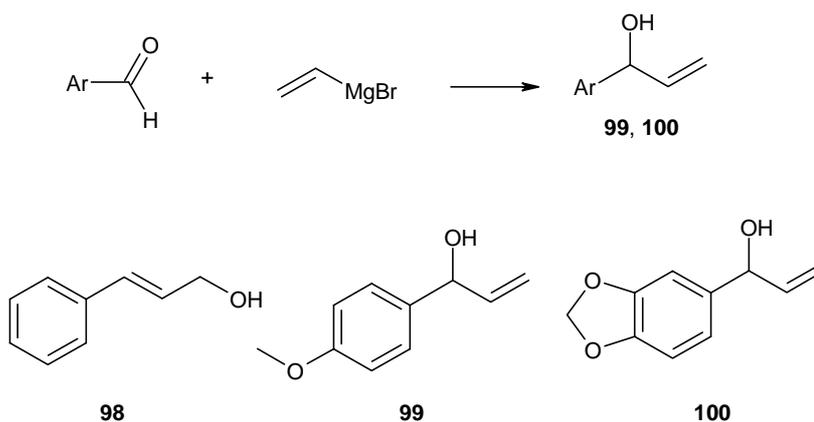


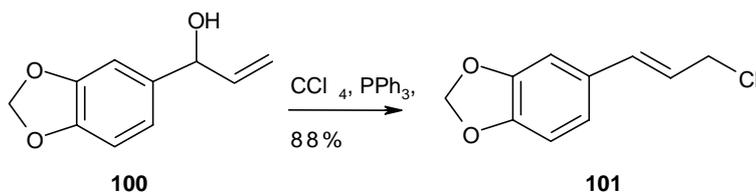
## 2. Spezieller Teil

### 2.1. Synthese der Allylamine

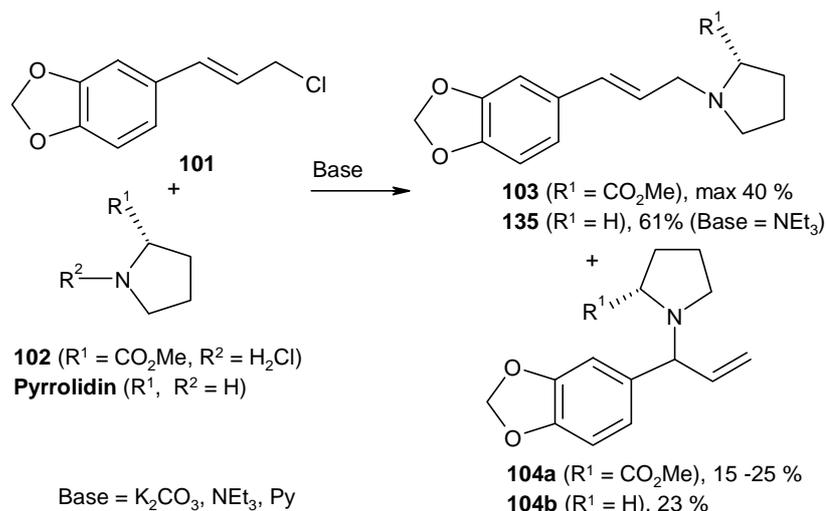
Ausgangsstoff für die Synthese der Allylamine waren die Allylalkohole **98** bis **100**. Der Zimtalkohol **98** wurde direkt verwendet, die Alkohole **99** und **100** durch Grignardreaktion aus den entsprechenden Benzaldehyden mit Vinylmagnesiumbromid hergestellt. Die Alkohole entstanden in Ausbeuten über 95 % als Racemat und wurden ohne Trennung in den weiteren Synthesen eingesetzt.



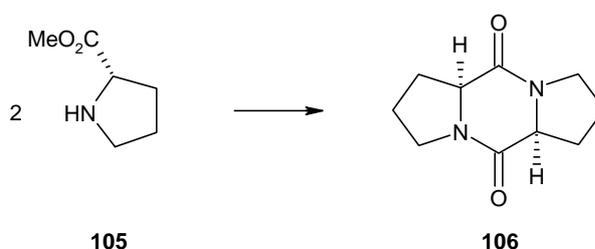
Die Allylalkohole mußten zunächst in eine besser substituierbare Form umgewandelt werden. Dazu wurde der 1-Piperonylallylalkohol **100** in das entsprechende Allylchlorid **101** überführt. **100** wurde in einer Appel-Reaktion<sup>76</sup> mit Tetrachlormethan und Triphenylphosphin umgesetzt. Es bildete sich in akzeptablen Ausbeuten unter vollständiger Allylinversion das 3-Piperonylallylchlorid **101**.



Das Allylchlorid **101** wurde mit *S*-Prolinmethylesterhydrochlorid **102** in Gegenwart von verschiedenen Basen ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Triethylamin, Pyridin) umgesetzt, um das Allylamin **103** herzustellen. Die Substitutionsreaktion lieferte das Allylamin **103** in Ausbeuten bis zu 40 %. Neben dem erwünschten, endständigen Amin entstand auch das allylinvertierte Produkt **104a**.

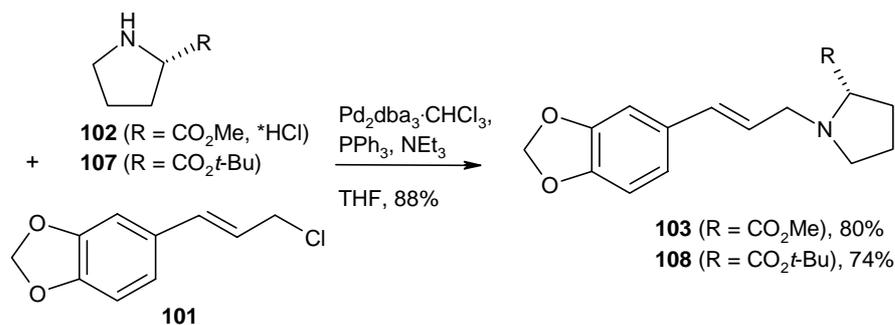


Die Verwendung des Hydrochlorids **102** war notwendig, da der Prolinmethylester **105** nicht lagerstabil ist. Er dimerisiert zum Bislactam **106**. Daher wurde die *in-situ*-Deprotonierung des Hydrochlorids **102** bevorzugt.

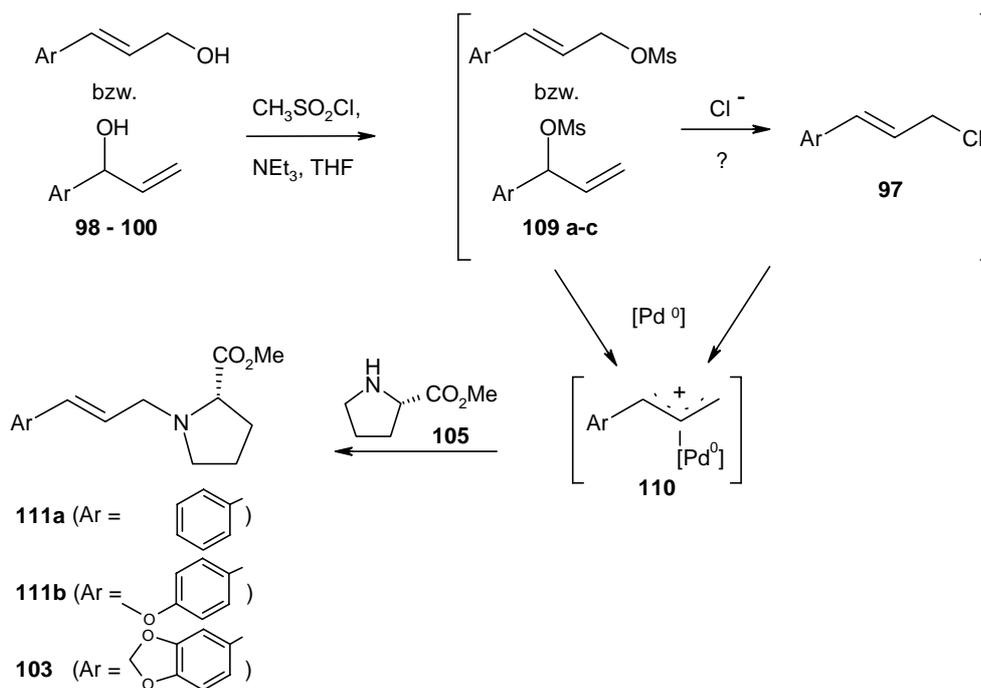


Die analoge Allylierungsreaktion mit Pyrrolidin als Nucleophil erzeugte das Pyrrolidinyl-Allylamin **135** mit 61 % Ausbeute. Die deutlich geringeren Ausbeuten in den Versuchen mit Prolinmethylester **102** werden offensichtlich von der Abschirmung des Stickstoffatoms durch die benachbarte Estergruppe und der Notwendigkeit der *in-situ*-Deprotonierung verursacht.

Eine deutlich verbesserte Synthese des Allylamins **103** gelang durch die Verwendung der Palladium(0)-katalysierten Kupplung nach Bäckvall et al.<sup>77</sup> Das Allylchlorid **101** wurde mit dem Prolinesterhydrochlorid **102** in Gegenwart von Triethylamin, katalytischen Mengen von Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium-Chloroform ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ ) und Triphenylphosphin umgesetzt. Es bildete sich das Allylamin **103** in guten Ausbeuten. Ein allylinvertiertes Produkt **104** trat nicht auf. Der *t*-Butylester **108** konnte auf diese Weise ebenfalls hergestellt werden. Dazu wurde das Allylchlorid **101** mit dem sekundären Prolin-*t*-butylester **107** umgesetzt. Hierbei war die Verwendung des Hydrochlorids nicht notwendig, da der Prolin-*t*-butylester **107** nicht die Dimerisierungsreaktion wie der Methylester **105** zeigt.



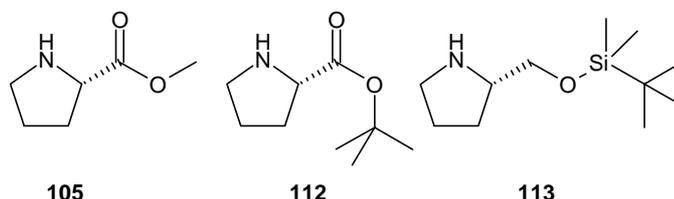
Eine weitere Verbesserung der Synthese der Allylamine wurde erreicht durch die Zusammenfassung der beiden letzten Syntheseschritte in einer „Eintopfreaktion“: Die Aktivierung der Allylkohle **98** bis **100** erfolgte zunächst mit Methansulfonylchlorid. Die dabei entstandenen Sulfonylester **109** wurden anschliessend unter Palladium(0)-Katalyse mit Prolinmethylester zum Allylamin (**103**, **111**) umgesetzt. Die Reaktionssequenz lieferte Ausbeuten bis zu 90 %, wobei Moleküle mit elektronenreicheren Aromaten schneller und mit höheren Ausbeuten reagierten. Die Reaktionen wurden durchgeführt mit 2 Mol-% Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium-Chloroform ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$ ) als Katalysator. Allylinvertierte Produkte, wie **104**, traten nicht auf.



