

# Synthese von polyhydroxylierten Indolizidinalkaloiden und $\gamma$ -Aminosäuren

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)  
an der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Universität Regensburg



vorgelegt von

**Gerres Heimgärtner**

aus

Niedernhall

**Regensburg 2005**

Die Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 23. Mai 2005

Promotionskolloquium am: 21. Juni 2005

Prüfungsausschuss:	Vorsitz:	Prof. Dr. R. Gschwind
	1. Gutachter:	Prof. Dr. O. Reiser
	2. Gutachter:	Prof. Dr. B. König
	3. Prüfer:	Prof. Dr. C. Steinem

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit von Mai 2001 bis Mai 2005 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser möchte ich herzlich für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, die anregenden Diskussionen und seine stete Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit danken.



Meinen Eltern  
und  
meinem Bruder



# Inhaltsverzeichnis

<b>A. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Potentielle Wirkstoffe gegen Krebs</b> .....	<b>1</b>
1.1 Krebs als Gesundheitsproblem .....	2
1.2 Glykoproteine als Ursache von Krebs.....	3
1.3 Biosyntheseweg der Glykoproteine.....	4
1.4 Glykosidasehemmstoffe.....	6
1.5 (-)-Swainsonin als potentieller Wirkstoff gegen Krebs.....	7
1.6 (-)-Swainsonin als Inhibitor der Golgi $\alpha$ -Mannosidase II.....	9
1.7 Bekannte Synthesen von (-)-Swainsonin und (-)-2,8a-di- <i>epi</i> -Swainsonin .....	11
1.8 Aufgabenstellung .....	14
<b>2. Neuartige Schädlingsbekämpfung</b> .....	<b>15</b>
2.1 Zwittermicin A als Antibiotika und Schädlingsbekämpfungsmittel .....	15
2.2 Aufgabenstellung .....	17
<b>B. Hauptteil</b> .....	<b>19</b>
<b>1. Totalsynthese von (-)-2,8a-di-<i>epi</i>-Swainsonin</b> .....	<b>19</b>
1.1 Piperidin-/Pipicolinsäurederivate als Grundbausteine von Pharmazeutika .....	19
1.2 Vorstufen für die Totalsynthese von (-)-2,8a-di- <i>epi</i> -Swainsonin.....	23
1.3 Asymmetrische Hydrierung von Pyridin-Derivaten.....	28
1.4 Hydrierversuche .....	32
1.5 Entschützung von Methoxy-Schutzgruppen und Darstellung von 2,8a-di- <i>epi</i> -Swainsonin.....	37
<b>2. Totalsynthese (-)-Swainsonin</b> .....	<b>45</b>
2.1 Literaturbekannte Synthesen von (-)-Swainsonin.....	45
2.2 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von (-)-Swainsonin.....	48
2.3 Literaturbekannte Darstellungen von Enamiden .....	50
2.4 Regioselektive Einführung einer Abgangsgruppe durch Elektrolyse..	52

2.5 Regioselektive Einführung einer Abgangsgruppe mit Rutheniumtetroxid .....	57
2.6 Inversion von Hydroxygruppen .....	61
2.7 Stereoselektive Darstellung von (-)-Swainsonin .....	64
<b>3. Weitere Untersuchungen am Enamid-System .....</b>	<b>69</b>
3.1 Vorüberlegungen .....	69
3.2 Hydroborierung am Enamid-System.....	70
3.3 Epoxidierung am Enamid-System .....	71
3.4 Formale Totalsynthese von (+)-Lentiginosin.....	77
<b>4. Synthese eines Zwittermicin A-Vorläufers .....</b>	<b>78</b>
4.1 Vorüberlegungen .....	81
4.2 Vorstufen eines Zwittermicin A-Vorläufers.....	83
4.3 Durchgeführte Nitroaldol-Reaktionen .....	86
4.4 Neue Liganden aus der Literatur für die Nitroaldol-Reaktion.....	92
4.5 Reduktion von Nitrogruppen und Ausblick.....	94
<b>C. Zusammenfassung.....</b>	<b>97</b>
<b>D. Experimenteller Teil .....</b>	<b>103</b>
1. Allgemeines.....	103
2. Darstellung der Verbindungen .....	106
2.1 Totalsynthese von (-)-2,8a-di- <i>epi</i> -Swainsonin .....	106
2.2 Totalsynthese von (-)-Swainsonin .....	113
2.3 Weitere Untersuchungen am Enamid-System.....	126
2.4 Synthese eines Zwittermicin A-Vorläufers .....	133
<b>E. Literatur und Anmerkungen .....</b>	<b>143</b>
<b>F. Spektrenanhang.....</b>	<b>151</b>
<b>G. Röntgenographische Daten .....</b>	<b>187</b>

# Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
DC	Dünnschichtchromatographie
CTACl	Hexadecyltrimethylammoniumchlorid
DDQ	4,5 Dichlor-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuß
DEAD	Diethylazodicarboxylat
(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	1,4-Bis-(9- <i>O</i> -dihydrochinylphthalazin)
Diast.	Diastereomer
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
<i>ds</i>	Diastereoselektivität
EE	Essigester
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
<i>eq</i>	Äquivalente
Et	Ethyl
ges.	Gesättigt
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	Konzentriert
M	Molarität
Me	Methyl
MgSO <sub>4</sub>	Magnesiumsulfat
MS	Massenspektroskopie
N	Normalität
NMR	Kern-Resonanz-Spektroskopie
PE	Petrolether
PCC	Pyridiniumchlorchromat

Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Pt/C	Platin auf Aktivkohle
quant.	Quantitativ
R, S	Absolute Konfiguration
Rh/C	Rhodium auf Aktivkohle
RT	Raumtemperatur
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
Ts	Toluolsulfonyl

## A. Einleitung

### 1. Potentielle Wirkstoffe gegen Krebs

#### 1.1 Krebs als Gesundheitsproblem

Krebs ist ein Gesundheitsproblem von zunehmender Bedeutung, weltweit treten schätzungsweise mehr als sechs Millionen Fälle pro Jahr auf.<sup>[1]</sup> Die durch Krebs verursachten Kosten sind immens. Das National Cancer Institute (NCI) schätzte die Gesamtkosten für Krebs in den USA für 1997 auf 104 Milliarden Dollar: 35 Milliarden Dollar für medizinische Behandlung, 12 Milliarden Dollar durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall und 57 Milliarden Dollar durch todesbedingten Arbeitsausfall.<sup>[2]</sup> Die Hälfte der Kosten ist auf die Behandlung von Brust-, Lungen- und Prostatakrebs zurückzuführen.<sup>[1]</sup>

In Deutschland ist Krebs nach den Krankheiten des Kreislaufsystems bereits die zweithäufigste Todesursache (Abbildung 1).<sup>[3]</sup> Zur Zeit stirbt ungefähr jeder Dritte in Deutschland an einer Krankheit des Kreislaufsystems und jeder Vierte an Krebs.

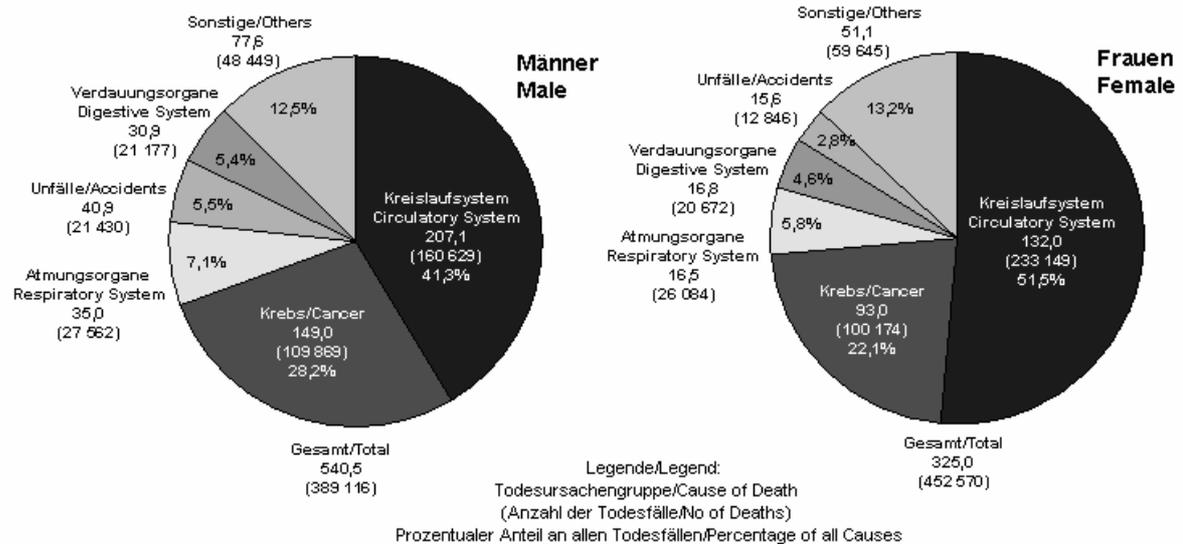
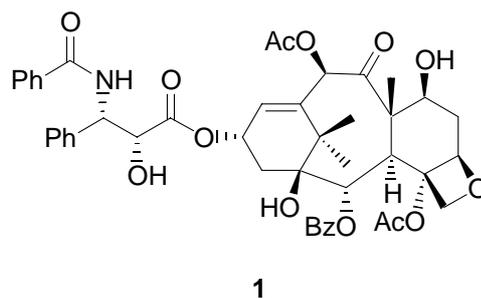


Abbildung 1. Die häufigsten Todesursachen in Deutschland 2002.<sup>[3]</sup>

Trendgrafiken zu den fünf häufigsten Todesursachen in Deutschland zeigen, dass die altersbereinigte Sterblichkeit an Krankheiten des Kreislaufsystems für Frauen seit Jahrzehnten und für Männer seit ungefähr 1970 erheblich abgenommen hat und auch noch weiter abnimmt. Setzt sich dieser Trend fort, dann muss damit gerechnet werden, dass in etwa 15 bis 20 Jahren Krebs zur häufigsten Todesursache in Deutschland wird.<sup>[3]</sup>

Krebs zeichnet sich durch ein unkontrolliertes Wachstum und Ausbreitung abnormer Zellen aus, die invasiv in andere Gewebe hineinwachsen, diese zerstören und sich in anderen Körperregionen ausbreiten, was schließlich zum Tode führt. Sowohl exogene (z.B. Chemikalien, Strahlung und Viren) als auch endogene Faktoren (z.B. Hormone, Immunschwäche und genetische Disposition) können für die Bildung von Krebs verantwortlich sein.

Einen Großteil des Marktes für Tumorhemmstoffe beherrscht das komplexe Diterpen Taxol<sup>®</sup> (1) (Abbildung 2), das seit seiner Entdeckung 1971 als Inhaltsstoff der Pazifischen Eibe<sup>[4]</sup> bis zur Entwicklung des "Milliarden-Dollar-Wirkstoffs" eine eindrucksvolle Geschichte hinter sich hat. Taxol<sup>®</sup>, das in den 90er Jahren von Bristol-Myers Squibb entwickelt und vermarktet wurde, ist gegenwärtig in mehr als 60 Staaten erhältlich. Man verwendet diesen Wirkstoff hauptsächlich zur Behandlung einer Vielzahl von soliden Tumoren, die häufig bei Ovarial- und Brustkrebs vorgefunden werden.<sup>[5]</sup>



**Abbildung 2.** Taxol<sup>®</sup> (Paclitaxel).

## 1.2 Glykoproteine als Ursache von Krebs

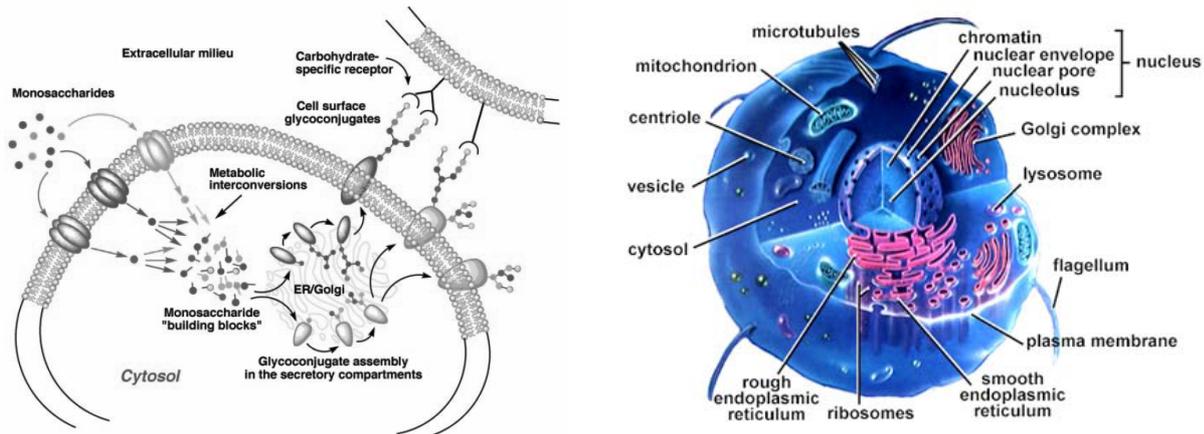
Im Blickfeld der Krebsforschung stehen seit einiger Zeit die Glykoproteine, da auf der Zelloberfläche von verschiedenen Krebszellen ungewöhnlich lange und erweiterte Kohlenhydrate gefunden wurden.

Außer Proteinen und Nukleinsäuren spielen Kohlenhydrate neben den seit langem bekannten Funktionen (Gerüstmaterial in Zellwänden von Pflanzen und Bakterien, Speicherstoffe in lebenden Organismen, biosynthetische Ausgangsstoffe) eine herausragende Rolle bei vielen physiologischen und pathologisch relevanten Erkennungsphänomenen.<sup>[6-10]</sup>

Die Kohlenhydratstrukturen sind auf der Zelloberfläche von Säugern in Form von Glykokonjugaten gebunden, wobei es sich vorwiegend um Glykoproteine und Glykolipide handelt, also an Peptide bzw. Lipide gebundene Zuckereinheiten (Abbildung 3a).<sup>[11-12]</sup> Glykoverbindungen spielen eine zentrale und sehr häufig auch essentielle Rolle bei biologischen Regulations-, Proteintransport-, Sortierungs-, Abwehr- und Erkennungsprozessen, beim Zellwachstum, immunologischen Prozessen, Zell-Zell-, Zell-Matrix-Interaktionen und bei der Proteinfaltung sowie beim Schutz von Proteinen gegen vorzeitigen proteolytischen Abbau. Damit greifen Glykoverbindungen tief in lebenswichtige Vorgänge ein, deren Störungen weitreichende Konsequenzen haben. Veränderte Glykanstrukturen sind Ursache für eine Reihe von Krankheiten wie Herz-Kreislaufkrankungen, Tumoren, Entzündungsvorgängen, Infektionen von Pilzen und Bakterien, rheumatische Erkrankungen oder des CDS Syndroms (congenital disorder of glycosylation).

Die biologische Wirkungsweise ist noch nicht vollständig verstanden und geklärt, jedoch ist bekannt, dass die Glykolysierung von Proteinen einen Einfluss auf die Proteinfaltung und die Konformationsstabilität ausübt, die Wasserbindungskapazität erhöht und einen gewissen Schutz vor Proteasen und Antikörpern bewirkt.<sup>[13]</sup>

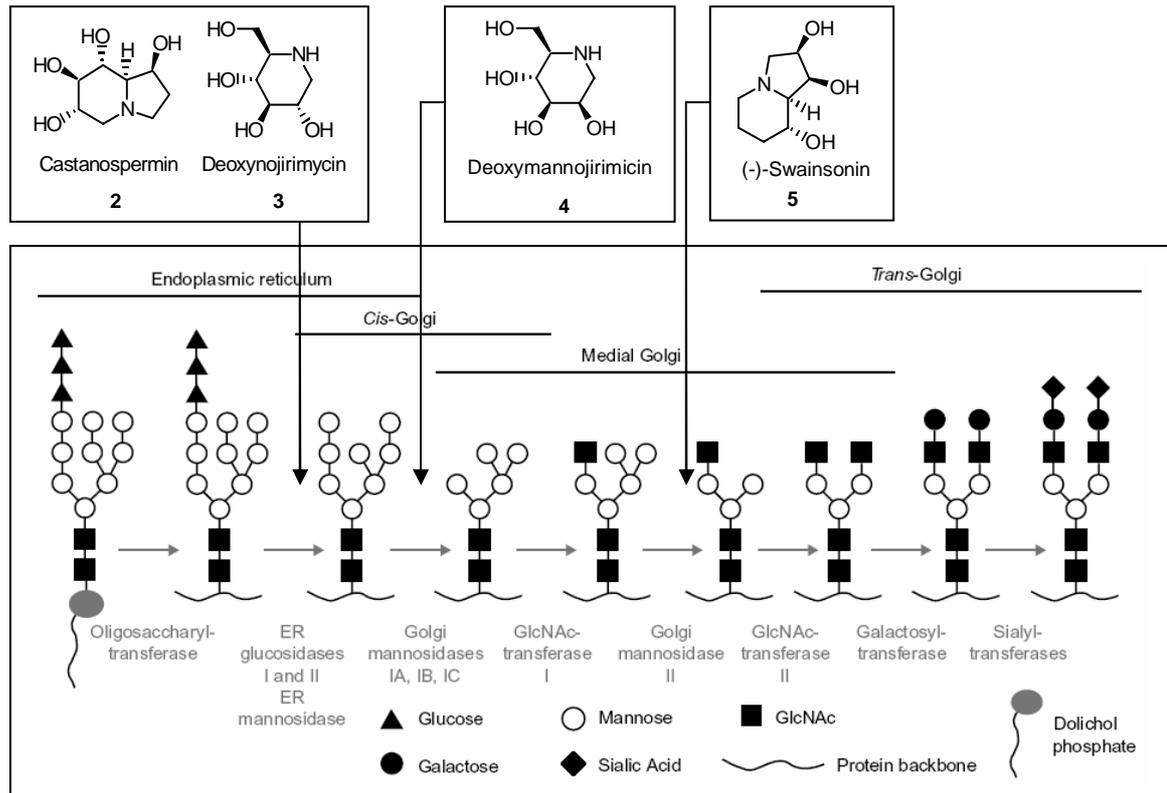
Glykosidasehemmstoffe haben deshalb ein großes therapeutisches Potential bei der Behandlung von Tumoren, Viruserkrankungen sowie als Immunstimulantien.<sup>[14]</sup>



**Abbildung 3.** a) Links: Metabolische Umwandlung von Monosacchariden in Glykoproteine, die in der Membran eingebettet sind.<sup>[14]</sup> b) Rechts: Aufbau einer tierischen Zelle.

### 1.3 Biosyntheseweg der Glykoproteine

Glykoproteine kann man in zwei Gruppen einteilen: Proteine mit *N*-glykosidisch und *O*-glykosidisch gebundenem Oligosaccharid-Anteil. *N*-glykosidisch gebundene Oligosaccharide haben ein Grundgerüst, das über eine  $\beta$ -*N*-glykosidische Bindung mit der freien Aminogruppe des Asparagins verbunden ist. Die Synthese des Grundgerüstes beginnt im Endoplasmatischen Retikulum (ER) und wird im Golgi-Apparat fortgesetzt (Abbildung 3b). Als Donor für das Oligosaccharid fungiert eine Dolicholphosphatverbindung, die mit dem hydrophoben Polyprenolrest in der ER-Membran verankert ist (Abbildung 4, linke Seite). Auf das Protein wird schließlich ein Tetrakaidekasaccharid, bestehend aus zwei *N*-Acetylglukosamin-, neun Mannose- und drei Glukoseresten übertragen. Die Proteinoligosaccharyltransferase erkennt die entsprechende Aminosäuresequenz und überträgt die verzweigte Zuckerkette auf das Protein. Nach dem Abspalten von drei Glukosemolekülen gelangt das Glykoprotein in den Golgiapparat, wo weitere Modifikationen vorgenommen werden.



**Abbildung 4.** Biosynthese von Glykoproteinen und die spezifische Hemmung der Glykosidasen durch ausgewählte Biochemika.

Im *cis*-Kompartiment werden dann drei Mannosereste von den Oligosaccharidketten solcher Proteine entfernt, die für sekretorische Vesikel oder für die Plasmamembran bestimmt sind. Im *mittleren* Golgi-Kompartiment einiger Zellen werden zwei weitere Mannoseeinheiten entfernt und ein *N*-Acetylglucosamin- sowie ein Fucoserest angefügt. Schließlich kommt im *trans*-Kompartiment eine Galactose hinzu, der eine Sialinsäure folgt. Dadurch entsteht eine komplexe Oligosaccharideinheit. Die Struktur der *N*-gebundenen Oligosaccharideinheiten von Glykoproteinen wird erstens von der Sequenz und Konformation des zu glykosylierenden Proteins und zweitens von der Zusammensetzung der Glykosyltransferasen der Golgi-Kompartimente bestimmt, in dem sie prozessiert werden.

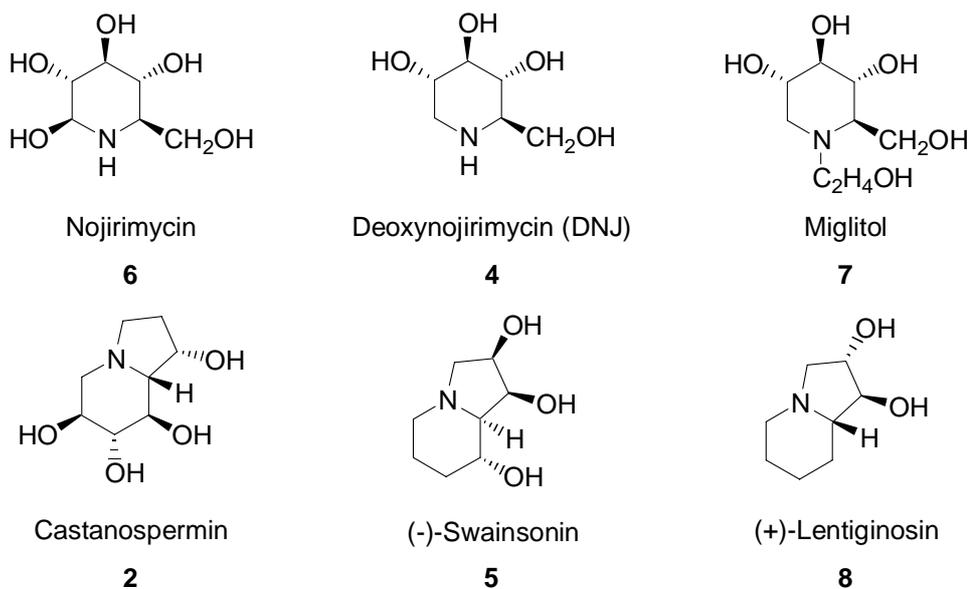
## 1.4 Glykosidasehemmstoffe

Die Biosynthese von Glykoproteinen kann durch verschiedene Biochemika gezielt gehemmt werden (Abbildung 4, oben). Zu den wirksamen und spezifischen Hemmstoffen von Glykosidasen zählen die Imino-Zucker, wobei bemerkenswert ist, dass es sehr lange gedauert hat, bis sie entdeckt wurden. Ein Grund dafür ist, dass es bisher sehr schwierig war, die wasserlöslichen Substanzen aus Naturstoffen zu isolieren und die kohlenhydrat-ähnlichen Verbindungen, welche keine chromophoren Gruppen besitzen, zu detektieren.

Als einer der ersten Imino-Zucker wurde 1966 das Glucose-Analogon Nojirimycin (**6**) (5-Amino-5-deoxy-D-glucopyranose, ein polyhydroxyliertes Piperidin) aus dem Filtrat von Streptokokken isoliert (Abbildung 5).<sup>[19]</sup>

Deoxynojirimycin (**3**) (1,5-Dideoxy-1,5-imino-D-glucit, DNJ) ist ebenfalls ein guter Inhibitor von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosidasen, sowie Trelasen und wurde zunächst aus Nojirimycin hergestellt,<sup>[16]</sup> bevor es 1970 aus Maulbeerblättern isoliert wurde.<sup>[17]</sup>

Deoxynojirimycin ist ein wesentlich besserer Inhibitor der  $\alpha$ -Glucosidase als Nojirimycin und ist zusätzlich stabiler. Später wurden Derivate von Deoxynojirimycin hergestellt, wie z.B. Miglitol (**7**) (*N*-Hydroxyethyl-DNJ), welches sich bei der Behandlung von Diabetes bewährte.



**Abbildung 5.** Ausgewählte Glykosidase-Inhibitoren.

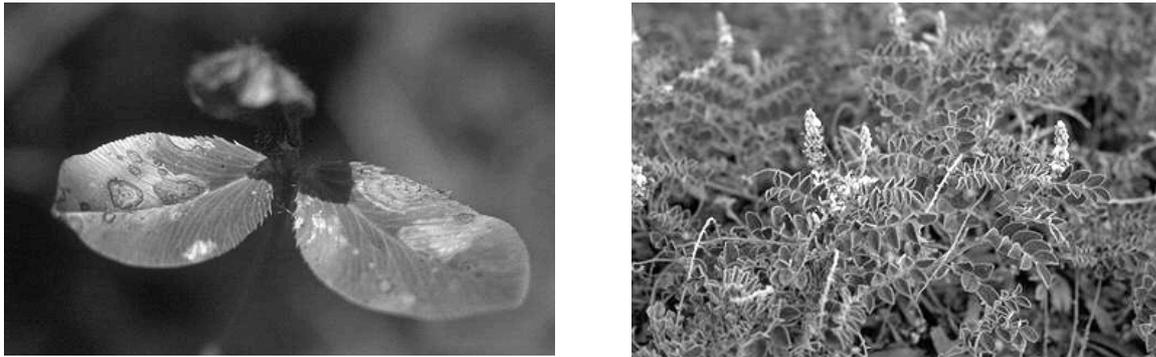
Ein bicyclisches Analogon von Deoxynojirimycin (**3**) stellt das Tetrahydroxyindolizidin Castanospermin (**2**) dar, welches aus der Gruppe der bicyclischen Azazucker am intensivsten untersucht wurde. Castanospermin (isoliert aus dem Samen der Pflanze *Castanospermum australe*) ist ein starker Hemmer der lysosomalen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosidase ( $K_i = 0.1 \mu\text{M}$  bzw.  $7 \mu\text{M}$ , menschliche Leber).<sup>[18]</sup> Dadurch wird das Abspalten der drei Glukosereste verhindert, wodurch der Anteil an mannosereichen Oligosacchariden auf der Zelloberfläche deutlich reduziert wird.

(-)-Swainsonin (**5**) ist ein weiterer Meilenstein im Kampf gegen den Krebs und greift als sehr starker Inhibitor der lysosomalen  $\alpha$ -Mannosidase ( $K_i = 0.07 \mu\text{M}$ , menschliche Leber) und der  $\alpha$ -Mannosidase II etwas später in die Glykoproteinstoffwechsel ein. (-)-Swainsonin (**5**) befindet sich derzeit aufgrund einer vielversprechenden Hemmung der Metastasenbildung in der klinischen Phase I. Verschiedene Epimere von (-)-Swainsonin weisen ebenfalls bemerkenswerte inhibitorische Eigenschaften bezüglich diverser Mannosidasen auf.

Das polyhydroxylierte Indolizidin Lentiginosin, ein weiteres natürlich vorkommendes dihydroxyliertes Indolizidin erwies sich ebenfalls als ein guter  $\alpha$ -Glucosidaseinhibitor.<sup>[19]</sup>

## 1.5 (-)-Swainsonin als potentieller Wirkstoff gegen Krebs

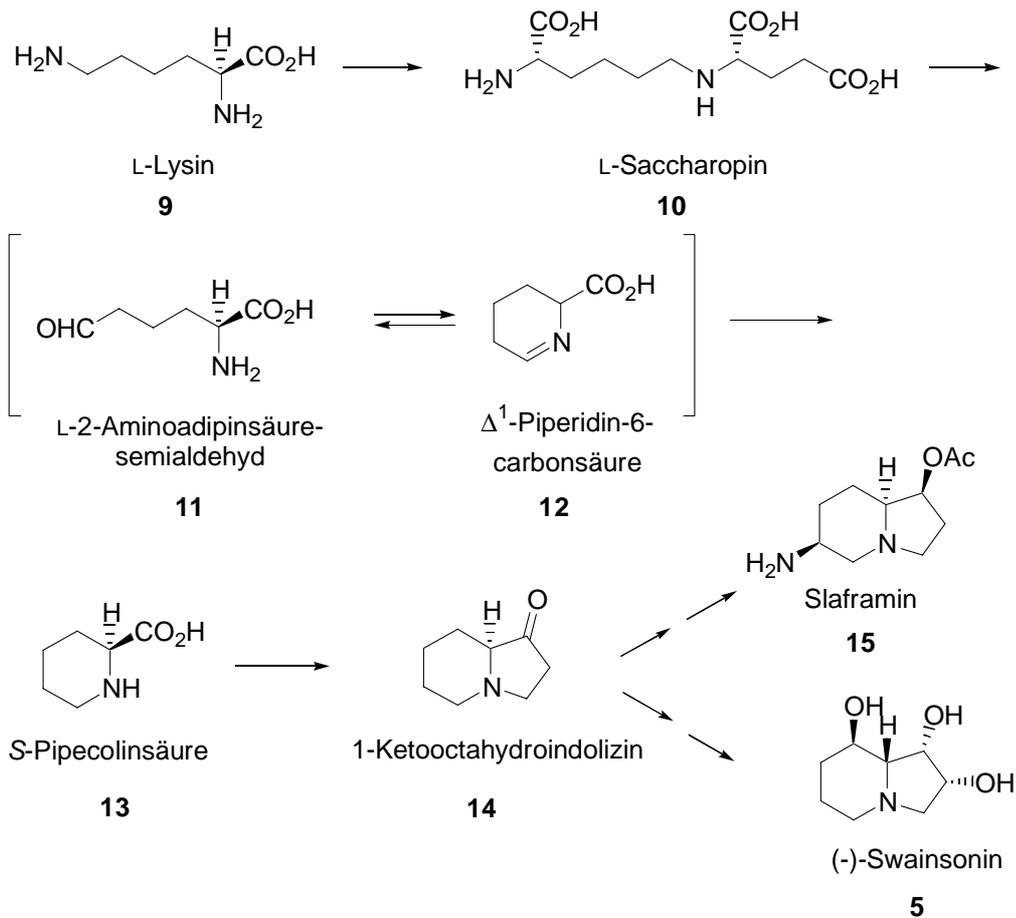
(-)-Swainsonin (**5**) ((1*S*,2*R*,8*R*,8*aR*)-1,2,8-Trihydroxyindolizidin) hat aus biologischer Sicht große Aufmerksamkeit erregt. Das Indolizidin-Alkaloid (-)-Swainsonin wurde zuerst 1973 aus dem Pilz *Rhizoctonia leguminicola*<sup>[20]</sup> isoliert und konnte später auch aus den Leguminosen *Swainsona canescens*<sup>[21]</sup> und *Astragalus lentiginosus*<sup>[22]</sup> gewonnen werden (Abbildung 6). (-)-Swainsonin verursacht in Weidetieren den sogenannten "Locoismus" ("loco" ist spanisch und bedeutet "verrückt"), eine Erscheinung, die in ihren Symptomen der genetischen Erkrankung Mannosidose ähnelt.<sup>[23]</sup>



**Abbildung 6.** Links: Pilz *Rhizoctonia leguminicola* auf Blättern von Erdbeerpflanzen. Rechts: *Swainsona canescens*.

(-)-Swainsonin wirkt als  $\alpha$ -Mannosidase-Inhibitor bei der Synthese von *N*-glykosidischen Oligosaccharid-Seitenketten im Golgi-Apparat. Hierauf beruht seine inhibierende Wirkung auf Wachstum und Metastasenbildung einiger Krebsarten. Zudem fördert (-)-Swainsonin die Vermehrung von Knochenmarkszellen und verstärkt so in einigen Fällen die körpereigene Tumorabwehr. (-)-Swainsonin war der erste Inhibitor, der für Tests als Antitumorpräparat ausgewählt wurde und dabei die klinische Phase I erreicht hat.

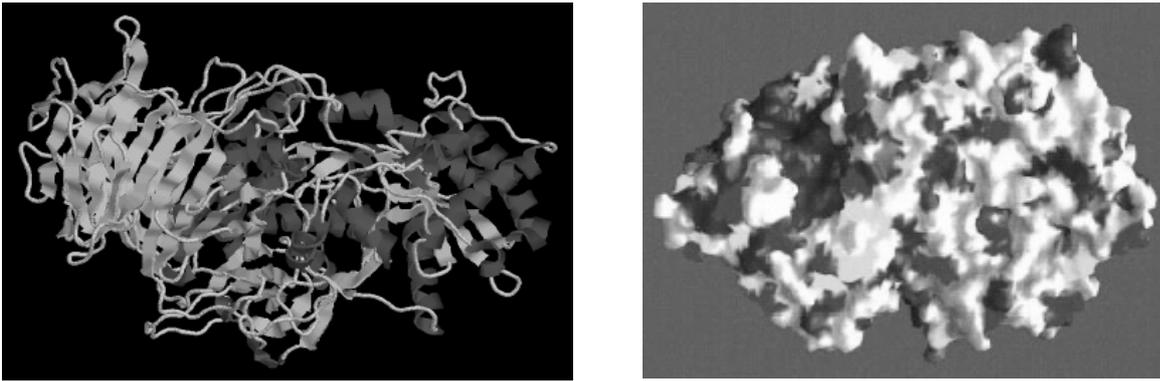
Die Biosynthese von (-)-Swainsonin verläuft über die *S*-Pipicolinsäure (**13**) und wurde bei dem parasitären Pilz *Rhizoctonia leguminicola* besonders detailliert untersucht (Schema 1).<sup>[24]</sup> Der Syntheseweg geht von L-Lysin (**9**) aus und folgt dessen Abbauweg über L-Saccaropin (**10**) bis zum L-2-Amino adipinsäuresemialdehyd (**11**). Dieser cyclisiert spontan zur  $\Delta^1$ -Piperidin-6-carbonsäure (**12**), welche schließlich zu Pipecolat reduziert wird. Der Pilz verwendet Pipecolat zur Synthese der toxischen Indolizidin-Alkaloide Slaframin (**15**) (ein starkes Parasympathikomimetikum) und (-)-Swainsonin (**5**). Auch andere Organismen, wie z.B. Pflanzen, synthetisieren ausgehend von Lysin Pipecolinsäure.<sup>[25]</sup> Die Isolierung von *S*-Pipicolinsäure (**13**) aus natürlichen Quellen ist allerdings sehr ineffektiv. So sind aus getrockneten Kleeblättern nur 0.1 % der Verbindung Pipecolinsäure gewinnbar.<sup>[26]</sup>



**Schema 1.** Biosynthese der Indolizidin-Alkaloide von Slaframin (15) und (-)-Swainsonin (5).<sup>[24]</sup>

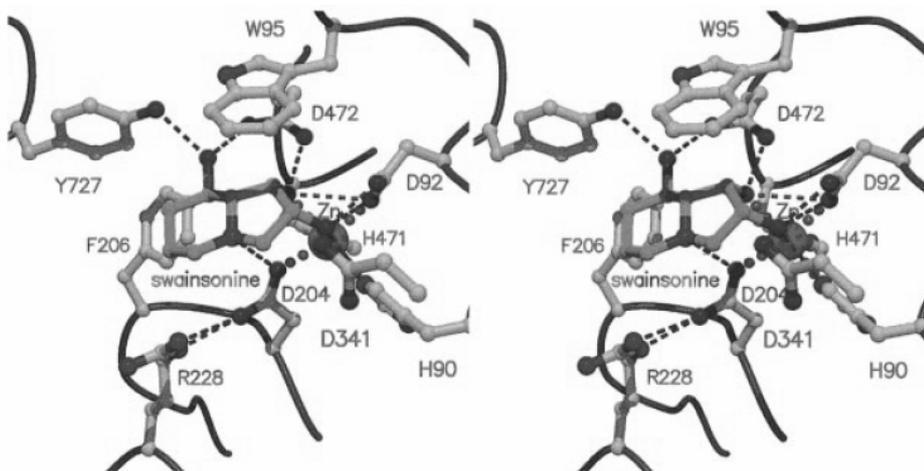
## 1.6 (-)-Swainsonin als Inhibitor der Golgi $\alpha$ -Mannosidase II

Die  $\alpha$ -Mannosidase II von menschlichen Zellen ist sehr schwer zu isolieren bzw. aufzureinigen und ist nicht in größeren Mengen verfügbar. *Rose et al.* gelang es jedoch aus der Fliege *Drosophila melanogaster* die entsprechende  $\alpha$ -Mannosidase (dGM II) zu gewinnen (Abbildung 7a) und an dem Enzym die Eigenschaften verschiedener Inhibitoren zu untersuchen (Abbildung 8).<sup>[27]</sup>



**Abbildung 7.** a) Links:  $\alpha$ -Mannosidase aus der Fliege *Drosophila melanogaster*. b) Rechts: Vergleich von *Drosophila* dGM II mit der menschlichen dGM II. Molekulare Oberfläche von dGM II: dunkelgrüne Flächen stehen für identische, gelb für ähnliche und weiß für unterschiedliche Reste.<sup>[27]</sup>

Sie konnten ebenfalls zeigen, dass die *Drosophila* Golgi  $\alpha$ -Mannosidase II (dGM II) vergleichbare kinetische Eigenschaften und Inhibitor-Empfindlichkeit wie die menschliche GM II zeigt (Abbildung 7b).

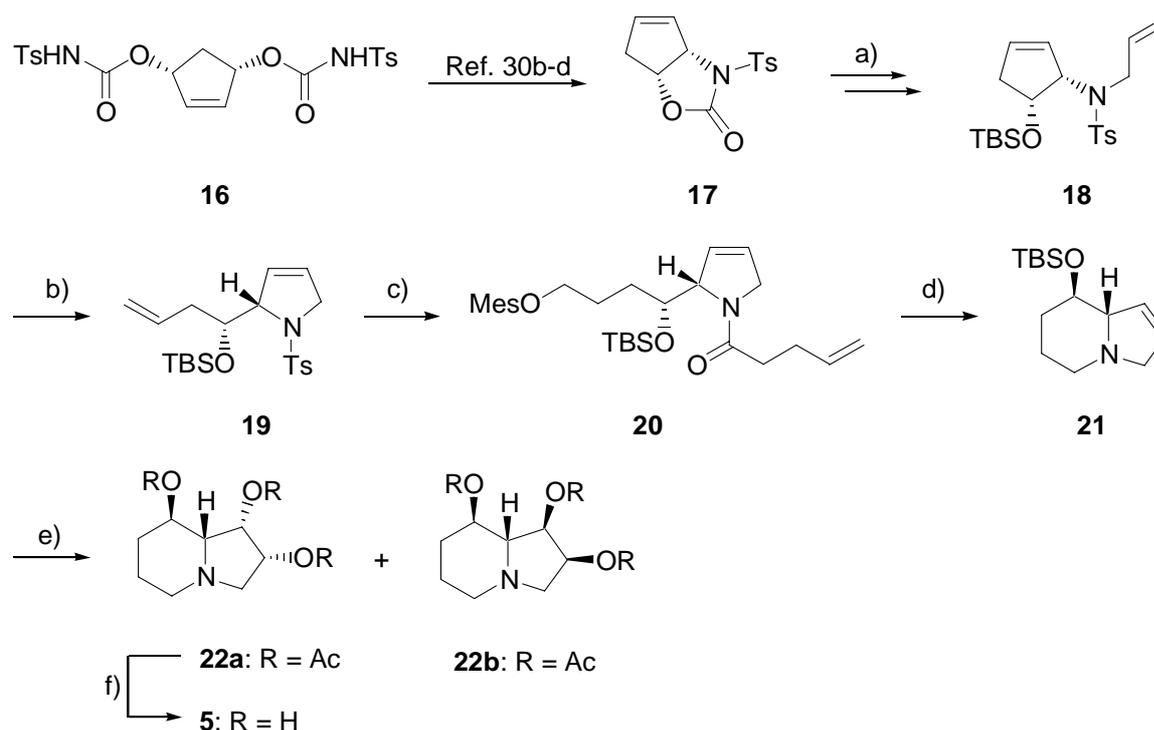


**Abbildung 8.** Stereoansicht des aktiven Zentrums von dGM II mit gebundenem (-)-Swainsonin. Das aktive Zink-Ion wird in türkis, das gebundene Inhibitor-Molekül in gold und Wasserstoffbrücken durch rote Sphären dargestellt. Interatomare Abstände  $< 3.2 \text{ \AA}$  sind durch gepunktete Linien dargestellt.<sup>[27]</sup>

## 1.7 Bekannte Synthesen von (-)-Swainsonin und (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin

Wegen des großen Potentials von (-)-Swainsonin (**5**) zur Krebsbehandlung wurden in den letzten 10 Jahren eine Vielzahl von Synthesen durchgeführt, um zunächst die bekannten, natürlichen Inhibitoren in größeren Mengen zur Verfügung zu stellen, aber auch um diese zu optimieren und die Ausbeuten zu steigern.<sup>[28]</sup> Bei vielen dieser Synthesen werden jedoch teure oder gefährliche Reagenzien verwendet, weshalb (-)-Swainsonin kommerziell nur zu hohen Kosten und in Milligrammengen zu haben ist.

In letzter Zeit ist zu beobachten, wie eine leistungsfähige Synthesemethode, die enantioselektive Pd-katalysierte allylische Substitution, gelegentlich auch als AAA (asymmetrische allylische Alkylierung) bezeichnet, dazu verwendet wird komplizierte Naturstoffe zu synthetisieren.<sup>[29]</sup> In einer kürzlich veröffentlichten Synthese von (-)-Swainsonin zeigten *Blechert et. al.*, wie die Schlüsselzwischenstufe **17** durch eine intramolekulare Substitution einer der beiden enantiotopen Carbamoylgruppen von **16** unter Anwendung eines Diphosphan-Diamid-Liganden hergestellt werden konnte (Schema 2).<sup>[30]</sup> Dadurch waren die zwei vicinalen Stereozentren von (-)-Swainsonin festgelegt. Durch eine bemerkenswerte Ringöffnungs-/Ringschluß-Metathese-Kaskade des Allyltosylamids **18** konnte unter Anwendung des Grubbs-Katalysators in einer Ethylenatmosphäre das oxyfunktionalisierte Stereozentrum in die Seitenkette des neu gebildeten Dihydropyrrols **19** überführt werden. Dihydroxylierung und Entschützung führten schließlich zum vollständigen Indolizidingerüst **5**.

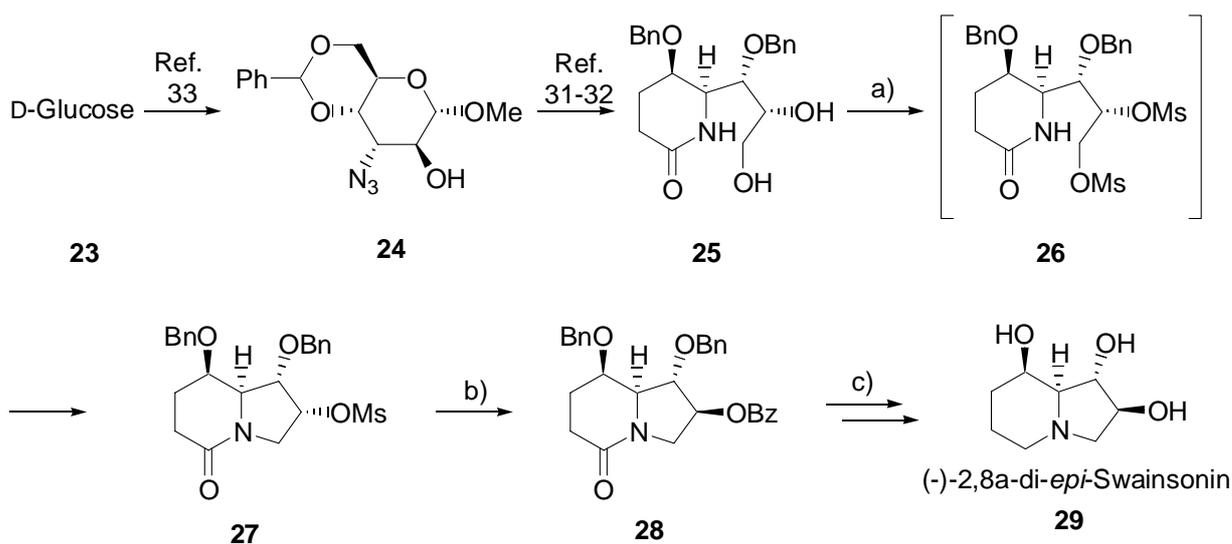


**Reagenzien und Bedingungen:** a) *i*) KOH, MeOH, 70 °C, 60 min, 98 %; *ii*) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, RT, 12 h, 99 %; *iii*) TBDMSOTf, 2,6-Lutidin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98 %. b) 5 mol % (Cl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>RuCHPh (Cy = cyclohexyl)), CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C, 1 h, 98 %. c) *i*) 9-BBN, THF, 0-55 °C, 8 h; *ii*) NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, EtOH, 60 min, Reflux, 83 %; *iii*) Na/Hg, MeOH, Reflux, 120 min; *iv*) NaOH, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, RT, 60 min, 89 %; *v*) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h, 98 %. d) Pd<sup>0</sup>, NEt<sub>3</sub>, Dimedon, THF, 3 h, RT, 3 h 60 °C, 95 %. e) *i*) AD-Mix α, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 5 °C, 1 Woche; *ii*) TBAF, THF, RT, 24 h; *iii*) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 24 h, 68 %. f) Amberlite IRA-401, MeOH, RT, 2 h, 96 %.

## Schema 2. Synthese von (-)-Swainsonin (**5**) nach *Blechert et al.*<sup>[30]</sup>

Von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) existiert bisher nur eine Totalsynthese, die von *Tadano et al.* durchgeführt wurde (Schema 3).<sup>[31-32]</sup> Bei dieser Synthese ging man von D-Glucose (**23**) aus, welches schon fast alle Stereozentren beinhaltet, die für die Synthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin benötigt wurden. Die Darstellung von **24** erfolgte durch Öffnung des Epoxids von Methyl-2,3-anhydro-4,6-O-benzyliden- $\alpha$ -D-Mannoside mit Natriumazid.<sup>[33]</sup> Durch fünf weitere literaturbekannte Syntheseschritte wurde **25** erhalten, welches die Schlüsselstufe für die Synthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin bildete.<sup>[31-32]</sup> Nach anschließender Schützung der beiden Hydroxygruppen mit einem Überschuss an Methansulfonylchlorid wurde **26** erhalten, welches sich durch intramolekulare *N*-Alkylierung zum Bicyclus **27** umlagerte. Die Mesyloxy-Gruppe konnte anschließend durch eine S<sub>N</sub>2-Reaktion mit Natriumbenzoat

substituiert werden, wodurch man die endgültigen Stereozentren von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin erhielt. Nach Entschützung der Benzoylschutzgruppe von **28** mit Natriummethanolat, Reduktion mit  $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$  und anschließender Abspaltung der Benzylschutzgruppen mit Iodtrimethylsilan konnte das gewünschte (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) erhalten werden.

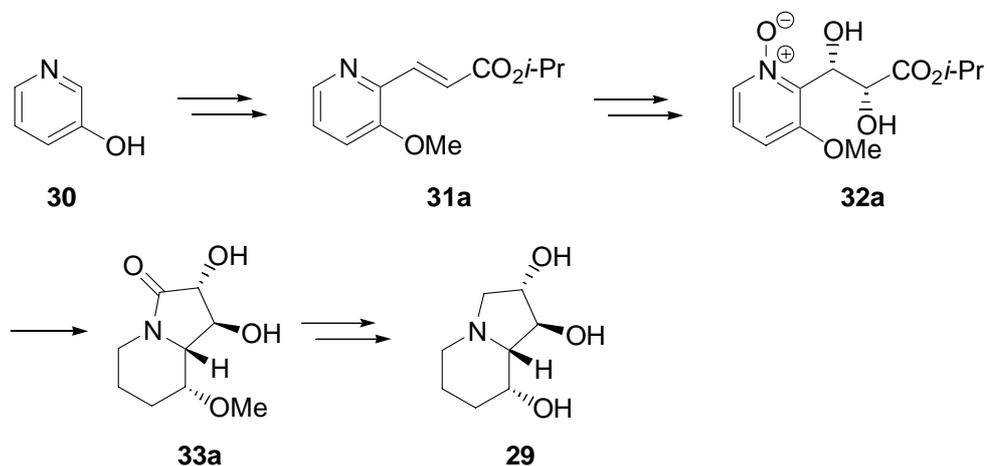


**Reagenzien und Bedingungen:** a) Pyridin, Methansulfonylchlorid, 24 h, 64 %. b) DMF, Natriumbenzoat, 3.5 h Reflux, 86 %. c) i) Natriummethanolat, Methanol, 5 h bei 0 °C → 4 h bei RT, 62%; ii) THF,  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ , 0 °C, Argonatmosphäre, 2 h, 76 %; iii)  $\text{CHCl}_3$ , Iodtrimethylsilan, 15 h, 88 %.

**Schema 3.** Totalsynthese von 2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) nach *Tadano et al.*<sup>[31-34]</sup>

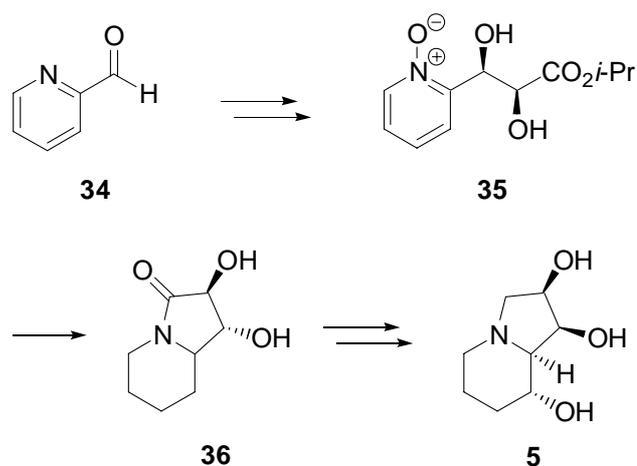
## 1.8 Aufgabenstellung

In dieser Arbeit sollte aufbauend auf den Arbeiten von Raatz<sup>[35]</sup> die Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) zu Ende geführt werden (Schema 4).



**Schema 4.** Synthetische Betrachtung zur Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**).

Eine effektivere Synthese von (-)-Swainsonin (**5**) könnte ausgehend vom achiralen Startmaterial Pyridinaldehyd (**34**) über den (-)-Lentiginosin-Vorläufer **36** entwickelt werden (Schema 5).

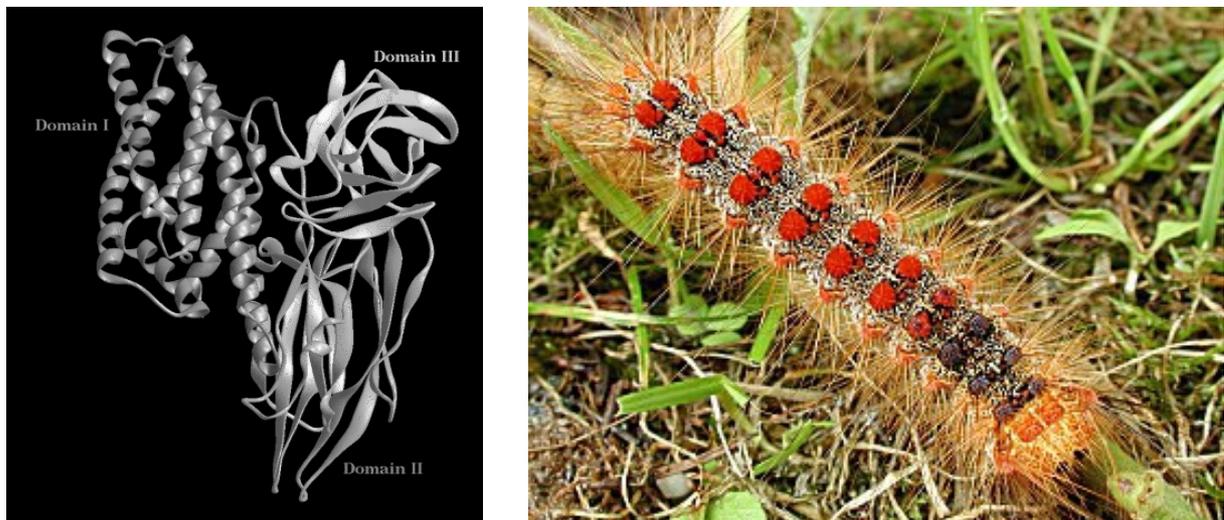


**Schema 5.** Überlegungen zur Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**).

## 2 Neuartige Schädlingsbekämpfung

### 2.1 Zwittermicin A als Antibiotika und Schädlingsbekämpfungsmittel

Biopestizide sind eine wichtige Komponente bei der Schädlingsbekämpfung, da sie normalerweise eine geringere Toxizität gegenüber Menschen zeigen als synthetische chemische Pestizide. Das am breitesten verwendete Biopestizid ist das Bakterium *Bacillus thuringiensis* Berliner (Bt), das Insektenlarven durch ein Protein tötet (auch als Kristall  $\delta$ -Endotoxin bekannt, Abbildung 9a).



**Abbildung 9.** a) Links:  $\delta$ -Endotoxin von *Bacillus thuringiensis*. b) Rechts: Schwammspanner *Lymantria dispar* (engl. gypsy moth).

Im Handel erhältliche *Bacillus thuringiensis* - Präparate (das erste kam bereits 1938 in Frankreich auf den Markt) enthalten im Wesentlichen zwei Komponenten: Bakterien-Dauersporen sowie die Kristalle. Verabreicht als Spritzbrühe wirken sie nicht als Kontaktgift, sondern ausschließlich nach der Aufnahme in den Darm der Tiere. Das wirksame Protein wird von den Bt-Bakterien in einer ungiftigen Form gebildet, erst im Darm bestimmter Fraßinsekten wird es in eine giftige Variante, das  $\delta$ -Endotoxin umgewandelt, die den Darm der Insekten zerstört und letztlich zum Tod der Tiere führt.

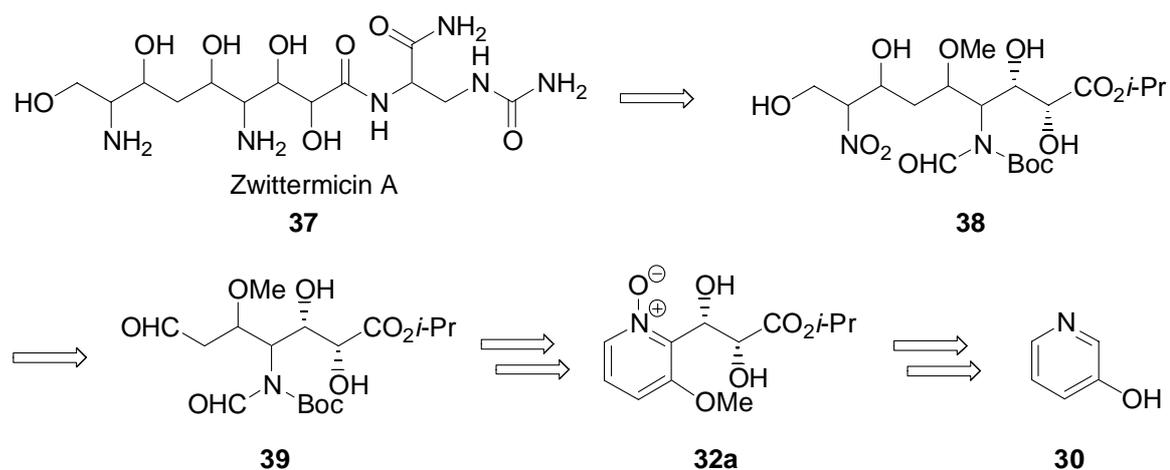
Trotz seiner Fähigkeit die Insektenpopulation zu kontrollieren, hat *Bacillus thuringiensis* seine Begrenzungen. Die Wirksamkeit von *Bacillus thuringiensis* gegenüber Schwammspinnern ist eingeschränkt (Abbildung 9b).

Der Schwammspinner ist eine über Nordafrika, Europa bis nach Ostasien und Japan und seit mehr als 100 Jahren auch in den USA weit verbreitete Schmetterlingsart. Starker Raupenfraß führt in Laubholzbeständen oder auch in Obstanlagen zu erheblichen Blattverlusten. Der Schwammspinner wurde 1869 aus Frankreich in den Nordosten der USA eingeschleppt. Da natürliche Feinde fehlten, breitete er sich ungehindert über den Osten der USA aus. Seit 1889 kommt es in diesen Gebieten regelmäßig zu Massenvermehrungen, zu deren Eindämmung enorme finanzielle Mittel eingesetzt werden müssen.

Das Antibiotikum Zwittermicin A (**37**) (Schema 6), welches 1994 aus *Bacillus cereus* UW85 im Labor von Jo Handelsman isoliert wurde, zeigt jedoch in Kombination mit *Bacillus thuringiensis* eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber Schwammspinnern. Zwittermicin A selbst hat jedoch keinen messbaren Effekt auf Schwammspinner. Die Ursachen für die erhöhte Wirksamkeit sind noch nicht bekannt.

## 2.2 Aufgabenstellung

Von Zwittermicin A (**37**) ist bisher keine Totalsynthese bekannt. Ebenfalls ist die Stereochemie noch nicht vollständig aufgeklärt. Deshalb sollte aufbauend auf den Arbeiten von *Steinbeißer*<sup>[36]</sup> eine Synthese entwickelt werden, die es ermöglicht, ein Zwittermicin A-Analogon herzustellen und dessen Stereochemie aufzuklären (Schema 6).



**Schema 6.** Angestrebte Retrosynthese von Zwittermicin A (**37**).



## B. Hauptteil

### 1. Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin

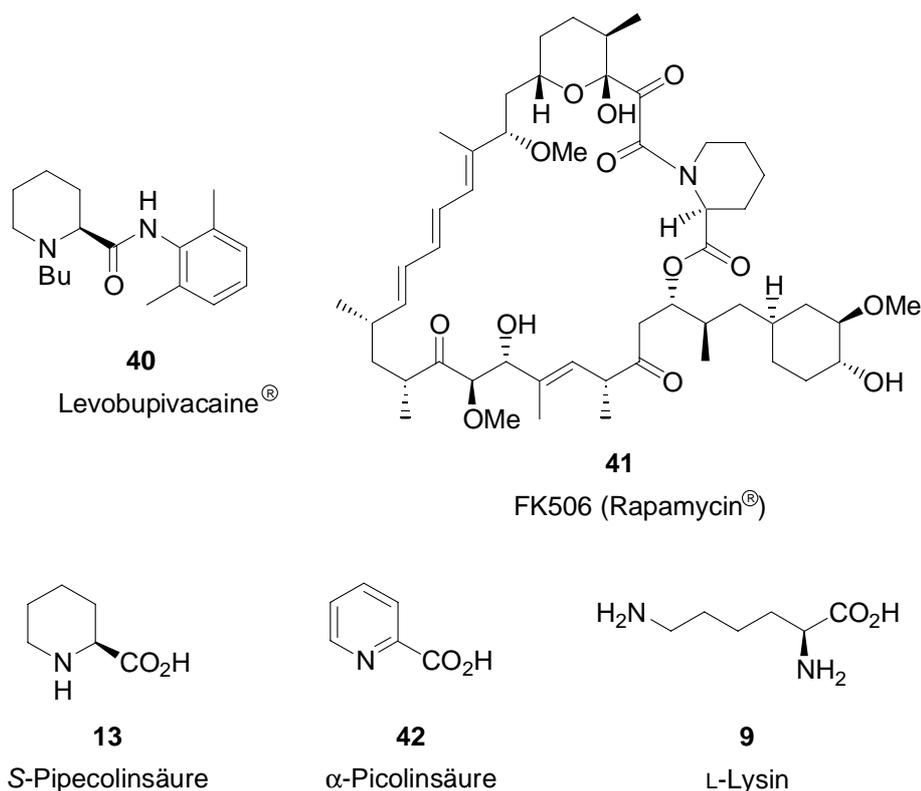
#### 1.1 Piperidin-/Pipicolinsäurederivate als Grundbausteine von Pharmazeutika

Etwa 80 % der Wirkstoffe in der Produktpipeline der Pharmafirmen sind chiral, und dieser Anteil wird weiter steigen.<sup>[37]</sup> Die Einführung enantiomerenreiner Wirkstoffe wird auch durch die Regularien der US Food and Drug Administration (FDA) immer mehr forciert. Bei der Zulassung neuer Wirkstoffe wird von den Behörden zunehmend die gezielte Synthese eines Stereoisomers verlangt. Seit 1992 schreiben sowohl die FDA wie auch das European Committee for Proprietary Medicinal Products vor, dass die physiologische Wirkung jedes Enantiomers eines Pharmawirkstoffs einzeln charakterisiert werden muss.

In vielen pharmakologisch wirksamen Substanzen sind das Grundgerüst des Piperidinrings<sup>[38]</sup> oder Derivate der S-Pipicolinsäure (**13**) enthalten (Abbildung 10). Zu diesen Pharmazeutika gehören Anästhetika<sup>[39]</sup> wie das Levobupivacaine<sup>®</sup> (**40**), Analgetika,<sup>[40]</sup> Antipsychotika,<sup>[40]</sup> Antimykotika,<sup>[41]</sup> Insektizide<sup>[42]</sup> oder Immunosuppressiva<sup>[43]</sup> wie das Rapamycin<sup>®</sup> (**41**).

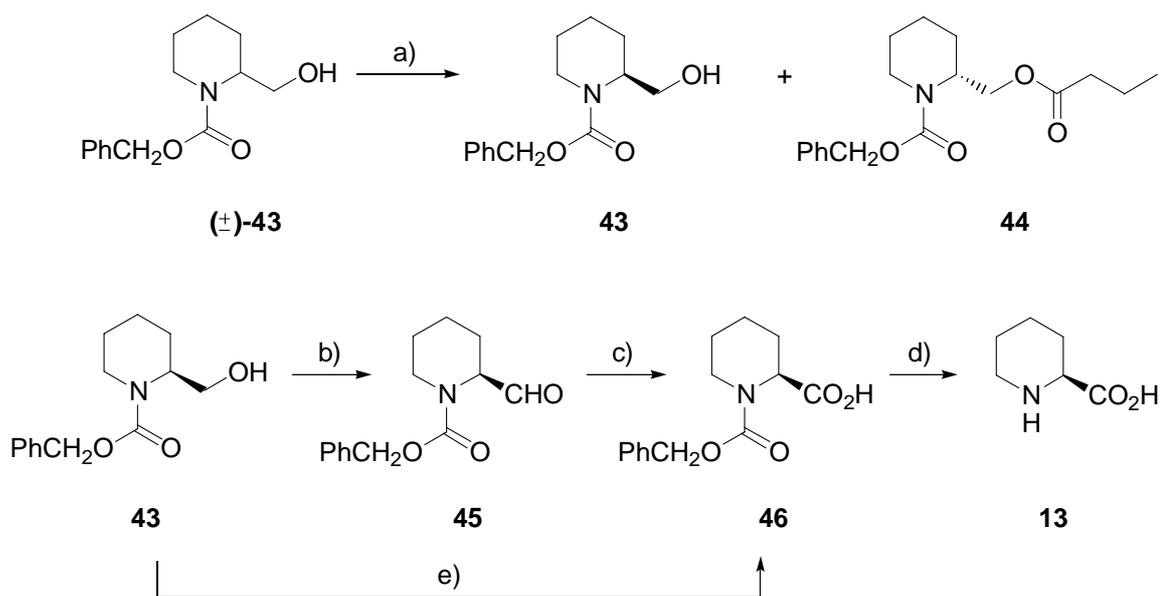
Um den oben genannten Anforderungen gerecht zu werden, eine höhere Wirksamkeit, niedrigere Dosierungen und unerwünschte Nebenwirkungen wie im Fall des Contergans<sup>®</sup> auszuschließen,<sup>[44]</sup> werden große Anstrengungen unternommen, um effektive Synthesestrategien zur enantiomerenreinen Darstellung von Pharmazeutika zu entwickeln.

Enantioselektive Synthesen von S-Pipicolinsäure (**13**) oder Derivate davon wurden bisher nur wenige veröffentlicht. Viele Synthesen gehen dabei von Startmaterialien des „Chiral Pool“ wie L-Lysin<sup>[45]</sup> (**9**) aus oder wenden stereoselektive Schlüsselschritte wie diastereoselektive Alkylierung,<sup>[46]</sup> asymmetrische Diels-Alder-Cycloaddition<sup>[47]</sup> sowie asymmetrische Aminoacylierung<sup>[48]</sup> an.



**Abbildung 10.** Ausgewählte Piperidin-Wirkstoffe und deren Vorläufer.

Die Darstellung enantiomerenreiner S-Pipecolinsäure (**13**) kann auch durch eine selektive Metabolisierung des einen Enantiomers durch Mikroorganismen und anschließender Abtrennung des nicht umgesetzten anderen Enantiomers gewonnen werden. Die maximalen Ausbeuten betragen hierbei methodenbedingt 50 %. So wurde z.B. bei der Synthese nach *Herradón et al.* eine kinetische Racematspaltung angewendet (Schema 7).<sup>[49]</sup> Nach Benzoyloxy-Schützung des Racemates von 2-Hydroxymethyl-Piperidin wurde ( $\pm$ )-**43** mit der Acylase I von *Aspergillus* (AA-I) in das Butyrat **44** überführt. Anschließend konnte der freie Alkohol **43** und das Butyrat **44** durch Flashchromatographie getrennt werden. Das angereicherte Enantiomer **43** wurde einer zweiten kinetischen Racematspaltung unterzogen, wodurch man **43** in ca. 42 % Ausbeute über diese zwei Schritte erhielt. Die anschließende Transferierung zur S-Pipecolinsäure (**13**) erfolgte durch Swern-Oxidation, welche zunächst den relativ instabilen Aminoaldehyd **45** lieferte. Der Aldehyd **45** wurde schließlich mit Kaliumpermanganat in die entsprechende Säure **46** überführt. **43** konnte ebenfalls direkt mit dem Jones-Reagenz in die entsprechende Säure **46** überführt werden. Nach Abspaltung der Benzoyloxyschutzgruppe erhielt man die freie S-Pipecolinsäure (**13**).



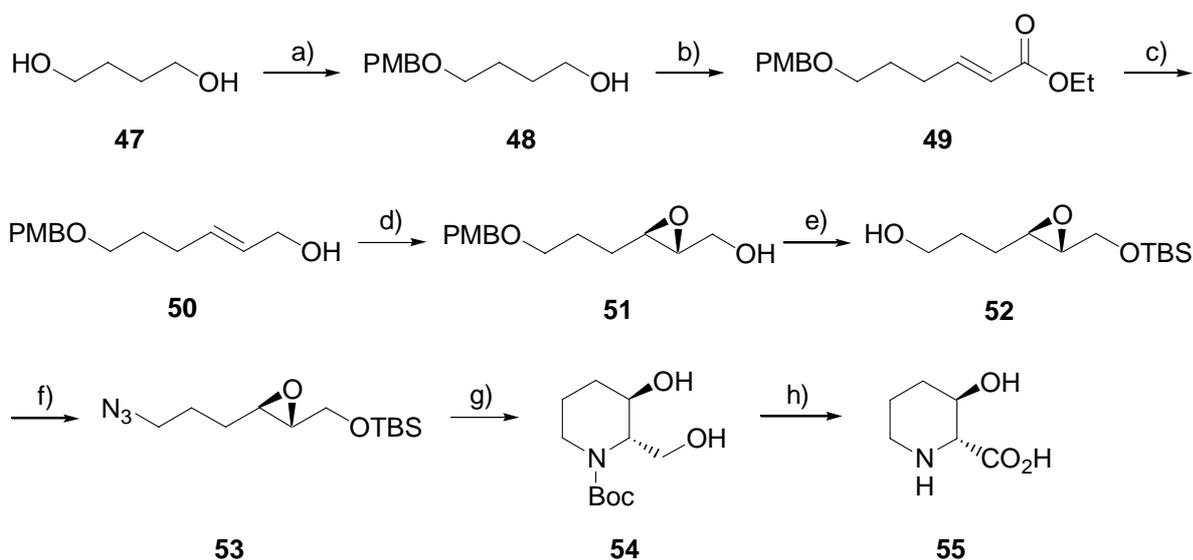
**Reagenzien und Bedingungen:** a) Vinylbutyrat, Toluol, Acylase I von *Aspergillus* (AA-I), 9 h, RT, 49 % **43**, 49 % **44**. b) DMSO/(COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -70 °C; NEt<sub>3</sub>, von -70 °C auf RT, 92 %. c) KMnO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, Aceton, RT, 70 %. d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT, 94 %. e) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Aceton, 0 °C, 77 %.

**Schema 7.** Totalsynthese von S-Pipecolinsäure (**13**) durch kinetische Racemat-spaltung nach *Herradón et al.*<sup>[49]</sup>

Eine weit verbreitete Methode zur Gewinnung enantiomerenreiner S-Pipecolinsäure (**13**) geht von der racemischen Pipecolinsäure aus, die durch katalytische Reduktion von α-Picolinsäure (**42**) hergestellt wird.<sup>[50]</sup> Die Trennung erfolgt anschließend durch fraktionierende Kristallisation mit Weinsäure. Bei dieser Synthesemethode müssen jedoch äquimolare Mengen an Hilfssubstanzen eingesetzt werden und die Ausbeuten sind meistens nur sehr niedrig.

Die stereoselektive Darstellung von enantiomerenreiner S-Pipecolinsäure (**13**) und deren Derivate ist somit auch heute noch eine große synthetische Herausforderung.

Eine interessante Methode zur Synthese von enantiomerenreiner (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-Pipecolinsäure (**55**) wurde vor kurzem von *Kumar et al.* veröffentlicht (Schema 8).<sup>[51-52]</sup> Bei dieser Darstellung gingen sie vom kommerziell erhältlichen 1,4-Butandiol (**47**) aus.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) DMF, NaH, *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>Br, 80 %. b) i) PCC, NaOAc, Celite<sup>®</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6 h, RT. ii) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, Benzol, Reflux 4 h, 80 %. c) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, 80 %. d) Ti(*i*-OPr)<sub>4</sub>, (-)-DIPT, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-20^\circ\text{C}$ , 20 h, 67 %. e) i) TBDMS-Cl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 h, RT. ii) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 3 h, RT, 90 %. f) i) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT. ii) NaN<sub>3</sub>, DMF,  $70^\circ\text{C}$ , 82 %. g) Ph<sub>3</sub>P, THF/H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 48 h; dann Boc<sub>2</sub>O, NaOH; TBAF, THF, RT, 1 h, 48 %. h) Ref. 53; i) TBDPSCI, DMF, Imidazol; ii) MOMCl, Hünig's Base, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Reflux, 90 %; iii) HF (48 %), Pyridin, THF, 85 %; iv) CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2.67 M, Aceton,  $0^\circ\text{C}$ ; v) 6 N HCl,  $80^\circ\text{C}$ , 2 h, 75 %.

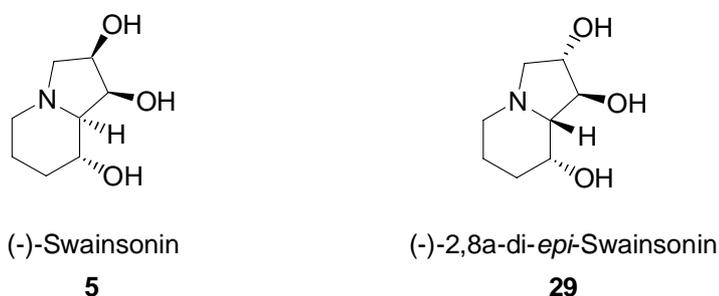
**Schema 8.** Stereoselektive Synthese von (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-Pipecolinsäure (**55**) nach *Kumar et al.*<sup>[51-52]</sup>

Durch Schützung von 1,4-Butandiol (**47**) mit *p*-Methoxybenzylbromid in Gegenwart von NaH konnte **48** erhalten werden. Nach Oxidation des Alkohols **48** mit PCC und anschließender *Wittig*-Reaktion konnte der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **49** in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Reduktion des Esters **49** mit DIBAL-H lieferte den allylischen Alkohol **50**. Je nach gewünschter 3-Hydroxy-Pipecolinsäure kann der allylische Alkohol anschließend unter den Bedingungen einer *Asymmetrischen Sharpless Dihydroxylierung* oder einer *Asymmetrischen Sharpless Epoxidierung* umgesetzt werden.

Die *Asymmetrische Sharpless Epoxidierung* von **50** mit Titan-tetraisopropylat und *tert*-Butylhydroperoxid in Gegenwart von (-)-DIPT ergab das angereicherte Enantiomer **51** in einer Ausbeute von 67 %. Anschließende *tert*-Butyldimethylsilyl-Schützung des Alkohols **51** und Abspaltung der *p*-Methoxybenzyl-Gruppe mit DDQ ergab das gewünschte Produkt **52**. Die freie Hydroxygruppe von **52** wurde anschließend mesyliert und in das Azid **53** überführt. Nach Behandlung von **53** mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Wasser, wurde das erzeugte Amin durch Öffnung des Epoxids *in situ* cyclisiert und anschließend Boc-geschützt, wodurch man das Diol **54** erhalten konnte. Die weitere Umsetzung zur freien (2*R*,3*R*)-3-Hydroxy-Pipecolinsäure (**55**) erfolgte dann durch eine literaturbekannte Synthese.<sup>[53]</sup>

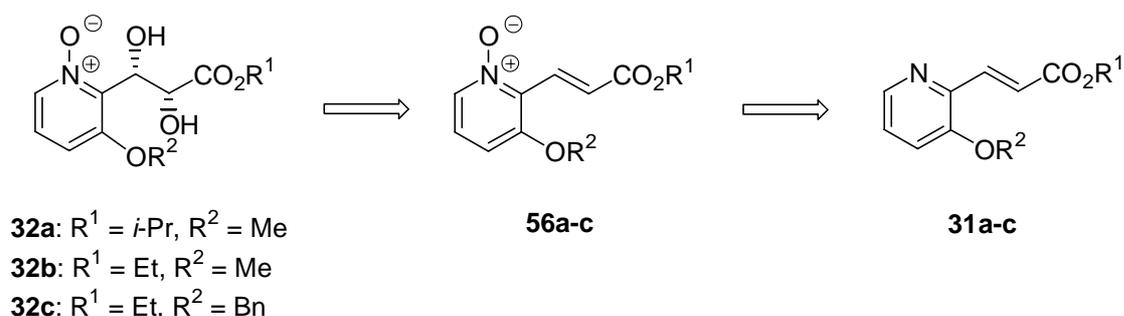
## 1.2 Vorstufen für die Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin

Im Gegensatz zu (-)-Swainsonin (**5**) existiert von dem Epimer (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) bisher nur eine Totalsynthese, die ausgehend von dem chiralen Precursor D-Glucose von *Tadano et al.* entwickelt wurde (Schema 3, Seite 13).<sup>[34]</sup> Obwohl (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin eine geringere Aktivität im Vergleich zu (-)-Swainsonin zeigte,<sup>[34]</sup> besteht in der pharmazeutischen Industrie großes Interesse einen möglichst breiten Zugang zu allen Epimeren von (-)-Swainsonin zu erhalten, um so auf mögliche Strukturaktivitätsbeziehungen testen zu können. Deshalb ist es eine Herausforderung, eine weitere Synthese zu entwickeln, die es ermöglicht, aus einem einfachen achiralen Startmaterial stereoselektiv (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) darzustellen.



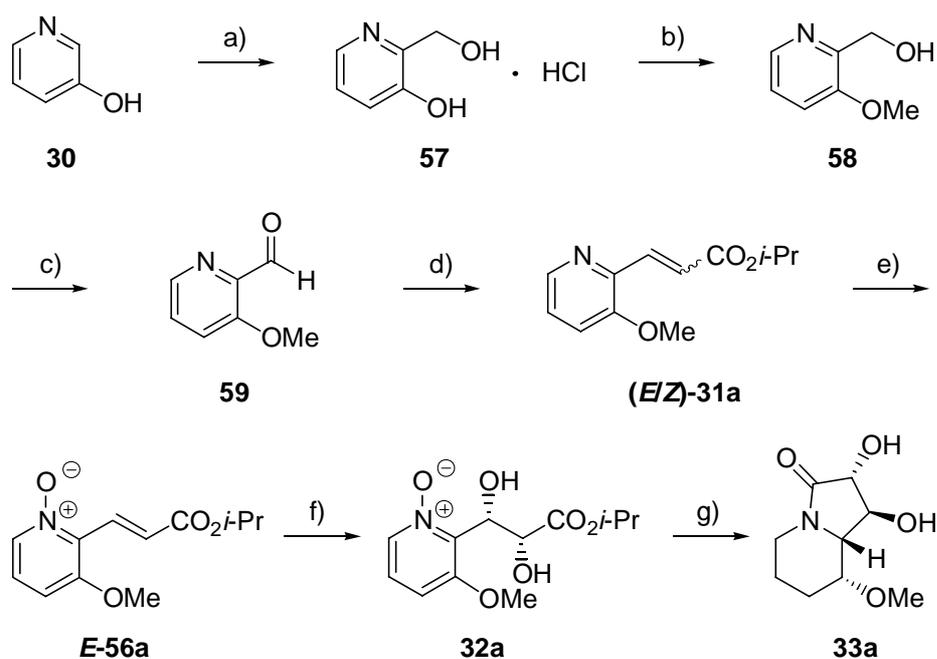
**Abbildung 11.** Die Alkaloide (-)-Swainsonin (**5**) und (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**).

Um einen einfacheren Zugang zu (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) zu erreichen wurde auf eine bereits von Raatz<sup>[35]</sup> entwickelte Syntheseroute aufgebaut (Schema 9). Hierbei ging die Synthese von leicht zugänglichen Pyridin-Acrylaten **31** aus, die durch eine *Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung* in die benötigten Diol-Vorstufen **32** überführt werden konnten.



**Schema 9.** Pyridin-Acrylate **31** als geeignete Vorstufen für die Synthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin.

Die Darstellung des verwendeten Pyridin-Acrylates **31a** erfolgte ausgehend von 3-Methoxypyridin-2-carbaldehyd (**59**), welcher kommerziell jedoch nur zu einem sehr hohen Preis<sup>[54]</sup> erhältlich ist (Schema 10). Deshalb erfolgte die Synthese des Aldehyds **59** ausgehend von preiswertem 3-Hydroxypyridin (**30**). Das 3-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridinhydrochlorid (**57**) wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift<sup>[55-56]</sup> durch Umsetzung von 3-Hydroxypyridin (**30**) mit Formaldehyd erhalten, welches anschließend durch eine *Williamson-Ethersynthese* zu dem methoxygeschützten 3-Methoxy-2-hydroxymethylpyridin (**58**) umgesetzt werden konnte. Die Oxidation des Alkohols **58** zum Aldehyd **59** mit Selendioxid war bereits am *N*-Oxid-Derivat<sup>[57]</sup> von **58** bekannt und konnte erfolgreich auf **58** übertragen werden.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) *i)* NaOH, H<sub>2</sub>O, Formaldehyd, 3 h, 90 °C; *ii)* HOAc, HCl (Gas), 0 °C, 47 %. b) *i)* NaOEt, DMSO; *ii)* MeI, RT, 12 h, 28 %. c) SeO<sub>2</sub>, Dioxan, Reflux, 4 h, 83 %. d) LiBr, Acetonitril, NEt<sub>3</sub>, Triisopropylphosphonoacetat, RT, 120 h, 62 % **E-31a**, 7 % **Z-31a** (*E/Z*=89:11). e) Eisessig, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %), 60 °C, 12 h, 90 %. f) AD-Mix α, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 24 h, 93 % (97 % ee). g) *i)* Pt/C, H<sub>2</sub>, AcOH, 7 d; *ii)* CHCl<sub>3</sub>, NEt<sub>3</sub>; *iii)* Umkristallisation (EE/MeOH 4:1) 47 %.

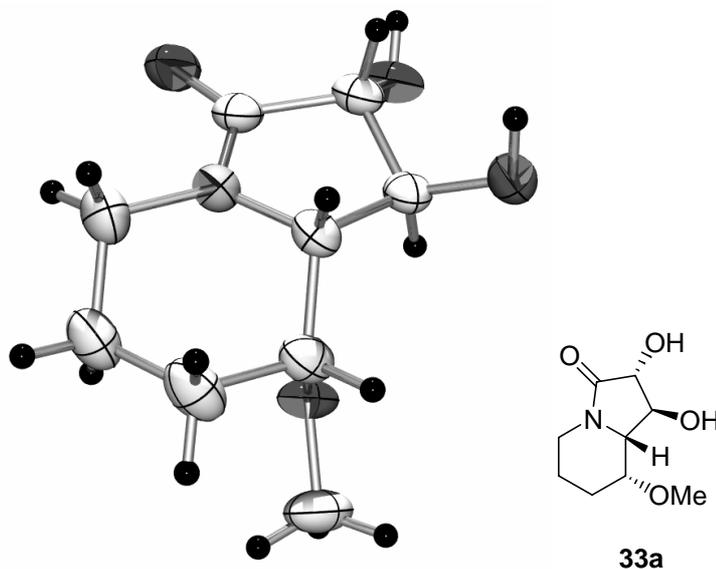
**Schema 10.** Synthese der Vorstufen für die Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin.

