Edukt zurückzugewinnen war. Die Variante einer Verlängerung der Reaktionszeit auf 10 Tage führte ebenfalls nicht zu der gewünschten Umsetzung (**Abb. 55** und **Tab. 15**). Der zweite Versuch bestand darin, den Cbz-geschützten Aminoalkohol **135** mit elementarem Iod ins Iodid **118** zu überführen und anschließend zu cyclisieren. Bei diesem Versuch wurden die Cbz-geschützten Aminoalkohole **135** in THF gelöst und mit Triphenylphosphin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C mit elementarem Iod portionsweise umgesetzt. Nach Aufarbeiten wurde das Iodid **118** in THF gelöst und bei Raumtemperatur mit NaH versetzt. Nach NMR-spektroskopischer Analyse stellte man fest, dass bei diesem Versuch kein isolierbares Produkt gebildet wurde.

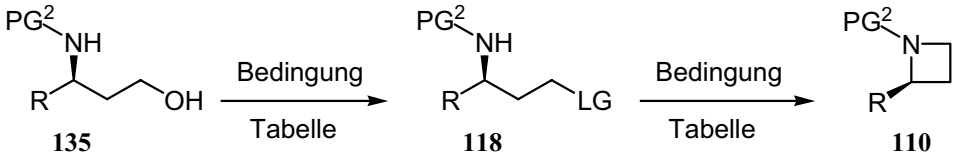


Abb. 55: Cyclisierung zu Azetidinen **110** über Abgangsgruppen.

Ein weiterer Versuch bestand darin, den Cbz-geschützten Aminoalkohol **135** mit Mesylchlorid in DCM zu cyclisieren. Bei diesem Versuch wurden die Cbz-geschützten Aminoalkohole **135** in DCM gelöst und mit Triethylamin und katalytischen Menge DMAP versetzt. Zu diesem Reaktionsgemisch wurde 1.5 Äq. Mesylchlorid gegeben und bei Raumtemperatur 10 Tage gerührt. Anschließend erfolgte ein Abbruch der Reaktion mit 3N-NaOH-Lösung. Nach Aufarbeiten wurde das Produkt NMR-spektroskopisch analysiert. Nach NMR-spektroskopischer Analyse wurde kein gewünschtes Produkt detektiert. Als Variante dieser Reaktion

wurden die Cbz-geschützten Aminoalkohole **135** in abs. DCM gelöst und mit trocknem Triethylamin versetzt und anschließend bei 0 °C mit 1.2 Äq. Mesylchlorid umgesetzt. Nach 10 min. wurde die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das rohe Mesylat **119** wurde in THF gelöst und mit NaH versetzt und anschließend eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen und Aufarbeiten wurde der Rückstand analysiert. Man erhielt das gewünschte Produkt, Cbz-geschütztes Azetidin **110** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 45% bzw. 50% über zwei Stufen (**Abb. 55** und **Tab. 15**).

Tab. 15: Ergebnisse der Cyclisierung zu Azetidinen **110** über Abgangsgruppen

Nr.	Azetidin	R	PG[2]	LG	Ausbeute (%)	*ee*[a] (%)
1	(*R*)-**110a**	*n*-Bu	Cbz	OH [b]	Spuren	>96
2			Cbz	I [c]	Spuren	>96
3			Cbz	OMs [d]	45 (über 2 Stufen)	>96
4	(*R*)-**110b**	*n*-Hex	Cbz	OMs [d]	50 (über 2 Stufen)	>96
5	(*S*)-**110c**	Ph	Cbz	OH [b]	Spuren	89
6			Cbz	I [c]	Spuren	89

a) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine. b) PPh_3, Et_3N, CCl_4, RT. c) 1) PPh_3, I_2, THF, 0 °C. 2) NaH, THF, RT.

d) 1) MsCl, Et_3N, DCM, 0 °C, 10 min. 2) NaH, THF, Rückfluss, 1 h.

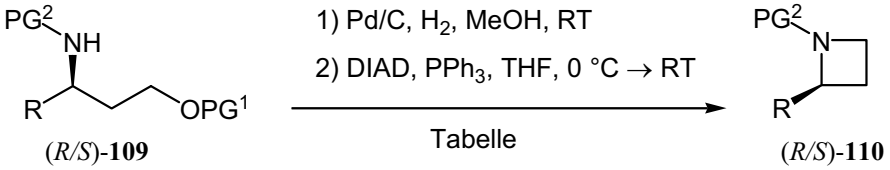
Bedingungen siehe Lit.[87]

In dieser Arbeit ist es gelungen, die 2-substituierten Azetidinen **110** über Abgangsgruppen wie z.B. *O*-Mesylate stereoselektiv zu synthetisieren. Die Synthese der 2-substituierten Azetidinen über Iodide **118** führte zu keinem bemerkenswerten Ergebnis (**Abb. 55** und **Tab. 15**).

2.4.3 Cyclisierung zu Azetidinen unter Mitsunobu-Bedingungen

Wie in dem Kapitel **2.4.2** gezeigt, lieferte die Synthese von 2-substituierten Azetidinen **110** über Abgangsgruppen keine gute Resultate. Als weitere Synthesemethode zur Herstellung der 2-substituierten Azetidine wurde in dieser Arbeit die intramolekulare Cyclisierung unter Mitsunobu-Bedingungen („Mitsunobu-Cyclisierung“) untersucht. Dazu wurden die im

Kapitel **2.4.1** dargestellten Tosylamide **135** in abs. THF gelöst und mit Triphenylphosphin versetzt. Nach tropfenweiser Zugabe von DIAD wurde die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur gebracht und anschließend weiter gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) filtrierte man die Reaktionsmischung über Kieselgel und entfernte das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Anschließend wurde das Rohprodukt säulenchromatogrsphisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhielt das Produkt als farbloses Öl mit den Ausbeuten von 73% bzw. 77% über 2 Stufen (**Abb. 56** und **Tab. 15**).



(*R/S*)-**109** (*R/S*)-**110**

R = *n*-Bu, *t*-Bu, *n*-Hexyl, Ph; PG^1 = Bn, TBS; PG^2 = Ts

Abb. 56: Darstellung von Azetidin (*R/S*)-**110** durch Mitsunobu-Cyclisierung.

Tab. 16: Ergebnisse der Darstellung von Azetidin **110** durch Mitsunobu-Cyclisierung

Azetidin	**R**	**PG^1**	**PG^2**	**Ausbeute[a] (%)**	***ee*[b] (%)**
(*R*)-**110d**	*n*-Bu	Bn	Ts	76	>96
(*S*)-**110e**	*t*-Bu	Bn	Ts	74	>96
(*R*)-**110f**	*n*-Hex	Bn	Ts	77	>96
(*S*)-**110g**	Ph[c]	TBS	Ts	73	89

a) Über 2 Stufen. b) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine. c) Aus TBS-geschütztem Aminoalkohol. Vergleiche Lit. [88]

Das *N*-Tosyl-geschützte 2-Alkylazetidin **110** wurde bei Lagerung im Kühlschank über mehrere Tage wachsartig. Der aus dem Produkt mit *n*-Butyl-Substituent gebildete Einkristall wurde zur Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Röntgen-Strukturanalyse untersucht, was jedoch kein aussagekräftiges Ergebnis lieferte.[89]

2.4.4 Cyclisierung zu 2-(ω-silyloxyalkyl)-substituierten Azetidinen

Ausgehend von den Ergebnissen des Kapitel **2.4.3** wurde diese Methode auch für die Synthese von 1-Azabicyclen **113** untersucht. Zur Cyclisierung der 2-(ω–silyloxyalkyl)-substituierten Aminoalkohole **120** zu 2-(ω-silyloxyalkyl)-substituierten Azetidinen **111** wurde die Reaktionsbedingung der „Mitsunobu-Cyclisierung" angewendet, da die Untersuchungen über die Abgangsgruppen kein gutes Resultat lieferten. Wie im Kapitel **2.4.3** beschrieben, wurde das nach Debenzylierung erhaltene Rohprodukt, der *N*-Tosyl-geschützte Aminoalkohol **136**, in THF gelöst und nach der gleichen Prozedur mit DIAD bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss umgesetzt (DC-Kontrolle). Nach Aufarbeiten und anschließender säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt **111** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 84% bis 93% über zwei Stufen (**Abb. 57** und **Tab. 17**). Die Kristallisierung des Produkts durch Lagerung im Kühlschank über mehrere Wochen verlief erfolglos.

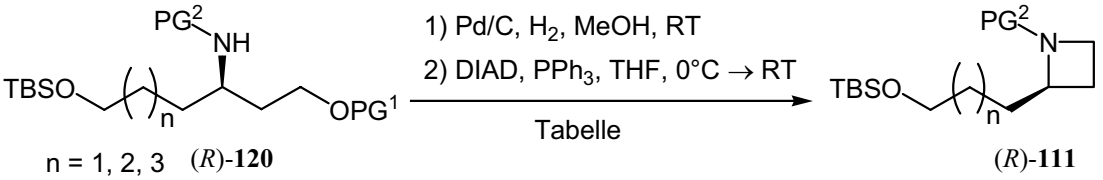


Abb. 57: Darstellung von 2-(ω-Silyloxyalkyl)-Azetidin (*R*)-**111** mittels Mitsunobu-Cyclisierung.

Tab. 17: Ergebnisse der Darstellung von 2-(ω-Silyloxyalkyl)-Azetidin (*R*)-**111** durch Mitsunobu-Cyclisierung

Azetidin	n	PG^1	PG^2	Ausbeute[a] (%)	*ee*[b] (%)
(*R*)-**101a**	1	Bn	Ts	93	>96
(*R*)-**101b**	2	Bn	Ts	89	>96
(*R*)-**101c**	3	Bn	Ts	84	>96

a) Über 2 Stufen. b) Auf der Basis der *de*-Werte der Hydrazine.

Das Produkt, 2-(ω-Silyloxyalkyl)-azetidin **111**, wurde für weitere Cyclisierungsmöglichkeiten zur Synthese von 1-Azabicyclo[m,2,0]alkan **113** in den nächsten Kapiteln untersucht.

2.5 Versuche zur Synthese von 1-Azabicycloalkanen

2.5.1 Entfernen der Tosyl-Schutzgruppen

Für die zweite Ringschlussreaktion zu 1-Azabicyclo[m,2,0]alkanen ist es notwendig, die geschützte Amin-Funktion wieder zu regenerieren und ebenfalls die Alkohol-Funktion zu entschützen. Als erster Schritt dazu wurde versucht, die Tosyl-Schutzgruppe zu entfernen und die Amin-Funktion zu regenerieren ohne die TBS-Schutzgruppe anzugreifen. Hierzu wurden die in der Literatur bekannten Methoden der Redoxreaktion mit Natrium- bzw. Lithium-Metall und Naphthalin angewendet.[90] Als Lösungsmittel zur Entferung der Tosylgruppe wurde sowohl DME als auch THF untersucht (**Abb. 58** und **Tab. 18**).

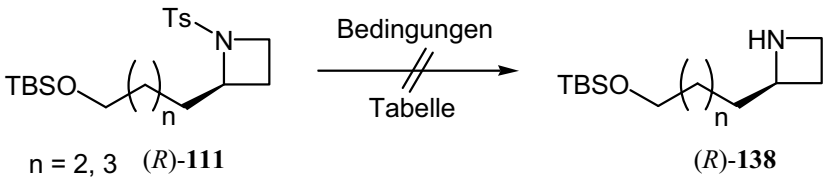


Abb. 58: Versuche zur Entfernung der Tosyl-Schutzgruppen von Azetidinen (*R*)-**111**.

Tab. 18: Ergebnisse der Entfernung der Tosyl-Schutzgruppen von Azetidinen (*R*)-**111**

Nr.	n	Bedingungen	Ausbeute (%)
1	2	Na, Naphthalin, DME, –60°C, 2h	Keine Spaltung
2	2	Na, Naphthalin, DME, –60°C, 4h	Keine Spaltung
3	3	Na, Naphthalin, DME, –60°C, 4h	Keine Spaltung
4	2	Li, Naphthalin, THF, –78°C, 2h	Keine Spaltung
5	2	Na, Naphthalin, THF, –78°C, 2h	Keine Spaltung
6	2	Na, Naphthalin, THF, –78°C, 2h → RT	Zersetzung

Zur Entfernung der Tosyl-Gruppe wurden in einem Schlenkkolben Natrium und Naphthalin unter Argon bei 0°C in DME gelöst. Die Reaktionsmischung wurde 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf –60°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde das Tosylamid (*R*)-**111** in DME gelöst in die Reaktionsmischung zugetropft. Man ließ die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur für zwei Stunden unter DC-Kontrolle weiter rühren. Nach NMR-spektroskopischer Analyse wurde festgestellt, dass die Entfernung der Tosyl-

gruppe ohne Erfolg verlief. Sowohl die Verlängerung der Reaktionszeit als auch ein Lösungsmittelwechsel brachte keine Verbesserung des Ergebnisses. Das Erwärmen auf Raumtemperatur lieferte nur die unerwünschte Zersetzungsprodukte, welche hier nicht genau identifiziert wurden. Bei allen hier untersuchten Fällen war es nicht gelungen, die Tosyl-gruppe selektiv zu entfernen.

Der Grund dafür könnte die räumlich anspruchvolle und leicht bewegliche TBS-Gruppe in der Seiten-Kette sein. Es ist denkbar, dass dadurch die Elektronenübertragung von Lithium- bzw. Natrium-Metall zur Tosyl-Schutzgruppe erschwert wird (**Abb. 59**).

Daher wurde in den nächsten Kapiteln untersucht, erst nach der Entfernung der TBS-Schutzgruppe die Tosyl-Schützgruppe zu entfernen.

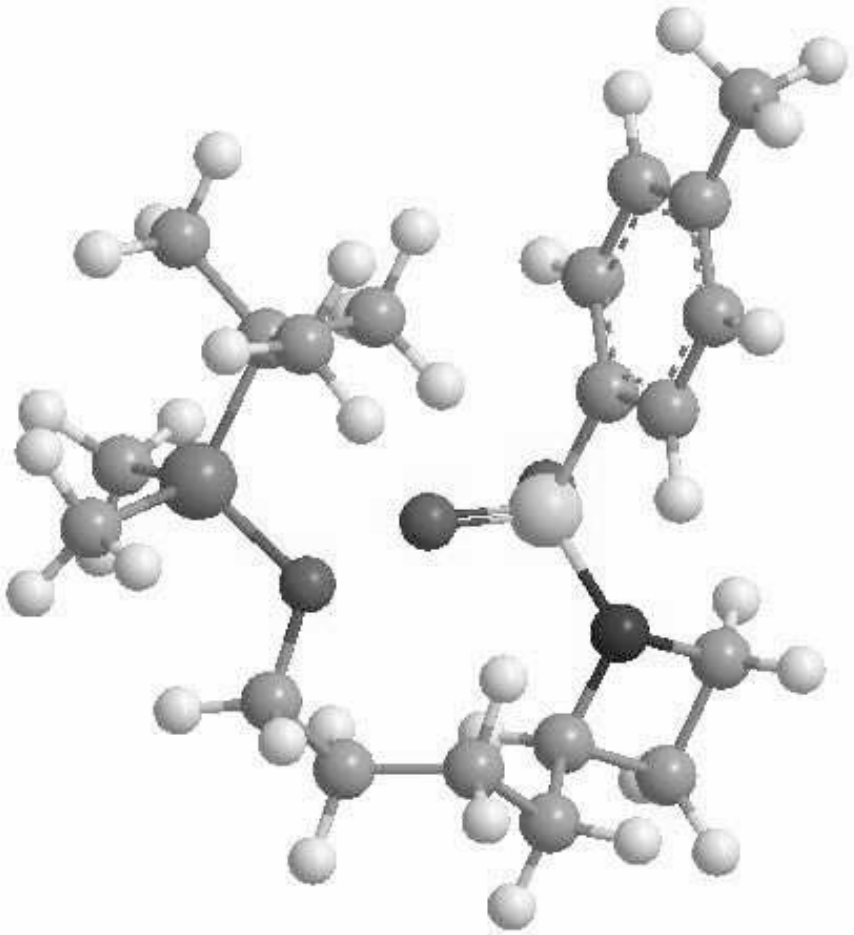


Abb. 59: Grafische Darstellung von 2-(ω-Silyloxyalkyl)-azetidin (*R*)-**111**.[91]

2.5.2 Entfernen der Silyl-Schutzgruppen

Nach dem Mißerfolg der Reaktion zur Entfernung der Tosylgruppe in Kapitel **2.5.1** wurde hier weiter untersucht, vor der Entferung der Tosylgruppe schon die Silylschutzgruppe zu entfernen. Für die Entfernung der Silylgruppe sind bereits zahlreiche Methoden und Reagenzien bei den unterschiedlichen Systemen angewendet worden.[90,92]

Die mit Silyl-geschützten Azetidine (*R*)-**111** wurde in THF gelöst und mit 5.0 Äq. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1 M in THF) versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur bis zu vollständigen Umsetzung unter DC-Kontrolle weiter gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückgebliebene Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin) und NMR-spektroskopisch analysiert. Die Reaktion der Schutzgruppenspaltung selbst lief vollständig ab, aber es entstand ein geringer Ausbeuteverlust durch Aufarbeitung und säulenchromatographische Reinigung. Die weitere Untersuchung zur Entfernung der Tosylgruppen konnte aufgrund der beschränkten Zeit nicht unternommen werden.

Die in der Literatur bekannten Ergebnisse zeigen, dass die Entfernung der Tosylschutzgruppe mit Natrium in flüssigem Ammoniak oder auch mit Magnesium in Ethanol unter Anwesenheit von freien Hydroxygruppe mit guter Ausbeute erfolgen soll.[93]

Ferner soll nach dem Entfernen der Silylschutzgruppen untersucht werden, die Tosylschutzgruppen zu entfernen und anschließend zur 1-Azabicyclen zu cyclisieren.

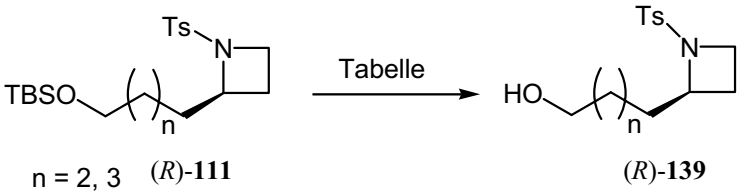


Abb. 60: Entfernen der TBS-Gruppen von 2-(ω-Silyloxyalkyl)-azetidinen (*R*)-**111**.

Tab. 19: Ergebnisse der TBS-Entfernung von 2-(ω-Silyloxyalkyl)-azetidinen (*R*)-**111**

Alkohol	n	Silylether	Bedingungen	Ausbeute (%)
(*R*)-**139a**	2	(*R*)-**111b**	TBAF, THF, RT, 20h	87
(*R*)-**139b**	3	(*R*)-**111c**	TBAF, THF, RT, 16h	86

3. Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit wurde eine asymmetrische Synthese von *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **109** mitttels SAMP/RAMP-Hydrazonen entwickelt und deren Anwendung mit weiteren Beispielen belegt. Darüber hinaus wurde eine Methode zur asymmetrischen Synthese von 2-substituierten Azetidinen **110** entwickelt. Desweiteren wurde die Verwendung der Methode zur Synthese von Azetidinen als chirale Bausteine in der asymmetrischen Synthese von 1-Azabicyclo[m,n,0]alkanen **113** untersucht.

3.1.1 Asymmetrische Synthese von 1,3-Aminoalkoholen

Es konnte eine flexible diastereo- und enantioselektive Synthese von *N*,*O*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **109** entwickelt werden (**Abb. 61**). In einer dreistufigen Synthese wurden die *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkohole **109** durch nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP/RAMP-Hydrazonen **108a** mit Organolithium-Reagenzien **100**, die epimerisierungsfreie reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung mit BH_3·THF-Komplex und anschließende *N*-Schützung mit Chlorameisensäurebenzylester zu den Benzylcarbamaten **109** in Gesamtausbeuten von 22 bis 44% und hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit synthetisiert (*ee, de* ≥ 89 – 96%). Bei Methyl- und Phenyl-Substitution war die Selektivität etwas geringer als die bei *n*-Butyl- und *n*-Hexyl-Substitution.

Als Ausgangsmaterial diente das (*S*)-1-Amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidin(SAMP)-Hydrazon (*S*)-**108** des *t*-Butyldimethylsilyloxy-geschützten 3-Hydroxypropanals **127**, welches ausgehend von 3-Hydroxypropannitril **126** hergestellt wurde. SAMP wurde dabei als chirales Auxiliar eingesetzt, um das gewünschte Produkt stereoselektiv herzustellen.

Durch nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP-Hydrazone (*S*)-**108** mit entsprechenden Alkyllithium-Reagenzien **100** als Nucleophil wurde ein Alkyl-Substituent addiert, welcher sich nach der Cyclisierung zum Azetidin **110** in 2-Position des Azetidins befindet. Das durch 1,2-Addition entstehende Hydrazin **114** konnte mittels der BH_3·THF-Spaltung zu dem TBS-geschützten primären Amin **132** überführt werden. Anschließende Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester führte zu den Benzylcarbamaten **109**.

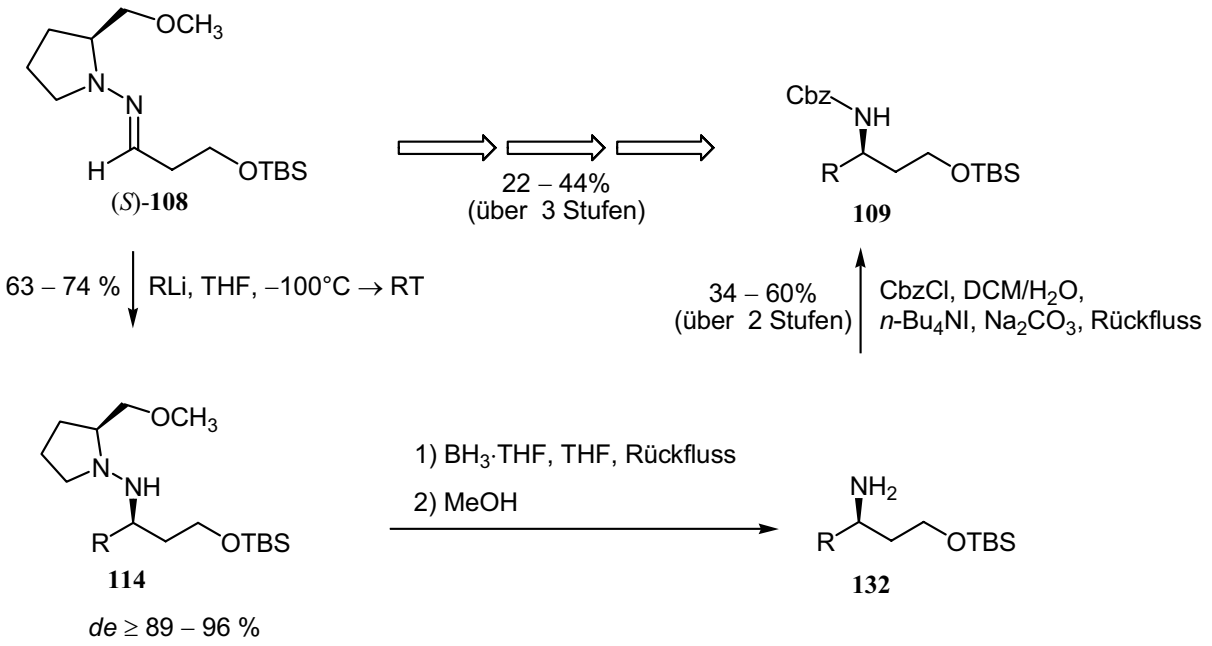


Abb. 61: *N,O*-geschützte 1,3-Aminoalkohole **109** aus TBS-geschützten Hydrazonen **108**.

Als alternativer Syntheseweg zur oben beschriebenen Methode wurde sowohl die Hydroxy-Schutzgruppe als auch die Amin-Schutzgruppe variiert, um die Reaktionsbedingungen zu verbessern. Es konnte eine alternative, flexible diastereo- und enantioselektive Synthese von *N*,*O*-geschützten 1,3-Aminoalkoholen **109** entwickelt werden (**Abb. 62**). In einer dreistufigen Synthese wurden die *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkohole **109** durch nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP/RAMP-Hydrazone **108** mit *in situ* hergestellten Organocer-Reagenzien **100**, epimerisierungsfreie reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung mit BH_3·THF-Komplex und anschließende *N*-Schützung mit Tosylchlorid zu den *p*-Toluolsulfonamiden **109** mit Gesamtausbeuten von 36% bis 66% und hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit synthetisiert (*ee, de* ≥ 90 – 96%).

Das SAMP- bzw. RAMP-Hydrazon (*S*)- bzw. (*R*)-**108** des benzyl-geschützten 3-Hydroxypropanals **127** wurde ausgehend von Acrylnitril **129** durch Umsetzung mit Benzylalkohol und anschließende Reduktion mit DIBAL-H hergestellt.

Durch nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP-Hydrazone mit *in situ* hergestellten Organocer-Reagenzien **100** als Nucleophil wurde ein Alkyl-Substituent an die 2-Position der nach der Cyclisierung entstandenen Azetidins plaziert. Das durch 1,2-Addition gebildete Hydrazin **114** konnte durch epimerisierungsfreie *N*-*N*-Bindungsspaltung mit

BH_3·THF zu dem benzylgeschützten primären Amin **132** überführt werden. Die nachfolgende Umsetzung des primären Amins mit Tosylchlorid führte zum Tosylamid **109**.

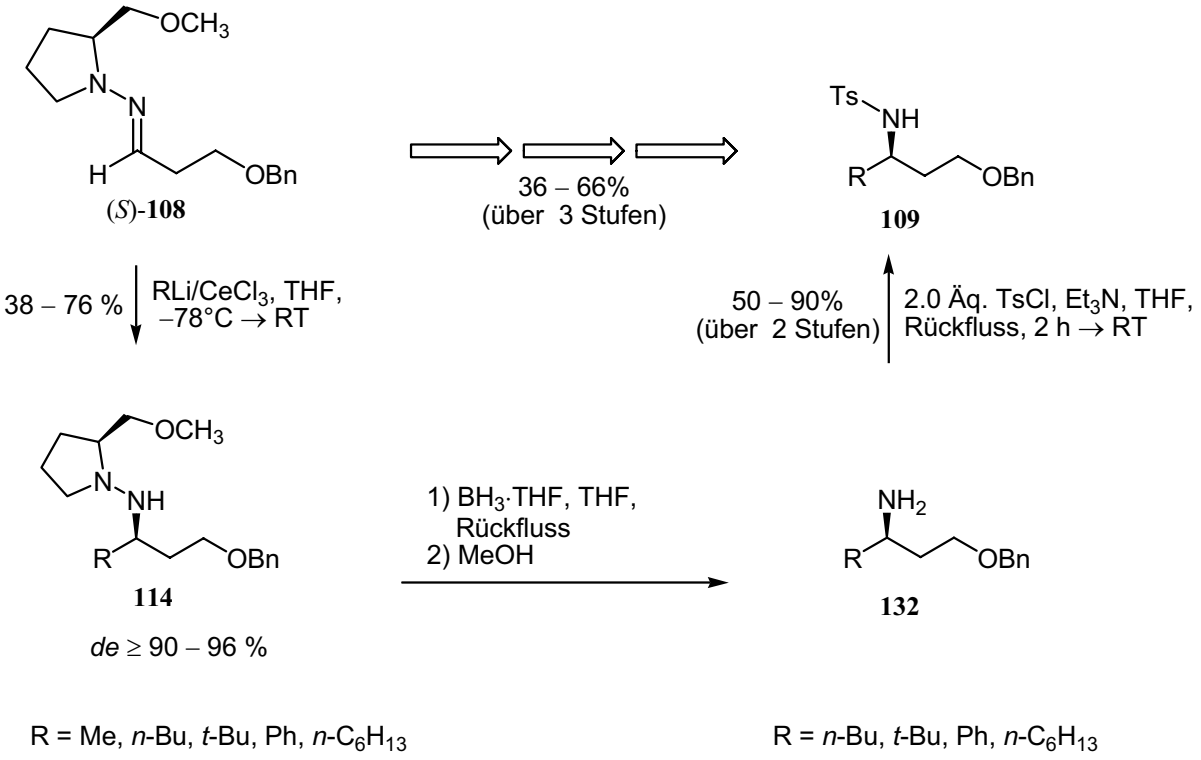


Abb. 62: *N,O*-geschützte 1,3-Aminoalkohole **109** aus benzylgeschützten Hydrazonen **108**.

Für die asymmetrische Synthese von 1-Azabicyclen **113** wurde nach der oben beschriebene Methode die *N*,*O*-geschützten 1,3-Aminoalkohole **120** hergestellt (**Abb. 63**). In einer dreistufigen Synthese wurden die *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkohole **120** durch nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP/RAMP-Hydrazone **108** mit *in situ* hergestellten ω-TBSO-Alkyl-Organocer-Reagenzien **100**, epimerisierungsfreie reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung mit BH_3·THF und anschließende *N*-Schützung mit Tosylchlorid zu *p*-Toluolsulfonamid **120** mit Gesamtausbeuten von 49 bis 69% und hoher Enantio- und Diastereomerenreinheit synthetisiert (*ee, de* ≥ 96%).

Als Ausgangsmaterial dienten sowohl das SAMP- als auch RAMP-Hydrazon **108** des benzylgeschützten 3-Hydroxypropanals **127**, welches ausgehend von Acrylnitril **129** mit Benzylalkohol und anschließend durch Reduktion mit DIBAL-H hergestellt wurde.

Durch die nucleophile 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung des SAMP-Hydrazons **108** mit *in situ* hergestellten ω-TBSO-Alkyl-Organocer-Reagenzien **100** als Nucleophil wurde ein ω–TBSO-Alkyl-Substituent an die 2-Position des nach Cyclisierung erhaltenen Azetidins

plaziert. Das durch 1,2-Addition entstehende Hydrazin **119** konnte durch epimerisierungsfreie *N*-*N*-Bindungsspaltung mittels BH_3·THF zum benzyl-geschützten, primären Amin **132** überführt werden. Die nachfolgende Umsetzung des primären Amins mit Tosylchlorid unter Zugabe einer Base führte zum Tosylamid **120**.

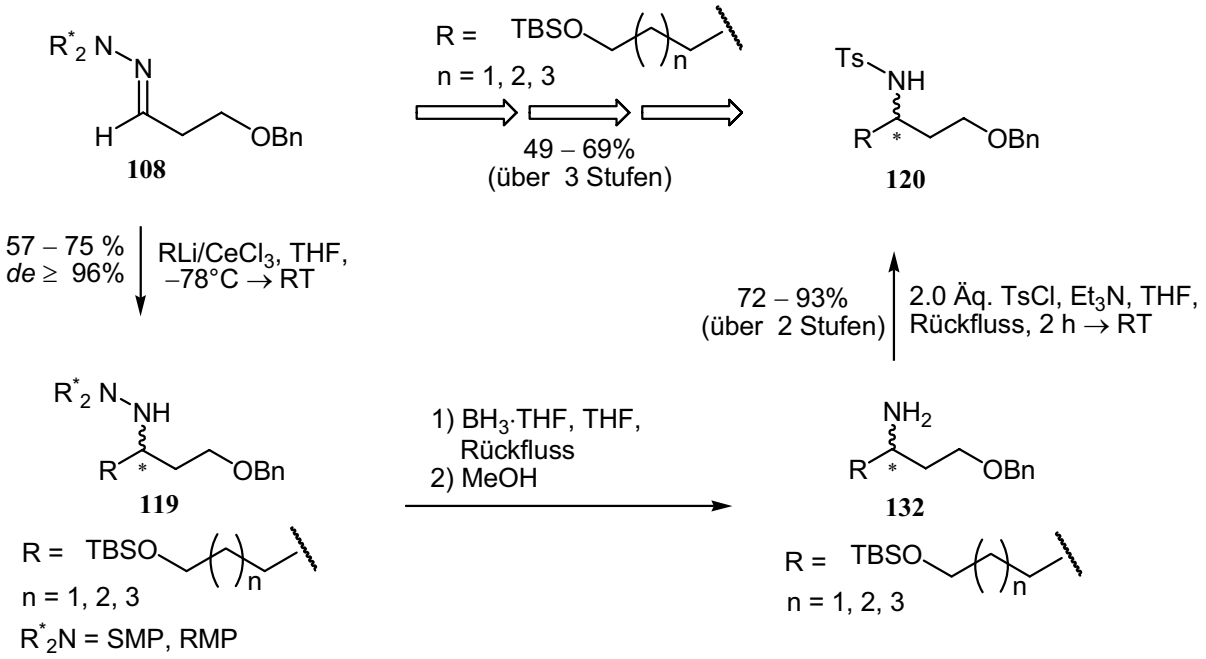


Abb. 63: *N,O*-geschützte 1,3-Aminoalkohole **120** mit ω-TBSO-Alkyl-Substituenten.

3.1.2 Synthese 2-substituierter Azetidine über Abgangsgruppen

Im Hinblick auf die Erweiterung der Vorarbeiten von *J. H. Kirchhoff*[68] wurden die 2-substituierten Azetidine **110** mit Abgangsgruppe synthetisiert.

Aus dem 1,3-Aminoalkoholen **109**, deren Amino-Funktionen als Benzylcarbate und deren Hydroxy-Funktion mit Silylgruppen geschützt waren, wurden mit Hilfe der nach der Spaltung der Silylschutzgruppe eingeführten Abgangsgruppe und anschließender Cyclisierung die gewünschten 2-substituierten Azetidine **110** mit Gesamtausbeuten von 38 bis 50% über drei Stufen mit guten Enantiomerenüberschüsse (*ee* ≥ 96%) synthetisiert (**Abb. 64**).

Die *N,O*-geschützten 1,3-Aminoalkohole **109** wurde zuerst nach der Spaltung der Silylschutzgruppe mit Hilfe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid durch Umsetzung mit Mesylchlorid in die Mesylate **118** überführt und durch anschließende Umsetzung mit NaH unter Erhitzen zu den gewünschten Azetidinen **110** cyclisiert.

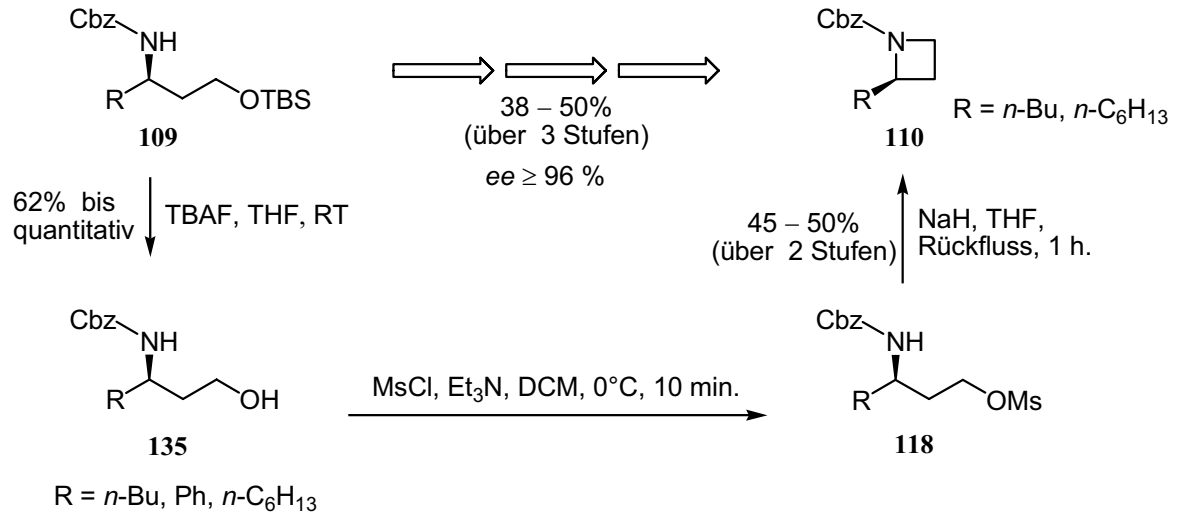


Abb. 64: 2-Substituierte Azetidine **110** aus Carbamaten **109**.

3.1.3 Synthese 2-substituierter Azetidine unter Mitsunobu-Bedingungen

Zur Verbesserung der oben beschriebenen Methode zur asymmetrischen Azetidin-Synthese wurden sowohl die Schutzgruppen-Strategie als auch die Cyclisierungsmethode variiert.

Aus den 1,3-Aminoalkoholen **109**, deren Amino-Funktionen als *p*-Toluolsulfonamid und deren Hydroxy-Funktion mit einer Benzylgruppe geschützt waren, wurden nach der Spaltung der Benzylzgruppe mit Palladium auf Aktivkohle in Methanol und anschließender Mitsunobu-Cyclisierung durch Umsetzung mit Triphenylphosphin und DIAD in THF die gewünschten 2-substituierten Azetidine **110** in Gesamtausbeuten von 73 bis 93% über zwei Stufen mit guten Enantiomerenüberschüsse (*ee* ≥ 96%) synthetisiert (**Abb. 65** und **Abb. 66**). Als Substituenten wurden sowohl aliphatische Alkylreste (*n*-Bu, *t*-Bu, *n*-Hexyl) als auch ein Phenylrest und auch ω-TBSO-geschützte Alkylreste ($TBSOCH_2(CH_2)_nCH_2$, n = 1, 2, 3) verwendet.