Der Reaktionsablauf ist folgendermaßen zu erklären: Im ersten Schritt der Sequenz entsteht das Mesylat **109**. Anschließend ist die Bildung der Allylchloride **97** unter den Reaktionsbedingungen vorstellbar, wurde aber nicht nachgewiesen. Beide Produkte reagieren in Gegenwart von Palladium(0) zum  $\eta^3$ -Palladiumallylkationen-Komplex **110**, der durch das Nucleophil, den Prolinester **105**, regioselektiv an der weniger gehinderten Seite aminiert wird. Die Produkte **103** und **111** entstehen mit einheitlicher *trans*-Doppelbindung.

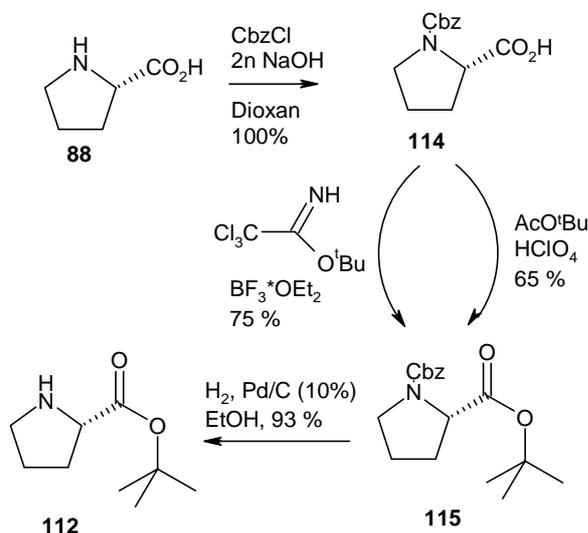
## 2.2. Herstellung der Auxiliärpyrrolidine

Die Allylamine **103** und **111** enthalten den *S*-Prolinmethylester **105** als Auxiliar. Neben diesem wurden der *S*-Prolin-*t*-butylester **112** und das *O-t*-Butyldimethylsilyl-*S*-prolinol **113** als Auxiliare eingesetzt.

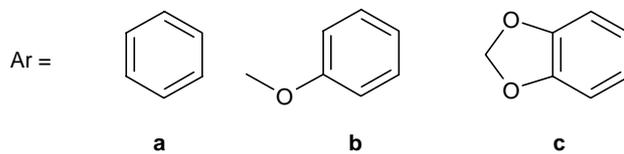
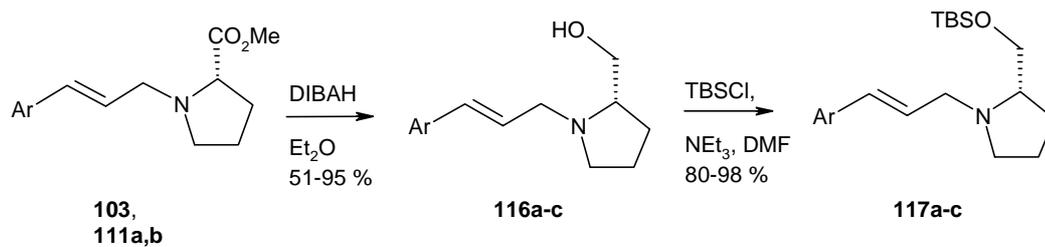


Das *S*-Prolinmethylesterhydrochlorid **102** wurde durch Veresterung des *S*-Prolins **88** mit Methanol in Gegenwart von Thionylchlorid hergestellt. Es entstand in quantitativer Ausbeute das Salz **102**, das aus den in Kapitel 2.1 genannten Gründen als Lagerform für das freie Amin **105** diente.

Der *t*-Butylester **112** wurde durch eine kurze Synthesesequenz hergestellt. *S*-Prolin **88** wurde zunächst als Benzyloxycarbonylamid **114** geschützt. Die Veresterung erfolgte auf zwei Wegen: Die Säure **114** wurde mit *O-t*-Butyltrichloracetimidat unter  $\text{BF}_3$ -Katalyse umgesetzt. Alternativ wurde eine durch Perchlorsäure katalysierte Umesterung mit Essigsäure-*t*-butylester durchgeführt. Der Ester **115** entstand mit 75 und 65 % Ausbeute. Die Abspaltung der Stickstoffschutzgruppe gelang durch Hydrierung.



Bei den mit den Allylaminen **103** und **108** durchgeführten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen zeigte sich die Notwendigkeit, die Diastereoselektion durch modifizierte Auxiliare zu verbessern (s. Kapitel 2.4.2.2). Eine Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen, besteht in der Veränderung der Pyrrolidinseitenkette der Allylamine **103** und **111**. Die Methylester **103** und **111** wurden durch Diisobutylaluminiumhydrid zu den primären Alkoholen reduziert und mit *t*-Butyldimethylsilylchlorid in die Silylether **117a - c** überführt.



### 2.3. Synthese der Säurefluoride

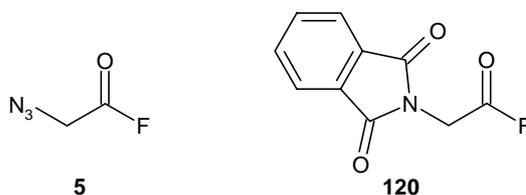
In der Aza-Claisen-Umlagerung wurden die Allylamine mit Carbonsäurefluoriden umgesetzt. Zur Herstellung von Acylfluoriden sind eine Reihe von Verfahren in der Literatur beschrieben. Ursprünglich wurden Carbonsäurechloride durch Chlor-Fluor-Austausch mit KF oder KF/HF<sup>78</sup> in die entsprechenden Acylfluoride umwandelt. Diese Reaktion erfordert hohe Temperaturen und die Bedingungen sind nicht geeignet für Substrate mit säurelabilen Substituenten. Da Säurefluoride in verschiedenen Anwendungsbereichen, wie z. B. bei Peptidkupplungen,<sup>79</sup> von großem Interesse sind, wurden Reagentien für mildere Herstellungsverfahren entwickelt, z. B. Cyanurfluorid<sup>80</sup> **121**, DAST (Diethylaminoschwefeltrifluorid),<sup>81</sup> Schwefeltetrafluorid,<sup>82</sup> 2-Fluoropyridiniumsalze,<sup>83</sup> Fluoroformamidiniumsalze<sup>84</sup> und XeF<sub>2</sub><sup>85</sup>.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden KF/HF und Cyanurfluorid **121** zur Herstellung der Säurefluoride verwendet. Dabei ist es gelungen, für das Cyanurfluoridverfahren neue Aufarbeitungsmethoden zu entwickeln, die die Anwendungsbreite des Verfahrens erweitern.

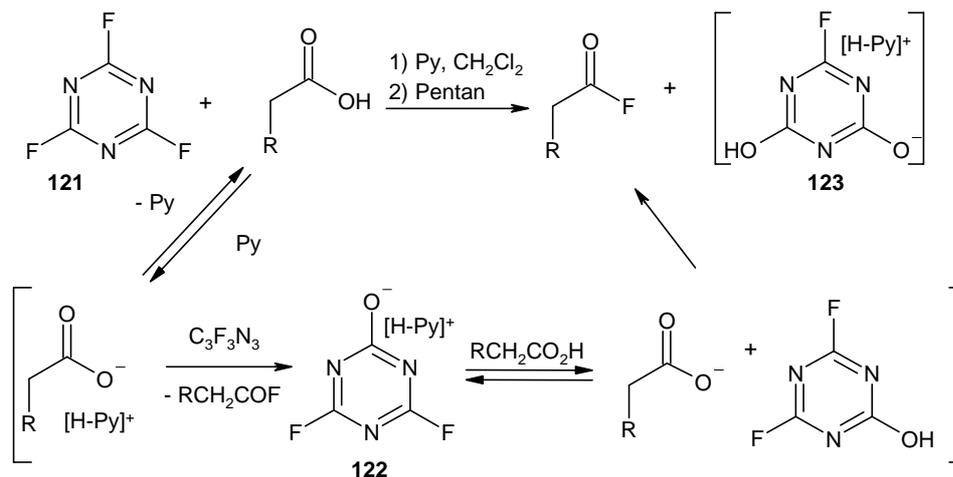
Carbonsäurechloride reagieren mit KF/HF zu Carbonsäurefluoriden. Das Verfahren wurde für die Herstellung von Chloracetylfluorid **119** verwendet. Eine Suspension aus Chloracetylchlorid **118** und KF/HF wird unter intensivem Rühren erhitzt und das entstehende Säurefluorid kontinuierlich abdestilliert. Das Acylfluorid entstand in einer Ausbeute von 65 %. Die Ausbeute ist stark abhängig von einer effizienten Durchmischung der Reaktionssuspension. Chloracetylfluorid **119** kann in einem trockenen PE-Behältnis bei 0 °C über Monate gelagert werden.



Mit dem Cyanurfluoridverfahren wurden Azidoacetylfluorid **5** und *N*-Phthaloylglycinylluorid **120** hergestellt.



Carbonsäuren reagieren mit Cyanurfluorid **121** zu Säurefluoriden. Die Reaktion verläuft nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus in Gegenwart von Pyridin als Base.



In einer typischen Reaktion werden die Carbonsäure mit Pyridin und Cyanurfluorid **121** im Verhältnis 1 : 0,6 : 0,6 bei Raumtemperatur in Methylenchlorid gerührt. Der Überschuß an Carbonsäure erklärt sich daher, daß das Cyanurfluorid mehr als ein Fluor übertragen kann. Nach dem ersten OH-F-Austausch steht das gebildete Difluorcyanursäuresalz **122** für einen weiteren Austausch zur Verfügung. Dieser erfolgt über ein Gleichgewicht mit einer zweiten Carbonsäure und benötigt keine „Aktivierung“ durch Pyridin. Da die gebildete Monofluorcyanursäure **123** als schwache Säure durch Pyridin nur einfach deprotoniert werden kann, ist für die Reaktion nur der Einsatz von einem Moläquivalent Pyridin bezogen auf das Cyanurfluorid **121** notwendig.

Während der Reaktion entstand ein Niederschlag des Cyanursäure-Pyridinium-Salzes **123**. Für die nachfolgende Aza-Claisen-Umlagerung ist die Abtrennung der Salze vom Säurefluorid erforderlich. Olah und Carpino<sup>80</sup> beschrieben die Aufarbeitung der Reaktion durch Extraktion der Reaktionsmischung mit Eiswasser und Diethylether. Die von ihnen hergestellten Säurefluoride waren stabil genug und hydrolysierten unter diesen Bedingungen nicht. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Säurefluoride trugen einen elektronenziehenden Substituenten am  $\alpha$ -Kohlenstoff. Dadurch wurden die Säurefluoride so stark aktiviert, daß eine Aufarbeitung mit Eiswasser die Hydrolyse zur Carbonsäure bewirkte.