Alternative Methoden zur Oxidation des Alkohols **58** zum 3-Methoxypyridin-2-carbaldehyd (**59**) mit Braunstein<sup>[58]</sup> zeigten ebenso wie die *Swern*-Oxidation<sup>[35]</sup> nicht den gewünschten Erfolg. Daher scheint trotz der Toxizität von Selendioxid dies die beste Variante für die Oxidation des Alkohols **58** zu sein, da hierbei das 3-Methoxypyridin-2-carbaldehyd (**59**) mit reproduzierbaren Ausbeuten von > 80 % erhalten wurde.

Die Seitenkette führte man durch eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion (*HWE*-Reaktion) unter *Roush*-Bedingungen<sup>[59]</sup> mit Triisopropylphosphonoacetat ein. Nach Trennung des *cis/trans*-Gemisches von **31a** mittels Chromatographie erhielt man **E-31a** mit Ausbeuten von über 60 %. Die stereoselektive Einführung der Hydroxygruppen erfolgte durch eine von *Sharpless et al.* entwickelte *Asymmetrische Dihydroxylierung* (AD),<sup>[60]</sup> die mittlerweile zu einem Standard in der organischen Synthese geworden ist. Für die *Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung* schienen

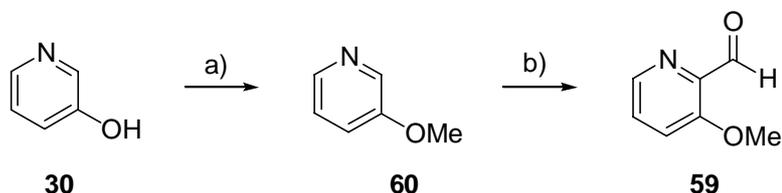
die Pyridinacrylate **31** zunächst ungeeignet (Schema 9, Seite 24), da sich diese unter Standardbedingungen nicht umsetzen ließen. Bei der *cis-vic*-Dihydroxylierung von Olefinen mit OsO<sub>4</sub> bewirken tertiäre Amine wie Pyridin durch Koordination an das Osmium eine „Ligandenbeschleunigung“.<sup>[61]</sup> Bei der *Asymmetrischen Dihydroxylierung* werden Additive wie (DHQ)<sub>2</sub>PHAL zugesetzt, die ebenfalls an das Osmium koordinieren und somit eine Aktivierung und zusätzliche Stereoselektivität bewirken. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffs von **31** kann ebenfalls an den Osmium-Komplex koordinieren wodurch, vermutlich aus sterischen Gründen, eine Dihydroxylierung des Olefins verhindert wird. Die hier unerwünschte Koordination des Pyridin-Rings von **31** an den Osmium-Komplex konnte durch die Überführung in die Pyridin-*N*-Oxide **56** verhindert werden, die sich in der Folge als sehr gute Substrate für die *Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung* erwiesen. Die besten Ausbeuten von bis zu 93 % wurden mit dem *iso*-Propyl-Ester **E-56a** erreicht, weshalb man sich bei der Synthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin für dieses Substrat als Vorläufer entschied. Der Enantiomeren-Überschuss bei der *Asymmetrischen Dihydroxylierung* von **E-56a** lag bei 97 % ee. Nach Hydrierung des Diols **32a** mit Platin als Katalysator und anschließender Aufarbeitung mit Triethylamin wurde ein Gemisch der vier möglichen Diastereomeren **33** erhalten. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat/Methanol 4:1 wurde der Bicyclus **33a** mit einer Ausbeute von bis zu 47 % erhalten, der bereits alle benötigten Stereozentren enthielt. Somit konnten ausgehend von der *Asymmetrischen Sharpless Dihydroxylierung* und anschließende Hydrierung mit Platin alle vier Stereozentren stereoselektiv erzeugt werden, die für die Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin benötigt wurden.

Die absolute Stereochemie von **33a** konnte durch eine Röntgenstruktur nachgewiesen werden (Abbildung 12).<sup>[35]</sup>



**Abbildung 12.** Röntgenstruktur des (-)-2,8a-di-epi-Swainsonin-Vorläufers **33a**.<sup>[35]</sup>

Zur Optimierung und Verkürzung der Darstellung des Aldehyds **59** wurde eine Methode zur direkten Formylierung von *Comins et al.* angewendet (Schema 11).<sup>[63]</sup> Das 3-Methoxypyridin (**60**) wurde durch Umsetzung mit *tert*-Butyllithium, 2-Brommesitylen und *N,N*-Dimethylformamid direkt in den Aldehyd **59** überführt, wobei Ausbeuten bis zu 85 % erreicht wurden. Die Darstellung von 3-Methoxypyridin (**60**) erfolgte nach Literaturvorschriften ausgehend von 3-Hydroxypyridin (**30**) in Ausbeuten bis zu 95 %.<sup>[62]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** a) *Ref.* 62; Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 95 %. b) *Ref.* 63; i) <sup>t</sup>BuLi, THF, -78 °C; ii) 2-Brommesitylen, 3-Methoxypyridin; iii) *N,N*-Dimethylformamid, 85 %.

**Schema 11.** Verkürzter und optimierter Zugang zum Aldehyd **59**.

Durch die verkürzte und optimierte Syntheseroute konnte die Ausbeute von 3-Methoxypyridin-2-carbaldehyd (**59**) ausgehend von 3-Methoxypyridin (**30**) im Vergleich zu der alternativen Synthese (Schema 10, Seite 25) von 10 % auf 80 % gesteigert werden.

### 1.3 Asymmetrische Hydrierung von Pyridin-Derivaten

Katalytische asymmetrische Hydrierungen sind wegen ihrer hohen Effizienz und Selektivität zu einer Schlüsseltechnologie in Forschung und industrieller Produktion geworden.<sup>[64]</sup>

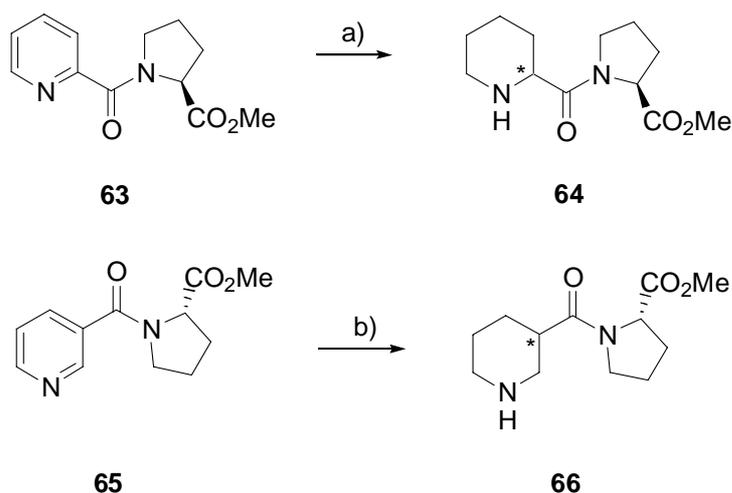
Pyridine und deren Derivate lassen sich im Allgemeinen unter relativ einfachen Bedingungen reduzieren (Schema 12).<sup>[65]</sup> Für die Hydrierung von Pyridinen können Palladium, Platin, Platindioxid, Rhodium, Ruthenium und Nickel-Katalysatoren eingesetzt werden.<sup>[66]</sup> Pyridine, sowie andere stickstoffhaltige Heterocyclen erweisen sich bei Hydrierungen aber auch oft als problematisch, da sie die Metall-Katalysatoren durch die Komplexbildung der Stickstoffatome „vergiften“. Hydrierungen mit Platin-Katalysatoren werden deshalb unter sauren Bedingungen durchgeführt, wodurch die vergiftende Wirkung der Piperidin-Produkte aufgehoben wird.<sup>[67]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Ni, H<sub>2</sub>, 120 °C. b) Pd oder Pt, H<sub>2</sub>, 20 °C.

**Schema 12.** Allgemeine Bedingungen zur Hydrierung von Pyridin-Derivaten.

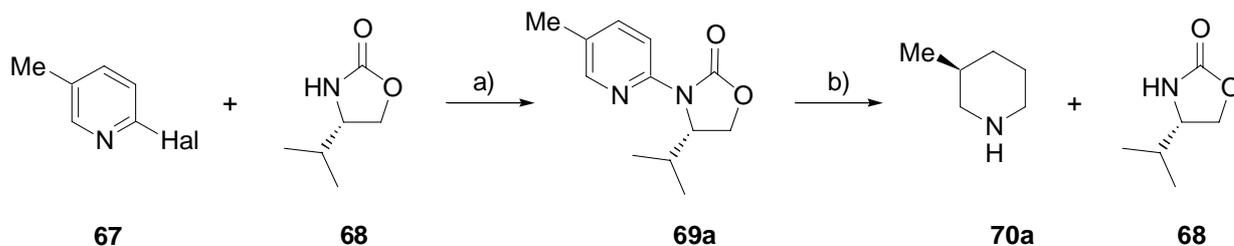




**Reagenzien und Bedingungen:** a) H<sub>2</sub>, Pd/C (10 %), MeOH, 50 bar, 50 °C, 97 % (79 % *de*). b) H<sub>2</sub>, Pd/C (10 %), MeOH, 50 bar, 50 °C, 100 % (94 % *de*).

**Schema 14.** Diastereoselektive heterogene katalytische Hydrierung von *N*-Heterocyclen nach *Hegedus et al.*<sup>[66]</sup>

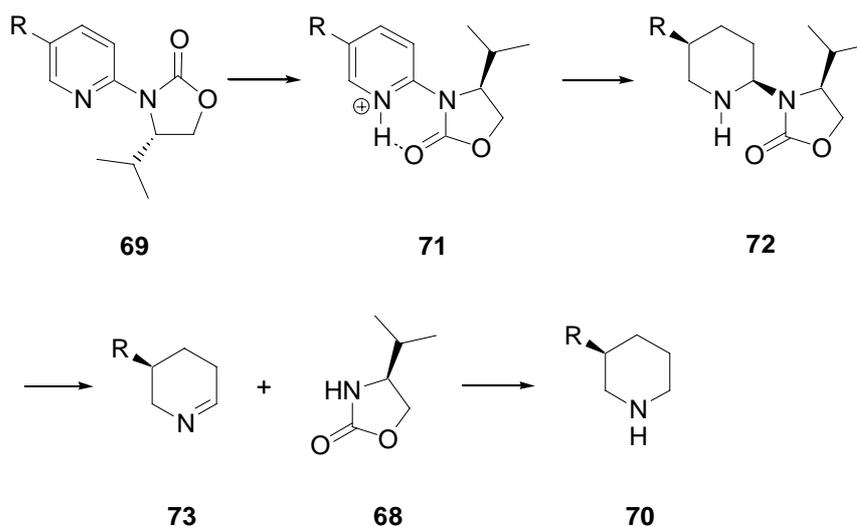
Eine weitere Möglichkeit zur stereoselektiven Hydrierung von Pyridinen mittels chiraler Auxiliare wurde vor kurzem von *Glorius et al.* veröffentlicht (Schema 15).<sup>[64]</sup> Das Substrat **69a** wurde durch eine kupferkatalysierte Verknüpfung der Oxazolidinone **68** mit den entsprechenden 2-Brom- oder 2-Chlor-Pyridinen **67** dargestellt. Die Hydrierung des Pyridins **69a** erfolgte in Essigsäure bei 100 bar mit Platindioxid als Katalysator und ergab (*S*)-3-Methylpiperidin (**70a**) mit 85 % *ee*. Mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C als bestem Katalysator konnte das Piperidin **70a** sogar mit 98 % *ee* erhalten werden. Dabei ist zu betonen, dass die Reaktion nicht mit der Bildung des Amins **69a** endete, sondern **69a** direkt unter Rückgewinnung des Oxazolidinon-Auxiliars **68** in das Piperidin **70a** überführt wurde.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) CuI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol. b) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, HOAc, 100 bar, 25 °C für 24 h, dann 65 °C für 3 h, 90 % (98 % ee).

**Schema 15.** Stereoselektive Hydrierung von Pyridin-Derivaten **69a** nach *Glorius et al.*<sup>[64]</sup>

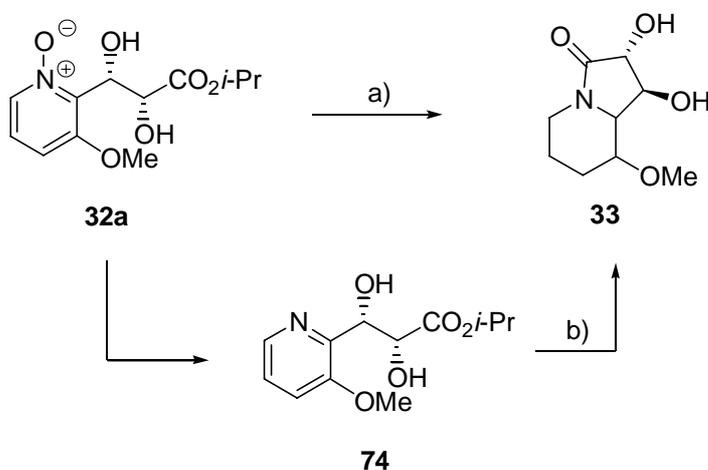
Die hohe Stereoselektivität bei der Hydrierung durch die Auxiliareinführung lässt sich wie folgt erklären (Schema 16). Die durch Protonierung erhaltene Wasserstoffbrücke zwischen den Pyridinium- und Oxazolidinonfragmenten erzeugt eine Konformation **71**, in der das Auxiliar koplanar mit dem Pyridinring vorliegt. Durch diese fixierte Anordnung schirmt der *iso*-Propyl-Substituent eine der diastereotopen  $\pi$ -Flächen des Pyridins ab, sodass der Wasserstoff selektiv auf die gegenüberliegende Seite übertragen wird und dadurch das Amin **72** bildet. Unter den Reaktionsbedingungen kommt es anschließend zu einer spurlosen<sup>[69]</sup> Abspaltung des Auxiliars, wodurch Chiralitätstransfer und Freisetzung des Auxiliars in einem Schritt vereint werden.



**Schema 16.** Erklärung für die stereoselektive Hydrierung nach *Glorius et al.*<sup>[64]</sup>

## 1.4 Hydrierungsversuche

Die Reduktion des Diols **32a** zu **33** stellte sich als unerwartet problematisch heraus (Schema 17). Wenn man annimmt, dass der Wasserstoff einen elektrophilen Charakter beim Angriff auf den aromatischen Ring besitzt müsste die Methoxygruppe, die an dem Pyridinring sitzt, durch seinen +M-Effekt den Ring zusätzlich aktivieren. Allgemein gilt bei Hydrierungen, dass Elektronen-Donoren die Addition von Wasserstoff beschleunigen und Elektronen-Akzeptoren die Addition verlangsamen.<sup>[70]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** a) *i)* Methode A: Pt/C, H<sub>2</sub>, Eisessig, 1 bar, RT, 7 d, 73 %. Methode B: Pt/C, H<sub>2</sub>, Eisessig, 60 bar, 3 d; *ii)* NEt<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 1 d, 79 %. b) Pt/C, H<sub>2</sub>, Eisessig, 1 bar, RT, 2 d, 87 % **74**, 8 % **33**.

**Schema 17.** Reduktionsversuche zur Überführung des Diol **32a** in **33**.

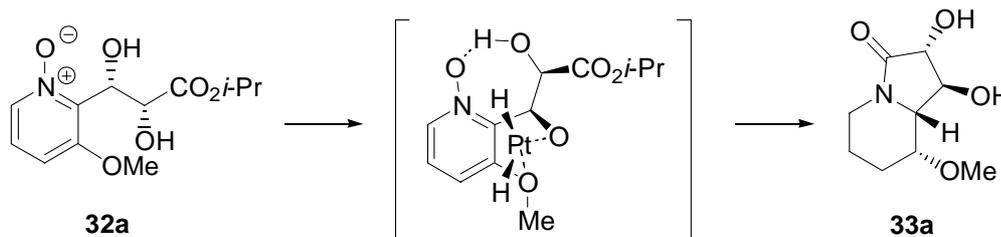
Wegen der Problematik bei der Reduktion von **32a** wurde versucht unter Anwendung von verschiedenen heterogenen Katalysatoren, durch Erhöhung von Druck und Temperatur, höhere Ausbeuten, bzw. Selektivitäten und kürzere Reaktionszeiten zu erreichen (Tabelle 1).

Nr.	Katalysator, Lösungsmittel	Druck [bar]	Temp. [°C]	Zeit [d]	Ausbeute (Diastereoselektivität) <sup>[a]</sup>	Ausb. <sup>[b]</sup> <b>33a</b>
1	Pt/C, H <sub>2</sub> , Eisessig	1	25	7	73 % <b>33</b> (13:9:64:14)	40 %
2	Pt/C, H <sub>2</sub> , Eisessig	60	25	3	79 % <b>33</b> (19:7:55:19)	28 %
3	Pt/C, H <sub>2</sub> , Eisessig	100	100	1	Zersetzung	-
4	Pt/C, HCO <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> , MeOH	1	25	1	85 % <b>74</b>	-
5	Ir, H <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub>	1	25	10	5 % <b>74</b> + 90 % <b>32a</b>	-
6	Rh/C, H <sub>2</sub> , MeOH	60	40	4	80 % <b>74</b>	-
7	Pd/C, H <sub>2</sub> , MeOH, NEt <sub>3</sub>	10	25	1	83 % <b>74</b>	-

[a] Diastereoselektivität ermittelt aus <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. [b] Ausbeute des Hauptdiastereomers **33a** nach Umkristallisation aus Ethylacetal/Methanol (4:1)

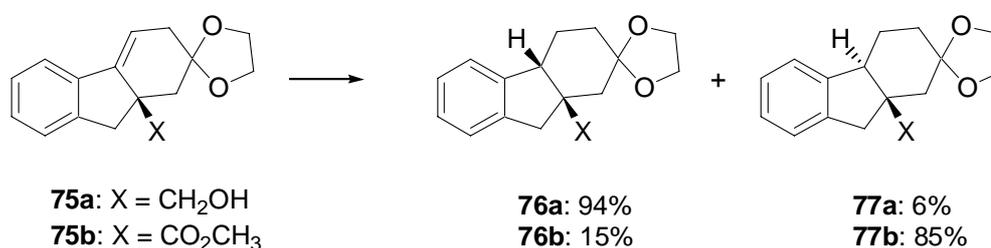
**Tabelle 1.** Hydrierungsversuche mit verschiedenen Katalysatoren und Bedingungen am Diol **32a**.

Interessanterweise konnte das Diol **32a** nur mit Platin zum Bicyclus **33** reduziert werden. Um hohe Ausbeuten und hohe Selektivitäten zu erreichen musste man über sieben Tage mit Platin auf Aktivkohle bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydrieren, wobei das Verhältnis der vier Diastereomeren 13:9:64:14 betrug. *Raatz* konnte bei der Hydrierung unter gleichen Bedingungen sogar eine Selektivität von 70 % des Hauptdiastereomers erreichen.<sup>[35]</sup> Die gute Diastereoselektivität könnte durch eine Chelatisierung des Platins mit der Methoxy- und Hydroxy-Gruppe erklärt werden (Schema 18). Eine zusätzliche Kontrolle könnte durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke der zweiten Hydroxy-Gruppe mit dem *N*-Oxid erfolgen. Bei dieser vermuteten Konformation würde der Wasserstoff bevorzugt von oben auf den Pyridinring übertragen werden, was mit dem isolierten Hauptprodukt **33a** übereinstimmt.



**Schema 18.** Erklärung zur bevorzugten selektiven Hydrierung von **32a** mit Platin.

Aus der Literatur sind verschiedene Beispiele bekannt, die ebenfalls belegen, dass polare funktionelle Gruppen die Stereochemie der Hydrierung beeinflussen, da sie die Art der Adsorption an die Katalysatoroberfläche steuern können.<sup>[71]</sup> Enthält z.B. das Alken in Nachbarschaft eine Hydroxylgruppe, so addiert sich häufig der Wasserstoff von der Seite an das Molekül, auf der die Hydroxylgruppe steht. Demnach findet eine Wechselwirkung zwischen Katalysatoroberfläche und der Hydroxylgruppe statt. Bei der Hydrierung des Alkohols **75a** führt die Wasserstoffanlagerung hauptsächlich zu einer *cis*-Ringverknüpfung **76**, die des Esters **75b** hingegen zu einem Produkt mit *trans*-Stereochemie **77** (Schema 19).

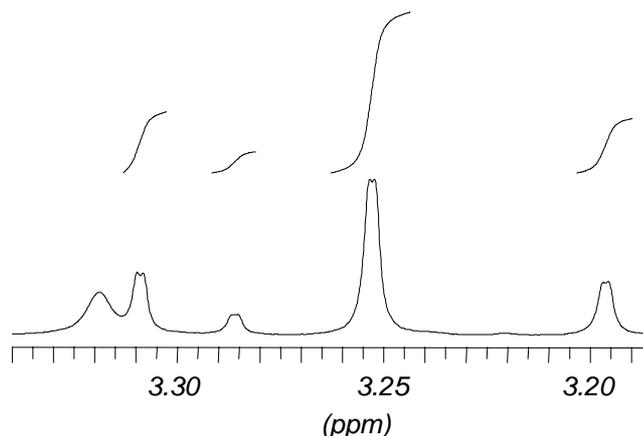


**Reagenzien und Bedingungen:** Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH.

**Schema 19.** Einfluss einer benachbarten Hydroxygruppe auf die Stereoselektivität bei der Hydrierung.<sup>[71]</sup>

Durch Erhöhung des Wasserstoffdruckes auf 60 bar erhoffte man sich eine schnellere Umsetzung des Diols **32a** zu **33** (Tabelle 1, Eintrag 2). Die Reaktionszeit konnte zwar dadurch auf die Hälfte gesenkt werden, die Selektivität erniedrigte sich jedoch hier auf 55 % des Hauptdiastereomers **33a** und die Ausbeute erhöhte sich gegenüber der Hydrierung bei Normaldruck nur um 6 % (Abbildung 13). In Abbildung 13 wird ein Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach Hydrierung im Bereich der erwarteten Methoxy-Signale gezeigt. Das Verhältnis der vier Diastereomeren betrug 19:7:55:19.

Bei der Hydrierung von **32a** mit Pt/C entstand teilweise das reduzierte *N*-Oxid **74**. Die weitere Umsetzung dieses Zwischenproduktes zeigte sich als sehr schwierig, wobei zum Großteil das Edukt reisoliert wurde und nur geringe Mengen vom Bicyclus **33** gewonnen wurden (Schema 17).



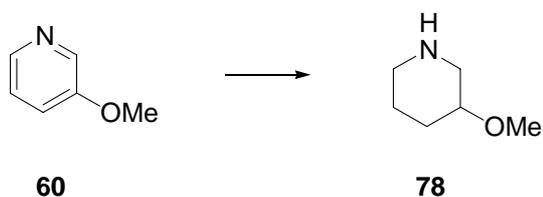
**Abbildung 13.** Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (3.19-3.34 ppm) nach Hydrierung des Diols **32a** mit Platin in Eisessig ( $p = 60$  bar, RT).

Bei der Umsetzung von **32a** mit Platin unter einem Druck von 100 bar und  $100\text{ }^\circ\text{C}$  konnte nur noch ein undefinierbares Produktgemisch isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 3). Unter solchen Bedingungen war das Substrat bzw. die Produkte nicht mehr stabil. Die mildere Umsetzung von **32a** mit Platin und Ammoniumformiat als Wasserstoffquelle lieferte nur das reduzierte *N*-Oxid **74** (Tabelle 1, Eintrag 4). Eine weitere Reduktion zum Bicyclus **33** erfolgte nicht. Obwohl in der Literatur nur wenige Hydrierungen mit Iridium bekannt sind erhoffte man sich aufgrund der Oxophilie von Iridium eine bessere Koordination zum Substrat **32a** erreichen zu können und dadurch eine höhere Selektivität. Eine vollständige Reduktion zu **33** war nicht möglich und es konnte auch hier nur das reduzierte *N*-Oxid **74** aber auch Edukt **32a** reisoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 5). Weitere Reduktionsversuche mit verschiedenen Katalysatoren wie Rhodium oder Palladium lieferten ebenfalls nur das reduzierte *N*-Oxid **74** (Tabelle 1, Eintrag 6-7). Eine weitere Reduktion zu **33** erfolgte auch mit diesen Katalysatoren nicht.

Die Reduktion der von Pyridin-*N*-Oxiden kann mit einfachen Mitteln erreicht werden.<sup>[61]</sup> Weshalb sich das Diol **32a** nur mit Platin vollständig reduzieren ließ, konnte nicht geklärt werden. Eine weitere Reduktion von **74** stellte sich als sehr problematisch heraus und konnte nur mit Platin erreicht werden, wobei hauptsächlich **74** (> 85%) reisoliert wurde.

In der Literatur gibt es nur wenige Beispiele, die mit ähnlichen Substitutionsmustern reduziert wurden. Bei den aufgeführten Substraten wird ebenfalls von Problemen bei der Hydrierung berichtet, bzw. musste unter extremen Bedingungen gearbeitet werden.

Für die Reduktion von 3-Methoxypyridin (**60**) zum 3-Methoxypiperidin (**78**) existiert nur eine Literaturvorschrift. Diese wurde von *Tchelitcheff* mit Raney Nickel bei einem Druck von 147 bar und 150 °C durchgeführt, wobei keine Ausbeuten angegeben wurden (Schema 20).<sup>[72]</sup>

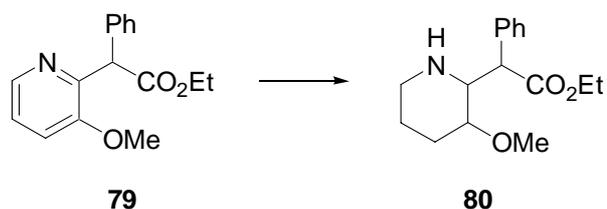


**Reagenzien und Bedingungen:** Raney Nickel, H<sub>2</sub>, 150 °C, 147 bar.

**Schema 20.** Hydrierung von 3-Methoxypyridin (**60**) nach *Tchelitcheff*.<sup>[72]</sup>

Bei der Hydrierung von 3-Pyridinolen und deren Ester **79** beschrieben *Walter et al.* ebenfalls Probleme, wobei oft komplexe Gemische erhalten wurden (Schema 21).<sup>[73]</sup>

So konnte das Produkt **80** bei der Hydrierung mit Platindioxid mit einer Ausbeute von 45 % erhalten werden.

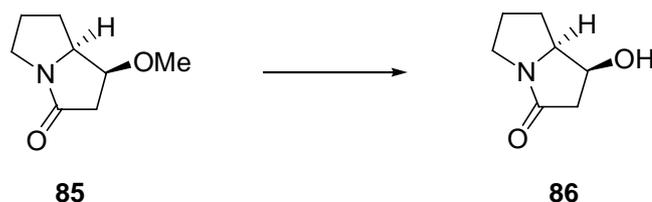


**Reagenzien und Bedingungen:** PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O, 45 %.

**Schema 21.** Hydrierung von **79** mit Platindioxid nach *Walter et al.*<sup>[73]</sup>



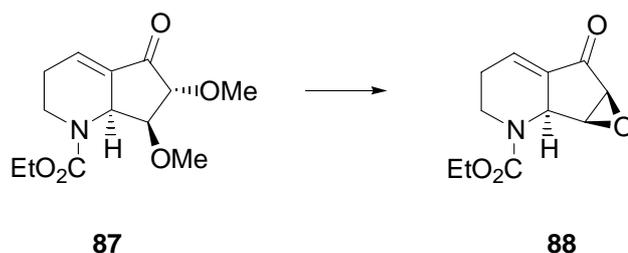
Lewis-Säuren wie  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{Me}_3\text{Si}$ .<sup>[76]</sup> Sehr weit verbreitet und in der Literatur häufig zu finden ist die Anwendung von  $\text{BBr}_3$  zur Entschützung von Methoxygruppen. So haben z.B. *Doyle et al.* bei der Synthese von (1*S*,8*S*)-1-Hydroxypyrrolizidin-3-on (**86**) zur Entschützung der Methoxygruppe von **85** einen dreifachen Überschuss von Bortribromid verwendet, wodurch sie (1*S*,8*S*)-1-Hydroxypyrrolizidin-3-on (**86**) in einer Ausbeute von 57 % erhalten konnten (Schema 24).<sup>[77]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:**  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 57 %.

**Schema 24.** Entschützung der Methoxy-Schutzgruppe von **85** mit  $\text{BBr}_3$  nach *Doyle et al.*<sup>[77]</sup>

Die Entschützung mit  $\text{BBr}_3$  kann jedoch auch zu unerwarteten Produkten führen, wie ein Beispiel von *Overman et al.* zeigt (Schema 25). Bei der Entschützung des geschützten Diols **87** bildete sich das Epoxid **88**.<sup>[78]</sup>

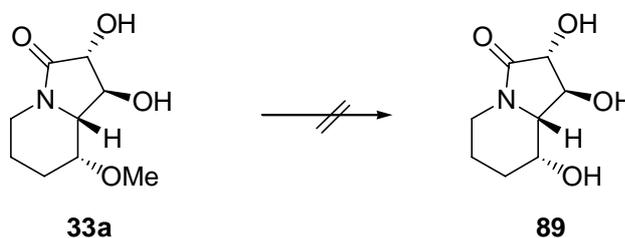


**Reagenzien und Bedingungen:**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{BBr}_3$ , 0 °C, 56 %.

**Schema 25.** Entschützung von Bicyclus **87** mit  $\text{BBr}_3$  nach *Overman et al.*<sup>[78]</sup>

Obwohl das Substrat **33a** ebenfalls zwei Hydroxy-Gruppen besaß, die *trans* zueinander standen, wurde versucht eine Entschützung der Methoxy-Schutzgruppe von **33a** durch Umsetzung mit  $\text{BBr}_3$  zu erreichen (Schema 26). Das gewünschte Produkt **89** konnte trotz mehrerer Versuche mit unterschiedlichen Äquivalenten an

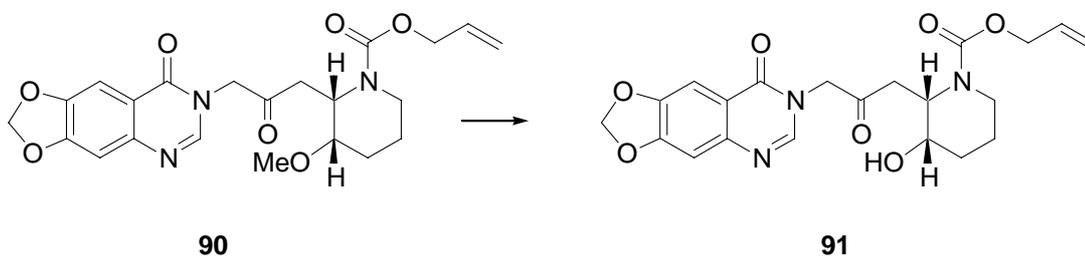
$\text{BBr}_3$ , nicht isoliert werden. Bei der Umsetzung mit 10 Äquivalenten  $\text{BBr}_3$  wurde nur das Edukt **33a** mit 57 % reisoliert. Produkte konnten nicht isoliert werden.



**Reagenzien und Bedingungen:** (3-10 eq)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1-7 d.

**Schema 26.** Versuch zur Entschützung der Methoxy-Schutzgruppe von **33a** mit  $\text{BBr}_3$ .

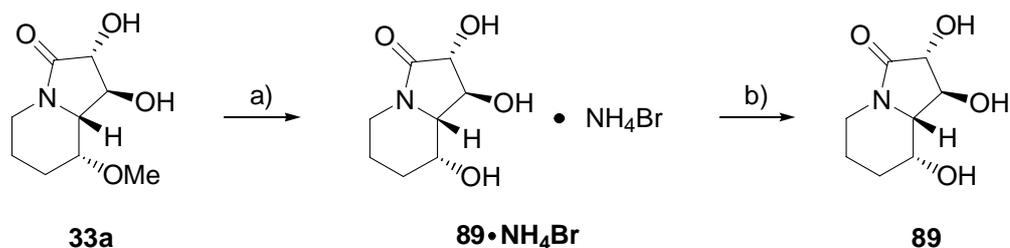
Eine weitere Möglichkeit zur Entschützung der Methoxygruppe bietet eine Variante mit Bromwasserstoff.<sup>[79-80]</sup> So konnte z.B. *Cheng et al.* das Febrifugin-Derivat **90** erfolgreich mit Bromwasserstoff entschützen (Schema 27).<sup>[80]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:**  $\text{HBr}$  (48 %), 135 °C, 20 min, 70 %.

**Schema 27.** Entschützung von **90** mit Bromwasserstoff nach *Cheng et al.*<sup>[80]</sup>

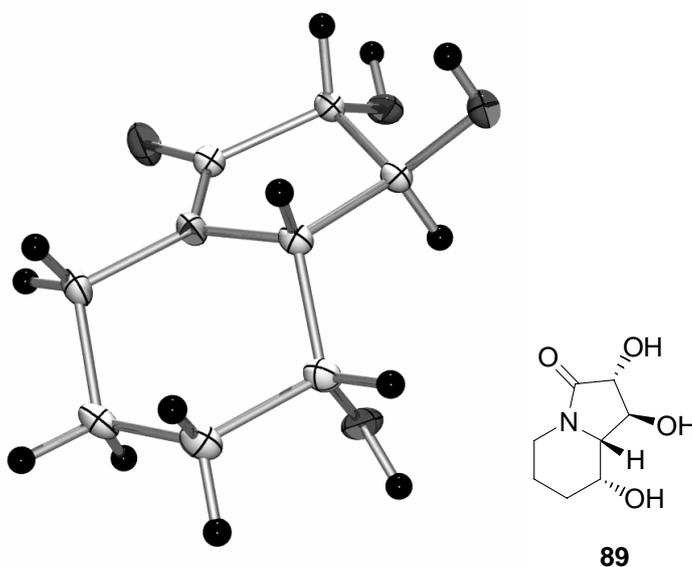
Die Entschützung der Methoxy-Schutzgruppe von **33a** konnte analog mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure durch Erhitzen auf 140 °C erreicht werden, unter Erhaltung aller Stereozentren (Schema 28). Durch die Aufarbeitung wurde jedoch nicht direkt das Produkt **89** erhalten, sondern zunächst ein 1:1 Gemisch von **89** mit Ammoniumbromid. Das Gemisch **89**· $\text{NH}_4\text{Br}$  konnte aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert werden, wodurch der freie Alkohol **89** erhalten wurde.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) HBr (48 %), 140 °C, 30 min, 88 %. b) Umkristallisation aus Ethylacetat/Methanol (2:1).

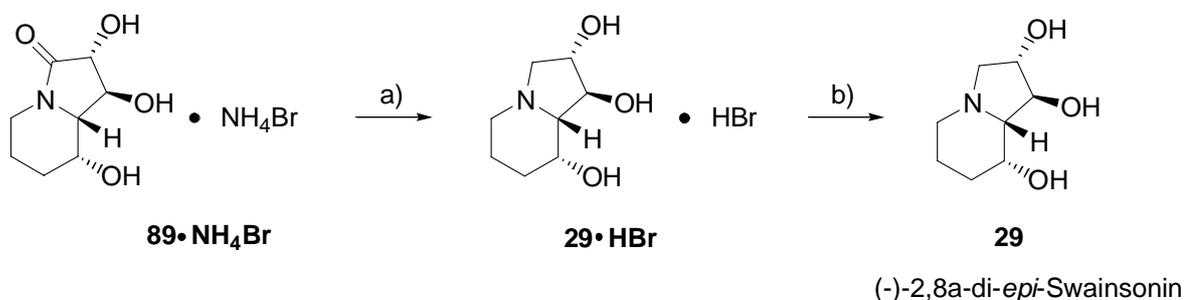
**Schema 28.** Entschützung der Methoxy-Schutzgruppe von **33a** mit Bromwasserstoffsäure.

Durch eine Röntgenstruktur von **89** konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass alle Stereozentren erhalten blieben (Abbildung 14).



**Abbildung 14.** Röntgenstruktur von **89**.

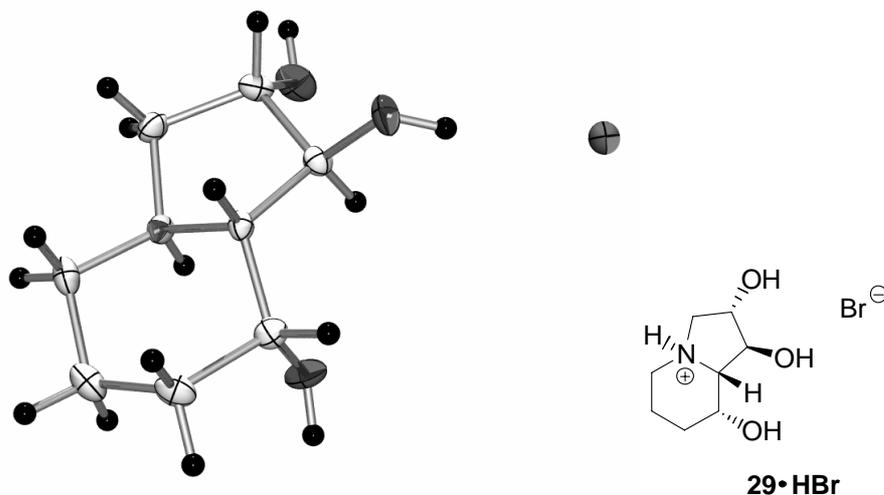
Die Reduktion erfolgte direkt mit dem Ammoniumbromid-Gemisch **89·NH<sub>4</sub>Br** und BH<sub>3</sub>·DMS, wodurch man zunächst das HBr-Salz **29·HBr** erhielt (Schema 29). Durch anschließende Aufreinigung über einen Ionenaustauscher erhielt man das freie (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**).



**Reagenzien und Bedingungen:** a) BH<sub>3</sub>·DMS, THF, 0 °C, 32 h, 59 %. b) i) Umkristallisation aus Ethylacetat/Methanol (1:1), 55 %; ii) Dowex 1 X 8, 100-200 mesh, 100 %.

**Schema 29.** Reduktion von **89·NH<sub>4</sub>Br** zu (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**).

Nach Umkristallisation von **29·HBr** aus Ethylacetat/Methanol konnten Kristalle erhalten werden, die ebenfalls die gewünschte Stereochemie aufwiesen (Abbildung 15).



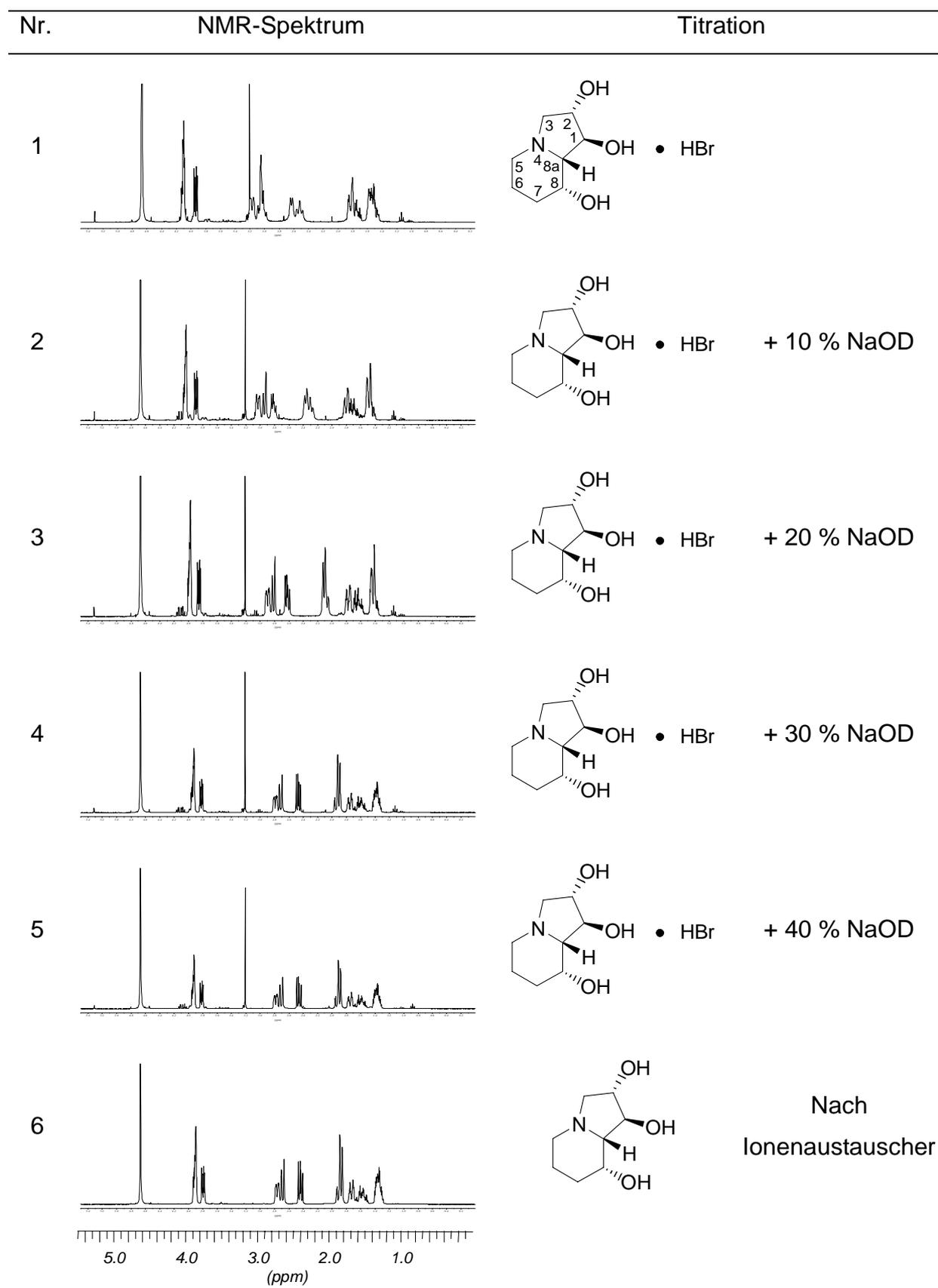
**Abbildung 15.** Röntgenstruktur von **29·HBr**.

Ein Vergleich von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) mit den Daten aus der Literatur<sup>[34]</sup> zeigte einen identischen Schmelzpunkt, NMR-Daten, jedoch einen geringeren Drehwert (-8.8 °) im Vergleich zu dem in der Literatur angegebenen (-24.0 °). Um sicherzustellen, dass in dem erhaltenen Produkt **29**, wegen des geringeren Drehwertes, kein HBr-Salz mehr enthalten ist, wurde eine Probe mit Hilfe der Elementaranalyse untersucht. Hierbei konnte kein Brom festgestellt werden. Zusätzlich wurde untersucht, ob das NMR-Spektrum von **29·HBr** bei der Titration mit NaOD in das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **29** übergeht, welches nach dem Ionenaustauscher erhalten wurde.

Die Kristalle **29·HBr** wurden hierbei langsam mit jeweils 10 mol% NaOD versetzt und anschließend vermessen (Abbildung 16). Nach 40 %iger Umsetzung mit NaOD konnte bereits ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erhalten werden, das mit dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum identisch war, welches mit Hilfe des Ionenaustauschers erhalten wurde. Eine weitere Zugabe von NaOD, bis 100 mol% NaOD, zeigte keine weitere Veränderung des NMR-Spektrums. Sehr stark verschoben sich die Protonen in der direkten Umgebung des Stickstoffatoms (Position 3, 5 und 8a). Die Protonen, die sich an den Hydroxylgruppen befinden (Position 1, 2, 8), behielten ihre chemische Verschiebung bei, während sich am Piperidinring (Position 6, 7) nur eine leichte Verschiebung zeigte.

Die Röntgenstruktur von **29·HBr** zeigt eindeutig die erwünschte Stereochemie von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin. Durch NMR-Titration bzw. Ionenaustauscher wird lediglich das HBr-Salz abgespalten, wodurch das freie Amin **29** gewonnen wurde. Durch Elementaranalyse konnten keine Spuren von Brom ermittelt werden. Deshalb muss es sich bei dem isolierten Produkt um das freie Amin (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) handeln.

Die Synthese von *Tadano et al.* benötigte für die Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) 10 Stufen und lieferte das Produkt in 5 % Ausbeute, wenn vom Azid **24** ausgegangen wird (Schema 3, Seite 13). Auf eine Ausbeute von 3 % kommt man, wenn die Darstellung des Azids **24** ausgehend von der chiralen D-Glucose (**23**) mitgerechnet wird. Bei der hier neu entwickelten Darstellung konnte ausgehend von achiralen 3-Hydroxypyridin **30** das (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) über 9 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10 % gewonnen werden.



**Abbildung 16.** Titration von **29·HBr** mit NaOD ( $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum gemessen in  $\text{D}_2\text{O}$ , Bereich 0.0 bis 5.5 ppm).

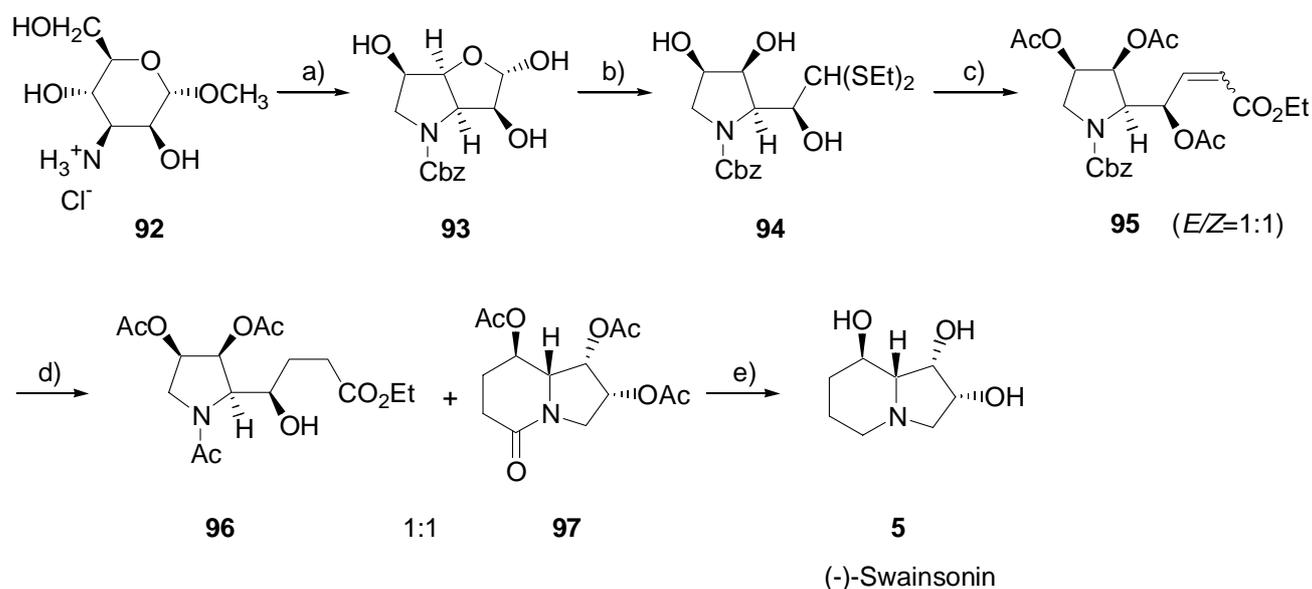


## 2. Totalsynthese von (-)-Swainsonin

### 2.1 Literaturbekannte Synthesen von (-)-Swainsonin

In den zwei Reviews von *Nemr*<sup>[28]</sup> und *Pyne*<sup>[81]</sup> wurden bereits 27, teilweise racemische Totalsynthesen von (-)-Swainsonin (**5**) beschrieben. Allein seit Veröffentlichung des letzten Reviews im Jahre 2005 wurden fünf weitere Totalsynthesen publiziert und viele weitere werden wohl noch folgen. Dies zeigt das große Interesse speziell an der Darstellung von enantiomerenreinem (-)-Swainsonin (**5**).

Die erste Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**) erfolgte durch *Richardson et al.* (Schema 30) ausgehend vom Aminohydrochlorid **92**, welches aus D-Glucose gewonnen wurde.<sup>[82]</sup>



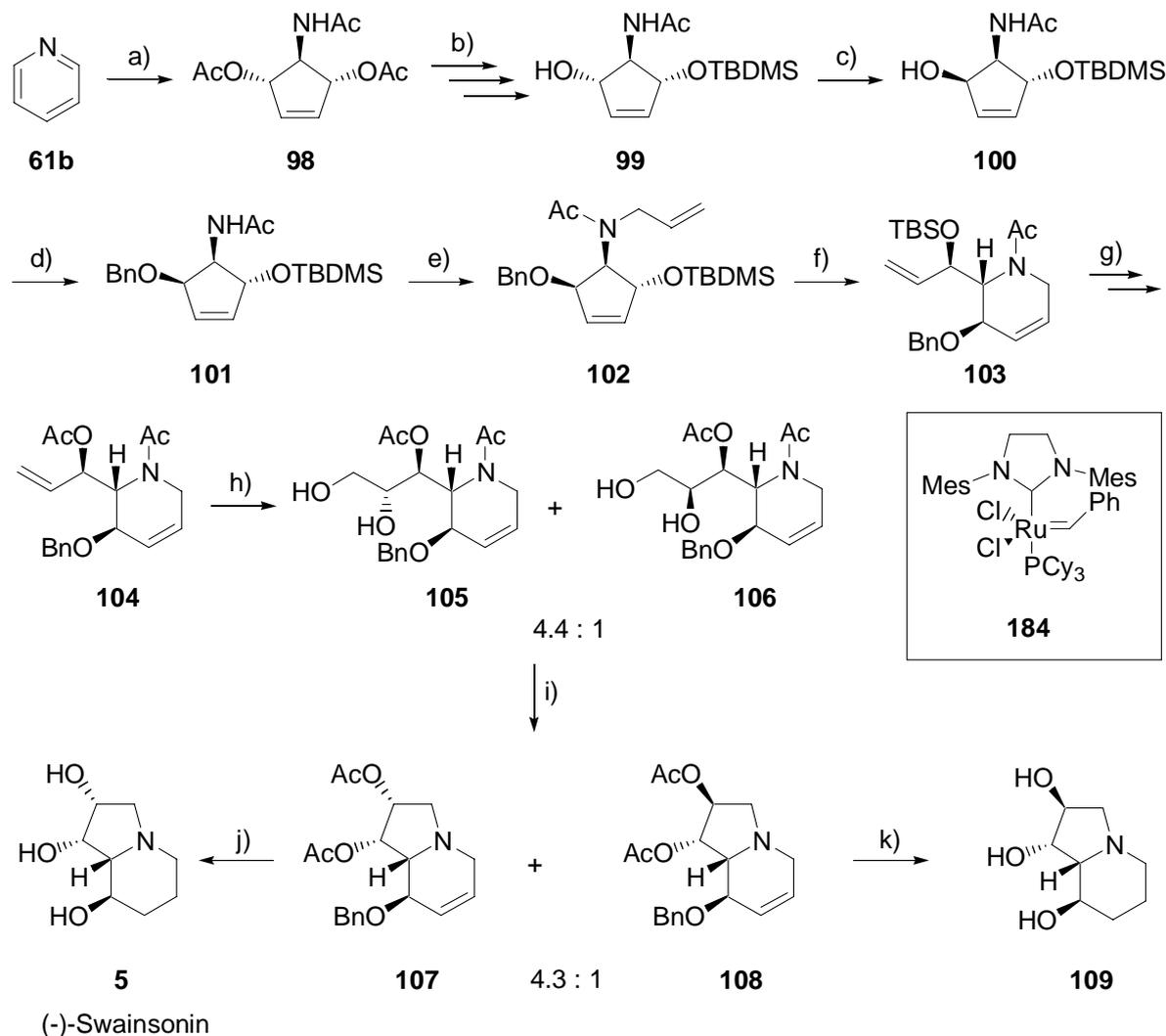
**Reagenzien und Bedingungen:** a) *i*) NaHCO<sub>3</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O 1:1, CbzCl, RT, 2 h; *ii*) TsCl, Pyridin, RT, 36 h, 82 %; *iii*) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH, dann NaOAc, Reflux, 8 h; *iv*) NaHCO<sub>3</sub>, CbzCl, 2 h, 73 %; *v*) HCl, 95-100 °C, 16 h, 52 %. b) EtSH, konz. HCl, 74 %. c) *i*) Acetylierung, 73 %; *ii*) HgCl<sub>2</sub>, CdCO<sub>3</sub>, Aceton, Reflux, 30 min, 96 %; *iii*) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Et, CH<sub>3</sub>CN, Reflux, 15 min, 86 %. d) H<sub>2</sub>, Pd/C, 2 h, **96** (25 %), **97** (25 %). e) *i*) BH<sub>3</sub>·DMS, THF, 71-94 %; *ii*) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 3 h, 100 %.

**Schema 30.** Erste Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**) nach *Richardson et al.*<sup>[82]</sup>

Die Zwischenstufe **93** konnte über fünf Stufen ausgehend vom Vorläufer **92** mit einer Gesamtausbeute von 31 % synthetisiert werden. Nach Umsetzung mit Ethanthiol wurde das Dithioacetal **94** erhalten. Anschließende Acetylierung, gefolgt von einer Oxidation mit  $\text{HgCl}_2/\text{CdCO}_3$  und Umsetzung mit  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  ergab ein 1:1-Gemisch von *E/Z*-**95**. Das 1:1-Gemisch aus Lactam **96** und **97** erhielt man nach Hydrierung von **95**, welches durch Chromatographie getrennt werden konnte. Durch zwei weitere Stufen wurde das Lactam **97** schließlich in (-)-Swainsoin (**5**) überführt.

Viele Synthesen von (-)-Swainsonin bzw. dessen Epimere gehen von Zuckern als chirale Grundbausteine aus. Neuere Synthesen versuchen jedoch von einfacheren achiralen Grundbausteinen auszugehen und die Stereozentren durch asymmetrische Reaktionen einzuführen.

Eine zusätzlich verwendete Methode ist die Ruthenium-katalysierte Ringschlussmetathese. Vor kurzem wurde von *Mariano et al.* eine weitere Totalsynthese von (-)-Swainsonin veröffentlicht, die von Pyridin (**61b**) ausgeht (Schema 31).<sup>[83-84]</sup> Hierbei entwickelten sie eine enantioselektive Synthese zum Aufbau von funktionalisierten Aminocyclopenten **98**, deren Darstellung durch Photolyse von Pyridin-Perchlorat erfolgte. Das erzeugte Amino-Diol wurde ohne Isolierung direkt in das vollständig acetylierte Derivat **98** umgesetzt. Nach selektiver enzymatischer Entschützung durch EEACE (electric eel acetylcholinesterase) und anschließenden Schützungen wurde das Zwischenprodukt **101** erhalten. Nach *N*-Allylierung erhielt man das *N*-Allylacetamidocyclopenten **102**, das einer Ringschlussmetathese unterzogen wurde, wodurch man **103** gewinnen konnte. Durch Umschützung und anschließender Dihydroxylierung konnte ein 4.4:1-Gemisch von **105** und **106** erhalten werden. Das Gemisch wurde direkt zu den Bicyclen **107** und **108** umgesetzt, die durch Chromatographie getrennt wurden. Die anschließende Hydrierung mit  $\text{PdCl}_2$  und Hydrolyse ergab (-)-Swainsonin (**5**).



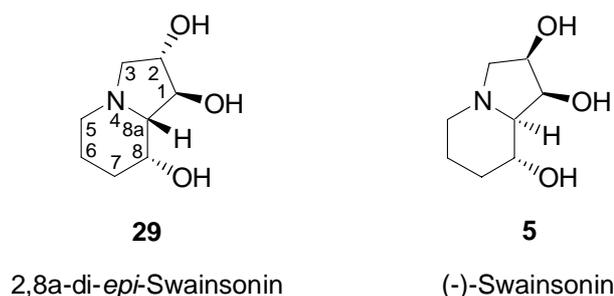
**Reagenzien und Bedingungen:** a) *i)* hv, aq. HClO<sub>4</sub>; *ii)* Ac<sub>2</sub>O, Pyridin, DMAP, 42 %. b) *i)* EEACE (electric eel acetylcholinesterase) H<sub>2</sub>O, pH 6.9, 68 %; *ii)* TBDMSCl, Imidazol, DMF, 25 °C, 97 %; *iii)* NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 25 °C, 100 %. c) Burgess Salz, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, aq. THF, 75 %. d) NaH, BnBr, DMF, 94 %. e) NaH, Allylbromid, DMF, 83 %. f) **184** (10-15 mol %), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ethylen, Reflux, 97 %. g) *i)* TBAF, THF, 94 %; *ii)* Acetylchlorid, NEt<sub>3</sub>, 58 %. h) OsO<sub>4</sub>/NMO, 81 %, (4.4:1). i) *i)* 6 N HCl, THF, 70 °C; *ii)* DEAD, PPh<sub>3</sub>, Pyridin, 0 °C; *iii)* Ac<sub>2</sub>O, DMAP, Pyridin, 25 °C, **107** 47 %, **108** 11 %. j) *i)* H<sub>2</sub>/PdCl<sub>2</sub>, MeOH; *ii)* 3N HCl, THF, 80 %. k) *i)* H<sub>2</sub>/Pd-C, EtOH; *ii)* H<sub>2</sub>/PdCl<sub>2</sub>, MeOH; *iii)* 3N HCl, THF, 63 %.

**Schema 31.** Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**) nach *Mariano et al.*<sup>[83]</sup>

Von Pyridin gibt es noch weitere kommerziell erhältliche Derivate, die für die Synthese von (-)-Swainsonin eingesetzt werden könnten. Ein sehr einfaches und billiges Derivat ist der 2-Pyridincarbaldehyd, welcher für die Darstellung von (-)-Swainsonin ein guter Vorläufer sein könnte.

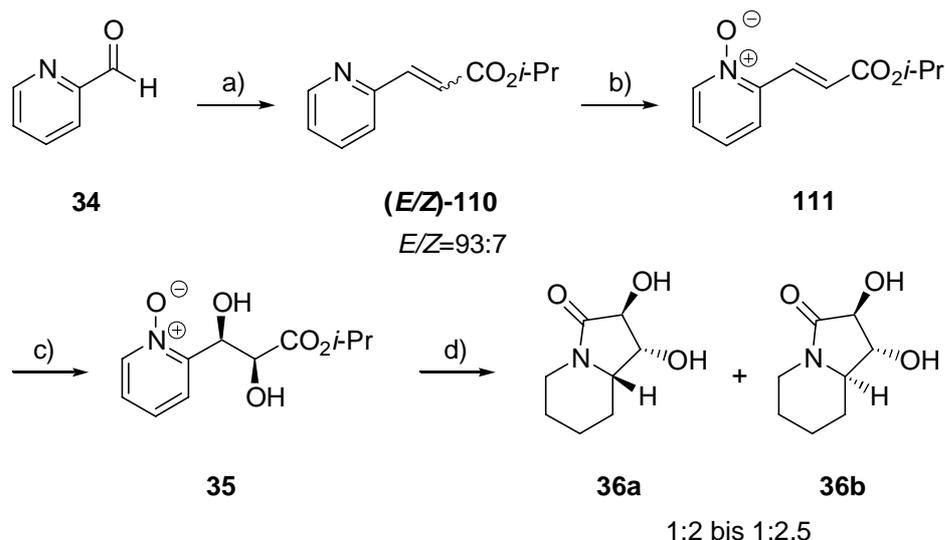
## 2.2 Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von (-)-Swainsonin

Für die hier angestrebte Totalsynthese wurde nach einem möglichst einfachen Zugang zu (-)-Swainsonin (**5**) bzw. dessen Epimeren gesucht. Deshalb wurde zunächst die Syntheseroute von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) in betracht gezogen (Kapitel 1). Zur Darstellung von (-)-Swainsonin (**5**) ausgehend von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) müsste selektiv in 2-Position eine Hydroxygruppe invertiert werden (Abbildung 17). Da der Wasserstoff bei der Hydrierung selektiv von der Seite an die Doppelbindung addiert wird, auf der die Hydroxygruppe in Nachbarschaft steht (siehe Kapitel 1.4, Seite 34), wird die Stereochemie in Position 8 und 8a beibehalten. Dieses würde bedeuten, dass man die Ringverknüpfung in 8a-Position verändern müsste, was sich als schwierig erweisen dürfte.



**Abbildung 17.** Vergleich von 2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**A28**) mit (-)-Swainsonin (**A5**).

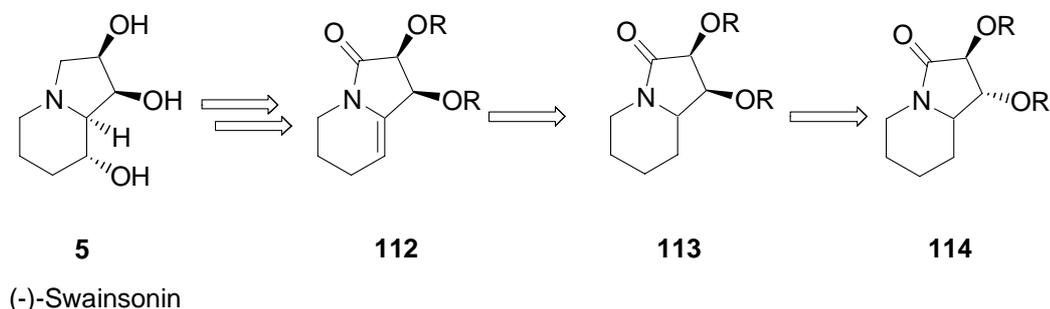
Deshalb entschied man sich für eine leicht modifizierte Syntheseroute. Die Strategie baute hierbei auf dem gleichen Syntheseweg, wie bei der Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin auf, verwendet aber das Acrylat **110** als einfacheren Vorläufer (Schema 32). Dieses Acrylat **110** erwies sich ebenfalls als sehr gutes Substrat bei der *Asymmetrischen Sharpless Dihydroxylierung* in der Arbeit von Raatz<sup>[35]</sup> und wurde zusätzlich von Zhou *et al.*<sup>[85]</sup> bestätigt. Das Acrylat **110** ließ sich sehr einfach aus dem kommerziell erhältlichen 2-Pyridincarbaldehyd (**34**) durch eine *HWE*-Reaktion unter *Roush*-Bedingungen darstellen. Nach Überführung in das *N*-Oxid **111** und anschließender *Asymmetrischen Sharpless Dihydroxylierung* konnte das Diol **35** gewonnen werden. Durch Hydrierung mit Platindioxid erhielt man die beiden Bicyclen **36** (Diastereomerenverhältnis **36a**:**36b**=1:2 bis 1:2.5).



**Reagenzien und Bedingungen:** a) LiBr, Acetonitril, NEt<sub>3</sub>, Triisopropylphosphonoacetat, RT, 16 h, 54 %. b) Eisessig, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %), 60 °C, 15 h, 88 %. c) AD-Mix β, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (1:1), RT, 24 h, RT, 63 %. d) PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>, Methanol, 7 d, RT, 89 %.

**Schema 32.** Darstellung der Vorstufen **36** für die Synthese von (-)-Swainsonin.

Die Bicyclen **114** sollten als Vorläufer für die Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**) dienen (Schema 33). Dazu muss zunächst eine Hydroxygruppe selektiv invertiert werden, wodurch das Diol **113** erhalten wird. Anschließend sollte durch eine geeignete Transformation ein Enamid **112** erzeugt werden, das durch Hydroborierung und Reduktion in (-)-Swainsonin (**5**) überführt werden könnte.

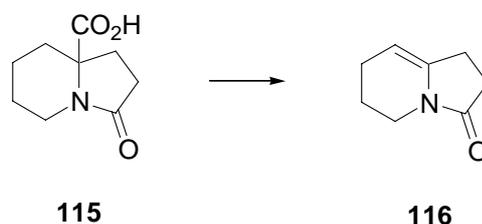


**Schema 33.** Retrosynthetische Überlegungen zur Darstellung von (-)-Swainsonin.

Zunächst wurde versucht ein Enamid-System **112** ausgehend von **114** darzustellen. In der Literatur findet man bereits ähnliche Enamid-Systeme, deren Synthesen im nächsten Kapitel kurz aufgezeigt werden.

## 2.3 Literaturbekannte Darstellungen von Enamiden

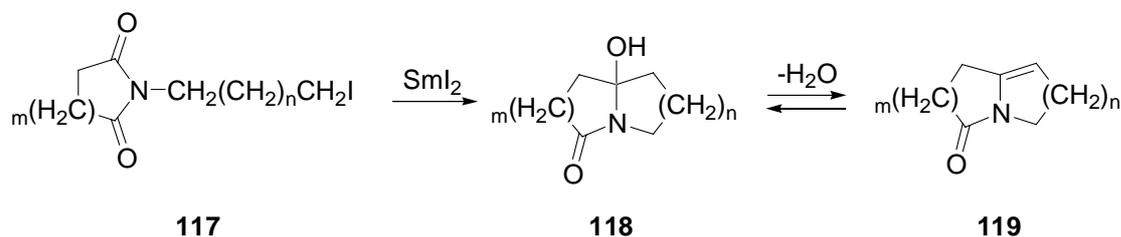
In der Literatur wurden bereits einige Synthesen beschrieben, die ein bicyclisches Enamid-System aufbauten. So konnte von *Bermejo-González et al.* das Enamid **116** ausgehend von 3-Oxo-Indolizidin-8a-carbonsäure (**115**) durch eine mit Diphenylphosphorazid (DPPA) eingeleitete Decarboxylierung dargestellt werden (Schema 34).<sup>[86]</sup> Die Carbonsäure **115** musste jedoch erst aufwendig über neun Stufen aus Pipecolinsäure hergestellt werden.



**Reagenzien und Bedingungen:** DPPA, Et<sub>3</sub>N, Toluol, 90 °C, 76 %.

**Schema 34.** Darstellung des Enamids **116** nach *Bermejo-González et al.*<sup>[86-87]</sup>

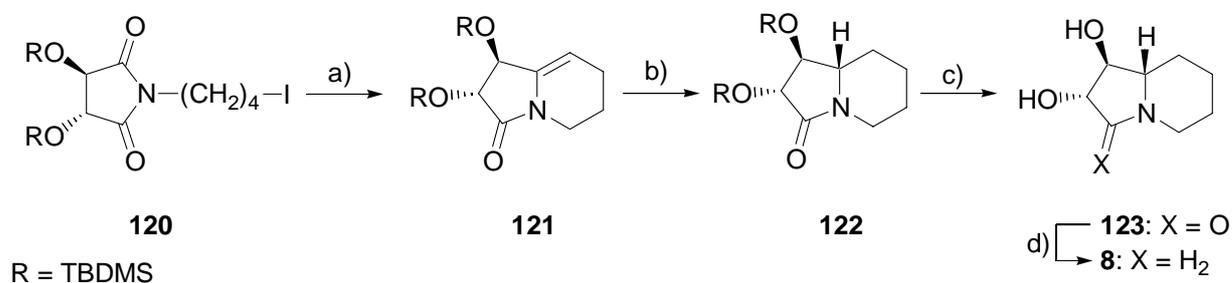
Eine sehr elegante Methode zum Aufbau von Enamiden **119** wurde von *Ha et al.* veröffentlicht (Schema 35).<sup>[88]</sup> Die Samariumdiodid-vermittelnde Cyclisierung von *N*-ω-Iodoalkyl cyclischen Imiden **117** mit anschließender Wassereliminierung bietet eine breite Möglichkeit zum Aufbau von Enamid-Systemen.



**Schema 35.** Darstellung von Pyrrolizidin-Ringsystemen nach *Ha et al.*<sup>[88]</sup>

Durch Anwendung der Derivate von L-Weinsäure **120** konnte *Ha et al.* das enantiomerenreine Enamid **121** aufbauen, welches als Vorläufer für die Synthese von (-)-Swainsonin dienen könnte (Schema 36). Durch eine stereoselektive

Reduktion von **121** mit  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , Entschützung der TBDMS-Schutzgruppe mit HCl-gesättigtem Methanol gefolgt von einer LAH-Reduktion konnte (+)-Lentiginosin (**8**) stereoselektiv synthetisiert werden.

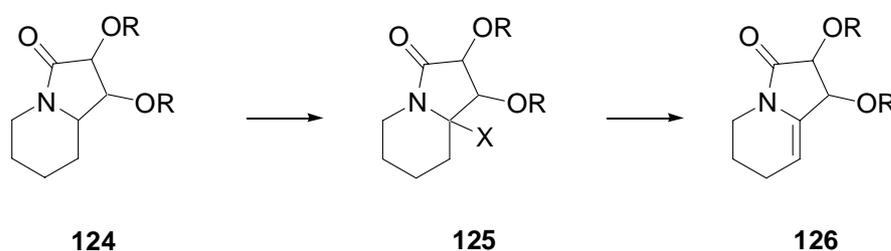


**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{SmI}_2$ , THF,  $\text{Fe}(\text{DBM})_3$ , 0 °C, 78 %. b)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ , 93 %. c) HCl,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 86 %. d)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 4 h Reflux, 83 %.

**Schema 36.** Stereoselektive Darstellung von (+)-Lentiginosin (**8**) nach *Ha et al.*<sup>[88]</sup>

Die literaturbekannten Methoden zum Aufbau von Enamiden können nicht auf das System **124** übertragen werden, da bei diesen bereits die Ausgangsverbindungen geeignete Abgangsgruppen tragen, welche durch Eliminierung das Enamid erzeugten.

Bei der Verwendung von **124** muss diese Abgangsgruppe X erst anschließend regioselektiv eingeführt werden, wodurch man ein Intermediat **125** erhält (Schema 37). Dieses Intermediat sollte durch Eliminierung dann in das gewünschte Enamid **126** überführt werden. Strategien zur Einführung einer solchen Abgangsgruppe sollen nun im Folgenden beschrieben werden.

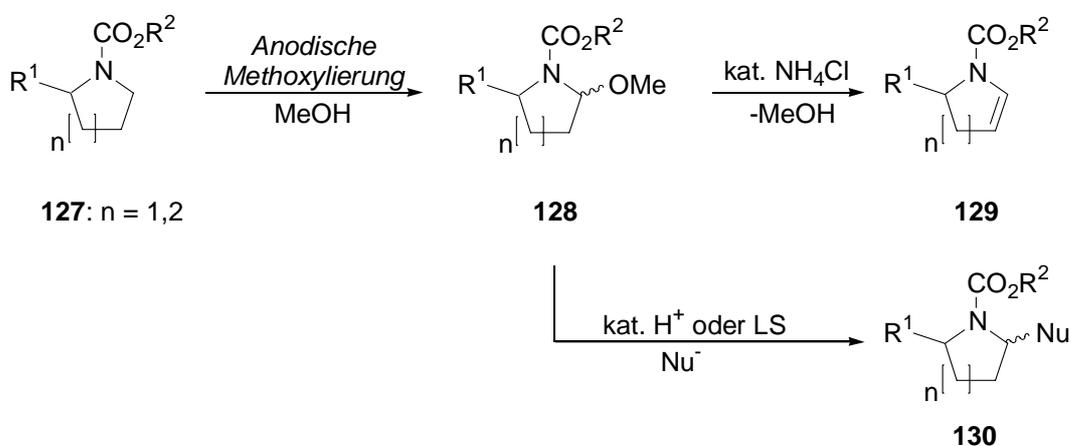


**Schema 37.** Strategie zur Enamid-Synthese.

## 2.4 Regioselektive Einführung einer Abgangsgruppe durch Elektrolyse

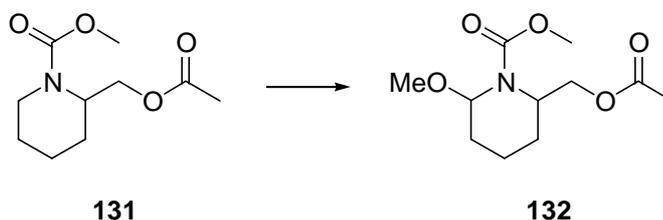
Die regioselektive Einführung einer geeigneten Abgangsgruppe in den Bicyclus **124** gestaltet sich erheblich schwieriger, da in der Literatur bisher nur wenige Methoden zur Darstellung eines Precursors wie **125** (Schema 37) beschrieben wurden. Somit ist es eine Herausforderung eine Synthese zu entwickeln, die es erlaubt regioselektiv eine geeignete Abgangsgruppe auf einfache Weise einzuführen.

Die erste Möglichkeit zur Einführung einer Abgangsgruppe bietet die anodische Methoxylierung. Diese von *Shono* und *Nyberg* entwickelte Methode zur Methoxylierung an Piperidin- und Pyrrolidinderivaten bietet eine Möglichkeit zur Funktionalisierung in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff (Schema 38).<sup>[89]</sup> Durch die selektiv eingeführte Methoxygruppe besteht anschließend die Möglichkeit zur säurekatalysierten Eliminierung, wodurch man cyclische Enamide **129** erhalten kann.



**Schema 38.** Darstellung von  $\alpha$ -substituierten Piperidinderivaten nach *Shono et al.*

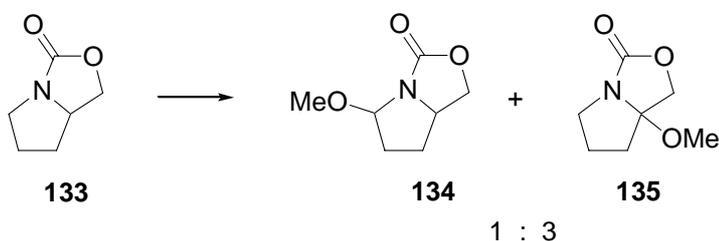
Die anodische Methoxylierung wurde zunächst am Piperidin-Derivat **131** untersucht, wobei **132** mit einer Ausbeute von 90 % gewonnen wurde (Schema 39).



**Reagenzien und Bedingungen:** Anodische Methoxylierung, MeOH, NBu<sub>4</sub>OTs, RT, 10 V, 90 %.

**Schema 39.** Einführung einer Methoxygruppe in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff durch anodische Methoxylierung.<sup>[90]</sup>

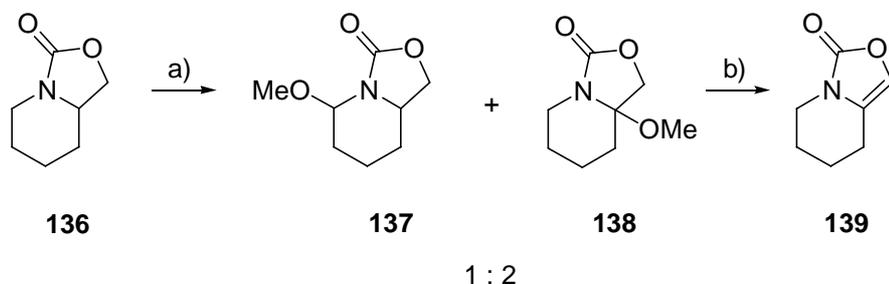
Mit Hilfe der anodischen Methoxylierung kann zwar selektiv eine Methoxygruppe in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff eingeführt werden, jedoch erfolgt die Methoxylierung nur an der weniger substituierten Position. Für die Einführung einer geeigneten Abgangsgruppe bei der geplanten Swainsonin-Synthese müsste die Methoxygruppe jedoch an der höher substituierten Position eingeführt werden. Diese geänderte Regioselektivität kann erreicht werden, wenn man zu bicyclischen Carbamaten übergeht. Bei dem Versuch den Bicyclus **133** durch anodische Methoxylierung umzusetzen, konnten *Lhommet et al.* auch das unerwartete höher substituierte Produkt **135** erhalten (Schema 40).<sup>[91]</sup> Produkt **135** bildete sich sogar im zweifachen Überschuss.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Anodische Methoxylierung, MeOH, NEt<sub>4</sub>OTs, -5 °C, 8-12 V, 57 %.

**Schema 40.** Anodische Methoxylierung von Bicyclus **133** nach *Lhommet et al.*<sup>[91]</sup>

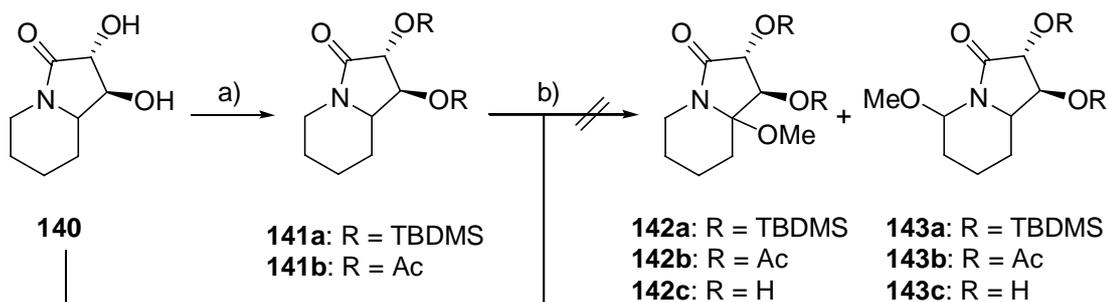
Diese Umkehr der Regioselektivität bei der anodischen Methoxylierung wurde zunächst am Bicyclus **136** weiter untersucht (Schema 41).<sup>[90]</sup> Bei der Elektrolyse von **136** wurden die substituierten Produkte **137** und **138** in einem Verhältnis von 1:2 erhalten. Zur näheren Untersuchung wurde getestet, wie sich das System **138** bei der Eliminierung der Methoxygruppe verhält. Hierbei wurde eine sich im Fünfring befindliche Doppelbindung gebildet, da durch die Carbamatgruppe ein konjugiertes System aufgebaut wird. Für die Darstellung eines Swainsonin-Derivates ist es erforderlich, dass die Doppelbindung im Sechsring gebildet wird. Bei Eliminierung der Abgangsgruppe X im Bicyclus **125** (Schema 37, Seite 51) sollte die Doppelbindung wegen geringerer Ringspannung bevorzugt im Sechsring entstehen. Dies wird durch die Synthese von *Ha et al.* nahegelegt (Schema 36, Seite 51).



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Anodische Methoxylierung, MeOH,  $\text{NBu}_4\text{OTs}$ , 10 V, 99 %; (**A140:A141**=1:2). b) *p*-TsOH, Kugelrohrdestillation (190 °C), 28 %.

**Schema 41.** Veränderte Regioselektivität bei der anodischen Methoxylierung am Bicyclus **136**.<sup>[90]</sup>

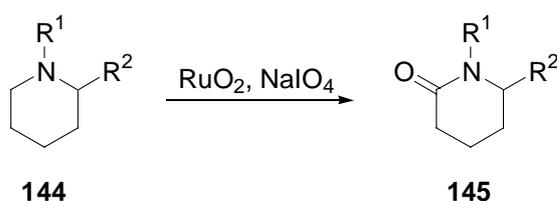
Man erhoffte sich eine Übertragbarkeit der besonderen Regioselektivität bei der anodischen Methoxylierung von Bicyclen auf den funktionalisierten Bicyclus **140** (Schema 42). Die Elektrolyse wurde sowohl mit dem freien Diol **140**, als auch mit den geschützten Derivaten **141a** und **141b** durchgeführt. Eine selektive Reaktion konnte bei keinem der Substrate nachgewiesen werden. Es konnte nur ein Produktgemisch isoliert werden, welches nicht näher zu analysieren war. Im Falle des acetylgeschützten Diols **141b** konnte durch Massenanalyse ein Produkt nachgewiesen werden, das die zu erwartende Masse von **142** bzw. **143** enthielt. Anhand des isolierten Produktgemisches war jedoch keine eindeutige Aussage möglich, welches der gewünschten Produkte **142** oder **143** sich gebildet hatte.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) für **141a**: TBDMSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 79 %; für **141b**: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, DMAP, Ac<sub>2</sub>O, 20 h, RT, 70 %. b) Anodische Methoxylierung, NBu<sub>4</sub>OTs, MeOH, 10 V, RT.

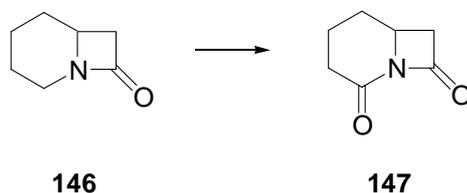
**Schema 42.** Anodische Methoxylierung an den Bicyclen **140** und **141**.

Da die Oxidation von **140** prinzipiell an beiden  $\alpha$ -Positionen zum Stickstoff stattfinden kann, wurde versucht die weniger substituierte Seite selektiv abzuschirmen, sodass die anodische Methoxylierung nur am Brückenkopffatom stattfinden konnte. Eine Möglichkeit dazu ist die Einführung einer Carbonylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff mit Rutheniumtetroxid (Schema 43). Hierbei wird häufig das Rutheniumtetroxid *in situ* mit einem Oxidationsmittel (meistens Natriumperodat) aus Rutheniumdioxid erzeugt.<sup>[92]</sup> Die Oxidation ist sehr selektiv und erfolgt in guten bis sehr guten Ausbeuten.



**Schema 43.** Allgemeine Methode zur Einführung einer Carbonylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff mit Rutheniumtetroxid.

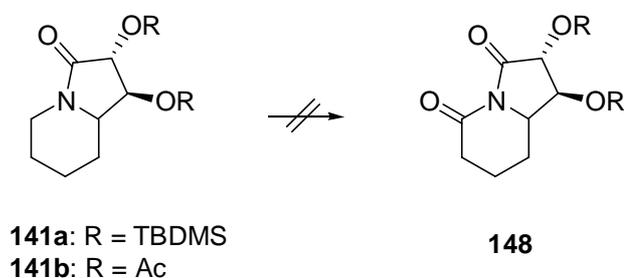
*Yoshifuji et al.* gelang es am 1-Azabicyclo[4.2.0]octan-8-on (**146**) mit  $\text{RuO}_4$  selektiv eine weitere Carbonylgruppe einzuführen, wodurch das Dioxo-Produkt **147** in einer Ausbeute von 32 % dargestellt werden konnte (Schema 44).<sup>[93]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:**  $\text{RuO}_2$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Ethylacetat, 15 h, 32 %.

