

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1. Material und Methoden

#### 4.1.1. Analytik

##### 4.1.1.1. $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

Sämtliche Substanzen wurden mit Spektrometern des Typs AC 250 oder AC 270 und in besonderen Fällen mit einem AMX 500 der Firma Bruker vermessen. Die Spektren wurden hauptsächlich in  $\text{CDCl}_3$  mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. In Fällen, bei denen ein anderes Lösungsmittel verwendet wurde, ist das gesondert vermerkt. Die chemische Verschiebung  $\delta$  der Signalsätze sind als dimensionslose charakteristische Größe in ppm angegeben. Die Auswertung der Spektren erfolgte nach den Regeln erster Ordnung. Die Multiplizitäten von Signalen mit Spin-Spin-Kopplung sind durch folgende Abkürzungen charakterisiert: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), ddd (8-Liniensystem mit drei verschiedenen Kopplungskonstanten), t (Triplet), dt (Doppeltriplett), q (Quartett) und m (Multipllett). Die Kopplungskonstanten werden in Hertz angegeben. Als Fehlerbreiten für die chemische Verschiebung bzw. für die Kopplungskonstanten müssen 0.1 ppm bzw. 0.5 Hz berücksichtigt werden.

##### 4.1.1.2. $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie

Die Substanzen wurden mit einem AC 250-, AM 270-, bzw. AMX 500-Spektrometer der Firma Bruker in deuterierten Lösungsmitteln, hauptsächlich  $\text{CDCl}_3$ , vermessen. Als Standard diente das Triplet des verwendeten Lösemittels  $\text{CDCl}_3$  bei  $\delta = 77.0$  ppm. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  der Signale sind in ppm angegeben. Die Spektren sind  $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt. Zur sicheren Zuordnung der chemischen Verschiebungen wurden DEPT-Spektren aufgenommen. Die Toleranz liegt bei 0.2 ppm.

##### 4.1.1.3. IR-Spektroskopie

Infrarotspektren wurden mit Geräten der Firma Perkin-Elmer (Modell IR 257 bzw. Modell IR 580 B) und Nicolet (FTIR-Interferometer System 55 C) aufgenommen. Die viskosen Öle wurden als Film zwischen  $\text{NaCl}$ -Scheiben oder in  $\text{CHCl}_3$  gelöst mit  $\text{CHCl}_3$  als Referenz vermessen. Die Lage der Schwingungsbanden sind nach abnehmender Wellenzahl in  $\text{cm}^{-1}$  geordnet. Zur Charakterisierung werden folgende Symbole verwendet: s (strong), m (medium), w (weak), sh (shoulder), v (very).

##### 4.1.1.4. Massenspektroskopie

Die massenspektroskopischen Untersuchungen wurden mit den Geräten MAT 771 bzw. MAT 112 S der Firma Varian durchgeführt. Die zur Aufnahme notwendigen Bedingungen wie Ionisationsenergie, Temperatur der Ionenquelle und Art der Ionisierung (Elektronenstoßionisierung EI, chemische Ionisierung CI) sind vorangestellt. Angegeben sind die jeweiligen physikalischen Masse-Ladungsverhältnisse ( $m/z$ -Werte) der Molekül- und Fragmentierungskationen bzw. der Radikalkationen. Der Molpeak ist mit  $\text{M}^+$  gekennzeichnet. Die Angaben sind nach abnehmenden  $m/z$ -Werten geordnet.

#### 4.1.1.5. Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs P 241 der Firma Perkin-Elmer gemessen. Als monochromatische Strahlung diente die Natrium-D-Linie mit einer Wellenlänge von 589,3 nm. Die angegebenen spezifischen Drehwerte  $[\alpha]_D^t$  berechnen sich wie folgt:

$$[\alpha]_D^t = \frac{\alpha_{\text{gemessen}}}{d} \frac{100}{c}$$

t = Meßtemperatur in °C

D = Natrium-D-Linie ( $\lambda = 589,3$  nm)

d = Schichtdicke der Küvette in dm (d = 1)

c = Konzentration in g/100 ml

Die jeweiligen Konzentrationen und das verwendete Lösungsmittel werden in Klammern angegeben.

#### 4.1.1.6. Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte werden mit Bestimmungsapparaturen der Firma Büchi (Büchi 510) gemessen und sind unkorrigiert angegeben.

### 4.1.2. Chromatographische Verfahren

#### 4.1.2.1. Dünnschichtchromatographie (DC)

Alle Reaktionsabläufe wurden dünnschichtchromatographisch mit Kieselgel 60 beschichteten Aluminiumfolien mit Fluoreszenz-Indikator F<sub>254</sub> der Firma Merck (Art. 5554) kontrolliert. Als Laufmittel wurden Gemische aus Essigsäureethylester und *n*-Hexan oder Methanol verwendet. Neben der UV-Detektion konnten die Substanzen durch folgende Färbereagentien sichtbar gemacht werden:

- a) 0,1 %ige wäßrige Lösung von Kaliumpermanganat
- b) 10 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 25 g Phosphormolybdänsäure, 80 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit H<sub>2</sub>O auf einen Liter aufgefüllt
- c) Lösung aus 1 ml Anisaldehyd, 2 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 100 ml Eisessig
- d) 40 mg Bromkresolgrün, 100 ml EtOH, 0,1 n NaOH zugeben bis zur Blaufärbung der Lösung
- e) Ninhydrin, 100 ml EtOH
- f) Schlittlers Reagenz: 3 ml H<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>-Lösung (10 %ig), 97 ml Wasser, 100 ml wäßrige KI-Lösung.

#### 4.1.2.2. Säulenchromatographie

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck (Kieselgel 60; 0,040 - 0,063 mm Korngröße; 230 - 400 Mesh ASTM) als stationäre Phase verwendet. Als Eluens dienen Essigsäureethylester-*n*-Hexan-Gemische, deren Mischverhältnisse durch DC-Kontrolle so gewählt wurden, daß die zu trennenden Substanzen einen  $R_f$ -Wert aufweisen, der kleiner als 0,35 ist. Die daraus resultierende längere Laufzeit wurden durch optimale Trennung und geringeren Kieselgelverbrauch ausgeglichen.

#### 4.1.3. Präparative Verfahren und Reagenzien

##### 4.1.3.1. Spezielle präparative Methoden

Sämtliche metallorganischen Reaktionen und Synthesen in absoluten Lösungsmitteln wurden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß in einer Argonschutzatmosphäre durchgeführt. Verwendete Glasapparaturen wurden vor Versuchsbeginn im Vakuum ausgeheizt und mit Argon belüftet. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionsansätze magnetisch gerührt.

##### 4.1.3.2. Verwendete Reagenzien

Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka Janssen, Merck-Schuchard und Schering bezogen. DIBAH wird als 1,2 M Lösung in Toluol, Trimethylaluminium als 2 M in Heptan eingesetzt.

##### 4.1.3.3. Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Die Lösungsmittel wurden nach allgemeinen und gängigen Routineverfahren gereinigt, getrocknet und über aktiviertem Molekularsieb (4Å) gelagert.

Acetonitril: Lagerung über 4Å-Molsieb.

Diethylether: Einfach destillierter Diethylether wird über basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I vorgetrocknet, über Natrium mit Benzophenon als Indikator bis zur Blaufärbung erhitzt und destilliert.

Chloroform und Methylenchlorid: Über einer mit basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I beschickten Säule getrocknet.

Methanol: Destilliertes Methanol wird über Magnesium getrocknet und destilliert.

Pyridin: Lagerung über 4Å-Molsieb.

Säurehalogenide: Vor Gebrauch destilliert.

Tetrahydrofuran: Einfach destilliertes Tetrahydrofuran wird über basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I vorgetrocknet, über Natrium mit Benzophenon als Indikator bis zur Blaufärbung erhitzt und destilliert.

Triethylamin: Lagerung über 4Å-Molsieb.

Toluol: Über Natrium in Gegenwart von Benzophenon bis zur Blaufärbung unter Rückfluß kochen und abdestillieren.

## 4.2. Synthesevorschriften und analytische Daten

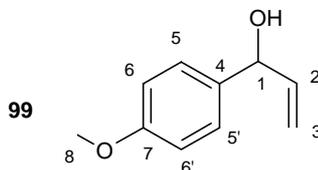
### 4.2.1. Allylalkohole und Allylchloride

#### 4.2.1.1. Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Allylalkohole

In einer ausgeheizten Apparatur wird unter Argon der Aldehyd in abs. Diethylether gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren aus einem Tropftrichter 1,1 Äquivalente Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF) so langsam hinzugegeben, daß die Lösung nicht siedet. Es entsteht festes Magnesiumalkoholat, welches die Reaktionsmischung trübt. Wenn nach 2 Stunden rühren im Dünnschichtchromatogramm noch Aldehyd erkennbar ist, werden weitere 0,5 Äquivalente Vinylgrignardlösung vorsichtig hinzu gegeben. Durch Kochen der Reaktionsmischung kann die Reaktion ebenfalls beschleunigt werden.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung sehr langsam auf Eiswasser gegossen (Vorsicht!) und kurz gerührt, um die Hydrolyse zu vervollständigen. Die etherische Phase wird dekantiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende ölige Produkt ist i. allg. sauber. Es kann bei Bedarf säulenchromatographisch mit einer Mischung aus Essigester und *n*-Hexan gereinigt werden.

#### 4.2.1.2. 1-(*p*-Methoxyphenyl)-2-propenol **99**



5,0 g (37 mmol, 4,5 ml) *p*-Methoxybenzaldehyd werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift in 250 ml abs. Diethylether mit 54,9 ml (54,9 mmol) einer Vinylmagnesiumbromid-Lösung (1 M in THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 10,  $R_f = 0,5$  in *n*-Hexan/Essigester 3 : 1) gereinigt.

Ausbeute: 6,03 g (36,7 mmol) 99 % d.Th., ein gelbliches Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz):  $\delta = 2.32$  (s, 1 H, OH); 3.79 (s, 3 H, 8-H); 5.13 (d, 1 H,  $J = 6.8$  Hz, 1-H); 5.17 (dt, 1 H,  $J = 1.5, 10.2$  Hz, *E*-3-H); 5.32 (dt, 1 H,  $J = 1.5, 17.2$  Hz, H-9); 6.03 (ddd, 1 H,  $J = 6.8, 10.2, 17.2$  Hz, 2-H); 6.88 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 6-H und 6'-H); 7.28 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 5-H und 5'-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz):  $\delta = 55.2$  (C-8); 74.8 (C-1); 113.9 (C-6 und C-6'); 114.7 (C-3); 127.7 (C-5 und C-5'); 134.9 (C-4); 140.4 (C-2); 159.1 (C-7) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3429$  (s, br, OH), 3073 (m, Ar-H), 2934 (s, CH), 1610 (s, C=C), 1248 (s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 1105 (m, C-OH), 991 m, 925 (m, *E*-CH=CH<sub>2</sub>).

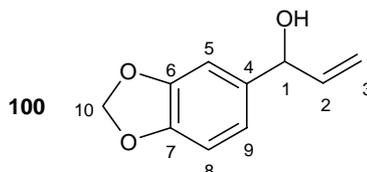
**MS** (EI, 80 eV, 40 °C):  $m/z = 164$  (100%,  $M^+$ ), 147 (M-OH), 137 (M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>), 135 (M-CHO aus Claisen-Umlagerung), 121 (M-CH<sub>2</sub>-CHO), 109, 94, 77.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>]:

ber.: 164.08373

gef.: 164.08633

#### 4.2.1.3. 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2-propenol **100**



5 g (33,3 mmol) Piperonal werden entsprechend der allgemeinen Vorschrift in 250 ml abs. Diethylether mit 36,6 ml (36,6 mmol, 1,1 äq.) Vinylmagnesiumbromid (1 M in THF) umgesetzt. Die Produktreinigung erfolgt säulenchromatographisch mit einer Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (1 : 10,  $R_f = 0,2$  in *n*-Hexan/Ethylacetat 4 : 1).

Ausbeute: 5,6 g (31,8 mmol) 95 % d. Th., bezogen auf Piperonal.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz):  $\delta = 3.05$  (s, br, 1H, OH); 5.02 (d, br, 1H,  $J = 5.9$  Hz, 1-H); 5.14 (dt, 1H,  $J = 1.5, 10.3$ , Hz, *cis*-3-H); 5.27 (dt, 1H,  $J = 1.5, 17.1$  Hz, *trans*-3-H); 5.88 (s, 2H, 10-H); 5.94 (ddd, 1H,  $J = 5.9, 10.3, 17.1$  Hz, 2-H); 6.72 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, 8-H); 6.77 (dd, 1H,  $J = 1.47, 8.3$  Hz, 9-H); 6.81 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz, 5-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz):  $\delta = 74.8$  (C-1); 100.9 (C-10); 107.0 (C-5); 108.1 (C-8); 114.8 (C-3); 119.8 (C-9); 136.8 (C-4); 140.3 (C-2); 146.9 (C-7); 147.7 (C-6) ppm.

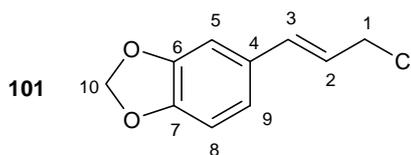
**IR** (Film):  $\nu_{\max} = 3369$  (s, br, OH), 3077 (m, Ar-H), 3011 m, 2892 (s, CH), 1641 (m, C=C), 1503 (s, Ar-C=C), 1488 s, 1443 s, 1247 (s, br, Ar-O), 1040 (s, C-OH), 990 s, 933 (s, *E*-CH=CH<sub>2</sub>).

**MS** (EI, 80 eV, 40 °C):  $m/z = 178$  ( $M^+$ , 100 %), 161 (M-OH), 151 (M-CH=CH<sub>2</sub>), 149 (M-CHO aus Claisenumlagerung), 135 (M-CH<sub>2</sub>CHO aus Claisenumlagerung), 123, 103, 93, 91 (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>), 65.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>]:

ber.: 178.06299

gef.: 178.06380

4.2.1.4. 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-1-chlorprop-2-en **101**

In einem 500ml-Kolben werden 13,3 g (74,6 mmol) Allylkohol **100** und 21,5 g (82,6 mmol, 1,1 äq.) Triphenylphosphin in 200 ml Tetrachlormethan gelöst und 17 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es bildet sich ein weißer Niederschlag von Triethylamin bereits nach kurzer Reaktionszeit.

Nach dem Abkühlen des Gemisches trocknet man mit  $\text{MgSO}_4$ , nimmt in *n*-Hexan auf und kocht eine weitere Stunde. Der sich bildende Niederschlag wird abfiltriert und das Hexan am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation (160 °C, 0,02 Torr) gereinigt. Eine Reinigung mit Kieselgel durch Säulenchromatographie ist nicht möglich, da das Produkt auf sich dabei zersetzt.

Ausbeute: 9,2 g (46,79 mmol) 62,7 % d. Th., ein hellgelber Feststoff, der sich an Luft schnell braun färbt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz):  $\delta$  = 4.20 (d, 2 H,  $J$  = 6.2 Hz, 1-H); 5.90 (s, 2 H, 10-H); 6.10 (dt, 1 H,  $J$  = 6.2, 16.0 Hz, 2-H); 6.55 (d, 1 H,  $J$  = 16.0 Hz, 3-H); 6.75 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, 8-H); 6.80 (dd, 1 H,  $J$  = 1.5, 8.3 Hz, 9-H); 6.95 (d, 1 H,  $J$  = 1.5 Hz, 5-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz):  $\delta$  = 45.6 (C-1); 101.2 (C-10); 105.8 (C-8); 108.3 (C-5); 121.7 (C-2); 123.1 (C-9); 130.3 (C-4); 133.9 (C-3); 147.1 (C-6); 147.8 (C-7) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}}$  = 2900 (m, CH), 1646 (m, C=C), 1500 (s, C=C am Aromaten), 1448 (s, CH), 1254 (s C-O am Aromaten), 1039 (s, O-CH<sub>2</sub>), 968 (s, *E*-CH=CH).

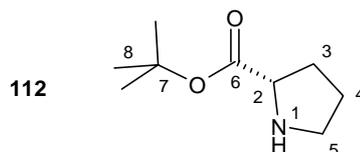
**MS** (80 eV, 50 °C):  $m/z$  = 196 ( $\text{M}^+$ ), 161 (M-Cl), 131 (100 %), 103, 77.