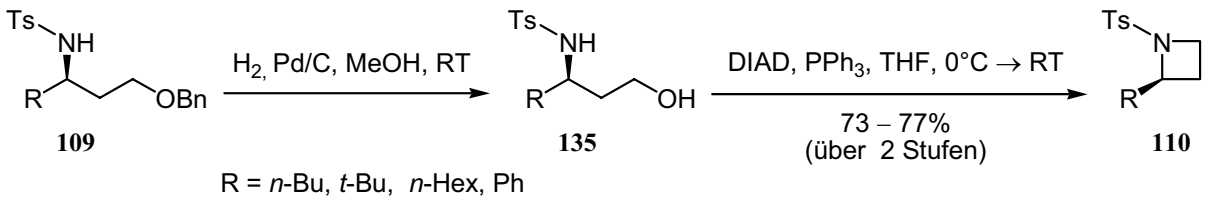


Abb. 65: 2-Substituierte Azetidine **110** aus 1,3-Aminoalkoholen **109**.

Die *O*-Benzyl-geschützten 1,3-Aminoalkohole **120** wurde zuerst durch Hydrierung mit dem Katalysator Palladium auf Aktivkohle in Methanol entschützt. Das Rohprodukt **136** wurde ohne weitere Reinigung in THF gelöst und durch Umsetzung bei 0 °C unter Mitsunobu-Bedingungen mit DIAD zu gewünschten Azetidinen **111** mit einer Ausbeute von 84 – 93% über zwei Stufen cyclisiert.

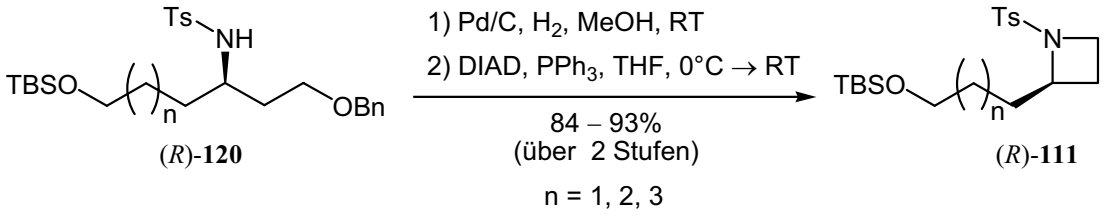


Abb. 66: 2-(ω-TBSO-alkyl)-substituierte Azetidine **111** aus 1,3-Aminoalkoholen **120**.

3.1.4 Untersuchung zur 1,2-Addition an Hydrazone mit geschützten 2-Hydroxyethylmetall-Verbindungen

Die als alternative 1,2-Addition an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP-Hydrazone (*S*)-**108** in dieser Arbeit untersuchten nucleophilen Additionen mit den TBS- bzw. benzyl-geschützten 2-Hydroxyethyl-Metall-Verbindungen **100**, wie z.B. den Organolithium-, Organocer- und Grignard-Verbindungen, führten nicht zum gewünschten Produkt (**Abb. 67**).

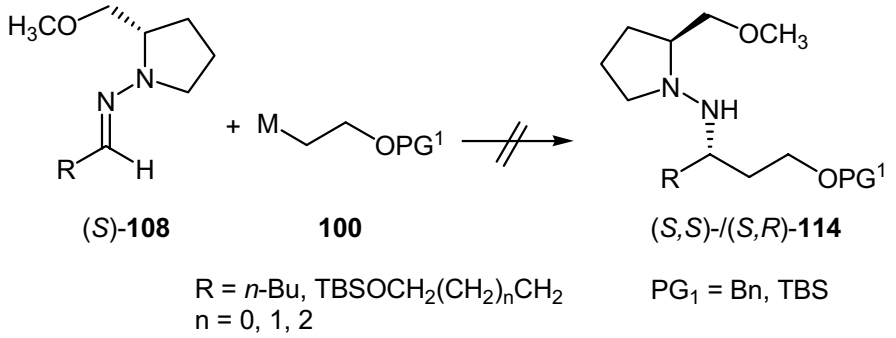


Abb. 67: Versuche zur 1,2-Addition an SAMP-Hydrazone (*S*)-**108** mit geschützten 2-Hydroxyethyl-Metall-Verbindungen **100**.

3.1.5 Untersuchung zur asymmetrischen Synthese von 1-Azabicyclen

Die in dieser Arbeit entwickelte Methode zur asymmetrischen Synthese von 2-substituierten Azetidinen **110** wurde zur Erweiterung der Anwendbarkeit auf die Synthese von 1-Azabicyclo[m,n,0]alkanen **113** untersucht. Durch die nucleophilen 1,2-Additionen an die *C*=*N*-Doppelbindung der SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **108** mit Organocer-Verbindungen der ω-TBSO-geschützten Alkyl-Reste wurden die geeignete Hydrazine **119** hergestellt und analog der Methode zur Azetidin-Synthese die entsprechenden Azetidine **111** erhalten, an deren ω-Position sich eine Silylgruppen geschützte Hydroxyfunktion befand. Die Entfernung der Silyl-Schutzgruppe verlief mittels Tetra-*n*-butylammoniumfluorid in THF mit guten Ausbeuten von 86 bis 87% (**Abb. 68**).

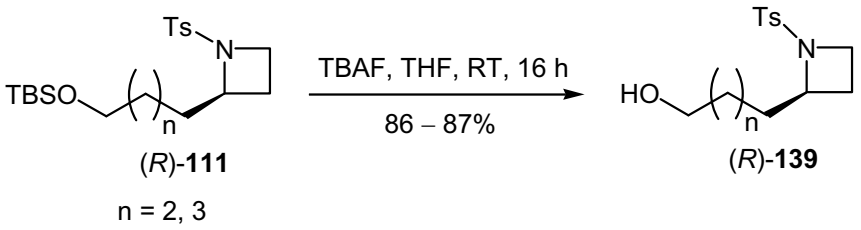


Abb. 68: Desilylierung von 2-(ω-TBSO-alkyl)-substituierten Azetidinen (*R*)-**111**.

3.2 Ausblick

Ausgehend von den Resultaten dieser Arbeit könnten einige Methode weiter ausgebaut werden:

1. Die in dieser Arbeit entwickelte Methode zur Azetidin-Synthese könnte im Hinblick auf Ausbeute und Diastereo- bzw. Enantioselektivität optimiert werden.
2. Die Synthese-Methode der 2-substituierten Azetidine könnte durch eine weitere Cyclisierungsreaktion zur 1-Azabicyclo[m,n,0]alkanen erweitert werden. Ferner könnte noch versucht werden, mehrfach substituierte 1-Azabicyclo[m,n,0]alkane asymmetrisch darzustellen. Dadurch könnte man einen generellen Zugang zu den substituierten Pyrrolizidinen, Indolizidinen und Chinolizidinen erreichen.
3. Die substituierten 1,3-Aminoalkohole könnten eventuell mittels Organokatalysator wie z.B. Prolin über *N*-Tosylimine hergestellt werden.
4. Die Synthese und Anwendung von Azetidin-2-carbonsäure (*R*)- und (*S*)-**Aze** sowie ABT-594 nach der SAMP/RAMP-Hydrazon-Methode könnten untersucht werden.
5. Die Eignung der 2-substituierten Azetidine als Katalysator oder auch Liganden in der asymmetrischen Synthese wäre eine interessante Anwendung.

3.2.1 Optimierung der Synthese zu 2-substituierten Azetidinen

Zur Optimierung der Azetidin-Synthese sollten die Hydroxygruppe in den SAMP/RAMP-Hydrazonen nach den Ergebnisse dieser Arbeit besser mit der Silylgruppe geschützt werden, um damit sowohl Organolithium- als auch Organocer-Verbindungen als Nucleophil verwenden zu können. Nach der *N*-*N*-Spaltung mit dem BH_3·THF-Komplex sollten die freien Amine mit Tosylchlorid zu Toluolsulfonamiden geschützt werden, um die nachfolgende Mitsunobu-Cyclisierung effektiv durchzuführen. Die vorgeschlagene Einzelschtritte sind in der **Abb. 69** schematisch dargestellt. Zur Optimierung der Einzelschritte wäre auch denkbar, die nach der Entfenung des Auxiliars frei werdene Aminofunktion erst nach der Entfernen der Alkohol-Schutzgruppe dann mit verschiedenen Schutzgruppen zu schützen und anschließend zu cyclisieren.

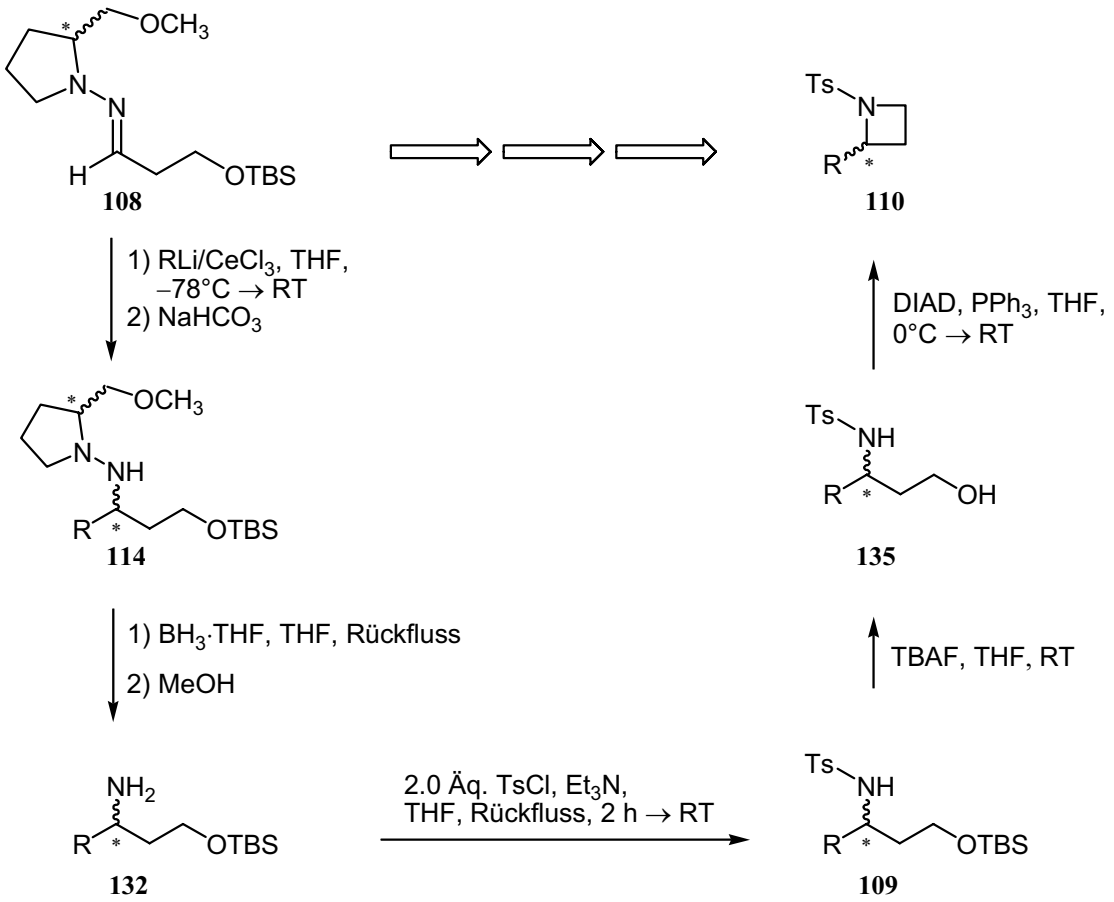


Abb. 69: Syntheseplan zur Darstellung von 2-substituierten Azetidinen.

3.2.2 Asymmetrische Synthese zu 1-Azabicycloalkanen

Im Anschluss dieser Arbeit könnte man weiter untersuchen, die Synthese-Methode der in dieser Arbeit entwickelte 2-substituierten Azetidine durch eine weitere Cyclisierungsreaktion zur 1-Azabicyclo[m,2,0]alkanen zu erweitern. Ferner ist noch zu untersuchen, die mehrfach substituierten 1-Azabicyclo[m,2,0]alkane asymmetrisch darzustellen. Dadurch könnte man einen generellen Zugang zu den substituierten 1-Azabicyclo[m,n,0]alkanen, wie z.B. Pyrrolizidinen, Indolizidinen und auch Chinolizidinen, eröffnen (**Abb. 70**).

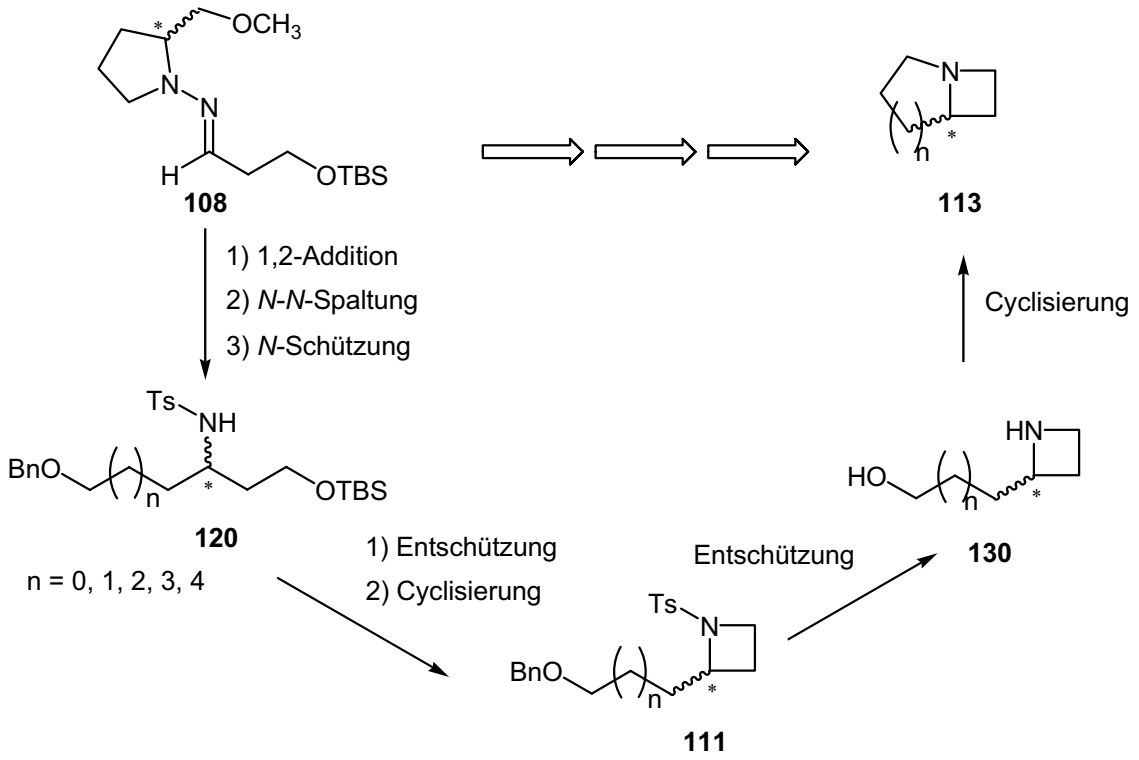


Abb. 70: Syntheseplan zur Darstellung von 1-Azabicyclo[m,2,0]alkanen **113**.

3.2.3 Organokatalytische Synthese von 1,3-Aminoalkoholen über *N*-Tosylimine

Ein alternativer und schneller Zugang zu 1,3-Aminoalkoholen **134** könnte durch organokatalytische Mannich-Reaktion via Tosylimine **133** und anschließende Reduktion erzielt werden (**Abb. 71**). Wie in der Literatur bekannt sind die substituierten 1,3-Aminoalkohole durch Prolin-katalysierte, gekreuzte Mannich-Reaction [94] in hohen enantio- und diastereoselektiv zugänglich, wobei es sich bei R^1 entweder um fluorierte Alkylgruppen oder Ethylester handelt.

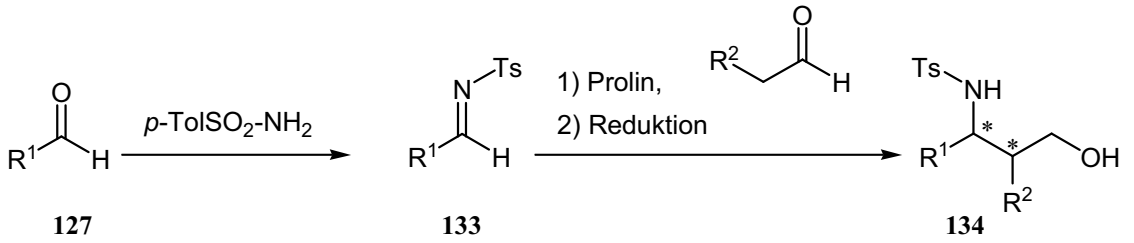


Abb. 71: Syntheseplan zur Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen **134** über Tosylimine **133** mittels Organokatalysator.

3.2.4 Asymmetrische Synthese der Azetidin-2-carbonsäuren (*R*)- und (*S*)-Aze und ABT-594

Es könnte auch denkbar sein, nach der in dieser Arbeit entwickelten Methode zur Azetidin-Synthese die beiden Enantiomeren der Azetidin-2-carbonsäuren (*R*)- und (*S*)-Aze (**44**) aber auch das nicht-opioide Analgetikum ABT-594 (*R*)-**38** in beiden Enantiomeren stereoselektiv zu synthetisieren. Die möglichen denkbaren Syntheseschemen sind in **Abb. 72** und **Abb. 73** dargestellt. Für beide dienen gemeinsam die SAMP- bzw. RAMP-Hydrazone **108** aus 3-Hydroxypropanal, welche die Hydroxygruppe silyl-geschützt tragen. Durch die nucleophile 1,2-Addition an die Hydrazone mit Benzyloxymethyl-Metall-Verbindungen könnte man die beiden Diastereomeren erhalten, welche nach den epimerisierungsfreien *N*-*N*-Spaltungen mit dem Boran-THF-Komplex und anschließender Schutzung der Amin-Funktion mit Tosylchloriden durch Cyclisierung in die 2-substituierten Azetidine überführt werden können. Durch die Entschützung und nachfolgende Oxidation der Alkoholfunktion könnte man das gewünschte Produkt Azetidin-2-carbonsäure erhalten.

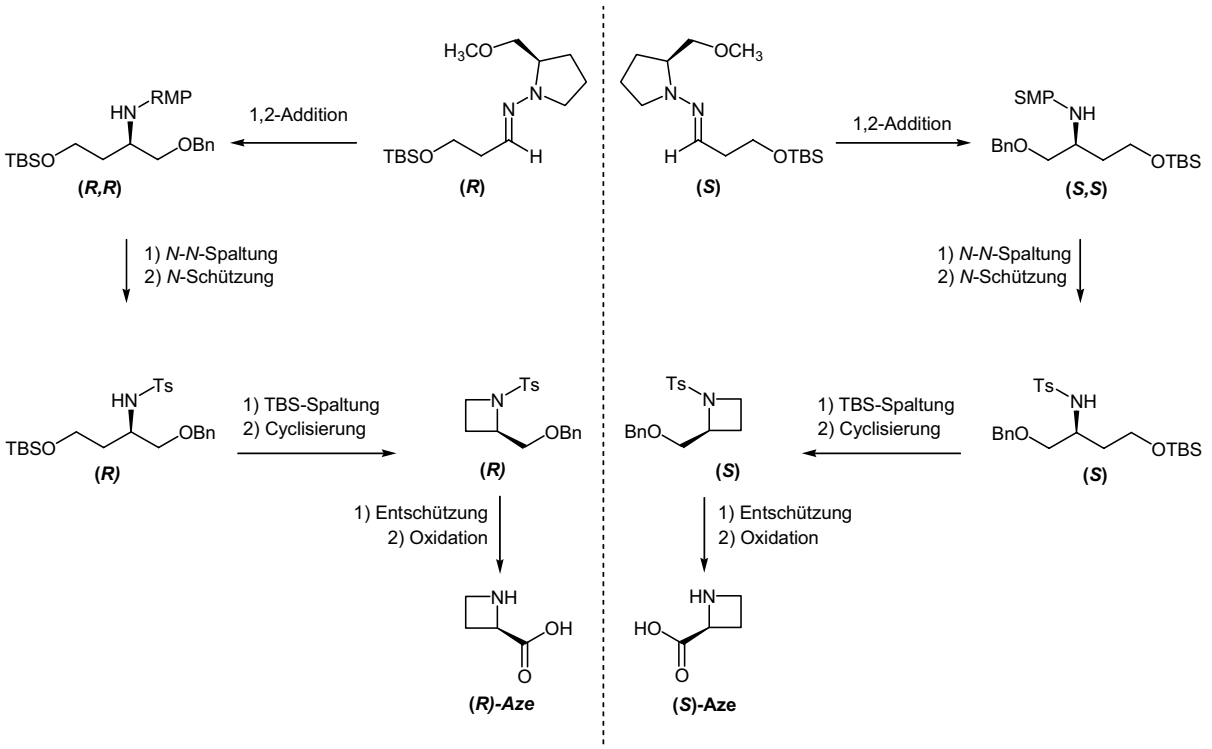


Abb. 72: Syntheseplan zur Darstellung von Azetidin-2-carbonsäure (*R*)- und (*S*)-**Aze**.

Das nicht-opioide Analgetikum ABT-594 (*R*)-**38** und sein Enantiomer *ent*-ABT-594 (*S*)-**38** könnten ebenfalls aus den beiden 2-substituierten Azetidinen dargestellt werden[95]. Die nach

der Entschützung erhaltenen 2-Hydroxymethyl-*N*-Tosylazetidine können durch Mitsunobu-Reaktion mit 2-Chlor-5-Hydroxypyridin zum *N*-tosylierten ABT-594 und dessen Enantiomer *ent*-ABT-594 umgesetzt werden, wobei man nach Entfernen der Tosylgruppe die gewünschte ABT-594 (*R*)-**38** und *ent*-ABT-594 (*S*)-**38** erhalten könnte.

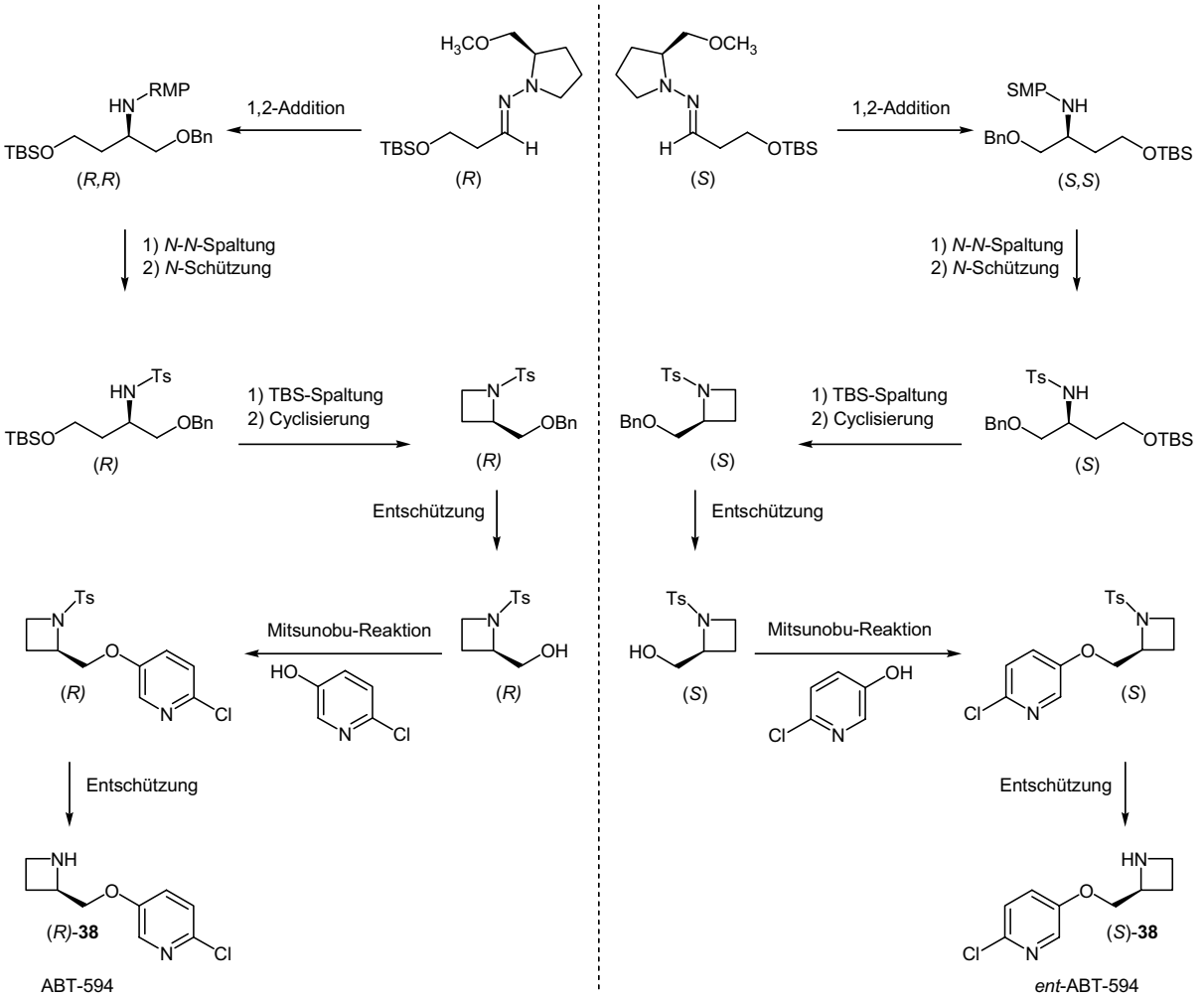


Abb. 73: Syntheseplan zur Darstellung von ABT-594 (*R*)-**38** und *epi*-ABT-594 (*S*)-**38**.

3.2.5 2-Substituierte Azetidine als Katalysator oder Liganden

Ferner könnte die Anwendbarkeit der 2-substituierte Azetidine **110** und der 2-(ω–Hydroxy-alkyl)-Azetidinen **111** als Katalysator oder auch Liganden in der asymmetrische Synthesen analog Prolin und substituierten Prolinen oder auch deren Derivaten untersuchen werden.

4. Experimenteller Teil

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.
Frau *Anette Müller* und Herrn Dr. *Jan Runsink* danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren. Frau *Silke Küpper* und Frau *Christel Dittmer* verdanke ich die Anfertigung der IR- und der MS-Spektren. Für die Aufnahme von HR-MS-Spektren schulde ich Herrn Dr. *Hartmut Maisch* und Frau *Silke Küpper* besonderen Dank. Frau *Desiree Gilliam* sei gedankt für den Kampf mit den gaschromatographischen Analysen und Frau *Claudia Schleep* für die Durchführung von Elementaranalysen. Frau *Sabine Drehsen* und Frau *Kamila Hennig* danke ich für die gewissenhafte Durchführung der analytischen und präparativen HPLC-Trennungen.
Meinen LaborkollegInnen Frau Dr. *Mareile Job*, Frau *Cornelia Herriger*, Herrn Dr. *Alexander Moll* und Frau Dr. *Sylvie Dhulut*, Herrn *Bastian Wirges*, Frau *Julia Baron* sowie allen anderen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die große Hilfsbereitschaft.
Herrn Dr. *Mathias Christmann*, Dr. *Jörg Gries* danke ich für die gute Zusammenarbeit und Diskussionen über „Azetidin-Chemie“.
Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes möchte ich mich bei Frau Dr. *Antje Hieronymi,* Herrn Dr. *Christiaan Rijksen,* Herrn *Oliver Niemeier,* Herrn *Matthias Hüttl,* Herrn *Bastian Wirges* und Herrn *Dirk Iffland* bedanken. Herrn Dr. *Wolfgang Bettray* gilt mein besonderer Dank für die Bemühungen und Hilfeleistung zum Erleichtern und auch zur Erledigung des amtlichen „Papierkriegs“.

4.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten

4.1.1 Arbeiten unter Inertgas

Zur Durchführung von Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden im Hochvakuum evakuierte, mit Argon befüllte Schlenkkolben, die mit einem PTFE-beschichteten Magnetrührstab versehen und einem Gummiseptum verschlossen waren, verwendet. Während der Reaktion wurde über den seitlichen Hahnansatz ein permanenter, geringer Argonüberdruck (Argonanlage: ca. 0.1 bar) gewährleistet. Die Zugabe bzw. Entnahme von Lösungsmitteln, flüssigen oder gelösten Substanzen erfolgte durch das Septum oder im Argongegenstrom mit Hilfe von Kunststoffspritzen, die mit V2A-Stahlkanülen versehen waren. Feste Reagenzien wurden im Argongegenstrom eingefüllt bzw. entnommen.
Zur Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen wurden die Reaktionsgefäße in Flachdewargefäßen abgekühlt, die mit Kältemischungen (0 °C: Eis/Wasser; −78 °C: Ethanol/Trockeneis; −100 °C: Ethanol/Trockeneis/fl. Stickstoff) gefüllt waren.

4.1.2 Bereitstellung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Lösungsmittel	
Aceton	Technisch
Acetonitril	1h refluxieren über Calciumhydrid und Destillation unter Argon
Dichlormethan	4 h refluxieren über Kaliumhydroxid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne
Dichlormethan (abs.)	Ausschütteln von vorgereinigtem Dichlormethan mit konz. Schwefelsäure bis zur Farblosigkeit der Schwefelsäurephase. Neutralisation, Trocknung und Destillation über Calciumhydrid unter Argon
Diethylether	Destillation über Kaliumhydroxid mittels 1 m Füllkörperkolonne
Diethylether (abs.)	Lagerung über aktiviertem basischem Aluminiumoxid über Nacht, Destillation des vorgetrockneten Diethylethers unter Argon über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon
Ethanol	Destillation über Magnesium unter Argonatmosphäre
n-Hexan	Destillation über Kaliumhydroxid mittels 1 m Füllkörperkolonne

i-Propanol	Merck, reinst
n-Pentan	Destillation über Kaliumhydroxid mittels 1 m Füllkörperkolonne
Tetrahydrofuran	4 h refluxieren über Calciumhydrid und Destillation über eine 1 m Füllkörperkolonne
Tetrahydrofuran (abs.)	Lagerung über aktiviertem basischem Aluminiumoxid über Nacht; Destillation des vorgetrockneten Tetrahydrofurans über Natrium-Blei-Legierung/Benzophenon unter Argon

Reagenzien

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

n-Butyllithium	Lösung 1.6 M in Hexan, Merck
t-Butyllithium	Lösung in Pentan, Merck
n-Hexyllithium	Lösung in Hexan, Acros
Phenyllithium	Lösung in Di-*t*-Butylether, Fluka
Boran-Tetrahydrofuran-Komplex	Lösung (1.0 M in THF), Aldrich
α-Chlorameisensäurebenzylester	Aldrich
Cer(III)chloridheptahydrat	Aldrich
(*S*)-Prolin	Hochschullieferung der Firma Degussa/Hanau
(*R*)-Prolin (Z-geschützt)	Hochschullieferung der Firma Degussa/Hanau

Alle übrigen Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka und Merck bezogen, auf ihre Reinheit überprüft und gegebenenfalls umkristallisiert oder destilliert. Die Lagerung der Chemikalien erfolgte in der Regel im Kühlschrank bei etwa +4 °C oder im Eisfach unter Argon-Atmosphäre.

4.1.3 Analytische Dünnschichtchromatographie

Der Reaktionsverlauf wurde zumeist dünnschichtchromatographisch auf Glaskieselgelfertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck-Schuchardt (Kieselgel 60 F_{254}, d = 0.25 mm) verfolgt. Zur Sättigung wurde die DC-Kammer mit Filterpapier ausgekleidet. Die Probenentnahme erfolgte durch Glaskapillare, die Detektion UV-aktiver Substanzen durch

absorptive Fluoreszenzlöschung unter einer UV-Lampe (λ = 254 nm). Diese und nicht UV-aktive Substanzen konnten durch Eintauchen der DC-Platte in eine 5%ige, ethanolische Molybdatophosphorsäure-Lösung oder 5 g $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot H_2O$, 30 mg $CeCl_3$ in 100 mL 10%ige H_2SO_4 und anschließendes Erhitzen im Heißluftstrom detektiert werden.

4.1.4 Produktreinigung

Präparative Säulenchromatographie

Zur chromatographischen Reinigung kamen in Abhängigkeit vom Reinigungsproblem verschieden dicke und lange Glassäulen mit Glasfrittenboden zum Einsatz. Allgemein wurde eine Chromatographiesäule mit ca. 100 mL Säulenfüllmaterial pro 1 g Probe mit einem aus DC-Vorversuchen bestimmten Lösungsmittelgemisch gefüllt. Als Säulenfüllmaterial (stationäre Phase) diente Kieselgel 60 der Firma Merck (Korngröße 0.040 – 0.063 mm).

Beim Herstellen des Eluens (mobile Phase) wurden die Lösungsmittel einzeln volumetrisch abgemessen und zusammengemischt. Zur Trennung wurde ein leichter Überdruck (max. 0.2 bar, über Reduzierventil einstellbar) angelegt. Soweit es der Dampfdruck erlaubte, wurden die Substanzen nach ihrer Isolierung und Reinigung im Vakuum getrocknet.

4.2 Anmerkungen zur Analytik

4.2.1 Geräte und Aufnahmetechniken

^{1}H-NMR-Spektroskopie	Varian Inova 400 (400 MHz), Mercury 300 (300 MHz), Gemini 300 (300 MHz), interner Standard: Tetramethylsilan
^{13}C-NMR-Spektroskopie	Varian Inova 400 (100 MHz), Mercury 300 (75 MHz), Gemini 300 (75 MHz), interner Standard: Tetramethylsilan, 1H-Breitbandentkopplung, *J*-modulierte Spin-Echo-Aufnahmen (Waltz-16-Decoupler Programm)
Analysenwaage	Mettler, Zürich
Elementaranalyse	Elementar Vario EL
Schmelzpunkte	Tottoli-Schmelzpunkteapparatur Büchi 510
Gaschromatographie	analytische Kapillargaschromatographie: Siemens Sichromat 2 und Sichromat 3, Detektor: FID, 320 °C, Säulen: OV-17, CP-Sil-8, SE-54, DB-5 (alle fused silica, 25 m x 0.25 mm ID), Trägergas: Stickstoff, p = 1 bar chirale Säulen: Chirasil-Dex (25 m x 0.25 mm ID), Lipodex A (25 m x 0.25 mm ID), Lipodex G (25 m x 0.25 mm ID), Chirasil L-Val (25 m x 0.25 mm ID)
Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie	analytische HPLC: Hewlett-Packard 1050, Hewlett-Packard 1100 Komplett-Anlage, Säulen: Daicel AD 2, Daicel OD 2, Sil 5, UV-Detektor
IR-Spektroskopie	Perkin-Elmer 1760 Flüssige Substanzen wurden pur oder aus einer abgedampften $CHCl_3$-Lösung als Film zwischen Natriumchloridplatten, Feststoffe als Kaliumbromidpreßlinge aufgenommen. Gelöste Substanzen wurden unter Argonatmosphäre in speziellen Natriumchlorid-Flüssigkeitsküvetten (d = 0.1 mm) subtraktiv gegenüber dem reinen Lösungsmittel vermessen.
Massenspektroskopie	GC-MS: Varian 3700, Säule OV-1-CB (fused silica, 25 m x 0.25 mm), MS: Finnigan SSQ7000, CI 100 eV, EI 70 eV, 1 mA, HR-MS: Finnigan MAT 95
Polarimetrie	Perkin-Elmer P241 Polarimeter, Lösungsmittel: Merck Uvasol Chloroform, abs. Ethanol

4.2.2 Anmerkungen zu den analytischen Daten

Ausbeuten	Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf gereinigte Substanzen und sind bei Bedarf nach der GC- oder NMR-Analytik umgerechnet.
Gaschromatographie	Die Gehaltsangaben bei Gaschromatogrammen sind in Flächenprozenten angegeben und unkorrigiert.
Polarometrie	Die Messungen des Drehwertes erfolgten bei der entsprechenden Temperatur und der Natrium-D-Linie (λ = 589 nm) in Küvetten mit l = 1 dm. Die angegebenen Konzentrationen besitzen die Einheit [c] = [g/dl] (c = 1 ≡ 1g/100mL ≡ 20mg/2mL)
IR-Spektroskopie	Die Angabe der Lage der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1}. Bandenform und -intensität werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: vs = sehr stark (0-20% T), s = stark (21-40% T), m = mittel (41-60% T), w = schwach (61-80% T), vw = sehr schwach (81-100% T), Zusatz br. = breit.
^{1}H-NMR-Spektroskopie	Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm gegen Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard angegeben. *J* gibt den Betrag der Kopplungskonstanten in Hertz an. Zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen benutzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett usw., m = Multiplett, kB beschreibt einen komplexen Bereich. Die zum entsprechenden Signal gehörenden Protonen sind durch Unterstreichung im Strukturausschnitt erkennbar (Anmerkung: Beim Strukturausschnitt wird der kleinstmöglichste Ausschnitt der Gesamtstruktur angegeben, wobei an Kohlenstoffatomen alle bindenden Heteroatome angegeben sind). Aufgelöste Kopplungsmuster sind durch direkt aufeinander folgende Abkürzungen beschrieben.
^{13}C-NMR-Spektroskopie	Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm gegen Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard angegeben. Die zum entsprechenden Signal gehörenden Kohlenstoffatome sind durch Unterstreichung im Strukturausschnitt erkennbar.
Elementaranalyse	Eine Substanzprobe wurde für $\Delta_{C,H,N} \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet.