**Schema 44.** Oxidation vom Bicyclus **146** mit Rutheniumtetroxid nach *Yoshifuji et al.*<sup>[93]</sup>

Zur selektiven Abschirmung wurde der Bicyclus **141** mit Rutheniumdioxid und Natriumperodat als Oxidationsmittel umgesetzt (Schema 45). Das System zeigte sich jedoch unter diesen Bedingungen als nicht stabil und es wurde nur ein nicht näher zu analysierendes Produktgemisch isoliert.



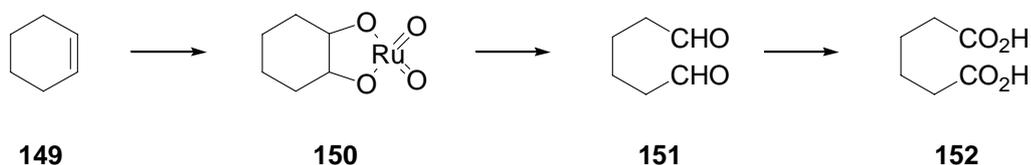
**Reagenzien und Bedingungen:**  $\text{RuO}_2$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Ethylacetat.

**Schema 45.** Oxidation vom Bicyclus **141** mit Rutheniumtetroxid.

*Yoshifuji et al.* konnten ebenfalls zeigen, dass es bei der Oxidation von cyclischen Amiden bzw. Carbamaten zu einer Hydroxylierung kommen kann (Schema 47),<sup>[93]</sup> die anstatt der geplanten Abschirmung zur selektiven Einführung einer Alkoholgruppe genutzt wurde, die im nächsten Kapitel beschrieben wird.

## 2.5 Regioselektive Einführung einer Abgangsgruppe mit Rutheniumtetroxid

Bei vielen Oxidationen von organischen Verbindungen, besonders bei der Dihydroxylierung von Olefinen, wird Osmiumtetroxid verwendet, währenddessen Rutheniumtetroxid seltener eingesetzt wird. Rutheniumtetroxid bietet gegenüber Osmiumtetroxid jedoch gewisse Vorteile. Es ist weniger flüchtig, weniger toxisch und wesentlich billiger. Rutheniumtetroxid oxidiert sehr schnell sekundäre Alkohole zu Ketonen und primäre Alkohole zu Aldehyden oder Säuren. Rutheniumtetroxid ist ebenfalls in der Lage Doppelbindungen zu spalten, wobei es zu einer Totaloxidation kommt, d.h. die Carbonsäure gebildet wird (Schema 46).



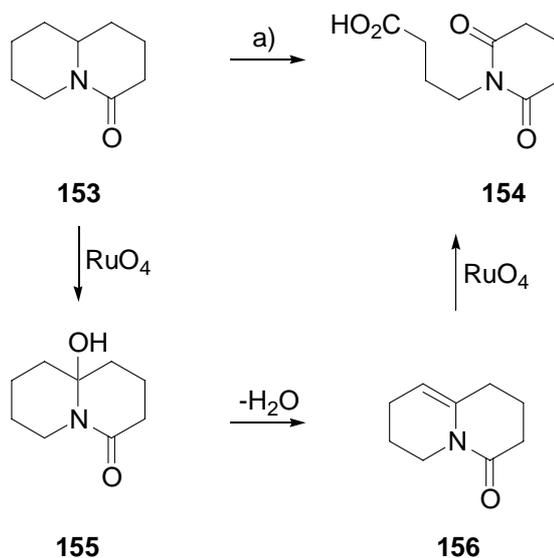
**Schema 46.** Oxidation von Olefinen mit Rutheniumtetroxid zur Carbonsäure.<sup>[94]</sup>

Es wurde sogar berichtet, dass Benzol im Kontakt mit Rutheniumtetroxid explodiert.<sup>[94]</sup> Eine weitere interessante Reaktion von Rutheniumtetroxid ist, dass es Ether zu Ester oxidieren kann. So konnte z.B. Tetrahydrofuran quantitativ zum  $\gamma$ -Butyrolacton oxidiert werden.<sup>[94]</sup>

Doch ist auch die Anwendung von Rutheniumtetroxid nicht ohne Nachteile. Meistens wird Rutheniumtetroxid *in situ* aus  $\text{RuCl}_3$  oder  $\text{RuO}_2$  unter Verwendung eines Primäroxidans hergestellt. Als Oxidationsmittel müssen anorganische Salze wie Natriumperodat, bzw. Natriumhypochlorit oder Peressigsäure eingesetzt werden. In der Literatur wird als Oxidationsmittel häufig Natriumperodat verwendet, wodurch man in einem sauren Medium arbeiten muss.

Bei der beschriebenen Oxidation von **141** mit Rutheniumtetroxid (Schema 45, Seite 56) führten diese sauren Bedingungen zu einer weiteren Oxidation, die von *Yoshifuji et al.* an einem ähnlichen Substrat untersucht wurde (Schema 47).<sup>[93]</sup> Bei dem Versuch eine Carbonylgruppe in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff in den Bicyclus **153** einzuführen, erhielten sie die Säure **154** mit einer Ausbeute von 76 %. Das unerwartete Produkt **154** lässt sich einfach erklären, wenn man annimmt, dass keine

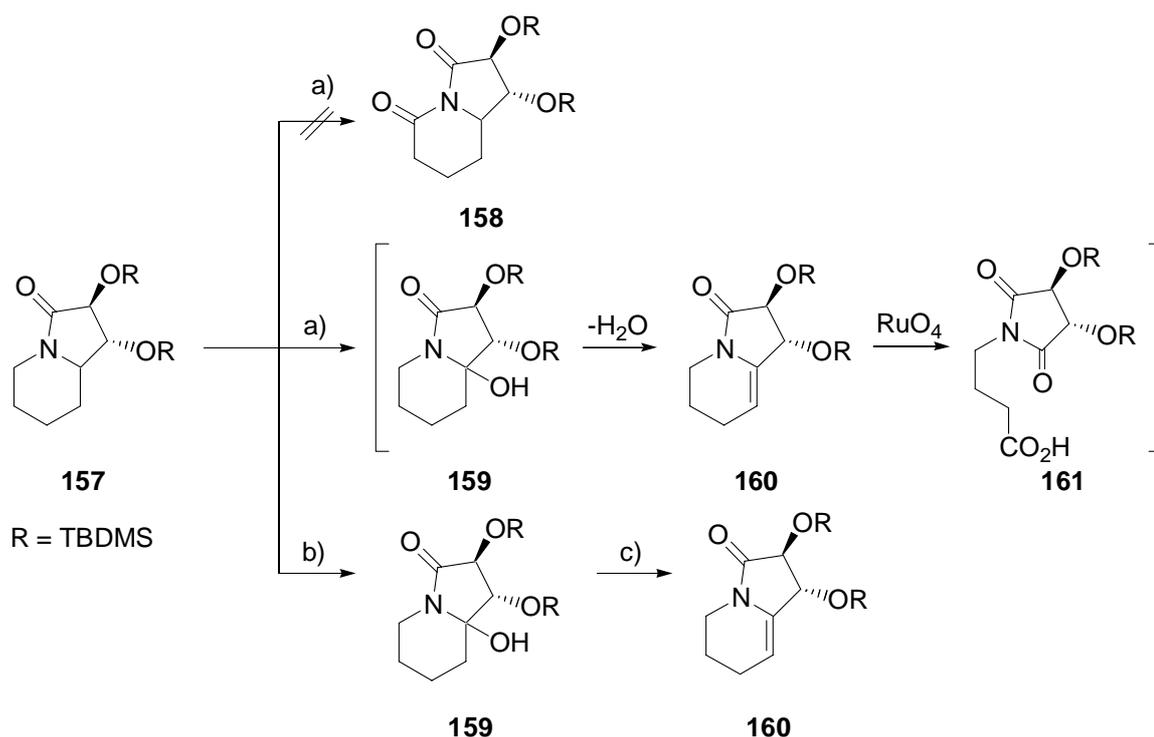
Carbonylfunktion, sondern zunächst eine Hydroxygruppe am Brückenkopfatom eingeführt wird, wodurch sich der Alkohol **155** bildet. Durch die sauren Bedingungen wird die Hydroxygruppe noch während der Oxidation eliminiert und das Enamid **156** entsteht. Diese *in situ* erzeugte Doppelbindung wird von Rutheniumtetroxid weiteroxidiert, wodurch die Bindung gebrochen wird und die Säure **154** entsteht.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{RuO}_2$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 76 %.

**Schema 47.** Oxidation des Bicyclus **153** mit Rutheniumtetroxid nach Yoshifuji *et al.*<sup>[93]</sup>

Anhand der vorher beschriebenen Oxidationsabfolge lässt sich erklären, weshalb sich der Bicyclus **157** bei der Oxidation mit Rutheniumtetroxid und Natriumperodat als Oxidationsmittel zersetzte (Schema 48, mitte). Bei der Oxidation wurde eine Hydroxygruppe am Brückenkopfatom eingeführt, diese eliminierte und das Enamid **160** bildete sich. Die Doppelbindung wurde weiter oxidiert, wodurch vermutlich die Säure **161** entstand, welche im isolierten Produktgemisch jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) RuO<sub>2</sub>, NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, Ethylacetat. b) RuO<sub>2</sub>, NaOCl (12 %ig), Ethylacetat, 16 %. c) H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 1 d bei RT, dann 30 min bei 40 °C, 78 % **160**, 18 % **159**.

**Schema 48.** Oxidation mit Rutheniumdioxid und NaIO<sub>4</sub> oder NaOCl.

Um die direkte Eliminierung der Hydroxygruppe von **159** und damit eine Oxidation der entstandenen Doppelbindung zu verhindern, mussten andere Bedingungen angewendet werden.<sup>[93]</sup> So konnte mit Natriumhypochlorit-Lösung (NaOCl) in einem basischen Medium oxidiert werden, wobei der Alkohol **159** isoliert werden konnte (Schema 48, unten).

Durch Einsatz von Rutheniumdioxid mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel war man nun in der Lage, selektiv eine Abgangsgruppe am Brückenkopfatom

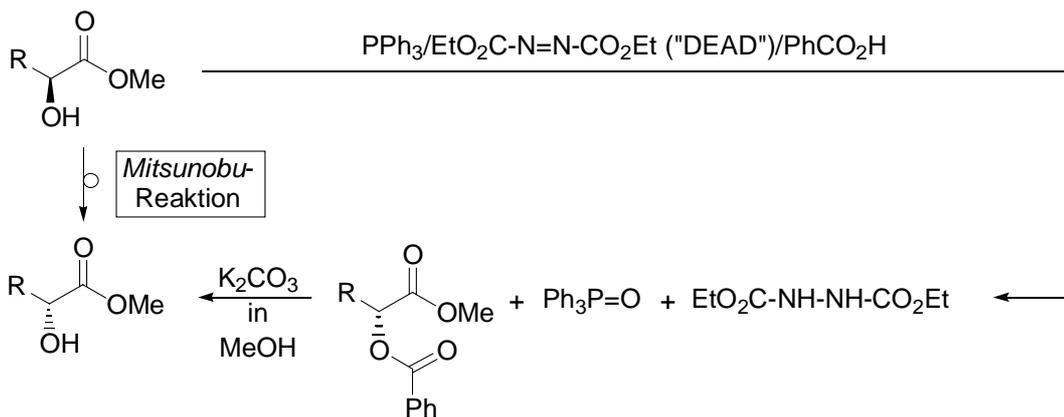
einzuführen. Im Verlaufe der Oxidationsversuche wurde beobachtet, dass die Oxidation mit frischer Natriumhypochlorit-Lösung wesentlich schlechtere Ausbeuten lieferte, als mit einer Lösung die bereits zwei Monate aufbewahrt wurde. Dies ist umso erstaunlicher, da man annehmen sollte, dass eine frische Lösung durch den höheren Chloranteil, besser zur Oxidation von RuO<sub>2</sub> geeignet sein sollte. Natriumhypochlorit-Lösungen sind nur begrenzt haltbar, da sie sich bei der Lagerung allmählich zu Natriumchlorat (NaClO<sub>3</sub>), Kochsalz (NaCl) und Sauerstoff (O<sub>2</sub>) zersetzen und dadurch Aktivchlor verlieren.

Die anschließende Eliminierung der Hydroxygruppe von **159** erfolgte bereits in schwach saurem CDCl<sub>3</sub>. Durch Zugabe von Phosphorsäure und leichtes Erwärmen konnte die Eliminierung erheblich beschleunigt werden (Schema 48, unten) und lieferte das Enamid **160** in Ausbeuten von bis zu 78 %.

Mit Hilfe der Rutheniumtetroxid-Oxidation war man nun in der Lage selektiv das benötigte Enamid-System für die Synthese von (-)-Swainsonin darzustellen. Die nächste Aufgabe war es deshalb einen Weg zu finden, eine der beiden Hydroxygruppe von **36** selektiv zu invertieren. Die Möglichkeiten zur selektiven Inversion einer Hydroxygruppe und die anschließende Umsetzung werden im nächsten Kapitel beschrieben.

## 2.6 Inversion von Hydroxygruppen

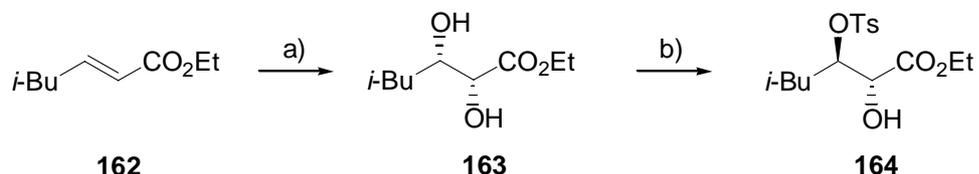
Zur Darstellung von (-)-Swainsonin ausgehend von den Vorstufen **36**, musste zusätzlich eine Hydroxygruppe selektiv invertiert werden. Eine sehr elegante Methode zur Inversion von Hydroxygruppen ist die *Mitsunobu*-Reaktion (Schema 49).



**Schema 49.** *Mitsunobu*-Reaktion.

Die *Mitsunobu*-Reaktion wurde bereits in vielen Synthesen zur Inversion von Hydroxygruppen eingesetzt. Bei Molekülen mit mehreren Hydroxygruppen, insbesondere bei Diolen wie **163**, gestaltet sich die Inversion schwieriger, wenn nur eine Hydroxygruppe selektiv invertiert werden soll.

In der Literatur findet sich ein Beispiel, bei dem die selektive Inversion einer Hydroxygruppe an Diolen wie **163** gelungen ist. *Ko et al.* überführten das Diol **163** selektiv durch eine *Mitsunobu*-Reaktion in das geschützte Diol **164** (Schema 50).<sup>[95]</sup>

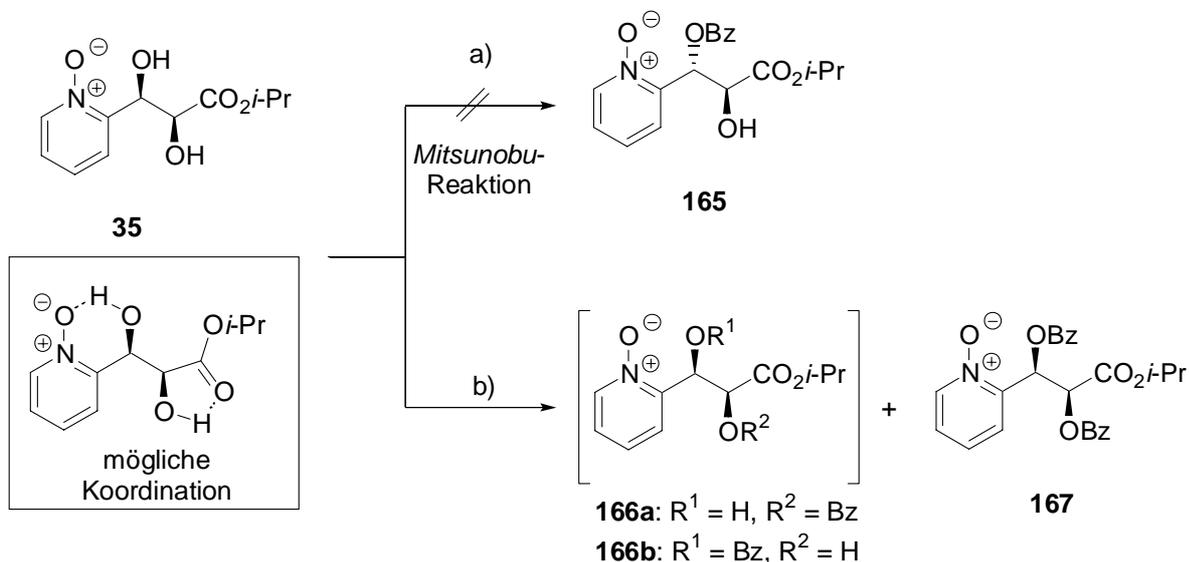


**Reagenzien und Bedingungen:** a) AD-Mix  $\alpha$ , 96 %. b)  $\text{PPh}_3$ , DEAD, PPTS, 70 %.

**Schema 50.** Regioselektivität bei *Mitsunobu*-Reaktionen nach *Ko et al.*<sup>[95]</sup>

*Ko et al.* postulierten, dass der induktive Effekt der Estergruppe die  $\alpha$ -Hydroxylgruppe im 2,3-Dihydroxyester **163** stärker sauer macht. Das nicht bindende Elektronenpaar des Sauerstoffs der  $\beta$ -Hydroxygruppe wäre hingegen nucleophiler. Deshalb müssten unter günstigen Bedingungen Elektrophile selektiv mit der  $\beta$ -Hydroxygruppe reagieren. Durch diese selektive Drehung bei Diolen wird die *Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung* noch erweitert und birgt erhebliches Potential.

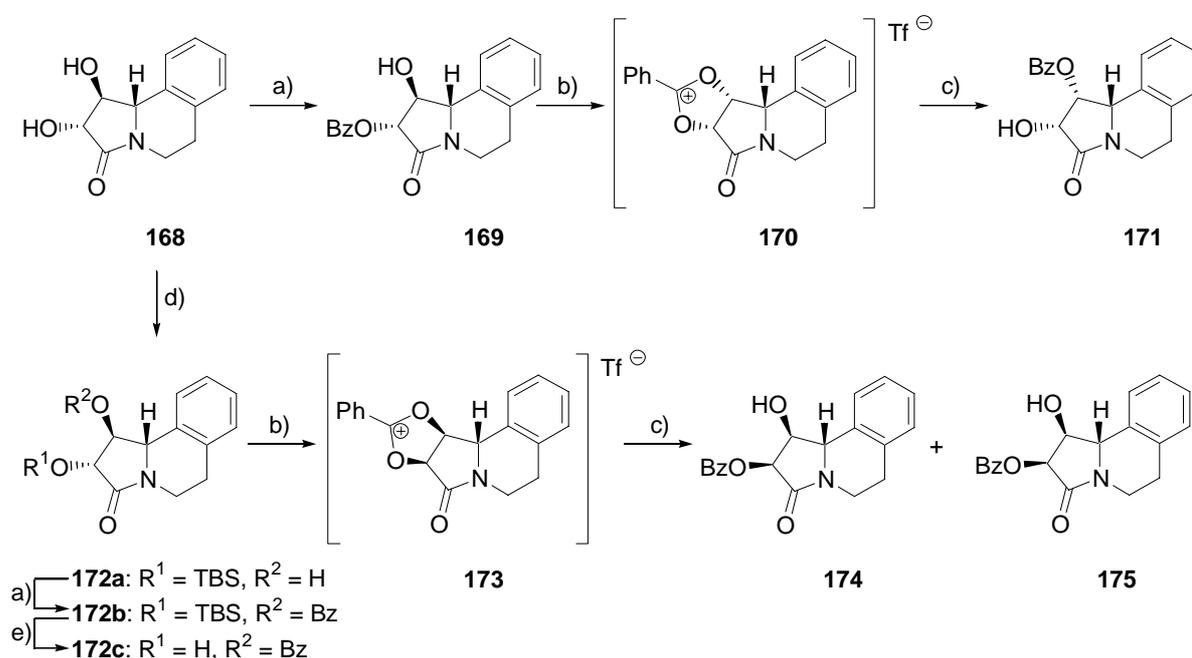
Es wurde zunächst versucht die von *Ko et al.* entwickelte Methode auf den Swainsonin-Vorläufer **35** zu übertragen, wobei man sich erhoffte, das Produkt **165** zu erhalten (Schema 51, oben). Der Vorläufer **165** würde dann bereits die richtige Stereochemie der beiden Hydroxygruppen aufweisen. Die Versuche zur Inversion einer Hydroxygruppe am Diol **35** durch *Mitsunobu*-Reaktion waren wenig erfolgreich. Hierbei wurde ein nicht trennbares Gemisch erhalten. Die unselektive Reaktion könnte daran liegen, dass im Falle von **35** die Hydroxygruppen sowohl über das *N*-Oxid als auch über den Ester **35** koordinieren können, wodurch kein eindeutiger Unterschied der beiden Hydroxygruppen wie im Falle von *Ko et al.* vorliegt.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{PPh}_3$  (1.2 eq), DEAD (1.2 eq),  $\text{PhCO}_2\text{H}$ . b) Benzoylchlorid (1.1 eq), Pyridin,  $\text{N}_2$ ,  $-45^\circ\text{C}$ , 43 %.

**Schema 51.** *Mitsunobu*-Reaktion bzw. selektive Schützung des Diols **35**.

Eine weitere Möglichkeit eine Hydroxygruppe selektiv zu invertieren wurde von *Kazula et al.* beschrieben. Ihnen gelang es eine Hydroxygruppe am Diol **168** selektiv zu invertieren (Schema 52).<sup>[96]</sup> Die klassischen Methoden zur Inversion der Konfiguration von Alkoholen wie die Mesylierung und nucleophile Substitution durch Carboxylierung, Oxidation-Reduktion und *Mitsunobu*-Inversion schlugen in diesem Fall alle fehl. Eine erfolgreiche Inversion konnte durch eine intramolekulare  $S_N2$ -Substitution von Triflat mit der benachbarten Benzoatgruppe erreicht werden. Interessant ist hierbei, dass je nach Reihenfolge der Schützung der Hydroxygruppe die eine oder die andere Hydroxygruppe selektiv invertiert werden konnte.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{BzCl}$ , Pyridin,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h dann über Nacht bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . b)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  auf RT, dann 1 h bei RT. c)  $\text{H}_2\text{O}$ , über Nacht, RT. d)  $\text{TBDMSCl}$ , Imidazol, DMF, RT, 2 Tage. e)  $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot x\text{H}_2\text{O}$ , AcOH, THF, RT, 3 Tage.

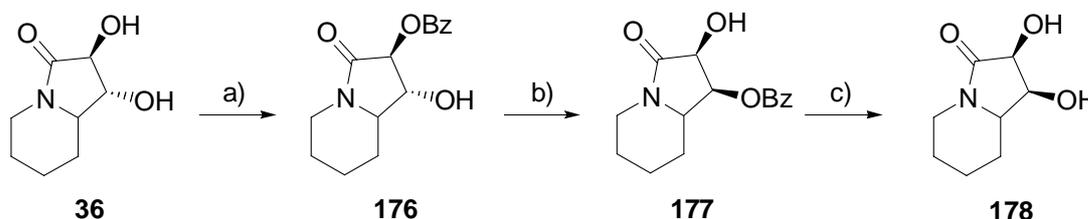
**Schema 52.** Regioselektive Inversion einer Hydroxygruppe nach *Kaluza et al.*<sup>[96]</sup>

Zunächst versuchte man diese Methode auf das Diol **35** zu übertragen (Schema 51, unten). Dazu musste das Diol **35** selektiv geschützt werden. Obwohl die Schützung bei sehr tiefen Temperaturen von  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  durchgeführt wurde, konnte nur das doppelt geschützte Diol **167** isoliert werden. Einfach geschütztes Diol **166** konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch für diese Methode zur Inversion einer Hydroxygruppe scheint das Diol **35** nicht geeignet zu sein. Deshalb wurde als nächstes versucht eine Hydroxygruppe am starren Bicyclus **36** zu invertieren.

## 2.7 Stereoselektive Darstellung von (-)-Swainsonin

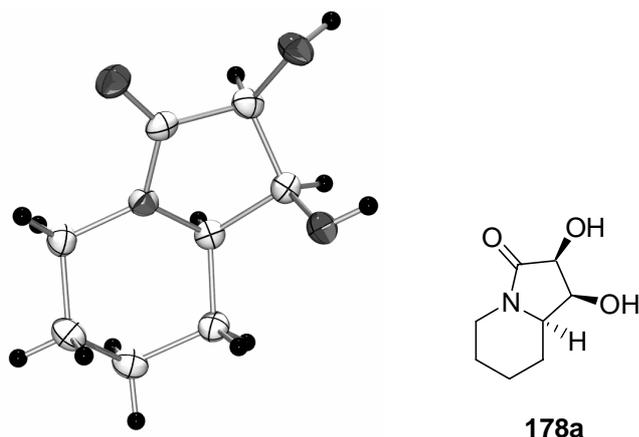
Die Methode von *Kaluza et al.* wurde erfolgreich auf den Bicyclus **36** übertragen, wodurch man das Diol **178** erhalten konnte (Schema 53). Durch die selektive Inversion der Hydroxygruppe am Bicyclus **36** erhielt man das geschützte Diol **177**, welches die richtige Stereochemie der beiden Hydroxygruppen für die Synthese von (-)-Swainsonin enthielt.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Benzoylchlorid, DMAP, Pyridin, -30 °C, 84 %. b) Tf<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 53 %. c) NaOMe, MeOH, 78 %.

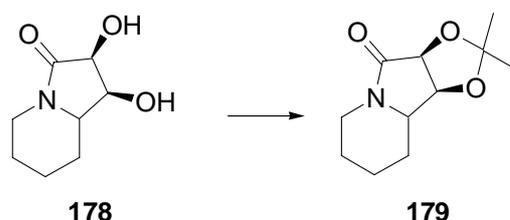
**Schema 53.** Regioselektive Inversion der Hydroxygruppe am Diol **36**.

Die zwei Diastereomere **177** konnten durch Chromatographie getrennt werden. Durch Entschützung mit Natriummethanolat wurden die beiden freien Diole **178** in einer Ausbeute von 88 % bzw. 72 % erhalten. Das Hauptdiastereomer **178a** konnte aus Methanol/Ethylacetat (1:3) umkristallisiert werden, wobei Einkristalle gewonnen wurden (Abbildung 18). Die Röntgenstruktur zeigte die gewünschte Stereochemie der beiden Hydroxygruppen.



**Abbildung 18.** Röntgenstruktur des Diols **178a**.

Als nächstes mussten die Hydroxygruppen für die Oxidation mit Rutheniumtetroxid geschützt werden (Schema 54). Damit das anschließend erzeugte Enamid bei der Hydroborierung möglichst selektiv umgesetzt wird, entschied man sich für die sterisch anspruchsvolle Acetonid-Schutzgruppe. Die Acetonid-Schutzgruppe ist hierfür sehr gut geeignet, da eine Seite durch die Methylgruppen komplett abgeschirmt werden kann. Die Schützung von **178** erfolgte fast quantitativ mit 2,2-Dimethoxypropan zum geschützten Diol **179**.

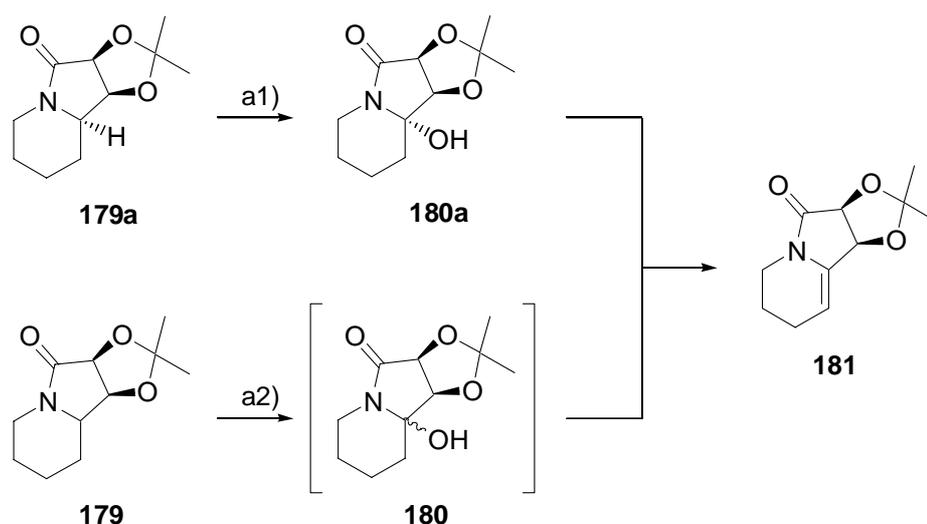


**Reagenzien und Bedingungen:** 2,2-Dimethoxypropan, *p*-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98 %.

**Schema 54.** Acetonid-Schützung des Diols **179**.

Durch die bereits beschriebene Methode zur regioselektiven Einführung einer Hydroxygruppe mit Rutheniumtetroxid unter Verwendung von Natriumhypochlorit und anschließender Eliminierung sollte nun das Enamid **181** aufgebaut werden (Schema 55). Bei der Oxidation der beiden Diastereomeren **179** mit Rutheniumtetroxid erhoffte man sich eine Umsetzung von beiden Diastereomeren zum Enamid **181**. Dieses würde es ermöglichen zwei Diastereomere selektiv zu

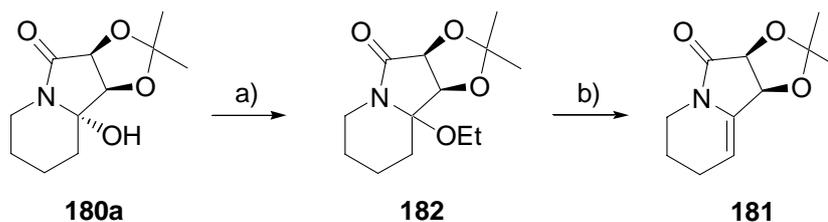
einem chiralen Enamid umzusetzen, welches dann zu (-)-Swainsonin umgesetzt werden könnte. Die Überführung der beiden Diastereomere **179** war möglich, wobei es sich zeigte, dass sich das Diastereomer **179a** wesentlich schneller zum Alkohol **180a** umsetzte als das Diastereomer **179b**. Bei der Oxidation von **179a** konnte nur der Alkohol **180a** isoliert werden, was bedeutet, dass die Reaktion hoch stereoselektiv verläuft. Der Alkohol **180** eliminierte bereits bei Anwesenheit von Spuren Säure, wodurch man das Enamid **181** erhielt.



**Reagenzien und Bedingungen:** a1) *i*) RuO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 12 %ige NaOCl, Ethylacetat, 0 °C → 10 °C; *ii*) HOAc, CHCl<sub>3</sub>, 79 % (2 Stufen). a2) *i*) RuO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 12 %ige NaOCl, Ethylacetat, 0 °C; *ii*) HOAc, CHCl<sub>3</sub>, 50 % (2 Stufen) **181** + 29 % **179b** reisoliert.

**Schema 55.** Selektive Oxidation mit Rutheniumtetroxid.

Die Eliminierung des Alkohols **180** konnte in Chloroform mit Essigsäure erfolgen. Bei der Eliminierung von **180a** in Chloroform wurde ein weiteres Nebenprodukt **182** in nicht unerheblichen Mengen isoliert, welches eine Ethoxygruppe trug (Schema 56).

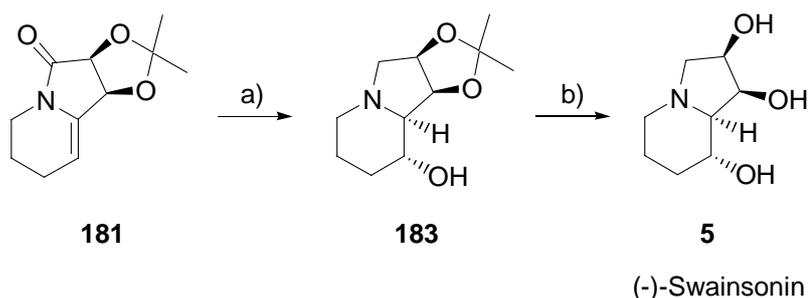


**Reagenzien und Bedingungen:** a) HOAc, CHCl<sub>3</sub>, RT, 59 %. b) HOAc, 100 %.

**Schema 56.** Isolierte Zwischenstufe **182** bei der Enamid-Synthese aus **180a**.

Der Alkohol **180a** wurde vermutlich durch die sauren Bedingungen und das zur Stabilisierung von Chloroform enthaltene Ethanol substituiert, wodurch das Derivat **182** entstand. Das Substitutionsprodukt **182** eliminierte ebenfalls bei Anwesenheit von Spuren Säure zum Enamid **181**, jedoch wesentlich langsamer.

Die weitere Umsetzung von **181** zum (-)-Swainsonin erfolgte durch eine literaturbekannte Methode von *Bermejo et al.*<sup>[87]</sup> Nach Hydroborierung von **181** und gleichzeitiger Reduktion der Carbonylgruppe wurde der (-)-Swainsonin-Vorläufer **183** erhalten (Schema 57). Nach Abspaltung der Acetonidschutzgruppe und Aufarbeitung über einen Ionenaustauscher wurde das gewünschte (-)-Swainsonin (**5**) erhalten.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) i) BH<sub>3</sub>·DMS, THF, 7 h, RT; ii) NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 2 h, Reflux, 83 %. b) i) HCl (6 N), THF, 16 h, RT; ii) Ionenaustauscher (Dowex 1 x 8), 93 %.

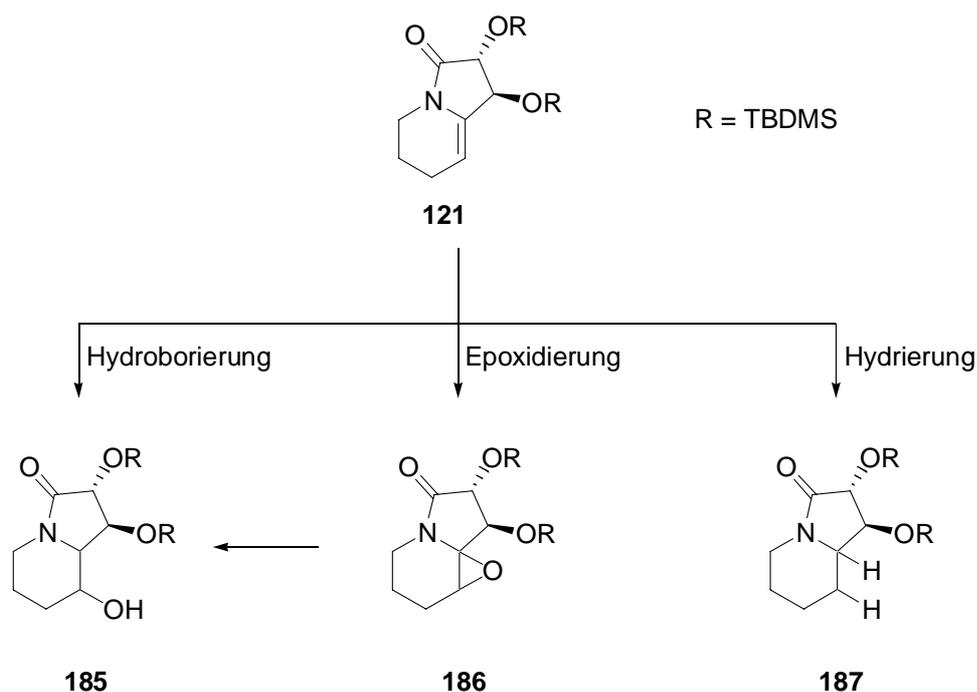
**Schema 57.** Hydroborierung, Reduktion von **181** und anschließende Entschützung zu (-)-Swainsonin (**5**).

Die analytischen Daten von (-)-Swainsonin stimmten mit denen von *Blechert et al.* überein.<sup>[30]</sup> Bei dieser Synthese konnte (-)-Swainsonin (**5**) ausgehend von 2-Pyridincarbaldehyd (**34**) mit einer Gesamtausbeute von 5 % über 11 Stufen gewonnen werden. Durch die stereochemisch variable Synthesestrategie sollte es möglich sein, sehr einfach weitere Epimere von (-)-Swainsonin darzustellen. Allein durch die verwendete *Asymmetrischen Sharpless Dihydroxylierung* kann bei Anwendung von AD-Mix  $\alpha$  das Enantiomer von (-)-Swainsonin dargestellt werden. Durch die Möglichkeit zur selektiven Drehung der Hydroxygruppen besteht der Zugang zu vielen weiteren Epimeren.

### 3. Weitere Untersuchungen am Enamid-System

#### 3.1 Vorüberlegungen

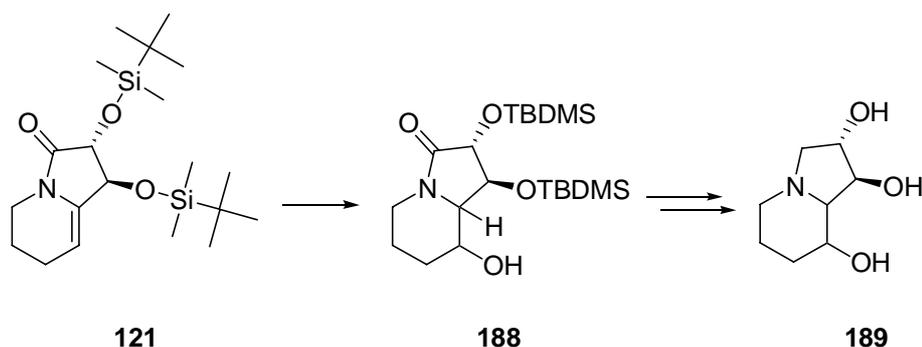
Das dargestellte Enamid **160** (Kapitel 2.5, Seite 59) könnte als vielseitiger Baustein dazu eingesetzt werden um weitere Epimere und Derivate von (-)-Swainsonin zu synthetisieren. Ebenfalls eignet sich die entwickelte Syntheseroute dazu, sehr einfach die Enantiomere darzustellen. Dies gelingt durch Anwendung von AD-Mix  $\alpha$  anstatt AD-Mix  $\beta$  (Schema 32, Seite 49). Somit war es möglich, zusätzlich das enantiomere Enamid **121** darzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, wie sich das geschützte Diol **121**, bei der Hydroborierung, Epoxidierung und Hydrierung verhält (Schema 58).



**Schema 58.** Weitere mögliche Umsetzungen von Enamid **121**.

### 3.2 Hydroborierung am Enamid-System

Das dargestellte Enamid **121** könnte durch Hydroborierung in ein Swainsonin-Analogon **189** überführt werden (Schema 59). Durch die sterisch anspruchsvollen TBDMS-Schutzgruppen erhoffte man sich eine Abschirmung von einer Seite gegenüber dem Angriff eines sterisch anspruchsvollen Borans. Deshalb wurde, durch Anwendung eines sperrigen Borans wie 9-BBN, versucht eine selektive Hydroborierung zu erreichen. Bei diesem Versuch konnte jedoch keine Umsetzung festgestellt werden. Auch mit dem weniger gehinderten Catecholboran erfolgte keine Hydroborierung. Lediglich mit  $\text{BH}_3$  konnte eine Hydroborierung erreicht werden, jedoch nur in sehr geringen Ausbeuten von 20 % und gleichzeitiger schlechter Stereoselektivität (Diastereomerenverhältnis 1:1.5).



**Reagenzien und Bedingungen:** *i)*  $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ , THF, 0 °C, dann 22 h bei RT; *ii)* NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 20 %.

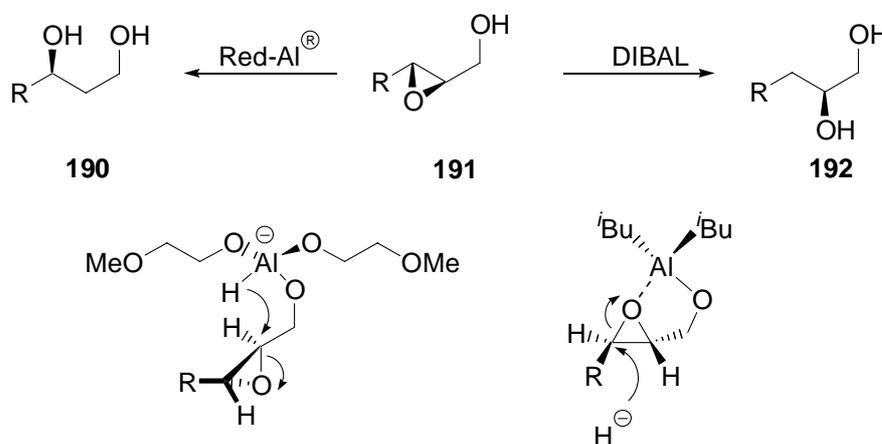
**Schema 59.** Hydroborierung von **121** und bevorzugte Anordnung der Silylschutzgruppen.

Die geringe Selektivität lässt sich durch die Anordnung der TBDMS-Schutzgruppen erklären. Die TBDMS-Schutzgruppe in Nachbarschaft zur Doppelbindung schirmt nicht eine Seite selektiv ab, sondern steht bevorzugt in den freien Raum hinein, wodurch sie zu weit von der Doppelbindung entfernt, ist um eine Auswirkung auf die Selektivität zu haben.

### 3.3 Epoxidierung am Enamid-System

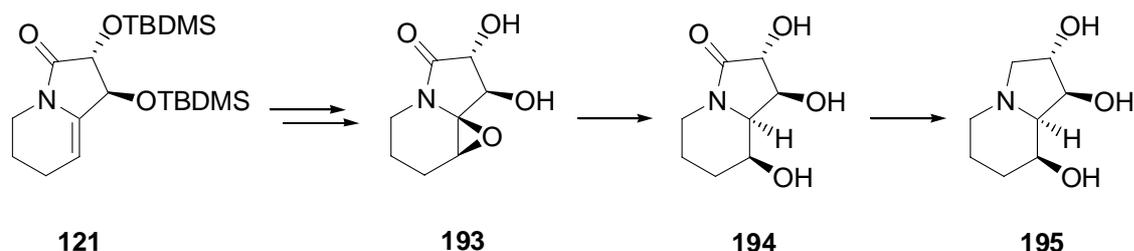
Eine weitere Möglichkeit zur Funktionalisierung von Enamiden bietet die Epoxidierung. Die Darstellung von Epoxiden erfolgt durch ein stöchiometrisches Oxidationsmittel, in den meisten Fällen *tert*-Butylhydroperoxid (*t*BuOOH) in Verbindung mit Vanadium-, Molybdän-, Titan- oder Cobaltverbindungen. Allylkohole können in guten Ausbeuten mit *tert*-Butylhydroperoxid und katalytischen Mengen VO(acac)<sub>2</sub> in die Epoxide überführt werden.<sup>[97]</sup> Die Epoxidierung von Allylkoholen kann auch mit Titan-tetraisopropoxid (Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>) erreicht werden. Bei Zugabe eines enantiomerenreinen Weinsäureesters (Diethyltartrat = DET) verläuft die Reaktion hoch enantioselektiv und wird als *Sharpless*-Epoxidierung bezeichnet. 2001 wurde der Chemie-Nobelpreis anteilig an *K. Barry Sharpless* für seine Entwicklung von chiralen Katalysatoren für Oxidationsreaktionen verliehen.

Die Epoxide **191** lassen sich anschließend regioselektiv zu einem 1,3-Diol oder 1,2-Diol reduzieren (Schema 60). Zu den 1,3-Diolen **190** gelangt man durch eine Reduktion mit Red-Al<sup>®</sup> [NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], zu den 1,2-Diolen **192** durch eine Reduktion mit DIBAL.



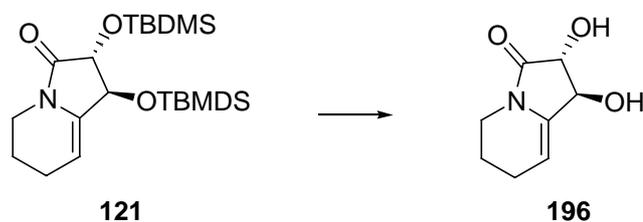
**Schema 60.** Regioselektive Reduktion von Epoxiden.

Durch die Epoxidierung des Enamids **121** erhoffte man sich eine vereinfachte Darstellung von Swainsonin-Derivaten wie **195** (Schema 61). Die Epoxidierung sollte nach Entschützung der Hydroxygruppen stereoselektiv verlaufen, wodurch man das Enamid-Oxid **193** erhalten sollte. Nach selektiver Öffnung des Epoxids mit Red-Al® könnte man zum Triol **194** kommen, welches man in das Swainsonin-Derivat **195** überführen könnte.



**Schema 61.** Überlegungen zur Darstellung von **195**.

Für die Epoxidierung am bicyclischen System **121** wurden zunächst die Schutzgruppen mit Tetrabutylammoniumfluorid abgespalten, wodurch man das Diol **196** in einer Ausbeute von 88 % erhielt (Schema 62).

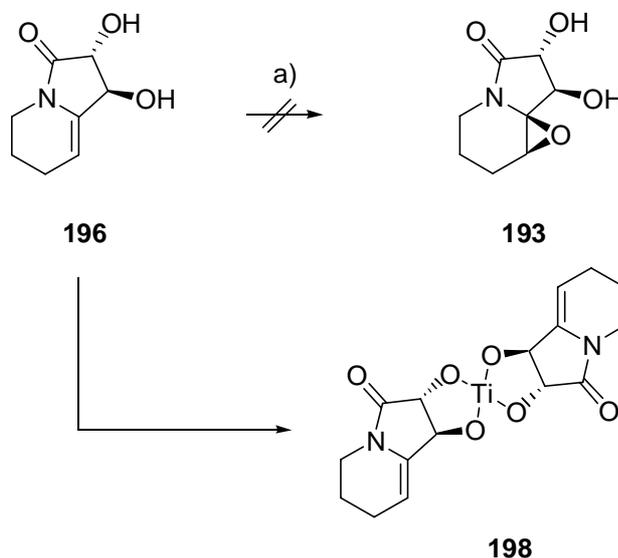


**Reagenzien und Bedingungen:** Tetrabutylammoniumfluorid, THF, 0 °C, 88 %.

**Schema 62.** Entschützung des Enamids **121** mit Tetrabutylammoniumfluorid.

Das freie Diol **196** wurde zunächst mit  $\text{VO}(\text{acac})_2$  und  ${}^t\text{BuOOH}$  umgesetzt, wobei ein bräunlicher Feststoff ausfiel, der nach Aufarbeitung wieder das Edukt lieferte (Schema 63). Bei der Umsetzung mit  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  bildete sich ebenfalls ein Feststoff, der in der Lösung ausfiel. Nach Aufarbeitung wurde auch hier das Edukt quantitativ zurückgewonnen.

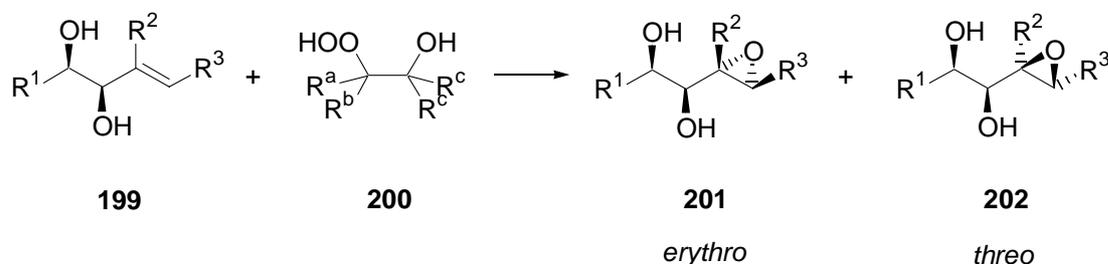
Es ist bekannt, dass allylische Alkohole mit zusätzlichen Hydroxylgruppen schlechte Substrate für die *Sharpless*-Epoxidierung sind. Das Titan-Ion ist hierbei nämlich in der Lage an die beiden Hydroxygruppen zu koordinieren. Lagert sich ein weiteres Substrat-Molekül an, so bildet sich ein stabiler Komplex **198**, der nicht mehr von  ${}^t\text{BuOOH}$  aufgebrochen werden kann, wodurch eine Epoxidierung verhindert wird.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) Methode A:  $\text{VO}(\text{acac})_2$ ,  ${}^t\text{BuOOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; Methode B:  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  ${}^t\text{BuOOH}$ , Aceton.

**Schema 63.** Epoxidierungsversuche mit  $\text{VO}(\text{acac})_2$  oder  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .

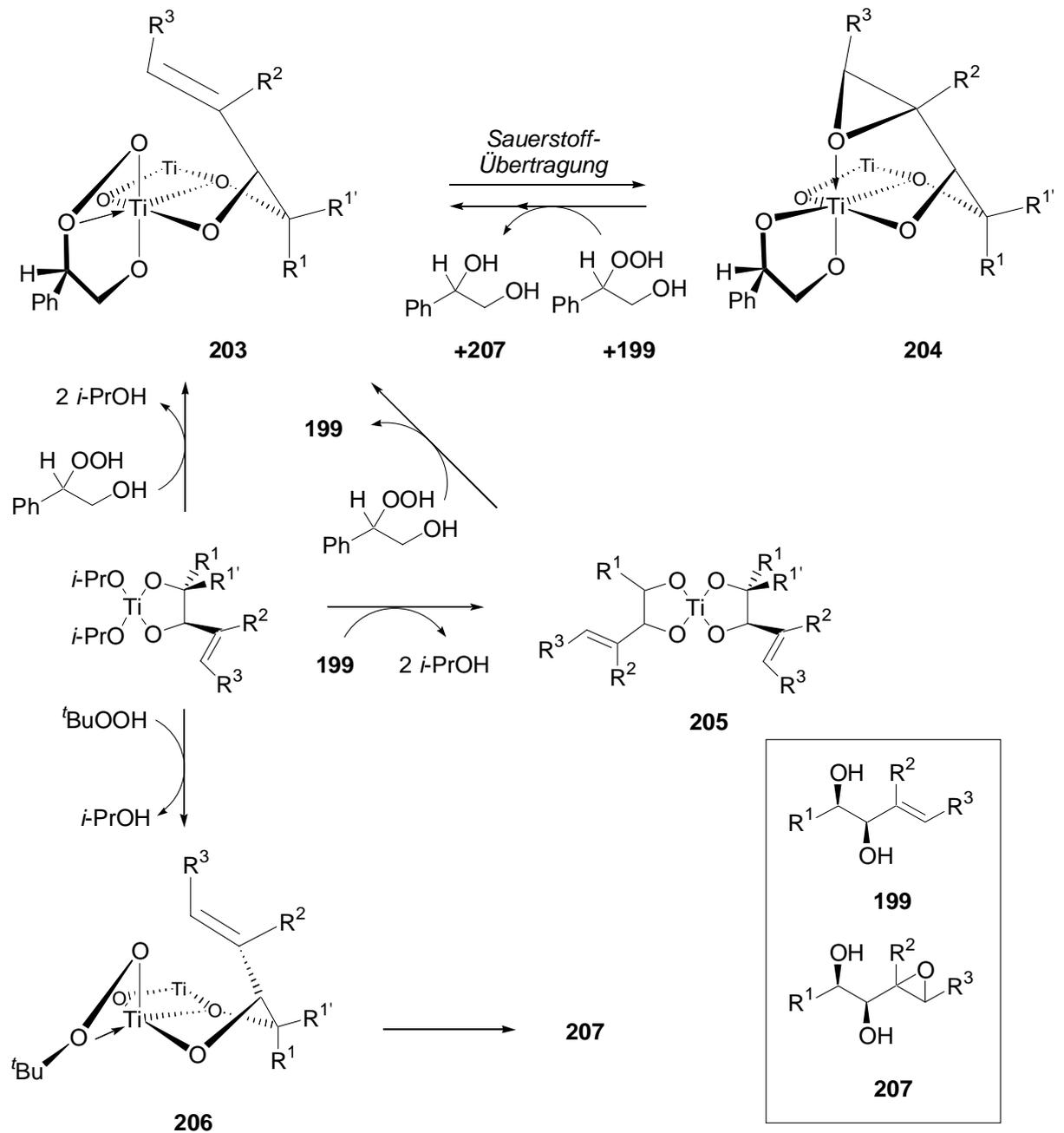
Diese doppelte Koordination von En-Diolen **199** an das Titan konnte von *Adam et al.* durch Anwendung von  $\beta$ -Hydroperoxy-Alkoholen **200** aufgebrochen werden, wodurch eine Epoxidierung gelang (Schema 64).<sup>[98]</sup> Hierbei konnte ein Diastereomerenverhältnis von **201:202** bis zu 95:5 erreicht werden.



**Reagenzien und Bedingungen:**  $\beta$ -Hydroperoxy-Alkohol **200**,  $Ti(O^iPr)_4$ ,  $CH_2Cl_2$ , 20 °C,  $N_2$ , 30 min.

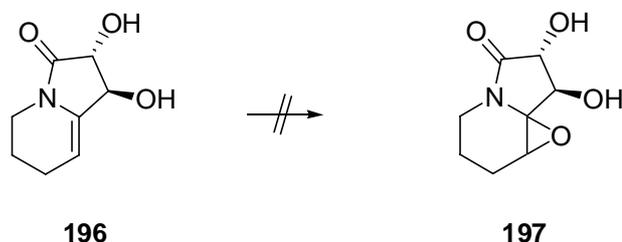
**Schema 64.** Epoxidierung von En-Diolen **199** nach *Adam et al.*<sup>[98]</sup>

Im Folgenden wird der Vorteil von  $\beta$ -Hydroperoxy-Alkoholen gegenüber  $^tBuOOH$  näher erläutert (Schema 65). Bei der Epoxidierung von Diolen mit  $^tBuOOH$  wird der Komplex **206** ausgehend vom inaktiven Komplex **205** nicht ausreichend gebildet, wodurch eine Epoxidierung verhindert wird (Schema 63).<sup>[98]</sup> Die  $\beta$ -Hydroperoxy-Alkohole sind in der Lage den stabilen Komplex **205** aufzubrechen und bilden einen aktiven Komplex **203**, wodurch die gewünschte Sauerstoffübertragung auf die Doppelbindung ermöglicht wird.



**Schema 65.** Mechanismus der Epoxidierung von En-Diolen nach *Adam et al.*<sup>[98]</sup>

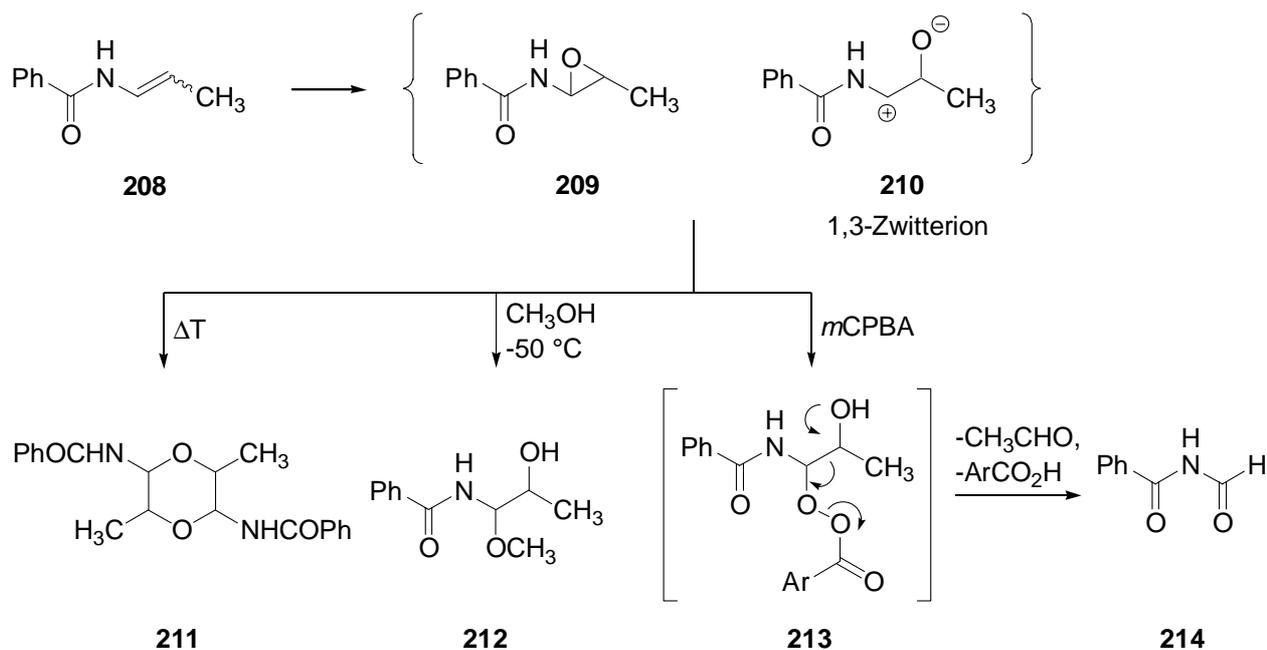
Bei der hier versuchten Umsetzung von **196** mit einem  $\beta$ -Hydroperoxyphenylethanol wurde ein Produktgemisch erhalten, das nicht näher analysiert werden konnte (Schema 66). Das erhaltene Produktgemisch könnte mit der relativen Instabilität von Enamid-Oxiden erklärt werden.



**Reagenzien und Bedingungen:**  $\beta$ -Hydroperoxyphenylethanol,<sup>[99]</sup>  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (0.04 eq),  $\text{CHCl}_3$ , Molsieb (4 Å), RT,  $\text{N}_2$ , 4 h.

**Schema 66.** Epoxidierungsversuch des Enamids **196**.

Die Instabilität von Enamid-Oxiden wird ebenfalls in der Literatur bestätigt, da man nur sehr wenige Beispiele für die Existenz solcher Enamid-Oxide findet. So wurden von *Adam et al.* Untersuchungen an dem Enamid-System **208** unternommen (Schema 67).<sup>[100]</sup>



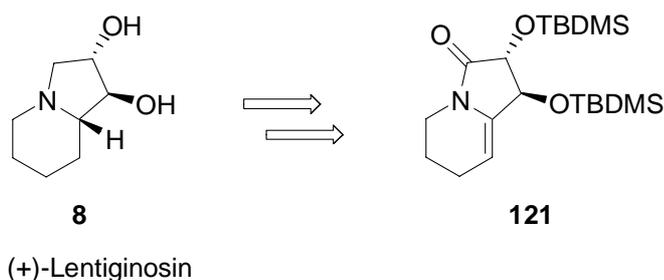
**Schema 67.** Nebenreaktionen von Enamid-Oxiden nach *Adam et al.*<sup>[100]</sup>

Hierbei konnte das  $\alpha$ -Amidoepoxids **209** nachgewiesen werden, welches sich bei Temperaturen über  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  in ein komplexes Gemisch von Oxidationsprodukten umsetzte. Das Epoxid **209** lagerte sich bei höheren Temperaturen zum Dimer **211** zusammen, wurde durch Lösungsmittel zu **212** geöffnet oder durch eine *Grob*-Fragmentierung zu **214** aufgebrochen.

Von *Foote et al.* konnten Epoxidierungen mit dem milden Dimethyldioxiran (DMD) an Indol-Derivaten erreicht werden, die bei Temperaturen über  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  ebenfalls Umlagerungen eingingen.<sup>[101]</sup>

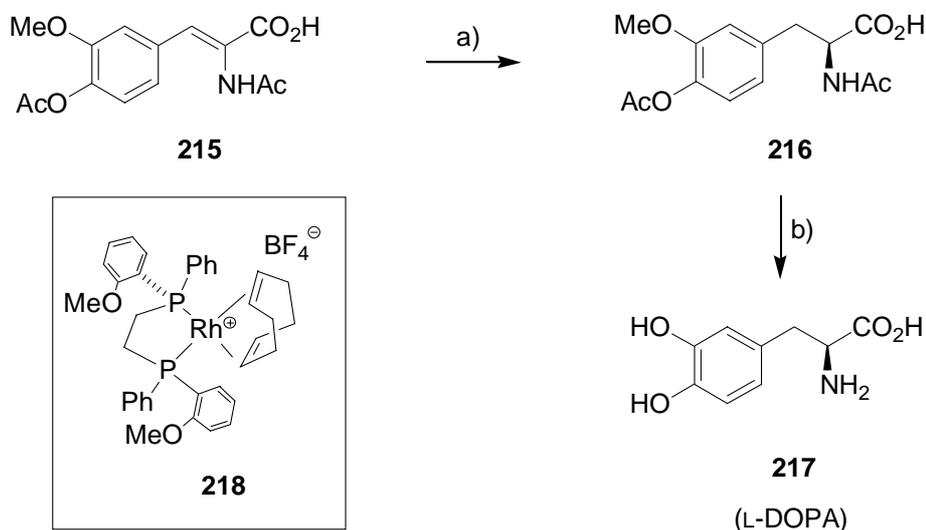
### 3.4 Formale Totalsynthese von (+)-Lentiginosin

Das Enamid **121** könnte ebenfalls dazu dienen einen weiteren pharmazeutisch wirksamen Naturstoff, das (+)-Lentiginosin (**8**), stereoselektiv darzustellen (Schema 68). Lentiginosin ist ein selektiver Inhibitor von Amylglucosidasen und zweimal wirksamer als Castanospermin. Castanospermin selbst ist ein reversibler Inhibitor von mehreren Glucosidasen und besitzt dadurch Potential bei der Behandlung von Krebs, viralen Infektionen und HIV-1.<sup>[28]</sup> Zur Darstellung von (+)-Lentiginosin (**8**) ausgehend von **121** müsste die Doppelbindung stereoselektiv hydriert werden.



**Schema 68.** Retrosynthese zur Darstellung von (+)-Lentiginosin (**8**) ausgehend vom Enamid **121**.

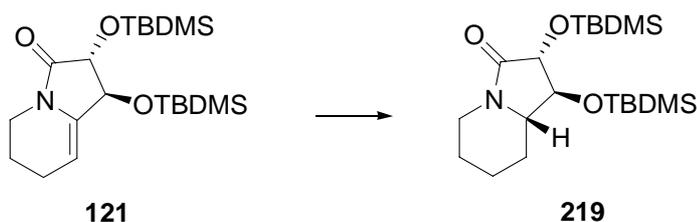
In der Literatur findet man eine Methode zur selektiven Hydrierung von Enamiden. 1968 entdeckte *William S. Knowles*, dass chirale Moleküle, die das Metall Rhodium enthalten, asymmetrische Hydrierungen katalysieren.<sup>[102]</sup> *Knowles* entwickelte die erste industrielle katalytische asymmetrische Synthese zur Darstellung der Aminosäure L-DOPA, die sich für die Behandlung der Parkinson-Krankheit als nützlich erwiesen hat. Bei der Synthese von L-DOPA wurde das Enamid **215** in Gegenwart von  $[\text{Rh}(\text{R,R}\text{-DiPAMP})\text{COD}]^+\text{BF}_4^-$  hydriert, wodurch man quantitativ die geschützte Aminosäure **216** in 95 % ee erhielt (Schema 69). Durch einfache säurekatalysierte Hydrolyse vervollständigte man die Synthese von L-DOPA (**217**).<sup>[103]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** a) **218**,  $\text{H}_2$ , MeOH, 3 bar, 50 °C, 100 %, 95 %ee. b)  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

**Schema 69.** *Monsanto*-Prozess: Stereoselektive Darstellung von L-DOPA (**217**).

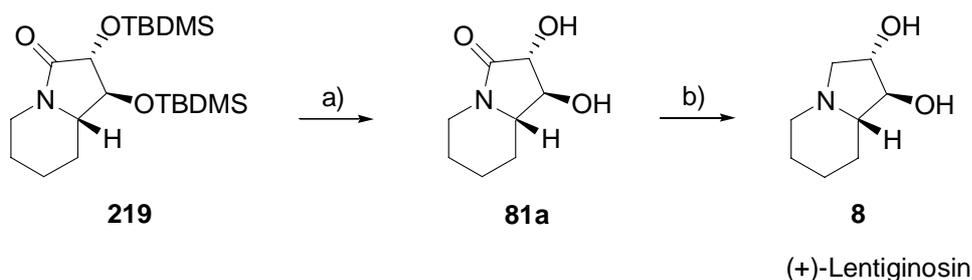
Wesentlich einfacher kann die Hydrierung von **121** mit heterogenen Katalysatoren erfolgen. Durch die benachbarte geschützte Hydroxygruppe zur Doppelbindung erhoffte man sich einen dirigierenden Effekt bei der Hydrierung des dargestellten Enamids **121**. Auf diese Weise konnte bei der Hydrierung des Bicyclus **121** mit Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck eine sehr hohe Selektivität erreicht werden, wobei nur das Produkt **219** in einer Ausbeute von 88 % erhalten wurde (Schema 70).



**Bedingungen und Reagenzien:** H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 3 h, RT, 1 bar, 88 %.

**Schema 70.** Stereoselektive Hydrierung von **121** mit Palladium auf Aktivkohle.

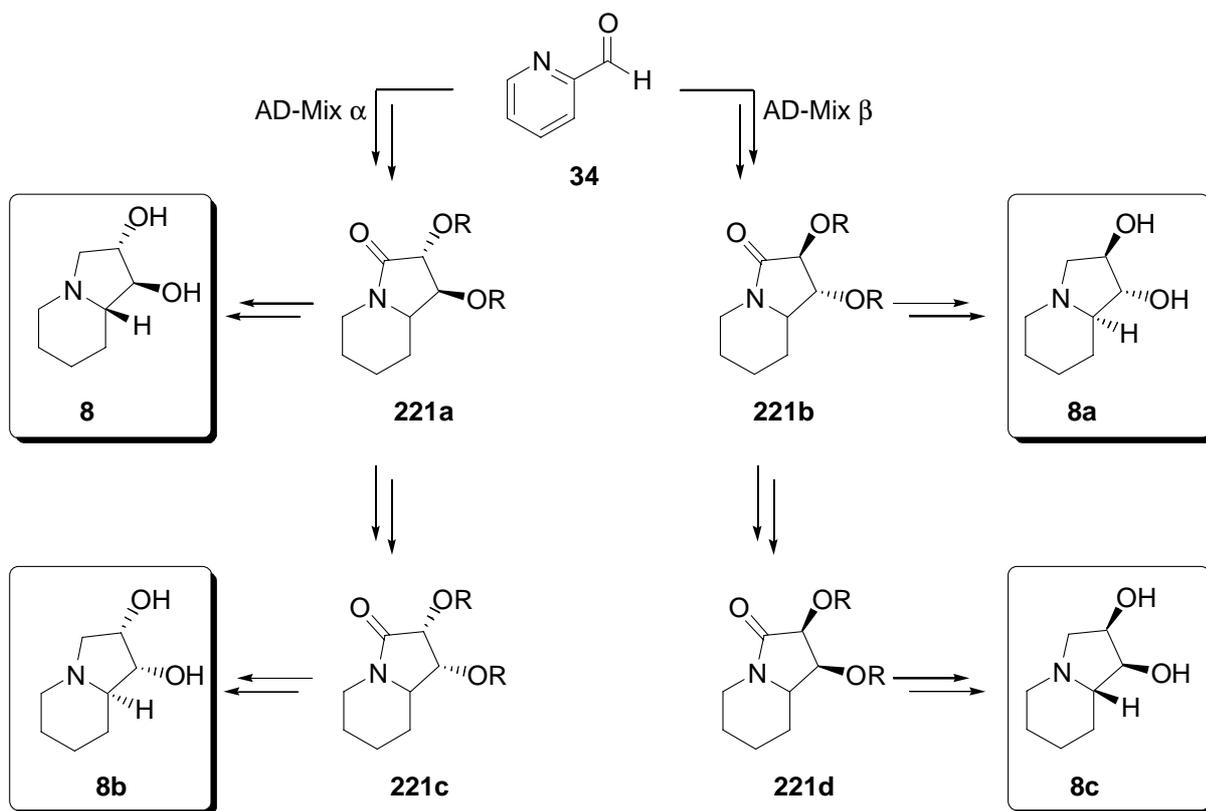
Die weitere Umsetzung von **219** zu (+)-Lentiginosin (**8**) wurde bereits von *Ha et al.* durchgeführt (Schema 71).<sup>[88]</sup> Sie erhielten nach Entschützung der TBDMS-Schutzgruppe und Reduktion der Carbonylgruppe das (+)-Lentiginosin (**8**).



**Reagenzien und Bedingungen:** a) HCl, MeOH, 86 %. b) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 83 %.

**Schema 71.** Weitere Umsetzung von **219** zu (+)-Lentiginosin (**8**) nach *Ha et al.*<sup>[88]</sup>

Durch die Hydrierung war es somit möglich, einen weiteren potentiellen Wirkstoff-Vorläufer stereoselektiv darzustellen. Bei Anwendung von AD-Mix  $\alpha$  oder AD-Mix  $\beta$  in Kombination mit der stereoselektiven Inversion von Hydroxygruppen könnten auf diese Weise viele weitere Derivate stereoselektiv dargestellt werden, wodurch diese Synthesestrategie noch erhebliches Potential aufweist (Schema 72).

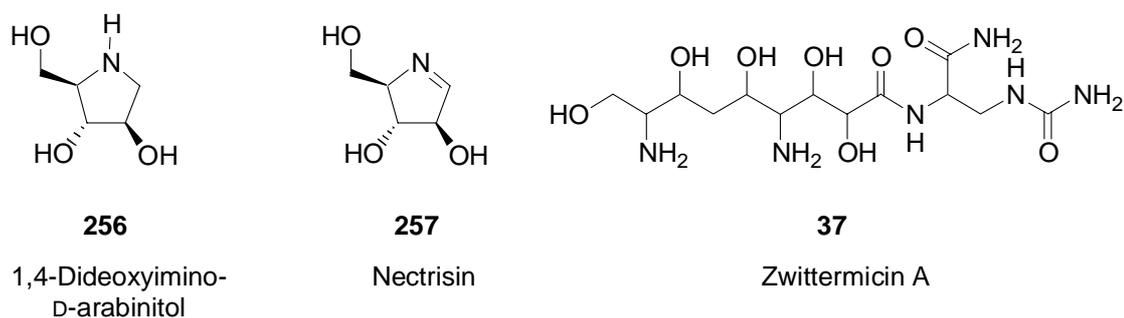


**Schema 72.** Ausblick zur stereoselektiven Darstellung von Lentiginosin-Derivaten.

## 4. Synthese eines Zwittermicin A-Vorläufers

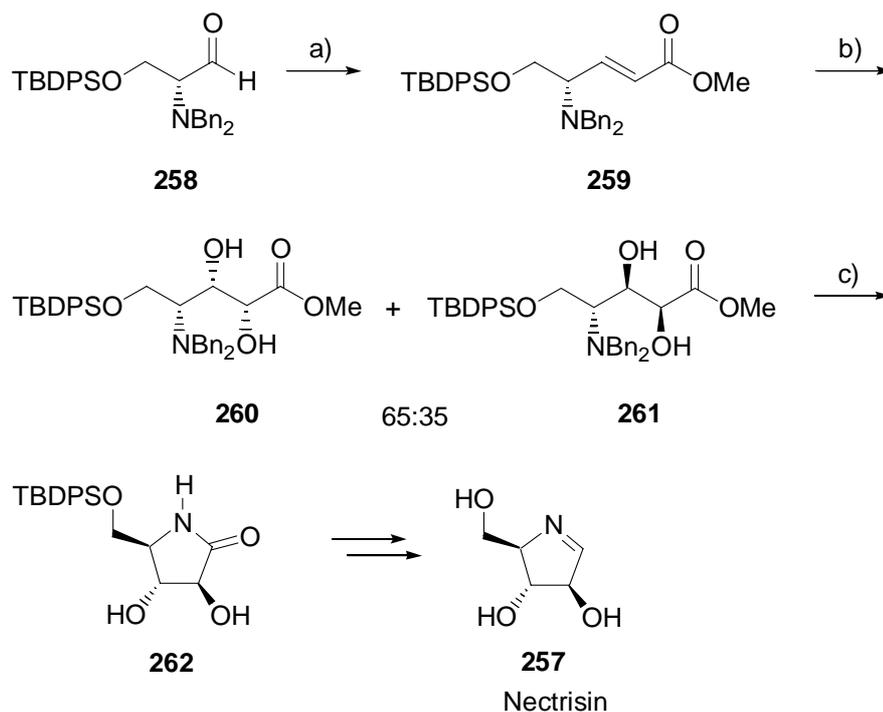
### 4.1 Vorüberlegungen

Zwittermicin A (**37**) besitzt großes Potential bei der Schädlingsbekämpfung (siehe Einleitung, Seite 15). Eine Totalsynthese dieser interessanten Verbindung ist bisher nicht bekannt. Da weder die absolute Stereochemie noch der genaue Wirkungsmechanismus bei der Verwendung von Zwittermicin A als Schädlingsbekämpfungsmittel bekannt ist, besteht großes Interesse, eine Synthese zur Darstellung von Zwittermicin A zu entwickeln. Eine Arbeitsgruppe, die sich ebenfalls mit der Synthese von Zwittermicin A beschäftigt, ist die Gruppe von *Hulme*. In der Arbeitsgruppe wurden bereits verschiedene Azazucker wie das 1,4-Dideoxyimino-D-arabinitol (**256**) oder das Nectrisin (**257**) synthetisiert (Abbildung 19).



**Abbildung 19.** Azazucker 1,4-Dideoxyimino-D-arabinitol (**256**) und Nectrisin (**257**). Antibiotikum und Herbizid Zwittermicin A (**37**).

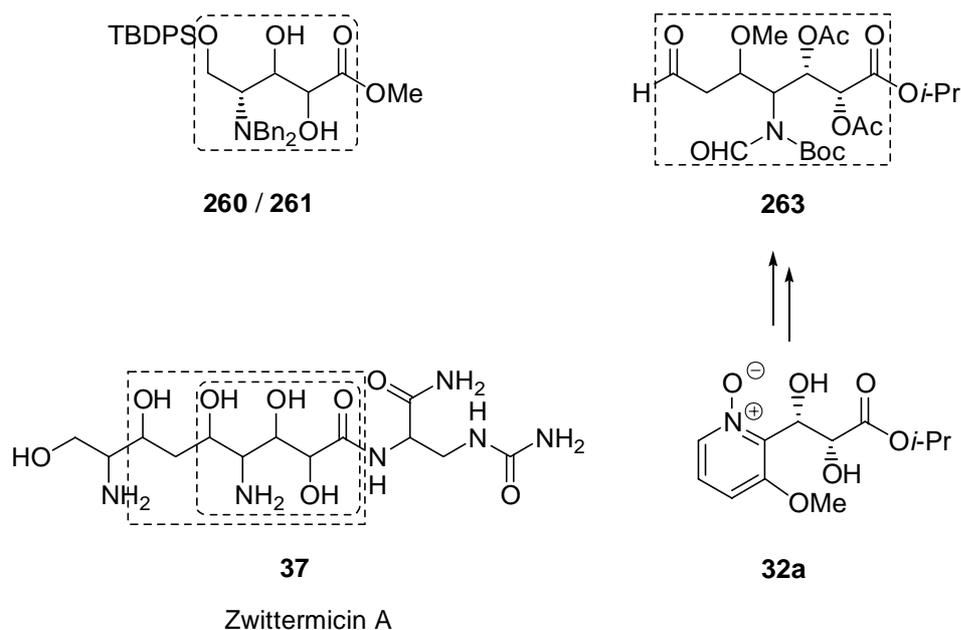
Zur Darstellung von Nectrisin (**257**) wurden von *Hulme et al.* die *syn*-Diole **260** bzw. **261** dargestellt, die zur Synthese von Zwittermicin A geeignet sein könnten (Schema 73).<sup>[106]</sup> Der Aldehyd **258** wurde ausgehend von D-Serin über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 88 % (> 98 %ee) erhalten. Anschließend überführte man den Aldehyd **258** unter *Horner-Wadsworth-Emmons*-Bedingungen mit Ba(OH)<sub>2</sub> als milder Base in den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **259**. Durch eine Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung konnten die Diole **260** und **261** mit einem Diastereomerenverhältnis von 65:35 erhalten werden. Weitere Umsetzungen mit dem Diol **261** lieferten schließlich den Azazucker Nectrisin (**257**).



**Reagenzien und Bedingungen:** a) *i*) (MeO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, Ba(OH)<sub>2</sub>, THF/H<sub>2</sub>O (40:1), RT, 1 h; *ii*) 258, THF, RT, 18 h, 95 %. b) OsO<sub>4</sub> (18 mol%), NMO, Aceton/H<sub>2</sub>O (8:1), RT, 5 h (59 %, 260:261=63:35). c) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 45 min (85 %).

**Schema 73.** Darstellung von Nectrisin (257) nach *Hulme et al.*<sup>[106]</sup>

Die Grundkörper der Diole 260 und 261 sind insofern interessant, da sie bereits einen wesentlichen Teil des Grundgerüsts von Zwittermicin A (37) aufweisen und somit potentielle Ausgangsstoffe für eine Totalsynthese darstellen (Abbildung 20). Für die Darstellung von Zwittermicin A könnte auch ein Vorläufer wie das Diol 32a dienen, welches bei der Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin ein wichtiges Zwischenprodukt war. Das Diol 32a kann durch weitere Transformationen relativ einfach in den Aldehyd 263 überführt werden, was bereits von *Steinbeißer* gezeigt wurde.<sup>[36]</sup> Der Aldehyd beinhaltet im Gegensatz zur den Diolen 260/261 einen wesentlich längeren Kettenabschnitt von Zwittermicin A, wodurch es sich noch besser für eine Totalsynthese eignen sollte (Abbildung 20).

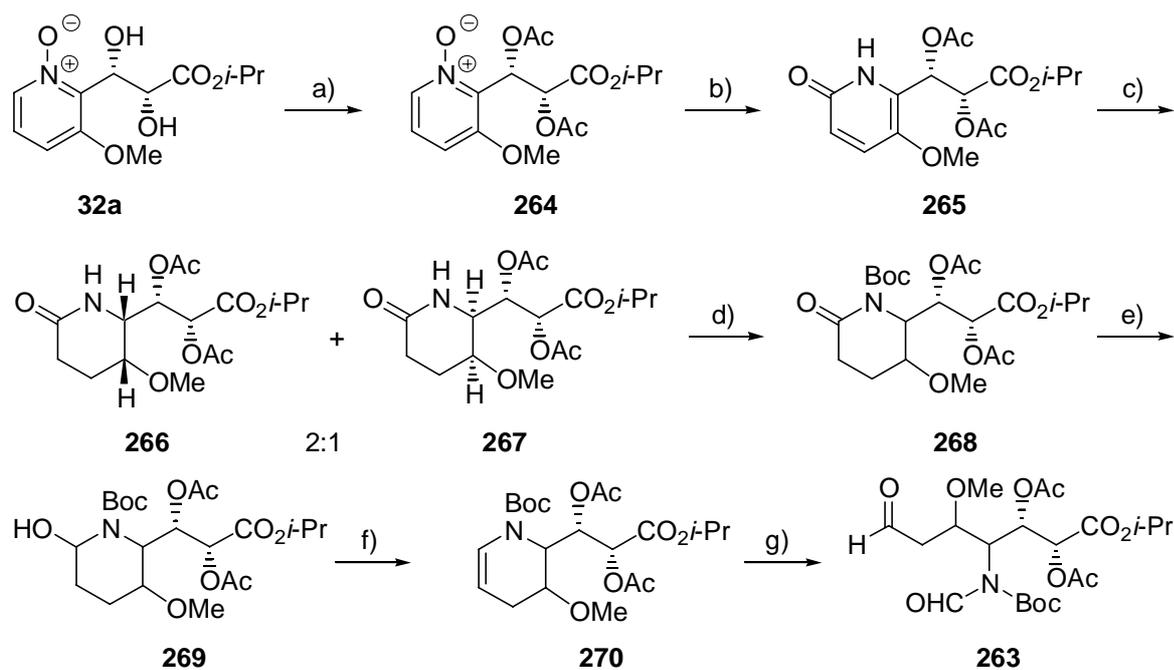


**Abbildung 20.** Geeignete Vorstufen für die Darstellung von Zwittermicin A (**37**).

Die Darstellung des Diols **32a** wurde bereits bei der Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin beschrieben (Kapitel 1, Seite 23). Im Folgenden wird die Umsetzung des Diols **32a** zum Aldehyd **263** kurz zusammengefasst.