**HRMS** (EI, 80 eV, 50 °C) von  $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2]$ :

ber.: 196.02910

gef.: 196.03550

## 4.2.2. Weitere Auxiliare

4.2.2.1. *S*-Prolin-*t*-butylester **112**

In einem 100ml-Schlenkkolben mit Argonatmosphäre werden 5,5g (18 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-prolin-*t*-butylester **115** in 50 ml abs. Ethanol gelöst und mit 0,5 g Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (10 %) versetzt. Der Kolben wird zweimal

vorsichtig evakuiert und jeweils mit Wasserstoff gefüllt. Man rührt die Mischung 15 Stunden bei Raumtemperatur.

Wenn im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr erkennbar ist, filtriert man den Katalysator ab. Das Filtrat wird mit 1,5 g (18 mmol, 1 äq.) Phosphoriger Säure, gelöst in 100 ml Diethylether, versetzt und mit viermal 100 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen versetzt man mit 1,5 g (37,5 mmol, 2,0 äq.) Natriumhydroxid und extrahiert 10 Mal mit 50 ml Diethylether. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

$R_f = 0 - 0,15$  in n-Hexan/Essigester 1 : 1.

Ausbeute: 2,87 g (16,8 mmol) 93 % d. Th.

$[\alpha]_D^{23} = -39,4^\circ$  (c = 0,56, EtOH).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz):  $\delta = 1.4$  (s, 9 H, 8-H); 1.6 (m, 3 H, 3<sup>1</sup>-H und 4-H); 1.95 (m, 1 H, 3<sup>2</sup>-H); 2.2 (s, 1 H, NH); 2.8 (m, 1 H, 5<sup>1</sup>-H); 3.05 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.6 (m, 1 H, 2-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz):  $\delta = 25.4$  (C-4); 27.9 (C-8); 30.3 (C-3); 46.9 (C-5); 60.3 (C-2); 80.7 (C-7); 174.7 (C-6) ppm..

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3349$  (w, br, NH), 2976, 2873 (s, CH), 1727 (s, C=O), 1157 (s, C-O).

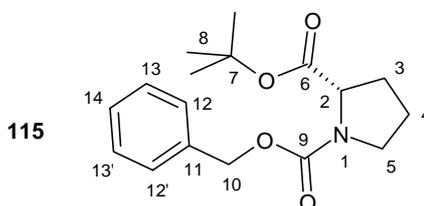
**MS** (EI, 80 eV, 40 °C): m/z = 171 ( $\text{M}^+$ ), 114 ( $\text{M}-t\text{Bu}$ ), 98 ( $\text{M}-\text{O}^t\text{Bu}$ ), 87, 70 ( $\text{M}-t\text{BuOCO}$ ).

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von  $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2]$ :

ber.: 171.12593

gef.: 171.12587

#### 4.2.2.2. *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-prolin-*t*-butylester **115**



**Methode A:** 3,8 g (15,4 mmol) *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-prolin **114** werden in 40 ml Essigsäure-*t*-butylester gelöst und mit 0,5 g (3 mmol) Perchlorsäure (60%ig) versetzt. Die Mischung wird 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit etwas Wasser versetzt und dann vorsichtig so viel  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dazu gegeben, bis die Mischung nicht mehr aufschäumt. Man extrahiert viermal mit Diethylether und trocknet die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$ . Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zur Säuberung von Resten des

Essigsäure-*t*-butylesters zweimal mit Toluol versetzt und destilliert, bis kein organisches Lösungsmittel mehr enthalten ist.

Ausbeute: 3,04 g (10,0 mmol) 65 % d. Th.

*Metohode B:* 10,83 g (43 mmol) der Säure **114** werden in 43 ml über Alox B getrocknetem Methylenchlorid und 43 ml Cyclohexan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu tropft man langsam ein Lösung von *O-t*-Butyl-trichloracetimidat in 43 ml Cyclohexan und fügt anschließend 0,86 ml Bortrifluorid-Diethylether-Komplex hinzu. Die Mischung wird 15 Stunden gerührt und kommt langsam auf Raumtemperatur.

Zur Aufarbeitung wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (10 %ig) ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wäscht man zweimal mit Methylenchlorid und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird entfernt. Es verbleibt eine Mischung eines klaren Öls (Ester **115**) und ein farbloser Feststoff (Trichloracetamid) als Rohprodukt. Es wird mit Cyclohexan versetzt. Dabei löst sich nur der Ester **115**, der durch Filtration vom Trichloracetamid getrennt wird. Das Lösungsmittel wird entfernt.

Ausbeute: 9,9 g (32,4 mmol) 75 % d. Th.

$R_f = 0,6$  in *n*-Hexan/Essigester 1 : 1

$[\alpha]_D^{23} = -56,5^\circ$  ( $c = 2,5$ , EtOH)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz)  $\delta = 1.30$  und  $1.40$  (2 s, 9 H, 8-H);  $1.80$  und  $2.10$  (2 m, 3 und 1 H, 3-H und 4-H);  $3.45$  (m, 2 H, 5-H);  $4.15$  (m, 1 H, 2-H);  $5.15$  (m, 2 H, 10-H);  $7.25$  (m, 5-H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz): Mehrere Peaks treten wegen Amidmesomerie doppelt auf.

$\delta = 23.0$  und  $23.9$  (C-4);  $27.5$  und  $27.6$  (C-8);  $29.6$  und  $30.6$  (C-3);  $46.1$  und  $46.6$  (C-5);  $59.2$  und  $59.6$  (C-2);  $66.5$  (C-10);  $80.8$  (C-7);  $127.4$  und  $127.5$  (C-12 und C-12');  $127.9$  (C-14);  $128.00$  und  $128.1$  (C-13 und C-13');  $136.3$  und  $136.5$  (C-8);  $154.1$  und  $154.5$  (C-9);  $171.5$  und  $171.6$  (C-6) ppm.

IR (Film):  $\nu_{\max} = 2978$  (s, CH),  $1740$  (s, Ester-C=O),  $1708$  (s, Urethan-C=O),  $1414$  (s, CH<sub>2</sub>),  $1154$  (s, C-O).

MS (EI, 80 eV, 60 °C):  $m/z = 305$  (M<sup>+</sup>),  $249$  (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>),  $232$  (M-O<sup>t</sup>Bu),  $204$  (M-C(O)O<sup>t</sup>Bu),  $160$ ,  $114$ ,  $91$  (PhCH<sub>2</sub><sup>+</sup>).

CHN-Analyse:

	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	M = 305,36 g/mol	
ber.:	C 66,86	H 7,59	N 4,59
gef.:	C 66,13	H 7,30	N 4,22

### 4.2.3. Allylamine

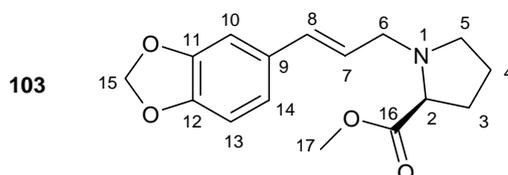
#### 4.2.3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Allylaminen mit Pd(0)-Katalyse

In einem ausgeheizten Kolben werden unter Argon der Allylalkohol (**98** - **100**) und 4 Äquivalente Triethylamin in absolutem THF gelöst und mit 1,1 Äquivalenten Methansulfonylchlorid versetzt. Die Mischung rührt man 20 Minuten bei Raumtemperatur. Es bildet sich schnell ein Niederschlag von Triethylammoniumchlorid.

Währenddessen wird ein Äquivalent *S*-Prolinestermethylhydrochlorid **102** in Acetonitril durch kurzes Aufkochen gelöst, auf 0 °C gekühlt. Dabei bleibt das Hydrochlorid in Lösung. Die Lösung wird mit 4 Äquivalenten Triethylamin versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Diese Suspension wird zu der anderen Lösung gegeben und mit wenig THF vollständig überführt. Das Reaktionsgemisch versetzt man mit 2,5 mol-% Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium-(chloroform) ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$ ) und 10 mol-% Triphenylphosphin. Die Reaktionskontrolle erfolgt durch Dünnschichtchromatographie.

Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit 80 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat und *n*-Hexan als Laufmittel.

#### 4.2.3.2. *N*-(3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2*E*-propenyl)-*S*-prolinmethylester **103**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Allylierung werden werden 2g (11,2 mmol) Allylalkohol **100**, zweimal 4,5 g (6,2 ml, 45 mmol, 4 äq.) Triethylamin, 1,41 g (0,96 ml, 12,3 mmol) Methansulfonylchlorid, 2,04 g (12,3 mmol, 1,1 äq.) *S*-Prolinmethylesterhydrochlorid **102**, 0,29 g (2,81 mmol, 0,025 äq.) Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium-(chloroform) ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$ ) und 0,6 g ( 2,24 mmol, 0,2 äq) Triphenylphosphin in 250 ml absolutem THF und 20 ml Acetonitril umgesetzt.

Das isolierte Rohöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat und *n*-Hexan (1 : 4,  $R_f = 0,2$  in *n*-Hexan/Essigester 1 : 1) als Laufmittel.

Ausbeute: 2,85 g (9,85 mmol) 88% d. Th., ein gelbliches, sich an Luft langsam braun färbendes Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -27,89^\circ$  ( $c = 4,62$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz):  $\delta = 1.77$  (m, 1 H, 4<sup>1</sup>-H); 1.89 (m, 2 H, 3<sup>1</sup>-H und 4<sup>2</sup>-H); 2.08 (m, 1 H, 3<sup>2</sup>-H); 2.34 (q, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.10 (dd, 1 H,  $J = 6.4, 8.8$  Hz, 2-H); 3.14 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.21 (dd, br, 1 H,  $J = 6.8, 13.2$  Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.32 (dd. br, 1 H,  $J = 6.8, 13.2$  Hz,

$^2\text{-H}$ ); 3.59 (s, 3 H, 17-H); 5.87 (s, 2 H, 15-H); 6.08 (dt, 1 H,  $J = 6.8, 15.6$  Hz, 7-H); 6.35 (d, 1 H,  $J = 15.6$  Hz, 8-H); 6.67 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, 13-H); 6.72 (dd, 1 H,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 14-H); 6.84 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (68 MHz):  $\delta = 23.0$  (C-4); 29.5 (C-3); 51.8 (C-17); 53.7 (C-5); 57.0 (C-6); 65.4 (C-2); 100.9 (C-15); 105.6 (C-10); 108.1 (C-14); 120.8 (C-8); 125.0 (C-13); 131.3 (C-9); 132.0 (C-7); 147.0 (C-11); 147.9 (C-12); 174.6 (C-16) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 2951$  (s, CH), 2800 (s, N-C), 1743 (s, C=O), 1606 (w, C=C), 1503 s, 1489 s, 1445 (s, C=C am Aromaten), 1250 (s, Ar-O), 1039 (s, C-O), 967 (m, E-CH=CH).

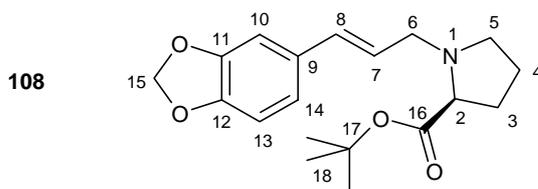
**MS** (EI, 80 eV, 90 °C):  $m/z = 289$  ( $\text{M}^+$ ), 230 (M-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 161 (100 %, 230-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N), 131 (161-CH<sub>2</sub>O), 103, 83, 77.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>]:

ber.: 289.13207

gef.: 289.13849

#### 4.2.3.3. *N*-(3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2*E*-propenyl)-*S*-prolin-*t*-butylester **108**



1,21 g (7,07 mmol) *S*-Prolin-*t*-butylester **112**, 0,17 g (0,3 mmol) Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>, 0,23 g (0,88 mmol) Triphenylphosphin, 1,79 g (17,7 mmol, 2,46 ml) Triethylamin werden in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und ca. 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 1,16 g (5,9 mmol) 1-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3-chlor-2-propen **100**, gelöst in etwas THF, dazu und rührt weiter über Nacht. Nach wenigen Minuten bildet sich ein Niederschlag von Triethylammoniumhydrochlorid.

Wenn im Dünnschichtchromatogramm ( $R_f = 0,2$  in Essigester n-Hexan 1 : 4) kein Edukt mehr erkennbar ist, wird die Mischung fünfmal mit verdünnter Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen versetzt man vorsichtig mit Kaliumhydroxid (pH > 12) und extrahiert fünfmal mit Diethylether. Die etherische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch mit Essigester und n-Hexan (1 : 4) als Laufmittel.

Ausbeute: 1,44g (4,35 mmol) 74 % d. Th.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -21^\circ$  ( $c = 0,381, \text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz):  $\delta = 1.4$  (s, 9 H, 18-H); 1.75 (m, 1 H, 4<sup>1</sup>-H); 1.9 (m, 2 H, 3<sup>1</sup>-H und 4<sup>2</sup>-H); 2.1 (m, 1 H, 3<sup>2</sup>-H); 2.4 (q, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.05 (dd, 1 H,  $J = 6, 9$  Hz, 2-H); 3.1 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.2 (dd, br, 1 H,  $J = 7, 13.5$  Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.45 (dd. br, 1 H,  $J = 7,$

13.5 Hz, 6<sup>2</sup>-H); 5.9 (s, 2 H, 15-H); 6.1 (dt, 1 H, J = 7, 16 Hz, 7-H); 6.4 (d, 1 H, J = 16 Hz, 8-H); 6.7 (d, 1 H, J = 8 Hz, 13-H); 6.8 (dd, 1 H, J = 1.5, 8 Hz, 14-H); 6.9 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, 10-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (68 MHz):  $\delta$  = 22.9 (C-4); 28.0 (C-18); 29.3 (C-3); 53.5 (C-5); 56.6 (C-6); 65.6 (C-2); 100.9 (C-15); 105.6 (C-10); 108.1 (C-14); 120.8 (C-8); 125.6 (C-13); 131.5 (C-9); 131.6 (C-7); 146.9 (C-11); 147.8 (C-12); 173.3 (C-16) ppm.

IR (Film):  $\nu_{\max}$  = 2975 (s, CH), 1737 (s, C=O), 1366 s, 1353 (m, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1249 (s, Ar-O), 1039 (s, C-O), 966 m, 931 (m, E-CH=CH<sub>2</sub>).

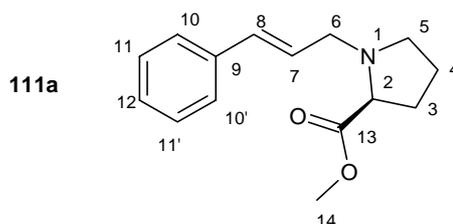
MS (EI, 80 eV, 90 °C): m/z = 331 (M<sup>+</sup>), 274 (M-<sup>t</sup>Bu), 230 (274-CO<sub>2</sub>), 161 (Pip-CH=CH-CH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 131 (161-CH<sub>2</sub>O), 115, 103, 77, 57.

HRMS (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>]:

ber.: 331.178359

gef.: 331.17844

#### 4.2.3.4. N-(3-Phenyl-2E-propenyl)-S-prolinmethylester **111a**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Allylierung werden 2 g (15 mmol) Zimtalkohol, zweimal 8,3 ml (6,07 g, 120 mmol) Triethylamin, 1,2 ml (1,74 g, 15,2 mmol) Methansulfonylchlorid, 2,51 g (15,2 mmol) S-Prolinmethylesterhydrochlorid **102**, einer Spatelspitze Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium-(chloroform) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>) und einem Spatel Triphenylphosphin in 100 ml absolutem THF und in 30 ml Acetonitril umgesetzt.

Das isolierte Rohöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat und *n*-Hexan (1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,3) als Laufmittel.

Ausbeute: 0,84 g (3,4 mmol) 23 % d. Th., ein klares Öl. Es wurde außerdem eine große Menge nicht umgesetzten Allylalkohols **98** isoliert, der in weiteren Versuchen eingesetzt werden kann.

$[\alpha]_D^{23} = -36,5^\circ$  (c = 1,02, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta$  = 1.81 (m, 1 H, 4<sup>1</sup>-H); 1.92 (m, 2 H, 3<sup>1</sup>-H und 4<sup>2</sup>-H); 2.12 (m, 1 H, 3<sup>2</sup>-H); 2.41 (q, 1 H, J = 8.1 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.18 (dd, 1 H, J = 5.9, 8.8 Hz, 2-H); 3.20 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.28 (dd, br, 1 H, J = 6.6, 13.2 Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.32 (dd, br, 1 H, J = 6.6, 13.2 Hz, 6<sup>2</sup>-H); 3.62 (s, 3 H, 14-H); 6.27 (dt, 1 H, J = 6.6, 16.2 Hz, 7-H); 6.47 (d, 1 H, J = 16.2 Hz, 8-H); 7.28 (m, 5 H, Ar-H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz):  $\delta = 23.1$  (C-4); 29.5 (C-3); 51.8 (C-14); 53.6 (C-5); 56.9 (C-2); 65.3 (C-6); 126.3 (C-10 und C-10'); 126.7 (C-8); 127.4 (C-12); 128.5 (C-11 und C-11'); 132.6 (C-7); 136.9 (C-9); 174.0 (C-13).

