

Synthese substituierter Tetrahydro-1*H*-azepine als privilegierte Leitstrukturen zur Inhibition von Aspartat-Proteasen



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sascha Brass

aus

Limburg an der Lahn

Marburg/Lahn 2007

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg
als Dissertation angenommen am:

04.07.2007

Erstgutachter: Hochschuldozentin Dr. W. E. Diederich

Zweitgutachter: Prof. Dr. G. Klebe

Tag der mündlichen Prüfung am:

04.07.2007

Die Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden auf Anregung von Frau Hochschuldozentin Dr. Wibke E. Diederich am Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereichs Pharmazie der Philipps-Universität Marburg in der Zeit von Oktober 2003 bis April 2007 durchgeführt.

INHALTSVERZEICHNIS:

1. EINLEITUNG	1
1.1. Aspartat-Proteasen	3
1.2. Pathogenese der Malaria	4
1.3. Plasmepepsine als molekulare Targets	6
1.4. Aspartat-Protease-Inhibitoren	8
1.4.1. Neuartige, nicht-peptidische Inhibitoren am Fallbeispiel Renin	9
2. AUFGABENSTELLUNG	13
3. RETROSYNTHESE DER GRUNDSTRUKTUREN	16
4. SYNTHESE DER 3,5-DISUBSTITUIERTEN-TETRAHYDRO-1H-AZEPINE	27
4.1. Synthese der α -Substitutionsvorstufen 21-24	27
4.2. Synthese der Metathese-Vorstufen der Modellsubstanzen	29
4.3. Ringschluss-Metathese der Modellsubstanzen	30
4.4. Synthese des allylischen α -Substitutions-Fragments	32
4.5. Synthese der α -substituierten β -Aminoester durch Substitution des allylischen Fragments an die stickstoffführende-Komponente	38
4.6. Synthese der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1H-azepine mittels Ringschluss-Metathese	43
4.7. Reduktion der Beladungsmenge an Grubbs-Katalysator	46
4.8. Synthese der 3,6-disubstituierten-1H-Azepine	49
4.9. Synthese der 3,5,6-trisubstituierten 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-Azepine	50

5. SYNTHESE DER ASPARTAT-PROTEASE-INHIBITOREN	53
5.1. Synthese eines 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1 <i>H</i> -azepin-Derivats vom Typ 85	55
5.2. Synthese von 5-Hydroxymethyl-tetrahydro-1 <i>H</i> -azepin-Derivaten des Typs 80	57
5.3. Synthese der 3,5-gemischt-substituierten-Tetrahydro-1 <i>H</i> -azepine vom Typ 81	59
5.4. Synthese der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1 <i>H</i> -azepin-Derivate vom Typ 70	60
5.5. Synthese der 3,5-symmetrisch-substituierten-Tetrahydro-1 <i>H</i> -azepine	61
5.6. Biologische Bewertung	64
6. ZUSAMMENFASSUNG	67
7. EXPERIMENTELLER TEIL	73
7.1 Abkürzungsverzeichnis	73
7.2 Allgemeine Anmerkungen zur Durchführung der Synthesen	74
7.3 Experimentelle Daten der synthetisierten Verbindungen	78
8. LITERATURVERZEICHNIS	182
9. ANHANG	188
9.1. Erklärung	188
9.2. Veröffentlichungen	189
9.3. Danksagung	191
9.4. Lebenslauf	193

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Auch in der heutigen Zeit stellen Infektionskrankheiten, die bakteriellen, parasitären oder viralen Ursprungs sein können, ein Hauptproblem in Bezug auf die Gesundheit der Weltbevölkerung dar. In diesem Zusammenhang darf zudem nicht der sehr große volkswirtschaftliche Schaden, der aus diesen Infektionen und den damit verbundenen Erkrankungen resultiert, unbeachtet gelassen werden. Zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten zählen auch zu Beginn des 21. Jahrhunderts vor allem noch Tuberkulose, HIV und Malaria. Bei den beiden letztgenannten Krankheitsbildern sind Aspartat-Proteasen an entscheidenden Prozessen der Pathogenese beteiligt.

Die bis heute noch immer unheilbare Immunschwächekrankheit AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) stellt die Menschheit in zunehmendem Maße vor bisher unlösbare medizinische und gesundheitspolitische Probleme. In ihrem jüngsten Bericht¹ beziffert die WHO die Zahl der mit dem HI-Virus infizierten Personen auf ca. 40 Millionen Menschen weltweit. Die Anzahl an Neuinfektionen im Jahr 2005 wird auf etwa 5 Millionen Menschen, die der AIDS-Toten für den gleichen Zeitraum auf 3 Millionen geschätzt. Die Zahl der Neuinfektionen ist somit leider höher als jemals zuvor, und eine Eindämmung der Krankheit ist vor allem in den am stärksten betroffenen Gebieten der so genannten Dritten Welt nicht in Sicht. In den Industrienationen ist zwar durch die relativ kostenintensive HAART-Therapie (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) ein Unterdrücken der Virusreplikation, damit einhergehend eine Senkung der Viruslast über einen längeren Zeitraum und somit ein längeres Leben mit der Krankheit möglich, jedoch ist bis heute keine Behandlungsmethode bekannt, die zu einer vollständigen Eradikation des Virus führt. Verschärft hat sich die Situation in den letzten Jahren durch das zunehmende Auftreten resistenter Virusstämme, die die Therapie erschweren oder sogar unmöglich machen.² In zunehmendem Maße treten Kreuzresistenzen zwischen den verschiedenen Medikamenten auf, und es besteht deshalb ein hoher Bedarf an neuen Inhibitoren mit neuem Wirkmechanismus bzw. Bindungsmodus.

Malaria ist vor allem in vielen Gebieten der Tropen und teilweise auch in den Subtropen weit verbreitet und verursacht jährlich ca. 300-500 Millionen Krankheitsfälle, von denen ca. 1,5 bis 2,7 Millionen tödlich verlaufen. Allein im tropischen Afrika sterben daran jährlich nahezu

¹ WHO AIDS Bericht 2005: http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_ge/epi-update2005_ge.pdf

² Chen, R., Quinones-Mateu, M.E. et al., *Current Pharmaceutical Design* **10** (2004), 4065-4070.

1 Million Kinder unter fünf Jahren.^{3,4,5,6} Hinzukommt, dass bezüglich der Anzahl der Krankheitsfälle in den Entwicklungsländern wahrscheinlich eine nicht unerhebliche Dunkelziffer angenommen werden muss. Schätzungen gehen von einer 40%igen Zunahme der Infektionsrate zwischen den Jahren 1970 und 1997 im subtropischen und tropischen Afrika aus, wo etwa 80% aller Malariafälle auftreten.⁷ Insgesamt bevölkern annähernd 2,1 Milliarden Menschen Gebiete, in denen Malaria endemisch vorkommt (*Abbildung 1*).

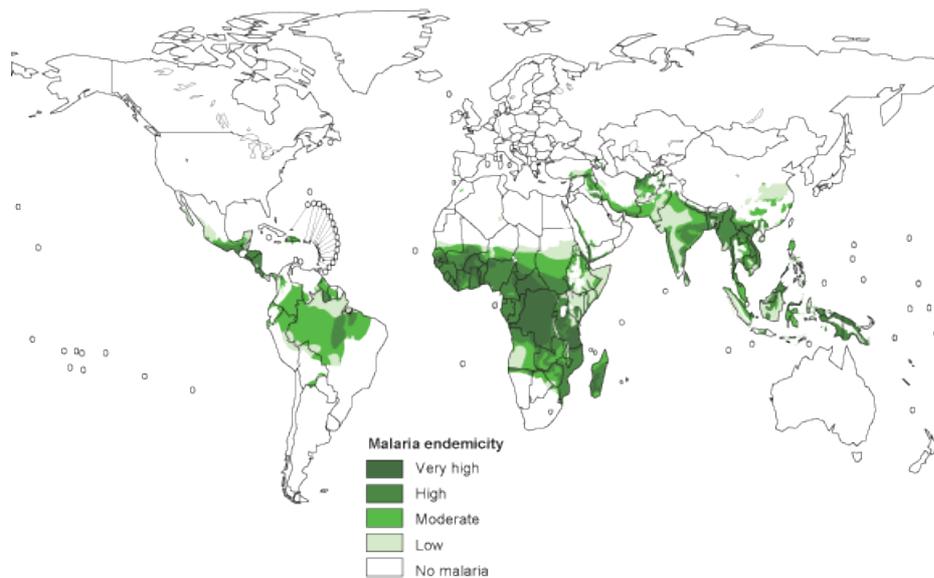


Abbildung 1: Malaria-Endemie-Gebiete⁶

In den letzten Jahren hat sich die Lage in vielen Teilen der Welt weiter verschärft, und Zeichen für eine Besserung sind auch hier nicht in Sicht. Hauptursache hierfür ist, wie auch bei HIV-Infektionen, vor allem die dramatische Zunahme der Resistenz-Entwicklung, des Parasiten gegen gängige Malariamittel wie Chloroquin⁸ und Sulphadoxin/Pyrimethamin (erste Resistenzen wurden hier bereits kurz nach der Einführung im thailändisch-kambodschanischen Grenzgebiet beobachtet)⁹, wie *Abbildung 2* zeigt. So genannte *multi-drug* resistente Parasiten sind bereits bekannt, und es wird befürchtet, dass ihre Verbreitung katastrophale Folgen haben könnte.³ Eine globale Klima-Erwärmung könnte zusätzlich die Ausdehnung von Malaria in andere, heute nicht von dieser Krankheit betroffene geographische Regionen

³ Greenwood, B., Mutabingwa, T., *Nature* **415** (2002), 670-672.

⁴ Sachs, J., Malanay P., *Nature* **415** (2002), 680-685.

⁵ Snow, R.W., Craig, M. et al., *Bulletin of the World Health Organization* **77** (1999), 624-640.

⁶ World Health Organisation/UNICEF, *World Malaria report 2005*, <http://rbm.who.int/wmr2005/html/toc.htm>.

⁷ Laurent, C., Bourgeois, A. et al., *Emerging Infectious Diseases* **10** (2004), 1953-1956.

⁸ Wellem, T., Plowe, C., *Journal of Infectious Diseases* **184** (2001), 770-776.

⁹ Wongsrichanalai, Ch., Pickard, A.L. et al., *The Lancet Infectious Diseases* **2** (2002), 209-218.

begünstigen.¹⁰ Neben der Entwicklung eines Impfstoffes stehen hier ebenfalls vor allem die Suche nach Wirkstoffen mit neuem Wirkmechanismus sowie die Aufklärung der für die Resistenzen verantwortlichen Mechanismen im Vordergrund der von der WHO ins Leben gerufenen Anti-Malaria-Initiative (roll-back-malaria).¹¹

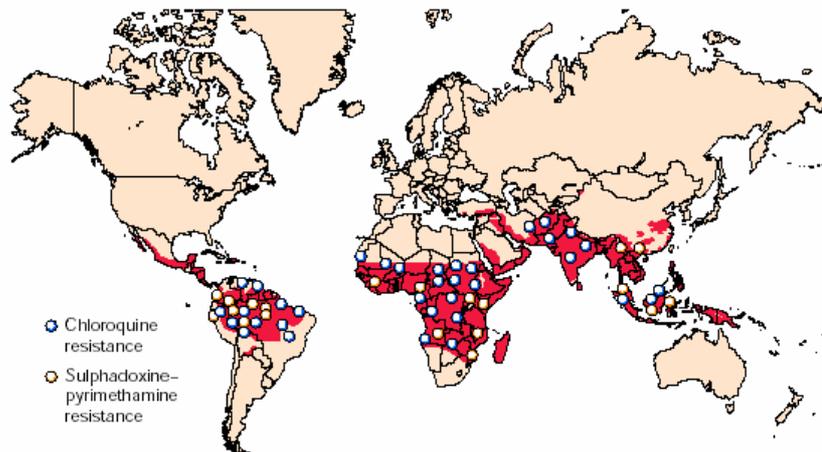


Abbildung 2: Globaler Status der Resistenzen gegen Chloroquin und Sulphadoxin/Pyrimethamin.¹²

1.1. Aspartat-Proteasen

Wie bereits erwähnt, sind Aspartat-Proteasen sowohl bei Malaria-Erkrankungen als auch bei HIV-Infektionen an entscheidenden Prozessen der Krankheitsentstehung beteiligt. Die Aspartat-Proteasen gehören wie die Mitglieder anderer Proteasen-Hauptfamilien zu den proteolytischen Enzymen. Man bezeichnet sie auch als saure oder Carboxyproteasen.

Die Katalyse wird durch zwei Aspartat-Reste induziert. Diese aktivieren über einen Protonentransfer ein Wassermolekül, welches zwischen den beiden Aspartat-Resten platziert ist und selbst den nukleophilen Angriff auf den Carbonylkohlenstoff der zu spaltenden Amidbindung des Peptidsubstrats ausführt. Die Spaltung verläuft über einen tetraedrischen Übergangszustand, wobei intermediär eine bis-Hydroxymethylen-Einheit gebildet wird. Durch erneuten Protonentransfer zerfällt dieser Übergangszustand in die Spaltprodukte, eine Amin- und eine Carbonsäure-Komponente, wie in *Abbildung 3* veranschaulicht.¹³

¹⁰ Stone, R., *Science* **267** (1995), 957-958.

¹¹ <http://www.rbm.who.int/>

¹² Ridley, R.G., *Nature* **415** (2002), 686-693.

¹³ Stryer, L., *Biochemie*, Spektrum Verlag, 4. Auflage (1995), 239 ff.

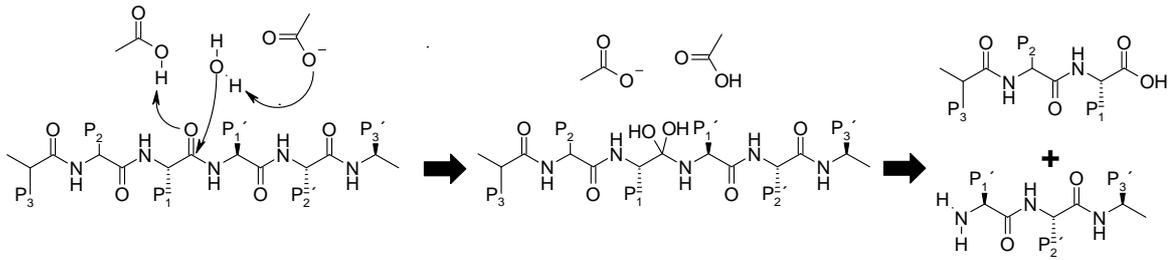


Abbildung 3: Katalytischer Mechanismus der Substratspaltung.

Der zuvor beschriebene katalytische Mechanismus ist im Prinzip allen Aspartat-Proteasen gemein. Die unterschiedliche Substratspezifität wird durch die jedem Mitglied der Familie eigene Dekoration der das Substrat erkennenden Bindetaschen beiderseits der Spaltstelle erreicht (*Abbildung 4*).

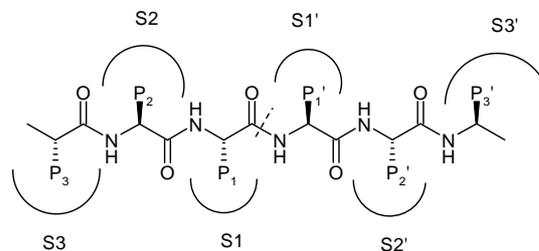


Abbildung 4: Nomenklatur der Substratreste und ihre entsprechenden Bindungsstellen.

1.2. Pathogenese der Malaria

Malaria wird hervorgerufen durch Protozoen der Gattung *Plasmodium* (*P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* und *P. ovale*), die durch den Stich der weiblichen Anopheles-Mücke übertragen werden. Für nahezu alle tödlich verlaufenden Formen der Malaria sind Infektionen mit *P. falciparum* verantwortlich. Die geschlechtliche Entwicklung und Vermehrung der Plasmodien erfolgt in der Anopheles-Mücke, wohingegen der ungeschlechtliche Vermehrungszyklus im Menschen abläuft und für das Krankheitsbild der Malaria verantwortlich ist,¹⁴ wie in *Abbildung 5* wiedergegeben.

Während einer Blutmahlzeit injiziert eine mit Malaria durchseuchte weibliche Anopheles-Mücke Sporozysten in den menschlichen Wirt. Diese Sporozysten befallen Leberzellen, reifen dort zu Schizonten und platzen schließlich auf, um Merozoiten in die Blutbahn zu entlassen. (Anmerkung: Bei *P. vivax* und *P. ovale* kommt außerdem ein als „Hypnozoit“ bezeichnetes Stadium vor, welches für Wochen oder gar Jahre in der Leber verweilen kann, so dass ein

¹⁴ Khan, S., Waters, A.P., *Trends in Parasitology* **20** (2004), 575-580.

Infizierter einen Erkrankungsrückfall erleidet, wenn diese Hypnozoiten schließlich doch Merozoiten ins Blut entlassen).

Nach dieser anfänglichen Entwicklungsphase in der Leber (exoerythrozytäre Schizogonie, Dauer je nach Spezies 2-15 Tage) schließt sich eine Vermehrung in den roten Blutkörperchen an (erythrozytäre Schizogonie, Dauer 24-72 Stunden): Die Merozoiten befallen rote Blutkörperchen und wachsen zu so genannten Ringstadien, die zu Schizonten ausreifen, erneut aufplatzen und wiederum Merozoiten entlassen. Es sind diese Blutstadien, welche die klinische Manifestation der Malaria Symptome erzeugen.

Einige Parasiten entwickeln sich zu sexuellen Stadien, den so genannten Gametozyten. Diese Gametozytenstadien – man unterscheidet männliche (Mikrogametozyten) und weibliche (Makrogametozyten) – werden von einer Anopheles-Mücke bei einer Blutmahlzeit mit aufgenommen. Die darauf folgende Vermehrung der Parasiten in der Mücke erfolgt durch Sporogonie. Mikro- und Makrogameten vereinen sich im Darm der Mücke und bilden dort eine Zygote. Es folgen mehrere Zwischenschritte der Entwicklung vom Gamet über Zygote, Ookinete, Oozyste, bis hin zum Sporozoit, die hier nicht im Einzelnen dargestellt werden sollen. Der Entwicklungszyklus in der Anopheles-Mücke dauert in Abhängigkeit von der Außentemperatur zwischen 8 und 16 Tagen. Die Inokulation von Sporozoiten in einen neuen menschlichen Wirt schließt den Lebenszyklus des Parasiten.

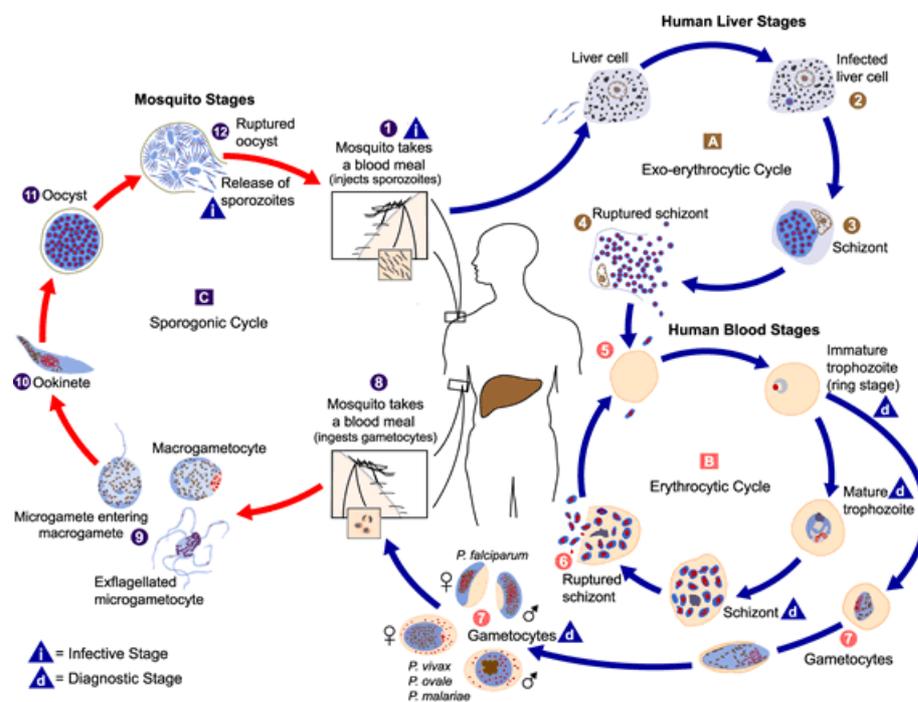


Abbildung 5: Lebenszyklus des Malariaparasiten.¹⁵

¹⁵ Parsite Image Library; http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm

1.3. Plasmepepsine als molekulare Targets

Während der erythrozytären Phase baut *P. falciparum* ca. 80% des in der Wirtszelle vorhandenen Hämoglobins ab, um seinen Stoffwechselbedarf an Aminosäuren sowie seinen Energiebedarf zu decken, wie in *Abbildung 6* dargestellt. Die Hemmung dieses Stoffwechselweges ist für den Parasiten tödlich.¹⁶ Die gleichzeitige Hemmung von Aspartat- und Cystein-Proteasen durch nicht-selektive Inhibitoren führt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* (Maus) zu einem synergistischen Effekt der Hemmung.¹⁷ Als so genannte Hämoglobinasen gelten sie daher als viel versprechende *drug targets* für die Chemotherapie der Malaria.^{18,19,20,21,22}

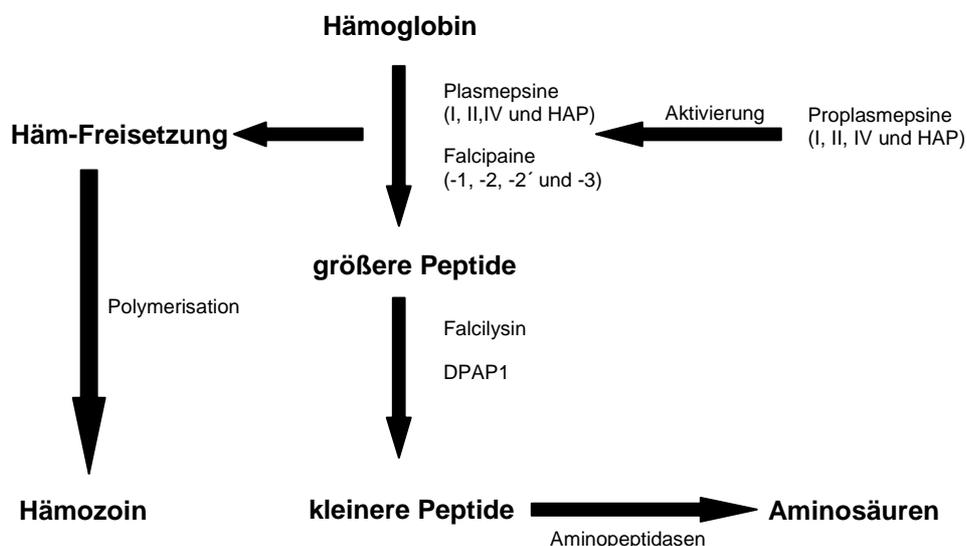


Abbildung 6: Hämoglobinabbau in *P. falciparum*.²²

Das bei dem Abbau entstehende, freie toxische Häm wird durch Polymerisation und Ablagerung in Form einer inerten kristallinen Substanz, dem Hämoglobin, entgiftet. Dieser Vorgang wird wahrscheinlich durch die Chinolin-Antimalariamittel gestört, die somit die intraparasitäre Hämkonzentration erhöhen und eine Intoxikation des Parasiten durch sein eigenes Stoffwechselprodukt herbeiführen.²³

Der Hämoglobinabbau erfolgt hauptsächlich im trophozoiten und frühen schizonten Entwicklungsstadium des Parasiten in der so genannten *food vacuole*, einem vom übrigen Zytosol

¹⁶ Farnceis, S.E., Sullivan, D.J.J. et al., *Annual Reviews of Microbiology* **51** (1997), 97-123.

¹⁷ Semenov, A., Olson, J.E. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **42** (1998), 2254-2258.

¹⁸ Coombs, G.H., Mottram, J.C., *Parasitology* **114** (1997), 61-80.

¹⁹ Leung, D., Abbenanta, D.P. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **43** (2000), 305-341.

²⁰ Werbovetz, K.A., *Current Medicinal Chemistry* **7** (2000), 835-860.

²¹ Rosenthal, P.J., *Emerging Infectious Diseases* **4** (1998), 49-57.

²² Ersmark, K., Samuelsson, B. et al., *Medicinal Research Reviews* **26** (2006), 626-666.

²³ Foley, M., Tilley, L., *Pharmacology and Therapeutics* **79** (1998), 55-87.

durch eine Einfachmembran abgetrennten Kompartiment mit einem geschätzten *pH*-Wert von 5, durch die Zusammenwirkung von Aspartat-Proteasen (Plasmepsin I, II, IV und HAP),^{16,24,25} Cystein-Proteasen (Falcipaine 1, 2, 2' und 3)^{26,27} und einer Metallo-Protease (Falcilysin).²⁸ In neueren Veröffentlichungen werden die Plasmepsine und Falcipaine für die initiale Spaltung des Hämoglobins verantwortlich gemacht, wohingegen Falcilysin für die weitergehende Spaltung der größeren Fragmente in kleinere Peptide verantwortlich ist. Eine Bedeutung kommt hier auch dem DPAP1 zu, welches in der *food vacuole* Dipeptide von Oligopeptiden, die vom Hämoglobin stammen, abspaltet. Amino-peptidasen setzen anschließend aus diesen Dipeptiden die einzelnen Aminosäuren frei.^{22,25,29}

Von den 10 im Genom von *P. falciparum* kodierten Plasmepsinen werden die Plasmepsine VI, VII und VIII nicht im intraerythrozytären Stadium exprimiert. Die Plasmepsine V, IX und X werden zwar exprimiert, sind aber sehr wahrscheinlich nicht am Hämoglobin-Abbau in der *food vacuole* beteiligt.²⁵

Die beiden Aspartat-Proteasen Plasmepsin I und II weisen eine 73%ige Sequenzhomologie zueinander und eine 35%ige Homologie zu humanem Cathepsin D einer weiteren Aspartat-Protease, die im menschlichen Organismus so genannte „house-keeping“-Funktionen übernimmt und deren Beteiligung außerdem bei der Entstehung von Krebs diskutiert wird.^{24,30} Die Kristallstruktur von rekombinantem Plasmepsin II im Co-Kristallisat mit dem Inhibitor Pepstatin^{31,32} wie auch mit anderen Inhibitoren konnte aufgeklärt werden.^{33,34,35}

Plasmepsin II ist aus einer Einfachkette aufgebaut, die aus 329 Aminosäuren besteht und sich in eine N- und eine C-terminale Domäne aufspaltet.

Die beiden Domänen treffen am Boden der Bindetasche zusammen, wo auch die katalytische Dyade (Asp34 und Asp214) lokalisiert ist. Das aktive Zentrum ist von der sogenannten „flap“-Region bedeckt. Der „flap“ ist ein flexibles Strukturelement, welches das aktive

²⁴ Francis, S.E., Gluzman, I.Y. et al., *European Molecular Biology Organisation Journal* **13** (1994), 306-317.

²⁵ Banerjee, R., Liu, Y. et al., *Proceedings of the National Academy of Science USA* **99** (2002), 990-995.

²⁶ Joachimiak, M.P., Chang, C. et al., *Molecular Medicine* **7** (2001), 698-710.

²⁷ Sijwali, P.S., Shenai, B.R. et al., *Biochemical Journal* **360** (2001), 481-489.

²⁸ Kolakovich, K.E., Duffin, K.L. et al., *Journal of Biological Chemistry* **274** (1999), 32411-32417.

²⁹ Klemba, M., Gluzman, I., *Journal of Biological Chemistry*, **41** (2004), 43000-43007.

³⁰ Dame, J.B., Reddy, G.R. et al., *Molecular and Biochemical Parasitology* **64** (1994), 177-190.

³¹ Silva, A.M., Lee, A.Y. et al. *Proceedings of the National Academy of Science USA* **93** (1996), 10034-10039.

³² Binkert, C., Frigero, M. et al., *ChemBioChem* **7** (2006), 181-186.

³³ Asojo, O.A., Afonina, E. et al., *Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography* **58** (2002), 2001-2008.

³⁴ Asojo, O.A., Gulnik, S.V. et al., *Journal of Molecular Biology* **327** (2003), 173-181.

³⁵ Prade, L., Jones, A.F. et al. *Journal of Biological Chemistry* **280** (2005), 23837-23843.

Zentrum der betreffenden Aspartat-Protease bedeckt und durch seine Flexibilität dem Substrat den Zugang zum aktiven Zentrum ermöglicht.

Abbildung 7 zeigt die Kristallstruktur von Plasmepsin II mit dem peptidischen Inhibitor Pepstatin (PDB-code: 1xdh).

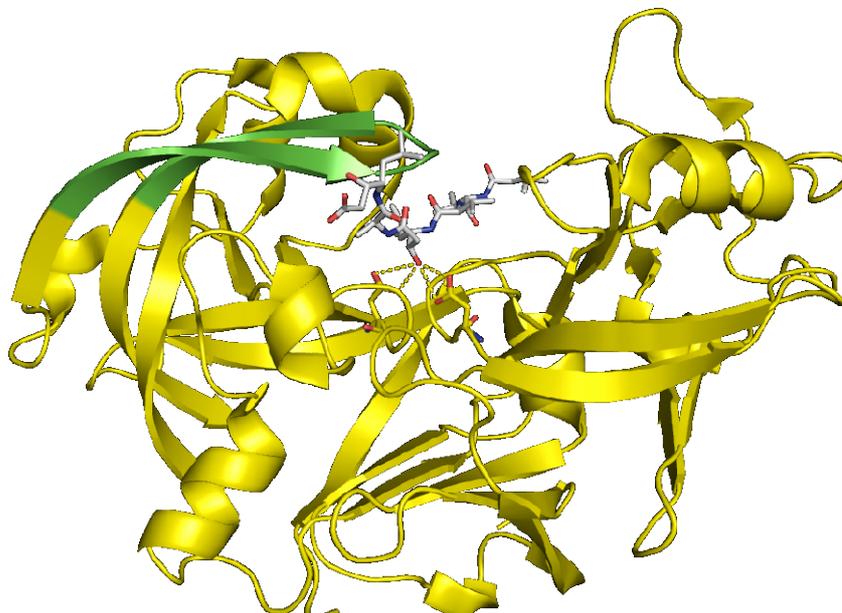


Abbildung 7: Darstellung der Kristallstruktur von Plasmepsin II co-kristallisiert mit dem peptidischen Inhibitor Pepstatin A (PDB-code: 1xdh). In gelb ist die Tertiärstruktur von Plasmepsin II wiedergegeben. Der „flap“ ist grün gekennzeichnet. Die Aspartat-Reste (Asp34 und Asp214) und der peptidische Inhibitor Pepstatin A sind nach Atomtypen farbkodiert (Stickstoffe in blau, Sauerstoffe in rot).

1.4. Aspartat-Protease-Inhibitoren

Der überwiegende Teil der bis zum heutigen Tage entwickelten Inhibitoren sind Übergangszustand-Analoga wie zum Beispiel die Statin- oder Norstatin-Derivate. Diese adressieren über eine Hydroxyl- oder hydroxylähnliche Funktionalität die beiden im aktiven Zentrum des Enzyms lokalisierten Aspartat-Reste und ahmen somit den Enzym-Substrat-Komplex nach, wie in *Abbildung 8* schematisch dargestellt.^{19,36,37}

Dieses Konzept der Übergangszustandsanaloga wurde vor allem bei der Entwicklung von HIV-Protease-Inhibitoren erfolgreich umgesetzt.³⁸

³⁶ Rich, D.H., *Journal of Medicinal Chemistry* **28** (1985), 263-273.

³⁷ Cooper, J.B., *Current Drug Targets* **3** (2002), 155-173.

³⁸ Babine, R.E., Bender, S.L., *Chemical Reviews* **97** (1997), 1359-1472.

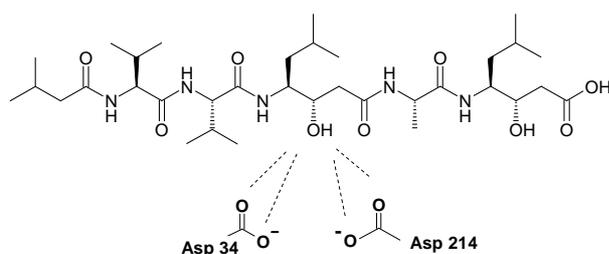


Abbildung 8: Pepstatin im aktiven Zentrum von Plasmepsin II.

Bei den wenigen zu Beginn dieser Arbeit in der Literatur beschriebenen Plasmepsin II-Inhibitoren handelt es sich bis auf eine Ausnahme³⁹ um so genannte Übergangszustand-Analoga. Diese basieren in der Regel entweder auf einem Statin-,⁴⁰ einem Allophenylnorstatin-Grundgerüst⁴¹ oder einer zentralen Hydroxyethylamin-Einheit.⁴²

Alle bis zum damaligen Tage entwickelten peptidischen Inhibitoren von Plasmepsin II waren, auch wenn sie teilweise eine gewisse Selektivität aufwiesen, häufig ebenfalls sehr potente Inhibitoren des humanen Cathepsin D und eignen sich daher nicht als Chemotherapeutika zur Behandlung der Malaria.

In dem von Hallberg et al. 2006 veröffentlichten Übersichtsartikel²² findet sich eine exzellente Übersicht aller bisher beschriebenen peptidischen Plasmepsin II-Inhibitoren, auf die an dieser Stelle deshalb nicht näher eingegangen werden soll.

1.4.1. Neuartige, nicht-peptidische Inhibitoren am Fallbeispiel Renin

Die „flap“-Region in den Aspartat-Proteasen bedeckt, wie bereits erwähnt, das aktive Zentrum. Durch eine Konformationsänderung in diesem Strukturelement wird dem Substrat der Zugang zur katalytischen Dyade ermöglicht. Die Spaltung des Enzym-Substrat-Komplexes zum Enzym-Produkt-Komplex erfolgt dann in der geschlossenen Konformation. Zur Freisetzung der Spaltprodukte ist ein erneuter Konformationswechsel nötig.

Die Suche nach nicht-peptidischen Renin-Inhibitoren bei der Roche AG mittels *High-Throughput-Screening* (HTS) führte zu 3,4-disubstituierten Piperidinen vom Typ **1** als neue Leitstruktur zur Inhibition von Aspartat-Proteasen, wie in *Abbildung 9* wiedergegeben.^{43,44}

³⁹ Jiang, S., Prigge, S.T. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **45** (2001), 2577-2584.

⁴⁰ Carroll, C.D., Patel, H. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **8** (1998), 2315-2320.

⁴¹ Nezami, A., Luque, I. et al., *Biochemistry* **41** (2002), 2273-2280.

⁴² Haque, T.S., Skillman, A.G. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **42** (1999), 1428-40.

⁴³ Oefner, C., Binggeli, A. et al. *Chemistry and Biology* **6** (1999) 127-131.

⁴⁴ Binggeli, A., Breu, V. et al *World (PCT) Patent* WO9709311-A1 (1996).

Die systematische Optimierung dieser Leitstruktur resultierte in Derivaten, die eine Affinität für Renin bis in den picomolaren Bereich aufweisen.^{45,46}

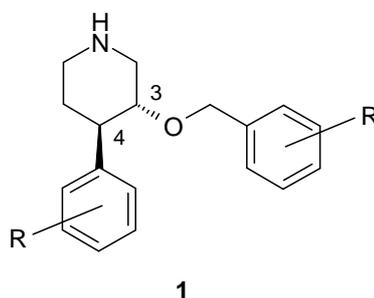


Abbildung 9: Grundstruktur der substituierten Piperidine der Roche AG.

Durch Aufklärung der Röntgenstruktur des Enzym-Inhibitor-Komplexes konnte gezeigt werden, dass der „flap“ von der geschlossenen in die offene Konformation wechselte. So wurde in Form einer „induced-fit“-Anpassung dem in Position 4 lokalisierten Phenylrest Raum verschafft und der „flap“ in einer offenen Konformation stabilisiert. Die Adressierung der Aspartate im aktiven Zentrum erfolgt durch die Stickstoff-Funktionalität des Piperidin-Rings.

Aufgrund dieser Ergebnisse ging man davon aus, dass Aspartat-Proteasen gewisse Flexibilitäten bezüglich der Konformation besitzen und diese beobachtete Flexibilität sich auch auf andere Aspartat-Proteasen wie Plasmeypsin I und II übertragen lassen sollte. Daraus folgend müssten Piperidin-Derivate, wie sie bei der Roche AG entwickelt wurden, auch geeignet sein, die an der Manifestation der Malaria beteiligten Aspartat-Proteasen Plasmeypsin I und II zu hemmen, ein Umstand der durch IC_{50} -Werte im unteren einstellig-mikromolaren Bereich bestätigt wurde.

Abbildung 10 gibt einen Überblick über die derzeit bekannten zyklischen Amingrundstrukturen, die als nicht-peptidische Aspartat-Protease-Inhibitoren in der Literatur beschrieben sind.

⁴⁵ Güller, R., Binggeli, A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **9** (1999), 1403-1408.

⁴⁶ Vieira, E., Binggeli, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **9** (1999), 1397-1402.

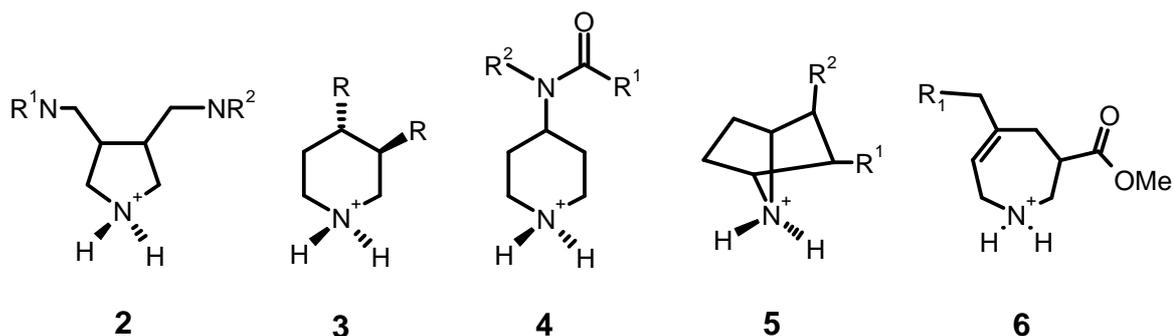


Abbildung 10: Substituierte Amino-Zyklen als Aspartat-Protease-Inhibitoren.

Zu Beginn dieser Arbeit waren die Grundstrukturen **2**, **3** und **5** bereits bekannt. Verbindung **3** gibt den Grundkörper der bei der Roche AG synthetisierten Piperidin-Derivate **1** wieder.⁴³

Grundstruktur **2** geht auf Arbeiten von Specker et al. zurück. Hier war es gelungen, entsprechend funktionalisierte Pyrrolidin-Derivate als Inhibitoren der HIV-Protease zu entwickeln. Die ersten Vertreter dieses neuartigen Strukturtyps erwiesen sich als einstellig mikromolar gegenüber HIV-Protease.^{47,48} Die Aufklärung der Röntgenstruktur führte hier zu erstaunlichen Ergebnissen bezüglich des Bindungsmodus. Auch hier wurden, wie erwartet, die Aspartatreste im aktiven Zentrum der HIV-Protease durch das vermutlich protonierte Stickstoffatom des Pyrrolidinrings adressiert. Überraschenderweise war hier jedoch das bisher immer beobachtete Strukturwasser aus der Bindetasche verdrängt worden. Der Kontakt zur „flap“-Region der HIV-Protease wurde bei diesen Verbindungen mittels Ausbildung einer Wasserstoffbrücke über ein in den Inhibitoren vorhandenes Sulfoxysauerstoffatom zu dem Amid-Stickstoffatom des Isoleucinrestes IleA50 hergestellt.

Die Grundstruktur **5**, welche ein Azanobornan-Grundgerüst darstellt, wurde als neue Leitstruktur zur Inhibition der Plasmepsine I, II und IV von F. Diederich et al.^{49,50,51} veröffentlicht. Es wird postuliert, dass der protonierte Stickstoff des bicyclischen Amins dabei mit der katalytischen Aspartat-Dyade in Wechselwirkung tritt. Die Stabilisierung der „flap“-Region soll durch die Einlagerung eines passenden hydrophoben Substituenten in die nun geöffnete „flap“-Tasche, analog dem Renin, erfolgen. Dieser vorgeschlagene Bindungsmodus konnte allerdings bis zum heutigen Tage noch nicht durch eine röntgenstrukturanalytische Untersuchung untermauert werden. Man stützte sich hierbei auf die Arbeiten an Renin bei der

⁴⁷ Specker, E., Böttcher, J. et al., *ChemMedChem* **1** (2006), 106-117.

⁴⁸ Specker, E., Böttcher, J. et al., *Angewandte Chemie International Edition* **44** (2005), 3140-3144.

⁴⁹ Carcache, D.A. et al., *ChemBioChem* **3** (2002), 1137-1141.

⁵⁰ Carcache, D.A. et al., *Helvetica Chimica Acta* **86** (2003), 2173-2191.

⁵¹ Hof, F., Schütz, A., *Angewandte Chemie International Edition* **45** (2006), 2138-2141.

Roche AG und zog diesen Schluss aufgrund der partiellen Sequenzhomologie zwischen den Plasmepsinen und Renin.

Im Laufe des Entstehens dieser Arbeit erschienen Veröffentlichungen, welche die Grundstruktur des Typs **4** hervorbrachte.

So publizierten Prade et al. (Actelion Pharmaceuticals Ltd.)³⁵ und Corminboeuf et al.⁵² den Strukturtyp **4**. Prade et al. gelang es, die Röntgenstruktur dieses Strukturtyps mit Plasmepsin II aufzuklären. Es konnte gezeigt werden, dass es zumindest für das kristallographisch untersuchte Derivat zu keiner direkten Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen den Aspartaten im aktiven Zentrum des Enzyms und dem protonierten Stickstoff kommt. Aus der Röntgenstruktur war zu entnehmen, dass besagter Kontakt über ein „katalytisches“ Wassermolekül in Form einer indirekten Interaktion vermittelt wurde.

Verbindung **6** gibt die Grundstruktur eines substituierten Azepins wieder, dessen Synthese, Derivatisierung und Testung auf eine Inhibition von Aspartat-Proteasen Gegenstand dieser Arbeit ist. Auch hier dient der protonierte Aminstickstoff des zyklischen Grundgerüsts zur Adressierung der Aspartate in der katalytischen Dyade. Näheres zum Inhibitor-Design und den Vorstellungen bezüglich des Bindungsmodus wird in Kapitel 2 ausgeführt.

⁵² Corminboeuf, O., Dunet, G, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **16** (2006), 6194-6199.

Abbildung 12 zeigt den siebengliedrigen Azazyklus, substituiert in Position 3 mit einem Methylester und in Position 5 mit freier Hydroxymethylen-Einheit, in der Plasmepsin II-Bindetasche.

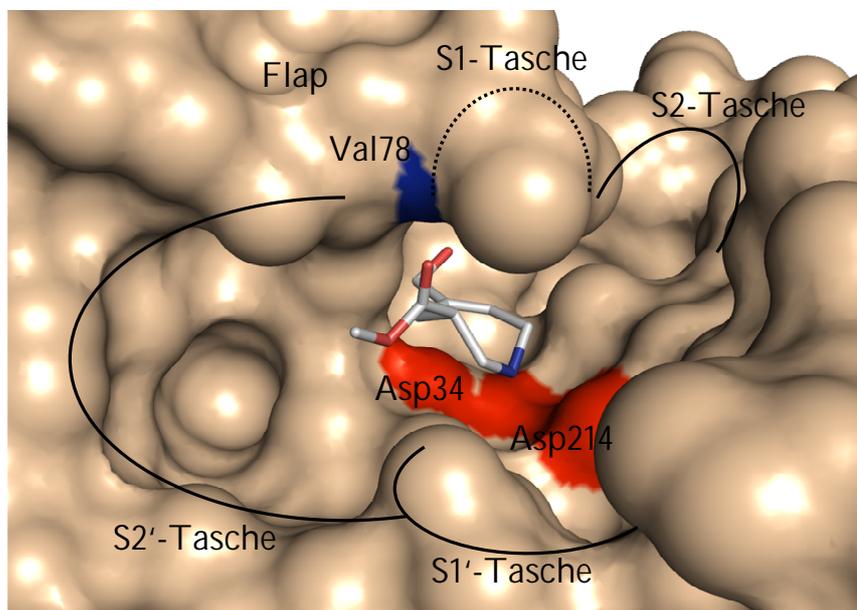


Abbildung 12: Design der Grundstruktur; der siebengliedrige Azazyklus in der Plasmepsin II-Bindetasche. In blau ist der protonierte Stickstoff des Azazyklus dargestellt der die Aspartate Asp 34 und Asp 214 adressiert. Die Sauerstoffe des Esters in Position 3 des Ringsystems bzw. der Hydroxymethylfunktion in Position 5 sind in rot wiedergegeben.

Zu erkennen ist, dass der Methylester in Position 3 des Ringsystems in die S2'-Tasche, die freie Hydroxymethyl-Gruppe in Position 5 in die S1-Tasche zeigt und der protonierte Stickstoff des Azazyklus die beiden Aspartate (Asp34 und Asp214) adressiert. Ferner baut der Carbonylsauerstoff des Esters eine Wasserstoffbrücke zu Val78 auf.

Ziel der Arbeit war es also, eine Synthesestrategie zu entwickeln und zu etablieren, die den Zugang zu den bisher in der Literatur kaum bekannten 3,5- (**8**) und 3,6- (**9**) disubstituierten 2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-azepinen sowie den 3,5,6-trisubstituierten-2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-azepinen (**10**) eröffnen sollte. Die Strukturen sind in *Abbildung 13* gezeigt.

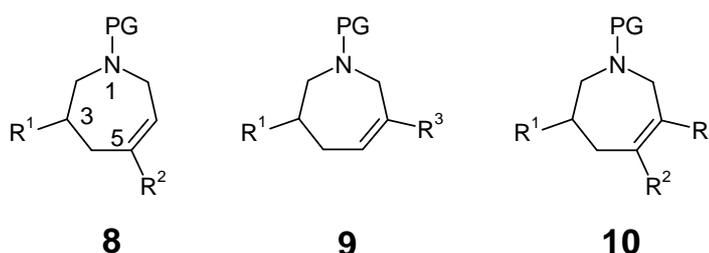


Abbildung 13: Azepin-Grundgerüste **8-10** (PG: „protecting-group“ = Schutzgruppe).

Diese Verbindungen sollten folglich als Leitstrukturen für die Entwicklung nicht-peptidischer Inhibitoren der Plasmeptase dienen.

Die Synthese sollte dabei so geführt werden, dass jeweils von einer zentralen Zwischenstufe ausgehend nacheinander die Einführung der Reste R^1 , R^2 , und/oder R^3 mittels Standardreaktionen der präparativ-organischen Chemie möglich ist und somit eine gezielte Adressierung der Spezifitätstaschen sowie eine Optimierung der Bindungsaffinität erreicht werden kann.

Im Vordergrund der hier zusammengefassten organisch-präparativen Arbeiten stand daher zunächst die Entwicklung sowie Etablierung einer geeigneten Syntheseroute, die es ermöglichen sollte, auf effizientem Wege unter Einsatz kostengünstiger, kommerziell erwerbbarer Startmaterialien zu den gewünschten Grundgerüsten in ausreichender Menge zu gelangen, um spätere Seitenkettenmodifizierung durchführen zu können.

3. Retrosynthese der Grundstrukturen

Abbildung 14 gibt schematisch die Retrosynthese der Grundstrukturen wieder, deren Synthese ein Ziel dieser Arbeit war.