## 4.2 Vorstufen eines Zwittermicin A-Vorläufers

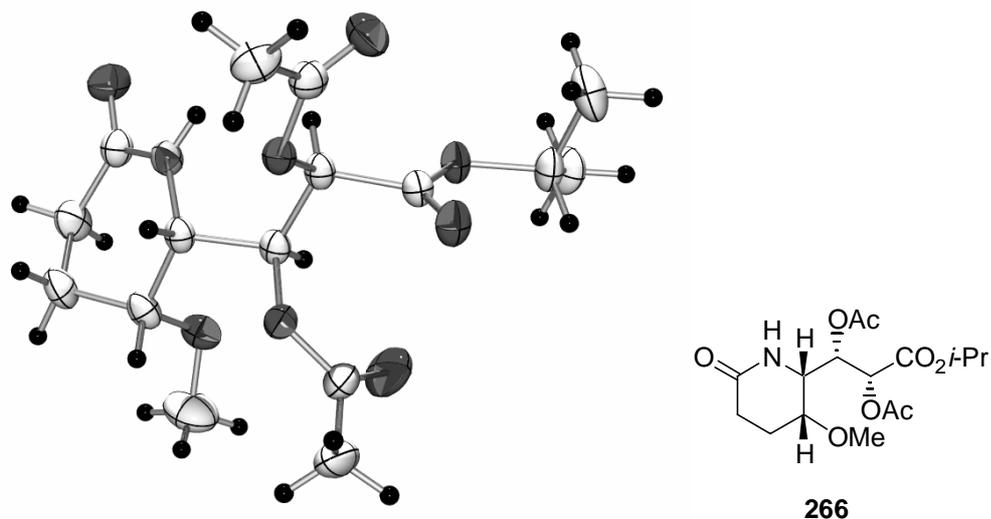
Nach Acetyl-Schützung der beiden Hydroxygruppen vom Diol **32a** erfolgte unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid eine Umlagerung des substituierten Pyridin-*N*-Oxids **264** zum 6-Oxo-1,6-dihydropyridin **265**. Anschließende Hydrierung von **265** mit Rhodium auf Aktivkohle in einem Gemisch aus Methanol/Eisessig bei einem Druck von 60 bar und Raumtemperatur ergab die beiden Diastereomere **266** und **267** in einem Verhältnis von 2:1. Eine wesentliche Verbesserung und Verkürzung der Reaktionszeit konnte bei der Boc-Schützung von **266** erreicht werden, indem man die Reaktion in THF anstatt  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durchführte. Hierdurch konnte die Reaktionszeit von vier auf einen Tag reduziert und die Ausbeute von 66 % auf 92 % gesteigert werden. Nach Reduktion der Carbonylgruppe von **268** zum Alkohol **269** und Eliminierung erhielt man das Zwischenprodukt **270**. Dieses konnte durch Ozonolyse in den Aldehyd **263** überführt werden.



**Reagenzien und Bedingungen:** a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP, Pyridin, 3 h, RT, 90 %. b) TFAA, DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h, 70 %. c) Rh/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, HOAc, 60 bar, RT, 46 h, 93 %. d)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , THF, DMAP, 1 d, RT 92 %. e)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 93 %. f) TFAA, THF, 1 d, RT, 93 %. g) i)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{O}_3$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ; ii) DMS, 99 %.

**Schema 74.** Synthese eines Zwittermicin A-Vorläufers **263**.

Die beiden Diastereomere **266** und **267** konnten bisher nicht getrennt werden, wodurch eine Aufklärung der absoluten Stereochemie des Hauptdiastereomers nicht möglich war (Schema 74). Für die Totalsynthese von Zwittermicin A ist es jedoch erforderlich eine eindeutige Stereochemie angeben zu können. Deshalb war es von Bedeutung eine Trennung der beiden Diastereomere zu erreichen. Durch Chromatographie war keine Trennung möglich. Auch Versuche die beiden Diastereomere durch Umkristallisation zu trennen, erwiesen sich als schwierig. Hierbei ergab sich das Problem, dass sich bevorzugt ein 1:1-Mischkristalle bildeten, wodurch keine direkte Trennung möglich war. Am besten kristallisierten die Diastereomere aus einem Gemisch von *n*-Hexan/Ether. Nach der Umkristallisation, konnte aus der Mutterlauge angereichertes Diol **266** gewonnen werden, welches nochmals aus *n*-Hexan/Ether umkristallisiert wurde. Hierdurch konnten Einkristalle gewonnen werden, die eine eindeutige Zuordnung der Stereochemie des Hauptdiastereomers **267** ermöglichten (Abbildung 21).

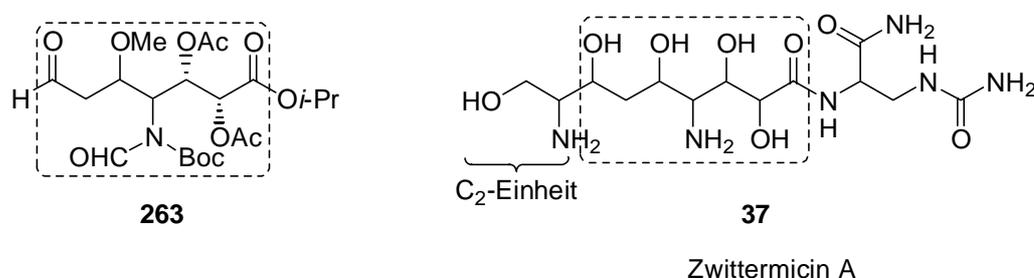


**Abbildung 21.** Röntgenstruktur vom Hauptdiastereomer **266**.

Eine komplette Trennung der beiden Diastereomere **266** und **267** konnte nicht erreicht werden. Auch durch Animpfung mit mehreren Impfkristallen von **266** war eine Trennung nicht möglich. Somit konnte nur aus der Mutterlauge 14 % reines Hauptdiastereomer **266** gewonnen werden. Mit dem so gewonnenen reinen Diastereomer **266** wurde die Synthese (Schema 74, Schritte d-g) zum Aldehyd **263** ebenfalls durchgeführt, wobei ähnliche Ausbeuten erhalten wurden.

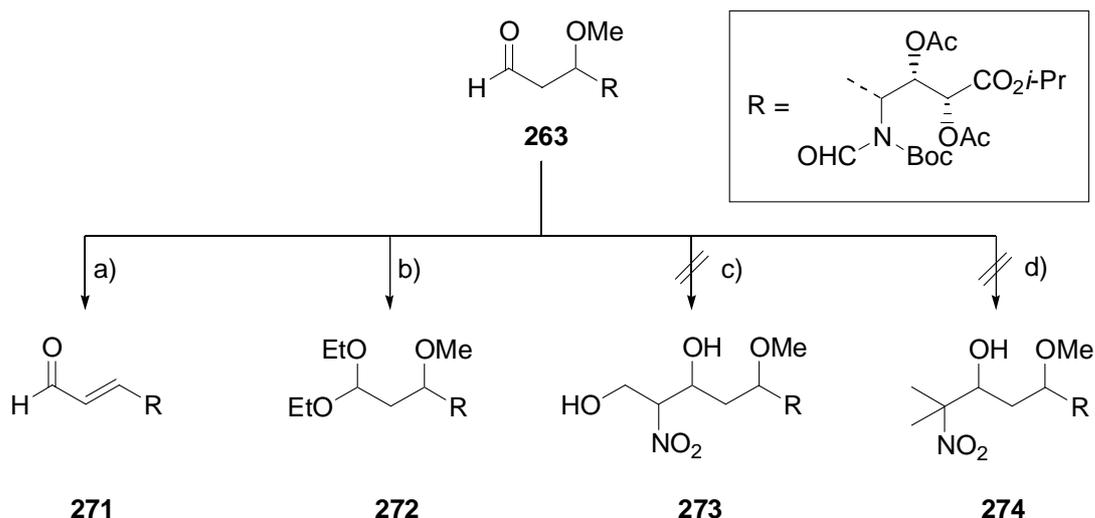
### 4.3 Durchgeführte Nitroaldol-Reaktionen

Der dargestellte Aldehyd **263** enthält den zentralen Teil der Struktur von Zwittermicin A (Abbildung 22). Im Wesentlichen unterscheidet sich der Aldehyd **263** um einen funktionalisierten C<sub>2</sub>-Baustein sowie der Amidgruppierung. Die Kettenverlängerung des Aldehyds kann durch eine C-C-Verknüpfung gelingen. Als C-C-Verknüpfungsreaktion wurde die im Jahre 1895 von *L. Henry* entdeckte Nitroaldol-Reaktion (*Henry-Reaktion*) in Betracht gezogen.<sup>[107]</sup> Sie ist eine der wichtigsten Reaktionen zur C-C-Kupplung und ermöglicht einen effektiven Zugang zu wertvollen funktionalisierten Strukturmotiven wie 1,2-Aminoalkoholen und  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren.



**Abbildung 22.** Gegenüberstellung des Zwittermicin A-Vorläufers **263** mit Zwittermicin A (**37**).

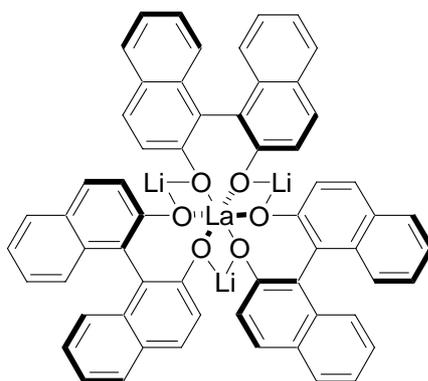
Zur Umsetzung des Aldehyds **263** mit 2-Nitroethanol wurden von *Steinbeißer* bereits zahlreiche Versuche unternommen, die nicht zum gewünschten Erfolg führten (Schema 75).<sup>[36]</sup> So wurde eine Nitroaldol-Reaktion mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Tetrabutylammoniumfluorid als Aktivierungsreagenz durchgeführt. Hierbei konnte nur das Eliminierungsprodukt **271** isoliert werden. Unter Fluorid-Katalyse wurde das Vollacetal **272** gewonnen. Durch eine von *Matsumoto et al.* beschriebene Hochdruck-Variante konnte ebenfalls nicht das gewünschte Nitroaldol-Produkt **273** gewonnen werden. Hier wurde zum Großteil das Edukt reisoliert. Mit dem von *Shibasaki et al.* entwickelten bifunktionellen Lanthan-Lithium-BINOL-Komplex konnte weder mit 2-Nitroethanol noch mit 2-Nitropropan eine Umsetzung zu **273** bzw. **274** erreicht werden.



**Reagenzien und Bedingungen:** a) 2-Nitroethanol, TBDMSCl, TBAF·3 H<sub>2</sub>O, THF, 0 °C → RT, 4 d, 87 %. b) 2-Nitroethanol, THF, -78 °C → 0 °C, TBAF·3 H<sub>2</sub>O, 10 %. c) Methode A: 2-Nitroethanol, CH<sub>3</sub>CN, 44 h, 230 bar; Methode B: 2-Nitroethanol, (S)-LLB, THF, -40 °C, 4 d. d) 2-Nitropropan, (S)-LLB, -40 °C, 4 d.

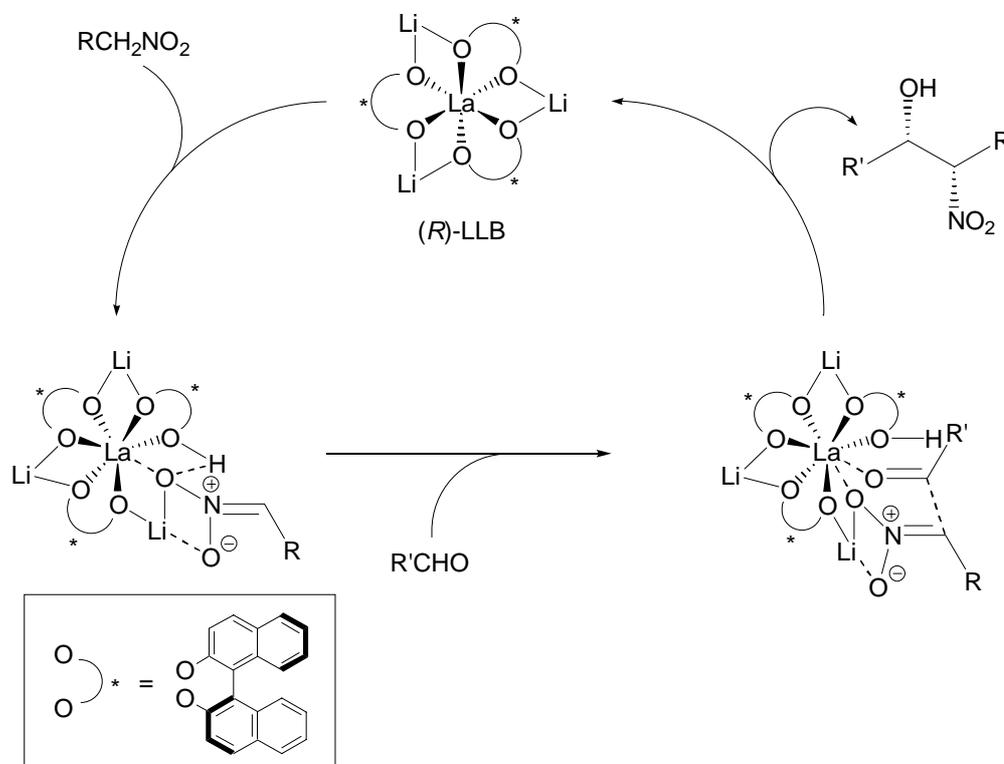
### Schema 75. Versuchte Nitroaldol-Reaktionen von Steinbeißer.<sup>[36]</sup>

Der Anwendungsbereich der Nitroaldol-Reaktion ist auch heute noch sehr begrenzt. Außerdem wurden die Reaktionen mit Nitroalkanen, ausgenommen Nitromethan, unzureichend untersucht. Die am hochfunktionalisierten Aldehyd **263** schwierige Umsetzung mit 2-Nitroethanol sollte deshalb nochmals genauer untersucht werden. Da bei Nitroaldol-Reaktionen ebenfalls verschiedene Diastereomere entstehen können, sollte zusätzlich eine möglichst stereoselektive Variante verwendet werden. Die Schwierigkeiten bei der Nitroaldol-Reaktion liegen zum einen daran, dass eine ganze Reihe von Gleichgewichtsreaktionen beteiligt sind, zum anderen können eine Reihe von basen-katalysierten Nebenreaktionen auftreten. Außerdem stellt die Retro-Nitroaldol-Reaktion ein zusätzliches Problem dar. Die ersten stereoselektiven Varianten wurden von Seebach *et al.* durchgeführt.<sup>[108]</sup> Durch Anwendung von Silylnitronat gelangte er zu angereicherten *erythro*-Nitroalkoholen. Bei Anwendung von Dilithionitronaten zu den *threo*-Nitroalkoholen. Ein wesentlicher Fortschritt bei der enantioselektiven Nitroaldol-Reaktion gelang Shibasaki *et al.* durch die Anwendung von Lanthan-Lithium-Binol-Komplexen (LLB) (Abbildung 23). Dadurch war es erstmals möglich hohe Enantio- bzw. Diastereoselektivitäten zu erreichen.



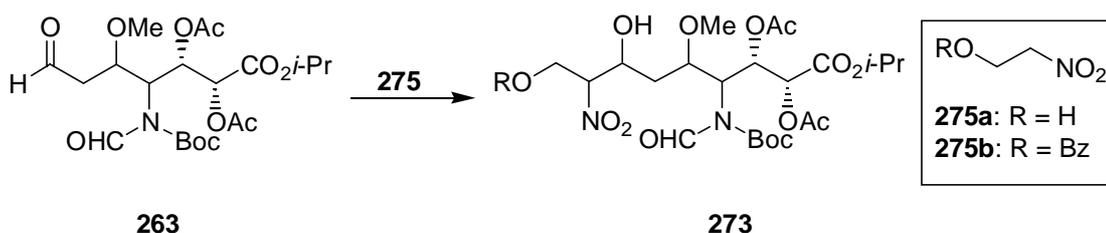
**Abbildung 23.** Lanthan-Lithium-Binol-Komplex (LLB).

Bei dieser effizienten Umsetzung wird auf das allgemeine Prinzip der Zweizentrenkatalyse zurückgegriffen (Schema 76). Hierbei besitzt der chirale Metallkomplex zwei Bindungsstellen unterschiedlichen Typs (einer sauren und einer basischen Stelle), die sich in enger Nachbarschaft befinden und unabhängig voneinander die Nitroverbindung und das Aldehyds substrat gleichzeitig aktivieren können. Als Hauptstereoisomere entstehen hierbei die *syn*-Addukte.



**Schema 76.** Mechanismus der LLB-katalysierten Nitroaldol-Reaktion.

Zur Umsetzung des Aldehyds **263** mit 2-Nitroethanol stellt die Methode von *Shibasaki et al.* eine vielversprechende Methode dar, da sie den Aldehyd und die Nitroverbindung gleichzeitig aktivieren und die Retro-Nitroaldol-Reaktion verhindert wird. Anstatt des normalerweise von *Shibasaki et al.* verwendeten Lanthan-Lithium-Binol-Komplexes wurde ein Praseodym-Lithium-Binol-Komplex (PLB) verwendet. Dadurch konnte eine Umsetzung des Aldehyds **263** zum Nitroaldol-Produkt **273** erreicht werden (Schema 77). Die Reaktionsmischung wurde vier Tage bei -40 °C gerührt, wobei sich jedoch nur geringe Mengen umsetzten (Schema 77, Tabelle 2). Zum Großteil wurde das Edukt reisoliert. Wegen des Überschusses an 2-Nitroethanol wurde die Aufreinigung des Produkts **273** zusätzlich erschwert. Die Anwendung von (*R*)-PLB oder (*S*)-PLB ergab keinen Einfluss auf die Ausbeuten. Bei Verwendung des geschützten 2-Nitroethanols **275b** erfolgte hingegen keinerlei Umsetzung. Hier wurde der Aldehyd **263** quantitativ reisoliert.



**Reagenzien und Bedingungen:** i) Pr(O<sup>*i*</sup>Pr), (*R*)-BINOL oder (*S*)-BINOL, *n*-BuLi, THF, 0 °C → RT; ii) -40 °C, **275**; iii) **263**, -40 °C, 4-5 d; iv) 1N HCl. Ergebnisse: siehe Tabelle 2.

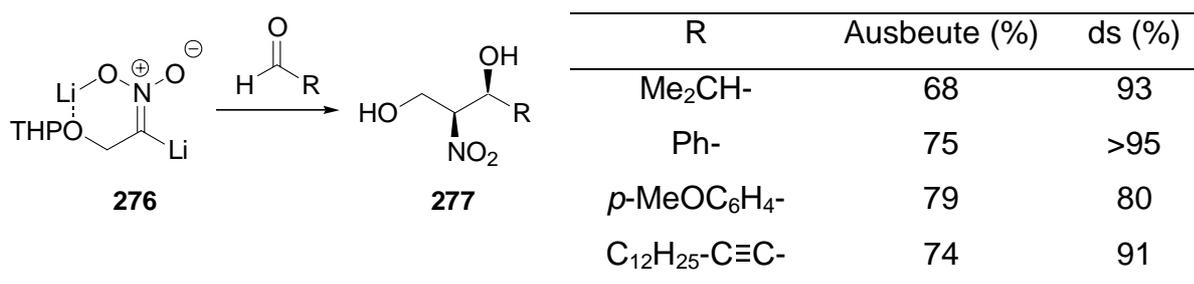
**Schema 77.** Nitroaldol-Reaktionen am Aldehyd **263**.

Nr.	Nitroverb.	Ligand	Zeit	Temperatur	Ausbeute
1	<b>275a</b>	S-BINOL <sup>[a]</sup>	4 d	-40 °C	15 %
2	<b>275a</b>	R-BINOL <sup>[a]</sup>	4 d	-40 °C	15 % <sup>[b]</sup>
3	<b>275a</b>	R-BINOL <sup>[a]</sup>	5 d	RT	11 % <sup>[b]</sup>
4	<b>275a</b>	R-BINOL	5 d	RT	9 % <sup>[b]</sup>
5	<b>275b</b>	R-BINOL	4 d	RT	/ <sup>[c]</sup>

[a] Bei der Darstellung des Ligandenkomplexes: Zugabe von 1 eq H<sub>2</sub>O. [b] Produkt teilweise verunreinigt mit 2-Nitroethanol. [c] kein Produkt nachweisbar.

**Tabelle 2.** Ergebnisse der Nitroaldol-Reaktionen am Aldehyd **263** (Schema 77).

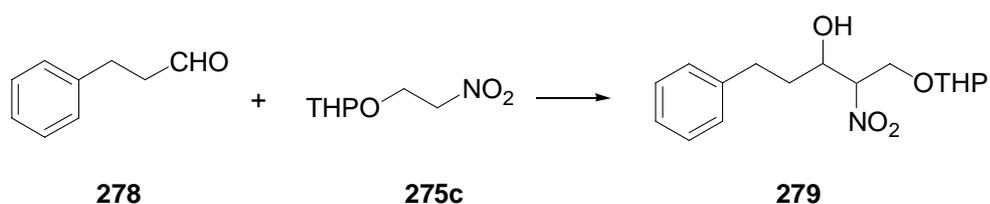
Da die Methode von *Shibasaki et al.* nicht die gewünschten Ausbeuten und Selektivitäten ergab, wurden noch weitere aus der Literatur bekannte Bedingungen für Nitroaldol-Reaktionen untersucht. Zur stereoselektiven Addition von 2-Nitroethanol an Aldehyde kann eine Methode von *Seebach et al.* verwendet werden (Schema 78).<sup>[109]</sup> Hierzu verwendeten sie das Lithiumlithionitronat **276**, welches ausgehend vom THP-geschütztem 2-Nitroethanol durch Umsetzung von zwei Äquivalenten *n*-BuLi in THF und HMPT oder DMPU bei -90 °C dargestellt werden kann. Dieses Nitronat **276** wurde mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt, wobei hohe *syn*-Diastereoselektivitäten erreicht wurden.<sup>[110]</sup>



**Reagenzien und Bedingungen:** *i)* *n*-BuLi, THF-HMPA; *ii)* RCHO, H<sup>+</sup>.

**Schema 78.** Literaturbekannte Nitroaldol-Reaktionen mit dem Nitronat **276**.<sup>[110]</sup>

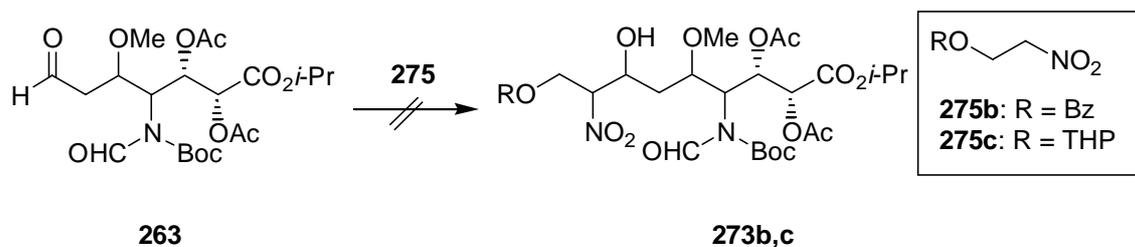
Eine weitere relativ einfache Methode zur Umsetzung von THP-geschütztem 2-Nitroethanol unter Verwendung eines Phasentransferkatalysators, wurde von *Ballini et al.* beschrieben (Schema 79).<sup>[111]</sup> Mit dieser Methode war die Umsetzung mit 3-Phenylpropionaldehyd (**278**) das Nitroaldol-Produkt **279** mit guten Ausbeuten beschrieben, was von mir in einer Testreaktion verifiziert werden konnte. Testreaktionen am 3-Phenylpropionaldehyd (**278**) mit dem Nitronat **276** ergaben dagegen nur eine geringe Umsetzung von 12 % (Schema 79).



**Reagenzien und Bedingungen:** Methode A: NaOH (0.025 M), CTACl, 3 h, RT, 85 %.<sup>[111]</sup> Methode B: *n*-BuLi, THF-HMPA, 12 %.

**Schema 79.** Umsetzung von 2-Phenylpropionaldehyd (**278**) mit THP-geschütztem 2-Nitroethanol.

Eine Umsetzung des Aldehyds **263** mit Nitroverbindungen könnte auch unter Standard-Nitroaldol-Bedingungen mit einer geeigneten Base gelingen. Die klassische Methode mit Triethylamin zeigte sich bei der Umsetzung des Aldehyds **263** mit benzoylgeschütztem 2-Nitroethanol **275b** jedoch wenig erfolgreich (Schema 80). Hier konnte lediglich der Aldehyd quantitativ zurückgewonnen werden. Auch die Umsetzung von **263** mit dem Phasentransferkatalysator (CTACl) führte nicht zum gewünschten Erfolg, wobei ebenfalls der Aldehyd quantitativ reisoliert wurde.



**Reagenzien und Bedingungen:** Methode A: **275b**,  $\text{NEt}_3$ , 2 d, THF; Methode B: **275c**, NaOH (0.025 M), CTACl, 1 d.

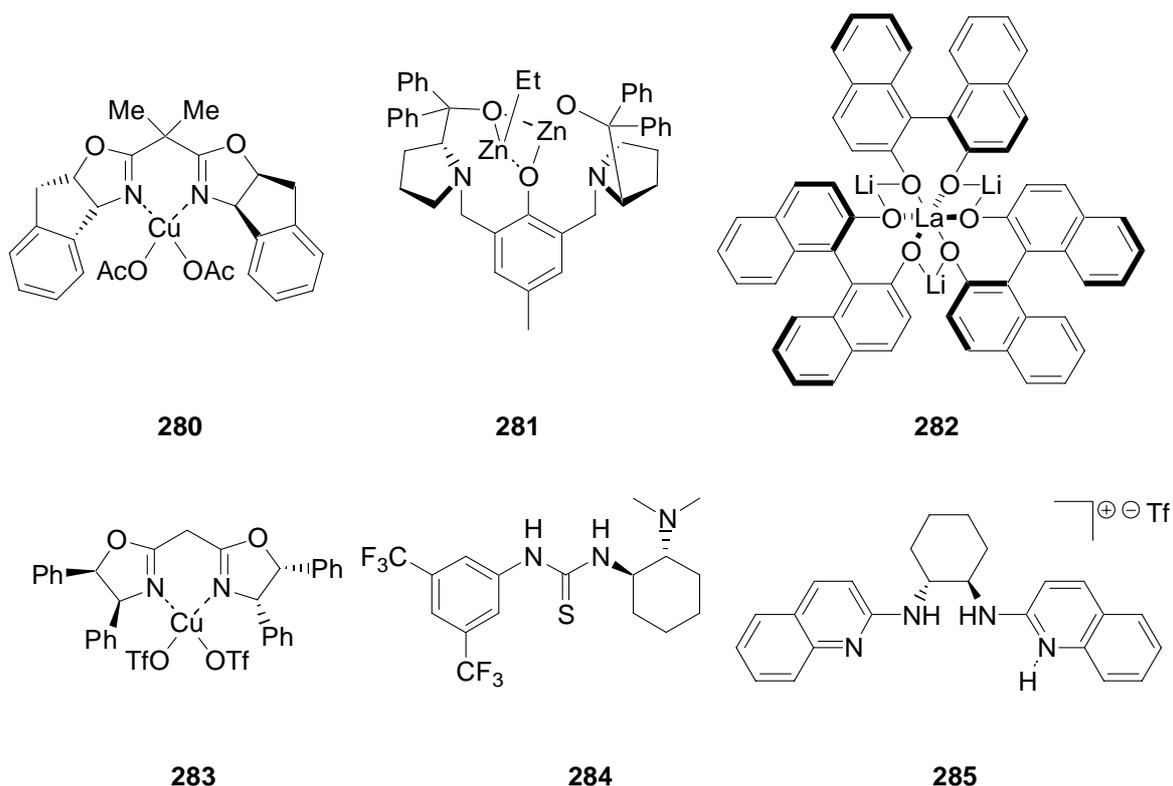
**Schema 80.** Weitere Nitroaldol-Reaktionen mit dem Aldehyd **263**.

Die Nitroaldol-Reaktionen stellten sich im Falle von **263** weiterhin als sehr problematisch heraus. Die besten Ergebnisse wurden mit der Methode von *Shibasaki et al.* unter Verwendung des Praseodym-Lithium-Binol-Komplexes erreicht. Aber auch hier waren nur geringe Ausbeuten von maximal 15 % erreichbar. Somit ist es notwendig bessere Katalysatoren bzw. Bedingungen zu ermitteln, die eine gute Umsetzung des Aldehyds **263** mit 2-Nitroethanol ermöglichen.

#### 4.4 Neue Liganden aus der Literatur für die Nitroaldol-Reaktion

In jüngster Zeit wurden neue Konzepte für das Katalysator-Design entwickelt, die den Anwendungsbereich wesentlich erweitern (Abbildung 24).<sup>[112]</sup> So verwendeten *Jørgensen et al.* Bis(oxazolin)kupfer(II)-Komplexe wie **283** in Kombination mit Tetrabutylammonium(triphenylsilyl)-difluorosilicat (TBAT), wobei Ausbeuten von 30-80 % mit Enantioselektivitäten von 40-65 % ee erreicht wurden. Mit der zweiten Generation von Lanthan-Lithium-Katalysatoren **282** (**282**+1 Äquiv.  $\text{H}_2\text{O}$ +0.9 Äquiv. BuLi) konnte *Shibasaki et al.* hohe Enantioselektivitäten (bis zu 95 % ee) und Ausbeuten bis zu 85 % erreichen, wobei die Reaktion bei -50/-30 °C durchgeführt wird und nach etwa 120 h beendet ist. Eine neue Familie zweikerniger Zink-Komplexe **281** untersuchten *Trost et al.*, deren Wirkung offenbar auf einem ähnlichen Prinzip kooperativer Aktivierung beruht (Ausbeuten 56-90 %, bis zu 93 % ee). *Evans et al.* haben kürzlich in einer Studie beschrieben, dass schwach Lewis-saure Metallkomplexe mit moderat basischen, geladenen Liganden die Deprotonierung von Nitroalkanen erleichtern können. Ein auf diesem Ansatz beruhender Katalysator **280** katalysierte die hoch enantioselektive Nitroaldol-Reaktion von Nitromethan mit

aromatischen Aldehyden (Ausbeuten 70-95 %, 87-94 % ee). Auch die organokatalytischen Aza-Henry-Reaktionen könnten möglicherweise auf die Henry-Reaktion übertragen werden. So zeigten Studien, dass die Addition von Nitroalkanen an *N*-Boc- und *N*-Phosphanoylimine durch protonierte chirale Bisamidin-Liganden **285** bzw. chirale Thioharnstoff-Derivate **284** mit hoher Enantioselektivität katalysiert wird.

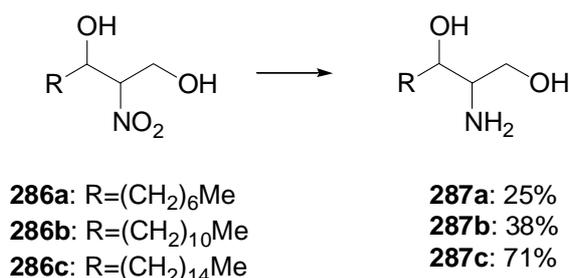


**Abbildung 24.** Neueste Katalysatorsysteme für Nitroaldol-Reaktionen.

Mit der Entwicklung von neuen Katalysatorsystemen könnte es in naher Zukunft gelingen auch komplexere Systeme wie den Aldehyd **263** selektiv mit verschiedensten Nitroalkanen umzusetzen.

## 4.5 Reduktion von Nitrogruppen und Ausblick

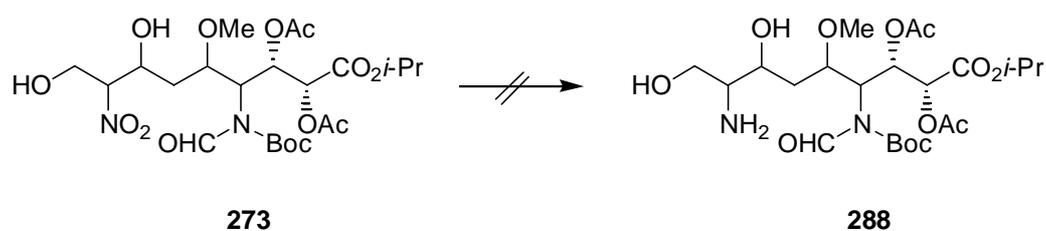
Um einen sehr nahen Vertreter von Zwittermicin A zu erhalten, sollte noch versucht werden die Nitrogruppe in **273** zu reduzieren. Die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin kann durch verschiedene Methoden gelingen.<sup>[113]</sup> Zur Reduktion der Nitrogruppe wird sehr häufig Palladium auf Aktivkohle eingesetzt unter Verwendung von Ammoniumformiat oder Wasserstoff. Hierbei wird gewöhnlich bei Raumtemperatur unter Normaldruck gearbeitet, wobei die Reaktion nach 1-2 h beendet ist und die Ausbeuten normalerweise über 70 % betragen. In der Literatur findet man nur sehr wenige Beispiele, bei denen versucht wurde eine entsprechende Nitrogruppe in einem hochfunktionalisiertem Substrat wie **273** zu reduzieren. Die meisten Reduktionen wurden an einfachen Alkanen durchgeführt, wobei sich zeigt, dass kürzere Ketten **286a** mit 25 % schlechte Ausbeuten lieferten, wobei längere Ketten **286c** Ausbeuten von 71 % lieferten (Schema 81).



**Reagenzien und Bedingungen:** **286a,b:** Zn/HCl, EtOH; **286c:** Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH.

**Schema 81.** Literaturbekannte Reduktionen einer Nitrogruppe.<sup>[114]</sup>

Der Versuch, das Nitroaldol-Produkt **273** mit Palladium auf Aktivkohle mit Wasserstoff unter Normaldruck zu hydrieren, zeigte sich als wenig erfolgreich (Schema 82). Obwohl die Mischung bis zu drei Tagen bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert wurde, konnte durch Massenspektroskopie nur das Edukt **273** nachgewiesen werden.

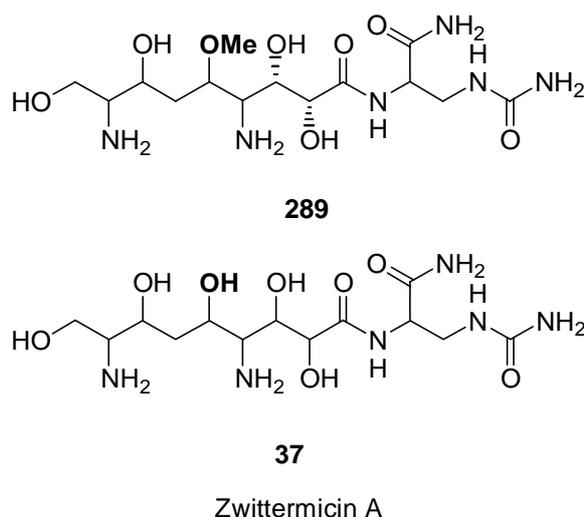


**Reagenzien und Bedingungen:** Pd/C, MeOH, 1-3 d, RT, 1 bar.

**Schema 82.** Reduktion der Nitrogruppe.

Eine verbesserte Reduktion der Nitrogruppe könnte eventuell durch Erhöhung des Druckes oder durch Zugabe von Triethylaminhydrochlorid als schwache Protonenquelle erreicht werden. Auch die Anwendung von weiteren Katalysatoren wie Raney-Nickel oder PtO<sub>2</sub> sollte in Betracht gezogen werden.

Die Optimierung der Nitroaldol-Reaktion sowie die Reduktion der Nitrogruppe und weitere Umsetzung zum Zwittermicin A-Derivat **289** soll in zukünftigen Studien weiter untersucht werden. Dadurch könnte es gelingen ein Zwittermicin A-Derivat **289** zu synthetisieren, wobei der Unterschied lediglich in einer Methoxygruppe bestünde (Abbildung 24).

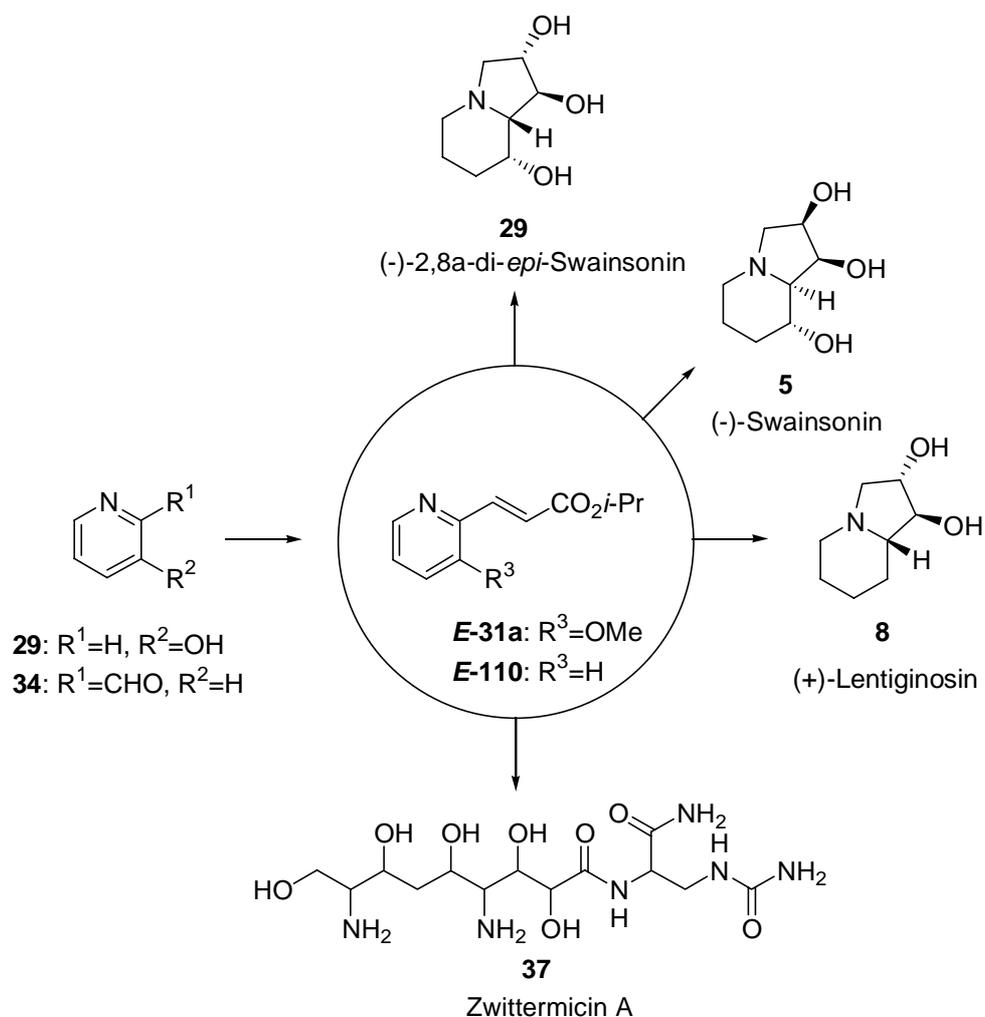


**Abbildung 24.** Vergleich des erreichbaren Zwittermicin A-Derivates **289** mit Zwittermicin A (**37**).



## C. Zusammenfassung

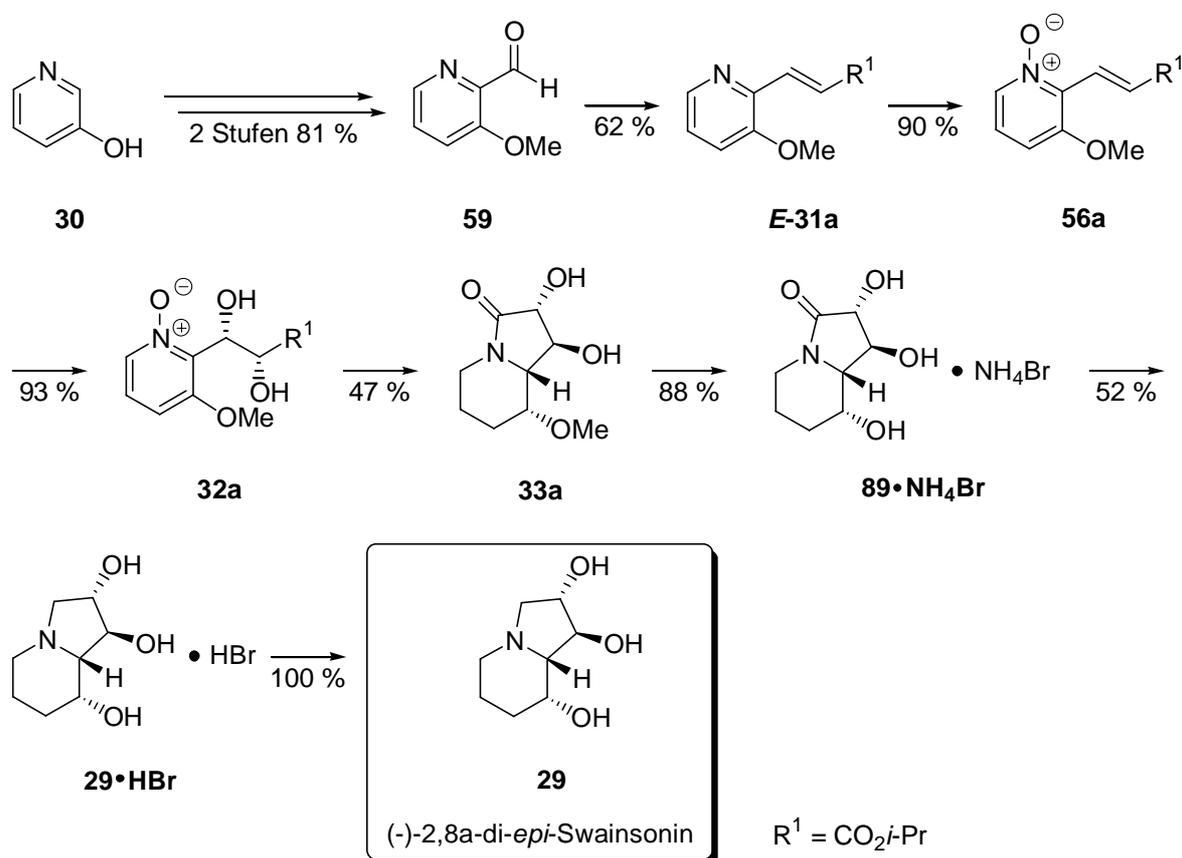
Ziel der Arbeit war die stereoselektive Synthese von Indolizidinalkaloiden bzw. eines  $\gamma$ -Aminosäurederivates. Zur Darstellung dieser hochkomplexen Naturstoffe wurden die Acrylate **E-31a/E-110** als Schlüsselverbindungen gewählt, welche aus den Vorläufern **29/34** dargestellt werden können (Schema 83). Durch flexible Transformationen war es möglich, stereoselektiv (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**), (-)-Swainsonin (**5**), einen (+)-Lentiginosin-Vorläufer und ein Zwittermicin A-Vorläufer darzustellen. Zusätzlich sollte es möglich sein, durch die entwickelte Synthesestrategie noch weitere Derivate bzw. Epimere von (-)-Swainsonin auf einfache Weise darzustellen.



**Schema 83.** Pyridin-Acrylate **E-31a/E-110** als vielseitige Precursor für die Darstellung hochkomplexer Naturstoffe.

### Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin

Die *N*-Oxide **E-56a** stellen ein gutes Substrat für die *Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung* dar (Schema 84), welches ein Schlüsselschritt bei der Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) darstellte. Die weiteren Stereozentren waren durch das so gewonnene Diol **32a** bereits vorgegeben. Nach Hydrierung mit Platin auf Aktivkohle gewann man das Hauptdiastereomer **33a** welches bereits alle benötigten Stereozentren enthält. Die Entschützung der Methoxygruppe von **33a** gelang durch Anwendung von Bromwasserstoffsäure ohne das Stereozentrum zu zerstören, was durch eine Röntgenstruktur von **89** nachgewiesen werden konnte.



**Schema 84.** Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**).

Nach Reduktion des Ammoniumbromid-Salzes **89**·NH<sub>4</sub>Br mit BH<sub>3</sub>·DMS wurde das HBr-Salz von **29** gewonnen, dessen Stereochemie durch eine Röntgenstruktur

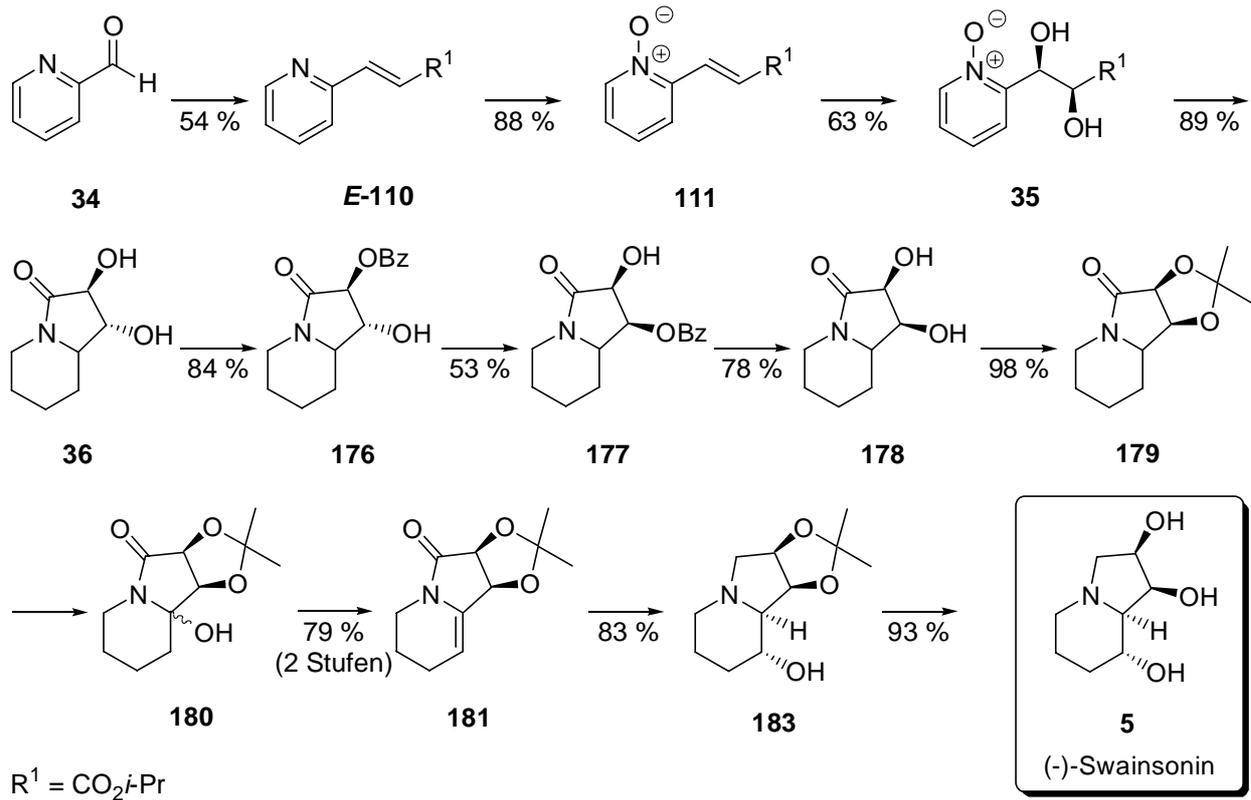
bestätigt wurde. Das Salz wurde schließlich mit Hilfe eines Ionenaustauscher in (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) überführt.

Die Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) gelang ausgehend von 3-Hydroxypyridin (**30**) über neun Stufen mit einer Gesamtausbeute von 10 %. Zum Vergleich benötigt die bisherige Totalsynthese von *Tadano et al.* für die Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**) zehn Stufen und lieferte das Produkt in 5 % Ausbeute (bzw. 3 % ausgehend D-Glucose).

### Totalsynthese von (-)-Swainsonin

Die Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**) basierte auf der gleichen Synthesestrategie, wie für die Darstellung von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (**29**). Man verwendete jedoch einen einfacheren Vorläufer, das *N*-Oxid **111**, welches sehr einfach aus 2-Pyridincarbaldehyd (**34**) dargestellt werden konnte (Schema 85). Die *Asymmetrische Sharpless Dihydroxylierung* war auch hier ein wichtiger Schlüsselschritt, wodurch das Diol **35** gewonnen wurde. Nach Hydrierung von **35** mit Palladium auf Aktivkohle wurde der Bicyclus **36** gewonnen. Die selektive Inversion einer Hydroxygruppe gelang durch eine intramolekulare S<sub>N</sub>2-Substitution von Triflat mit der benachbarten Benzoatgruppe. Dadurch war es möglich das Diol **178** darzustellen. Dieses Diol **178** enthielt bereits die richtige Stereochemie der beiden Hydroxygruppen für die Darstellung von (-)-Swainsonin, welches durch eine Röntgenstruktur nachgewiesen werden konnte. Zur weiteren Überführung in (-)-Swainsonin musste in das geschützte Diol **178** regioselektiv eine geeignete Abgangsgruppe eingeführt werden. Dieses gelang durch die Anwendung von Rutheniumtetroxid unter Verwendung von Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel. Die Eliminierung der regioselektiv eingeführten Hydroxygruppe von **180** erfolgte bereits unter schwach sauren Bedingungen. Weitere Umsetzung vom Enamid **181** zu (-)-Swainsonin erfolgte durch eine literaturbekannte Methode von *Bermejo et al.* Bei dieser Synthese konnte (-)-Swainsonin (**5**) ausgehend von 2-Pyridin-carbaldehyd (**34**) mit einer Gesamtausbeute von 5 % über 11 Stufen gewonnen werden.

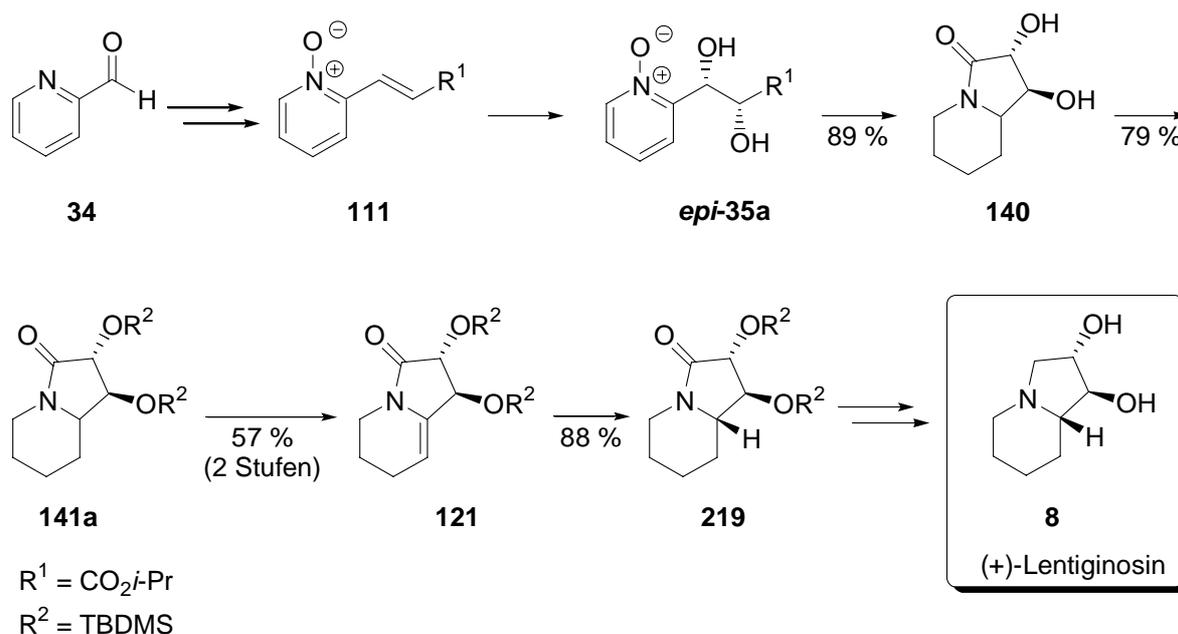
Die analytischen Daten von (-)-Swainsonin stimmten mit denen von *Blechert et al.* überein.<sup>[30]</sup>



**Schema 85.** Totalsynthese von (-)-Swainsonin (**5**).

### Formale Totalsynthese von (+)-Lentiginosin

Wie flexibel die entwickelte Synthesestrategie anwendbar ist, konnte zusätzlich durch die stereoselektive Darstellung eines (+)-Lentiginosin-Vorläufers **219** gezeigt werden (Schema 86). So konnte durch Anwendung von AD-Mix  $\alpha$  anstatt von AD-Mix  $\beta$  ein Diol *epi-53a* dargestellt werden, welches durch Hydrierung mit Platindioxid in den Bicyclus **140** überführt werden konnte. Nach TBDMS-Schützung konnte hier ebenfalls durch Oxidation mit Rutheniumtetroxid und anschließender Eliminierung das Enamid **121** dargestellt werden. Bei der Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle wurde selektiv nur das geschützte Diol **219** gebildet, welches durch eine weitere Synthese von *Ha et al.* in (+)-Lentiginosin (**8**) überführt werden kann.



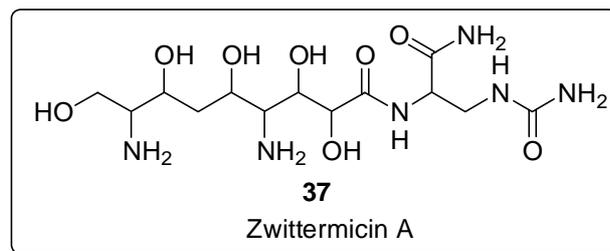
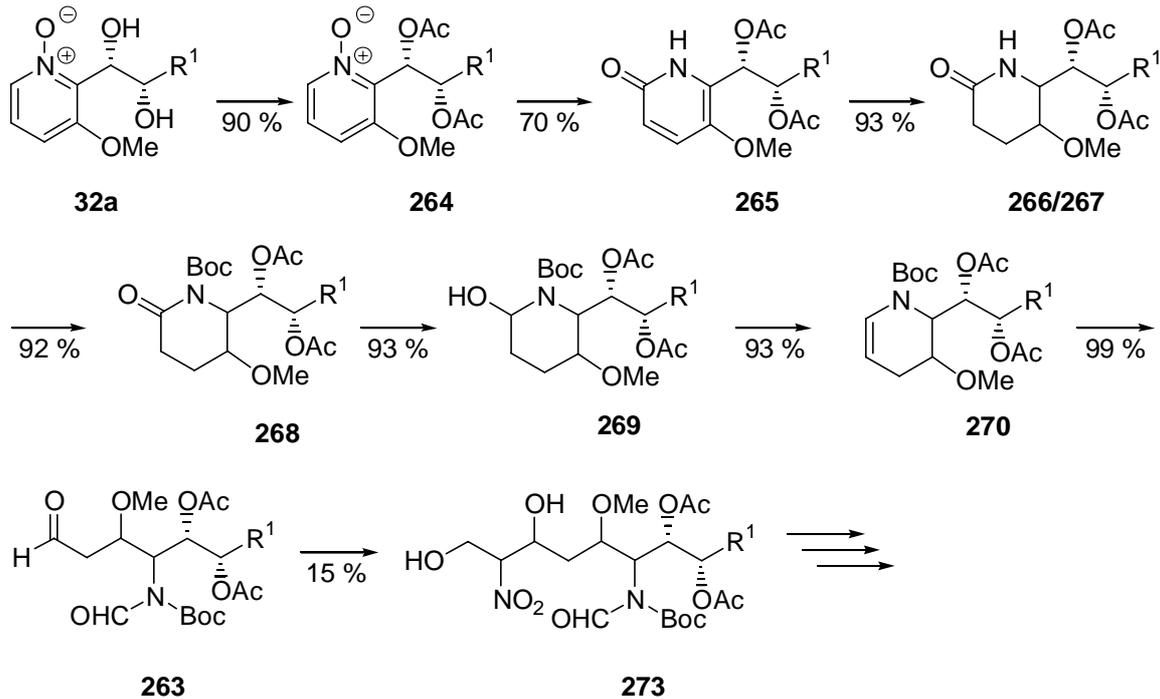
### Schema 86. Formale Totalsynthese von (+)-Lentiginosin (8).

Die bei der Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin, (-)-Swainsonin und dem (+)-Lentiginosin-Vorläufer entwickelte Synthesestrategie sollte es zusätzlich ermöglichen, durch einfache Variationen viele weitere Derivate bzw. Epimere dieser Verbindungen darzustellen. So besteht die Möglichkeit durch Anwendung von AD-Mix  $\alpha$  bzw. AD-Mix  $\beta$  das andere Enantiomer darzustellen. Die selektive Inversion von Stereozentren erweitert den Zugang von vielen weiteren Epimeren. Dadurch bietet diese Synthesestrategie noch erhebliches Potential.

### Darstellung eines Zwittermicin A-Vorläufers

Das bei der Synthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin dargestellte Diol **32a** konnte zusätzlich zur Darstellung eines Zwittermicin A-Vorläufers verwendet werden (Schema 84). Nach Acetylschätzung des Diols **32a** erfolgte eine Umlagerung des *N*-Oxids **264** mit Hilfe von Trifluoressigsäureanhydrid zu **265** (Schema 87). Die Hydrierung mit Rhodium auf Aktivkohle ergab ein 2:1-Diastereomergemisch von **266/267**. Durch Umkristallisation war es möglich, einen Einkristall vom Hauptdiastereomer zu gewinnen, wodurch die Stereochemie aufgeklärt wurde. Boc-Schätzung und Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  lieferte den Alkohol **269** der mit Trifluoressigsäureanhydrid zum Eliminierungs-Produkt **270** umgesetzt wurde. Nach Ozonolyse von **270** erhielt man ausgehend vom Diol **32a** über sieben Stufen den

Aldehyd **263** mit einer Gesamtausbeute von 46 %. Schwierigkeiten ergaben sich bei der Umsetzung von **263** mit 2-Nitroethanol. Hier konnte durch die Methode von *Shibasaki et al.* unter Verwendung eines Praseodym-Lithium-BINOL-Komplexes eine Umsetzung des Aldehyds **263** erreicht werden, jedoch nur mit geringen Ausbeuten von maximal 15 %. Weitere Versuche zur Transformation des erhaltenen Nitroaldol-Produktes **273** sollen Bestandteil zukünftiger Arbeiten sein.



**Schema 87.** Synthese eines Zwittermicin A-Vorläufers.

## D. Experimenteller Teil

### 1. Allgemeines

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren** wurden an den Geräten Bruker AC 250 (250 MHz), Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) und Bruker Avance 600 (600 MHz) aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung  $\delta$  erfolgt in [ppm], kalibriert wurde auf Chloroform-d<sub>1</sub> (7.26 ppm), Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (2.49 ppm), Methanol-d<sub>4</sub> (3.34 ppm), Aceton-d<sub>6</sub> (2.05 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, die Angabe der Kopplungskonstante  $J$  erfolgt in Hertz [Hz]. Für die Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, bs = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, qt = Quintett, hept = Heptett, okt = Oktett, m = Multiplett, dt = Dublett eines Triplets, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dddd = doppeltes Dublett eines doppelten Dubletts, ddddd = Dublett eines doppelten Dubletts eines doppelten Dubletts. Die verwendeten deuterierten Lösungsmittel sind jeweils gesondert angegeben.

**<sup>13</sup>C-NMR-Spektren** wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: Bruker AC 250 (62.9 MHz), Bruker Avance 300 (75.5 Hz), Bruker Avance 400 (100.6 MHz), Bruker ARX 400 (100.6 MHz) sowie Bruker Avance 600 (150.9 MHz). Kalibriert wurde auf Chloroform-d<sub>1</sub> (77.00 ppm), Dimethylsulfoxid-d<sub>6</sub> (39.52 ppm), Aceton-d<sub>6</sub> (206.26 ppm) oder Tetramethylsilan (0.00 ppm) als interner Standard. Die Multiplizität der Signale wurde durch die DEPT-Aufnahmetechniken 135 und 90 (DEPT = distortionless enhancement by polarisation transfer) bestimmt und ist wie folgt angegeben: + = primäre und tertiäre C-Atome (positives DEPT 135 Signal; tertiäre C-Atome: DEPT 90 Signal), - = sekundäre C-Atome (negatives DEPT 135 Signal), quart = quartäre C-Atome (DEPT-Signalintensität Null). Diastereomerenverhältnisse wurden üblicherweise aus der Relation der Integrale der entsprechenden Kohlenstoffsignale bestimmt.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Büchi SMP 20 im Silikonölbad bestimmt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

**Infrarot-Spektren** wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Series bzw. einem Mattson Genesis Series FT-IR Gerät aufgenommen. Kristalline Substanzen wurden als KBr-

Preßling und flüssige Proben als Film zwischen Natriumchlorid-Platten gemessen. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in [ $\text{cm}^{-1}$ ].

**Massenspektren** wurden mit den Geräten Varian MAT 311A, Finnigan MAT 95 und Thermoquest Finnigan TSQ 7000 aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensität der Peaks bezogen auf den Basispeak ( $I = 100\%$ ) an. Hochauflösung: Die Summenformeln wurden durch Überprüfung der berechneten präzisen Massen [ $\pm 3$  ppm] bestätigt.

**Elementaranalysen** wurden vom mikroanalytischen Labor der Universität Regensburg mit den Geräten Vario EL III bzw. Mikro-Rapid CHN (Heraeus) in der Regel als Doppelbestimmungen durchgeführt.

**Optische Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma Perkin-Elmer bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie) in einer 1.0 dm oder 0.1 dm Messzelle bestimmt. Die Angabe der Konzentration erfolgt in [g/100mL].

**Einkristall-Röntgenstrukturanalysen** wurden von der zentralen Analytik der Universität Regensburg mit einem STOE-IPDS Diffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt) erstellt.

**Dünnschichtchromatogramme** (DC) wurden auf DC-Aluminiumfolien (Merck) mit Kieselgel 60 F 254, Schichtdicke 0.2 mm, hergestellt. Detektion erfolgte durch UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm, Entwicklung mit Iod, Mostain, Molybdato-phosphorsäure (5 % in Ethanol) oder Vanillin-Schwefelsäure.

**Chromatographische Trennungen** wurden mittels Glassäulen mit G2- bzw. G3-Fritten durchgeführt. Als stationäre Phase diente Kieselgel Geduran 60 (Korngröße 0.063-0.200 mm) oder Flashkieselgel 60 (Korngröße 0.040-0.063 mm) der Firma Merck. Die verwendeten Laufmittel sind jeweils angegeben.

**Lösungsmittel:** Tetrahydrofuran (THF) und Ether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) wurden über Natrium refluxiert, abdestilliert und über Natrium gelagert. Methylenchlorid ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) wurde unmittelbar vor Gebrauch von Calciumhydrid und Methanol (MeOH) von Magnesium abdestilliert. Chloroform ( $\text{CHCl}_3$ ), Ethylacetat (EtOAc) und Petrolether (PE) vom Siedebereich 40-60 °C wurden durch einmalige Destillation gereinigt. Weitere verwendete Lösungsmittel entsprachen kommerziell erhältlicher p. a. Qualität oder wurden nach üblichen Laboratoriumsmethoden gereinigt.

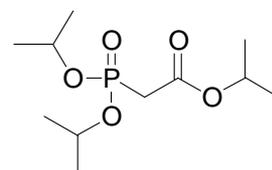
Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- und hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten und im Vakuum ausgeheizten Gefäßen (450 °C) und unter vorgetrocknetem Stickstoff oder Argon als Inertgas durchgeführt. Zur Kühlung

---

auf Temperaturen  $< -40\text{ °C}$  wurde ein Kryostat Haake EK 90 bzw. eine Kältemischung aus Trockeneis/Isopropanol ( $-78\text{ °C}$ ) verwendet.

## 2. Darstellung der Verbindungen

### 2.1 Totalsynthese von (-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin



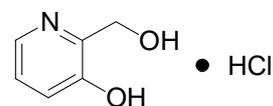
**222**

#### Triisopropylphosphonoacetat (**222**):

Bei Raumtemperatur tropfte man langsam Bromessigsäureisopropylester (50.0 g, 276.2 mmol, 1.3 eq) zu Phosphorigsäureisopropylester (44.3 g, 212.5 mmol, 1.0 eq). Anschließend erhitzte man für fünf Stunden unter Rückfluß. Man ließ abkühlen und destillierte über eine Vigreuxkolonne unter vermindertem Druck (wobei das Produkt bei einer Ölbadtemperatur von ~160 °C und einer Siedetemperatur von ~110 °C übergang). Man erhielt **222** (47.8 g, 179.4 mmol, 84 %) als farblose Flüssigkeit.

Die Spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[104]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 1.26 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.89 (d,  $J$  = 21.8 Hz, 2 H, P-CH<sub>2</sub>), 4.74 (sept,  $J$  = 6.2 Hz, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 4.77 (sept,  $J$  = 6.2 Hz, 1 H, CHCH<sub>3</sub>), 5.03 (sept,  $J$  = 6.2 Hz, 1 H, CHCH<sub>3</sub>).



**57**

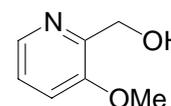
#### 3-Hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyridin hydrochlorid (**57**):

NaOH (40.0 g, 1.0 mol, 1.0 eq) wurde in H<sub>2</sub>O (400 mL) gelöst. Anschließend gab man 3-Hydroxypyridin (95.1 g, 1.0 mol, 1.0 eq) und Formaldehyd-Lösung (30 %ig, 80 mL) hinzu. Die Mischung wurde 3 Stunden im Ölbad auf 90 °C erhitzt. Nachdem die Mischung im Eisbad gekühlt wurde, gab man Eisessig (57.1 mL) hinzu und destillierte das Wasser unter vermindertem Druck ab, wobei sich ein gelblicher Feststoff bildete. Den Feststoff löste man in Aceton (1000 mL) und saugte das ausgefallene Natriumacetat über eine Fritte ab. Der Filterkuchen wurde anschließend

noch mit warmen Aceton (2 x 400 mL) gewaschen. In die vereinten Aceton-Phasen wurde unter Kühlung im Eisbad HCl-Gas eingeleitet, wobei sich ein farbloser Feststoff bildete. Nach vollständiger Fällung (10 min) des Hydrochlorids wurde das Produkt über eine Fritte abgesaugt und mit wenig kaltem Aceton gewaschen. Der gewonnene Feststoff wurde über Nacht in HCl-gesättigtem Ethanol (250 mL) gerührt und anschließend über eine Fritte abgesaugt, mit Ethanol (2 x 100 mL) gewaschen. Das Produkt trocknete man im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Man erhielt **57** (76.09 g, 0.47 mol, 47 %) als farblosen Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[105]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 4.87 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>OH), 7.77 (dd,  $J$  = 8, 5 Hz, 1 H), 8.11 (dd,  $J$  = 8, 1 Hz, 1 H), 8.21 (dd,  $J$  = 8, 1 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO):  $\delta$  = 56.0 (-, CH<sub>2</sub>), 125.7 (-, Aryl-C), 129.4 (-, Aryl-C), 130.8 (-, Aryl-C), 144.5 (C quart), 153.0 (C quart).

**58**

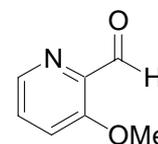
### 2-(Hydroxymethyl)-3-methoxypyridin (**58**):

Natrium (11.5 g, 0.50 mol, 2.0 eq) wurde portionsweise in Ethanol gelöst (200 mL). Nach vollständiger Zugabe wurde die Mischung unter Rückfluß erhitzt, bis sich alles Natrium gelöst hatte. Dann gab man DMSO (300 mL) und **57** (40.4 g, 0.25 mol, 1.0 eq) hinzu und zog das Ethanol unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ab (Badtemperatur bis 60 °C). Anschließend kühlte man die Mischung im Eisbad und gab Methyljodid (35.5 g, 15.6 mL, 0.25 mol, 1.0 eq) tropfenweise hinzu. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, gab man H<sub>2</sub>O (1000 mL) hinzu und extrahierte die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 100 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (300 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen wurde, reinigte man das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (LM: Ethylacetat) und man erhielt **58** (9.75 g, 0.07 mol, 28 %) als farblosen Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[106]</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.72 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (dd,  $J$  = 8 Hz, 1 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.18 (dd,  $J$  = 8, 4 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.12 (dd,  $J$  = 4, 1 Hz,

1 H, Aryl-H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.1$  (+,  $\text{CH}_3$ ), 60.0 (-,  $\text{CH}_2$ ), 116.4 (+, Aryl-C), 122.6 (+, Aryl-C), 139.3 (+, Aryl-C), 148.3 (quart C), 152.3 (quart C).

**59**

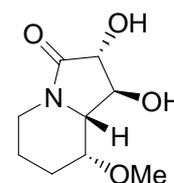
### 3-Methoxypyridin-2-carbaldehyd (59):

**Methode A:** In Dioxan (180 mL) wurde **58** (9.00 g, 64.67 mmol, 1.0 eq) gelöst und mit  $\text{SeO}_2$  (7.17 g, 64.62 mmol, 1.0 eq) versetzt und vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Mischung über ein Filterpapier filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rötliche Öl wurde dann durch Chromatographie an Kieselgel (LM: Ethylacetat) gereinigt, wodurch man **59** (7.33 g, 53.45 mol, 83 %) als farblosen Feststoff erhielt.

**Methode B:**<sup>[63]</sup> THF (60 mL) wurde unter Stickstoffatmosphäre auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend gab man eine BuLi-Lösung (1.7 M in Pentan, 14.4 mL, 2.6 eq) hinzu, wobei sich eine gelbe Lösung bildete. Zu der gerührten Mischung gab man 2-Brommesitylen (2.37 g, 1.80 mL, 11.9 mmol, 1.3 eq) und 3-Methoxypyridin (1.00 g, 0.92 mL, 9.2 mmol, 1.0 eq) hinzu. Nach Zugabe erwärmte man auf  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  und kühlte dann wieder auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  ab. Nun wurde *N,N*-Dimethylformamid (1.00 g, 1.01 mL, 24.4 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Nach einer Stunde gab man gesättigte NaCl-Lsg (50 mL) hinzu, erwärmte auf Raumtemperatur und rührte über Nacht. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und das Filtrat wurde mit Ether (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen extrahierte man nochmals mit gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) und trocknete anschließend die organischen Phasen über  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck abgezogen, wobei man ein leicht grünliches Öl erhielt. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (LM:  $\text{CHCl}_3$ :MeOH 9:1) und man erhielt **59** (0.79 g, 5.8 mmol, 63 %).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[53]</sup>

$R_f = 0.32$  (Ethylacetat).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.98$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.43 (dd,  $J = 8.6$ , 1.4 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.50 (dd,  $J = 8.6$ , 4.3 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.41 (dd,  $J = 4.3$ , 1.4 Hz, 1 H, Aryl-H), 10.35 (s, 1 H, CHO).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 55.8$

**33a****(1S,2R,8R,9S)-1,2-Dihydroxy-8-methoxyhexahydroindolizin-3-on (33a):**

**Methode A:** In Eisessig (30 mL) wurde **32a** (0.82 g, 4.07 mmol) gelöst und mit Pt/C (10 %, 0.20 g) versetzt. Die Suspension wurde 7 Tage bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Anschließend wurde die Suspension über Celite filtriert und die gelbliche Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde in  $\text{CHCl}_3$  (25 mL) gelöst und mit Triethylamin (1 mL) versetzt und über Nacht gerührt. Nach Einengen wurde das erhaltene gelbe Öl durch Chromatographie (LM:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) gereinigt. Man erhielt das Diastereomerenmisch **33** (0.59 g, 2.93 mmol, 73 %) (Diastereomerenverhältnis: 13:9:64:14). Das erhaltene Diastereomerenmisch **33** wurde aus Ethylacetat/Methanol (4:1) umkristallisiert und man erhielt **33a** (0.33 g, 1.64 mmol, 40 %) als farblosen Feststoff.

**Methode B:** Bei Raumtemperatur wurde **32a** (1.00 g, 3.68 mmol) in Eisessig (60 mL) gelöst und mit Pt/C (10%, 0.40 g) versetzt. Danach wurde die Mischung 3 Tage bei Raumtemperatur und einem Druck von 60 bar hydriert. Nach Filtrieren über Celite und Abziehen des Lösungsmittels versetzte man mit  $\text{CHCl}_3$  (35 mL) und Triethylamin (1.3 mL). Die Mischung lies man über Nacht rühren und engte das Lösungsmittel ein. Nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel (LM:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) erhielt man das Diastereomerenmisch **33** (0.59 g, 2.90 mmol, 79 %) als gelbes zähes Öl (Diastereomerenverhältnis: 19:7:55:19). Das erhaltene Diastereomerenmisch **33** wurde aus Ethylacetat/Methanol (4:1) umkristallisiert und man erhielt **33a** (0.21 g, 1.03 mmol, 28 %).

**Methode C:** **32a** (0.20 g, 0.73 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem Methanol (7.5 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst. Nach Zugabe von Pt/C (10%, 75 mg) und Ammoniumformiat (0.46 g, 7.37 mmol, 10.0 eq) rührte man einen Tag bei Raumtemperatur. Anschließend erhitze man noch zwei Stunden auf 70 °C. Nach Aufreinigung über Celite und Chromatographie an Kieselgel (LM:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) erhielt man **74** (0.15 g, 0.62 mmol, 85 %) als farbloses Öl, das langsam kristallisierte.

**Methode D:** In Chloroform (5.0 mL) löste man **32a** (0.22 g, 0.81 mmol) und versetzte mit Iridium (2 mg). Anschließend hydrierte man 10 Tage bei Raumtemperatur. Nach

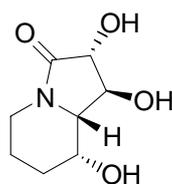
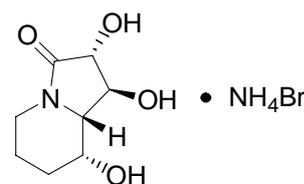
Aufreinigung über Celite und Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) erhielt man **32a** (0.19 g, 0.73 mmol, 90 %) und **74** (0.01 g, 0.04 mmol, 5 %).

**Methode E:** In Methanol (10 mL) löste man **32a** (0.10 g, 0.39 mmol) und versetzte mit Rh/C (5 %, 10 mg) und hydrierte 4 Tage bei einem Druck von 60 bar. Nach Aufreinigung über Celite und Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) erhielt man **74** (0.08 g, 0.31 mmol, 80 %).

**Methode F:** In Methanol (15 mL) wurde **32a** (0.40 g, 1.47 mmol) gelöst und mit Triethylamin (0.2 mL) versetzt. Man hydrierte 1 Tag bei einem Druck von 10 bar. Nach Aufreinigung über Celite wurde **74** (0.31 g, 1.22 mmol, 83 %) isoliert.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

**33a:**  $R_f = 0.22$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1).  $[\alpha]_D^{20} = +32.5$  ( $c = 1.21$ , MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO):  $\delta = 1.31$ - $1.47$  (m, 3 H, Piperidin-H),  $2.06$ - $2.16$  (m, 1 H, Piperidin-H),  $2.51$ - $2.64$  (m, 1 H, CH<sub>2</sub>N),  $3.06$  (dd,  $J = 6.8$  Hz,  $2.5$  Hz, 1 H, CHN),  $3.25$  (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>),  $3.42$ - $3.47$  (m, 1 H, CHOMe),  $3.71$ - $3.86$  (m, 2 H, CHN, NCOCHOH),  $4.01$  (ddd,  $J = 13.5$  Hz,  $6.4$  Hz,  $1.2$  Hz, 1 H, NCHCHOH),  $5.43$  (d,  $J = 5.8$  Hz, NCHCHOH),  $5.52$  (d,  $J = 6.0$  Hz, NCOCHOH). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.8$  (-, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $24.5$  (-, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $38.1$  (-, NCH<sub>2</sub>),  $55.8$  (+, OCH<sub>3</sub>),  $61.5$  (+, NCH),  $70.2$  (+, CHOCH<sub>3</sub>),  $71.5$  (+, NCHCHOH),  $75.7$  (+, NCOCHOH),  $170.7$  (quart, CO).

**89****89 • NH<sub>4</sub>Br**

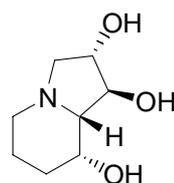
#### **(1S,2R,8R,8aS)-1,2,8-Trihydroxy-hexahydro-indolizin-3-on (89):**

Eine Mischung von **33a** (0.25 g, 1.24 mmol) wurde mit HBr (48 %ig, 0.6 mL) versetzt und 30 Minuten auf 140 °C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel über eine Destillationsbrücke unter vermindertem Druck abdestilliert. Dann wurde mit Ethanol (3.5 mL) versetzt und nochmals unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 40:8:1) aufgereinigt, wodurch **89-NH<sub>4</sub>Br** (0.31 g, 1.08 mmol, 88 %) als bräunlicher Feststoff erhalten wurde.

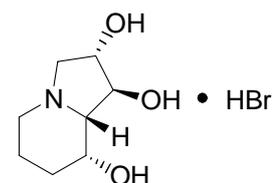
Der bräunliche Feststoff **89·NH<sub>4</sub>Br** (0.21 g, 0.74 mmol, 59 %) wurde aus Essigsäureethylester (2 mL) und Methanol (1.3 mL) umkristallisiert, wodurch man **89** (0.09 g, 0.50 mmol, 40 %) als braune Kristalle erhielt.

**89·NH<sub>4</sub>Br**:  $R_f = 0.28$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 40:8:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 1.27$ -1.88 (m, 1 H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 6.6$  Hz, 2.3 Hz, 1 H), 3.73-3.87 (m, 3 H), 3.96-4.05 (m, 1 H), 4.81-4.86 (m, 1 H), 5.32-5.40 (m, 1 H), 5.50-5.59 (m, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO):  $\delta = 16.7$  (-, CH<sub>2</sub>), 29.9 (-, CH<sub>2</sub>), 38.2 (-, CH<sub>2</sub>), 60.4 (+, CH), 62.1 (+, CH), 71.9 (+, CH), 75.9 (+, CH), 170.9 (quart, C=O). MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) 205.1 (100.0, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 188.1 (32.3, MH<sup>+</sup>). IR (KBr):  $\nu = 3416, 3196, 1680, 1401, 1283, 1257, 1215, 1191, 1152, 1080, 1030, 1001, 870, 820, 772, 684, 584, 448$  cm<sup>-1</sup>.

**89**: Mp = 181-184 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +56$  (c 1.10, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta = 1.29$ -1.88 (m, 4 H), 2.52-2.64 (m, 1 H), 2.99 (dd,  $J = 6.5, 2.2$  Hz, 1 H), 3.74-3.87 (m, 3 H), 3.98-4.06 (m, 1 H), 4.80 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1 H), 5.32 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 5.52 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO):  $\delta = 16.7$  (-, CH<sub>2</sub>), 29.9 (-, CH<sub>2</sub>), 38.2 (-, CH<sub>2</sub>), 60.5 (+, CH), 62.1 (+, CH), 71.8 (+, CH), 76.0 (+, CH), 170.9 (quart, C=O). IR (KBr):  $\nu = 3406, 3246, 1684, 1463, 1366, 1281, 1255, 1215, 1197, 1153, 1105, 1081, 1030, 976, 873, 851, 814, 753, 658, 600, 555, 448$  cm<sup>-1</sup>.



29



29 · HBr

**(1S,2S,8R,8aS)-Octahydro-1,2,8-indolizintriol,**

**(-)-2,8a-di-epi-Swainsonin (29):**

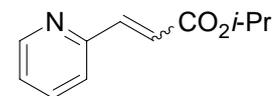
Zu einer gerührten Mischung von **89·NH<sub>4</sub>Br** (98 mg, 0.34 mmol) in absolutem THF (5 mL) gab man unter Eiskühlung und Stickstoffatmosphäre BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (150  $\mu$ L) hinzu. Nachdem für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, gab man nochmals BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (100  $\mu$ L) hinzu. Nachdem weitere 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, versetzte man die Mischung mit Ethanol und H<sub>2</sub>O. Die Wasserphase extrahierte man mit Essigsäureethylester (3 x 5 mL) und die vereinten organischen Phasen trocknete man über MgSO<sub>4</sub>. Nach Abziehen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, erhielt man einen farblosen Feststoff. Der

farblose Feststoff **29·HBr** wurde durch Chromatographie an Kieselgel (LM: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 40:8:1) gereinigt, wodurch man **29·HBr** (51 mg, 0.20 mmol, 59 %) als farblosen Feststoff erhielt. Der Feststoff **29·HBr** wurde aus Essigsäureethylester/Methanol 1:1 unkristallisiert, wodurch man **29·HBr** (28 mg, 0.11 mmol, 32 %) erhielt. Diese Kristalle (28 mg, 0.11 mmol) wurden weiter über einen Ionenaustauscher (Dowex 1 x 8; 100-200 mesh) aufgereinigt (LM: H<sub>2</sub>O). Die vereinten Fraktionen wurden vereinigt und ergaben **29** (19 mg, 0.11 mmol, 32 %) als farblosen Feststoff.

**29·HBr**:  $R_f = 0.35$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 40:8:1).  $[\alpha]_D^{20} = -12.7$  (*c* 1.28, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.60$ -1.79 (m, 2 H), 1.87-2.01 (m, 2 H), 2.93-3.02 (m, 1 H), 3.17 (d, *J* = 9.4 Hz, 1 H), 3.37 (dd, *J* = 12.6, 4.5 Hz, 1 H), 3.40-3.52 (m, 2 H), 4.08 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1 H), 4.27-4.31 (m, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 17.1$  (-, CH<sub>2</sub>), 28.1 (-, CH<sub>2</sub>), 52.5 (-, CH<sub>2</sub>), 58.7 (-, CH<sub>2</sub>), 61.1 (+, CH), 71.3 (+, CH), 73.0 (+, CH), 75.3 (+, CH). MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) 174.1 (100.0, MH<sup>+</sup>).

**29**: Mp = 138-142 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -8.8$  (*c* 0.91, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.32$ -1.45 (m, 2 H), 1.53-1.81 (m, 2 H), 1.87-1.99 (m, 2 H), 2.48 (dd, *J* = 11.0, 7.3 Hz, 1 H), 2.70-2.75 (m, 1 H), 2.77-2.84 (m, 1 H), 3.86 (dd, *J* = 8.7, 3.6 Hz, 1 H), 3.92-3.98 (m, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 18.5$  (-, CH<sub>2</sub>), 29.6 (-, CH<sub>2</sub>), 52.3 (-, CH<sub>2</sub>), 60.3 (-, CH<sub>2</sub>), 62.8 (+, CH), 71.5 (+, CH), 75.6 (+, CH), 77.7 (+, CH). IR (KBr):  $\nu = 3415, 2922, 2822, 2297, 1334, 1240, 1209, 1154, 1105, 1006, 891, 812, 693$  cm<sup>-1</sup>. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 173.2 (18.5, M<sup>+</sup>), 156.2 (13.8), 155.1 (24.5), 116.1 (35.7), 113.1 (100.0), 112.1 (12.6), 100.1 (17.2), 96.1 (78.7), 84.1 (23.7), 72.1 (49.4), 71.0 (11.2), 70.0 (20.1), 69.1 (11.6), 57.0 (13.5), 56.0 (16.1), 55.0 (13.2), 44.0 (21.9), 43.0 (18.3), 42.0 (16.6), 41.0 (24.8). HRMS (EI, 70 eV): berechnet 173.1052, gefunden 173.1052.