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3025$  (m, Ar-H), 2951 (m, CH), 2799 (m, N-C), 1747 (s, C=O), 1448 (m; CH), 1197 s, 1171 (s, O-CH<sub>3</sub>), 968 (s, E-CH=CH).

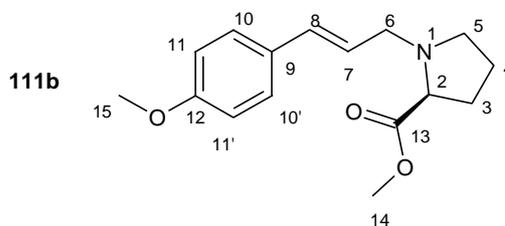
**MS** (80 eV, 40 °C):  $m/z = 245$  (M<sup>+</sup>), 186 (M - CO<sub>2</sub>Me), 117 (100%, Ph-CH=CHCH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 91.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>]:

ber.: 245.141579

gef.: 245.14433

#### 4.2.3.5. *N*-(3-(*p*-Methoxyphenyl)-2*E*-propenyl)-*S*-prolinmethylester **111b**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Allylierung werden werden 2,49 g (15 mmol) 1-(*p*-Methoxyphenyl)-prop-2-en-1-ol **99**, zweimal 8,3 ml (6,07 g, 120 mmol) Triethylamin, 1,2 ml (1,74 g, 15,2 mmol) Methansulfonylchlorid, 2,51 g (15,2 mmol) *S*-Prolinmethylesterhydrochlorid **102**, 0,366 g (0,38 mmol) Tris-(dibenzylidenacetone)-dipalladium-(Chloroform) (Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>) und 0,8 g (3,04 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml absolutem THF und 30 ml Acetonitril umgesetzt.

Das isolierte Rohöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat und *n*-Hexan (1 : 2, R<sub>f</sub> = 0,2) als Laufmittel.

Ausbeute: 1,29 g (4,7 mmol) 31,3 % d. Th., ein klares Öl. Es wurde außerdem eine große Menge nicht umgesetzten Allylalkohols **99** isoliert, der in weiteren Versuchen eingesetzt werden kann.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -22,5^\circ$  (c = 1,56, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz):  $\delta = 1.81$  (m, 1 H, 4<sup>1</sup>-H); 1.92 (m, 2 H, 3<sup>1</sup>-H und 4<sup>2</sup>-H); 2.12 (m, 1 H, 3<sup>2</sup>-H); 2.32 (q, 1 H, J = 8.3 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.26 (m, 2 H, 2-H und 5<sup>2</sup>-H); 3.28 (dd, br, 1 H, J = 6.4, 13.5 Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.32 (dd, br, 1 H, J = 6.4, 13.5 Hz, 6<sup>2</sup>-H); 3.51 (s, 3 H, 14-H); 3.65 (s, 3 H, 15-H); 6.13 (dt, 1 H, J = 6.4, 16.7 Hz, 7-H); 6.43 (d, 1 H, J = 16.7 Hz, 8-H); 6.83 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, 10-H und 10'-H); 7.22 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, 11-H und 11'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz):  $\delta = 23.0$  (C-4); 29.5 (C-3); 51.7 (C-14); 53.7 (C-5); 55.1 (C-15); 57.1 (C-2); 65.3 (C-6); 113.8 (C-11 und C-11'); 124.5 (C-8); 127.3 (C-10 und C-10'); 131.9 (C-9), 134.8 (C-7); 159.0 (C-12); 171.6 (C-13) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 2195 (m, CH), 2836 (m, N-C), 1741 (s, C=O), 1511 (s, C=C Aromat) 1250 (s, Ar-O), 1174 (s, O-CH<sub>3</sub>), 969 (m, E-CH=CH).

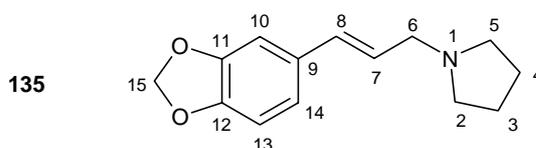
**MS** (80 eV, 90 °C):  $m/z$  = 275 (M<sup>+</sup>), 216 (M-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 190, 154, 147 (100 %, 216-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 121 (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>3</sub><sup>+</sup>), 91, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>]:

ber.: 275.152144

gef.: 275.15564

#### 4.2.3.6. N-3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2E-propenyl-pyrrolidin **135**



In einem 50ml-Kolben werden 1,5 g (7,05 mmol) Allylchlorid **101**, 0,6 g (8,46 mmol, 1,2 äq., 0,7 ml) Pyrrolidin und 2,14g (21,16 mmol, 3 äq., 2,95 ml) Triethylamin in 20 ml Tetrahydrofuran (getrocknet über bas. Aluminiumoxid) gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es bildet sich ein Niederschlag aus Triethylammoniumchlorid.

Die Reaktionsmischung wird mit 50ml Diethylether versetzt und viermal mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen neutralisiert man mit NaHCO<sub>3</sub> und gibt etwas K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dazu, bis ein pH-Wert von 10-11 erreicht ist. Diese Mischung wird viermal mit Diethylether extrahiert, die Etherphase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel mit am Rotationsverdampfer destilliert.

$R_f$  = 0,05 in n-Hexan/Essigsäure 4 : 1

Ausbeute: 1g (4,32 mmol) 61 % d. Th., ein klares Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz):  $\delta$  = 1.76 (m, 4 H, 3-H und 4-H); 2.50 (m, 4 H, 2-H und 5-H); 3.18 (d, 2 H,  $J$  = 6.0 Hz, 6-H); 5.88 (s, 2 H, 15-H); 6.11 (dt, 1 H,  $J$  = 6.0, 15.2 Hz, 7-H); 6.38 (d, 1 H,  $J$  = 15.2 Hz, 8-H); 6.68 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, 13-H); 6.74 (dd, 1 H,  $J$  = 1.5, 8.3 Hz, 14-H); 6.88 (d, 1 H,  $J$  = 1.5 Hz, 10-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz):  $\delta$  = 23.3 (C-3 und C-4); 53.9 (C-2 und C-5); 58.2 (C-6); 100.8 (C-15); 105.5 (C-10); 108.0 (C-14); 119.0 (C-8); 125.8 (C-13); 131.3 (C-7); 131.5 (C-9); 146.8 (C-11); 147.8 (C-12) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 2949 (s, CH), 2775 (s, N-C), 1607 (w, C=C), 1504 s, 1488 (s C=C am Aromaten), 1446 (s, CH), 1252 (s, Ar-O), 1039 (s, E-CH=CH).

**MS** (EI, 80 eV, 90 °C):  $m/z$  = 231 (M<sup>+</sup>), 161 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 131 (161-CH<sub>2</sub>O), 103 (100 %), 96, 77.

**HRMS** (EI, 80 eV, 80 °C) von [C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>]:

ber.: 231.12592  
gef.: 231.12483

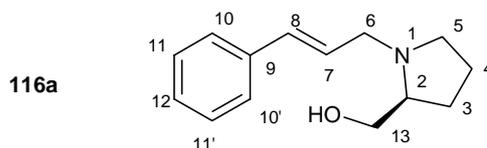
#### 4.2.4. DIBAH-Reduktionen

##### 4.2.4.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die DIBAH-Reduktionen

In einem ausgeheizten Kolben unter Argon wird der Ester (**103**, **111a,b**) in abs. Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu werden binnen 5 Minuten unter Rühren 2,5 Äquivalente Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (20 Gew.-% in Toluol) getropft. Man rührt die klare Lösung über Nacht, wobei sie sich langsam auf Raumtemperatur erwärmt.

Wenn im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr erkennbar ist, tropft man vorsichtig wenig Wasser zur Hydrolyse hinzu und rührt ca. 30 Minuten intensiv. Es entsteht häufig eine nicht trennbare Suspension aus Aluminiumhydroxid und dem Lösungsmittel. Das Aluminiumhydroxid wird ausgefällt, indem man gesättigte Kalium-Natrium-Tartratlösung oder etwas MgSO<sub>4</sub> hinzufügt. Die organische Phase wird dekantiert und der Niederschlag fünfmal mit Diethylether gewaschen. Alternativ kann man die Suspension über eine mit etwas Kieselgel gefüllte Glasfilternutsche mit Chloroform als Laufmittel filtrieren. Die organischen Phasen werden vereinigt und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer entfernt. Das Produktöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Essigester und Methanol als Laufmittel.

##### 4.2.4.2. 1-(3-Phenyl-2*E*-propenyl)-2*S*-hydroxymethylpyrrolidin **116a**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0,94 g (3,83 mmol) *N*-(3-Phenyl-2*E*-propenyl)-*S*-prolinmethylester **111a** und 9,08 ml (10,9 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1-M Lösung in Toluol) in 50 ml absolutiertem Diethylether umgesetzt.

Das isolierte Produktöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Essigester ( $R_f < 0,05$ ) als Laufmittel.

Ausbeute: 0,57 g (2,62 mmol) 68 % d. Th., ein klares Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -28^\circ$  ( $c = 1,55$ , CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta = 1.77$  und  $1.88$  (2 m, 3 und 1 H, 3-H und 4-H);  $2.37$  (q, br, 1H,  $J = 8.3$  Hz, 5<sup>1</sup>-H);  $2.67$  (m, 1 H, 2-H);  $2.85$  (s, br, 1 H, OH);  $3.03$  (ddd, 1 H,  $J = 1.0, 7.3, 13.7$  Hz, 6<sup>1</sup>-H);  $3.12$  (dd, br, 1 H,  $J = 4.4, 9.3$  Hz, 5<sup>2</sup>-H);  $3.41$  (dd, 1 H,  $J = 2.0, 10.8$  Hz, 13<sup>1</sup>-H);  $3.54$  (ddd, 1 H,  $J = 1.5, 5.4, 13.7$  Hz, 6<sup>2</sup>-H);  $3.66$  (dd, 1 H,  $J = 3.9,$

10.8 Hz, 13<sup>2</sup>-H); 6.26 (ddd, 1 H, J = 5.4, 7.3, 15.6 Hz, 7-H); 6.52 (d, br, 1 H, J = 15.6 Hz, 8-H); 7.30 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz):  $\delta$  = 23.5 (C-4); 27.8 (C-3); 54.4 (C-5); 56.5 (C-6); 62.2 (C-2); 64.0 (C-13); 126.3 (C-10 und C-10'); 127.4 (C-8); 127.6 (C-12); 128.5 (C-11 und C-11'); 131.9 (C-7); 137.0 (C-9) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3380 (s, br, OH), 2950 (s, CH), 2800 (s, C-N), 1601 (s, C=C), 1496 (s, C=C am Aromat), 1035 (m, C-OH), 969 (s, E-CH=CH).

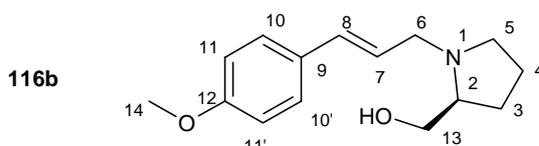
**MS** (EI, 80 eV, 95 °C): m/z = 217 (M<sup>+</sup>), 187 (M-CH<sub>2</sub>O), 160 (M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O), 118 (100 %, 187-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N), 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO]:

ber.: 217.14665

gef.: 217.14136

#### 4.2.4.3. 1-(3-(*p*-Methoxyphenyl)-2*E*-propenyl)-2*S*-hydroxymethylpyrrolidin **116b**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0,95 g (3,45 mmol) *N*-(3-(*p*-Methoxyphenyl)-2*E*-propenyl)-*S*-prolinmethylester **111b** und 9,08 ml (10,9 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (1-M Lösung in Toluol) in 50 ml absolutiertem Diethylether umgesetzt.

Das isolierte Produktöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Essigester ( $R_f < 0,05$ ) als Laufmittel.

Ausbeute: 0,46 g (1,75 mmol) 51 % d. Th., ein klares Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -27^\circ$  ( $c = 1,32$ , CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz):  $\delta$  = 1.73 und 1.88 (2 m, 3 und 1 H, 3-H und 4-H); 2.37 (q, br, 1H, J = 8.3 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 2.69 (m, 1 H, 2-H); 2.72 (s, br, 1 H, OH); 3.07 (ddd, 1 H, J = 1.0, 7.3, 13.7 Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.14 (dd, br, 1 H, J = 4.4, 9.3 Hz, 5<sup>2</sup>-H); 3.43 (dd, 1 H, J = 2.4, 10.7 Hz, 13<sup>1</sup>-H); 3.54 (ddd, 1 H, J = 1.5, 5.9, 13.7 Hz, 6<sup>2</sup>-H); 3.66 (dd, 1 H, J = 3.9, 10.7 Hz, 13<sup>2</sup>-H); 3.78 (s, 3 H, 14-H); 6.12 (ddd, 1 H, J = 5.9, 7.3, 15.6 Hz, 7-H); 6.46 (d, br, 1 H, J = 15.6 Hz, 8-H); 6.83 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, 10-H und 10'-H); 7.22 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, 11-H und 11'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz):  $\delta$  = 23.5 (C-4); 27.8 (C-3); 54.3 (C-5); 55.3 (C-14); 56.6 (C-6); 62.2 (C-2); 64.1 (C-13); 113.9 (C-11 und C-11'); 124.9 (C-8); 127.4 (C-10 und C-10'); 131.67 (C-9); 132.2 (C-7); 153.6 (C-12) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3359 (s, br, OH), 2936 (s, CH), 2816 (s, C-N), 1606 (s, C=C), 1510 (s, C=C am Aromat), 1252 (s, Ar-O), 1032 (m, C-OH), 975 (s, *E*-CH=CH).

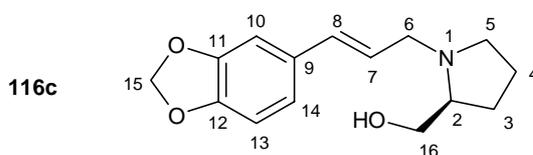
**MS** (EI, 80 eV, 95 °C):  $m/z$  = 247 ( $M^+$ ), 216 ( $M$ -CH<sub>3</sub>O), 190 ( $M$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O), 147 (100 %, 216-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N), 121 (CH<sub>3</sub>O-Ph-CH<sub>2</sub>), 112, 91, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> ( $M^+$ -CH<sub>3</sub>)]:

ber.: 216.138829

gef.: 216.13644

#### 4.2.4.4. 1-(3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2*E*-propenyl)-2*S*-hydroxymethylpyrrolidin **116c**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2,72 g (9,4 mmol) des Prolinesters **103** und 19,6 ml (23,5 mmol, 2,5 äq.) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (20 Gew.-% in Toluol) in 120 ml absolutiertem Diethylether umgesetzt.

Das isolierte Produktöl reinigt man durch Säulenchromatographie mit Essigester und Methanol (3 : 1,  $R_f$  = 0,1) als Laufmittel.

Ausbeute: 2,33 g (8,9 mmol) 95 % d. Theorie, ein klares, leicht gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -30,97^\circ$  ( $c = 2,06$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz):  $\delta$  = 1.71 und 1.85 (2 m, 1 und 3 H, 3-H und 4-H); 2.30 (dd, br, 1H,  $J = 8.3, 17.6$  Hz, 5<sup>1</sup>-H); 2.61(m, 1 H, 2-H ); 3.01 (dd, 1 H,  $J = 7.8, 13.2$  Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.15 (dd, br, 1 H,  $J = 5.4, 8.3$  Hz, 5<sup>2</sup>-H); 3.17 (s, br, 1 H, OH); 3.42 ( dd, 1 H,  $J = 2.9, 10.7$  Hz, 16<sup>1</sup>-H); 3.50 ( ddd, 1 H,  $J = 1.5, 5.9, 13.2$  Hz, 6<sup>2</sup>-H); 3.61 (dd, 1 H,  $J = 3.9, 10.7$  Hz, 16<sup>2</sup>-H), 5.89 (s, 2 H, 15-H); 6.07 (ddd, 1 H,  $J = 5.9, 7.8, 15.6$  Hz, 7-H), 6.39 (d, br, 1 H,  $J = 15.6$  Hz, 8-H); 6.70 (d, 1 H,  $J = 8.3$  Hz, 13-H); 6.75 (dd, 1 H,  $J = 1.5, 8.3$  Hz, 14-H), 6.88 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, 10-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz):  $\delta$  = 23.4 (C-4); 27.8 (C-3); 54.4 (C-5); 56.5 (C-6); 62.4 (C-2); 64.1 (C-16); 101.0 (C-15); 105.6 (C-10); 108.2 (C-13); 120.8 (C-14) ); 125.7 (C-8); 131.5 (C-15); 131.5 (C-9); 147.0 (C-11) ; 147.9 (C-12) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3403 (m, br, OH), 2962 (s, CH), 2804 (s, C-N), 1606 (s, C=C), 1503 (s, C=C am Aromat), 1250 (s, Ar-O), 1040 (s, C-O), 966 (s, *E*-CH=CH).