Massenspektroskopie	Die Angabe der Massen der Fragmentionen (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak ist. Es werden nur Signale mit hoher Intensität (≥ 5% bezogen auf den Basispeak) oder besonders charakteristische Signale aufgeführt. HR-MS: Als Signal wurde der Massenpeak oder ein charakteristisches Signal verwendet.
Siedepunkte	Die Siedepunkte sind unkorrigiert und wurden innerhalb der Reaktionsapparatur im Übergang gemessen.
Schmelzpunkte	Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Quecksilberthermometers ermittelt und sind unkorrigiert.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

4.3.1 Darstellung der Aldehyd-SAMP-Hydrazone (AAV1)

In einem Kolben wird 1.0 Äq. geschützter Aldehyd vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Reaktionsmischung wird 1.0 Äq. SAMP tropfenweise unter Rühren zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird in Diethylether (4 mL/mmol) aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin).

4.3.2 Darstellung der mono-TBS-geschützten 1,ω-Alkandiole (AAV2)

In einem Dreihalskolben wird 1.0 Äq. NaH (60% in Paraffinöl) in abs. THF (4 mL/mmol) suspendiert und bei Raumtemperatur eine Stunde weiter gerührt. Unter starkem Rühren bei Raumtemperatur wird 1.0 Äq. Diol tropfenweise zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zu der ausgefallenen Suspension des Na-Salzes wird 1.0 Äq. festes *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) unter starkem Rühren in kleinen Portionen nach und nach hinzugegeben und eine Stunde weiter gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Diethylether (4 mL/mmol) verdünnt, und erst mit 10%iger K_2CO_3-Lösung dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung von Lösungsmittel wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1, 1% Triethylamin).

4.3.3 Darstellung der Alkaniodide aus mono-geschützten 1,ω-Alkandiolen (AAV3)

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift[96] werden in einem Kolben 1.0 Äq. Alkohol, 1.75 Äq. Triphenylphosphin (PPh_3) und 1.85 Äq. Imidazol in THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man elementares Iod in kleinen Portionen solange zu, dass die gelbe Farbe erhalten bleibt. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei 0 °C weitere zwei Stunden gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit Diethylether (2 mL/mmol), anschließend wäscht man zuerst mit 10%iger NaS_2O_3-Lösung, dann mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über $MgSO_4$. Nach Entfernung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 20:1, 1% Triethylamin).

4.3.4 Darstellung der Aldehyde aus mono-TBS-geschutzten 1,ω-Alkandiolen (AAV4)

In einem Kolben werden 1.5 Äq. Oxalylchlorid in abs. DCM (1.6 mL/mmol) gelöst und auf –78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man 3.0 Äq. DMSO in abs. DCM (0.14 mL/mmol) gelöst zu und lässt weitere 5 Minuten rühren. Zu dieser Lösung wird 1.0 Äq. in abs. DCM gelösters Alkohol in 5 Minuten zugetropft. Nach weiteren 30 minütigem Rühren gibt man 5.0 Äq. Triethylamin hinzu und lässt auf Raumtemperatur erwärmen. Anschließend wäscht man die Reaktionsmischung zweimal mit Wasser und die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1, 1% Triethylamin).[97]

4.3.5 Darstellung der Organolithium-Reagenzien aus Alkyliodiden durch Halogen-Metall-Austausch (AAV5)

In einem ausgeheizten und mit Argon gefüllten Schlenkkolben wird 1.0 Äq. Alkyliodid in abs. Ether (0.5 mL/mmol) oder in abs. THF(0.5 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung gibt man 1.8 Äq. *t*-BuLi langsam in eine Stunde zu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und eine Stunde weiter rühren. Die so erhaltene gelbliche und salzhaltige Suspension wird in dieser Form zur weiteren Umsetzung benutzt.

4.3.6 Darstellung der Organocer-Reagenzien aus Organolithiumverbindungen (AAV6)

In einem Schlenkkolben wird 1.0 Äq. Certrichlorid-heptahydrat mit Magnetrührstab vorgelegt und bei 130 °C und 0.1 bar für 4 Stunden getrocknet. Dabei sind die ersten zwei Stunden ohne Einschalten des Rührmoters zu erhitzen. Die so erhaltene farblose Pulver werden unter Argon auf Raumtemperatur gebracht und mit abs. THF (15 mL/mmol Hydrazon) suspendiert. Dazu beschallt man für 15 min. im Ultraschallbad und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Cer-Suspension wird auf –78 °C abgekühlt und 1.0 Äq. Organolithiumverbindung wird langsam in eine Stunde zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. So erhält man eine kanariengelbe Suspension, die in dieser Form weiter verwendet werden kann.[75]

4.3.7 Stereoselektive 1,2-Addition an SAMP/RAMP-Hydrazone (AAV7)

Directe Zugabe (RLi / R_xCeCl_y zur Hydrazon-Lösung)

In einem ausgeheizten und mit Argon befüllten Schlenkkolben wird 1.0 Äq. Hydrazon in abs. THF gelöst und auf –78 °C bzw. –100 °C gekühlt. In einem zweiten Kolben werden nach AAV5 bzw. AAV6 3.0 Äq. Organolithium- bzw. Organocerverbindungen hergestellt und ebenfalls auch auf –78 °C bzw. –100 °C gekühlt. Das abgekühlte Lithium- bzw. Cerreagenz wird langsam in einer Stunde zur abgekühlten Hydrazonlösung zugetropft und die Reaktionsmischung wird weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend lässt man langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter $NaHCO_3$-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase extrahiert man dreimal mit Ether oder DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1, 1% Triethylamin).

Inverse Zugabe (Hydrazon-Lösung zu RLi / R_xCeCl_y)

In einem Schlenkkolben werden nach AAV5 bzw. AAV6 3.0 Äq. Organolithium- bzw. Organocerverbindungen hergestellt und auf –78 °C bzw. –100 °C gekühlt. In einem ausgeheizten und mit Argon befüllten Schlenkkolben wird 1.0 Äq. Hydrazon in abs. THF gelöst und langsam in einer Stunde zur abgekühlten Organolithium- bzw. Organocerverbindungen zugetropft und die Reaktionsmischung wird weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend lässt man langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen und beendet die Reaktion durch Zugabe von gesättigter $NaHCO_3$-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase extrahiert man dreimal mit Ether oder DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1, 1% Triethylamin).

4.3.8 Reduktive *N*-*N*-Bindungsspaltung der Hydrazine mit dem BH_3-THF-Komplex und Umsetzung des Rohproduktes zu geschützten Aminen (AAV8)

In einem ausgeheizten und mit Argon befüllten Schlenkkolben wird 1.0 Äq. Hydrazin in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und 10 Äq. BH_3·THF (1M in THF) zugegeben. Anschließend er-

hitzt man die Reaktionsmischung bis zur vollständigen Umsetzung (ca. 4 Stunden) unter Argon zum Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man tropfenweise Methanol (6 mL/mmol) hinzu (Vorsicht! Starke Gasentwicklung), entfernt das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer (heftige Schaumentwicklung) und nimmt wieder in Methanol (15 mL/mmol) auf. Anschließend erhitzt man die Reaktionsmischung für 2 Stunden zum Rückfluß, entfernt das Lösungsmittel nach Abkühlen auf Raumtemperatur am Rotationsverdampfer und weiter im Hochvakuum. Der verbliebene trübe Rückstand kann unterschiedlich derivatisiert werden.

Benzylcarbamate

Der Rückstand wird in Chloroform (20 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird eine katalytische Menge Tetra-*n*-butylammoniumiodid (3 mol%) und 20%ige Natriumcarbonatlösung (6 mL/mmol) zugegeben. Zu dieser Reaktionsmischung gibt man 2.0 Äq. Chlorameisensäurebenzylester hinzu und erhitzt anschließend 3 Tage zum Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur trennt man die organische Phase und die wässrige Phase extrahiert mit Dichlormethan (3x10 mL/mmol). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumcarbonatlösung (10 mL/mmol), Wasser (10 mL/mmol) und gesättigter Natriumchloridlösung (10 mL/mmol) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin).

Tosylamide

Der Rückstand wird in THF (10 mL/mmol) gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 3.0 Äq. p-Toluolsulfonylchlorid, 10 Äq. K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) zu und erhitzt für 2 Stunden zum Rückfluß; anschließend lässt bei Raumtemperatur für weitere 16 Stunden rühren. Man filtriert die Reaktionsmischung über 2 cm dicke Kieselgelschicht und wäscht mit Diethylether nach. Die gesammelte organische Lösung wird über Magnesiunsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin).

4.3.9 Hydrogenolytische Entfernung der *O*-Benzyl-Schutzgruppen (AAV9)

In einem Rundkolben wird 1.0 Äq. zu hydrogenolysierende Substanz in Methanol (20-30 mL/mmol) gelöst und mit einer katalytischen Menge Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.% Pd, 54 Gew.% H_2O) versetzt. Der Reaktionskolben wird mit einem Wasserstoffballon versetzt

und mehrmals entgast und jeweils mit Wasserstoff aus Ballon befüllt, anschließend lässt man bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur rühren. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch über Celite® filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächsten Stufe eingesetzt oder säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin).

4.3.10 Ringschlußreaktion der *N*-tosylierten Aminoalkohole zu Azetidinen unter Mitsunobu-Bedingungen (AAV10)

In einem Kolben wird 1.0 Äq. *N*-tosylierter Aminoalkohol in THF (15 mL/mmol) gelöst und 1.5 Äq. Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt. Man kühlt die Reaktionsmischung auf 0 °C ab und tropft langsam 1.5 Äq. Diisopropyl-azodicarboxylat (DIAD) hinzu und lässt langsam auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtempertur zur vollsändigen Umsetzung (DC-Kontrolle) weiter gerührt (20-72 Stunden). Man filtriert die Reaktionsmischung über Kieselgel, entfernt das Löungsmittel unter vermindertem Druck anschließend reinigt säulenchromatographisch (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin).

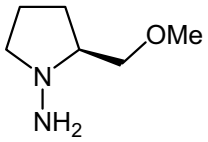
4.3.11 Entfernung der *O*-Silyl-Schutzgruppen (AAV11)

In einem Schlenkkolben werden 1.0 Äq. Silylether in 7 mL/mmol absoluten THF vorgelegt. Dazu gibt man 5.0 Äq. Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (TBAF, 1 M in THF). Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man die Reaktionsmischung in Wasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan, wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über $MgSO_4$. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer bei einer Wasserbad-Temperatur von 30°C entfernt und das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin).

4.4 Einzelbeschreibung der Versuche und analytische Daten

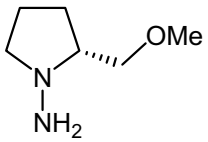
4.4.1 Darstellung der Hydrazone und Nucleophile

Darstellung von (*S*)-(–)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin (SAMP) [(*S*)-4]



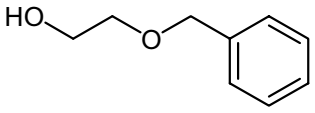
SAMP wird nach *Enders et al.*[3, 9] in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von (*S*)-Prolin dargestellt.

Darstellung von (*R*)-(–)-1-Amino-2-(methoxymethyl)-pyrrolidin (RAMP) [(*R*)-4]



RAMP wird nach *Enders et al.*[3, 9] in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von (*R*)-Prolin dargestellt.

Darstellung von 2-Benzyloxyethanol [123e]



In einem Rundkolben werden 11.0 g (478 mmol, 1.0 Äq.) frisch geschnittenes Natrium in 400 mL Benzylalkohol bei Raumtemperatur vollständig gelöst und anschließend auf 100°C erwärmt. Unter Rühren wird eine Lösung aus 40.8 g (34 mL, 507 mmol, 1.06 Äq.) 2-Chlorethanol in 50 mL Benzylalkohol langsam zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Nacht bei 100°C gerührt. Der ausgefallene farblose Niederschlag wird heiß filtriert und das Filtrat in Diethylether gelöst und erneut filtriert. Der Rückstand wird dreimal

je mit 100 mL Diethylether extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittel und anschließend destillativer Reinigung erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	31.7 g (208 mmol)	(44% der Theorie)
MW.:	150.20 g/mol	
GC:	R_t = 4.51 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.16	(PE:DE = 1:1)

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

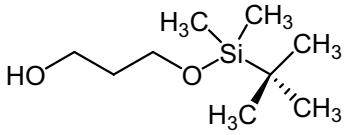
δ = 2.59 (br. s, 1 H, $\underline{H}OCH_2CH_2O$), 3.70 – 3.74 (kB, 2 H, $HOC\underline{H}_2CH_2O$), 3.54 – 3.58 (kB, 2 H, $HOCH_2C\underline{H}_2O$),4.54 (s, 2 H, $CH_2CH_2OC\underline{H}_2Ph$), 7.24 – 7.37 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 61.77 ($HO\underline{C}H_2CH_2$), 71.43 ($CH_2\underline{C}H_2OCH_2$), 73.25 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 127.79/127.82/128.45 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.94 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[98]

Darstellung von 3-*t*-Butyldimethylsilyloxypropanol [123b]



Nach AAV2 werden 4.0 g (100 mmol, 1.0 Äq.) NaH (60% in Parafinöl) in 400 mL abs. THF suspendiert und mit 7.6 g (100 mmol, 1.0 Äq.) 1,3-Propandiol **121b** tropfenweise versetzt. Anschließend wird diese nach AAV2 mit 15.1 g (100 mmol, 1.0 Äq.) *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 1:1, 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	15.6 g (82 mmol)	(82% der Theorie)
MW.:	190.365 g/mol	

GC:	R_t = 6.4 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.33	(PE:DE = 1:1)

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

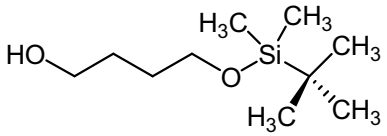
δ = 0.08 (s, 6 H, Si(C$\underline{H}_3$)$_2$,), 0.90 (s, 9 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.77 (m, 2 H, HOCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$O), 2.73 (br. s, 1 H, OH), 3.81 (q, 2 H, J = 5.44 Hz, HOC$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.83 (t, 2 H, J = 5.68 Hz, C$\underline{H}_2$OSi) ppm.

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

δ = –5.45 (Si($\underline{C}$H$_3$)$_2$), 18.19 ($\underline{C}$(CH$_3$)$_3$), 25.88 (C($\underline{C}$H$_3$)$_3$), 34.27 (OCH$_2$$\underline{C}H_2CH_2$O), 62.25 (HO$\underline{C}H_2CH_2$), 62.80 (CH$_2$$\underline{C}H_2$OSi) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[99]

Darstellung von 4-*t*-Butyldimethylsilyloxybutanol [123c]



Nach AAV2 werden 4.0 g (100 mmol, 1.0 Äq.) NaH (60% in Parafinöl) in 400 mL abs. THF suspendiert und mit 9.0 g (100 mmol, 1.0 Äq.) 1,4-Butandiol **121c** tropfenweise versetzt. Anschließend wird diese nach AAV2 mit 15.1 g (100 mmol, 1.0 Äq.) *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 1:1, 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	18.4 g (90 mmol)	(90% der Theorie)
MW.:	204.385 g/mol	
GC:	R_t = 4.23 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.30	(PE:DE = 1:1)

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

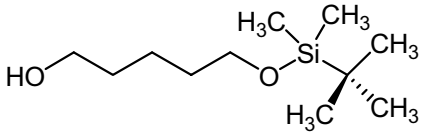
δ = 0.08 (s, 6 H, Si(C$\underline{H}_3$)$_2$,), 0.90 (s, 9 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.64 (kB, 4 H, HOCH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$O), 2.91 (br. s, O$\underline{H}$), 3.66 (kB, 4 H, HOC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$OSi) ppm.

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

δ = –5.39 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.31 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 25.92 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 29.84/30.13 ($OCH_2\underline{C}H_2\underline{C}H_2CH_2O$), 62.65 ($CH_2\underline{C}H_2OSi$), 63.35 ($HO\underline{C}H_2CH_2$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[99]

Darstellung von 5-*t*-Butyldimethylsilyloxypentanol [123d]



Nach AAV2 werden 3.2 g (80mmol, 1.0 Äq.) NaH (60% in Parafinöl) in 400 mL abs. THF suspendiert und mit 8.3 g (80 mmol, 1.0 Äq.) 1,5-Pentandiol **121d** tropfenweise versetzt. Anschließend wird diese nach AAV2 mit 12.1 g (80 mmol, 1.0 Äq.) *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 1:1, 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	13.2 g (60 mmol)	(75% der Theorie)
MW.:	218.415 g/mol	
GC:	R_t = 5.35 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.33	(PE:DE = 1:1)

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

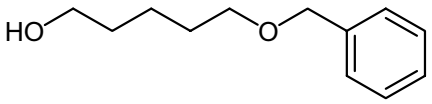
δ = 0.05 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_{2,}$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.40 (kB, 2 H, $HOCH_2CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 1.57 (m, 4 H, J = 7.05 Hz, $HOCH_2C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2CH_2$), 3.62 (kB, 4 H, $HOC\underline{H}_2(CH_2)_3C\underline{H}_2O$) ppm.

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

δ = –5.27 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.36 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 22.01 ($OCH_2CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_2OSi$), 25.94 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 32.45 ($OCH_2\underline{C}H_2CH_2\underline{C}H_2CH_2OSi$), 62.77/63.05 ($HO\underline{C}H_2CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2OSi$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur. [99]

Darstellung von 5–(Benzyloxy)pentan-1-ol [123h]



In Anlehnung an die Vorschrift AAV2 wird in einem Dreihalskolben 5.3 g (133 mmol, 2.6 Äq.) NaH (60% in Parafinöl) in abs. THF (4 mL/mmol) suspendiert und anschließend mit 13.5 g (129 mmol, 2.5 Äq.) 1,5-Pentandiol **121d** durch tropfenweise Zugabe umgesetzt. Diese Suspension wird mit 8.7 g (50.9 mmol, 1.0 Äq.) Benzylbromide umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1, 1% Triethylamin).

Ausbeute:	7.9 g (39 mmol)	(77% der Theorie)
MW.:	194.27 g/mol	
GC:	R_t = 6.91 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.13	(PE:DE = 1:1)

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

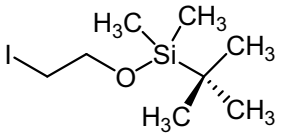
δ = 1.39 – 1.47 (kB, 2 H, C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_2$O), 1.51 – 1.67 (kB, 4 H, CH$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_2$O), 1.91 (q, 1 H, J = 5.49 Hz, O<u>H</u>), 3.47 (t, 2 H, J = 6.59 Hz, CH$_2$OC<u>H</u>$_2$CH$_2$), 3.60 (d/t, 2 H, J = 5.49/6.59 Hz, CH$_2$C<u>H</u>$_2$OH), 4.49 (s, 2 H, CH$_2$OC<u>H</u>$_2$Ph), 7.25 – 7.35 (kB, 5 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 22.39 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_2$O), 29.39 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$OCH$_2$), 32.41 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$OH), 62.54 (HO<u>C</u>H$_2$), 70.20 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$OCH$_2$), 72.81 (CH$_2$O<u>C</u>H$_2$Ph), 127.34/127.46/128.16 (<u>C</u>$_{aromat.}$), 138.30 (<u>C</u>$_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[100]

Darstellung von 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–2–iodethan [122a]



Nach Literaturvorschrift wird in einem Kolben 16.1 g (200 mmol, 1.0 Äq.) 2-Chlorethanol **124** in DMF (2 mL/mmol) unter Argon gelöst und mit 30.1 g (240 mmol, 1.2 Äq.) *t*-Butyldimethylsilylchlorid, 34 g (500 mmol, 2.5 Äq) Imidazol versetzt. Es wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur weiter gerührt (DC-Kontrolle). Nach Beenden der Reaktion gibt man die Reaktionsmischung ins Wasser und anschließend extrahiert mit Pentan. Die organische Phase wird mit 10%igen HCl-Lösung und anschließend mit Wasser bis zu neutral gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel wird das Rohprodukt **125** in Aceton (1 mL/0.55 mmol) gelöst und mit 66 g (440 mmol, 2.2 Äq.) NaI versetzt und anschließend für 3 Tage unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren des Niederschlags wird die Reaktionsmischung mit Dichlormethan gewaschen. Die organische Phase wird erst mit Wasser dann mit 10%iger Na_2SO_3-Lösung gewaschen anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 20:1, 1% Triethylamin).

Ausbeute:	42.9 g (150 mmol)	(75% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	286.23 g/mol	
GC:	R_t = 3.74 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.65	(PE:DE = 20:1)

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

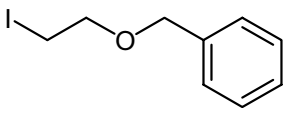
δ = 0.00 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.82 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 3.11 (t, J = 6.87 Hz, 2 H, $IC\underline{H}_2CH_2$), 3.75 (t, 2 H, J = 6.86 Hz, $C\underline{H}_2OSi$) ppm.

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

δ = –5.02 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 7.20 ($I\underline{C}H_2CH_2$), 18.44 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 25.97 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 64.32 ($\underline{C}H_2OSi$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[101]

Darstellung von 1–Benzyloxy–2–iodethan [122e]



Nach AAV3 werden in einem Kolben 16 g (105 mmol, 1.0 Äq.) Benzyloxyethanol **123e** und 62 g (236 mmol, 1.75 Äq.) Triphenylphosphin sowie 28 g (416 mmol, 1.85 Äq.) Imidazol in 400 mL THF gelöst und auf 0°C abgekühlt und mit elementarem Iod versetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 20:1, 1% Triethylamin).

Ausbeute:	12.8 g (49 mmol)	(89% der Theorie)
MW.:	262.09 g/mol	
GC:	R_t = 6.90 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.36	(PE:DE = 20:1)

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

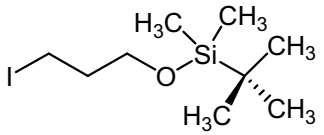
δ = 3.26 (t, 2 H, *J* = 6.80 Hz, $IC\underline{H}_2CH_2O$), 3.72 (t, 2 H, *J* = 6.80 Hz, $ICH_2C\underline{H}_2O$), 4.56 (s, 2 H, $CH_2OC\underline{H}_2Ph$), 7.25 – 7.37 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 2.98 ($I\underline{C}H_2CH_2$), 70.68 ($CH_2\underline{C}H_2OCH_2$), 72.81 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 127.72/127.81/128.43 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.74 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[102]

Darstellung von 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–3–iod–propan [122b]



Nach AAV3 werden in einem Kolben 4.8 g (25 mmol, 1.0 Äq.) 3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-propanol **123b** und 12 g (46 mmol, 1.75 Äq.) Triphenylphosphin sowie 3.3 g (48 mmol, 1.85 Äq.) Imidazol in 100 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Reaktionsmischung wird nach AAV3 mit elementarem Iod umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Entfernung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 20:1, 1% Triethylamin).

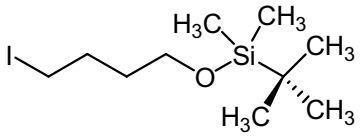
Ausbeute:	10.44 g (37.8 mmol)	(77% der Theorie)
MW.:	300.26 g/mol	
GC:	R_t = 4.84 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.73	(PE:DE = 20:1)

^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):
δ = 0.07 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.90 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.62 (m, 2 H, $C\underline{H}_2CH_2O$), 1.95 – 2.04 (m, 2 H, *J* = 6.68/5.68 Hz, $ICH_2C\underline{H}_2CH_2$), 3.28 (t, *J* = 6.68 Hz, 2 H, $IC\underline{H}_2CH_2$), 3.67 (t, 1 H, *J* = 5.68 Hz, $C\underline{H}_2OSi$) ppm.

^{13}C-NMR-Spektrum (75 MHz, $CDCl_3$):
δ = –5.31 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$), 3.65 ($I\underline{C}H_2CH_2$), 18.27 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 25.91 (C($\underline{C}H_3$)$_3$), 36.15 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 62.33 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2OSi$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[103]

Darstellung von 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–4–iodbutan [122c]



Nach AAV3 werden in einem Kolben 1.0 g (4.8 mmol, 1.0 Äq.) 4-*t*-Butyldimethylsilyloxy-butanol **123c** und 2.2 g (8.4 mmol, 1.75 Äq.) Triphenylphosphin sowie 0.6 g (8.9 mmol, 1.85 Äq.) Imidazol in 20 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Reaktionsmischung wird nach AAV3 mit elementarem Iod umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Entfernung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 20:1, 1% Triethylamin).

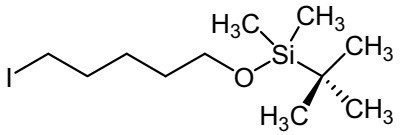
Ausbeute:	1.3 g (4.0 mmol)	(83% der Theorie)
MW.:	314.28 g/mol	
GC:	R_t = 6.16 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.72	(PE:DE = 4:1)

^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):
δ = 0.05 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.57 – 1.66 (kB, 2 H, $C\underline{H}_2CH_2O$), 1.86 – 1.95 (kB, 2 H, $ICH_2C\underline{H}_2CH_2$), 3.22 (t, 2 H, J = 7.01 Hz, $IC\underline{H}_2CH_2$), 3.64 (t, 1 H, J = 6.04 Hz, $CH_2C\underline{H}_2OSi$) ppm.

^{13}C-NMR-Spektrum (75 MHz, $CDCl_3$):
δ = –5.34 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 7.04 ($I\underline{C}H_2CH_2$), 18.28 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 25.92 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 30.18 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 33.51 ($ICH_2\underline{C}H_2CH_2$), 61.92 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2OSi$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[104]

Darstellung von 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–5–iod–pentan [122d]



Nach AAV3 werden in einem Kolben 6.7 g (30 mmol, 1.0 Äq.) 5-*t*-Butyldimethylsilyloxy-pentanol **123d** und 14 g (53 mmol, 1.75 Äq.) Triphenylphosphin sowie 3.8 g (56 mmol, 1.85 Äq.) Imidazol in 120 mL THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Diese Reaktionsmischung wird nach AAV3 mit elementarem Iod umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Entfernung von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 20:1, 1% Triethylamin).

Ausbeute:	7.51 g (23 mmol)	(74% der Theorie)
MW.:	328.31 g/mol	
GC:	R_t = 7.27 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.53	(PE:DE = 20:1)

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

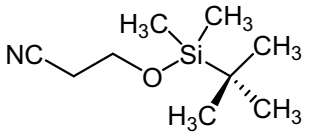
δ = 0.05 (s, 6 H, Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 0.90 (s, 9 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.39 – 1.60 (kB, 4 H, C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$OSi), 1.80 – 1.90 (m, 2 H, J = 7.17 Hz, ICH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.20 (t, 2 H, J = 7.05 Hz, IC$\underline{H}_2$CH$_2$), 3.61 (t, 1 H, J = 6.18 Hz, CH$_2$C$\underline{H}_2$OSi) ppm.

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

δ = –5.28 (Si($\underline{C}$H$_3$)$_2$), 7.01 (I$\underline{C}$H$_2$CH$_2$), 18.33 ($\underline{C}$(CH$_3$)$_3$), 25.96 (C($\underline{C}$H$_3$)$_3$), 26.92 ($\underline{C}$H$_2$CH$_2$CH$_2$OSi), 31.69 ($\underline{C}$H$_2$CH$_2$O), 33.34 (ICH$_2$$\underline{C}H_2CH_2$), 62.84 (CH$_2CH_2$$\underline{C}H_2$OSi) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[105]

Darstellung von 3-*t*-Butyldimethylsilyloxypropannitril [128]



Unter Argon werden 28.43 g (0.40 mol, 1.0 Äq.) 3-Hydroxypropannitril **126** in 200 mL absolutem DMF gelöst und mit 144.7 g (50%ige Lösung in Toluol, 0.48 mol, 1.2 Äq.) *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) versetzt. Dann werden 68.0 g (1.0 mol, 2.5 Äq.) Imidazol in 100 mL absolutem DMF über einen Zeitraum von 3 Stunden zugetropft und die Mischung wird weitere 16 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 300 mL Wasser und 300 mL Diethylether aufgenommen, die wässrige Phase abgetrennt und dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden jeweils mit 50 mL Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und destillativer Reinigung (20cm *Vigreux*-Kolonne) erhält man das Produkt als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute:	28.43 g (385 mmol)	(96% der Theorie)
MW.:	185.34 g/mol	
Sdp.	74 °C/3 mbar	
GC:	R_t = 6.4 min.	(CP-Sil-8; 60-10-300)
DC:	R_f = 0.30	(PE:DE = 10:1)

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

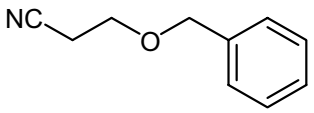
δ = 0.02 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.83 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 2.46 (t, 2 H, J = 6.18/6.43 Hz, $NCC\underline{H}_2CH_2O$), 3.76 (t, J = 6.18/6.43 Hz, 2 H, $NCCH_2C\underline{H}_2O$) ppm.

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

δ = –5.26 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.39 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 21.93 ($NC\underline{C}H_2$), 25.94 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 58.71 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 118.25 ($N\underline{C}CH_2$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[71]

Darstellung von 3-Benzyloxypropannitril [130]



In einem 500 mL Dreihalskolben, versehen mit einem Tropftrichter und einem Rückfluß-kühler, wird 0.44 g (0.020 mol, 0.5 mol%) frisch geschnittenes Natrium vorsichtig mit 5 mL Methanol versetzt. Nachdem sich das Natriummetall aufgelöst hat, werden 104 mL (1.0 mol, 1.0 Äq.) Benzylalkohol hinzugegeben, die Mischung auf 75 °C erwärmt und tropfenweise mit 66 mL (1.0 mol, 1.0 Äq.) Acrylnitril **129** versetzt. Die Lösung wird noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig mit 1.80 g (0.030 mol, 0.75 mol%) Eisessig versetzt. Der Rückflußkühler wird dann durch eine Destil-lationsvorrichtung (Vigreux-Kolonne, Liebig-Kühler und Spinne) ersetzt und das Produkt im Vakuum fraktioniert destilliert.

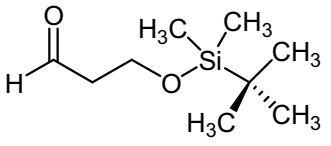
Ausbeute:	100.37 g (623 mmol)	(58% der Theorie)
MW.:	161.21 g/mol	
Sdp.	117 °C/2 mbar	
GC:	R_t = 6.10 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)

^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):
δ = 2.49 (t, 2 H, *J* = 6.32 Hz, NCC$\underline{H}_2$CH_2O), 3.56 (t, *J* = 6.31/6.43 Hz, 2 H, NCCH_2C$\underline{H}_2$O), 4.49 (s, 2 H, CH_2CH_2OC$\underline{H}_2$Ph), 7.20 – 7.34 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

^{13}C-NMR-Spektrum (75 MHz, $CDCl_3$):
δ = 18.72 (NC$\underline{C}$H$_2$CH$_2$), 64.44 (CH$_2\underline{C}$H$_2$O), 72.90 (CH$_2$CH$_2$O$\underline{C}$H$_2$Ph), 117.88 (N$\underline{C}$CH$_2$CH$_2$), 127.46/127.68/128.26 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.16 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[106]

Darstellung von 3-*t*-Butyldimethylsilyloxypropanal [127a]



In einem 1 L Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Innenthermometer und Tropftrichter werden unter Argon 23.24 g (125 mmol, 1.0 Äq.) 3-*t*-Butyldimetylsiloxypropannitril **128** in 350 mL absolutem THF mittels Eis/Kochsalz-Kältemischung auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren tropfenweise mit 200 mL (1 M in Hexan, 200 mol, 1.6 Äq.) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) versetzt. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt, 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und anschließend über eine „double ended needle" zu einer 0 °C kalten, heftig gerührten Mischung aus 700 mL Wasser, 105 g (0.7 mmol) L-Weinsäure und 300 mL Diethylether gegeben. Nach Separierung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal je mit 350 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer (Druck > 80 mbar, Wasserbad < 20 °C) entfernt und das Produkt als ein rot-braunes Öl erhalten, welches ohne weitere Reinigung mit SAMP zum Hydrazon umgesetzt wird.

Ausbeute:	19.21 g (102 mmol)	(81% der Theorie)
MW.:	188.35 g/mol	
GC:	R_t = 5.25 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.64	(PE:DE = 4:1)

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

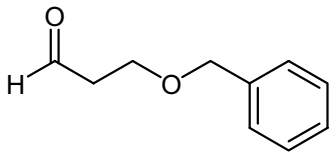
δ = 0.01 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.81 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 2.54 (t/t, 2 H, J = 6.68/1.74 Hz, CHOC<u>H</u>$_2$CH$_2$O), 3.93 (t, J = 6.68 Hz, 2 H, CH$_2$C<u>H</u>$_2$OSi), 9.73 (d/d, 1 H, J = 1.48/1.98 Hz, CH$_2$C<u>H</u>O) ppm.

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

δ = –5.03 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$), 18.52 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 22.17 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 46.88 (CHO<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 57.71 (CHOCH$_2$<u>C</u>H$_2$O), 202.07 (<u>C</u>HOCH$_2$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[107]

Darstellung von 3-Benzyloxypropanal [127b]



In einem 1 L Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Innenthermometer und Tropftrichter werden unter Argon 24.2 g (150 mmol, 1.0 Äq.) 3-Benzyloxypropannitril **130** in 350 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden unter Rühren tropfenweise mit 200 mL (1 M in Hexan, 200 mmol, 1.33 Äq.) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zugegeben. Man lässt die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen, 2 Stunden bei dieser Temperatur rühren und anschließend über eine „double ended needle“ zu einer 0 °C kalten, heftig gerührten Mischung aus 700 mL Wasser, 105 g (0.7 mmol) L-Weinsäure und 300 mL Diethylether geben. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige mit Diethylether (3×350 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält als Rohprodukt eines braunen Öles, welches ohne weitere Reinigung zum Hydrazon umgesetzt wird.

Ausbeute:	100.37 g (623 mmol)	(59% der Theorie)
MW.:	161.21 g/mol	
Sdp.	117 °C/2 mbar	
GC:	R_t = 6.10 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)

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

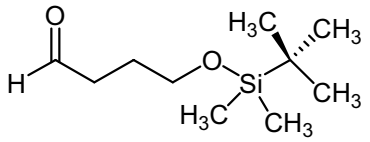
δ = 2.49 (t, 2 H, *J* = 6.32 Hz, NCC$\underline{H}_2$CH$_2$O), 3.56 (t, *J* = 6.31/6.43 Hz, 2 H, NCCH$_2$C$\underline{H}_2$O), 4.49 (s, 2 H, CH$_2$CH$_2$OC$\underline{H}_2$Ph), 7.20 – 7.34 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 18.72 ($NC\underline{C}H_2CH_2$), 64.44 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 72.90 ($CH_2CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 117.88 ($N\underline{C}CH_2CH_2$), 127.46/127.68/128.26 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.16 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[108]

Darstellung von 4-*t*-Butyldimethylsilyloxybutanal [127c]



Nach AAV4 wird in einem Kolben eine Lösung aus 3.9 g (31 mmol, 1.5 Äq.) Oxalylchlorid und 4.8 g (62 mmol, 3.0 Äq.) DMSO in abs. DCM hergestellt. Diese Reaktionsmiscung wird nach AAV4 mit 4.2 g (20 mmol, 1.0 Äq.) 4-*t*-Butyldimethylsilyloxybutanol **123c** gelöst in abs. DCM umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen von Lösungsmittel wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1, 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als gelbes Öl.