## 2.2 Totalsynthese von (-)-Swainsonin



(E/Z)-110

**(E)-3-(Pyridin-2-yl)acrylsäureisopropylester (E-110),**

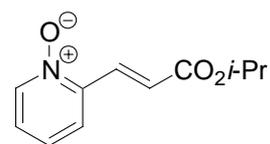
**(Z)-3-(Pyridin-2-yl)acrylsäureisopropylester (Z-110):**

LiBr (3.17 g, 36.52 mmol, 1.2 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Acetonitril (90 mL) suspendiert und mit Triethylamin (3.39 g, 4.64 mL, 33.48 mmol, 1.1 eq) versetzt. Anschließend wurde Triisopropylphosphonoacetat (**222**) (8.1 g, 30.43 mmol, 1.0 eq) zugegeben, wobei sich eine klare Lösung bildete. Die Mischung rührte man 50 Minuten bei Raumtemperatur und gab dann Pyridin-2-carbaldehyd (3.26 g, 30.43 mmol, 1.0 eq) hinzu und rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann gab man Wasser (50 mL) hinzu, bis sich eine klare Flüssigkeit bildete und extrahierte die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 75 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und durch Chromatographie an Kieselgel aufgereinigt (LM: PE/EE 2:1). Man erhielt **E-110** (3.12 g, 16.35 mmol, 54 %) als farbloses Öl.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

**E-110:**  $R_f = 0.63$  (PE/EE 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.31$  (d, 6 H,  $J = 6.3$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.15 (hept, 1 H,  $J = 6.3$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.89 (d, 1 H,  $J = 15.6$  Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 7.25 (dd,  $J = 4.8, 1.2$  Hz, 1 H, Aryl-H), 7.27 (dd,  $J = 4.7, 1.2$  Hz, 1 H, Aryl-H), 7.4-7.45 (m, 1 H, Aryl-H), 7.71 (d, 1 H,  $J = 15.4$  Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 8.63-8.65 (m, 1 H, Aryl-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.9$  (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.0 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 123.0 (+, Aryl-C), 123.9 (+, Aryl-C), 124.1 (+, Aryl-C), 136.7 (+, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 143.0 (+, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 150.1 (+, Aryl-C), 153.1 (quart, Aryl-C), 166.2 (quart, CO<sub>2</sub>*i*-Pr).

**Z-110:**  $R_f = 0.42$  (PE/EE 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.24$  (d, 6 H,  $J = 6.2$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.10 (hept, 1 H,  $J = 6.3$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.11 (d, 1 H,  $J = 12.5$  Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 6.91 (d, 1 H,  $J = 12.5$  Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 7.16-7.21 (m, 1 H, Aryl-H), 7.59-7.69 (m, 2 H, Aryl-H), 8.58 (d, 1 H,  $J = 4.8$  Hz, Aryl-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.7$  (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.1 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 122.9 (+, Aryl-C), 123.7 (+, Aryl-C), 124.3 (+, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 135.9 (+, Aryl-C), 138.9 (+, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 149.1 (+, Aryl-C), 153.7 (quart, Aryl-C), 166.3 (quart, CO<sub>2</sub>*i*-Pr).



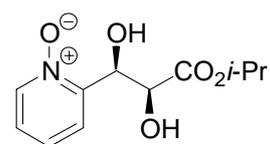
111

**(E)-3-(1-Oxypyridin-2-yl)acrylsäureisopropylester (111):**

**(E)-110** (8.0 g, 41.83 mmol) wurde in Eisessig (19 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig, 19 mL) versetzt und 15 Stunden im Ölbad auf 60 °C erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) erhielt man **111** (7.67 g, 37.01 mmol, 88 %) als gelblichen Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

$R_f = 0.71$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.32$  (d,  $J = 6.2$  Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.15 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.94 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1 H, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 7.23-7.28 (m, 2 H, Aryl-H), 7.51-7.57 (m, 1 H, Aryl-H), 8.06 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1 H, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 8.26-8.30 (m, 1 H, Aryl-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.8$  (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.4 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 125.2 (+, Aryl-C), 125.4 (+, Aryl-C), 125.7 (+, Aryl-C), 125.8 (+, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 133.6 (+, CH=CHCO<sub>2</sub>*i*-Pr), 140.4 (+, Aryl-C), 145.3 (quart, Aryl-C), 165.6 (quart, CO<sub>2</sub>*i*-Pr).



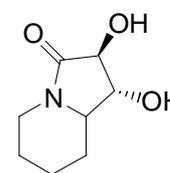
35

**(2S, 3R)-2,3-Dihydroxy-3-(1-oxypyridin-2-yl)propionsäureethylester (35):**

AD-Mix  $\beta$  (36.0 g) wurde in <sup>t</sup>BuOH/H<sub>2</sub>O (v/v=1:1, 400 mL) gelöst und mit Methansulfonamid (2.30 g, 24.12 mmol, 1.0 eq) versetzt. Anschließend gab man **111** (5.0 g, 24.13 mmol, 1.0 eq) hinzu und ließ einen Tag bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wurde mit Wasser (200 mL) versetzt und die wässrige Phase mit CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1, 8 x 75 mL) extrahiert. Nachdem über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen wurde, reinigte man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). Man erhielt **35** (3.63 g, 15.05 mmol, 63 %) als gelblichen Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

$R_f = 0.51$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta = 1.22$  (dd,  $J = 6.2, 4.9$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.65 (dd,  $J = 7.9, 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHOHCO}_2i\text{Pr}$ ), 4.97 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 5.23 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{CHOHCO}_2i\text{Pr}$ ), 5.37 (dd,  $J = 6.9, 2.4$  Hz, 1 H,  $\text{CHOHCHOHCO}_2i\text{Pr}$ ), 5.89 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1 H,  $\text{CHOHCHOHCO}_2i\text{Pr}$ ), 7.31-7.43 (m, 2 H, Aryl-H), 7.56 (dd,  $J = 7.7$  Hz, 2.4 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.20-8.25 (m, 1 H, Aryl-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.5$  (+,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.6 (+,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 67.7, 69.0, 69.6 (+,  $\text{CHOHCHOHCO}_2i\text{Pr}$ ,  $\text{CHOHCO}_2i\text{Pr}$  und  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 124.5 (+, Aryl-C), 125.0 (+, Aryl-C), 125.3 (+, Aryl-C), 138.5 (+, Aryl-C), 151.1 (quart, Aryl-C), 171.6 (quart,  $\text{CO}_2i\text{Pr}$ ).



36

**(1R,2S,9S)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (36a),**

**(1R,2S,9R)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (36b):**

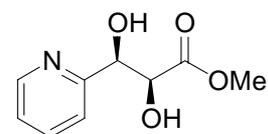
In einer Hydrierapparatur wurde **35** (1.43 g, 6.90 mmol) in Methanol (10 mL) gelöst und mit  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (40 mg) versetzt und sieben Tage bei Raumtemperatur hydriert. Die erhaltene Suspension wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (LM:  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) erhielt man **36** (1.05 g, 6.13 mmol, 89 %), das langsam auskristallisierte.

Als Nebenprodukte konnten teilweise **223** und **224** gewonnen werden.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

**36a:**  $R_f = 0.15$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta = 1.03$ -1.52 (m, 3 H, Piperidin-H), 1.64-1.76 (m, 1 H, Piperidin-H), 1.80-1.92 (m, 1 H, Piperidin-H), 2.04-2.16 (m, 1 H, Piperidin-H), 2.64 (dddd,  $J = 13.0$  Hz, 12.7 Hz, 3.7 Hz, 1.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.07 (ddd,  $J = 11.5$  Hz, 6.5 Hz, 3.8 Hz, 1 H, NCH), 3.65 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 6.5 Hz, 1 H, NCHCHOH), 3.92-4.02 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.02 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 1.7 Hz, N(CO)CHOH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz, DMSO):  $\delta = 24.1$  (-, NCH $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 25.3 (-, NCH $_2\text{CH}_2$ ), 31.7 (-, NCH $\text{CH}_2$ ), 40.7 (-, NCH $_2$ ), 60.5 (+, NCH), 77.6 (NCHCHOH), 80.9 (+, N(CO)CHOH), 173.0 (quart, N(CO)).

**36b:**  $R_f = 0.15$  ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.13\text{-}1.53$  (m, 3 H, Piperidin-H), 1.53-1.72 (m, 1 H, Piperidin-H), 1.73-2.05 (m, 2 H, Piperidin-H), 2.51-2.76 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.40-3.64 (m, 1 H,  $\text{NCH}$ ), 3.94-4.13 (m, 1 H,  $\text{N}(\text{CO})\text{CHOH}$ ), 4.20-4.39 (m, 2 H,  $\text{NCHCHOH}$ ,  $\text{NCH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.7$  (-,  $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$ ), 24.9 (-,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 25.9 (-,  $\text{NCHCH}_2$ ), 41.0 (-,  $\text{NCH}_2$ ), 58.7 (+,  $\text{NCH}$ ), 73.1 (+,  $\text{NCHCHOH}$ ), 76.3 (+,  $\text{N}(\text{CO})\text{CHOH}$ ), 171.2 (quart,  $\text{N}(\text{CO})$ ).

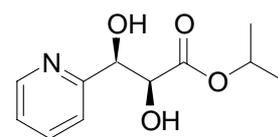


223

**(2R,3S)-2,3-Dihydroxy-3-pyridin-2-yl-propionsäuremethylester (223):**

Darstellung siehe bei **36**.

$R_f = 0.47$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  9:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.82$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.58 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H,  $\text{CHOHCO}_2\text{Me}$ ), 5.11 (d,  $J = 1$  Hz, 1 H,  $\text{RCHOHCHOH}$ ), 7.19-7.27 (m, 1 H, Aryl-H), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, Aryl-H), 7.73 (ddd,  $J = 7.7, 7.6$  Hz, 1.3 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.53 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1 H, Aryl-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 52.8$  (+,  $\text{OCH}_3$ ), 73.2 (+,  $\text{RCHOHCHOH}$ ), 74.1 (+,  $\text{CHOHCO}_2\text{Me}$ ), 120.8 (+, Aryl-C), 122.9 (+, Aryl-C), 137.1 (+, Aryl-C), 148.1 (+, Aryl-C), 173.0 (C quart). IR (KBr):  $\nu = 3339, 2947, 2672, 1737, 1598, 1479, 1433, 1337, 1314, 1282, 1248, 1216, 1136, 1091, 1057, 1001, 949, 826, 752, 704, 646, 623, 567, 484, 436, 403$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 198.1 (0.3,  $\text{MH}^+$ ), 109.1 (18.6), 108.1 (100.0), 78.0 (15.7). HRMS ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_4$ ) berechnet 198.0766, gefunden 198.0763.

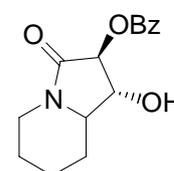


224

**(2R,3S)-2,3-Dihydroxy-3-pyridin-2-yl-propionsäureisopropylester (224):**

Darstellung siehe bei **36**.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.29 (dd,  $J$  = 6.2, 2.5 Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.53 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H,  $\text{CHOHCO}_2\text{Me}$ ), 5.14 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H,  $\text{RCHOHCHOH}$ ), 5.09 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 7.21-7.27 (m, 1 H, Aryl-H), 7.43 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H, Aryl-H), 7.73 (ddd,  $J$  = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1 H, Aryl-H), 8.52-8.57 (m, 1 H, Aryl-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.8 (+,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.8 (+,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 70.0, 73.3, 74.1 (+,  $\text{CHOHCHOHCO}_2i\text{-Pr}$ ,  $\text{CHOHCO}_2i\text{-Pr}$  und  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 120.8 (+, Aryl-C), 122.8 (+, Aryl-C), 137.0 (+, Aryl-C), 148.2 (+, Aryl-C), 158.2 (quart, Aryl-C), 172.3 (quart,  $\text{CO}_2i\text{-Pr}$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 226.1 (0.6,  $\text{MH}^+$ ), 122.0 (16.1), 109.0 (19.1), 108.0 (100.0). HRMS ( $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ ) berechnet 226.1079, gefunden 226.1082.



176

**(1R,2S,8aS)-1-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-2-yl-benzoat (176a),**

**(1R,2S,8aR)-1-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-2-yl-benzoat (176b):**

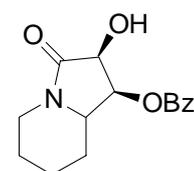
**36** (1.10 g, 6.43 mmol, 1.0 eq) wurde in Pyridin (30.0 mL) gelöst und mit DMAP (0.01 g, 0.06 mmol, 0.01 eq) unter Stickstoffatmosphäre versetzt und auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (0.81 g, 0.67 mL, 5.78 mmol, 0.9 eq) in Pyridin (5.0 mL) gelöst, wobei sich eine kirschrote Mischung bildete. Diese kirschrote Lösung wurde dann über einen Zeitraum von einer Stunde langsam mit einer Spritzenpumpe zugetropft. Man rührte noch eine weitere 1 Stunde und 20 Minuten bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  und lies langsam auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (über zwei Stunden) erwärmen und stellte dann den Stickstoffkolben mit der Reaktionsmischung über Nacht in den Kühlschrank. Am nächsten Tag gab man Essigsäureethylester (50 mL) hinzu und versetzte die Mischung mit 2 N HCl (20 mL). Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester (2 x 50 mL) gewaschen und die vereinten organischen Phasen anschließend nochmals mit gesättigter NaCl-Lösung (50 mL) und 2 N HCl (10 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abgezogen. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (LM: EE/PE 5:1) und man erhielt **176** (1.49 g, 5.41 mmol, 84 %) als farblosen Feststoff.

IR (KBr):  $\nu$  = 3334, 3244, 2950, 2870, 1678, 1455, 1335, 1304, 1240, 1167, 1123, 1106, 1001, 915, 829, 731, 663, 507, 3464, 2940, 2859, 1693, 1445, 1372, 1317,

1287, 1267, 1219, 1147, 1107, 1080, 978, 930, 912, 867, 837, 799, 731, 573, 503, 436, 3505, 3065, 2943, 2858, 1698, 1601, 1447, 1341, 1318, 1273, 1157, 1113, 1105, 984, 860, 802, 708, 586, 449  $\text{cm}^{-1}$ . (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 275.1 (4.9,  $\text{M}^{+\bullet}$ ), 257.1 (5.1), 154.1 (30.7), 153.0 (92.0), 122.0 (13.1), 105.0 (100.0), 84.0 (63.6), 83.0 (21.7), 77.0 (47.5), 51.0 (13.0). HRMS ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ) berechnet 275.1158, gefunden 275.1158.

**176a**:  $R_f = 0.41$  (EE/PE 5:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.13\text{-}1.77$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.90-2.08 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69-2.81 (m, 1 H), 3.63-3.75 (m, 1 H), 4.22-4.31 (m, 1 H), 4.47 (dd,  $J = 8.1, 5.7$  Hz, 1 H), 5.21 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.41-7.50 (m, 2 H, Aryl-H), 7.60-7.64 (m, 1 H, Aryl-H), 8.08-8.13 (m, 2 H, Aryl-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.8$  (-,  $\text{CH}_2$ ), 24.9 (-,  $\text{CH}_2$ ), 26.7 (-,  $\text{CH}_2$ ), 41.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 58.5 (+, CH), 72.4 (+, CH), 80.6 (+, CH), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (quart, Aryl-C), 130.23 (+, 2C, Aryl-C), 133.91 (+, Aryl-C), 165.5 (quart, C=O), 168.2 (quart, NCO).

**176b**:  $R_f = 0.36$  (EE/PE 5:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.17\text{-}1.50$  (m, 3 H), 1.73-1.81 (m, 1 H), 1.90-1.99 (m, 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 H), 2.67-2.97 (m, 1 H), 3.29-3.38 (m, 1 H), 4.03 (t,  $J = 6.2$  Hz, 1 H), 4.16-4.25 (m, 1 H), 5.29 (dd,  $J = 6.2, 1.5$  Hz, 1 H), 7.41-7.49 (m, 2 H), 7.57-7.64 (m, 1 H), 8.09-8.14 (m, 2 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.1$  (-,  $\text{CH}_2$ ), 23.9 (-,  $\text{CH}_2$ ), 31.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 40.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 59.5 (+, CH), 78.8 (+, CH), 80.9 (+, CH), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 128.6 (quart, Aryl-C), 130.3 (+, 2C, Aryl-C), 133.9 (+, Aryl-C), 165.8 (quart, CO), 168.3 (quart, CO).



177

**(1S,2S,8aS)-2-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-1-yl-benzoat (177a),**

**(1S,2S,8aR)-2-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-1-yl-benzoat (177b):**

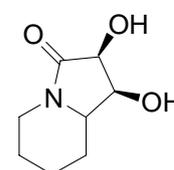
**176** (1.10 g, 3.99 mmol, 1.0 eq) wurde in Pyridin (0.63 g, 7.98 mmol, 2.0 eq) unter Stickstoffatmosphäre in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und auf  $-30$  °C abgekühlt. Dann wurde langsam Trifluorsulfonsäureanhydrid (1.80 g, 6.38 mmol, 1.6 eq) tropfenweise zugegeben. Man liess langsam auf Raumtemperatur erwärmen und rührte dann noch für eine weitere Stunde. Nachdem  $\text{H}_2\text{O}$  (2.0 mL) zugegeben wurde, rührte man über

Nacht bei Raumtemperatur. Dann gab man noch H<sub>2</sub>O (15 mL) hinzu und extrahierte mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 15 mL), trocknete über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zog das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ab. Den erhaltenen Rückstand reinigte man durch Chromatographie an Kieselgel (LM: EE/PE 5:1) und man erhielt **177** (0.58 g, 2.11 mmol, 53 %).

Die Diastereomere konnten durch Chromatographie getrennt werden.

**177a**:  $R_f = 0.12$  (PE/EE 1:5).  $[\alpha]_D^{20} = -15.4$  ( $c = 1.3$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.18-1.53$  (m, 3 H), 1.63-1.73 (m, 1 H), 1.88-1.99 (m, 1 H), 2.04-2.13 (m, 1 H), 2.74 (dt,  $J = 35, 12.9$  Hz, 1 H), 3.55-2.63 (m, 1 H), 4.12-4.20 (m, 1 H), 4.53 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 5.23 (dd,  $J = 6.4, 2.4$  Hz, 1 H), 7.28-7.45 (m, 2 H), 7.52-7.59 (m, 1 H), 8.05-8.10 (m, 2 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 23.6$  (-, CH<sub>2</sub>), 24.4 (-, CH<sub>2</sub>), 29.5 (-, CH<sub>2</sub>), 40.8 (-, CH<sub>2</sub>), 61.0 (+, CH), 69.3 (+, CH), 72.5 (+, CH), 128.4 (+, 2 C, Aryl-C), 129.4 (quart, Aryl-C), 130.0 (+, 2 C, Aryl-C), 133.4 (+, Aryl-C), 166.2 (quart, CO), 170.5 (quart, CO).

**177b**:  $R_f = 0.21$  (PE/EE 1:5).  $[\alpha]_D^{20} = -24.7$  ( $c = 1.5$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.38-1.57$  (m, 3 H), 1.70-1.82 (m, 2 H), 1.90-1.97 (m, 1 H), 2.67-2.79 (m, 1 H), 2.8-2.99 (bs, 1 H, OH), 3.63-3.70 (m, 1 H), 4.13-4.22 (m, 1 H), 4.47 (dd,  $J = 5.6, 1.7$  Hz, 1 H), 5.78 (dd,  $J = 5.6, 4.2$  Hz, 1 H), 7.41-7.48 (m, 1 H), 7.54-7.61 (m, 1 H), 8.02-8.07 (m, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 22.9$  (-, CH<sub>2</sub>), 24.0 (-, CH<sub>2</sub>), 24.9 (-, CH<sub>2</sub>), 40.4 (-, CH<sub>2</sub>), 56.6 (+, CH), 69.8 (+, CH), 70.7 (+, CH), 128.5 (+, 2 C, Aryl-C), 129.2 (quart, Aryl-C), 129.9 (+, 2 C, Aryl-C), 133.5 (+, Aryl-C), 165.9 (quart, CO), 171.4 (quart, CO).



**178**

**(1S,2S,8aR)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (178a),**

**(1S,2S,8aS)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (178b):**

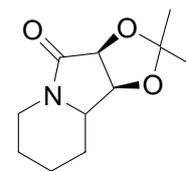
**177** (0.52 g, 1.89 mmol) wurde in absolutem Methanol (10 mL) bei Raumtemperatur gelöst. Unter Rühren wurde 0.1 N MeONa (2 mL) zugegeben. Nachdem man noch für weitere drei Stunden bei Raumtemperatur rührte (DC-Kontrolle) versetzte man die

Reaktionsmischung mit einem kleinen Stückchen Trockeneis und zog das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ab. Anschließend wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) gereinigt und man erhielt **178** (0.25 g, 1.48 mmol, 78 %) als farbloses Öl.

IR (KBr):  $\nu = 3334, 3244, 2950, 2870, 1678, 1455, 1335, 1304, 1240, 1167, 1123, 1106, 1001, 915, 829, 731, 663, 507 \text{ cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%). 171.0 (47, M<sup>+</sup>), 142.0 (34.0), 128.0 (16), 127.0 (10), 126.0 (40), 110.0 (14), 84 (100), 83.0 (26), 82.0 (12), 70.0 (11), 60.0 (24), 56.0 (16), 55.0 (29), 41.0 (19.3). HRMS (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>) berechnet 171.0895, gefunden 171.0896.

**178a**:  $R_f = 0.38$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1).  $[\alpha]_D^{20} = -60.0$  (c 1.30, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO): 1.16-1.24 (m, 1 H), 1.32-1.41 (m, 1 H), 1.46-1.51 (m, 1 H), 1.53-1.60 (m, 1 H), 1.61-1.66 (m, 1 H), 1.79-1.85 (m, 1 H), 2.50-2.56 (m, 1 H), 3.27 (dt,  $J = 11.4, 3.7$  Hz, 1 H), 3.80 (dd,  $J = 12.9, 4.8$  Hz), 3.96-4.00 (m, 2 H), 4.68 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1 H), 5.20 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO): 22.6 (-, CH<sub>2</sub>), 23.8 (-, CH<sub>2</sub>), 23.8 (-, CH<sub>2</sub>), 38.9 (-, CH<sub>2</sub>), 56.3 (+, CH), 67.2 (+, CH), 71.1 (+, CH), 171.4 (quart, CO).

**178b**:  $R_f = 0.43$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1).  $[\alpha]_D^{20} = -15.0$  (c 1.07, MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO): 1.00-1.15 (m, 2 H), 1.33-1.41 (m, 1 H), 1.55-1.61 (m, 1 H), 1.74-1.79 (m, 1 H), 1.83-1.88 (m, 1 H), 2.60 (dt,  $J = 12.9, 3.52$  Hz, 1 H), 5.15 (dt,  $J = 12.0, 3.3$  Hz, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.87 (dd,  $J = 12.9, 4.8$  Hz, 1 H), 3.91 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 4.84 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1 H), 5.37 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, DMSO): 22.9 (-, CH<sub>2</sub>), 24.1 (-, CH<sub>2</sub>), 29.0 (-, CH<sub>2</sub>), 39.3 (-, CH<sub>2</sub>), 61.5 (+, CH), 69.6 (+, CH), 70.7 (+, CH), 170.4 (quart, CO).



179

**(1S,2S,8aS)-1,2-(Isopropylidendioxy)-1,5,6,7,8,8a-hexahydro-3(2H)-indolizinon (179a), (1S,2S,8aR)-1,2-(Isopropylidendioxy)-1,5,6,7,8,8a-hexahydro-3(2H)-indolizinon (179b):**

**178** (0.20 g, 1.17 mmol, 1.0 eq) wurde in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) gelöst und mit 2,2-Dimethoxypropan (0.72 mL, 5.84 mmol, 5.0 eq) versetzt. Anschließend wurde noch *p*-TsOH (0.01 g, 0.05 mmol, 0.04 eq) zugegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abgezogen und das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) aufgereinigt und man erhielt **179** (0.24 g, 0.14 mmol, 98 %).

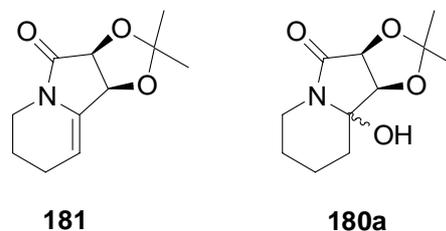
Die Diastereomere konnten durch Chromatographie getrennt werden.

IR (KBr):  $\nu$  = 3334, 3244, 2950, 2870, 1678, 1455, 1335, 1304, 1240, 1167, 1123, 1106, 1001, 915, 829, 731, 663, 507, 3464, 2940, 2859, 1693, 1445, 1372, 1317, 1287, 1267, 1219, 1147, 1107, 1080, 978, 930, 912, 867, 837, 799, 731, 573, 503, 436 cm<sup>-1</sup>. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) 211.0 (17.1, M<sup>+</sup>), 197.0 (10.5), 196.0 (100.0), 154.0 (13.2), 153.0 (16.9), 136.0 (69.9), 100.0 (29.5), 84.9 (22.5), 84.0 (16.9), 83.0 (51.3), 55.0 (11.6), 42.9 (14.2). HRMS (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>) berechnet 211.1208, gefunden 211.1212.

**179a**: Mp = 106-107 °C. R<sub>f</sub> = 0.32 (EE/PE 5:1).  $[\alpha]_D^{20}$  = +24 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.07 (dddd,  $J$  = 3.5, 12.7, 12.7, 12.7 Hz, 1 H), 1.20-1.33 (m, 1 H), 1.36 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.45-1.59 (m, 1 H), 1.62-1.72 (m, 1 H), 1.87-2.01 (m, 2 H), 2.70 (ddd,  $J$  = 3.5, 12.9, 12.9 Hz, 1 H), 3.46 (dd,  $J$  = 2.7, 12.5 Hz, 1 H), 4.13-4.21 (m, 1 H), 4.34 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H), 4.62 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 23.8 (-, CH<sub>2</sub>), 24.6 (-, CH<sub>2</sub>), 25.3 (+, CH<sub>3</sub>), 26.8 (+, CH<sub>3</sub>), 30.8 (-, CH<sub>2</sub>), 40.5 (-, CH<sub>2</sub>), 62.2 (+, CH), 77.4 (+, 2 C, CH), 112.6 (quart C), 168.5 (quart, C=O).

**179b**: R<sub>f</sub> 0.20 (EE/PE 5:1).  $[\alpha]_D^{20}$  = -15 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.21-1.48 (m, 2 H), 1.39 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.62-1.81 (m, 3 H), 1.91-2.00 (m, 1 H), 2.63 (dt, 1 H,  $J$  = 3.4, 12.8 Hz), 3.42-3.51 (m, 1 H), 4.10-4.18 (m, 1 H), 4.64 (d,  $J$

= 2.6 Hz, 2 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.3 (-,  $\text{CH}_2$ ), 24.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 25.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 26.0 (+,  $\text{CH}_3$ ), 27.1 (+,  $\text{CH}_3$ ), 40.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 57.8 (+, CH), 74.4 (+, CH), 78.0 (+, CH), 112.6 (quart,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 169.6 (quart, CO).



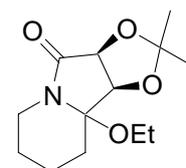
**(1S,2S)-1,2-Isopropylidendioxy-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5H)-on (181):**

**179** (40.0 mg, 0.189 mmol) wurde in Essigsäureethylester (3 mL) gelöst und mit  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5 mg) versetzt. Die Mischung kühlte man auf 0 °C ab und gab dann über einen Zeitraum von neun Stunden eine  $\text{NaOCl}$ -Lösung (12 %ig, 3 mL) hinzu. Anschließend rührte man noch einen weiteren Tag bei 0 °C. Nach der Oxidation wurde *iso*-PrOH (1 mL) zugegeben und gerührt. Man trennt die wässrige Phase von der organischen Phase ab und extrahierte diese mit Essigsäureethylester (2 x 2 mL). Die vereinten organischen Phasen trocknete man über  $\text{NaSO}_4$  und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen. Das Rohprodukt wurde in  $\text{CHCl}_3$  (2 mL) gelöst, mit einem Tropfen Essigsäure versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abgezogen und das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (LM: PE/EE 1:5) aufgereinigt, wodurch **181** (19.8 mg, 0.094 mmol, 50 %) erhalten wurde und **179b** (11.6 mg, 0.055 mmol, 29 %) zurückgewonnen werden konnte.

**181** kann analog unter Verwendung von **179a** in einer Ausbeute von 79 % gewonnen werden. Als Zwischenprodukt bei der Eliminierung konnte **182** isoliert werden.

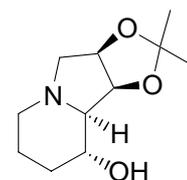
**180a**:  $R_f$  = 0.51 ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21-1.28 (m, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.70-1.95 (m, 5 H), 2.84-2.96 (m, 1 H), 3.80-3.89 (m, 1 H), 3.91-4.04 (br s, 1 H, OH), 4.47 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1 H), 4.86 (dd,  $J$  = 1.0, 5.8 Hz, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 18.9 (-,  $\text{CH}_2$ ), 24.0 (-,  $\text{CH}_2$ ), 26.0 (+,  $\text{CH}_3$ ), 27.2 (+,  $\text{CH}_3$ ), 30.2 (-,  $\text{CH}_2$ ), 37.0 (-,  $\text{CH}_2$ ), 77.1 (+, CH), 81.3 (+, CH), 87.7 (quart C), 113.4 (quart C), 170.6 (quart, C=O).

**181:** Mp = 67-69 °C.  $R_f = 0.57$  (EE/PE 5:1).  $[\alpha]_D^{20} = +25.5$  (c = 1.1,  $\text{CDCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H), 1.66-1.78 (m, 1 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 2.16-2.24 (m, 1 H), 3.36-3.46 (m, 1 H), 3.69-3.78 (m, 1 H), 4.67 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 4.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 5.25 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1 H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 20.0$  (-,  $\text{CH}_2$ ), 21.5 (-,  $\text{CH}_2$ ), 25.6 (+,  $\text{CH}_3$ ), 26.9 (+,  $\text{CH}_3$ ), 39.0 (-,  $\text{CH}_2$ ), 73.7 (+, CH), 76.5 (+, CH), 104.6 (+, CH), 113.2 (+, CH), 136.0 (quart,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 169.7 (quart, CO). IR (KBr):  $\nu = 2984, 2940, 2893, 1722, 1686, 1458, 1414, 1378, 1314, 1252, 1213, 1153, 1093, 1067, 1041, 1010, 972, 930, 899, 868, 779, 710, 644, 617, 563, 519$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%). 209.1 (59.1,  $\text{M}^+$ ), 194.1 (26.1), 166.1 (14.1), 152.1 (100.0), 43.0 (10.3). HRMS ( $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ) berechnet 209.1052, gefunden 209.1053.

**182****3b-Ethoxy-2,2-dimethyl-hexahydro-1,3-dioxo-7a-aza-cyclopenta[a]inden-8-on**

**(182):** Darstellung siehe bei **181**.

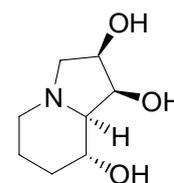
$R_f = 0.47$  (PE/EE 1:5).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.20$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.66-1.93 (m, 6 H, Piperidin-H), 2.64-2.76 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.06-3.26 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.96-4.04 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.43 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1 H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}$ ), 4.72 (dd,  $J = 6.0, 1.1$  Hz, 1 H,  $\text{C}(\text{O})\text{CHOHCHOH}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.2$  (+,  $\text{CH}_3$ ), 19.3 (-,  $\text{CH}_2$ ), 25.8 (+,  $\text{CH}_3$ ), 27.0 (+,  $\text{CH}_3$ ), 29.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 57.1 (-,  $\text{CH}_2$ ), 77.2 (+, CH), 78.4 (+, CH), 91.4 (C quart), 113.1 (C quart), 169.9 (C quart). IR (KBr):  $\nu = 3414, 2979, 2949, 2867, 1711, 1445, 1416, 1377, 1273, 1244, 1214, 1177, 1111, 1063, 993, 926, 873, 810, 739, 677, 629, 596, 516, 458$   $\text{cm}^{-1}$ . MS (PI-EIMS, 70 eV):  $m/z$  (%). 255.2 (11.2,  $\text{M}^+$ ), 226.1 (46.6), 210.1 (42.8), 182.1 (19.8), 180.1 (19.4), 168.1 (33.74), 153.1 (14.6), 152.1 (27.1), 140.1 (14.9), 127.1 (16.4), 100.0 (100.0), 99.1 (24.1), 85.0 (40.1), 55.1 (10.6).

**183****(1S,2R,8R,8aR)-8-Hydroxy-1,2-(isopropylidendioxy)-indolizin (183):**

Zu einer gekühlten Mischung (0 °C) von **181** (97 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) in trockenem THF (1 mL) wurde bei Raumtemperatur und unter Stickstoffatmosphäre 1M BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> in THF (0.15 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde sieben Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Ethanol (2.5 mL), 3N NaOH (1 mL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig, 1 mL) versetzt. Diese Mischung refluxierte man für zwei Stunden und zog dann das Ethanol unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wurde in H<sub>2</sub>O (2 mL) gelöst und mit NaCl gesättigt. Die wässrige Phase extrahierte man anschließend mit Dichlormethan und die vereinten organischen Phasen trocknete man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nachdem das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abgezogen wurde, reinigte man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) wodurch man **183** (83 mg, 0.38 mmol, 83 %) als farblosen Feststoff erhalten konnte.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[87]</sup>

$R_f = 0.58$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.17$ -1.30 (m, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.57-1.73 (m, 4 H), 1.78-1.99 (m, 2 H), 2.00-2.10 (m, 1 H), 2.93-3.03 (m, 1 H), 3.16 (d,  $J = 11$  Hz, 1 H), 3.78-3.90 (m, 1 H), 4.61 (dd,  $J = 6, 4$  Hz, 1 H), 4.70 (dd,  $J = 6, 4$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 24.1$  (-, CH<sub>2</sub>), 24.8 (+, CH), 26.0 (+, CH), 33.0 (-, CH<sub>2</sub>), 51.6 (-, CH<sub>2</sub>), 59.9 (-, CH<sub>2</sub>), 67.5 (+, CH), 73.7 (+, CH), 78.2 (+, CH), 79.2 (+, CH), 111. (quart, C). IR (KBr):  $\nu = 3413, 3211, 2941, 2791, 1636, 1372, 1346, 1261, 1209, 1174, 1132, 1070, 1028, 1006, 929, 897, 867, 800, 673, 515$  cm<sup>-1</sup>. MS (CI-MS, NH<sub>3</sub>)  $m/z$  (%): 214.1 (100.0, MH<sup>+</sup>). HRMS (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>) berechnet. 213.165, gefunden 213.1367.

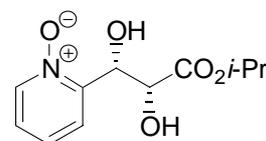
**5****(1*S*,2*R*,8*R*,8*aR*)-1,2-(cyclohexylidendioxy)-8-hydroxyindolizin,****[(-)-Swainsonin] (5):**

Eine Lösung von **183** (54 mg, 0.27 mmol) in THF (1.5 mL) versetzte man bei Raumtemperatur mit 6N HCl (0.1 mL) und rührte für 16 Stunden. Man engte die Lösung ein, gab das Rohprodukt auf einen Ionenaustauscher (Dowex 1 x 8, Cl<sup>-</sup> Form, 100-200 mesh, 3 g) und eluierte mit H<sub>2</sub>O. Die Fraktionen von **5** wurden durch DC mit Iod ermittelt. Diese Fraktionen wurden durch Gefriertrocknung eingeeengt und man erhielt **5** (44 mg, 0.25 mmol, 93 %) als farblosen Feststoff.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[30]</sup>

Mp = 140-142 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -81$  ( $c = 1.00$ , MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.02$ -1.13 (m, 1 H), 1.29-1.47 (m, 1 H), 1.53-1.64 (m, 1 H), 1.75-1.84 (m, 2 H), 1.88-1.98 (m, 1 H), 2.42 (dd,  $J = 11, 4$  Hz, 1 H), 2.72-2.78 (m, 2 H), 3.67 (ddd,  $J = 11, 10, 5$  Hz, 1 H), 4.12 (dd,  $J = 6, 4$  Hz, 1 H), 4.22 (ddd,  $J = 8, 6, 3$  Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 22.8$  (-, CH<sub>2</sub>), 32.1 (-, CH<sub>2</sub>), 51.2 (-, CH<sub>2</sub>), 60.2 (-, CH<sub>2</sub>), 65.9 (+, CH), 68.6 (+, CH), 69.2 (+, CH), 72.4 (+, CH). IR (KBr):  $\nu = 3426, 3084, 2943, 2884, 2805, 2725, 1637, 1442, 1396, 1342, 1322, 1257, 1221, 1150, 1127, 1073, 1025, 934, 896, 822, 672, 501$  cm<sup>-1</sup>. MS (CI+)  $m/z$  (%): 174.1 (100, MH<sup>+</sup>).

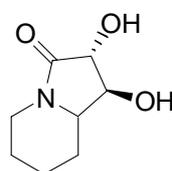
## 2.3 Weitere Untersuchungen am Enamid-System



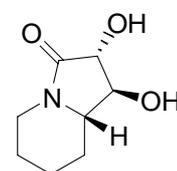
*epi-35*

### (2*R*,3*S*)-2,3-Dihydroxy-3-(1-Oxypyridin-2-yl)propionsäureisopropylester

(*epi-35*): Die Darstellung erfolgte analog zu **35** unter Verwendung von AD-Mix  $\alpha$ .



**140**



**140a**

### (1*S*,2*R*)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin (**140**), (1*S*,2*R*,9*S*)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin (**140a**):

**Methode A:** Die Darstellung von **140** erfolgte analog zu **36**.

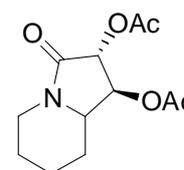
**Methode B:** **219** (0.23 g, 0.56 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in absolutem THF (5 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt. Anschließend gab man Tetrabutylammoniumfluorid (0.32 g, 1.24 mmol, 2.0 eq) hinzu und rührte 5 Stunden 30 Minuten. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck abgezogen. Die Aufreinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (LM CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). Es wurde **140a** (0.09 g, 0.55 mmol, 98 %) als farblosen Feststoff erhalten.

**140:** Die analytischen Daten stimmen mit denen von **36** überein.

**140a:** Mp = 138-140 °C.  $R_f$  = 0.52 (EE/PE 1:1).  $[\alpha]_D^{20}$  = +75.2 (c = 1.01, MeOH).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.13-1.21 (m, 1 H), 1.31-1.39 (m, 1 H), 1.42-1.50 (m, 1 H), 1.73-1.77 (m, 1 H), 1.88-1.93 (m, 1 H), 2.12-2.17 (m, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 3.10 (dddd,  $J$  = 11.3, 6.5, 3.9 Hz, 1 H), 3.69 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H), 4.05 (dd,  $J$  = 15, 7.3 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.0 (-, CH<sub>2</sub>), 25.3 (-, CH<sub>2</sub>), 31.7 (-, CH<sub>2</sub>), 40.7 (-, CH<sub>2</sub>), 60.5 (+, CH), 77.6 (+, CH), 80.9 (+, CH), 173.0 (quart, CO). IR (KBr):  $\nu$  = 3445, 3343, 3257, 2961, 2933, 2871, 1687, 1461, 1426, 1347, 1344, 1313, 1278, 1253, 1224, 1202, 1151, 1105, 1078, 1024, 876, 837, 724, 653, 608, 555, 515, 482

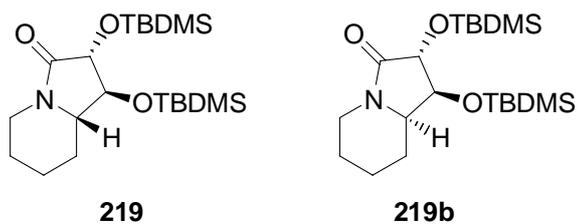
$\text{cm}^{-1}$ . MS (EI, 70 eV): 171.1 (29.9), 142.1 (24.6), 128.0 (10.9), 127.1 (12.7), 126.1 (35.0), 110.1 (14.0), 84.0 (100.0), 83.0 (31.0), 82.0 (12.7), 70.0 (11.3), 60.0 (22.3), 56.0 (19.8), 55.0 (30.8), 42.0 (13.48), 41.0 (18.3), 30.0 (10.2), 29.0 (10.4), 28.0 (16.0). HRMS ( $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$ ): berechnet: 171,0895, gefunden: 171.0896.

**141b****(1S,2R)-1,2-Bis(acetyloxy)hexahydroindolizinon (141b):**

**140** (1.02 g, 5.94 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) gelöst. Anschließend gab man Triethylamin (1.32 g, 1.81 mL, 13.06 mmol, 2.2 eq), DMAP (0.15 g, 1.19 mmol, 0.2 eq) und dann Essigsäureanhydrid (1.21 g, 1.12 mL, 11.87 mmol, 2.0 eq) hinzu. Die Mischung wurde 20 Stunden und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit  $\text{KHSO}_4$ -Lösung (10 %ig, 15 mL) versetzt. Man trennte die organische Phase ab und extrahierte die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 100 mL) und trocknete die vereinten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ . Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 1:5) gereinigt und man erhielt **141b** (1.06 g, 4.15 mmol, 70 %).

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[105]</sup>

$R_f = 0.45$  (PE/EE 1:5).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.24\text{-}2.03$  (m, 12 H, Piperidin-H, Diast. A, Diast. B), 2.11, 2.13, 2.15 (s, 12 H, OAc, Diast. A, Diast. B), 2.63-2.78 (m, 2 H, Piperidin-H, Diast. A, Diast. B), 3.29-3.89 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ , Diast. A), 3.74-3.83 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2$ , Diast. B), 4.15-4.25 (m, 2 H,  $\text{NCH}$ , Diast. A, Diast. B), 5.06 (t,  $J = 5.87$  Hz, 1 H,  $\text{NCHCHOAc}$ , Diast. A), 5.32-5.45 (m, 3 H,  $\text{NCOCHOAc}$ , Piperidin-H, Diast. A, Diast. B).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75.5 MHz):  $\delta = 20.6, 20.7, 20.8$  (+, 4 C,  $\text{CH}_3$ ), 23.1 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. A), 23.4 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. B), 23.9 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. A), 24.4 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. B), 26.2 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. B), 30.8 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. A), 40.2 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. A), 40.9 (-,  $\text{CH}_2$ , Diast. B), 57.0 (+, CH, Diast. B), 58.8 (+, CH, Diast. A), 72.7 (+, CH, Diast. B), 74.3 (+, CH, Diast. B), 74.8 (+, CH, Diast. A), 77.2 (+, CH, Diast. A), 165.6 (quart, C=O, Diast. B), 165.8 (quart, C=O, Diast. A), 170.0 (quart, C=O, Diast. B), 170.2 (quart, C=O, Diast. A), 170.4 (quart, C=O, Diast. B), 170.5 (quart, C=O, Diast. A). MS (CI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) 273.2 (100.0,  $\text{M}+\text{NH}_4^+$ ), 256.2 (94.6,  $\text{MH}^+$ ).



**(1*S*,2*R*,9*S*)-1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexahydroindolizin-3-on (219), (1*S*,2*R*,9*R*)-1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexahydroindolizin-3-on (219b):**

**Methode A:** **121** (50 mg, 125 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem Methanol (2.0 mL) gelöst und mit Pd/C (10 mg, 10% Pd) versetzt und bei 1 bar H<sub>2</sub>-Druck in einer Hydrierapparatur 3 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Mischung über ein Filterpapier filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhielt **219** (44 mg, 110 mmol, 88%) als farblosen Feststoff.

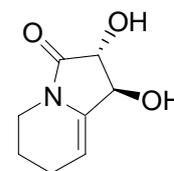
**Methode B:** **140** (2.50 g, 14.6 mmol, 1.0 eq) wurde in Methylenchlorid (60 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und im Eisbad gekühlt. Anschließend wurde TBDMSCI (4.84 g, 32.1 mmol, 2.2 eq) und Imidazol (4.37 g, 64.2 mmol, 4.4 eq) zugegeben. Die Mischung wurde langsam auf RT erwärmt und anschließend noch 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene farblose Niederschlag wurde über ein Filterpapier filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: PE/EE 5:1) wurde **219/219b** (4.83 g, 12.1 mmol, 83 %) als Diastereomeregemisch erhalten. Hierbei konnten die beiden Diastereomere voneinander getrennt werden.

IR (KBr):  $\nu = 2930, 2891, 2857, 1713, 1630, 1468, 1441, 1387, 1290, 1256, 1161, 1141, 1113, 1061, 995, 939, 893, 837, 777, 716, 669, 531, 471 \text{ cm}^{-1}$ . MS (ESI)  $m/z$  (%): 799.7 (40, 2M+H<sup>+</sup>), 400.3 (100.0, MH<sup>+</sup>).

**219:**  $R_f = 0.66$  (PE:EE 5:1).  $[\alpha]_D^{20} = +62.4$  ( $c = 1.02, \text{CDCl}_3$ ). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.08$  (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.11 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.14 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.21 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.06-1.21 (m, 1 H, Piperidin-H), 1.22-1.42 (m, 2 H, Piperidin-H), 1.64-1.73 (m, 1 H, Piperidin-H), 1.85-1.94 (m, 1 H, Piperidin-H), 1.99-2.08 (m, 1 H, Piperidin-H), 2.52-2.63 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 2.99-2.03 (m, 1 H, NCH), 3.78 (dd,  $J = 6.5, 6.0 \text{ Hz}$ , 1 H, NCOCHCHOTBDMS), 4.05-4.13 (m, 1 H, Piperidin-H), 4.14 (dd,  $J = 6.5, 1.5 \text{ Hz}$ , 1 H, NCOCHOTBDMS). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz):  $\delta = -4.63$  (+, SiCH<sub>3</sub>), -4.19 (+, SiCH<sub>3</sub>), -4.05 (+, SiCH<sub>3</sub>), -3.97 (+, SiCH<sub>3</sub>), 17.8 3 (C quart, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C quart, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.3 (-, CH<sub>2</sub>), 24.06 (-, CH<sub>2</sub>), 25.7 (+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

30.5 (-, CH<sub>2</sub>), 39.4 (-, CH<sub>2</sub>), 59.5 (+, NCH), 78.23 (+, CHOTBDMS), 80.94 (+, CHOTBDMS), 170.1 (C quart, CO).

**219b:**  $R_f = 0.59$  (PE:EE 5:1).  $[\alpha]_D^{20} = (c = ?, ?)$  <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.08$  (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.19 (s, 3 H, SiCH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24-1.46 (m, 3 H, Piperidin-H), 1.59-1.72 (m, 2 H, Piperidin-H), 1.90-1.99 (m, 1 H, Piperidin-H), 2.55-2.66 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.42 (ddd,  $J = 11.5$  Hz, 6.6 Hz, 3.2 Hz, 1 H, NCH), 4.07 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, N(CO)CHOTBDMS), 4.08-4.12 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.15 (dd, 1 H,  $J = 6.6$  Hz, 5.1 Hz, NCHCHOTBDMS). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz):  $\delta = -4.9$  (+, SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (+, 2 C, SiCH<sub>3</sub>), -4.1 (+, SiCH<sub>3</sub>), 18.0 (C quart, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (C quart, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.8 (-, CH<sub>2</sub>), 24.8 (-, CH<sub>2</sub>), 25.7 (+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (+, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.3 (-, CH<sub>2</sub>), 40.5 (-, CH<sub>2</sub>), 58.7 (+, NCH), 74.9 (+, NCHCHOTBDMS), 77.4 (+, N(CO)CHOTBDMS), 170.2 (quart, NCO).

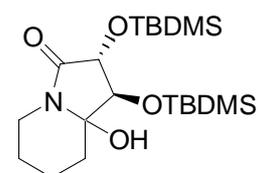


196

**(1S,2R)-1,2-Dihydroxy-1,5,6,7-tetrahydro-2H-indolizin-3-on (196):**

**121** (0.52 g, 1.33 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem THF (16 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und im Eisbad gekühlt. Dann wurde Tetrabutylammoniumfluorid (0.92 g, 2.93 mmol, 2.2 eq) zugegeben und weiter unter Eiskühlung für zwei Stunden gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen, wodurch sich ein gelbes Öl ergab. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) gereinigt und man erhielt **196** (0.20 g, 1.17 mmol, 88 %).

$R_f = 0.33$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>):  $\delta = 1.58$ -1.74 (m, 1 H), 1.77-1.90 (m, 1 H), 2.09-2.18 (m, 2 H), 3.21 (ddd,  $J = 13, 9, 4$  Hz, 1 H), 3.62-3.71 (m, 1 H), 4.10 (t,  $J = 5$  Hz, 1 H), 4.46-4.53 (m, 1 H), 4.81 (d,  $J = 5$  Hz, 1 H, OH), 4.84 (d,  $J = 5$  Hz, 1 H, OH), 4.95-4.99 (m, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 21.3$  (-, CH<sub>2</sub>), 21.9 (-, CH<sub>2</sub>), 38.9 (-, CH<sub>2</sub>), 75.1 (+, CH), 77.4 (+, CH), 98.6 (+, CH), 139.5 (C quart), 171.0 (C quart). MS (CI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%). 187.1 (100, M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 170.0 (34, MH<sup>+</sup>).

**255****(1*R*,2*R*)-1,2-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8*a*-hydroxy-indolizidin (255):**

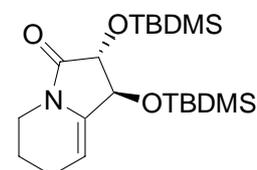
**219/219b** (0.15 g, 0.38 mmol, 1.0 eq) wurde in Ethylacetat (2.0 mL) gelöst. Zur der farblosen Mischung wurde dann RuO<sub>2</sub> (5 mg) zugegeben. Zu der im Eisbad gekühlten Mischung tropfte man langsam eine NaOCl-Lösung (12 %ig, 1 mL) hinzu. Nach 10 Minuten war die Zugabe beendet, wobei sich bereits nach Zugabe von NaOCl (0.1 mL) eine gelbliche Mischung gebildet hatte. Die Mischung wurde zwei Stunden im Eisbad gerührt und man versetzte danach mit *iso*-PrOH (1 mL), wodurch sich die Mischung schwarz färbte. Durch Filtration über ein Filterpapier wurde der Katalysator abgetrennt. Die wässrige Phase extrahierte man mit Ethylacetat (2 x 3 mL). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abgezogen und man erhielt 0.102 g Rohprodukt. Durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 5:1) wurde **255** (25.2 mg, 0.06 mmol, 16 %) erhalten.

IR (KBr):  $\nu = 3417, 2953, 2929, 2891, 2857, 1703, 1443, 1387, 1279, 1256, 1198, 1161, 1121, 1070, 1022, 939, 901, 884, 836, 777, 670, 615, 569, 507, 480 \text{ cm}^{-1}$ . MS (CI-MS, NH<sub>3</sub>) :  $m/z$  (%) 418.3 (10.2), 417.3 (27.2), 416.2 (84.7), 401.3 (18.6), 400.3 (61.3), 399.3 (31.8), 398.3 (100.0), 358.2 (7.5).

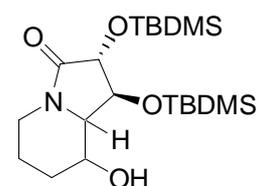
**255** (Hauptdiastereomer): <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.09$  (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)), 0.15 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)), 0.18 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)), 0.21 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)), 0.90-0.95 (m, 18 H, 2 x SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.32-1.53 (m, 2 H, Piperidin-H), 1.67-1.79 (m, 2 H, Piperidin-H), 1.85-1.98 (m, 2 H, Piperidin-H), 2.87-3.01 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 1 H, OH), 3.83 (d,  $J = 5$  Hz, 1 H, NC(O)CHOSiR<sub>3</sub>), 3.90-3.99 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.17 (dd,  $J = 1, 5$  Hz, NC(OH)CHOSiR<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -4.7$  (+, CH<sub>3</sub>), -4.5 (+, CH<sub>3</sub>), -4.1 (+, CH<sub>3</sub>), -3.5 (+, CH<sub>3</sub>), 17.9 (C quart), 18.2 (C quart), 19.5 (-, CH<sub>2</sub>), 24.0 (-, CH<sub>2</sub>), 25.6 (+, CH<sub>3</sub>), 25.7 (+, CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (+, CH<sub>3</sub>), 36.4 (-, CH<sub>2</sub>), 37.0 (-, CH<sub>2</sub>), 76.3 (+, CH), 80.1 (+, CH), 83.8 (C quart), 170.0 (C quart).

**255** (Nebendiastereomer): <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.11$  (d,  $J = 2$  Hz, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.18 (d,  $J = 1$  Hz, 6 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88-0.90 (m, 18 H, Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67-1.81 (m, 6 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.90-3.03 (m, 2 H, N(CH<sub>2</sub>)), 3.79 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H, C(OH)CH(OSiR<sub>3</sub>)), 3.85 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H, C(O)CH(OSiR<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -5.1$  (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.7 (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.6 (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.4 (+, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

17.9 (C quart), 17.9 (C quart), 18.9 (-, Piperidin-CH<sub>2</sub>), 24.0 (-, Piperidin-CH<sub>2</sub>), 25.8 (+, 6 C, Si(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.6 (-, Piperidin-CH<sub>2</sub>), 36.9 (-, Piperidin-CH<sub>2</sub>), 76.8 (+, C(OH)CHSiR<sub>3</sub>), 79.0 (+, C(O)CHSiR<sub>3</sub>), 89.7 (C quart), 170.5 (C quart).

**121****(1S,2R)-1,2-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pyrrolizidin-8-en-3-on (121):**

In CHCl<sub>3</sub> (1 mL) wurde **255** (40 mg, 0.096 mmol) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 Tropfen) versetzt. Nach einem Tag wurde die Mischung unter Stickstoffatmosphäre auf 40 °C für 30 Minuten erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen und durch Säulenchromatographie an Kieselgel (LM: PE/EE 10:1) gereinigt und man erhielt **121** (30 mg, 0.075 mmol, 78 %) als farbloses Öl sowie **255** (7.6 mg, 0.018, 18 %) zurück. R<sub>f</sub> = 0.33 (PE/EE 10:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = 0.15 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.21 (s, 3 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92-0.95 (m, 18 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.61-1.75 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.77-1.89 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 2.10-2.19 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.20 (ddd, J = 13, 10, 4 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 3.77 (ddd, J = 13 Hz, 5 Hz, 5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>), 4.26 (d, J = 6 Hz, N(CO)CH), 4.56-4.61 (m, 1 H, N(CO)CHCH), 4.88-4.93 (m, 1 H, NC=CH). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CHCl<sub>3</sub>): δ = -4.6 (+, CH<sub>3</sub>), -4.4 (+, CH<sub>3</sub>), -4.2 (+, CH<sub>3</sub>), -4.1 (+, CH<sub>3</sub>), 17.9 (C quart), 18.28 (C quart), 20.4 (-, CH<sub>2</sub>), 21.3 (-, CH<sub>2</sub>), 25.7 (+, 3 x CH<sub>3</sub>), 25.8 (+, 3 x CH<sub>3</sub>), 38.2 (-, CH<sub>2</sub>), 75.9 (+, CH), 78.0 (+, CH), 98.8 (+, CH), 137.6 (C quart), 169.6 (C quart). MS (CI) 416.3 (10), 414.1 (22), 399.3 (27), 398.2 (100, MH<sup>+</sup>).

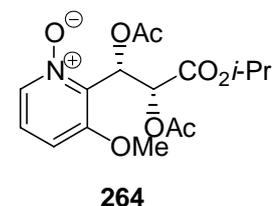
**189**

**(1*S*,2*R*)-1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8-hydroxy-hexahydro-indolizin-3-on (189):**

Unter Stickstoffatmosphäre wurde **121** (0.10 g, 0.25 mmol, 1.0 eq) in THF (2.0 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt. Anschließend gab man BH<sub>3</sub>·DMS (95 %ig, 25 µL, 1.0 eq) hinzu und ließ langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nachdem man die Mischung für weitere 22 Stunden bei Raumtemperatur rührte, kühlte man die Mischung im Eisbad ab und versetzte mit NaOH-Lösung (10 %, 125 µL) und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 %ig, 250 µL). Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3 x 3 mL) und anschließend mit Chloroform (3 x 3 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtrieren und Abziehen des Lösungsmittels reinigte man das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel (LM: PE/EE 5:1) und erhielt **189** (0.02 g, 0.05 mmol, 20 %, Diastereomerenverhältnis ~1:1.5).

$R_f = 0.3$  (PE/EE 5:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.08-0.15 (m, 24 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82-0.88 (m, 36 H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.04-2.10 (m, 8 H, Piperidin-H), 2.44-2.60 (m, 2 H), 2.90-2.96 (m, 1 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 3.30-3.55 (m, 2 H), 3.62-3.71 (m, 1 H), 3.94-4.04 (m, 3 H), 4.09-4.13 (m, 1 H), 4.28-4.34 (m, 1 H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.86, -4.76, -4.72, -4.56, -4.37, -4.32, -4.10, -3.96 (+, 8 C, Si(CH<sub>3</sub>)), 17.8 (quart, 2 C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (quart, 1 C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.2 (quart, 1 C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.3 (-, CH<sub>2</sub>), 23.3 (-, CH<sub>2</sub>), 25.7 (+, 6 C, CH<sub>3</sub>), 25.9 (+, 6 C, CH<sub>3</sub>), 32.1 (-, CH<sub>2</sub>), 33.6 (-, CH<sub>2</sub>), 39.1 (-, CH<sub>2</sub>), 39.8 (-, CH<sub>2</sub>), 62.3 (+, CH), 67.8 (+, CH), 69.0 (+, CH), 70.9 (+, CH), 75.6 (+, CH), 76.7 (+, CH), 76.8 (+, CH), 78.7 (+, CH), 170.1 (quart, C=O), 170.6 (quart, C=O).

## 2.4 Synthese eines Zwittermicin A-Vorläufers

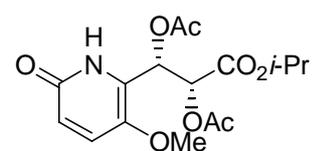


### (2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-1-oxypyridin (**264**):

**32a** (0.30 g, 1.11 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. Dichlormethan (0.5 mL) gelöst und mit DMAP (7 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) versetzt. Die Mischung kühlte man im Eisbad, gab Essigsäureanhydrid (0.36 g, 0.33 mL, 3.54 mmol, 3.2 eq) und Triethylamin (0.34 g, 0.46 mL, 3.32 mmol, 3.0 eq) hinzu und rührte drei Stunden. Anschließend gab man Methanol (1.0 mL) hinzu und gesättigte NaCl-Lösung (3.0 mL). Die wässrige Phase extrahierte man mit Dichlormethan (3 x 5 mL) und die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel (LM: CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1) erhielt man **264** (0.35 g, 0.98 mmol, 90 %) als leicht gelblichen Feststoff.

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

$R_f = 0.64$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.01$  (d,  $J = 6.27$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.16 (d,  $J = 6.24$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.09 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.94 (hept,  $J = 6.27$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.05 (d,  $J = 7.58$  Hz, 1H, 3'-H), 6.81 (dd,  $J = 8.74, 0.69$  Hz, 1H, Py-H), 6.88 (d,  $J = 7.62$  Hz, 1H, 2'-H), 7.16 (dd,  $J = 8.71, 6.52$  Hz, 1H, Py-H), 7.91 (dd,  $J = 6.52, 0.86$  Hz, 1H, Py-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.6$  (+, 2 x Ac-C), 21.3 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.5 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.7 (+, OCH<sub>3</sub>), 67.0 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 69.6 (+, 3'-C), 70.7 (+, 2'-C), 108.5 (+, Aryl-C), 124.7 (+, Aryl-C), 133.2 (+, Aryl-C), 136.0 (quart, Aryl-C), 157.2 (quart, Aryl-C), 166.2 (quart, Carbonyl-C), 169.8 (quart, Carbonyl-C), 169.9 (quart, Carbonyl-C).

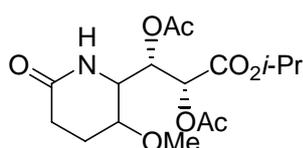
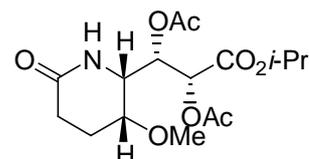
**265**

**(2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin (265):**

**264** (4.20 g, 11.82 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in abs. DMF (45 mL) gelöst, im Eisbad gekühlt und tropfenweise mit Trifluoressigsäureanhydrid (30.2 g, 20.0 mL, 143.78 mmol, 12.0 eq) versetzt. Nach zwei Stunden wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung rühre man dann noch über Nacht bei Raumtemperatur. Unter Eiskühlung tropfte man langsam die Mischung zu H<sub>2</sub>O (100 mL) und extrahierte die wässrige Phase mit Ether (4 x 100 mL). Zum Entfernen der überschüssigen Trifluoressigsäure wurden die organischen Phasen langsam unter Eiskühlung zu einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) zugetropft. Nach Trocknen der organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> erhielt man **265** (2.93 g, 8.35 mmol, 70 %) als gelbliches Öl.

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

$R_f = 0.50$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.20$  (d,  $J = 6.17$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.27 (d,  $J = 6.28$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, Ac-H), 2.13 (s, 3H, Ac-H), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.06 (hept,  $J = 6.23$  Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.45 (d,  $J = 3.36$  Hz, 1H, 3'-H), 6.53 (d,  $J = 3.22$  Hz, 1H, 2'-H), 6.60 (d,  $J = 9.67$  Hz, 1H, 4-H), 7.34 (d,  $J = 9.67$  Hz, 1H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.5$  (+, CH<sub>3</sub>), 20.5 (+, CH<sub>3</sub>), 21.5 (+, CH<sub>3</sub>), 21.6 (+, CH<sub>3</sub>), 58.1 (+, CH<sub>3</sub>), 66.7 (+, CH), 70.3 (+, CH), 72.0 (+, CH), 118.9 (+, CH), 130.2 (C quart), 130.8 (+, CH), 141.1 (C quart), 160.0 (C quart), 165.5 (C quart), 169.0 (C quart), 169.8 (C quart).

**266/267****266**

**(2' *R*,3' *S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-piperidin (266/267):**

**256** (8.09 g, 22.76 mmol) wurde in Methanol (120 mL) gelöst und mit Eisessig (17 mL), sowie Rh/C (5 %, 1.7 g) versetzt und mit Wasserstoff (60 bar, Raumtemperatur) zwei Tage hydriert. Der Katalysator wurde durch filtrieren über Celite entfernt. Anschließend engte man die Mischung unter vermindertem Druck ein und versetzte mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) und extrahierte mit Chloroform (2 x 50 mL). Nach Trocknen über NaSO<sub>4</sub>, Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen an der Hochvakuumpumpe erhielt man **266/267** (7.55 g, 21.02 mmol, 93 %) als farblosen Schaum.

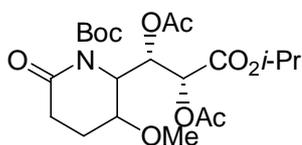
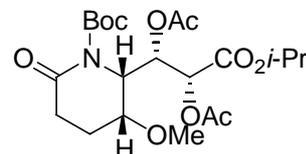
Das Diastereomerengemisch wurde aus *n*-Hexan/Ether umkristallisiert. Nachdem das Diastereomerengemisch auskristallisiert war, wurde das Lösungsmittel abgetrennt und am Rotationsverdampfer abgezogen. Das in der Mutterlauge enthaltene Produkt wurde nochmals aus *n*-Hexan/Ether umkristallisiert, wodurch man **266** erhalten konnte. Somit konnte aus 7.0 g Diastereomerengemisch 1.1 g reines **266** gewonnen werden.

Die Daten **266/267** stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**266** <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23 (d, *J* = 6.24 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (d, *J* = 6.24 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65- 1.79 (m, 1 H, 4-H), 2.09 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53-3.70 (m, 1H, 3-H), 3.74-3.79 (m, 1H, 2-H), 5.01 (hept, *J* = 6.28 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.40 (d, *J* = 2.20 Hz, 1H, 3'-H), 5.58 (dd, *J* = 7.10, 2.20 Hz, 1H, 2'-H), 6.07 (brs, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.6 (+, CH<sub>3</sub>), 20.6 (+, CH<sub>3</sub>), 21.5 (+, CH<sub>3</sub>), 21.7 (+, CH<sub>3</sub>), 22.3 (-, CH<sub>2</sub>), 26.0 (-, CH<sub>2</sub>), 56.2 (+, CH), 56.4 (+, CH), 70.2 (+, CH), 70.2 (+, CH), 71.4 (+, CH), 71.5 (+, CH), 166.7 (C quart), 168.9 (C quart), 169.8 (C quart), 171.5 (C quart).

**266/267**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.22 (d, *J* = 6.24 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (d, *J* = 6.24 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.65-1.79 (m, 1 H, 4-H), 2.09 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.20 (s, 3H, Ac-CH<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54-3.58 (m, 1H, 3-H), 3.69-3.73 (m, 1H, 2-H), 4.97 (hept, *J* = 6.22 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.17 (d, *J* = 1.96 Hz, 1H, 3'-H), 5.62 (dd, *J* = 8.68, 1.96 Hz, 1H, 2'-H), 6.00 (brs, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.6

(+, CH<sub>3</sub>), 20.8 (+, CH<sub>3</sub>), 21.4 (+, CH<sub>3</sub>), 22.0 (+, CH<sub>3</sub>), 22.2 (-, CH<sub>2</sub>), 25.7 (-, CH<sub>2</sub>), 55.6 (+, CH), 55.9 (+, CH), 70.1 (+, CH), 70.3 (+, CH), 71.0 (+, CH), 71.4 (+, CH), 166.5 (C quart), 169.9 (C quart), 170.2 (C quart), 171.5 (C quart).

**268****268a**

**(2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-1-*tert*-butyloxycarbonyl-piperidin (**268**):**

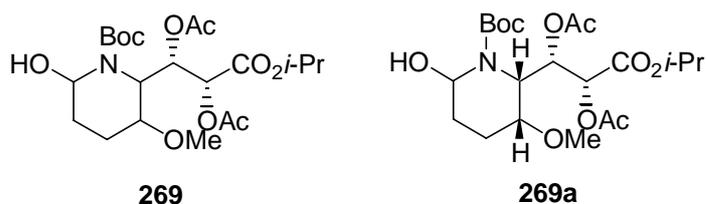
**266/267** (1.91 g, 5.31 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in absolutem THF (80 mL) gelöst und mit Triethylamin (1.07 g, 1.57 mL, 10.63 mmol, 2.0 eq) versetzt. Nach Zugabe von Boc-Anhydrid (4.64 g, 21.26 mmol, 4.0 eq) und DMAP (1.30 g, 10.63 mmol, 2.0 eq) rührte man die Mischung für einen Tag bei Raumtemperatur. Dann wurde Triethylamin (2 mL) zugegeben und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Chromatographie an Kieselgel (LM: PE/EE 1:5) erhielt man **268** (2.25 g, 4.90 mmol, 92 %).

Bei Umsetzung von **266** (0.26 g, 0.71 mmol) erhielt man **268a** (0.31 g, 0.67 mmol, 93 %).

Die Daten von **268** stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**268**: Die analytischen Daten von **268** stimmen mit denen von **268a** überein.

**268a**:  $R_f = 0.68$  (PE/EE 1:5).  $[\alpha]_D^{20} = -34.2$  ( $c = 1.14$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.20$ - $1.27$  (m, 7H, 4-H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46(s, 5H, 4-H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.50 (s, 5H, 4-H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, Ac-H), 2.15 (s, 3H, Ac-H), 2.47-2.78 (m, 2H, 5-H), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.67-3.3.76 (m, 1H, 3-H), 4.93-5.07 (m, 2H, 2-H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.32 (d,  $J = 3.60$  Hz, 1H, 3'-H), 5.82 (dd,  $J = 7.44, 3.57$  Hz, 1H, 2'-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.6$  (+, COCH<sub>3</sub>), 20.7 (+, COCH<sub>3</sub>), 21.5 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.7 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.1 (-, CH<sub>2</sub>), 27.9 (+, 3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.1 (-, CH<sub>2</sub>), 53.2 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 57.2 (+, OCH<sub>3</sub>), 69.5 (+, CH), 67.0 (+, CH), 70.6 (+, CH), 76.9 (+, CH), 84.1 (C quart), 151.8 (C quart), 166.7 (C quart), 169.5 (C quart), 169.9 (C quart), 170.6 (C quart). MS (CI):  $m/z$  (%) = 458.1 (2.6, M-H<sup>+</sup>), 384.1 (100.0), 326.0 (43.1), 298.2 (17.4), 266.7 (20.9), 206.1 (11.2), 195.9 (25.6), 163.8 (26.8). HRMS (C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>10</sub>) berechnet. 460.2183, gefunden 460.2179.



**(2' *R*,3' *S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-6-hydroxy-3-methoxy-1-*tert*-butyloxycarbonyl-piperidin (**269**):**

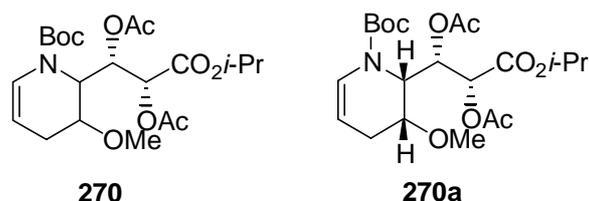
Unter Stickstoffatmosphäre wurde **268** (2.25 g, 4.90 mmol, 1.0 eq) in absolutem Methanol (60 mL) gelöst und im Eisbad gekühlt. Die Menge von NaBH<sub>4</sub> (1.85 g, 49,00 mmol, 10 eq) wurde über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben. Nach Zugabe wurde die Mischung noch weitere zwei Stunden im Eisbad gerührt. Anschließend tropfte man die Mischung langsam zu einer Mischung aus gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) und Chloroform (30 mL) und ließ für 15 Minuten rühren. Die wässrige Phase extrahierte man mit Chloroform (3 x 30 mL) und trocknete die vereinten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach Abziehen des Lösungsmittels und Trocknen an der Ölpumpe (Schaumbildung) erhielt man **269** (2.11 g, 4.57 mmol, 93 %) als farblosen Feststoff. Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig. Das Produkt **269** eliminierte bereits bei Spuren von Säure oder in CDCl<sub>3</sub>.

Bei Umsetzung von **268a** (0.39 g, 0.85 mmol) erhielt man **269a** (0.32 g, 0.69 mmol, 81 %).

Die Daten von **269** stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**269**: Die analytischen Daten von **269** stimmen mit denen von **269a** überein.

**269a**: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (d, *J* = 6.31 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (d, *J* = 6.31 Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.46-1.54 (m, 1H, 4-H oder 5-H), 1.61-1.79 (m, 2H, 4-H oder 5-H), 2.02 (s, 3H, Ac-H), 2.22 (s, 3H, Ac-H), 2.58-2.65 (m, 1H, 4-H oder 5-H), 3.32-3.40 (m, 1H, 3-H), 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.92-5.04 (m, 3H, 2-H, 6-H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.28 (d, *J* = 1.72 Hz, 1H, 3'-H), 5.77 (brs, 1H, OH), 6.34-6.40 (m, 1H, 2'-H).



**(2'R,3'S)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-1-tert-butyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin (270):**

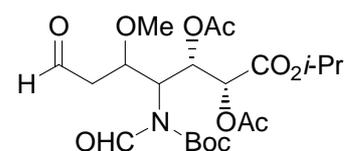
Unter Stickstoffatmosphäre wurde **269** (1.17 g, 2.54 mmol, 1.0 eq) in absolutem THF gelöst, mit Trifluoressigsäureanhydrid (0.59 g, 0.39 mL, 2.79 mmol, 1.1 eq) versetzt und bei Raumtemperatur für einen Tag gerührt. Die Reaktionsmischung tropfte man anschließend zu einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (20 mL) und rührte für 15 Minuten. Nach Zugabe von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) und H<sub>2</sub>O (10 mL) extrahierte man die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Nach Chromatographie an Kieselgel (LM: PE/EE 1:1) erhielt man **270** (1.05 g, 2.36 mmol, 93 %) als farbloses Öl.

Bei Umsetzung von **269a** (0.21 g, 0.47 mmol) erhielt man **270a** (0.20 g, 0.44 mmol, 94 %).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**270:** Die analytischen Daten des Diastereomeregemisches **270** stimmen mit denen von **270a** überein.

**270a:**  $[\alpha]_D^{20} = -31.1$  ( $c = 1.06$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.18$  (d,  $J = 6.24$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23 (d,  $J = 6.27$  Hz, 3H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.02 (s, 3H, Ac-H), 2.22 (s, 3H, Ac-H), 2.29-2.38 (m, 2H, 4-H), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63-3.72 (m, 1H, 3-H), 4.90-5.03 (m, 4H, 2-H, 3'-H, 5-H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.81 (dd,  $J = 9.76, 1.66$  Hz, 1H, 2'-H), 6.54 (d,  $J = 7.82$  Hz, 1H, 6-H). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 20.9$  (+, 2 x Ac-C), 21.4 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.7 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.3 (-, CH<sub>2</sub>), 28.2 (+, 3C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47.4 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 56.7 (+, OCH<sub>3</sub>), 67.2 (+, 2'-C), 69.9 (+, 2-C oder 3'-C), 71.1 (+, 2-C oder 3'-C), 76.5 (+, 3-C), 81.8 (C quart, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 106.2 (+, 5-C), 123.9 (+, 6-C), 151.9 (C quart, C=O), 167.1 (C quart, C=O), 169.6 (C quart, C=O), 170.6 (C quart, C=O). MS (CI):  $m/z$  (%) = 444.1 (12.5), 423.1 (27.4), 405.1 (16.5), 362.1 (11.9), 345.2 (13.5), 344.0 (100.0), 301.9 (17.6).

**263**

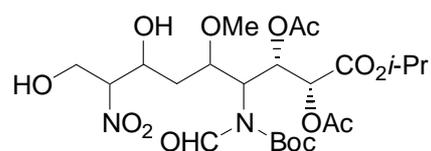
**(2*R*,3*S*)-2,3-Diacetoxy-4-(*N*-formyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-5-methoxy-7-oxoheptansäureisopropylester (263):**

**270** (0.98 g, 2.21 mmol) wurde in absolutem Methylenchlorid (50 mL) gelöst. Nach Durchleiten von Sauerstoff wurde die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Danach wurde Ozon bis zur Blaufärbung durchgeleitet, anschließend wieder Sauerstoff, bis die Blaufärbung verschwunden war. Nach Zugabe von Dimethylsulfid (0.68 g, 0.80 mL, 11.05 mmol, 5.0 eq) wurde langsam über Nacht aufgetaut. Anschließend wurden Ethylacetat (20 mL) und Wasser (20 mL) zugegeben und die organischen Phasen abgetrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man **263** (1.02 g, 2.20 mmol, 99 %) als leicht gelbliches Öl.

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[36]</sup>

**263:** <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.19-1.28 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.59 (brs, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.11 (bs, 3H, Ac-H), 2.12 (s, 3H, Ac-H), 2.60-2.65 (m, 2H, 6-H), 3.30 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89-3.97 (m, 1H, 5-H), 4.70 (dd, *J* = 10.07, 3.68 Hz, 1H, 4-H), 4.92-5.04 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.06-5.11 (m, 1H, 3-H), 6.33 (dd, *J* = 10.05, 1.78 Hz, 1H, 2-H), 9.07 (s, 1H, NCHO), 9.77 (s, 1H, CHO). <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.5 (+, Ac-C), 20.8 (+, Ac-C), 21.5 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.8 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.8 (+, 9C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.3 (-, CH<sub>2</sub>), 52.1 (+, 4-C), 58.3 (+, OCH<sub>3</sub>), 69.9 (+, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 70.2 (+, 2-C), 70.6 (+, 3-C), 73.6 (+, 5-C), 85.6 (C quart, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 152.6 (C quart, Boc-Carbonyl-C), 163.4 (+, NCHO), 166.5 (C quart, Ester-Carbonyl-C), 169.6 (C quart, Ac-Carbonyl-C), 170.4 (C quart, Ac-Carbonyl-C), 199.7 (C quart, CHO). MS (CI): *m/z* (%) = 493.2 (90.6), 461.2 (55.7), 361.0 (35.3), 330.1 (67.1), 266.1 (51.1).

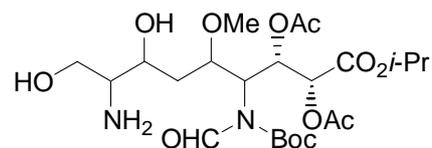
**263a:** Die analytischen Daten stimmen mit denen von **263** überein.

**273**

**(2*R*,3*S*)-2,3-Diacetoxy-4-(*N*-formyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-7,9-dihydroxy-5-methoxy-8-nitro-nonansäureisopropylester (273):**

S-BINOL wurde zuvor zwei Stunden im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Die Reaktion wurde unter Argonatmosphäre durchgeführt. Pr(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub> (10.9 mg, 0.034 mmol, 1.0 eq) wurde in absolutem THF (172 µL) gelöst. Das S-BINOL (29.5 mg, 0.103 mmol, 3.0 eq) wurde in absolutem THF (800 µL) gelöst. Zu der BINOL-Lösung gab man unter Eiskühlung die Pr(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub>-Lösung hinzu und rührte anschließend für 30 Minuten bei Raumtemperatur. Anschließend gab man unter Eiskühlung eine BuLi-Lösung (1.72 N in Hexan, 60 µL, 0.103 mmol, 3.0 eq) hinzu. Die Mischung rührte man über Nacht bei Raumtemperatur. Dann gab man H<sub>2</sub>O (35 µL, 0.035 mmol, 1.0 eq) hinzu. Die Mischung kühlte man auf -40 °C ab und rührte für 30 Minuten. Anschließend gab man 2-Nitroethanol (0.40 mL, 0.57 mmol, 3.0 eq) hinzu und rührte weitere 30 Minuten bei -40 °C. Zu dieser Mischung gab man den in THF gelösten Aldehyd **263** (90.0 mg, 0.190 mmol, 1.0 eq). Die Mischung rührte nun vier Tage bei -40 °C. Danach wurde 1 N HCl (1 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (30 mL) extrahiert. Nach Chromatographie an Kieselgel (PE/EE 1:1) erhielt man **273** (16.3 mg, 0.028 mmol, 15 %). Das <sup>1</sup>H-NMR zeigt deutlich, dass das Aldehydsignal nicht mehr vorhanden ist. Eine Zuordnung des Produktes ist nur durch die Massenanalyse möglich.

$R_f = 0.38$  (PE/EE 1:1). MS (ESI, NH<sub>4</sub>Ac)  $m/z$  (%): 584.3 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

**288**

**(2*R*,3*S*)-2,3-Diacetoxy-4-(*N*-formyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-7,9-dihydroxy-5-methoxy-8-amino-nonansäureisopropylester (288):**

**273** (0.025 g, 0.044 mmol) wurden in Ethanol (4 mL) gelöst und mit Pd/C (10 %, 0.010 g) versetzt. Die Mischung wurde bei 1 bar und Raumtemperatur einen bis drei Tag(e) hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators über Celite und Abziehen des Lösungsmittels erhielt man **273** (0.023 g, 92 %) zurück. Die Masseanalyse zeigte, dass ausschließlich Edukt vorhanden war.



## E. Literatur und Anmerkungen

- [1] Informationen aus den Homepages der American Cancer Society (ACS; <http://www.cancer.org>) und des National Cancer Institute (NCI; <http://www.nci.nih.gov>).
- [2] K. C. Nicolaou, F. Roschangar, D. Vourloumis, *Angewandte Chemie* **1998**, *110*, 2120.
- [3] Informationen aus der Homepage des Deutschen Krebsforschungszentrums (dkfz; <http://www.dkfz-heidelberg.de>).
- [4] a) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325.  
b) T. Junod, *Life* **1992**, *15*, 71.  
c) G.I. Georg, T. T. C. I. Ojima, D. M. Wyas, *ACS Symp. Ser.* **1995**, *583*, 353.
- [5] a) E. K. Rowinsky, R. C. Donehower, *New Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1004.  
b) J. E. Cortes, R. Pazdur, *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 2643.
- [6] R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.
- [7] H. Lis, N. Sharon, *Spektrum der Wissenschaft* **1993**, 66.
- [8] T. Feizi, M. Larkin, *Glycobiology* **1990**, *1*, 17.
- [9] J. Axford, *J. Roy. Soc. Med.* **1997**, *90*, 260.
- [10] V. P. Bhavanandan, *Glycobiology* **1991**, *1*, 493.
- [11] M. S. Bretscher, in *Die Moleküle des Lebens* (Hrsg.: P. Sitte), *Spektrum der Wissenschaft*. Heidelberg, **1988**, 86.
- [12] M. J. Berridge, in *Die Moleküle des Lebens* (Hrsg.: P. Sitte), *Spektrum der Wissenschaft*. Heidelberg, **1988**, 154.
- [13] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.
- [14] C. R. Bertozzi and L. L. Kiessling, *Science* **2001**, *291*, 23 March 2001, 2357.
- [15] a) H. Ishida, K. Kumagai, T. Tsuruoka, H. Yumoto, *J. Antibiotics, Ser. A* **1967**, *20*, 60.  
b) S. Inouye, T. Tsuruoka, T. Ito, T. Niida, *Tetrahedron* **1968**, *23*, 2125.  
c) T. Niwa, S. Inouye, T. Tsuruoka, Y. Koaze, T. Niida, *Agric. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 966.
- [16] L. E. Fellows, *Chem. Brit.* **1987**, 842.