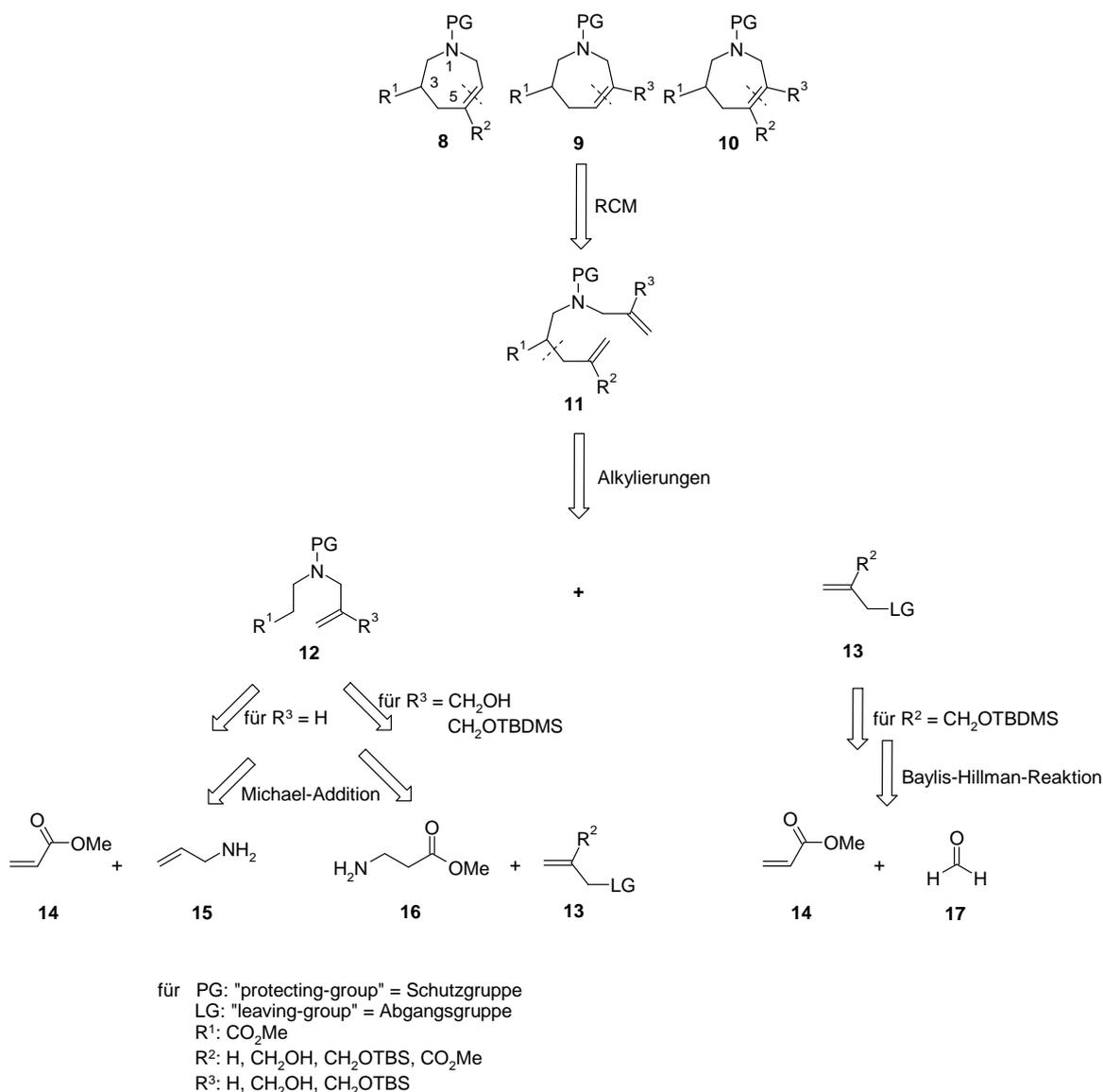


Abbildung 14: Retrosynthese der Grundstrukturen **8-10**.

Aus der in *Abbildung 14* dargestellten Retrosynthese der drei Grundstrukturen **8**, **9** und **10** ist zu erkennen, dass die Azacyklen über eine Ringschluss-Metathese (RCM) aus ihren azyklischen Vorstufen synthetisiert werden sollen. Die entsprechenden Vorstufen der RCM gehen aus Alkylierungen funktionalisierter Amin-Vorstufen mit einem entsprechend substituierten allylischen Fragment hervor.

Die entsprechenden Amin-Vorstufen lassen sich, je nach Substitutionsmuster, über eine Michael-Addition aus Acrylsäuremethylester **14** und Allylamin **15** bzw. durch Reaktion von β -Alaninmethylester **16** mit einer funktionalisierten allylischen Komponente **13** darstellen.

Der β -Alaninmethylester **16**, welcher für die Umsetzungen, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden, kommerziell als Hydrochlorid erworben wurde, lässt sich ebenfalls als Michael-Produkt der Reaktion von Acrylsäuremethylester **14** mit Ammoniak auffassen.

Die allylische Komponente **13** lässt sich in einer mehrstufigen Reaktionsfolge auf eine Baylis-Hillman-Reaktion von Acrylsäuremethylester **14** mit Formaldehyd **17** zurückführen. Somit ist Acrylsäuremethylester **14** in der konvergenten Synthese das zentrale Edukt, welches sehr kostengünstig kommerziell erhältlich ist.

Der zentrale Schritt in der Synthesesequenz, der allen drei Grundgerüsten gemein ist, ist die Zyklisierung über eine Ringschluss-Metathese (RCM). Diese wurde bei der Entwicklung der Retrosynthese ausgewählt, da man mit diesem sehr innovativen synthetischen Verfahren in der Lage ist, azyklische Verbindungen, die über zwei terminale Doppelbindungen verfügen, unter sehr milden Reaktionsbedingungen und unter einem minimalen apparativen Aufwand, in die entsprechenden zyklisierten Produkte zu überführen.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Ringschluss-Metathese um ein sehr bedeutendes Verfahren der modernen organisch-präparativen Chemie. Ihre Bedeutung lässt sich schon an der in den letzten 20 Jahren sprunghaft gestiegenen Anzahl an Publikationen auf diesem Gebiet ablesen. Die vielen Übersichtsartikel und die dort zitierten Veröffentlichungen untermauern dies.^{53,54,55,56,57,58,59} Außerdem sei an dieser Stelle erwähnt, dass die Begründer dieser Chemie und Entwickler der Katalysatoren, die die Ringschluss-Metathese erst ermöglichten, die Herren Grubbs, Schrock und Chauvin, für ihre Arbeiten auf diesem Gebiet mit dem Nobelpreis für Chemie 2005 ausgezeichnet wurden.⁶⁰

Das Grundprinzip der Metathese (griech.: Positionswechsel) ist ein von speziellen Metathese-Katalysatoren angetriebener wechselseitiger Austausch von Alkylideneinheiten von Alkenen oder Alkinen, wie in *Abbildung 15* veranschaulicht.

⁵³ Schuster, M., Blechert, S., *Angewandte Chemie International Edition* **36** (1997), 2036-2056.

⁵⁴ Grubbs, R.H., Chang, S., *Tetrahedron* **54** (1998), 4413-4450.

⁵⁵ Fürstner, A., *Angewandte Chemie International Edition* **39** (2000), 3012-3043.

⁵⁶ Trnka, T.M., Grubbs, R.H., *Accounts of Chemical Research* **34** (2001), 18-29.

⁵⁷ Deiters, A., Martin, S.F., *Chemical Reviews* **104** (2004), 2199-2238.

⁵⁸ Arisawa, M., Terada Y., *Journal of Organometallic Chemistry* **690** (2005), 5398-5406.

⁵⁹ Grubbs, R.H., *Tetrahedron* **60** (2004), 7117-7140.

⁶⁰ <http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html>

eine Ringöffnungsmetathese (ROM), eine Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP) oder eine Dien-Metathese-Polymerisation (ADMET), wie in *Abbildung 17* gezeigt, katalysieren können.⁵⁶

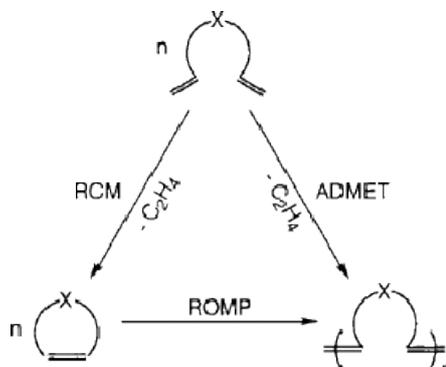


Abbildung 17: Übersicht der Möglichkeiten der Olefinmetathese-Reaktionen.⁵⁶

Wie oben bereits erwähnt, werden die Reaktionen der Olefinmetathese von speziellen Katalysatoren angetrieben. Drei typische Vertreter von kommerziell erwerbbaaren Katalysatoren, die heute hierfür überwiegend eingesetzt werden, sind in *Abbildung 18* wiedergegeben.

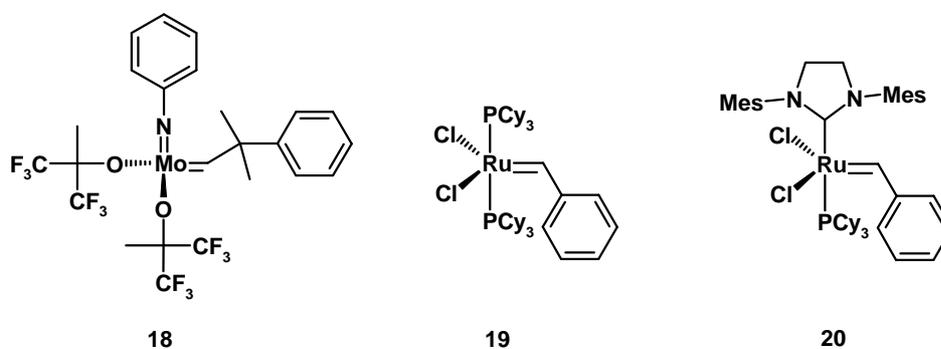


Abbildung 18: Kommerziell erwerbbaare Metathese-Katalysatoren.

Katalysator **18** stellt einen Vertreter der Katalysatoren vom Schrock-Typ dar, die Verbindungen **19** und **20** sind so genannte Grubbs-Katalysatoren. Auf den ersten Blick ist zu erkennen, dass sich die Katalysatoren vom Schrock-Typ gegenüber denen vom Grubbs-Typ in ihrem zentralen Metallatom unterscheiden. Schrock et al. entwickelten Wolfram oder, wie hier dargestellt, Molybdänalkylidenkomplexe, wohingegen Grubbs et al. Rutheniumcarben-

komplexe favorisierten.^{63,64,65} Ein weiterer Unterschied ist in der Reaktivität der Katalysatoren zu sehen. Grundsätzlich zeichnen sich die Katalysatoren vom Schrock-Typ durch eine höhere Reaktivität verglichen mit den Grubbs-Katalysatoren aus. Sie waren lange Zeit die einzigen Verbindungen, die es erlaubten, Ringschluss-Metathesen mit tri- oder sogar tetrasubstituierten Doppelbindungen durchzuführen.

Die in der RCM eingesetzten Katalysatoren, wie auch die hier aufgeführten Vertreter, unterscheiden sich stark in ihrer Stabilität gegenüber Sauerstoff, Resten von Feuchtigkeit in den verwendeten Lösemitteln und funktionellen Gruppen, die die zu zyklisierenden Vorstufen flankieren. So kann man ganz verallgemeinert sagen, dass die rutheniumführenden Verbindungen vom Grubbs-Typ eine sehr viel höhere Stabilität gegenüber Sauerstoff und Restmengen an Feuchtigkeit im Lösemittel besitzen als z.B. die Schrock-Katalysatoren und sie sich nicht zuletzt aus diesem Grund einfacher im Laboralltag handhaben lassen. Außerdem zeichnen sie sich durch eine relativ hohe Kompatibilität bezüglich zahlreicher funktioneller Gruppen aus. Ein gewisser Nachteil ist jedoch ihre etwas geringere Reaktivität im Vergleich zu den sehr reaktiven aber auch sehr empfindlichen Schrock-Katalysatoren.

Diese Gründe führten dazu, dass zur Zyklisierung der in dieser Arbeit vorgestellten Metathese-Vorstufen die Katalysatoren vom Grubbs-Typ Verwendung finden sollten.

Der Erfolg der Ringschluss-Metathese hängt allerdings noch von weiteren Faktoren ab wie z.B. der Ringgröße des aus der RCM hervorgehenden Produktes. So steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenreaktionen mit zunehmender Ringgröße beträchtlich an. Dieser Faktor ist vor allem in der Naturstoff- und Makrozyklenchemie von nicht zu unterschätzender Bedeutung, da hier eine vergleichsweise große Gefahr von intermolekularen Reaktionen wie der in *Abbildung 17* dargestellten ROMP und ADMET besteht.

Ein weiterer, sehr wesentlicher Faktor ist neben der Ringgröße der Substitutionsgrad der Doppelbindung. So sind unsubstituierte Doppelbindungen einer Ringschluss-Metathese am leichtesten zugänglich. Die Herausforderung, die Ringschluss-Metathese effizient durchführen zu können, steigt deshalb mit zunehmendem Substitutionsgrad der Doppelbindung sowie steigendem sterischen Anspruch der Substituenten an der Doppelbindung an. Durch die geeignete Wahl des Katalysators wird dieser Erkenntnis Rechnung getragen. Des Weiteren wird versucht durch Arbeiten in stark verdünnten Lösungen das Auftreten intermolekularer Nebenreaktionen zu unterdrücken. Erwähnt werden muss an dieser Stelle auch, dass eine Aussage

⁶³ Schrock, R.R., Murdzek, J.S. et al., *Journal of the American Chemical Society* **112** (1990), 3875-3886.

⁶⁴ Nguyen, S.T., Grubbs, R.H., *Journal of the American Chemical Society* **115** (1993), 9858-9859.

⁶⁵ Nguyen, S.T., Johnson et al., L.K., *Journal of the American Chemical Society* **114** (1992), 3974-3975.

über die E/Z-Geometrie der neu gebildeten Doppelbindung mit den hier vorgestellten Katalysatoren jedenfalls bis zum heutigen Tag noch nicht möglich ist.

Wie bereits erwähnt, wurden im synthetischen Teil dieser Arbeit ausschließlich die Katalysatoren vom Grubbs-Typ **19** und **20** eingesetzt.

Katalysator **19** stellt den Grubbs-Katalysator der ersten Generation, Verbindung **20** den Vertreter der zweiten Generation dar. Obgleich Katalysator **20** in gewisser Weise eine Weiterentwicklung des Katalysators **19** ist (hier wurde durch das Einführen von basischen und sterisch anspruchsvollen Liganden die Aktivität bei gleichzeitiger Erhöhung der Lebensdauer des Katalysators gesteigert), kann man ohne eine experimentelle Validierung keine absolute Aussage darüber treffen, welcher der genannten Katalysatoren für das in dieser Arbeit jeweils zu lösende synthetische Problem der am Besten geeignete ist. Dies muss man vor allem vor dem Hintergrund sehen, dass Ringschluss-Metathesen, die zu fünf- oder sechsgliedrigen Ringsystemen führen, in der einschlägigen Literatur sehr gut bekannt und ausführlich diskutiert sind,^{53,54,55,56} sich aber nur wenige Arbeiten mit der Synthese siebengliedriger Azacyklen befassen.⁶⁶

Erschwerend kommt hinzu, dass die hier darzustellenden Azacyklen an der neu zu bildenden Doppelbindung entsprechend substituiert sein sollen.

Aus der einschlägigen Literatur zur Synthese diverser Azacyklen über eine Ringschluss-Metathese ist allerdings bekannt, dass der Ausgang der RCM sehr stark von der den Stickstoff flankierenden Schutzgruppe abhängt. Dies wurde bereits relativ ausführlich für fünf- und sechsgliedrige Azacyklen diskutiert, für siebengliedrige gibt es jedoch nur sehr wenige Beispiele.^{57,67,68,69,70,71}

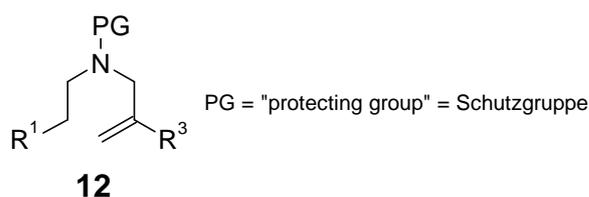


Abbildung 19: Funktionalisierte Aminkomponente.

⁶⁶ Hoffmann, T., Weibel, R., *Journal of Organic Chemistry* **68** (2003), 62-69.

⁶⁷ Phillips, A.J., Abell, A.D.; *Aldrichimica Acta* **32** (1999), 75-89.

⁶⁸ Nadin, A.J., *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction 1* (1998), 3493-3513.

⁶⁹ Mitchinson, A., Nadin, A.J., *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction 1* (1999), 2552-2581.

⁷⁰ Mitchinson, A., Nadin, A.J., *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction 1* (2000), 2862-2892.

⁷¹ Felpin, F.-X., Lebreton, J., *European Journal of Organic Chemistry* (2003), 3693-3712.

Die Auswahl der Schutzgruppen für den Amin-Stickstoff orientierte sich an literaturbekannten Beispielen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Abbildung 20 zeigt die Strukturen der funktionalisierten Aminkomponenten, die in Modellreaktionen näher betrachtet wurden.

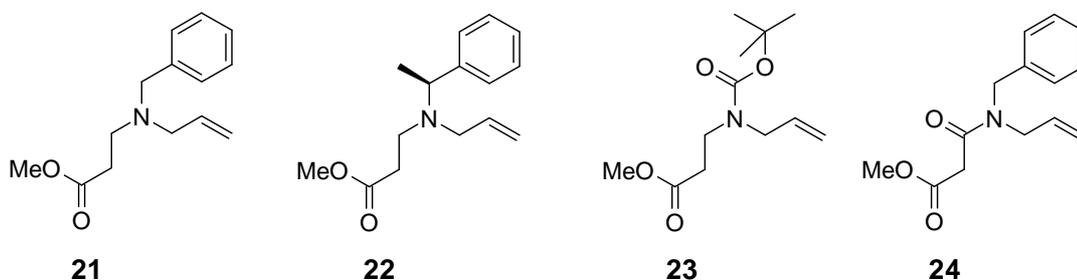


Abbildung 20: Übersicht der synthetisierten funktionalisierten Aminkomponenten.

Die Verbindungen **21** und **22** stellen *N*-Benzyl- bzw. *N*-Phenylethyl-geschützte β -Aminoester dar und orientieren sich an Arbeiten von Pachamuthu und Vankar aus dem Jahre 2001.⁷² In der entsprechenden Veröffentlichung wird die Synthese von (-)-Coniin und (-)-Pipicolin über eine Ringschluss-Metathese unter Zuhilfenahme von Grubbs-Katalysator **19** vorgestellt. Die dort synthetisierten Verbindungen repräsentieren sechsgliedrige Azacyklen, wobei der Amin-Stickstoff eine 1-Phenylethyl-Gruppe trägt. Hier wurde erstmals gezeigt, dass es möglich ist, eine Ringschluss-Metathese mit einem tertiären Amin durchzuführen, obgleich in früheren Veröffentlichungen die Zyklisierung einer Verbindung, welche einen freien bzw. nukleophilen Amin-Stickstoff trägt, mittels RCM immer als ausgeschlossen galt. Abbildung 21 zeigt die Ringschluss-Metathese besagter Verbindungen.

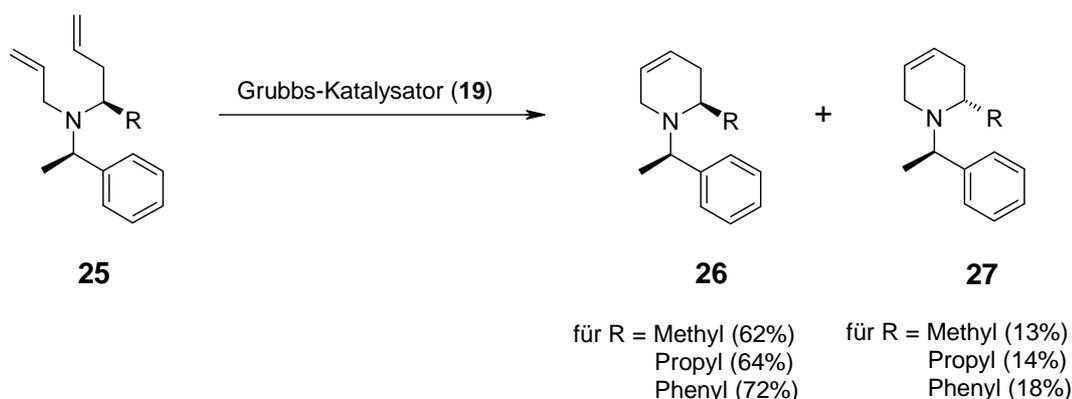


Abbildung 21: Darstellung von (-)-Coniin bzw. (-)-Pipicolin.⁷²

⁷² Pachamuthu, K., Vankar, Y.D., *Journal of Organometallic Chemistry* **624** (2001), 359-363.

Der *N*-Benzyl-geschützte funktionalisierte β -Aminoester **21** wurde synthetisiert, um herauszufinden, ob es auch möglich ist, die Ringschluss-Metathese mit der benzylicchen Schutzgruppe im Vergleich zur 1-(*S*)-Phenylethyl-Schutzgruppe **22** durchzuführen. Verbindung **21** hätte gegenüber **22** den Vorteil, dass die zur Darstellung zu verwendende Aminkomponente (Benzylamin vs. 1-(*S*)-Phenylethylamin) deutlich preiswerter wäre.

Struktur **23** stellt einen Carbaminsäureester dar, wobei der Stickstoff hier mit der Boc-Schutzgruppe versehen ist. Diese Schutzgruppe wird im Zuge der Ringschluss-Metathese sehr gerne verwendet, da sie sich neben ihren elektronenziehenden Effekten durch eine hervorragende Stabilität auszeichnet, sich aber zu gegebenem Zeitpunkt ohne große synthetische Probleme wieder abspalten lässt. An dieser Stelle sei eine Veröffentlichung von Fürstner et al. angeführt.⁷³ Hier wird die Totalsynthese von (-)-Balanol **30** über eine RCM vorgestellt.

Aus *Abbildung 22* ist zu entnehmen, dass hier die Ringschluss-Metathese zu einem sieben-gliedrigen Azacyklus vollzogen wird und der Stickstoff in einen Carbaminsäureester eingebunden ist. Die RCM gelingt in diesem Fall unter Einsatz des Grubbs-Katalysators der ersten Generation **19**, bei einer Katalysator-Beladung von 5 mol% in 64%iger Ausbeute.

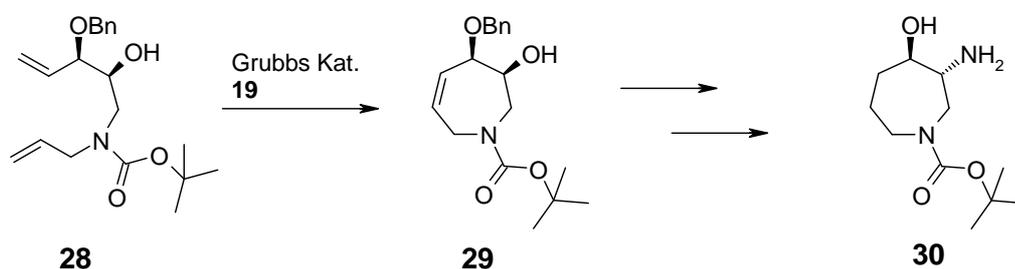


Abbildung 22: Ausschnitt aus der Synthese von (-)-Balanol nach Fürstner⁷³.

Die Substitutions-Vorstufe **24** kann als partielles Säureamid aufgefasst werden. Exemplarisch in Bezug auf die Durchführung der RCM, solcher Säureamid-Partialstrukturen, seien die folgenden zwei Veröffentlichungen aufgeführt. Sowohl Wang et al. und Wos et al. (Procter & Gamble Company) als auch Hoffmann et al. diskutieren die Synthese der in *Abbildung 23* dargestellten Verbindung **32**, einen siebengliedrigen Azacyklus, der eine Säureamid-Partialstruktur trägt und über eine Ringschluss-Metathese zugänglich ist.^{74,75,76} Hier ist der Carbonyl-Kohlenstoff, welcher für den diskutierten elektronenziehenden Effekt verantwortlich

⁷³ Fürstner, A., Thiel, O.R., *Journal of Organic Chemistry*, **65** (2000), 1738-1742.

⁷⁴ Wang, Y., O'Neil, S.V. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15** (2007), 1311-1322.

⁷⁵ Wos et al. *WO 03/103677 A1*; Procter & Gamble, (2003)

⁷⁶ Hoffmann, T., Waibel, R. et al., *Journal of Organic Chemistry*, **68** (2003), 62-69.

gemacht werden kann, im Ring lokalisiert, im Gegensatz zu der exozyklischen Carbonylfunktion bei der durch eine Boc-Gruppe geschützten Aminfunktion in **28**.

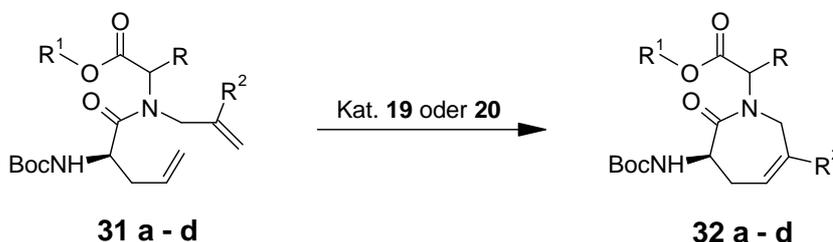


Abbildung 23: Beispiel für einen siebengliedrigen Azacyklus eine Säureamid-Struktur tragend.

Die Ergebnisse der dort diskutierten Umsetzungen sind in *Tabelle 1* zusammengefasst. Zu erkennen ist, dass die Umsetzungen der Metathese-Vorstufen **31a** und **31b**, die unsubstituierte Doppelbindungen tragen, mit dem Grubbs-Katalysator der ersten Generation **19** durchgeführt werden konnten. Bemerkenswert ist jedoch bei diesen Umsetzungen welcher großen Einfluss die Einführung einer Verzweigung in einer Seitenkette hat. So sinkt die Ausbeute der Produkte von 68% bei **32a**, durch bloße Einführung einer Methylgruppe an der den Ester flankierenden Seitenkette auf 42% bei **32b**. Die Umsetzungen der Metathese-Vorstufen **31c** und **31d**, die substituierte Doppelbindungen tragen, wurden mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20** durchgeführt. Lag ein sterisch wenig anspruchsvoller Substituent wie eine Methylgruppe im Falle von Vorläufer **31c** vor, konnte die Zyklisierung zum gewünschten Produkt mit einer Katalysatorbeladung von 5 mol% und einer Ausbeute von 89% erreicht werden. Wurde jedoch ein sterisch anspruchsvollerer Substituent wie die TBDMS-Schutzgruppe bei Vorläufer **31d** an der Doppelbindung eingeführt, so konnte eine gute Ausbeute an gewünschtem Produkt **32d** nur noch unter Einsatz einer sehr hohen Katalysatorbeladung von 27 mol% Grubbs-Katalysator **20** erhalten werden.

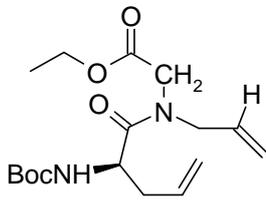
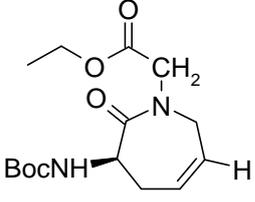
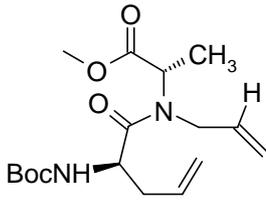
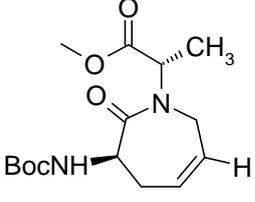
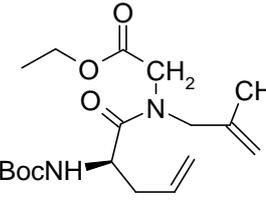
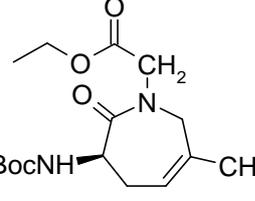
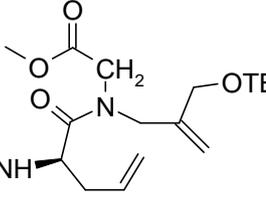
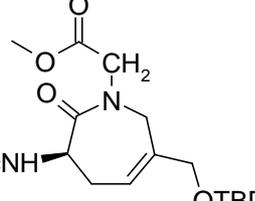
Edukt	Produkt	Katalysator	Katalysatorbeladung	Ausbeute
 <p>31 a</p>	 <p>32 a</p>	19	10 mol%	68%
 <p>31 b</p>	 <p>32 b</p>	19	10 mol%	42%
 <p>31 c</p>	 <p>32 c</p>	20	5 mol%	89%
 <p>31 d</p>	 <p>32 d</p>	20	27 mol%	96%

Tabelle 1: Ergebnisse der in den Veröffentlichungen von Wang et al., Wos, et al. (The Procter & Gamble Company) und Hoffmann, Gmeiner, et al. synthetisierten Verbindungen.^{74,75,76}

Gerade dieses Beispiel zeigt, welch großen Einfluss kleine Veränderung an der Grundstruktur wie hier die Einführung einer Methylgruppe an einer Seitenkette auf den Ausgang der Ringschluss-Metathese haben kann. Außerdem wird hier deutlich, von welcher Bedeutung der Substitutionsgrad der Doppelbindung und der sterische Anspruch der Substituenten ist.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden demzufolge zunächst Modellreaktionen durchgeführt. Hierzu wurden die in *Abbildung 24* entsprechend funktionalisierten Aminkomponenten mit

unterschiedlichen Schutzgruppen dekoriert, synthetisiert und durch anschließende α -Substitution mit Allylbromid in Metathese-Vorstufen überführt. Im Folgenden wurde versucht diese über eine Ringschluss-Metathese zu Azepinen zu zyklisieren. Die aus diesen Modellreaktionen gewonnenen Erkenntnisse sollen dann auf das substituierte Doppelbindungen tragende System der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine übertragen werden.

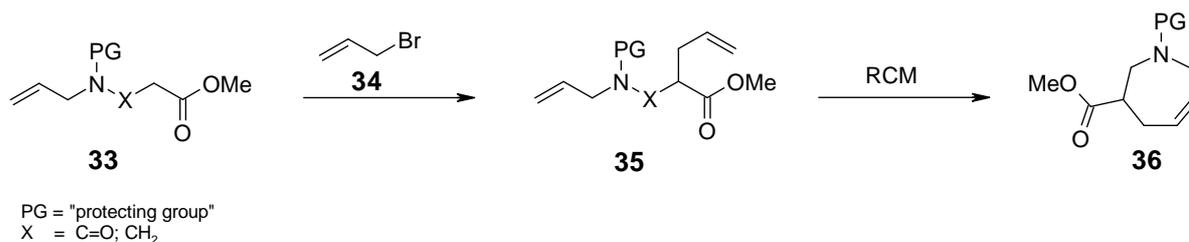


Abbildung 24: Modellreaktionen zur Optimierung der Substitution und der RCM.

4. Synthese der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1H-azepine

In diesem Kapitel wird zunächst die Synthese der bereits diskutierten Amin-Vorstufen **21**, **22**, **23** und **24** vorgestellt. Anschließend soll ein zweiter Allylrest in diese Vorstufen eingeführt werden, um mit den aus dieser Umsetzung hervorgehenden Produkten eine Ringschluss-Metathese durchführen zu können. Diese Verbindungen sollten dann als Modellsubstanzen Aufschluss darüber geben können, welche der den Stickstoff flankierenden Schutzgruppe am Besten geeignet ist zur Darstellung der in dieser Arbeit diskutierten Azepin-Grundgerüste **8**, **9** und **10**. Außerdem sollte eine Abstufung über das Maß ihrer Eignung möglich sein.

Zur Darstellung der Modellsubstanzen wurde Allylbromid **34** als Elektrophil für die Substitution ausgewählt, da dieses als käufliches Edukt in großen Mengen zur Verfügung steht und die Substitution zu zwei unsubstituierten Doppelbindungen führt. Diese sind, wie bereits erwähnt, einer Ringschluss-Metathese am leichtesten zugänglich. So kann davon ausgegangen werden, dass, falls der Versuch eines Ringschlusses mit den nicht substituierten Doppelbindungen scheitern sollte, ein Ansatz mit entsprechend substituierten Doppelbindungen von vorneherein als aussichtslos zu betrachten ist.

Daran anschließend wird die Synthese der 3,5- und 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1H-azepine sowie der 3,5,6-trisubstituierten-Tetrahydro-1H-azepine basierend auf den durch die Modellreaktionen gewonnenen Erkenntnisse vorgestellt.

4.1. Synthese der α -Substitutionsvorstufen 21-24

Im Folgenden soll die Synthese der unterschiedlichen stickstoffhaltigen Substitutionsvorstufen, welche in *Abbildung 20* vorgestellt wurden, diskutiert werden.

Das gemeinsame Edukt für Verbindung **21** und **23** stellt Acrylsäuremethylester **14** dar. Wie *Abbildung 25* zeigt, ist der erste Schritt in der Synthese der Verbindungen **21** und **23** die Umsetzung von Acrylsäuremethylester **14** mit Allylamin **15** in Form einer Michael-Addition. Hier wurde einer literaturbekannten Methode gefolgt.⁷⁷ Im nächsten Schritt erfolgte die Umsetzung mit Benzylchlorid bzw. (Boc)₂O zur Einführung der Schutzgruppe, um die entsprechenden *N*-geschützten-*N*-Allyl-3-aminomethylpropionate zu erhalten. Beide Zielverbindungen konnten in sehr guten Ausbeuten nach Aufreinigung erhalten werden.

⁷⁷ Sundberg, R.J., Pearce, B.C. et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **23** (1986), 537-539.

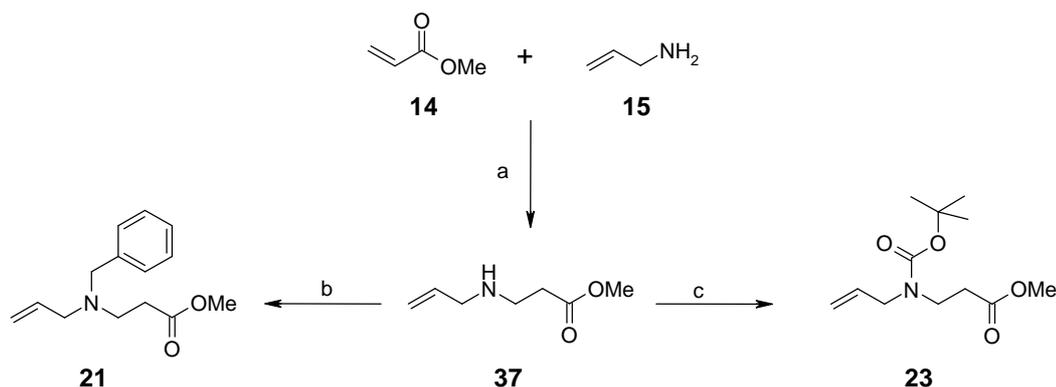


Abbildung 25: Synthese der stickstoffhaltigen Substitutionsvorstufen **21** und **23** ausgehend von Acrylsäuremethylester **14** und Allylamin **15**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) CH₃OH, 40 °C, 4 h, 75%; (b) Benzylchlorid, K₂CO₃, CH₃CN, RF, 3h, 89%; (c) (Boc)₂O, TEA, DMAP, DCM, 0 °C bis RT, 14 h, 93%.

Verbindung **24** war auf dem in *Abbildung 26* beschriebenen Weg in ebenfalls sehr guter Ausbeute zugänglich.

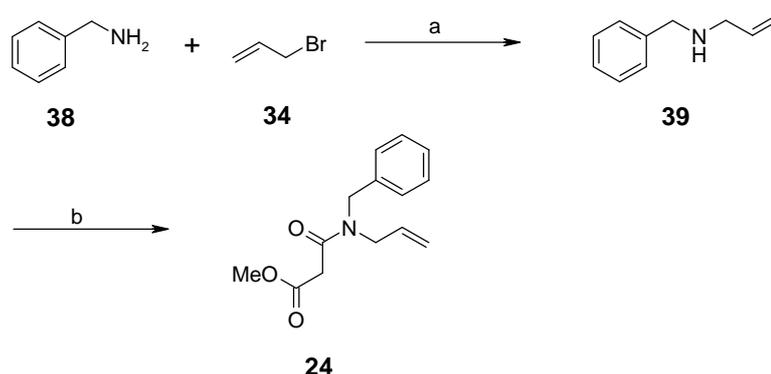


Abbildung 26: Synthese der stickstoffhaltigen Substitutionsstufe **24**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) NaI, DMSO, RT, 18 h, 50%; (b) Malonsäure-monomethylesterchlorid, TEA, DMAP, DCM, 0 °C bis RT, 16 h, 86%.

Zunächst wurde Benzylamin **38** mit Allylbromid **34** unter Katalyse durch Natriumiodid zur Reaktion gebracht, um das entsprechende Allylbenzylamin **39** zu erhalten. Durch eine sich anschließende Umsetzung mit Malonylchlorid unter Katalyse von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) und Verwendung von Triethylamin als deprotonierendem Reagenz konnte Verbindung **24** nach Aufarbeitung in guter Gesamtausbeute isoliert werden.⁷⁸

Verbindung **22** schließlich resultiert aus der Michael-Reaktion von Acrylsäuremethylester **14** mit (*S*)-1-Phenyl-ethylamin **40** und anschließender Umsetzung mit Allylbromid **34** unter Zusatz von Kaliumcarbonat, wie in *Abbildung 27* beschrieben.

⁷⁸ Makino, T., Itoh, K.J., *Journal of Organic Chemistry* **69** (2004), 395-405.

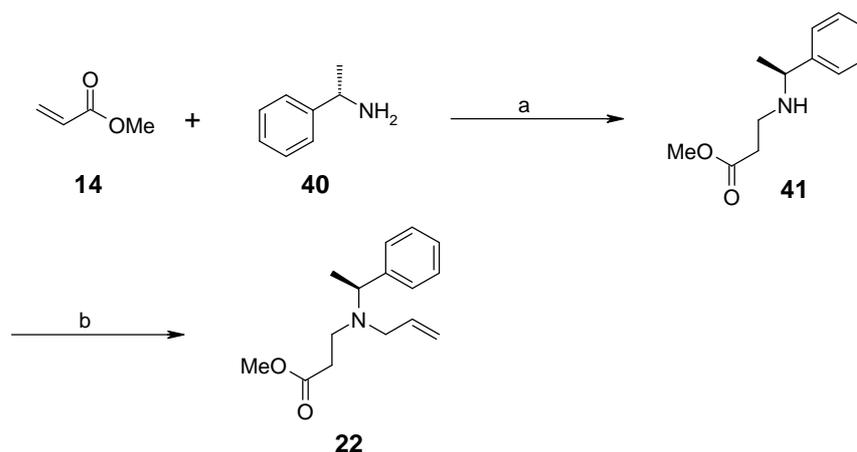


Abbildung 27: Synthese von der stickstoffhaltigen Substitutionsvorstufe **22**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) CH₃OH, RF, 4 h, 84%; (b) Allylbromid **34**, K₂CO₃, CH₃CN, RF, 3 h, 96%.

Auch diese Verbindung konnte auf einem sehr effizienten Weg mit exzellenten Ausbeuten realisiert werden.

4.2. Synthese der Metathese-Vorstufen der Modellsubstanzen

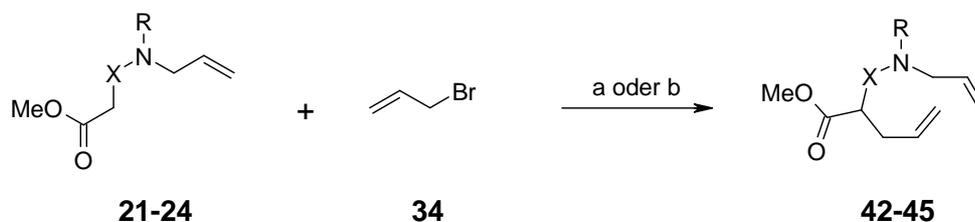
Tabelle 2 gibt die Ergebnisse der Substitution von Allylbromid an die entsprechenden Aminokomponenten **21-24** wieder.

Die Substitutionsreaktion mit Allylbromid **34** am partiellen Carbonsäureamid **23**, konnte mit LiHMDS als deprotonierendem Reagenz in sehr guter Ausbeute durchgeführt werden.

Die Substitution an den Edukten **21**, **22** und **24** war mit LiHMDS nicht oder nur mit unbefriedigenden Ergebnissen möglich. Daher wurde LiHMDS durch die geringfügig stärkere Base LDA ersetzt und notwendigerweise auch HMPA als Carbanion-Stabilisator zugesetzt.^{79,80} Ein weiterer Faktor, welcher die Ausbeute der aus den Substitutionsreaktionen unter Verwendung von LDA hervorgehenden Verbindungen sehr positiv beeinflusste, war die Verwendung von *in situ* dargestelltem LDA anstelle einer käuflichen Lösung. Hierbei kam es neben besseren Ausbeuten zu einer wesentlich höheren Reproduzierbarkeit. Aus diesem Grunde wurde das verwendete LDA fortwährend für den jeweiligen Ansatz durch die Reaktion von *n*-BuLi und DIPA *in situ* generiert.

⁷⁹ Yu, L.-C., Helquist, P., *Journal of Organic Chemistry* **46** (1981), 4536-4541.

⁸⁰ Gutierrez-Garcia, V.M., Lopez-Ruiz, H. et al., *Tetrahedron* **57** (2001), 6487-6496.



Edukt (Aminkomponente)	R	X	Produkt (Ausbeute, %)
21	Benzyl	CH ₂	42 (96)
22	1-(S)-Phenylethyl	CH ₂	43 (62)
23	Benzyl	C=O	44 (70)
24	Boc	CH ₂	45 (62)

Tabelle 2: Synthese der Metathese-Vorläufer der Modellsubstanzen. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) für: **23**: LiHMDS, THF, -50°C bis RT; 14 h; (b) für **21, 22, 24**: LDA, HMPA, THF, -40 °C, 5 h.

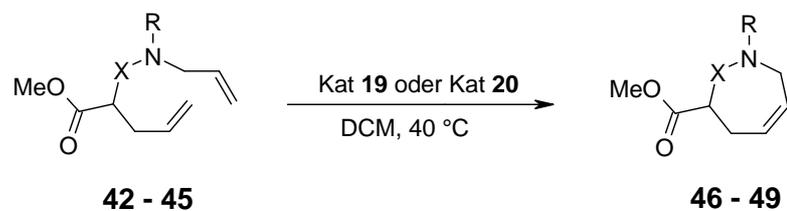
4.3. Ringschluss-Metathese der Modellsubstanzen

Die in Kapitel 4.1. generierten Vorstufen wurden nun einer Ringschluss-Metathese unter Verwendung der Grubbs-Katalysatoren **19** bzw. **20** unterzogen. Dies geschah, um nach erfolgter Substitution die Eignung der Substitutionsprodukte in Bezug auf die RCM untersuchen bzw. die oben erwähnte Abstufung ihrer Eignung vornehmen zu können.

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der Ringschluss-Metathese der Modellsubstanzen zusammen. Um hier vergleichbare Ergebnisse erhalten zu können, wurden die nachfolgend beschriebenen Standardbedingungen gewählt:

Die entsprechenden, in Kapitel 4.2. synthetisierten RCM-Vorstufen **42, 43, 44** und **45** wurden unter einer Katalysatorbeladung von 5 mol% jeweils mit Grubbs-Katalysator **19** und **20** in Dichlormethan zur Reaktion gebracht.

Die mit Grubbs-Katalysator **20** durchgeführten Umsetzungen wurden 8 h bei 40 °C gerührt, während jene mit **19** nach ebenfalls 8-stündigem Rühren bei 40 °C noch weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt wurden.



Edukt	R	X	Produkt	Ausbeute (%) ^a	
				Kat 19	Kat 20
42	Benzyl	CH ₂	46	8 ^b	0 ^c
43	1-(<i>S</i>)-Phenylethyl	CH ₂	47	32	(n.d.) ^d
44	Benzyl	C=O	48	88	90
45	Boc	CH ₂	49	87	86

^a Die Ausbeuten beziehen sich auf Produkte nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

^b Das verbleibende Startmaterial konnte quantitativ reisoliert werden.

^c Es wurde die Zersetzung des Katalysators beobachtet; das Startmaterial konnte quantitativ reisoliert werden.

^d n.d. = nicht durchgeführt

Tabelle 3: Ringschluss-Metathese der Modellsubstanzen.

Die Untersuchungen ergaben, dass die Substitution zu **42**, eine benzyliche Schutzgruppe tragend, zwar mit den höchsten Ausbeuten realisiert werden konnte, sich aber dieses Edukt bei der Durchführung der Ringschluss-Metathese als wenig geeignet erwies. So konnte mit Katalysator **20**, der sich zudem während der Reaktion zersetzte, gar keine Umsetzung beobachtet werden; mit Katalysator **19** war es zwar möglich, gewünschtes Produkt zu isolieren, allerdings nur mit einer unbefriedigenden Ausbeute von 8%. Es darf an dieser Stelle allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass dieses eines der wenigen Beispiele darstellt, in dem es gelungen ist eine Ringschluss-Metathese mit einem bis dato für Grubbs-Katalysatoren als inkompatibel geltenden freien *tert.* Aminstickstoff, erfolgreich durchzuführen.

Die 1-(*S*)-Phenylethyl-Gruppe geschützte Verbindung **43** führte im Zuge des Ringschlusses mit Katalysator **19** im Vergleich zum Benzyl-geschützten Derivat zu signifikant besseren, wenn auch eher moderaten Ausbeuten. Ein Grund dafür, dass es jedoch möglich war, hier höhere Ausbeuten zu erzielen als bei der Benzyl-geschützten Verbindung **42**, dürfte darin liegen, dass es durch die sterisch anspruchsvollere 1-(*S*)-Phenylethyl-Schutzgruppe zu einer besseren Abschirmung des freien Amin-Stickstoffs bzw. seines freien Elektronenpaares kommt und so Unverträglichkeiten bzw. Wechselwirkungen des Katalysators mit diesem Stickstoff partiell vermieden werden.

Die beiden anderen Vorstufen konnten sowohl in Bezug auf die Substitutionsreaktion (**44** vs. **45**) als auch auf die Ringschluss-Metathese (**48** vs. **49**) in vergleichbar guten Ausbeuten realisiert werden. Eine Abstufung ihrer Eignung bezüglich der in dieser Arbeit diskutierten Grundgerüste kann daher an dieser Stelle noch nicht vorgenommen werden.

4.4. Synthese des allylischen α -Substitutions-Fragments

Im Zuge der Synthese der zuvor abgehandelten Modellverbindungen wurden in Position 3 monosubstituierte Azepine dargestellt. Will man nun zu den 3,5-disubstituierten-Azepinen gelangen, muss als Substratmolekül für die α -Substitution der entsprechenden stickstoffhaltigen Substitutionsvorstufe statt des Allylbromids ein an 1-Position der Doppelbindung entsprechend substituiertes allylisches Fragment verwendet werden.

Die Synthese dieses allylischen Fragments ist in *Abbildung 28* veranschaulicht.

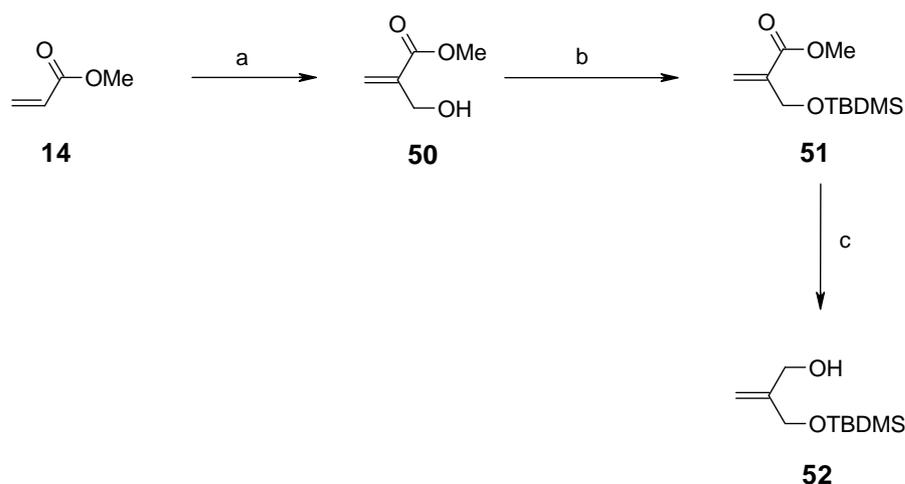


Abbildung 28: Synthese des allylischen Fragments. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) H_2CO -Lsg. (37% ig in H_2O), DABCO, 1,4-Dioxan, RT, 12 h, 68%; (b) TBDMSCl, TEA, DMAP, DCM, 0 °C bis RT, 15 h, 91%; (c) DIBAL-H-Lsg. (1.5M in Toluol), THF, -78 bis 0 °C, 2h, 80%.

Der erste Schritt der Darstellung dieses Fragments ist die Umsetzung von Formaldehyd **17** mit Acrylsäuremethylester **14** in Form einer Baylis-Hillman-Reaktion.

Die Baylis-Hillman-Reaktion beschreibt die elektrophile Addition eines Aldehyds in α -Position an eine mit einem nicht nukleophilen Amin in β -Stellung aktivierten α,β -ungesättigten Vinylkomponente. Die sich anschließende Eliminierung eines Protons unter Freisetzung des zur Aktivierung zugesetztenamins führt zu dem gewünschten Produkt, in dem hier beschriebenen Fall dem entsprechenden α -hydroxymethylierten Allylester **50**.

Die zur Aktivierung zugesetzte Aminkomponente ist üblicherweise die nicht nucleophile Base 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO). Die gewählten Reaktionsbedingungen (wie z.B. die Lösemittelzusammensetzung, etc.) orientierten sich an schon veröffentlichten Synthesen desselben Produktes.^{81,82,83,84} Der genaue Mechanismus der Baylis-Hillman-Reaktion, insbesondere bezüglich des geschwindigkeitsbestimmenden Schrittes und der Reaktionsordnung, wird in neueren Veröffentlichungen noch diskutiert und scheint bis zum heutigen Tage noch nicht erschöpfend geklärt zu sein.^{85,86}

An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Aufreinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch erfolgen musste, da bei einer destillativen Aufreinigung und der damit einhergehenden thermischen Belastung die Bildung des in *Abbildung 29* dargestellten Dimerisierungs-Produktes **53** beobachtet wurde.