**MS** (EI, 80 eV, 80 °C):  $m/z$  = 261 ( $M^+$ ), 230 ( $M$ -CH<sub>2</sub>OH), 204 ( $M$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O), 161 (100 %, 230-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N), 131(161-CH<sub>2</sub>O), 103, 83, 77, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>]:

ber.: 261.13648

gef.: 261.13221

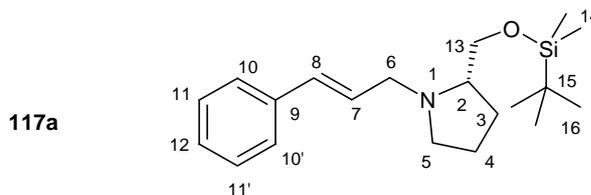
#### 4.2.5. Silylierungen

##### 4.2.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Alkoholsilylierungen

Der Alkohol (**116a-c**) und 1,2 Äquivalente Triethylamin werden in wenig Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt ein Äquivalent festes *t*-Butyldimethylsilylchlorid unter Rühren langsam dazu. Es fällt ein Niederschlag von Triethylaminhydrochlorid. Die Suspension wird 30 min gerührt.

Zur Aufarbeitung versetzt man die Reaktionmischung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert fünfmal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser zur Entfernung von DMF gewaschen, dann mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende leicht gelbliche Produktöl kann säulenchromatographisch mit einer Mischung von Essigester und *n*-Hexan gereinigt werden.

##### 4.2.5.2. 1-(3-Phenyl-2*E*-propenyl)-2*S*-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)pyrrolidin **117a**



0,57 g (2,62 mmol) 1-(3-Phenyl-2*E*-propenyl)-2*S*-hydroxymethylpyrrolidin **116a** und 0,27 g (2,7 mmol, 0,37 ml) Triethylamin werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0,413 g (2,74 mmol) *t*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt.

Das isolierte Rohprodukt reinigt man säulenchromatographisch mit Ethylacetat und *n*-Hexan (1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,1) als Laufmittel.

Ausbeute: 0,69 g (2,1 mmol) 80 % d. Theorie, ein klares, leicht gelbliches Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -59^\circ$  (c = 0,83, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz): δ = 0.05 (s, 6H, 14-H); 0.89 (s, 9 H, 16-H); 1.61, 1.73 und 1.90 (3 m, 1 H, 2 H und 1 H, 3-H und 4-H); 2.31 (q, br, 1H, J = 8.3 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 2.65 (ddd, 1 H, J = 5.9, 8.3, 13.7 Hz, 2-H); 3.11 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.14 (dd, 1 H, J = 7.8, 13.7 Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.47 (dd, 1 H, J = 6.8, 9.8 Hz, 13<sup>1</sup>-H); 3.71 (dd, 1 H, J = 5.4, 9.8 Hz, 13<sup>2</sup>-H); 3.73 (m, 1 H, 6<sup>2</sup>-H); 6.34 (ddd, 1 H, J = 5.9, 7.8, 16.1 Hz, 7-H); 6.52 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, H-8); 7.30 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz): δ = -5.3 (C-14); 18.3 (C-15); 22.9 (C-4); 25.9 (C-16); 28.4 (C-3); 54.8 (C-5); 57.9 (C-6); 64.8 (C-2); 67.1 (C-13); 126.2 (C-10 und C-10'); 127.2 (C-8); 128.0 (C-12); 128.5 (C-11 und C-11'); 131.7 (C-7); 137.2 (C-9) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3025 (m, ArH), 2954 (s, CH), 2790 (s, N-C), 1091 (s, br, OTBS), 965 (m, *E*-CH=CH), 836 (s, br, OTBS).

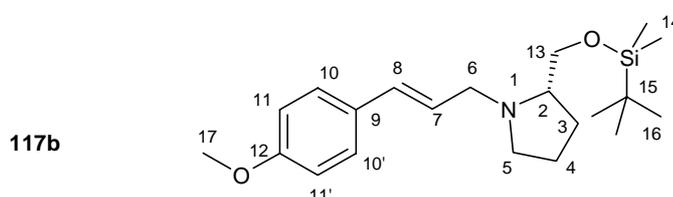
**MS** (80 eV, 50 °C):  $m/z$  = 331 ( $M^+$ ), 316 ( $M-316$ ), 274 ( $M-C_4H_9$ ), 226, 216, 186 (100 %,  $M-CH_2OTBS$ ), 117 ( $186-C_4H_7N$ ), 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von  $[C_{20}H_{33}NOSi]$ :

ber.: 331.233143

gef.: 331.23098

#### 4.2.5.3. 1-(3-(*p*-Methoxyphenyl)-2*E*-propenyl)-2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidin **117b**



0,37 g (1,64 mmol) 1-(3-(*p*-Methoxyphenyl)-2*E*-propenyl)-2*S*-hydroxymethylpyrrolidin **116b** und 0,25 g (2,46 mmol, 0,34 ml) Triethylamin werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0,25 g (1,64 mmol) *t*-Butyldimethylsilylchlorid umgesetzt.

Das verbleibende leicht gelbliche Produktöl kann säulenchromatographisch mit *n*-Hexan und Essigester (1 : 1,  $R_f < 0,1$ ) gereinigt werden.

Ausbeute: 0,58g (1,6 mmol) 98 % d. Th., ein klares Öl

$[\alpha]_D^{23} = -42^\circ$  ( $c = 1,89$ ,  $CHCl_3$ )

**$^1H$ -NMR** (270 MHz):  $\delta$  = 0.00 (s, 6 H, 14-H); 0.85 (s, 9 H, 16-H); 1.68 und 1.88 (2 m, 3 und 1 H, 3-H und 4-H); 2.28 (q, br, 1H,  $J = 8.3$  Hz, 5<sup>1</sup>-H); 2.61 (m, 1 H, 2-H); 3.05 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.09 (dd, 1 H,  $J = 7.3, 13.2$  Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.45 (dd, 1 H,  $J = 7.3, 10.3$  Hz, 13<sup>1</sup>-H); 3.70 (m, 2 H, 6<sup>2</sup>-H und 13<sup>2</sup>-H); 3.77 (s, 3 H, 14-H); 6.18 (ddd, 1 H,  $J = 5.9, 7.3, 16.1$  Hz, 7-H); 6.45 (d, br, 1 H,  $J = 16.1$  Hz, 8-H); 6.82 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 10-H und 10<sup>′</sup>-H); 7.29 (d, 2 H,  $J = 8.8$  Hz, 11-H und 11<sup>′</sup>-H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (63 MHz):  $\delta$  = -5.4 (C-14); 18.2 (C-15); 22.8 (C-4); 25.9 (C-16); 28.4 (C-3); 54.7 (C-5); 55.1 (C-17); 57.8 (C-6); 64.7 (C-2); 67.0 (C-13); 113.8 (C-11 und C-11<sup>′</sup>); 125.7 (C-8); 127.3 (C-10 und C-10<sup>′</sup>); 131.1 (C-9); 131.2 (C-7); 158.9 (C-12) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 2954 (s, CH), 2856 s, 2795 (m, C-N), 1608 (s, C=C), 1511 (s, C=C am Aromat), 1250 (s, br, Ar-O), 1106 (s, br, OTBS), 1038 (s, C-O), 967 (m *E*-CH=CH), 836 (s, OTBS).

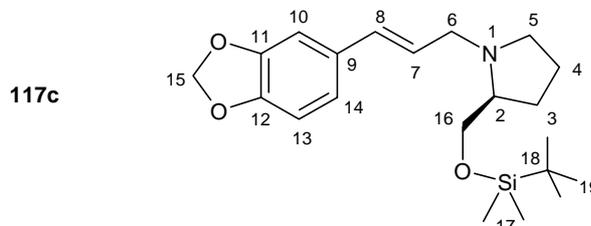
**MS** (80 eV, 70 °C):  $m/z$  = 361 ( $M^+$ ), 346 ( $M-CH_3$ ), 304 ( $M-C_4H_9$ ), 216 ( $M-CH_2OTBS$ ), 147 (100%, 216- $C_4H_7N$ ), 121 ( $CH_3OPhCH_2^+$ ), 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 40 °C) von [C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si]:

ber.: 361.243708

gef.: 361.24722

4.2.5.4. 1-(3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-2*E*-propenyl)-2*S*-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)-pyrrolidin **117c**



1g (3,83 mmol) Alkohol **116c** und 0,42 g (4,21 mmol, 0,58 ml) Triethylamin werden entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift mit 0,57 g (3,83 mmol) *t*-Butyldimethylsilylchlorid umgesetzt.

Das verbleibende leicht gelbliche Produktöl kann säulenchromatographisch mit einer Mischung von Essigester und *n*-Hexan (1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,4) gereinigt werden.

Ausbeute: 1,39 g (3,72 mmol) 97 % d. Theorie, ein klares, leicht gelbliches Öl.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -43,85° (c = 1.76, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz): δ = 0.04 (s, 6H, 17-H); 0.88 (s, 9 H, 19-H); 1.59, 1.72 und 1.90 (3 m, 1 H, 2 H und 1 H, 3-H und 4-H); 2.28 (q, 1H, J = 8.3 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 2.61 (ddd, 1 H, J = 5.7, 6.8, 13.9 Hz, 2-H); 3.08 (m, 2 H, 5<sup>2</sup>-H und 6<sup>1</sup>-H); 3.45 (dd, 1 H, J = 6.8, 9.8 Hz, 16<sup>1</sup>-H); 3.67 (m, 2 H, 6<sup>2</sup>-H, 16<sup>2</sup>-H); 5.92 (s, 2 H, 15-H); 6.14 (ddd, 1 H, J = 6.3, 7.8, 16.1 Hz, 7-H); 6.41 (d, 1 H, J = 16.1 Hz, H-8); 6.72 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, 13-H); 6.78 (dd, 1 H, J = 1.5, 7.8 Hz, 14-H); 6.91 (d, 1 H, J = 1.5 Hz, 15-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz): δ = -5.4 (C-17); 18.2 (C-18); 22.8 (C-4); 25.9 (C-19); 28.3 (C-3); 54.7 (C-5); 57.7 (C-6); 64.7 (C-2); 66.9 (C-16); 100.9 (C-15); 105.5 (C-10); 108.1 (C-13); 120.7 (C-8); 126.0 (C-14); 131.4 (C-7); 131.6 (C-9); 146.9 (C-11); 147.9 (C-12) ppm.

**IR** (Film): ν<sub>max</sub> = 2954 (s, CH), 2865 s, 2791 (m, C-N), 1503 (s, C=C am Aromat), 1250 (s, Ar-O), 1098 (s, br, OTBS), 1041 (s, C-O), 964 (m, *E*-CH=CH), 837 (s, OTBS).

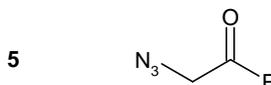
**MS** (EI, 80 eV, 95 °C): m/z = 375 (M<sup>+</sup>), 360 (M-CH<sub>3</sub>), 318 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 260 (M-TBS), 230 (M-CH<sub>2</sub>OTBS), 161(230-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N), 131 (161-CH<sub>2</sub>O), 103, 73.

**HRMS** (EI, 80 eV, 80 °C) von [C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>Si]:

ber.: 375.22295

gef.: 375.22045

## 4.2.6. Säuren und Säurefluoride

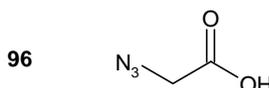
4.2.6.1. Azidoessigsäurefluorid **5**

In einem Schlenkcolben werden unter Argon 1,3 g (12,6 mmol) Azidoessigsäure **96** und 0,6 g (7,55 mmol, 0,6 ml) Pyridin (getrocknet über 4 Å Molsieb) in 40 ml Methylenchlorid (getrocknet über basischem Aluminiumoxid) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 1,02 g (7,55 mmol, 0,64 ml) Cyanurfluorid dazu und rührt 60 bis 90 Minuten bei 0°C. Nach einigen Minuten bildet sich ein farbloser Niederschlag.

Der Niederschlag wird mit einer Glasfilternutsche abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur<sup>a</sup> eingeengt. Es bildet sich erneut ein farbloser Niederschlag. Die Mischung wird in *n*-Pentan (getrocknet über 4 Å Molsieb) aufgenommen und über eine Glasfilternutsche flitriert, um die verbliebenen Cyanursäuresalze zu entfernen. Das Lösungsmittel des Filtrats entfernt man am Rotationsverdampfer. Das verbleibende Produkt ist ein gelbes Öl, das sich nach kurzer Zeit dunkel färbt. Das Fluorid **5** wird sofort weiterverwendet.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 4.08 (s, 2 H, 2-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz): δ = 48.2 (d, <sup>2</sup>J[<sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F]= 70 Hz, C-2); 158.9 (d, <sup>2</sup>J[<sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F]= 364 Hz, C-1) ppm.

4.2.6.2. Azidoessigsäure **96**<sup>94</sup>

1,32 g (33 mmol) Natriumhydroxid werden in 10 ml Wasser gelöst. Dazu gibt man 3,12 g (33 mmol) Chloressigsäure und 2,5 g (38 mmol, 1,1 äq.) Natriumazid. Die Mischung wird über Nacht bei maximal 70 – 80 °C gerührt.

Zur Aufarbeitung fügt man 17,5 ml 1M Schwefelsäure hinzu und extrahiert die saure Lösung 10 Mal mit ca. 15 – 20 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

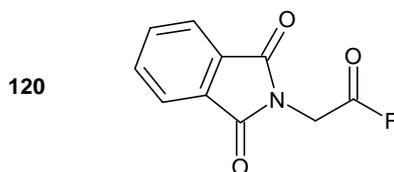
Ausbeute: 3,26 g (32,3 mmol) 98 % d. Th., ein klares Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz): δ = 3.93 (s, 2 H, 2-H); 9.45 (s, 1 H; OH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz): δ = 49.75 (C-2); 173.22 (C-1) ppm.

Weitere spektroskopische Daten: siehe Lit.<sup>95</sup>

<sup>a</sup> Der Siedepunkt von Azidoessigsäurefluorid ist kleiner als 90 °C.

4.2.6.3. *N*-Phthaloylglycinylfluorid **120**

0,79 g (5,85 mmol) Cyanurfluorid **121** werden in Chloroform (getrocknet über basischem Aluminiumoxid) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wird eine Lösung von 2 g (9,75 mmol) Phthaloylglycin und 0,77g (0,73 ml, 9,75 mmol) Pyridin in Chloroform getropft. Nach wenigen Minuten fiel ein farbloser Niederschlag aus.

Nach zwei Stunden wird der Niederschlag durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Rohprodukt besteht aus einem Öl und etwas Feststoff (restliche Cyanursäuresalze). Das Rohprodukt wird in etwas abs. Toluol aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile durch Filtration entfernt. Nach Destillation vom Lösungsmittel erhält man das Fluorid **120**, welches ohne weitere Reinigung verwendet werden kann.

Ausbeute: 1,95 g (9,75 mmol) 99 % d. Th.

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz): δ = 4.55 (d, 2 H, <sup>3</sup>J[<sup>1</sup>H,<sup>19</sup>F] = 4.4 Hz, 2-H); 7.73 (dd, J = 3.0, 5.4 Hz, 2 H); 7.86 (dd, J = 3.0, 5.4 Hz, 2 H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (68 MHz): δ = 36.8 (d, <sup>2</sup>J[<sup>13</sup>C,<sup>19</sup>F] = 76 Hz, C-2); 123.8 (s); 134.6 (s); 157.9 (d, <sup>2</sup>J[<sup>13</sup>C,<sup>19</sup>F] = 363 Hz, C-1) ppm.