- [17] a) S. Muroa, S. Mityata, *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219.  
b) K. Daigo, Y. Inamori, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2243.
- [18] R. Saul, J. P. Chambers, R. J. Molyneux, A. D. Elbein, *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, 221.
- [19] R. J. Molineux, M. Benson, R. Y. Wong, J. E. Tropea, A. D. Elbein, *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.
- [20] a) F. P. Güngerich, S. J. DiMari, H. P. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2055.  
b) M. J. Schneider, F. S. Ungemach, H. P. Broquist, T. M. Harris, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 29.  
c) L. R. Daniel, W. M. J. Hagler, W. J. Croom, *J. Biodeterior. Res.* **1994**, 85.  
d) C. M. Harris, B. C. Campbell, R. J. Molyneux, T. M. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4815.  
e) H. S. Bartlett, M. E. Wilson, J. J. Croom, H. P. Broquist, Hagler, M. J. Winston, *Biodeterior. Res.* **1987**, *1*, 135; [*Chem. Abstr.* **1989**, 110, 36551].  
f) H. P. Broquist, P. S. Mason, B. Wickwire, R. Homann, M. J. Schneider, T. M. Harris, *Plant Toxicol.* **1985**, 301.  
g) H. P. J. Broquist, *Toxicol. Toxin Rev.* **1986**, *5*, 241 (Review).
- [21] a) S. M. Colegate, P. R. Dorling, C. R. Huxtable, *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2257.  
b) H. P. Broquist, *Annu. Rev. Nutr.* **1985**, *5*, 391 (Review).  
c) S. M. Colegate, P. R. Dorling, C. R. Huxtable, *Plant Toxicol.* **1985**, 249.  
d) T. M. Ermayanti, J. A. McComb, P. A. O'Brien, *J. Exp. Bot.* **1994**, *45*, 633.  
e) T. M. Ermayanti, J. A. McComb, P. A. O'Brien, *Phytochemistry* **1994**, *36*, 313.
- [22] a) R. J. Molyneux, L. F. James, *Science* **1982**, *216*, 190.  
b) R. J. Molyneux, L. F. James, K. E. Panter, M. H. Ralphs, *Phytochem. Anal.* **1991**, *2*, 125.  
c) D. Davis, P. Schwarz, T. Hernandez, M. Mitchell, B. Warnock, A. D. Elbein, *Plant Physiol.* **1984**, *76*, 972.
- [23] a) J. L. Ríos, P. G. Waterman, *Phytotherapy Research* **1997**, *11*, 411.  
b) B. M. Wickwire, C. Wagner, H. P. Broquist, *Journal of Biological Chemistry* **1990**, *265(25)*, 14748.

- [24] B. M. Wickwire, C. M. Harris, T. M. Harris, H. P. Broquist, *Journal of Biological Chemistry* **1990**, 265(25), 14742.
- [25] J. J. M. Meyer, N. Grobbelaar, *Phytochemistry* **1986**, 25(6), 1469.
- [26] V. W. Rodwell, *Methods Enzymol.* **1971**, 188.
- [27] J. M. H. van den Elsen, D. A. Kuntz, D. R. Rose, *The EMBO Journal* **2001**, 20(12), 3008.
- [28] A. E. Nemr, *Tetrahedron* **2000**, 8579.
- [29] a) B. M. Trost, C. Lee, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl. (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-VCH, New York, **2000**, 593.  
b) A. Pfaltz, M. Lautens, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**, 833.  
c) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.  
d) G. Helmchen, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 203.
- [30] a) N. Buschmann, A. Rückert, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4325.  
b) B. M. Trost, D. E. Patterson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1339.  
c) B. M. Trost, D. L. van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.  
d) B. M. Trost, D. L. van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327.
- [31] K. Tadano, Y. Hotta, M. Morita, T. Suami, B. Winchester, I. C. di Bello, *Chemistry Letters* **1986**, 2105.
- [32] K. Tadano, Y. Hotta, M. Morita, T. Suami, B. Winchester, I. C. di Bello, *The Chemical Society of Japan* **1987**, 3667.
- [33] R. D. Guthrie, D. Murphy, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5288.
- [34] K. Tadano, M. Morita, Y. Hotta, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5209
- [35] D. Raatz, *Dissertation*, Regensburg **2001**.
- [36] S. Steinbeißer, *Dissertation*, Regensburg **2002**.
- [37] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angewandte Chemie* **2004**, 116, 806.
- [38] P. D. Bailey, P. A. Millwood, P. D. Smith, *Chem. Comm.* **1998**, 633.
- [39] B. Adger, U. Dyer, G. Hutton, M. Woods, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 6399.
- [40] a) V. Vecchiotti, A. Giordani, G. Giardina, R. Colle, G. D. Clarke, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 397.  
b) M. C. Ng-Youn-Chen, A. Serreqi, Qingli Huang, R. J. Kazlauskas, *J. Org.*

*Chem.* **1994**, *59*, 2075.

- [41] D. Schummer, E. Forche, V. Wray, T. Domke, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 971.
- [42] S. Gupta, S. B. Krasnoff, D. W. Roberts, J. A. A. Renwick, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 707.
- [43] a) H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5031.  
b) A. B. Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, J. L. Leazer, J. W. Leahy, R. E. Maleczka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 962.
- [44] a) Bundesverband Contergangeschädigter e.V. (<http://www.contergan.de>)  
b) <http://www.k-faktor.com/contergan>
- [45] L. Kisfaludy, F. Korenczki, *Synthesis* **1982**, *2*, 163.
- [46] A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 656.
- [47] J. Barluenga, F. Aznar, C. Valdés, C. Ribas, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3918.
- [48] K. Koh, R. N. Ben, T. Durst, *Tetrahedron Letters* **1993**, *28*, 4473.
- [49] F. Sánchez-Sancho, B. Herradón, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 1951.
- [50] a) F. Mende, *Ber. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 2887.  
b) P. S. Portoghese, T. L. Pazdernik, W. L. Kuhn, G. Hite, A. Shafi'ee, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 12.  
c) T. Shiraiwa, K. Shinjo, H. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3251.  
d) D. C. Hockless, R. C. Mayadunne, S. B. Wild, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 3031.  
e) F. Sánchez-Sancho, B. Herradón, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 1951.  
f) E. Eichhorn, J.-P. Roudit, N. Shaw, K. Heinzmann, A. Kiener, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 2533.
- [51] M. S. Bodas, P. Pradeep, *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 8461.
- [52] P. Kumar, M. S. Bodas, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 360.
- [53] A. Jourdant, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7033.
- [54] J & W PharmLab, LLC ([www.jwpharmlab.com](http://www.jwpharmlab.com))
- [55] T. Urbanski, *J. Chem. Soc.* **1946**, 1104.
- [56] C. S. Chin, B. Lee, J. Moon, J. Song, Y. Park, *Bull. Korean Chem. Soc.*

- 1995**, 16, 528.
- [57] Y. Mizuno, T. Endo, T. Nakamura, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1391.
- [58] a) P. Demerseman, D. Kiffer, L. Debussche, C. Lion, R. Royer, H. Sentenac-Roumanou, *Eur. J. Med. Chem* **1988**, 23, 63.  
b) C. D. Weis, *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, 15, 29.  
c) E. Sánchez Romero, J. L. Gómez Ariza, A. Guiraúm Pérez, *Journal of Molecular Structure* **1986**, 143, 509.  
d) W. Loh, L. A. Cosby, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 631.  
e) P. Wang, J. G. Keck, E. J. Lien, M. M. C. Lai, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 608.
- [59] M. A. Blanchette, W. Choy, J. T. Davis, A. P. Essinfeld, S. Masamune, W. R. Roush, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2183.
- [60] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [61] R. A. Abramovitch, "Pyridine and its Derivatives", Supplement Part Two, Wiley, New York, **1974**.
- [62] a) C. Finkentey, E. Langhals, H. Langhals, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2394.  
b) D. A. Prins, *Recueil des Travaux Chimiques*, **1957**, 76, 58.
- [63] a) D. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 69.  
b) D. L. Comins, D. H. LaMunyon, *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 773.
- [64] F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2910.
- [65] a) M. Freifelder, "*Catalytic Hydrogenations in Organic Synthesis, Procedures and Commentary*", Wiley-Interscience Publication, New York, 1978.  
b) M. Freifelder, "*Practical Catalytic Hydrogenation, Techniques and Applications*", Wiley-Interscience, New York, 1971.
- [66] L. Hegedús, V. Háda, Antal, Tungler, T. Máthé, László Szepesy, *Applied Catalysis* **2000**, 201, 107.
- [67] T. S. Hamilton, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, 50, 1090.
- [68] M. Freifelder, G. R. Stone, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3805.
- [69] Die Abspaltung eines chiralen Auxiliars hinterlässt häufig eine unerwünschte funktionelle Gruppe, während in diesem Fall eine C-H-Bindung im Produkt erzeugt wird. Gebräuchlich ist der Ausdruck „spurlose

Abspaltung“ („traceless cleavage“) im Zusammenhang mit spurlosen Linkern (traceless linkers):

S. Bräse, S. Dahmen, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1899.

- [70] P. Neta, R. H. Schuler, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *23*, 1056.
- [71] a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *“Organische Chemie”*, VCH Weinheim, New York, 1995.  
b) H. W. Thompson, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2577.  
c) H. W. Thompson, E. McPherson, B. L. Lences, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2903.
- [72] P. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1947**, 341.
- [73] L. A. Walter, C. K. Springer, J. Kenney, S. K. Galen, N. Sperber, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 792.
- [74] Z.-X. Feng, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 497.
- [75] F. J. Villani, M. S. King, F. J. Villani, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 142.
- [76] T. W. Green, P. G. M. Wuts, *“Protective Groups in Organic Synthesis”*, Wiley, New York, 1999.
- [77] M. P. Doyle, A. V. Kalinin, *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 1371.
- [78] C. J. Flann, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6115.
- [79] B. R. Baker, R. E. Schaub, J. P. Joseph, F. J. McEVOY, J. H. Williams, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 149.
- [80] P. Chien, C. C. Cheng, *Journal of Medicinal Chemistry* **1970**, *13*, 867.
- [81] S. G. Pyne, *Current Organic Synthesis* **2005**, in press.
- [82] a) M. H. Ali, L. Hough, A. C. Richardson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 447.  
b) M. A. Ali, L. Hough, A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 225.
- [83] L. Song, E. N. Duesler, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7284.
- [84] R. Ling, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6072.
- [85] a) Z.-X. Feng, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 497.  
b) Z.-X. Feng, W.-S. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 493.
- [86] M. J. Martín-López, F. Bermejo-González, *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 8843.
- [87] R. Rodríguez, F. Bermejo, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5581.
- [88] D.-C. Ha, C.-S. Yun, Y. Lee, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 621.
- [89] Tatsuya Shono, *Electroorganic Synthesis*, Academic Press Inc. London,

San Diego **1991**.

- [90] G. Heimgärtner, *Diplomarbeit*, Regensburg **2001**.
- [91] a) H. Dhimane, C. Vanucci, G. Lhommet, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1415.  
b) H. Dhimane, C. Vanucci-Bacqué, L. Hamon, G. Lhommet, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1955.
- [92] P. E. Morris, D. E. Kiley, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1149.
- [93] S. Yoshifuji, A. Arakawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 5042.
- [94] L. M. Berkowitz, P. N. Rylander, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 6682.
- [95] S. Y. Ko, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2689.
- [96] Z. Kaluza, D. Mostowicz, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 225.
- [97] K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6136.
- [98] W. Adam, K. Peters, M. Renz, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3183.
- [99] Y. Ogata, Y. Sawaki, H. Shimizu, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1760.
- [100] W. Adam, D. Reinhardt, H.-U. Reissig, K. Paulini, *Tetrahedron* **1995**, 45, 12257.
- [101] X. Zhang, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8867.
- [102] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096.
- [103] W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106.
- [104] a) R. D. Hubbard, B. L. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4143.  
b) W. Ye, X. Liao, *J. Ind. Chem. Soc.* **1984**, 61, 986.
- [105] D. Kadir, *Turkish Journal of Chemistry* **2002**, 26, 955.
- [106] M. Largeron, N. Auzeil, E. Bacque, M.-B. Fleury, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1997**, 495.
- [105] M. K. Gurjar, L. Gosh, M. Syamala, V. Jayasree, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8871.
- [106] A. N. Hulme, C. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7649.
- [107] a) P. Fey, in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Helmchen, G. (Hrsg.), Bd. E 21b, Thieme, Stuttgart **1995**, 1776.  
b) L. Henry, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.  
c) G. Rosini, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Bd. 2, Trost, B. M. (Hrsg.), Pergamon, Oxford **1991**, 321.
- [108] A. T. Nielsen, in *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, Bd. 1, H. Feuer, (Hrsg.), Wiley, New York **1969**, 349.
- [109] M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3601.

- [110] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2001**, 30.
- [111] R. Ballini, G. Bosica, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 425.
- [112] C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5558.
- [113] J. Backers, *Methoden d. Org. Chemie*, Houben-Weyl, Vierte Auflage, Band E16d **1992**.
- [114] a) H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(23), 7388.  
b) H. Hirohumi, N. Satoshi, H. Katsuhiko, O. Miyuki, S. Toru., *Yukagaku* **1980**, 29(5), 336.

## F. Spektrenanhang

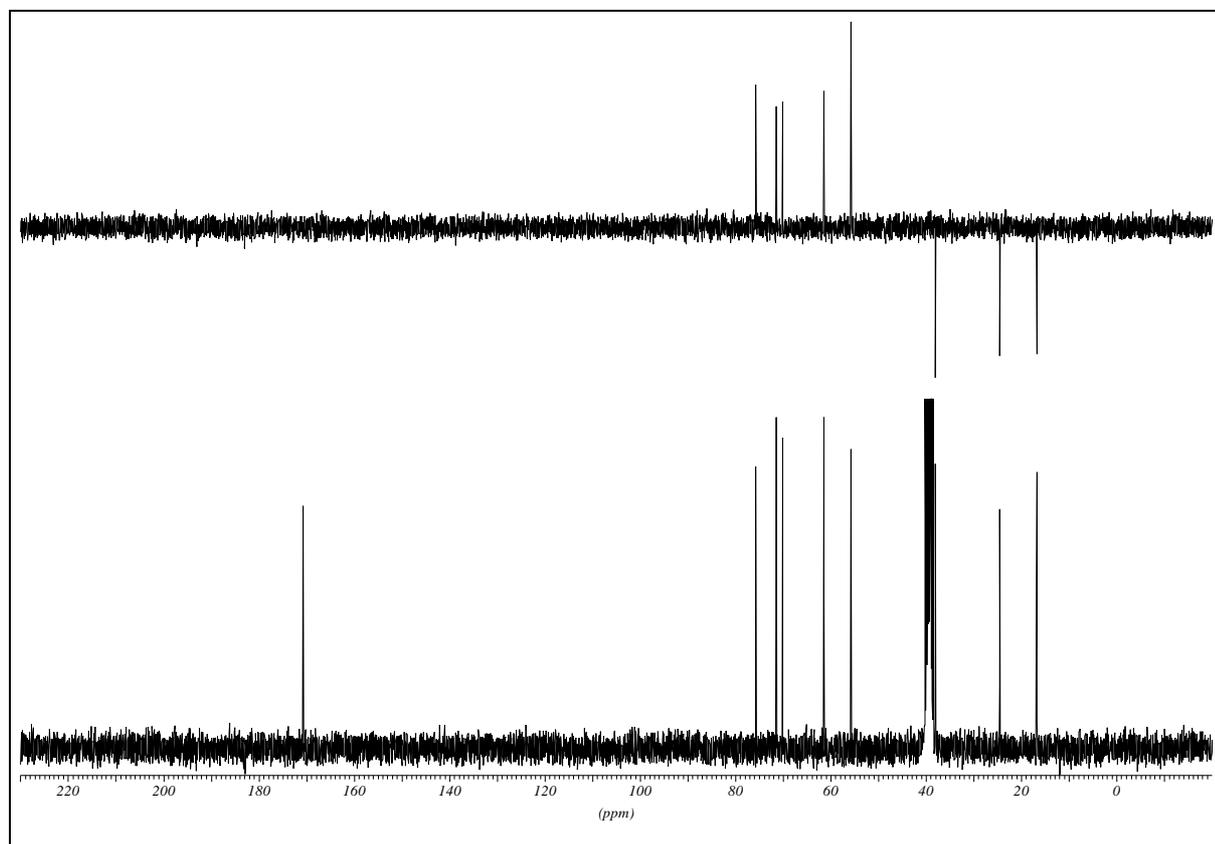
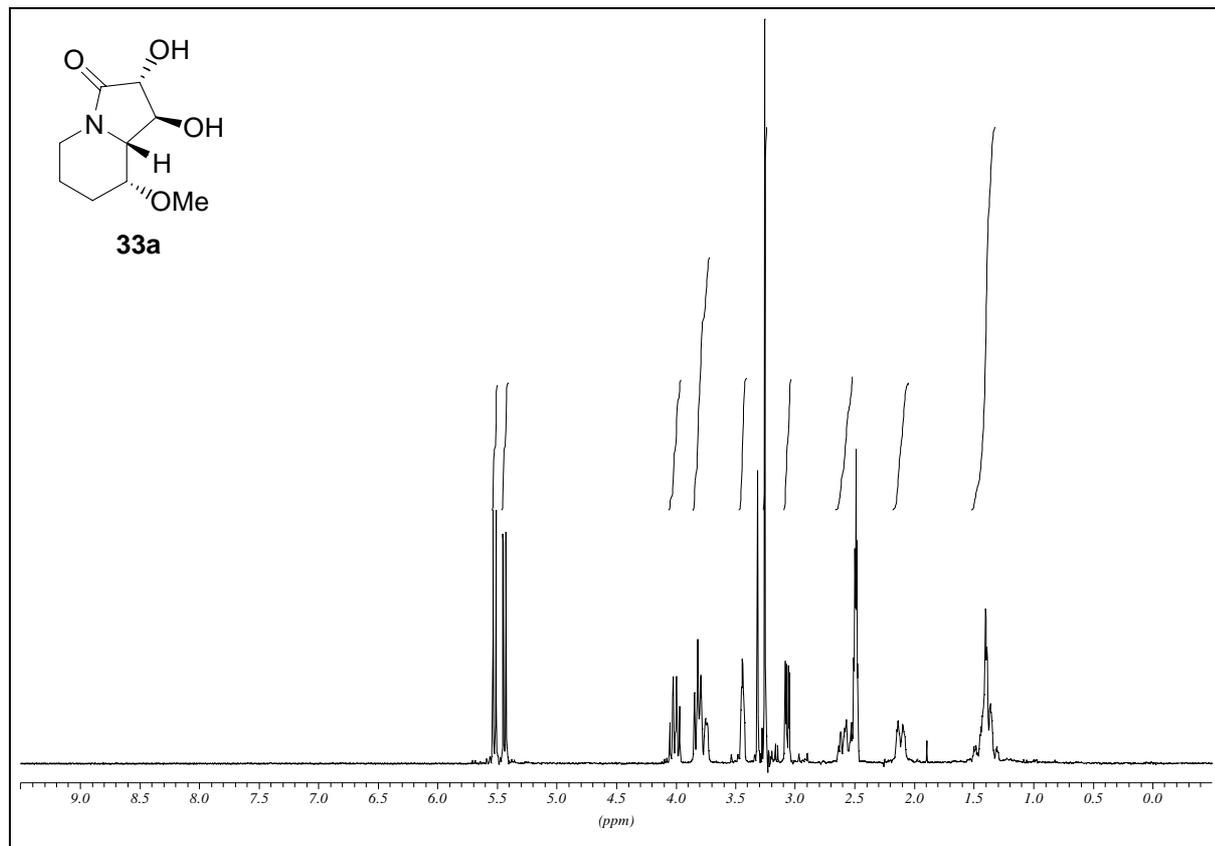
Obere Abbildung

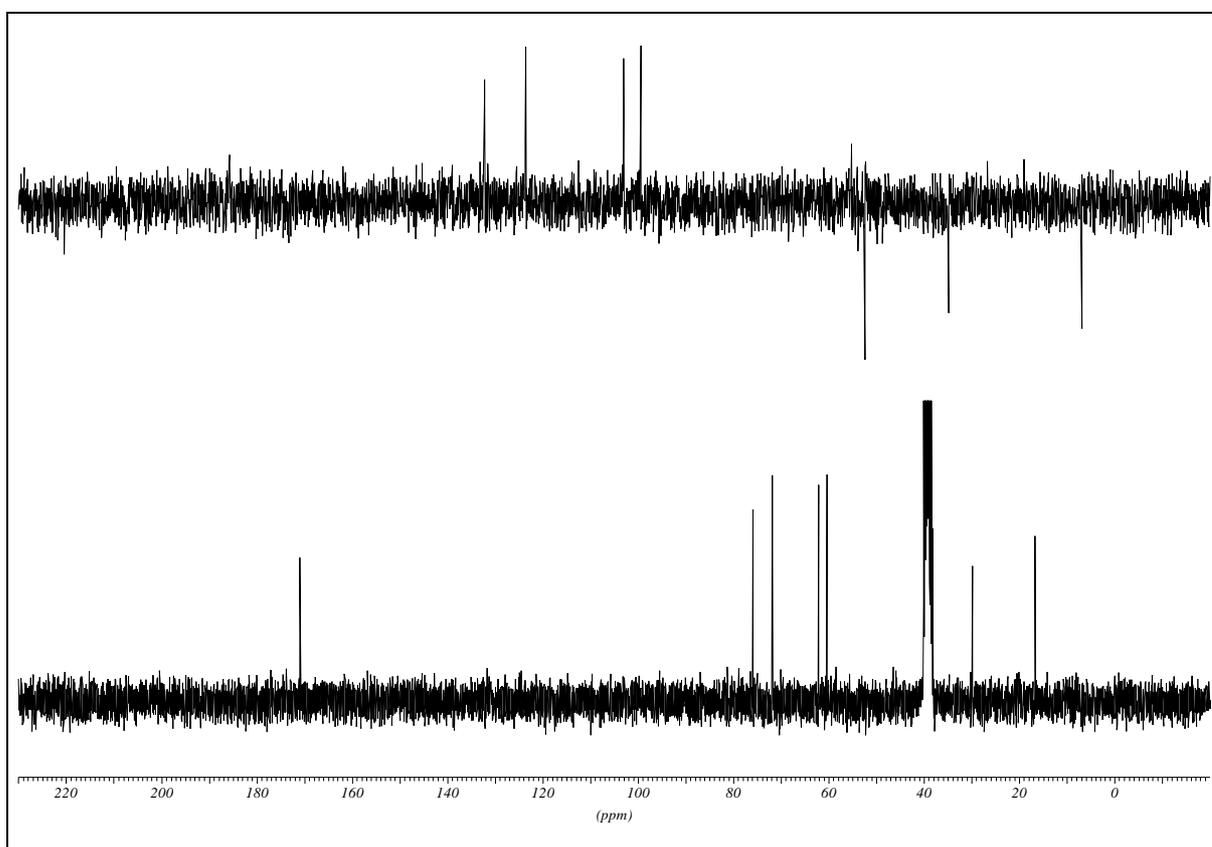
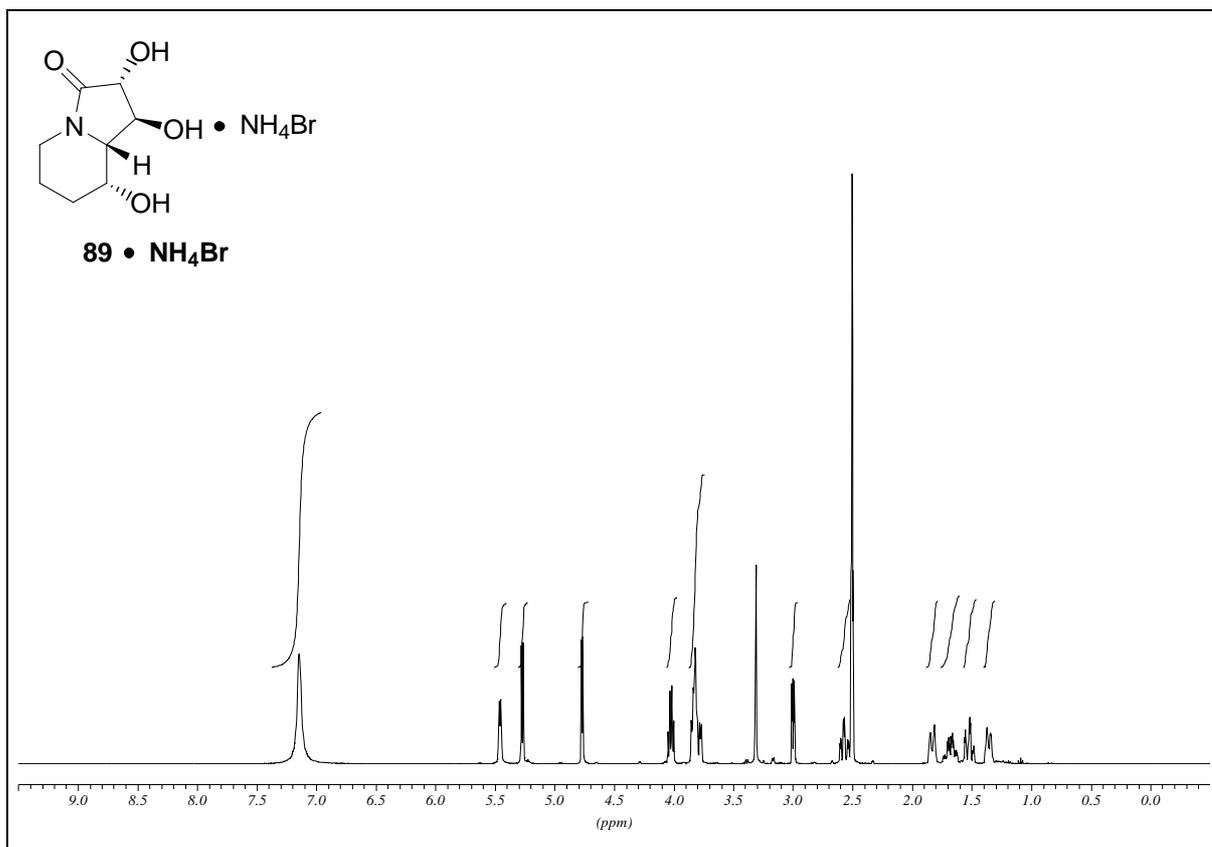
$^1\text{H}$ -Spektren

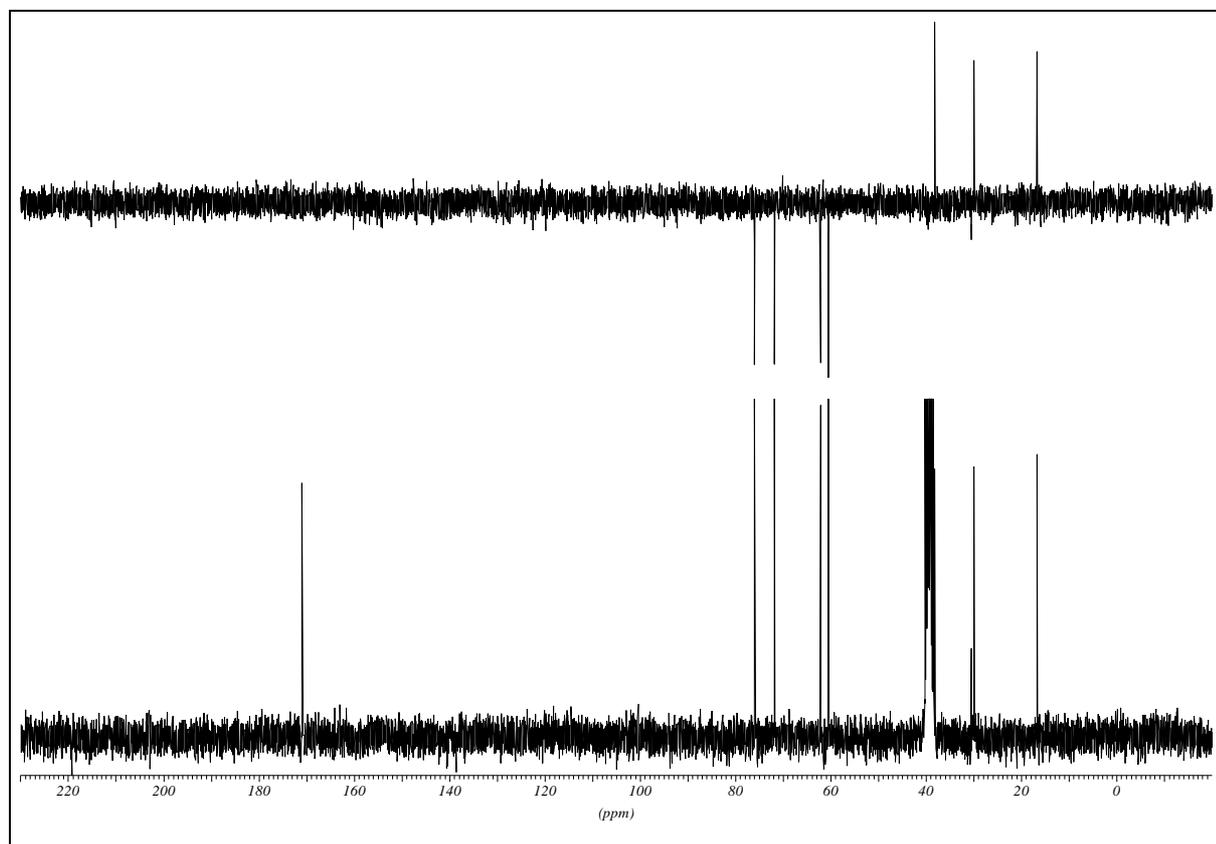
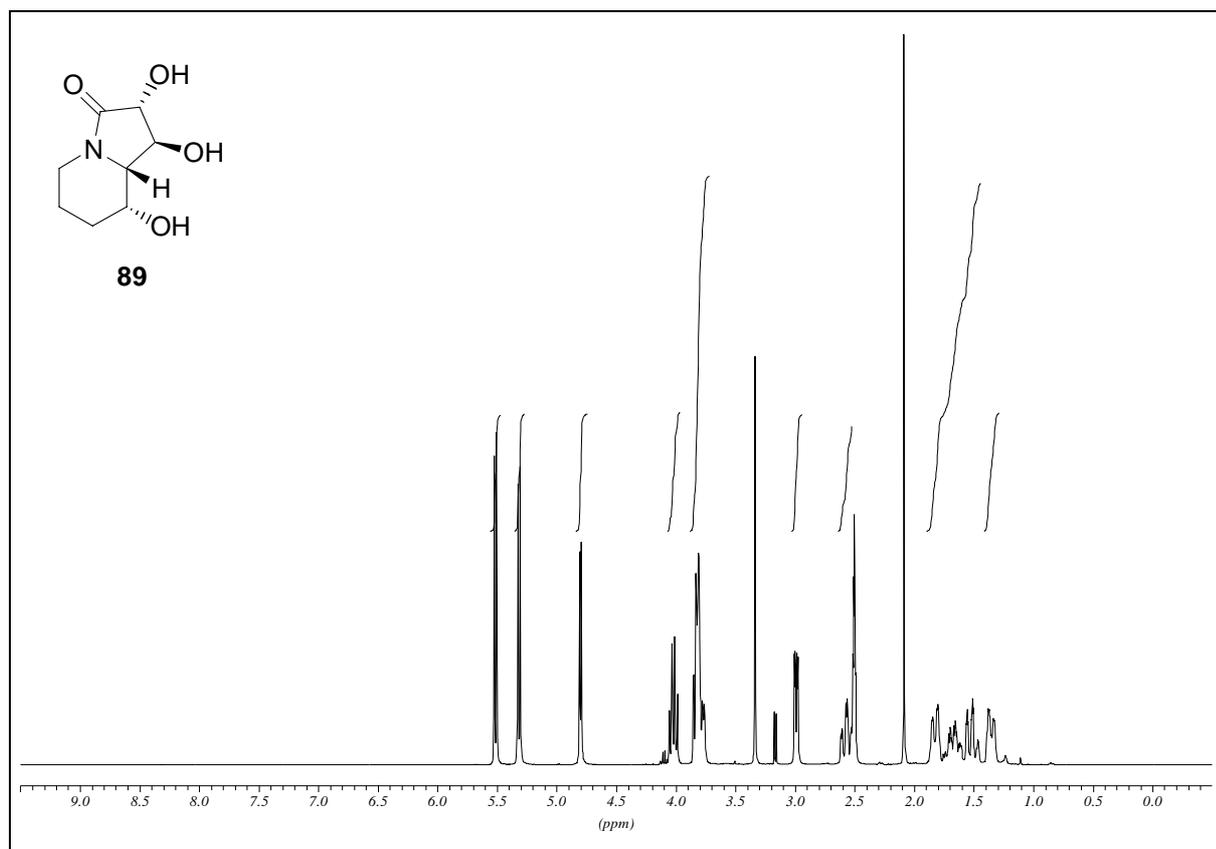
Untere Abbildung

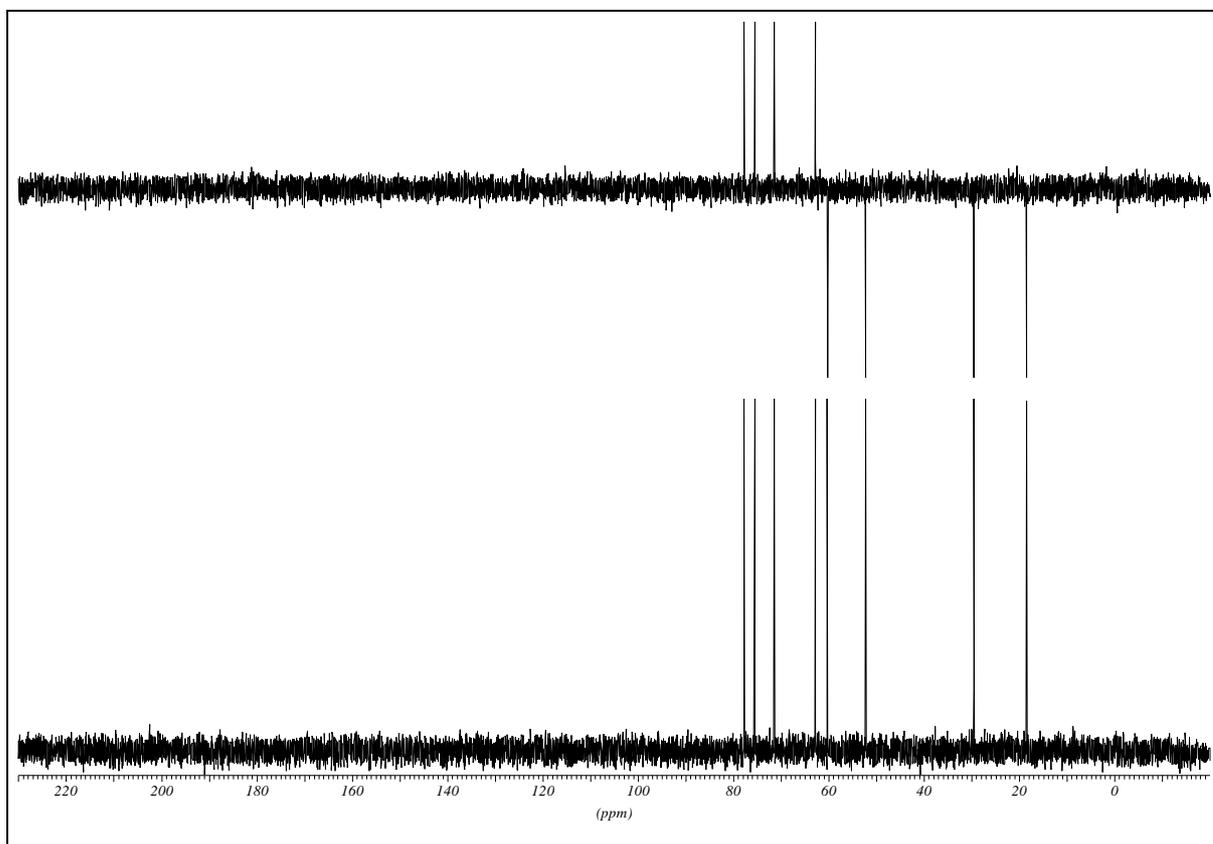
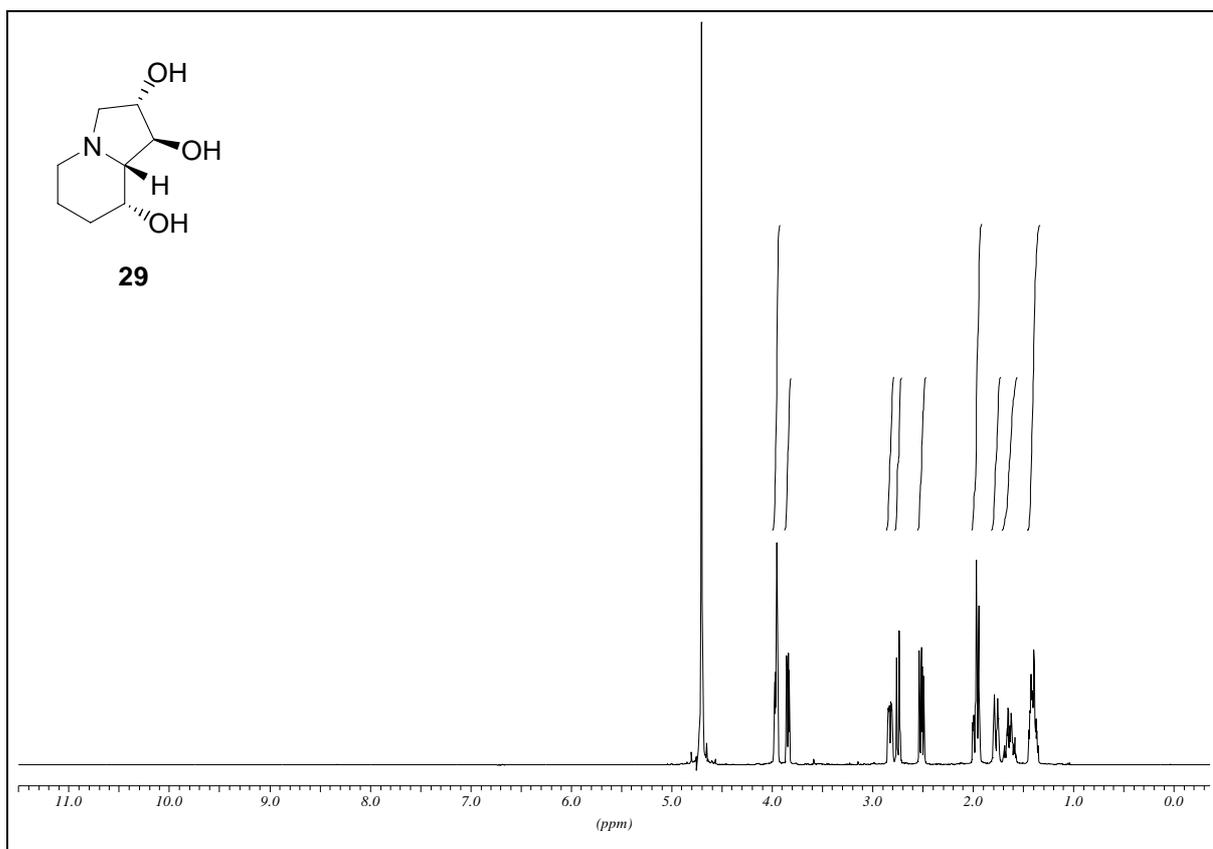
$^{13}\text{C}$ -Spektren (DEPT 135 integriert)

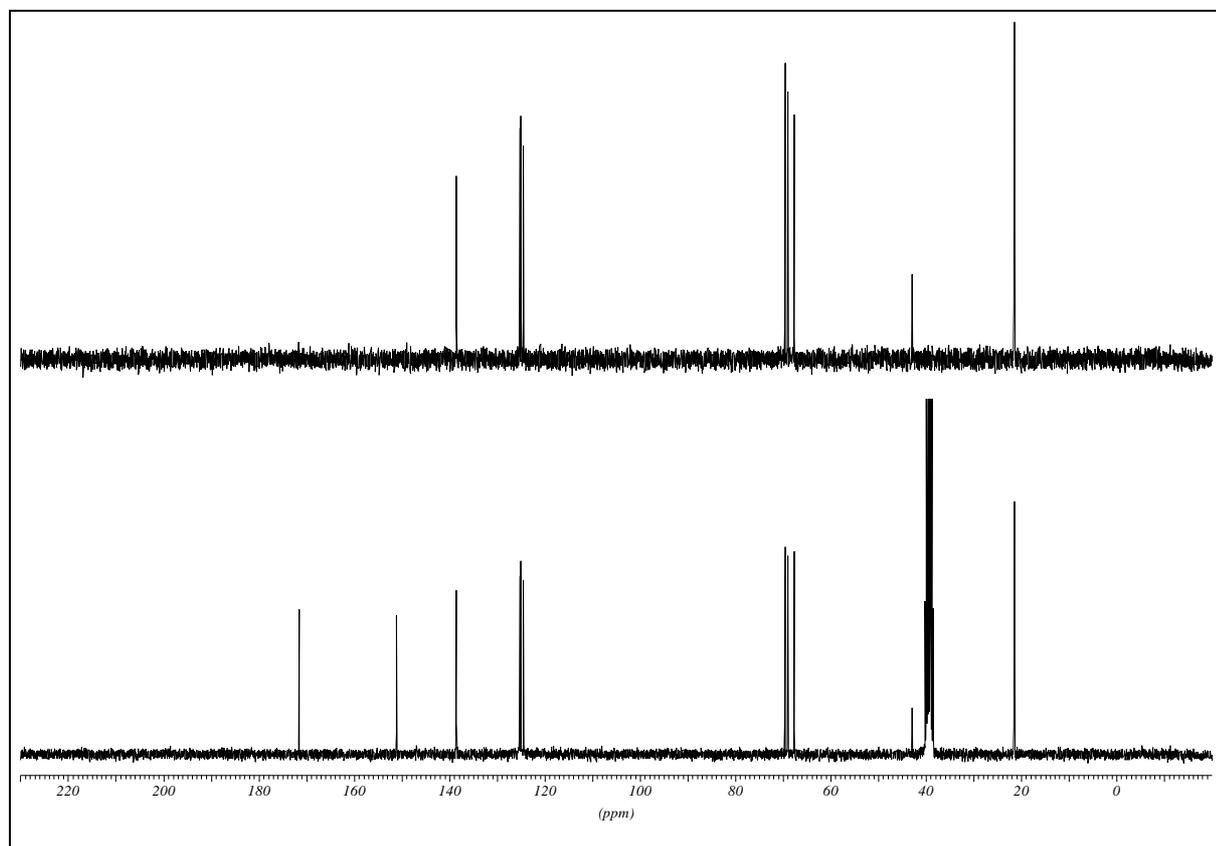
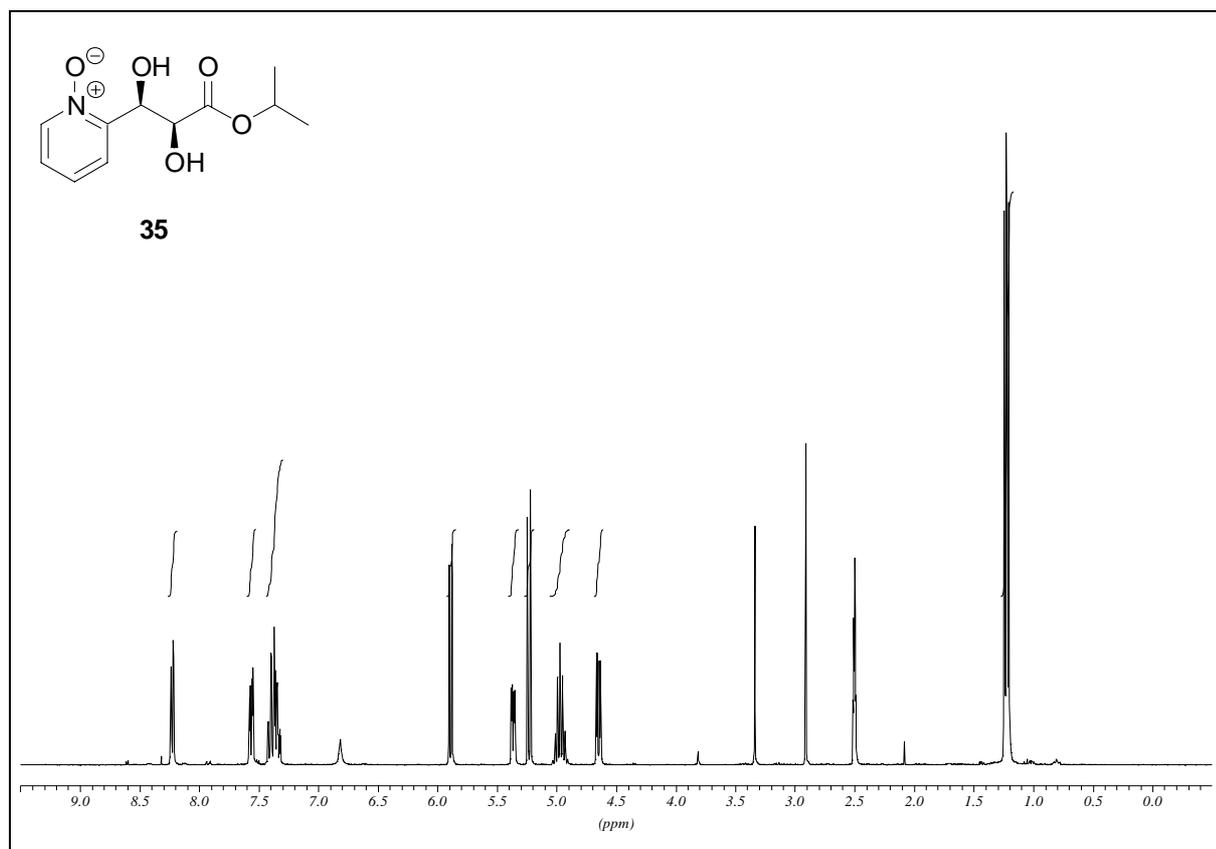
Lösungsmittel, soweit nicht anderes angegeben:  $\text{CDCl}_3$

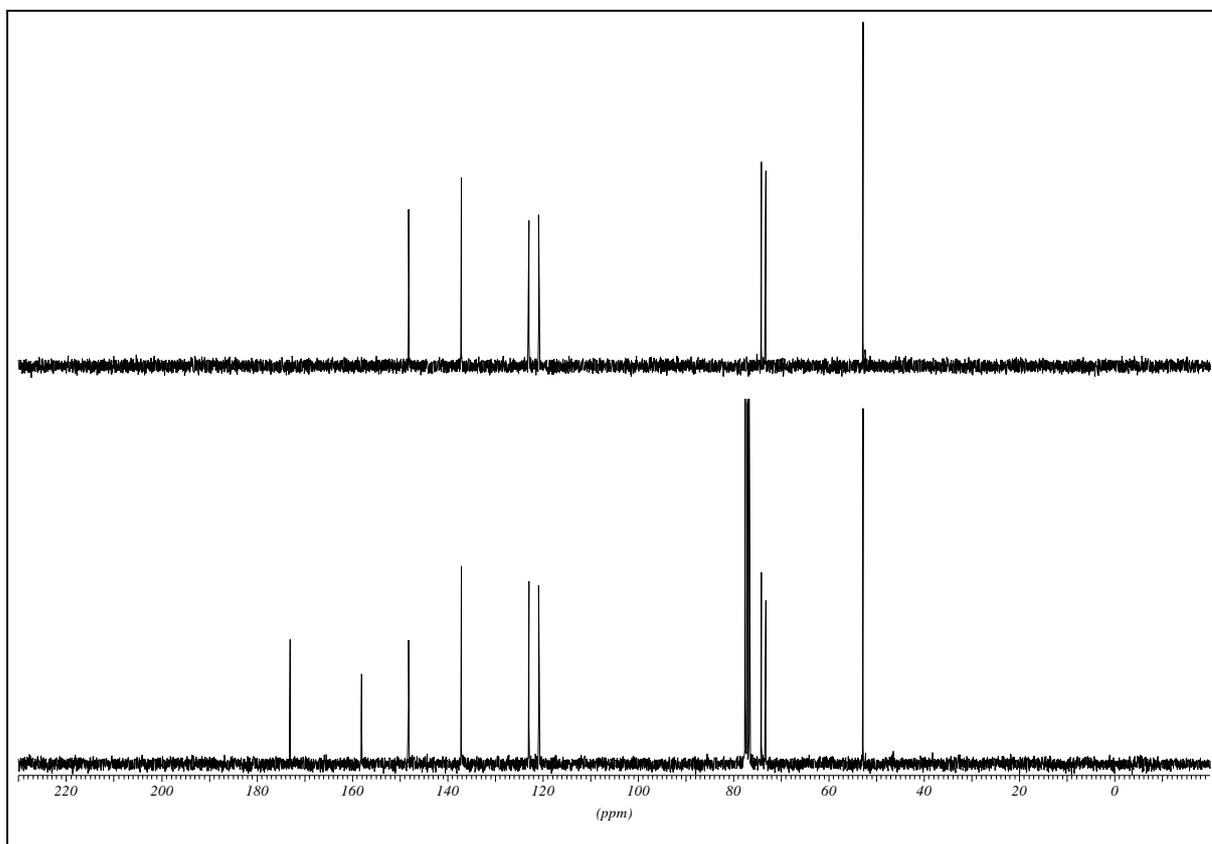
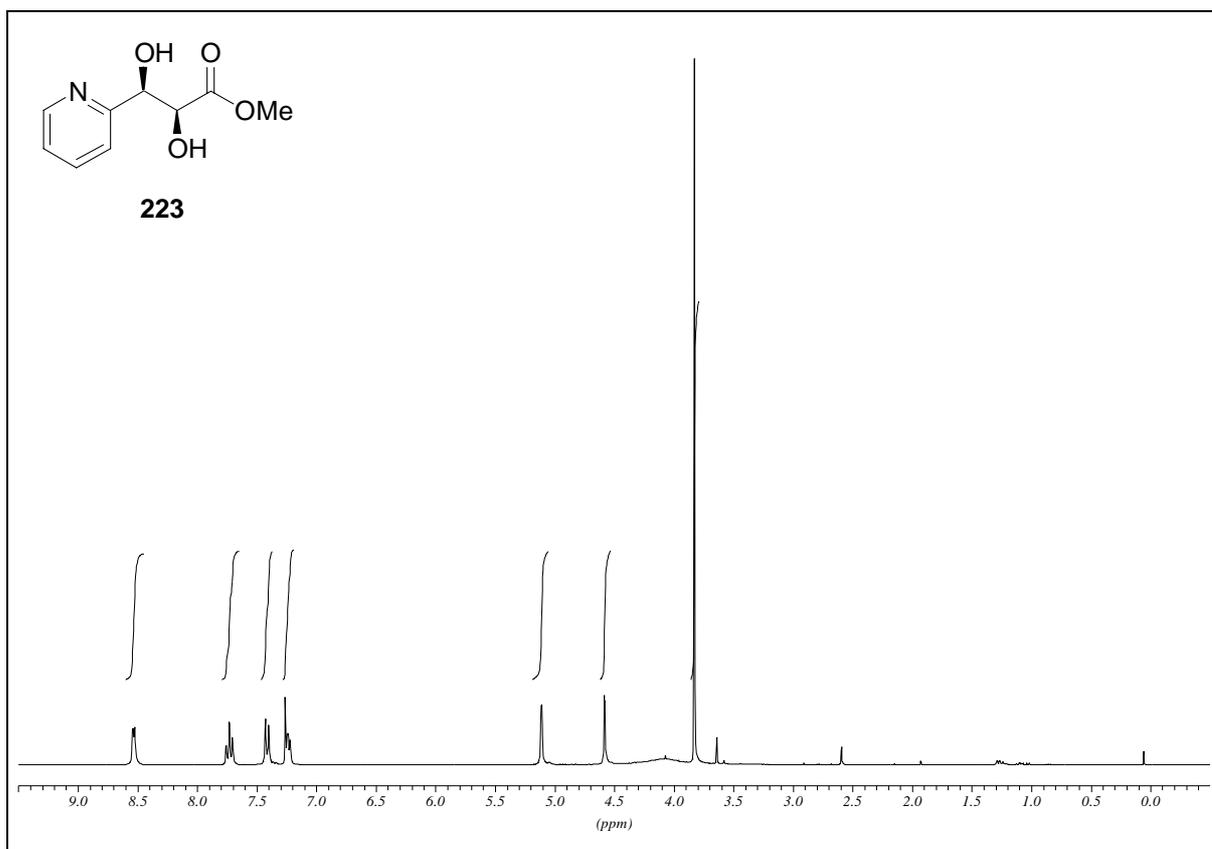
**(1*S*,2*R*,8*R*,9*S*)-1,2-Dihydroxy-8-methoxyhexahydroindolizin-3-on (33a)**

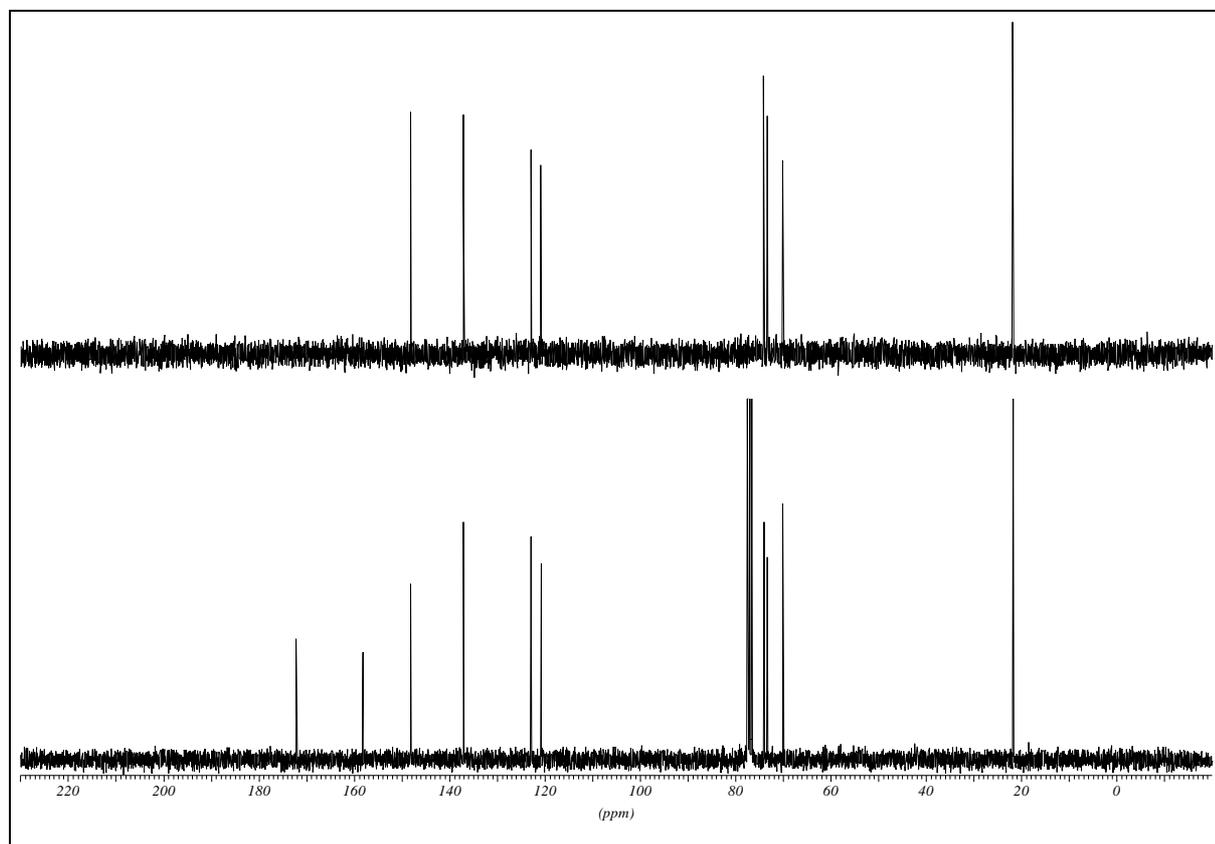
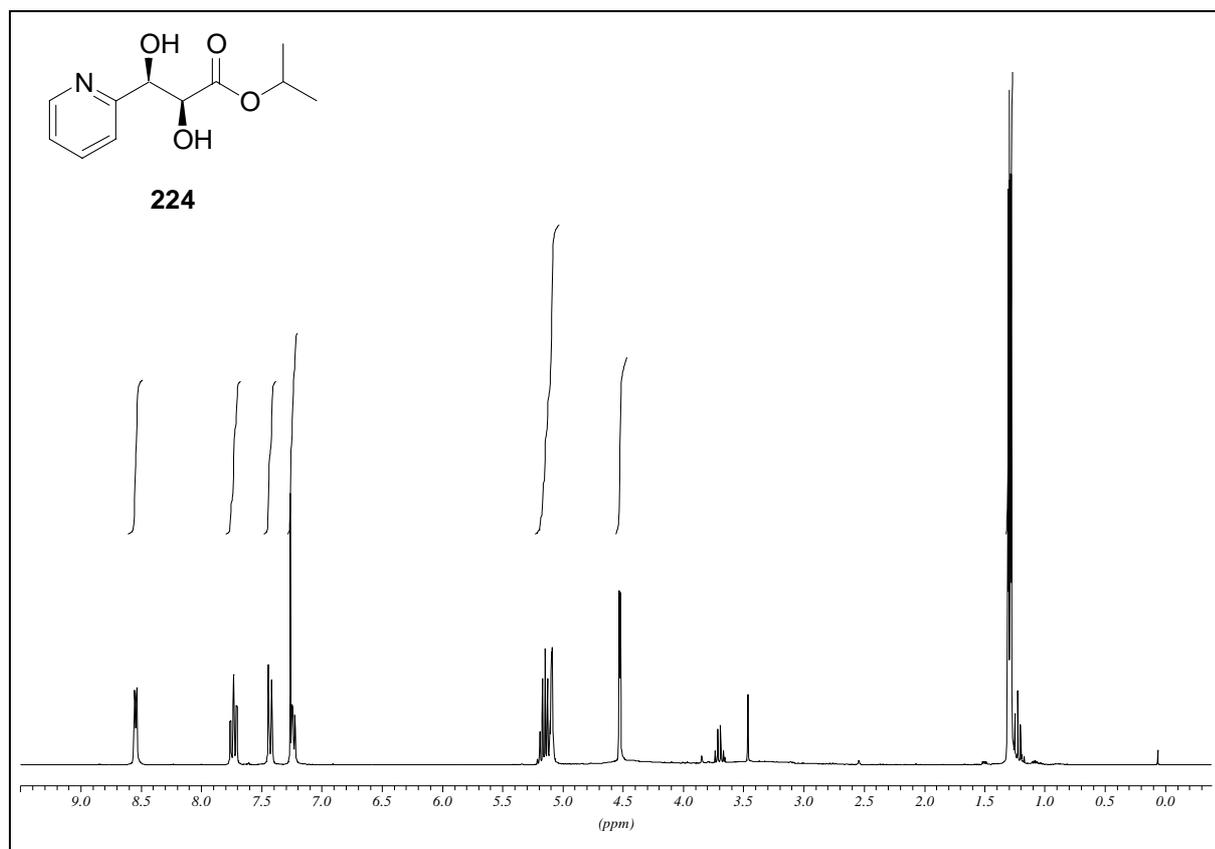
**(1*S*,2*R*,8*R*,8*aS*)-1,2,8-Trihydroxy-hexahydro-indolizin-3-on (89·NH<sub>4</sub>Br)**

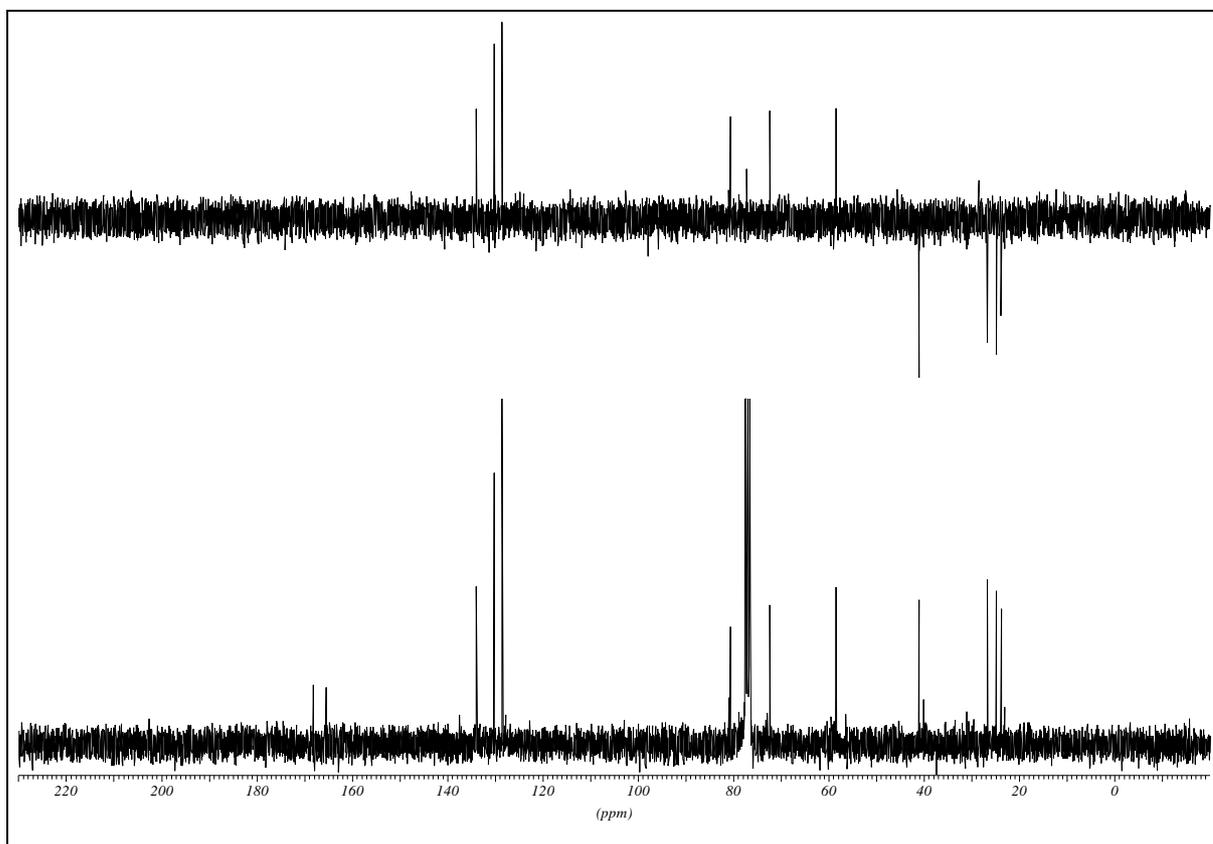
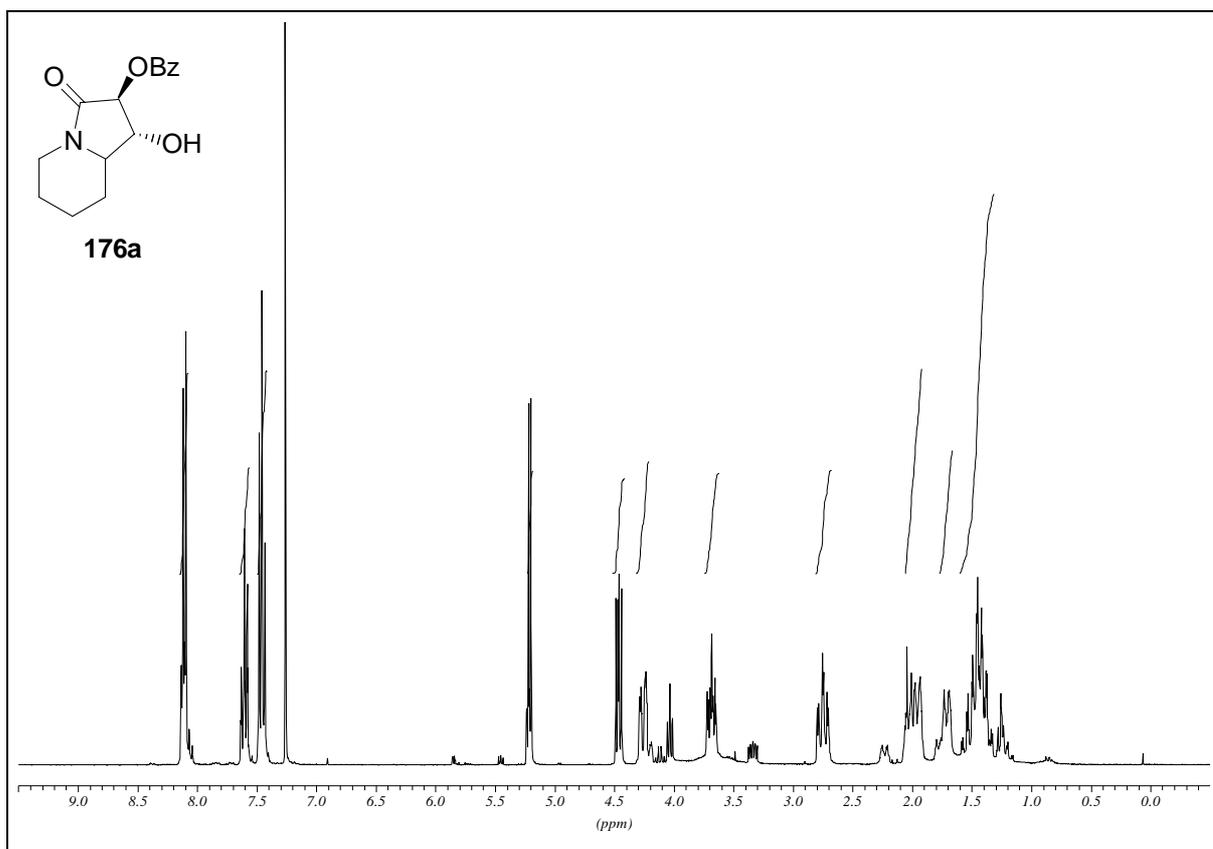
**(1*S*,2*R*,8*R*,8*aS*)-1,2,8-Trihydroxy-hexahydro-indolizin-3-on (89)**

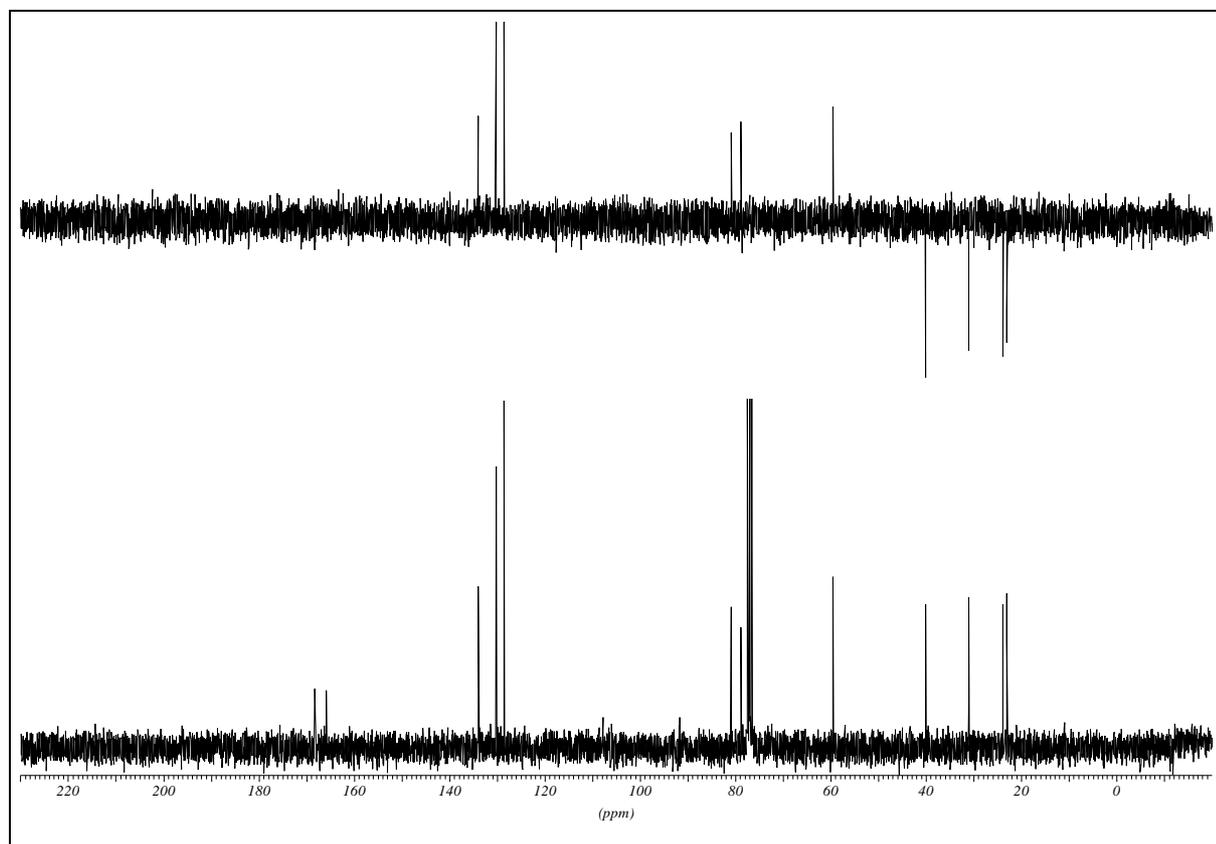
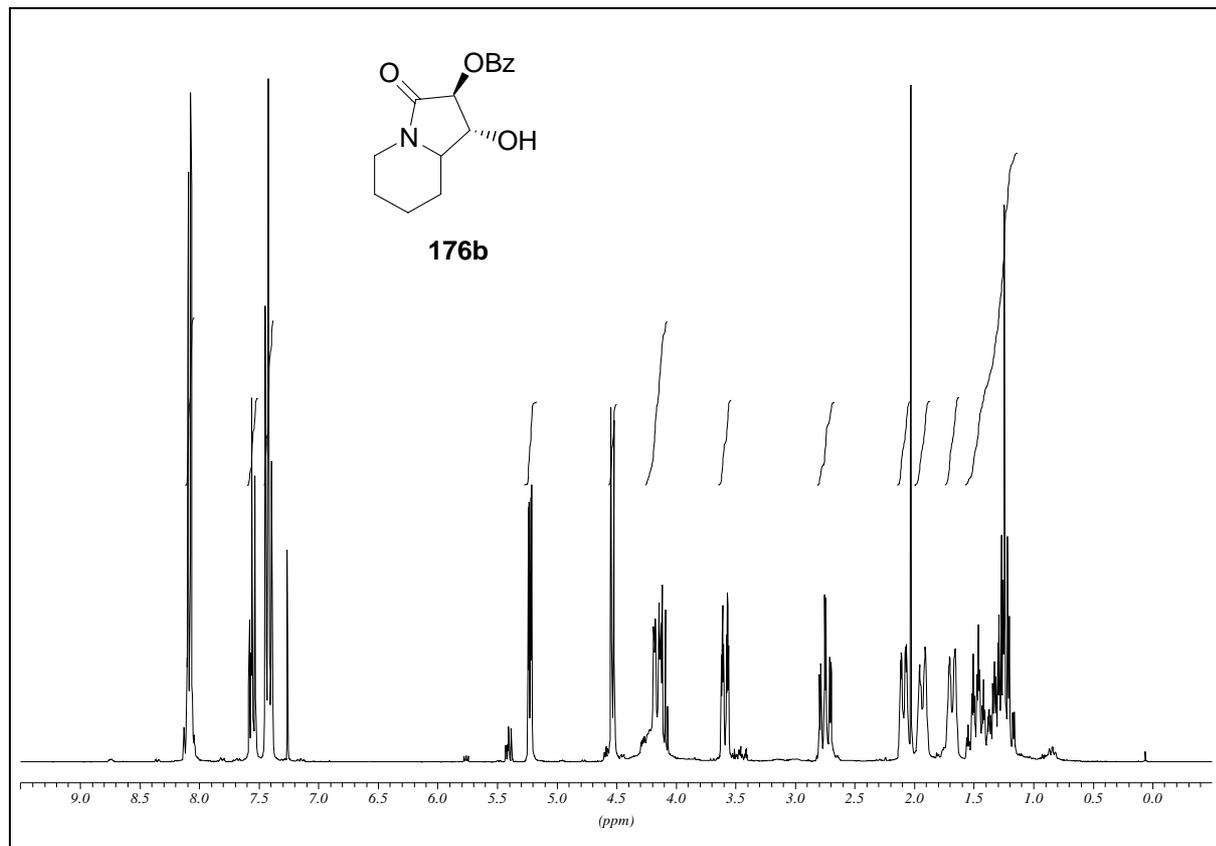
**(-)-2,8a-di-*epi*-Swainsonin (29)**

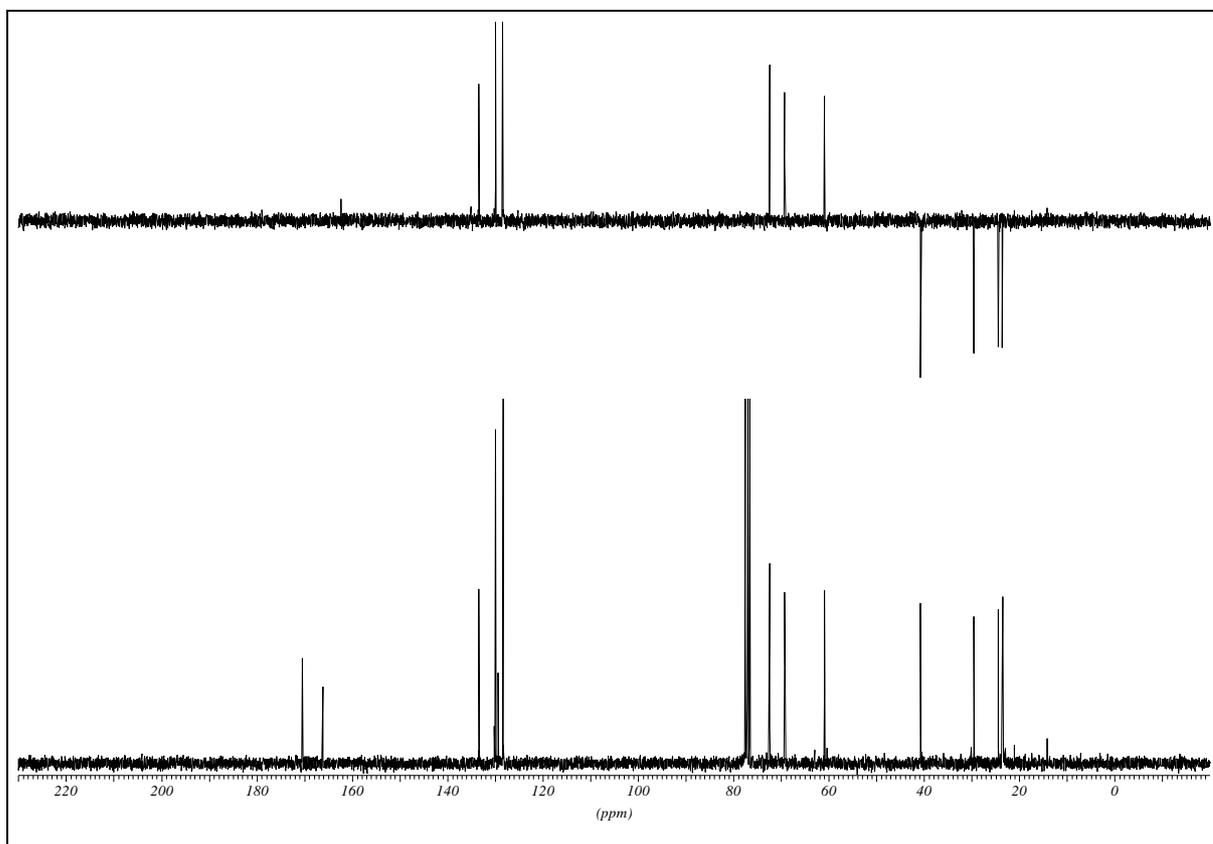
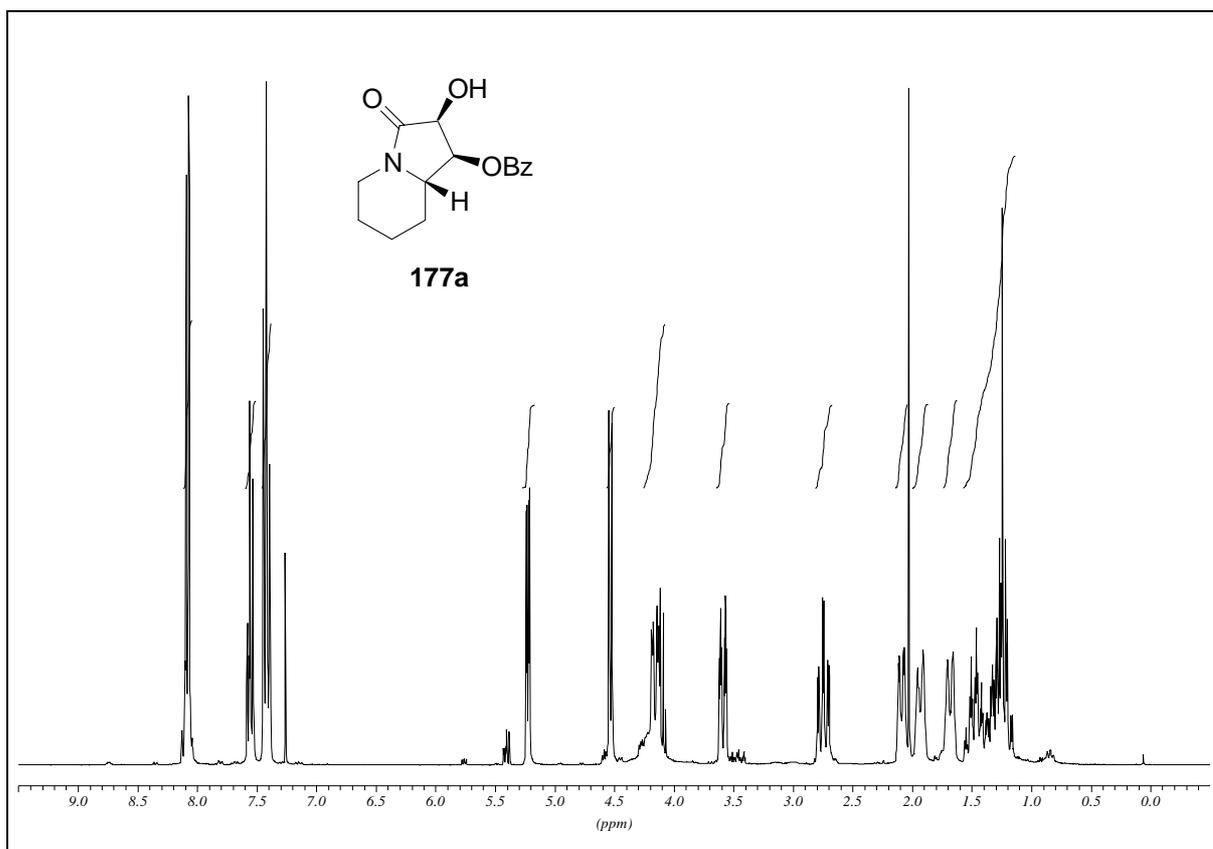
**(2S,3R)-2,3-Dihydroxy-3-(1-oxypyridin-2-yl)propionsäureethylester (35)**