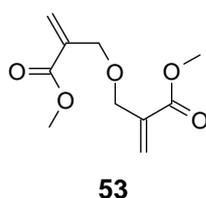


Abbildung 29: Nebenprodukt der Baylis-Hillman-Reaktion.

Während bei der säulenchromatographischen Aufreinigung nur relativ geringe Mengen (~10%) des Nebenproduktes isoliert wurden, stiegen diese bei einer destillativen Aufreinigung beträchtlich an (~50%).

Im darauf folgenden Schritt wurde der α -hydroxymethylierte Allylester **50** durch Umsetzung mit *tert*-Butyl-dimethyl-silylchlorid unter Verwendung von Triethylamin als Protonenakzeptor und DMAP-Katalyse in Dichlormethan^{87,88} in den entsprechenden *tert*-Butyl-dimethyl-silyl-ether **51** in sehr guter Ausbeute überführt. Zudem erwies sich der TBDMS-Ether **51** als ausreichend stabil für die folgenden Reaktionen. Weiterhin ließ er sich an gegebener Stelle in der Synthese ohne Probleme in sehr guten Ausbeuten und mit einer sehr hohen Selektivität in Bezug auf andere, das Molekül flankierende Schutzgruppen, abspalten. Anschließend wurde

⁸¹ Yu, C., Liu, B. et al., *Journal of Organic Chemistry*, **66** (2001), 5413-5418.

⁸² Coelho, F., Almeida, W.P. et al.; *Tetrahedron* **58** (2002), 7437-7447.

⁸³ Vlon, W.J., van den Bos, J.C. et al., *Tetrahedron* **48** (1992), 8317-8328.

⁸⁴ Drewes, S.E., Loizou, G. et al., *Synthetic Communications* **17** (1987), 291-298.

⁸⁵ Price, K.E., Broadwater, S.J. et al., *Organic Letters* **7** (2005), 147-150.

⁸⁶ Price, K.E., Broadwater, S.J. et al., *Journal of Organic Chemistry*, **70** (2005), 3980-3987.

⁸⁷ Chaudhary, S.K., Hernandez, O., *Tetrahedron Letters* **2** (1979), 99-102.

⁸⁸ Corey, E.J., Venkateswarlu, A., *Journal of the American Chemical Society*, **94** (1972), 6190-6191.

die Methylester-Funktionalität in **51** mit DIBAL-H zum freien Alkohol **52** reduziert.^{89,90,91,92,93,94}

Im nächsten Schritt sollte die freie Hydroxylfunktion von Verbindung **52** in eine ausreichend gute Abgangsgruppe für die sich anschließende Substitution überführt werden. Versuche, Verbindung **52** in das entsprechende Tosylat oder Mesylat zu derivatisieren, schlugen entweder fehl, oder die hieraus hervorgehenden Verbindungen erwiesen sich für die darauf folgende Substitution als ungeeignet. Daher wurde die Überführung der Hydroxylfunktion in ein entsprechendes Halogen-Derivat ins Auge gefasst. Hierzu wurde der von Rolf Appel etablierten Halogenierungsmethode von Alkoholen gefolgt.⁹⁵

Hier erfolgt die Halogenierung des Alkohols durch Umsetzung mit Tetrachlormethan in Gegenwart von Triphenylphosphin (TPP). Dabei kommt es zunächst zur Reaktion des Tetrachlormethans mit Triphenylphosphin. Der anschließende nukleophile Angriff des entstehenden Halogenid-Ions ist begünstigt, und es kommt zu einer S_N2-Reaktion in deren Verlauf Triphenylphosphinoxid und das entsprechende halogenierte Derivat freigesetzt werden. Versuche, nach dieser Methode das gewünschte Alkylchlorid zu erhalten, blieben jedoch erfolglos.

Daraufhin wurde eine leicht modifizierte Variante der Appel-Reaktion, die Umsetzung des Alkohols mit Triphenylphosphin in Gegenwart von Tetrabrommethan anstelle des Tetrachlormethans in Dichlormethan als Lösemittel, durchgeführt. Die entsprechende Aufarbeitung der mehrfach wiederholten Reaktionsansätze führte hier zwar immer auch zu gewünschtem Produkt, allerdings ging dies jeweils einher mit einer variierenden Menge und Anzahl an Nebenprodukten, wie aus dem ¹H-NMR der Hauptfraktion des chromatographisch aufgereinigten Reaktionsgemisches zu entnehmen ist (*Abbildung 31*).

Aus der sich ändernden Menge und Anzahl der Nebenprodukte resultiert demzufolge eine sehr stark schwankende (39% - 73%) Ausbeute des Zielproduktes. Ein weiteres Problem war das Aufreinigen des gewünschten Produktes. Auf Grund der sehr ähnlichen physikochemischen Eigenschaften von Produkt und den Nebenprodukten erwies es sich als nahezu unmöglich, die Nebenprodukte vom Hauptprodukt chromatographisch abzutrennen. Auch eine destillative Aufarbeitung war auf Grund der Trennproblematik bzw. dabei auftretenden Zersetzungsreaktionen nicht erfolgreich.

⁸⁹ Navé, J.-F., Casara, P.J. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2** (1996), 179-184.

⁹⁰ Lee, H.-Y., Tae, H.S., et al., *Tetrahedron Letters* **44** (2003), 5803-5806.

⁹¹ Danishefsky, S.J., Mantlo, N. et al., *Journal of the American Chemical Society* **110** (1988), 8129-8133.

⁹² Robertson, J., Dallimore, J.W.P. et al., *Organic Letters* **21** (2004), 3857-3859.

⁹³ Kim, A., Hing, J.H., *Archiv der Pharmazie* **338** (2005), 528-533.

⁹⁴ Ferraboschi, P., Elahi, S.R. et al., *Synlett* **12** (1996), 1176-1178.

⁹⁵ Appel, R., *Angewandte Chemie International Edition* **12** (1975), 801-811.

Betrachtet man die Struktur der Zielverbindung **54**, *Abbildung 30*, so sind zwei allylische Protonen bei etwa 5.20 ppm– 5.30 ppm, zwei –CH₂-Gruppen zwischen ca. 4.30 ppm und 4.00 ppm und die Methyl-Gruppen der –TBDMS-Gruppe bei etwa 1.00 ppm bzw. 0.00 ppm zu erwarten. Das in *Abbildung 31* dargestellte Spektrum offenbart zwar besagte Protonen, daneben ist allerdings auch noch eine nicht unerhebliche Anzahl an Fremdsignalen zuerkennen.

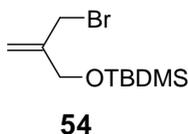


Abbildung 30: Gewünschtes Produkt der Halogenierung des allylischen Alkohols.

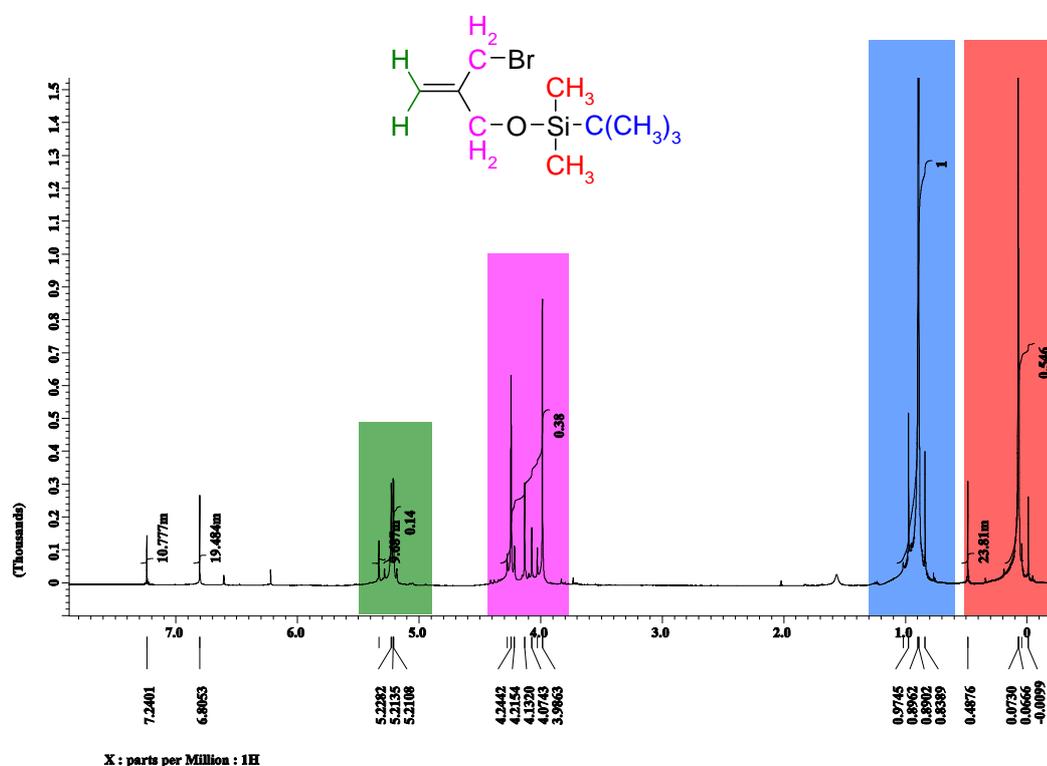


Abbildung 31: Protonen-Spektrum nach erfolgter chromatographischer Aufreinigung des Brom-Derivats, hergestellt nach der TPP/CBr₄-Methode.

Man erkennt neben dem Peak des verwendeten Lösemittels (deutertes Chloroform) bei 7.25 ppm ein einzelnes Signal bei 6.82 ppm, was auf ein Proton an einem sp³-Kohlenstoff eines mehrfach halogenierten Kohlenwasserstoffs schließen lässt, wie z.B. in Verbindung **55** (*Abbildung 32*). Eine weitere Anhäufung mehrerer Signale ist im Bereich von 0 ppm bzw. 1 ppm zu erkennen, dem Bereich der Methyl- bzw. *tert.*-Butyl-Signale der –TBDMS-Gruppe. Dies deutet zum einen auf die Anwesenheit mehrerer Verbindungen hin und lässt zum

anderen auf weitere nicht der –TBDMS-Gruppe zu zuordnende –CH₃-Gruppen schließen, die jedoch im gewünschten Produkt nicht vorhanden sein dürfen. Hierbei könnte es sich um die CH₃-Gruppen der Isomerisierungsprodukte **56** und **57** handeln. Ähnliches gilt für den Bereich der allylischen Protonen (5.2 ppm - 5.3 ppm) sowie der –CH₂-Gruppen (4.0 ppm – 4.2 ppm). *Abbildung 32* zeigt die sich aus dem ¹H-NMR abzuleitenden möglichen Nebenprodukte.

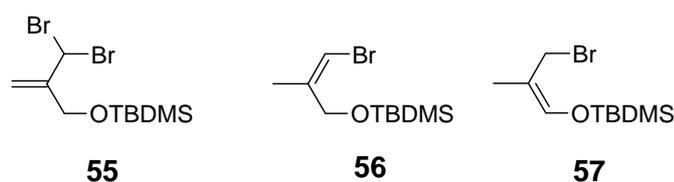


Abbildung 32: Nebenprodukte der Umsetzung des allylischen Alkohols mit TPP/CBr₄.

Ein weiteres Problem der nicht ausreichenden Reinheit dieser Verbindung ergab sich im folgenden Schritt der Synthesesequenz, der Substitutionsreaktion. In diesem Schritt reagierten die dargestellten Nebenprodukte selbstverständlich in gleicher Weise wie das Hauptprodukt, senkten auch hier die Ausbeute und führten darüber hinaus zu Schwierigkeiten in der Aufreinigung des Reaktionsansatzes. Es wurde zwar versucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösemittel, Reihenfolge der Zugabe der Agenzien und Reagenzien) die jeweiligen Nebenreaktionen zurück zu drängen, aber leider blieben alle diese Versuche erfolglos.

Deshalb wurde nach einer weiteren Alternative für diese Art der Reaktion gesucht. In der Literatur sind zwar noch eine Vielzahl von Wegen zur Bromierung eines solchen Systems aufgezeigt, die allerdings entweder den Eindruck erwecken, einen sehr hohen synthetischen Aufwand zu erfordern, oder sehr oft schlechtere Ausbeute liefern.^{96,97} So wird z.B. in einem bereits zitierten Patent von „Procter & Gamble“ aus 2003^{74,75} der betreffende Alkohol durch Umsetzung mit TPP und *N*-Bromsuccinimid zwar in sein Brom-Derivat überführt, allerdings nur mit einer moderaten Ausbeute von 39%. Daher wurde dieser Weg auch nicht näher in Betracht gezogen.

Schließlich konnte eine Methode zur Halogenierung, insbesondere zur Bromierung von Alkoholen gefunden werden, die die vorherige Umsetzung von Triphenylphosphin mit elementarem Brom beschreibt. Die Reaktion ist in *Abbildung 33* wiedergegeben.

⁹⁶ Breit, B., Breuninger, D., *European Journal of Organic Chemistry* (2005), 3930-3941.

⁹⁷ Kurosu, M., Marcin, L.R. et al., *Journal of the American Chemical Society* **120** (1998), 6627-6628.

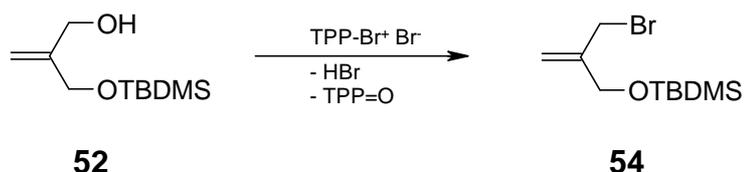


Abbildung 33: Bromierung des allylischen Alkohols mit TPP/Br₂.

Diese Methode wurde zunächst nicht ins Auge gefasst, da sie in Bezug auf die Bromierung eines allylischen Alkohols nicht zu den Standard-Methoden gezählt wird.

Ein Problem dieser Methode ergibt sich aus der Olefin-Funktionalität des zu bromierenden Substrats. Es könnte hier zu einem direkten Kontakt mit elementarem Brom kommen, und das Substrat unter Umständen radikalische Additionsreaktionen eingehen. Die Lösung dieses Problems lag in der vor der eigentlichen Bromierungsreaktion getrennten Generierung des Bromierungsreagenzes aus TPP und Brom. Das Reagenz, welches dann kein elementares Brom mehr enthielt, und als kationische elektrophile Bromierungsquelle aufgefasst werden kann, wurde erst dann dem zu bromierenden Alkohol **52** hinzugesetzt.

Des Weiteren musste an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass bei der Durchführung der Bromierung Bromwasserstoff freigesetzt wird. Da die Silylschutzgruppe nicht säurestabil ist und unter diesen Bedingungen abgespalten wird, würde es zu einer zweiten ungeschützten alkoholischen Funktionalität kommen, die ihrerseits bromiert werden könnte. Dieses Problem ist auch in der Literatur beschrieben. So gibt es Publikationen, die gerade diesen Effekt gewollt provozieren, um Trialkylsilylether direkt in ihre entsprechenden Alkylbromide zu überführen.^{98,99} Da dies hier jedoch vermieden werden sollte, wurde der Alkohol unter Zusatz von Imidazol als mildem Protonenakzeptor vorgelegt.

Diese Methode und die entsprechenden Modifikationen zur Behebung der zu erwartenden Probleme führten dann zu einem überaus befriedigenden Ergebnis. Nun war es möglich, das entsprechende Brom-Derivat nicht nur in sehr guten Ausbeuten (über 80%), sondern auch in sehr hoher Reinheit sowie der Möglichkeit der destillativen Aufreinigung darzustellen.

Abbildung 34 zeigt ein Protonen-Spektrum des Bromierungs-Produktes **54** nach destillativer Aufreinigung, synthetisiert nach der TPP/Br₂-Methode unter Anwendung beschriebener Modifikationen. Das Spektrum zeigt, wie gewünscht, nur den zu erwartenden Signalsatz ohne jegliche Nebenprodukte.

⁹⁸ Mattes, H., Benezra, C., *Tetrahedron Letters* **28** (1987), 1697-1698.

⁹⁹ Aizpurua, J.M., Cossio, F.P., *Journal of Organic Chemistry*, **51** (1986), 4941-4943.

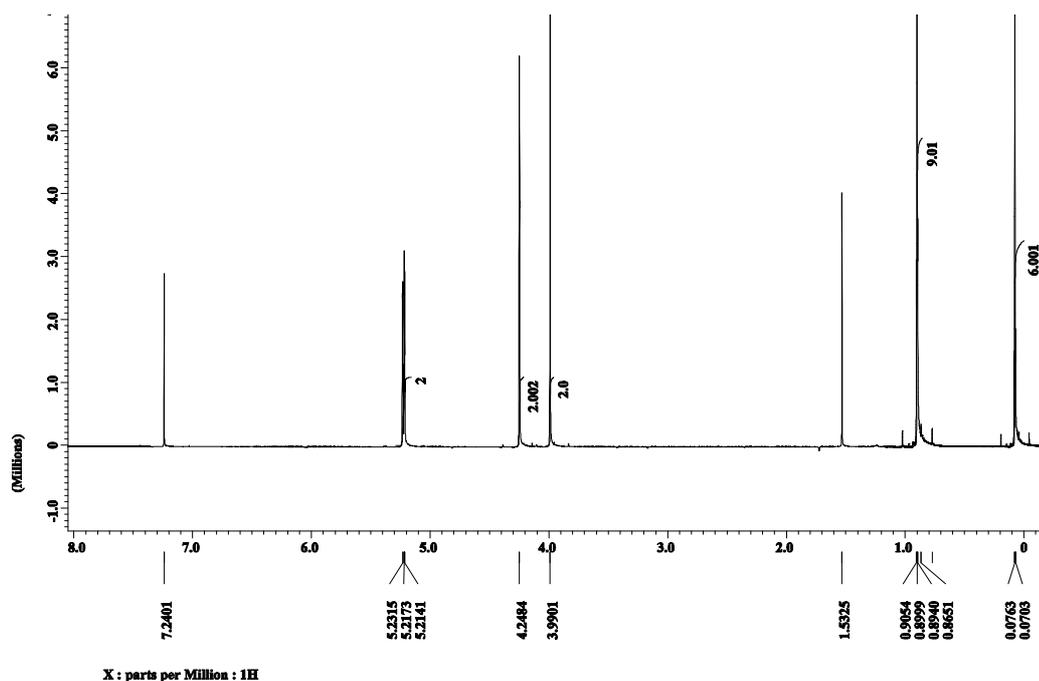
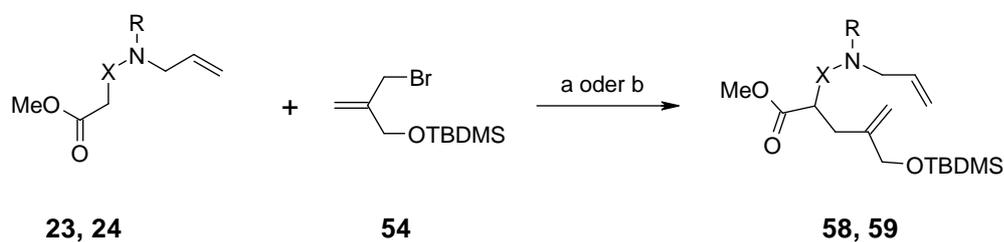


Abbildung 34: Protonen-Spektrum von **54** nach destillativer Aufreinigung; synthetisiert nach der TPP/Br₂-Methode.

4.5. Synthese der α -substituierten β -Aminoester durch Substitution des allylischen Fragments an die stickstoffführende-Komponente

In diesem Kapitel wird die Substitution des im vorangegangenen Kapitel diskutierten allylischen Fragments **54** an die stickstoffführenden-Komponenten **23** und **24** vorgestellt und diskutiert. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 4* dargestellt.



Edukt	R	X	Produkt (Ausbeute, %)
23	Boc	CH ₂	58 (58)
24	Benzyl	C=O	59 (65)

Tabelle 4: Substitution der stickstoffführenden Komponente. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) für **58**: LDA, HMPA, THF, -40 °C, 5 h; (b) für **59**: LiHMDS, THF, -50 °C bis RT, 14 h.

Die Substitution des allylischen Fragments **54** an die stickstoffführende Komponente erfolgte hier unter gleichen Bedingungen wie die Substitution von Allylbromid **34** (s. Kapitel 4.2.). Erwartungsgemäß war hier die Substitution an die Carbonsäureamid-Struktur **24** unter Deprotonierung mit LiHMDS in guten Ausbeuten möglich. Die Substitution an den Boc-geschützten β -Aminoester **23** erfolgte, wie bereits erwähnt, mittels *in situ* generiertem LDA unter Verwendung äquimolarer Mengen HMPA als Carbanionstabilisator. An dieser Stelle sei angemerkt, dass bei späteren Ansätzen im größeren Maßstab das HMPA aufgrund seiner sehr hohen Toxizität gegen das relativ ungiftige zyklische Harnstoff-Derivat DMPU ausgetauscht wurde und mit diesem vergleichbare Ausbeuten erreicht wurden.

Da Deprotonierungsversuche gezeigt hatten, dass die Boc-geschützten β -Aminoester nur unvollständig deprotoniert werden konnten bzw. im Zuge der Reaktion in gewissem Maße Zersetzungen unterlagen, wurde fortan ein 1.5-facher Überschuss dieser leicht zugänglichen Verbindung eingesetzt. Hiermit konnte die Ausbeute von anfänglich 58% auf 87% gesteigert werden.

Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, hängt das Gelingen der Ringschluss-Metathese neben vielen weiteren Faktoren auch vom Substitutionsgrad der Doppelbindung und insbesondere von dem sterischen Anspruch des Substituenten an der Doppelbindung ab. Da die TBDMS-Schutzgruppe sterisch relativ anspruchsvoll ist, wurden gleichfalls die ungeschützten Verbindungen (mit freier OH-Gruppe) einer Ringschluss-Metathese unterworfen.

Die selektive Abspaltung der Silylschutzgruppe gelingt unter schwach sauren Bedingungen, wie in *Abbildung 35* dargestellt.

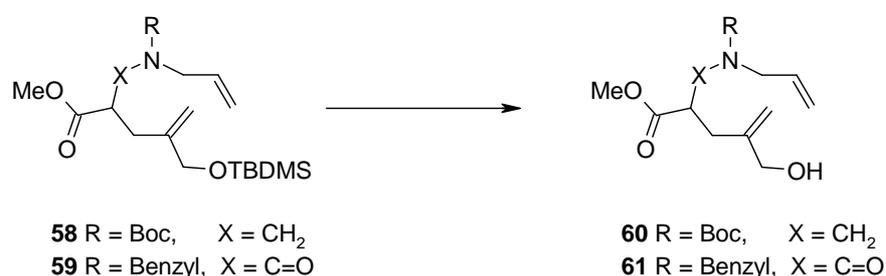


Abbildung 35: Selektive Abspaltung der Silylschutzgruppe. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: HCl in THF, RT, 25 min.

Sowohl die Benzyl-geschützte RCM-Vorstufe **59** als auch das Boc-geschützte Derivat **58** konnten mit gleichguten Ausbeuten von jeweils 79% entschützt werden und so die freien Hydroxymethyl-Vertreter **60** und **61** dargestellt werden.

Es ließen sich also sowohl die jeweils N-Boc- oder Benzyl-geschützten RCM-Vorstufen mit einer freien Hydroxymethyl-Verzweigung (**60**, **61**) als auch die mit dem sterisch sehr anspruchsvollen TBDMS-Substituenten versehenen Vertreter (**58**, **59**) darstellen.

Ein weiteres Substitutionsprodukt, welches als sehr interessant in Bezug auf die Ringschluss-Metathese erschien, ist in *Abbildung 36* wiedergegeben. Hier sollte das allylische Fragment an eine β -Aminoestervorstufe substituiert werden, welche eine COCF_3 -Gruppe am Stickstoff als Schutzgruppe hat. Diese Verbindung wurde auch deshalb für die Ringschluss-Metathese ausgewählt, da literaturbekannt ist, dass sich ein erhöhter elektronenziehender Effekt positiv auf die Ringschluss-Metathese auswirkt. Dies wird durch den starken $-I$ -Effekt der COCF_3 -Gruppe induziert. Die Steigerung dieses elektronenziehenden Effektes im Vergleich zu den Verbindungen **57** und **58** war auch deshalb wünschenswert, weil ein mögliches Behindern der Ringschluss-Metathese durch den sterisch recht anspruchsvollen TBDMS-Rest kompensiert werden sollte.

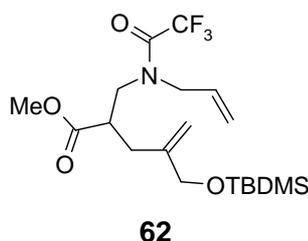


Abbildung 36: Substitutionsprodukt, eine COCF_3 -Gruppe tragend.

Um besagte Verbindung für die nachfolgende α -Substitution zur Verfügung stellen zu können, wurde zunächst der entsprechende Trifluoracetyl-geschützte β -Aminoester **63** dargestellt. Dies geschah problemlos in sehr guter Ausbeute durch Reaktion von Trifluoressigsäureanhydrid mit dem bereits in Kapitel 4.1. synthetisierten Amin **37**.



Abbildung 37: Darstellung der COCF_3 tragenden stickstoffführenden Komponente. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: TFAA, TEA, DCM, 0 °C, 3 h, 88%.

Die anschließende α -Substitution mit dem allylischen Fragment **54** an das dargestellte Tri-fluoracetyl-Derivat **63** führte jedoch, wie *Abbildung 38* wiedergibt, leider nicht zur gewünschten RCM-Vorstufe **62**.



Abbildung 38: Beabsichtigte Substitution des allylischen Fragments **54** an den COCF_3 -geschützten β -Aminoester **63**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: LDA, HMPA, THF, -40°C , 5 h, 0%.

Abbildung 39 gibt das Protonen-Spektrum des Produktes der oben beschriebenen Substitutionsreaktion wieder, das an Stelle der gewünschten Verbindung **62** entstanden war.

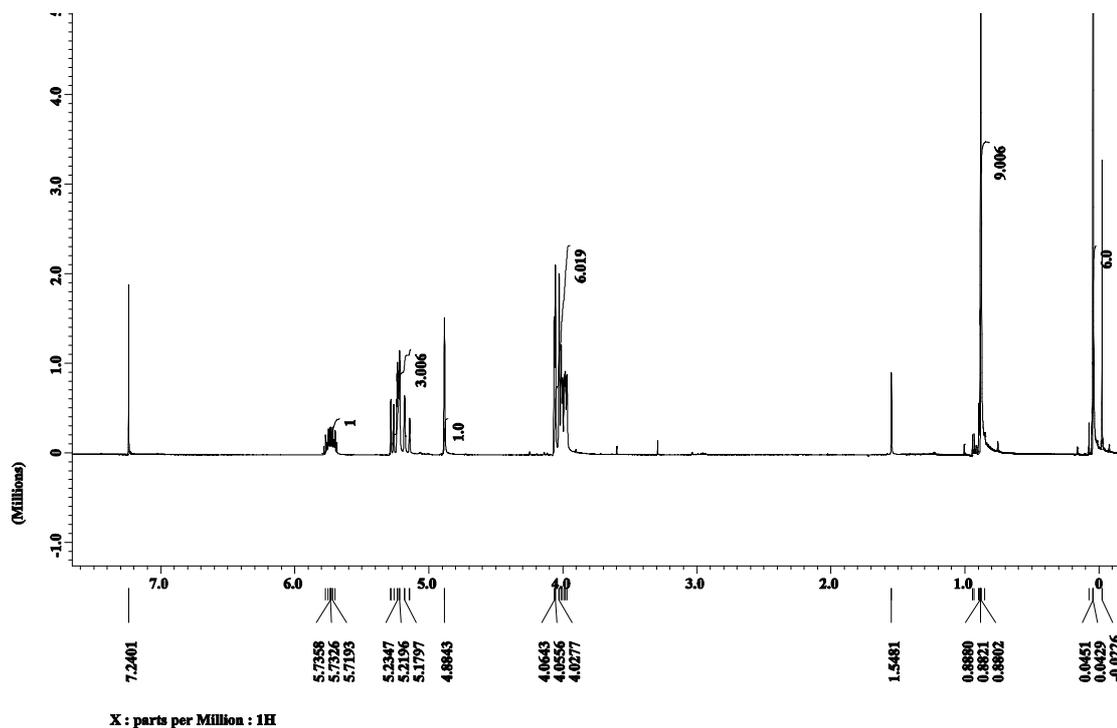


Abbildung 39: Protonen-Spektrum des Produktes der Substitution des allylischen Fragments **54** an die stickstoffführende Komponente **63**.

Dem in *Abbildung 39* angegebenen Protonen-Spektrum ist einer genaueren Interpretation vorweg zu entnehmen, dass auf Grund der Integration der vorhandenen Signale das relative Protonenzahlverhältnis nicht stimmt und deshalb die gewünschte Verbindung **62** nicht entstanden sein konnte. Die Integration der Protonen kann eindeutig über die *tert*-Butyl-dimethylsilyl-Schutzgruppe vorgenommen werden. Die zwei Silyl-gebundenen Methyl-Gruppen der TBDMS-Gruppe sind bei 0.07 ppm lokalisiert. Die Integration über die Fläche unter dem Signal spricht für sechs Protonen. Bei 0.90 ppm finden sich die Methyl-Signale der dazu gehörigen *tert*-Butyl-Gruppe, die, bezogen auf die zwei Methyl-Gruppen, für 9 Protonen integrieren. Durch Integration der gesamten Peaks wird eine Anzahl von 26 Protonen ermittelt. Dies steht aber im Widerspruch zu der gewünschten Verbindung **62**, die 32 Protonen enthält. Ein weiterer wichtiger Punkt, der sich nicht mit Verbindung **62** vereinbaren lässt, ist die Tatsache, dass das Methylester-Resonanzsignal bei etwa 3.50 ppm bis 3.40 ppm zu finden sein müsste, im erhaltenen Spektrum aber gar nicht anzutreffen ist. Zugeordnet werden können Resonanzsignale von allylischen Protonen bei 5.77 ppm – 5.70 ppm (1H), 5.23 ppm – 5.18 ppm (3H) und 4.88 ppm (1H).

Bemerkenswert ist auch, dass alle Protonen, von denen der TBDMS-Schutzgruppe abgesehen, relativ stark ins Tieffeld verschoben sind. Somit dürften Signale, die bei ca. 4.0 ppm lokalisiert sind und für sechs Protonen integrieren, CH₂-Gruppen, die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Heteroatom befinden, zugeordnet werden. Des Weiteren kann die Resonanz einer einzelnen CH-Gruppe, die durch die Substitution des allylischen Fragments **54** an den α -ständigen Kohlenstoff von Verbindung **63** sich hätte ergeben müssen, nicht lokalisiert werden.

Stattdessen konnte nach gründlicher Interpretation aller Signalgruppen und deren Multiplizitäten das Produkt **64**, welches mit einer Ausbeute von 75% erhalten wurde, identifiziert werden. Der nachfolgend in *Abbildung 40* aufgezeigte mögliche Mechanismus zu seiner Bildung kann postuliert werden. Bestätigung fand dies durch Aufnahme und Interpretation eines ¹³C-Spektrums sowie durch eine massenspektrometrische Untersuchung und eine Elementaranalyse.

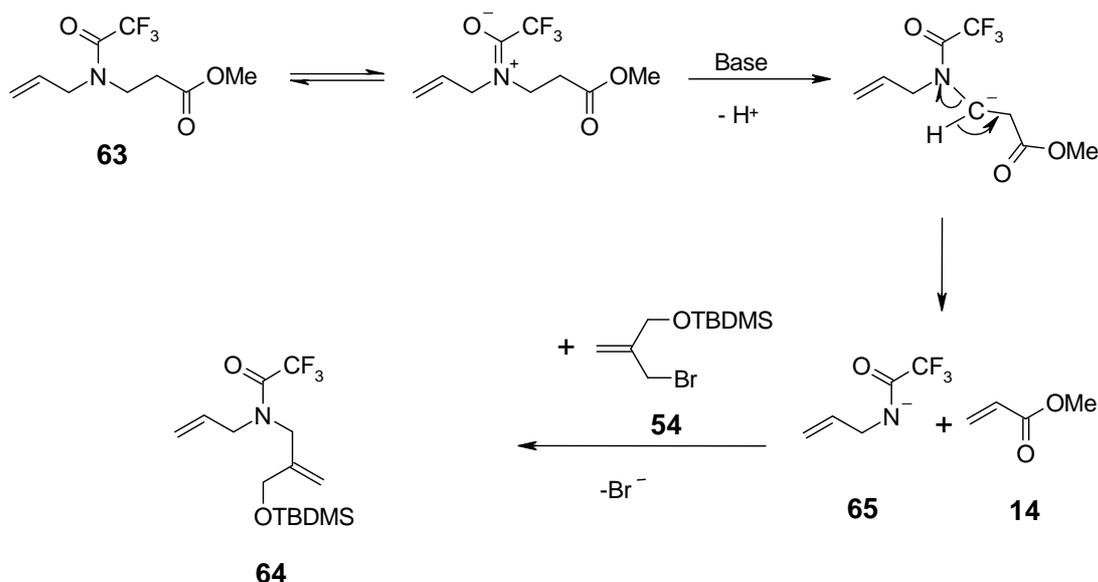


Abbildung 40: Postulierter Mechanismus der Bildung des Produktes **64** bei der Substitution des allylischen Fragments **54** an die COCF_3 -Komponente **63**.

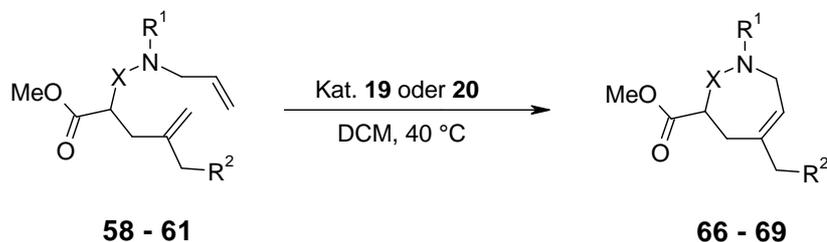
Der für die Ringschluss-Metathese erwünschte starke, von der COCF_3 -Gruppe induzierte, Elektronenzug führte dazu, dass nicht der zum Methylester α -ständige Kohlenstoff deprotoniert wurde. Stattdessen kam es zu einer Deprotonierung des in Nachbarschaft zum Stickstoff befindlichen, nun im Vergleich zu dem der Esterfunktion benachbarten elektronenärmeren Kohlenstoffs. Hierdurch kam es infolge einer sich anschließenden Eliminierungsreaktion zur Freisetzung von Acrylsäuremethylester **14** und dem Zwischenprodukt **65**. Dieses Zwischenprodukt reagierte dann seinerseits in Form einer Alkylierungsreaktion mit dem allylischen Fragment **54** unter Bildung des nicht gewünschten Produktes **64**.

4.6. Synthese der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine mittels Ringschluss-Metathese

Nachdem es gelungen war, die entsprechenden Dien-Vorstufen darzustellen, wurden sie im Folgenden auf ihre Eignung als Edukte für die RCM getestet.

Wie bereits ausgeführt, besitzen die Metathese-Vorstufen, die zur Synthese der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine dienen an einem der den beiden terminalen Olefin-Kohlenstoffe benachbarten Zentren eine weitere Verzweigung. Gerade solche zusätzliche Substituenten stellen in Bezug auf die Ringschluss-Metathese mit Grubbs-Katalysatoren **19** und **20** in organisch-präparativer Sicht eine Herausforderung dar.

Es wurden daher sowohl Zyklisierungsversuche mit dem Grubbs-Katalysator der ersten Generation **19** als auch mit der weiterentwickelten Form der zweiten Generation **20** durchgeführt.



Edukt	R ¹	R ²	X	Produkt	Ausbeute (%) ^a	
					Kat 19	Kat 20
58	Boc	OTBDMS	CH ₂	66	44 ^b	87
59	Benzyl	OTBDMS	C=O	67	23 ^b	74
60	Boc	OH	CH ₂	68	37 ^b	95
61	Benzyl	OH	C=O	69	16 ^b	81

^a Die Ausbeuten beziehen sich auf die Produkte nach säulenchromatographischer Aufarbeitung.

^b Das verbleibende Startmaterial konnte quantitativ reisoliert werden.

Tabelle 5: Synthese der substituierten 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepine vom Typ **8**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: bei Verwendung von Katalysator **19**: 5 mol% Kat., DCM, 8 h (40 °C) + 12 h (RT); bei Verwendung von Katalysator **20**: 5 mol% Kat., DCM, 40 °C, 8h.

In *Tabelle 5* sind die Ergebnisse der durchgeführten Ringschluss-Metathesen zusammengestellt. Zunächst einmal ist bemerkenswert, dass sich sämtliche Ringschlüsse sowohl mit Katalysator **19** als auch mit Katalysator **20** generell durchführen ließen und zu den beabsichtigten Zyklisierungsprodukten führten.

So ist es in dieser Arbeit erstmals gelungen, mit dem Grubbs-Katalysator der ersten Generation **19** ein siebengliedriges Ringsystem, welches einen Substituenten an der neu generierten Doppelbindung des Rings trägt, über eine Ringschluss-Metathese aufzubauen. Es ließen sich also sowohl die N-Boc- bzw. N-Benzyl-geschützten RCM-Vorstufen mit freier Hydroxymethylgruppen-Verzweigung (**60** und **61**) als auch die mit dem sterisch sehr anspruchsvollen OTBDMS-Substituenten versehenen Vertreter (**58** und **59**) mit Katalysator **19**, wenn auch in eher moderaten Ausbeuten, darstellen.

Mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20** wurden mit vier Edukten gute bis sehr gute Ausbeuten an ringgeschlossenem Produkt erzielt. Darüber hinaus konnten alle Ringschlüsse bei beiden Katalysatoren mit einer Katalysator-Beladung von nur 5 mol% durchgeführt werden. In den bereits zitierten Publikationen von Wang et al. sowie Wos et al. (Procter & Gamble)^{74,75} konnte zwar ein ähnliches Ringsystem unter Verwendung des relativ teuren Grubbs-Katalysators der zweiten Generation **20** aufgebaut werden, jedoch benötigte man hier mehr als 27mol% desselben Katalysators bei einer durchaus mit dem oberen System vergleichbaren Reaktion. Dieser Ringschluss und das entsprechende Produkt sind in *Abbildung 41* wiedergegeben.

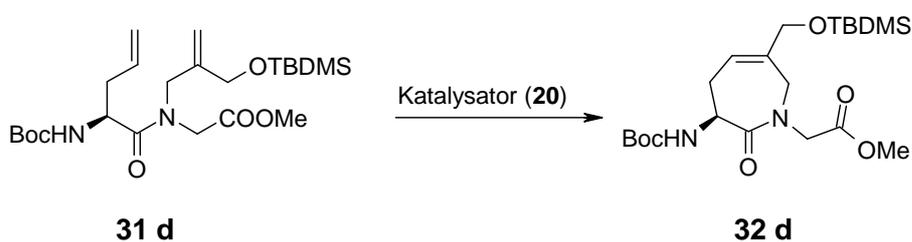


Abbildung 41: Vergleichbarer von Procter & Gamble über RCM dargestellter siebengliedriger Azacyklus.^{74,75}

Betrachtet man die Ausbeuten der Ringschluss-Metathesen etwas näher, so ist bei den als Carbaminsäurederivate aufzufassenden N-Boc-geschützten Verbindungen **66** und **68** eine gewisse Prävalenz gegenüber den partiellen Säureamid- bzw. Lactam-Strukturen der Benzyl-geschützten Vertreter **67** und **69** zu erkennen. Sowohl das eine TBDMS-Gruppe tragende Carbaminsäurederivat **66** als auch die Hydroxymethyl-substituierte Verbindung **68** waren bezüglich der Ausbeuten den Säureamidstrukturen leicht überlegen. Aus diesem Grunde wurden für weiterführende Synthesen die Boc-geschützten Grundstrukturen **66** und **68** favorisiert. Ein weiterer Grund für diese Wahl war, dass die Säureamid-Strukturen im weiteren Verlauf der Inhibitor-Synthese eine selektive Reduktion des Lactams zum zyklischen Amin erfordert hätten. Aus diesen Gründen wurden diese Strukturen nicht weiter verfolgt.

Ogleich die RCM-Vorstufe mit freier OH-Funktion **60** tendenziell zu besseren Ausbeuten bei der Ringschluss-Metathese führte, wurde für die spätere Synthese des Grundgerüsts die TBDMS-geschützte Vorstufe **58** favorisiert. Dies geschah, da es im weiteren Verlauf der Synthese der Inhibitoren unablässig gewesen wäre, nach erfolgtem Ringschluss erneut eine Schutzgruppe einzuführen, was den geringen Ausbeute-Vorteil bei der RCM nicht hätte gerechtfertigen können.

Bei der Auswahl des Katalysators für Reaktionsansätze in größerem Maßstab fiel die Entscheidung zu Gunsten des Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20**, da mit diesem die deutlich höheren Ausbeuten erzielt werden konnten.

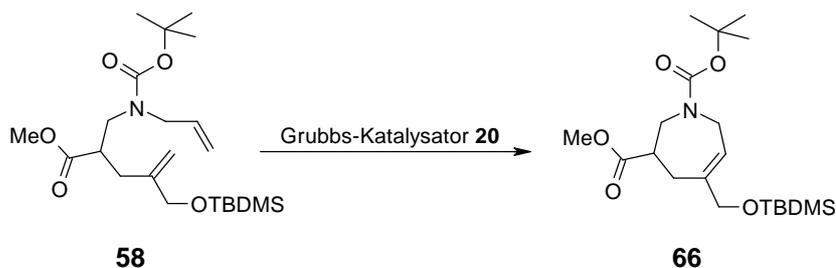
4.7. Reduktion der Beladungsmenge an Grubbs-Katalysator

Nachdem die am Besten geeignete Vorstufe für die Durchführung der Ringschluss-Metathese experimentell ermittelt werden konnte, war es nicht nur auf Grund des relativ hohen Katalysatorpreises von Interesse eine Reduktion der Katalysatorbeladung zu erreichen. Diese Reduktion ist außerdem erstrebenswert, da die Abtrennung der Katalysatorreste bzw. Abbauprodukte des Katalysators vom ringgeschlossenen Produkt umso schwieriger ist, je mehr Katalysator verwendet wird. Dies ist jedoch vor allem im Hinblick auf eine spätere biologische Testung unablässig, da Ruthenium-Verbindungen wie die verwendeten Katalysatoren bzw. deren Abbauprodukte, bei unvollständiger Aufreinigung, in der Lage sind, die Testergebnisse eines biologischen Assays zu beeinflussen. Auch müssen solche Ruthenium-Verbindungen grundsätzlich als potenziell toxisch angesehen werden, so dass es für eine spätere pharmazeutische Fertigung mittels dieser Synthese unumgänglich wäre, die Rutheniumverunreinigungen im Produkt so weit zu reduzieren, dass sie analytisch nicht mehr nachweisbar sind.¹⁰⁰ Nicht zuletzt stellen Katalysator-Reste und dessen Abbauprodukte im Produkt auch ein Problem bei dessen Lagerung dar. So sind die Katalysatoren des Grubbs II-Typs **20** auch in der Lage sekundäre Metathese-Reaktionen (z.B. erneute Ringöffnung und/oder Polymerisationen) zu katalysieren, wodurch es zur Zersetzung des Produktes kommen kann. Die aufgeführten Gründe gaben den Anlass dafür, die in *Tabelle 6* wiedergegebenen und im Folgenden diskutierten Versuche zur Reduktion der Katalysatorbeladung durchzuführen.

In Kapitel 4.6. wurde die Ringschluss-Metathese mit Edukt **58** bereits durchgeführt. Hier kamen, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, standardisierte, literaturbeschriebene Bedingungen zum Einsatz. Der in den Standard-Bedingungen existierende hohe Verdünnungsgrad bei der Durchführung der RCM wurde gewählt, um Nebenreaktionen wie z.B. Dimerisierungen resultierend aus Cross-Metathese-Reaktionen zurückzudrängen.¹⁰¹

¹⁰⁰ Maynard, H.D., Grubbs, R.H., *Tetrahedron Letters* **40** (1999), 4137-4140.

¹⁰¹ Für eine repräsentative Vorschrift: Kirkland, T.A., Grubbs, R.H., *Journal of Organic Chemistry* **62** (1997), 7310-7318.



Ansatz	Katalysator-Beladung (%)	Konzentration von 58 (mM)	Konzentration von 20 (μM)	Ausbeute (%)
1	5	11.8	588	87
2	2.5	11.8	294	81
3	2.5	25	625	90
4	1	50	500	85
5	0.5	100	500	78

Tabelle 6: Reduktion der Katalysatorbeladung.

Beim ersten Ansatz wurden die aus der einschlägigen Literatur bekannten Standardbedingungen angewandt, nämlich eine Katalysator-Beladung von 5 mol%, bei einer Edukt-Konzentration von 11.8 mM und einer aus der Beladung von 5 mol% resultierenden Katalysator-Konzentration von 588 μM. Hiermit konnte der Ringschluss mit einer Ausbeute von 87% nach chromatographischer Aufreinigung vollzogen werden.

Beim zweiten Ansatz wurde die Katalysator-Beladung auf 2.5 mol% halbiert und somit die Konzentration des Katalysators auf 294 μM vermindert, jedoch ohne die Edukt-Konzentration von 11.8 mM zu verändern. In diesem Fall konnte das gewünschte Produkt in vergleichbar hoher Ausbeute erhalten werden.

Wie aus *Tabelle 6* zu entnehmen ist, wurde nun im dritten Ansatz nicht nur die Katalysator-Beladung, sondern gleichzeitig die Lösemittelmenge reduziert, um eine vergleichbare Konzentration an Katalysator im Reaktionsansatz wie in Ansatz 1 zu gewährleisten. Interessanterweise ließen sich hierbei sogar tendenziell bessere Ausbeuten erzielen.

Aus den oben erhaltenen Ergebnissen der Katalysatorstudie konnte der Schluss gezogen werden, dass es möglich ist, durch Reduktion des Lösemittels bei gleichzeitiger Minderung der Katalysatorbeladung und der daraus resultierenden gleich hohen Katalysator-Konzentration ebenso gute Ausbeuten zu erzielen wie unter den vorherigen Bedingungen mit großer Katalysator-Menge. In Ansatz 4 und 5 wurde die Katalysator-Beladung weiter über 1 mol% bis auf

0.5 mol% reduziert bei gleichzeitigem entsprechend proportionalem Verringern der Lösemittelmenge. Auch hier wurden ähnlich gute bis sehr gute Ausbeuten an gewünschtem Produkte erzielt.

In diesem Kapitel wurde die komplette Synthesestrategie zur Darstellung der 3,5-disubstituierten-1*H*-Azepine vorgestellt. Die Synthese wurde soweit optimiert, dass es nun möglich ist, von kostengünstigen, kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen in einer konvergenten Strategie über sechs einfache und zum Teil elegante Syntheseschritte zur Zielstruktur **66** zu gelangen, was mit einer herausragenden Gesamtausbeute von über 30% realisiert werden konnte.

Abbildung 42 gibt nochmals die vollständige Syntheseroute unter den zuvor optimierten Bedingungen wieder.

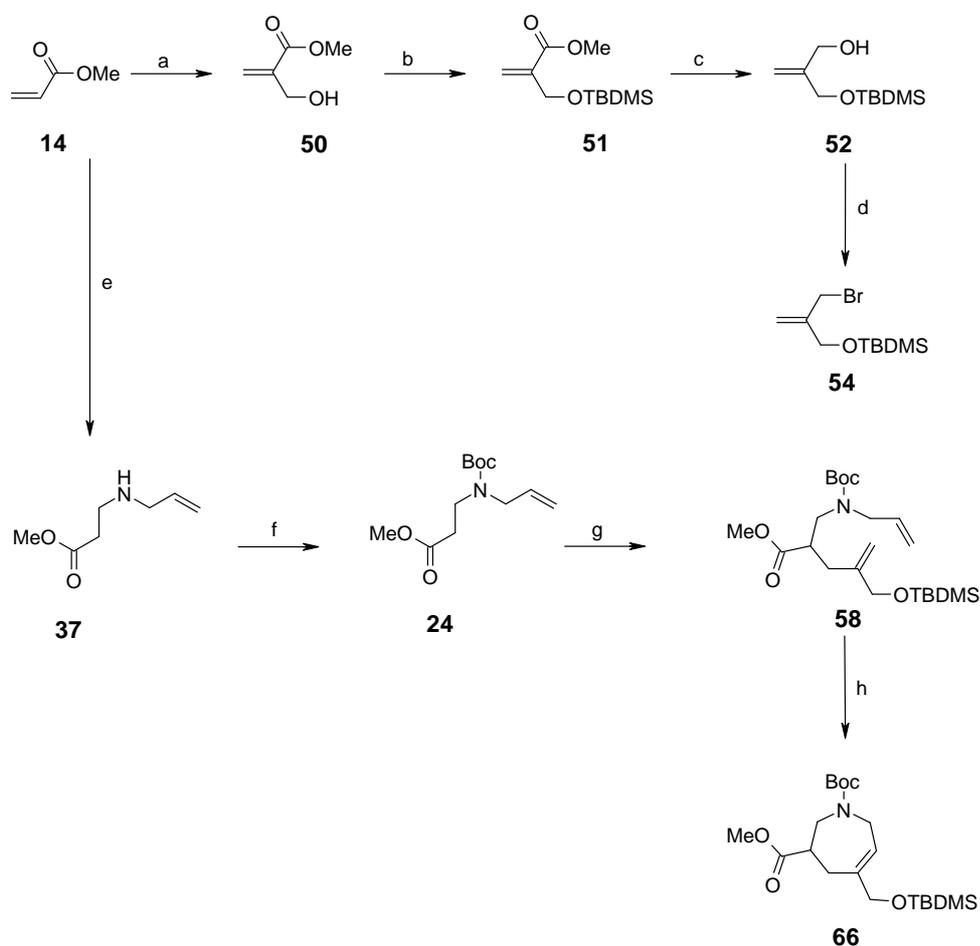


Abbildung 42: Gesamtsynthese der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) H_2CO , DABCO, Dioxan/ H_2O , 15 h, RT, 68%; (b) TBDMSCl, TEA, DMAP, DCM, 0 °C – RT, 15 h, 91%; (c) DIBAL-H, THF, -78 °C – 0 °C, 2 h, 80%; (d) TPP/ Br_2 , Imidazol, DCM, 0 °C, 0.5 h, 84%; (e) Allylamin, MeOH, 40 °C, 4 h, 75%; (f) $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, kat. DMAP, DCM, RT, 14 h, 93%; (g) (**54**), LDA, HMPA, THF, -40 °C, 5 h, 84%; (h) Grubbs-Katalysator der zweiten Generation (**20**) 1 mol%, DCM, 40 °C, 5 h, 87%.