Es wurden daher neue Methoden für die Aufarbeitung entwickelt, die sich für flüchtige und nicht flüchtige Säurefluoride unterscheiden:

- Das *N*-Phthaloylglycinylnfluorid **120** konnte in hohen Ausbeuten aus der Reaktionsmischung isoliert werden, indem zuerst der feste Niederschlag (Salze der Cyanursäure) abfiltriert wurde. Das Methylenchlorid wurde abdestilliert und der verbleibende Rest in Toluol aufgenommen, wobei restliche Cyanursäuresalze ausfielen. Nach erneuter Filtration wurde das Toluol zusammen mit evtl. verbliebenen Resten von Pyridin im Vakuum abdestilliert. Auf diese Weise wurde *N*-Phthaloylglycinylnfluorid in 94 % Ausbeute isoliert.
- Die für das *N*-Phthaloylglycinylnfluorid **120** beschriebene Methode der Aufarbeitung scheiterte im Fall des Azidoessigsäurefluorids **5**. Der Grund dafür ist dessen hohe Flüchtigkeit. Bei der Vakuumdestillation zum Entfernen des Toluols verdampfte das Fluorid **5** ebenfalls. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, mußte ausschließlich mit niedrigsiedenden Lösungsmitteln gearbeitet werden. Zur Reaktionsmischung

wurde das doppelte Volumen *n*-Pentan gegeben. Die Cyanursäure-Pyridinium-Salze fielen aus und wurden abfiltriert. Das Lösungsmittel wird bei ca. 0,5 bar Druck und Raumtemperatur (Wasserbad) abdestilliert. Durch diese Methode ist es nicht möglich, evtl. vorhandene Pyridinreste zu entfernen, die mit der Zeit zersetzend auf das Säurefluorid wirken und in der nachfolgenden Aza-Claisen-Umlagerung stören. Sämtliches Pyridin muß daher in Form der Cyanursäure-Pyridinium-Salze vorher abgetrennt werden. Durch Vermeiden eines Überschusses an Pyridin konnte Azidoessigsäurefluorid **5** in 92 % Ausbeute hergestellt werden.

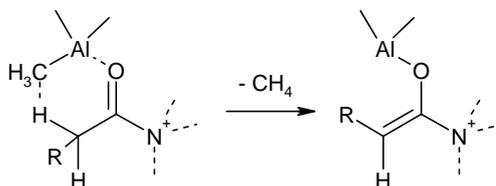
## 2.4. Auxiliargesteuerte zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerungen

Die zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen dienen zur Herstellung der Azido-Olefine **94**. Es handelt sich um den Schlüsselschritt der gesamten Reaktionssequenz, da hier die stereochemische Information der Zielmoleküle generiert wird. Die in den Azido-Olefinen vorhandenen asymmetrischen Zentren können im nächsten Reaktionsschritt, einer ringschließenden Hydroborierung (s. Kapitel. 1.2.7), unverändert bleiben. Daher war es das Ziel, in der Aza-Claisen-Umlagerung neben guten Ausbeuten auch eine möglichst hohe Stereoselektion zu realisieren.

### 2.4.1. Präparative Aspekte der Aza-Claisen-Umlagerung

Gute Ausbeuten in den Aza-Claisen-Umlagerungen konnten durch die Verwendung von Acylfluoriden erreicht werden. Die Reaktion wurde ursprünglich mit Carbonsäurechloriden entwickelt. Neben den Umlagerungsprodukten traten auch in z. T. dominierenden Ausbeuten Allylchloride auf. Dies war darauf zurückzuführen, daß im Reaktionsprozeß frei werdene Chloridionen einen Alkylrest am Ammoniumsalz nucleophil substituierten (von-Braun-Reaktion, s. Abbildung 24). Durch die Verwendung von Acylfluoriden konnte diese Nebenreaktion vollständig unterdrückt werden. Die Gründe für das völlig andere Verhalten von Acylfluoriden in der Umlagerung sind die geringere Nucleophilie des Fluorids verglichen mit Chlorid und die höhere Affinität von Aluminium zu Fluor<sup>71</sup>. Das in der Reaktionsmischung vorhandene Trimethylaluminium kann das Fluorid schnell und effektiv binden und so an der Abbaureaktion mit dem Ammoniumsalz hindern (s. a. Kapitel 1.4.1).

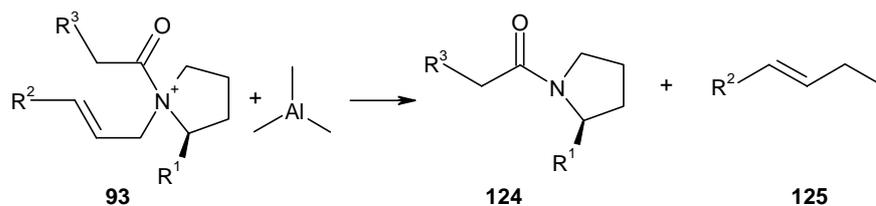
Die Durchführung der Aza-Claisen-Umlagerungen erfolgte in einer Suspension aus getrocknetem Natriumcarbonat und Chloroform oder Dichlormethan bei 0 °C unter Argon. Darin wurde das Allylamin vorgelegt, zwei Äquivalente des Säurefluorids und nach 5 – 10 Minuten ein Äquivalent Trimethylaluminium-Lösung zügig dazugegeben. Bei der Addition des Trimethylaluminiums trat eine Gasentwicklung auf und die Reaktionsmischung färbte sich dunkelbraun. Die entstehende Gas ist Methan, das bei der Deprotonierung des Acylrestes frei wird. Die Reaktion ist i. allg. nach 2 Stunden beendet.



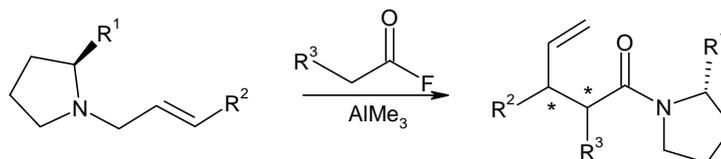
**Abbildung 32:** Mögliche  $\alpha$ -Deprotonierung des Amids durch Trimethylaluminium

Die Ergebnisse der Umlagerungsreaktionen sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Folgende Anmerkungen sind zur Durchführung der Reaktion zu machen:

- Es sollte nicht mehr als ein Äquivalent Trimethylaluminium eingesetzt werden, da sonst von-Braun-Abbau-Reaktionen auftreten. „Methylanionen“ aus dem Trimethylaluminium reagieren nucleophil mit dem Acylammoniumsalz **93** und bilden die Abbauprodukte **124** und **125**.



- Die Ausbeuten der Umlagerungen sind hoch, wenn die eingesetzten Säurefluoride frisch hergestellt bzw., im Falle von Chloressigsäurefluorid, frisch destilliert sind.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ausbeute	Produkt
CO <sub>2</sub> Me	Pip	Cl	69 %	<b>126</b>
CO <sub>2</sub> <sup>t</sup> Bu	Pip	Cl	50 %	<b>127</b>
H	Pip	Cl	37 %	<b>128</b>
CO <sub>2</sub> Me	Pip	NPht	66 %	<b>129</b>
CH <sub>2</sub> OMe	Pip	NPht	77 %	<b>130</b>
CH <sub>2</sub> OTBS	Pip	N <sub>3</sub>	87 %	<b>131</b>
CO <sub>2</sub> Me	Pip	N <sub>3</sub>	77 %	<b>132</b>
CH <sub>2</sub> OTBS	4-MeOPh	N <sub>3</sub>	57 %	<b>133</b>
CH <sub>2</sub> OTBS	Ph	N <sub>3</sub>	91 %	<b>134</b>

**Tabelle 2:** Ausbeuten der Aza-Claisen-Umlagerungen

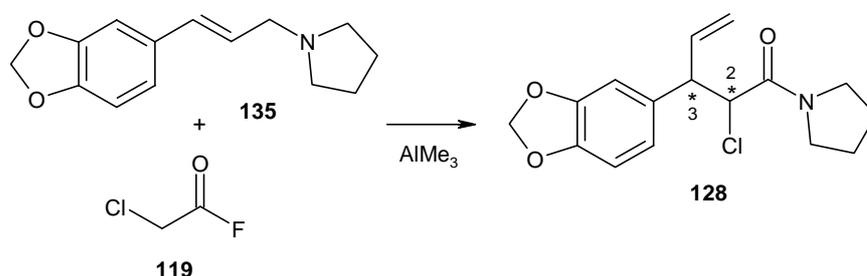
#### 2.4.2. Die Stereoselektivität der Umlagerungsreaktion

Das zweite Ziel bei den zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen bestand in der Untersuchung der stereoselektiven Beeinflussung durch ein Auxiliar. Dieses Auxiliar wurde bei der Synthese der Allylamine eingeführt. Im Kapitel 1.4.2 wurde erläutert, daß die Gesamtdiastereoselektion der Aza-Claisen-Umlagerung von zwei Einflüssen gesteuert wird: Ein Übergangszustand sollte bevorzugt durchlaufen werden (simple Diastereoselektion) und der Auxiliarsubstituent sollte eine 1,2-Induktion verursachen.

Zunächst galt es herauszufinden, ob die Aza-Claisen-Umlagerung eine hohe simple Diastereoselektion aufweist, d. h. ob sie, wie viele Formen der Claisen-Umlagerung, selektiv über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft. Im Falle einer hohen simplen Diastereoselektion sollte anschließend ein Auxiliar gefunden werden, das die Reaktion enantioselektiv dirigiert.

## 2.4.2.1. Untersuchung der simplen Diastereoselektion

Zur Untersuchung der simplen Diastereoselektivität wurde das achirale *N*-Allylpyrrolidin **135** mit Chloracetylfluorid **119** umgesetzt.



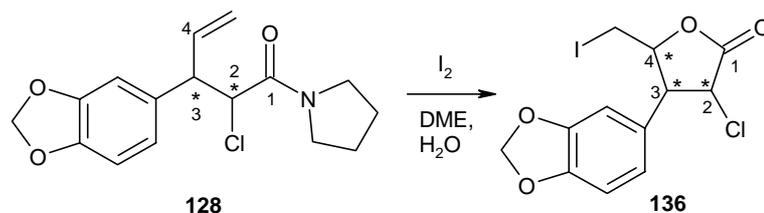
Bei dieser Reaktion wurden zwei neue Stereozentren generiert, die vier verschiedene stereoisomere Produkte erwarten ließen. Diese Produkte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die vier stereoisomeren Produkte sind paarweise enantiomer, so daß nur zwei unterschiedliche diastereomere Verbindungen entstehen konnten, die z. B. zwei verschiedene Signalsätze bei NMR-Messungen hervorrufen. Wenn ein Übergangszustand selektiv durchlaufen wird, tritt nur ein Diastereomer (als Enantiomerenpaar) auf. Im Falle der bei Claisen-Umlagerungen i. allg. bevorzugten Sesselform handelt es dabei um das 2,3-*anti*-Diastereomer (s. Abbildung 27).