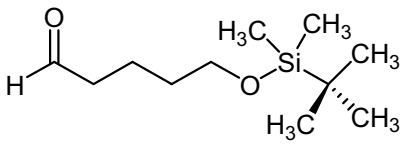
Ausbeute:	2.66 g (13 mmol)	(64% der Theorie)
MW.:	202.37 g/mol	
GC:	R_t = 3.58 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.64	(PE:DE = 4:1)

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

δ = 0.05 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_{2,}$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.64 – 1.76 (kB, 2 H, $C\underline{H}_2CH_2OSi$), 2.46 (t/d, 2 H, J = 7.28/1.83 Hz, $CHOC\underline{H}_2CH_2$), 3.63 (t/d, J = 6.18/2.10 Hz, 2 H, $C\underline{H}_2OSi$), 9.77 (t, 1 H, J = 1.79 Hz, $C\underline{H}OCH_2$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur. [109]

Darstellung von 5-*t*-Butyldimethylsilyloxypentanal [127d]



Nach AAV4 wird in einem Kolben eine Lösung aus 5.4 g (42 mmol, 1.5 Äq.) Oxalylchlorid und 6.6 g (84 mmol, 3.0 Äq.) DMSO in abs. DCM hergestellt. Diese Reaktionsmiscung wird nach AAV4 mit 6.1 g (28 mmol, 1.0 Äq.) 5-*t*-Butyldimethylsilyloxypentanol **123d** gelöst in abs. DCM umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen von Lösungsmittel wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1, 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als gelbes Öl.

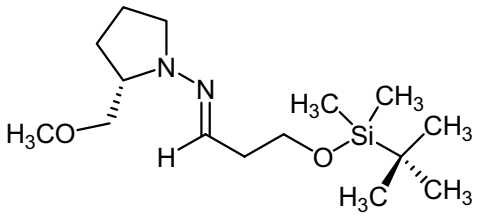
Ausbeute:	3.56 g (16 mmol)	(59% der Theorie)
MW.:	216.40 g/mol	
GC:	R_t = 6.52 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.38	(PE:DE = 4:1)

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

δ = 0.05 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.89 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.50 – 1.62 (kB, 2 H, $C\underline{H}_2CH_2CHO$), 1.64 – 1.76 (kB, 2 H, $C\underline{H}_2CH_2OSi$), 2.46 (t/d, 2 H, J = 7.28/1.83 Hz, $CHOC\underline{H}_2CH_2$), 3.63 (t/d, J = 6.18/2.10 Hz, 2 H, $C\underline{H}_2OSi$), 9.77 (t, 1 H, J = 1.79 Hz, $C\underline{H}OCH_2$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[109]

Darstellung von (*E*)-(–)-3-(t-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-{(*S*)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-imin [(*S*)-108a]



Nach AAV1 wird in einem Kolben 19.17 g (102 mmol, 1.0 Äq.) TBS geschütztes Aldehyd **127a** mit 13.27 g (102 mmol, 1.0 Äq.) SAMP durch tropfenweise Zugabe unter Rühren umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	75.5 g (80 mmol)	(80% der Theorie)
MW.:	300.52 g/mol	
GC:	R_t = 10.74 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.15	(PE:DE = 10:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -116.8$	(c = 1.1; $CHCl_3$)

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

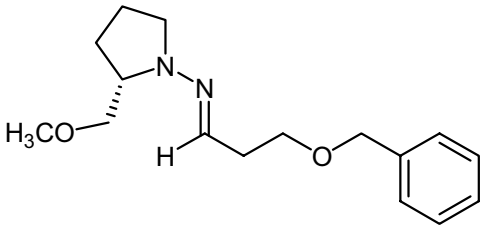
δ = 0.01 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.84 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.71 – 1.93 (m, 4 H, NCH$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$), 2.39 (d/t, *J* = 6.59/5.80 Hz, 2 H, NCHC<u>H</u>$_2$CH$_2$O), 2.69 (q, 1 H, *J* = 8.24 Hz, NC<u>H</u>HCH$_2$), 3.32 (s. 3 H, OC<u>H</u>$_3$), 3.26 – 3.40 (kB, 3 H, NC<u>H</u>HCH$_2$, NC<u>H</u>CH$_2$O, NCHC<u>H</u>HO), 3.52 (q, *J* = 6.59 Hz, 1 H, NCHC<u>H</u>HO), 3.71 (t, *J* = 6.59/2.74 Hz, 2 H, C<u>H</u>$_2$OSi), 6.61 (t, *J* = 5.50 Hz, 1 H, NC<u>H</u>CH$_2$CH$_2$O) ppm.

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

δ = –4.90 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$), 18.63 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 22.49 (NCH$_2$<u>C</u>H$_2$), 26.24 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 26.96 (NCH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 36.86 (NCH<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 50.46 (N<u>C</u>H$_2$CH$_2$), 59.43 (O<u>C</u>H$_3$), 62.09 (<u>C</u>H$_2$OSi), 63.60 (N<u>C</u>HCH$_2$O), 75.08 (NCH<u>C</u>H$_2$OCH$_3$), 135.73 (N<u>C</u>HCH$_2$CH$_2$O) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[68]

Darstellung von (*E*)-(–)-3-(Benzyloxy)-*N*-{(*S*)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-imin [(*S*)-108b]



Nach AAV1 wird in einem Kolben 7.69 g (47 mmol, 1.0 Äq.) Benzyl-geschütztes Aldehyd **127b** mit 15.06 g (47 mmol, 1.0 Äq.) SAMP durch tropfenweise Zugabe unter Rühren umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	75.50 g (79.7 mmol)	(80% der Theorie)
MW.:	300.52 g/mol	
GC:	R_t = 14.06 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.24	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -76.08$	(c = 1.57; $CHCl_3$)

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

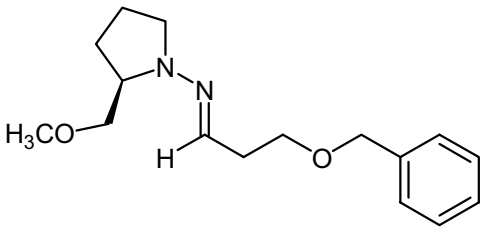
δ = 1.74 – 1.98 (kB, 4 H, $NCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 2.55 (d/t, *J* = 5.44 /6.68 Hz, 2 H, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$), 2.72 (kB, 1 H, $NC\underline{H}HCH_2$), 3.36 (s. 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.31 – 3.38 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2$), 3.40 – 3.45 (kB, 2 H, $NCHC\underline{H}_2O$), 3.55 (d, *J* = 5.19 Hz, 1 H, $NC\underline{H}HCH_2$), 3.62 (t, *J* = 6.94 Hz, 2 H, $CH_2C\underline{H}_2O$), 4.52 (s, 2 H, $CH_2OC\underline{H}_2Ph$), 6.66 (t, *J* = 5.44 Hz, 1 H, $NC\underline{H}CH_2CH_2O$), 7.26 – 7.37 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 22.18 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 26.62 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 33.62 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 50.15 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 59.20 ($O\underline{C}H_3$), 63.35 ($N\underline{C}HCH_2O$), 68.71 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 72.89 ($O\underline{C}H_2Ph$), 74.81 ($\underline{C}H_2OCH_3$), 127.53/127.66/128.34 ($\underline{C}_{aromat.}$), 134.97 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 138.46 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[68]

Darstellung von (*E*)-(+)-3-(Benzyloxy)-*N*-{(*R*)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-imin [(*R*)-108b]



Nach AAV1 wird in einem Kolben 11.5 g (66 mmol, 1.0 Äq.) Benzyl-geschütztes Aldehyd **127b** mit 8.33 g (70 mmol, 1.06 Äq.) RAMP durch tropfenweise Zugabe unter Rühren umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	12.14 g (44 mmol)	(67% der Theorie)
MW.:	276.38 g/mol	
GC:	R_t = 13.65 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.22	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25}$ = +62.92	(c = 1.30; $CHCl_3$)

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

δ = 1.72 – 1.97 (kB, 4 H, $NCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 2.53 (q, J = 6.23 Hz, 2 H, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$), 2.66 – 2.76 (kB, 1 H, $NC\underline{H}HCH_2$), 3.35 (s. 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.29 – 3.36 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2$), 3.37 – 3.43 (kB, 2 H, $NC\underline{H}CH_2O$, $C\underline{H}HOCH_3$), 3.55 (d, J = 5.22 Hz, 1 H, $C\underline{H}HOCH_3$), 3.60 (t, J =

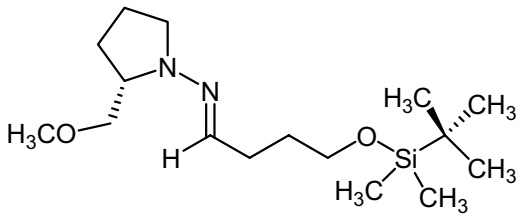
6.73 Hz, 2 H, $CH_2C\underline{H}_2O$), 4.50 (s, 2 H, $CH_2OC\underline{H}_2Ph$), 6.64 (t, J = 5.5 Hz, 1 H, $NC\underline{H}CH_2CH_2O$), 7.24 – 7.35 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 22.13 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 26.57 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 33.47 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 50.13 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 59.07 ($O\underline{C}H_3$), 63.20 ($N\underline{C}HCH_2O$), 68.56 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 72.77 ($\underline{C}H_2Ph$), 74.68 ($\underline{C}H_2OCH_3$), 127.36/127.49/128.27 ($\underline{C}_{aromat.}$), 135.02 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 138.16 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[68]

Darstellung von (*E*)-(–)-4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-{(*S*)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl}-butan-1-imin [(*S*)-108c]



Nach AAV1 wird in einem Kolben 2.66 g (13 mmol, 1.0 Äq.) Benzyl-geschütztes Aldehyd **127c** mit 1.71 g (13 mmol, 1.0 Äq.) SAMP durch tropfenweise Zugabe unter Rühren umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	12.14 g (11 mmol)	(87% der Theorie)
MW.:	314.55 g/mol	
GC:	R_t = 11.79 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.18	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25}$ = –87.30	(c = 1.43; $CHCl_3$)

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

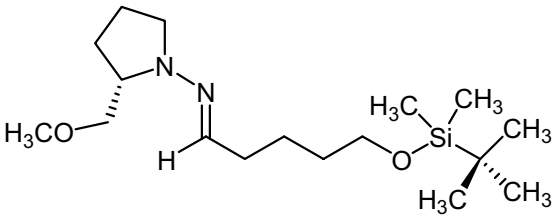
δ = 0.05 (s, 6 H, Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 0.89 (s, 9 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.65 – 1.99 (m, 6 H,C$\underline{H}_2$CH$_2$OSi NCH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$), 2.26 (q, *J* = 6.76 Hz, 2 H, NCHC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$O), 2.73 (q, 1 H, *J* = 8.24 Hz, NC$\underline{H}$HCH$_2$), 3.37 (s, 3 H, OC$\underline{H}_3$), 3.35 – 3.45 (kB, 3 H, NC$\underline{H}$HCH$_2$, NC$\underline{H}$CH$_2$O, NCHC$\underline{H}$HO), 3.54 – 3.59 (kB, 1 H, NCHC$\underline{H}$HO), 3.65 (t, *J* = 6.43 Hz, 2 H, C$\underline{H}_2$OSi), 6.66 (t, *J* = 5.32 Hz, 1 H, NC$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$O) ppm.

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

δ = –5.28 (Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 18.35 (C$\underline{C}$(CH$_3$)$_3$), 22.15 (NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 25.98 (C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 26.60 (NCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$), 29.58 (NCH$\underline{C}$H$_2$CH$_2$CH$_2$O), 30.87 (C$\underline{H}_2$CH$_2$OSi), 50.42 (N$\underline{C}$H$_2$CH$_2$), 59.19 (O$\underline{C}$H$_3$), 62.66 (C$\underline{H}_2$OSi), 63.50 (N$\underline{C}$HCH$_2$O), 74.85 (NCH$\underline{C}$H$_2$OCH$_3$), 138.67 (N$\underline{C}$H) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[110]

Darstellung von (*E*)-(–)-5-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-{(*S*)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl}-pentan-1-imin [(*S*)-108d]



Nach AAV1 wird in einem Kolben 4.37 g (16 mmol, 1.0 Äq.) TBS-geschütztes Aldehyd **127d** mit 2.63 g (20 mmol, 1.25 Äq.) SAMP durch tropfenweise Zugabe unter Rühren umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	12.14 g (19 mmol)	(94% der Theorie)
MW.:	328.57 g/mol	
GC:	R_t = 12.83 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.23	(PE:DE = 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -67.06$ (c = 1.38; $CHCl_3$)

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

δ = 0.05 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.89 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.46 – 1.61 (kB, 4 H, N=CHCH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$), 1.65 – 1.99 (kB, 4 H, NCH$_2$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$), 2.22 (m, *J* = 6.32/7.14 Hz, 2 H, NCHC$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$O), 2.71 (d/d, 1 H, *J* = 8.24/8.51 Hz, NC$\underline{H}$HCH$_2$), 3.37 (s, 3 H, OC$\underline{H}_3$), 3.32 – 3.45 (kB, 3 H, NC$\underline{H}$HCH$_2$, NC$\underline{H}$CH$_2$O, NCHC$\underline{H}$HO), 3.56 (d/d, *J* = 5.22/3.30 Hz, 1 H, NCHC$\underline{H}$HO), 3.62 (t, *J* = 6.18 Hz, 2 H, CH$_2$C$\underline{H}_2$OSi), 6.65 (t, *J* = 4.67 Hz, 1 H, NC$\underline{H}$CH$_2$CH$_2$CH$_2$O) ppm.

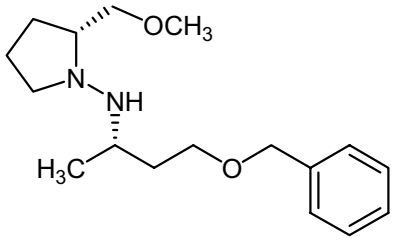
^{13}C-NMR-Spektrum (100 MHz, $CDCl_3$):

δ = –5.26 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$), 18.34 ($\underline{C}$(CH$_3$)$_3$), 22.14 (NCH$_2\underline{C}$H$_2$), 24.12 (NCHCH$_2\underline{C}$H$_2$CH$_2$), 25.95 (C($\underline{C}H_3$)$_3$), 26.56 (NCH$_2$CH$_2\underline{C}$H$_2$), 32.34 ($\underline{C}$H$_2$CH$_2$OSi), 32.82 (NCH$\underline{C}$H$_2$CH$_2$CH$_2$O), 50.42 (N$\underline{C}$H$_2$CH$_2$), 59.11 (O$\underline{C}H_3$), 62.95 ($\underline{C}$H$_2$OSi), 63.42 (N$\underline{C}$HCH$_2$O), 74.75 (NCH$\underline{C}$H$_2$OCH$_3$), 138.90 (N$\underline{C}$HCH$_2$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.[111]

4.4.2 Darstellung der Hydrazine und geschützten Aminoalkohole

Darstellung von (2*R*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-butan-3-amin [(*R*,*S*)-114g]



Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 11.18 g (30 mmol, 3.0 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und 18.7 mL (1.6 M in Hexan, 30 mmol, 3.0 Äq.) Methyllithium ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 2.52 g (9 mmol, 1.0 Äq.) RAMP-Hydrazon (*R*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung und Analytik in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute:	0.83 g (2.8 mmol)	(31% der Theorie, 43% umsatzbereinigt)
MW.:	292.416 g/mol	
***de*-Wert:**	*de* = 94%	(GC)
GC:	R_t = 13.02 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.14	(PE:DE = 1:1)

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

δ = 1.05 (d/d, 3 H, *J* = 6.18/1.48 Hz, C$\underline{H}_3$CH), 1.48 – 1.96 (kB, 6 H, NCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$; NNCHC$\underline{H}_2$CH$_2$O; NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 2.11 (q, 1 H, *J* = 8.65 Hz, NC$\underline{H}$HCH$_2$), 2.50 – 2.62 (kB, 2 H; N$\underline{H}$, NC$\underline{H}$CH$_2$OCH$_3$), 3.00 (q, 1 H, *J* = 6.19 Hz, NHC$\underline{H}$), 3.32 (s, 3 H, OC$\underline{H}_3$), 3.24 – 3.39 (kB, 2 H, NC$\underline{H}$HCH$_2$CH$_2$, NCHC$\underline{H}$HOCH$_3$), 3.41 – 3.60 (kB, 3 H, C$\underline{H}_2$OCH$_2$Ph, NCHC$\underline{H}$HOCH$_3$), 4.48 (s, 2 H, OC$\underline{H}_2$Ph), 7.24 – 7.35 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

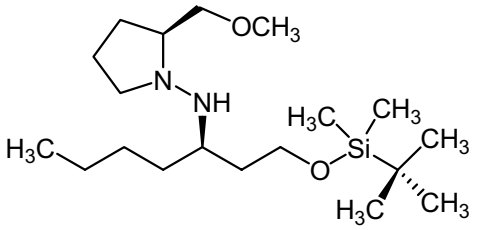
^{13}C-NMR-Spektrum (75 MHz, $CDCl_3$):

δ = 20.35 (C$\underline{H}_3$CH), 21.05 (NCH$_2$C$\underline{H}_2$), 26.29 (NCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$), 35.48 (NCHC$\underline{H}_2$CH$_2$), 52.20 (HNC$\underline{H}$), 57.26 (NC$\underline{H}_2$CH$_2$), 59.00 (OC$\underline{H}_3$), 65.64 (NC$\underline{H}$CH$_2$O), 68.46 (C$\underline{H}_2$OCH$_2$Ph), 73.00 (CH$_2$OC$\underline{H}_2$Ph), 75.14 (C$\underline{H}_2$OCH$_3$), 127.56/127.69/128.35 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.38 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):
m/z (%) = 293 (MH^+, 5), 292 (M^+, 18), 248 (16), 247 ($M^+ - C_2H_5O$, 100), 129 ($C_6H_{13}N_2O$, 10), 113 (9), 91 (C_7H_7, 33), 85 (5), 70 (10).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):
m/z (%) = 294 (17), 293 (MH^+, 100), 292 (M^+, 17), 185 ($M^+ - C_7H_7O$, 5).

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-heptan-3-amin [(*S,R*)-114c]



Nach AAV7 wird in einem Schlenkkolben 3.13 g (10.4 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108a** in abs. THF (4 mL/mmol) mit 14.3 mL (1.6 M in Hexan, 22.9 mmol, 2.2 Äq.) *n*-Butyl-Lithium bei -100 °C umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	2.76 g (7.71 mmol)	(74% der Theorie)
MW.:	358.63 g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96\%$	(GC)
GC:	$R_t = 12.60$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.22$	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -34.3$	(c = 0.94; $CHCl_3$)

^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):
δ = 0.00 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.84 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 0.86 (s, 3 H, CH_3CH_2), 1.14 – 1.32 (kB, 5 H, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$, $NCH_2C\underline{H}H$, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.37 – 1.61 (kB, 4 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 1.68 (m, 2 H, $CH_3CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 1.82 (m, 1 H, $NNC\underline{H}H$), 2.14 (q, 1 H, J = 8.8 Hz, $NCH_2C\underline{H}H$),

2.52 (q/d, 1 H, *J* = 7.51/3.85 Hz, NNC<u>H</u>H), 2.66 (br. s, 1 H, NH), 3.24 – 3.31 (kB, 1 H, NC<u>H</u>CH_2OCH_3), 2.79 (m, 1 H, NHC<u>H</u>), 3.30 (s, 3 H, OC<u>H_3</u>), 3.32 – 3.45 (kB, 1 H, NCHC<u>H</u>HOCH_3), 3.49 (d/d, 1 H, *J* = 5.22/3.85 Hz, NCHC<u>H</u>HOCH_3), 3.67 (m, 2 H, C<u>H_2</u>OSi) ppm.

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

δ = –5.00 (Si(<u>C</u>H_3)$_2$), 14.53 (<u>C</u>H_3CH_2), 18.56 (<u>C</u>$(CH_3)_3$), 21.36 ($CH_3CH_2CH_2$<u>C</u>H_2CHN), 23.46 (NCH_2<u>C</u>H_2CH_2), 26.28 (C(<u>C</u>H_3)$_3$), 26.58 (NCH_2CH_2<u>C</u>H_2), 27.89 (CH_3<u>C</u>H_2), 33.95 (CH_3CH_2<u>C</u>H_2), 35.82 (NCH<u>C</u>H_2CH_2O), 57.37 (NN<u>C</u>H_2), 57.49 (N<u>C</u>HCH_2CH_2O), 59.23 (O<u>C</u>H_3), 62.10 (NCHCH_2<u>C</u>H_2O), 66.12 (N<u>C</u>HCH_2OCH_3), 75.32 (NCH<u>C</u>H_2OCH_3) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 373 ($M^+ + CH_3$, 6), 358 (M^+, 7), 313 ($M^+ – C_2H_5O$, 100), 285 (5), 244 (25), 213 (6), 201 (13), 199 (38), 195 (17), 187 (6), 186 (8), 183 (15), 144 (9), 130 (20), 129 (8), 125 (6), 115 (7), 101 (6), 99(8), 97 (14), 89 (20), 75 (22), 74 (20), 73(37), 59 (29), 57(11), 55 (27), 45 (45).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 373 ($M^+ + CH_3$, 28), 371 (18), 359 (MH^+, 100), 343 (23), 341 (29), 331 (9), 311 (9), 245 (12).

IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

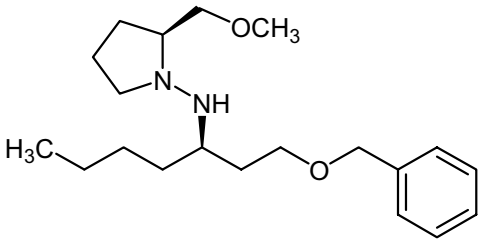
ν = 3792 (vw), 3402 (w), 2955 (vs), 2930 (vs), 2858 (vs), 2738 (vw), 1719 (vw), 1675 (vw), 1598 (w), 1467 (s), 1388 (w), 1362 (vw), 1254 (s), 1196 (w), 1098 (vs), 1006 (vw), 941 (vw), 836 (vs), 777 (s), 730 (vw), 665 (w), 569 (vw) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{19}H_{42}N_2O_2Si^+$, M^+)

ber.: 358.30156

gef.: 358.30155

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(Benzyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-heptan-3-amin [(*S,R*)-114h]



Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 5.59 g (15 mmol, 3.0 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und 9.4 mL (1.6 M in Hexan, 15 mmol, 3.0 Äq.) *n*-Butyllithium ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 1.38 g (5.0 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1, 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	1.22g (3.65 mmol)	(73% der Theorie)
MW.:	334.496 g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96\%$	(GC)
GC:	$R_t = 15.48$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.19$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{22} = -81.48$	(c = 1.28; $CHCl_3$)

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

δ = 0.89 (tr, 3 H, *J* = 6.73 Hz $C\underline{H}_3CH_2$), 1.20 – 1.40 (kB, 5 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}H$), 1.47 – 1.80 (kB, 6 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$, $NNCHC\underline{H}_2CH_2O$, $NCH_2C\underline{H}_2$, $CH_3CH_2CH_2C\underline{H}H$), 1.80 – 1.96 (kB, 1 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 2.12 (q, 1 H, *J* = 8.52 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.40 – 2.73 (kB, 2 H, N<u>H</u>, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.84 (m, 1 H, NHC<u>H</u>), 3.30 – 3.42 (kB, 5 H, $OC\underline{H}_3$, $NNC\underline{H}H$, $C\underline{H}HOCH_3$), 3.46 – 3.63 (kB, 3 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.48 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.25 – 7.38 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 14.56 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.32 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 23.50 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 26.53 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2$), 27.90 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 33.03 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHNH$), 33.93 ($HNCH\underline{C}H_2CH_2O$), 57.58 ($HN\underline{C}H$), 57.62 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 59.37 ($O\underline{C}H_3$), 66.27 ($N\underline{C}HCH_2O$), 69.20 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 73.34 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 75.41 ($\underline{C}H_2OCH_3$), 127.86/128.01/128.67 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.80 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 335 (MH^+, 5), 334 (M^+, 20), 290 (22), 289 ($M^+ - C_2H_5O$, 100), 277 ($M^+ - C_4H_9$, 4), 199 (289 – C_7H_7, 6), 183 (289 – C_7H_7O, 5), 155 (289 – $C_9H_{11}O$, 7), 129 (16), 91 (C_7H_7, 32), 85 (7), 70 (10).

IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

ν = 3966 (w), 3919 (w), 3786 (w), 3758 (w), 3606 (w), 3565 (w), 3341 (w), 3245 (w), 3213 (w), 3062 (m), 3030 (m), 2928 (s), 2826 (s), 2310 (w), 2214 (w), 1949 (w), 1877 (w), 1811 (w), 1722 (w), 1647 (w), 1604 (w), 1456 (m), 1364 (m), 1285 (w), 1198 (m), 1102 (s), 1028 (w), 994 (w), 918 (m), 853 (w), 738 (m), 699 (m), 613 (w), 509 (w), 462 (w) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{20}H_{34}N_2O_2$ (334.496)

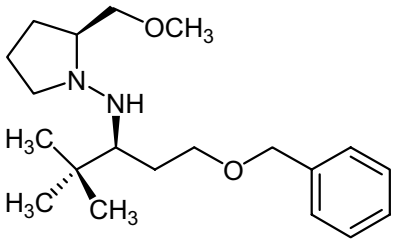
ber.	C 71.81	H 10.25	N 8.37
gef.	C 70.78	H 10.36	N 8.65

HR-MS: (m/z = $C_{20}H_{34}N_2O_2^+$, M^+)

ber.: 334.26203

gef.: 334.26206

Darstellung von (2*S*,3*S*)-1-(Benzyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-4,4-dimethylpentan-3-amin [(*S*,*S*)-114i]



Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 11.2 g (30 mmol, 5.5 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und 18.8 mL (1.6 M in Hexan, 30 mmol, 5.5 Äq.) *t*-Butyllithium ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 1.52 g (5.5 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung und Analytik in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute:	0.27 g (0.79 mmol)	(14% der Theorie, 61% umsatzbereinigt)
MW.:	334.51 g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 14.59$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.32$	(PE:DE = 2:1)

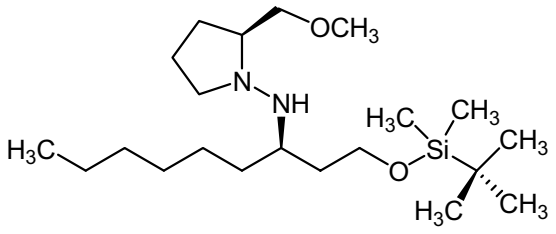
^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.91 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.36 – 1.68 (kB, 4 H, $NNCHC\underline{H}_2CH_2O$; $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.76 – 2.00 (kB, 2 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 2.12 (q, 1 H, J = 8.17 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.45 – 2.57 (kB, 3 H; N<u>H</u>; $NC\underline{H}CH_2OCH_3$, $NHC\underline{H}$), 3.33 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.18 – 3.38 (kB, 2 H, $NC\underline{H}HCH_2CH_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 3.56 – 3.66 (kB, 3 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$; $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.50 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.25 – 7.35 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 20.79 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2$), 26.85 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 27.12 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 31.09 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 34.71 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 57.24 ($N\underline{C}H_2CH_2CH_2$), 58.95 ($O\underline{C}H_3$), 64.63 ($HN\underline{C}HCH_2CH_2O$), 66.43 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 69.75 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 72.82 ($O\underline{C}H_2Ph$), 75.33 ($\underline{C}H_2OCH_3$), 127.47/127.67/128.30 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.51 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-nonan-3-amin [(*S*,*R*)-114d]



Nach AAV5 werden in einem Schlenkkolben aus 2.44 g (11.5 mmol, 2.0 Äq.) *n*-Hexyliodid in abs. THF (0.5 mL/mmol) und 13 mL *t*-BuLi (1.6 M in Hexan, 20.7 mmol, 3.6 Äq.) ein Organolithiumreagenz hergestellt und auf –100 °C abgekühlt. Dies wird anschließend nach AAV7 mit 1.56 g (5.2 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazon (*S*)-**108a** gelöst in abs. THF (6.0 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	1.25 g (3.2 mmol)	(62% der Theorie)
MW.:	386.69 g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 13.37$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.33$	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -37.1$	(c = 1.63; $CHCl_3$)

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

δ = 0.00 (s, 6 H, Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 0.84 (s, 9 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 0.86 (s, 3 H, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.14 – 1.32 (kB, 5 H, NCHC$\underline{H}_2$CH$_2$O, NCH$_2$C$\underline{H}$H, NCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$), 1.37 – 1.61 (kB, 8 H, CH$_3$(C$\underline{H}_2$)$_4$CH$_2$CHN), 1.68 (m, 2 H, CH$_3$(CH$_2$)$_4$C$\underline{H}_2$CHN), 1.82 (m, 1 H, NNC$\underline{H}$H), 2.14 (q, 1 H, J = 8.8 Hz, NCH$_2$C$\underline{H}$H), 2.52 (q/d, 1 H, J = 7.51/3.85 Hz, NNC$\underline{H}$H), 2.66 (br. s, 1 H, N$\underline{H}$), 3.24 – 3.31 (kB, 1 H, NC$\underline{H}$CH$_2$OCH$_3$), 2.79 (m, 1 H, NHC$\underline{H}$), 3.30 (s, 3 H, OC$\underline{H}_3$), 3.32 – 3.45 (kB, 1 H, NCHC$\underline{H}$HOCH$_3$), 3.49 (d/d, 1 H, J = 5.22/3.85 Hz, NCHC$\underline{H}$HOCH$_3$), 3.67 (m, 2 H, C$\underline{H}_2$OSi) ppm.

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

δ = –5.00 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 14.53 ($\underline{C}H_3CH_2$), 18.56 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 21.36 ($CH_3(CH_2)_4\underline{C}H_2CHN$), 23.46 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2$), 25.65 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 25.93 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 26.64 ($CH_3\underline{C}H_2$), 33.95 ($CH_3CH_2(\underline{C}H_2)_3$), 36.53 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 57.37 ($NN\underline{C}H_2$), 57.49 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 59.12 ($O\underline{C}H_3$), 61.83 ($NCHCH_2\underline{C}H_2O$), 63.24 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 74.82 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 386 (M^+, 1), 300 ($M^+ - C_6H_{14}$, 6), 255 ($M^+ - C_6H_{15}OSi$, 100), 73 (16), 70 (7), 59 (6), 45(9).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 387 (MH^+, 1), 301($M^+ - C_6H_{13}$, 100), 255 ($M^+ - C_6H_{15}OSi$, 6).

IR-Spektrum (kapillar):

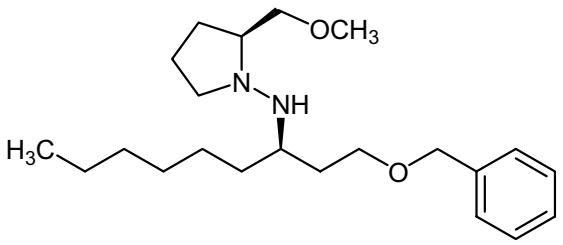
ν = 3393 (w), 2954 (vs), 2927 (vs), 2856 (vs), 1720 (vw), 1656 (vw), 1601 (vw), 1468 (m), 1391 (w), 1364 (m), 1253 (m), 1196 (vw), 1100 (s), 1006 (vw), 970 (vw), 940 (vw), 886 (vw), 836 (s), 776 (m), 722 (vw), 665 (vw) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{19}H_{41}N_2OSi^+$, $M^+ - CH_2OCH_3$)

ber.: 341.29882

gef.: 341.29875

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(Benzyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-nonan-3-amin [(*S*,*R*)-114j]



Nach AAV6 wird in einem Schlenkkolben aus 4.47 g (12 mmol, 4.0 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und 5.2 mL (2.3 M in Hexan, 12 mmol, 4.0 Äq.) *n*-Hexyllithium ein Organocerreagenz in 120 mL

abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 0.83 g (3.0 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfernen von Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1, 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	0.82 g (2.3 mmol)	(76 % der Theorie)
MW.:	362.56 g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 17.19$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.11$	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -77.3$	(c = 1.12; $CHCl_3$)

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

δ = 0.89 (t, 3 H, *J* = 6.7 Hz $C\underline{H}_3CH_2$), 1.20 – 1.38 (kB, 9 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}H$), 1.45 – 1.77 (kB, 6 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$; $NNCHC\underline{H}_2CH_2O$; $NCH_2C\underline{H}_2$), 1.82 – 1.94 (kB, 1 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 2.12 (q, 1 H, *J* = 8.79 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.52 – 2.63 (kB, 2 H; N<u>H</u>; $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.84 (m, 1 H, $NHC\underline{H}$), 3.35 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.30 – 3.42 (kB, 2 H, $NC\underline{H}HCH_2CH_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 3.44 – 3.63 (kB, 3 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$; $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.50 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.26 – 7.37 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 14.13 ($\underline{C}H_3CH_2$), 20.98 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 22.68 ($CH_3\underline{C}H_2CH_2$), 25.31 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2$), 26.20 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 29.78 ($CH_3CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_2$), 32.00 ($CH_3CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_2$), 32.08 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHNH$), 33.91 ($HNCH\underline{C}H_2CH_2O$), 57.24 ($HN\underline{C}H$), 57.29 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 59.03 ($O\underline{C}H_3$), 65.94 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 68.87 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 73.00 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 75.08 ($\underline{C}H_2OCH_3$), 127.52/127.66/128.33 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.46 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 363 (M^++1, 6), 362 (M^+, 22), 318 (23), 317 (100), 227 (6), 129 (13), 91 (23), 85 (5), 70 (8).

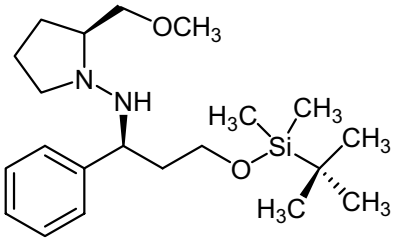
IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

ν = 3587 (w), 3506 (w), 3417 (w), 3303 (w), 3161 (w), 3087 (w), 3062 (w), 3030 (m), 2926 (s), 2856 (s), 1946 (w), 1873 (w), 1807 (w), 1604 (w), 1494 (m), 1457 (s), 1363 (m), 1306 (w), 1198 (m), 1102 (s), 1027 (w), 919 (m), 859 (w), 812 (w), 738 (m), 698 (m), 610 (w), 465 (w) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{22}H_{38}N_2O_2$ (362.56)

ber.	C 72.88	H 10.56	N 7.73
gef.	C 72.96	H 10.46	N 8.15

Darstellung von (1*S*,2*S*)-(+)-3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-phenylpropanamin [(*S,S*)-114e]



Nach AAV7 wird in einem Schlenkkolben 1.32 g (4.38 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108a** in abs. THF (4 mL/mmol) mit 4.8 mL (1.6 M in Hexan, 9.63 mmol, 2.2 Äq.) Phenyllithium bei –100 °C umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	1.20 g (3.16 mmol)	(72% der Theorie)
MW.:	378.62 g/mol	
***de*-Wert:**	*de* = 90%	(^{13}C-NMR)
GC:	R_t = 15.31 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.24	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25}$ = +53.2	(c = 1.06 ; $CHCl_3$)

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

δ = 0.07 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.91 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.40 – 1.54 (kB, 1 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 1.60 – 2.00 (kB, 5 H, $NCHC\underline{H}_2CH_2OSi$, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 2.21 (q, 1 H, *J* = 8.74 Hz, $NC\underline{H}HCH_2CH_2$), 2.60 (d/q, 1 H, *J* = 4.08/7.55 Hz, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 3.00 (d/d, 1 H, *J* = 6.81/9.28 Hz, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 3.18 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.34 – 3.46 (kB, 2 H, $NC\underline{H}HCH_2CH_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 3.47 – 3.66 (kB, 2 H, $C\underline{H}_2OSi$), 4.02 (t, 1 H, *J* = 6.80 Hz, $PhC\underline{H}NH$), 7.18 – 7.40 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat}$) ppm.

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

δ = –5.35 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.24 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 21.12 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2$), 25.98 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.50 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 39.14 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 56.92 ($NN\underline{C}H_2$), 58.83 ($O\underline{C}H_3$), 61.02 ($\underline{C}H_2OSi$), 61.51 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 65.69 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 75.28 ($\underline{C}H_2OCH_3$), 126.70/127.75/127.91 ($\underline{C}_{aromat.}$), 144.63 ($HC\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 376 (M^+ – 2H, 7), 331 (376 – C_2H_5O, 100), 262 (376 – $C_6H_{15}Si$, 5), 129 ($C_6H_{13}N_2O$, 7), 89 (18), 73 (25), 59 (15), 45(22).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 377 (MH^+ – 2H, 100), 264 ($C_{15}H_{26}NOSi$, M – SMP, 10).

IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

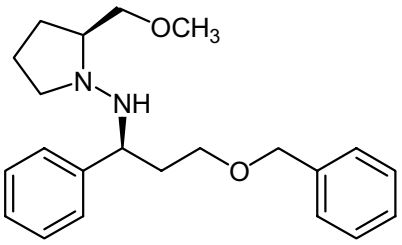
ν = 3408 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2930 (vs), 2885 (vs), 2857 (vs), 2738 (vw), 1818 (vw), 1684 (s), 1600 (m), 1494 (w), 1470 (s), 1389 (w), 1361 (w), 1332 (vw), 1225 (vs), 1196 (w), 1102 (vs), 1030 (vw), 1005 (w), 941 (w), 836 (vs), 777 (vs), 700 (s), 665 (w), 620 (vw), 569 (vw) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{21}H_{36}N_2O_2Si^+$, M^+ – 2H)

ber.: 376.25460

gef.: 376.25473

Darstellung von (1*S*,2*S*)-(+)-3-(Benzyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-phenylpropanamin [(*S*,*S*)-114k]



Nach AAV6 wird in einem Schlenkkolben aus 14.9 g (40 mmol, 4.0 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und 20 mL (2.0 M in Hexan, 40 mmol, 4.0 Äq.) Phenyllithium ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 2.76 g (10 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1, 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als hellgelbes Öl.

Ausbeute:	1.20 g (3.16 mmol)	(72% der Theorie)
MW.:	354.48 g/mol	
***de*-Wert:**	*de* = 90%	(GC)
GC:	R_t = 18.11 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.14	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -18.22$	(c = 1.2; $CHCl_3$)

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

δ = 1.40 – 1.53 (kB, 1 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 1.55 – 1.90 (kB, 5 H, $NCHC\underline{H}_2CH_2OSi$, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 2.18 (q, 1 H, J = 8.78 Hz, $NC\underline{H}HCH_2CH_2$), 2.50 – 2.70 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.98 - 3.06 (kB, 1 H, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 3.20 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.32 – 3.49 (kB, 4 H, $NC\underline{H}HCH_2CH_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$, $C\underline{H}_2OSi$), 4.03 (t, 1 H, J = 7.01 Hz, $PhC\underline{H}NH$), 4.44 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.20 – 7.35 (kB, 10 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 21.04 ($NCH_2\underline{C}H_2CH_2$), 26.40 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 36.16 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 57.08 ($NN\underline{C}H_2$), 58.83 ($O\underline{C}H_3$), 61.57 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 65.70 ($N\underline{C}HCH_2O$), 68.09 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 72.98 ($O\underline{C}H_2Ph$), 75.22 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$), 126.77-128.31 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.32 ($OCH_2\underline{C}_{aromat.\ q}$), 138.32 ($CH\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 354 (M^+, 18), 352 (M^+ – 2H, 5), 309 ($M^+ - C_2H_5O$, 22), 308 (13), 307 (53), 203 (7), 151 (5), 134/133 (18/23), 129 (87), 118/117 (16/10), 105 (30), 91 (C_7H_7, 100), 79 (9), 77 (19).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 355 (MH^+, 100), 307 (25), 241 (MH^+ – SMP, 41), 225 (M^+ – (SMP+NH), 50), 91 (C_7H_7, 67).

IR-Spektrum (kapillar):

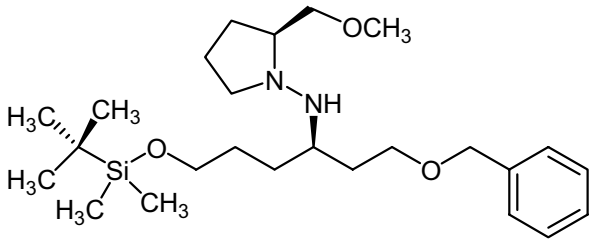
ν = 3981 (w), 3954 (w), 3937 (w), 3917 (w), 3881 (w), 3855 (w), 3817 (w), 3774 (vw), 3731 (w), 3690 (w), 3656 (vw), 3628 (vw), 3605 (vw), 3583 (vw), 3555 (vw), 3511 (vw), 3449 (vw), 3379 (vw), 3256 (vw), 3231 (vw), 3182 (vw), 3152 (vw), 3061 (w), 3030 (m), 2924 (vs), 2872 (vs), 2732 (vw), 2691 (vw), 2635 (vw), 2606 (vw), 2581 (vw), 2514 (vw), 2491 (vw), 2412 (vw), 2362 (vw), 2243 (w), 2103 (vw), 2055 (vw), 1955 (vw), 1889 (vw), 1812 (vw), 1684 (s), 1599 (m), 1494 (m), 1453 (s), 1364 (s), 1255 (vw), 1202 (m), 1103 (vs), 1028 (w), 971 (vw), 911 (s), 847 (vw), 812 (vw), 736 (vs), 700 (vs), 647 (vw), 612 (vw), 571 (vw) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{22}H_{30}N_2O_2^+$, M^+)

ber.: 354.23073

gef.: 354.23106

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(Benzyloxy)-6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-hexan-3-amin [(*S*,*R*)-119b]



Nach AAV5 werden in einem Schlenkkolben aus 9.0 g (30 mmol, 3.6 Äq.) 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–3–iod–propan **122b** in abs. Ether (0.5 mL/mmol) und 34 mL (1.5 M in Hexan, 54 mmol, 6.4 Äq.) *t*-BuLi ein Organolithiumreagenz hergestellt. Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 11.18 g (30 mmol, 3.6 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und nach AAV5 hergestelltem Lithium-Reagenz ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 2.32 g (8.4 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	2.79 g (6.2 mmol)	(74% der Theorie)
MW.:	450.743g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 19.15$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.15$	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -74.26$	(c = 1.47; $CHCl_3$)

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

δ = 0.10 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.95 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.45 – 1.83 (kB, 9 H, SiOCH$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$, NCH$_2$CH$_2$C<u>H</u>H, NNCHC<u>H</u>$_2$CH$_2$O, NCH$_2$C<u>H</u>$_2$), 1.88 – 2.00 (kB, 1 H, NCH$_2$CH$_2$C<u>H</u>H), 2.13 (q, 1 H, J = 8.90 Hz, NC<u>H</u>HCH$_2$), 2.50 (br. s, 1 H, N<u>H</u>), 2.60 (d/q, 1 H, J = 3.95/7.50 Hz, NC<u>H</u>CH$_2$OCH$_3$), 2.92 (m, 1 H, HNC<u>H</u>), 3.39 (s, 3 H, OC<u>H</u>$_3$), 3.31 – 3.45 (kB, 2 H, NNC<u>H</u>H, C<u>H</u>HOCH$_3$), 3.44 – 3.63 (kB, 5 H, SiOC<u>H</u>$_2$, C<u>H</u>$_2$OCH$_2$Ph, NCHC<u>H</u>HOCH$_3$), 4.55 (s, 2 H, OC<u>H</u>$_2$Ph), 7.26 – 7.40 (kB, 5 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.23 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.37 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 20.99 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 26.00 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.36 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 28.78 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 30.00 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 32.70 ($CH\underline{C}H_2CH_2O$), 57.02 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 57.17 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 59.06 ($CH_2O\underline{C}H_3$), 63.67 ($SiO\underline{C}H_2$), 65.83 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 68.83 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 73.04 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 75.27 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$), 127.54/127.69/128.35 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.43 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 465 (MH^+, 11), 464 (M^+, 36), 420 ($MH^+ - CH_2OCH_3$, 28), 419 ($M^+ - CH_2OCH_3$, 100), 277 ($M^+ - C_9H_{21}OSi$, 5), 129 ($C_6H_{13}N_2O^+$, 13), 91 ($C_7H_7^+$, 26), 73 (5), 70 (8)

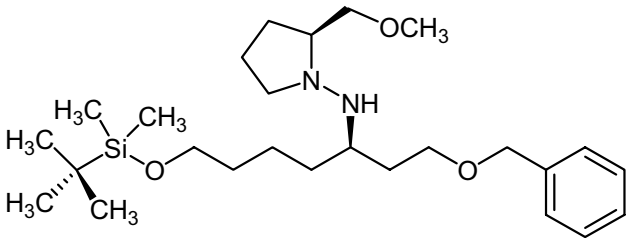
IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3991 (vw), 3888 (vw), 3840 (vw), 3796 (vw), 3748 (vw), 3682 (vw), 3649 (vw), 3612 (vw), 3575 (vw), 3525 (vw), 3498 (vw), 3369 (vw), 3315 (vw), 3258 (vw), 3196 (vw), 2932 (vs), 2859 (vs), 2676 (vw), 2614 (vw), 2580 (vw), 2229 (vw), 2145 (vw), 2026 (vw), 1548 (vw), 1464 (m), 1363 (m), 1301 (vw), 1253 (s), 1196 (w), 1100 (vs), 1007 (w), 944 (w), 838 (vs), 777 (s), 739 (m), 699 (w), 664 (vw), 610 (vw), 526 (w) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{25}H_{46}N_2O_3Si$ (450.743)

ber.	C 66.62	H 10.29	N 6.21
gef.	C 66.17	H 10.36	N 6.38

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(Benzyloxy)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-N-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-heptan-3-amin [(*S*,*R*)-119c]



Nach AAV5 werden in einem Schlenkkolben aus 4.13 g (13.1 mmol, 4.0 Äq.) 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–4–iod–butan **122c** in abs. Ether (0.5 mL/mmol) und 15 mL (1.6 M in Hexan,

24 mmol, 7.2 Äq.) *t*-BuLi ein Organolithiumreagenz hergestellt. Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 5.59 g (15 mmol, 4.5 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und nach AAV5 hergestelltem Lithium-Reagenz ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 0.91 g (3.3 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.083 g (2.32 mmol)	(71% der Theorie)
MW.:	464.77g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 19.95$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.14$	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{27} = -57.34$	(c = 0.92; $CHCl_3$)

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

δ = 0.09 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.24 – 1.42 (kB, 3 H, $OCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}HCH_2$), 1.47 – 1.76 (kB, 8 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$, $NCH_2C\underline{H}_2$, $OCH_2CH_2C\underline{H}HC\underline{H}_2$), 1.83 – 1.94 (kB, 1 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 2.12 (q, 1 H, J = 8.51 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.40 (br. s, 1 H, N<u>H</u>), 2.55 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.85 (m, 1 H, HNC<u>H</u>), 3.34 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.28 – 3.39 (kB, 2 H, NNC<u>H</u>H, C<u>H</u>HOCH_3), 3.48 – 3.65 (kB, 5 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$, $SiOC\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.49 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.26 – 7.36 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.23 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.36 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 20.95 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 21.59 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 26.00 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.34 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 32.59 ($SiOCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 33.24 ($CH\underline{C}H_2CH_2O$), 33.58 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 57.11 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 57.18 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 58.96 ($CH_2O\underline{C}H_3$), 63.20 ($SiO\underline{C}H_2$), 65.76 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 68.74 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 72.90 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 74.96 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$), 127.34/127.47/128.13 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.21 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 465 (MH^+, 11), 464 (M^+, 36), 420 ($MH^+ - CH_2OCH_3$, 28), 419 ($M^+ - CH_2OCH_3$, 100), 277 ($M^+ - C_{10}H_{23}OSi$, 5), 129 ($C_6H_{13}N_2O^+$, 13), 91 ($C_7H_7^+$, 26), 73 (5), 70 (8).

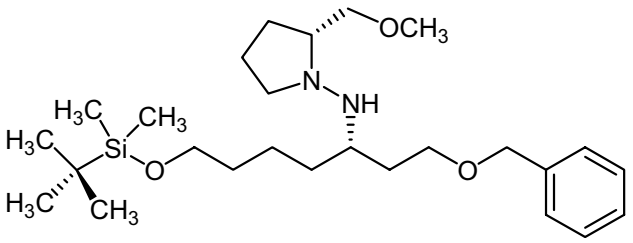
IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3979 (vw), 3916 (vw), 3880 (vw), 3835 (vw), 3733 (vw), 3615 (vw), 3423 (vw), 3063 (w), 3030 (w), 2931 (vs), 2858 (vs), 1948 (vw), 1808 (vw), 1605 (vw), 1465 (s), 1386 (m), 1362 (m), 1253 (m), 1198 (w), 1101 (vs), 1029 (w), 1006 (w), 971 (w), 938 (vw), 919 (w), 837 (vs), 777 (s), 737 (m), 699 (m), 662 (w), 616 (vw), 546 (w), 464 (vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{26}H_{48}N_2O_3S$ (464.77)

ber.	C 67.19	H 10.41	N 6.03
gef.	C 66.76	H 10.71	N 6.23

Darstellung von (2*R*,3*S*)-(+)-1-(Benzyloxy)-7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-N-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-heptan-3-amin [(R,S)-119c]



Nach AAV5 werden in einem Schlenkkolben aus 4.50 g (14.3 mmol, 3.7 Äq.) 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–4–iod–butan **122c** in abs. Ether (0.5 mL/mmol) und 17.8 mL (1.5 M in Hexan, 27 mmol, 7.0 Äq.) *t*-BuLi ein Organolithiumreagenz hergestellt. Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 5.59 g (15 mmol, 3.9 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und nach AAV5 hergestelltem Lithium-Reagenz ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 1.07 g (3.87 mmol, 1.0 Äq.) RAMP-Hydrazon (*R*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.39 g (0.83 mmol)	(21% der Theorie, 60% umsatzbereinigt)
MW.:	464.77 g/mol	
***de*-Wert:**	*de* ≥ 96 %	(GC)

GC:	R_t = 19.96 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.13	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25}$ = +34.88	(c = 1.15; $CHCl_3$)

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

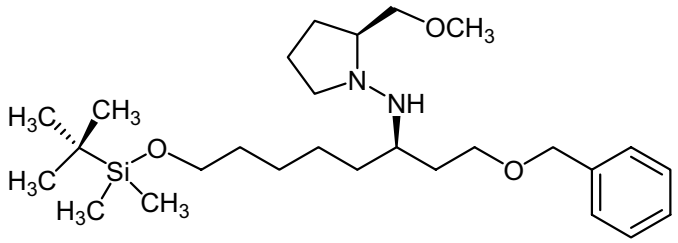
δ = 0.08 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.96 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.30 – 1.50 (kB, 3 H, $OCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}HCH_2$), 1.52 – 1.82 (kB, 8 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$, $NCH_2C\underline{H}_2$, $OCH_2CH_2C\underline{H}HC\underline{H}_2$), 1.84 – 1.94 (kB, 1 H, $NCH_2CH_2C\underline{H}H$), 2.12 (m, 1 H, *J* = 8.51 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.20 (br. s, 1 H, N$\underline{H}$), 2.60 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.92 (m, 1 H, HNC$\underline{H}$), 3.41 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.28 – 3.46 (kB, 2 H, NNC$\underline{H}$H, C$\underline{H}$HOCH_3), 3.50 – 3.70 (kB, 5 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$, $SiOC\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.56 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.34 – 7.41 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.23 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$), 18.37 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 20.96 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 21.59 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 25.97 (C($\underline{C}H_3$)$_3$), 26.39 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 32.58 ($SiOCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 33.25 ($CH\underline{C}H_2CH_2O$), 33.45 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 57.19 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 57.44 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 58.97 ($CH_2O\underline{C}H_3$), 63.20 ($SiO\underline{C}H_2$), 65.80 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 68.73 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 72.91 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 74.97 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$), 127.35/127.48/128.14 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.21 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen von (*S,R*)-**119c**.

Darstellung von (2*S*,3*R*)-(–)-1-(Benzyloxy)-8-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-octan-3-amin [(*S,R*)-119d]



Nach AAV5 werden in einem Schlenkkolben aus 9.85 g (30 mmol, 3.0 Äq.) 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–5–iod–pentan **122d** in abs. Ether (0.5 mL/mmol) und 36 mL (1.5 M in Hexan, 54 mmol, 5.4 Äq.) *t*-BuLi ein Organolithiumreagenz hergestellt. Nach AAV6 werden in

einem Schlenkkolben aus 11.18 g (30 mmol, 3.0 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und nach AAV5 hergestelltem Lithium-Reagenz ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 2.76 g (10 mmol, 1.0 Äq.) SAMP-Hydrazon (*S*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	3.27 g (6.84 mmol)	(68% der Theorie)
MW.:	478.78 g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 20.66$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.14$	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26.7} = -51.75$	(c = 1.86 ; $CHCl_3$)

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

δ = 0.04 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.25 – 1.99 (14 H, $OCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.06 – 2.18 (kB, 1 H, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.51 – 2.58 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.68 – 2.78 (kB, 1 H, $HNC\underline{H}$), 2.83 (br. s, 1 H, $N\underline{H}$), 3.37 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.28 – 3.46 (kB, 2 H, $NNC\underline{H}H$, $C\underline{H}HOCH_3$), 3.48 – 3.65 (kB, 5 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$, $SiOC\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.52 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.26 – 7.36 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.24 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.39 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 20.98 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 25.21 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 25.99 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.18 ($SiOCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 26.32 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 32.69 ($CH\underline{C}H_2CH_2O$), 33.03 ($SiOCH_2CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 33.92 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 57.23 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$, $N\underline{C}H_2CH_2$), 59.04 ($CH_2O\underline{C}H_3$), 63.36 ($SiO\underline{C}H_2$), 65.87 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 68.72 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 73.03 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 75.13 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$), 126.91/127.44/128.45 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.46 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 479 (MH^+, 11), 478 (M^+, 36), 434 ($MH^+ - CH_2OCH_3$, 28), 433 ($M^+ - CH_2OCH_3$, 100), 421 ($M^+ - C_4H_9$, 4), 277 ($M^+ - C_{11}H_{25}OSi$, 5), 129 ($C_6H_{13}N_2O^+$, 13), 91 ($C_7H_7^+$, 26).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 507 ($M^+ + C_2H_5$, 9), 479 (MH^+, 100), 478 (M^+, 28), 463 ($M^+ – CH_3$, 32), 447 ($M^+ – OCH_3$, 10), 433 ($M^+ – CH_2OCH_3$, 13), 421 ($M^+ – C_4H_9$, 14), 371 ($M^+ – C_7H_7O$, 8).

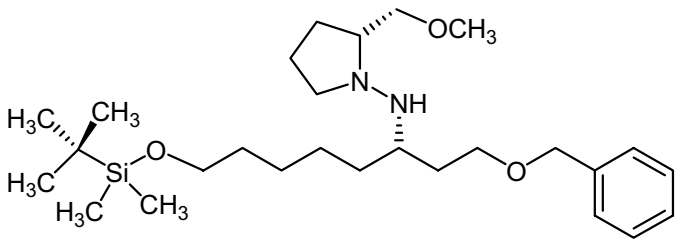
IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3896 (vw), 3846 (vw), 3809 (vw), 3786 (vw), 3752 (vw), 3674 (vw), 3620 (vw), 3490 (vw), 3412 (vw), 3319 (vw), 3276 (vw), 3180 (vw), 3063 (w), 3030 (w), 2931 (vs), 2858 (vs), 2712 (vw), 2652 (vw), 1805 (vw), 1717 (w), 1669 (vw), 1603 (w), 1546 (vw), 1496 (vw), 1461 (s), 1386 (w), 1364 (m), 1254 (s), 1200 (w), 1101 (vs), 1029 (vw), 1006 (w), 974 (vw), 942 (vw), 909 (vw), 837 (vs), 777 (s), 739 (m), 699 (m), 662 (w), 609 (vw), 542 (w), 515 (vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{27}H_{50}N_2O_3Si$ (478.78)

ber.	C 67.73	H 10.53	N 5.85
gef.	C 67.30	H 10.93	N 6.35

Darstellung von (2*R*,3*S*)-(+)-1-(Benzyloxy)-8-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-octan-3-amin [(*R*,*S*)-119d]



Nach AAV5 werden in einem Schlenkkolben aus 4.9 g (15 mmol, 3.6 Äq.) 1–*t*-Butyldimethylsilyloxy–5–iod–pentan **122d** in abs. Ether (0.5 mL/mmol) und 18 mL (1.5 M in Hexan, 27 mmol, 6.4 Äq.) *t*-BuLi ein Organolithiumreagenz hergestellt. Nach AAV6 werden in einem Schlenkkolben aus 11.18 g (30 mmol, 3.6 Äq.) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ und nach AAV5 hergestelltem Lithium-Reagenz ein Organocerreagenz in 120 mL abs. THF hergestellt und nach AAV7 bei –78 °C mit 0.90 g (1.74 mmol, 1.0 Äq.) RAMP-Hydrazon (*R*)-**108b** in abs. THF (4 mL/mmol) umgesetzt (inverse Zugabe). Nach Aufarbeiten und Entfenen des Lösungsmit-

tels wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.896 g	(57% der Theorie)
MW.:	478.359g/mol	
***de*-Wert:**	$de \geq 96$ %	(GC)
GC:	$R_t = 20.57$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.236$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23.5} = +50.48$	(c = 1.8; $CHCl_3$)

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

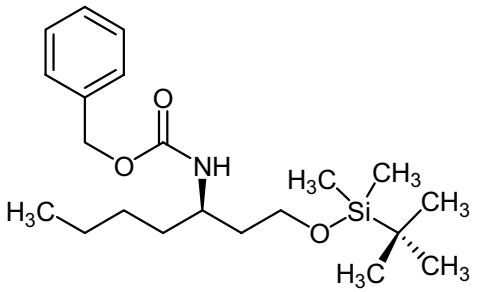
δ = 0.04 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.25 – 1.99 (14 H, $OCH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}_2CH_2O$, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.06 – 2.18 (kB, 1 H, $NC\underline{H}HCH_2$), 2.51 – 2.58 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2OCH_3$), 2.68 – 2.78 (kB, 1 H, $HNC\underline{H}$), 2.83 (br. s, 1 H, $N\underline{H}$), 3.37 (s, 3 H, $OC\underline{H}_3$), 3.28 – 3.46 (kB, 2 H, $NNC\underline{H}H$, $C\underline{H}HOCH_3$), 3.48 – 3.65 (kB, 5 H, $C\underline{H}_2OCH_2Ph$, $SiOC\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}HOCH_3$), 4.52 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 7.26 – 7.36 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.24 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.39 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 20.98 ($NCH_2\underline{C}H_2$), 25.21 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 25.99 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 26.18 ($SiOCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 26.32 ($NCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 32.69 ($CH\underline{C}H_2CH_2O$), 33.03 ($SiOCH_2CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 33.92 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 57.23 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$, $N\underline{C}H_2CH_2$), 59.04 ($CH_2O\underline{C}H_3$), 63.36 ($SiO\underline{C}H_2$), 65.87 ($N\underline{C}HCH_2OCH_3$), 68.72 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 73.03 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 75.13 ($NCH\underline{C}H_2OCH_3$), 126.91/127.44/128.45 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.46 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Die weiteren analytischen Daten entsprechen denen von (*S,R*)-**119d**.

Darstellung von (*R*)-(–)-Benzyl-*N*-1-(t-butyldimethylsilyloxy)heptan-3-ylcarbamat [(*R*)-109a]



Nach AAV8 werden in einem Schlenkkolben 1.73 g (4.8 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S*,*R*)-**114c** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 48 mL (1 M in THF, 48 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 1.65 g (9.7 mmol, 2.0 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.10 g (2.9 mmol)	(60% der Theorie über 2 Stufe)
MW.:	379.61 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 16.32$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
	$R_t = 8.10$ min.	(CP-Sil-8; 180-10-300)
DC:	$R_f = 0.19$	(PE:DE = 10:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -5.4$	(c = 1.03; $CHCl_3$)

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

δ = 0.02 (s, 3 H, SiC$\underline{H}_3$), 0.03 (s, 3 H, SiC$\underline{H}_3$), 0.87 (s, 12 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$, C$\underline{H}_3$CH$_2$), 1.15 – 1.31 (kB, 4 H, CH$_3$C$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$), 1.47 (q, 2 H, J = 6.19 Hz, CH$_3$CH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$CHN), 1.54 – 1.83 (m, 2 H, NCHC$\underline{H}_2$CH$_2$O), 3.63 – 3.76 (kB, 3 H, CH$_2$C$\underline{H}_2$OSi, NC$\underline{H}$CH$_2$), 5.07 (s, 2 H, PhC$\underline{H}_2$O), 5.16 (d, 1 H, J = 5.2 Hz, N$\underline{H}$), 7.24 – 7.36 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.23 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 14.30 ($\underline{C}H_3CH_2$), 18.42 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 22.90 ($CH_3\underline{C}H_2$), 26.15 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 28.34 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 34.82 ($CH_3CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 36.88 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 49.80 ($HN\underline{C}H$), 60.56 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 66.54 ($Ph\underline{C}H_2O$), 128.59/128.79/128.85 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.16 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$), 156.27 ($\underline{C}OO$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 379 (M^+, <1), 368 (6), 322 ($M^+ - C_4H_9$, 61), 278 (322 – CO_2, 12), 208 (10), 91 ($PhCH_2^+$, 100), 73 (5), 55 (5).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 380 (MH^+, 100), 322 ($M^+ - C_4H_9$, 8).

IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

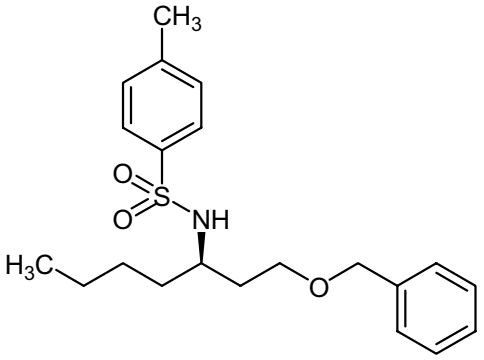
ν = 3333 (m), 3065 (w), 3033 (w), 2954 (vs), 2930 (vs), 2858 (vs), 2739 (vw), 2389 (vw), 2249 (vw), 1949 (vw), 1707 (vs), 1605 (vw), 1587 (vw), 1513 (s), 1466 (s), 1390 (w), 1361 (vw), 1340 (vw), 1254 (vs), 1095 (vs), 1029 (m), 1007 (w), 939 (vw), 909 (w), 838 (vs), 777 (s), 735 (s), 698 (s), 664 (vw), 606 (vw) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{17}H_{28}NO_3Si^+$, $M^+ - C_4H_9$)

ber.: 322.18385

gef.: 322.18391

Darstellung von (*R*)–(+)–1–(Benzyloxy)–*N*–tosylheptan–3–amin [(*R*)-109b]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 1.37 g (4.09 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,R*)-**114h** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 41 mL (1 M in THF, 41 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 2.34 g (12.3 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 5.67 g (41 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.38 g (3.68 mmol)	(90% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	375.53 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)
GC:	R_t = 20.25 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.24	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26.5} = +2.73$	(c = 1.21; $CHCl_3$)

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

δ = 0.79 (t, 3 H, *J* = 6.81 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$), 1.11 – 1.26 (kB, 4 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 1.40 (kB, 2 H, $CH_3CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 1.51 – 1.59 (kB, 1 H, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 1.62 – 1.74 (kB, 1 H, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 2.39 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.33 – 3.41 (kB, 2 H, $NC\underline{H}CH_2C\underline{H}HO$), 3.48 (d/t, 1 H, *J* = 4.7/8.91 Hz, $NCHCH_2C\underline{H}HO$), 4.38 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2C$), 5.26 (d, 1 H, *J* = 7.67 Hz, N<u>H</u>), 7.23 – 7.38 (kB, 7 H, $\underline{H}_{aromat.}$), 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.41 Hz, $\underline{H}_{aromat.}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 13.90 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.49 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.43 ($CH_3\underline{C}H_2$), 27.56 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 33.66 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 34.66 ($CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 52.64 ($N\underline{C}H$), 67.14 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 73.13 ($O\underline{C}H_2Ph$), 127.11/127.62/127.72/128.44/129.50 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.98 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 138.40 ($OCH_2\underline{C}_{aromat.\ q}$), 142.96 ($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 375 (M^+, 2), 318 (M^+ – *n*-Bu, 5), 269 (MH^+ – OBn, 1), 240 (M^+ – C_2H_4OBn, 27), 220 (M^+ – Ts, 40), 212 (M^+ – (*n*-Bu + OBn), 24), 172 ($Ts\text{-}NH_3^+$, 5), 155 (Ts, 23), 114 (M^+ – (Ts + OBn), 7), 92 (9), 91 (C_7H_7, 100), 65 (C_5H_5, 6)

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 404 ($M^+ + C_2H_6$, 17), 376 (MH^+, 100), 318 (M^+ – *n*-Bu, 3), 268 (M^+ – OBn, 3), 262 (19), 240 ($M^+ – C_2H_4OBn$, 5), 220 (M^+ – Ts, 8), 91 (C_7H_7, 15).

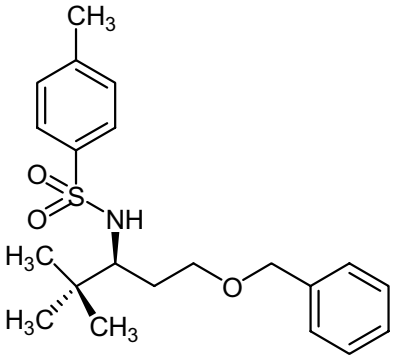
IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3936 (w), 3876 (w), 3838 (w), 3789 (w), 3766 (w), 3701 (w), 3680 (w), 3562 (w), 3282 (s), 3063 (m), 3031 (m), 2954 (s), 2864 (s), 2737 (w), 2672 (w), 2646 (w), 2377 (w), 2317 (w), 2191 (w), 1918 (w), 1811 (w), 1599 (m), 1530 (w), 1496 (m), 1454 (m), 1424 (m), 1326 (s), 1208 (w), 1160 (s), 1095 (s), 1028 (m), 945 (w), 910 (w), 880 (w), 816 (m), 740 (m), 700 (m), 667 (s), 577 (m), 552 (m) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{21}H_{29}NO_3S$ (375.53)

ber.	C 67.17	H 7.78	N 3.73
gef.	C 66.91	H 7.64	N 3.75

Darstellung von (*R*)-(+)–1–(Benzyloxy)-4,4-dimethyl–*N*–tosylpentan-3-amin [(*R*)-109c]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 0.41 g (1.23 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,S*)-**114i** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 13 mL (1 M in THF, 13 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 0.70 g (3.7 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 1.80 g (13 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittel wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.37 g (0.98 mmol)	(80% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	375.53 g/mol	
Smp.:	56.0°C	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 19.29$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.30$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = +1.08$	(c = 1.5; $CHCl_3$)

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

δ = 0.83 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.40 – 1.53 (t/d/d, 1 H, *J* = 5.69/9.15/14.59 Hz, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 1.83 – 1.94 (d/d/t, 1 H, *J* = 2.72/14.35/7.66 Hz, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 2.37 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.18 – 3.23 (d/d, 1 H, *J* = 2.72/9.64 Hz, $NC\underline{H}CH_2CH_2O$), 3.28 (t, 2 H, *J* = 7.05 Hz, $NCHCH_2C\underline{H}_2O$), 4.28 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 5.09 (d, 1 H, *J* = 9.4 Hz, N<u>H</u>), 7.20 – 7.36 (kB, 7 H, $\underline{H}_{aromat.}$), 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.16 Hz, $\underline{H}_{aromat.}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 21.44 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 26.70 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 31.56 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 35.01 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 60.45 ($N\underline{C}H$), 67.88 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 72.76 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 126.94/127.45/128.28/129.38 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.43 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 139.23 ($OCH_2\underline{C}_{aromat.\ q,}$), 142.76 ($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 375 (M^+, 1), 318 (M^+ – *t*-Bu, 53), 240 (M^+ – CH_2CH_2OBn, 5), 220 (M^+ – Ts, 10), 212 (M^+ – (*t*-Bu + OBn), 42), 155 (Ts, 8), 91 (Bn, 100), 65 (C_5H_5, 5), 57 (*t*-Bu, 8).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 404 ($M^+ + C_2H_6$, 18), 376 (MH^+, 100), 318 (M^+ – *t*-Bu, 13), 268 (M^+ – OBn, 8), 262 (11), 240 (M^+ – CH_2CH_2OBn, 8), 205 (M^+ – (*t*-Bu + OBn), 42), 91 (Bn, 15).

IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3862 (w), 3836 (w), 3747 (w), 3665 (w), 3611 (w), 3454 (w), 3290 (s), 3029 (m), 2964 (s), 2869 (m), 2756 (w), 1758 (w), 1599 (m), 1455 (m), 1368 (m), 1324 (s), 1217 (w), 1156 (s), 1092 (s), 1024 (m), 903 (m), 815 (m), 754 (s), 699 (m), 667 (s), 580 (m), 551 (m) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{21}H_{29}NO_3S$ (375.53)

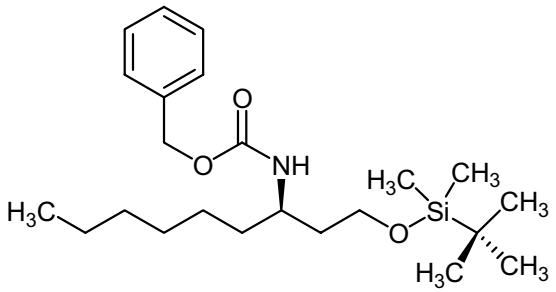
ber.	C 67.17	H 7.78	N 3.73
gef.	C 66.36	H 7.26	N 3.77

HR-MS: (m/z = $C_{17}H_{20}NO_3S^+$, M^+ – *t*-Bu)

ber.: 318.11639

gef.: 318.11634

Darstellung von (*R*)-(–)-Benzyl-*N*-1-(*t*-butyldimethylsilyloxy)nonan-3-ylcarbamat [(*R*)-109d]



Nach AAV8 werden in einem Schlenkkolben 0.81 g (2.1 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,R*)-**114d** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 21 mL (1 M in THF, 21 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit einer katalytischen Menge Tetra-*n*-butylammoniumiodid (3 mol%) und 20%iger Natriumcarbonatlösung (6 mL/mmol) sowie 0.72 g (4.2 mmol, 2.0 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.33 g (0.80 mmol)	(35% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	407.66 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 8.84$ min.	(CP-Sil-8; 180-10-300)
DC:	$R_f = 0.28$	(PE:DE = 10:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -7.8$	(c = 0.93; $CHCl_3$)

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

δ = 0.01 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.83 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 0.86 (t, 3 H, J = 2.97 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.14 – 1.21 (kB, 4 H, CH$_3$CH$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$), 1.33 – 1.82 (kB, 6 H, CH$_3$C<u>H</u>$_2$CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$CHN), 3.43 (d/d, 1 H, J = 7.17/6.93 Hz, NC<u>H</u>), 3.65 (m, 4 H, C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$OSi), 5.05 (s, 2 H, PhC<u>H</u>$_2$O), 5.18 (d, 1 H, J = 7.42 Hz, N<u>H</u>), 7.26 – 7.31 (kB, 5 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.25 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 15.52 ($\underline{C}H_3CH_2$), 18.40 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 26.14 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 29.59 – 30.33 ($CH_3(\underline{C}H_2)_4$), 36.88 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 40.13 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 50.41 ($HN\underline{C}H$), 60.54 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 66.49 ($Ph\underline{C}H_2O$), 128.12/128.54/128.65 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.17 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$), 156.24 ($\underline{C}OO$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 407 (M^+, 1), 392 ($M^+ - CH_3$, 3), 350 ($M^+ - C_4H_9$, 78), 306 (10), 278 (8), 208 (M^+ – (C_6H_{13} + $C_6H_{15}Si$), 17), 91 ($PhCH_2^+$, 100), 75 (5), 57 (7).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 409 (28), 408 (MH^+, 100), 356 ($MH^+ - C_4H_4$, 10), 301 (MH^+ – OBn, 10), 300 (M^+ – OBn, 47), 147 (6).

IR-Spektrum (kapillar):

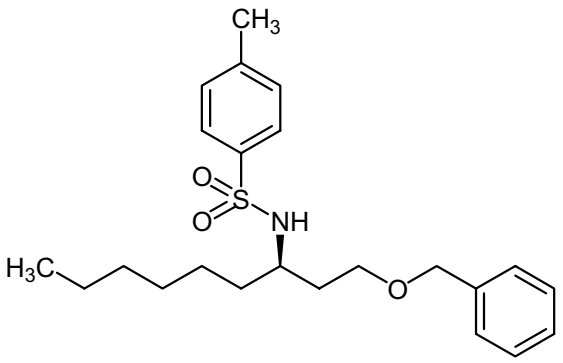
ν = 3332 (w), 3066 (vw), 3034 (w), 2953 (vs), 2900 (s), 2859 (vs), 2740 (vw), 2383 (vw), 2249 (vw), 1948 (vw), 1704 (vs), 1588 (vw), 1512 (s), 1471 (s), 1392 (w), 1363 (m), 1338 (vw), 1254 (vs), 1098 (vs), 1029 (w), 1006 (w), 939 (vw), 908 (w), 837 (vs), 811 (w), 777 (s), 735 (s), 697 (m), 664 (vw), 605 (vw).