## 4.2.7. Aza-Claisen-Umlagerungen

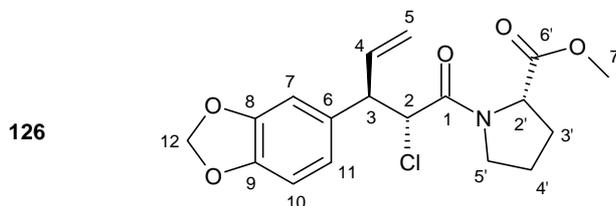
## 1.1.1.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die zwitterionischen Aza-Claisen-Umlagerungen von Allylaminen mit Säurefluoriden

In Schlenkkolben werden 8 Äquivalente Natriumcarbonat (bezogen auf das folgende Allylamin) vorgelegt. Der Kolben wird mit dem Natriumcarbonat ausgeheizt, mit Argon gefüllt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend gibt man Dichlormethan oder Chloroform, das Allylamin (**103**, **108**, **117a-c**, **135**) und 2 Äquivalente Säurefluorid (**5**, **119**, **120**) dazu. In die gut gerührte Mischung wird zügig ein Äquivalent Trimethylaluminium (2 M in Heptan) gegeben. Die Reaktionslösung schäumt dabei kurz auf und die Farbe wechselt von gelb-braun zu dunkelbraun. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion weitere 30 min gerührt. Das Reaktionsende ist durch Dünnschichtchromatographie feststellbar.

Zur Aufarbeitung gibt man einige Tropfen Wasser in die Lösung. Die Reaktionsmischung schäumt - etwas verzögert - stark auf. Um die Hydrolyse zu vervollständigen, wird tropfenweise ein wenig mehr Wasser hinzu gegeben. Die entstehende Suspension wird über eine mit etwas Kieselgel gefüllte Glasfilternutsche filtriert und der

abgetrennte Feststoff mit viel Methylenchlorid gewaschen. Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan als Laufmittel gereinigt.

4.2.7.2. 2*R*,3*S*- und 2*S*,3*R*-2-Chlor-3-(3,4-methyldioxyphenyl)-4-pentensäure-(*S*-prolinmethylester)-amid **126** als 2 : 1-Gemisch



0,7 g (2,4 mmol) Allylamin **103**, 0,47 g (4,8 mmol, 2 äq., 0,34 ml) Chloracetylfluorid und 0,17 g (2,4 mmol, 1,21 ml) Trimethylaluminium (2 M in Hexan) werden entsprechend der Standardmethode für die Aza-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan als Laufmittel (1 : 4,  $R_f = 0,05$ ) gereinigt.

Ausbeute: 0,61 g (1,66 mmol) 68,6 % d. Th., ein klares, gelbliches Öl.

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz, Hauptdiastereomer und Amidkonformer 2 : 1):  $\delta = 1.8 - 2.3$  (m, 4 H, 3'- und 4'-H); 3.50 (m, 2 H, 5'-H); 3.70 (s, 3 H, 7'-H); 3.75 (s, 3 H, 7'-H Amidkonformer); 3.80 (m, 2 H, 5'-H Amidkonformer); 4.90 (dd, 1 H,  $J = 7.5, 10$  Hz, 3-H); 4.95 (dd, 1 H,  $J = 7.5, 10$  Hz, 3-H, Amidkonformer); 4.30 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, 2-H, Amidkonformer); 4.40 (dd, 1 H,  $J = 4, 7$  Hz, 2'-H); 4.50 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, 2-H); 4.55 (dd, 1 H,  $J = 4, 7$  Hz, 2'-H, Amidkonformer); 5.00 (d, 1 H,  $J = 17$  Hz, Z-5-H); 5.05 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, E-5-H); 5.80 (ddd, 1 H,  $J = 7.5, 10, 17$  Hz, 4-H, Amidkonformer); 5.90 (ddd, 1 H,  $J = 7.5, 10, 17$  Hz, 4-H); 5.90 (s, 2 H, 12-H); 6.60 (s, 1 H, 7-H); 6.60 (d, 8 Hz, 11-H); 6.65 (d, 8 Hz, 10-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz, Hauptdiastereomer und Amidkonformer ca. 2 : 1):  $\delta = 22.6$  (C-4', Amidkonformer); 24.7 (C-4'); 29.0 (C-3'); 30.9 (C-3', Amidkonformer); 46.8 (C-5', Amidkonformer); 47.0 (C-5'); 52.2 (C-3); 52.4 (C-7'); 57.7 (C-2'); 59.2 (C-2); 101.0 (C-12); 108.4 (C-7); 108.7 (C-10); 118.3 (C-5); 122.0 (C-11); 133.2 (C-6); 136.7 (C-4); 146.7 (C-8); 147.8 (C-9); 166.7 (C-6'); 171.9 (C-1) ppm.

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz, Nebendiastereomer und Amidkonformer):  $\delta = 1.95$  (m, 3 H, 3'- und 4'-H); 2.2 (m, 1 H, 3'- oder 4'-H); 3.65 (m, 2 H, 5'-H); 3.65 (s, 3 H, 7'-H); 3.95 (dd, 1 H,  $J = 6.5, 10$  Hz, 3-H); 4.4 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, 2-H Amidkonformer); 4.4 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, 2-H); 4.5 (dd, 1 H,  $J = 5, 8.5$  Hz, 2'-H); 4.95 (d, 1 H,  $J = 17$  Hz, Z-5-H); 5.1 (d, 1 H,  $J = 10.5$  Hz, E-5-H); 5.9 (s, 2 H, 12-H); 5.9 (ddd, 1 H,  $J = 6.5, 10.5, 17$  Hz, 4-H); 6.7 (d, br, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 11-H); 6.75 (s, 1 H, 7-H); 6.8 (d, 1 H, 8.5 Hz, 10-H) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3078$  w, 2954 (s, CH), 1744 (s, Ester-C=O), 1659 (s, Amid-C=O), 1246 (s, Ar-O), 1039 (s, C-O).

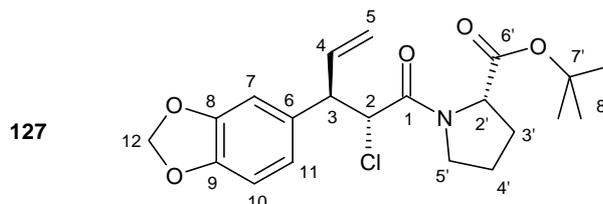
**MS** (EI, 80 eV, 150 °C):  $m/z = 365$  ( $M^+$ ), 329 ( $M-HCl$ ), 306 ( $M-CO_2Me$ ), 270 (306- $HCl$ ), 201 (100 %, 270- $C_4H_4N$ ), 161, 131, 115, 103.

**HRMS** (EI, 80 eV, 110 °C) von  $[C_{18}H_{20}ClNO_5]$ :

ber.: 365.103002

gef.: 365.10318

4.2.7.3. 2*R*,3*S*- und 2*S*,3*R*-2-Chlor-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-pentensäure-(*S*-prolin-*t*-butylester)-amid **127** als 95 : 5-Gemisch



1,14 g (3,44 mmol) Allylamin **108** und 0,66 g (6,88 mmol) Chloracetylfluorid wurden entsprechend der Standardmethode für die Aza-Claisen-Umlagerung umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan als Laufmittel (1 : 8,  $R_f < 0,05$ ,  $R_f = 0,2$  in Essigester/*n*-Hexan 1 : 4) gereinigt.

Ausbeute: 0,71 g (1,73 mmol) 50 % d. Th.

HPLC (120 mg Produktgemisch):

Feste Phase: Nucleosil 50-5  $\mu m$  4,6 x 250 mm,

Mobile Phase: 2 % Isopropanol in *n*-Hexan, Flow: 2 ml/min,

Detektion: UV 254 nm

Nebenprodukt: 1,9 min, 10 mg,  $[\alpha]_D^{23} = +2,7^\circ$  ( $c = 1,12$ ,  $CHCl_3$ )

Hauptprodukt: 2,7 min, 110 mg,  $[\alpha]_D^{23} = +1,2^\circ$  ( $c = 1,41$ ,  $CHCl_3$ )

**$^1H$ -NMR** (250 MHz, Hauptdiastereomer und Amidkonformer 2 : 1):  $\delta = 1.4$  (s, 9 H, 8'-H); 1.5 (s, 9 H, 8'-H, Amidkonformer); 1.7 – 2.1 (m, 4 H, 3'- und 4'-H); 3.45 (m, 1 H, 5<sup>1'</sup>-H); 3.55 (m, 1 H, 5<sup>2'</sup>-H); 3.8 (m, 2 H, 5'-H Amidkonformer); 4.0 (dd, 1 H,  $J = 7.5$ , 10 Hz, 3-H); 4.0 (dd, 1 H,  $J = 7.5$ , 10 Hz, 3-H, Amidkonformer); 4.2 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, 2-H, Amidkonformer); 4.3 (dd, 1 H,  $J = 4$ , 8 Hz, 2'-H); 4.5 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, 2-H); 4.5 (dd, 1 H,  $J = 4$ , 8 Hz, 2'-H, Amidkonformer); 5.0 (d, 1 H,  $J = 17$  Hz, *Z*-5-H); 5.05 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, *E*-5-H); 5.85 (ddd, 1 H,  $J = 7.5$ , 10, 17 Hz, 4-H, Amidkonformer); 5.9 (ddd, 1 H,  $J = 7.5$ , 10, 17 Hz, 4-H); 5.9 (s, 2 H, 12-H); 6.6 (s, 1 H, 7-H); 6.6 (d, 8 Hz, 11-H); 6.65 (d, 8 Hz, 10-H) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (63 MHz, Hauptdiastereomer und Amidkonformer ca. 2 : 1):  $\delta = 22.4$  (C-4', Amidkonformer); 24.4 (C-4'); 27.8 (C-8'); 29.0 (C-3'); 31.1 (C-3', Amidkonformer); 46.8 (C-5', Amidkonformer); 47.0 (C-5'); 52.2 (C-3); 57.2 (C-2'); 57.8 (C-2', Amidkonformer); 59.9 (C-2); 81.4 (C-7'); 82.6 (C-7', Amidkonformer); 101.0 (C-12); 108.2 (C-7); 108.6 (C-10); 118.2 (C-5); 121.9 (C-11); 133.2 (C-6); 133.4 (C-6, Amidkonformer); 136.7 (C-4); 136.8 (C-4, Amidkonformer); 146.7 (C-8); 147.8 (C-9); 166.0 (C-6'); 166.4 (C-6', Amidkonformer); 170.4 (C-1); 171.1 (C-1, Amidkonformer) ppm.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, Nebendiastereomer):  $\delta$  = 1.4 (s, 9 H, 8'-H); 1.9 – 2.2 (m, 4 H, 3'- und 4'-H); 3.65 (m, 2 H, 5'-H); 3.95 (dd, 1 H,  $J$  = 6.5, 10 Hz, 3-H); 4.4 (dd, 1 H,  $J$  = 4.5, 8 Hz, 2'-H); 4.45 (d, 1 H,  $J$  = 10 Hz, 2-H); 4.95 (d, 1 H,  $J$  = 17 Hz, Z-5-H); 5.1 (d, 1 H,  $J$  = 10.5 Hz, E-5-H); 5.9 (s, 2 H, 12-H); 5.9 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.5, 10.5, 17 Hz, 4-H); 6.7 (d, br, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz, 11-H); 6.75 (s, 1 H, 7-H); 6.8 (d, 1 H, 8.5 Hz, 10-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz, Nebendiastereomer):  $\delta$  = 24.8 (C-4'); 27.9 (C-8'); 29.2 (C-3'); 47.1 (C-5'); 52.1 (C-2); 57.8 (C-2'); 60.3 (C-3); 81.3 (C-7'); 101.0 (C-12); 108.2 (C-7); 108.9 (C-10); 118.4 (C-5); 122.3 (C-11); 133.1 (C-6); 136.5 (C-4); 146.1 (C-8); 146.7 (C-9); 166.3 (C-1); 170.1 (C-6') ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3082 w, 2979 (s, CH), 1736 (s, Ester-C=O), 1659 (s, Amid-C=O), 1246 (s, Ar-O), 1040 (s, C-O).

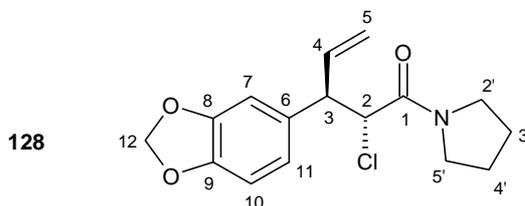
**MS** (EI, 80 eV, 150 °C):  $m/z$  = 407 ( $M^+$ ), 371 (M-HCl), 315 (371-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 306 (M-CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 270 (306-HCl), 201 (100 %, 270-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N), 161, 131, 115, 103, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 110 °C) von [C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>5</sub>]:

ber.: 407.149952

gef.: 407.14983

#### 4.2.7.4. 2*R*,3*S*- und 2*S*,3*R*-2-Chlor-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-pentensäure-pyrrolidinylamid **128** als racemisches Gemisch



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 380 mg (1,64 mmol) Allylamin **135**, 330 mg (3,46 mmol, 2äq., 0,24 ml) Chloressigsäurefluorid **119**<sup>a</sup> und 0,87 ml (1,73 mmol) Trimethylaluminium (2 M in Heptan) umgesetzt.

Das isolierte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 1,  $R_f$  = 0,25) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 190 mg (61,7 mmol) 37 % d. Th.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz):  $\delta$  = 1.75 und 1.80 (2 m, 4 H, 3'-H und 4'-H); 3.45 (m, 4 H, 2'-H und 5'-H); 3.90 (dd, br, 1 H,  $J$  = 7.5, 10 Hz, 3-H); 4.45 (d, 1 H,  $J$  = 10 Hz, 2-H); 4.90 (d, br, 1 H,  $J$  = 17.5 Hz, Z-5-H); 5.05 (d, 1 H,  $J$  = 10 Hz, E-5-H); 5.90 (ddd, 1 H,  $J$  = 7.5, 10, 17.5 Hz, 4-H); 5.90 (s, 2 H, 12-H); 6.70 (dd, 1 H,  $J$  = 1.5, 8.3 Hz, 10-H); 6.75 (d, 1 H,  $J$  = 8.3 Hz, 11-H); 6.80 (d, 1 H,  $J$  = 1.5 Hz, 7-H) ppm.

<sup>a</sup> Das Chloressigsäurefluorid sollte vor der Verwendung destilliert werden, um eine optimale Ausbeute zu erzielen.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (68 MHz):  $\delta = 24.2$  und  $26.0$  (C-3' und C-4');  $46.6$  und  $46.3$  (C-2' und C-5');  $52.1$  (C-3);  $58.1$  (C-2);  $101.0$  (C-12);  $108.3$  und  $108.6$  (C-7 und C-10);  $118.1$  (C-5);  $121.9$  (C-11);  $133.2$  (C-6);  $136.7$  (C-4);  $146.6$  (C-9);  $147.9$  (C-8);  $166.1$  (C-1) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 2957$  s,  $2930$  s,  $2890$  s,  $2866$  s,  $1645$  s,  $1510$  s,  $1488$  s,  $1469$  m,  $1437$  s,  $1348$  m,  $1265$  s,  $1170$  m,  $1107$  s,  $1043$  s,  $1010$  w,  $931$  m.

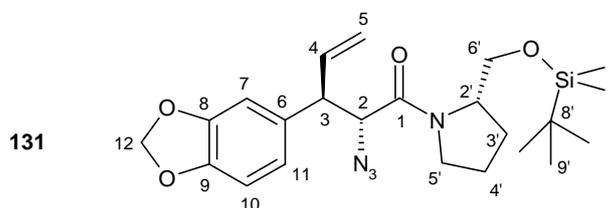
**MS** (80 eV,  $90^\circ\text{C}$ ):  $m/e = 307$  ( $\text{M}^+$ ),  $273$ ,  $238$ ,  $187$ ,  $162$  (100 %),  $147$ ,  $71$ .

**HRMS** (EI,  $80$  eV,  $80^\circ\text{C}$ ) von  $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3]$ :

ber.:  $307.09751$

gef.:  $307.09337$

#### 4.2.7.5. *2R*-Azido-*3R*-(3,4-methylenedioxyphenyl)-*4*-pentensäure-(*2S*-(*t*-butyl-dimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid **131**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden  $0,5$  g ( $1,33$  mmol) Allylamin **117c**,  $0,27$  g ( $2,66$  mmol) Azidoessigsäurefluorid **5** und  $0,66$  ml ( $1,33$  mmol) Trimethylaluminium (2 M in Heptan) umgesetzt.