2 Diastereomere	mit je 2 Enantiomeren	
2,3- <i>anti</i> (aus Sessel-ÜZ):	 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> - <b>128</b>	 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> - <b>128</b>
2,3- <i>syn</i> (aus Boot-ÜZ):	 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> - <b>128</b>	 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> - <b>128</b>

**Tabelle 3:** Stereoisomere Umlagerungsprodukte **128**

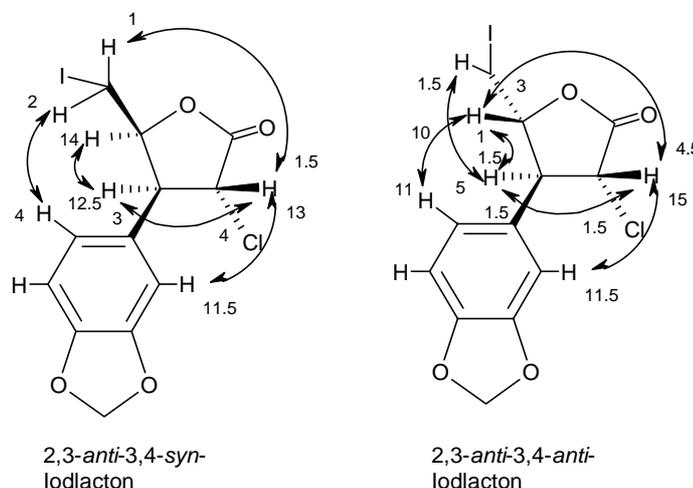
Einen ersten Hinweis auf die Höhe der simplen Diastereoselektion lieferten das  $^1\text{H}$ - und das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Umlagerungsproduktes. Es zeigte sich nur ein einfacher Signalsatz, was die Bildung nur eines Diastereomers nahelegt und eine hohe simple Diastereoselektion bedeutet.

Zur Untersuchung der relativen Konfiguration der beiden neu entstandenen Stereozentren wurde das Produktamid **128** in das zyklische Iodlacton **136** überführt.<sup>86</sup> Dabei entstand am Molekül ein weiteres Stereozentrum, was die Bildung von bis zu vier diastereomeren Produkten (jeweils als Enantiomerenpaare) ermöglichte.



Bei der Iodlactonisierung entstanden jedoch nur zwei Produkte in 74 % und 15 % Ausbeute, die durch Säulenchromatographie getrennt wurden. Das Auftreten von nur zwei von vier möglichen diastereomeren Produkten zeigt, daß die Umlagerung unter hoher simpler Diastereoselektion verläuft.

Zur Aufklärung der relativen Anordnung der Reste an C-2, C-3 und C-4 in **136** wurde NOE-Untersuchungen der beiden Produkte durchgeführt, die folgende Resultate ergaben (s. Abbildung 33):



**Abbildung 33:** Ausgewählte NOE-Effekte der Iodlactone 3,4-*syn*- und 3,4-*anti*-**136** (jeweils nur ein Enantiomer gezeigt)

- Die relative Konfiguration von C-3 und C-4 war *syn* im Hauptprodukt und *anti* im Nebenprodukt. Das zeigte, daß das neue Stereozentrum an C-4 mit einer Selektion von 1 : 5 entstand.
- Die relative Konfiguration von C-2 und C-3 war in beiden Produkten *anti*. Es wurde kein 2,3-*syn*-Lacton gefunden. Da durch die Iodlactonisierung die Stereozentren an C-2 und C-3 nicht verändert wurden, muß die *anti*-Anordnung der beiden Stereozentren auch schon im Umlagerungsamid **128** vorgelegen haben. Die *anti*-Konfiguration im Umlagerungsamid bedeutet, daß die Reaktion selektiv über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft (s. Abbildung 27).

Das in der Umlagerung entstandene *anti*-Diastereomer ist ein racemisches Gemisch aus 2*R*,3*R*- und 2*S*,3*S*-Amid **128** (siehe Tabelle 3). Entsprechend bestehen die beiden Iodlactone 3,4-*syn*- und 3,4-*anti*-**136** ebenfalls aus Paaren von Enantiomeren. Durch

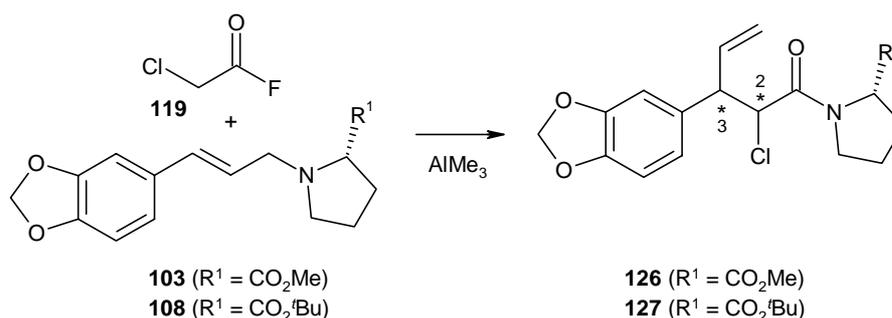
analytische HPLC an einer chiralen Säule wurden diese Paare nachgewiesen.<sup>a</sup> Sie lagen erwartungsgemäß im Verhältnis 1 : 1 vor.

Zusammenfassung: Die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung verläuft über einen sesselförmigen Übergangszustand. Das Produktamid trägt zwei neue Stereozentren. Es entsteht ausschließlich das 2,3-*anti*-Amid als racemisches Gemisch der Enantiomere mit 2*R*,3*R*- und 2*S*,3*S*-Konfiguration. Durch die Iodlactonisierung der Umlagerungsprodukte (wie **128**) zu **136** steht eine Möglichkeit zur Verfügung, (a) die relative Konfiguration der neuen Chiralitätszentren durch NOE-Untersuchung und (b) das Enantiomerenverhältnis durch chirale HPLC zu ermitteln.

#### 2.4.2.2. Untersuchung der Enantioselektion der Aza-Claisen-Umlagerung

Nachdem bekannt war, daß die zwitterionische Aza-Claisen-Umlagerung über einen sesselförmigen Übergangszustand verläuft, sollte ein Auxiliar gefunden werden, daß die Reaktion so beeinflusst, daß möglichst nur ein Produktenantiomer entsteht.

Als Auxiliare wurden zunächst der *S*-Prolinmethylester **105** und der *S*-Prolin-*t*-butylester **112** verwendet. Sie wurden entsprechend den in Kapitel 2.1 beschriebenen Verfahren in die Allylamine **103** und **108** überführt und anschließend mit Chloracetylfluorid **119** umgelagert.



Die Produktamide **126** und **127** enthalten an C-2 und C-3 zwei neue Stereozentren. Theoretisch waren somit jeweils vier diastereomere Produkte denkbar, von denen sich wegen der Bevorzugung des sesselförmigen Übergangszustandes nur zwei Formen bilden konnten (2,3-*anti*-**126** und -**127**). Diese sind im Unterschied zu den in der achiralen Umlagerung (**135** → **128**) gebildeten Stereoisomeren wegen des Stereozentrums des Prolinringes nicht enantiomer. Die jeweiligen diastereomeren Formen von **126** und **127** sollten in den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren eine Verdoppelung des Signalsatzes verursachen. Bei hoher 1,2-Induktion des Auxiliars sollte jedoch nur eine Form gebildet werden, die sich durch einen einfachen Satz von NMR-Signalen auszeichnet.

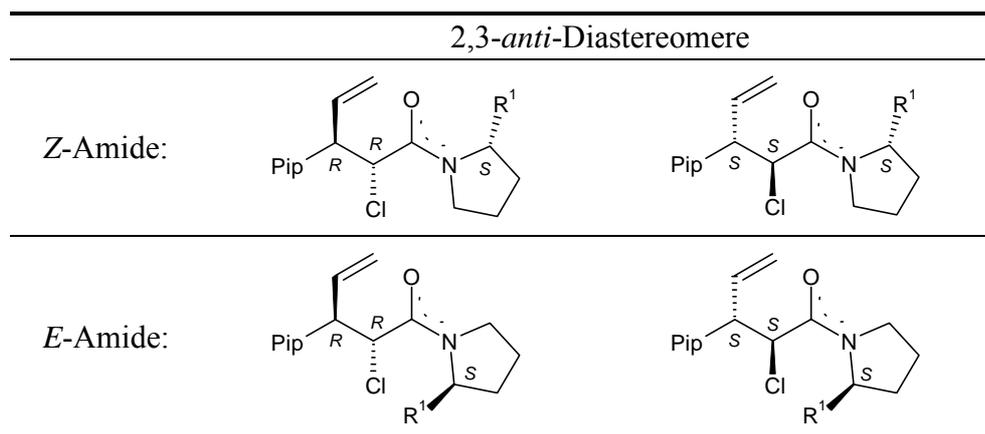
Bei der Untersuchung des NMR-Verhaltens der Umlagerungsprodukte **126** und **127** zeigte sich ein Effekt, der die Zahl der möglichen Diastereomere verdoppelt. Die C-N-Bindung von Carbonsäureamiden hat auf Grund der Amidmesomerie einen Doppel-

<sup>a</sup> Feste Phase: Chirobiotic V (Fa. astec) 4.6 x 250 mm, Mobile Phase: 10 % Ethanol in *n*-Hexan, Flow: 1 ml/min, Detektion UV 254 nm

Hauptprodukt (3,4-*syn*-**136**): 2 Peaks bei 10,1 und 10,8 min im Verhältnis 1 : 1

Nebenprodukt (3,4-*anti*-**136**): 2 Peaks bei 17,7 und 18,5 min im Verhhlättnis 1 : 1

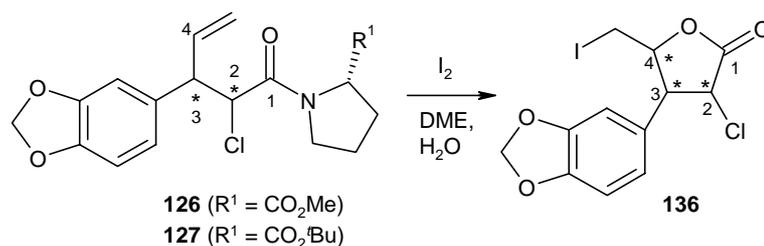
bindungscharakter. Die freie Drehbarkeit der C-N-Bindung ist eingeschränkt. Das Molekül liegt in zwei atropisomeren Formen vor.<sup>87</sup> Es können, wie bei C-C-Doppelbindungen, *E*- und *Z*-Isomer unterschieden werden. Bei den Umlagerungsamiden **126** und **127** tritt somit jedes einzelne Diastereomer in zwei weiteren diastereomeren Formen auf (s. Tabelle 4). Dadurch zeigt jedes einzelne Diastereomer einen doppelten Signalsatz in den NMR-Spektren. Die beiden Doppelbindungsisomere stehen miteinander im Gleichgewicht. Die Lage des Gleichgewichtes kann nicht vorausgesagt werden. Sie ist an den Integralverhältnissen der durch die Doppelbindungsisomerie verursachten NMR-Signalsätze ablesbar.



**Tabelle 4:** Diastereomere Formen der Umlagerungsamide **126** ( $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ) und **127** ( $R^1 = \text{CO}_2^t\text{Bu}$ )

Aus den NMR-Spektren der Amide **126** und **127** konnte geschlossen werden, daß Prolinmethylester nur eine schwache, der Prolin-*t*-butylester dagegen eine hohe 1,2-asymmetrische Induktion der Reaktion bewirkte. Bei den Amiden **126** mit Prolinmethylester zeigten die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren einen dreifachen Signalsatz im Verhältnis 3 : 1 : 1. Da ein stereochemisch einheitliches Produkt höchstens einen doppelten Signalsatz (durch Atropisomerie) aufweisen sollte, mußte im Falle des Amids **126** von zwei C-2,C-3-Diastereomeren ausgegangen werden. Anders verhielt sich das Amid **127** mit dem Prolin-*t*-butylester als Auxiliar: Das <sup>13</sup>C-NMR zeigte einen doppelten Signalsatz (3 : 1), was auf einheitliches Produkt in zwei Doppelbindungs-isomeren Formen hindeutete.