HR-MS: (m/z = $C_{22}H_{38}NO_3Si^+$, $M^+ - CH_3$)

ber.: 392.26210

gef.: 392.26205

Darstellung von (*R*)-(+)–1–Benzyloxy–*N*–tosylnonan-3-amin [(*R*)-109e]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 1.81 g (5.0 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,R*)-**114j** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 50 mL (1 M in THF, 50 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 0.95 g (15 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 6.91 g (50 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 2:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.69 g (4.18 mmol)	(84% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	403.59 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)
GC:	R_t = 22.00 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.27	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23.0}$ = +2.24	(c = 0.98; $CHCl_3$)

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

δ = 0.84 (t, 3 H, *J* = 7.00 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.10 – 1.24 (kB, 8 H, CH$_3$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$), 1.33 – 1.46 (kB, 2 H, CH$_2$CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$CH), 1.49 – 1.62 (kB, 1 H, NCHC<u>H</u>HCH$_2$O), 1.63 – 1.75 (kB, 1 H, NCHC<u>H</u>HCH$_2$O), 2.39 (s, 3 H, <u>H</u>$_3$CC$_{aromat.\ q}$), 3.32 – 3.54 (kB, 3 H, NC<u>H</u>CH$_2$C<u>HH</u>O), 4.38 (s, 2 H, OC<u>H</u>$_2$Ph), 5.29 (d, 1 H, *J* = 7.41 Hz, N<u>H</u>), 7.22 – 7.38 (kB, 7 H, <u>H</u>$_{aromat.}$), 7.71 – 7.77 (kB, 2 H, <u>H</u>$_{aromat.}$CC$_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = 14.07 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.48 ($\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 22.54 ($CH_3\underline{C}H_2$), 25.35 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 29.02 ($CH_3CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_2CH_2$), 31.66 ($CH_3CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CH_2$), 33.85 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 34.99 ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 52.55 (N$\underline{C}$H), 67.15 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 73.09 ($CH_2O\underline{C}H_2Ph$), 127.12/ 127.62/127.68/128.42/129.50 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.07 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 138.45 ($OCH_2\underline{C}_{aromat.\ q}$), 142.94 ($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 403 (M^+, 0.3), 318 (M^+ – *n*-Hex, 5), 268 ($M^+ – C_2H_4OBn$, 27), 249 (8), 248 (M^+ – Ts, 45), 212 (M^+ – (*n*-Hex + OBn), 24), 172 (Ts-NH_3^+, 5), 155 (Ts, 21), 142 (MH^+ – (Ts + OBn), 7), 114 (5), 92 (9), 91 (Bn, 100), 65 (C_5H_5, 6).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 432 ($M^+ + C_2H_6$, 18), 404 (MH^+, 100), 268 (M^+ – OBn, 6), 262 (20), 248 (9), 240 ($M^+ – CH_2CH_2OBn$, 8), 205 (M^+ – (*t*-Bu + OBn), 42), 91 (Bn, 15).

IR-Spektrum (KBr):

ν = 3930 (w), 3886 (w), 3834 (w), 3796 (w), 3695 (w), 3280 (m), 3063 (m), 3031 (m), 2928 (s), 2859 (s), 2363 (m), 2314 (w), 2269 (w), 1918 (w), 1811 (w), 1599 (w), 1528 (w), 1496 (w), 1454 (m), 1424 (m), 1327 (s), 1208 (w), 1160 (w), 1095 (s), 1029 (w), 990 (w), 913 (m), 850 (w), 815 (m), 739 (m), 700 (m), 667 (s), 577 (m), 552 (m) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{23}H_{33}NO_3S$ (403.59)

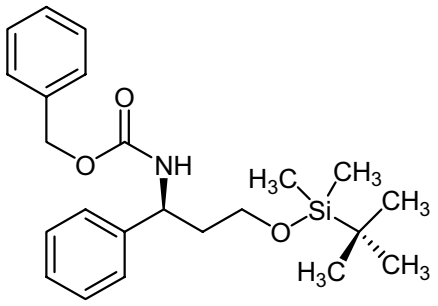
ber.	C 68.45	H 8.24	N 3.47
gef.	C 68.36	H 8.60	N 3.81

HR-MS: (m/z = $C_{17}H_{20}NO_3S^+$, $M^+ – C_6H_{13}$)

ber.: 318.11639

gef.: 318.11638

Darstellung von (*R*)-(–)-Benzyl-*N*-[{3-(*t*-butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl}-propyl]-carbamat [(*S*)-109f]



Nach AAV8 werden in einem Schlenkkolben 2.05 g (5.42 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,S*)-**114e** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 55 mL (1 M in THF, 55 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit einer katalytischen Menge Tetra-*n*-butylammoniumiodid (3 mol%) und 20%iger Natriumcarbonatlösung (6 mL/mmol) sowie 1.85 g (10.8 mmol, 2.0 Äq.) Chlorameisensäurebenzylester umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	175 mg (0.44 mmol)	(45% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	399.60 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* = 90%	(^{13}C-NMR von Hydrazin)
GC:	R_t = 10.52 min.	(CP-Sil-8; 180-10-300)
DC:	R_f = 0.13	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -15.6$	(c = 1.02; $CHCl_3$)

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

δ = 0.04 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.92 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.73 – 2.08 (kB, 2 H, NCHC<u>H</u>$_2$CH$_2$O), 3.61 (t, 2 H, C<u>H</u>$_2$OSi), 3.95 – 4.10 (kB, 1 H, NC<u>H</u>), 5.05 (s, 2 H, PhC<u>H</u>$_2$O), 5.13 (d, 1 H, *J* = 12.64 Hz, N<u>H</u>), 7.25 – 7.40 (kB, 10 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.36 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.31 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 26.15 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 38.55 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 54.25 ($N\underline{C}H$), 60.43 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 66.69 ($Ph\underline{C}H_2O$), 126.66/127.03/127.30/127.81/127.90/128.43 ($\underline{C}_{aromat.}$), 136.85 ($OCH_2\underline{C}_{aromat.\ q}$), 141.27 ($NCH\underline{C}_{aromat.\ q}$), 155.04 ($\underline{C}OO$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 399 (M^+, <1), 342 ($M^+ - C_4H_9$, 40), 208 ($MH^+ - (C_4H_9 + PhCH_2OCO)$, 30), 117 (100), 91 ($PhCH_2^+$, 98), 73 (7).

IR-Spektrum (kapillar):

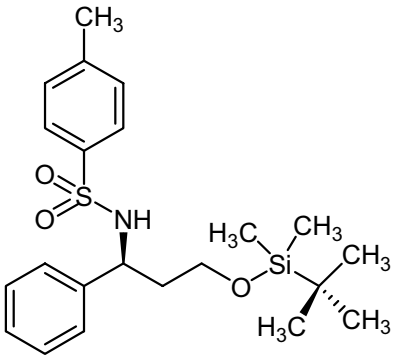
ν = 3972 (vw), 3953 (vw), 3920 (vw), 3876 (vw), 3757 (vw), 3334 (s), 3065 (w), 3032 (w), 2957 (vs), 2930 (vs), 2884 (vs), 2858 (vs), 2657 (vw), 2393 (vw), 1951 (vw), 1877 (vw), 1809 (vw), 1704 (vs), 1604 (vw), 1587 (vw), 1532 (m), 1499 (m), 1456 (m), 1414 (s), 1381 (vw), 1360 (m), 1338 (w), 1307 (vw), 1286 (vw), 1255 (s), 1215 (vw), 1198 (vw), 1159 (w), 1102 (vs), 1029 (vw), 1005 (w), 952 (s), 911 (w), 836 (vs), 777 (s), 753 (m), 700 (vs), 664 (vw), 604 (vw), 565 (vw), 527 (vw), 489 (vw) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{19}H_{24}NO_3Si^+$, $M^+ - C_4H_9$)

ber.: 342.15253

gef.: 342.15253

Darstellung von (*S*)–3-(*t*-butyl-dimethylsilyloxy)-1-phenyl–*N*–tosylpropylamin [(*S*)-109g]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 2.72 g (7.2 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,S*)-**114e** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 72 mL (1 M in THF, 72 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF

umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 4.19 g (22 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 9.95 g (72 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.52 g (3.61 mmol)	(50% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	419.65 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* = 90 %	(GC von Hydrazin)
GC:	R_t = 19.85 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.33	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -53.89$	(c = 0.96; $CHCl_3$)

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

δ = 0.04 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.92 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.86 (q, 2 H, *J* = 5.44 Hz, NCHC<u>H</u>$_2$CH$_2$O), 2.36 (s, 3 H, <u>H</u>$_3$CC$_{aromat.\ q}$), 3.45 – 3.60 (kB, 2 H, C<u>H</u>$_2$OSi), 4.54 (q, 1 H, *J* = 5.93 Hz, NC<u>H</u>), 6.19 (d, 1 H, *J* = 5.19 Hz, N<u>H</u>), 7.10 – 7.20 (kB, 7 H, <u>H</u>$_{aromat.}$), 7.55 (d, 2 H, *J* = 8.41 Hz, <u>H</u>$_{aromat.}$CC$_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = –5.58 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$), 18.07 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 21.43 (<u>H</u>$_3$CC$_{aromat.\ q}$), 25.87 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 38.82 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 57.09 (N<u>C</u>H), 60.41 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$O), 127.12/127.62/127.68/128.42/129.50 (<u>C</u>$_{aromat.}$), 137.89 (H$_3$C<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 140.62 (NCH<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 142.73(O$_2$S<u>C</u>$_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 362 (M^+ – *t*-Bu, 15), 260 (M^+ – TBSOC$_2$H$_4$, 5), 228 (M^+ – (TBS + C$_6$H$_5$), 28), 155 (Ts, 6), 117 (100), 91 (C$_7$H$_7$, 19), 75 (14), 73 (7).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 420 (MH^+, 100), 362 (M^+ – *t*-Bu, 18), 286 (M^+ – (*t*-Bu + C$_6$H$_5$), 55), 249 (M^+ – TsNH, 17), 145 (TBSOCH$_2$, 12), 117 (39).

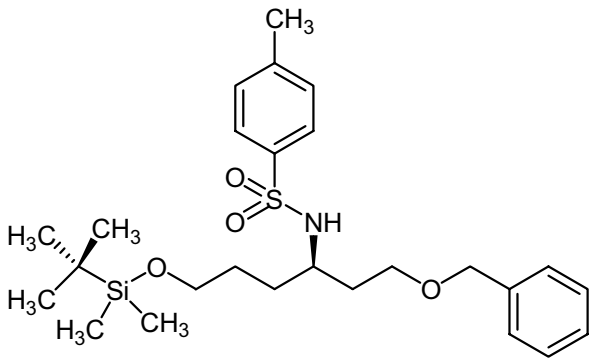
IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

ν = 3850 (vw), 3800 (vw), 3741 (vw), 3623 (vw), 3488 (vw), 3326 (vs), 3032 (m), 2942 (vs), 2862 (vs), 2732 (vw), 2407 (vw), 2367 (vw), 2345 (vw), 2320 (vw), 2313 (vw), 2272 (vw), 1807 (vw), 1600 (m), 1464 (s), 1326 (s), 1254 (s), 1157 (vs), 1084 (vs), 937 (s), 832 (vs), 772 (vs), 699 (s), 661 (s), 554 (vs) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{22}H_{33}NO_3SSi$ (419.653)

ber.	C 62.97	H 7.93	N 3.34
gef.	C 63.27	H 7.59	N 3.50

Darstellung von (*R*)-(+)–1–Benzyloxy–6-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-*N*–tosylhexan-3-amin [(*R*)-120a]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 2.07 g (4.6 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,R*)-**119a** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 46 mL (1 M in THF, 46 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 2.63 g (13.8 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 6.36 g (46 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	2.09 g (4.25 mmol)	(93% der Theorie)
MW.:	491.76 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)

GC:	R_t = 19.13 min.	(CP-Sil-8; 160-10-300)
	R_t = 24.41 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.64	(PE:DE = 1:4)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23}$ = + 0.62	(c = 0.94; $CHCl_3$)

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

δ = 0.02 (s, 6 H, Si(C<u>H</u>$_3$)$_2$), 0.87 (s, 9 H, C(C<u>H</u>$_3$)$_3$), 1.37 – 1.53 (kB, 4 H, SiOCH$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$CHN), 1.53 – 1.63 (kB, 1 H, HNCHCH<u>H</u>CH$_2$O), 1.64 – 1.73 (kB, 1 H, HNCHCH<u>H</u>CH$_2$O), 2.40 (s, 3 H, <u>H</u>$_3$CC$_{aromat.\ q}$), 3.35 – 3.44 (kB, 2 H, NC<u>H</u>CH$_2$CH<u>H</u>O), 3.44 – 3.55 (kB, 3 H, SiOC<u>H</u>$_2$CH$_2$, CHNCH$_2$CH<u>H</u>O), 4.38 (s, 2 H, OC<u>H</u>$_2$Ph), 5.39 (d, 2 H, *J* = 7.69 Hz, NH), 7.23 – 7.37 (kB, 7 H, <u>H</u>$_{aromat.}$), 7.73 (d, 2 H, *J* = 8.24 Hz, <u>H</u>CC$_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = –5.33 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$), 18.27 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 21.46 (H$_3$<u>C</u>C$_{aromat.\ q}$), 25.91 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 28.43 (SiOCH$_2$<u>C</u>H$_2$), 31.34 (SiOCH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 33.66 (NCH<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 52.20 (N<u>C</u>HCH$_2$CH$_2$O), 62.73 (SiO<u>C</u>H$_2$), 67.02 (<u>C</u>H$_2$OCH$_2$Ph), 73.01 (CH$_2$O<u>C</u>H$_2$Ph), 126.89/127.41/127.50/128.23/ 129.30 (<u>C</u>$_{aromat.}$), 137.77 (H$_3$C<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 138.16 (OCH$_2$<u>C</u>$_{aromat.}$), 142.73 (O$_2$S<u>C</u>$_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 476 (M^+ – CH_3, 2), 434/435/436 (M^+ – *t*-Bu, 86/25/11), 336 (M^+ – Ts, 19), 228 (M^+ – (TBSOC$_3$H$_6$ + C$_7$H$_7$), 19), 224 (10), 212 (5), 204 (5), 173 (TBSOC$_3$H$_6$, 5), 155 (Ts), 91 (C$_7$H$_7$, 100), 75 (12), 73 (6), 70 (5).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 520 (M^+ + C$_2$H$_6$, 7), 492 (MH^+, 100), 476 (M^+ – CH_3, 31), 434 (M^+ – *t*-Bu, 94), 360 (M^+ – TBSO, 100), 336 (M^+ – Ts, 18), 268 (12), 252 (5), 231 (12), 228 (5), 224 (42), 119(5), 91 (C$_7$H$_7$, 22).

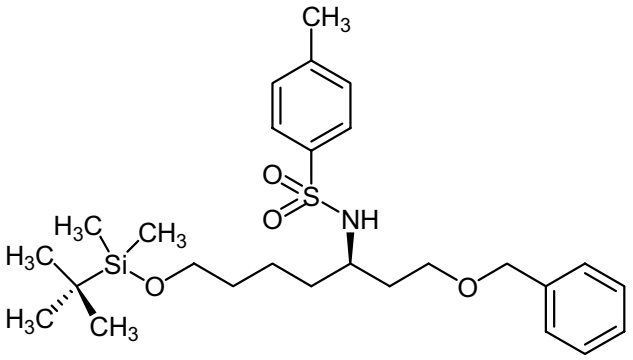
IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

ν = 3915 (vw), 3855 (vw), 3809 (vw), 3787 (vw), 3605 (vw), 3452 (vw), 3419 (vw), 3280 (m), 3141 (vw), 3025 (m), 2934 (vs), 2860 (vs), 2738 (vw), 2362 (vw), 2321 (vw), 1872 (vw), 1599 (w), 1461 (m), 1328 (s), 1254 (m), 1217 (m), 1160 (vs), 1095 (vs), 1029 (vw), 838 (vs), 758 (vs), 700 (w), 666 (s), 576 (m), 553 (m) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{26}H_{41}N_1O_4SSi$ (491.76)

ber.	C 63.50	H 8.40	N 2.85
gef.	C 63.17	H 8.71	N 3.22

Darstellung von (*R*)-(–)–1–Benzyloxy–7-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-*N*–tosylheptan-3-amin [(*R*)-120b]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 1.63 g (3.5 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,R*)-**119b** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 35 mL (1 M in THF, 35 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 2.00 g (10.5 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 1.45 g (35 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittel wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	1.61 g (3.17 mmol)	(91% der Theorie)
MW.:	505.78g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 20.71$ min.	(CP-Sil-8; 160-10-300)
	$R_t = 25.81$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.62$	(PE:DE = 1:4)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -1.76$	(c = 1.12; $CHCl_3$)

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

δ = 0.02 (s, 6 H, Si(C$\underline{H}_3$)$_2$), 0.88 (s, 9 H, C(C$\underline{H}_3$)$_3$), 1.17 – 1.34 (kB, 2 H, SiOCH$_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$), 1.36 – 1.48 (kB, 4 H, SiOCH$_2$C$\underline{H}_2$CH$_2$C$\underline{H}_2$CHN), 1.49 – 1.58 (kB, 1 H, CHNCH$\underline{H}$CH$_2$O), 1.60 – 1.73 (kB, 1 H, CH$_2$CHNCH$\underline{H}$CH$_2$O), 2.41 (s, 3 H, $\underline{H}_3$CC$_{aromat.\ q}$), 3.31 – 3.42 (kB, 2 H, NC$\underline{H}$CH$_2$CH$\underline{H}$O), 3.44 – 3.54 (kB, 3 H, SiOC$\underline{H}_2$CH$_2$, CHNCH$_2$CH$\underline{H}$O), 4.39 (s, 2 H, OC$\underline{H}_2$Ph), 5.13 (d, 2 H, *J* = 7.67 Hz, N$\underline{H}$), 7.23 – 7.39 (kB, 7 H, $\underline{H}_{aromat}$), 7.73 (d/m, 2 H, *J* = 8.41 Hz, $\underline{H}_{aromat}$CC$_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = –5.27 (Si($\underline{C}$H$_3$)$_2$), 18.35 ($\underline{C}$(CH$_3$)$_3$), 21.51 (H$_3\underline{C}$C$_{aromat.\ q}$), 21.71 (SiOCH$_2$CH$_2\underline{C}$H$_2$), 25.98 (C($\underline{C}$H$_3$)$_3$), 32.54 (SiOCH$_2\underline{C}$H$_2$), 33.44 (NCH$\underline{C}$H$_2$CH$_2$O), 34.71 (SiOCH$_2$CH$_2$CH$_2\underline{C}$H$_2$), 52.74 (N$\underline{C}$HCH$_2$CH$_2$O), 62.88 (SiO$\underline{C}$H$_2$), 67.14 ($\underline{C}$H$_2$OCH$_2$Ph), 73.18 (CH$_2$O$\underline{C}$H$_2$Ph), 127.12/ 127.63/127.76/128.46/129.51 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.90 (H$_3$C$\underline{C}_{aromat.\ q}$), 138.39 (OCH$_2\underline{C}_{aromat.\ q}$), 142.95 (O$_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 505 (M^+, <1), 490 (M^+ – CH_3, 2), 448/449/450 (M^+ – *t*-Bu, 100/31/13), 350/351 (M^+ – $C_7H_7SO_2$, 24/6), 238 (16), 228 (M^+ – (Bn + TBSOC_4H_8), 19), 212 (M^+ – (BnO + TBSOC_4H_8), 14), 155 (Ts, 6), 95 (6), 91 (C_7H_7, 97), 75 (10), 73 (5), 70 (8).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 534 (M^+ + C_2H_6, 15), 506/507/508 (MH^+, 76/26/10), 490 (M^+ – CH_3, 28), 448/449/450 (M^+ – *t*-Bu, 100/29/11), 374 (M^+ – TBSO, 16), 358 (10), 350 (M^+ – $C_7H_7SO_2$, 15), 282 ($C_{14}H_{20}NO_3S$, 14), 262 (6), 245 (13), 238 (8), 113 (12), 91 (C_7H_7, 23).

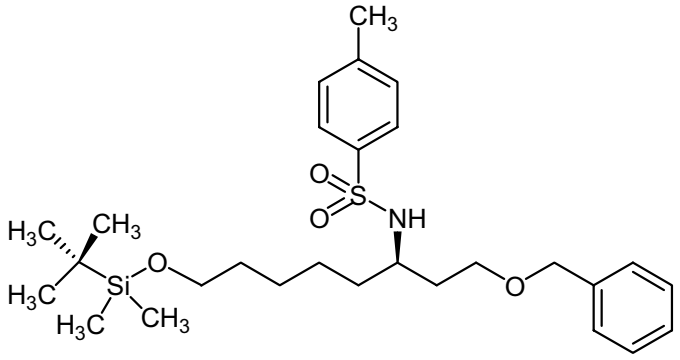
IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3977 (vw), 3736 (vw), 3710 (vw), 3604 (vw), 3518 (vw), 3281 (m), 3172 (vw), 3145 (vw), 3066 (w), 3032 (w), 2934 (vs), 2859 (vs), 2742 (vw), 2381 (vw), 1598 (w), 1460 (m), 1424 (vw), 1328 (m), 1254 (m), 1160 (vs), 1097 (vs), 840 (vs), 776 (s), 742 (m), 699 (m), 666 (s), 630 (vw), 576 (m), 552 (m) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{27}H_{43}N_1O_4SSi$ (505.78)

ber.	C 64.12	H 8.57	N 2.77
gef.	C 64.24	H 8.77	N 3.08

Darstellung von (*R*)-(–)–1–Benzyloxy–8-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-*N*–tosyloctan-3-amin [(*R*)-120c]



Nach AAV8 wird in einem Schlenkkolben 0.654 g (1.37 mmol, 1.0 Äq.) Hydrazin (*S,R*)-**119c** in abs. THF (4 mL/mmol) gelöst und mit 14 mL (1 M in THF, 14 mmol, 10 Äq.) BH_3·THF umgesetzt. Anschließend wird der verbliebene trübe Rückstand nach AAV8 mit 0.78 g (4.1 mmol, 3.0 Äq.) Tosylchlorid, 1.93 g (14 mmol, 10 Äq.) K_2CO_3 und Triethylamin (1 mL/mmol) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	0.51 g (0.98 mmol)	(72% der Theorie)
MW.:	519.81 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 22.76$ min.	(CP-Sil-8; 160-10-300)
DC:	$R_f = 0.60$	(PE:DE = 1:4)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -0.43$	(c = 0.89; $CHCl_3$)

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

δ = 0.04 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.89 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.15 – 1.28 (kB, 4 H, $OCH_2CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 1.35 – 1.46 (kB, 4 H, $OCH_2C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 1.49 – 1.58 (kB, 1 H, $CHNCH\underline{H}CH_2O$), 1.64 – 1.77 (kB, 1 H, $NCHCH\underline{H}CH_2O$), 2.41 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.30 – 3.40 (kB, 2 H, $NC\underline{H}CH_2CH\underline{H}O$), 3.44 – 3.52 (kB, 1 H, $NCHCH_2CH\underline{H}O$), 3.54 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, $OC\underline{H}_2CH_2CH_2$), 4.40 (s, 2 H, $OC\underline{H}_2Ph$), 5.10 (d, 2 H, J = 7.7 Hz, N$\underline{H}$), 7.24 – 7.39 (kB, 7 H, $\underline{H}_{aromat}$), 7.73 (d, 2 H, J = 8.24 Hz, $\underline{H}_{aromat}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = –5.25 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.34 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 21.48 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 25.25/25.58 ($OCH_2CH_2\underline{C}H_2\underline{C}H_2$), 25.94 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 32.63 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 33.48 ($NCH\underline{C}H_2CH_2O$), 34.91 ($OCH_2CH_2CH_2$-$CH_2\underline{C}H_2$), 52.67 ($N\underline{C}HCH_2CH_2O$), 62.99 ($SiO\underline{C}H_2$), 67.05 ($\underline{C}H_2OCH_2Ph$), 73.08 ($O\underline{C}H_2Ph$), 126.92/127.44/127.57/128.26/129.30 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.68 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 138.14 ($OCH_2\underline{C}_{aromat.}$), 142.75 ($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 519 (M^+, 1), 462 (M^+ – *t*-Bu, 85/27/11), 364 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 12), 252 (5), 228 (M^+ – (Bn + $TBSOC_5H_{10}$), 7), 212 (M^+ – (BnO + $TBSOC_5H_{10}$), 9), 155 (Ts, 6), 91 (C_7H_7, 100), 75 (15), 73 (7), 67 (5).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 548 ($M^+ + C_2H_6$, 4), 521 (10), 520 (MH^+, 31), 504 ($M^+ - CH_3$, 14), 462/463/464 (M^+ – *t*-Bu, 100/29/11), 372 (5), 364 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 12), 296 (8), 127 (6), 91 (C_7H_7, 23).

IR-Spektrum (kapillar):

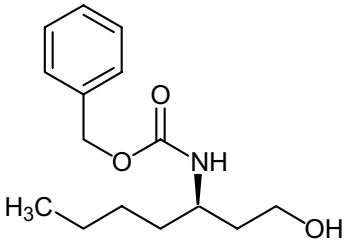
ν = 3991 (vw), 3948 (vw), 3930 (vw), 3911 (vw), 3863 (vw), 3829 (vw), 3810 (vw), 3770 (w), 3705 (vw), 3657 (vw), 3633 (vw), 3556 (vw), 3517 (vw), 3491 (vw), 3459 (vw), 3426 (vw), 3280 (vs), 3063 (m), 3028 (s), 2931 (vs), 2860 (vs), 2738 (vw), 2709 (vw), 2679 (vw), 2646 (vw), 2510 (vw), 2473 (vw), 2378 (vw), 2348 (w), 2310 (vw), 2176 (vw), 2034 (vw), 1755 (vw), 1709 (vw), 1689 (vw), 1599 (m), 1546 (vw), 1528 (vw), 1502 (vw), 1461 (m), 1425 (m), 1386 (vw), 1327 (s), 1254 (m), 1216 (w), 1159 (vs), 1096 (vs), 941 (vw), 837 (s), 756 (s), 699 (m), 665 (s), 575 (s), 553 (s) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{28}H_{45}NO_4SSi$ (519.81)

ber.	C 64.70	H 8.73	N 2.69
gef.	C 64.52	H 9.05	N 3.00

4.4.3 Synthese der geschützten Azetidine

Darstellung von (*R*)-(–)-Benzyl-*N*-1-hydroxyhept–3-yl-carbamat [(*R*)-135c]



Nach AAV11 werden in einem Schlenkkolben 0.28 g (0.73 mmol, 1.0 Äq.) Silylether (*R*)-**109a** mit 3.7 mL (3.7 mmol, 5.0 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (TBAF, 1 M in THF) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloser Feststoff.

Ausbeute:	0.162 g (0.61 mmol)	(84% der Theorie)
MW.:	265.35 g/mol	
Schmelzpunkt:	64.5°C	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 13.78$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.08$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -8.45$	(c = 1.03; $CHCl_3$)

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

δ = 0.90 (t, 3 H, J = 6.73 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.24 – 1.55 (kB, 7 H, CH$_3$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$, NCHC<u>H</u>HCH$_2$O), 1.81 – 1.90 (kB, 1 H, NCHC<u>H</u>HCH$_2$O), 3.10 (br. s, 1 H, O<u>H</u>), 3.65 (d/d, 2 H, J = 5.22/3.3 Hz, C<u>H</u>$_2$OH), 3.76 – 3.88 (kB, 1 H, NC<u>H</u>CH$_2$), 4.66 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, N<u>H</u>), 5.13 (q, 2 H, J = 11.81 Hz, PhC<u>H</u>$_2$O), 7.30 – 7.38 (kB, 5 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 13.96 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 22.45 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 28.21 (CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 35.25 (CH$_3$CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 38.71 (NCH<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 48.00 (N<u>C</u>H), 58.77 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$O), 66.89 (Ph<u>C</u>H$_2$O), 127.90/128.04/128.39 (<u>C</u>$_{aromat.}$), 136.17 (<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 157.14 (<u>C</u>OO) ppm.

Massenspektrum: (EI, 70 eV):

m/z (%) = 265 (M^+, 13), 220 ($M^+ - C_2H_5O$, 61), 208 ($M^+ - C_4H_9$, 30), 176 (17), 164 ($M^+ - C_7H_7$, 34), 108 ($C_7H_8O^+$, 10), 91 ($C_7H_7^+$, 100), 65 ($C_5H_5^+$, 7).

IR-Spektrum (KBr):

ν = 3857 (vw), 3841 (vw), 3805 (vw), 3753 (vw), 3677 (w), 3431 (vs), 3311 (vs), 3066 (m), 3036 (m), 2941 (vs), 2858 (s), 2371 (vw), 2345 (vw), 1956 (vw), 1686 (vs), 1544 (vs), 1454 (m), 1384 (m), 1350 (w), 1295 (s), 1259 (vs), 1220 (m), 1137 (w), 1100 (m), 1053 (s), 978 (vw), 948 (vw), 909 (w), 889 (vw), 845 (vw), 812 (vw), 779 (vw), 752 (m), 729 (m), 696 (s) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{15}H_{23}N_1O_3$ (265.35)

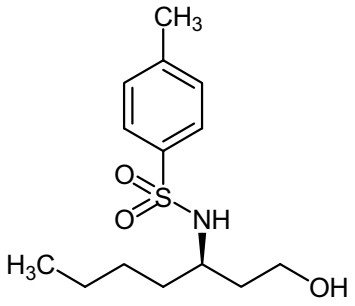
ber.	C 67.90	H 8.74	N 5.28
gef.	C 67.91	H 8.75	N 5.23

HR-MS: (m/z = $C_{15}H_{23}NO_3^+$, M^+)

ber.: 265.16779

gef.: 265.16767

Darstellung von (*R*)–1–Hydroxy–*N*–tosylheptan-3-amin [(*R*)-135d]



Nach AAV9 werden in einem Rundkolben 1.22 g (3.24 mmol, 1.0 Äq.) Benzylether (*R*)-**109b** in Methanol (20-30 mL/mmol) gelöst und anschließend umgesetzt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute:	0.86 g (3.0 mmol)	(93% der Theorie)
MW.:	285.40 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)
GC:	Zersetzung	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.05	(PE:DE = 1:1)

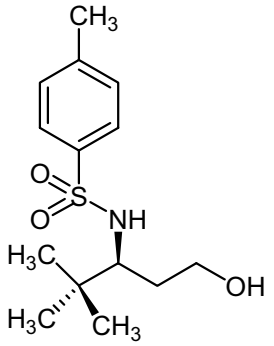
^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.71 (t, 3 H, *J* = 7.01 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$), 0.92 – 1.14 (kB, 4 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 1.24 – 1.37 (kB, 2 H, $CH_3CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 1.37 – 1.50 (kB, 1 H, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 1.66 – 1.80 (kB, 1 H, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 2.43 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.30 – 3.43 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2$), 3.58 – 3.70 (kB, 1 H, $NCHCH_2C\underline{H}HO$), 3.84 (d/t, 1 H, *J* = 3.57/8.89 Hz, $NCHCH_2C\underline{H}HO$), 5.31 (d, 1 H, *J* = 4.7 Hz, NH), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.41 Hz, $\underline{H}_{aromat.}$), 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.24 Hz, $\underline{H}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 13.80 ($\underline{C}H_3CH_2$), 21.50 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.31 ($CH_3\underline{C}H_2$), 27.60 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 35.21 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 37.28 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 51.51 ($N\underline{C}H$), 58.88 ($CH_2\underline{C}H_2OH$), 127.08/129.64 ($\underline{C}_{aromat.}$), 138.02 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.35($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Darstellung von (*S*)–1–Hydroxy–4,4–dimethyl–*N*–tosylpentan-3-amin [(*S*)-135e]



Nach AAV9 werden in einem Rundkolben 0.17 g (0.46 mmol, 1.0 Äq.) Benzylether (*S*)-**109c** in Methanol (20-30 mL/mmol) gelöst und anschließend umgesetzt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

MW.:	285.40 g/mol	
Schmelzpunkt:	100°C	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	Zersetzung	(CP-Sil-8; 100-10-300)
HPLC:	$R_t = 13.47$ min.	(LI60.M; Pentan:Ethylacetat = 1:1)
DC:	$R_f = 0.11$	(PE:DE = 1:1)

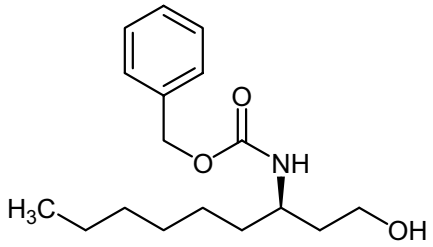
^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.68 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.36 – 1.45 (d/d/t, 1 H, J = 14.59/10.16/3.84 Hz, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 1.71 – 1.81 (t/d/d, 1 H, J = 3.85/10.16/14.35 Hz, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 2.42 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.30 – 3.40 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2CH_2O$), 3.66 (d/t, 1 H, J = 11.54/4.4 Hz, $NCHCH_2C\underline{H}HO$), 3.89 (t/d, 1 H, J = 10.85/3.29 Hz, $NCHCH_2C\underline{H}HO$), 4.64 (d/d, 1 H, J = 8.51/3.84 Hz, NH), 7.32 (d, 2 H, J = 8.52 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}$), 7.76 (d, 2 H, J = 8.52 Hz, $\underline{H}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 21.45 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 28.97 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 29.76 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 37.51 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 52.06 ($N\underline{C}H$), 58.67 ($\underline{C}H_2OH$), 126.96/129.46 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.70 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.27($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Darstellung von (*R*)-(–)-Benzyl-(1-hydroxynonan-3-yl)-carbamat [(*R*)-135f]



Nach AAV11 werden in einem Schlenkkolben 234 mg (0.57 mmol, 1.0 Äq.) Silylether (*R*)-**109d** mit 2.9 mL (2.9 mmol, 5.0 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (TBAF, 1 M in THF) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloser Feststoff.

Ausbeute:	0.17 g (0.57 mmol)	(quantitativ)
MW.:	293.40 g/mol	
Schmelzpunkt:	59.5°C	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)
GC:	R_t = 15.64 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.08	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -0.603°$	(c = 1.3; $CHCl_3$)

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

δ = 0.87 (t, 3 H, *J* = 6.68 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.20 – 1.54 (kB, 11 H, CH$_3$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$CHN, C<u>H</u>HCH$_2$OH), 1.76 – 1.88 (kB, 1 H, C<u>H</u>HCH$_2$OH), 3.10 (br. s, 1 H, CH$_2$O<u>H</u>), 3.63 (d/d, 2 H, *J* = 7.91/3.71 Hz, CH$_2$C<u>H</u>$_2$OH), 3.72 - 3.86 (kB, 1 H, NC<u>H</u>), 4.80 (d, 1 H, *J* = 8.91 Hz, N<u>H</u>), 5.10 (d, 2 H, *J* = 3.96 Hz, PhC<u>H</u>$_2$O), 7.28 – 7.37 (kB, 5 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 14.06 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 22.57 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 26.56 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_2$CHN), 29.08 (CH$_3$CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 31.73 (CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 35.55 (CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$CHN), 38.62 (NCH<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 48.17 (HN<u>C</u>H),

58.85 ($CH_2\underline{C}H_2O$), 66.91 ($Ph\underline{C}H_2O$), 128.05/128.19/128.56 ($\underline{C}_{aromat.}$), 136.44 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$), 157.37 ($\underline{C}OO$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 293 (M^+, 3), 248 ($M^+ - C_2H_5O$, 4), 208 ($M^+ - C_6H_{13}$, 26), 204 (16), 164 ($M^+ - (C_6H_{13} + C_2H_5O)$, 35), 108 (BnOH, 10), 91 ($PhCH_2^+$, 100).

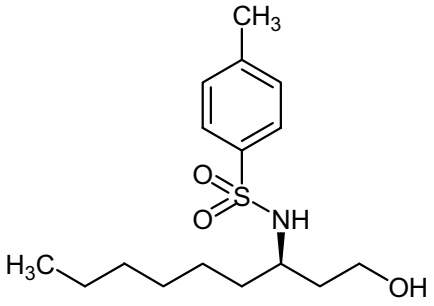
IR-Spektrum (KBr):

ν = 3758 (vw), 3328 (vs), 3064 (w), 3035 (m), 2926 (s), 2854 (s), 2345 (vw), 1955 (vw), 1689 (vs), 1539 (vs), 1457 (m), 1433 (w), 1383 (w), 1350 (vw), 1300 (m), 1265 (s), 1099 (m), 1061 (s), 981 (vw), 952 (vw), 904 (w), 823 (vw), 754 (w), 722 (w), 698 (m), 604 (vw), 578 (vw), 509 (vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{17}H_{27}NO_3$ (293.40)

ber.	C 69.59	H 9.28	N 4.77
gef.	C 69.35	H 9.25	N 4.70

Darstellung von (*R*)–1–Hydroxy–*N*–tosylnonan-3-amin [(*R*)-135g]



Nach AAV9 werden in einem Rundkolben 0.81 g (2.0 mmol, 1.0 Äq.) Benzylether (*R*)-**109e** in Methanol (20-30 mL/mmol) gelöst und anschließend umgesetzt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

MW.:	313.45 g/mol	
Schmelzpunkt:	45°C	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)

GC:	Zersetzung	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.05	(PE:DE = 1:1)

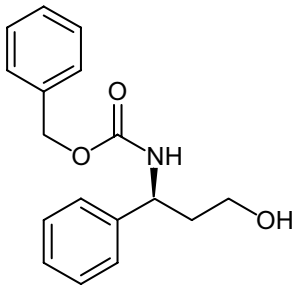
^{1}H-NMR-Spektrum (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.82 (t, 3 H, *J* = 7.15 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 0.96 – 1.20 (kB, 8 H, CH$_3$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$CH$_2$), 1.25 – 1.36 (kB, 2 H, CH$_2$CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$CHN), 1.38 – 1.51 (kB, 1 H, NCHC<u>H</u>HCH$_2$O), 1.68 – 1.81 (kB, 1 H, NCHC<u>H</u>HCH$_2$O), 2.43 (s, 3 H, <u>H</u>$_3$CC$_{aromat.\ q}$), 3.36– 3.40 (kB, 1 H, NC<u>H</u>CH$_2$), 3.58 – 3.68 (t/d, 1 H, *J* = 3.30/11.26 Hz, NCHCH$_2$C<u>H</u>HO), 3.84 (d/t, 1 H, *J* = 1.92/9.34 Hz, NCHCH$_2$C<u>H</u>HO), 5.47 (br. s, 1 H, N<u>H</u>), 7.32 (d, 2 H, *J* = 8.24 Hz, <u>H</u>$_{aromat.}$), 7.77 (d, 2 H, *J* = 8.24 Hz, <u>H</u>CC$_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = 14.05 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 21.48 (H$_3$<u>C</u>C$_{aromat.\ q}$), 22.43 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 25.41 (CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 28.89 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_2$CHN), 31.58 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_2$CHN), 35.50 (CH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_2$CHN),37.40 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$O), 51.54 (N<u>C</u>H), 58.86 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$OH), 127.08/129.63 (<u>C</u>$_{aromat.}$),138.07 (H$_3$C<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 143.30 (O$_2$S<u>C</u>$_{aromat.\ q}$) ppm.