Das isolierte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 10,  $R_f = 0,4$  in *n*-Hexan/Essigester 4 : 1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute:  $0,53$  g ( $1,15$  mmol)  $87\%$  d. Th., ein hellgelbes Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -83^\circ$  ( $c = 1,16$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz):  $\delta = 0.04$  (s, 6 H, 7'-H);  $0.86$  (s, 9 H, 9'-H);  $1.85$  und  $2.05$  (2 m, br, 3 H und 1 H, 3'-H und 4'-H);  $3.46$  (m, br, 2 H, 5'-H);  $3.82$  (m, br, 4 H, 3-H, 2-H, 6'-H);  $4.14$  (m, 1 H, 2'-H);  $5.08$  (dd, 1 H,  $J = 1.5, 17.1$  Hz, *Z*-5-H (Amidkonformer));  $5.11$  (d, 1 H,  $J = 10.3$  Hz, *E*-5-H);  $5.11$  (dd, 1 H,  $J = 1.5, 17.1$  Hz, *Z*-5-H);  $5.86$  (ddd, 1 H,  $J = 7.3, 10.3, 17.1$  Hz, 4-H (Amidkonformer));  $5.91$  (ddd, 1 H,  $J = 7.3, 10.3, 17.1$  Hz, 4-H);  $5.93$  (s, 2 H, 12-H);  $6.67$  (m, 3 H, 7-H, 10-H, 11-H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (68 MHz, Hauptpeaks):  $\delta = -5.5$  (C-7');  $18.1$  (C-8');  $24.1$  (C-4');  $25.9$  (C-9');  $27.1$  (C-3');  $47.6$  (C-5');  $51.0$  (C-3);  $58.9$  (C-2');  $62.5$  (C-2);  $63.1$  (C-6');  $101.2$  (C-12);  $108.2$  (C-7);  $108.3$  (C-10);  $118.2$  (C-5);  $121.5$  (C-11);  $132.6$  (C-6);  $136.2$  (C-4);  $146.7$  (C-8);  $148.0$  (C-9);  $167.1$  (C-1) ppm.

Peaks von Amidkonformer:  $\delta = -5.3$  (C-7');  $18.3$  (C-8');  $21.7$  (C-4');  $25.8$  (C-9');  $28.3$  (C-3');  $46.1$  (C-5');  $50.1$  (C-3);  $53.4$  (C-2');  $65.0$  (C-6');  $108.2$  (C-7);  $108.3$  (C-10);  $118.2$  (C-5);  $121.5$  (C-11);  $132.6$  (C-6);  $136.2$  (C-4);  $146.7$  (C-8);  $147.9$  (C-9);  $167.1$  (C-1) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3081 (w, Ar-H), 2954 s, 2928 (s, CH), 2099 (s, N<sub>3</sub>), 1648 (s, C=O), 1504 (s, C=C am Aromat), 1247 (s, Ar-O), 1103 (s, OTBS), 1040 (s, C-O), 1004 w, 931 (m, CH=CH<sub>2</sub>), 838 (s, OTBS).

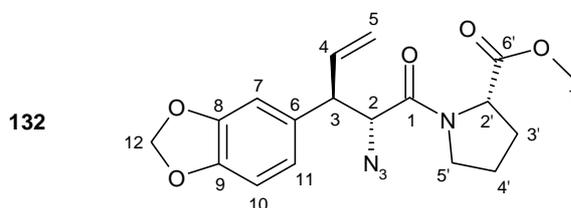
**MS** (EI, 80 eV, 165 °C):  $m/z$  = 458 (M<sup>+</sup>), 443 (M-CH<sub>3</sub>), 430 (M-N<sub>2</sub>), 416 (M-N<sub>3</sub>), 401 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 373 (401-N<sub>2</sub>), 358, 242 (CO-NC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-OTBS<sup>+</sup>), 211, 201, 184, 161 (100 %, Pip-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 131 (161-CH<sub>2</sub>O), 103, 73.

**HRMS** (EI, 80 eV, 110 °C) von [C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si]:

ber.: 458.23492

gef.: 458.23673

#### 4.2.7.6. 2*R*,3*S*- und 2*S*,3*R*-2-Azido-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-pentensäure-(*S*-prolinmethylester)-amid **132** als Gemisch



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0,91 g (3,14 mmol) Allylamin **103**, 1,3 g (12,6 mmol, 4 äq.) Azidoessigsäurefluorid **5** und 1,57 ml (3,14 mmol) Trimethylaluminium (2 M in Heptan) umgesetzt.

Das isolierte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 10,  $R_f$  = 0,4 in *n*-Hexan/Ethylacetat 4 : 1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0,90 g (2,41 mmol) 77 % d. Th., ein hellgelbes Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz):  $\delta$  = 2.00 (m, br, 3 H, 3-H und 4-H); 2.13 (m, br, 1 H, 3-H oder 4-H); 3.46 (q, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz, 5<sup>1</sup>-H (Amidkonformer)); 3.47 (q, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.60 (q, br, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz, 5<sup>2</sup>-H (mit Amidkonformer)); 3.71 (s, 3 H, 7'-H); 3.65 – 4.02 (m, 2 H, 2-H und 3-H); 4.45 (dd, 1 H,  $J$  = 3.9, 7.8 Hz, 2'-H); 4.54 (dd, 1 H,  $J$  = 3.9, 7.8 Hz, 2'-H (Amidkonformer)); 5.02 (m, 1 H, 5-H (Amidkonformer)); 5.08 (d, 1 H,  $J$  = 10.3 Hz, *E*-5-H); 5.08 (d, 1 H,  $J$  = 17.1 Hz, *Z*-5-H); 5.17 (d, 1 H,  $J$  = 10.3 Hz, *E*-5-H (Diastereomer)); 5.81 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.8, 10.3, 17.1 Hz; 4-H (Amidkonformer)); 5.89 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.8, 10.3, 17.1 Hz; 4-H); 5.91 (s, 2 H, 12-H); 6.01 (ddd, 1 H,  $J$  = 6.8, 10.3, 17.1 Hz; 4-H (Diastereomer)); 6.73 (m, 3 H, 7-H, 10-H und 11-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, Hauptpeaks):  $\delta$  = 24.6 (C-4'); 29.0 (C-3'); 47.0 (C-5'); 50.9 (C-7'); 52.3 (C-3); 59.0 (C-2'); 63.0 (C-2); 101.1 (C-12); 108.2 (C-7); 108.5 (C-10); 118.2 (C-5); 121.5 (C-11); 132.7 (C-6); 136.2 (C-4); 146.8 (C-9); 147.9 (C-8); 167.2 (C-1); 172.0 (C-6') ppm.

Peaks von Amidkonformer:  $\delta$  = 22.3 und 24.8 (C-4'); 29.1 und 31.0 (C-3'); 46.7 und 47.1 (C-5'); 50.2 und 50.6 (C-7'); 52.2 und 52.6 (C-3); 59.1 und 59.1 (C-2'); 62.3 und

63.6 (C-2); 108.3 (C-7); 108.5 (C-10); 117.9 und 118.5 (C-5); 121.7 und 121.9 (C-11); 135.8 und 136.4 (C-4) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3058 (w, ArH), 2982 m, 2954 (m, CH), 2099 (s, N<sub>3</sub>), 1744 (s, Ester-C=O), 1653 (s, Amid-C=O), 1246 (s, Ar-O), 1039 (s, C-O), 996 w, 932 (m, CH=CH<sub>2</sub>).

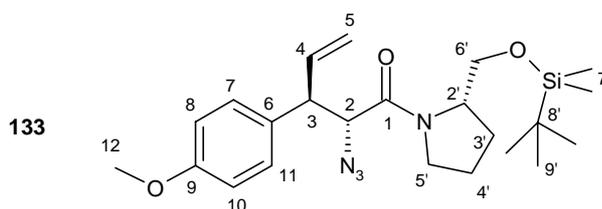
**MS** (EI, 80 eV, 130 °C):  $m/z$  = 372 (M<sup>+</sup>), 330 (M-N<sub>3</sub><sup>+</sup>), 201 (330-MePro), 188, 171, 161 (Pip-CH-CH=CH<sub>2</sub>), 148, 131 (100 %, 161-CH<sub>2</sub>O), 128, 103, 77, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 110 °C) von [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>]:

ber.: 372.14336

gef.: 372.15289

#### 4.2.7.7. 2*R*-Azido-3*R*-(*p*-methoxyphenyl)-4-pentensäure-(2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid **133**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0,44 g (1,22 mmol) 1-(3-(*p*-Methoxyphenyl)-2*E*-propenyl)-2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidin **117b**, 0,25 g (2,44 mmol) Azidoessigsäurefluorid **5** und 0,60 ml (1,2 mmol) einer 2-M-Lösung von Trimethylaluminium in Heptan umgesetzt.

Das isolierte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 10, R<sub>f</sub> = 0,1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0,31 g (0,69 mmol) 57 % d. Th., ein klares Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -121^\circ$  ( $c = 2,07$ , CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz):  $\delta$  = 0.04 (s, 6 H, 7'-H); 0.86 (s, 9 H, 9'-H); 1.85 und 2.05 (2 m, br, 4 H, 3'-H und 4'-H); 3.45 (m, br, 2 H, 5'-H); 3.75 und 3.90 (2 m, 4 H, 3-H, 2-H, 6'-H); 3.79 (s, 3 H, 12-H); 4.14 (m, 1 H, 2'-H); 5.03 11 (d, br, 2 H, J = 12.9 Hz, 5-H (Amidkonformer)); 5.09 (d, br, 2 H, J = 11.2 Hz, 5-H); 5.91 (ddd, 1 H, J = 6.9, 10.3, 17.2 Hz, 4-H (Amidkonformer)); 5.94 (ddd, 1 H, J = 6.9, 9.5, 17.2 Hz, 4-H); 6.89 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, 7-H und 11'-H); 7.19 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, 8-H und 10'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, Hauptpeaks):  $\delta$  = -5.7 (C-7'); 18.00 (C-8'); 24.0 (C-4'); 25.7 (C-9'); 26.7 (C-3'); 47.5 (C-5'); 50.5 (C-3); 55.0 (C-12); 58.8 (C-2'); 62.4 (C-2); 63.0 (C-6'); 114.0 (C-8 und C-10); 117.9 (C-5); 129.0 (C-7 und C-11); 131.0 (C-6); 136.4 (C-4); 158.7 (C-9); 167.2 (C-1) ppm.

Peaks von Amidkonformer:  $\delta$  = -5.5 (C-7'); 18.2 (C-8'); 21.6 (C-4'); 25.7 (C-9'); 29.5 (C-3'); 46.0 (C-5'); 49.5 (C-3); 64.9 (C-6'); 118.1 (C-5); 129.3 (C-7 und C-11); 130.7 (C-6); 136.9 (C-4); 166.8 (C-1) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3078 (w, ArH), 2954 s, 2928 (s, CH), 2099 (s, N<sub>3</sub>), 1650 (s, br, C=O), 1611 (m, C=C), 1513 (s, C=C am Aromat), 1250 (s, Ar-O), 1105 (m, br, OTBS), 1036 (m, C-O), 1004 w, 927(m, CH=CH<sub>2</sub>), 836 (s, OTBS).

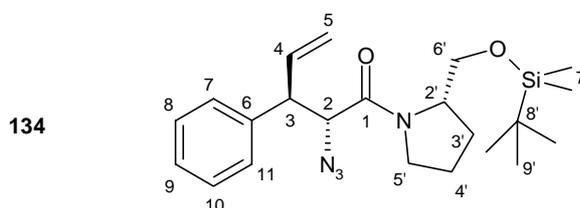
**MS** (80 eV, 125 °C):  $m/z$  = 444 (M<sup>+</sup>), 429 (M-CH<sub>3</sub>), 416 (M-N<sub>2</sub>), 402 (M-N<sub>3</sub>), 387 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 359 (387-N<sub>2</sub>), 242 (CO-NC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-OTBS<sup>+</sup>), 211, 187, 147 (100%, CH<sub>3</sub>O-Ph-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>), 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 125 °C) von [C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si – CH<sub>3</sub>]:

ber.: 429.232195

gef.: 429.23541

#### 4.2.7.8. 2*R*-Azido-3*R*-phenyl-4-pentensäure-(2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid **134**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 0,5 g (1,5 mmol) 1-(3-Phenyl-2*E*-propenyl)-2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidin **117a**, 0,31 g (3,00 mmol) Azidoessigsäurefluorid **5** und 0,75 ml (1,5 mmol) einer 2-M-Lösung von Trimethylaluminium in Heptan umgesetzt.

Das isolierte Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 10, R<sub>f</sub> = 0,1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 0,57 g (1,38 mmol) 91 % d. Th., ein klares Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -92$  °(c = 1,83, CHCl<sub>3</sub>)

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz):  $\delta$  = 0.04 (s, 6 H, 7'-H); 0.86 (s, 9 H, 9'-H); 1.85 und 2.03 (2 m, br, 4 H, 3'-H und 4'-H); 3.48 (m, br, 2 H, 5'-H); 3.65 und 3.90 (2 m, 4 H, 3-H, 2-H, 6'-H); 4.10 (m, 1 H, 2'-H); 5.10 (d, br, 2 H, 5-H (Amidkonformer)); 5.15 (d, br, 2 H, J = 10.8 Hz, *E*-5-H); 5.15 (d, br, 2 H, J = 17.3 Hz, *E*-5-H); 5.91 (ddd, 1 H, J = 6.8, 10.8, 17.3 Hz, 4-H (Amidkonformer)); 5.94 (ddd, 1 H, J = 6.8, 10.8, 17.3 Hz, 4-H); 7.35 (m, 5 H, Ar-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz):  $\delta$  = -5.7 (C-7'); 18.0 (C-8'); 24.2 (C-4'); 25.8 (C-9'); 27.0 (C-3'); 47.6 (C-5'); 51.5 (C-3); 59.0 (C-2'); 62.6 (C-2); 63.0 (C-6'); 118.4 (C-5); 127.4 (C-9); 128.2 (C-8 und C-10); 128.5 (C-6) 128.8 (C-7 und C-11); 136.7 (C-4); 167.5 (C-1) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\max}$  = 3063 w, 3030 (w, Ar-H), 2955 s, 2928 (s, CH), 2098 (s, N<sub>3</sub>), 1650 (s, C=O), 1104 (s, br, OTBS), 1004 m, 927 (m, CH=CH<sub>2</sub>).

**MS** (80 eV, 90 °C):  $m/z = 414$  ( $M^+$ ), 399 ( $M-CH_3$ ), 386 ( $M-N_2$ ), 372 ( $M-N_3$ ), 357 (100%,  $M-C_4H_9$ ), 329 ( $357-N_2$ ), 269 ( $M-CH_2OTBS$ ), 242 ( $CO-NC_4H_9-OTBS^+$ ), 227, 211, 186, 156, 117 ( $Ph-C_3H_4^+$ ), 73.

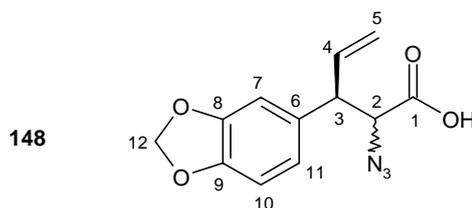
**HRMS** (EI, 80 eV, 100 °C) von  $[C_{22}H_{34}N_4O_2Si]$ :

ber.: 414.245105

gef.: 414.24899

#### 4.2.8. Amidspaltung

##### 4.2.8.1. 2-*R/S*-Azido-3*R*-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-pentensäuremethylester **148**

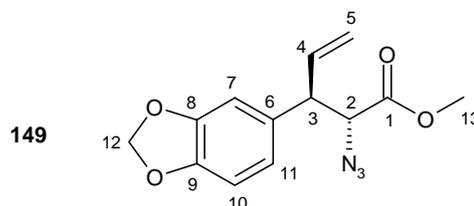


100 mg (0,22 mmol) Amid **131** werden in 10 ml 30 %iger Kaliumhydroxid-MeOH-Lösung 18 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 1 M Schwefelsäure, bis die Mischung sauer ist. Es wird 10 Mal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 30 mg (0,11 mmol) 50 % d. Th.

$^{13}C$ -NMR (68 MHz):  $\delta = 50.8$  und  $51.0$  (C-3);  $65.9$  und  $66.4$  (C-2);  $101.1$  (C-12);  $108.3$  (C-7);  $108.4$  (C-10);  $117.9$  und  $118.6$  (C-5);  $121.5$  und  $121.3$  (C-11);  $131.8$  und  $132.6$  (C-6);  $135.0$  und  $136.2$  (C-4);  $146.9$  und  $147.0$  (C-8);  $147.9$  (C-9);  $174.1$  (C-1) ppm.