4.8. Synthese der 3,6-disubstituierten-1*H*-Azepine

Bei der Entwicklung einer Synthesestrategie zur Darstellung der stellungsisomeren 3,6-disubstituierten-1*H*-Azepine, wie in der Grundstruktur **70** (Abbildung 43) wiedergegeben, war es eine wichtige Prämisse, dass hier möglichst viele bereits optimierte Vor- und Zwischenstufen aus der Synthese der 3,5-disubstituierten Analoga zum Einsatz kommen konnten, um den zeitlichen wie auch arbeitstechnischen Aufwand auf ein vernünftiges Maß beschränken zu können.

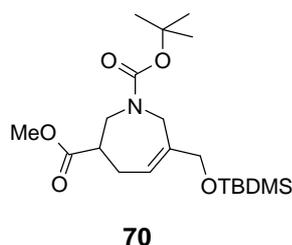


Abbildung 43: Grundstruktur der 3,6-disubstituierten-1*H*-Azepine.

Tatsächlich gelang es, wie *Abbildung 44* zeigt, den zentralen 3,6-disubstituierten Baustein **70** unter Verwendung bereits vorhandener Vorstufen (z.B. **54**) oder kommerziell erhältlicher Substanzen unter analogen, bereits optimierten und standardisierten Verfahren darzustellen.

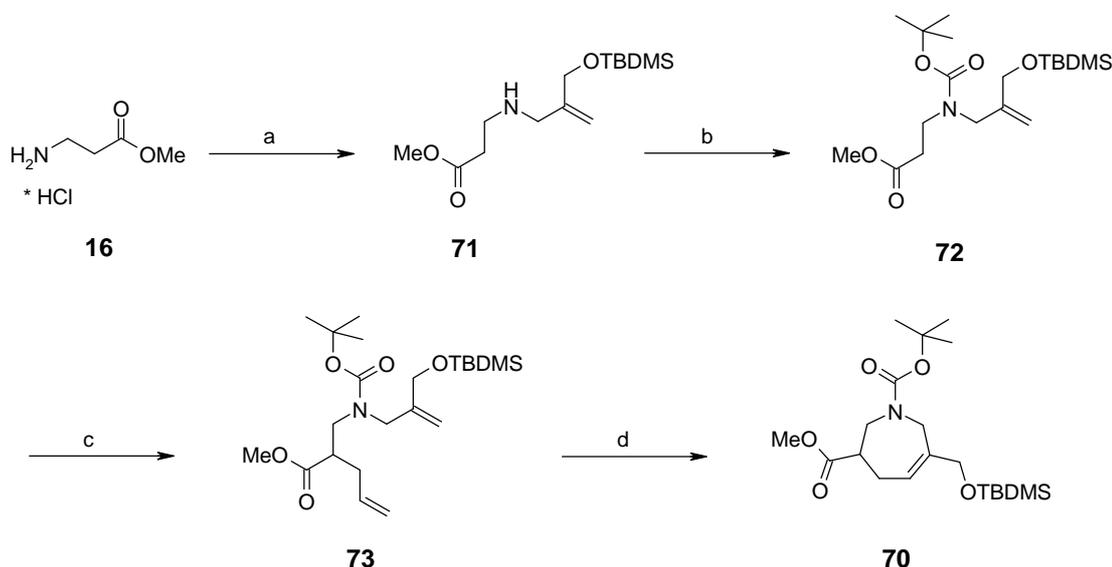


Abbildung 44: Synthese des 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepin-Grundgerüsts. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) **54**, TEA, DCM, RT, 16 h, 42%; (b) (BOC)₂O, TEA, DMAP, DCM, RT, 12 h, 86%; (c) Allylbromid, LDA, HMPA, THF, -40 °C, 3 h, 81%; (d) 1 mol% Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20**, DCM, 40 °C, 6.5 h, 82%.

Ausgehend von kommerziell erhältlichem β -Alaninmethylester-hydrochlorid **16** und der Bromoallyl-Vorstufe **54**, erhält man nach erfolgter Einführung der Boc-Schutzgruppe das

Intermediat **72**. Die N-Alkylierung von **16** mit **54** zum entsprechenden β -Aminoester **71** gelang mit einer eher moderaten Ausbeute von 42%. Versuche diese Ausbeute signifikant zu erhöhen blieben leider bis zum heutigen Tage erfolglos. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Hydrochlorid des β -Alaninmethylesters **16** zu einem vertretbaren Mengen-Kosten-Verhältnis kommerziell erhältlich und das allylische Fragment **54** in großem Maßstab, ausgehend von Acrylsäuremethylester **14** dargestellt werden kann, wurde auf weitere Optimierungsversuche bzw. auf das Ändern der Synthesesequenz an dieser Stelle verzichtet.

Die Substitution des *N*-Boc-geschützten β -Aminoesters **72** mit Allylbromid **34** führte in sehr guten Ausbeuten zum entsprechenden Dien **73**, welches unter den vorher optimierten Bedingungen mittels Ringschluss-Metathese unter Grubbs II Katalyse zu **70** zyklisiert wurde.

Insgesamt wurden so die 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine über acht Stufen in akzeptabler Gesamtausbeute erhalten.

4.9. Synthese der 3,5,6-trisubstituierten 2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-Azepine

Mit der ausgearbeiteten Syntheseroute für den *N*-Boc-geschützten β -Aminomethylester **72** sollte diese Verbindung zur Darstellung einer Metathese-Vorstufe dienen, welche dann an beiden, sich in Nachbarschaft zum terminalen Olefin-Kohlenstoff befindlichen Zentren entsprechend substituiert ist. Diese Vorstufe sollte im nächsten Schritt mittels Ringschluss-Metathese unter Verwendung von Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20** die Synthese der 3,5,6-trisubstituierten-2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-azepine **10** ermöglichen.

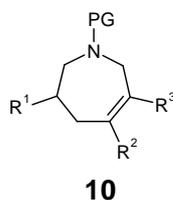


Abbildung 45: Grundstruktur der 3,5,6-trisubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine. PG = Schutzgruppe

Bei der Synthese solch daraus resultierender „tetrasubstituierter“ Alkene mittels RCM spielen vor allem die Ringgröße, das Substitutionsmuster der beteiligten Alkene, aber auch weitere Substituenteneffekte im Ringsystem eine entscheidende Rolle. Es finden sich jedoch in der Literatur einige wenige Beispiele, in denen sich eine Ringschluss-Metathese ausgehend von an beiden terminalen Alkenen substituierten RCM-Vorstufen unter Verwendung vom Grubbs-

Katalysator der zweiten Generation **20** durchführen ließ.^{102,103,104,105}

Die Syntheseroute zu den entsprechenden Metathese-Vorläufern wurde in Anlehnung an die Darstellung der in Kapitel 4.8. beschriebenen Verbindung **70** aufgestellt. Dadurch war es möglich sehr schnell zu dem benötigten Edukt zu gelangen. Im Gegensatz zu der in Kapitel 4.8. beschriebenen Vorgehensweise wurde allerdings keine Substitution mit Allylbromid **34** durchgeführt, sondern direkt mit dem allylischen Fragment **54** umgesetzt, welches mit vertretbaren Ausbeuten realisiert werden konnte. Im Anschluss daran wurde versucht, eine Ringschluss-Metathese dieser mit zwei TBDMS-Gruppen versehenen Zwischenstufe **74** durchzuführen. Dies gelang jedoch nicht und es wurde ausschließlich Edukt reisoliert. Als mögliche Ursache dafür könnten die sterisch sehr anspruchsvollen TBDMS-Gruppen angeführt werden. Aus diesem Grund wurden ausgehend von Verbindung **74** selektiv die TBDMS-Schutzgruppen unter schwach sauren Bedingungen abgespalten, welches erwartungsgemäß in sehr guten Ausbeuten zum entsprechenden Diol **76** führte. Der anschließende Versuch einer Ringschluss-Metathese unter Verwendung von Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20**, führte jedoch auch hier nicht zu dem erwünschten Erfolg.

Abbildung 46 gibt die durchgeführten Synthesesequenzen zur Darstellung der 3,5,6-trisubstituierten-2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-azepine **75** und **77** wieder.

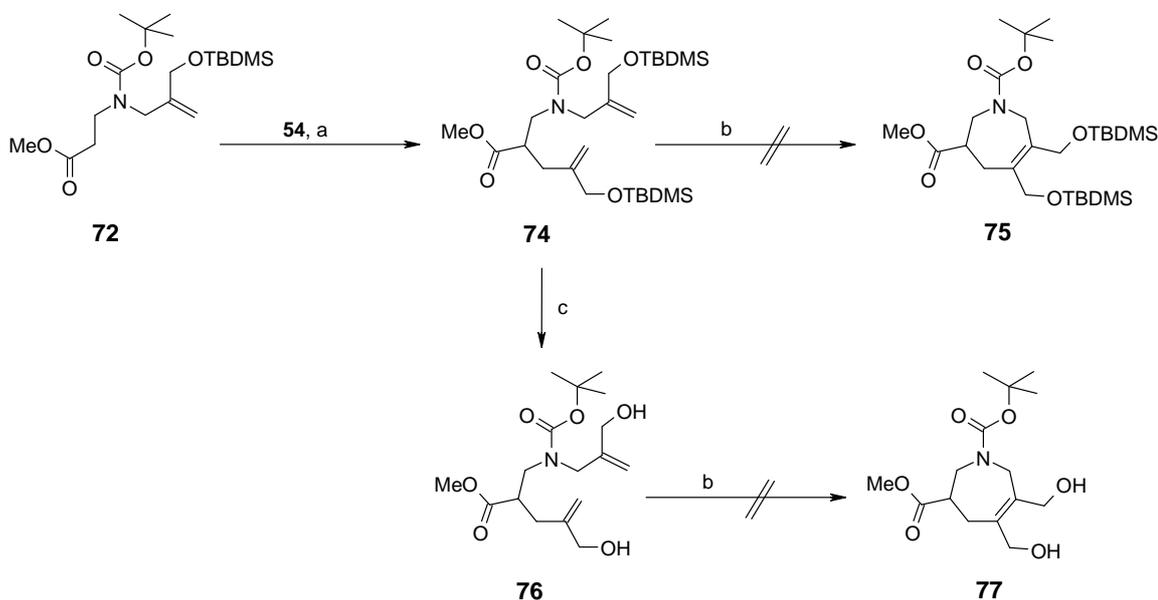


Abbildung 46: Versuche zur Darstellung der 3,5,6-trisubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine **75** und **77**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) LDA, HMPA, THF, -40 °C, 4 h, 52%; (b) Grubbs-Katalysator der zweiten Generation 5 mol%, DCM, 40 °C, 8 h, 0%; (c) HCl in THF, RT, 25 min., 80%.

¹⁰² Scholl, M., Ding, S. et al., *Organic Letters* **1** (1999), 953-956.

¹⁰³ Majumder, U., Cox, J.M. et al., *Organic Letters* **5** (2003), 913-916.

¹⁰⁴ Chatterjee, A.K., Toste, F.D. et al., *Pure & Applied Chemistry* **75** (2003), 421-425.

¹⁰⁵ Marhold, M., Buer, A. et al., *Tetrahedron Letters* **45** (2004), 57-60.

Weitergehende Versuche, durch Variation der Reaktionsbedingungen bzw. Einsatz anderer, kommerziell erhältlicher RCM-Katalysatoren wurden bisher noch nicht unternommen. Es könnte jedoch eine Möglichkeit geben, die gewünschten Verbindungen noch zu realisieren, da bekannt ist, dass gerade die molybdän-haltigen Katalysatoren vom Schrock-Typ in Bezug auf die Zyklisierung tetrasubstituierter Doppelbindungen den in dieser Arbeit verwendeten Grubbs-Katalysatoren überlegen sind. In einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung von Grubbs et al.¹⁰⁶ wird eine neue Generation von Ruthenium-Katalysatoren vorgestellt, die, was die Durchführung der Ringschluss-Metathese von tetrasubstituierten Olefinen angeht, ebenfalls sehr viel versprechend sein könnten.

¹⁰⁶ Berlin, J.M., Campbell, K. et al., *Organic Letters* **9** (2007), 1339-1342.

5. Synthese der Aspartat-Protease-Inhibitoren

Wie Eingangs bereits aufgeführt, war ein Hauptziel dieser Arbeit, eine Syntheseroute von entsprechend substituierten Azepin-Grundkörpern zu etablieren. Die dargestellten substituierten Azepine sollten so dekoriert sein, dass sie eine möglichst große Diversität bezüglich der Seitenketten mittels Standardreaktionen der organisch-synthetischen Chemie erlauben, um durch diese Transformationen entsprechend auf die jeweilige Aspartat-Proteasen zugeschnittene Seitenketten einführen zu können.

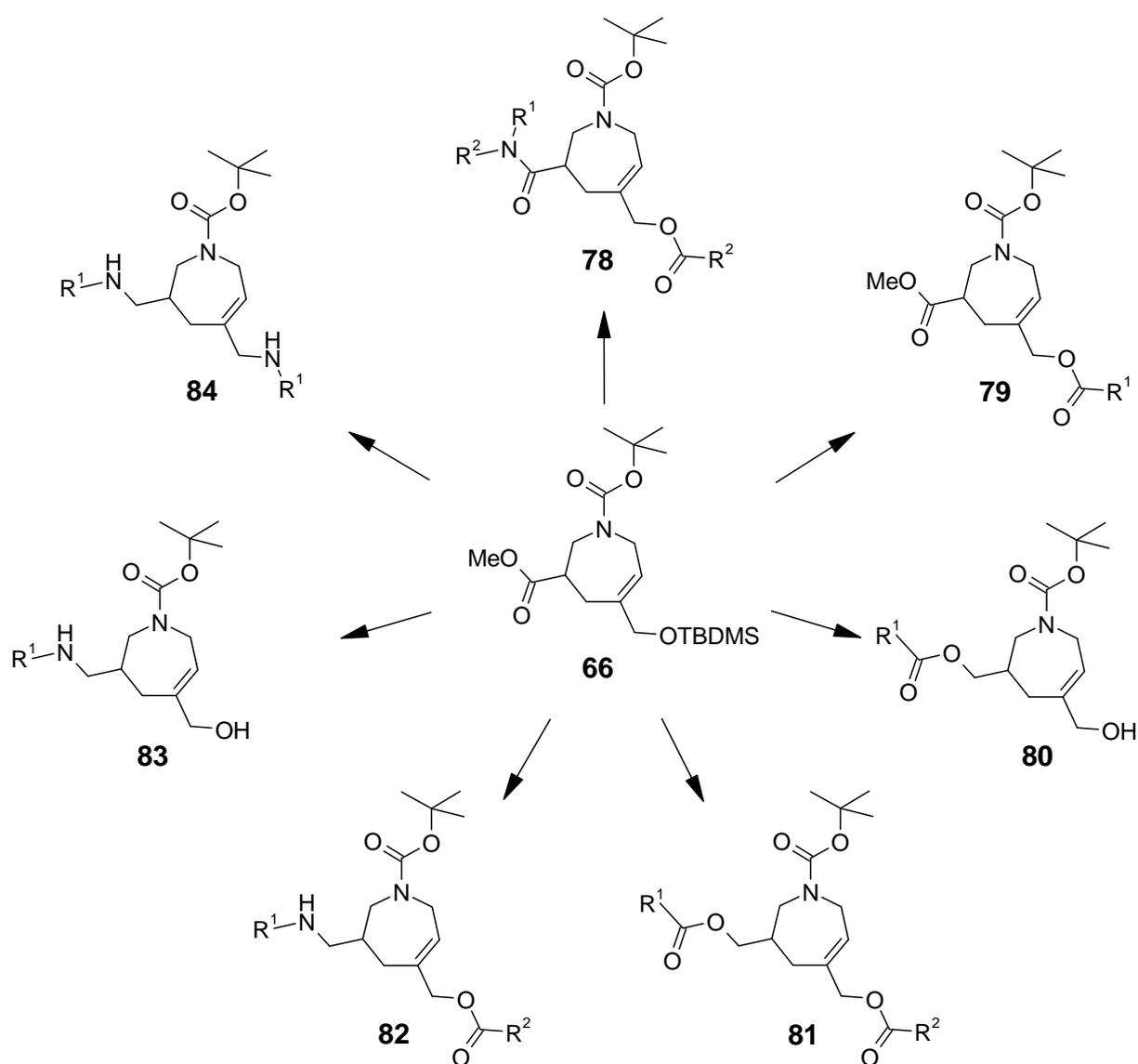


Abbildung 47: Schematische Darstellung der Diversität des Azepin-Grundgerüsts.

Abbildung 47 gibt einen Überblick über die Variationsmöglichkeiten der zentralen 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepin-Grundstruktur **66**. Ein analoges Schema ließe sich selbstverständlich auch für die 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine **70** entwickeln.

Im Zuge der Synthese der Aspartat-Protease-Inhibitoren, die in dieser Arbeit vorgestellt werden, wurden ausschließlich Carbonsäureester des Typs **79**, **80** und **81** dargestellt und entsprechend variiert.

Denkbar ist als weitere Variante auch, ausgehend vom Grundkörper **66**, die Darstellung von Amininen des Typs **82** und **83**. Hier könnte zunächst der in Position 3 befindliche Methylester zum freien Alkohol reduziert, dann über eine Swern-Oxidation in den entsprechenden Aldehyd überführt werden, um anschließend über eine reduktive Aminierung verschiedene Seitenketten einzuführen. Im Anschluss daran könnte man die TBDMS-Gruppe in Position 5 selektiv abspalten und würde so zu Verbindungen des Typs **83** gelangen. Nach erfolgter Abspaltung der TBDMS-Gruppe wäre aber auch die dadurch in Position 5 erhaltene freie Hydroxyl-Gruppe mit entsprechenden Carbonsäuren bzw. Carbonsäurechloriden veresterbar und würde zu Verbindungen des Typs **82** führen. Verbindungen des Typs **84** könnte man erhalten, indem man ausgehend von Verbindung **66** zunächst wieder den Methylester in Position 3 zum freien Alkohol reduziert, dann die TBDMS-Gruppe in Position 5 selektiv abspaltet, und anschließend das erhaltene Diol der in Kapitel 4.4. vorgestellten Halogenierungsmethode folgend bromiert, um danach eine Aminierung durchführen zu können. Allen Produkten würde sich als letztes, um zu freien Aspartat-Protease-Inhibitoren zu gelangen, eine Entschützung des Stickstoffs in Position 1 durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe anschließen.

Eine Diskussion sämtlicher Möglichkeiten, die sich anbieten um von Grundkörper **66** zu biologisch aktiven Substanzen zu gelangen, würde hier zu weit führen. Es soll an dieser Stelle aber zum Ausdruck gebracht werden, welche große Variabilität bereits in der Konzeption dieses Grundkörpers eingeplant wurde. So ist es ohne großen Aufwand möglich, zu einer sehr großen Vielfalt unterschiedlicher Verbindungsklassen zu gelangen. Gleiches gilt, wie bereits erwähnt, für den Grundkörper der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine **70**.

5.1. Synthese eines 3,5- disubstituierten-Tetrahydro-1H-azepin-Derivats vom Typ 85

Am einfachsten zugänglich sind Derivate wie die in *Abbildung 48* dargestellten Verbindungen vom Typ **85**. Diese nur in Position 5 modifizierten Verbindungen adressieren nur eine der Spezifitätstaschen.

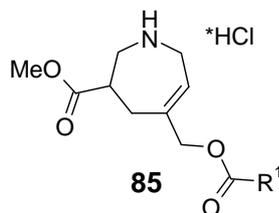


Abbildung 48: Nur in Position 5 modifizierte 3,5-disubstituierte-Tetrahydro-1H-azepine.

Die Syntheseroute ausgehend von dem Grundgerüst der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1H-azepine ist in *Abbildung 49* wiedergegeben.

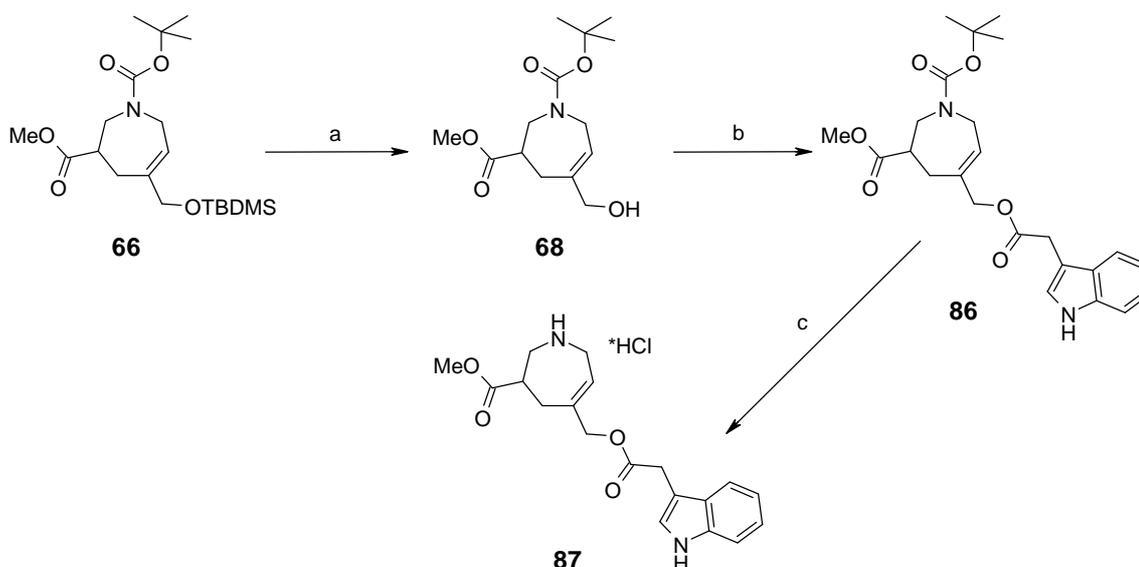


Abbildung 49: Synthese der nur in Position 5 modifizierten Inhibitoren. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) HCl in THF, RT, 30 min., 87%; (b) Indol-3-essigsäure, THF/DCM, DIC, DMAP, 14 h, 87%; (c) HCl in Diethylether, RT, 16 h, 75%.

Zu ihrer Darstellung wurde daher zunächst die Silylschutzgruppe unter schwach sauren Bedingungen selektiv abgespalten, wobei der freie Alkohol **68** erhalten wurde.

Die Derivatisierung des Alkohols **68** zum entsprechenden Esterderivat kann nun durch Umsetzung mit einer entsprechenden Carbonsäure bzw. dem entsprechenden Carbonsäurechlorid erfolgen. Die Auswahl der Substituenten erfolgte basierend auf Modellierungen von Torsten

Luksch und Dr. Christof Gerlach im Arbeitskreis von Prof. Dr. Klebe. In diesen anfänglichen Modellierungstudien stellte sich der Indol-3-essigsäure-Rest als sehr viel versprechend heraus. Er wurde deshalb auch für die ersten Derivatisierungen herangezogen. *Abbildung 50* zeigt die Dockinglösung des in Position 5 mit Indol-3-essigsäure derivatisierten Grundkörpers der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine **87** in der Bindetasche von Plasmepsin II.

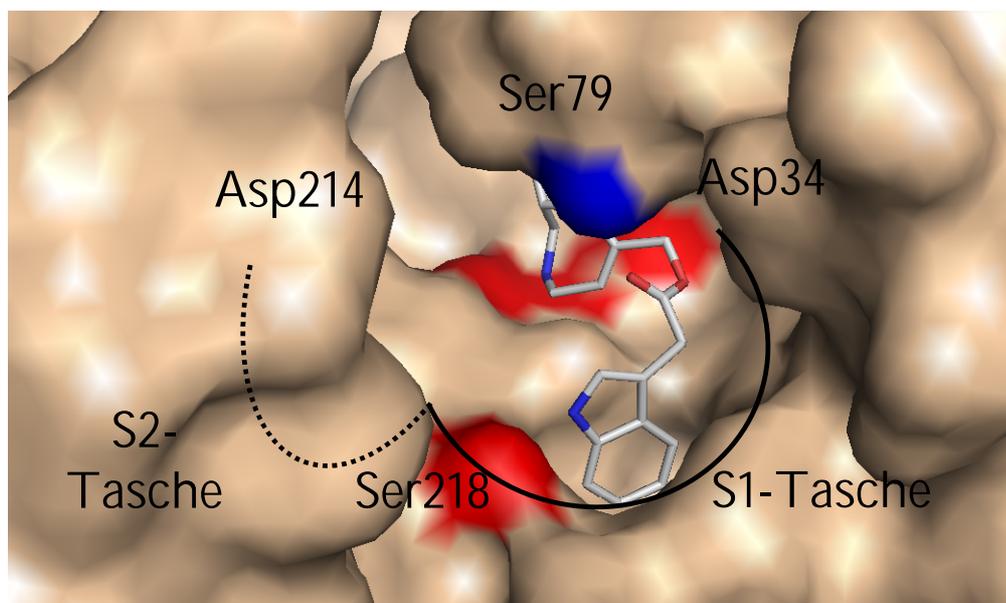


Abbildung 50: Dockinglösung eines 3,5-disubstituierten Azepins, in Position 5 mit einem Indolylessigsäure-Rest substituiert **87** in der Plasmepsin II-Bindetasche. Der Inhibitor ist nach Atomtypen farbkodiert (Stickstoffe in blau, Sauerstoffe in rot und Kohlenstoffe in grau).

Zu erkennen ist der in die S1-Tasche zeigende Indol-3-essigsäure-Rest, ferner der Methyl-ester-Substituent, der Ser79 adressiert und das Indol-NH, welches eine Wasserstoffbrücke zu Ser218 ausbildet.

Die Veresterung mit Indol-3-essigsäure stellte sich jedoch als schwieriger heraus als anfangs erwartet. So waren es vor allem Löslichkeitsprobleme auf Seiten der Indol-3-essigsäure, die Schwierigkeiten bereiteten. Daher wurde zunächst versucht, auf das entsprechende Indol-3-essigsäurechlorid zurückzugreifen. Es gelang allerdings nicht, dieses Säurechlorid aufzureinigen, so dass es ohne weitere Aufarbeitung eingesetzt wurde. Dies führte jedoch zu keiner befriedigenden Veresterung. Daher wurde wiederum auf die freie Säure zurückgegriffen und eine Aktivierung dieser mittels eines entsprechenden Carbodiimids mit nachfolgender Kuppelung an die freie Alkoholfunktion des Azepins **68** versucht.

Standardmäßig werden solche Veresterungen in Dichlormethan durchgeführt. In einem ersten Ansatz konnte jedoch aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit der Säure-Komponente in diesem Lösemittel das Produkt **86** nur mit einer unbefriedigenden Ausbeute von 10% erhalten

werden. Erst durch Variation der Reaktionsbedingungen [Verwendung einer Lösemittel-Mischung (Dichlormethan/Tetrahydrofuran: 1/1)] gelang es schließlich, das gewünschte Produkt nach Säulenchromatographie in sehr guter Ausbeute von 82% zu isolieren.

Die gewählte Lösemittelmischung erwies sich in der Hinsicht als optimal, als zum einen das relativ polare THF lösungsvermittelnd für die Säurekomponente war und zum anderen der ausreichend hohe Anteil an lipophilem Dichlormethan sich günstig für die Bildung der reaktiven Übergangsspezies auswirkte und zu dem das Ausfällen des gebildeten Harnstoffs aus der Lösung und somit eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichts auf die Produktseite begünstigte.

Als Kupplungsreagenz kamen sowohl DCC als auch DIC zum Einsatz, wobei zusätzlich 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator zugesetzt wurde, was sich zusätzlich positiv auf die Ausbeute auswirkte.

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe gelang durch Rühren in einer 2M Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether unter absolut wasserfreien Bedingungen, um die Esterfunktionalität von **87** nicht zu spalten. Der Inhibitor **87** konnte so in guter Ausbeute isoliert werden.

In der Testung im Enzym-Assay, auf den im Kapitel „Biologische Bewertung“ näher eingegangen wird, hemmte diese Verbindung, die nur über eine Seitenkette zur Adressierung einer Subtasche von Plasmeprin II verfügt, dieses mit einem IC_{50} -Wert von 40 μ M überraschend gut. Dies war für die weitere nun folgende Syntheseplanung von Bedeutung. Zur Untersuchung der Selektivität bezüglich anderer Aspartat-Proteasen wurde die Aktivität dieses Inhibitors ebenfalls gegenüber der HIV-I-Protease bestimmt. Da diese Verbindung hier mit einem IC_{50} -Wert von $>1000 \mu$ M praktisch keine Inhibition aufwies, deutete sich an, dass es möglich ist, ausgehend von Grundkörper **66** durch unterschiedliche Dekoration mit auf die jeweilige Aspartat-Protease zugeschnittenen Seitenketten, biologisch aktive Substanzen, die Selektivität aufweisen, darzustellen.

5.2. Synthese von 5-Hydroxymethyl-tetrahydroazepin-Derivaten des Typs **80**

Nachdem die in Position 5 mit Indol-3-essigsäure derivatisierte Verbindung im Enzym-Assay einen IC_{50} -Wert von 40 μ M aufwies, wurde der Grundkörper **66** jetzt in Position 3 mit diesem Rest derivatisiert. Hierdurch sollte herausgefunden werden, welche Position am Azepin-Grundgerüst die favorisierte bezüglich des Indol-3-essigsäurerestes ist. Dies sollte näheren

Aufschluss über die Lage der Verbindungen in der Plasmepsin II-Bindetasche geben, um aus den erhaltenen biologischen Daten die Modellingsansätze zu validieren bzw. zu optimieren.

Abbildung 51 zeigt den Syntheseweg ausgehend von der bekannten Synthesezwischenstufe **66** zu dem hier gewünschten, mit Indol-3-essigsäure veresterten Derivat **91**.

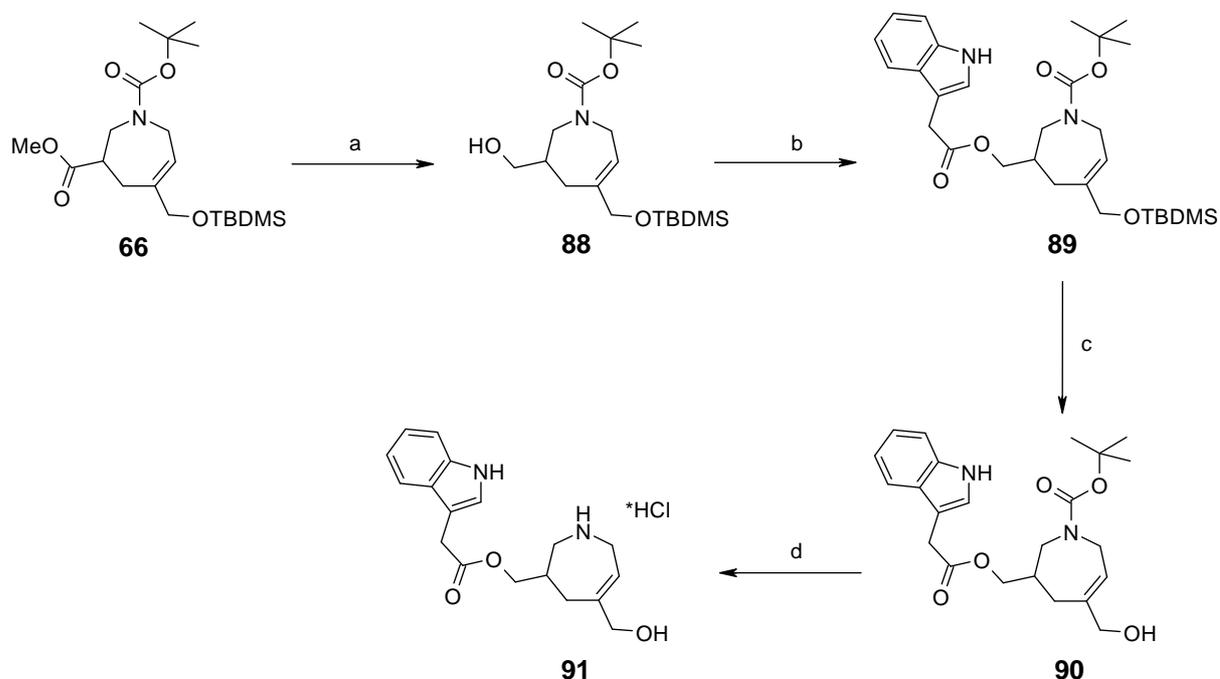


Abbildung 51: Synthese von 5-Hydroxymethyl-tetrahydroazepin-Derivaten des Typs **80**. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) DIBAL-H, THF, -78 bis 0 °C, 3 h, 76%; (b) Indol-3-essigsäure, THF/DCM, DIC, DMAP, 14 h, 82%; (c) 1% HCl in THF, RT, 40 min., 85%; (d) HCl in Diethylether, RT, 1.5 h, 93%.

Zur Darstellung der 3,5-disubstituierten Verbindungen, die in Position 5 mit einer freien Hydroxymethylfunktion ausgestattet sein sollten, diente wiederum die zentrale Zwischenstufe **66**. Zunächst wurde der in Position 3 befindliche Methyl ester mit DIBAL-H zum freien Alkohol **88** reduziert, dieser mit Indol-3-essigsäure verestert und anschließend die Silyl-Schutzgruppe in 5-Position selektiv abgespalten. Der abschließende Syntheseschritt war die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit 2M Chlorwasserstoff in Diethylether und lieferte so den freien Inhibitor **91** (Abbildung 51).

Die hier synthetisierte Verbindung **91** zeigte im Enzym-Assay eine 25%ige Inhibierung von Plasmepsin II bei einer Inhibitorkonzentration von 500 μM , war also deutlich weniger potent als die in Kapitel 5.1. dargestellte stellungsisomere Verbindung **87**, welche statt der freien Hydroxymethylfunktion jedoch eine Methyl esterfunktionalität trägt.

5.3. Synthese der 3,5-gemischt-substituierten-Tetrahydro-1H-azepine vom Typ 81

Abbildung 52 gibt die Syntheseroute zur Generierung der 3,5-gemischt-substituierten-Tetrahydro-1H-azepine des Typs 81 wieder.

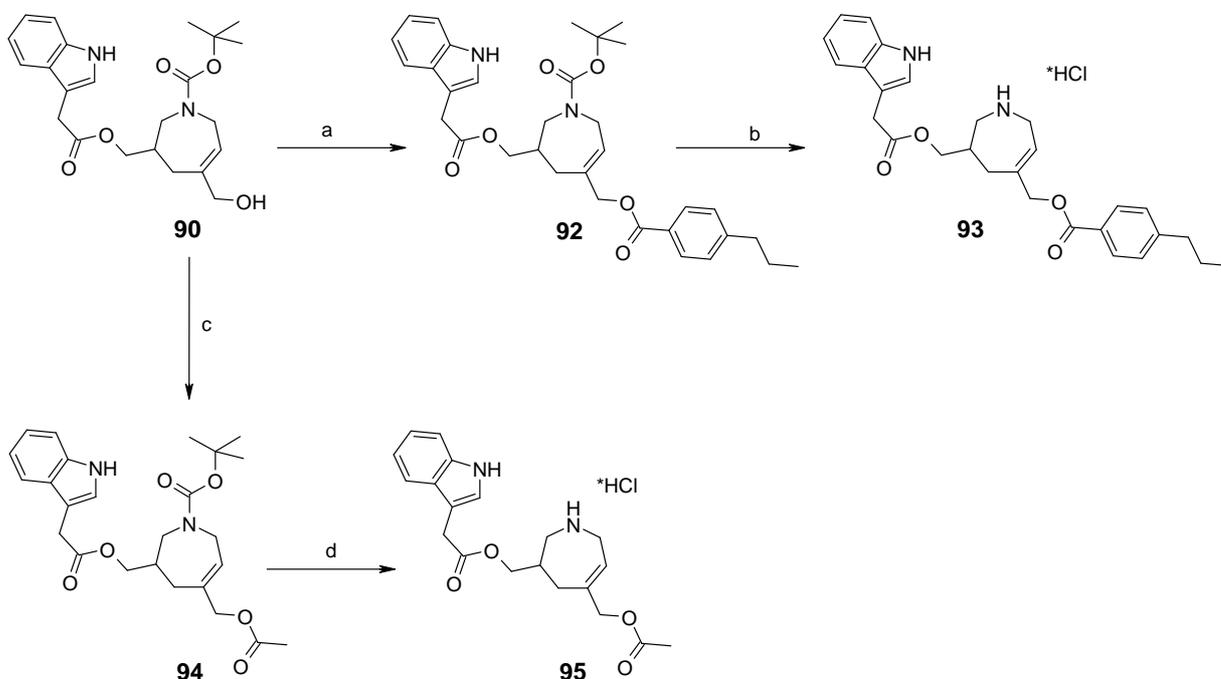


Abbildung 52: Synthese der 3,5-gemischt-substituierten-Tetrahydroazepine vom Typ 81: Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 4-Propyl-benzoylchlorid, DCM, DIPEA, DMAP, RT, 14 h, 61%; (b) HCl in Diethylether, RT, 3 h, 92%; (c) Acetylchlorid, DCM, TEA, DMAP, RT, 4 h, 79%; (d) HCl in Diethylether, RT, 3 h, 92%.

Ausgangsbasis für die Synthese der 3,5-gemischt-substituierten-Tetrahydro-1H-azepine ist die in Kapitel 5.2. vorgestellte Verbindung **90**, welche bereits in Position 3 mit Indol-3-essigsäure verestert wurde und in Position 5 eine freie Hydroxymethyl-Gruppe trägt. Diese wurde, um zum Diester **92** zu gelangen, mit 4-Propylbenzoylchlorid unter Verwendung von DIPEA und katalytischen Mengen an DMAP in Dichlormethan verestert.

Selbstverständlich lassen sich an dieser Stelle der Synthese auch andere Carbonsäuren bzw. Carbonsäurechloride zur Esterknüpfung verwenden. Ein weiteres Beispiel war die Veresterung von **90** mit Acetylchlorid zu Verbindung **94**, wie *Abbildung 52* zu entnehmen ist. Die sich jeweils anschließende Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit 2M Chlorwasserstoff in Diethylether führte zu den entsprechenden freien Inhibitoren **93** bzw. **95**.

Diester **95** wurde im Vergleich zum Monoester **91** synthetisiert, um so herauszufinden, ob durch den Ersatz der sehr hydrophilen Hydroxymethyl-Funktion in **91** durch die lipophilere Acetylfunktion in **95** ein Gewinn an Bindungsaffinität erreicht werden könnte. Im Enzym-

Assay konnte diese Vermutung durch einen IC_{50} -Wert von $\sim 193 \mu\text{M}$ bei Verbindung **95** gegenüber der sehr niedrigen inhibitorischen Potenz von Verbindung **91**, bestätigt werden. Die Veresterung mit dem Propylbenzoylrest erfolgte, um einen größeren hydrophoben Rest einzufügen und damit die entsprechende Spezifitäts-Tasche besser zu adressieren. Der gemessene IC_{50} -Wert von $6 \mu\text{M}$ gab dieser Annahme Recht.

An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass diese Verbindung in einer früheren Messung lediglich einen IC_{50} -Wert von $> 1000 \mu\text{M}$ in Bezug auf Plasmeypsin II aufgewiesen hatte. Dies dürfte darin begründet liegen, dass der Inhibitor mit dem ursprünglich im Enzym-Assay verwendeten Substrat oder einem der Spaltprodukte reagiert hat und somit das Assayergebnis verfälscht wurde. Nach Ersatz des zuvor verwendeten Substrates und Validierung dieses neuen Assays wurden sämtliche Inhibitionswerte der hier vorgestellten Inhibitoren neu bestimmt.

5.4. Synthese der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepin-Derivate vom Typ 70

Eine weitere Basisstruktur, deren Synthese in Kapitel 4.8. bereits vorgestellt wurde, ist das Grundgerüst der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine **70**.

In Anlehnung an die bis zu diesem Zeitpunkt bereits synthetisierten Derivate der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine wurde auch hier zunächst eine Veresterung mit Indol-3-essigsäure durchgeführt um die stellungsisomeren Verbindungen darzustellen.

Dazu wurde zunächst die Silyl-Schutzgruppe unter schwach sauren Bedingungen abgespalten. Die sich anschließende Veresterung mit Indol-3-essigsäure führte zu Verbindung **97**, welche durch Entschützung mit 2M Chlorwasserstoff in Diethylether in das freie Hydrochlorid **98** überführt wurde.

Dieser zeigte im Enzym-Assay einen IC_{50} -Wert von $95 \mu\text{M}$ für Plasmeypsin II und war somit nur geringfügig schlechter als die stellungsisomere Verbindung **87**.

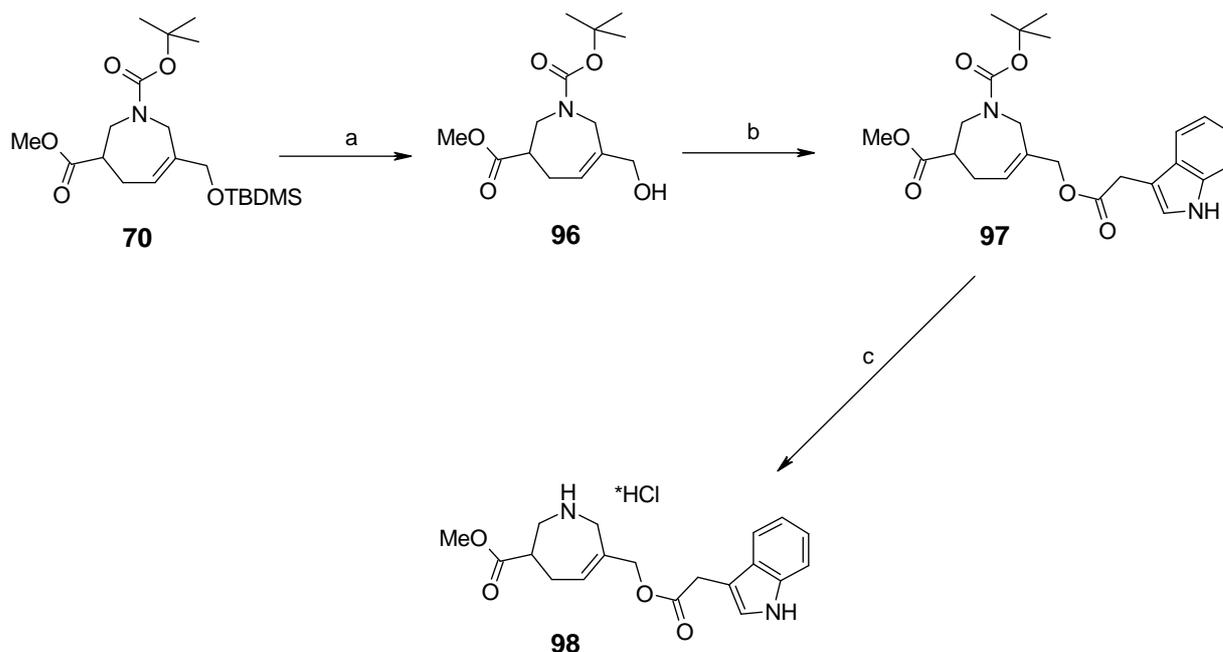


Abbildung 53: Synthese der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepin-Derivate. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) 1% HCl in THF, RT, 40 min., 80%; (b) Indol-3-essigsäure, DCC, DMAP, THF/DCM, 16 h, 96%; (c) HCl in Diethylether, 3h, 92%.

5.5. Synthese der 3,5-symmetrisch-substituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine

Der im Folgenden beschriebene Verbindungstyp wurde synthetisiert, um einen Aufschluss darüber zu erhalten, ob die Grundgerüste der 3,5- bzw. 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine eine generelle inhibitorische Potenz bezüglich Plasmeprin II aufweisen, oder ob man die bis dahin beobachtete Inhibition nur der Präsenz des Indol-3-essigsäure-Restes zuschreiben hat. Um dies zu klären, wurde sowohl an die Hydroxymethylfunktion in Position 3 als auch in Position 5 jeweils ein Benzoylsubstituent eingeführt, einem Rest der zur Adressierung der Spezifitätstaschen des Plasmeprin II zwar weniger geeignet scheint, der dennoch den Schluss zulässt, dass, wenn man hier eine Inhibition beobachtet, dies hauptsächlich auf das Grundgerüst zurückzuführen ist und somit die bisherigen Inhibitionswerte nicht ausschließlich dem Vorhandensein des Indolyl-Substituenten zu ordnen sind. Außerdem ist aus der einschlägigen Literatur bekannt, dass aromatische oder aliphatische Reste mittlerer Größe sich als geeignet erwiesen haben, die S1/S1'-Tasche der HIV-I-Protease zu adressieren.¹⁹ Dieser Umstand gab zusätzlich den Anlass, Verbindung **101** mit zwei Benzylester-Funktionen in Position 3 und 5 zu synthetisieren.

Abbildung 54 gibt den Syntheseweg zum gewünschten Inhibitor **101** wieder.

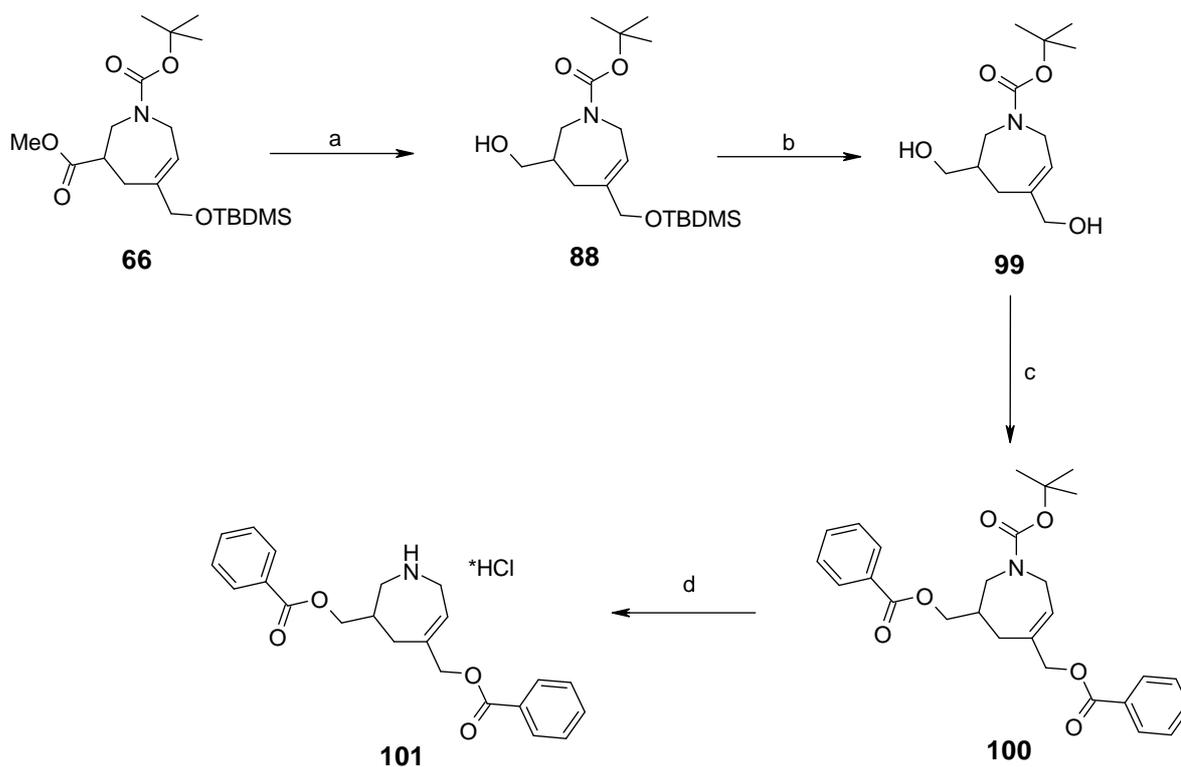


Abbildung 54: Synthese „symmetrischer“ 3,5-disubstituierter Inhibitoren. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) DIBAL-H, THF, -78 bis 0 °C, 3 h, 76%; (b) 1% HCl in THF, RT, 20 min., 87%; (c) Benzoylchlorid, TEA, DMAP, DCM, 0 °C bis RT, 14h, 75%; (d) HCl in Diethylether, RT, 1,5 h, 89%.