Darstellung von (*S*)-(–)-Benzyl-3-hydroxy-1-phenylpropylcarbamat [(*S*)-135h]



Nach AAV11 werden in einem Schlenkkolben 104 mg (0.26 mmol, 1.0 Äq.) Silylether (*S*)-**109f** mit 1.3 mL (1.3 mmol, 5.0 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (TBAF, 1 M in THF) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloser Feststoff.

Ausbeute:	45 mg (0.16 mmol)	(62% der Theorie)
MW.:	285.34 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* = 90%	(^{13}C-NMR von Hydrazin)
GC:	R_t = 7.82 min.	(CP-Sil-8; 140-10-300)
	R_t = 6.12 min.	(CP-Sil-8; 160-10-300)
DC:	R_f = 0.217	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -58.3$	(c = 0.12; $CHCl_3$)

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

δ = 1.76 – 2.05 (kB, 2 H, NCHC$\underline{H}_2$CH_2O), 2.20 (br. s, 1 H, $CH_2O\underline{H}$), 3.61 (m, 2 H, C$\underline{H}_2$O), 4.88 (br. d, 1 H, *J* = 4.12 Hz, NC$\underline{H}$), 5.01 (d/d, 2 H, *J* = 9.07/12.3 Hz, PhC$\underline{H}_2$O), 5.47 (br. d, 1 H, *J* = 12 Hz, N$\underline{H}$), 7.16 – 7.26 (kB, 10 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 39.24 (NCH$\underline{C}$H$_2$CH$_2$O), 52.82 (HN$\underline{C}$H), 59.38 (CH$_2\underline{C}$H$_2$O), 67.29 (Ph$\underline{C}$H$_2$O), 126.63/ 127.82/128.46/128.79/129.03 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.16 (OCH$_2\underline{C}_{aromat.\ q}$), 141.97 (NCH$\underline{C}_{aromat.\ q}$), 156.88 ($\underline{C}$OO) ppm.

Massenspektrum: (EI, 70 eV):

m/z (%) = 285 (M^+, 4), 240 ($M^+ - CH_2OCH_3$, 61), 196 (39), 194 ($M^+ - C_7H_7$, 11), 150 ($M^+ - C_8H_7O_2$, 15), 91 (C_7H_7, 100), 77 (C_6H_5, 5), 65 (C_5H_5, 7).

IR-Spektrum (KBr):

ν = 3399 (vs), 3062 (s), 3031 (s), 2927 (s), 2366 (vw), 2344 (vw), 1952 (vw), 1884 (vw), 1685 (vs), 1656 (vs), 1534 (s), 1454 (m), 1426 (vw), 1385 (m), 1350 (vw), 1262 (s), 1180 (vw), 1138 (vw), 1052 (s), 964 (vw), 913 (w), 866 (w), 831 (vw), 780 (vw), 756 (m), 726 (vw), 699 (s) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{17}H_{19}NO_3$ (285.34)

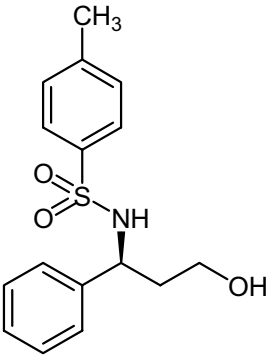
ber.	C 71.56	H 6.71	N 4.91
gef.	C 71.18	H 6.76	N 4.74

HR-MS: (m/z = $C_{17}H_{19}NO_3^+$, M^+)

ber.: 285.13649

gef.: 285.13642

Darstellung von (*S*)–3-Hydroxy-1-phenyl–*N*–tosylpropylamin [(*S*)-135i]



Nach AAV11 werden in einem Schlenkkolben 1.31 g (2.0 mmol, 1.0 Äq.) Silylether (*S*)-**109g** mit 10 mL (10 mmol, 5.0 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (TBAF, 1 M in THF) umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeiten und Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt als farbloser Feststoff ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute:	0.32 g (1.05 mmol)	(53% der Theorie)
MW.:	305.39 g/mol	
Schmelzpunkt:	130 °C	
***ee*-Wert:**	*ee* = 90 %	(GC von Hydrazin)
GC:	R_t = 17.41 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.14	(PE:DE = 1:4)

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

δ = 1.88 – 1.98 (kB, 2 H, NCHC<u>H</u>H), 2.20 (br. s, 1 H, CH_2O<u>H</u>), 2.37 (s, 3 H, <u>H</u>$_3$C$C_{aromat.\ q}$), 3.60 - 3.69 (kB, 1 H, C<u>H</u>HOH), 3.76 - 3.87 (kB, 1 H, C<u>H</u>HOH), 4.52 (q, 1 H, *J* = 7.14 Hz, $C_{aromat.\ q}$C<u>H</u>N), 5.68 (d, 1 H, *J* = 7.15 Hz, N<u>H</u>), 7.00 – 7.08 (kB, 2 H, $H_3CC_{aromat.\ q}$C<u>H</u>), 7.11 – 7.18 (kB, 5 H, <u>H</u>$C_{aromat.\ q}$CHN), 7.58 (d, 2 H, *J* = 8.24 Hz, <u>H</u>C$C_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = 21.46 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 39.26 ($\underline{C}H_2CH_2O$), 55.97 ($N\underline{C}H$), 59.39 ($\underline{C}H_2OH$), 126.35/127.11/127.38/128.48/129.37 ($\underline{C}_{aromat.}$), 137.70 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 140.64 ($\underline{C}_{aromat.\ q}CHN$), 143.14 ($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 305 (M^+, 1), 260 ($M^+ - C_2H_5O$, 100), 155 ($C_7H_7SO_2$, 39), 150 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 10), 117 (61), 104 (C_8H_8, 6), 91 (C_7H_7, 40), 65 (6).

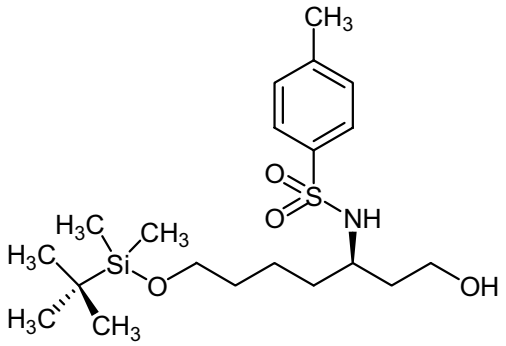
Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 334 ($M^+ + C_2H_5$, 13), 306 (MH^+, 16), 260 ($M^+ - C_2H_5O$, 58), 202 (17), 200 (20), 172 ($C_7H_7SO_2NH_3$, 100), 155 ($C_7H_7SO_2$, 8), 150 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 15), 135 ($C_9H_{11}O$, 76), 117 (61), 105 (C_8H_9, 23), 91 (C_7H_7, 7).

IR-Spektrum (KBr):

ν = 3962 (vw), 3919 (w), 3865 (vw), 3802 (vw), 3778 (vw), 3725 (vw), 3692 (vw), 3658 (vw), 3590 (vw), 3552 (vw), 3459 (vs), 3362 (w), 3274 (vw), 3248 (vw), 3137 (s), 3061 (vw), 3029 (w), 2942 (s), 2884 (s), 2794 (vw), 2762 (vw), 2722 (vw), 2691 (vw), 2620 (vw), 2578 (vw), 2546 (vw), 2520 (vw), 2492 (vw), 2406 (vw), 2326 (vw), 2271 (vw), 2198 (vw), 2162 (vw), 2080 (vw), 2039 (vw), 1930 (vw), 1883 (vw), 1814 (vw), 1720 (w), 1664 (vw), 1600 (w), 1550 (w), 1496 (w), 1463 (s), 1408 (w), 1379 (m), 1319 (vs), 1242 (w), 1158 (vs), 1076 (m), 1051 (m), 1024 (m), 992 (vw), 951 (m), 918 (w), 884 (w), 859 (m), 814 (s), 734 (m), 701 (s), 655 (m), 614 (w), 580 (s), 543 (s) cm^{-1}.

Darstellung von (*R*)–7-*t*-Butyldimethylsilyloxy–1–hydroxy–*N*–tosylheptan-3-amin [(*R*)-136b]



Nach AAV9 werden in einem Rundkolben 0.32 g (0.64 mmol, 1.0 Äq.) Benzylether (*R*)-**120b** in Methanol (20-30 mL/mmol) gelöst und anschließend umgesetzt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

MW.:	415.66 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 26.75$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.22$	(PE:DE = 1:4)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -1.004$	(c = 1.16; $CHCl_3$)

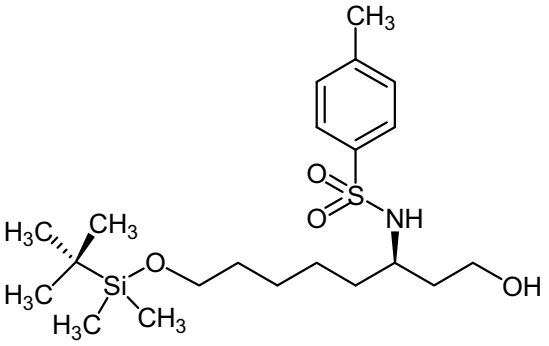
^{1}H-NMR-Spektrum (400 MHz, $CDCl_3$):

δ = 0.01 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.87 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.02 – 1.16 (kB, 2 H, $SiOCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.24 – 1.46 (kB, 5 H, $SiOCH_2C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2CHN$, $NCHCH\underline{H}CH_2O$), 1.71 – 1.79 (d/d/tr, 1 H, J = 4.12/4.67/5.49 Hz, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 2.29 (br. s, 1 H, O$\underline{H}$), 2.43 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.36 – 3.48 (kB, 3 H, $SiOC\underline{H}_2CH_2CH_2CH_2C\underline{H}N$), 3.59 – 3.67 (d/t, 1 H, J = 11.26/4.67 Hz, $NCHCH_2CH\underline{H}OH$), 3.81 – 3.91 (t/d, 1 H, J = 3.58/10.58 Hz, $NCHCH_2CH\underline{H}OH$), 4.76 (br. s, 1 H, N$\underline{H}$), 7.29 (d, 2 H, J = 8.24 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}_{aromat.}$), 7.78 (d/d, 2 H, J = 8.51/1.92 Hz, $\underline{H}_{aromat.}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = –5.29 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$), 18.30 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 21.51 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 21.62 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 25.95 (C($\underline{C}H_3$)$_3$), 32.35 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 35.31 ($SiOCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 37.09 ($\underline{C}H_2CH_2OH$), 51.41 ($CH_2\underline{C}HN$), 58.80 ($CH_2\underline{C}H_2OH$), 62.58 ($SiO\underline{C}H_2CH_2$), 126.88 ($H\underline{C}_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$), 129.46 ($H_3CC_{aromat.\ q}\underline{C}_{aromat.}H$), 137.76 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.16 ($HC\underline{C}_{aromat.\ q}S$) ppm.

Darstellung von (*R*)–8-*t*-Butyldimethylsilyloxy–1–hydroxy–*N*–tosyloctan-3-amin [(*R*)-136c]



Nach AAV9 werden in einem Rundkolben 0.10 g (0.19 mmol, 1.0 Äq.) Benzylether (*R*)-**120c** in Methanol (20-30 mL/mmol) gelöst und anschließend umgesetzt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute:	72 mg (0.17 mmol)	(89% der Theorie)
MW.:	429.69 g/mol	
***ee*-Wert:**	*ee* ≥ 96 %	(GC von Hydrazin)
GC:	R_t = 28.28 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.17	(PE:DE = 1:4)

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

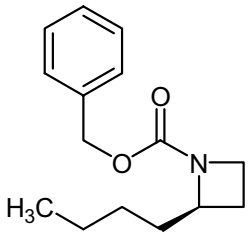
δ = 0.01 (s, 6 H, Si($C\underline{H}_3$)$_2$), 0.87 (s, 9 H, C($C\underline{H}_3$)$_3$), 1.02 – 1.16 (kB, 2 H, $SiOCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.24 – 1.46 (kB, 5 H, $SiOCH_2C\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2CHN$, $NCHCH\underline{H}CH_2O$), 1.71 – 1.79 (d/d/t, 1 H, *J* = 4.12/4.67/5.49 Hz, $NCHC\underline{H}HCH_2O$), 2.29 (br. s, 1 H, O<u>H</u>), 2.43 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.36 – 3.48 (kB, 3 H, $SiOC\underline{H}_2CH_2CH_2CH_2C\underline{H}N$), 3.59 – 3.67 (d/t, 1 H, *J* = 11.26/4.67 Hz, $NCHCH_2CH\underline{H}OH$), 3.81 – 3.91 (t/d, 1 H, *J* = 3.58/10.58 Hz, $NCHCH_2CH\underline{H}OH$), 4.76 (br. s, 1 H, N<u>H</u>), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.24 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}_{aromat.}$), 7.78 (d/d, 2 H, *J* = 8.51/1.92 Hz, $SC_{aromat.\ q}C\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = –5.27 (Si($\underline{C}H_3$)$_2$), 18.35 ($\underline{C}$(CH_3)$_3$), 21.52 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 25.32/25.48 ($OCH_2CH_2\underline{C}H_2\underline{C}H_2$), 25.96 (C($\underline{C}H_3$)$_3$), 32.58 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 35.64 ($CH_2\underline{C}H_2CHN$), 37.31 ($\underline{C}H_2CH_2OH$), 51.49

($CH_2\underline{C}HN$), 58.83 ($CH_2\underline{C}H_2OH$), 62.94 ($SiO\underline{C}H_2CH_2$), 127.07 ($\underline{C}_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$), 129.65 ($H_3CC_{aromat.\ q}\underline{C}_{aromat.}$), 137.96 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.40 ($\underline{C}_{aromat.\ q}S$) ppm.

Darstellung von (*R*)-(+)-Benzyl-2-butylazetidin-1-carboxylat [(*R*)-110a]



In einem Schlenkkolben werden 0.22 g (0.82 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Cbz-geschützte Aminoalkohol (*R*)-**135c** unter Argon in abs. DCM (15 mL/mmol) gelöst und mit trocknem Triethylamin 0.17 g (1.64 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren gibt man 0.11 g (0.98 mmol, 1.2 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) hinzu und anschließend 10 min. weiter gerührt. Man filtriert die Reaktionsmischung über 1 cm dicke Kieselgelschichte und wäscht mit Diethylether. Das gesammelte Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt löst man in abs. THF (15 mL/mmol) und gibt 0.10 g (60% in Parafin, 2.46 mmol, 3.0 Äq.) Natriumhydrid hinzu. Die Reaktionsmischung wird unter Argon eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl, welches bei längere Aufbewahren im Kühlschrank wachsartig wird.

Ausbeute:	92 mg (0.37 mmol)	(45% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	247.33 g/mol	
Schmelzpunkt:	> 4 °C	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 11.61$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.49$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = +2.25$	(c = 1.0; $CHCl_3$)

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

δ = 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.01 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$), 1.30 – 1.57 (kB, 7 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$, $NCHC\underline{H}H$), 1.83 – 1.90 (q/d, 1 H, *J* = 4.12/13.73 Hz, $NCHC\underline{H}H$), 3.31 – 3.38 (kB, 1 H, $NC\underline{H}CH_2$), 4.16 (t/d, 1 H, *J* = 10.44/3.3 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 4.26 (d/t, 1 H, *J* = 10.71/4.39 Hz, $NC\underline{H}HCH_2$), 5.10 (q, 2 H, *J* = 10.80 Hz, $PhC\underline{H}_2O$), 7.24 – 7.40 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 14.10 ($\underline{C}H_3CH_2$), 22.75 ($CH_3\underline{C}H_2$), 27.51 ($NCH\underline{C}H_2CH_2$), 28.08 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 37.51 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 51.47 ($N\underline{C}H$), 65.76 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 68.30 ($Ph\underline{C}H_2O$), 127.59/127.85/ 128.08 ($\underline{C}_{aromat.}$), 136.55 ($\underline{C}_{aromat.\ q}$), 151.17 ($\underline{C}OO$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 247 (M^+, 34), 190 ($M^+ - C_4H_9$, 7), 156 ($M^+ - C_7H_7$, 11), 146 (5), 142 (6), 107 (C_7H_7O, 10), 100 (C_7H_{16}, 7), 91 (C_7H_7, 100), 65 (C_5H_5, 10), 57 (C_4H_9, 10).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 276 ($M^+ + C_2H_5$, 5), 248 (MH^+, 89), 190 ($M^+ - C_4H_9$, 9), 156 ($M^+ - C_7H_7$, 5), 119 (C_8H_7O, 19), 91 (C_7H_7, 100).

IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3833 (vw), 3334 (vw), 3064 (m), 3033 (m), 2929 (vs), 2860 (vs), 2737 (vw), 1951 (vw), 1876 (vw), 1808 (vw), 1677 (vs), 1608 (vw), 1550 (w), 1498 (vw), 1458 (m), 1391 (m), 1317 (m), 1269 (vs), 1167 (m), 1127 (m), 1081 (w), 1011 (s), 973 (w), 922 (vw), 889 (m), 833 (vw), 735 (m), 699 (s), 614 (vw), 509 (w) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{15}H_{21}NO_2$ (247.33)

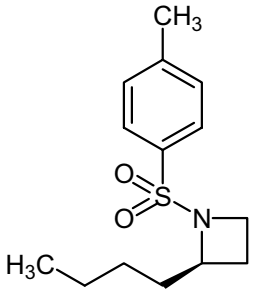
ber.	C 72.84	H 8.56	N 5.66
gef.	C 70.58	H 8.09	N 5.63

HR-MS: (m/z = $C_{15}H_{21}NO_2^+$, M^+)

ber.: 247.15723

gef.: 247.15727

Darstellung von (*R*)-(–)–2–*n*-Butyl–1–tosylazetidin [(*R*)-110d]



Nach AAV10 wird in einem Kolben das rohe *N*-tosylierte Aminoalkohol (*R*)-**135d** (2.1 mmol, 1.0 Äq.) mit 0.83 g (3.15 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und anschließend bei 0 °C mit 0.64 g (3.15 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropyl-azodicarboxylat (DIAD) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl, welches bei längere Aufbewahren im Kühlschrank wachsartig wird.

Ausbeute:	0.43 g (1.6 mmol)	(76% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	276.39 g/mol	
Schmelzpunkt:	38.0°C	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 13.70$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.17$	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -90.66$	(c = 0.99; $CHCl_3$)

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

δ = 0.90 (t, 3 H, J = 6.73 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.17 – 1.37 (kB, 4 H, $CH_3C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 1.61 – 1.75 (kB, 1 H, $CH_2CH_2C\underline{H}HCHN$), 1.82 – 2.00 (kB, 3 H, $CH_2CH_2C\underline{H}HCHN$, $NCH_2C\underline{H}H$), 2.46 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.43 – 3.55 (kB, 1 H, $NC\underline{H}H$), 3.63 – 3.72 (kB, 1 H, $NC\underline{H}H$), 3.77 – 3.89 (kB, 1 H, $NC\underline{H}$), 7.39 (d, 2 H, J = 6.87 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}$), 7.70 (d, 2 H, J = 6.87 Hz, $\underline{H}C_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 14.01 ($CH_2\underline{C}H_3$), 21.56 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.24 ($NCH_2C\underline{H}_2$), 22.53 ($CH_3\underline{C}H_2$), 26.36 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 35.78 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 47.60 ($N\underline{C}H_2$), 64.23 ($N\underline{C}H$), 128.34 ($\underline{C}C_{aromat.\ q}S$), 129.69 ($H_3CC_{aromat.\ q}\underline{C}$), 132.02 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.84 ($\underline{C}_{aromat.\ q}S$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 267 (M^+, 7), 238 ($M^+ - C_2H_5$, 15), 210 ($M^+ - C_4H_9$, 70), 184 ($C_7H_7SO_2NCH_3$, 46), 155 ($C_7H_7SO_2$, 100), 133 (5), 112 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 26), 91 (C_7H_7, 52), 65 (8).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 296 ($M^+ + C_2H_5$, 12), 268 (MH^+, 100), 210 ($M^+ - C_4H_9$, 10), 184 (29), 172 (5), 155 ($C_7H_7SO_2$, 6), 112 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 7).

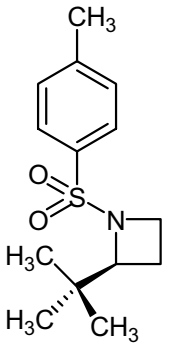
IR-Spektrum (KBr):

ν = 3934 (vw), 3905 (vw), 3827 (vw), 3780 (vw), 3752 (vw), 3670 (vw), 3416 (m), 3032 (vw), 2955 (s), 2926 (s), 2869 (s), 2341 (vw), 1937 (vw), 1773 (vw), 1702 (vw), 1597 (w), 1541 (vw), 1495 (vw), 1461 (m), 1340 (vs), 1307 (m), 1239 (vw), 1216 (vw), 1161 (vs), 1099 (vs), 1028 (m), 940 (w), 865 (vw), 821 (s), 749 (w), 712 (w), 668 (vs), 608 (vs), 551 (vs), 505 (vw), 481(vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}NO_2S$ (267.387)

ber.	C 62.89	H 7.92	N 5.24
gef.	C 62.87	H 8.32	N 4.99

Darstellung von (*R*)-(–)–2–*t*-Butyl–1–tosylazetidin [(*R*)-110e]



Nach AAV10 wird in einem Kolben das Rohprodukt *N*-tosyliertes Aminoalkohol (*R*)-**135e** (0.46 mmol, 1.0 Äq.) mit 0.18 g (0.69 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und anschließend bei 0 °C mit 0.14 g (0.69 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropyl-azodicarboxylat (DIAD) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 1:1; 1%

Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl, welches bei längere Aufbewahren im Kühlschrank wachsartig wird.

Ausbeute:	0.94 mg (0.34 mmol)	(74% der Theorie)
MW.:	276.39 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 14.45$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.46$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -65.97$	(c = 0.96; $CHCl_3$)

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

δ = 0.96 (t, 9 H, J = 1.23 Hz, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.77 – 1.99 (kB, 2 H, $NCHC\underline{H}_2$), 2.47 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.57 – 3.73 (kB, 3 H, $NC\underline{H}CH_2CH_2$, $NCHCH_2C\underline{H}_2$), 7.36 (d, 2 H, J = 7.14 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}$), 7.73 (d, 2 H, J = 8.24 Hz, $\underline{H}C_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 17.79 ($\underline{C}H_2CH_2N$), 21.59 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 25.10 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 33.63 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 47.55 ($N\underline{C}H_2$), 73.11 ($N\underline{C}H$), 128.36/129.63 ($\underline{C}_{aromat.}$), 132.87 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.65 ($O_2S\underline{C}_{aromat.\ q}$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 267 (M^+, 7), 210 (M^+ – *t*-Bu, 100), 155 (Ts, 54), 91 (Bn, 27), 65 (C_5H_5, 5).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 268 (MH^+, 100), 210 ($M^+ - C_4H_9$, 9).

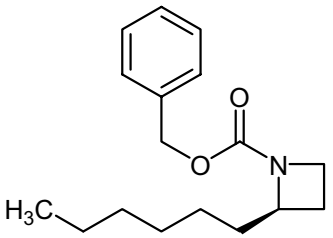
IR-Spektrum (KBr):

ν = 3971 (m), 3888 (m), 3837 (vw), 3744 (vw), 3677 (vw), 3442 (m), 3370 (m), 3099 (vw), 3054 (w), 2977 (s), 2894 (s), 2707 (vw), 2673 (vw), 2592 (vw), 2491 (vw), 2426 (vw), 2340 (vw), 2315 (vw), 2294 (vw), 2053 (vw), 1934 (vw), 1809 (m), 1771 (s), 1739 (s), 1662 (vw), 1597 (m), 1562 (vw), 1472 (s), 1366 (s), 1340 (vs), 1292 (s), 1245 (s), 1164 (vs), 1094 (vs), 1061 (s), 1027 (s), 993 (w), 952 (m), 909 (w), 820 (s), 772 (vw), 715 (s), 668(vs), 617 (s), 551 (vs), 507 (m), 462 (vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}NO_2S$ (267.39)

ber.	C 62.89	H 7.92	N 5.24
gef.	C 62.62	H 8.31	N 5.74

Darstellung von (*R*)-(+)-Benzyl-2-hexylazetidin-1-carboxylat [(*R*)-110b]



In einem Schlenkkolben wird das rohe *N*-Cbz-geschützte Aminoalkohol (*R*)-**135f** (130 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) unter Argon in abs. DCM (15 mL/mmol) gelöst und mit trocknem Triethylamin 90 mg (0.89 mmol, 2.0 Äq.) versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren gibt man 60 mg (0.53 mmol, 1.2 Äq.) Methansulfonsäurechlorid (MsCl) hinzu und anschließend 10 min. weiter gerührt. Man filtriert die Reaktionsmischung über 1 cm dicke Kieselgelschichte und wäscht mit Diethylether. Das gesammelte Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt löst man in abs. THF (15 mL/mmol) und gibt 50 mg (60% in Parafin, 1.32 mmol, 3.0 Äq.) Natriumhydrid hinzu. Die Reaktionsmischung wird unter Argon eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl, welches bei längere Aufbewahren im Kühlschrank wachsartig wird.

Ausbeute:	61 mg (0.22 mmol)	(50% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	275.39 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 13.63$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.50$	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = +14.55$	(c = 1.09; $CHCl_3$)

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

δ = 0.89 (t, 3 H, *J* = 6.73 Hz, C<u>H</u>$_3$CH$_2$), 1.23 – 1.59 (kB, 11 H, CH$_3$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$C<u>H</u>$_2$, NCHC<u>H</u>H), 1.85 – 1.92 (q/d, 1 H, *J* = 4.12/13.74 Hz, NCHC<u>H</u>H), 3.32 – 3.39 (kB, 1 H, NC<u>H</u>CH$_2$), 4.16 (t/d, 1 H, *J* = 10.44/3.29 Hz, NC<u>H</u>HCH$_2$), 4.28 (d/t, 1 H, *J* = 10.71/4.40 Hz, NC<u>H</u>HCH$_2$), 5.08 (d/d, 2 H, *J* = 12.08/8.79 Hz, PhC<u>H</u>$_2$O), 7.27 – 7.40 (kB, 5 H, <u>H</u>$_{aromat.}$) ppm.

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

δ = 14.10 (<u>C</u>H$_3$CH$_2$), 22.64 (CH$_3$<u>C</u>H$_2$), 25.84 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$CH$_2$CHN), 27.51 (NCH<u>C</u>H$_2$CH$_2$), 29.35 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$CH$_2$CHN), 31.85 (CH$_3$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 37.82 (CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$CHN), 51.49 (N<u>C</u>H), 65.79 (N<u>C</u>H$_2$CH$_2$), 68.32 (Ph<u>C</u>H$_2$O), 127.61/127.88/128.10 (<u>C</u>$_{aromat.}$), 136.53 (<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 151.17 (<u>C</u>OO) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 275 (M^+, 39), 190 (M^+ – C_6H_{13}, 8), 184 (M^+ – C_7H_7, 21), 149 (7), 146 (6), 108 (7), 107 (C_7H_7O, 8), 100 (C_7H_{16}, 9), 91 (C_7H_7, 100), 84 (C_6H_{12}, 28), 71 (7), 65 (C_5H_5, 10), 56 (C_4H_8, 7).

IR-Spektrum (kapillar):

ν = 3416 (vw), 3064 (w), 3033 (w), 2927 (vs), 2856 (s), 1950 (vw), 1746 (s), 1677 (vs), 1586 (vw), 1498 (vw), 1458 (m), 1391 (m), 1313 (m), 1268 (vs), 1164 (w), 1127 (w), 1077 (w), 1012 (w), 969 (vw), 901 (vw), 834 (vw), 789 (vw), 736 (m), 699 (s), 614 (vw), 512 (vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{17}H_{25}NO_2$ (275.39)

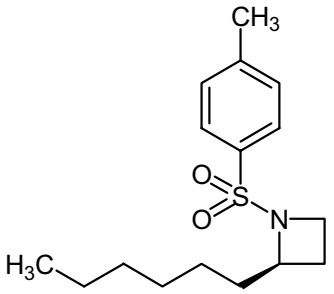
ber.	C 74.14	H 9.15	N 5.09
gef.	C 70.60	H 9.16	N 4.23

HR-MS: (m/z = $C_{17}H_{25}NO_2^+$, M^+)

ber.: 275.18853

gef.: 275.18846

Darstellung von (*R*)-(–)–2–*n*-Hexyl–1–tosylazetidin [(*R*)-110g]



Nach AAV10 wird in einem Kolben das rohe *N*-tosyliertes Aminoalkohol (*R*)-**135g** mit 0.79 g (3.0 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und anschließend bei 0°C mit 0.61 g (3.0 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropyl-azodicarboxylat (DIAD) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl, welches bei längere Aufbewahren im Kühlschrank wachsartig wird.

Ausbeute:	0.46 g (1.54 mmol)	(77% der Theorie)
MW.:	295.44 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 15.57$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.17$	(PE:DE = 4:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -79.99$	(c = 1.78; $CHCl_3$)

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

δ = 0.88 (t, 3 H, J = 6.5 Hz $C\underline{H}_3CH_2$), 1.18 – 1.30 (kB, 8 H, $CH_3(C\underline{H}_2)_4CH_2$), 1.62 – 1.73 (kB, 1 H, $NCH_2C\underline{H}H$), 1.80 – 1.93 (kB, 3 H, $NCH_2C\underline{H}H$, $CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 2.44 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.49 (m, 1 H, $NC\underline{H}H$), 3.63 – 3.71 (kB, 1 H, $NC\underline{H}H$), 3.78 – 3.89 (kB, 1 H, $NC\underline{H}$), 7.38 (d, 2 H, J = 7.97 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}$), 7.70 (d, 2 H, J = 8.24 Hz, $\underline{H}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 14.08 ($CH_2\underline{C}H_3$), 21.57 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.24 ($NCH_2C\underline{H}_2$), 22.57 ($CH_3\underline{C}H_2$), 24.16 ($CH_3CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 29.09 ($CH_3CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 31.74 ($CH_3CH_2\underline{C}H_2$), 36.07 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2$-

CHN), 47.58 (N<u>C</u>H$_2$), 64.24 (N<u>C</u>H), 128.35 (<u>C</u>$_{aromat.}$C$_{aromat.\ q}$S), 129.68 (H$_3$CC$_{aromat.\ q}$<u>C</u>), 132.11 (H$_3$C<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 143.81 (<u>C</u>$_{aromat.\ q}$S) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):
m/z (%) = 295 (M^+, <1), 238 (M^+ – C_4H_9, 8), 210 (M^+ – C_6H_{13}, 37), 184 ($C_7H_7SO_2NCH_3$,42), 155 ($C_7H_7SO_2$, 100), 140 (M^+ – $C_7H_7SO_2$, 26), 91 (C_7H_7, 55), 65 (9).

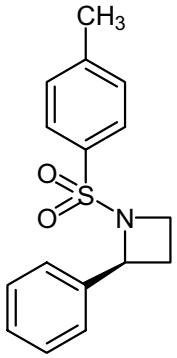
Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):
m/z (%) = 324 (M^+ + C_2H_5, 15), 296 (MH^+, 100), 184 ($C_7H_7SO_2NCH_3$, 42), 140 (M^+ – $C_7H_7SO_2$, 5).

IR-Spektrum (kapillar):
ν = 3539 (w), 3343 (w), 2928 (s), 2860 (s), 2586 (w), 2498 (w), 2254 (w), 1922 (w), 1808 (m), 1770 (m), 1598 (m), 1495 (w), 1461 (m), 1404 (w), 1380 (w), 1345 (s), 1305 (m), 1234 (w), 1161 (s), 1096 (s), 1020 (m), 990 (w), 946 (m), 914 (w), 818 (s), 770 (m), 714 (m), 670 (s), 608 (s), 553 (s), 500 (m) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{16}H_{25}N_1O_2S$ (295.438)

ber.	C 65.05	H 8.53	N 4.74
gef.	C 64.60	H 8.34	N 4.60

Darstellung von (*R*)-(–)–2–Phenyl–1–tosylazetidin [(*S*)-110i]



Nach AAV10 wird in einem Kolben das rohe *N*-tosylierte Aminoalkohol (*S*)-**135i** (0.32 g, 1.04 mmol, 1.0 Äq.) mit 0.41 g (1.56 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und

anschließend bei 0°C mit 0.32 g (1.56 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropyl-azodicarboxylat (DIAD) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als einen farblosen Feststoff.

Ausbeute:	0.22 g (0.76 mmol)	(73% der Theorie)
MW.:	287.38 g/mol	
Schmelzpunkt:	120 °C	
***ee*-Wert:**	*ee* = 90%	(^{13}C-NMR von Hydrazin)
GC:	R_t = 15.70 min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	R_f = 0.36	(PE:DE = 1:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{23} = -281.77$	(c = 1.01; $CHCl_3$)

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

δ = 2.12 – 2.36 (kB, 2 H, $NCH_2C\underline{H}_2$), 2.43 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.69 – 3.82 (kB, 2 H, $NC\underline{H}_2$), 4.87 (t, 1 H, *J* = 8.41 Hz, NC<u>H</u>), 7.27 – 7.36 (kB, 5 H, $\underline{H}_{aromat.}$), 7.40 (d, 2 H, *J* = 8.17 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}$), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.16 Hz, $\underline{H}CC_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 21.57 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 25.79 ($NCH\underline{C}H_2CH_2$), 47.26 ($N\underline{C}H_2CH_2$), 65.69 ($N\underline{C}H$), 126.29/127.96/128.42/128.46/129.65 ($\underline{C}_{aromat.}$), 132.10 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 140.56 ($NCH\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.98 ($\underline{C}_{aromat.\ q}S$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 287 (M^+, 14), 155 ($C_7H_7SO_2$, 16), 132 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 18), 118 (C_9H_{10}, 27), 104 (C_8H_8, 100), 91 (C_7H_7, 32), 77 (C_6H_5, 9), 65 (C_5H_5, 9).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 288 (MH^+, 29), 224 (5), 212 ($C_{10}H_{14}NSO_2$, 27), 196 ($M^+ - C_7H_7$, 7), 184 ($C_7H_7SO_2NCH_3$, 100), 155 ($C_7H_7SO_2$, 5), 118 (C_9H_{10}, 5), 105 (C_8H_9, 48).

IR-Spektrum (KBr):

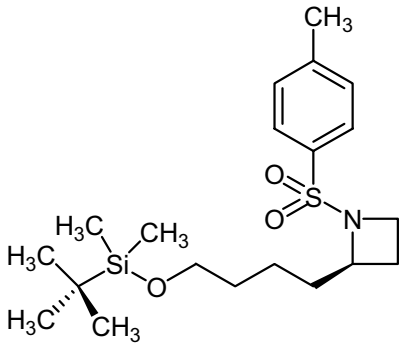
ν = 3845 (vw), 3726 (vw), 3694 (vw), 3657 (vw), 3441 (s), 3034 (m), 2966 (s), 2893 (s), 2375 (vw), 2345 (w), 1970 (vw), 1729 (w), 1590 (m), 1455 (s), 1344 (vs), 1290 (s), 1162 (vs), 1072

(s), 1003 (s), 953 (w), 918 (w), 888 (w), 826 (m), 776 (s), 736 (m), 705 (s), 668 (vs), 599 (s), 547 (vs) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{16}H_{17}NO_2S$ (287.38)

ber.	C 66.87	H 5.96	N 4.87
gef.	C 66.76	H 6.22	N 4.57

Darstellung von (*R*)-(–)–2–(4-*t*-Butyldimethylsilyloxy)-butyl–1–tosylazetidin [(*R*)-111b]



Nach AAV10 wird in einem Kolben der *N*-tosylierte Aminoalkohol (*R*)-**136b** (0.27 g, 0.64 mmol, 1.0 Äq.) mit 0.25 g (0.96 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und anschließend bei 0°C mit 0.19 g (0.96 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropyl-azodicarboxylat (DIAD) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl.