##### 4.2.8.2. 2*R*-Azido-3*R*-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4-pentensäuremethylester **149**



450 mg (0,98 mmol) Amid **131** werden in 12 ml wasserfreier Chlorwasserstoff-Methanol-Lösung (1 M) gelöst und 24 Stunden auf 50 – 60 °C erwärmt.

Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der dunkelbraune Rest mehrmals mit etwas Diethylether extrahiert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, und die Lösung mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen trocknet man mit Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird entfernt und das

verbleibende Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Essigester/*n*-Hexan = 1 : 4,  $R_f = 0,4$ ).

Ausbeute: 205 mg (0,74 mmol) 76 % d. Th., ein hellgelbes Öl.

Eventuell nicht umgesetztes Edukt kann aus der wäßrigen Phase isoliert werden: Man stellt die wäßrige Phase mit etwas gesättigter Kaliumcarbonatlösung basisch (pH = 10-11) und extrahiert mit Diethylether dreimal. Die Etherphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt kann mit Säulenchromatographie gereinigt werden (Laufmittel: Essigester,  $R_f = 0,35$ ) und liegt als desilylierter Alkohol vor.

$[\alpha]_D^{23} = -8,65^\circ$  ( $c = 1,375$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz):  $\delta = 3.7$  (s, 3 H, 13-H); 3.7 (t, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 3-H); 4.1 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 2-H); 5.2 (d, 1 H,  $J = 10.5$  Hz, *trans*-5-H); 5.2 (d, 1 H,  $J = 17,0$  Hz, *cis*-5-H); 5.9 (s, 2 H, 12-H); 5.9 (ddd, 1 H,  $J = 8.5, 10.5, 17.0$  Hz, 4-H); 6.7 (d, br, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, 11-H); 6.7 (s, br, 1 H, 7-H); 6.8 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, 10-H) pp..

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (68 MHz):  $\delta = 51.4$  (C-13); 52.4 (C-3); 66.0 (C-2); 101.1 (C-12); 108.3 (C-7); 108.4 (C-10); 117.6 (C-5); 121.5 (C-11); 132.2 (C-6); 136.4 (C-4); 146.9 (C-8); 147.9 (C-9); 169.7 (C-1) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3080$  (w, Ar-H), 2953 m, 2897 m, 2109 (s,  $\text{N}_3$ ), 1745 (s, C=O), 1639 (m, C=C), 1490 (s, C=C am Aromat), 1249 s, br, 933 (s, CH=CH<sub>2</sub>).

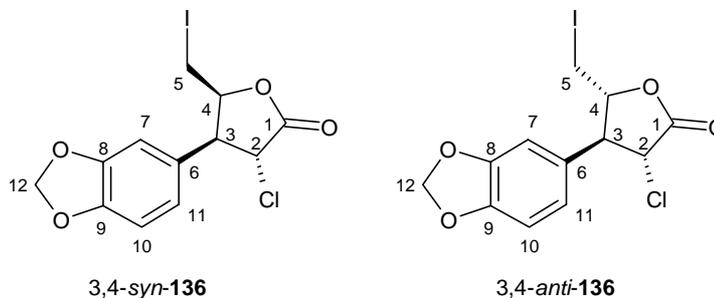
**MS** (EI, 80 eV, 50 °C):  $m/z = 275$  ( $\text{M}^+$ ), 161 ( $\text{M}-\text{N}_3\text{CHCO}_2\text{CH}_3$ ), 131 (100 %, 161- $\text{H}_2\text{CO}$ ), 103, 77.

**HRMS** (EI, 80 eV, 50 °C) von  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4]$ :

ber.: 275.090606

gef.: 275.09366

## 4.2.9. Iodlactonisierungen

4.2.9.1. 3*R*-Chlor-5*S*- und 3*R*-Chlor-5*R*-iodmethyl-4*R*-(3,4-methylenedioxyphenyl)-dihydrofuran-2-on **136** (racemisch oder angereicherte Enantiomere)

Allgemeine Vorschrift:

2 mmol Pentensäureamid (**126** – **128**) werden in 10 ml eines Gemisches aus Wasser und Dimethoxyethan (1 : 2) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 4 mmol Iod dazu und rührt 20 min unter Lichtausschluß.

Wenn im Dünnschichtchromatogramm kein Edukt mehr erkennbar ist, tropft man eine 10 %ige Natriumthiosulfatlösung dazu, bis Iodfärbung verschwunden ist. Es wird viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit Essigester und *n*-Hexan (1 : 2, R<sub>f</sub> = 0,35 (Haupt-), 0,25 (Nebenprod.)) gereinigt.

Ausbeute (gesamt): 70 – 88 %, Massenverhältnis 3,4-*syn*-**136** : 3,4-*anti*-**136** = 4-5 : 1.

Die Enantiomeren wurden mittels chiraler analytischer HPLC nachgewiesen:

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

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

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, Hauptdiastereomer 3,4-*syn*-**136**): δ = 2.9 (dd, 1 H, J = 7.5, 10 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.2 (dd, 1 H, J = 7.5, 10 Hz, 5<sup>2</sup>-H); 3.8 (dd, 1 H, J = 4, 6 Hz, 3-H); 4.55 (d, 1 H, J = 4 Hz, 2-H); 5.7 (q, br, 1 H, J = 8.5 Hz, 4-H); 5.9 (s, 2 H, 12-H); 6.6 (d, 1 H, J = 9 Hz, 11-H); 6.65 (s, 1 H, 7-H); 6.75 (d, 1 H, J = 9 Hz, 10-H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, Nebendiastereomer 3,4-*anti*-**136**): δ = 3.3 (dd, 1 H, J = 5, 11 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.45 (dd, 1 H, J = 9, 11 Hz, 5<sup>2</sup>-H); 3.55 (dd, 1 H, J = 4, 11 Hz); 4.3 (ddd, 1 H, J = 4, 5, 9 Hz, 4-H); 4.7 (d, 1 H, J = 11 Hz); 6.0 (s, 2 H, 12-H); 6.75 (d, 1 H, J = 9 Hz, 11-H); 6.8 (s, 1 H, 7-H); 6.85 (d, 1 H, J = 9 Hz, 10-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, Hauptdiastereomer 3,4-*syn*-**136**): δ = 0.2 (C-5); 53.6 (C-3); 55.3 (C-2); 81.3 (C-4); 101.5 (C-12); 108.1 (C-10); 108.9 (C-7); 121.5 (C-11); 126.5 (C-6); 147.9 (C-8); 148.4 (C-9); 171.0 (C-1) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz, Nebendiastereomer 3,4-*anti*-**136**):  $\delta = 0.2$  (C-5); 57.4 (C-3); 58.0 (C-2); 80.8 (C-4); 101.6 (C-12); 107.3 (C-10); 109.1 (C-7); 121.4 (C-11); 127.0 (C-6); 148.2 (C-8); 148.7 (C-9); 169.4 (C-1) ppm.

**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 2961$  m, 2900 (m, CH), 1792 (s, br, C=O), 1256 (s, Ar-O), 1039 (s, C-O).

**MS** (80 eV, 100 °C):  $m/z = 380$  ( $\text{M}^+$ ), 253 (M-I), 209 (M-I,  $\text{CO}_2$ ), 182, 175, 89.

**HRMS** (EI, 80 eV, 100 °C) von  $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClIO}_4]$ :

ber.: 379.93124

gef.: 379.93342

Iodlacton aus Umlagerungsamid **126** (mit Prolinmethylester-Auxiliar):

0,53 g (1,4 mmol) Amid **126** wurden in der beschriebenen Weise mit Iod umgesetzt. 0,38 g (1,0 mmol, 70 % d. Th.) Iodlacton konnten als Diastereomeregemisch isoliert werden.

Iodlacton aus Umlagerungsamid **127** (mit Prolin-*t*-butylester-Auxiliar):

0,71 g (1,7 mmol) Amid **127** wurden in der beschriebenen Weise mit Iod umgesetzt. 0,49 g (1,3 mmol, 74 % d. Th.) Iodlacton konnten als Diastereomeregemisch isoliert werden.

Iodlacton aus Umlagerungsamid **128** (achirale Umlagerung):

0,10 g (0,32 mmol) Amid **128** wurden in der beschriebenen Weise mit Iod umgesetzt. 0,11 g (0,29 mmol, 88 % d. Th.) Iodlacton konnten als Diastereomeregemisch isoliert werden.

#### 4.2.10. Ringschlüsse (Hydroborierungen)

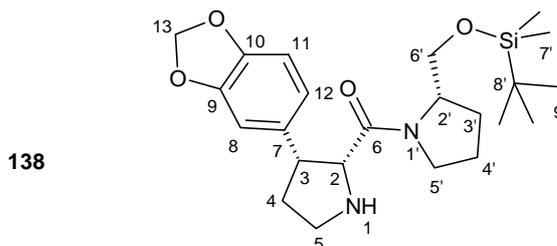
##### 4.2.10.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift für die ringschließenden Hydroborierungen<sup>36, 37, 96</sup>

In einem ausgeheizten Kolben werden unter Argon 3 Äquivalente Boran-Dimethylsulfid-Komplex (bezogen auf das folgende Azidoolefin) in Methylenchlorid (getrocknet über basischem Aluminiumoxid) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Man gibt 6 Äquivalente Cyclohexen (bezogen auf das folgende Azidoolefin) innerhalb einer viertel Stunde aus einer Spritze dazu und rührt weitere 3 Stunden im Eisbad. Wenn wenig Lösungsmittel verwendet wird, bildet sich ein Niederschlag von Dicyclohexylboran. Das Azidoolefin (**131** – **134**) wird bei 0 °C in die Reaktionslösung gegeben, das Eisbad entfernt und weitere 10 Stunden gerührt. Die Mischung ist klar und intensiv gelb gefärbt.

Zur Aufarbeitung rührt man 5 Minuten mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gibt vorsichtig gesättigte Kaliumcarbonat-Lösung hinzu, bis sich ein pH-Wert zwischen 10

und 12 eingestellt hat und extrahiert viermal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende Rohprodukt ist ein gelbes, unangenehm riechendes Öl. Es wird durch Säulenchromatographie mit Methanol und Essigester gereinigt.

#### 4.2.10.2. 3*R*-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-*R*-prolin-(2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid **138**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Hydroborierung werden 1,04 g (13,08 mmol, 1,31 ml) Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 2,15 g (26,16 mmol, 2,66 ml) Cyclohexen und 2,0 g (4,36 mmol) Azidoolefin **131** umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie mit Methanol und Essigester (1 : 10, R<sub>f</sub> = 0,05-1,15 in Methanol/Essigester 1 : 3).

Ausbeute: 1,42 g (3,28 mmol) 75 % d. Th., ein klares, hellbraunes Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -51,87^\circ$  (c = 1,76, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz): δ = -0.01 (s, 6 H, 7<sup>c</sup>-H); 0.82 (s, 9 H, 9<sup>c</sup>-H); 1.17 (m, 1 H, 4<sup>1c</sup>-H); 1.30 (m, 1 H, 3<sup>1c</sup>-H); 1.69 (m, 1 H, 4<sup>2c</sup>-H); 1.77 (m, 1 H, 3<sup>2c</sup>-H); 2.24 (ddt, 1 H, J = 7.5, 12.0, 12.0 Hz, 4<sup>1</sup>-H); 2.32 (m, 1 H, 4<sup>2</sup>-H); 2.57 (dt, 1 H, J = 7.6, 10.0 Hz, 5<sup>1c</sup>-H); 3.21 (ddd, 1 H, J = 4.9, 8.7, 10.0 Hz, 5<sup>2c</sup>-H); 3.39 (dd, 1 H, J = 7.4, 10.0 Hz, 6<sup>1c</sup>-H); 3.51 (ddd, 1 H, J = 6.6, 11.4, 11.4 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 3.70 (dd, 1 H, J = 3.4, 10.0 Hz, 6<sup>2</sup>-H); 3.80 (m, 3 H, 3-H, 5<sup>2</sup>-H und 2<sup>c</sup>-H); 4.73 (d, 1 H, J = 9.5 Hz, 2-H); 5.91 (s, 2 H, 13-H); 6.72 (m, 3 H, 8-H, 11-H und 12-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz): δ = -5.4 (C-7<sup>c</sup>); 18.1 (C-8<sup>c</sup>); 23.0 (C-4<sup>c</sup>); 25.8 (C-9<sup>c</sup>); 26.4 (C-3<sup>c</sup>); 32.3 (C-4); 45.7 (C-5); 46.8 (C-5<sup>c</sup>); 47.7 (C-3); 59.8 (C-2<sup>c</sup>); 61.3 (C-2); 62.0 (C-6<sup>c</sup>); 101.3 (C-13); 108.2 (C-8); 108.3 (C-11); 122.3 (C-12); 129.0 (C-7); 147.5 (C-10); 147.9 (C-9); 165.4 (C-6) ppm.

**IR** (Film): ν<sub>max</sub> = 3426 (w, br, NH), 2955 s, 2928 (s, CH), 1649 (s, C=O), 1254 (s, Ar-O), 1098 (s, OTBS), 1031 (s, C-O), 836 (s, OTBS).

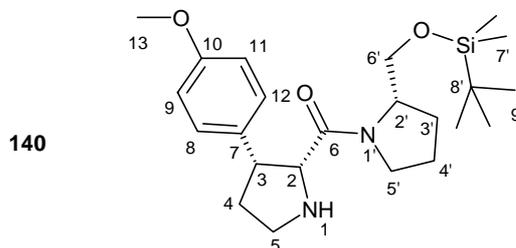
**MS** (EI, 80 eV, 95 °C): m/z = 432 (M<sup>+</sup>), 417 (M-CH<sub>3</sub>), 390 (M-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N), 375 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 227, 190 (100 %, Pip-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N), 131, 84, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 110 °C) von [C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si]:

ber.: 432.24442

gef.: 432.24518

4.2.10.3. 3*R*-(*p*-Methoxyphenyl)-*R*-prolin-(2*S*-(*t*-butyldimethylsiloxymethyl)-pyrrolidiny)-amid **140**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Hydroborierung werden 0,06 g (0,81 mmol, 0,076 ml) Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 0,13 g (1,62 mmol, 0,16 ml) Cyclohexen und 0,12 g (0,27 mmol) Azidoolefin **133** umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie mit Methanol und Essigester (1 : 10,  $R_f < 0,05$ ,  $R_f = 0,1$  in Methanol/Essigester 1 : 10 mit 1 % Triethylamin).

Ausbeute: 0,07 g (0,17 mmol) 62 % d. Th., ein klares Öl

$[\alpha]_D^{23} = -82^\circ$  ( $c = 1,44$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)**  $\delta = -0.04$  (s, 6 H, 7<sup>c</sup>-H); 0.77 (s, 9 H, 9<sup>c</sup>-H); 1.04 (m, 1 H, 4<sup>1c</sup>-H); 1.18 (m, 1 H, 3<sup>1c</sup>-H); 1.63 (m, 2 H, 3<sup>2c</sup>-H und 4<sup>2c</sup>-H); 1.94 (m, 1 H, 4<sup>1</sup>-H); 2.11 (m, 1 H, 4<sup>2</sup>-H); 2.74 (m, 1 H, 5<sup>1c</sup>-H); 2.91 (m, 1 H, 5<sup>2c</sup>-H); 3.13 (m, 2 H, NH und 6<sup>1c</sup>-H); 3.35 – 3.67 (m, 5 H, 2<sup>c</sup>-H, 3-H, 5<sup>1</sup>-H, 5<sup>2</sup>-H, 6<sup>2</sup>-H); 3.72 (s, 3 H, 13-H); 4.16 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, 2-H); 4.76 (s, br, 1 H, NH); 6.74 (d, 2 H,  $J = 7.4$  Hz, 8-H und 12-H); 7.10 (d, 2 H,  $J = 7.4$  Hz, 9-H und 11-H) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$  (68 MHz):**  $\delta = -5.5$  (C-7<sup>c</sup>); 18.1 (C-8<sup>c</sup>); 23.1 (C-4<sup>c</sup>); 25.8 (C-9<sup>c</sup>); 26.3 (C-3<sup>c</sup>); 35.3 (C-4); 46.4 (C-5); 47.0 (C-5<sup>c</sup>); 48.9 (C-3); 55.3 (C-13); 58.9 (C-2<sup>c</sup>); 62.4 (C-2); 63.3 (C-6<sup>c</sup>); 113.5 (C-9 und C-11); 129.4 (C-8 und C-12); 131.0 (C-7); 158.7 (C-10); 169.6 (C-6) ppm.