Hierzu wurde zunächst der Methylester von **66** in Position 3 mit DIBAL-H zum freien Alkohol **88** reduziert, unter schwach sauren Bedingungen die TBDMS-Schutzgruppe in Position 5 abgespalten und so auch hier die freie Alkohol-Funktionalität generiert. Das nun vorliegende Diol **99** wurde unter Standardbedingungen auf beiden Seiten verestert. Im hier geschilderten Fall geschah dies mit Benzoylchlorid und Triethylamin als Base unter Katalyse von DMAP in Dichlormethan. Die abschließende Abspaltung der Boc-Gruppe mit 2M Chlorwasserstoff in Diethylether führte zum freien Inhibitor **101**.

Die Verbindung hemmte Plasmepsin II mit einem IC_{50} -Wert von etwa 300 μ M gegenüber der HIV-I-Protease besaß sie mit einem IC_{50} -Wert von 72 μ M. Somit konnte gezeigt werden, dass sowohl die 3,5- als auch die 3,6-disubstituierten 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepine Grundstrukturen sind, die geeignet sind den Startpunkt zur Synthese selektiver Protease-Inhibitoren darzustellen.

Im abgehandelten Kapitel wurde die Synthese einer ersten Serie von Plasmepsin II-Inhibitoren vorgestellt.

Die dargestellten Verbindungen besitzen, von Verbindung **101** abgesehen, alle wenigstens einen Indolylessigsäure-Rest. Um die zur Adressierung der Spezifitätstaschen optimale Position dieses Restes, bei den nur eine Subtasche adressierenden Verbindungen, ermitteln zu können, wurde er sowohl in Position 3, 5 oder 6 angefügt. Die biologische Testung im Enzym-Assay dieser mit jeweils einem Indolyl-3-essigsäure-Substituenten dekorierten Verbindungen offenbarte den mit diesem in Position 5 befindlichen Rest der Struktur **87** mit einem IC_{50} -Wert von $40 \mu\text{M}$ als aktivsten Inhibitor, unter den nur in einer Position (3, 5 oder 6) modifizierten Verbindungen, gegenüber Plasmepsin II. Verbindung **93**, die zwar eine wesentliche höhere Aktivität gegenüber Plasmepsin II aufweist, kann jedoch nicht zu den hier aufgeführten Inhibitoren gezählt werden, da diese sowohl in Position 3 als auch in Position 5 verestert wurde und daraus folgernd zwei Spezifitätstaschen zu adressieren in der Lage ist.

Um eine Aussage über die Selektivität bezüglich anderer Aspartat-Proteasen treffen zu können, wurde weiterhin auch gegen HIV-I-Protease getestet. Da die hier aufgeführten Verbindungen Plasmepsin II im mikromolaren Bereich hemmen gestaltet es sich jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch etwas schwierig eine konkrete Aussage über die Selektivität zu treffen. Die Möglichkeit selektive Inhibitoren auf der Basis der in dieser Arbeit vorgestellten Grundgerüste darzustellen deutet sich aber an. So inhibiert Verbindung **87** Plasmepsin II mit einem IC_{50} -Wert von $40 \mu\text{M}$, wohingegen HIV-I-Protease bei einem IC_{50} -Wert von $> 1000 \mu\text{M}$ praktisch nicht gehemmt wird.

Die symmetrisch substituierte Verbindung **101** wurde synthetisiert, um eine weitere, ganz entscheidende Frage beantworten zu können. Da sämtliche, bis zu diesem Zeitpunkt dargestellte Verbindungen, die sich als aktiv in Bezug auf eine Inhibition von Plasmepsin II bzw. HIV-I-Protease herausgestellt hatten, den Indol-3-essigsäure-Rest aufweisen, hätte an dieser Stelle der Verdacht geäußert werden können, dass die Inhibition nicht dem entsprechend dekorierten Azepin, sondern lediglich Wechselwirkungen des Indolyl-3-essigsäure-Restes zuzuschreiben sind. Diesem Verdacht konnte jedoch durch Synthese und Testung von Dibenzoyl-ester **101** nachgegangen bzw. entgegengetreten werden.

5.6. Biologische Bewertung

Die in diesem Kapitel dargestellten Verbindungen, wurden wie bereits ausgeführt, zur Inhibition von Plasmepsin II entworfen und synthetisiert.

Neben einer biologischen Bewertung im Plasmepsin II-Assay wurde ebenso eine Testung gegen HIV-I-Protease durchgeführt. Letztgenannte Untersuchungen geschahen, um ein gewisses Selektivitätsprofil der Verbindungen gegenüber anderen bedeutenden Aspartat-Proteasen abschätzen zu können.

Die Testreihen wurden im Arbeitskreis Klebe am Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Die Messungen im Plasmepsin-Assay¹⁰⁷ wurden von Herrn Torsten Luksch und die mit dem HIV-I-Protease-Assay^{108,109} von Herrn Jark Böttcher durchgeführt.

Die zu den jeweiligen Verbindungen ermittelten Inhibitionswerte sind in *Tabelle 7* in einer Übersicht gegenübergestellt.

Die dargestellten Verbindungen besitzen, von Verbindung **101** abgesehen, alle wenigstens einen Indolylessigsäure-Rest. Um die zur Adressierung der Spezifitätstaschen optimale Position dieses Restes, bei den nur eine Subtasche adressierenden Verbindungen, ermitteln zu können, wurde er sowohl in Position 3, 5 oder 6 des Azepin-Grundkörpers eingefügt. Die biologische Testung der nur mit einem Indolyl-3-essigsäure-Substituenten dekorierten Verbindungen ergab, dass Verbindung **87** mit einem IC₅₀-Wert von 40 µM die aktivste dieser „einarmigen“-Inhibitoren ist. Durch Einführung eines zweiten eine weitere Spezifitätstasche adressierenden Restes in Verbindung **93** konnte die Aktivität weiter gesteigert werden.

Um eine Aussage über die Selektivität bezüglich anderer Aspartat-Proteasen treffen zu können, wurde weiterhin auch gegen HIV-I-Protease getestet. Da die hier aufgeführten Verbindungen Plasmepsin II jedoch nur im mikromolaren Bereich hemmen, ist es zum jetzigen Zeitpunkt noch schwierig eine Aussage über die Selektivität zu treffen. Dass es möglich sein sollte, selektive Inhibitoren auf der Basis der in dieser Arbeit vorgestellten Grundgerüste darzustellen, deutet sich aber an. So inhibiert Verbindung **87** Plasmepsin II mit einem IC₅₀-Wert von 40 µM, wohingegen HIV-I-Protease bei einem IC₅₀-Wert von > 1000 µM praktisch nicht gehemmt wird.

¹⁰⁷ Luksch, T., *Dissertation Marburg* **2007**.

¹⁰⁸ Taylor, A., Brown, D.P. et al., *Applied Microbiology and Biotechnology* **37** (1992), 205-210.

¹⁰⁹ Toth, M.V., Marshall, G.R., *International Journal of Peptide and Protein Research* **36** (1990), 544-550.

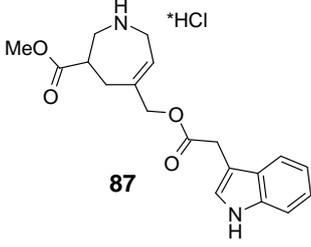
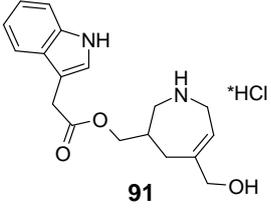
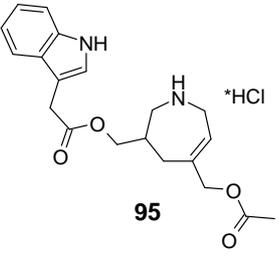
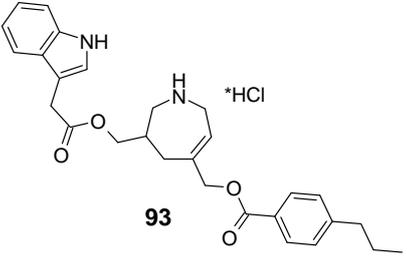
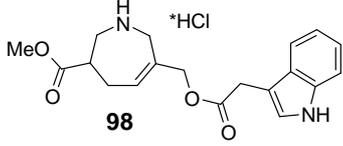
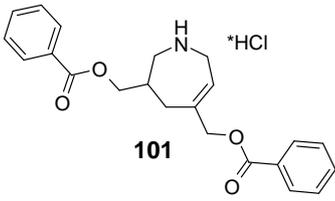
Verbindung	IC ₅₀ (μM) Plasmeypsin II	IC ₅₀ (μM) HIV-I-Protease
 <p>87</p>	40	~1000
 <p>91</p>	23 % Inhibierung bei einer 500 μM Inhibitorkonzentration	>1000
 <p>95</p>	193	>1000
 <p>93</p>	6,0	40
 <p>98</p>	95	~500
 <p>101</p>	~300	72

Tabelle 7: IC₅₀-Werte der synthetisierten 3,5- bzw. 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepin-Inhibitoren für Plasmeypsin II und HIV-I-Protease.

Insgesamt stimmen die erhaltenen Inhibitionswerte hoffnungsvoll, da es sich bei den in dieser Arbeit synthetisierten und getesteten Inhibitoren zum einen ausnahmslos um racemische Gemische handelt und momentan keine Aussage darüber getroffen werden kann, welches Enantiomer das aktivere ist oder ob sogar eines der Enantiomere sich als gänzlich inaktiv herausstellt. Folgt man der Dockinglösung, so ist das *R*-Enantiomer als das favorisierte anzusehen. Zum anderen verfügt der überwiegende Teil der aktiven Verbindungen, die im Rahmen dieser Arbeit dargestellt wurde, mit dem Indol-3-essigsäure-Rest nur über einen Substituenten, der in der Lage ist eine der vier Spezifitätstaschen gezielt zu adressieren.

Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass mittlerweile Verbindungen, die auf der in dieser Arbeit entwickelten Synthesestrategie zu den 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepinen basieren, dargestellt wurden Plasmepsin II mit IC_{50} -Werten im nanomolaren Bereich inhibieren. Diese sind jedoch Bestandteil einer weiterführenden Arbeit und werden daher hier nicht näher diskutiert.

6. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit ist es gelungen, den Zugang zu der bis zum heutigen Tag kaum untersuchten Substanzklasse der Tetrahydro-1*H*-azepine zu eröffnen.

Diese dienen als privilegierte Leitstruktur zur Synthese selektiver Inhibitoren von Aspartat-Proteasen. Diese Strukturfamilie wurde herausgegriffen, da Aspartat-Proteasen an entscheidenden Prozessen der Pathogenese bedeutender Infektionskrankheiten (wie z.B. HIV und Malaria) beteiligt sind und so ein viel versprechendes Target für die Wirkstoffentwicklung zur Therapie darstellen. Ein weiterer Punkt ist, dass aufgrund des breiten Erfahrungsschatzes mit Aspartat-Proteasen sich die Vorstellung, Bauprinzipien bekannter privilegierter Inhibitorstrukturen untereinander zu übertragen, auf diese Enzymfamilie sehr gut anwenden lässt.

Abbildung 55 zeigt die Grundstrukturen der 3,5- bzw. 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine und das Grundgerüst der 3,5,6-trisubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine, deren Darstellung und Eignung zur Synthese biologisch aktiver Verbindungen in Bezug auf eine selektive Inhibition von Aspartat-Proteasen detailliert im Zuge dieser Arbeit untersucht wurde.

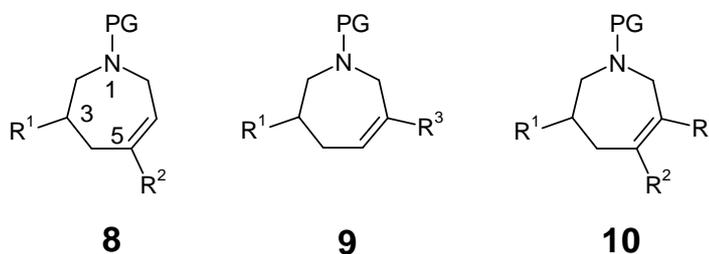


Abbildung 55: Grundstruktur der 3,5- (**8**) bzw. 3,6- (**9**) disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine und der 3,5,6-trisubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine (**10**).

Zunächst ist es gelungen, eine sehr effiziente konvergente Syntheseroute ausgehend von kostengünstigen und kommerziell erwerbbaaren Einsatzstoffen zur Darstellung der auf der Grundstruktur der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine (**8**) basierenden Verbindung (**66**) auszuarbeiten. Diese wurde durch eine systematische Validierung der einzelnen Syntheseschritte soweit optimiert, dass es möglich war, die Synthese in ihrer Konvergenz über sechs Schritte mit einer überragenden Gesamtausbeute von 32% zu führen.

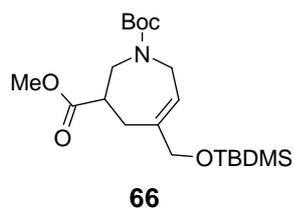


Abbildung 56: Zentrale Synthesestufe der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine.

Der vollständig ausgearbeitete und optimierte Syntheseweg ist in *Abbildung 57* wiedergegeben.

Ein entscheidender Vorteil ist die Tatsache, dass Acrylsäuremethylester **14** in der hier vorgestellten sechsstufigen konvergenten Synthese in beiden Synthesesequenzen das kommerziell erhältliche und äußerst kostengünstige Edukt zur Generierung der zentralen Synthesestufe **66** darstellt.

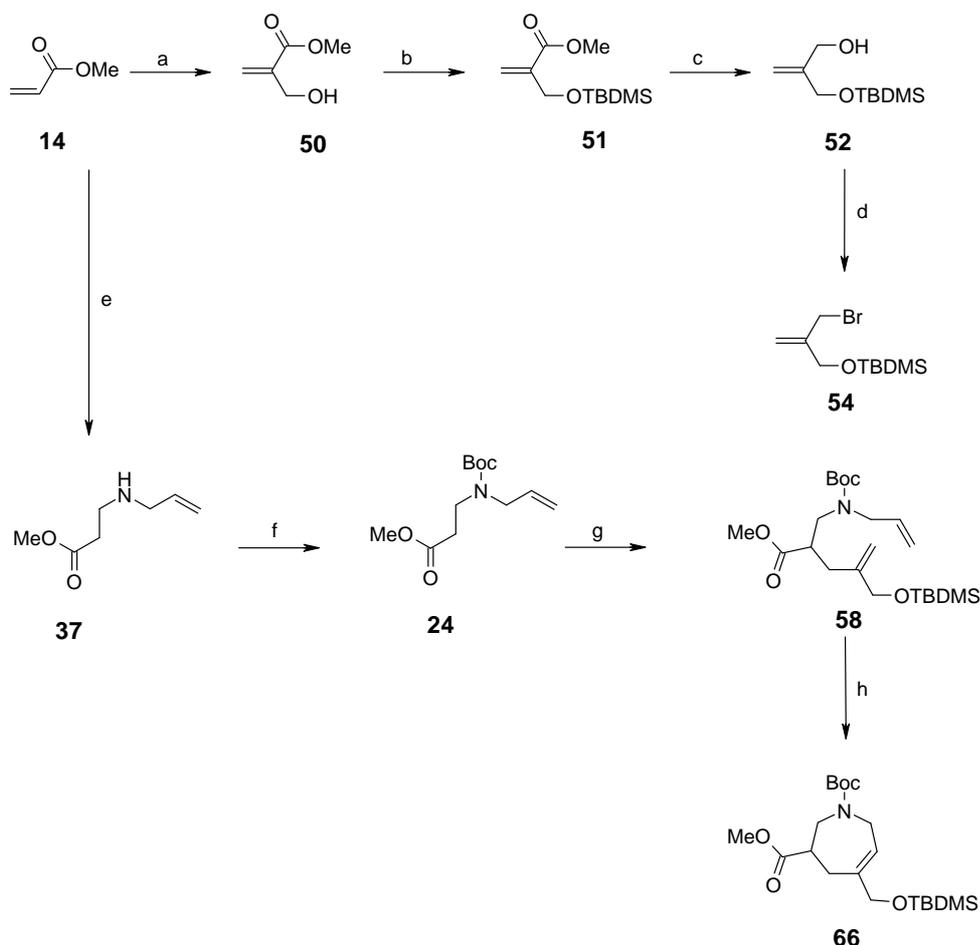


Abbildung 57: Gesamtsynthese der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) H₂CO, DABCO, Dioxan/H₂O, 15 h, RT, 68%; (b) TBDMSCl, TEA, DMAP, DCM, 0 °C – RT, 15 h, 91%; (c) DIBAL-H, THF, -78 °C – 0 °C, 2 h, 80%; (d) TPP/Br₂, Imidazol, DCM, 0 °C, 0.5 h, 84%; (e) Allylamin **15**, MeOH, 40 °C, 4 h, 75%; (f) (Boc)₂O, TEA, kat. DMAP, DCM, RT, 14 h, 93%; (g) **54**, LDA, HMPA, THF, -40 °C, 5 h, 84%; (h) Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20** 1 mol%, DCM, 40 °C, 5 h, 87%.

Zunächst liefert eine Baylis-Hillmann-Reaktion von Edukt **14** mit Formaldehyd den entsprechenden α -hydroxymethylierten Acrylsäureester **50**, der durch Schützen der primären Hydroxylfunktion in seinen *tert*-Butyl-dimethyl-silyl-ether **51** überführt und anschließend zum freien Alkohol **52** reduziert wurde. Die anschließende Reaktion mit TPP/Br₂ lieferte die Substitutionsvorstufe **54** und somit das Endprodukt der ersten Synthesesequenz.

Die Darstellung dieser zentralen Synthesezwischenstufe konnte nach zahlreichen Versuchen und Optimierungsschritten in exzellenter Ausbeute von 84% im Großmaßstab realisiert werden.

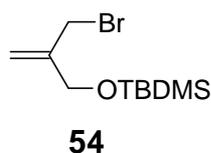


Abbildung 58: Allylisches Fragment.

Die Zwischenstufe **58** erhält man durch Umsetzung von **54** mit einem entsprechend derivatisierten β -Aminoesters **24**, der seinerseits durch Addition von Allylamin **15** an Acrylsäuremethylester **14** und nachfolgende Einführung einer Boc-Schutzgruppe am Stickstoff zugänglich ist. Der letztliche Erhalt des Azepin-Ringsystems **66** unter gleichzeitiger Einführung der C5-C6-Doppelbindung erfolgt dann über eine Ringschluss-Metathese.

Auch die Darstellung dieses zentralen Fragments ist nun nach erfolgter Optimierung in sehr hoher Reinheit und in großem Maßstab möglich. Abgesehen von einer Stufe in der Synthesefolge wurden alle Schritte auf eine destillative Aufreinigung hin optimiert, was das so genannte „*up-scalen*“ der Ansätze sehr vereinfacht.

Zentrale Bedeutung kam auch der Suche nach einer für die RCM geeigneten Schutzgruppe am Stickstoff der funktionalisierten Aminkomponente (*Abbildung 59*) zu.

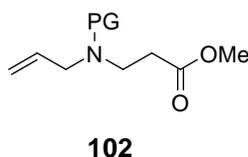


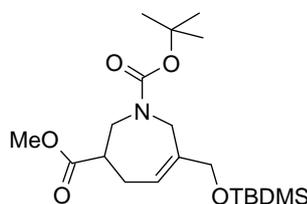
Abbildung 59: Funktionalisierte Aminkomponente.

Durch eine Vielzahl von Modellreaktionen in Form einer systematischen Validierung konnte gezeigt werden, dass die Boc-Schutzgruppe sowohl im Hinblick auf den Ausgang der Ring-

schluss-Metathese als auch auf Grund anderer synthesespezifischer Vorteile in diesem Fall die am Besten geeignete ist.

Die Substitution des allylischen Fragments **54** an die funktionalisierte Aminkomponente **24** führte dann zu einer RCM-Vorstufe, die es erlaubte, die Zyklisierung in sehr guten Ausbeuten und unter Einsatz sehr geringer Mengen an Metathese-Katalysator durchzuführen, was in der einschlägigen Literatur bis dahin nahezu unbekannt war.

Neben den eben erwähnten 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepinen ist es gelungen, ebenfalls die strukturoisomere Substanzklasse der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine vom Typ **70** darzustellen (*Abbildung 60*).



70

Abbildung 60: Zentrale Synthesestufe der 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine.

Bei der Entwicklung der Syntheseroute zu diesen Isomeren wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, möglichst viele Syntheseschritte sowie Synthesezwischenstufen, deren Darstellung bereits optimiert worden waren, in diese Sequenz einfließen zu lassen. Zentrale Zwischenstufe war hier wiederum Verbindung **54**.

Zentrales Edukt ist hier β -Alaninmethylester-hydrochlorid **16**, welches durch Reaktion mit **54** nach erfolgter Einführung der Boc-Schutzgruppe am Stickstoff Verbindung **72** liefert. Eine sich anschließende Alkylierung in α -Stellung mit Allylbromid **34** liefert die entsprechende RCM-Vorstufe **73**. Die Darstellung des Azepin-Ringsystems **70** unter gleichzeitiger Einführung der C5-C6-Doppelbindung erfolgt dann wiederum über eine Ringschluss-Metathese unter den in *Abbildung 61* genannten Bedingungen.

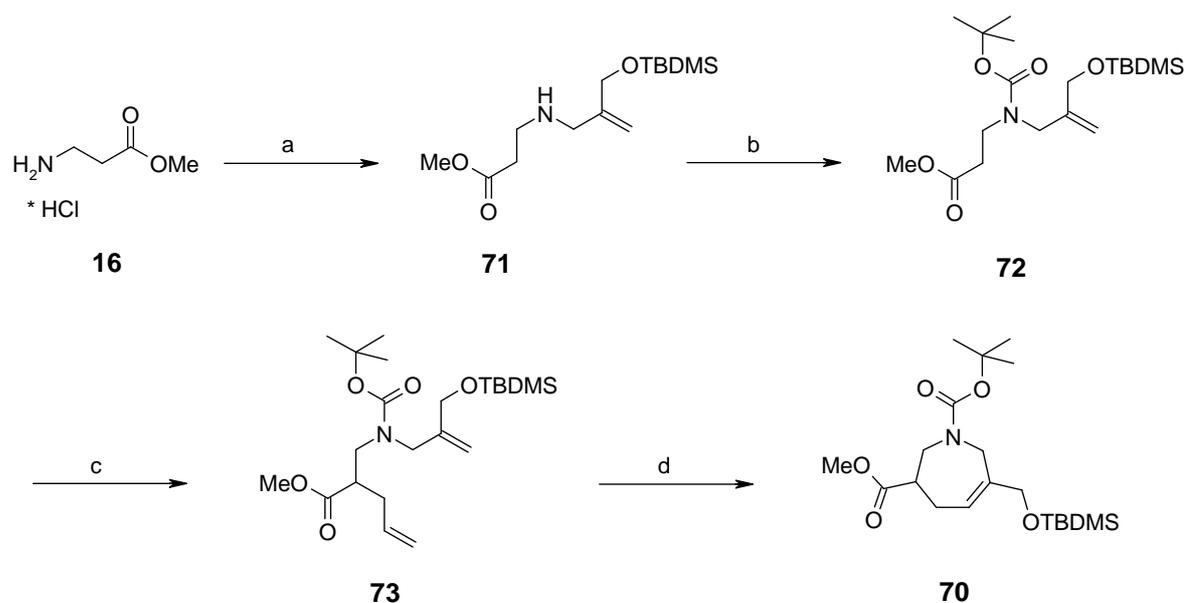


Abbildung 61: Synthese des 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepin-Grundgerüsts. Reagenzien und Reaktionsbedingungen: (a) **54**, TEA, DCM, RT, 16 h, 42%; (b) (BOC)₂O, TEA, DMAP, DCM, RT, 12 h, 86%; (c) Allylbromid **34**, LDA, HMPA, THF, -40 °C, 3 h, 81%; (d) Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **20** 1 mol%, DCM, 40 °C, 6.5 h, 82%.

Die Synthese der 3,5,6-trisubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine vom Typ **10** gelang leider nicht. Hier war es zwar möglich, die entsprechenden Metathese-Vorstufen zur Verfügung zu stellen, die letztendliche Darstellung des Azepin-Ringsystems über eine Ringschluss-Metathese mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation führte jedoch unter den hier angewandten Bedingungen nicht zum Erfolg.

Eine Möglichkeit, sich dieser Verbindungsklasse dennoch über eine Ringschluss-Metathese mit Katalysatoren vom Grubbs-Typ Zugang zu verschaffen, dürfte in der Entwicklung neuer Grubbs-Katalysatoren bestehen, die kürzlich publiziert wurden und offensichtlich in der Lage sind, so genannte „tetrasubstituierte“ Doppelbindungen durch RCM zu generieren.

Ausgehend von den Leitstrukturen **66** und **70** wurden einige repräsentative Vertreter als potentielle Inhibitoren der Aspartat-Protease Plasmeprin II entworfen und dargestellt.

Die breite Variationsmöglichkeit des Substitutionsmusters der hier vorgestellten Grundstrukturen eröffnet generell die Möglichkeit zur gezielten Adressierung der Spezifitätstaschen der jeweiligen Aspartat-Proteasen und darüber hinaus gleichzeitig eine weitergehende Optimierung der Bindungsaffinität der synthetisierten Verbindungen.

Die hier synthetisierten Inhibitoren wurden auf ihre inhibitorische Potenz bezüglich Plasmeprin II untersucht und zeigten IC₅₀-Werte bis in den einstellig mikromolaren Bereich.

Außerdem wurde ihre Aktivität in einem HIV-I-Protease-Assay überprüft, um die Selektivität der Verbindungen im Vergleich zu anderen Aspartat-Proteasen zu ermitteln.

Anhand der getesteten Verbindungen konnte gezeigt werden, dass die Inhibition nicht ausschließlich auf die eingeführten Seitenketten zurückzuführen ist, sondern eine maßgebliche Beteiligung des Grundgerüsts der 3,5- bzw. 3,6-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine an der Bindungsaffinität gegeben ist und somit diese Leitstrukturen grundsätzlich dazu geeignet sind, selektive und potente Inhibitoren von Aspartat-Proteasen zu synthetisieren.

Abschließend sei an dieser Stelle daraufhin gewiesen, dass es mittlerweile gelungen ist, Plasmeprin II-Inhibitoren basierend auf dem Grundgerüst der 3,5-disubstituierten-Tetrahydro-1*H*-azepine derart zu optimieren und zu synthetisieren, dass sie IC_{50} -Werte im nanomolaren Bereich aufweisen. Da diese jedoch Bestandteil einer anderen Arbeit sind, wird an dieser Stelle darauf nicht näher eingegangen.

Experimenteller Teil

7. Experimenteller Teil

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Boc	<i>tert</i> -Butyl-oxycarbonyl
(Boc) ₂ O	Pyrokohlensäure-di- <i>tert</i> -butylester
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	N,N'-Diisopropylcarbodiimid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	N,N'-Diisopropylethylamin, bzw. Hünig-Base
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
RCM	Ringschluss-Metathese (ring-closing-metathesis)
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilylchlorid
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäureanhydrid
TMS	Tetramethylsilan
TPP	Triphenylphosphin
TPPO	Triphenylphosphinoxid

7.2 Allgemeine Anmerkungen zur Durchführung der Synthesen

Die angegebenen **Ausbeuten** beziehen sich auf die analytisch sauberen Produkte nach Destillation oder säulenchromatographischer Aufreinigung.

Sämtliche ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit einem supraleitenden Multiresonanzspektrometer vom Typ Eclipse +500 MHz der Firma Jeol Inc. USA aufgenommen (^1H -NMR: 500 MHz, ^{13}C -NMR: 125 MHz; die exakte Frequenz und die Messtemperatur sind jeweils angegeben). Die Proben wurden in kommerziell erhältlichen deuterierten Lösemitteln (CDCl_3 , CD_3OD , $\text{DMSO}-d_6$) der handelsüblichen Qualitäten gelöst vermessen. Die chemischen Verschiebungen wurden als δ -Werte in parts per million (ppm) angegeben und beziehen sich auf das Signal von TMS (0.00 ppm), welches als interner Standard zugesetzt wurde. Eine Ausnahme stellen die Verbindungen dar, die eine Silylschutzgruppe tragen. Bei diesen Verbindungen wurde kein TMS zugesetzt und die chemischen Verschiebungen auf den Rest CHCl_3 in CDCl_3 bei 7.24 ppm für ^1H -Spektren bzw. auf CDCl_3 bei 77.0 ppm für ^{13}C -Spektren bezogen.

Für die Signalmultiplizitäten in ^1H - und ^{13}C -Spektren wurden folgende Abkürzungen verwendet:

s	Singulett
br s	breites Singulett
br dd	breite Dubletts eines Dubletts
br m	breites Multiplett
d	Dublett
dd	Dubletts eines Dubletts
dt	Dubletts eines Triplets
ddt	Dubletts von Dubletts eines Triplets
q	Quartett
quint	Quintett
t	Triplet
m	Multiplett
sm	symmetrisches Multiplett
ps	pseudo

Die Kopplungskonstanten J sind in Hertz (Hz) angegeben.

Für die verwendeten Aufnahmetechniken wurden folgende Abkürzungen verwendet:

COM	Single Pulse C omplete Decoupling Experiment
APT	A ttached P roton T est
COSY	C orrelation S pectroscopy

Die **Spektrenbearbeitung** erfolgte mit der „Delta NMR Processing and Control Software“ der Firma Jeol Inc. USA in der jeweils aktuellen zur Verfügung stehenden Version.

Die mit *) **gekennzeichneten Zuordnungen** konnten mit den zur Verfügung stehenden Spektren nicht mit absoluter Gewissheit abgesichert werden.

Massenspektrometrische Bestimmungen wurden mit einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Spektrometer vom Typ VG 7070 H der Firma Vacuum Generators oder einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Spektrometer mit EBE-Geometrie vom Typ VG-Autospec der Firma Micromass durchgeführt.

Die **Elementaranalysen** wurden, sofern am Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg durchgeführt, mit einem CH-Analyzer der Firma Labomatic/Woesthoff oder einem CHN-Autoanalyser (nur Stickstoff) der Firma Hewlett-Packard bestimmt. Während der Zeit, in der es aus technischen Gründen nicht möglich war, am Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg Elementaranalysen zu bestimmen, bestand dankenswerterweise die Möglichkeit, diese am Institutsbereich Pharmazeutische Chemie und Klinische Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg über die Arbeitsgruppe von Herrn Professor Dr. P. Imming messen zu lassen. Dort wurden die Elementaranalysen mit einem Gerät der Firma LECO Instrumente GmbH Mönchengladbach mit der Bezeichnung LECO CHNS-932 durchgeführt.

Zur Durchführung der **säulenchromatographischen Aufreinigung (Flash-Chromatographie)** wurde Kieselgel 60 der Korngrößen 0.05-0.10 mm bzw. 0.04-0.063 mm der Firma Macherey&Nagel verwendet. Für die Handsäulenchromatographie kamen Glassäulen mit einem Durchmesser von 3 bis 10 cm und einer Füllhöhe bis max. 35 cm zur Anwendung.

Ein großer Teil der chromatographischen Aufreinigungen wurde jedoch als **automatisierte Flash-Chromatographie** an einem präparativen Chromatographie-System (Sepacore[®]) der Firma Büchi durchgeführt. Das jeweilige Elutionsmittel wurde mit einem 3-Kolben-Pumpmodul bei einer Flussrate von 20 mL/min. gefördert, die Probenaufgabe erfolgte direkt auf die

Trennsäule über eine 6-Wege-Injektionseinheit oder eine 20 mL Probenschleife. Die Proben wurden vor der Aufgabe auf die Trennsäule in Elutionsmittel gelöst und, falls sie nicht partikelfrei waren, über einen Membranfilter gegeben. Als Trennsäulen kamen Einweg-Polypropylen-Kartuschen der Firma Büchi zum Einsatz.

Kartuschenlänge	Kartuschen- durchmesser	Packgewicht	Probenbereich
75 mm	12 mm	4 g	bis zu 200 mg
150 mm	12 mm	8 g	bis zu 400 mg
75 mm	40 mm	40 g	bis zu 1 g
150 mm	40 mm	90 g	bis zu 5 g

Tabelle 8: Trennsäulen aus Polypropylen; der Kartuschen-Durchmesser gibt den Innendurchmesser wieder; das Packgewicht bezieht sich auf die Menge Kieselgel, mit der die jeweilige Kartusche gefüllt wird; der Probenbereich gibt die maximale Beladung der jeweiligen Kartusche an ungelöster Probe wieder.

Die Kartuschen wurden mit der Kartuschenfülleinheit Cartridger[®] der Firma Büchi gefüllt. Die Detektion erfolgte mit einem Filterphotometer bei der für die jeweiligen Proben geeigneten Wellenlänge (200 nm, 220 nm, 254 nm, 280 nm). Die Daten wurden elektronisch erfasst und mit der Sepacord[®] Record Software der Firma Büchi ausgewertet. Die Proben wurden unter Verwendung des Fraktionensammlers C-660 der Firma Büchi gesammelt und die Fraktionengröße dem jeweiligen Trennproblem entsprechend gewählt.

Die **Destillationen im Kugelrohr** wurden mittels eines Kugelrohr-Glasofens B-585 der Firma Büchi durchgeführt.

Dünnschichtchromatographien wurden ausschließlich für analytische Zwecke unter Verwendung von Aluminium-DC-Fertigfolien der Firma Merck, Darmstadt, durchgeführt (Kieselgel 60 F₂₅₄ in einer Schichtdicke von 0.2 mm).

Die Substanz-Detektion bei Dünnschichtchromatographien erfolgte entweder durch Fluoreszenzlöschung auf oben genannten Fertigfolien nach Anregung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm, in einer Iodkammer oder durch das Sprühreagenz „blue stain“ (2.5 g Cer(IV)-sulfat, 6 g Molybdato-phosphorsäure; gelöst in einer Mischung aus 30 mL konzentrierter Schwefelsäure und 470 mL Wasser) unter Wärmeeinwirkung.

Schmelzpunkte wurden mit einem Heiztischmikroskop HM-Lux der Firma Leitz bestimmt und sind unkorrigiert wiedergegeben.

Die exakte Bestimmung des Schmelzpunktes war durch die sehr starke Hygroskopizität bei den Hydrochloriden nicht möglich.

Die verwendeten **Lösemittel und Reagenzien** wurden, soweit kommerziell erwerbbar, in den handelsüblichen Qualitäten ohne weitere Aufreinigung verwendet; Ausnahmen sind explizit ausgewiesen.

Tetrahydrofuran wurde über Natrium/Benzophenon getrocknet und für den jeweiligen Ansatz frisch abdestilliert.

Sämtliche **feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen** wurden in vorgetrockneten und ausgeheizten Glasgeräten unter einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

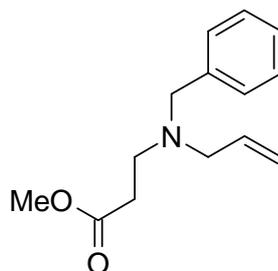
Inertgase (Stickstoff oder Argon) wurden in handelsüblichen Qualitäten ohne weitere Trocknung verwendet.

Das für die Ringschluss-Metathese verwendete Dichlormethan wurde in handelsüblichen p.a.-Qualitäten erworben und nach Standardmethoden **entgast**.

Die verwendeten **Grubbs-Katalysatoren** wurden von der Firma Sigma-Aldrich bezogen.

7.3 Experimentelle Daten der synthetisierten Verbindungen

3-(Allyl-benzyl-amino)-propionsäuremethylester 21



Eine Suspension von **37** (7.16 g, 50.0 mmol, 1.0 Equiv.), Benzylchlorid (6.05 mL, 52.5 mmol, 1.05 Equiv.) und K_2CO_3 (8.30 g, 60.0 mmol, 1.2 Equiv.) in Acetonitril wurde 3 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit *n*-Hexan (200 mL) verdünnt und gegen Wasser ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit *n*-Hexan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die sich anschließende Destillation im Kugelrohrföfen (150 °C/0.4 mbar) führte zu 10.38 g (89%) von **21**, einer farblosen Flüssigkeit.

1H -NMR ($CDCl_3$, 23.0 °C, 500.16 MHz):

δ_H (ppm) = 7.32 – 7.21	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.85	ddt, 1H, $^3J = 17.2$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz; $CH_2=CH\text{--}CH_2$
5.18	psdd, 1H, $^3J = 17.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz; $CH_2=CH\text{--}CH_2$
5.14	psd, 1H, $^3J = 10.1$ Hz; $CH_2=CH\text{--}CH_2$
3.65	s, 3H; $COOCH_3$
3.60	s, 2H; CH_2 –Phenyl
3.08	d, 2H, $^3J = 6.5$ Hz; $CH_2=CH\text{--}CH_2\text{--}N$
2.81	t, 2H, $^3J = 7.0$ Hz; $N\text{--}CH_2\text{--}CH_2\text{--}COOCH_3$
2.49	t, 2H, $^3J = 7.0$ Hz; $N\text{--}CH_2\text{--}CH_2\text{--}COOCH_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.5 °C, 125.77 MHz, APT):

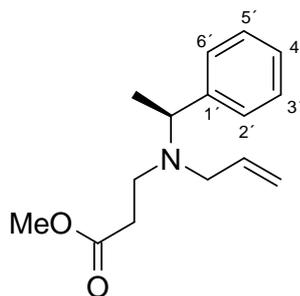
δ_{C} (ppm) =	172.6	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
	139.1	C-1'
	135.4	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$
	128.5	C-3' / C-5'
	127.9	C-4'
	126.7	C-2' / C-6'
	117.1	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
	57.8	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Phenyl *)
	56.4	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$ *)
	51.1	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
	48.8	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$
	32.4	N- $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{COOCH}_3$

MS (EI, Raumtemperatur):

m/z (%) = 233 (5, M^+), 192 (10), 160 (70), 142 (58), 91 (100)

EA:	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$				(233.31 g/mol)
Ber.:	C: 72.07	H: 8.21	N: 6.00		
Gef.:	C: 72.08	H: 7.99	N: 6.25		

3-[Allyl-{(S)-1-phenyl-ethyl}-amino]-propionsäuremethylester **22**



Zu einer Lösung von **41** (10.36 g, 50.0 mmol, 1.0 Equiv.) und Allylbromid **34** (6.65 g, 55.0 mmol, 1.05 Equiv.) in 100 mL Acetonitril wurde wasserfreies Kaliumcarbonat (8.29 g, 59.26 mmol, 1.12 Equiv.) hinzugefügt und 3 h unter Rückfluss gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung in *n*-Hexan (150 mL) gegossen, die Phasen getrennt, die organische Phase zunächst gegen Wasser, dann gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die anschließende Destillation des Rohproduktes im Kugelrohrföfen (130 °C, 0.01 mbar) führte zu 11.9 g (96%) von **22**, einer farblosen Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.1 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.35 – 7.19	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.81	dt, 1H, ³ <i>J</i> = 17.0 Hz, ³ <i>J</i> = 10.0 Hz, ³ <i>J</i> = 6.5 Hz; CH ₂ =CH- <u>H</u> -CH ₂ -N
5.15	ddt, 1H, ³ <i>J</i> = 17.0 Hz, ² <i>J</i> = ² <i>J</i> _{AC} = 1.5 Hz; <u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
5.09	dt, 1H, ³ <i>J</i> = 10.0 Hz, ² <i>J</i> _{AB} = ² <i>J</i> _{AC} = 1.5 Hz; <u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
3.86	q, 1H, ³ <i>J</i> = 7.0 Hz; C ₆ H ₅ - <u>CH</u> (CH ₃)-N
3.63	s, 3H; O <u>CH</u> ₃
3.11	psdd, 1H, ³ <i>J</i> = 6.5 Hz, ² <i>J</i> = 14.5 Hz; CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N
3.02	psdd, 1H, ³ <i>J</i> = 6.5 Hz, ² <i>J</i> = 14.3 Hz; CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N
2.87	dt, 1H, ² <i>J</i> = 13.5 Hz, ³ <i>J</i> = 7.5 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.76	dt, 1H, ² <i>J</i> = 13.5 Hz, ³ <i>J</i> = 7.5 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.43	t, 2H, ³ <i>J</i> = 7.5 Hz; N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -COOCH ₃
1.34	d, 3H, ³ <i>J</i> = 6.5 Hz; C ₆ H ₅ -CH(<u>CH</u> ₃)-N

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25.0 °C, 125.77 MHz, APT):

δ_{C} (ppm) = 173.0	<u>C</u> OOCH ₃
144.0	C-1'
136.6	CH ₂ = <u>C</u> H-CH ₂ -N
127.9	C-3' / C-5'
127.4	C-2' / C-6'
126.4	C-4'
116.4	<u>C</u> H ₂ =CH-CH ₂ -N
58.8	C ₆ H ₅ - <u>C</u> H(CH ₃)-N
53.1	CH ₂ =CH- <u>C</u> H ₂ -N
51.2	O <u>C</u> H ₃
45.3	N- <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
33.1	N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -COOCH ₃
16.6	C ₆ H ₅ -CH(<u>C</u> H ₃)-N

MS (ES+, Raumtemperatur):

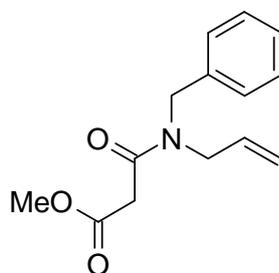
m/z (%) = 248 (49, $[M+H]^+$), 270 (15, $[2M+Na]^+$)

EA: C₁₅H₂₁NO₂ (247.34 g/mol)

Ber.: C: 72.84 H: 8.56 N: 5.66

Gef.: C: 72.89 H: 8.22 N: 6.15

N-Allyl-*N*-benzyl-malonsäuremethylester **24**



Zu einer Lösung von **39** (2.95 g, 20.0 mmol, 1.0 Equiv.), TEA (3.37 mL, 24.0 mmol, 1.2 Equiv.) und einer katalytischen Menge DMAP (5 mol%) in Dichlormethan wurde bei -30 °C eine Lösung von Malonsäure-monomethylesterchlorid (2.57 mL, 24.0 mmol, 1.2 Equiv.) in

70 mL Dichlormethan getropft. Nach allmählichem erwärmen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz noch 16 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt, aufeinander folgend mit HCl-Lsg. (1%ig), ges. NaHCO₃-Lsg. und dreimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde einer säulenchromatographischen Aufreinigung unterzogen (*n*-Hexan/Ethylacetat: 2.5/1), welche zu 4.25 g (86%) des gewünschten Produktes **24**, einem farblosen Öl, führte.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.4 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: 1.6:1):

δ _H (ppm) = 7.39 – 7.17	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.76	sm, 1H; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
5.27 – 5.14	m, 2H; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
4.63	s, 1.29H; N-CH ₂ -Phenyl
4.52	s, 0.78H; N-CH ₂ -Phenyl
4.03	psd, 0.79H, ³ J = 6.0 Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
3.82	psd, 1.31H, ³ J = 5.5 Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
3.77	s, 1.88H; COOCH ₃
3.73	s, 1.15H; COOCH ₃
3.52	s, 1.22H; N-CO-CH ₂ -COOCH ₃
3.49	s, 0.76H; N-CO-CH ₂ -COOCH ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 26.4 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ _C (ppm) = 167.9, 167.8	N-CO-CH ₂ -COOCH ₃ *)
166.3, 166.1	N-CO-CH ₂ -COOCH ₃ *)
136.7, 135.9	C-1'
132.1, 132.0	CH ₂ =CH-CH ₂ -N
128.8, 128.4	C-3' / C-5' *)
127.9, 127.6	C-2' / C-6 *)
127.2, 126.1	C-4' *)
117.6, 117.1	CH ₂ =CH-CH ₂ -N
52.2	COOCH ₃
50.6, 49.5	N-CH ₂ -Phenyl *)
48.2, 48.0	CH ₂ =CH-CH ₂ -N *)
41.0, 40.7	N-CO-CH ₂ -COOCH ₃

An dieser Stelle sei angemerkt, dass für spätere Ansätze im größeren Maßstab eine destillative Aufreinigung nach erfolgter wässriger Aufarbeitung anstelle der chromatographischen bevorzugt durchgeführt wurde (Sdp.: 105 °C/0.6 mbar).

¹H-NMR (CD₃OD, 23.9 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~ 1:1):

δ _H (ppm) = 5.77	br s, 1H; CH ₂ = <u>CH</u> -CH ₂
5.14	br s, 1H; <u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂
5.12	br s, 1H; <u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂
3.84	d, 2H, ³ J = 5.5 Hz; CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N
3.65	s, 3H; COO <u>C</u> H ₃
3.46	t, 2H, ³ J = 7.0 Hz; <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.56	t, 2H, ³ J = 7.0 Hz; CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -COOCH ₃
1.45	s, 9H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

¹³C-NMR (CD₃OD, 25.8 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 173.9	<u>C</u> OOCH ₃
157.1	<u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
135.6, 135.4	CH ₂ = <u>C</u> H-CH ₂
117.4, 116.9	<u>C</u> H ₂ =CH-CH ₂
81.4	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
52.3	COO <u>C</u> H ₃
51.7, 50.9	CH ₂ =CH- <u>C</u> H ₂
44.4	N- <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
34.7, 34.3	N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -COOCH ₃
29.0	COO-C(<u>C</u> H ₃) ₃

C,H-COSY (CD₃OD, 30.0 °C, 500.16 MHz (¹H), 125.77 MHz (¹³C)):

δ _C (ppm) =	:	δ _H (ppm) =
117.4, 116.9	:	5.14, 5.12
52.3	:	3.65
51.7, 50.9	:	3.84
44.4	:	3.46
34.7, 34.3	:	2.56

MS (EI, Raumtemperatur):

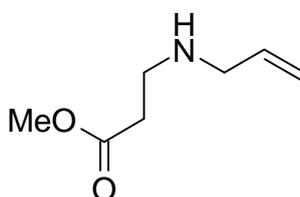
m/z (%) = 243 (2, M^+), 187 (100), 170 (90), 156 (96), 142 (96)

EA: $C_{12}H_{21}NO_4$ (243.31 g/mol)

Ber.: C: 59.24 H: 8.70 N: 5.76

Gef.: C: 59.30 H: 8.52 N: 5.48

3-(Allylamino)-propionsäuremethylester **37**



Eine Lösung von Acrylsäuremethylester **14** (17.2 g, 200.0 mmol, 1.0 Equiv.) und Allylamin **15** (11.7 g, 205.0 mmol, 1.03 Equiv.) in 250 mL Methanol wurde 4 h bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und 15 stündigem Rühren wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende Destillation im Kugelrohrföfen (105 °C/5 mbar) führte zur Isolation von 21.40 g (75%) von **37**, einem farblosen Öl.