Der Beweis, daß die NMR-Spektren tatsächlich in der beschriebenen Weise gedeutet werden konnten, wurde durch die Iodlactonisierung der Amide **126** und **127** erbracht. Die stereochemischen Eigenschaften der Iodlactone **136** werden allein durch die Konfiguration der Kohlenstoffe C-2, C-3 und C-4 bestimmt. Eine Amidmesomerie als Ursache weiterer diastereomerer Formen ist nicht vorhanden. Analog zum achiralen Umlagerungsprodukt **128** wurden die Amide **126** und **127** mit Iod umgesetzt.



Es entstanden bei beiden Amid **126** und **127** jeweils zwei Produktlactone **136**, die durch Säulenchromatographie getrennt wurden und im Verhältnis 1 : 4 bis 1 : 5 auftraten. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

R <sup>1</sup>	3,4- <i>syn</i> - <b>136</b>	3,4- <i>anti</i> - <b>136</b>
CO <sub>2</sub> Me	68 %	14 %
CO <sub>2</sub> - <i>t</i> -Bu	74 %	18 %

**Tabelle 5:** Ausbeuten der Iodlactonisierung von **126** und **127**

Die NOE-Analyse der Produktlactone ergab in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der achiralen Serie (Iodlactonisierung von **128**), daß alle Produkte **136** 2,3-*anti*-konfiguriert sind. Haupt- und Neben-**136** unterscheiden sich ausschließlich in der Konfiguration an Kohlenstoff C-4. Das Hauptprodukt ist 3,4-*syn*- und das Nebenprodukt 3,4-*anti*-konfiguriert. Das entspricht dem bei der Iodlactonisierung von **128** gefundenen Resultat.

Aus der 2,3-*anti*-Konfiguration der Iodlactone **136** folgt analog zum Pyrrolidinamid **128**, daß auch bei den Umlagerungen mit substituierten Pyrrolidinen ein sesselförmiger Übergangszustand bevorzugt durchlaufen wird. Es gibt, entsprechend Abbildung 27, vier verschiedene Sesselformen als potentielle Übergangszustände. Aus der relativen Konfiguration von C-2 und C-3 kann nicht darauf geschlossen werden, über welche Sesselform die Reaktion erfolgt. Dazu ist Kenntnis ihrer absoluten Konfiguration notwendig. Diese Information kann nicht durch die NOE-Analyse erhalten werden.

Die Iodlactone **136** wurden analog dem Vorgehen bei der achiralen Umlagerung durch chirale HPLC auf die vorliegenden Enantiomerenverhältnisse untersucht (Tabelle 6). Es zeigte sich, daß die Umlagerung mit dem Prolinmethylester als Auxiliar eine geringe Enantioselektion von 2 : 1 bewirkte. Eine deutlich verbesserte Steuerung der Umlagerung wurde mit dem Prolin-*t*-butylester als Auxiliar (95 : 5) erreicht. Die Größe der Auxiliarseitenkette hat somit entscheidenden Einfluß auf die Höhe der Stereoselektion der Umlagerung: Eine sterisch anspruchsvoller Auxiliarsubstituent bewirkt eine hohe Steuerung der Reaktion.

Iodlacton aus Amid	R <sup>1</sup>	Iodlacton <b>136</b>	Enantiomerenverhältnis
<b>128</b>	H	3,4- <i>syn</i>	1 : 1
		3,4- <i>anti</i>	
<b>126</b>	CO <sub>2</sub> Me	3,4- <i>syn</i>	2 : 1
		3,4- <i>anti</i>	
<b>127</b>	CO <sub>2</sub> - <i>t</i> Bu	3,4- <i>syn</i>	95 : 5
		3,4- <i>anti</i>	

**Tabelle 6:** Enantioselektionen der Aza-Claisen-Umlagerung mit verschiedenen Auxiliaren

Die Ergebnisse der Iodlactonisierung zeigten, daß die NMR-Spektren der Umlagerungsprodukte tatsächlich in der oben beschriebenen Weise gedeutet werden konnten: Entsteht auf Grund einer hohen 1,2-Induktion ein stereochemisch einheitliches Amid bei der Umlagerung, so enthalten dessen NMR-Spektren einen doppelten

Signalsatz wegen der Atropisomerie der Amidbindung. Sollten mehr als zwei NMR-Signalsätze auftreten, sind mehrere Diastereomere entstanden und die Reaktion verläuft unter schlechter 1,2-Induktion.

Dieses Verhalten wurde durch die HPLC-Trennung der Diastereomere der Amide **126** und **127** bestätigt. Die Amide **126** und **127** konnten mittels HPLC<sup>a</sup> in zwei jeweils diastereomere Verbindungen getrennt werden. Dabei zeigte sich ebenfalls der signifikante Unterschied hinsichtlich der Auxiliarwirkung: Aus der Umlagerung mit dem Methylesterauxiliar wurden zwei Diastereomere im Verhältnis 2 : 1 isoliert. Dagegen wurden die zwei Diastereomere aus der Umlagerung mit *t*-Butylesterauxiliar im Verhältnis >10 : 1 erhalten. Die NMR-Spektren der getrennten Diastereomere der Amide **126** und **127** zeigten einen doppelten Signalsatz, der durch die Atropisomerie verursacht wurde.

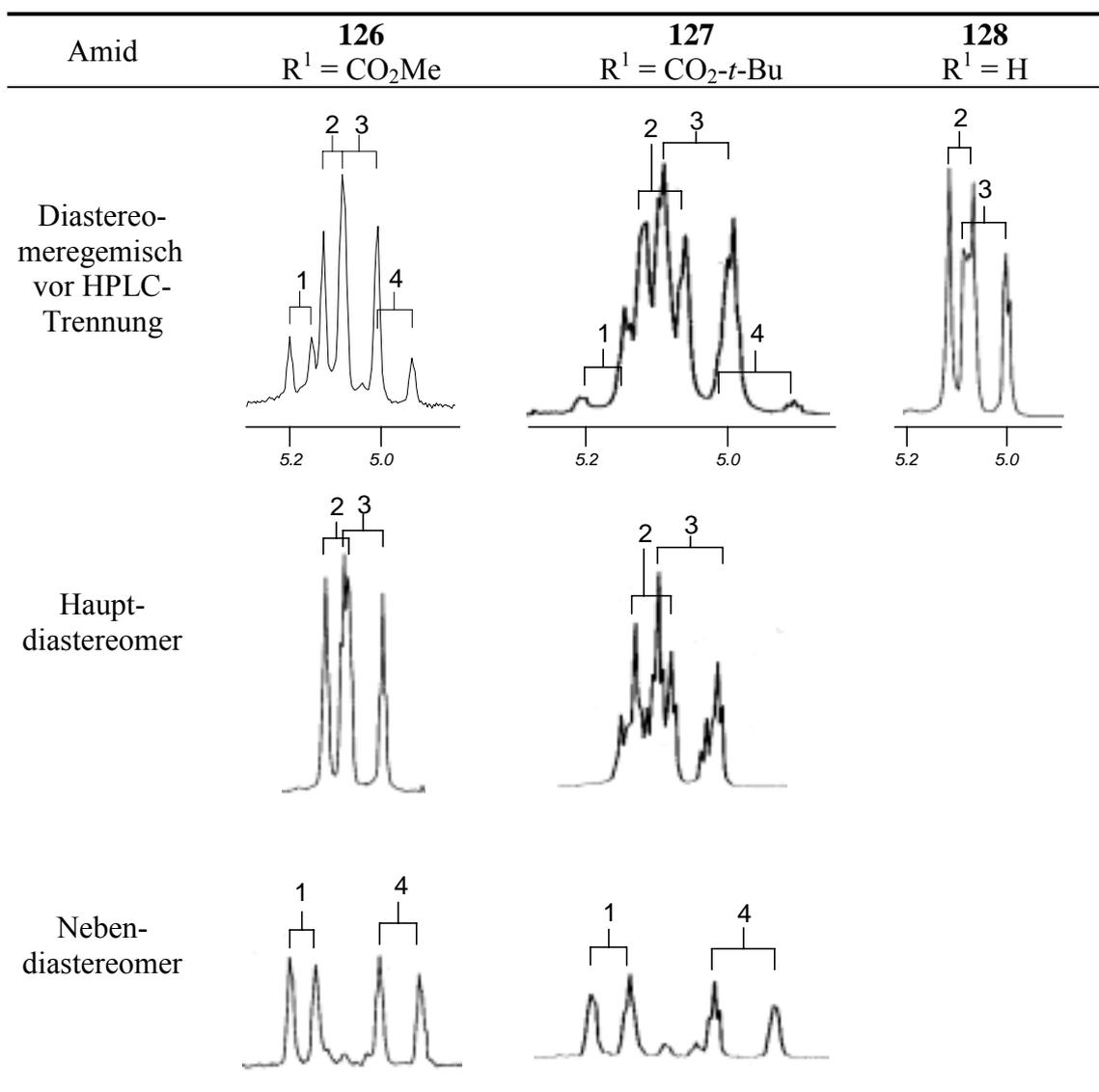
Die <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchung der getrennten Amide ergab, daß es möglich war, aus den NMR-Signalen der Protonen am Kohlenstoff C-5 (Doppelbindungsende) das Diastereomerenverhältnis abzulesen, ohne die Umlagerungsprodukte durch HPLC zu trennen (Tabelle 7). Diese Protonen zeigten jeweils ein Dublett bei ca. 5 ppm im <sup>1</sup>H-NMR. Die Dubletts des Hauptamids sind so eng beieinander, daß sich die inneren Signallinien genau überlagern, wogegen die Dubletts des Nebenproduktes deutlich voneinander getrennt sind. Im <sup>1</sup>H-NMR des Amids **126**, das vor der HPLC-Trennung der Diastereomeren aufgenommen wurde, erkennt man, daß sich die Signale von Haupt- und Nebendiastereomer überlagern: Die Dubletts des Hauptproduktes werden links und rechts von den Dubletts des Nebenproduktes flankiert. Man kann ein Diastereomerenverhältnis von ca. 2 : 1 abschätzen. Das NMR des Amids **127** zeigt ein ähnliches Signalmuster, mit dem Unterschied, daß die flankierenden Signale des Nebendiastereomers sehr klein im Vergleich zu den Signalen des Hauptdiastereomers sind. Aus dem Verhältnis der Signale von Haupt- und Nebendiastereomer läßt sich auf die Höhe der von der Auxiliargruppe verursachten 1,2-Induktion schließen.