Ausbeute:	0.10 g (0.24 mmol)	(89% der Theorie über 2 Stufen)
MW.:	397.65 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 18.84$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.33$	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{24} = -69.62$	(c = 0.50; $CHCl_3$)

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

δ = 0.05 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.24 – 1.40 (kB, 2 H, $SiOCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.51 (m, 2 H, J = 7.14/6.87 Hz, $SiOCH_2C\underline{H}_2CH_2CH_2$), 1.64 – 1.74 (kB, 1 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$),

1.84 – 1.99 (kB, 3 H, CHC<u>H</u>HCH$_2$N, CH$_2$CH$_2$C<u>H$_2$</u>CHN), 2.46 (s, 3 H, <u>H$_3$</u>CC$_{aromat.\ q}$), 3.47 – 3.54 (q, 1 H, *J* = 8.51 Hz, CHCH$_2$CH<u>H</u>N), 3.60 (t, 2 H, *J* = 6.32 Hz, SiOC<u>H$_2$</u>CH$_2$), 3.64 – 3.70 (d/t, 1 H, *J* = 4.12/8.11 Hz, CHCH$_2$CH<u>H</u>N), 3.80 – 3.89 (d/q, 1 H, *J* = 4.54/8.24 Hz, NC<u>H</u>CH$_2$CH$_2$), 7.35 (d, 2 H, *J* = 7.97 Hz, H$_3$CC$_{aromat.\ q}$C<u>H</u>$_{arom}$), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.25 Hz, C<u>H</u>$_{aromat.}$C$_{aromat.\ q}$S) ppm.

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

δ = –5.26 (Si(<u>C</u>H$_3$)$_2$), 18.34 (<u>C</u>(CH$_3$)$_3$), 20.51 (SiOCH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 21.56 (H$_3$<u>C</u>C$_{aromat.\ q}$), 22.16 (SiOCH$_2$CH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$CHN), 25.94 (C(<u>C</u>H$_3$)$_3$), 32.51 (SiOCH$_2$<u>C</u>H$_2$), 35.77 (<u>C</u>H$_2$CH$_2$N), 47.48 (CH$_2$<u>C</u>H$_2$N), 62.78 (SiO<u>C</u>H$_2$CH$_2$), 64.02 (N<u>C</u>HCH$_2$), 128.18 (H<u>C</u>$_{aromat.}$C$_{aromat.\ q}$S), 129.45 (H$_3$CC$_{aromat.\ q}$<u>C</u>$_{aromat.}$H), 131.97 (H$_3$C<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 143.55 (HC$_{aromat.}$<u>C</u>$_{aromat.\ q}$S) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 382 (M^+ – CH_3, 3), 340 (M^+ – C_4H_9, 100), 242 (M^+ – $C_7H_7SO_2$, 25), 157 (12), 155 ($C_7H_7SO_2$, 6), 110 (6), 91 (C_7H_7, 10), 75 (16), 73 (5).

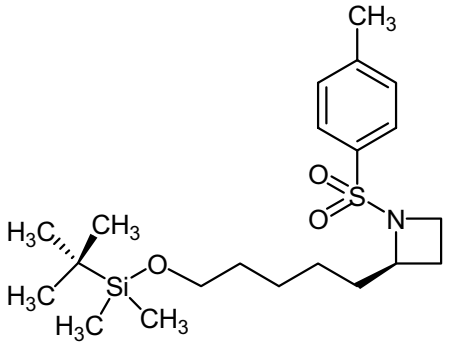
IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

ν = 3987 (vw), 3870 (vw), 3850 (vw), 3728 (vw), 3652 (vw), 3595 (vw), 3250 (vw), 2932 (vs), 2888 (vs), 2859 (vs), 2740 (vw), 2584 (vw), 1918 (vw), 1736 (vw), 1598 (w), 1468 (m), 1389 (w), 1347 (vs), 1254 (s), 1162 (vs), 1097 (vs), 1043 (w), 1005 (w), 945 (m), 838 (vs), 777 (vs), 711 (w), 668 (vs), 608 (s), 553 (s), 501 (vw) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{20}H_{35}NO_3SSi$ (397.65)

ber.	C 60.41	H 8.87	N 3.52
gef.	C 60.30	H 8.79	N 3.97

Darstellung von (*R*)-(–)–2–(5-*t*-Butyldimethylsilyloxy)-pentyl–1–tosylazetidin [(*R*)-111c]



Nach AAV10 wird in einem Kolben das *N*-tosylierte Aminoalkohol (*R*)-**136c** (72 mg, 0.17 mmol, 1.0 Äq.) mit 66 mg (0.26 mmol, 1.5 Äq.) Triphenylphosphin (PPh_3) versetzt und anschließend bei 0°C mit 51 mg (0.26 mmol, 1.5 Äq.) Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) umgesetzt. Nach Aufarbeiten und säulenchromatographischer Reinigung (PE:DE = 4:1; 1% Triethylamin) erhält man das Produkt als ein farbloses Öl.

Ausbeute:	59 mg (0.14 mmol)	(84% der Theorie)
MW.:	411.67 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 19.09$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.33$	(PE:DE = 2:1)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{25} = -51.48$	(c = 0.98; $CHCl_3$)

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

δ = 0.05 (s, 6 H, $Si(C\underline{H}_3)_2$), 0.90 (s, 9 H, $C(C\underline{H}_3)_3$), 1.20 – 1.40 (kB, 4 H, $OCH_2CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2$), 1.51 – 1.59 (kB, 2 H, $SiOCH_2C\underline{H}_2CH_2CH_2$), 1.64 – 1.75 (kB, 1 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$), 1.85 – 1.97 (kB, 3 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$, $CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 2.47 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.53 (q, 1 H, J = 8.61 Hz, $CHCH_2CH\underline{H}N$), 3.60 (t, 2 H, J = 6.46 Hz, $SiOC\underline{H}_2CH_2$), 3.64 – 3.72 (d/t, 1 H, J = 4.67/7.69 Hz, $CHCH_2CH\underline{H}N$), 3.80 – 3.89 (d/q, 1 H, J = 4.39/8.24 Hz, $NC\underline{H}CH_2CH_2$), 7.36 (d, 2 H, J = 7.97 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}_{aromat.}$), 7.71 (d, 2 H, J = 8.24 Hz, $\underline{H}C_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = –5.26 ($Si(\underline{C}H_3)_2$), 18.38 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 21.60 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.23 ($CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 24.10 ($CH_2\underline{C}H_2CH_2CHN$), 25.73 ($SiOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 25.98 ($C(\underline{C}H_3)_3$), 32.76 ($SiOCH_2\underline{C}H_2$), 36.08 ($\underline{C}H_2CH_2N$), 47.54 ($CH_2\underline{C}H_2N$), 63.10 ($SiO\underline{C}H_2CH_2$), 64.14 ($N\underline{C}HCH_2$), 128.38 ($\underline{C}_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$), 129.65 ($H_3CC_{aromat.\ q}\underline{C}_{aromat.}H$), 132.11 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.77 ($HC_{aromat.}\underline{C}_{aromat.\ q}S$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 396 ($M^+ - CH_3$, 3), 354 ($M^+ - C_4H_9$, 100), 318 (36), 256 ($M^+ - C_7H_7SO_2$, 9), 242 (14), 220 (8), 212 (52), 184 (5), 171 (8), 155 ($C_7H_7SO_2$, 15), 117 (5), 101 (5), 91 (C_7H_7, 83), 75 (19), 73 (5).

IR-Spektrum (kapillar in $CHCl_3$):

ν = 3987 (vw), 3870 (vw), 3850 (vw), 3728 (vw), 3652 (vw), 3595 (vw), 3250 (vw), 2932 (vs), 2888 (vs), 2859 (vs), 2740 (vw), 2584 (vw), 1918 (vw), 1736 (vw), 1598 (w), 1468 (m), 1389 (w), 1347 (vs), 1254 (s), 1162 (vs), 1097 (vs), 1043 (w), 1005 (w), 945 (m), 838 (vs), 777 (vs), 711 (w), 668 (vs), 608 (s), 553 (s), 501 (vw) cm^{-1}.

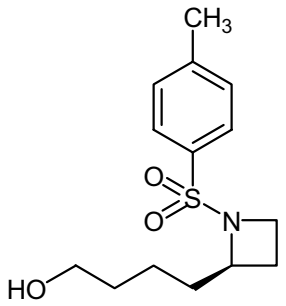
HR-MS: ($m/z = C_{20}H_{34}NO_3SSi^+$, $M^+ - CH_3$)

ber.: 396.20287

gef.: 396.20287

4.4.4 Zur Synthese von 1-Azabicyclo[m,2,0]alkanen

Darstellung von (*R*)–2–(4-Hydroxybutyl)–1–tosylazetidin [(*R*)-139a]



Nach AAV11 werden in einem Schlenkkolben 94 mg (0.24 mmol, 1.0 Äq.) Silylether (*R*)-**111b** in 1.7 mL (7 mL/mmol) absoluten THF vorgelegt und mit 1.2 mL (1.2 mmol, 5.0 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF) umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatografisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	59 mg (0.21 mmol)	(87% der Theorie)
MW.:	283.39 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 15.83$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.12$	(PE:DE = 1:4)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{30} = -42.07$	(c = 0.30; $CHCl_3$)

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

δ = 1.33 – 1.50 (kB, 2 H, $OCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.59 (q, 2 H, J = 6.87 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2CH_2CH_2$), 1.67 – 1.79 (kB, 1 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$), 1.85 – 1.98 (kB, 3 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$, $CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 2.47 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.47 – 3.56 (q, 1 H, J = 8.52 Hz, $CHCH_2CH\underline{H}N$), 3.66 (t, 2 H, J = 6.32 Hz, $HOC\underline{H}_2CH_2$), 3.67 – 3.73 (kB, 1 H, $CHCH_2CH\underline{H}N$), 3.82 – 3.92 (d/q, 1 H, J = 4.67/8.24 Hz, $NC\underline{H}CH_2CH_2$), 7.40 (d, 2 H, J = 7.97 Hz, $H_3CC_{aromat.\ q}C\underline{H}_{arom}$), 7.71 (d, 2 H, J = 8.24 Hz, $C\underline{H}_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 20.49 ($HOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 21.60 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.07 ($OCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 32.39 ($HOCH_2\underline{C}H_2$), 35.71 ($\underline{C}H_2CH_2N$), 47.59 ($CH_2\underline{C}H_2N$), 62.63 ($HO\underline{C}H_2CH_2$), 63.97 ($N\underline{C}HCH_2$), 128.37 ($H\underline{C}_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$), 129.70 ($H_3CC_{aromat.\ q}\underline{C}_{aromat.}H$), 131.97 ($H_3C\underline{C}_{aromat.\ q}$), 143.87 ($HC_{aromat.}\underline{C}_{aromat.\ q}S$) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 210 ($M^+ - C_4H_9O$, 56), 184 ($MH^+ - C_6H_{12}O$, 20), 155 (Ts, 100), 128 (M^+ – Ts, 65), 111/110 (7/7), 96 (10), 91 (47), 65 (5).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Isobutan):

m/z (%) = 285 (MH^+ + 1, 17), 284 (MH^+, 100).

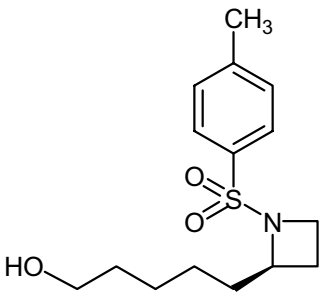
IR-Spektrum (KBr):

ν = 3951 (vw), 3858 (w), 3809 (vw), 3764 (w), 3713 (w), 3526 (vs), 3093 (vw), 2936 (vs), 2874 (s), 2795 (vw), 2752 (vw), 2691 (vw), 2647 (vw), 2466 (vw), 2419 (vw), 2380 (vw), 2370 (vw), 2331 (w), 2319 (vw), 2287 (vw), 2134 (vw), 2033 (vw), 1961 (vw), 1601 (m), 1461 (m), 1336 (vs), 1159 (vs), 1092 (vs), 930 (m), 820 (s), 719 (w), 669 (vs), 609 (s), 551 (s) cm^{-1}.

Elementaranalyse: $C_{14}H_{21}NO_3S$ (283.386)

ber.	C 59.34	H 7.47	N 4.94
gef.	C 59.08	H 7.18	N 4.90

Darstellung von (*R*)–2–(5-Hydroxypentyl)–1–tosylazetidin [(*R*)-139b]



Nach AAV11 werden in einem Schlenkkolben 12 mg (0.03 mmol, 1.0 Äq.) Silylether (*R*)-**111c** in 0.2 mL (7 mL/mmol) absoluten THF vorgelegt und mit 0.2 mL (0.2 mmol, 6.6 Äq.) Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF) umgesetzt. Nach vollständigem Umsatz (nach 20 Stunden) wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt säulenchromatografisch gereinigt (PE:DE = 1:1; 1% Triethylamin). Man erhält das Produkt als farbloses Öl.

Ausbeute:	8 mg (0.03 mmol)	(86% der Theorie)
MW.:	297.41 g/mol	
***ee*-Wert:**	$ee \geq 96$ %	(GC von Hydrazin)
GC:	$R_t = 16.80$ min.	(CP-Sil-8; 100-10-300)
DC:	$R_f = 0.14$	(PE:DE = 1:4)
Drehwert:	$[\alpha]_D^{26.7} = -35.24$	(c = 0.40; $CHCl_3$)

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

δ = 1.31 – 1.42 (kB, 4 H, $OCH_2CH_2C\underline{H}_2C\underline{H}_2CH_2CHN$), 1.59 (q, 2 H, J = 6.87 Hz, $OCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 1.65 – 1.77 (kB, 1 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$), 1.83 – 1.98 (kB, 3 H, $CHC\underline{H}HCH_2N$, $CH_2CH_2C\underline{H}_2CHN$), 2.47 (s, 3 H, $\underline{H}_3CC_{aromat.\ q}$), 3.45 – 3.56 (kB, 1 H, J = 8.52 Hz, $CHCH_2CH\underline{H}N$), 3.66 (t, 2 H, J = 6.32 Hz, $HOC\underline{H}_2CH_2$), 3.63 – 3.73 (kB, 1 H, $CHCH_2CH\underline{H}N$), 3.82 – 3.92 (d/q, 1 H, J = 4.67/8.24 Hz, $NC\underline{H}CH_2CH_2$), 7.39 (d, 2 H, J = 5.51 Hz, $H_3CC_{aromat..q}C\underline{H}_{arom}$), 7.71 (d, 2 H, J = 7.96 Hz, $C\underline{H}_{aromat.}C_{aromat.\ q}S$) ppm.

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

δ = 21.61 ($H_3\underline{C}C_{aromat.\ q}$), 22.16 ($CH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2CHN$), 24.00($HOCH_2CH_2CH_2\underline{C}H_2$), 25.53 ($HOCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 32.61 ($HOCH_2\underline{C}H_2$), 36.02 ($\underline{C}H_2CH_2N$), 47.57 ($CH_2\underline{C}H_2N$), 62.76

(HO<u>C</u>$H_2$$CH_2$), 64.01 (N<u>C</u>H$CH_2$), 128.37 (H<u>C</u>$_{aromat.}$$C_{aromat.\ q}$S), 129.70 ($H_3CC_{aromat.\ q}$<u>C</u>$_{aromat.}$H), 131.97 ($H_3$C<u>C</u>$_{aromat.\ q}$), 143.87 (HC$_{aromat.}$<u>C</u>$_{aromat.\ q}$S) ppm.

Massenspektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 298 (MH^+, 1), 279 ($M^+ - H_2O$, 1), 210 ($M^+ - C_5H_{11}O$, 42), 184 ($C_8H_{10}NO_2S$, 38), 155 (Ts, 100), 142 (M^+ – Ts, 73), 91 (C_7H_7, 85), 65 (C_5H_5, 17).

Massenspektrum (CI, 100 eV, Methan):

m/z (%) = 298 (MH^+ + 1, 100), 280 (M^+ – OH, 34), 184 ($C_8H_{10}NO_2S$, 54).

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

ν = 3939 (vw), 3905 (vw), 3866 (vw), 3813 (vw), 3788 (vw), 3735 (vw), 3678 (vw), 3543 (w), 3380 (vw), 3189 (vw), 3137 (vw), 2927 (vs), 2856 (vs), 2740 (vw), 2646 (vw), 2574 (vw), 2398 (vw), 2252 (vw), 1919 (vw), 1738 (m), 1667 (vw), 1598 (w), 1494 (vw), 1462 (m), 1381 (vw), 1341 (s), 1235 (w), 1161 (vs), 1094 (s), 1052 (m), 946 (w), 911 (vw), 817 (m), 757 (vs), 669 (vs), 608 (s), 553 (s) cm^{-1}.

HR-MS: (m/z = $C_{10}H_{12}NO_2S^+$, $M^+ - C_5H_{11}O$)

ber.: 210.05887

gef.: 210.05885

5. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut
Äq.	Äquivalent(e) (equivalence(s))
Boc	*t*-Butyloxycarbonyl
br.	breit
BuLi	Butyllithium
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DE	Diethylether
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
fl.	flüssig
h	Stunde
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie, -spektrum
kB	komplexer Bereich
LAH	Lithiumaluminiumhydrid ($LiAlH_4$)
LDA	Lithiumdi*iso*propylamin
LG	Abgangsgruppe
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
*m*CPBA	*m*-Chlorperoxybenzoesäure(*m*-Chlorobenzoic acid)
MHz	Mega-Hertz
min.	Minute
MocCl	Chlorameisensäuremethylester
MS	Massenspektroskopie, -spektrum
MW	Molekulargewicht
Mts	Mesitylensulfonyl (2,4,6-Trimethylbenzensulfonyl)
NMR	nuclear magnetic resonance

PE	Pentan
PG	Schutzgruppe
ppm	parts per million
RAMP	(*R*)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin
Red-Al	Natrium-aluminum-bis(2-methoxyethoxy)hydride
R_f	Retentionsfaktor (DC)
R_f	ratio of fronts
RT	Raumtemperatur
R_t	ratio of time
SAMP	(*S*)-1-Amino-2-methoxymethyl-pyrrolidin
TBAF	Tetra-*n*-butylammoniumfluorid
TBS	*t*-Butyldimethylsilyl
TBSO	*t*-Butyldimethylsilyloxy
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
UV	Ultraviolett

6. Literaturverzeichnis

[1] E. Fischer, *Chem. Ber*. **1890**, *23*, 2611.

[2] W. Marckwald, *Chem. Ber*. **1904**, *37*, 349 und 1368.

[3] D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chemie in unserer Zeit* **1985**, *19*, 177.

[4] J. Knabe, H.-D. Höltje, *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, 12. Auflage, (Hrsg.: H. Auterhoff), Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **1991**, 453.

[5] J. D. Morrison, H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, **1972**.

[6] G. Procter, *Asymmetric Synthesis*, University Press, Oxford, **1996**.

[7] L. N. Mander, *Stereoselektive Synthese*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

[8] (a) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. (b) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (c) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.

[9] (a) D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber*. **1979**, *112*, 2933. (b) D. Enders, in *Asymmetric Synthesis* Vol. 3B, Hrsg.: J. D. Morrison, Academic Press, Orlando, **1984**, 275. (c) D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Organic Synthesis* **1987**, *65*, 173. (d) D. Enders, M. Klatt, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 1, Hrsg.: L.A. Raquette, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 178.

[10] (a) D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J*. **2000**, *6*, 1302. (b) D. Enders, A. Ridder, *Synlett* **2000**, 1848. (c) D. Enders, J. Tiebes, N. De Kimpe, M. Keppens, C. Stevens, G. Smagghe, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 4881.

[11] (a) D. Enders, H. Scherer, J. Runsink, *Chem. Ber*. **1993**, *126*, 1926. (b) D. Enders, K. Papadopoulos, E. Herdtweck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1821. (c) D. Enders, A. Kaiser, *Synthesis* **1996**, 209.

[12] (a) D. Enders, H. Dyker, G. Raabe, *Angew. Chem*. **1993**, *105*, 420; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1993**, *32*, 421. (b) D. Enders, D. L. Whitehouse, J. Runsink, *Chem. Eur. J*. **1995**, *1*, 382.

[13] (a) D. Enders, B. B. Lohray, *Angew. Chem*. **1987**, *99*, 359; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1987**, *26*, 351. (b) D. Enders, B. B. Lohray, F. Burkamp, V. Bhushan, R. Hett, *Liebigs Ann*. **1996**, 189.

[14] T. Schäfer, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1988**.

[15] D. Enders, V. Bhushan, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 2437.

[16] (a) D. Enders, T. Berg, G. Raabe, J. Runsink*, Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 118. (b) D. Enders, T. Berg, *Synlett* **1996**, 796. (c) D. Enders, T. Berg, G. Raabe, J. Runsink, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 345.

[17] C. F. Janeck, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2000**.

[18] D. Enders, R. Lochtmann, M. Meiers, S. F. Müller, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 1182.

[19] (a) C. Nübling, *Dissertation*, RWTH Aachen, **1987**. (b) S. E. Denmark, O. Nicaise, J. P. Edwards, *J. Org. Chem*. **1990**, *55*, 6219.

[20] M. Hesse, *Alkaloide – Fluch oder Segen der Natur*, Wiley-VCH Weinheim, **2000**.

[21] (a) J. B. Daly, *J. Med. Chem*. **2004**, *21*, 625. (b) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2005**, *22(5)*, 603. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21(5)*, 625. *Nat. Prod. Rep.*, **2003**, *20*, 458.

[22] (a) P. C. Tyler, B. G. Winchester, in *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors. Nojirimycin and Beyond,* A. E. Stütz, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**, 125. (b) E. S. H. El Ashry, N. Rashed, A. H. S. Shobier, *Pharmazie* **2000**, *55*, 331. (c) N. Asano, *Glycobiology* **2003**, *13*, 93R.

[23] K. Whitby, T. C. Pierson, B. Geiss, K. Lane, M. Engle, Y. Zhou, R. W. Doms, M. S. Diamond, *Journal of Virology* **2005**, *79(14)*, 8698.

[24] F. J. Ritter, I. E. M. Rotgan, E. Talman, P. E. J. Verwiel, F. Stein, *Experientia* **1973**, *29*, 530

[25] Übersichtsartikel siehe: (a) N. H. Cromwell, B. Phillips, *Chem. Rev*. **1979**, *79*, 331. (b) J. A. Moore, R. S. Ayers, In *Small Ring Heterocycles*; A. Hassner, Ed.; Wiley; New York, **1983**, *part 2*, 1. (c) D. E. Davies, R. C. Storr In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, W. Lwowski, Ed.; Pergamon; Oxford, **1984**, *Vol 7*, 237. (d) 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**, *Vol 1B,* 507. (e) J. Parrick, L. K. Mehta, *Progress in*

Heterocyclic Chem. **1998**, *10*, 70. (f) F. Couty, G. Evano, D. Prim, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2004**, *1(2)*, 133.

[26] S. Gabriel, J. Weiner, *Chem. Ber*. **1888**, *21*, 2669.

[27] W. R. Vaughan, R. S. Klonowski, R. S. McElhinney, B. B. Millward, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 138.

[28] (a) E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani, *Liebigs Ann.* **1959**, *626*, 14. (b) E. Testa, L. Fontanella, G. F. Cristiani, T. Mariani, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2370.

[29] A. Ladenburg, J. Sieber, *Chem. Ber*. **1890**, *23*, 2727.

[30] W. Marckwald, A. F. van Droste-Huelschoff, *Chem. Ber*. **1898**, *31*, 3264.

[31] (a) E. Testa, A. Wittigens, G. Maffii, In *Research Progress in Organic, Biological and Medicinal Chemistry*, U. Gallo, L. Santamaria, Eds.; North-Holland Publishing Co.; Amsterdam, **1964**, *Vol 1*, 477. (b) T. Okutani, T. Kaneko, K. Masuda, *Chem. Pharm. Bull*. **1974**, *22*, 1490. (c) J. Kobayashi, J. Cheng, M. Ishibashi, M. P. Wälchi, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1135. (d) J. Frigola, A. Torrens, J. A. Castrillo, J. Mas, D. Vañó, J. M. Berrocal, C. Calvet, L. Salgado, J. Redondo, S. García-Granda, E. Valentí, J. R. Quintana, *J. Med. Chem*. **1994**, *37*, 4195.

[32] (a) J. W. Daly, H. M. Garaffo, T. Spande, M. W. Decker, J. P. Sullivan, M. Williams, *Nat. Prod. Rep*. **2000**, *17*, 131. (b) M. W. Halladay, M. W. Decker, *Advances in Medicinal Chemistry* **2000**, *5*, 85.

[33] J. Kobayashi, J. Cheng, M. Ishibashi, M. R. Wälchli, S. Yamamura, Y. Ohizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1135.

[34] J. Kobayashi, M. Tsuda, J. Cheng, M. Ishibashi, H. Takikawa, K. Mori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6775.

[35] (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.

[36] M. Kitajima, N. Kogure, K. Yamaguchi, H. Takayama, N. Aimi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2075.

[37] D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann.* **1996**, 971.

[38] L. Fowden, *Nature* **1955**, *176*, 347.

[39] (a) F. Matsuura, Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 265. (b) T. Shioiri, F. Matsuura, Y. Hamada, *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2151.

[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] (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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] 16. Februar 2006 : (UPM) Ximelagatran/Melagatran ist ein Thrombinhemmer, der vor rund einem Jahr für die Thromboembolie-Prophylaxe bei orthopädischen Operationen eingeführt worden ist. Die Herstellerfirma hat nun mitgeteilt, dass Ximelagatran/Melagatran zurückgezogen wird. Als Auslöser dieses Entscheids wird der Fall einer schweren Leberschädigung genannt, der während einer klinischen Studie beobachtet worden ist. Das hepatotoxische Potential von Ximelagatran/ Melagatran war allerdings bereits bei der Einführung bekannt und ein wichtiger Grund dafür, dass das Mittel in der Schweiz nur für eine Kurzzeitbehandlung und zum Beispiel in den USA gar nicht zugelassen wurde.

[46] (a) http://www.astrazeneca.com/productbrowse/1_96.aspx. (b) Deutsches Ärzteblatt *103*, Ausgabe 8 vom 24.02.2006, A-495.

[47] A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, V. Kaiwar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 859.

[48] M. Shi, J.-K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1673.

[49] W. A. J. Starmans, R. W. A. Walgers, L. Thijs, R. de Gelder, J. M. M. Smits, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4991.

[50] W. A. J. Starmans, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 629.

[51] 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.

[52] A. Di Martino, C. Galli, P. Gargano, L. Mandolini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1985**, 1345.

[53] (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.

[54] (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.

[55] P. O´Brien, D. W. Phillips, T. D. Towers, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43(41)*, 7333.

[56] (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.

[57] (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) 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. (d) M. W. Holladay, M. W. Decker, in *Advances in Medicinal Chemistry* **2000**, *5*, 85.

[58] M. Yamashita, I. Ojima, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6339.

[59] C. Agami, F. Couty, G. Evano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 297.

[60] F. Couty, G. Evano, M. Vargas-Sanchez, G. Bouzas, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9028.

[61] P. Wessig, J. Schwartz, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1803.

[62] (a) J. Hoshino, J. Hiraoka, Y. Hata, S. Sawada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Perkin 1* **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.

[63] J. Barluenga, B. Baragaña, J. M. Concellón, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1815.

[64] P. G. Reddy, S. Baskaran, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3093.

[65] (a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573. (b) D. Enders, C. Thiebes, *Synlett* **2000**, 1745.

[66] (a) K. Löffler, P. Plöcker, *Chem. Ber*. **1907**, *40*, 1310. (b) K. Löffler, A. Grosse, *Chem. Ber*. **1907**, *40*, 1325. (c) K. Löffler, A. Grosse, *Chem. Ber*. **1907**, *40*, 1336. (d) K. Löffler, *Chem. Ber*. **1909**, *42*, 948. (e) K. Löffler, Remmler, Hans., *Chem. Ber*. **1910**, *43*, 2048.

[67] E. R. Lavagnino, R. R. Chauvette, W. N. Cannon, E. C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2609.

[68] (a) J. H. Kirchhoff, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2001**. (b) D. Enders, J. H. Kirchhoff, *Synthesis* **2000**, 2099.

[69] X. R. Qin, Q. Li, Y. Y. Xie, *Chinese Chemical Letters* **2001** *12(9)*, 767.

[70] (a) W. H. Perkin, B. F. Duppa, *Justus Liebigs Ann. Chem*. **1859**, *112*, 125. (b) H. Finkelstein, *Chem. Ber.* **1910**, *42*, 1528. (c) A. Roedig, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* **1960**, *Bd. 5/4*, 595. (d) J. A. Miller, M. J. Nunn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 416.

[71] (a) A. P. Kozikowski, P. D. Stein, *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 2301. (b) L. E. Overman, K. L. Bell, F. Ito, *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 4192.

[72] (a) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165. (b) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (c) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (d) A. J. Mancuso, D. S. Brownfain, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148.

[73] Norbert Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1996**.

[74] K. Harada, *The Chemistry of the Carbon Nitrogen Double Bond*, Wiley-Interscience, Chichester **1969**, 567.

[75] (a) M. Klatt, *Dissertation*, RWTH Aachen **1994**. (b) T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3904, (c) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26, 4763. (d) R. A. Volkmann, in *Comprehensive Org. Synth*. *Vol. 1*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Amsterdam, **1991**, Kap. 1.8. (e) S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Piotrowski, *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 2224.

[76] D. Enders, R. Lochtmann, M. Meiers, S. F. Müller, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 1182.

[77] (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. (i) A. Cordova, *Acc. Chem Res.* **2004**, *37*, 102, und dort zitierte Literatur.

[78] (a) D. Enders, J. Gries, Z.-S. Kim, *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 4471. (b) J. Gries, *Dissertation*, RWTH Aachen, **2005**.

[79] J. Schankat, *Dissertation*, RWTH Aachen **1994**.

[80] M. E. Meiers, *Dissertation*, RWTH Aachen **1997**.

[81] D. Enders, L. Wortmann, R. Peters, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 157.

[82] (a) D. Enders, R. Lochtmann, M. Meiers, S. Müller, R. Lazny, *Synlett* **1998**, 1182. (b) 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.

[83] (a) D. Enders, R. Funk, M. Klatt, G. Raabe, E. R. Hovestreydt, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 418; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 418. (b) D. Enders, M. Klatt, R. Funk, *Synlett* **1993**, 226.

[84] N. Yamazaki, H. Suzuki, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6161.

[85] (a) F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000** (1), 75. (b) T. Siu, W. Li, A. K. Yudin, *J. Comb. Chem.* **2001,** *3,* 554. (c) J. H. Wynne, S. E. Price, J. R. Rorer, W. M. Stalick, *Synthetic Communications* **2003**, *33*(2), 341.

[86] N. S. Wilson, B. A. Keay, *J. Org. Chem*. **1996,** 61, 2918.

[87] (a) V. Stoilova, L. S. Trifonov, A. S. Orahovats, *Synthesis* **1979**, 105. (b) P. G. Sammes, S. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 2415. (c) A. K. Bose, C. Mathur, D. R. Wagle, R. Naqvi, M. S. Manhas, Z. Urbanczyk-Lipkowska, *Heterocycles* **1994**, *39(2)*, 491. (d) J. Barluenga, F. Fernández-Marí, A. L. Viado, E. Aguilar, B. Olano *J. Org. Chem*. **1996**, *61(16)*, 5659

[88] B. A. B. Prasad, A. Bisai, V. K. Singh, *Organic Letters* **2004**, *6(26)*, 4829.

[89] Mündliche Mitteilung von Prof. Dr. G. Raabe, Institut für Organische Chemie, RWTH Aachen.

[90] P. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, **1999**.

[91] Die Zeichnung wurde unter Verwendung von Software Chem3D der CambridgeSoft Corporation dargestellt.

[92] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *synthesis* **1996** (9) 1031 und die dort zitierte Literaturen.

[93] (a) S. Handa, M. S. Kachala, S. R. Lowe, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 253. (b) V. Kumar, N. G. Ramesh, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1877.

[94] (a) S. Fustero, D. Jiménez, J. F. Sanz-Cervera, M. Sánchez-Roselló, E. Esteban, A. Simón-Fuentes, *Org. Lett*. **2005**, 7(16), 3433. (b) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem*. **2005**, ***3***, 84.

[95] (a) 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. (b) M. W. Holladay, J. T. Wasicak, N.-H. Lin, Y. He, K. B. Ryther, A. W. Bannon, M. J. Buckley, D. J. B. Kim, M. W. Decker, D. J. Anderson, J. E. Campbell, T. A. Kuntzweiler, D. L. Donnelly-Roberts, M. Piattoni-Kaplan, C. A. Briggs, M. Williams, S. P. Arneric, *J. Med. Chem*. **1998**, *41(4)*, 407. (c) C. Yoakim, I. Guse, J. A. O'Meara, B. Thavonekham, *Synlett* **2003**, (4), 473.

[96] X. R. Qin, Q. Li, Y. Y. Xie, *Chinese Chemical Letters* **2001**, 12(9), 767.

[97] (a) C. Thiebes, *Dissertation*, RWTH Aachen **2000**. (b) J. A. Marshall, *J. Org. Chem*. **1987**, *52(7)*, 1236. (c) M. Klatt, *Dissertation*, RWTH Aachen **1994**. (d) A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem*. **1991**, *34(8)*, 2420.

[98] U. Reinhold *Dissertation*, RWTH Aachen **1995**.

[99] McDougal et al. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 3388.

[100] L. Borjesson, I. Csoregh, C. J. Welch, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2991.

[101] J. C. Heslin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, (6), 1417.

[102] D. Grobelny, P. Maślak, S. Witek, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20(28)*, 2639.

[103] K. C. Nicolaou, D. P. Papahatjis, D. A. Claremon, R. L. Magolda, R. E. Dolle, *J. Org. Chem.* **1985**, 50(9), 1440.

[104] J.-E. Nyström, T. D. Mccanna, P. Helquist, R. Amouroux, *Synthesis* **1988**, 56.

[105] E. A. Mash, S. B. Hemperly, K. A. Nelson, P. C. Heidt, S. Van Deusen, *J. Org. Chem.* **1990**, 55(7), 2045.

[106] W. P. Utermohlen, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1505.

[107] M. C. Pirrung, *J. Org. Chem*. **1987**, 52(16), 3603.

[108] L. E. Overman, K. L. Bell, F. Ito, *J. Am. Chem. Soc*. **1984**, *106*, 4192.

[109] (a) R. J. Vijn, H. Hiemstra, J. J. Kok, M. Knotter, W. N. Speckamp, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5019. (b) A. Jenmalm, B. Wie, Y.-L. Li, K. Luthman, I. Csoeregh, U. Hacksell, *J. Org.Chem.* **1994**, *59*, 1139.

[110] (a) D. Enders, C. Thiebes, *J. Indian Chem. Soc*. **1999**, *76(11-12)*, 561. (b) C. Thiebes, *Dissertation*, RWTH Aachen **2000**. (c) D. Enders, J. L. Vicario, A. Job, M. Wolberg, M. Muller, *Chem. Eur. J*. **2002**, *8(18)*, 4272.

[111] J. Tiebes, *Dissertation*, RWTH Aachen **1993**.

Curriculum Vitae

Name: Zin Sig Kim
Geburtsdatum: 17.07.1966
Geburtsort: Young-Deok (Rep. of Korea)
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: koreanisch

Schule und Wehrdienst

03/1982 – 02/1985	Sung-Gwang Highschool in Daegu (Korea) mit Abschluss: Zulassungsprüfung für die Hochschulaufnahme
03/1985 – 08/1989	Chemie-Studium an Korea University in Seoul, Naturwissenschaftliche Fakultät (Bachelor of Science)
10/1989 – 01/1992	Wehrdienst (in Korea, Heer, Obergefreiter)

Studium und Ausbildung

05/1993 – 06/1993	Sprachkurs am Goethe-Institut in Bonn
09/1993 – 06/1994	Sprachkurs an der Universität zu Köln
10/1994 – 10/2002	Chemie-Studium, RWTH Aachen
04/2002 – 10/2002	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Enders Thema: Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von 2-substituierten Azetidinen
14.10.2002	Diplom-Chemiker
10/2002 – heute	Promotion am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen im Arbeitskreis von Prof. Dr. D. Enders Thema: Asymmetrische Synthese von 1,3-Aminoalkoholen und deren Anwendung zur Synthese von Azetidinen und 1-Azabicyclen

Auszeichnungen

06/1998 – 12/1998	Garg-Stipendium beim Deutschen Wollforschungsinstitut an der RWTH Aachen e.V.