1H -NMR ($CDCl_3$, 24.1 °C, 500.16 MHz):

δ_H (ppm) = 5.86	ddt, 1H, $^3J = 17.2$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz; $CH_2=CH\text{---}CH_2$
5.18	ddt, 1H, $^3J = 17.2$ Hz, $^2J = 1.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz; $CH_2=CH\text{---}CH_2$
5.10	ddt, 1H, $^3J = 10.2$ Hz, $^2J = 1.4$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz; $CH_2=CH\text{---}CH_2$
3.69	s, 3H; $COOCH_3$
3.26	dt, 2H, $^3J = 6.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz; $CH_2=CH\text{---}CH_2\text{---}NH$
2.87	t, 2H, $^3J = 6.5$ Hz; $NH\text{---}CH_2\text{---}CH_2\text{---}COOCH_3$
2.51	t, 2H, $^3J = 6.5$ Hz; $NH\text{---}CH_2\text{---}CH_2\text{---}COOCH_3$
1.40	br s, 1H; $CH_2\text{---}NH\text{---}CH_2$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 27.6 °C, 125.77 MHz, APT):

δ_{C} (ppm) = 172.7	<u>C</u> OOCH ₃
136.4	CH ₂ = <u>C</u> H-CH ₂
115.5	<u>C</u> H ₂ =CH-CH ₂
51.8	CH ₂ =CH- <u>C</u> H ₂ -N
51.1	COO <u>C</u> H ₃
44.2	NH- <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
34.3	NH-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -COOCH ₃

MS (EI, Raumtemperatur):

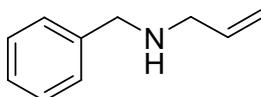
m/z (%) = 143 (13, M^+), 102 (11), 84 (14), 70 (100), 68 (18), 55 (43)

HRMS (EI):

m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 143.094629
 gefunden : 143.096734

EA: $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (143.19 g/mol)
 Ber.: C: 58.72 H: 8.45 N: 9.78
 Gef.: C: 58.55 H: 8.64 N: 9.99

Allylbenzylamin **39**



Zu einer Lösung von Benzylamin **38** (10.92 mL, 100.0 mmol, 2.05 Equiv.) und einer katalytischen Menge NaI in Dimethylsulfoxid (60 mL) wurde Allylbromid **34** (4.2 mL, 48.5 mmol, 1.0 Equiv.) getropft. Nachdem diese Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt hatte, wurden 100 mL einer 1M NaHCO_3 -Lsg. hinzugefügt, fünfmal mit je 60 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die sich anschließende säulenchromatographische

Aufreinigung des Rohproduktes (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/1) führte zu 3.57 g (50%) von **39**, einem schwach gelb gefärbten Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.9 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.35 – 7.23	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.94	ddt, 1H, ³ <i>J</i> = 17.2 Hz, ³ <i>J</i> = 10.3 Hz, ³ <i>J</i> = 6.0 Hz; CH ₂ =CH- <u>H</u> -CH ₂ -NH
5.20	ddt, 1H, ³ <i>J</i> = 17.2 Hz, ³ <i>J</i> = 1.6 Hz, ² <i>J</i> = 1.6 Hz; <u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -NH
5.12	ddt, 1H, ³ <i>J</i> = 10.1 Hz, ⁴ <i>J</i> = 1.7 Hz, ² <i>J</i> = 1.4 Hz; <u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -NH
3.80	s, 2H; <u>CH</u> ₂ -Phenyl
3.28	psdt, 2H, ³ <i>J</i> = 6.0 Hz, ⁴ <i>J</i> = 1.4 Hz; CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -NH
1.45	br s, 1H, CH ₂ -N <u>H</u> -CH ₂

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.6 °C, 125.77 MHz, APT):

δ _C (ppm) = 140.2	C-1'
136.7	CH ₂ = <u>CH</u> -CH ₂ -NH
128.2	C-3' / C-5'
128.0	C-4'
126.8	C-2' / C-6'
115.8	<u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -NH
53.1	NH- <u>CH</u> ₂ -Phenyl *)
51.6	CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -NH *)

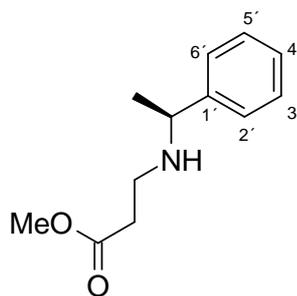
MS (EI, Raumtemperatur):

m/z (%) = 147 (38, M⁺), 146 (61), 106 (28), 91 (100), 56 (12)

HRMS (EI):

m/z berechnet für C₁₀H₁₃N : 147.1048
 gefunden : 147.1043

3-{(S)-1-Phenyl-ethylamino}-propionsäuremethylester **41**



Eine Lösung von Acrylsäuremethylester **14** (8.61 g, 100.0 mmol, 1.0 Equiv.) und (S)-1-Phenylethylamin **40** (12.50 g, 103.0 mmol, 1.03 Equiv.) in Methanol (200 mL) wurde 4 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur abkühlen lassen und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine sich anschließende Destillation im Kugelrohrföfen führte zu 17.5 g (84%) von **41**, einer farblosen Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.8 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.34 – 7.21	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
3.77	q, 1H, ³ J = 6.6 Hz; C ₆ H ₅ - <u>CH</u> (CH ₃)-NH
3.67	s, 3H; O <u>CH</u> ₃
2.78	dt, 1H, ² J = 11.9 Hz, ³ J = 6.2 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.69	dt, 1H, ² J = 11.9 Hz, ³ J = 6.4 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.47	t, 2H, ³ J = 6.6 Hz; HN-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -COOCH ₃
1.34	d, 3H, ³ J = 6.4 Hz; C ₆ H ₅ -CH(<u>CH</u> ₃)-NH

¹³C-NMR (CDCl₃, 27.2 °C, 125.77 MHz, APT):

δ _C (ppm) = 173.1	<u>C</u> OOCH ₃
145.4	C-1'
128.2	C-3' / C-5'
126.7	C-4'
126.4	C-2' / C-6'
58.0	C ₆ H ₅ - <u>C</u> H(CH ₃)-N
51.3	O <u>C</u> H ₃
42.8	N- <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -COOCH ₃

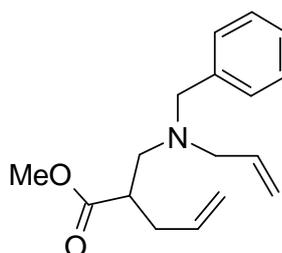
34.4	N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -COOCH ₃
24.3	C ₆ H ₅ -CH(<u>CH</u> ₃)-N

MS (ES⁺, Raumtemperatur):

m/z (%) = 208 (58, [M+H]⁺), 415 (6, [2M+H]⁺)

EA:	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	(207.27 g/mol)	
Ber.:	C: 69.54	H: 8.27	N: 6.76
Gef.:	C: 69.48	H: 8.12	N: 6.96

2-[(Allyl-benzylamino)-methyl]-4-pentensäuremethylester **42**



Zu 16 mL Tetrahydrofuran wurden bei -78 °C zunächst *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan; 4.8 mL, 12.0 mmol, 1.5 Equiv.), dann DIPA (1.69 mL, 12.0 mmol, 1.5 Equiv.) gegeben. Nach Erwärmung auf 0 °C wurde 15 min. gerührt, im Anschluss daran wiederum auf -78 °C herabgekühlt, dann eine Lösung von **21** (2.80 g, 12.0 mmol, 1.5 Equiv.) in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 30 min. gerührt. Unter Halten der Temperatur wurde schließlich eine Lösung von Allylbromid **34** (0.69 mL, 8.0 mmol, 1.0 Equiv.) in HMPA (1.40 mL, 8.0 mmol, 1.0 Equiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung innerhalb von 5 h auf -50 °C erwärmen lassen. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt und die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gestoppt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat: 14/1), wobei man 2.10 g (96%) von **42**, einem farblosen Öl, erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 23.6 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 7.31 – 7.20	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.81	ddt, 1H, $^3J = 17.0$ Hz, $^3J = 10.6$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
5.70	ddt, 1H, $^3J = 17.2$ Hz, $^3J = 10.3$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -CH
5.17 – 5.11	m, 2H; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
5.03	psdd, 1H, $^3J = 17.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -CH
4.99	psd, 1H, $^3J = 10.1$ Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -CH
3.67	d, 1H, $^2J = 13.8$ Hz; N-CH ₂ -Phenyl
3.66	s, 3H; COOCH ₃
3.47	d, 1H, $^2J = 13.8$ Hz; N-CH ₂ -Phenyl
3.10	dd, 1H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
2.98	dd, 1H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
2.80 – 2.71	m, 2H; CH ₂ =CH-CH ₂ -CH
2.55 – 2.46	m, 1H; CH ₂ =CH-CH ₂ -CH
2.32 – 2.21	m, 2H; N-CH ₂ -CH-COOCH ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.7 °C, 125.77 MHz, APT):

δ_{C} (ppm) = 174.9	COOCH ₃
139.2	C-1'
135.4	CH ₂ =CH-CH ₂ *)
135.1	CH ₂ =CH-CH ₂ *)
128.7	C-3' / C-5' *)
128.0	C-2' / C-6' *)
126.7	C-4'
117.2	CH ₂ =CH-CH ₂ *)
116.5	CH ₂ =CH-CH ₂ *)
58.3	CH ₂ =CH-CH ₂ -N *)
56.7	N-CH ₂ -Phenyl *)
55.4	N-CH ₂ -CH-COOCH ₃ *)
51.1	COOCH ₃
44.5	N-CH ₂ -CH-COOCH ₃
34.4	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 20.9 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 7.33 – 7.20	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.83 – 5.63	m, 2H; $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$
5.15 – 4.95	m, 4H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$
3.94	q, 0.4H, $^3J = 6.9$ Hz; Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{N}$
3.89	q, 0.6H, $^3J = 6.9$ Hz; Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{N}$
3.67	s, 1.8H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.61	s, 1.2H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.14 – 2.95	m, 2H; $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ *)
2.83 – 2.67	m, 2H; $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ *)
2.58 – 2.38	m, 1H; $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOCH}_3$
2.26 – 2.19	m, 2H; $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$
1.34	d, 1.7 H, $^3J = 5.8$ Hz; $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$
1.31	d, 1.3 H, $^3J = 6.0$ Hz; $\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25.5 °C, 125.77 MHz, APT, Diastereomerengemisch):

δ_{C} (ppm) = 175.2, 175.0	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
143.5, 142.8	C-1'
136.9, 136.7	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$ *)
135.34, 135.27	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$ *)
127.72, 127.65	C-3' / C-5' *)
127.72, 127.65	C-2' / C-6' *)
126.6, 126.5	C-4'
116.5, 116.4	beide $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ *)
58.9, 58.1	Phenyl- $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)-\text{N}$
53.4, 53.1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$ *)
52.4	$\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{COOCH}_3$
51.8, 51.1	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
45.3, 45.0	$\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOCH}_3$
34.42, 34.37	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$
16.2, 14.7	Phenyl- $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)-\text{N}$

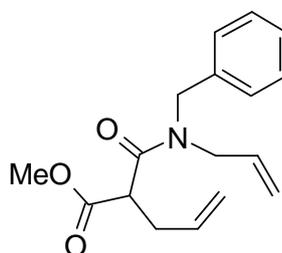
MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 288 (100, $[\text{M}+\text{H}]^+$)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für C ₁₈ H ₂₆ NO ₂	: 288.193949
	gefunden	: 288.194919

EA:	C ₁₄ H ₂₃ NO ₅			(287.14 g/mol)
Ber.:	C: 75.22	H: 8.77	N: 4.87	
Gef.:	C: 75.40	H: 8.74	N: 5.00	

2-(Allyl-benzyl-carbamoyl)-4-pentensäuremethylester **44**

Zu 5 mL Tetrahydrofuran wurden bei -50 °C LiHMDS (1.0 M in Tetrahydrofuran; 6.12 mL, 6.12 mmol, 1.1 Equiv.) und eine Lösung von **23** (1.375 g, 5.56 mmol, 1.0 Equiv.) in 7 mL Tetrahydrofuran zugetropft. Im Anschluss wurde der Ansatz auf -10 °C erwärmt, 30 min. gerührt und die Reaktionsmischung erneut auf -50 °C herabgekühlt. Bei -50 °C wurde eine Lösung von Allylbromid **34** (0.51 mL, 5.894 mmol, 1.06 Equiv.) in 10 mL Tetrahydrofuran zugetropft, langsam auf Raumtemperatur erwärmen lassen und weitere 12 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. gestoppt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde im Anschluss säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/1). Es konnten 1.11 g (70%) von **44**, einer farblosen Flüssigkeit, isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 20.8 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1.6:1):

δ_{H} (ppm) = 7.38 – 7.18	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.83 – 5.67	m, (4ddt überlappend), 2H; beide $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$
5.26 – 5.05	m, (4ddt überlappend), 4H; beide $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$
4.79	d, 0.66H, $^2J = 14.7$ Hz; $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Phenyl}$
4.68	d, 0.40H, $^2J = 17.2$ Hz; $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Phenyl}$
4.51	d, 0.41H, $^2J = 17.2$ Hz; $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Phenyl}$
4.47	d, 0.64H, $^2J = 14.7$ Hz; $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{Phenyl}$
4.13	psdd, 0.41H, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$
3.99	psdd, 0.68H, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$
3.91	psdd, 0.44H, $^2J = 15.4$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$
3.81	psdd, 0.77H, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$
3.73	s, 1.9H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.69	s, 1.2H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.67	t, 1H, $^3J = 7.2$ Hz; $\text{N}-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}$
2.71	sm, 2H; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.3 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

Rotamer A:

δ_{C} (ppm) = 169.6	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ *)
168.4	$\text{N}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ *)
136.9	$\text{C}-1'$
134.5	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$ *)
132.3	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}$ *)
128.3	$\text{C}-3' / \text{C}-5'$ *)
127.8	$\text{C}-2' / \text{C}-6'$ *)
127.4	$\text{C}-4'$
117.21, 116.97	beide $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$
52.1	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
49.0	$\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Phenyl}$ *)
48.5	$\text{N}-\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}$
48.3	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$ *)
33.3	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$

Rotamer B:

δ_C (ppm) =	169.5	<u>C</u> OOCH ₃ *)
	168.2	N- <u>C</u> O-CH-COOCH ₃ *)
	136.1	C-1'
	134.4	CH ₂ = <u>C</u> H-CH ₂ -N *)
	132.2	CH ₂ = <u>C</u> H-CH ₂ -CH *)
	128.6	C-3' / C-5' *)
	127.1	C-2' / C-6' *)
	126.2	C-4'
	117.3, 117.19	beide <u>C</u> H ₂ =CH-CH ₂
	52.1	COO <u>C</u> H ₃
	50.1	N- <u>C</u> H ₂ -Phenyl *)
	48.4	N-CO- <u>C</u> H
	48.1	CH ₂ =CH- <u>C</u> H ₂ -N *)
	33.3	CH ₂ =CH- <u>C</u> H ₂ -CH

MS (EI, 30 °C):

m/z (%) = 288 (75, $M^+ + H$), 287 (100, M^+), 256 (62), 246 (74), 228 (70), 196 (48),
174 (37), 146 (55), 91 (42)

HRMS (EI):

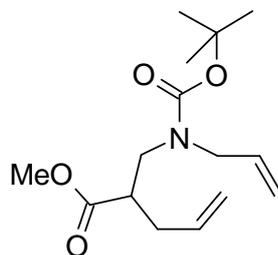
m/z	berechnet für C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	: 287.1521
	gefunden	: 287.1525

EA: C₁₇H₂₁NO₃ (287.36 g/mol)

Ber.: C: 71.06 H: 7.37 N: 4.87

Gef.: C: 70.86 H: 7.37 N: 4.73

2-[(Allyl-*tert*-butoxycarbonyl-amino)-methyl]-4-pentensäuremethylester **45**



Zu 14 mL Tetrahydrofuran wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan; 4.2 mL, 10.0 mmol, 1.5 Equiv.), dann DIPA (1.48 mL, 10.5 mmol, 1.5 Equiv.) gegeben. Nach Erwärmung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde 15 min. gerührt, im Anschluss daran wiederum auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt, dann eine Lösung von **24** (2.55 g, 10.5 mmol, 1.5 Equiv.) in 4 ml Tetrahydrofuran zugetropft und 30 min. gerührt. Unter Halten der Temperatur wurde schließlich eine Lösung von Allylbromid **34** (0.847 g, 7.0 mmol, 1.0 Equiv.) in HMPA (1.23 mL, 7.0 mmol, 1.0 Equiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung innerhalb von 5 h auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen. Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt und die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat: 14/1), wobei man 1.20 g (62%) von **45**, einem farblosen Öl, erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , $20.8\text{ }^{\circ}\text{C}$, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: $\sim 1:1$):

δ_{H} (ppm) = 5.75	sm, 2H; beide $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.17 – 4.98	m, 4H; beide $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
3.94 – 3.80	br m, 1H; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$
3.79 – 3.69	br s, 1H; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$
3.65	s, 3H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.36	d, 1H, $^3J = 6.2\text{ Hz}$; $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{COOCH}_3$
3.35	d, 1H, $^3J = 8.5\text{ Hz}$; $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{COOCH}_3$
2.34 – 2.27	m, 1H; $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOCH}_3$
2.23 – 2.15	m, 2H; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$
1.46	s, 4.5H; $\text{N}-\text{COO}-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
1.44	s, 4.5H; $\text{N}-\text{COO}-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25.9 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 174.3	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
155.1, 155.0	N- $\underline{\text{C}}\text{OO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
134.4,	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$ *)
133.7	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{C}$ *)
116.8, 116.2	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$ *)
115.7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}$ *)
79.5, 79.4	$\text{COO}-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
51.3	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
50.5, 49.7	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$ *)
48.5, 48.0	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ *)
44.5, 44.1	N- $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{COOCH}_3$
34.1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$
28.0	$\text{COO}-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 306 (100, $[M+Na]^+$), 589 (18, $[2M+Na]^+$)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$: 306.168128
	gefunden	: 306.166972

EA:	$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$	(283.37 g/mol)	
Ber.:	C: 63.58	H: 8.89	N: 4.94
Gef.:	C: 63.10	H: 8.54	N: 4.84

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Ringschluss-Metathese

Methode A:

Die jeweils einer Ringschluss-Metathese mit Grubbs I Katalysator **19** zu unterziehende Ausgangssubstanz wurde in dem entsprechenden Volumen (90 mL/mmol Edukt) von zuvor sorgfältig im Ultraschallbad entgastem Dichlormethan p.a. gelöst und die Lösung unter ständigem Durchleiten von Argon zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 minütigem Rühren unter Rückfluss

wurden 5 mol% Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzyliden-ruthenium(IV)dichlorid (Grubbs I Katalysator) **19**, gelöst in ca. 1/30 des Ansatzvolumens an Dichlormethan, zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 8 h unter Rückfluss, nach Abkühlen auf Raumtemperatur weitere 12 h gerührt, und schließlich nach Zusatz von 20 mL DMSO weitere 12 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das DMSO mittels dreimaliger Extraktion mit halbkonzentrierter NaCl-Lsg. aus dem Ansatz entfernt, die organische Phase noch zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die sich anschließende Säulenchromatographie führte zu dem jeweiligen, entsprechenden Azepin in Form eines Öls.

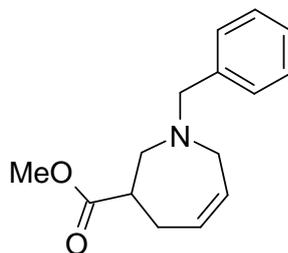
Methode B:

Die jeweils einer Ringschluss-Metathese mit Grubbs II Katalysator **20** zu unterziehende Ausgangssubstanz wurde in dem entsprechenden Volumen (90 mL/mmol Edukt) von zuvor sorgfältig im Ultraschallbad entgastem Dichlormethan p.a. gelöst und die Lösung unter ständigem Durchleiten von Argon zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 minütigem Rühren unter Rückfluss wurden 5 mol% Benzyliden-[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinyliden]-dichlor-(tricyclohexylphosphin)-ruthenium (Grubbs II Katalysator) **20**, gelöst in ca. 1/30 des Ansatzvolumens an Dichlormethan, zugetropft und die Reaktionsmischung weitere 8 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden 20 mL DMSO zugesetzt und weitere 12 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde das DMSO mittels dreimaliger Extraktion mit halbkonzentrierter NaCl-Lsg. aus dem Ansatz entfernt, die organische Phase noch zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die sich anschließende Säulenchromatographie führte zu dem jeweiligen, entsprechenden Azepin in Form eines Öls.

Die Ringschluss-Metathesen der Methode B wurden auch mit geringerer Katalysatorbeladung als den hier angegeben 5 mol% durchgeführt. Diese Fälle sind dann explizit ausgewiesen. Auf das „Herantasten“ an die Katalysatormenge, welche sich als gerade noch ausreichend erwies, um den Ringschluss bei ausgesuchten Verbindungen vollziehen zu können, werden im Einzelnen ausführlich im theoretischen Teil dieser Arbeit diskutiert. Da die spektroskopischen Daten sich, unabhängig von der Katalysatorbeladung, als identisch erwiesen, werden diese hier im experimentellen Teil nicht gesondert aufgeführt.

1-Benzyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-3-carbonsäuremethylester **46**



Die Verbindung wurde analog der allgemeinen Arbeitsvorschriften (Methode A) dargestellt. Hierzu wurde **42** (0.311 g, 1.14 mmol, 1.0 Equiv.) wie angegeben unter Katalyse von Grubbs I Katalysator **19** (47 mg, 0.057 mmol 5 mol%) umgesetzt und aufgearbeitet. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rohproduktes (*n*-Hexan/Ethylacetat: 14/1) führte zu 0.235 g (76%) reisoliertem Startmaterial **42** und 0.023 g (8%) von **46**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 21.7 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.35 – 7.21	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.86	psquint, 1H, ³ <i>J</i> = 11.0 Hz, ³ <i>J</i> = 5.5 Hz; CH ₂ -CH=CH-CH ₂ *)
5.66	sm, 1H; CH ₂ -CH=CH-CH ₂ *)
3.68	s, 2H; CH ₂ -Phenyl
3.63	s, 3H; COOCH ₃
3.28 – 3.20	m, 3H; C-CH ₂ -N-CH ₂ und C-CH ₂ -N-CH ₂
3.07	dd, 1H, ² <i>J</i> = 13.1 Hz, ³ <i>J</i> = 9.1 Hz; C-CH ₂ -N-CH ₂ und C-CH ₂ -N-CH ₂
2.85	sm, 1H; CH-COOCH ₃
2.62 – 2.53	m, 1H; C-CH ₂ -CH=CH
2.53 – 2.46	m, 1H; C-CH ₂ -CH=CH

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.0 °C 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 174.8	COOCH ₃
138.7	C-1'
130.0	N-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ *)
129.7	N-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ *)
128.9	C-3' / C-5' *)
128.3	C-2' / C-6' *)

127.1	C-4'
60.2	N- <u>C</u> H ₂ -CH=CH *)
58.9	N- <u>C</u> H ₂ -Phenyl *)
53.6	N- <u>C</u> H ₂ -CH-CH ₂ -CH=CH
51.7	COO <u>C</u> H ₃
41.8	N-CH ₂ - <u>C</u> H-COOCH ₃
29.5	N-CH ₂ -CH- <u>C</u> H ₂ -CH=CH

MS (EI):

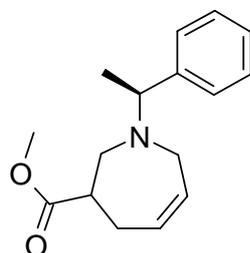
m/z (%) = 246 (15, $M^+ + H$), 245 (71, M^+), 244 (18), 214 (30), 186 (30), 158 (25),
155 (31), 154 (100), 121 (31), 120 (27), 119 (35), 94 (27), 91 (54),
88 (57), 84 (88)

HRMS (EI):

m/z	berechnet für C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	: 245.1416
	gefunden	: 245.1413

Es war nicht möglich, die angegebene Verbindung nach Methode B darzustellen, da es im Laufe der Reaktion zur Zersetzung des Grubbs II Katalysators kam. Es konnte das Startmaterial jedoch quantitativ reisoliert werden. Nähere Erläuterungen dazu befinden sich im theoretischen Teil Kapitel 4.3.

1-((S)-1-Phenyl-ethyl)-2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin-3-carbonsäuremethylester **47**



Folgend der allgemeinen Arbeitsvorschriften (Methode A) wurde Verbindung **43** (0.512 g, 1.78 mmol, 1.0 Equiv.) unter Katalyse von Grubbs I (**19**, 73 mg, 0.089 mmol, 5 mol%) wie angegeben umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat: 9/1) konnten 0.160 g (32%) von **47**, einem farblosen Öl als Diastereomerengemisch isoliert werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 19.8 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.36 – 7.23	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.84	sm, 1H; CH ₂ –CH=CH–CH ₂ *)
5.66	sm, 0.5H; CH ₂ –CH=CH–CH ₂ *)
5.53	sm, 0.5H; CH ₂ –CH=CH–CH ₂ *)
3.86 – 3.79	m, 1H; Phenyl–CH(CH ₃)–N
3.65	s, 1.8H; COOCH ₃
3.58	s, 1.2H; COOCH ₃
3.44 – 3.01	m, 4H; C–CH ₂ –N–CH ₂ und C–CH ₂ –N–CH ₂
2.83 – 2.78	m, 1H; CH–COOCH ₃
2.62 – 2.42	m, 2H; C–CH ₂ –CH=CH
1.37	d, 3H, ³ J = 6.5 Hz; CH–CH ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.0 °C 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 174.7, 174.6	COOCH ₃
144.3, 143.6	C–1'
130.1	N–CH ₂ –CH=CH–CH ₂ *)
129.6	N–CH ₂ –CH=CH–CH ₂ *)
129.2, 129.1	C–3' / C–5' *)

128.0, 127.9	C-2' / C-6' *)
127.13, 127.08	C-4' *)
61.0, 60.5	Phenyl- <u>C</u> H(CH ₃)-N
55.7, 55.3	N- <u>C</u> H ₂ -CH=CH
51.7, 51.4	N- <u>C</u> H ₂ -CH-COOCH ₃
51.3, 51.2	COO <u>C</u> H ₃
41.7, 41.1	N-CH ₂ - <u>C</u> H-COOCH ₃
29.2, 28.8	N-CH ₂ -CH- <u>C</u> H ₂ -CH=CH
19.7, 17.7	CH- <u>C</u> H ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

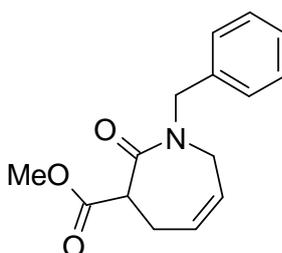
m/z (%) = 260 (100, [M+H]⁺)

HRMS (ES+):

m/z berechnet für C₁₈H₂₆NO₂ : 260.165054

gefunden : 260.167383

1-Benzyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-3-carbonsäuremethylester **48**



Folgend der allgemeinen Arbeitsvorschriften (Methode A) wurde Verbindung **44** (0.339 g, 1.18 mmol, 1.0 Equiv.) unter Katalyse von Grubbs I (**19**, 49 mg, 0.059 mmol, 5 mol%) wie angegeben umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat: 2/1) konnten 0.268 g (88%) von **48**, einem farblosen Öl isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 22.4 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 7.34 – 7.21	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.75	sm, 1H $\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}$
5.62	sm, 1H $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$
4.75	d, 1H, $^2J = 14.9$ Hz; $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-Phenyl}$
4.54	d, 1H, $^2J = 14.9$ Hz; $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-Phenyl}$
4.18	sm, 1H; $\text{N-CO-C}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2$
4.14	dd, 1H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz; $\text{N-C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}$
3.80	s, 3H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.42	dd, 1H, $^2J = 17.7$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz; $\text{N-C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}$
2.78	sm, 1H; $\text{N-CO-CH-C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}$
2.57	sm, 1H; $\text{N-CO-CH-C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.3 °C, 125.77 MHz, APT):

δ_{C} (ppm) = 170.7	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ *)
169.8	$\text{N-C}\underline{\text{O}}\text{-CH}$ *)
136.7	$\text{C-1}'$
129.4	$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$ *)
128.3	$\text{C-3}' / \text{C-5}'$ *)
127.6	$\text{C-2}' / \text{C-6}'$ *)
127.2	$\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}$ *)
124.1	$\text{C-4}'$
51.9	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
51.1	$\text{N-C}\underline{\text{H}}_2\text{-Phenyl}$
48.4	$\text{N-CO-C}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2$
44.9	$\text{N-C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}$
27.2	$\text{N-CO-CH-C}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}$

MS (EI, 40 °C):

m/z (%) = 260 (36, $M^+ + H$), 259 (100, M^+), 228 (42), 200 (14), 168 (66),
146 (63), 136 (31), 108 (28), 101 (32), 91 (41)

HRMS (EI):

m/z	berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 259.1208
	gefunden	: 259.1213

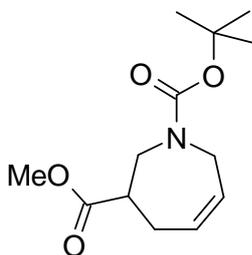
EA:	$C_{15}H_{17}NO_3$			(259.31 g/mol)
Ber.:	C: 69.48	H: 6.61	N: 5.40	
Gef.:	C: 69.42	H: 6.50	N: 5.37	

Die Umsetzung von Verbindung **44** (0.2874 g, 1.0 mmol, 1.0 Equiv.) nach Methode B der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese mit Grubbs II Katalysator (**20**, 42 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) und die entsprechende Aufarbeitung führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 2/1) des Rohproduktes zu 0.233 g (90%) von **48**, einem farblosen Öl.

Das mittels Methode B dargestellte Produkt zeigte im Vergleich zu dem nach Methode A synthetisierten Produkt identische spektroskopische Daten.

2,3,4,7-Tetrahydroazepin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-methylester

49



Methode A der allgemeinen Arbeitsvorschriften zu Durchführung der Ringschluss-Metathese folgend wurde Verbindung **45** (0.340 g, 1.20 mmol, 1.0 Equiv.) unter Anwendung von Grubbs I Katalysator (**19**, 49 mg, 0.06 mmol, 5 mol%) umgesetzt und aufgearbeitet. Nach erfolgter säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 14/1) des Rohproduktes konnten 0.265 g (87%) von **49** isoliert werden, einem farblosen Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21.7 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1.2:1):

δ_{H} (ppm) = 5.76 – 5.61	m, 2H; $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}}$
4.20	br d, 0.56H, $^2J = 17.4$ Hz; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH=CH *)
4.10	br d, 0.47H, $^2J = 15.8$ Hz; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH=CH *)
4.00	br dd, 0.43H, $^2J = 14.0$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH=CH *)
3.84	br dd, 1.12H, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH- $\underline{\text{CH}}_2$ *)
3.75	br d, 0.56H, $^2J = 17.4$ Hz; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH=CH *)
3.70	s, 1.63H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.69	s, 1.36H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.58 – 3.49	m, 1H; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH- $\underline{\text{CH}}_2$ *)
2.99 – 2.91	m, 1H; N- $\underline{\text{CH}}_2$ - $\underline{\text{CH}}$ - COOCH_3
2.50 – 2.40	m, 2H; N- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH- $\underline{\text{CH}}_2$ -CH
1.46	s, 5H; N-COO-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₃
1.45	s, 4H; N-COO-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25.0 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 173.9	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
155.1, 155.0	N- $\underline{\text{C}}\text{OO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
129.2, 128.8	$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}$ *)
128.1, 126.9	CH= $\underline{\text{C}}\text{H}$ *)
79.67, 79.66	COO- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
51.6	COO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
48.0, 47.8	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ *)
47.3, 47.1	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH=CH *)
43.5, 42.9	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH=CH
28.2, 28.1	COO-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₃
27.2, 26.5	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH=CH

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 287 (100, $[M+Na]^+$), 533 (13, $[2M+Na]^+$)

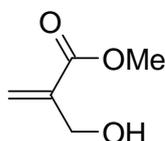
HRMS (ES+):

m/z	berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 278.136828
	gefunden	: 278.135883

Verbindung **45** (0.340 g, 1.20 mmol, 1 Equiv.) wurde ebenso nach Methode B der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese unter Anwendung von Grubbs II Katalysator (**20**, 51 mg, 0.06 mmol, 5 mol%) umgesetzt und wie angegeben aufgearbeitet. Eine sich hier anschließende Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat: 14/1) führte zu 0.263 g (86%) von **49**, einem farblosen Öl.

Das mittels Methode B dargestellte Produkt zeigte im Vergleich zu dem nach Methode A synthetisierten Produkt identische spektroskopische Daten.

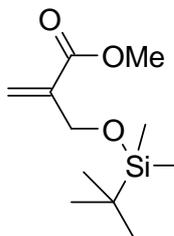
2-Hydroxymethyl-acrylsäuremethylester **50**



Die Darstellung der Verbindung erfolgte nach literaturbekannten Vorschriften.^{81,82,83,84} Im konkreten Fall wurden bei Raumtemperatur 16.2 mL 1,4-Dioxan und 16.2 mL Formaldehyd-Lösung **17** (~37%ig in Wasser; 16.22 g, 200.0 mmol, 1.0 Equiv.) vorgelegt und anschließend DABCO (22.44 g, 200.0 mmol, 1.0 Equiv.) portionsweise zugesetzt. Nachdem letzteres sich vollständig gelöst hatte, wurde Acrylsäuremethylester **14** (54.03 mL, 600.0 mmol, 3.0 Equiv.) innerhalb 30 min. zugegeben und der Reaktionsansatz 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und mit ges. NaCl-Lsg. versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 4/1) des Rohproduktes ergab 15.67 g (68%) von **50**, einer farblosen, niederviskosen Flüssigkeit.

Die spektroskopischen Daten sind mit denen in oben aufgeführter Literatur identisch.

2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-acrylsäuremethylester **51**



Verbindung **50** (19.14 g, 165.0 mmol, 1.0 Equiv.) wurde unter Rühren in 425 mL Dichlormethan vorgelegt, auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur TEA (27.83 mL, 198.0 mmol, 1.2 Equiv.) und DMAP (2.02 g, 16.5 mmol, 0.1 Equiv.) zugesetzt. Im Weiteren wurde unter Halten der Temperatur eine Lösung von TBDMSCl (27.36 g, 181.5 mmol, 1.1 Equiv.) in 80 mL Dichlormethan zugetropft und nach Erwärmung auf Raumtemperatur weitere 15 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz zunächst mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und abfiltriert. Nachdem das Filtrat unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer eingeeengt war, wurde der verbleibende Rückstand in *tert*-Butylmethylether gelöst, gegen ges. NH₄Cl-Lsg. geschüttelt und die wässrige Phase noch zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden darauf folgend zuerst mit ges. NaHCO₃-Lsg. und dann mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer eingedampft. Die anschließende Destillation im Kugelrohrföfen (100 °C/1,5 mbar) führte zu 34.71 g (91%) von **51**, einer farblosen Flüssigkeit.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.1 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 6.24	dt, 1H, ² J = 2.0 Hz, ⁴ J = 2.0 Hz; <u>CH</u> ₂ =C
5.89	dt, 1H, ² J = 2.0 Hz, ⁴ J = 2.0 Hz; <u>CH</u> ₂ =C
4.35	t, 2H, ⁴ J = 2.0 Hz; CH ₂ =C(COOCH ₃)– <u>CH</u> ₂ –O
3.72	s, 3H; COO <u>CH</u> ₃
0.90	s, 9H; O–Si((CH ₃) ₂)–C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.06	s, 6H; O–Si((<u>CH</u> ₃) ₂)–C(CH ₃) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 27.1 °C, 125.77 MHz, COM):

δ_{C} (ppm) = 166.2	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
139.6	$\underline{\text{C}}\text{-COOCH}_3$
123.7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
61.4	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O}$
51.5	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
25.8	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
18.2	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
-5.5	$\text{O-Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

MS (ES+, Raumtemperatur):

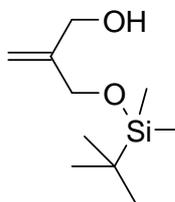
m/z (%) = 231 (21, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 253 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SiNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)	:253.123593
	gefunden	:253.124812

EA:	$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Si}$	(230.38 g/mol)
Ber.:	C: 57.35	H: 9.63
Gef.:	C: 57.15	H: 9.28

2-(*tert*-Butyl-dimethylsilanyloxymethyl)-prop-2-en-1-ol **52**



Verbindung **51** (18.43 g, 80.0 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in 200 mL Tetrahydrofuran vorgelegt und, nachdem die Lösung auf eine Temperatur von -78 °C herabgekühlt war, innerhalb von 45 min. unter Halten der Temperatur eine Lösung von DIBAL-H in Toluol (1.5 M; 115 mL, 172.5 mmol, 2.16 Equiv.) zugetropft.

Nach erfolgter Zugabe und anschließendem 90-minütigem Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ließ man den Ansatz langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen und noch weitere 30 min. rühren. Durch sehr vorsichtige, tropfenweise Zugabe einer Mischung aus 4.5 mL Wasser in 10 mL Tetrahydrofuran wurde die Reaktion abgestoppt und im Folgenden 300 mL Diethylether, 200 mL ges. Kalium-Natriumtartrat-Lsg. sowie 100 mL ges. NH_4Cl -Lsg. zugesetzt. Es wurde so lange gerührt, bis die sich bildende Gallerte wieder gelöst war und so ein Trennen der Phasen mittels Scheidetrichter möglich wurde (nach ca. 30 min.). Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen.

Die sich anschließende Aufreinigung erfolgte in Form einer Destillation im Kugelrohrföfen ($100\text{ }^{\circ}\text{C}/0.3\text{ mbar}$) und führte zu 12.99 g (80%) von **52**, einer farblosen und niederviskosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $23.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 5.08	s, 1H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
5.06	s, 1H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
4.22	s, 2H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-O-Si}$
4.15	d, 2H; $^3J = 5.7\text{ Hz}$; $\text{C-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$
2.00	t, 1H; $^3J = 5.9\text{ Hz}$; $\text{C-CH}_2\text{-}\underline{\text{O}}\text{H}$
0.89	s, 9H; $\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
0.07	s, 6H; $\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , $26.6\text{ }^{\circ}\text{C}$, 125.77 MHz, COM):

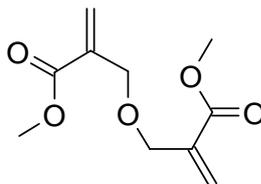
δ_{C} (ppm) = 147.5	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}$
110.8	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
64.9	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$ *)
64.3	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OTBDMS}$ *)
25.8	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
18.2	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
-5.5	$\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 203 (18, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 225 (100, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)

EA:	C ₁₀ H ₂₂ O ₂ Si	(202.37 g/mol)
Ber.:	C: 59.35	H: 10.96
Gef.:	C: 59.48	H: 10.72

2-(2-Methoxycarbonyl-allyloxymethyl)-acrylsäuremethylester **53**



Verbindung **52** wurde als unerwünschtes Nebenprodukt bei der Darstellung von **50** isoliert und charakterisiert. Die erhaltenen Ausbeuten waren stark abhängig von der durchgeführten Aufreinigung. Während bei der säulenchromatographischen nur relativ kleine Mengen (~10%) isoliert wurden, stiegen diese bei einer destillativen Aufreinigung durch die thermische Belastung beträchtlich an (~50%). Die Verbindung stellt einen farblosen, kristallinen Feststoff, welcher einen Schmelzbereich von 38 – 40 °C aufweist, dar.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.8 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 6.32	dt, 2H, ⁴ J = 1.4 Hz, ² J = 1.4 Hz; <u>CH</u> ₂ =C
5.91	dt, 2H, ⁴ J = 1.6 Hz; ² J = 1.6 Hz; <u>CH</u> ₂ =C
4.26	t, 4H, ⁴ J = 1.6 Hz; <u>CH</u> ₂ O
3.77	s, 6H; O <u>CH</u> ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 27.6 °C, 125.77 MHz, COM):

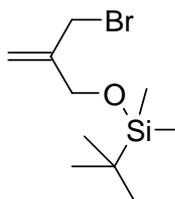
δ _C (ppm) = 166.0	<u>C</u> =O
136.8	CH ₂ = <u>C</u>
125.7	<u>CH</u> ₂ =C
68.7	<u>CH</u> ₂ O
51.6	O <u>CH</u> ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 215 (5, [M+H]⁺), 237 (100, [M+Na]⁺)

EA:	C ₁₀ H ₁₄ NO ₅	(214.22 g/mol)
Ber.:	C: 56.07	H: 6.59
Gef.:	C: 56.10	H: 6.54

(2-Brommethyl-allyloxy)-*tert*-butyl-dimethylsilan **54**



Zu einer Lösung von TPP (7.68 g, 29.3 mmol, 1.1 Equiv.) in 70 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von Brom (4.68 g, 29.3 mmol, 1.1 Equiv.) in 10 mL Dichlormethan langsam zugetropft. Die Lösung wurde solange bei 0 °C gerührt, bis eine entstehende farblose Fällung die Bildung des erwarteten Phosphoniumsalzes indizierte. Diese Suspension wurde dann bei 0 °C langsam zu einer Lösung von **52** (5.39 g, 26.6 mmol, 1.0 Equiv.) und Imidazol (2.18 g, 31.9 mmol, 1.2 Equiv.) in 140 mL Dichlormethan gegeben.

Nach 30 min. rühren bei 0 °C wurde der Reaktionsansatz auf eine Eis/Wasser-Mischung geschüttet und zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen.

Der verbleibende Rückstand wurde in ca. 20 mL Dichlormethan aufgenommen und in *n*-Hexan getropft. Das ausgefallene TPPO wurde abfiltriert, gründlich mit *n*-Hexan nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer eingengt. Der verbleibende Rückstand wurde abermals mit *n*-Hexan versetzt, erneut filtriert, der Filterkuchen gründlich mit *n*-Hexan nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 22/1). Es konnten 5.90 g (84%) von **54**, einer farblosen, niederviskosen Flüssigkeit isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 23.3 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 5.218	d, 1H, $^2J = 1.4$ Hz; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
5.215	d, 1H, $^2J = 1.4$ Hz; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
4.25	s, 2H; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-OTBDMS}$ *)
3.99	s, 2H; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-Br}$ *)
0.90	s, 9H; $\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
0.08	s, 6H; $\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.7 °C, 125.77 MHz, COM):

δ_{C} (ppm) = 144.8	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}$
114.7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
63.5	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OTBDMS}$
32.7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Br}$
25.9	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
18.3	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
-5.4	$\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

MS (ES+, Raumtemperatur):

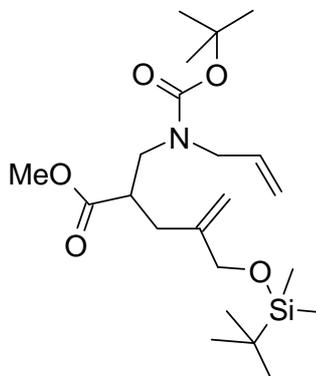
m/z (%) = 265 (100, $[\text{M}(^79\text{Br})+\text{H}]^+$), 267 (85, $[\text{M}(^81\text{Br})+\text{H}]^+$), 289 (22, $[\text{M}(^81\text{Br})+\text{Na}]^+$)

EA: $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{BrOSi}$ (265.27 g/mol)

Ber.: C: 45.28 H: 7.98 Br: 30.12

Gef.: C: 45.50 H: 7.80 Br: 30.38

2-[Allyl-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-methyl]-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-4-pentensäuremethylester **58**



Zu 10 mL Tetrahydrofuran wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst *n*-BuLi (1.6 M in *n*-Hexan; 4.7 mL, 7.5 mmol, 1.5 Equiv.), dann DIPA (1.06 mL, 7.5 mmol, 1.5 Equiv.) gegeben. Nach Erwärmung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde 15 min. gerührt, im Anschluss daran wiederum auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt, dann eine Lösung von **23** (1.823 g, 7.5 mmol, 1.5 Equiv.) in 3 ml Tetrahydrofuran zutropft und 30 min. gerührt. Unter Halten der Temperatur wurde schließlich eine Lösung von **54** (1.326 g, 5.0 mmol, 1.0 Equiv.) in HMPA (0.875 mL, 5.0 mmol, 1.0 Equiv.) zutropft und die Reaktionsmischung innerhalb von 5 h auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen.

Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt und die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zweimal gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat: 14/1), wobei man 1.76 g (82%) von **58**, einem farblosen Öl, erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, $30.0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 500.16 MHz):

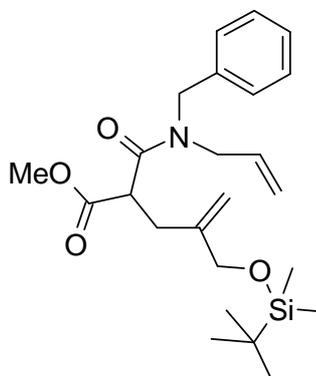
δ_{H} (ppm) = 5.72	br s, 1H; $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.09	dd, 1H, $^3J = 10.0\text{ Hz}$, $^4J = 1.5\text{ Hz}$; $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.05	d, 1H, $^3J = 17.0\text{ Hz}$; $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
4.99	s, 1H; $\underline{\text{CH}}_2=\text{C}$
4.78	s, 1H; $\underline{\text{CH}}_2=\text{C}$
4.03	s, 2H; $\underline{\text{CH}}_2-\text{OTBDMS}$

3.84 – 3.73	br s, 1H; CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N
3.64	dd, 1H, ² J = 16.0 Hz, ³ J = 5.0 Hz; CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N
3.55	s, 3H; COO <u>CH</u> ₃
3.30 – 3.24	br m, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -CH
2.88	sm, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -COOCH ₃
2.20	dd, 1H, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 9.0 Hz; C- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃
2.09	dd, 1H, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 6.0 Hz; C- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃
1.37	s, 9H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.89	s, 9H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.03	s, 6H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 27.2 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 174.8	<u>C</u> OOCH ₃
155.3	<u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
145.3	CH ₂ = <u>C</u>
133.9, 133.7	CH ₂ = <u>CH</u> -CH ₂ -N
116.5, 116.0	<u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
110.8, 110.7	<u>CH</u> ₂ =C
79.9, 79.5	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
65.5	<u>CH</u> ₂ -OTBDMS
51.6	COO <u>CH</u> ₃
50.7, 49.9	CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N *)
49.1, 48.9	N- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃ *)
43.6, 43.2	N-CH ₂ - <u>CH</u> -COOCH ₃
33.2	C- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃
28.3	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
25.8	O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
18.3	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.5	O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

2-(Allyl-benzyl-carbamoyl)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-4-pentensäuremethylester **59**



Zu 5 mL Tetrahydrofuran wurden bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ LiHMDS (1.0 M in Tetrahydrofuran; 6.60 mL, 6.6 mmol, 1.1 Equiv.) und **24** (1.484 g, 6.0 mmol, 1.0 Equiv.), gelöst in 7 mL Tetrahydrofuran, zugetropft. Im Anschluss wurde der Reaktionsansatz auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen, 30 min. gerührt und erneut auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von **54** (1.687 g, 6.36 mmol, 1.06 Equiv.) in 10 mL Tetrahydrofuran zugetropft, langsam auf Raumtemperatur erwärmen lassen und weitere 12 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das erhaltene Rohprodukt wurde im Anschluss säulenchromatographisch aufgereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat: 4/1). Es konnten 1.69 g (65%) von **59**, eines farblosen Öls isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $22.1\text{ }^{\circ}\text{C}$, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: $\sim 1.6:1$):

δ_{H} (ppm) = 7.35 – 7.15	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.72	sm 1H; $\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.23 – 5.08	m (4ddt, überlappend), 2H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.06	br d, 0.66H, $^4J = 1.2\text{ Hz}$; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
5.03	br d, 0.42H, $^4J = 1.4\text{ Hz}$; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
4.85	br d, 0.64H, $^4J = 1.2\text{ Hz}$; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
4.78	br d, 0.39H, $^4J = 1.0\text{ Hz}$; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$

4.67	d, 0.63H, $^2J = 14.9$ Hz; $\underline{\text{CH}}_2$ -Phenyl
4.62	d, 0.41H, $^2J = 17.0$ Hz; $\underline{\text{CH}}_2$ -Phenyl
4.54	d, 0.40H, $^2J = 17.2$ Hz; $\underline{\text{CH}}_2$ -Phenyl
4.50	d, 0.66H, $^2J = 14.9$ Hz; $\underline{\text{CH}}_2$ -Phenyl
4.10 – 3.80	m, 5.1H; $\underline{\text{CH}}_2$ -OTBDMS, $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2$ -N, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$
3.69	s, 1.9H; $\text{COO}\underline{\text{CH}}_3$
3.65	s, 1.2H; $\text{COO}\underline{\text{CH}}_3$
2.67	sm, 2H; $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_2\text{-OH})-\underline{\text{CH}}_2$ -CH
0.87	s, 5.68H; $\text{O}-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$
0.84	s, 3.77H; $\text{O}-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$
0.03	s, 3.64H; $\text{O}-\text{Si}((\underline{\text{CH}}_3)_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
-0.02	s, 2.44H; $\text{O}-\text{Si}((\underline{\text{CH}}_3)_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.1 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 169.7, 169.6	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$ *)
168.5, 168.4	$\text{N}-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}-\text{COOCH}_3$ *)
145.0, 144.8	$\text{C}-1'$
137.0, 136.1	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2$
132.5, 132.2	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}$
128.6, 128.3	$\text{C}-3' / \text{C}-5'$ *)
127.8, 127.4	$\text{C}-2' / \text{C}-6'$ *)
127.1, 126.3	$\text{C}-4'$ *)
117.2, 117.1	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$ *)
111.2, 111.0	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$ *)
65.9, 65.7	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OTBDMS
52.0	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
50.1, 49.0	$\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Phenyl *)
48.3, 48.1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$ *)
47.8, 47.6	$\text{CO}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CO}$
32.0	$\text{CH}_2=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}$
25.6	$\text{O}-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
18.04, 18.01	$\text{O}-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
-5.69, -5.72	$\text{O}-\text{Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1:1):

δ _H (ppm) = 5.80 – 5.67	br s, 1H; CH ₂ = <u>CH</u> -CH ₂ -N
5.09	psddd, 2H, ³ <i>J</i> = 17.7 Hz, ³ <i>J</i> = 10.3 Hz, ⁴ <i>J</i> = 1.6 Hz; C <u>H</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
4.97	d, 1H, ⁴ <i>J</i> = 1.6 Hz; C <u>H</u> ₂ =C
4.82	t, 1H, ³ <i>J</i> = 5.5 Hz; CH ₂ -O <u>H</u>
4.75	s, 1H; C <u>H</u> ₂ =C
3.84	d, 2H, ³ <i>J</i> = 5.5 Hz; C <u>H</u> ₂ -OH
3.83 – 3.75	br s, 1H; CH ₂ =CH-C <u>H</u> ₂ -N
3.69 – 3.61	br s, 1H; CH ₂ =CH-C <u>H</u> ₂ -N
3.57	s, 3H; COO <u>C</u> ₃
3.26	sm, 2H; N-C <u>H</u> ₂ -CH-COOCH ₃
2.90	br s, 1H; N-CH ₂ -C <u>H</u> -COOCH ₃
2.21	dd, 1H, ² <i>J</i> = 14.7 Hz, ³ <i>J</i> = 9.3 Hz; CH ₂ =C(CH ₂ -OH)-C <u>H</u> ₂ -CH
2.08	dd, 1H, ² <i>J</i> = 14.7 Hz, ³ <i>J</i> = 5.7 Hz; CH ₂ =C(CH ₂ -OH)-C <u>H</u> ₂ -CH
1.38	s, 9H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 26.0 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 175.0, 174.9	<u>C</u> OOCH ₃
155.5, 155.2	N-C <u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
145.6	CH ₂ = <u>C</u>
133.7	CH ₂ = <u>CH</u> -CH ₂ -N
116.5, 116.0	<u>C</u> H ₂ =CH-CH ₂ -N
112.2, 111.7	<u>C</u> H ₂ =C
79.9	COO-C <u>C</u> (CH ₃) ₃
65.4	<u>C</u> H ₂ -OH
51.7	COO <u>C</u> H ₃
50.9, 49.9	CH ₂ =CH-C <u>C</u> H ₂ -N *)
48.9	N-C <u>C</u> H ₂ -CH-COOCH ₃ *)
43.7, 43.3	N-CH ₂ - <u>C</u> H-COOCH ₃
33.6	C-C <u>C</u> H ₂ -CH-COOCH ₃
28.2	COO-C(<u>C</u> H ₃) ₃

¹H-NMR (CDCl₃, 22.4 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1.6:1):

δ _H (ppm) = 7.38 – 7.17	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.80 – 5.70	m, 1H; CH ₂ =C <u>H</u> -CH ₂ -N
5.24	dd, 0.66H, ³ J = 10.3 Hz, ⁴ J = 1.2 Hz; C <u>H</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
5.20	psdd, 0.53H, ³ J = 5.4 Hz, ⁴ J = 0.9 Hz; C <u>H</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
5.17	pst, 0.47H, ⁴ J = 1.4 Hz; C <u>H</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
5.12	psdd, 0.45H, ³ J = 17.2 Hz, ⁴ J = 1.4 Hz; C <u>H</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
5.08	d, 0.60H, ⁴ J = 0.9 Hz; C <u>H</u> ₂ =C(CH ₂ -OH)-CH ₂ -CH
5.03	d, 0.40H, ⁴ J = 0.9 Hz; C <u>H</u> ₂ =C(CH ₂ -OH)-CH ₂ -CH
4.91	s, 0.63H; C <u>H</u> ₂ =C(CH ₂ -OH)-CH ₂ -CH
4.81	s, 0.36H; C <u>H</u> ₂ =C(CH ₂ -OH)-CH ₂ -CH
4.80	d, 0.64H, ² J = 14.7 Hz; C <u>H</u> ₂ -Phenyl
4.69	d, 0.38H, ² J = 17.2 Hz; C <u>H</u> ₂ -Phenyl
4.53	d, 0.39H, ² J = 17.0 Hz; C <u>H</u> ₂ -Phenyl
4.44	d, 0.64H, ² J = 14.9 Hz; C <u>H</u> ₂ -Phenyl
4.19	dd, 0.42H, ² J = 15.4 Hz, ³ J = 4.8 Hz; CO-C <u>H</u> -CO *)
4.07	s, 1.2H; C <u>H</u> ₂ -OH *)
4.01	sm, 0.76H; CO-C <u>H</u> -CO *)
3.96	s, 0.70H; C <u>H</u> ₂ -OH *)
3.87	sm, 2.20H; CH ₂ =CH-C <u>H</u> ₂ -N *)
3.73	s, 1.89H; COOC <u>H</u> ₃
3.68	s, 1.16H; COOC <u>H</u> ₃
2.83 – 2.68	m, 2H; CH ₂ =C(CH ₂ -OH)-C <u>H</u> ₂ -CH
2.20	br s, 1H; CH ₂ -O <u>H</u>

¹³C-NMR (CDCl₃, 26.7 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ _C (ppm) = 170.0, 169.8	<u>C</u> OOCH ₃ *)
168.8, 168.7	N- <u>C</u> O-CH-COOCH ₃ *)
145.6, 145.4	C-1'
136.8, 136.1	CH ₂ = <u>C</u>
132.2, 132.1	CH ₂ = <u>C</u> H-CH ₂ -N
128.7, 128.4	C-3' / C-5' *)
127.9, 127.6	C-2' / C-6' *)
127.3, 126.4	C-4' *)

117.5, 117.3	<u>C</u> H ₂ =CH-CH ₂ -N *)
112.5, 112.3	<u>C</u> H ₂ =C *)
65.8, 65.7	<u>C</u> H ₂ -OH
52.3	COO <u>C</u> H ₃
50.2, 49.2	N- <u>C</u> H ₂ -Phenyl *)
48.6, 48.5	CH ₂ =CH- <u>C</u> H ₂ -N *)
48.2, 48.0	CO- <u>C</u> H-CO
31.9	CH ₂ =C- <u>C</u> H ₂ -CH

MS (EI, 80 °C):

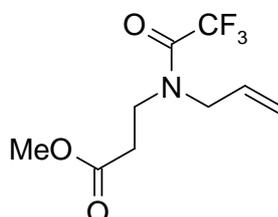
m/z (%) = 317 (15, *M*⁺), 286 (19), 285 (55), 245 (33), 244 (100), 194 (60), 147 (36),
146 (75), 106 (54), 91 (44)

HRMS (EI):

m/z	berechnet für C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	: 317.1627
	gefunden	: 317.1589

EA:	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	(317.39 g/mol)	
Ber.:	C: 68.12	H: 7.30	N: 4.41
Gef.:	C: 67.88	H: 7.63	N: 4.43

3-[Allyl-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-amino]-propionsäuremethylester **63**



Zu einer Lösung von **37** (4.30 g, 30.0 mmol, 1.0 Equiv.) und TEA (3.24 g, 32.0 mmol, 1.07 Equiv.) in 100 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C eine Lösung von TFA (6.72 g, 32.0 mmol, 1.07 Equiv.) in 20 mL Dichlormethan langsam unter Halten der Temperatur zugetropft. Nach erfolgtem Zutropfen wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen lassen und für weitere 3 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt, die Phasen getrennt, die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende Destillation im Kugelrohrföfen (145 °C / 8 mbar) führte zu 6.34 g (88%) von **63**, einem schwach gelb gefärbten Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.3 °C, 500.16 MHz, Rotamere):

δ _H (ppm) = 5.82 – 3.72	sm, 1H; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
5.32 – 5.21	m, 2H; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
4.08	psdd, 1.4H, ⁴ J = 0.9 Hz, ³ J = 5.8 Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
4.04	psd, 0.6H, ³ J = 5.95 Hz, CH ₂ =CH-CH ₂ -N
3.76 – 3.725	m, 0.6H; N-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
3.72	s, 1H; OCH ₃
3.70	s, 2H; OCH ₃
3.65	dt, 1.4H, ³ J = 6.9 Hz, ³ J = 7.0 Hz; N-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.67 – 2.65	t, 2H, ³ J = 7.0 Hz, ³ J = 7.6 Hz; N-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.4 °C, 125.76 MHz, APT, Rotamere):

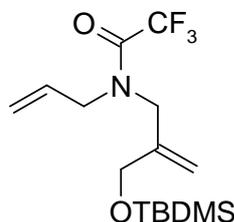
δ _C (ppm) = 171.6, 170.7	COOCH ₃
156.9, 156.6	q, ² J = 36.3 Hz; COCF ₃
131.7, 130.7	CH ₂ =CH-CH ₂ -N
119.2, 118.7	CH ₂ =CH-CH ₂ -N
116.3, 116.2	q, ¹ J = 286.2 Hz; COCF ₃
51.8, 51.7	OCH ₃
50.7, 49.2	psd, ⁴ J = 2.9 Hz; CH ₂ =CH-CH ₂ -N
42.9	N-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
33.3, 31.4	N-CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃

MS (EI, Raumtemperatur):

m/z (%) = 239 (2, M⁺), 208 (17), 166 (35), 142 (69), 41 (100)

EA:	C ₉ H ₁₂ F ₃ NO ₃	(239.19 g/mol)	
Ber.:	C: 45.19	H: 5.06	N: 5.86
Gef.:	C: 45.12	H: 5.31	N: 5.82

N*-Allyl-*N*-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-allyl]-2,2,2-trifluoroacetamid **64*



Zu einer Lösung von *n*-BuLi (1.6 M in Hexan; 2.81 mL, 4.5 mmol, 1.5 Equiv.) in 10 mL Tetrahydrofuran wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ Diisopropylamin (0.635 mL, 4.5 mmol, 1.5 Equiv.) zugegeben und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen. Nach 15 minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt und eine Lösung von **63** (1.076 g, 4.5 mmol, 1.5 Equiv.) in 3 mL Tetrahydrofuran zugetropft, 30 min. rühren lassen und anschließend eine Lösung von **54** (0.796 g, 3.0 mmol, 1.0 Equiv.) in HMPT (0.53 mL, 3.0 mmol, 1.0 Equiv.) langsam zugeetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen und 5 h rühren lassen.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 12/1) führte zu 1,76 g (82%) von **64**, einem farblosen Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $23.9\text{ }^{\circ}\text{C}$, 500.16 MHz, Rotamere):

δ_{H} (ppm) = 5.69	sm, 1H; $\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.23	ps dd, 0.5H, $^3J = 10.75\text{ Hz}$, $^4J = 1.25\text{ Hz}$; $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
5.20 – 5.16	m, 1.5 H; $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$, $\underline{\text{CH}}_2=\text{C}-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$
5.12	ddt, 1H, $^3J = 18.6\text{ Hz}$, $^4J = 1.35\text{ Hz}$; $\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$
4.81	m, 1H, $\underline{\text{CH}}_2=\text{C}-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$
4.02	s, 1H; $\underline{\text{CH}}_2-\text{OTBDMS}$
4.01	s, 1H; $\underline{\text{CH}}_2-\text{OTBDMS}$
3.98	s, 1H; $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{C}$
3.97	s, 1H; $\text{N}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{C}$
3.94	sm, 2H; $\text{CH}_2=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}$

0.84	s, 9H; Si-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.00	s, 6H; Si-(<u>CH</u> ₃) ₂

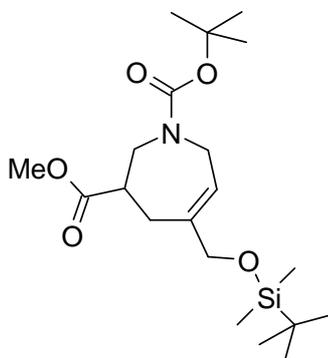
¹³C-NMR (CDCl₃, 27.4 °C, 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 156.98, 156.99	q, ² J = 35.4 Hz; <u>C</u> OCF ₃
142.4, 141.9	q, ² J = 35.4 Hz; CH ₂ = <u>C</u>
131.7, 130.8	CH ₂ = <u>CH</u> -CH ₂ -N
119.3, 118.8	<u>CH</u> ₂ =CH-CH ₂ -N
116.5, 116.4	q, ¹ J = 286.18 Hz; <u>C</u> F ₃
112.3, 111.9	<u>CH</u> ₂ =C
64.3, 64.1	<u>CH</u> ₂ -OTBDMS
49.0, 48.7	CH ₂ =CH- <u>CH</u> ₂ -N
48.2, 47.0	N- <u>CH</u> ₂ -C
25.8, 25.7	Si-C(<u>CH</u> ₃) ₃
18.3, 18.2	Si- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.53, -5.54	Si-(<u>CH</u> ₃) ₂

MS (ES⁺, Raumtemperatur):

m/z (%) = 338 (23, [M+H]⁺), 360 (100, [M+Na]⁺), 697 (10, [2M+Na]⁺)

5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butyl-3-methylester **66**



Methode A der allgemeinen Arbeitsvorschriften zu Durchführung der Ringschluss-Metathese folgend wurde Verbindung **58** (0.658 g, 1.54 mmol, 1.0 Equiv.) unter Anwendung von Grubbs I Katalysator (**19**, 63 mg, 0.077 mmol, 5 mol%) umgesetzt und aufgearbeitet. Nach erfolgter säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 10/1) des Rohproduktes konnten 0.267g (44%) von **66** isoliert werden, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.9 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1.1:1):

δ _H (ppm) = 5.68	s, 0.5H; <u>CH</u> =C
5.61	s, 0.5H; <u>CH</u> =C
4.16	d, 0.5H, ² J = 17.9 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
4.10	d, 0.5H, ² J = 16.7 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
4.04 – 3.93	m, 2.6H; <u>CH</u> ₂ -OTBDMS, N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.86	d, 0.5H, ² J=17.1 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.79	dd, 0.5H, ² J = 14.5 Hz, ³ J = 6.8 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂
3.71	br d, 0.5H, ² J=19.5 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂
3.67	s, 1.50H; COO <u>CH</u> ₃
3.65	s, 1.50H; COO <u>CH</u> ₃
3.52	dd, 0.5H, ² J=14.3 Hz, ³ J = 8.3 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂
3.44	dd, 0.5H, ² J = 14.0 Hz, ³ J = 8.8 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂
2.91 – 2.83	m, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
2.32	s, 1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C=CH
2.31	s, 1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C=CH
1.43	s, 4.6H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

1.42	s, 4.4H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.88	s, 4.9H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.87	s, 4.5H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.04	s, 6H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.7 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 174.0	<u>C</u> OOCH ₃
155.2, 155.0	N- <u>C</u> OO-(CH ₃) ₃
139.6, 138.0	<u>C</u> =CH
121.7, 121.3	C= <u>C</u> H
79.8, 79.6	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
67.3, 67.1	<u>CH</u> ₂ -OTBDMS
51.7	COO <u>C</u> H ₃
48.4, 47.8	N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ *)
46.7, 46.6	N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
42.7, 42.3	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
28.3, 28.2	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
27.4	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C=CH
25.8	O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
18.2	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.4, -5.5	O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 422 (100, [M+Na]⁺)

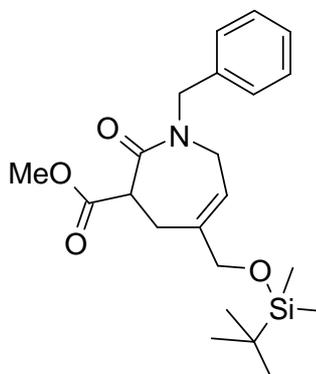
HRMS (ES+):

m/z	berechnet für C ₂₀ H ₃₇ NO ₅ SiNa	: 422.233872
	gefunden	: 422.229903

Die Umsetzung von Verbindung **58** (0.460 g, 1.08 mmol, 1.0 Equiv.) nach Methode B der allgemeinen Arbeitsvorschriften mit Grubbs II Katalysator (**20**, 46 mg, 0.054 mmol, 5 mol%) und die entsprechende Aufarbeitung führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 10/1) des Rohproduktes zu 0.375 g (87%) von **66**, einem farblosen Öl.

Das mittels Methode B dargestellte Produkt zeigte im Vergleich zu dem nach Methode A synthetisierten Produkt identische spektroskopische Daten.

1-Benzyl-5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-3-carbonsäuremethylester **67**



Die Zielverbindung wurde durch Umsetzung von **59** (0.432g, 1.0 mmol, 1.0 Equiv.) nach Methode B der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese unter Verwendung von Grubbs II Katalysator (**20**, 42 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) erhalten. Nach standardisierter Aufarbeitung und Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/1) wurden 0.290 g (74%) von **67**, einem farblosen Öl isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.1 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.31 – 7.19	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.66 – 5.62	sm, 1H; N-CH ₂ -CH=C
4.61	s, 2H; CH ₂ -Phenyl
4.18 – 4.11	sm, 1H; N-CH ₂ -CH=C
4.08	dd, 1H, ³ <i>J</i> = 12.4 Hz, ³ <i>J</i> = 3.7 Hz; N-CH ₂ -CH=C
3.94	s, 2H; CH ₂ -OTBDMS
3.78	s, 3H; COOCH ₃
3.46	dd, 1H, ³ <i>J</i> = 17.7 Hz, ³ <i>J</i> = 7.6 Hz; N-CO-CH-CH ₂
2.68 – 2.59	br m, 1H; N-CO-CH-CH ₂ -C
2.47	br d, 1H, ² <i>J</i> = 18.3 Hz; N-CO-CH-CH ₂ -C
0.86	s, 9H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃
0.01	s, 6H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 24.4 °C, 125.77 MHz, COM):

δ_{C} (ppm) = 170.8	<u>C</u> OOCH ₃ *)
170.0	N- <u>C</u> O-CH *)
140.3	C-1'
136.8	N-CH ₂ -CH= <u>C</u>
128.5	C-3' / C-5' *)
127.8	C-2' / C-6' *)
127.4	C-4'
117.8	N-CH ₂ - <u>C</u> H=C
66.8	<u>C</u> H ₂ -OTBDMS
52.3	COO <u>C</u> H ₃
51.3	<u>C</u> H ₂ -Phenyl *)
48.2	N- <u>C</u> H ₂ -CH=C *)
44.8	N-CO- <u>C</u> H-CH ₂ *)
27.5	N-CO-CH- <u>C</u> H ₂
25.8	O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>C</u> H ₃) ₃
18.2	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.5	O-Si(<u>C</u> (CH ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

MS (EI, 60 °C):

m/z (%) = 403 (23, M^+), 388 (19), 346 (100), 271 (69), 258 (23), 213 (51),
91 (33)

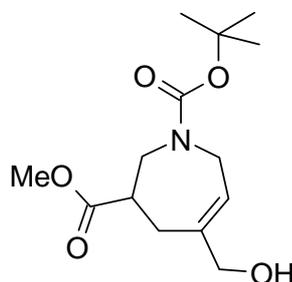
HRMS (EI):

m/z	berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$: 403.2179
	gefunden	: 403.2181

Die Umsetzung von Verbindung **59** (0.432 g, 1.0 mmol, 1.0 Equiv.) nach Methode A der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese mit Grubbs I Katalysator (**19**, 41 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) und die entsprechende Aufarbeitung führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 2/1) des Rohproduktes zu 0.093 g (23%) von **67**, einem farblosen Öl.

Das mittels Methode A dargestellte Produkt zeigte im Vergleich zu dem nach Methode B synthetisierten Produkt identische spektroskopische Daten.

5-Hydroxymethyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1,3-dicarbonsäure-1-tert-butylester-3-methylester 68



Synthese-Vorschrift I

Der Methode B der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese folgend wurde Verbindung **60** (0.313 g, 1.00 mmol, 1.0 Equiv.) unter Katalyse von Grubbs II Katalysator (**20**, 42 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) wie angegeben umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/2) konnten 0.271 g (95%) von **68**, einem farblosen Öl isoliert werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.3 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1.5:1):

δ _H (ppm) = 5.67	s, 0.4H; N-CH ₂ -CH=C
5.64	s, 0.6H; N-CH ₂ -CH=C
4.28	d, 0.6H, ² J = 17.6 Hz; N-CH ₂ -CH=C *)
4.17	d, 0.4H, ² J = 17.2 Hz; N-CH ₂ -CH=C *)
4.06 – 3.95	m, 2.46H; N-CH ₂ -CH=C *), N-CH ₂ -CH-CH ₂ -C *), CH ₂ -OH *)
3.88 – 3.74	m, 1.59H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -C *), CH ₂ -OH *)
3.70	s, 1.79H; COOCH ₃
3.69	s, 1.31H; COOCH ₃
3.52	sm, 1H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -C *), CH ₂ -OH *)
3.09 – 2.98	m, 1H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
2.52 – 2.41	m, 2H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
2.13	br s, 1H; CH ₂ -OH
1.47	s, 5.40H; N-COO-C(CH ₃) ₃
1.45	s, 4.18H; N-COO-C(CH ₃) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.9 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) =	174.4, 174.3	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
	155.0	N- $\underline{\text{C}}\text{OO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
	139.5, 138.3	$\underline{\text{C}}=\text{CH}$
	123.0, 122.8	C= $\underline{\text{C}}\text{H}$
	79.9, 79.7	COO- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
	67.8, 67.6	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OH}$
	51.8	COO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
	47.9, 47.6	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}_2$ *)
	46.9, 46.7	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=C}$ *)
	42.8, 42.1	N- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2$
	28.2	COOC($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₃
	27.9, 27.4	N- $\text{CH}_2\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}$

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 286 (56, $[M+H]^+$), 308 (67, $[M+Na]^+$), 593 (100, $[2M+Na]^+$)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$: 308.147393
	gefunden	: 308.150227

EA:	$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$	(285.34 g/mol)	
Ber.:	C: 58.93	H: 8.12	N: 4.91
Gef.:	C: 58.60	H: 7.90	N: 5.16

Die Umsetzung von Verbindung **60** (0.313 g, 1.0 mmol, 1.0 Equiv.) nach Methode A der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese mit Grubbs I Katalysator (**19**, 41 mg, 0.05 mmol, 5 mol%) und die entsprechende Aufarbeitung führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 2/1) des Rohproduktes zu 0.105 g (37%) von **68**, einem farblosen Öl.

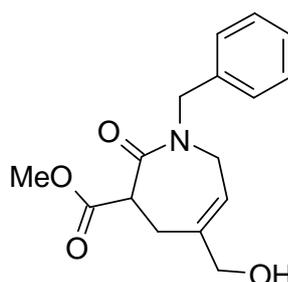
Das mittels Methode A dargestellte Produkt zeigte im Vergleich zu dem nach Methode B synthetisierten Produkt identische spektroskopische Daten.

Synthese-Vorschrift II

Verbindung **66** (1.60 g, 4.00 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer Mischung aus 60 mL Tetrahydrofuran und 2 mL HCl-Lsg. (32%ig) gelöst und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz bis zur schwach alkalischen Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1/1) führte zu 0.987 g (87 %) von **68**, einem farblosen Öl.

1-Benzyl-5-hydroxymethyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepin-3-carbonsäuremethylester **69**



Verbindung **61** (0.331 g, 1.04 mmol, 1.0 Equiv.) wurde nach Methode B der allgemeinen Arbeitsvorschriften unter Katalyse von Grubbs II (**20**, 44 mg, 0.052 mmol, 5 mol%) umgesetzt und aufgearbeitet. Die säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/1) des Rohproduktes ergab 0.243 g (81%) von **69**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.3 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 7.35 – 7.21	m, 5H; <i>Phenyl-H</i>
5.67	sm, 1H; N-CH ₂ -CH=C
4.62	s, 2H, CH ₂ -Phenyl
4.16	br d, 1H, ² J = 17.9 Hz; N-CH ₂ -CH=C
4.12	dd, 1H, ² J = 12.1 Hz, ³ J = 3.7 Hz; N-CH ₂ -CH=C
3.98	s, 2H; CH ₂ -OH
3.81	s, 3H; COOCH ₃
3.48	dd, 1H, ³ J = 17.9 Hz, ³ J = 7.3 Hz; N-CO-CH-CH ₂

2.77 – 2.69	sm, 1H; CH- <u>CH</u> ₂ -C=C
2.58	d, 1H, ² J = 18.3 Hz; CH- <u>CH</u> ₂ -C=C
1.70	s, 1H; CH ₂ - <u>OH</u>

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.3 °C, 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 170.8	<u>C</u> OOCH ₃ *)
170.0	N- <u>C</u> O-CH *)
140.6	C-1'
136.6	N-CH ₂ -CH= <u>C</u>
128.4	C-3' / C-5' *)
127.7	C-2' / C-6' *)
127.3	C-4'
118.8	N-CH ₂ - <u>CH</u> =C
66.5	<u>CH</u> ₂ -OH
52.2	COO <u>C</u> H ₃
51.1	<u>CH</u> ₂ -Phenyl *)
48.0	N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
44.7	N-CO- <u>CH</u> -CH ₂ *)
27.5	N-CO-CH- <u>CH</u> ₂ -C

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) =	290 (11, [M+H] ⁺), 312 (100, [M+Na] ⁺), 601 (85, [2M+Na] ⁺),
	890 (17, [3M+Na] ⁺)

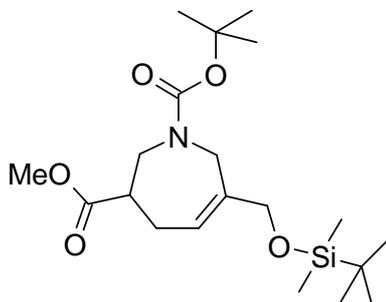
HRMS (ES+):

m/z	berechnet für C ₁₆ H ₁₉ NO ₄ Na	: 312.121178
	gefunden	: 312.120229

Die Umsetzung von Verbindung **61** (0.331 g, 1.04 mmol, 1.0 Equiv.) nach Methode A der allgemeinen Arbeitsvorschriften zur Durchführung der Ringschluss-Metathese mit Grubbs I Katalysator (**19**, 43 mg, 0.052 mmol, 5 mol%) und die entsprechende Aufarbeitung führte nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/1) des Rohproduktes zu 0.048 g (16%) von **61**, einem farblosen Öl.

Das mittels Methode A dargestellte Produkt zeigte im Vergleich zu dem nach Methode B synthetisierten Produkt identische spektroskopische Daten.

6-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-methylester **70**



In zuvor sorgfältig entgastem Dichlormethan (50 mL) wurde Verbindung **73** (1.30 g, 3.00 mmol, 1.0 Equiv.) unter Argon-Durchleiten vorgelegt, zum Rückfluss erhitzt, anschließend Grubbs II Katalysator **20** (25.5 mg, 0.03 mmol, 1 mol%), gelöst in 5 mL entgastem Dichlormethan, zugegeben und 6.5 h gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsansatzes auf Raumtemperatur wurde dieser mit 20 mL DMSO versetzt und weitere 12 h gerührt.

Das DMSO wurde mittels dreimaliger Extraktion mit halbkonzentrierter NaCl-Lsg. aus dem Ansatz entfernt, die organische Phase noch zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die sich anschließende chromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 10/1) führte zu 0.980 g (82%) von **70**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.6 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1:1):

δ _H (ppm) = 5.67	sm, 1H; <u>CH</u> =C
4.11 - 4.04	m, 1.46H; N- <u>CH</u> ₂ -C=CH
4.04 - 3.99	m, 1.56H; N- <u>CH</u> ₂ -C=CH, <u>CH</u> ₂ -OTBDMS
3.99 - 3.90	m, 0.79H; <u>CH</u> ₂ -OTBDMS,
3.86 - 3.71	m, 1.25; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ , <u>CH</u> ₂ -OTBDMS
3.67	s, 1.62H; COO <u>CH</u> ₃
3.65	s, 1.42H; COO <u>CH</u> ₃
3.49	sm, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂
2.89 - 2.79	m, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
2.51 - 2.35	m, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂
1.42	s, 9H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.88	s, 4.7H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃

0.87	s, 4.3H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.04	s, 3.2H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃
0.03	s, 2.8H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 24.0 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ _C (ppm) = 173.9	<u>C</u> OOCH ₃
155.1, 155.0	N- <u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
140.9, 140.5	CH= <u>C</u>
122.3, 121.1	<u>CH</u> =C
79.76, 79.72	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
66.34, 66.32	<u>CH</u> ₂ -OTBDMS
51.7	COO <u>CH</u> ₃
48.8, 48.5	N- <u>CH</u> ₂ -C=CH *)
47.9, 47.6	N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ *)
43.3, 42.8	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
28.4	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
27.3, 26.3	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -CH=CH ₂
25.8	O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
18.2	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.4	O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

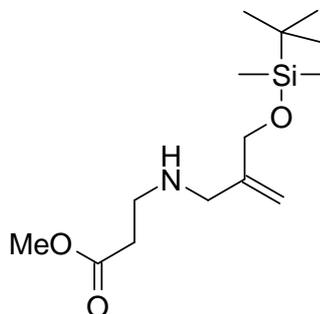
MS (ES⁺, Raumtemperatur):

m/z (%) = 400 (100, [M+H]⁺)

HRMS (ES⁺):

m/z	berechnet für C ₂₀ H ₃₈ NO ₅ Si	: 400.251927
	gefunden	: 400.250423

**3-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-allylamino]-
propansäuremethylester **71****



Zu einer Suspension von β -Alanin-methylester-hydrochlorid **16** (0.698 g, 5.0 mmol, 1.0 Equiv.) in 50 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C TEA (1.48 mL, 10.5 mmol, 2.1 Equiv.) und eine Lösung von Verbindung **54** (1.390 g, 5.25 mmol, 1.05 Equiv.) in 10 mL Dichlormethan getropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 min. bei 0 °C gerührt, danach auf Raumtemperatur erwärmen lassen und weitere 16 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz durch Zusatz von Diethylether verdünnt, mit ges. NH_4Cl -Lsg. versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine sich anschließende säulen-chromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 1/1) des Rohproduktes führte zu 0.595 g (42%) von **71**, einer farblosen Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21.8 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 5.09	s, 1H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
4.97	s, 1H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$
4.13	s, 2H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OTBDMS}$
3.66	s, 3H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.23	s, 2H; $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C-CH}_2$
2.83	t, 2H, $^3J = 6.4$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$
2.49	t, 2H, $^3J = 6.4$ Hz; $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOCH}_3$
1.58	bs, 1H; $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{N}}\text{H-CH}_2$
0.88	s, 9H; $\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
0.04	s, 6H; $\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 25.0 °C, 125.77 MHz, APT):

δ_{C} (ppm) = 173.0	<u>C</u> OOCH ₃
146.5	CH ₂ = <u>C</u>
110.2	<u>C</u> H ₂ =C
64.8	<u>C</u> H ₂ -OTBDMS
51.6	N- <u>C</u> H ₂ -C-CH ₂
51.3	COO <u>C</u> H ₃
44.2	N- <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
34.4	N-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -COOCH ₃
25.8	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
18.2	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.5	O-Si(<u>C</u> H ₃) ₂ -C(CH ₃) ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 288 (100, $[M+H]^+$)

HRMS (ES+):

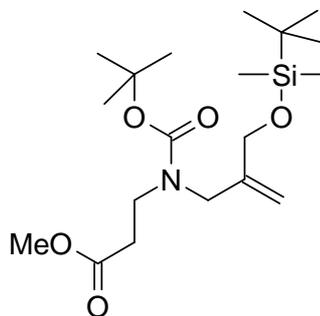
m/z	berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$: 288.199498
	gefunden	: 288.200005

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$ (287.48 g/mol)

Ber.: C: 58.49 H: 10.17 N: 4.87

Gef.: C: 58.22 H: 10.21 N: 4.72

3-{*tert*-Butoxycarbonyl-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-allyl]-amino}-propansäuremethylester **72**



Zu einer Lösung von **71** (1.010 g, 3.50 mmol, 1.0 Equiv.) in 100 mL Dichlormethan wurden TEA (0.59 mL, 4.20 mmol, 1.2 Equiv.) und eine katalytische Menge DMAP gegeben. Bei 0 °C wurde eine Lösung von (Boc)₂O (0.920 g, 4.20 mmol, 1.2 Equiv.) in Dichlormethan langsam zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmen lassen und 12 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz zunächst mit *tert*-Butylmethylether verdünnt, dann mit ges. NH₄Cl-Lsg. versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Anschluss mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Mit Hilfe einer sich anschließenden Säulenchromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat: 9/1) konnten 1.170 g (86%) von **72** isoliert werden, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 20.9 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1:1):

δ _H (ppm) = 5.15	s, 0.5H, <u>CH</u> ₂ =C
5.11	s, 0.5H; <u>CH</u> ₂ =C
4.88	s, 0.5H; <u>CH</u> ₂ =C
4.86	s, 0.5H; <u>CH</u> ₂ =C
4.05	s, 2H; <u>CH</u> ₂ -OTBDMS
3.83	s, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂
3.80	s, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂
3.64	s, 3H; COO <u>CH</u> ₃
3.49 – 3.37	bs, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -COOCH ₃
2.60 – 2.48	bs, 2H; N-CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -COOCH ₃
1.43	s, 4.5H; COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

1.41	s, 4.5H; COO–C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.88	s, 9H; O–Si((CH ₃) ₂)–C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.04	s, 6H; O–Si((<u>CH</u> ₃) ₂)–C(CH ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) =	172.3, 172.1	<u>C</u> OOCH ₃
	155.3	N– <u>C</u> OO–C(CH ₃) ₃
	144.6, 144.4	CH ₂ = <u>C</u>
	110.6, 110.2	<u>C</u> H ₂ =C
	79.7	COO– <u>C</u> (CH ₃) ₃
	64.0, 63.9	<u>C</u> H ₂ –OTBDMS
	51.5	COO <u>C</u> H ₃
	49.9, 49.0	N– <u>C</u> H ₂ –C–CH ₂
	42.9, 42.6	N– <u>C</u> H ₂ –CH ₂ –COOCH ₃
	33.3, 32.9	N–CH ₂ – <u>C</u> H ₂ –COOCH ₃
	28.2	COO–C(<u>C</u> H ₃) ₃
	25.8, 25.6	O–Si((CH ₃) ₂)–C(<u>C</u> H ₃) ₃
	18.2, 14.1	O–Si((CH ₃) ₂)– <u>C</u> (CH ₃) ₃
	-3.7, -5.5	O–Si((<u>C</u> H ₃) ₂)–C(CH ₃) ₃

MS (ES⁺, Raumtemperatur):

m/z (%) = 410 (100, [M+Na]⁺), 797 (100, [2M+Na]⁺)

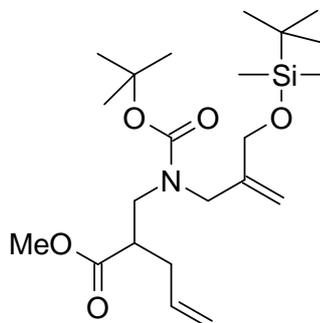
HRMS (ES⁺, Raumtemperatur):

m/z	berechnet für C ₁₉ H ₃₇ NO ₅ SiNa	: 410.233872
	gefunden	: 410.233324

EA: C₁₉H₃₇NO₅Si (387.60 g/mol)

Ber.:	C: 58.88	H: 9.62	N: 3.61
Gef.:	C: 58.78	H: 9.72	N: 3.57

2-({*tert*-Butoxycarbonyl-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silyloxymethyl)-allyl]-amino}-methyl)-4-pentensäuremethylester **73**



Zu 8 mL Tetrahydrofuran wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zunächst *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan; 1.84 mL, 4.60 mmol, 1.0 Equiv.), dann unter Halten der Temperatur DIPA (0.65 mL, 4.60 mmol, 1.0 Equiv.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen, 15 min. gerührt und im Anschluss daran erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt. Nun wurde zunächst eine Lösung von **72** (1.80 g, 4.60 mmol, 1.0 Equiv.) in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft, anschließend eine Lösung von Allylbromid **34** (0.60 mL, 6.90 mmol, 1.5 Equiv.) in HMPA (1.21 mL, 6.90 mmol, 1.5 Equiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung innerhalb 4 h auf $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmen lassen.

Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 10/1) erhielt man 1.59 g (81%) von **73**, einem farblosen Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , $23.3\text{ }^{\circ}\text{C}$, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: $\sim 1:1$):

δ_{H} (ppm) = 5.75 – 5.64	m, 1H; CH–CH ₂ –CH=CH ₂
5.14	br s, 0.5H; C=CH ₂
5.12	br s, 0.5H; C=CH ₂
5.04	dd, 1H, $^3J = 17.1\text{ Hz}$, $^4J = 1.5\text{ Hz}$; CH–CH ₂ –CH=CH ₂
5.00	d, 1H, $^3J = 9.8\text{ Hz}$; CH–CH ₂ –CH=CH ₂
4.82	br s, 1H; C=CH ₂

4.02	s, 2H; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-OTBDMS}$
3.94	d, 0.5H, $^2J = 15.9$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-C-CH}_2$
3.85	d, 0.5H, $^2J = 16.2$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-C-CH}_2$
3.68	d, 1H, $^2J = 16.2$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-C-CH}_2$
3.64	s, 3H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$
3.38 – 3.25	br s, 2H; $\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$
2.90 – 2.75	br s, 1H; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$
2.36 – 2.25	br m, 1H; $\text{CH-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}_2$
2.23 – 2.10	br s, 1H; $\text{CH-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}_2$
1.43	s, 4.5H; $\text{COO-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
1.40	s, 4.5H; $\text{COO-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
0.88	s, 9H; $\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
0.03	s, 6H; $\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.1 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 174.6	$\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\text{OCH}_3$
155.4	$\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\text{O}-(\text{CH}_3)_3$
144.5, 144.2	$\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$
134.6	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\text{CH}_2$
117.2, 117.0	$\text{CH}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$
110.5, 110.1	$\text{C}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$
79.9, 79.6	$\text{COO-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
64.1, 64.0	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-OTBDMS}$
51.6	$\text{COO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$
50.1, 49.2	$\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-C-CH}_2\text{-OTBDMS}$ *)
48.6, 48.0	$\text{N-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-CH-COOCH}_3$ *)
44.6, 44.1	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$
34.3	$\text{CH-}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{-CH=CH}_2$
28.8, 28.3	$\text{COO-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
25.9	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$
18.3	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
-5.5	$\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

Zur Aufarbeitung wurde mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch Zusatz von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal gegen ges. NaCl -Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 10/1) ergab 0.694 g (52%) von **74**, einem farblosen Öl.

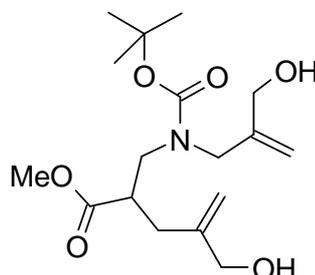
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 21.3 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~1:1):

δ_{H} (ppm) = 5.15	br s, 0.5H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
5.10	br s, 0.5H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
5.04	s, 1H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
4.82	s, 2H; $\text{C}\underline{\text{H}}_2=\text{C}$
4.03	s, 4H; beide $\text{C}\underline{\text{H}}_2\text{-OTBDMS}$
3.95	d, 0.5H, $^2J = 16.0$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C-CH}_2\text{-OTBDMS}$
3.84	d, 0.5H, $^2J = 16.5$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C-CH}_2\text{-OTBDMS}$
3.67	d, 1H, $^2J = 17.2$ Hz; $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C-CH}_2\text{-OTBDMS}$
3.62	s, 3H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.31	pst, 2H; $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-COOCH}_3$
3.03 – 2.90	br s, 1H; $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-COOCH}_3$
2.35 – 2.20	m, 1H; $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C-CH}_2\text{-OTBDMS}$
2.16 – 2.05	m, 1H; $\text{CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C-CH}_2\text{-OTBDMS}$
1.44	s, 4.5H; $\text{N-COO-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
1.40	s, 4.5H; $\text{N-COO-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
0.88	s, 9H; $\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
0.87	s, 9H; $\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
0.04	s, 12H; beide $\text{O-Si}((\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2)\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 24.1 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 174.8	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
155.4	$\text{N-}\underline{\text{C}}\text{OO-}(\text{CH}_3)_3$
145.3	$\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ *)
144.5, 144.2	$\underline{\text{C}}=\text{CH}_2$ *)
110.8, 110.6	$\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$ *)

2-[[*tert*-Butoxycarbonyl-(2-hydroxymethyl-allyl)-amino]-methyl]-4-hydroxymethyl-4-pentensäuremethylester 76



Verbindung **74** (0.516 g, 0.90 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer Mischung aus 30 mL Tetrahydrofuran und 1 mL HCl-Lsg. (32%ig) gelöst und 40 min. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz bis zur schwach alkalischen Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1/3) führte zu 0.235 g (80 %) von **76**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0 °C, 500.16 MHz, Rotamere):

δ _H (ppm) = 5.05	s, 1H; <u>CH</u> ₂ =C
4.98	s, 1H; <u>CH</u> ₂ =C
4.82	pst, 2H; <u>CH</u> ₂ =C
4.77 – 4.72	m, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂ -OH
3.90 – 3.78	m, 5H; beide <u>CH</u> ₂ -OH, CH ₂ - <u>OH</u>
3.70 – 3.60	br s, 1H; CH ₂ - <u>OH</u>
3.56	br s, 3H; COO <u>CH</u> ₃
3.28 – 3.20	m, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃
2.97 – 2.88	m, 1H; <u>CH</u> -CH ₂ -C-CH ₂ -OH
2.21	dd, 1H, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 9.2 Hz; CH- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂ -OH
2.07	dd, 1H, ² J = 14.7 Hz, ³ J = 5.7 Hz; CH- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂ -OH
1.38	s, 9H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 26.9 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) =	175.0, 174.7	<u>C</u> OOCH ₃
	156.3, 155.5	N- <u>C</u> OO-(CH ₃) ₃
	145.4	N-CH ₂ - <u>C</u> =CH ₂ *)
	144.5	CH ₂ = <u>C</u> *)
	113.4, 112.3	N-CH ₂ -C= <u>CH</u> ₂ *)
	112.0, 111.3	<u>CH</u> ₂ =C *)
	80.8, 80.2	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
	65.2	<u>CH</u> ₂ -OH
	63.4	<u>CH</u> ₂ -OH
	51.7	COO <u>CH</u> ₃
	50.2, 49.4	N- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂ -OH *)
	48.8	N- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃ *)
	43.4, 43.0	<u>CH</u> -CH ₂ -C-CH ₂ -OH
	33.6	CH- <u>CH</u> ₂ -C-CH ₂ -OH
	28.1	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 366 (100, [M+Na]⁺), 709 (70, [2M+Na]⁺)

HRMS (ES+):

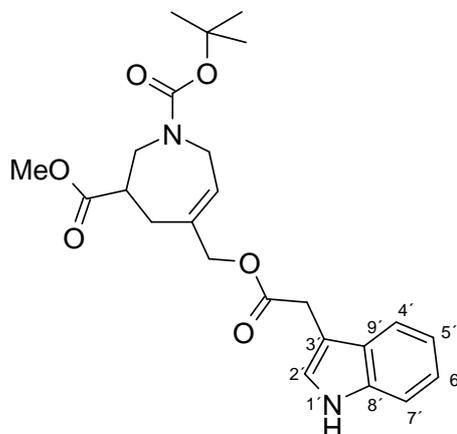
m/z	berechnet für C ₁₇ H ₂₉ NO ₆ Na	: 366.189258
	gefunden	: 366.187395

EA: C₁₇H₂₉NO₆ (343.42 g/mol)

Ber.: C: 59.46 H: 8.51 N: 4.08

Gef.: C: 59.00 H: 8.49 N: 3.96

5-(2-1*H*-Indol-3-yl-acetoxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-methylester **86**



Zu einer Lösung von Indol-3-essigsäure (0.725 g, 4.14 mmol, 1.2 Equiv.) in 15 mL einer aus gleichen Volumenanteilen bestehenden Mischung von Tetrahydrofuran und Dichlormethan wurden **68** (0.984 g, 3.45 mmol, 1.0 Equiv.) in 10 mL THF/DCM sowie DMAP (0.021 g, 0.17 mmol, 5 mol%) und DIC (0.70 mL, 4.49 mmol, 1.3 Equiv.) in 5 mL THF/DCM gegeben und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion vorsichtig durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Im Anschluss wurden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1/1) führte zu 1.326 g (87%) von **86**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 24.1 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: 1.2:1):

δ _H (ppm) = 8.19	s, 1H; N- <u>H</u>
7.60	d, 1H, ³ J = 7.3 Hz; Indolyl H-4'
7.35	d, 1H, ³ J = 8.3 Hz; Indolyl H-7'
7.19	dd, 1H, ³ J = 7.2 Hz; Indolyl H-6'
7.16	d, 1H, ² J = 2.3 Hz; Indolyl H-2'
7.12	dd, 1H, ³ J = 7.1 Hz; Indolyl H-5'
5.67	s, 0.47H; N-CH ₂ -CH=C
5.62	s, 0.56H; N-CH ₂ -CH=C
4.49	s, 2H; C-CH ₂ -O-CO-CH ₂ -Indolyl

4.14 – 4.01	sm, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.97 – 3.84	sm, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.80	s, 2H; <u>CH</u> ₂ -Indolyl
3.77 – 3.70	sm, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃
3.69	s, 1.67H; COO <u>CH</u> ₃
3.66	s, 1.33H; COO <u>CH</u> ₃
3.60 – 3.46	sm, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-COOCH ₃
2.80 – 2.77	m, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
2.45 – 2.31	m, 2H; N-CH ₂ -CH-C- <u>CH</u> ₂
1.45	s, 4.93H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
1.43	s, 4.09H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.4 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 173.7	<u>C</u> OOCH ₃ *)
171.7	CH ₂ -O- <u>C</u> O-CH ₂ -Indolyl *)
155.3, 155.1	N- <u>C</u> OO-(CH ₃) ₃
136.1	Indolyl C-8'
135.0, 133.6	<u>C</u> =CH
127.1	Indolyl C-9'
126.8, 126.1	C= <u>CH</u>
123.2	Indolyl C-2'
122.0	Indolyl C-5'
119.4	Indolyl C-6'
118.6	Indolyl C-4'
111.2	Indolyl C-7'
108.0	Indolyl C-3'
80.1, 79.9	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
69.1	C- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂
51.8	COO <u>CH</u> ₃
48.0, 47.6	N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ *)
46.6, 46.4	N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
42.7, 42.1	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
31.3	CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂ -Indolyl
28.6, 28.32	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
27.8	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C=CH

MS (ES+, Raumtemperatur):

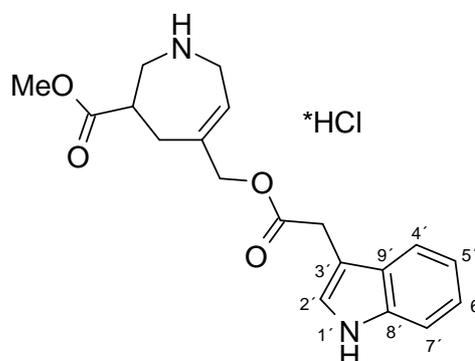
m/z (%) = 465 (100, $[M+Na]^+$), 907 (49, $[2M+Na]^+$)

HRMS (ES+, Raumtemperatur):

m/z berechnet für $C_{24}H_{30}N_2O_6Na$: 465.200157

gefunden : 465.197041

5-(2-1*H*-Indol-3-yl-acetoxymethyl)-3-methoxycarbonyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepiniumchlorid **87**



Verbindung **86** (0.100 g, 0.23 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer 2.0 M Lösung von HCl in Diethylether (2.26 mL, 4.52 mmol, 20.0 Equiv.) suspendiert und 15 min. bei 0 °C gerührt. Die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen, weitere 90 min. gerührt und der Feststoff mittels Filtration unter Argonatmosphäre vom Filtrat getrennt, gründlich mit Diethylether nachgewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Eine sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (Dichlormethan/Methanol: 92/8) des Rohproduktes ergab 0.076 g (89%) von **87**, einem weißen, kristallinen Feststoff, der einen Schmelzbereich von 50 – 60 °C aufwies.

1H -NMR (DMSO- d_6 , 30.0 °C, 500.16 MHz):

δ_H (ppm) = 11.0	s, 1H; N- H
7.49	d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz; Indolyl H-4'
7.36	d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz; Indolyl H-7'
7.26	d, 1H, $^3J = 2.3$ Hz; Indolyl H-6'
7.09	t, 1H, $^3J = 7.0$ Hz; Indolyl H-2'

6.99	t, 1H, $^3J = 7.0$ Hz; Indolyl H-5'
5.70	t, 1H, $^3J = 5.7$ Hz; N-CH ₂ -CH=C
4.52	s, 2H; C-CH ₂ -O-CO-CH ₂ -Indolyl
3.79	s, 2H; CH ₂ -Indolyl
3.64	s, 3H; COOCH ₃
3.60	d, 1H, $^3J = 5.5$ Hz; N-CH ₂ -CH=C
3.51	dd, 1H, $^2J = 15.8$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz; N-CH ₂ -CH=C
3.40	dd, 1H, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz; N-CH ₂ -CH-CH ₂
3.33	dd, 1H, $^2J = 13.4$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz; N-CH ₂ -CH-CH ₂
3.05 – 2.98	m, 1H; N-CH ₂ -CH-CH ₂
2.45	d, 2H, $^2J = 5.7$ Hz; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -C

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0°C, 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 172.1	COOCH ₃ *)
171.1	CH ₂ -O-CO-CH ₂ -Indolyl *)
139.9	C=CH
136.1	Indolyl C-8'
127.0	Indolyl C-9'
124.1	Indolyl C-2'
121.1	Indolyl C-5'
121.0	C=CH
118.4	Indolyl C-6'
118.3	Indolyl C-4'
111.4	Indolyl C-7'
106.7	Indolyl C-3'
67.2	C-CH ₂ -O-CO-CH ₂
52.0	COOCH ₃
48.6	N-CH ₂ -CH-CH ₂
43.2	N-CH ₂ -CH=C
39.4	N-CH ₂ -CH-CH ₂
30.7	CH ₂ -O-CO-CH ₂ -Indolyl
29.3	N-CH ₂ -CH-CH ₂ -C=CH

MS (EI, 230 °C):

m/z (%) = 342 (5, M^+), 167 (100), 154 (18), 130 (86), 108 (46)

HRMS (EI):

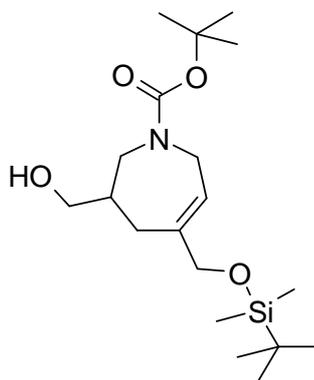
m/z berechnet für $C_{19}H_{22}N_2O_4$: 342.157957
 gefunden : 342.158371

EA: $C_{19}H_{22}N_2O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$ (396.47 g/mol)

Ber.: C: 57.50 H: 6.36 N: 7.07

Gef.: C: 57.64 H: 6.22 N: 6.92

5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-hydroxymethyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carbonsäure-*tert*-butylester 88



Zu einer Lösung von Verbindung **66** (2.398 g, 6.0 mmol, 1.0 Equiv.) in 15 mL Tetrahydrofuran wurde bei -78 °C eine Lösung von DIBAL-H in Toluol (1.5 M; 8.9 mL, 13.20 mmol, 2.2 Equiv.) innerhalb einer Zeitspanne von 45 min. zutropft und weitere 90 min. gerührt. Nach Erwärmen auf 0 °C wurde noch weitere 30 min. gerührt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe einer Mischung aus 1 mL Wasser in 5 mL Tetrahydrofuran abgestoppt. Im Folgenden wurden 25 mL Diethylether, 20 mL ges. Kalium-Natriumtartrat-Lsg. und 10 mL ges. NH_4Cl -Lösung zugesetzt und so lange gerührt, bis die sich bildende Gallerte wieder gelöst war und so ein Trennen der Phasen im Scheidetrichter möglich wurde (ca. 30 min.). Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen zweimal gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen.