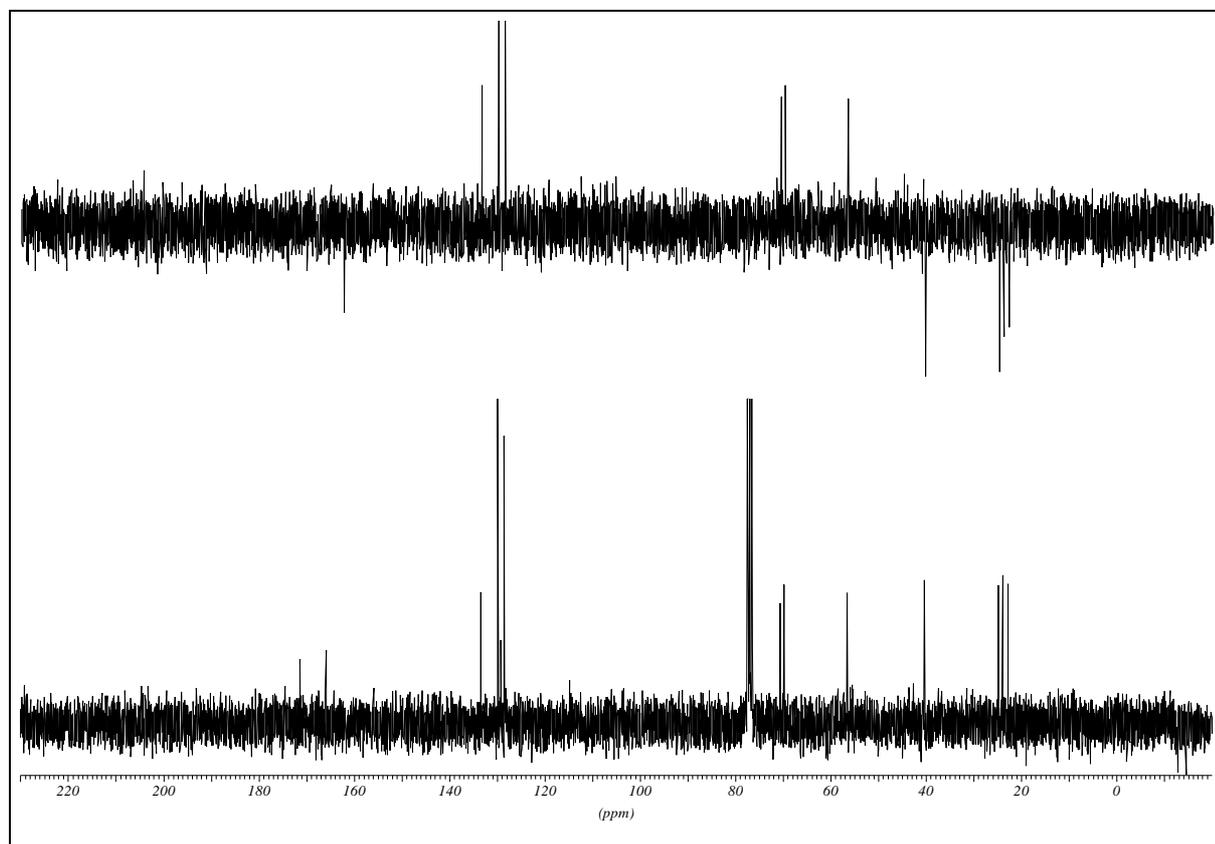
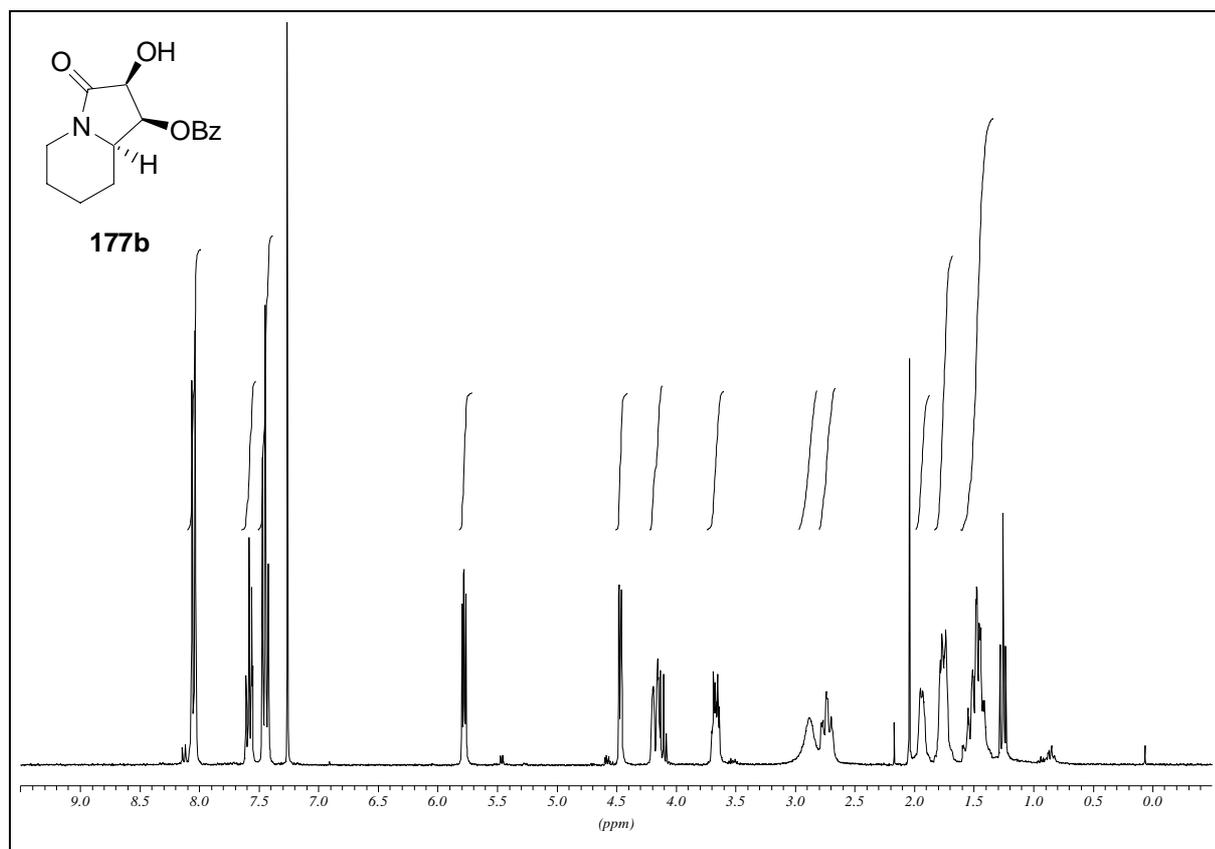
**(2*R*,3*S*)-2,3-Dihydroxy-3-pyridin-2-yl-propionsäuremethylester (223)**

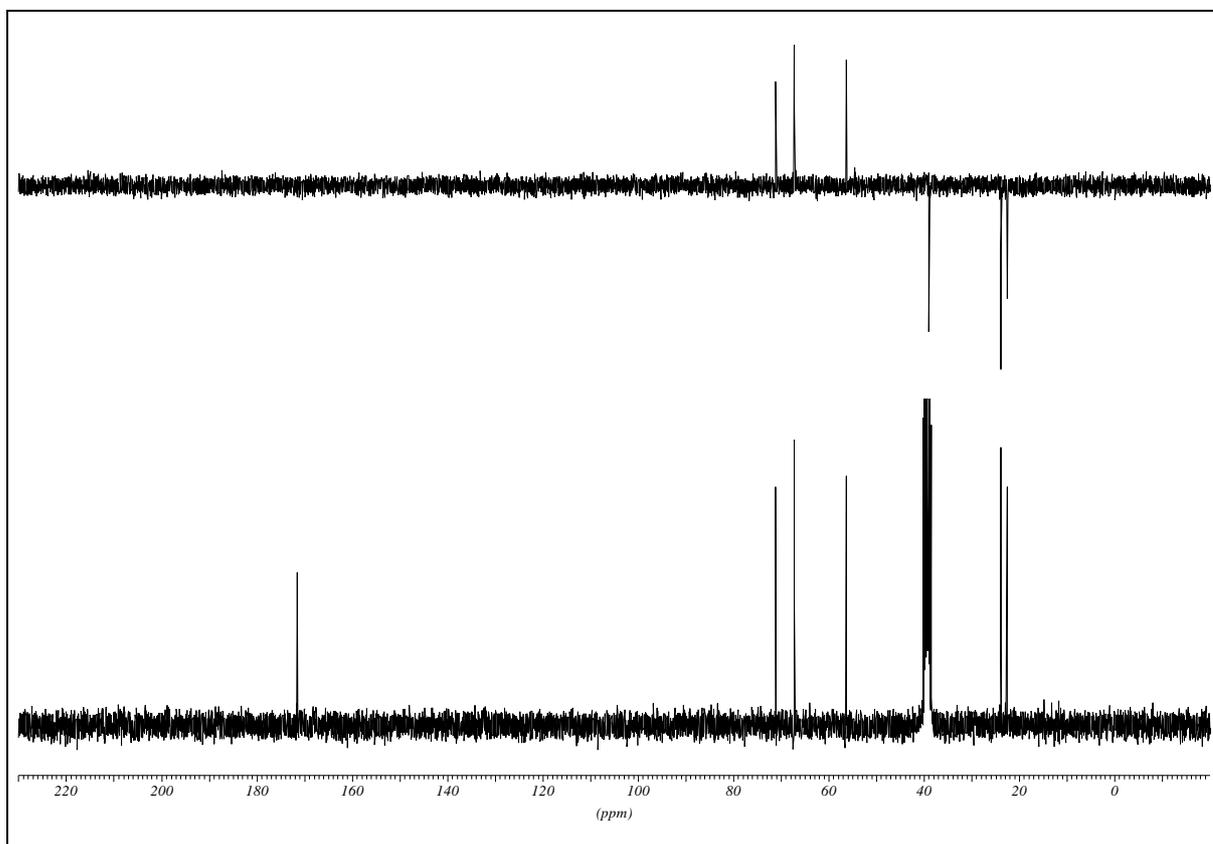
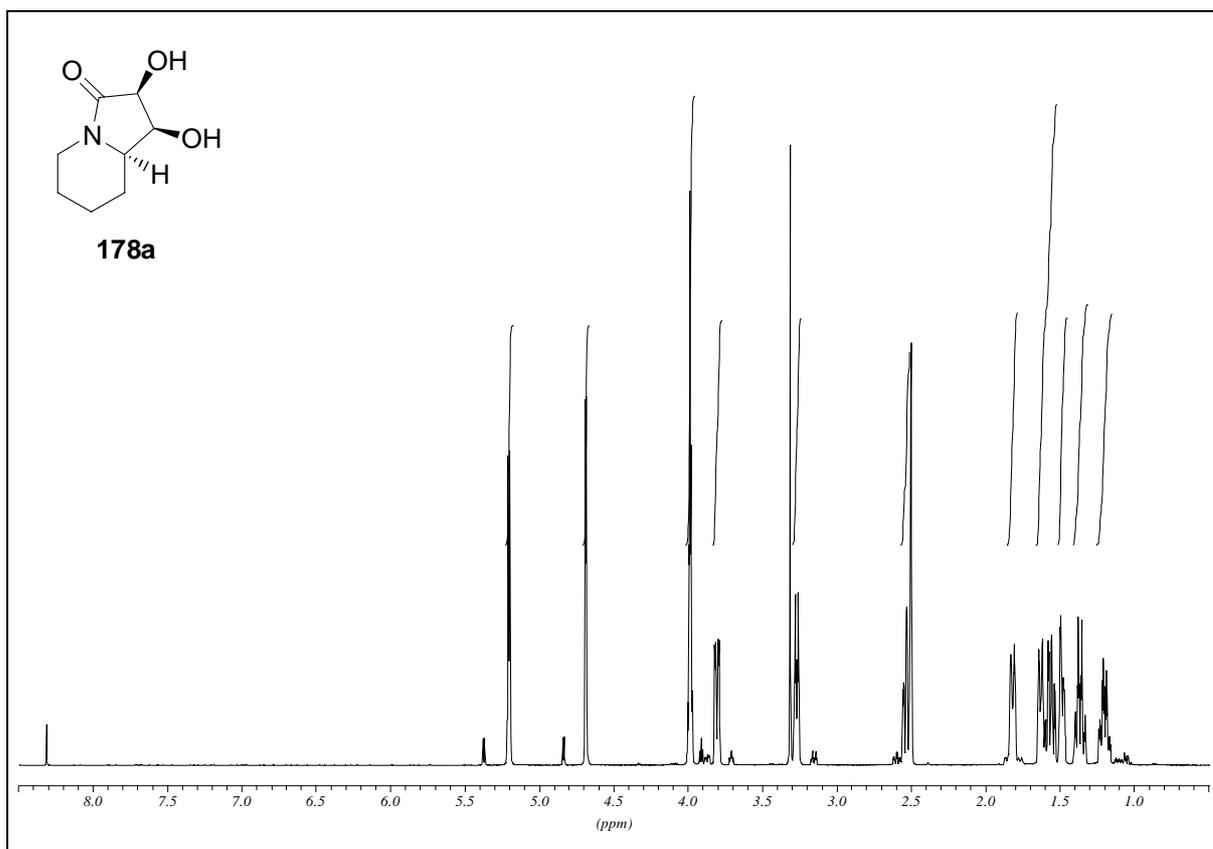
**(2R,3S)-2,3-Dihydroxy-3-pyridin-2-yl-propionsäureisopropylester (224)**

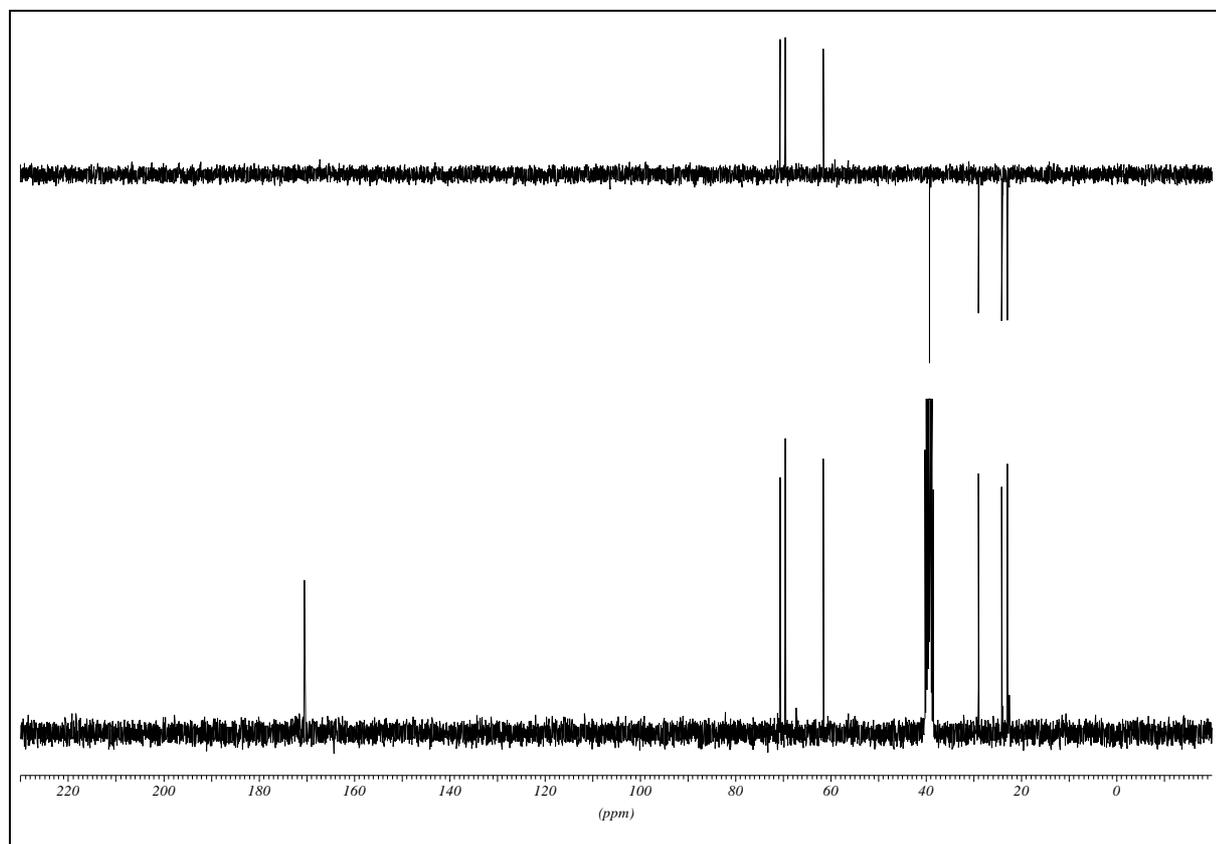
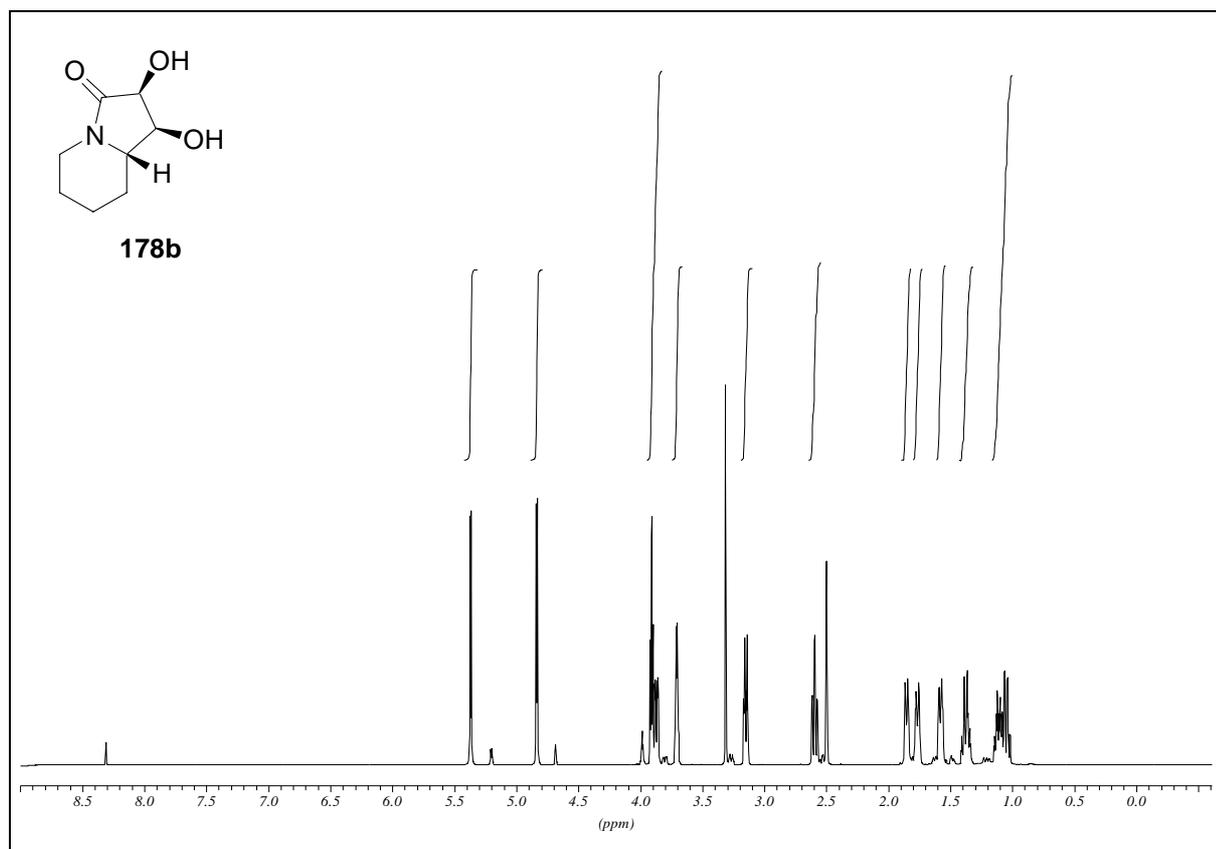
**(1*R*,2*S*,8*aS*)-1-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-2-yl-benzoat (176a)**

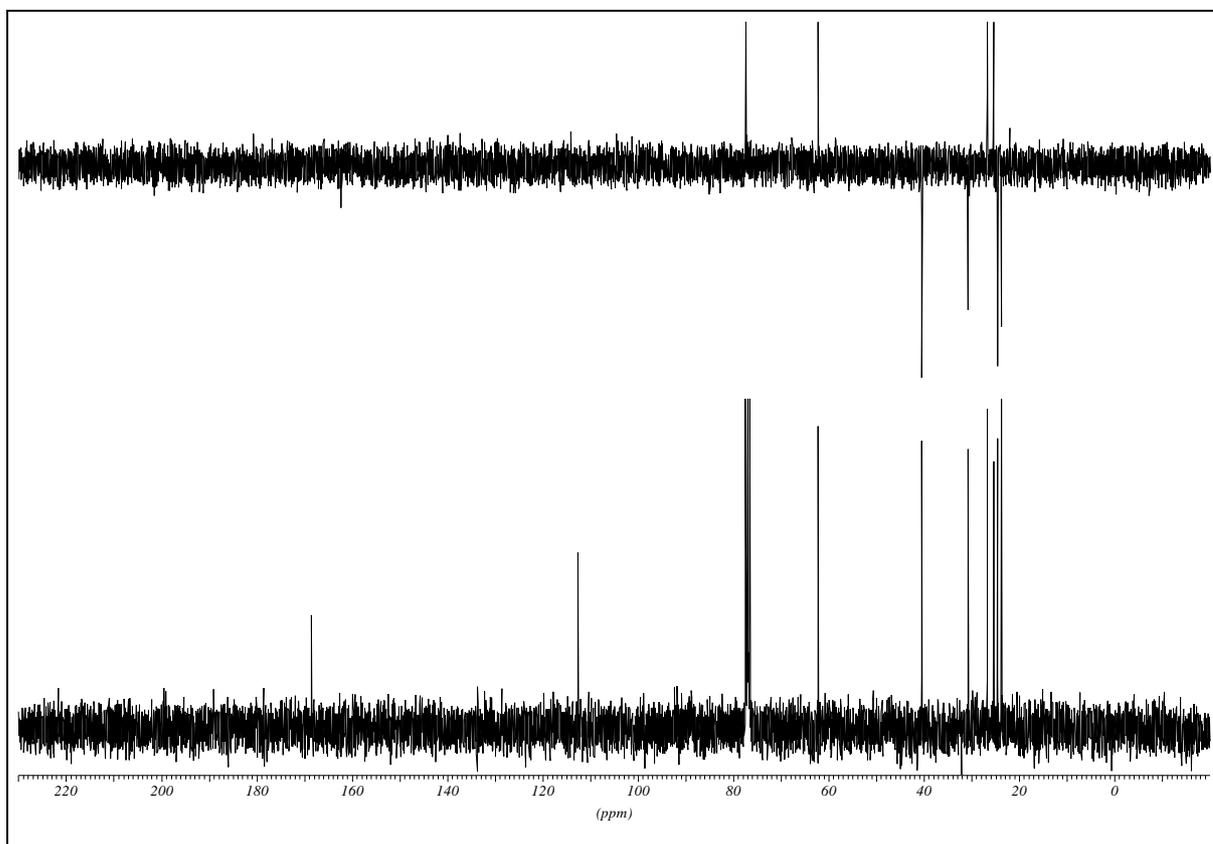
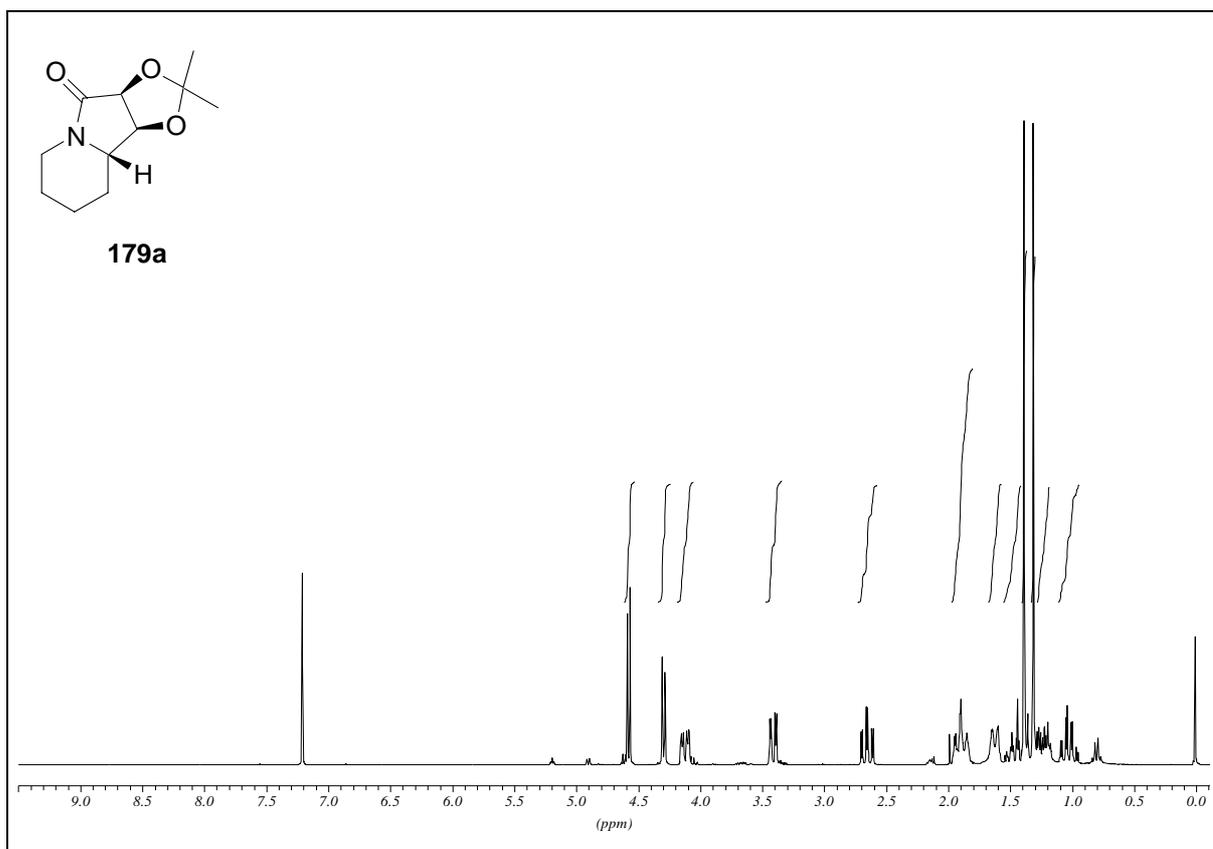
**(1*R*,2*S*,8*aR*)-1-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-2-yl-benzoat (176b)**

**(1*S*,2*S*,8*aS*)-2-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-1-yl-benzoat (177a)**

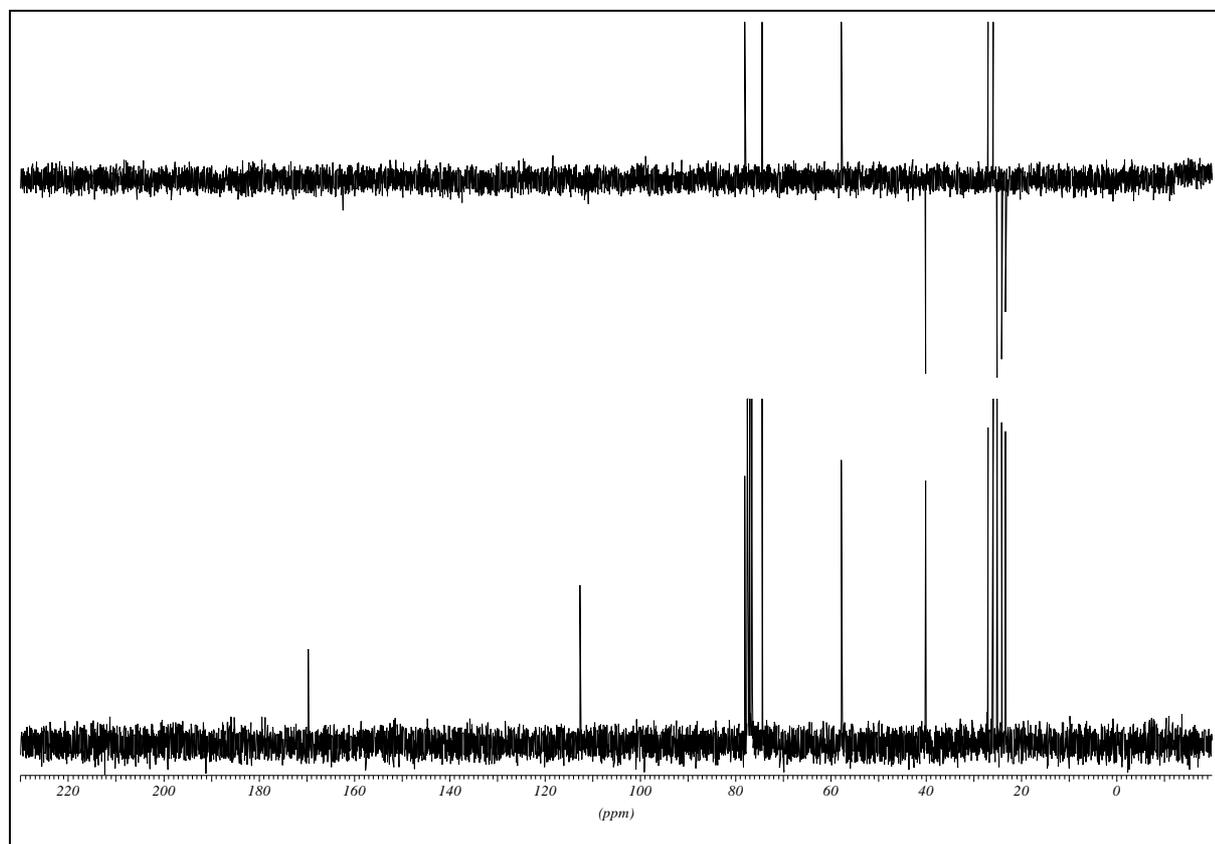
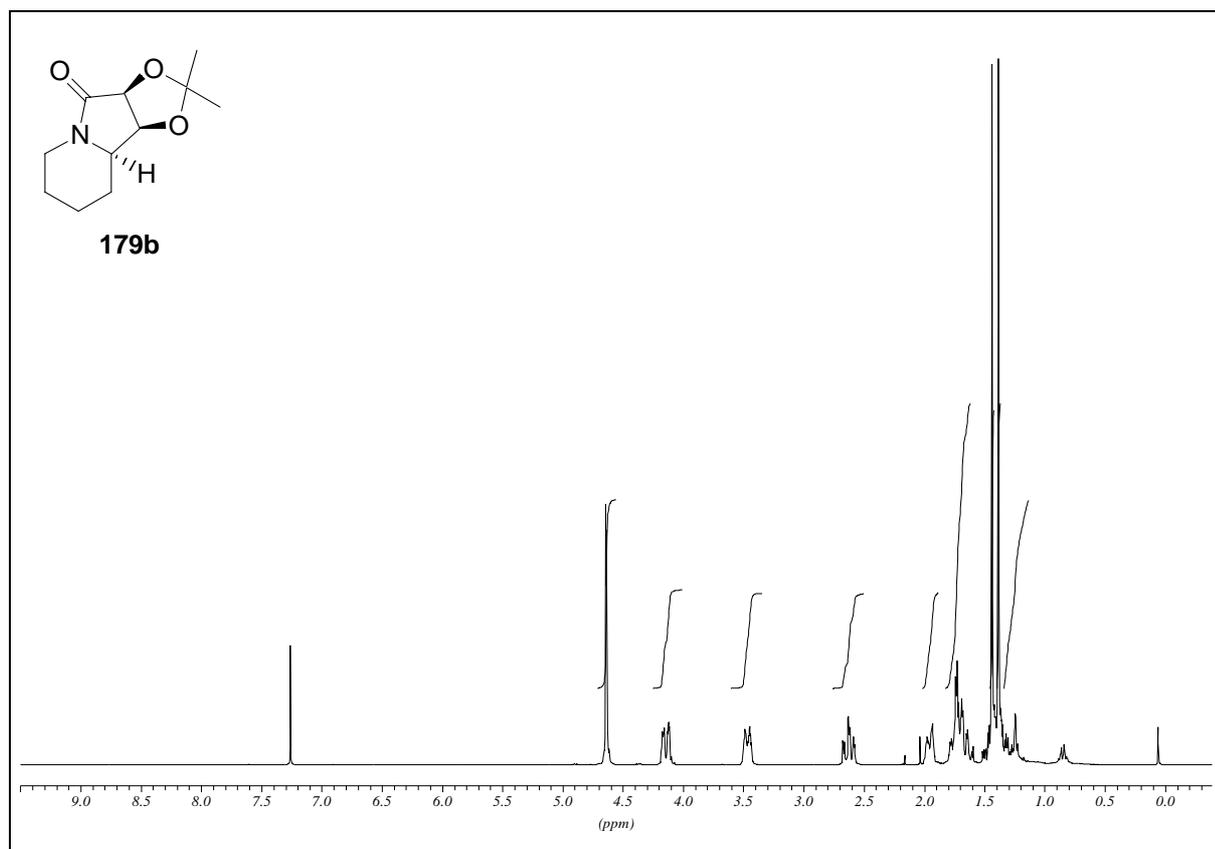
**(1*S*,2*S*,8*aR*)-2-Hydroxy-3-oxo-octahydroindolizin-1-yl-benzoat (177b)**

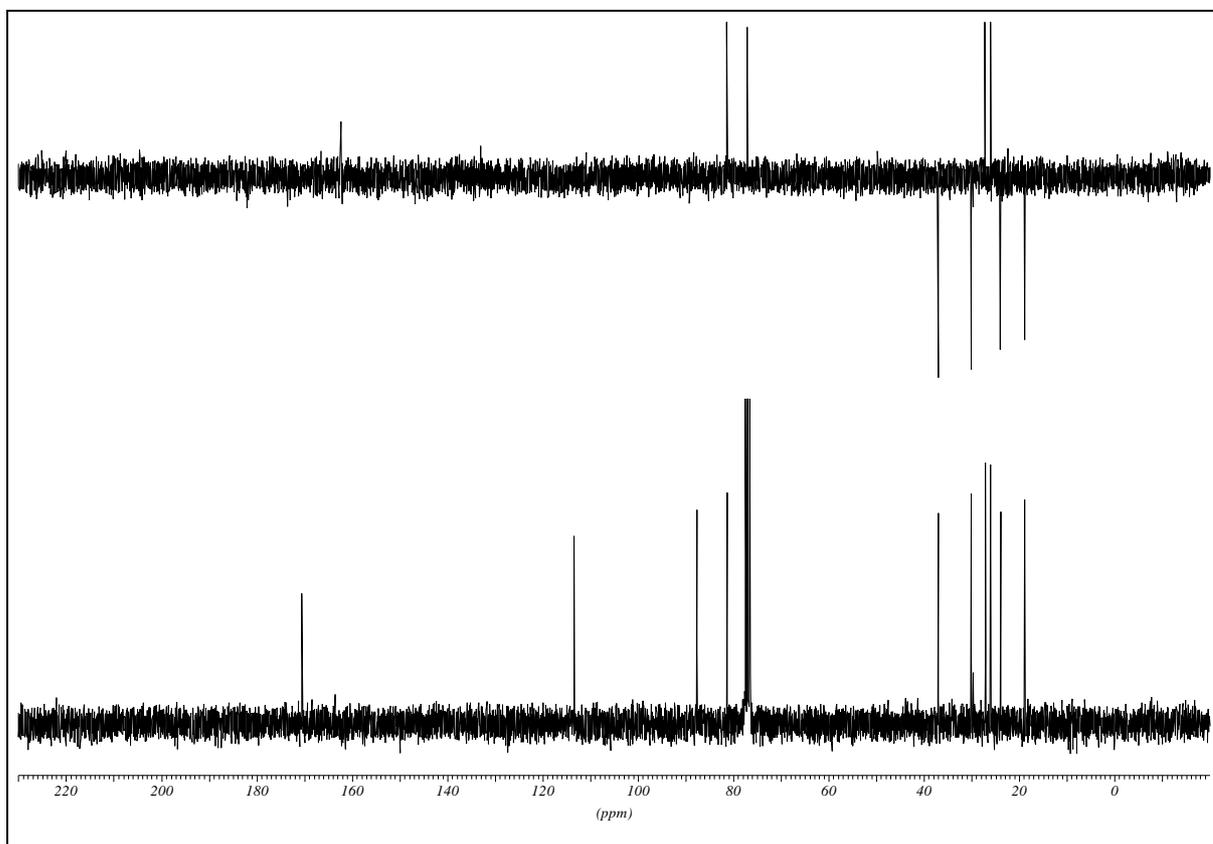
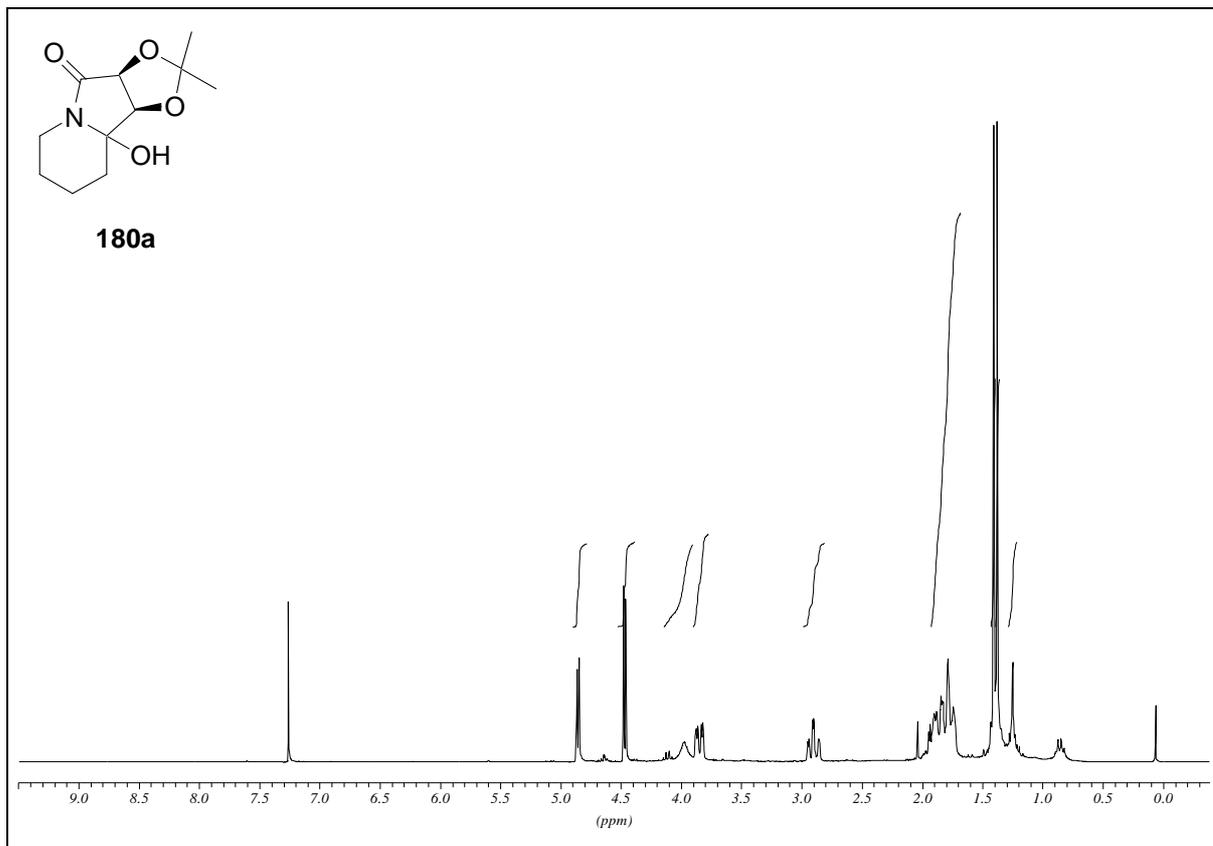
**(1*S*,2*S*,8*aR*)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (178a)**

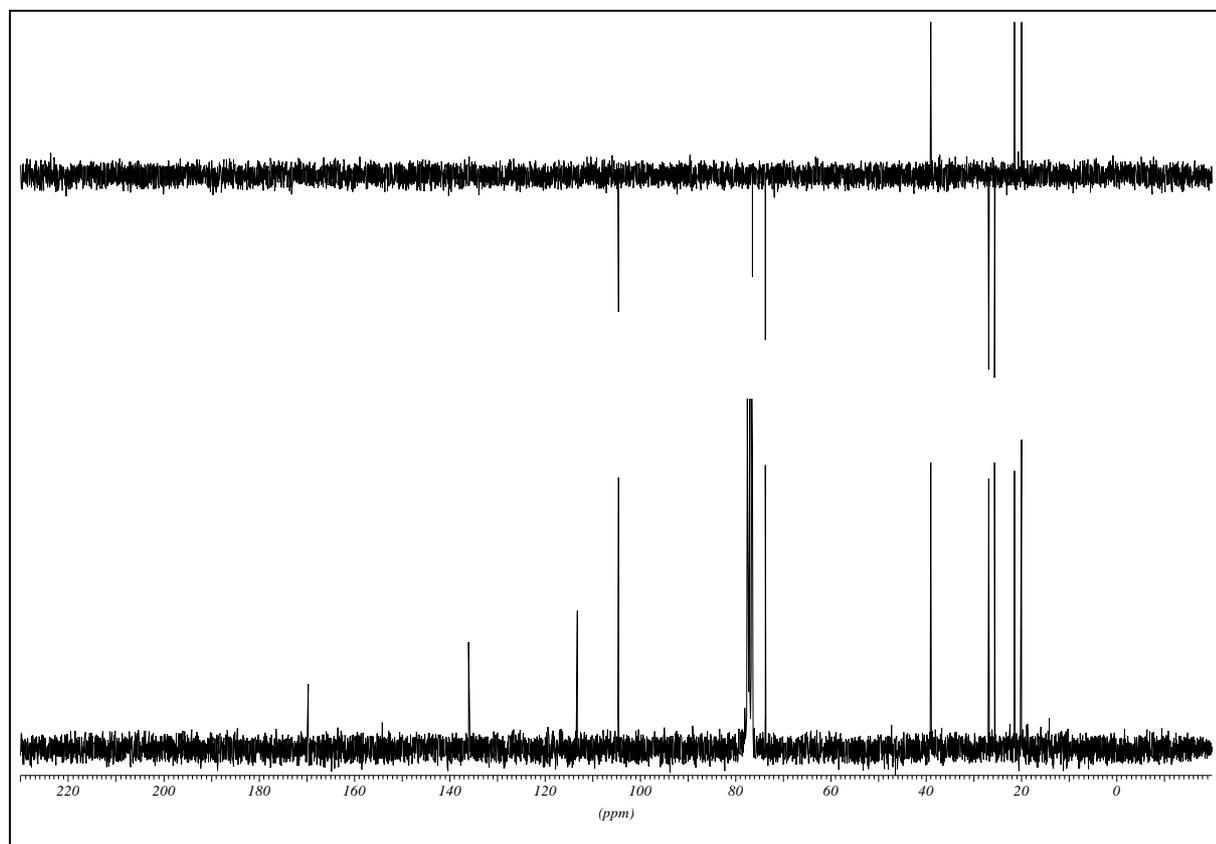
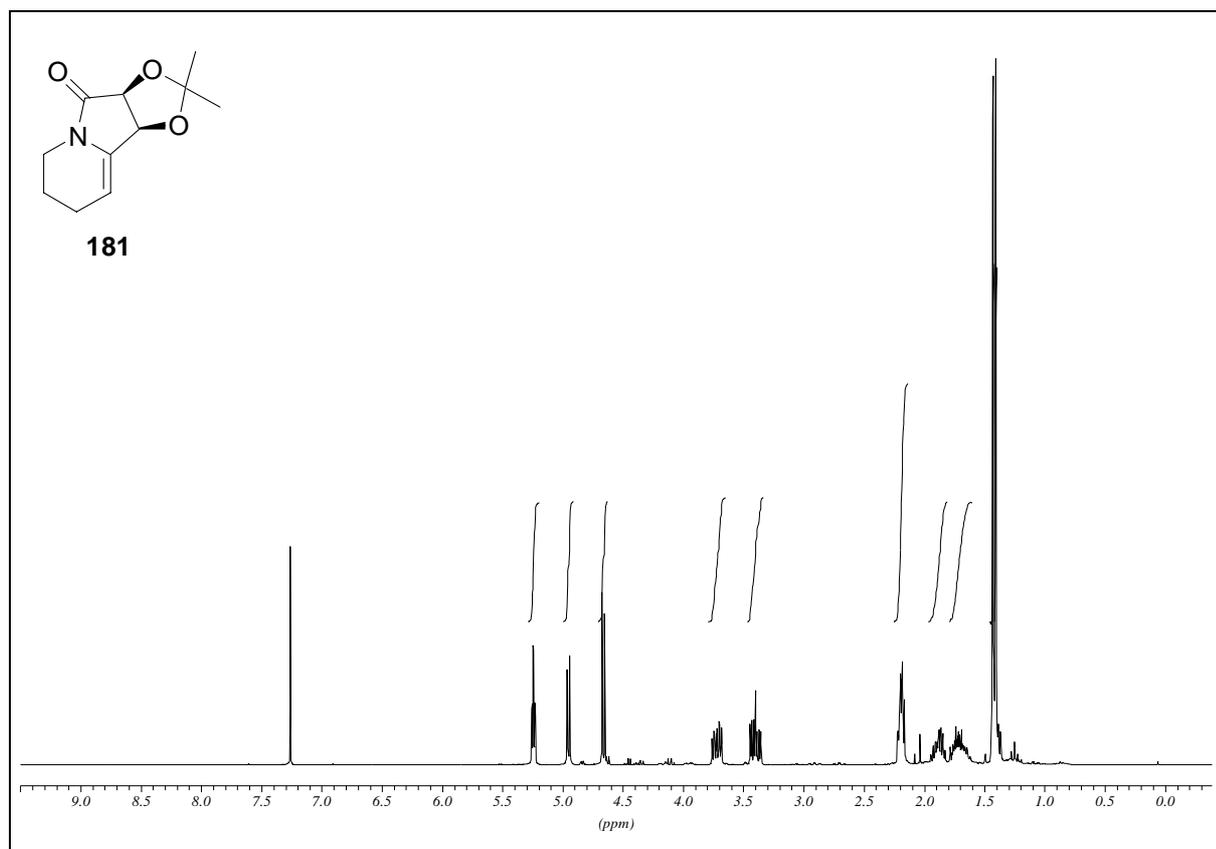
**(1S,2S,8aS)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (178b)**

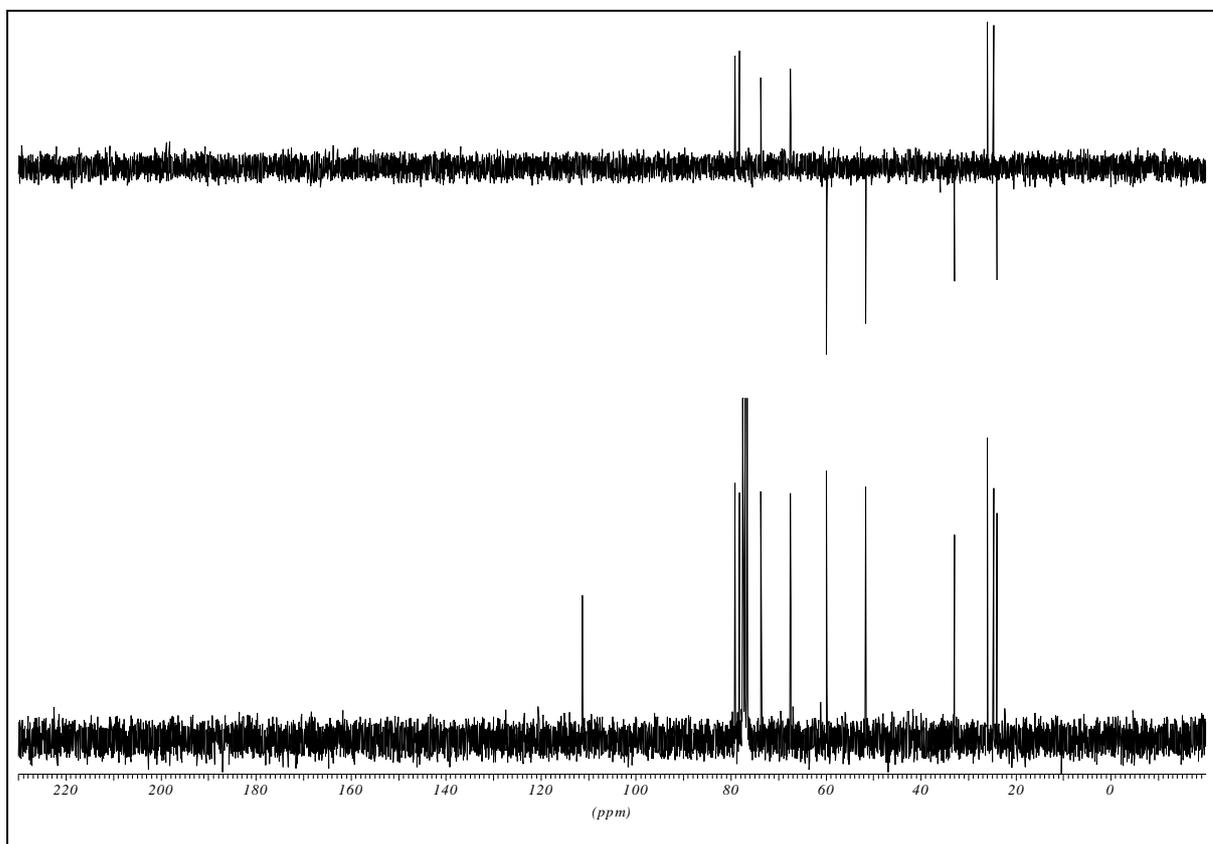
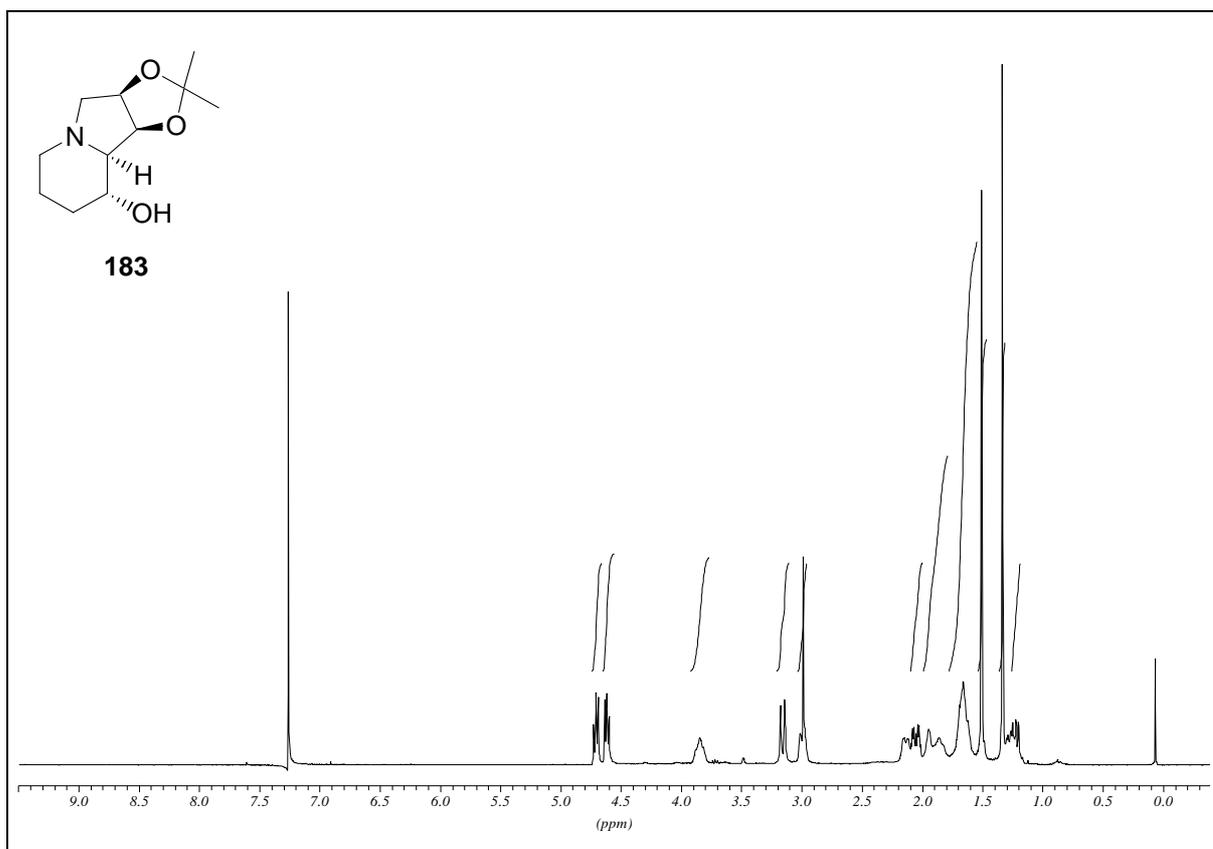
**(1*S*,2*S*,8*aS*)-1,2-(Isopropylidendioxy)-1,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-3(2*H*)-indolizinon  
(179a)**

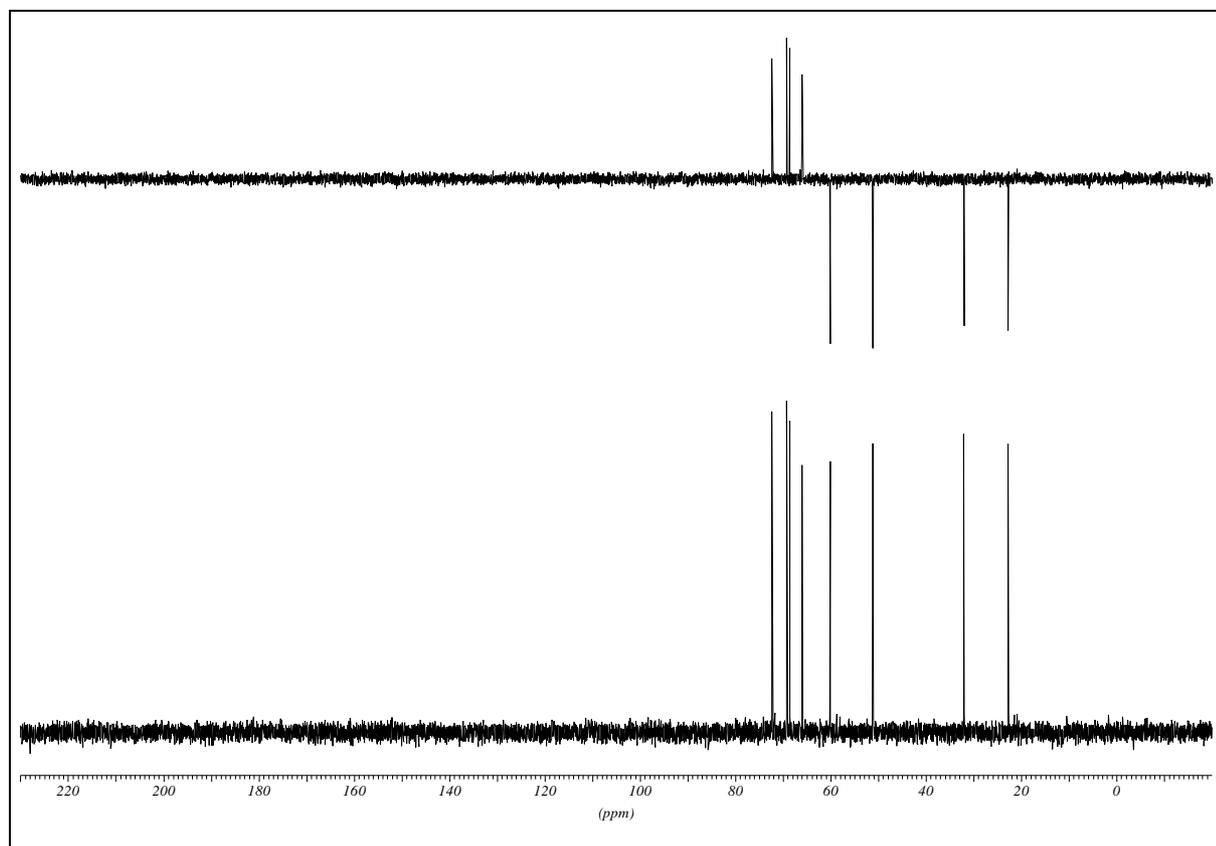
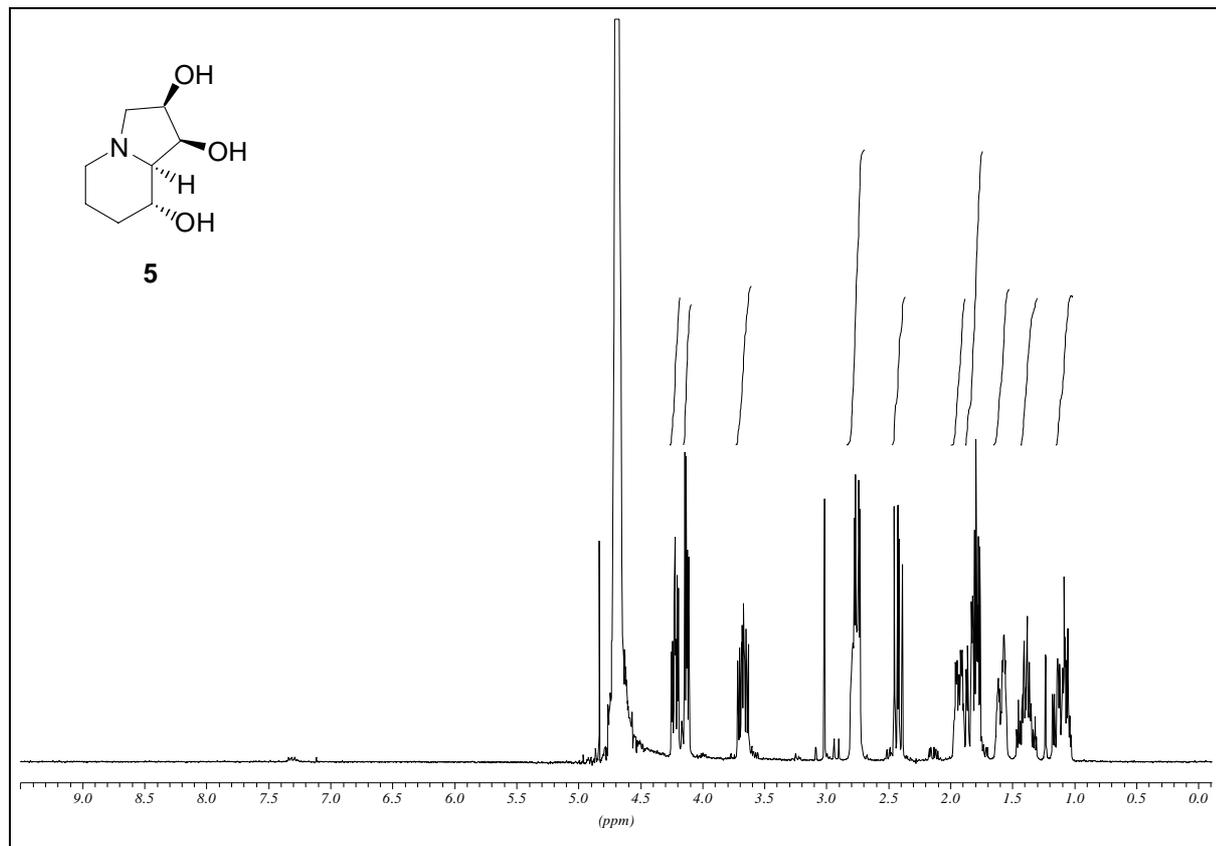
**(1*S*,2*S*,8*aR*)-1,2-(Isopropylidendioxy)-1,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-3(2*H*)-indolizinon  
(179b)**

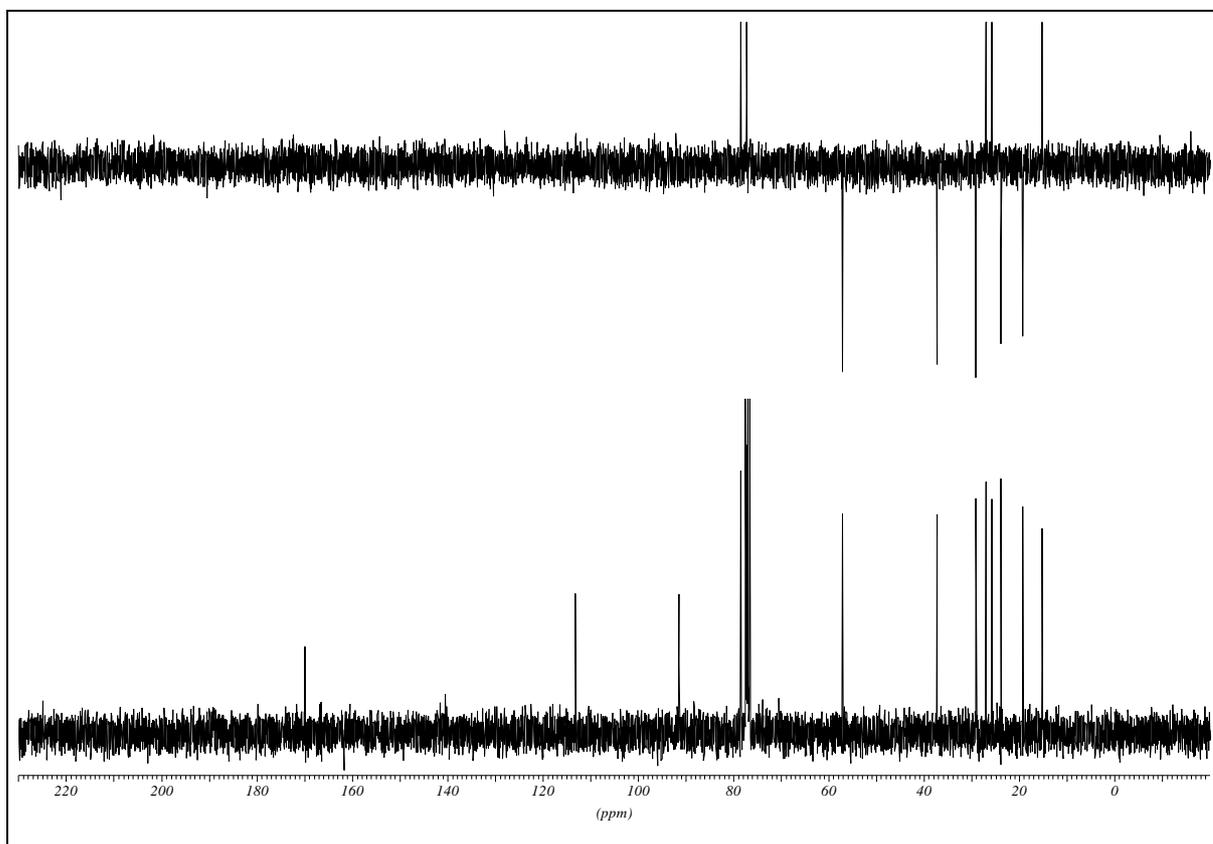
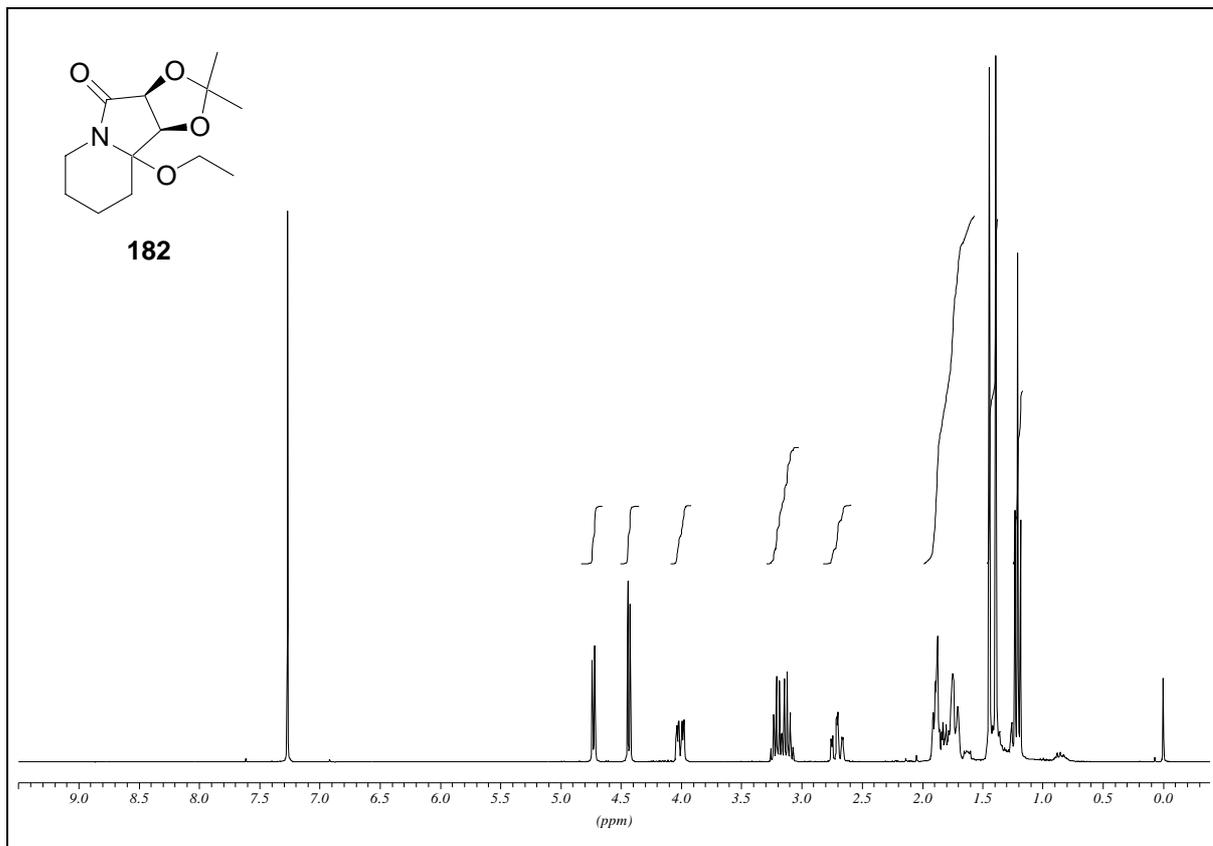


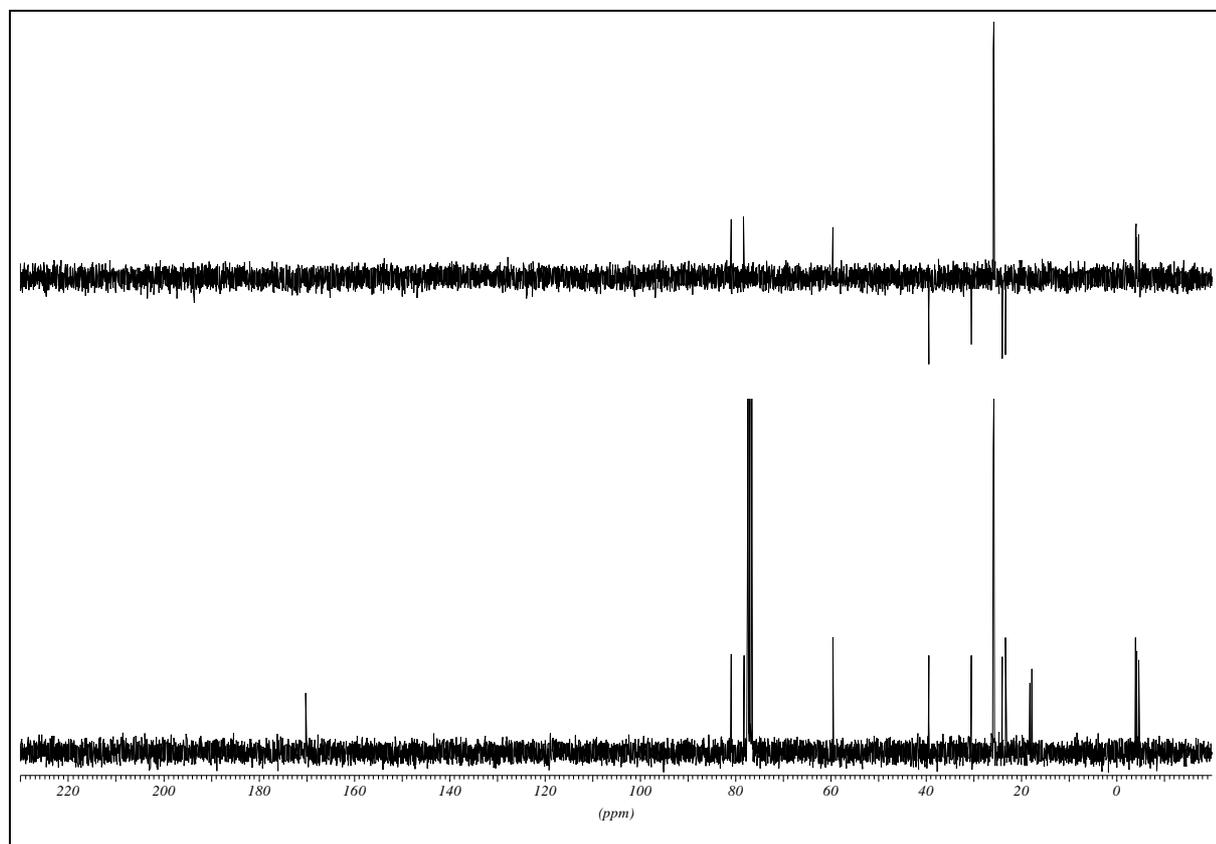
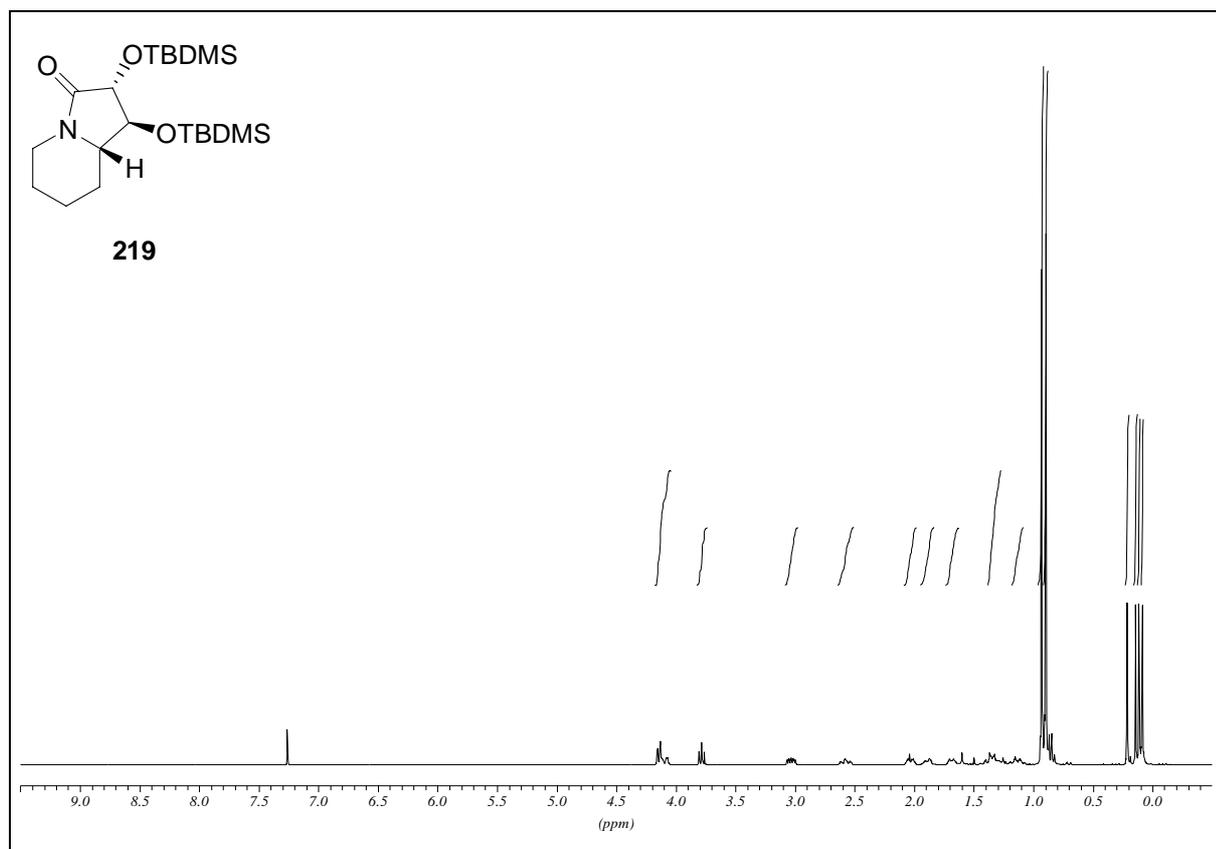
**3b-Hydroxy-2,2-dimethyl-hexahydro-1,3-dioxo-7a-aza-cyclopenta[a]inden-8-on  
(180a)**

**(1*S*,2*S*)-1,2-Isopropylidendioxy-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5*H*)-on (181)**

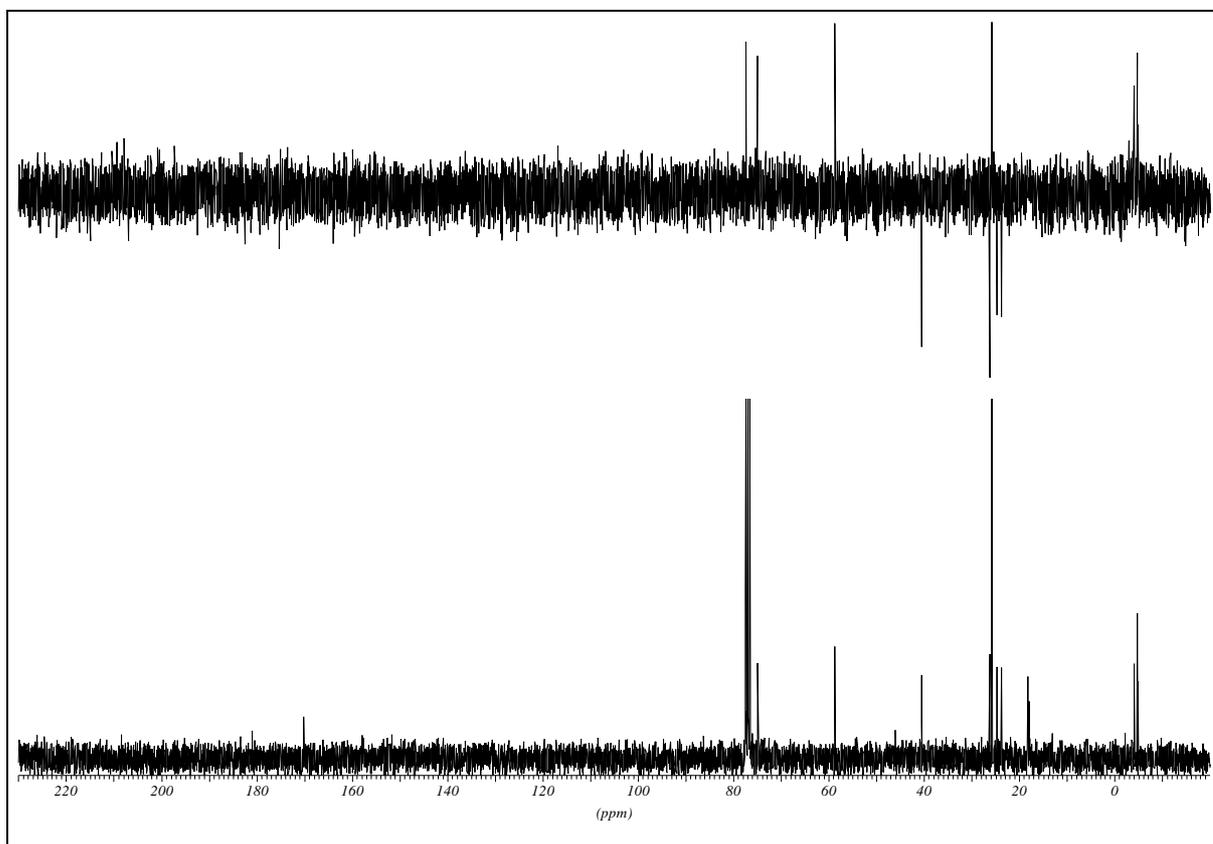
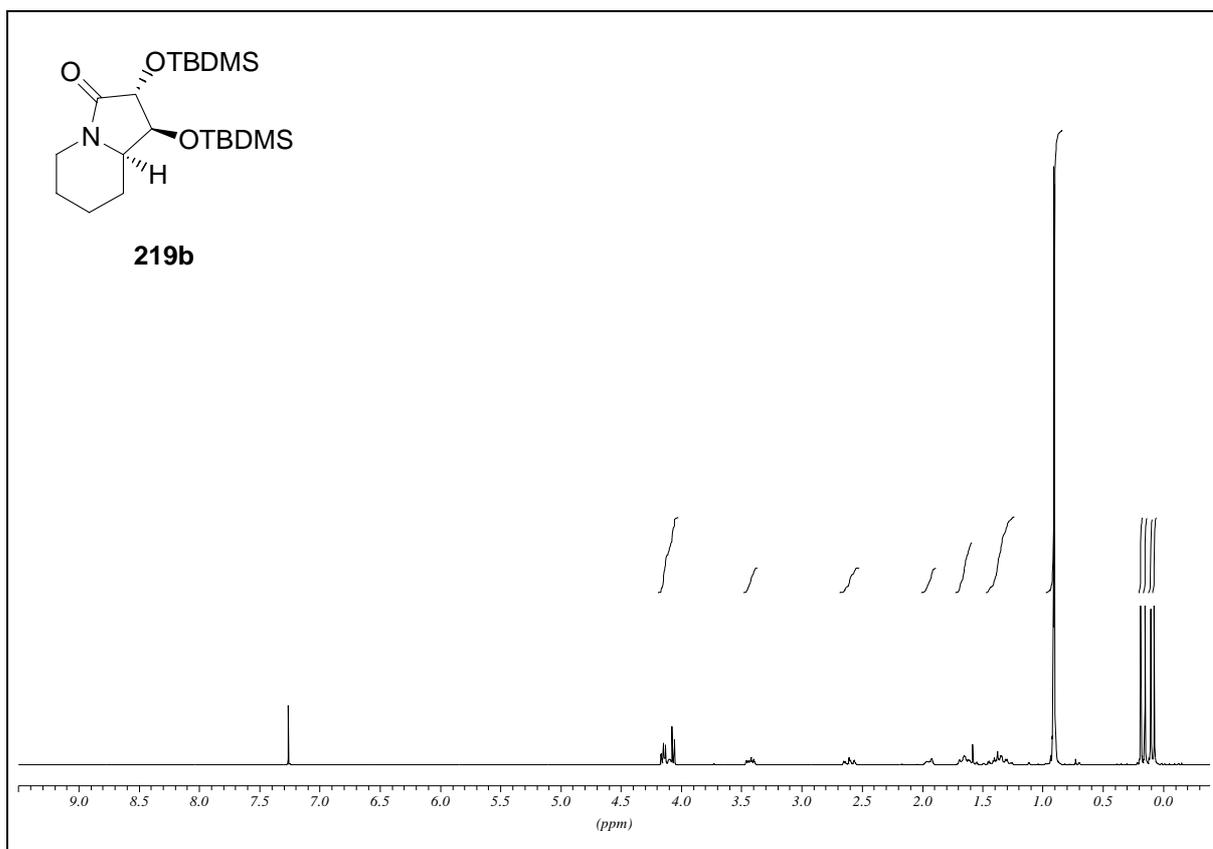
**(1*S*,2*R*,8*R*,8*aR*)-8-Hydroxy-1,2-(isopropylidendioxy)-indolizin (183)**