---

<sup>a</sup> Feste Phase: Nucleosil 50/5 4 x 120 mm, Mobile Phase: 2 % Isopropanol in *n*-Hexan, Flow: 2 ml/min, Detektion UV 254 nm

Amid (**127** *t*-Butylesteraux.): 2 Peaks bei 1,9 und 2,7 min im Verhältnis 1 : 10

Amid (**126** Methylesteraux.): 2 Peaks bei 5,2 und 6,1 min im Verhältnis 1,5 : 1



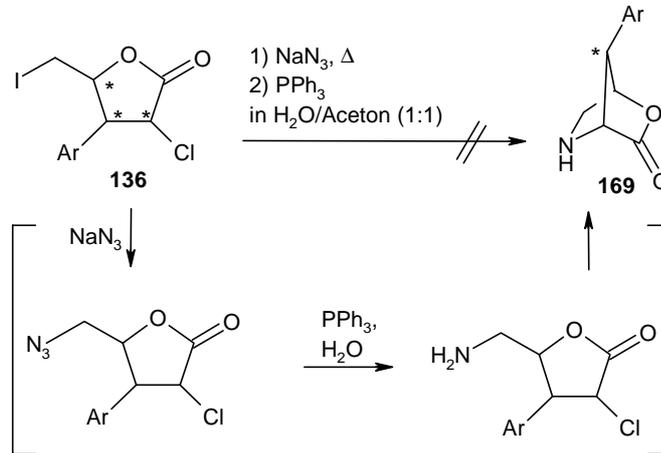
**Tabelle 7:** <sup>1</sup>H-NMR-Signale der endständigen Doppelbindungsprotonen der Umlagerungsamide **126**, **127** und **128** ( $\delta = 4.9 - 5.2$  ppm) vor und nach der HPLC-Trennung.

In Tabelle 7 sind in der unteren Reihe die <sup>1</sup>H-NMR-Signale der endständigen Doppelbindungsprotonen des Amids **128** aus der achiralen Umlagerung aufgeführt. Man erkennt, daß es sich ebenfalls um zwei Dubletts handelt, deren innere Signallinien sich überlagern. Flankierende Signale links und rechts fehlen. Das bedeutet, daß das Amid **128** als einheitliches Diastereomer (bestehend aus einem racemischen Enantiomerenpaar) gebildet wurde. Wären weitere Diastereomere vorhanden, müßten weitere NMR-Signale auftreten. Dadurch wird die Bevorzugung eines Übergangszustandes noch einmal untermauert.

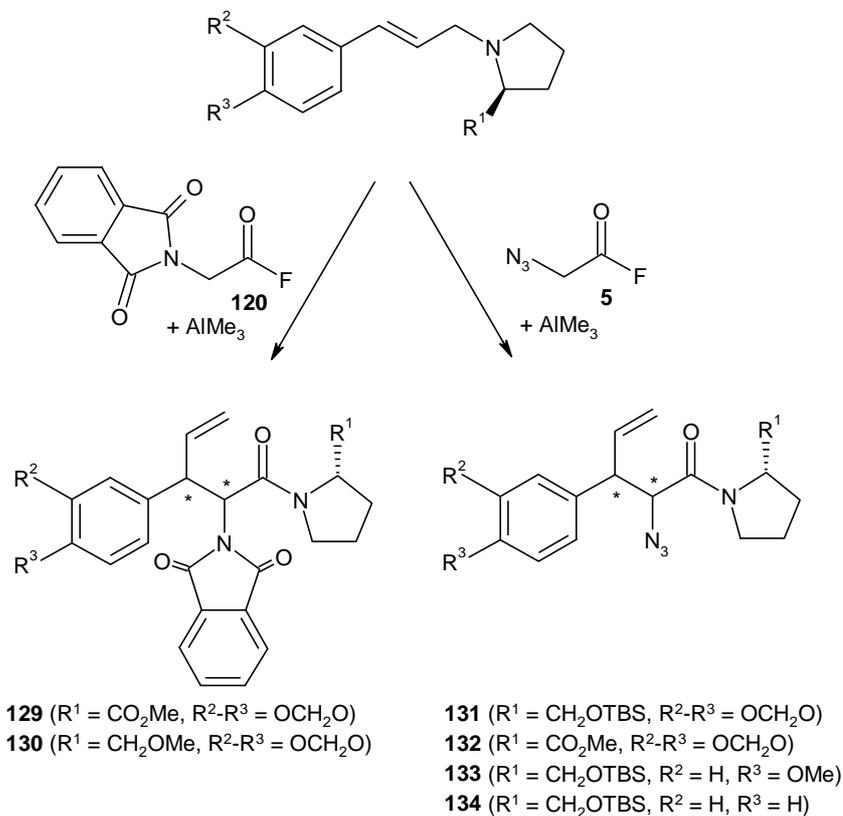
**Zusammenfassung:** Die Umlagerungsexperimente verschiedener Allylamine mit Chloracetylfluorid **119** haben gezeigt, daß die Reaktion selektiv einen sesselförmigen Übergangszustand durchläuft. Es bildet sich ausschließlich das 2,3-*anti*-Diastereomer. Die enantioselective Steuerung der Umlagerung durch 1,2-Induktion gelingt durch Auxiliare mit sterisch anspruchsvollen Substituenten. Die Höhe dieser Steuerung ist direkt aus der Zahl der in den NMR-Spektren erkennbaren Signalsätze ablesbar.

2.4.3. Umlagerung zu Amidinen mit  $\alpha$ -Stickstoffsubstituenten

Im Sinne des Syntheseplans (Kapitel 1.5.3) sollten die Iodlactone **136** in die Aminolactone **169** umgesetzt werden. Hierzu wurden die Iodlactone mit Natriumazid versetzt und anschließend Triphenylphosphin hinzugefügt.<sup>74, 75</sup> Es konnte kein Produkt isoliert werden. Die Reaktionskontrolle durch Dünnschichtchromatographie zeigte, daß das Produkt sich unspezifisch zersetzte.

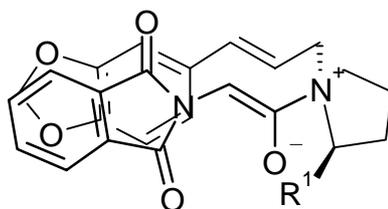


Entsprechend dem Syntheseplan sollten alternativ Umlagerungesamide mit Stickstoffsubstituenten in 2-Position synthetisiert werden. Dazu wurden Phthalimidoacetylfluorid **120** und Azidoacetylfluorid **5** mit entsprechenden Allylaminen umgesetzt. Die Umlagerungen gelangen mit guten Ausbeuten (Tabelle 2).



Die 2-Phthalimidoamide **129** und **130** entstanden stereochemisch unselektiv. In den NMR-Spektren der Verbindungen zeigte sich ein vervielfachter Signalsatz. Da sich die meisten NMR-Signale überlagerten, konnte nicht genau ermittelt werden, wieviel Stereoisomere in der Produktmischung enthalten waren. Die HPLC-Analysen der Verbindungen **129** und **130** ergaben, daß es sich um ein Gemisch von mindestens 3 Stereoisomeren handelte, die unter den meisten HPLC-Bedingungen wegen Peaküberlagerungen nicht getrennt werden konnten. Es gelang, das Stereoisomergemisch des Amids **129** mittels HPLC in zwei Fraktionen zu trennen, deren NMR-Analyse jeweils einen dreifachen Signalsatz zeigte.

Der Grund für die schlechte Stereoselektivität der Umlagerungen mit Phthalimidoacetylfluorid könnte darin bestehen, daß z. T. auch ein bootförmiger Übergangszustand durchlaufen wird. Das sich bildende Acylammoniumsalz trägt zwei aromatische Substituenten mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften. Die Piperonylgruppe ist elektronenreich, der Phthalimidosubstituent elektronenarm. Beide Gruppen können sich durch  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen anziehen, wenn sie parallel angeordnet sind. Eine parallele Anordnung der Substituenten ist insbesondere im bootförmigen Übergangszustand möglich (Abbildung 34).



**Abbildung 34:** Bootförmiger Übergangszustand mit  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen der Aromaten

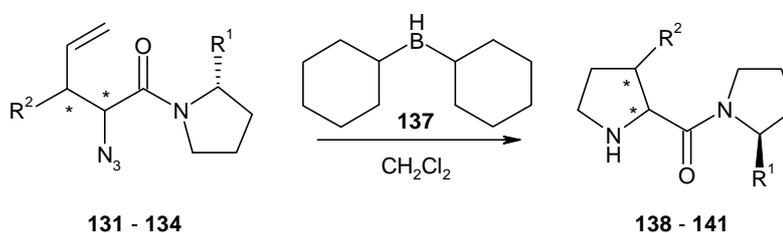
Auf Grund der schlechten Stereoselektivität der Umlagerungen mit der Phthalimido-gruppe wurde die im Synthesepplan (Kapitel 1.5.3) vorgesehene Iodlactonisierung nicht durchgeführt und die Azidogruppe als alternativer Stickstoffsubstituent verwendet. Die Umlagerungen mit Azidoacetylfluorid **5** verliefen mit guten Ausbeuten (Tabelle 2). Die NMR-Untersuchung ergab, daß die 2-Azidoamide **131** - **134** mit guter bis sehr guter Stereoselektion entstanden. Das Amid **132** mit dem Prolinmethylesterauxiliar bildete sich mit einer Stereoselektion von 1 : 3, was durch einen dreifachen  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signalsatz belegt wurde (Verhältnis 3 : 1 : 1). Die NMR-Signale der endständigen Olefinprotonen an Kohlenstoff C-5 zeigten ebenfalls das für das Diastereomergemisch typische Muster (Tabelle 7).

Im Unterschied zum Amid **132** entstanden die Umlagerungsprodukte **131**, **133** und **134** mit dem TBS-Prolinolauxiliar stereoselektiv, was an einem doppelten Satz an  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signalen erkennbar war. Damit stand ein weiteres, sehr wirkungsvolles Auxiliar für die Umlagerung zur Verfügung.

## 2.5. Ringschluß durch Hydroborierung

Entsprechend dem Synthesepfad galt es nach der stereoselektiven Herstellung der 2-Azidoolefine den Ringschluß zu 3-Arylprolinderivaten durchzuführen. Hierzu wurde die Hydroborierungsmethode von Evans<sup>36</sup> und Salbol<sup>37</sup> verwendet. Weiterhin war es noch notwendig, die absolute Konfiguration des Umlagerungsproduktes zu ermitteln, die relative zu bestätigen und das Auxiliar abzuspalten.

Die Azidoolefine **131** - **134** wurden mit Dicyclohexylboran in Methylenchlorid umgesetzt. Das Dicyclohexylboran wurde frisch aus Cyclohexen und Boran-Dimethylsulfid-Komplex hergestellt. Der im Anschluß an die Hydroborierung vorliegende Bor-Amin-Komplex wurde durch Zugabe gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gespalten. Die Hydroborierungsprodukte entstanden in Ausbeuten zwischen 62 und 75 % (Tabelle 8).