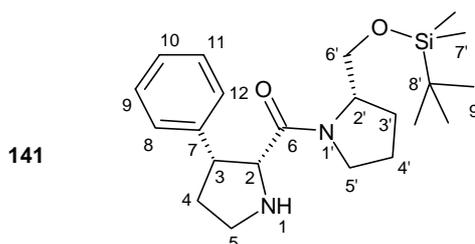
**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3291$  (w, br, NH), 2952 s, 1644 (s, br, C=O), 1249 (s, br, Ar-O), 1101 (s, br, OTBS), 1035 (s, C-O), 834 (s, OTBS).

**MS** (80 eV, 130 °C):  $m/z = 418$  ( $\text{M}^+$ ), 403 ( $\text{M-CH}_3$ ), 389 ( $\text{M-CHO}$ ), 376 ( $\text{M-C}_2\text{H}_4\text{N}$ ), 361 ( $\text{M-C}_4\text{H}_9$ ), 218, 176 (100%,  $\text{CH}_3\text{O-Ph-C}_4\text{H}_7\text{N}$ ), 134, 106, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 100 °C) von  $[\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}]$ :

ber.: 418.265172

gef.: 418.26172

4.2.10.4. 3*R*-Phenyl-*R*-prolin-(2*S*-(*t*-butyl-dimethylsiloxymethyl)-pyrrolidinyl)-amid **141**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Hydroborierung werden 0,29 g (3,84 mmol, 0,36 ml) Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 0,63 g (7,68 mmol, 0,78 ml) Cyclohexen und 0,53 g (1,28 mmol) Azidoolefin **134** umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie mit Methanol und Essigester (1 : 10,  $R_f < 0,05$ ,  $R_f = 0,1$  in Methanol/Essigester 1 : 10 mit 1 % Triethylamin).

Ausbeute: 0,35 g (0,9 mmol) 71 % d.Th., ein klares Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -72^\circ$  ( $c = 0,67$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz)**  $\delta = -0.02$  (s, 6 H, 7'-H); 0.82 (s, 9 H, 9'-H); 0.97 (m, 1 H, 4<sup>1'</sup>-H); 1.14 (m, 1 H, 3<sup>1'</sup>-H); 1.62 (m, 2 H, 3<sup>2'</sup>-H und 4<sup>2'</sup>-H); 1.96 (ddt, 1 H,  $J = 7, 11.5, 11.5$  Hz, 4<sup>1'</sup>-H); 2.15 (m, 1 H, 4<sup>2'</sup>-H); 2.77 (m, 1 H, 5<sup>1'</sup>-H); 2.88 (m, 1 H, 5<sup>2'</sup>-H); 3.16 (m, 2 H, NH und 6<sup>1'</sup>-H); 3.38 – 3.64 (m, 5 H, 2'-H, 3-H, 5<sup>1'</sup>-H, 5<sup>2'</sup>-H, 6<sup>2'</sup>-H); 4.13 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, 2-H); 7.21 (m, 5 H, Ar-H) ppm

**$^{13}\text{C-NMR}$  (68 MHz):**  $\delta = -5.5$  (C-7'); 17.1 (C-8'); 22.7 (C-4'); 25.5 (C-9'); 25.9 (C-3'); 35.2 (C-4); 46.2 (C-5); 46.0 (C-5'); 49.5 (C-3); 58.4 (C-2'); 62.1 (C-2); 63.3 (C-6'); 126.7 (C-10); 127.7 (C-9 und C-11); 128.0 (C-8 und C-12); 139.3 (C-7); 169.7 (C-6) ppm.

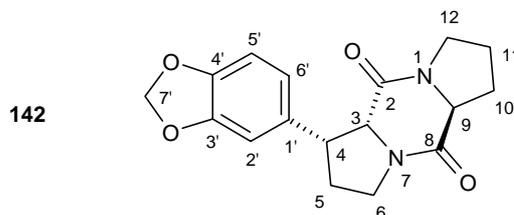
**IR** (Film):  $\nu_{\text{max}} = 3293$  (w, br, NH), 2955 s, 2928 (s, CH), 1639 (s, C=O), 1103 s, br, 837 (s, br, OTBS).

**MS** (80 eV, 100 °C):  $m/z = 388$  ( $\text{M}^+$ ), 373 ( $\text{M-CH}_3$ ), 346 ( $\text{M-C}_2\text{H}_4\text{N}$ ), 331 ( $\text{M-C}_4\text{H}_9$ ), 284, 227, 214, 200, 192, 186 ( $\text{M-C}_4\text{H}_7\text{N-CH}_2\text{OTBS}$ ), 146 (100 %,  $\text{Ph-C}_4\text{H}_7\text{N}^+$ ), 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 100 °C) von  $[\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}]$ :

ber.: 388.254607

gef.: 388.25833

4.2.10.5. 4*R*-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-3*R*-9*S*-octahydro-dipyrrolo[1,2-*a*;1',2'-*d*]pyrazin-2,8-dion **142**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift für die Hydroborierung werden 0,37 g (4,83 mmol, 0,46 ml) Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 0,79 g (9,66 mmol, 0,98 ml) Cyclohexen und 0,6 g (1,61 mmol) Azidoolefin **132** umgesetzt. Das isolierte Rohprodukt wird weitere 12 Stunden in Methylenechlorid gerührt, um die Zyklisierung zum Bislactam zu vervollständigen.

Die Lösung wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende Rohprodukt ist ein gelbes, unangenehm riechendes Öl. Es wird durch Säulenchromatographie mit Essigester und n-Hexan (1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,2) gereinigt. Die Substanz kristallisierte über Nacht und wurde aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 0,31 g (1,0 mmol) 62 % d. Th., farbloser Feststoff.

$[\alpha]_D^{23} = -30,72^\circ$  (c = 1,09, CHCl<sub>3</sub>).

mp = 208-209 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.68 (m, 3 H, 10<sup>1</sup>-H und 11<sup>1</sup>-H); 1.87 (m, 1 H, 11<sup>2</sup>-H); 2.12 (ddd, 1 H, J = 3.2, 9.6, 12.8 Hz, 5<sup>1</sup>-H); 2.22 (m, 1 H, 10<sup>2</sup>-H); 2.36 (m, 1 H, 5<sup>2</sup>-H); 3.05 (ddd, 1 H, J = 3.5, 9.6, 12.1 Hz, 12<sup>1</sup>-H); 3.34 (ddd, 1 H, J = 3.9, 12.6, 11.3 Hz, 6<sup>1</sup>-H); 3.37 (dd, br, 1 H, 5.9 10.6 Hz, 9-H); 3.66 (ddd, 1 H, J = 8.4, 8.4, 12.1 Hz, 12<sup>2</sup>-H); 3.70 (dd, 1 H, J = 5.4, 7.6 Hz, 4-H); 4.22 (dd, 1 H, J = 1.7, 5.4 Hz, 3-H); 4.28 (ddd, 1 H, J = 7.4, 9.6, 12.6 Hz, 6<sup>2</sup>-H); 5.92 (s, 2 H, 7'-H); 6.48 (dd, 1 H, J = 1.7, 8.1 Hz, 6'-H); 6.54 (d, 1 H, J = 1.7 Hz, 2'-H); 6.71 (d, 1 H, J = 8.1 Hz, 5'-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (68 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 21.3 (C-11); 29.0 (C-10); 29.9 (C-5); 43.8 (C-4); 44.4 (C-6); 45.4 (C-12); 60.1 (C-9); 66.6 (C-3); 101.0 (C-7'); 108.2 (C-5'); 108.3 (C-2'); 120.4 (C-6'); 133.3 (C-1'); 146.7 (C-4'); 147.7 (C-3'); 162.2 (C-2); 165.5 (C-8) ppm.

**IR** (Film): ν<sub>max</sub> = 2991 m, 2961 (m, CH), 1665 (s, C=O), 1648 (s, C=O), 1237 (s, Ar-O), 1034 (s, C-O).

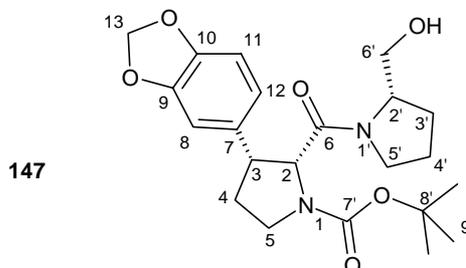
**MS** (EI, 80 eV, 60 °C): m/z = 314 (M<sup>+</sup>, 100%), 297 (M-OH), 244 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N), 217 (M-C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO), 127, 189, 175, 166, 162, 138, 131, 122 (Pip-H<sup>+</sup>), 103, 70.

**HRMS** (EI, 80 eV, 125 °C) von [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]:

ber.: 314.126657

gef.: 314.12378

## 4.2.11. Desilylierung und BOC-Schutz

4.2.11.1. 1-*t*-Butyloxycarbonyl-3*R*-(3,4-methylenedioxyphenyl)-*R*-prolin-(2*S*-(hydroxymethyl)-pyrrolidiny)-amid **147**

In einem 50ml-Schlenkcolben wird 1 ml Acetylchlorid vorsichtig bei 0 °C unter Argon in 15 ml abs. Methanol gelöst. Man entfernt das Eisbad und tropft 140 mg (0,32 mmol) 3*R*-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-*R*-prolin-(2*S*-(hydroxymethyl)-pyrrolidiny)-amid **138** gelöst in 15 ml abs. Methanol dazu. Die Mischung wird so lange gerührt, bis kein Silylether im Dünnschicht-Chromatogramm mehr erkennbar ist.

Der pH-Wert der Lösung wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und etwas festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf 10 eingestellt. Man gibt 76 mg (0,35 mmol, 1,1 äq.) Di-*t*-butyldicarbonat dazu und rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird viermal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit MgSO<sub>4</sub> entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und reinigt das Rohprodukt säulenchromatographisch mit Essigester und Methanol (10 : 1) (R<sub>f</sub> = 0,2) als Laufmittel.

Ausbeute: 116 mg (0,28 mmol) 87 % d. Th., ein klares Öl.

$[\alpha]_D^{23} = -62^\circ$  (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz)** δ = 1.03, 1.30 und 1.58 (3 m, 1 H, 1 H und 2 H, 3'-H und 4'-H); 1.40 und 1.44 (2 s, 9 H, 9'-H); 2.02 (m, 1 H, 4<sup>1</sup>-H); 2.55 (m, 1 H, 4<sup>2</sup>-H); 2.82 (m, 1 H, 3-H); 3.18 (m, 1 H, 2'-H); 3.45 (m, 4 H, 5-H und 5'-H); 3.82 (m, 2 H, 6'-H); 4.56 und 4.63 (2 d, 1 H, J = 7.8 Hz, 2-H von 2 Amidkonformeren); 5.56 (d, br, 1 H, J = 7.3 Hz, OH); 5.59 (s, 2 H, 13-H); 6.71 (d, 1 H, J = 8.3 Hz, 11-H); 6.47 (dd, 1 H, J = 1.0, 8.3 Hz, 12-H); 6.80 (d, 1 H, J = 1.0 Hz, 8-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (68 MHz)**: Viele Peaks treten wegen Amidkonformeren doppelt auf.

δ = 23.9 und 24.2 (C-4'); 27.7 und 27.4 (C-3'); 28.2 und 28.4 (C-9'); 29.6 und 30.3 (C-4); 45.7 und 46.2 (C-5'); 47.2 und 48.4 (C-5); 47.4 und 47.5 (C-3); 61.1 und 61.5 (C-2'); 62.4 (C-2); 65.2 und 67.3 (C-6'); 79.8 und 80.0 (C-8'); 101.0 und 101.1 (C-13); 108.0 (C-8); 108.4 und 108.5 (C-11); 121.8 (C-12); 130.7 und 130.8 (C-7); 146.9 (C-10); 147.7 (C-9); 152.7 und 153.5 (C-7'); 171.1 und 172.4 (C-6) ppm.

**IR (Film)**: ν<sub>max</sub> = 3418 (s, br, OH), 2975 (s, CH); 1697 (s, Amid-C=O), 1629 (Urethan-C=O), 1251 (c, Ar-O), 1039 (s, C-O).

**MS** (EI, 80 eV, 200 °C):  $m/z = 418$  ( $M^+$ ), 388 (M-CH<sub>2</sub>O), 362 (M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 345 (M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O), 332, 317 (362-CO<sub>2</sub>H), 290 (M-CO-NC<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-CH<sub>2</sub>OH), 262, 234 (100 %, Pip-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N-CO<sub>2</sub><sup>+</sup>), 190 (Pip-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>), 128, 70, 57.

**HRMS** (EI, 80 eV, 180 °C) von [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]:

ber.: 418.21038

gef.: 418.21551

## 5. Anhang: Röntgenstrukturdaten des Bislactam 142

### CRYSTAL DATA OF C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> AT -131 C

A single crystal ( colorless, transparent block with dimensions 0.27 x 0.60 x 0.65 mm ) was measured on a SIEMENS SMART diffractometer at a temperature of about -131 C. Repeatedly measured reflections remained stable. A numerical absorption correction based on six indexed crystal faces gave a transmission factor between 0.940 and 0.974. Equivalent reflections were averaged. Friedel opposites were not averaged.  $R(I)_{\text{internal}} = 0.028$ . The structure was determined by direct methods using program SHELXS. The H atoms were taken from a difference Fourier synthesis and were refined with isotropic thermal parameters. The non-H atoms were refined with anisotropic thermal parameters. The structure was refined on  $F^2$  values using program SHELXL-96. The final difference density was between -0.21 and +0.31 e/A .

### DISCUSSION OF THE STRUCTURE

The two prolyl residues have opposite chirality. The absolute configuration of the molecule is fixed by the known S-configuration of the proline ring containing N1. The central six-membered dipeptide ring only shows a small amount of puckering. The largest torsion angle in this ring is -16. The conformation of this ring deviates considerably from the boat conformation found in cyclo-L-prolyl-L-prolyl derivatives (Benedetti et al., *Cryst. Struc. Commun.*, 4, 1975, 641; Garbay-Jaureguiberry et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 1980, 1827; Hino et al., *Tetrahedron Lett.*, 22, 1981, 2565; Sanner et al., *J. Org. Chem.*, 57, 1992, 5264). An almost planar six-membered ring was found in the crystal structure of the only other cyclo-L-prolyl-D-prolyl derivative reported so far (Pfeifer et al., *Helv. Chim. Acta*, 80, 1997, 1513). The five-membered L-prolyl ring approximately has a C<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>-twist conformation. The five-membered D-prolyl ring approximately has a C<sub>9</sub>-envelope conformation. The substituent attached to C<sub>8</sub> is in a pseudo-axial position with respect to this proline ring. The nitrogen atom labeled N1 is almost planar (sum of the three valence angles about N1: 359.7 ). The nitrogen atom labeled N2 shows a small deviation from planarity (sum of the three valence angles about N2: 356.2 ). The five-membered ring of the methylenedioxyphenyl group has a C<sub>17</sub>-envelope conformation. The shortest intramolecular contact distance is 2.45(1) Å between H<sub>6B</sub> and O<sub>1</sub>. The crystal packing shows five intermolecular C-H...O interactions with H...O distances between 2.32(2) and 2.55(2) Å and C-H-O angles between 128 and 162 . There also is an intermolecular C-H...N contact involving the slightly non-planar N2 atom with a H...N distance of 2.62(2) Å and an inter-molecular C-H... $\pi$  interaction between the C<sub>3</sub>-H<sub>3A</sub> bond and the  $\pi$ -system of a C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> bond.

(siehe Abbildung 36)

Table 1. Crystal data and structure refinement for laabs.

Identification code	laabs
Empirical formula	C17 H18 N2 O4
Formula weight	314.33
Temperature	142(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 212121
Unit cell dimensions	a = 7.4827(8) Å    alpha = 90 deg. b = 12.5377(12) Å    beta = 90 deg. c = 15.623(2) Å    gamma = 90 deg.
Volume	1465.7(3) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	4, 1.424 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.103 mm <sup>-1</sup>
F(000)	664
Crystal size	0.65 x 0.60 x 0.27 mm
Theta range for data collection	2.08 to 32.73 deg.
Limiting indices	-10<=h<=11, -18<=k<=19, -22<=l<=21
Reflections collected / unique	30942 / 4924 [R(int) = 0.0284]
Absorption correction	Numerical (SHELXTL, Sheldrick, 1996)
Max. and min. transmission	0.9735 and 0.9399
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4924 / 0 / 281
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.431
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0879
R indices (all data)	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0903
Absolute structure parameter	0.1(5)
Extinction coefficient	0.009(2)
Largest diff. peak and hole	0.308 and -0.210 e.Å <sup>-3</sup>