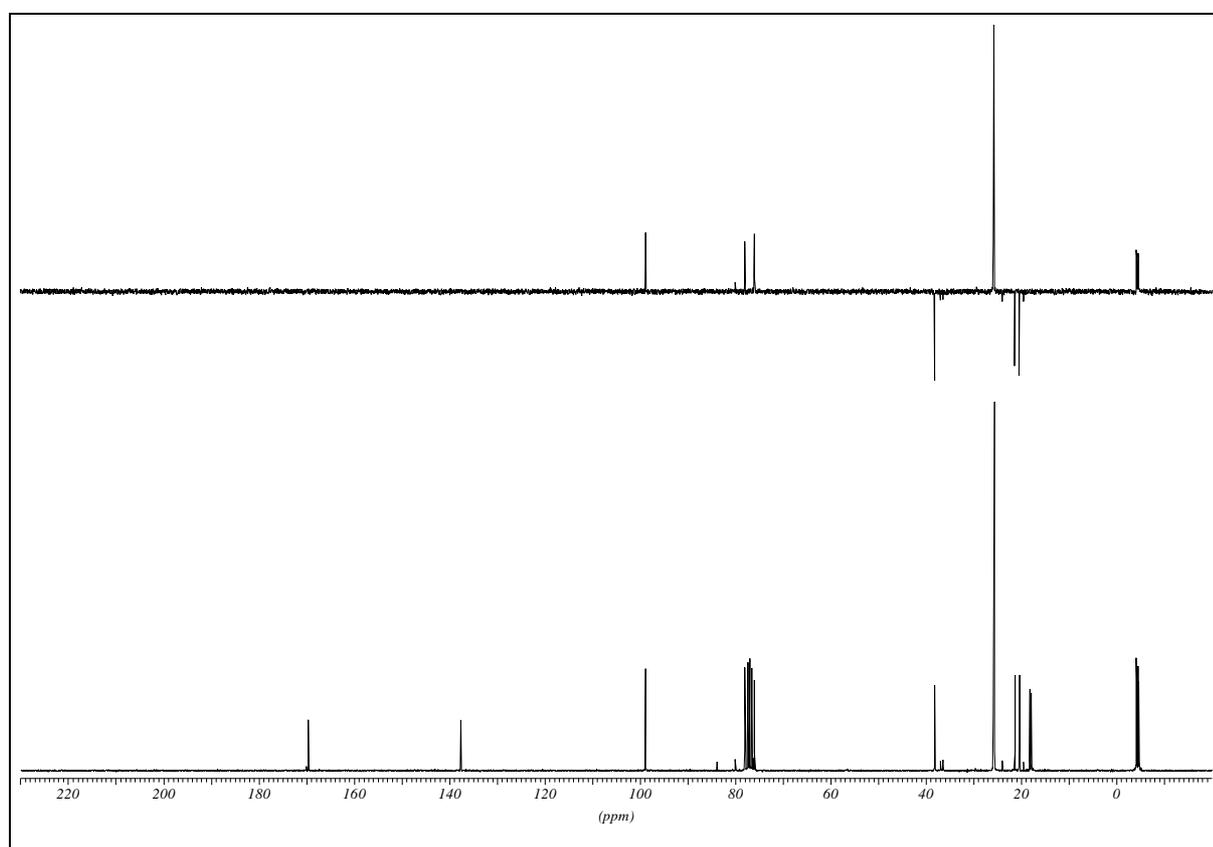
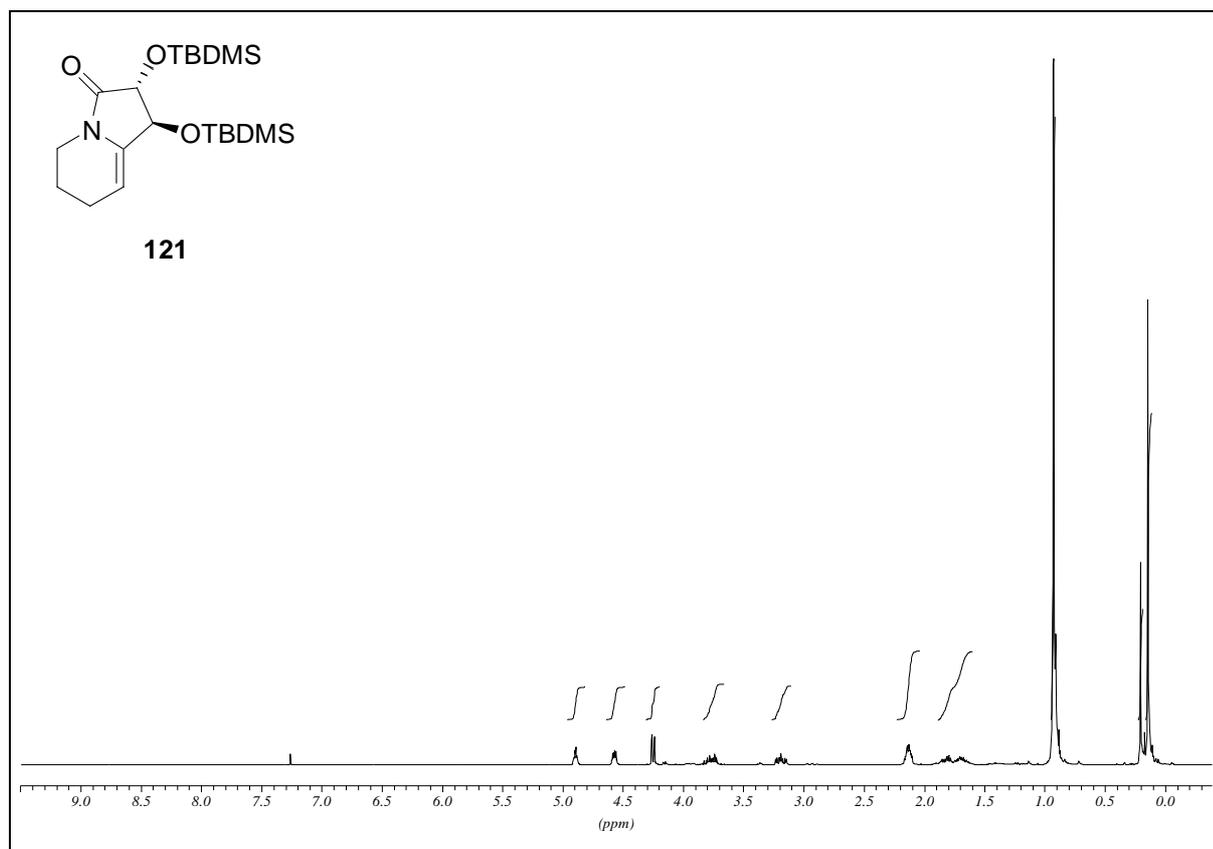
**(-)-Swainsonin (5)**

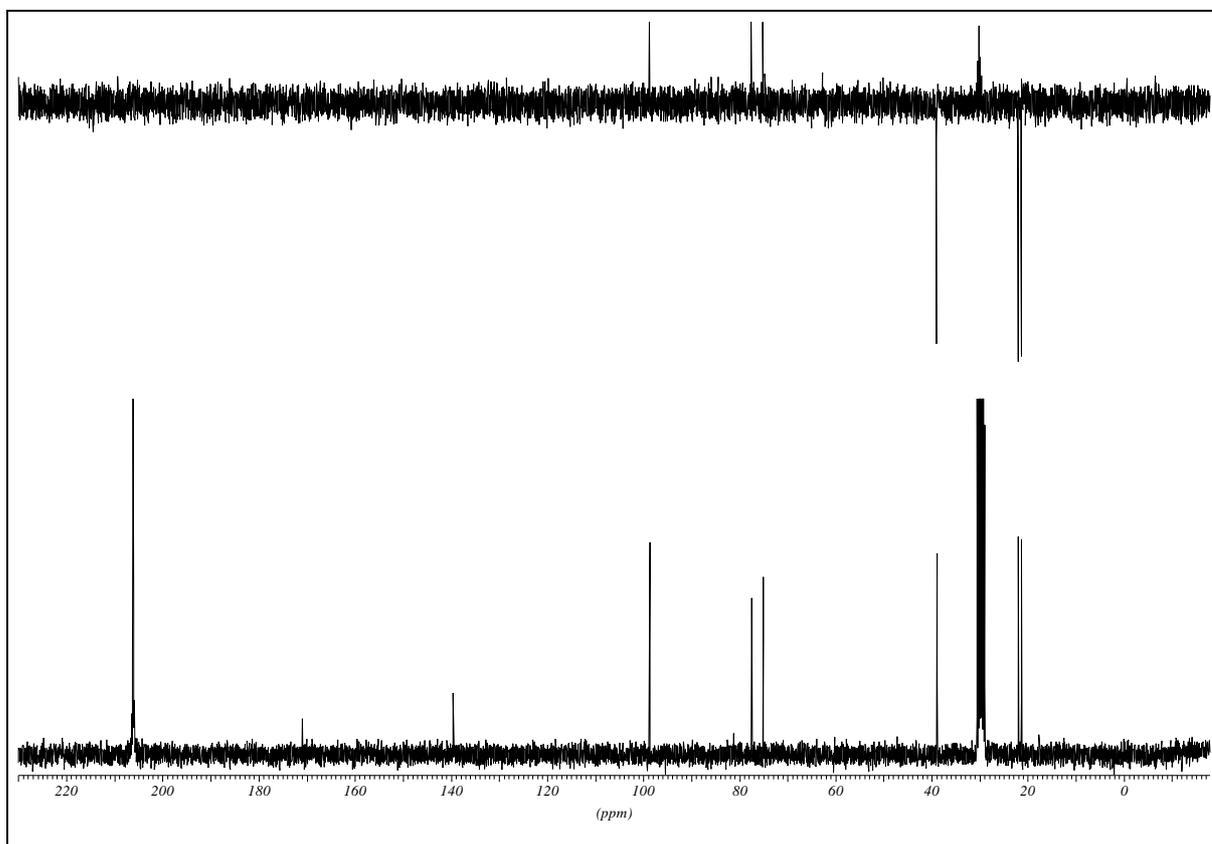
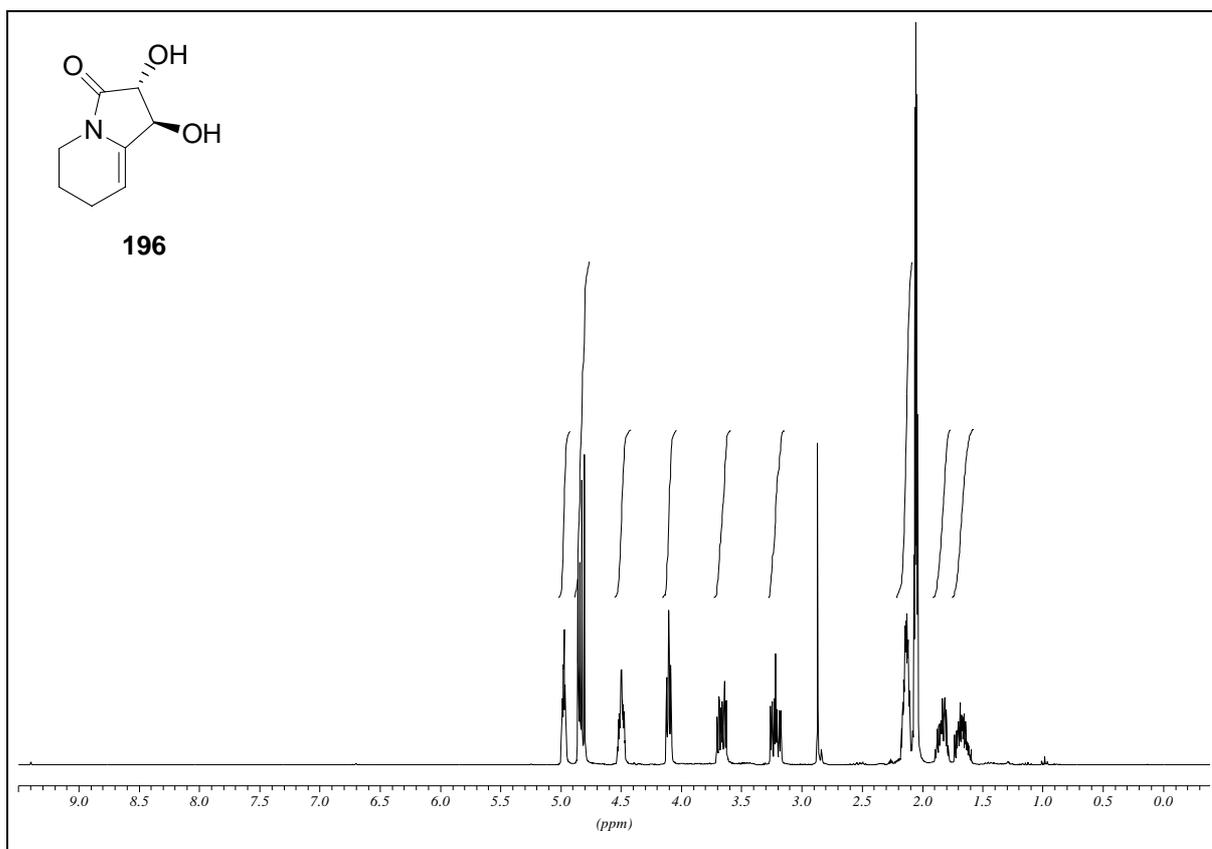
**3b-Ethoxy-2,2-dimethyl-hexahydro-1,3-dioxo-7a-aza-cyclopenta[a]inden-8-on  
(182)**

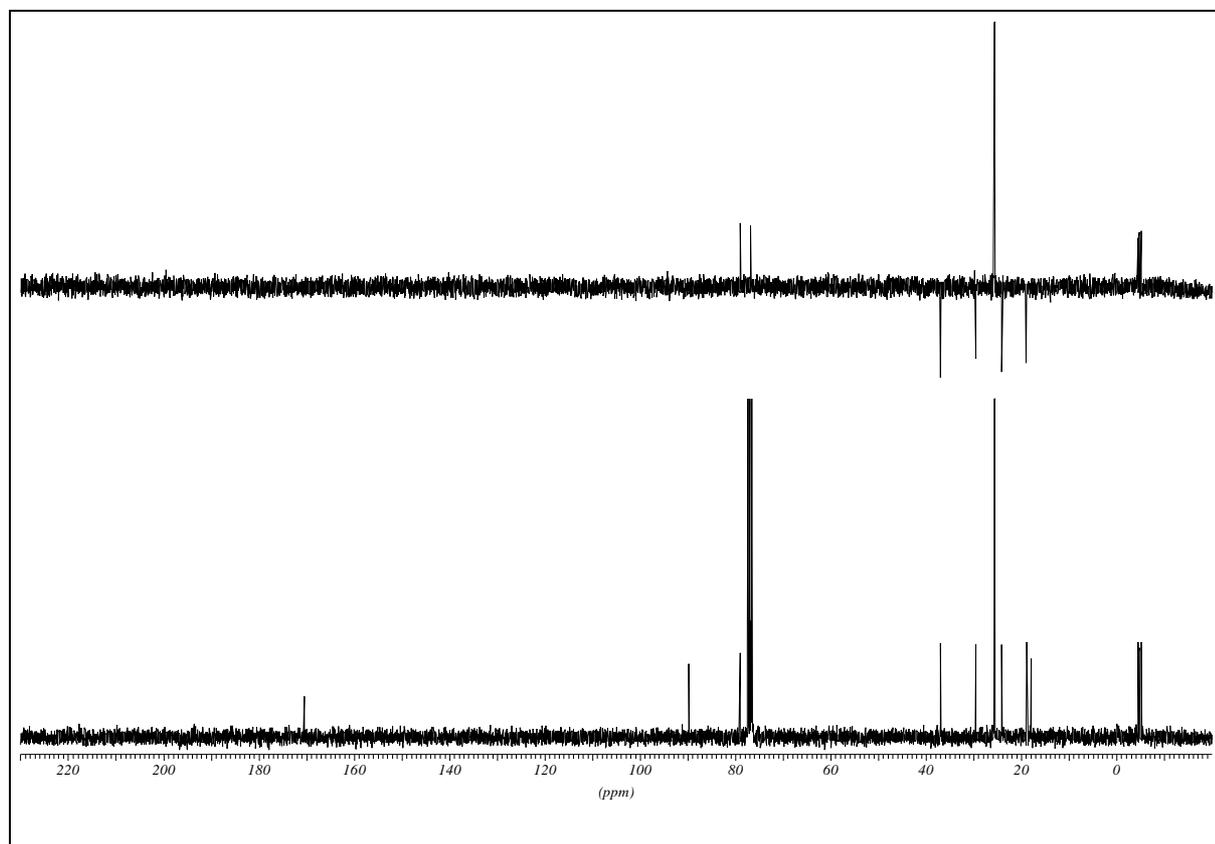
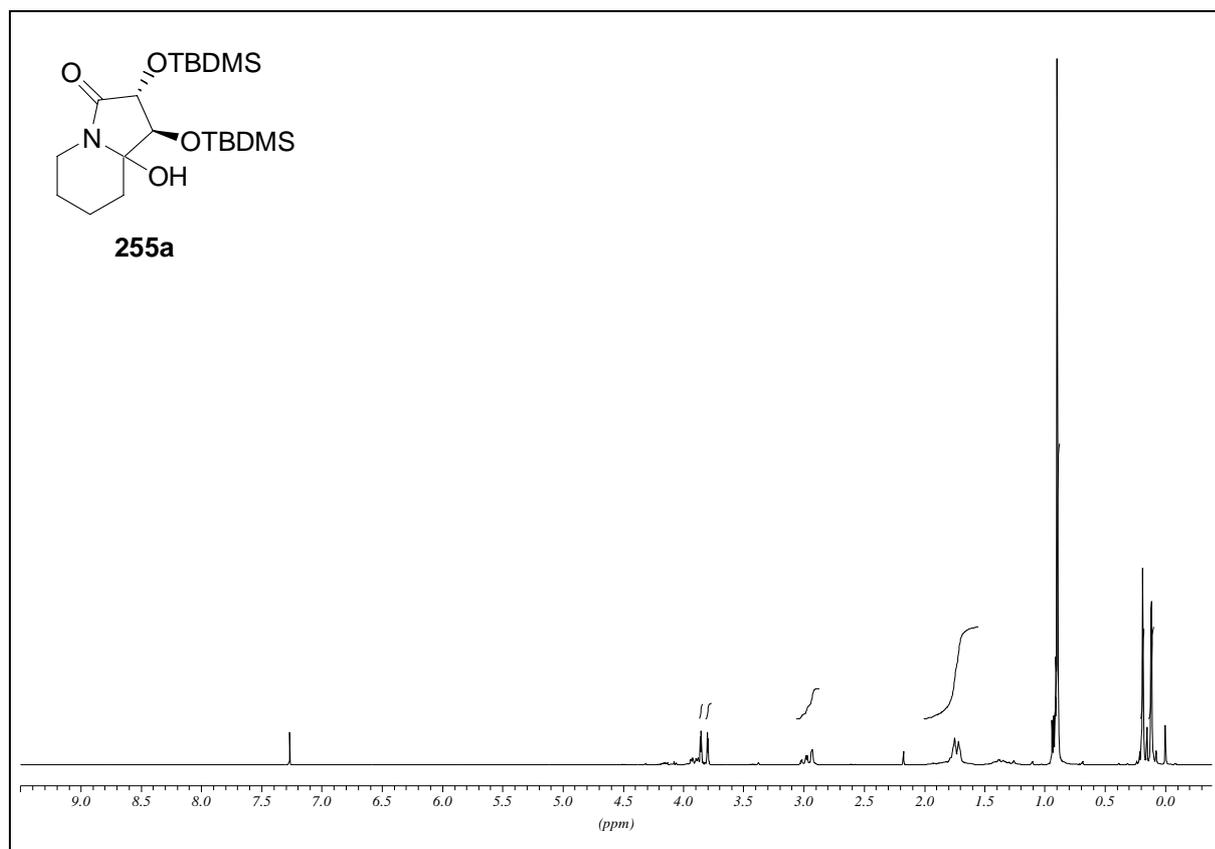
**(1S,2R,9S)-1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-hexahydroindolizin-3-on (219)**

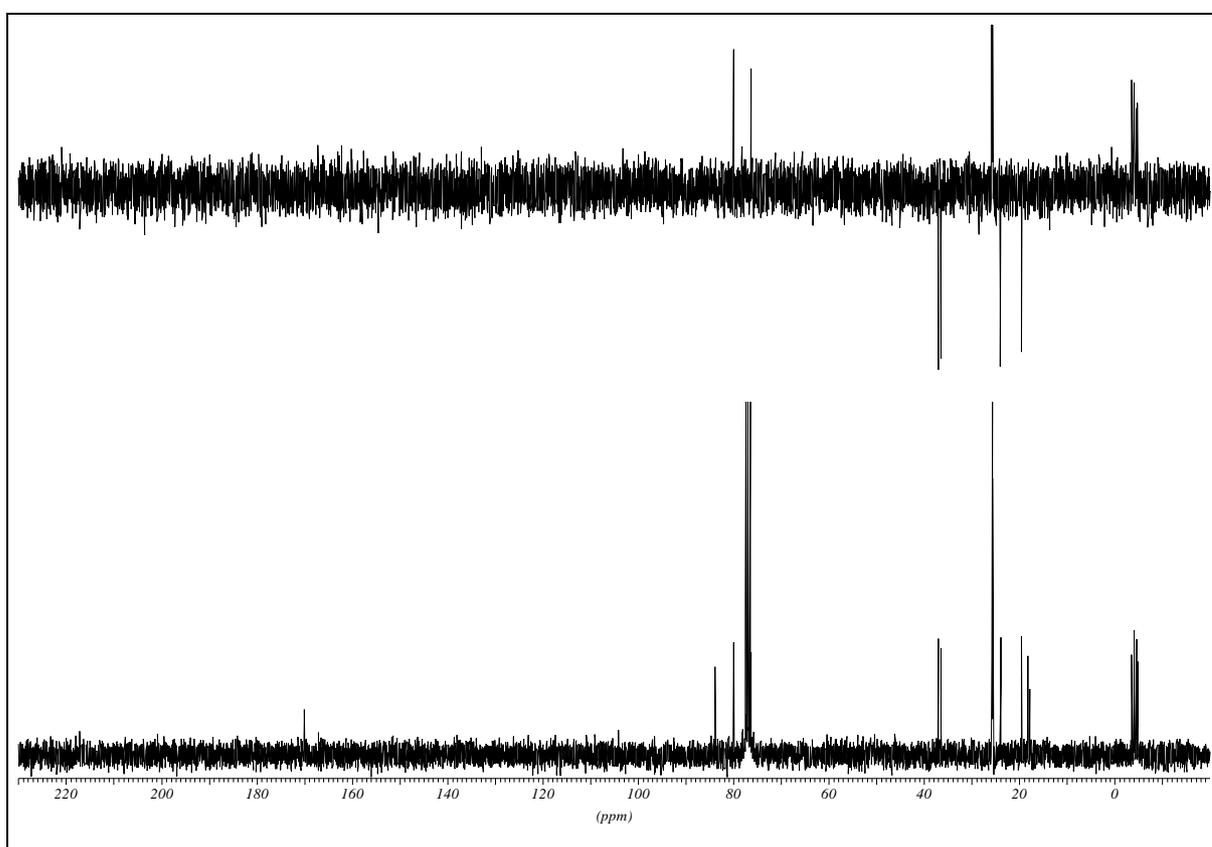
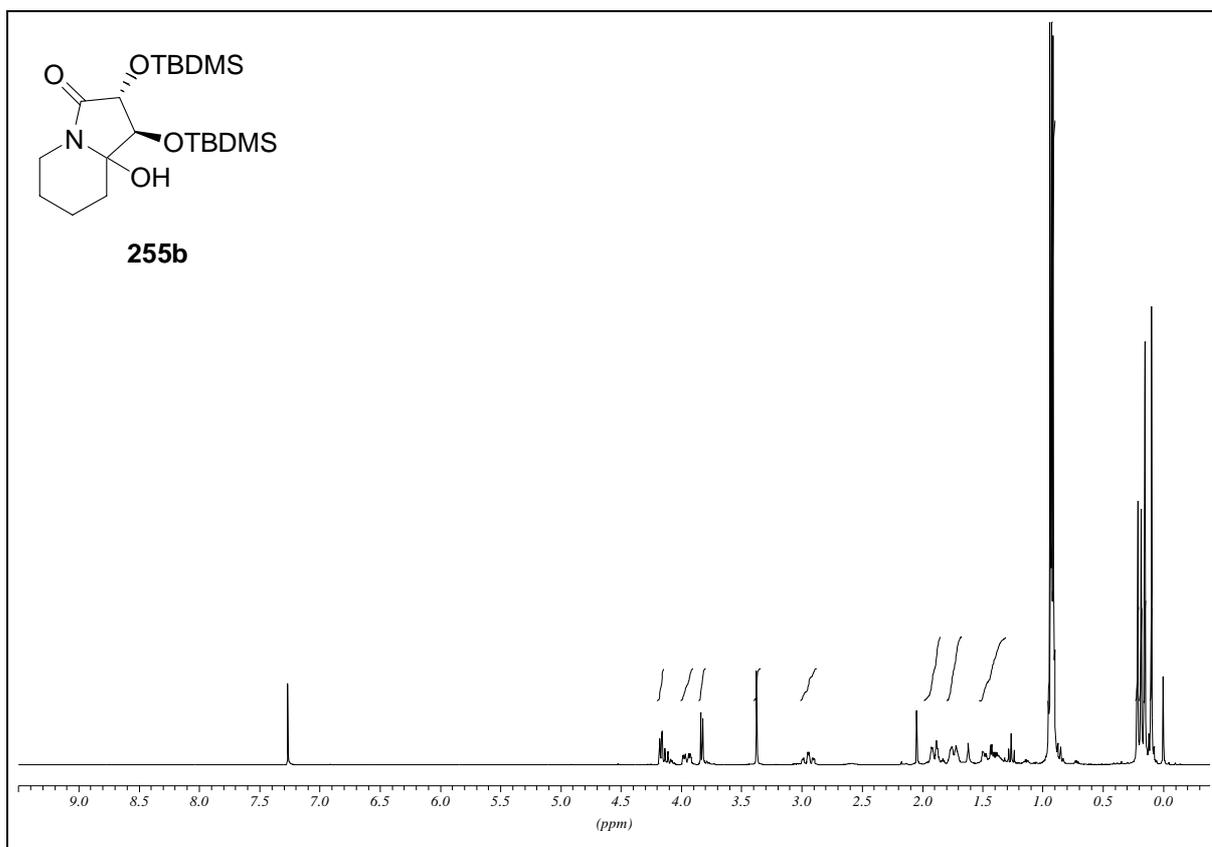
**(1*S*,2*R*,9*R*)-1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-hexahydroindolizin-3-on  
(219b)**

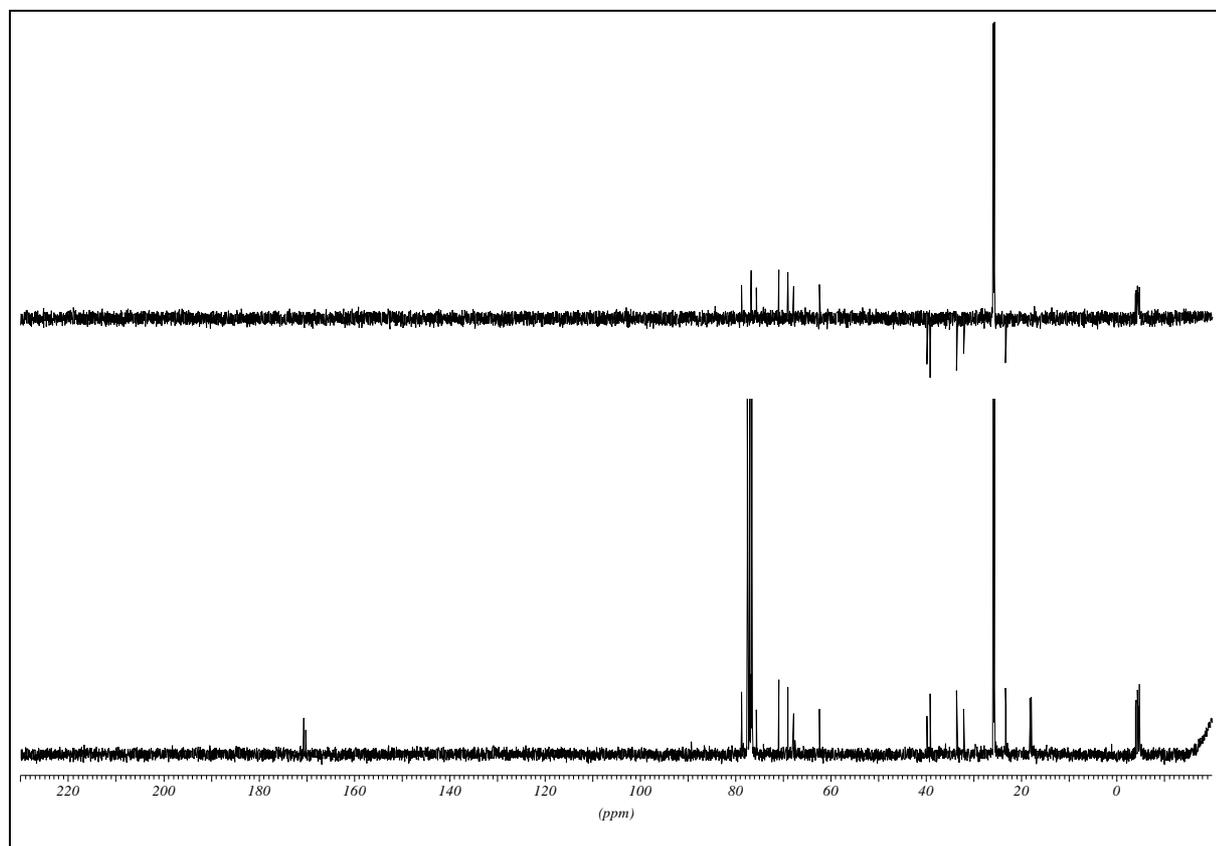
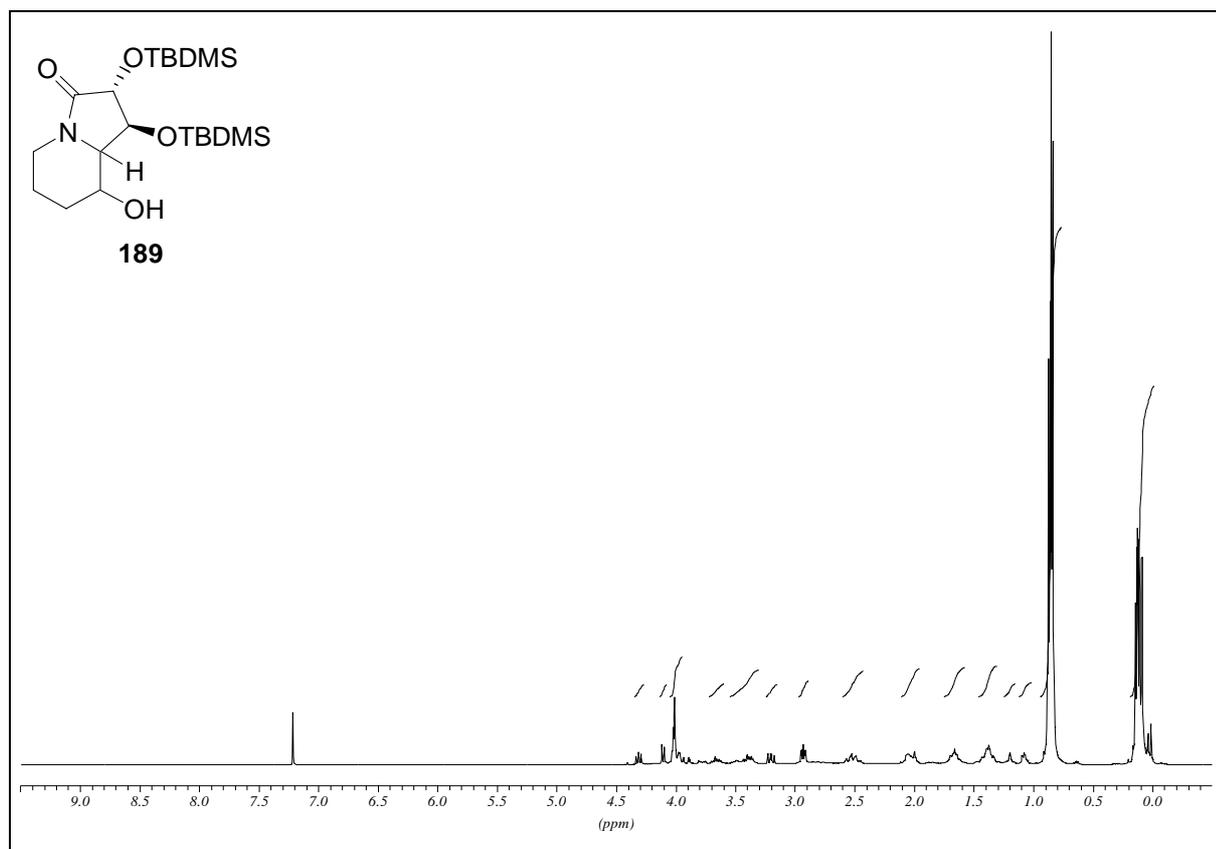


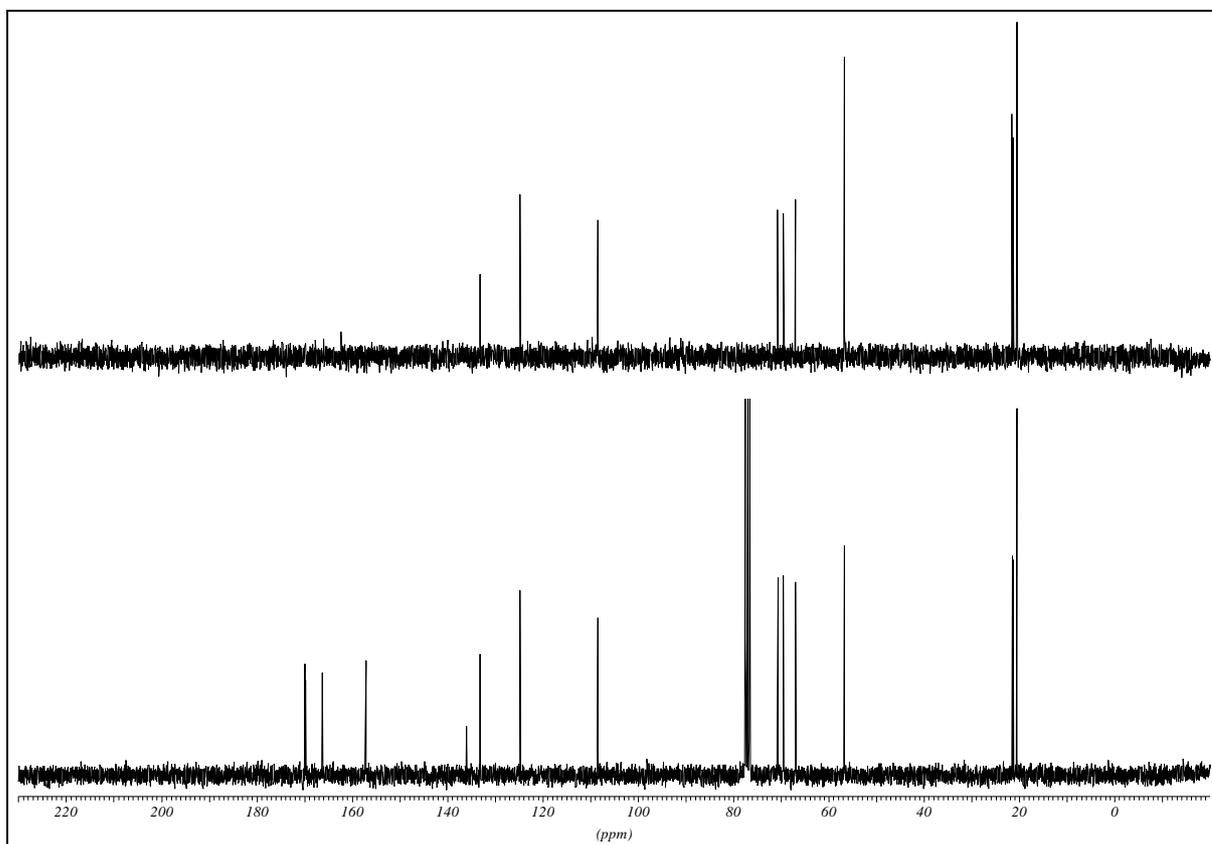
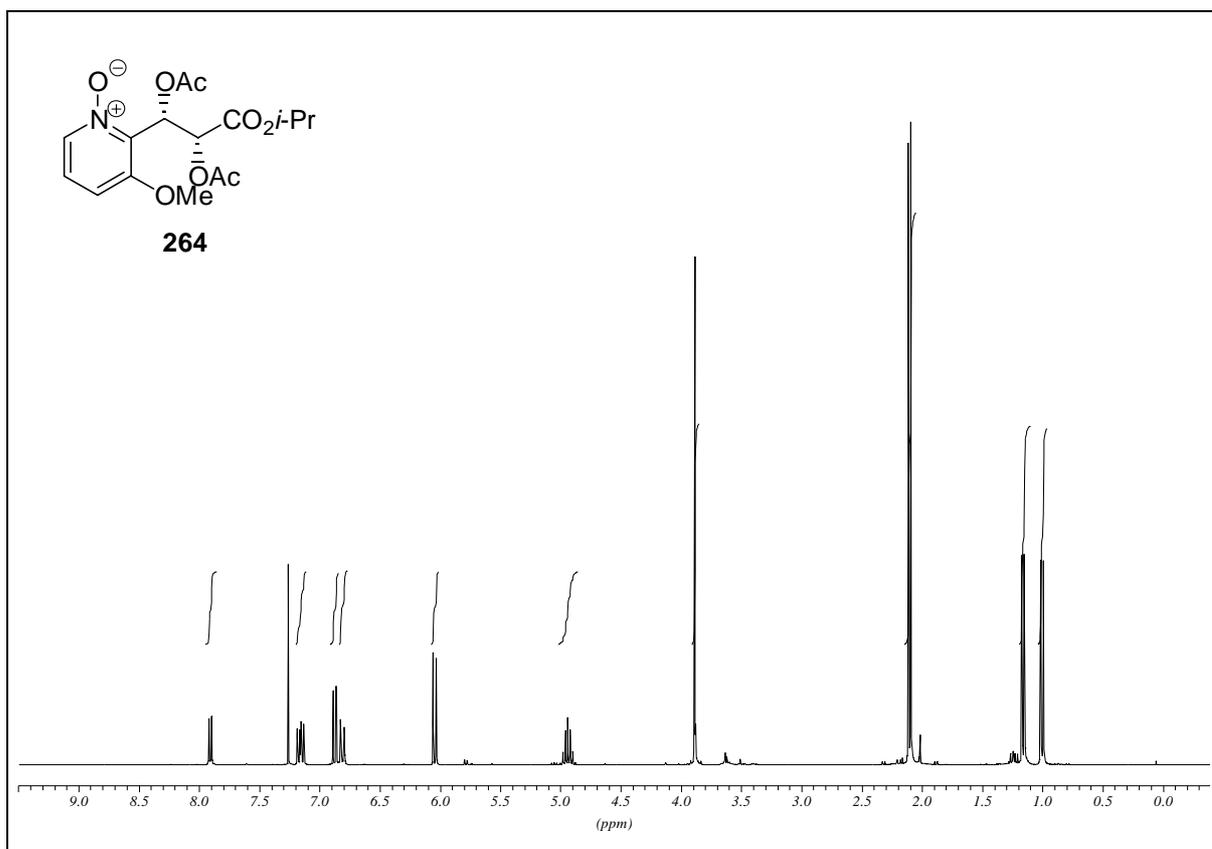
**(1S,2R)-1,2-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]pyrrolizidin-8-en-3-on (121)**

**(1*S*,2*R*)-1,2-Dihydroxy-1,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indolizin-3-on (196)**

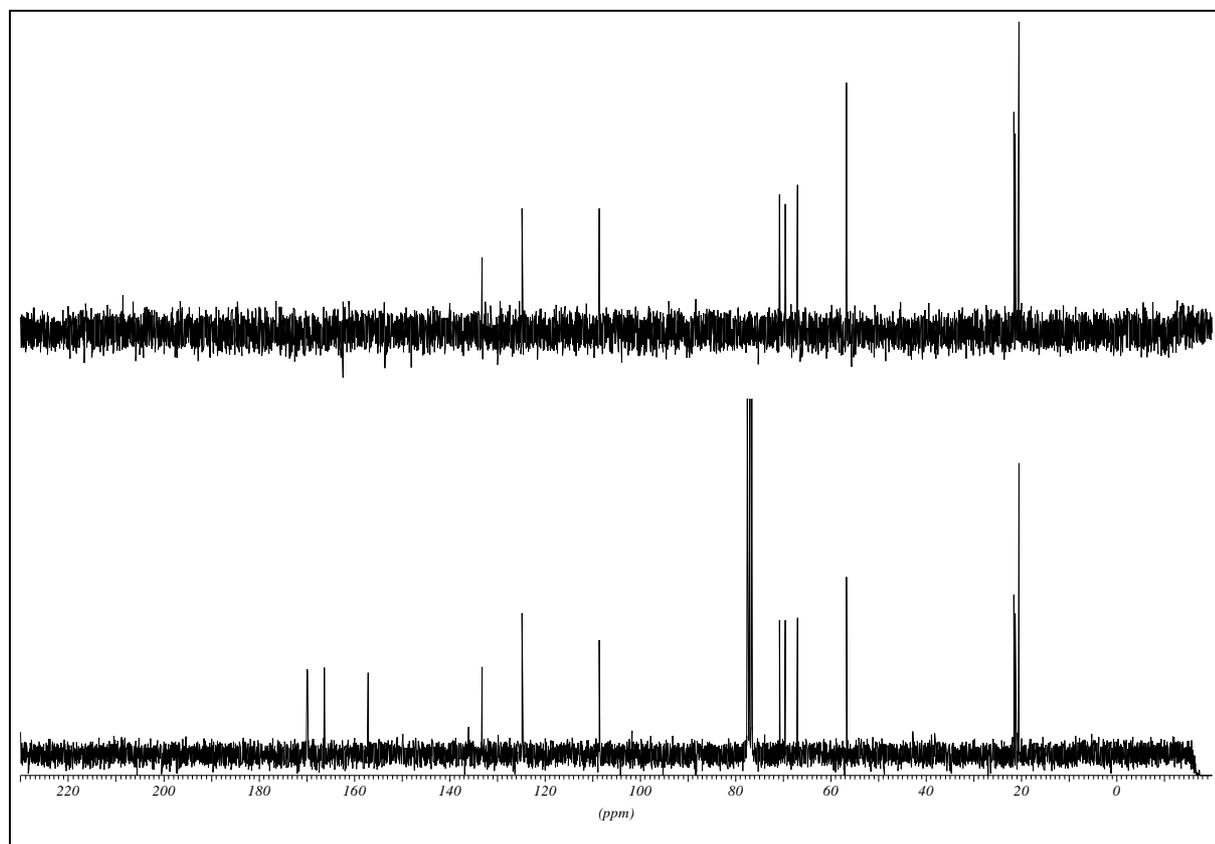
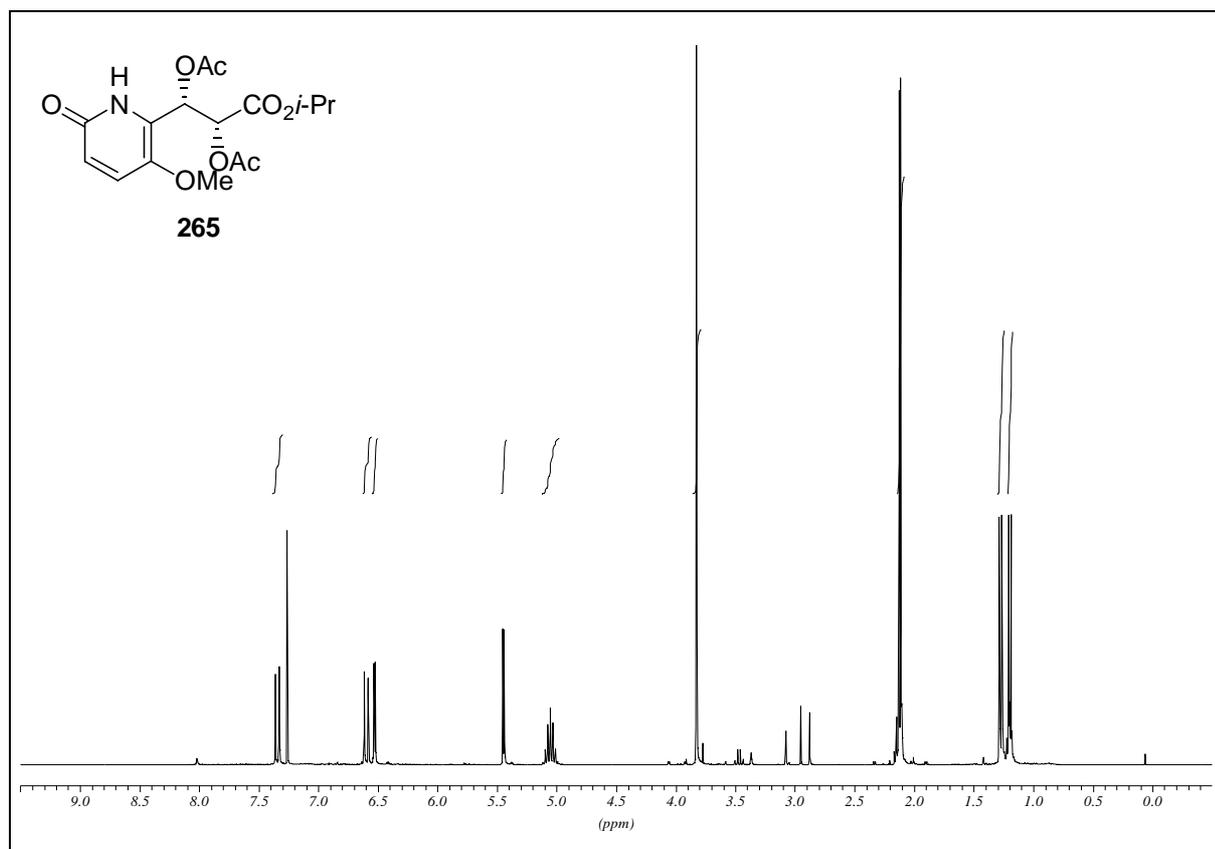
**(1*R*,2*R*)-1,2-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8a-hydroxy-indolizidin (255a)**

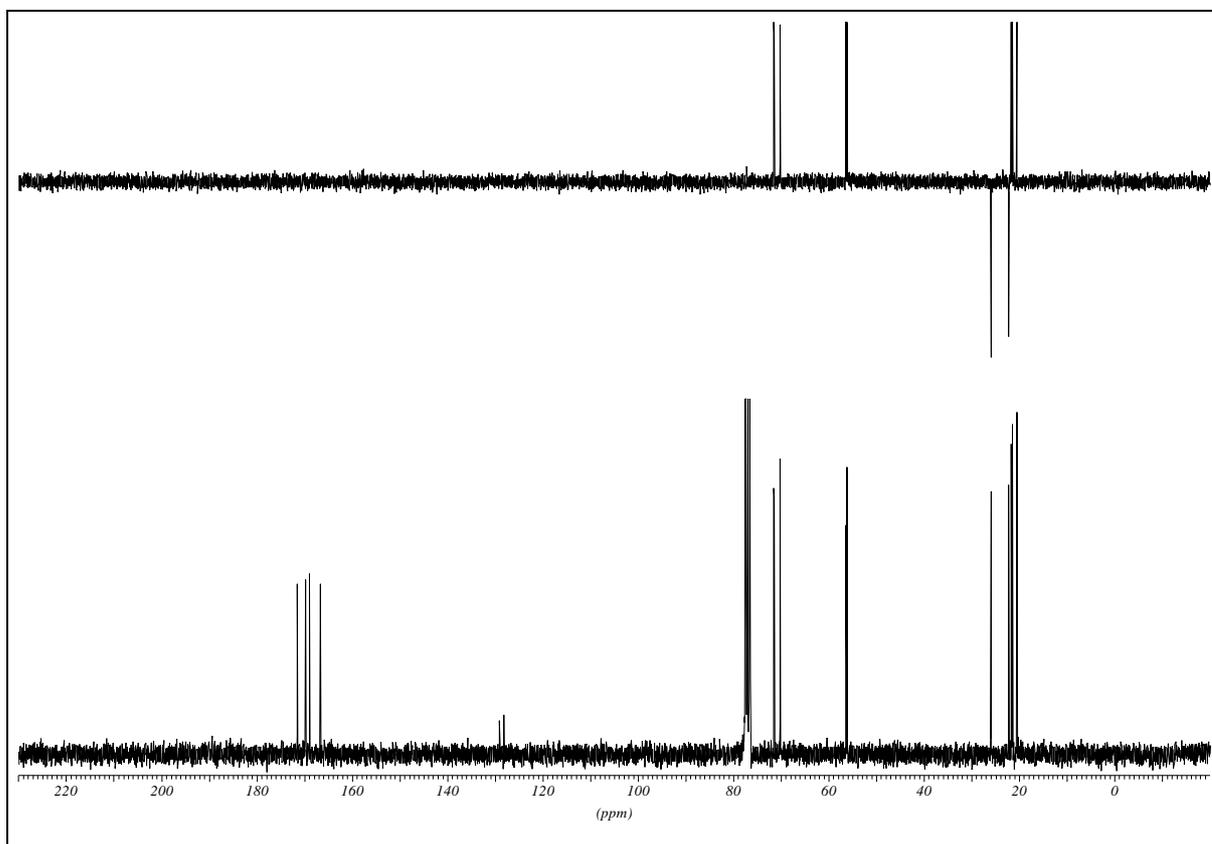
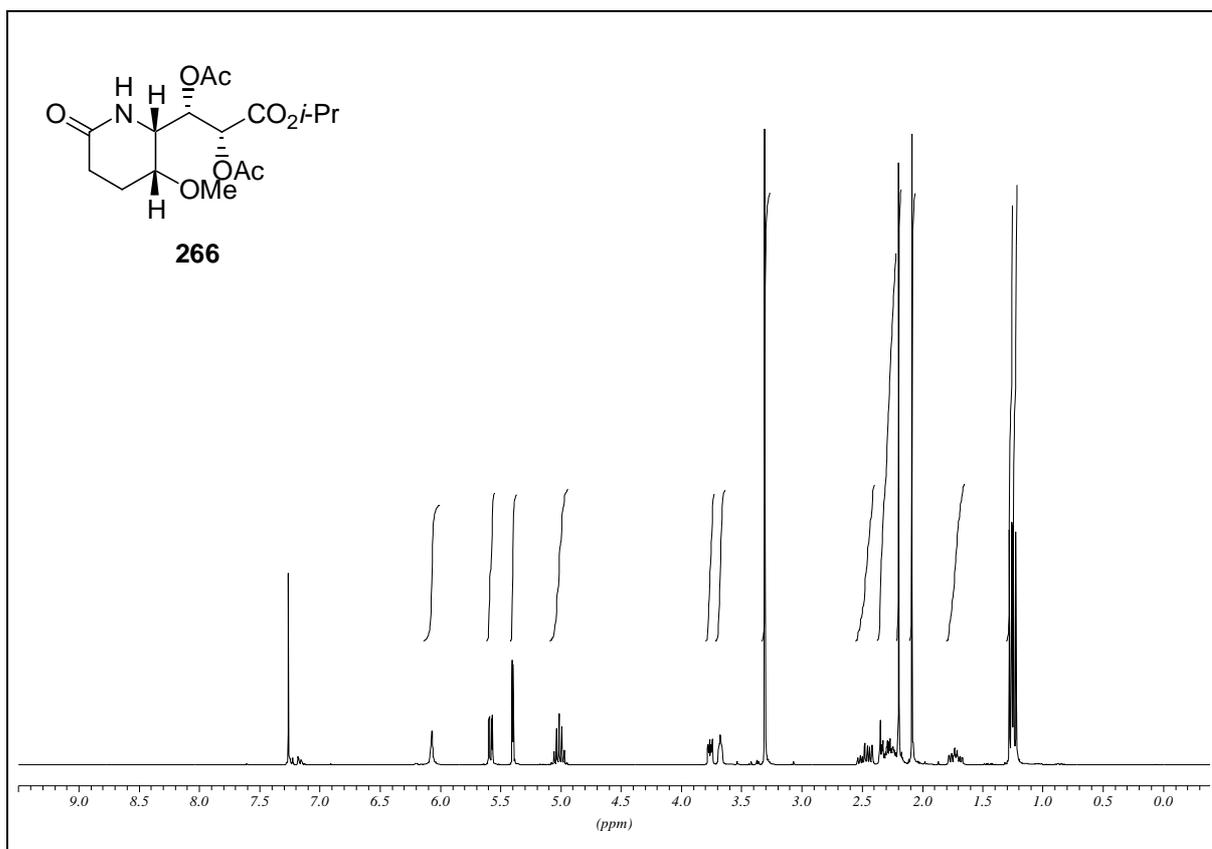
**(1*R*,2*R*)-1,2-Bis[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-8a-hydroxy-indolizidin (255b)**

**(1*S*,2*R*)-1,2-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8-hydroxy-hexahydro-indolizin-3-on (189)**

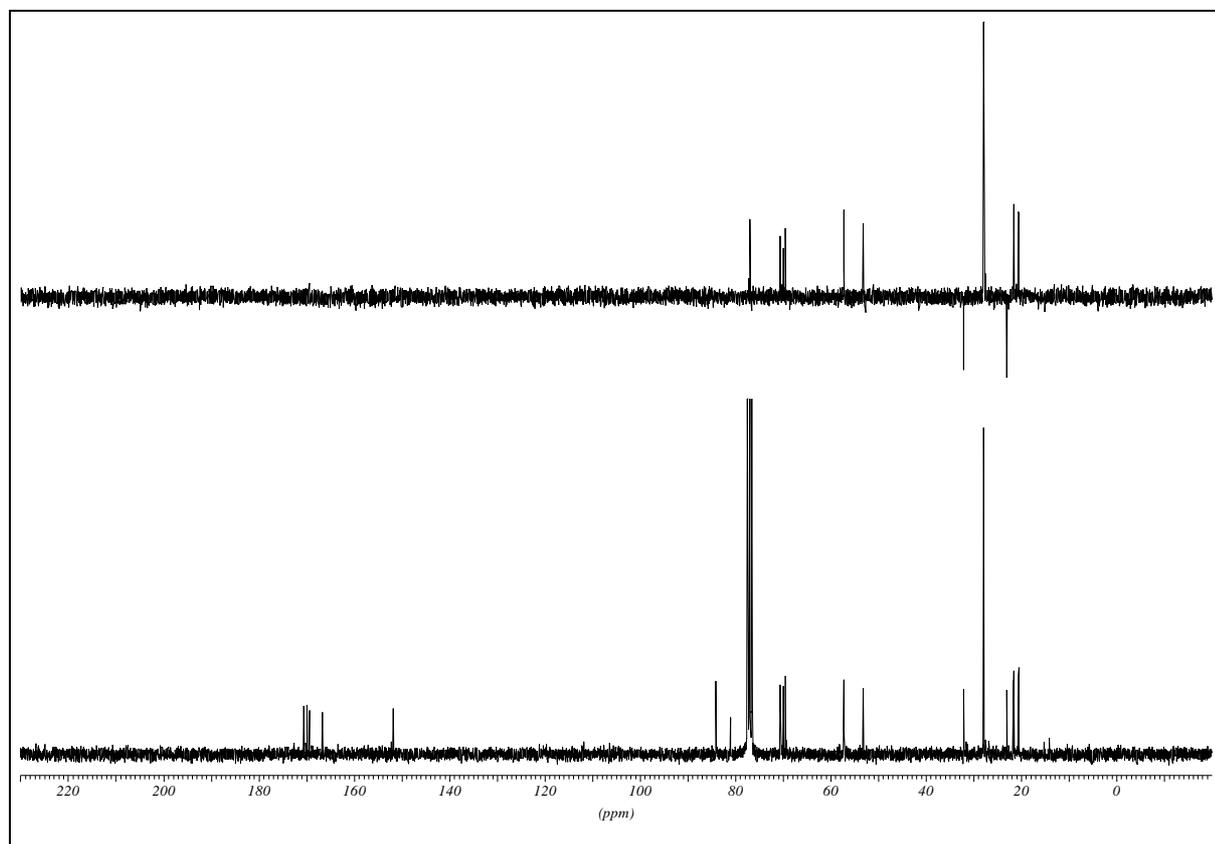
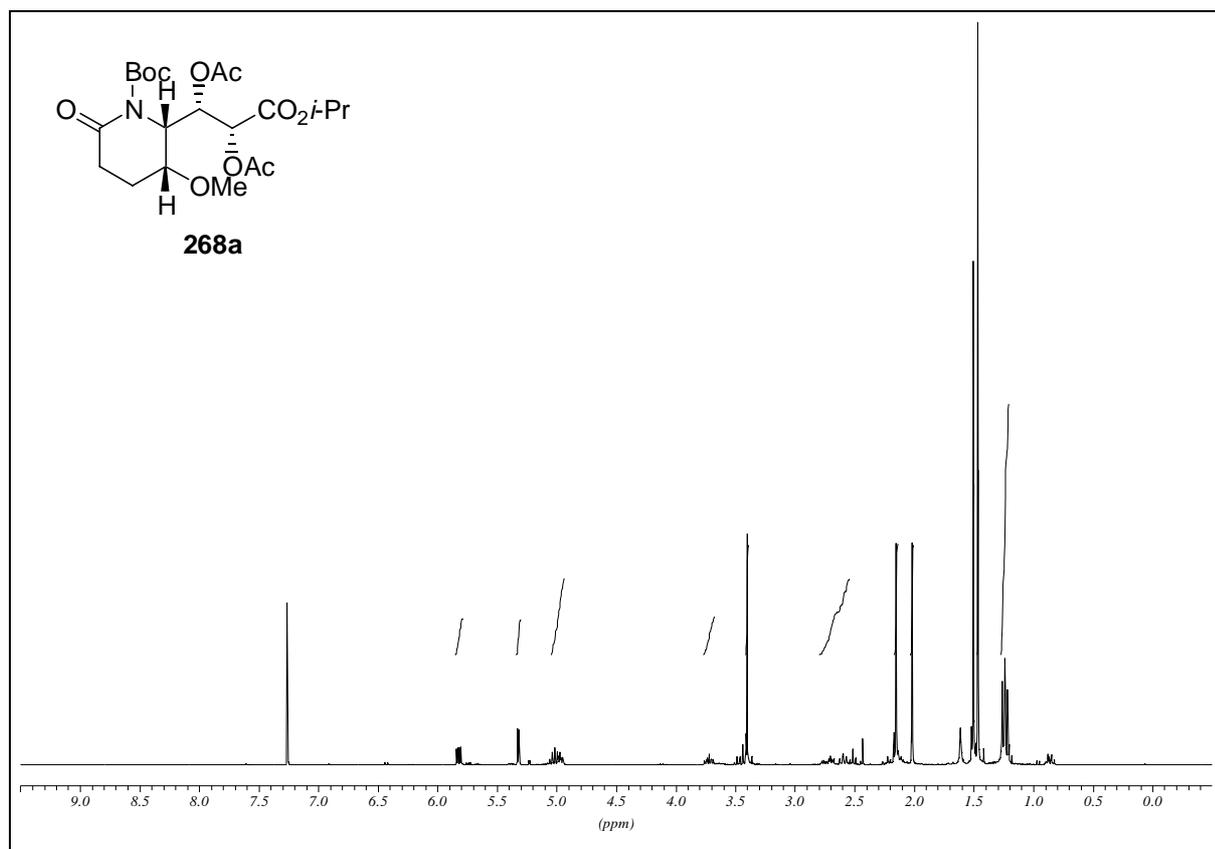
**(2' *R*,3' *S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-1-oxypyridin (264)**

**(2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin (265)**

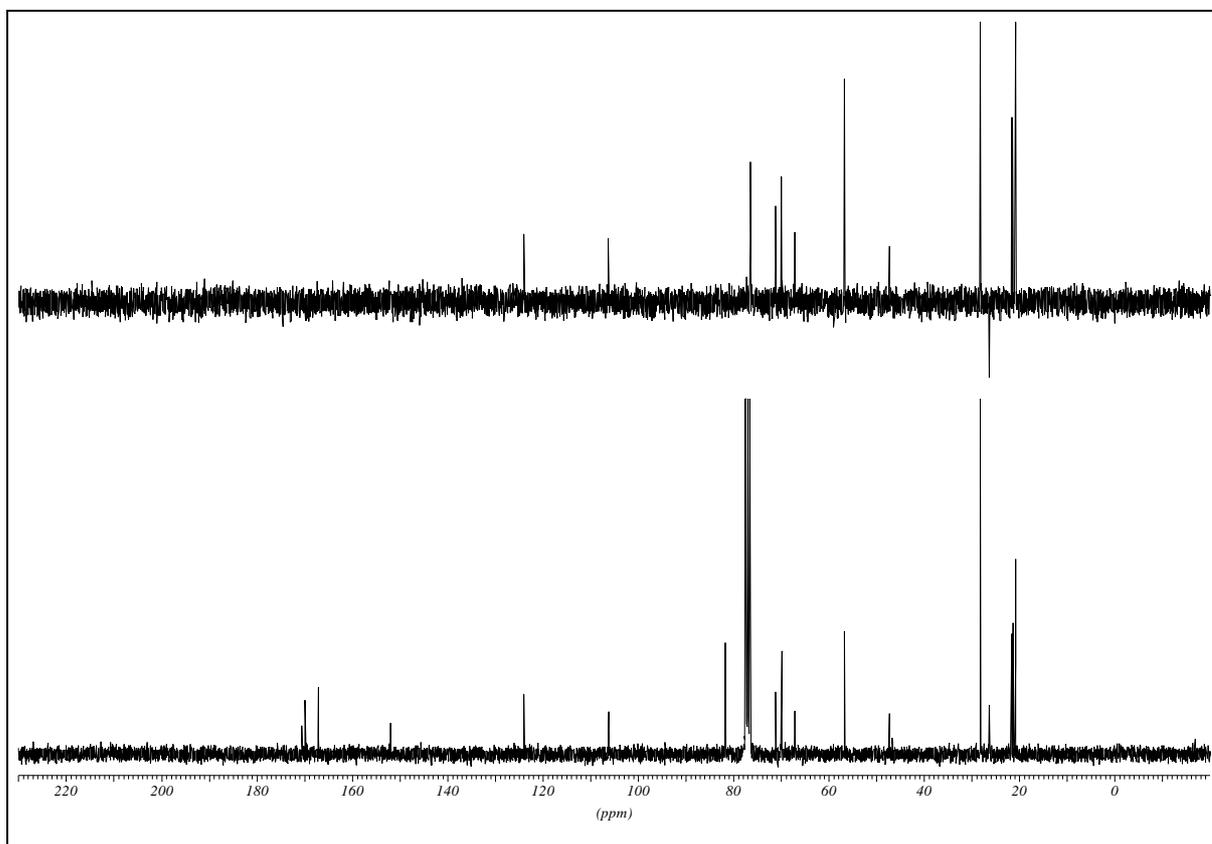
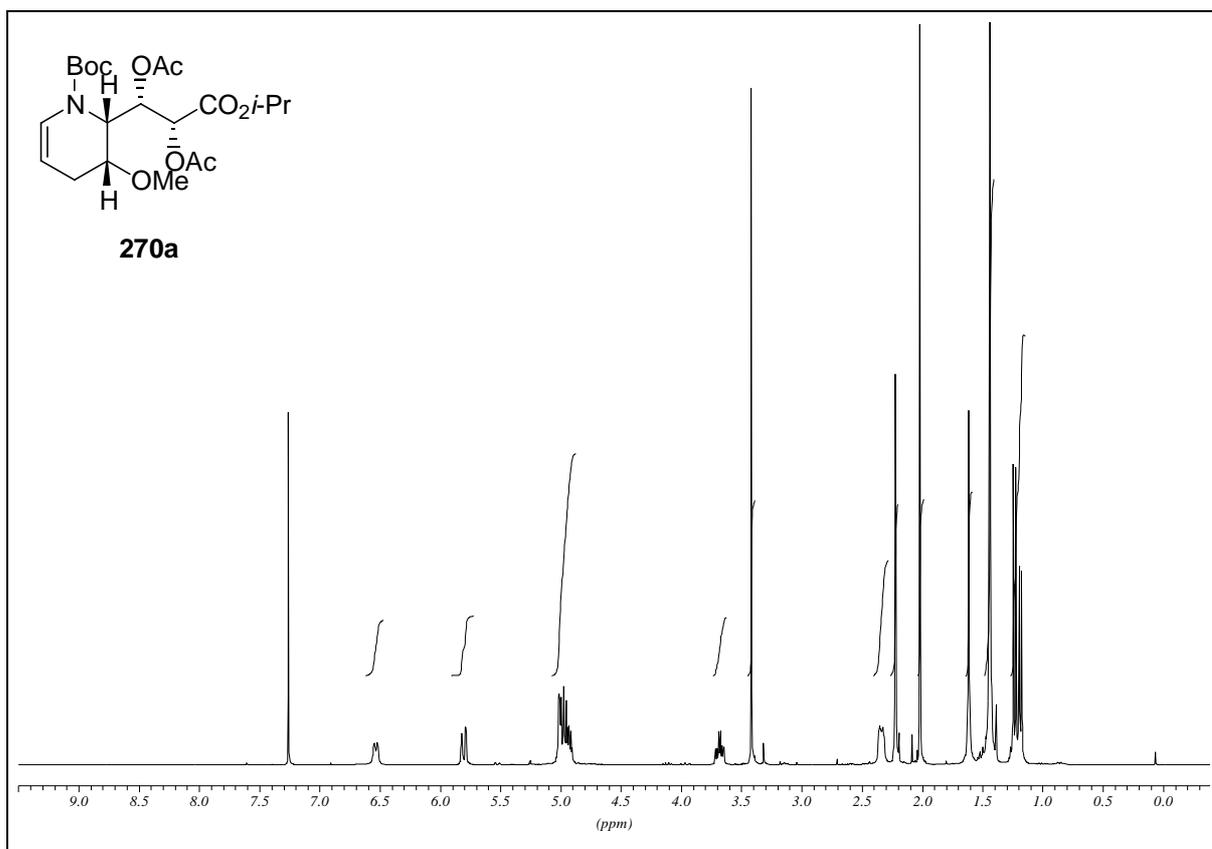


**(2' *R*,3' *S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-piperidin (266)**

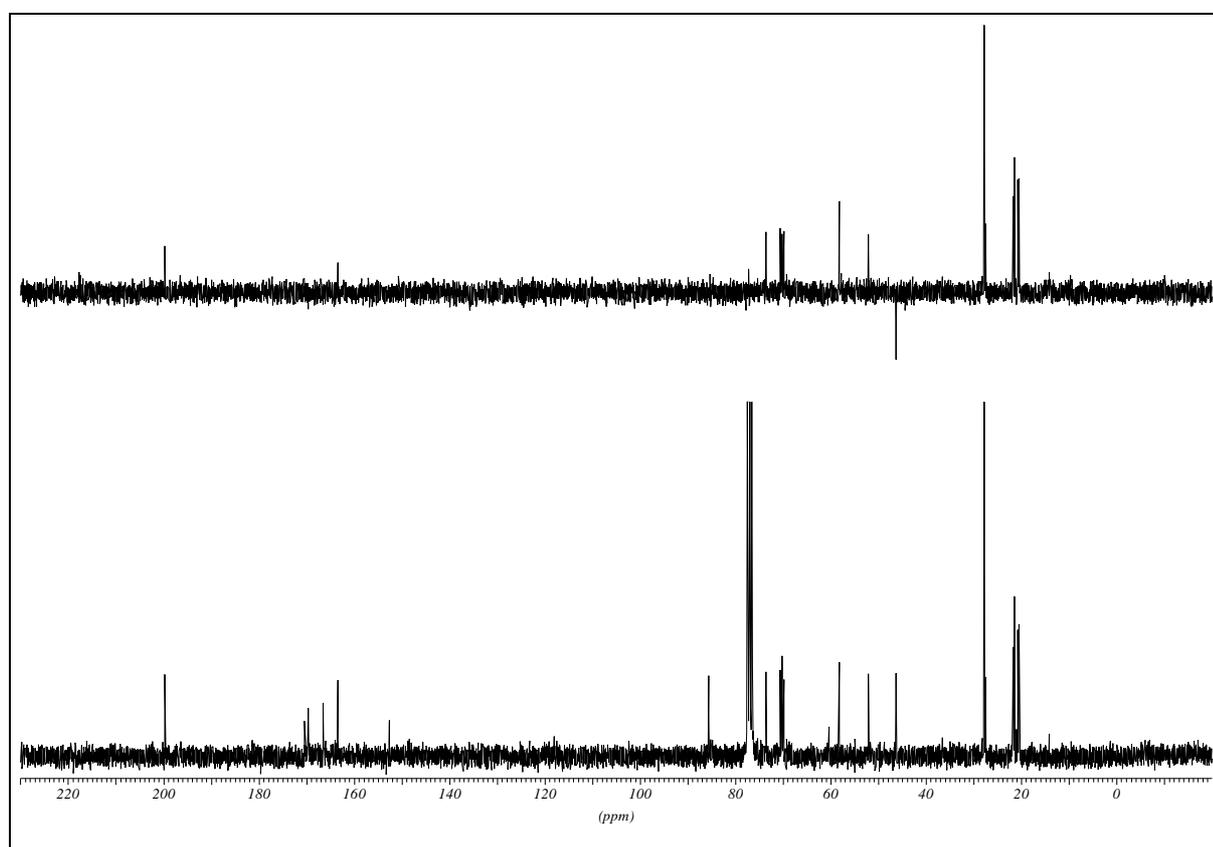
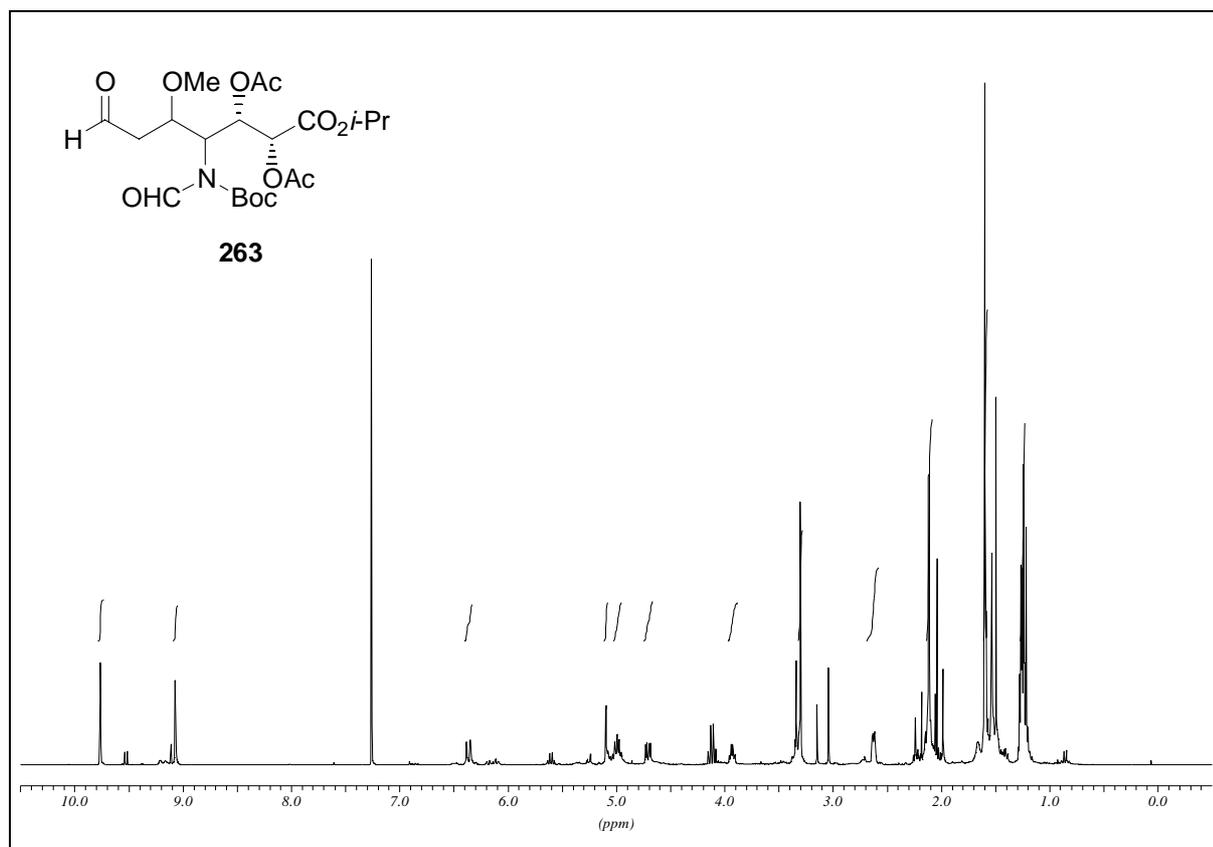
**(2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-1-*tert*-butyloxycarbonyl-piperidin (268a)**



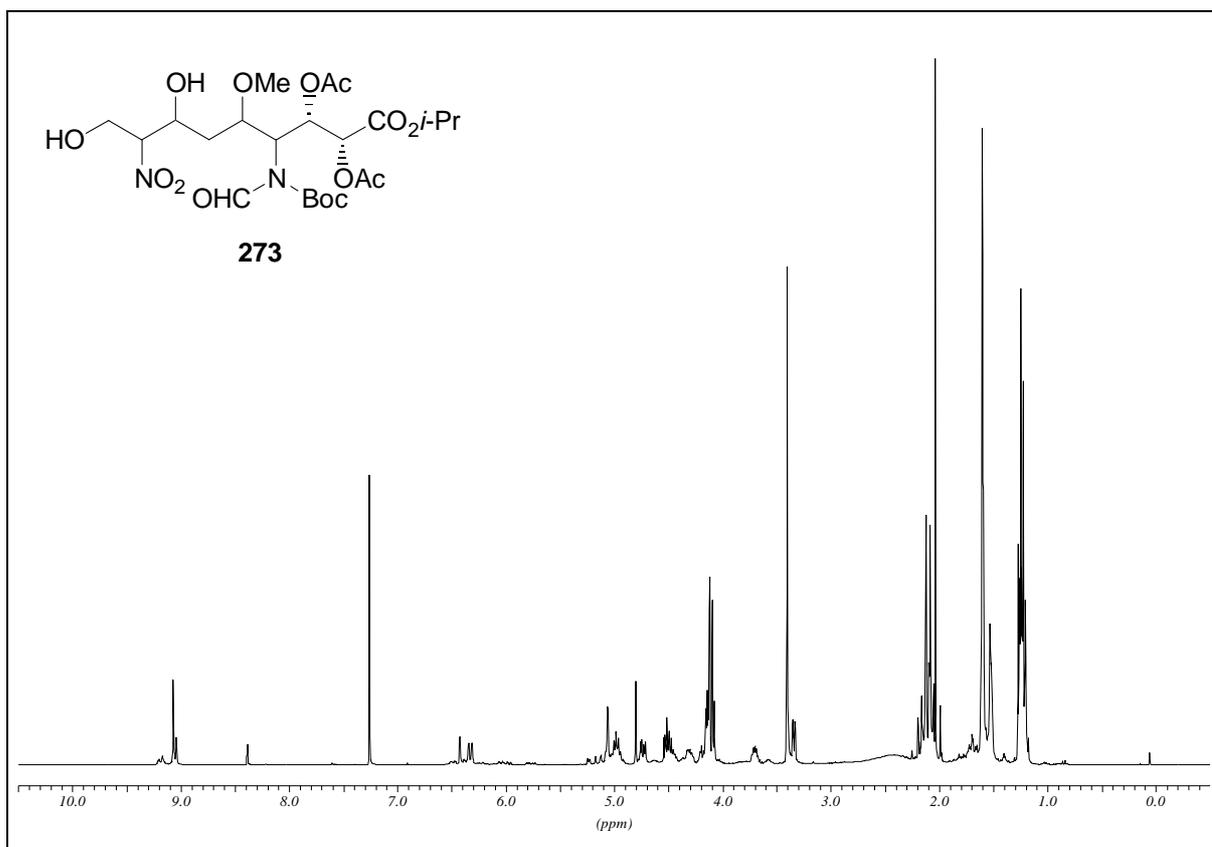
**(2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-1-*tert*-butyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydropyridin (270a)**



**(2*R*,3*S*)-2,3-Diacetoxy-4-(*N*-formyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-5-methoxy-7-oxoheptansäureisopropylester (263)**



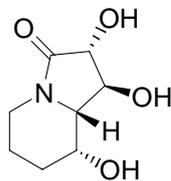
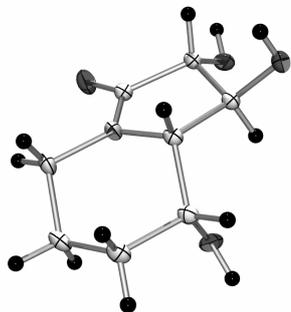
**(2*R*,3*S*)-2,3-Diacetoxy-4-(*N*-formyl-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl)-amino-7,9-dihydroxy-5-methoxy-8-nitro-nonansäureisopropylester (273)**





## G. Röntgenographische Daten

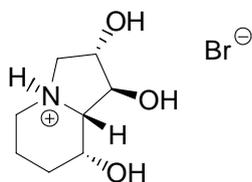
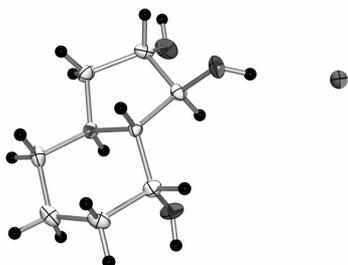
(1*S*,2*R*,8*R*,8*aS*)-1,2,8-Trihydroxy-hexahydro-indolizin-3-on (89):



89

CCDC 244655

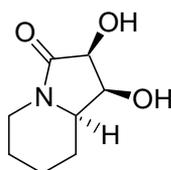
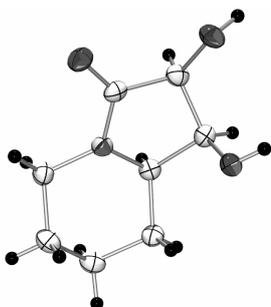
(-)-2,8*a*-di-*epi*-Swainsonin-HBr (29·HBr):



29·HBr

CCDC 244656

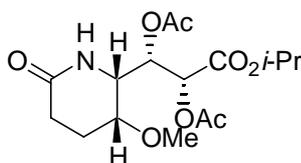
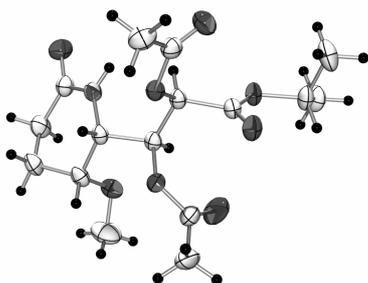
(1*S*,2*S*,8*aR*)-1,2-Dihydroxyhexahydroindolizin-3-on (178a):



178a

CCDC 244657

(2'*R*,3'*S*)-2-[(2',3'-Diacetoxy)-propionsäureisopropylester-3'-yl]-3-methoxy-6-oxo-piperidin (266):



266

CCDC 269484



## Publikationen

1. Gerres Heimgärtner, Dirk Raatz, Oliver Reiser, „Stereoselective synthesis of swainsonines from pyridines“, *Tetrahedron* **2005**, 61, 643-655.



# Curriculum Vitae

## Gerres Heimgärtner

Geboren am 24. Juni 1976 in Niedernhall, ledig

### Promotion

- Mai 2001 bis Mai 2005      Dissertation bei Prof. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg  
„Synthese von polyhydroxylierten Indolizidinalkaloiden und  $\gamma$ -Aminosäuren“
- Mai 2001 bis März 2005      Betreuung von Studentenpraktika der Organischen Chemie an der Universität Regensburg als wissenschaftlicher Mitarbeiter

### Studium

- 1995 bis 2001                      Studiengang Diplom-Chemie, Universität Regensburg
- April 2001                          Diplom an der Universität Regensburg
- August 2000 bis April 2001      Diplomarbeit bei Prof. O. Reiser, Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg  
„*Synthese von neuen funktionalisierten Piperidin-derivaten durch Anwendung der elektrochemischen  $\alpha$ -Methoxylierung*“
- Juli 2000                              Schwerpunktpraktikum in der Organischen Chemie bei Prof. O. Reiser, Universität Regensburg
- März 1998                              Wahlfach Kristallographie bei Prof. Henning von Philipsborn, Universität Regensburg
- Juni 1997                                Diplomvorprüfung, Universität Regensburg

### Schulbildung

- 1992 bis 1995                      Technisches Gymnasium in Öhringen  
Abschluß: Abitur
- 1986 bis 1992                      Ganerben-Gymnasium in Künzelsau
- 1982 bis 1986                      Grundschule in Niedernhall



## Danksagung

Ich danke Prof. O. Reiser für die interessante Themenstellung, die Unterstützung und das entgegengebrachte Vertrauen.

Bei allen ehemaligen und jetzigen Mitarbeitern des Arbeitskreises möchte ich mich für eine stets angenehme und freundschaftliche Arbeitsatmosphäre bedanken.

Klaus Döring, Georg Adolin, Brigitte Eichenseher, Robert Tomahogh, Andrea Roithmeier und Sebastian Heidl danke ich für das Nachziehen von Verbindungen, sowie vielerlei Hilfestellungen während des Laboralltags.

Bei Dr. Peter Kreitmeier möchte ich mich besonders für seine unheimliche Geduld und Hilfestellung in allen Bereichen bedanken.

Für das Korrekturlesen möchte ich mich besonders bei Dr. Kirsten Zeitler und Dr. Anja Kaiser bedanken.

Bei Gudrun Geyer möchte ich mich für die letzten Tage im Labor und den großen Spaß bedanken. Außerdem für die Überredungskunst ins Konditionstraining zu gehen.

Für die tollen Jahre im und außerhalb des Labors und möchte ich mich ganz besonders bei Dr. Anja Kaiser bedanken.

Dem immer hilfsbreiten Dr. Michael Seitz möchte ich für die vielen Ratschläge und unterhaltsame Gespräche danken.

Bernd und Sabine Nosse sei an diese Stelle für jede Menge Spaß und Unternehmungen gedankt.

Bei Jeong Won-Boo für die sportlichen Aktivitäten.

Bei Andreas Schall, Caroline Wagner, Anja Gißibl, Christian Geiger, Roland Weisser, Yogesh Shinde, Rameshwar Patil möchte ich mich für die gemeinsamen Unternehmungen außerhalb des Labors danken, sowie die Bowling-Abende.

Dr. Sabine Steinbeißer, Dr. Dirk Raatz, Dr. Claudius Böhm und Dr. Clara Innertsberger möchte ich für Unterstützung am Anfang meiner Arbeit danken.

Für die gemeinsamen Raclette- und Spieleabende möchte ich besonders Dr. Frieder und Cornelia Gnad sowie Silvia De Pol danken.

Eva Jezek und Markus Kriegbaum sei ein herzlicher Dank ausgesprochen für die lustigen Weihnachtsfeiern und sonstige Unternehmungen.

Unseren Sekretärinnen Frau Kratochwil, Rotermund und Frau Ohli sei gedankt für die Übernahme von organisatorischen Aufgaben.

Großer Dank gilt meinen Eltern, sowie meinem Bruder, die mich in allen Lebenslagen immer unterstützt und gefördert haben.

## **Universität Regensburg**

Dem NMR-Team um Dr. T. Burgemeister, Frau Stühler, Frau Schramm und Herrn Karstner danke ich für die Durchführung von NMR-Messungen.

Dr. M. Zabel und Frau Stempfhuber danke ich für die Durchführung von Röntgenstrukturanalysen.

Der Aufnahme von Massenspektren und Anfertigung von Elementaranalysen danke ich Dr. K. Mayer, Herrn Kiermaier und Herrn Söllner sowie Herrn Wadinger und seinen Mitarbeitern.

Für die Hydrierungen unter Hochdruck möchte ich M. Muschiol danken.