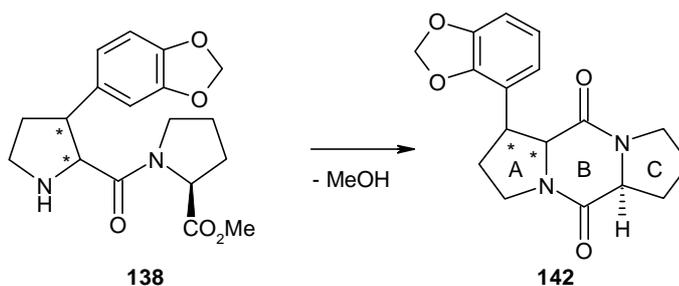
Amid	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ausbeute	Produkt
<b>132</b>	CO <sub>2</sub> Me	Pip	62 %*	<b>138</b>
<b>134</b>	CH <sub>2</sub> OTBS	Ph	71 %	<b>141</b>
<b>133</b>	CH <sub>2</sub> OTBS	<i>p</i> -OMe-Ph	62 %	<b>140</b>
<b>131</b>	CH <sub>2</sub> OTBS	Pip	75 %	<b>139</b>

**Tabelle 8:** Ausbeuten der Hydroborierungsreaktionen (\*Die Ausbeute des Amids **132** bezieht sich auf den Trizyklus **142**)

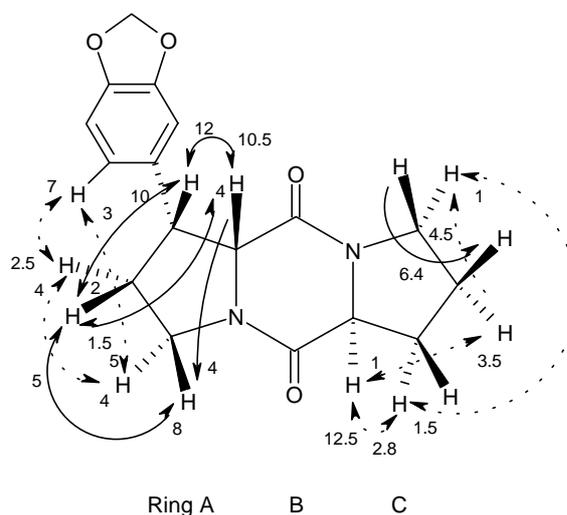
Die Reaktionsbedingungen führten ausschließlich zu den Ringschlußprodukten. Nebenreaktionen, wie die Reduktion der Amidgruppe oder des Methylesters im Falle der Verbindung **132**, wurden nicht beobachtet.

Die analytische HPLC des 3-Arylprolins **139** zeigte, daß das Produkt als einziges Stereoisomer entstanden war. Dadurch war ein weiterer Hinweis auf die hohe 1,2-asymmetrische Induktion des Auxiliärrpyrrolidins **113** mit CH<sub>2</sub>OTBS-Seitenkette gegeben.

Im Anschluß an die Hydroborierung des Amids **132** trat eine Folgereaktion auf, die das trizyklische Dihydropyrazindion **142** erzeugte. Nach der Spaltung des Bor-Amin-Komplexes mit Ammoniumchlorid-Lösung zeigte das Dünnschichtchromatogramm, daß sich das 3-Arylprolin **138** gebildet hatte. Die Substanz wurde über Nacht in Methylenchlorid gerührt. Dabei reagierte die sekundäre Aminogruppe mit dem Methylester unter Bildung des trizyklischen Produktes **142**.



Die NOE-Analyse des Trizyklus zeigte, daß die Stereozentren im Ring A *cis*-konfiguriert sind (Abbildung 35). Dadurch wurde eindeutig bestätigt, daß die Aza-Claisen-Umlagerung mit Azidoacetylfluorid **5** ebenfalls den sesselförmigen Übergangszustand durchläuft und das 2,3-*anti*-Amid gebildet wird. Eine Korrelation der neuen Stereozentren im Ring A mit dem „alten“, aus dem Prolinauxiliar stammenden (Ring C) war mit der NOE-Analyse nicht möglich. Somit eignete sich diese Methode nicht zur Feststellung der absoluten Konfigurationen am Ring A.



**Abbildung 35:** Ausgewählte NOE-Effekte des Dihydropyrazindion **142**

Das trizyklische Dihydropyrazindion **142** konnte aus Essigester umkristallisiert werden. Es bildeten sich farblose Kristalle in 62 % Ausbeute. Die Ausbeute über 50 % signalisiert, daß es bei dem kristallinen Produkt um das Hauptdiastereomer handelt. Die Röntgenstrukturanalyse bewies endgültig die absolute Konfiguration der in der Umlagerung gebildeten, neuen stereogenen Zentren: Das 3-Arylprolinerivat hatte 2*R*,3*R*-Konfiguration.

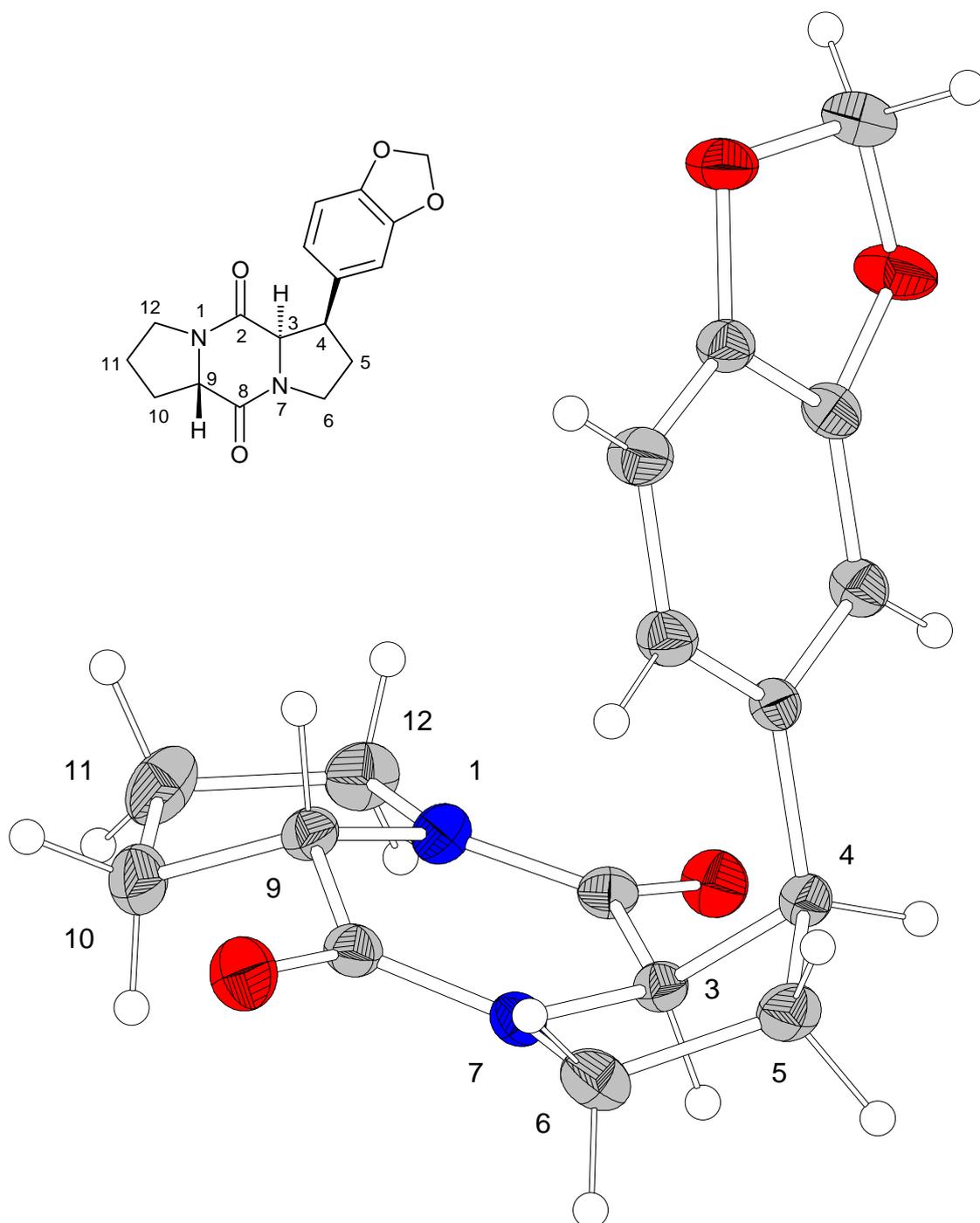
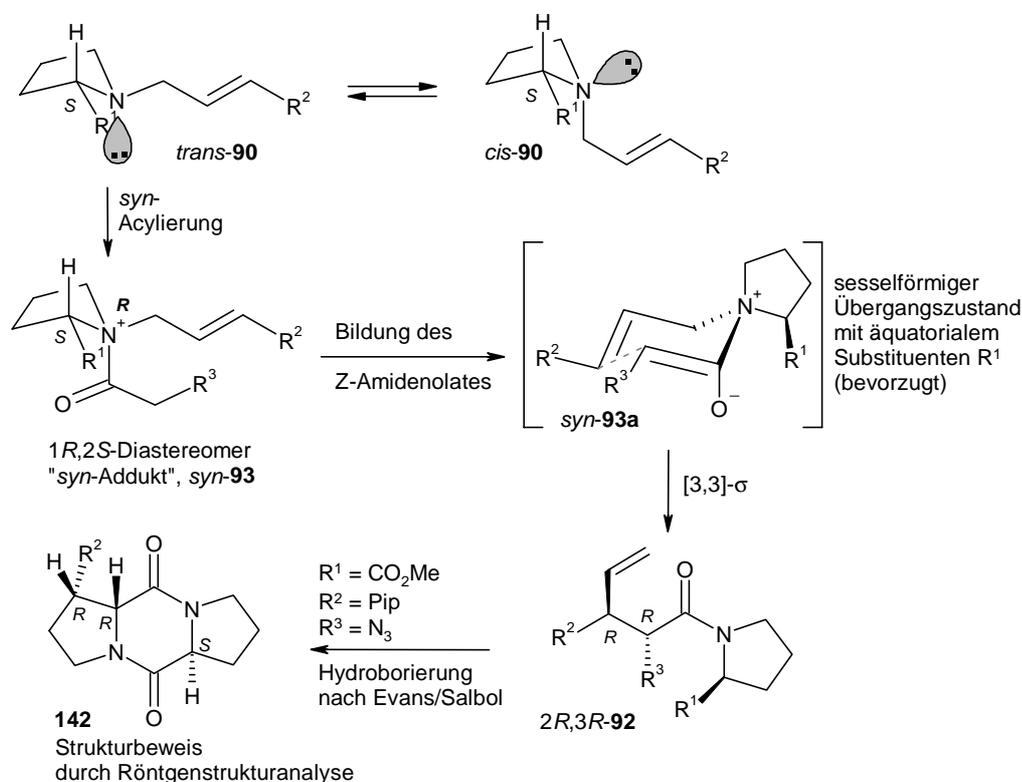


Abbildung 36: Röntgenstrukturbild des Dihydropyrazindion 142

Aus den Ergebnissen der Röntgenstruktur kann folgendes geschlossen werden:

- Das aus dem natürlichen *S*-Prolin **88** abgeleitete Auxiliar bewirkt in der Umlagerung die Bildung des Aminosäurederivates mit der *2R*-Konfiguration. Somit bietet die Aza-Claisen-Umlagerung eine Möglichkeit für die Synthese unnatürlich konfigrierter *2R*-Proline.
- Es bildet sich selektiv das *2,3-cis*-Prolinderivat. Die beschriebenen enantioselektiven 3-Arylprolinsynthesen (Kapitel 1.2) führen mit Ausnahme der etwas längeren Verfahren von Herdeis<sup>34</sup> und Salbol<sup>37</sup> zu den *2,3-trans*-Produkten. Damit steht mit der Aza-Claisen-Umlagerung ein Methode für die Herstellung der schwer erzeugbaren *2,3-cis*-substituierten Proline zur Verfügung.
- Die *2R,3R*-Konfiguration der Substituenten am neuen Prolinring liefert weitere Informationen über den Mechanismus der Aza-Claisen-Umlagerung. Wie in Kapitel 1.4.2 in Abbildung 27 gezeigt wurde, kann sich das *2R,3R*-Umlagerungsamid nur auf zwei Wegen bilden: Das *syn*-Addukt *syn-93a* durchläuft einen sesselförmigen Übergangszustand, in dem der Auxiliarrest  $R^1$  äquatorial steht, oder das *anti*-Addukt *anti-93b* lagert über die Sesselform mit axialem Auxiliarrest  $R^1$  um. Es wurde in Kapitel 1.4.2 diskutiert, daß die Umlagerung mit äquatorialem Rest  $R^1$  begünstigt sein sollte, da dabei nicht die störenden 1,3-diaxialen Wechselwirkungen auftreten. Des weiteren bildet sich das *syn*-Addukt *syn-93a* aus der energetisch günstigeren Form des Allylamins **90** mit zwei quasi-äquatorialen Substituenten *trans-90* (Abbildung 25). Diese Argumente sprechen dafür, daß die Aza-Claisen-Umlagerung den zuerst genannten Reaktionsweg durchläuft (Abbildung 27 links oben).



**Abbildung 37:** Wahrscheinlicher Verlauf der auxiliargesteuerten zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerung

## 2.6. Auxiliärabspaltung

Die Abspaltung der Auxiliärgruppe ist ein weiterer wichtiger Schritt in einer Auxiliär-gesteuerten Synthese. Bei den im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Amiden sollte das Auxiliärpyrrolidin entfernt werden. Dazu wurden reduktive und hydrolytische Methoden untersucht.

Eine Möglichkeit der Amidspaltung wurde bereits durch die Iodlatoonisierung der Umlagerungsamide realisiert. Die Iodlactone **136** sollten entsprechend einer von Metz et al. beschriebenen Methode<sup>86, 88</sup> durch reduktive Aufarbeitung mit Zink und Essigsäure in die 5-Pentensäuren umwandelbar sein. Die Anwendung dieser Methode ist im Falle der 2-Azidoverbindungen nicht möglich, da die Azidgruppe zum Amin reduziert werden würde. Der Ringschluß durch Hydroborierung nach Salbol (Kapitel 1.2.7) wäre nicht mehr möglich.

Die Abspaltung der Auxiliärgruppe an den 3-Arylprolinamiden **138**, **140**, **141** gelang nicht. Es wurden Versuche unternommen, das Amid zum primären Alkohol (3-Arylprolinol) zu reduzieren. Das generelle Problem bei der Reduktion von Amiden besteht in der Chemoselektivität der Reaktion: Die Reaktion kann sowohl zum tertiären Amin **143** als auch zum primären Alkohol führen **144**.

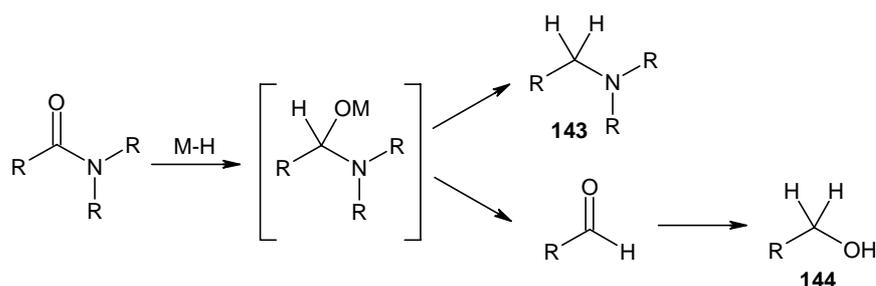
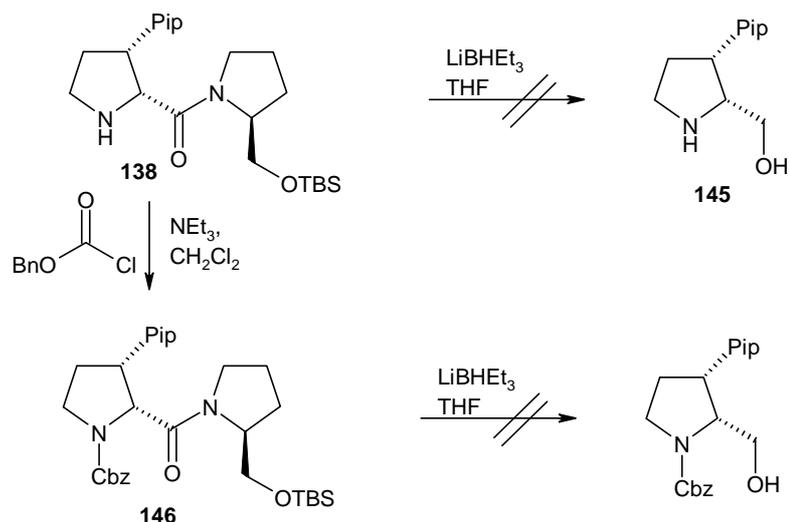


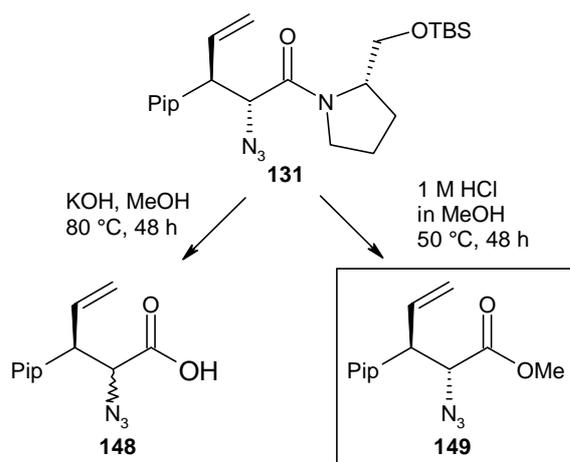
Abbildung 38: Verschiedene Reaktionswege der Reduktion tertiärer Amide

Die meisten Reduktionsmittel, wie Aluminiumhydride, Borhydride und Borane, reduzieren tertiäre Amide zu tertiären Aminen. Für die selektive Reduktion zu primären Alkoholen stehen weniger Methoden zur Verfügung. Es wurden dafür „Superhydrid“ (LiBHET<sub>3</sub>),<sup>89</sup> Metall-Amid-Boran-Komplexe<sup>90</sup> und LiBH<sub>4</sub>/THF/MeOH<sup>91</sup> verwendet. Die von Brown et al. entwickelte Superhydrid-Reduktion ist das gebräuchlichste Verfahren. Die Umsetzung des 3-Arylprolinamids **138** mit Superhydrid führte leider nicht zum gewünschten Alkohol **145**. Der Grund könnte eine Hinderung der Reaktion durch das freie sekundäre Amin sein. **138** wurde daher mit Benzyloxycarbonylchlorid an der Aminogruppe geschützt und erneut mit LiBHET<sub>3</sub> umgesetzt. Auch mit geschützter Aminogruppe gelang die Reduktion nicht. Die Ursache für die fehlende Reaktivität ist wahrscheinlich die sterische Hinderung, die durch den Aromaten und die Cbz-Gruppe zu beiden Seiten des Amids erzeugt wird.



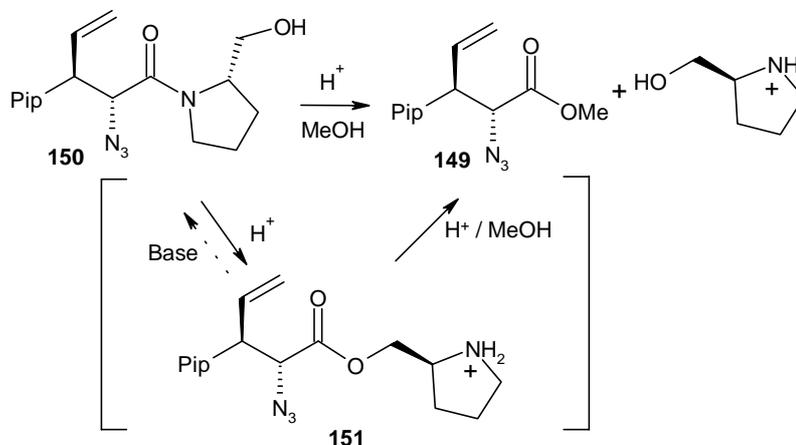
Hydrolyseversuche mit dem 3-Arylprolinamid **138** zu den Aminosäuren schlugen ebenfalls fehl. Das Amid **138** reagierte nicht mit KOH/Methanol bei Raumtemperatur. Bei 80 °C zeigte sich, dass das Substrat unter den basischen Bedingungen an Kohlenstoff C-2 epimerisierte. Unter sauren Hydrolysebedingungen (HCl/MeOH) trat als einzige Reaktion die Abspaltung der Silylschutzgruppe des Auxiliärpyrrolidins auf. Der *N*-BOC-Aminoalkohol **147** konnte nach Umsetzung mit BOC<sub>2</sub>O isoliert werden. Die Protonierung der Aminogruppe verhindert wahrscheinlich, daß die benachbarte Amidfunktion hydrolysiert wird.

Da die Amidspaltung auf der Stufe des 3-Arylprolinamids **138** nicht gelang, wurde untersucht, ob eine entsprechende Reaktion mit den Umlagerungsamiden **131** möglich ist. Reduktive Methoden wurden nicht angewendet, da dadurch die Azidgruppe zerstört worden wäre. Das Auxiliärpyrrolidin konnte erfolgreich durch basische Verseifung (KOH/MeOH) entfernt werden (**131** → **148**). Allerdings trat bei dieser Reaktion die vollständige Epimerisierung an Kohlenstoff C-2 auf, was an einem doppelten Signalsatz in den entsprechenden <sup>13</sup>C-Spektren erkennbar war.



Ohne Epimerisierung gelang die Abspaltung der Auxiliärgruppe unter sauren Bedingungen (1 M HCl in MeOH, 48 Stunden bei 60 °C). Der Methyl ester **149** entstand in 76 % Ausbeute. Die Kontrolle der Reaktion durch Dünnschicht-Chromatographie zeigte, daß die Reaktion in mehreren Schritten ablief. Unter den sauren Bedingungen

wird zunächst der Silylether gespalten. Von den Prolinolamiden **150** ist bekannt<sup>73a, 92</sup>, daß sie sich unter sauren Bedingungen in Ester **151** umlagern. Dieser Ester **151** ist im Sauren stabil, da die Aminofunktion des Prolinols protoniert ist. Die Ester **151** konvertieren wieder zu den Amiden **150**, wenn das Reaktionsmedium neutralisiert wird.



Unter den sauren Reaktionsbedingungen erfolgt nach der Esterbildung eine Umesterung zu Methylester **149**. Die Isolierung des Esters **149** gelingt leicht: Die flüchtigen Bestandteile der Reaktion (MeOH, HCl, TBSOMe) können durch Vakuumdestillation entfernt werden. Das Prolinol ist durch Extraktion mit Wasser und Diethylether als Ammoniumsalz entfernbare.

Die Hydroborierungsreaktion des Methylesters **149** sollte analog zu den Umlagerungsamiden **131** - **134** zum 3-Arylprolin **152** führen. Evans et al. zeigten,<sup>36</sup> daß der Ringschluß von Azidoolefinen **48**, die eine Methylestergruppe enthalten, durch Dicyclohexylboran in hohen Ausbeuten möglich ist (**48** → **49**). Der Methylester wird unter den Reaktionsbedingungen nicht reduziert.