Die sich anschließende chromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Etyhlacetat: 2/1) des Rohproduktes führte zu 1.684 g (76%) von **88**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.5 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: 2.4:1):

δ _H (ppm) = 5.77 – 5.71	m, 0.7H; <u>CH</u> =C
5.69 – 5.66	m, 0.3H; <u>CH</u> =C
4.18	dd, 0.7H, ² J = 16.3 Hz, ³ J = 6.0 Hz; N- <u>CH</u> ₂ *)
4.05	dd, 0.8H, ² J = 14.4, ³ J = 3.7 Hz; N- <u>CH</u> ₂ *)
4.00	br s, 0.3H; N- <u>CH</u> ₂ *)
3.98 – 3.95	m, 1H; <u>CH</u> ₂ -OTBDMS *)
3.94	s, 1.2H; <u>CH</u> ₂ -OH *)
3.77	s, 0.7H; <u>CH</u> ₂ -OH *)
3.60 – 3.54	m, 1.5H; <u>CH</u> ₂ -OTBDMS, N- <u>CH</u> ₂ *)
3.57 – 3.43	m, 1.5H; N- <u>CH</u> ₂
3.36 – 3.29	m, 0.7H; N- <u>CH</u> ₂
3.16	dd, 0.8H, ³ J = 14.3 Hz, ³ J = 4.0 Hz; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
3.01	pst, 0.2H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
2.41	d, 0.3H, ² J = 14.4 Hz; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.27	d, 0.7H, ² J = 14.4 Hz; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.21 – 2.00	m, 2.1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C, CH ₂ - <u>OH</u>
1.44	s, 2.7H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
1.43	s, 6.3H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.89	s, 9H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.07	s, 2.1H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃
0.05	s, 4.8H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.9 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 156.2, 155.1	N- <u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
141.2, 138.9	CH= <u>C</u>
123.2, 121.1	<u>C</u> H=C
79.7, 79.4	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
68.9, 67.5	<u>CH</u> ₂ -OH *)

63.8, 62.3	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-OTBDMS}$ *)
49.3, 49.0	$\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-C}$ *)
46.4	$\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}_2$ *)
39.6, 38.8	$\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2$
29.6, 28.6	$\text{N-CH}_2\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}$
28.3, 28.2	$\text{COO-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
25.7	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
18.3, 18.2	$\text{O-Si}((\text{CH}_3)_2)\text{-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
-5.5	$\text{O-Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2\text{-C}(\text{CH}_3)_3$

MS (ES+, Raumtemperatur):

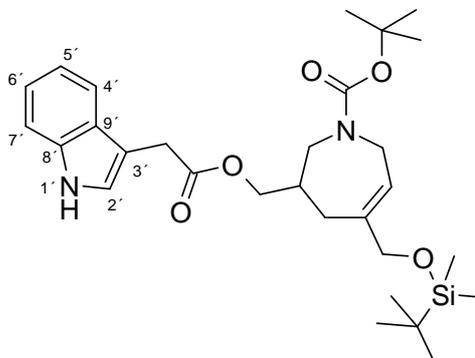
m/z (%) = 394 (14, $[M+Na]^+$), 765 (100, $[2M+Na]^+$), 1136 (15, $[3M+Na]^+$)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{Si}$: 372.257012
	gefunden	: 372.256321

EA:	$\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$	(371.60 g/mol)
Ber.:	C: 61.41 H: 10.04 N: 3.77	
Gef.:	C: 61.22 H: 10.02 N: 3.70	

5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-3-(2-1*H*-indol-3-yl-acetoxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **89**



Zu einer Lösung von Indol-3-essigsäure (0.420 g, 2.40 mmol, 1.2 Equiv.) in 15 mL einer aus gleichen Volumenanteilen bestehenden Mischung von Tetrahydrofuran und Dichlormethan wurden **88** (0.743 g, 2.00 mmol, 1.0 Equiv.) in 10 mL THF/DCM sowie DMAP (0.012 g, 0.10 mmol, 5 mol%) und DCC (0.536 g, 2.60 mmol, 1.3 Equiv.) in 5 mL THF/DCM gegeben und 14 h bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt. Im Anschluss wurde die organische Phase durch Filtration von ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff befreit und dieser verbleibende Feststoff mehrmals mit Diethylether nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1.5/1) führte zu 0.865 g (82%) von **89**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 24.9 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 8.12	br s, 1H; N- <u>H</u>
7.60	d, 1H, ³ J = 7.9 Hz; Indolyl H-4'
7.34	d, 1H, ³ J = 7.9 Hz; Indolyl H-7'
7.22 – 7.10	m, 3H; Indolyl H-6', H-2', H-5'
5.67	d, 1H, ³ J = 14.7 Hz; <u>CH</u> =C
4.05 – 3.91	m, 3H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ , <u>CH</u> ₂ -OTBDMS *)
3.85	s, 3H; <u>CH</u> ₂ -OTBDMS, CH- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂ *)
3.77	s, 2H; CH-CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂ *)

3.59	d, 0.5H, $^2J = 12.2$ Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
3.49	d, 0.5H, $^2J = 12.8$ Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
3.27	dd, 1H, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 7.9$ Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
2.19	br s, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
2.13 – 1.90	m, 2H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
1.42	s, 9H; COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.88	s, 9H; O-Si((CH ₃) ₂)-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.03	s, 6H; O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 25.6 °C, 125.77 MHz, APT, Rotamere):

δ _C (ppm) = 172.0	CH ₂ -O- <u>C</u> O-CH ₂
155.4, 155.2	<u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
140.3, 138.9	CH= <u>C</u>
136.1	Indolyl C-8'
127.1	Indolyl C-9'
123.2, 123.1	Indolyl C-2'
122.0, 121.9	<u>CH</u> =C
121.6, 121.5	Indolyl C-5'
119.4	Indolyl C-6'
118.7, 118.6	Indolyl C-4'
111.23, 111.18	Indolyl C-7'
107.9	Indolyl C-3'
79.7, 79.5	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
67.0; 66.8	<u>CH</u> 2-OTBDMS *)
66.4	<u>CH</u> 2-O-CO-CH ₂ *)
49.5, 49.1	N- <u>CH</u> 2-CH-CH ₂ -C *)
46.2, 46.0	N- <u>CH</u> 2-CH=C
36.8, 36.3	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
31.2	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> 2-C
29.3	CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> 2
28.6, 28.4	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
25.8	O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃
18.3	O-Si((CH ₃) ₂)- <u>C</u> (CH ₃) ₃
-5.35, -5.41	O-Si((<u>CH</u> ₃) ₂)-C(CH ₃) ₃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 23.2 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 8.23	s, 1H; N-H *)
7.63	d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz; Indolyl H-4'
7.36	d, 1H, $^3J = 7.8$ Hz; Indolyl H-7'
7.26	s, 1H; Indolyl H-6'
7.17	d, 1H, $^3J = 1.8$ Hz; Indolyl H-2'
7.14	d, 1H, $^3J = 7.2$ Hz; Indolyl H-5'
5.63	t, 1H, $^3J = 4.4$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$
4.08 – 4.01	m, 1H; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH-CH ₂ -C
3.97	dd, 1H, $^2J = 14.8$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH-CH ₂ -C
3.94 – 3.85	br m, 2H; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CH=C
3.79	s, 2H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -OH
3.75	d, 2H, $^3J = 7.10$ Hz; CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -O-CO-CH ₂
3.61 – 3.45	br m, 1H; N-CH ₂ - $\underline{\text{C}}\text{H}$ -CH ₂ -C
3.30	dd, 1H, $^3J = 14.0$ Hz, $^3J = 7.80$ Hz; N-CH ₂ -CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -C
2.30 – 2.18	br s, 1H; CH-CH ₂ -O-CO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$
2.18 – 2.07	br m, 1H; CH-CH ₂ -O-CO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$
1.99	dd, 1H, $^2J = 15.0$ Hz, $^3J = 8.1$ Hz; N-CH ₂ -CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -C
1.58	br s, 1H; CH ₂ - $\underline{\text{O}}\text{H}$
1.44	s, 9H; COO-C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 26.1 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 172.0	CH ₂ -O- $\underline{\text{C}}\text{O}$ -CH ₂
155.3	$\underline{\text{C}}\text{OO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
140.5, 139.6	CH= $\underline{\text{C}}$
136.1	Indolyl C-8'
127.1	Indolyl C-9'
123.31, 123.25	Indolyl C-2'
122.8	$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$
122.0, 121.9	Indolyl C-5'
119.4	Indolyl C-6'
118.7, 118.6	Indolyl C-4'
111.3	Indolyl C-7'
107.9	Indolyl C-3'

79.9, 79.7	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
67.6, 67.4	<u>CH</u> ₂ -OH *)
66.4	<u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂ *)
49.3, 49.2	N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C *)
46.1	N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
36.8	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
31.3	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
29.3, 29.0	CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂
28.4	COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

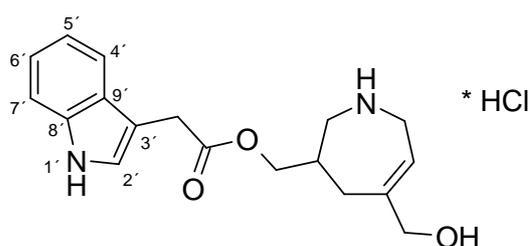
m/z (%) = 437 (100, [M+Na]⁺), 851 (56, [2M+Na]⁺)

HRMS (ES+):

m/z berechnet für C₂₃H₃₁N₂O₅ : 415.223297

gefunden : 415.221057

5-Hydroxymethyl-3-(2-1*H*-indol-3-yl-acetoxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepiniumchlorid **91**



Verbindung **90** (0.450 g, 1.10 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer 2.0 M Lösung von HCl in Diethylether (8.2 mL, 16.30 mmol, 15.0 Equiv.) bei 0 °C suspendiert und 15 min. gerührt. Im Folgenden wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmen lassen und weitere 1.5 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Feststoff mittels Filtration unter Argonatmosphäre vom Filtrat getrennt, gründlich mit Diethylether nachgewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Eine sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (Dichlormethan/

Methanol: 8/2) des bräunlichen Rohproduktes führte zu 0.360 g (93%) von **91**, einem weißen, kristallinen Feststoff, der einen Schmelzbereich von 40 – 50 °C aufwies.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 11.01	s, 1H; N- <u>H</u>
9.40 – 8.90	br s, 2H; N <u>H</u> ₂ ⁺
7.51	d, 1H, ³ J = 7.8 Hz; Indolyl H-4'
7.36	d, 1H, ³ J = 8.0 Hz; Indolyl H-7'
7.26	d, 1H, ³ J = 2.5 Hz; Indolyl H-6'
7.08	t, 1H, ³ J = 7.0 Hz; Indolyl H-2'
7.00	t, 1H, ³ J = 7.1 Hz; Indolyl H-5'
5.68	t, 1H, ³ J = 5.5 Hz; C <u>H</u> =C
5.10 – 5.00	br s, 1H; CH ₂ -O <u>H</u>
3.98	d, 2H, ³ J = 4.8 Hz; N-C <u>H</u> ₂ -CH-CH ₂ -C *)
3.78	s, 2H; C <u>H</u> ₂ -OH
3.76	s, 2H; N-C <u>H</u> ₂ -CH=C
3.66	dd, 1H, ² J = 15.4 Hz, ³ J = 6.2 Hz; CH-C <u>H</u> ₂ -O-CO-CH ₂
3.54	dd, 1H, ² J = 15.4 Hz, ³ J = 5.7 Hz; CH-C <u>H</u> ₂ -O-CO-CH ₂
3.33	m (überlappend mit Wasser), 1H, N-CH ₂ -C <u>H</u> -CH ₂ -C
2.98	dd, 1H, ² J = 13.1 Hz, ³ J = 9.9 Hz; CH-CH ₂ -O-CO-C <u>H</u> ₂
2.26 – 2.13	m, 2H; N-CH ₂ -CH-C <u>H</u> ₂ -C
2.08	d, 1H, ² J = 14.0 Hz; CH-CH ₂ -O-CO-C <u>H</u> ₂

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0 °C, 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 171.4	CH ₂ -O-C <u>O</u> -CH ₂
147.2	Indolyl C-8' *)
136.1	CH=C <u>C</u> *)
127.0	Indolyl C-9'
124.0	Indolyl C-2'
121.0	Indolyl C-5'
118.5	Indolyl C-6'
118.4	Indolyl C-4'
115.4	<u>C</u> H=C *)
111.4	Indolyl C-7'

106.7	Indolyl C-3'
65.5	<u>C</u> H ₂ -OH *)
64.5	CH- <u>C</u> H ₂ -O-CO-CH ₂ *)
49.7	N- <u>C</u> H ₂ -CH=C *)
42.9	N- <u>C</u> H ₂ -CH-CH ₂ -C *)
33.3	N-CH ₂ - <u>C</u> H-CH ₂ -C
30.6	N-CH ₂ -CH- <u>C</u> H ₂ -C
29.9	CH ₂ -O-CO- <u>C</u> H ₂

MS (EI, 60 °C):

m/z (%) = 314 (10, M⁺), 130 (55)

HRMS (EI):

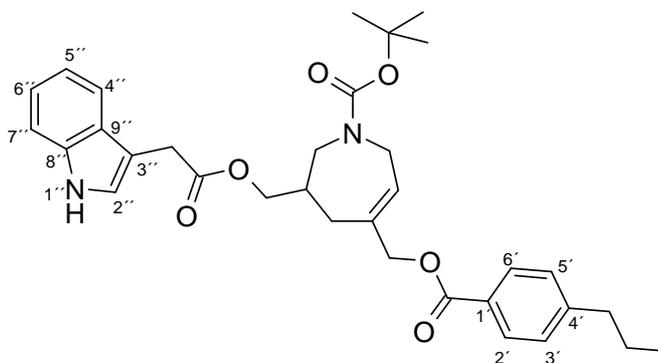
m/z	berechnet für C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃	: 314.163043
	gefunden	: 314.163128

EA: C₁₈H₂₂N₂O₃ * HCl * 1.5 H₂O (388.87 g/mol)

Ber.: C: 57.21 H: 6.90 N: 7.41

Gef.: C: 57.28 H: 6.46 N: 7.36

3-(2-1*H*-Indol-3-yl-acetoxymethyl)-5-(4-propylbenzoyloxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **92**



Zu einer Lösung von **90** (0.480 g, 1.16 mmol, 1.0 Equiv.) in 10 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C DIPEA (0.236 mL, 1.51 mmol, 1.3 Equiv.) und eine katalytische Menge DMAP

zugesetzt. Danach wurde eine Lösung von 4-Propylbenzoylchlorid (0.214 mL, 1.28 mmol, 1.1 Equiv.) in 5 mL Dichlormethan langsam zugetropft, die Reaktionsmischung dann auf Raumtemperatur erwärmen lassen und weitere 14 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde durch vorsichtige Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. die Reaktion gestoppt und dreimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1/1) des Rohproduktes ergab 0.395 g (61%) von **92**, einem farblosen Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 22.1 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 8.14	s, 1H; N- <u>H</u>
7.95	d, 2H, $^3J = 8.0$ Hz; Propylbenzoyl H-2' / 6'
7.59	d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz; Indolyl H-4''
7.32	d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz; Indolyl H-7''
7.24	d, 2H, $^3J = 8.3$ Hz; Propylbenzoyl H-3' / 5'
7.17	t, 1H, $^3J = 7.4$ Hz; Indolyl H-6''
7.13 – 7.08	m, 2H; Indolyl H-2'', Indolyl H-5''
5.79	s, 1H, <u>CH</u> =C
4.51	s, 2H; <u>CH</u> ₂ -O-CO-Propylbenzoyl
4.13 – 4.07	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
3.96	dd, 2H, $^2J = 11.0$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C
3.92 – 3.84	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
3.74	s, 2H; <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂
3.62 – 3.46	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.32	dd, 1H, $^2J = 14.1$, $^3J = 7.9$ Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
2.63	t, 2H, $^3J = 7.7$ Hz; <u>CH</u> ₂ -CH ₂ -CH ₃
2.33 – 2.15	m, 2H; CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂ , N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C *)
2.13 – 2.03	m, 1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
1.65	sex, 2H, $^3J = 7.5$ Hz; CH ₂ - <u>CH</u> ₂ -CH ₃
1.44	s, 9H; COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃
0.94	t, 3H, $^3J = 7.3$ Hz; CH ₂ -CH ₂ - <u>CH</u> ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 23.2 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 171.9	CH ₂ -O- <u>C</u> O-CH ₂ *)
166.3	C-CH ₂ -O- <u>C</u> O *)
155.4, 155.2	<u>C</u> OO-C(CH ₃) ₃
148.4	Propylbenzoyl C-4'
136.04	Indolyl C-8''
135.97	CH= <u>C</u>
134.7	Propylbenzoyl C-2' / 6'
129.6, 128.5	Propylbenzoyl C-3' / 5'
127.4, 127.1	Indolyl C-9''
126.6, 126.1	Propylbenzoyl C-4'
123.1	Indoyl C-2''
122.1	Indolyl C-5'' *)
122.0	<u>C</u> H=C *)
119.5	Indolyl C-6''
118.7	Indolyl C-4''
111.2	Indolyl C-7''
108.1	Indolyl C-3''
80.0, 79.8	COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
69.1	C- <u>C</u> H ₂ -O-CO
66.3	<u>C</u> H ₂ -O-CO-CH ₂
49.2, 49.0	N- <u>C</u> H ₂ -CH=C *)
46.2, 46.0	N- <u>C</u> H ₂ -CH-CH ₂ -C *)
37.9	<u>C</u> H ₂ -CH ₂ -CH ₃
36.9, 36.5	N-CH ₂ - <u>C</u> H-CH ₂ -C
31.3, 29.8	N-CH ₂ -CH- <u>C</u> H ₂ -C
29.2	CH ₂ -O-CO- <u>C</u> H ₂
28.4	COO-C(<u>C</u> H ₃) ₃
24.2	CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₃
13.7	CH ₂ -CH ₂ - <u>C</u> H ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 583 (100, [M+Na]⁺), 1144 (71, [2M+H+Na]⁺)

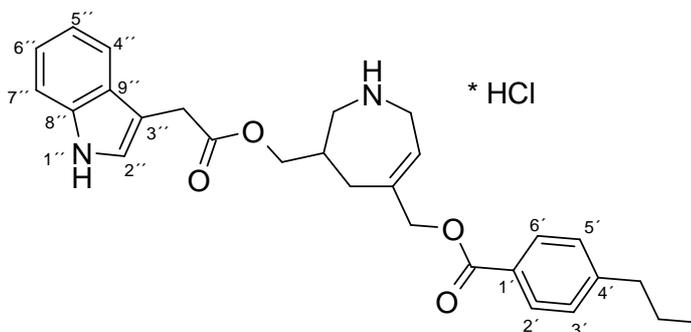
HRMS (ES+):m/z berechnet für C₃₃H₄₄N₃O₆ ([M+NH₄]⁺) : 578.323012

gefunden : 578.322479

EA: C₃₃H₄₀N₂O₆ (560.70 g/mol)

Ber.: C: 70.69 H: 7.19 N: 5.00

Gef.: C: 70.26 H: 7.22 N: 4.95

3-(2-1H-Indol-3-yl-acetoxymethyl)-5-(4-propyl-benzoyloxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepiniumchlorid 93

Verbindung **92** (0.250 g, 0.45 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer 2.0 M Lösung von HCl in Diethylether (4.5 mL, 8.92 mmol, 20.0 Equiv.) bei Raumtemperatur gelöst und 3 h gerührt. Der während dieser Zeit entstandene Feststoff wurde mittels Filtration unter Argonatmosphäre vom Filtrat getrennt, gründlich mit Diethylether nachgewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 0.250 g (92%) von **93**, einem weißen, kristallinen Feststoff, der einen Schmelzbereich von 135 – 140 °C aufwies, isoliert.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) =	10.99	s, 1H; N- H
	9.50 – 9.00	br s, 1.5H; NH ₂ ⁺
	7.91	d, 2H, ³ J = 7.3 Hz; Propylbenzoyl H-2' / 6'
	7.48	d, 1H, ³ J = 7.3 Hz; Indolyl H-4''
	7.40 – 7.30	m, 3H; Propylbenzoyl H-3' / 5', Indolyl H-7'' *)
	7.23	s, 1H; Indolyl H-6''

7.07	t, 1H, $^3J = 6.9$ Hz; Indolyl H-2''
6.98	t, 1H, $^3J = 7.1$ Hz; Indolyl H-5''
5.86	s, 1H; $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$
4.67	s, 2H; C- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO}$
4.01	d, 2H, $^3J = 4.8$ Hz; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}=\text{C}$
3.73	s, 3H; $\underline{\text{C}}\text{H-O-CO-CH}_2$ *), N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$ *)
3.68 – 3.56	m, 1H; N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$ *)
3.43 – 3.20	m (überlappend mit H ₂ O), 1H; CH- $\text{CH}_2\text{-O-CO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$
3.04	sm, 1H; CH- $\text{CH}_2\text{-O-CO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$
2.62	t, 2H, $^3J = 7.2$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
2.45 – 2.35	m, 1H; N- $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2\text{-C}$
2.30	psd, 2H, $^2J = 14.4$ Hz; N- $\text{CH}_2\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C}$
1.63 – 1.53	m, 2H; $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3$
0.88	t, 3H, $^3J = 7.0$ Hz; $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*₆, 30.1 °C, 125.77 MHz, APT):

δ_{C} (ppm) = 169.2	$\text{CH}_2\text{-O-}\underline{\text{C}}\text{O-CH}_2$ *)
163.0	C- $\text{CH}_2\text{-O-}\underline{\text{C}}\text{O}$ *)
146.1	Propylbenzoyl C-4'
139.4	Indolyl C-8''
133.9	$\text{CH}=\underline{\text{C}}$
127.1	Propylbenzoyl C-2' / 6' *)
126.6	Propylbenzoyl C-3' / 5' *)
124.8	Indolyl C-9'', Propylbenzoyl C-1' *)
121.9	$\text{CH}=\underline{\text{C}}$
118.9	Indolyl C-2'' *)
118.1	Indolyl C-5'' *)
116.3	Indolyl C-6'' *)
116.2	Indolyl C-4'' *)
109.3	Indolyl C-7'' *)
104.5	Indolyl C-3''
65.4	C- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO}$
63.3	CH- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-CH}_2$
47.4	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$

40.6	N- <u>C</u> H ₂ -CH=C
35.0	<u>C</u> H ₂ -CH ₂ -CH ₃
31.1	N-CH ₂ - <u>C</u> H-CH ₂ -C
28.4	N-CH ₂ -CH- <u>C</u> H ₂ -C
28.1	CH ₂ -O-CO- <u>C</u> H ₂
21.5	CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₃
11.4	CH ₂ -CH ₂ - <u>C</u> H ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 461 (100, [M+H]⁺), 921 (5, [2M+H]⁺)

HRMS (ES+):

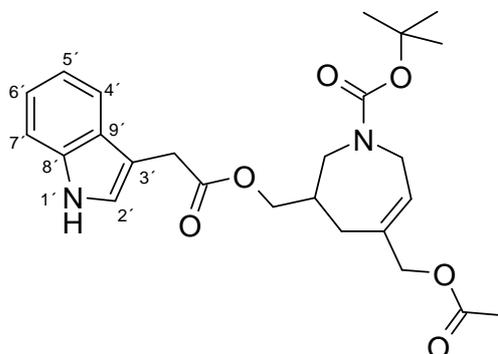
m/z	berechnet für C ₂₈ H ₃₃ N ₂ O ₄	: 461.244033
	gefunden	: 461.240402

EA: C₂₈H₃₂N₂O₄ * HCl * 1.5 H₂O (524.06 g/mol)

Ber.: C: 64.17 H: 6.83 N: 5.35

Gef.: C: 64.52 H: 6.55 N: 5.26

3-(2-1*H*-Indol-3-yl-acetoxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **94**



Zu einer Lösung von **90** (0.843 g, 2.03 mmol, 1.0 Equiv.), TEA (0.4 ml, 2.85 mmol, 1.4 Equiv.) und einer katalytischen Menge DMAP in 15 mL Dichlormethan wurde bei

Raumtemperatur eine Lösung von Acetylchlorid (0.174 mL, 2.44 mmol, 1.2 Equiv.) in 5 mL Dichlormethan getropft und 4 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. gestoppt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1/1) ergab 0.730 g (79%) von **94**, einem farblosen Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 23.6 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 8.24	s, 1H; N- <u>H</u>
7.61	d, 1H, $^3J = 8.0$ Hz; Indolyl H-4'
7.35	pst, 1H; Indolyl H-7'
7.23 – 7.10	m, 3H; Indolyl H-6', Indolyl H-2', Indolyl H-5' *)
5.73 – 5.67	br s, 1H; <u>CH</u> =C
4.29	s, 2H; C- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₃
4.09 – 4.01	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C
4.00 – 3.92	m, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.88 – 3.82	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C
3.79	s, 2H; CH- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂
3.54	sm, 1H; CH-CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂
3.15	sm, 1H; CH-CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂
2.33 – 2.22	br m, 1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.16	sm, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
2.04	s, 3H; CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₃
2.07 – 1.97	br m, 1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
1.44	s, 9H; COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 25.7 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 171.9	CH-CH ₂ -O- <u>CO</u> -CH ₂ *)
170.7	C-CH ₂ -O- <u>CO</u> -CH ₃ *)
155.3, 155.2	N- <u>COO</u> -C(CH ₃) ₃
136.1, 135.6	CH= <u>C</u>
134.5	Indolyl C-8'

127.1,	Indolyl C-9'
126.7, 126.3	C-4' *)
123.1	Indolyl C-2'
122.1	Indolyl C-5'
122.0	<u>C</u> H=C
119.5	Indolyl C-6'
118.73, 118.65	Indolyl C-4'
111.25, 111.18	Indolyl C-7' *)
108.1	Indolyl C-3'
79.9, 79.7	N-COO- <u>C</u> (CH ₃) ₃
68.9	C- <u>C</u> H ₂ -O-CO-CH ₃ *)
66.4	CH- <u>C</u> H ₂ -O-CO-CH ₂ *)
49.0	N- <u>C</u> H ₂ -CH=C *)
46.1, 46.0	N- <u>C</u> H ₂ -CH-CH ₂ -C *)
36.7, 36.3	N-CH ₂ - <u>C</u> H-CH ₂ -C
31.3, 29.7	N-CH ₂ -CH- <u>C</u> H ₂ -C
29.6, 29.2	CH-CH ₂ -O-CO- <u>C</u> H ₂
28.4, 28.1	N-COO-C(<u>C</u> H ₃) ₃
20.8	C-CH ₂ -O-CO- <u>C</u> H ₃

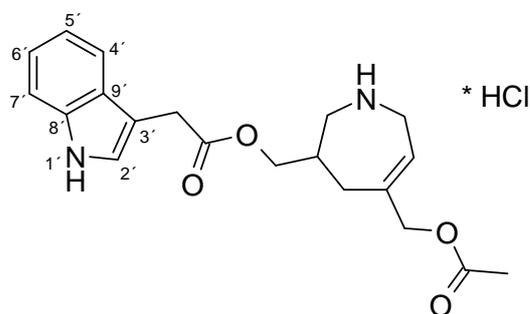
MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 479 (86, [M+Na]⁺), 935 (100, [2M+H+Na]⁺)

HRMS (ES+, Raumtemperatur):

m/z berechnet für C₂₅H₃₂N₂O₆Na : 479.215807
 gefunden : 479.213201

5-Acetoxymethyl-3-(2-1*H*-indol-3-yl-acetoxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepiniumchlorid **95**



Verbindung **94** (0.345 g, 0.76 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer 2.0 M Lösung von HCl in Diethylether (7.6 mL, 15.11 mmol, 20.0 Equiv.) gelöst und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde mittels Filtration unter Argonatmosphäre vom Filtrat getrennt, gründlich mit Diethylether nachgewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Eine sich anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (Dichlormethan/Methanol: 92/8) führte zu 0.197 g (66%) von **95**, einem weißen, kristallinen Feststoff, der einen Schmelzbereich von 35 – 40 °C aufwies.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 30 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) = 10.99	s, 1H; N- <u>H</u>
9.35	br s, 1H; N <u>H</u> ₂ ⁺
9.05	br s, 1H; N <u>H</u> ₂ ⁺
7.50	d, 1H, ³ <i>J</i> = 7.8 Hz; Indolyl H-4'
7.36	d, 1H, ³ <i>J</i> = 8.3 Hz; Indolyl H-7'
7.26	d, 1H, ³ <i>J</i> = 2.3 Hz; Indolyl H-6'
7.08	t, 1H, ³ <i>J</i> = 7.5 Hz; Indolyl H-2'
7.00	t, 1H, ³ <i>J</i> = 7.0 Hz; Indolyl H-5'
5.74	t, 1H, ³ <i>J</i> = 5.3 Hz; C <u>H</u> =C
4.40	s, 2H; C- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₃
3.99	d, 2H, ³ <i>J</i> = 6.0 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C
3.78	s, 2H; CH- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂
3.73 – 3.65	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C
3.64 – 3.54	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C
3.07 – 2.96	m, 1 H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C

2.35 – 2.16	m, 3H; CH-CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂ , N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.09 – 1.99	m, 1H; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.04	s, 3H; CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₃

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 30.0 °C, 125.77 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 171.4	CH-CH ₂ -O- <u>C</u> O-CH ₂ *)
169.8	C-CH ₂ -O- <u>C</u> O-CH ₃ *)
141.4	CH= <u>C</u>
136.1	Indolyl C-8'
127.0	Indolyl C-9'
124.0	Indolyl C-2'
121.0	Indolyl C-5' *), <u>CH</u> =C (überlagert) *)
119.8	Indolyl C-6' *)
118.5	Indolyl C-4' *)
111.4	Indolyl C-7'
106.7	Indolyl C-3'
66.8	C- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₃ *)
65.3	CH- <u>CH</u> ₂ -O-CO-CH ₂ *)
49.4	N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
42.5	N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C *)
33.1	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
30.6	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
30.0	CH-CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₂
20.5	C-CH ₂ -O-CO- <u>CH</u> ₃

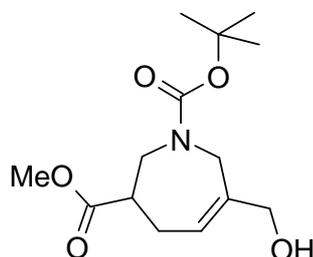
MS (ES+):

m/z (%) = 357 (100, [M+H]⁺)

HRMS (ES+, Raumtemperatur):

m/z	berechnet für C ₂₀ H ₂₅ N ₂ O ₄	: 357.181433
	gefunden	: 357.181830

6-Hydroxymethyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester-3-methylester 96



Verbindung **70** (0.850 g, 2.12 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer Mischung aus 45 mL Tetrahydrofuran und 1.5 mL HCl-Lsg. (32 %ig) gelöst und 20 min. bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz bis zur schwach alkalischen Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (n-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 1/1) führte zu 0.481 g (80%) von **96**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.9 °C, 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: ~ 3:1):

δ _H (ppm) = 5.83	t, 0.75H, ³ J = 6.0 Hz; N-CH ₂ -C=CH _H
5.79 – 5.74	br s, 0.24H; N-CH ₂ -C=CH _H
4.12 – 4.01	m, 4H; N-CH ₂ -C=CH *)
3.95	d, 0.74H, ² J = 12.1 Hz; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH *)
3.75	s, 0.6H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH *)
3.73 – 3.67	m, 3H; COOCH ₃
3.59 – 3.51	sm, 0.21H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
3.45	dd, 0.69H, ² J = 14.0 Hz, ³ J = 9.6 Hz; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
2.88	br s, 0.3H; CH ₂ -OH _H
2.72 – 2.64	m, 1.26H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
2.57 – 2.48	m, 1.28H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
2.48 – 2.39	m, 1H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
1.46	s, 9H; N-COO-C(CH ₃) ₃

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 23.1 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 173.9, 173.6	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
155.5, 155.1	N- $\underline{\text{C}}\text{O}-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
142.9, 141.4	N- $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}=\text{CH}$
125.9, 124.2	N- $\text{CH}_2-\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$
80.6, 80.0	N-CO-O- $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
66.3, 66.1	$\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{OH}$
51.85, 51.79	COO $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
50.8, 48.9	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{CH}$ *)
47.5, 47.4	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ *)
43.0, 42.7	N- $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}$
28.25, 28.20	N-CO-O- $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
27.4	N- $\text{CH}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}$

MS (ES+):

m/z (%) = 308 (56, $[M+\text{Na}]^+$), 593 (100, $[2M+\text{Na}]^+$)

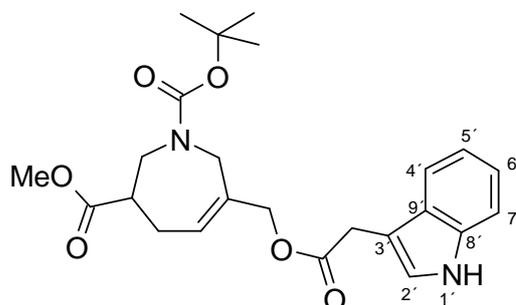
HRMS (ES+):

m/z	berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$: 308.147393
	gefunden	: 308.148530

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (285.34 g/mol)

Ber.:	C: 58.93	H: 8.12	N: 4.91
Gef.:	C: 58.51	H: 8.10	N: 4.74

6-(2-1*H*-Indol-3-yl-acetoxymethyl)-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1,3-dicarbonsäure-1-*tert*-butylester-3-methylester **97**



Zu einer Lösung von Indol-3-essigsäure (0.252 g, 1.44 mmol, 1.2 Equiv.) in 15 mL einer aus gleichen Volumenanteilen bestehenden Mischung von Tetrahydrofuran und Dichlormethan wurden **96** (0.342 g, 1.20 mmol, 1.0 Equiv.) gelöst in 10 mL THF/DCM, DCC (0.322 g, 1.56 mmol, 1.3 Equiv.) gelöst in 5 mL THF/DCM und eine katalytische Menge DMAP gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit Diethylether verdünnt, die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. gestoppt, die Phasen getrennt. Im Anschluss wurde die organische Phase durch Filtration von ausgefallenem Dicyclohexylharnstoff befreit und dieser verbleibende Feststoff mehrmals mit Diethylether nachgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Die säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat: 3/1) führte zu 0.510 g (96%) von **97**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Rotamerenverhältnis: ~ 1:1):

δ _H (ppm) = 8.20	psd, 1H, ³ J = 7.6 Hz; N- <u>H</u>
7.61	d, 1H, ³ J = 7.8 Hz; Indolyl H-4'
7.35	t, 1H, ³ J = 7.8 Hz; Indolyl H-7'
7.22 – 7.11	m, 3H; Indolyl H-6', Indolyl H-2', Indolyl H-5'
5.75	dd, 1H, ³ J = 12.3 Hz, ³ J = 6.0 Hz; N-CH ₂ -C= <u>CH</u>
4.53	m, 2H; N- <u>CH</u> ₂ -C=CH
4.06	d, 0.5H, ² J = 17.2 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -CH
3.95 – 3.87	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -CH
3.84	d, 0.5H, ² J = 17.2 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -CH

3.79	d, 2H, $^4J = 2.8$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO}$
3.76 – 3.71	m, 1H; $\text{CH}_2\text{-O-CO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$
3.69	s, 1.57H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.67	s, 1.44H; $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
3.56 – 3.50	sm, 1H; $\text{CH}_2\text{-O-CO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$
2.88 – 2.81	m, 1H; $\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2\text{-CH}$
2.46 – 2.38	m, 2H; $\text{N-CH}_2\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$
1.46	s, 4.41H; $\text{N-CO-O-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
1.43	s, 4.57H; $\text{N-CO-O-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 173.84, 173.76	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
171.6	$\text{CH}_2\text{-O-}\underline{\text{C}}\text{O-CH}_2$
155.2, 155.1	$\text{N-}\underline{\text{C}}\text{O-O-C}(\text{CH}_3)_3$
136.7	$\underline{\text{C}}=\text{CH}$
136.1, 135.9	Indolyl C-8'
127.7, 127.14	$\text{C=}\underline{\text{C}}\text{H}$
127.08, 126.7	Indolyl C-9'
123.2, 123.1	Indolyl C-2'
122.1, 122.0	Indolyl C-5'
119.54, 119.50	Indolyl C-6'
118.8, 118.7	Indolyl C-4'
111.2, 111.1	Indolyl C-7'
108.1	Indolyl C-3'
80.1	$\text{N-CO-O-}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$
67.9	$\text{C-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-O-CO-CH}_2$
51.9	$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$
48.6, 48.3	$\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C *}$)
48.1, 47.7	$\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=CH *}$)
43.2, 42.6	$\text{N-CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H-CH}_2\text{-CH}$
31.30, 31.26	$\text{N-CH}_2\text{-CH-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}$
28.35, 28.30	$\text{N-CO-O-C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$
27.30, 26.10	$\text{C-CH}_2\text{-O-CO-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$

6.03	t, 1H, $^3J = 6.2$ Hz; N-CH ₂ -C=CH
4.52	s, 2H, CH ₂ -C=CH
3.78	s, 2H, CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
3.67	d, 1H, $^2J = 15.6$ Hz; CH ₂ -O-CO
3.64	s, 3H; COOCH ₃
3.60	d, 1H, $^2J = 15.6$ Hz; CH ₂ -O-CO
3.47	dd, 1H, $^2J = 13.4$, $^2J = 4.1$ Hz; CH ₂ -O-CO-CH ₂
3.40 – 3.33	m, 1H; CH ₂ -O-CO-CH ₂
3.02	sm, 1H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
2.64 – 2.58	m, 2H; N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz, COM):

δ _C (ppm) = 171.9	COOCH ₃ *)
171.2	CH ₂ -O-CO-CH ₂ *)
136.0	Indolyl C-8'
132.1	C=CH *)
130.9	C=CH *)
127.0	Indolyl C-9'
124.1	Indolyl C-2'
121.0	Indolyl C-5'
118.44	Indolyl C-6' *)
118.37	Indolyl C-4'
111.4	Indolyl C-7'
106.7	Indolyl C-3'
66.8	C-CH ₂ -O-CO-CH ₂
52.1	COOCH ₃
48.4	N-CH ₂ -C=CH *)
44.6	N-CH ₂ -CH-CH ₂ -C *)
39.1	N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
30.6	N-CH ₂ -CH-CH ₂ -CH
27.4	C-CH ₂ -O-CO-CH ₂

MS (EI, 60 °C):

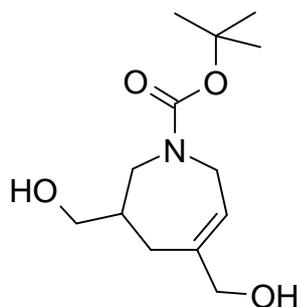
m/z (%) = 342 (20, M⁺), 168 (68), 130 (100), 108 (72)

HRMS (EI):

m/z	berechnet für C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	: 342.157957
	gefunden	: 342.157728

EA:	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ * HCl * 1.0 H ₂ O	(396.87 g/mol)
Ber.:	C: 57.50 H: 6.35 N: 7.06	
Gef.:	C: 57.20 H: 6.34 N: 7.09	

3,5-Bis-hydroxymethyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carbonsäure tert-butylester 99



Verbindung **88** (0.615 g, 1.66 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer Mischung aus 30 mL Tetrahydrofuran und 1 mL HCl-Lsg (32%ig) gelöst und 20 min. bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz bis zur schwach alkalischen Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden gegen ges. NaCl-Lsg. geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Eine anschließende säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat: 100%) führte zu 0.370 g (65 %) von **99**, einem farblosen Öl.

¹H-NMR (CDCl₃, 22.4 °C 500.16 MHz, Rotamerenverhältnis: 1.6:1):

δ _H (ppm) = 5.80	br s, 0.39H; <u>CH</u> =C
5,75	br s, 0.61H; <u>CH</u> =C
4.19	dd, 0.61H, ² J = 16.5 Hz, ³ J = 5.7 Hz; N- <u>CH</u> ₂ *)
4.07 – 3.95	m, 2.96; beide <u>CH</u> ₂ -OH
3.84	br d, 0.83H, ² J = 16.9 Hz; beide N- <u>CH</u> ₂ *)

3.66 – 3.47	m, 2.40H; N- <u>CH</u> ₂ , <u>CH</u> ₂ -OH *)
3.45 – 3.30	m, 1H; N- <u>CH</u> ₂ *)
3.22	dd, 0.86H, ² J = 14.3 Hz, ³ J = 4.2 Hz; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.47	d, 0.37H, ² J = 15.1 Hz; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.39 – 2.29	m, 1H; N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
2.25	dd, 1.2H, ² J = 15.0 Hz, ³ J = 6.7 Hz; N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
2.18 – 2.06	br s, 1H; CH ₂ - <u>OH</u>
1.46	s, 9H; N-COO-C(<u>CH</u> ₃) ₃

¹³C-NMR (CDCl₃, 26.1 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ _C (ppm) = 156.1, 155.4	N- <u>CO</u> -O-C(CH ₃) ₃
141.4, 140.1	N-CH ₂ -CH= <u>C</u>
124.3, 122.6	N-CH ₂ - <u>CH</u> =C
80.0, 79.8	N-CO-O- <u>C</u> (CH ₃) ₃
68.2, 67.7	<u>CH</u> ₂ -OH
63.3, 63.1	<u>CH</u> ₂ -OH
49.7, 49.3	N- <u>CH</u> ₂ *)
46.4, 46.0	N- <u>CH</u> ₂ *)
39.4, 38.8	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂ -C
29.5, 29.0	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C
28.3, 28.2	N-CO-O-C(<u>CH</u> ₃) ₃

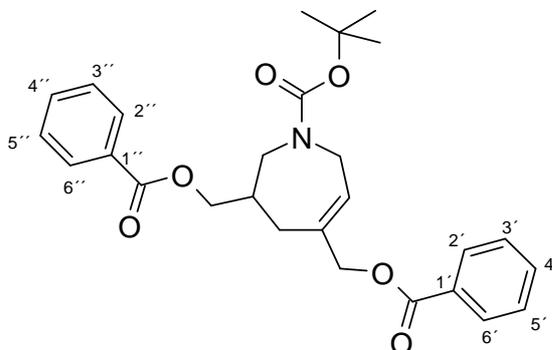
MS (ES⁺):

m/z (%) = 280 (100, [M+Na]⁺), 537 (70, [2M+Na]⁺)

HRMS (ES⁺):

m/z	berechnet für C ₁₃ H ₂₃ NO ₄ Na	: 280.152478
	gefunden	: 280.152423

3,5-Bis-benzoyloxymethyl-2,3,4,7-tetrahydroazepin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **100**



Zu einer Lösung von **99** (0.732g, 2.84 mmol, 1.0 Equiv.) in 20 mL Dichlormethan wurden bei 0 °C TEA (1.03 mL, 7.38 mmol, 2.6 Equiv.) und eine katalytische Menge DMAP hinzugefügt. Nachdem die Reaktionsmischung nach erfolgter Zugabe auf Raumtemperatur erwärmt war, wurde eine Lösung von Benzoylchlorid (0.726 mL, 6.25 mmol, 2.2 Equiv.) in 5 mL Dichlormethan zugetropft und 14 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Reaktionsansatz mit *tert*-Butylmethylether verdünnt, die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg gestoppt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck mittels Rotationsverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wurde anschließend einer säulenchromatographischen Aufreinigung (*n*-Hexan/*tert*-Butylmethylether: 8/2) unterzogen, welches zu 0.985 g (75%) von **100**, einem farblosen Öl führte.

¹H-NMR (CDCl₃, 23.7 °C, 500.16 MHz):

δ _H (ppm) =	8.02	d, 2H, ³ J = 7.3 Hz; H-2' / H-6' *)
	8.0	d, 2H, ³ J = 7.1 Hz; H-2'' / H-6'' *)
	7.58 – 7.50	m, 2H; H-4', H-4''
	7.44 – 7.34	m, 4H; H-3' / H-5', H-3'' / H-5''
	5.95 – 5.87	m, 1H; <u>CH</u> =C
	4.73	dd, 2H, ² J = 12.8 Hz, ³ J = 4.8 Hz; CH- <u>CH</u> ₂ -OCO-Phenyl
	4.36 – 4.27	m, 1H; <u>CH</u> -CH ₂ -OCO-Phenyl
	4.23	dd, 1H, ² J = 11.0 Hz, ³ J = 6.9 Hz; N- <u>CH</u> ₂ -CH=C

4.14 – 3.96	m, 2H; $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -Benzyl
3.80 – 3.65	m, 1H; N- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -CH=C
3.50	dd, 1H, $^3J = 14.3$ Hz, $^3J = 7.3$ Hz; N-CH ₂ -CH- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$
2.57 – 2.42	m, 2H N- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -CH-CH ₂
2.34	dd, 1H, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 8.7$ Hz; N-CH ₂ -CH- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$
1.46	s, 9H; COO-C($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ₃

^{13}C -NMR (CDCl₃, 26.0 °C, 125.77 MHz, COM, Rotamere):

δ_{C} (ppm) = 166.2	N-CH ₂ -CH-CH ₂ - $\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}$ -Phenyl *)
166.1	N-CH ₂ -CH=C-CH ₂ - $\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}$ -Phenyl *)
155.4, 155.2	$\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{O}}$ -C(CH ₃) ₃
135.7, 134.8	CH= $\underline{\text{C}}$
132.9	C-4', C-4''
129.9	C-1', C-1''
129.47	C-2' / C-6' *)
129.42	C-2'' / C-6'' *)
128.31	C-3'' / C-5'' *)
128.25	C-3'' / C-5'' *)
127.2, 126.9	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}$
80.0, 79.7	COO- $\underline{\text{C}}$ (CH ₃) ₃
69.4	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -COO-Phenyl
66.7, 66.5	$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -COO-Phenyl
49.2	N- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -CH=C *)
46.2	N- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -CH-CH ₂ *)
37.1, 37.0	N-CH ₂ - $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -CH ₂
30.0, 29.5	N-CH ₂ -CH- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -C
28.3	COO-C($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ₃

MS (ES+, Raumtemperatur):

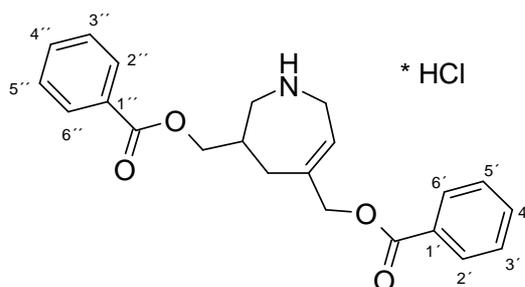
m/z (%) = 488 (100, [M+Na]⁺), 504 (30, [M+K]⁺)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für C ₂₇ H ₃₁ NO ₆ Na	: 488.204908
	gefunden	: 488.203494

EA:	$C_{27}H_{31}NO_6$			(465.55 g/mol)
Ber.:	C: 69.66	H: 6.71	N: 3.01	
Gef.:	C: 69.01	H: 6.84	N: 2.97	

3,5-Bis-benzoyloxymethyl-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepiniumchlorid **101**



Verbindung **100** (0.266 g, 0.57 mmol, 1.0 Equiv.) wurde in einer 2.0 M Lösung von HCl in Diethylether (5.71 mL, 11.42 mmol, 20.0 Equiv.) suspendiert und bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Der Feststoff wurde mittels Filtration unter Argonatmosphäre vom Filtrat getrennt, gründlich mit Diethylether nachgewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 0.172 g (75%) von **101**, einem weißen, kristallinen Feststoff, der einen Schmelzbereich von 175 – 180 °C aufwies, isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 30.0 °C, 500.16 MHz):

δ_{H} (ppm) = 9.60 – 9.43	br s, 1H; NH_2^+
9.34 – 9.08	br s, 1H; NH_2^+
7.98	sm, 4H; H-2' / H-6', H-2'' / H-6''
7.67	sm, 2H; H-4', H-4''
7.51	sm, 4H; H-3' / H-5', H-3'' / H-5''
5.96 – 5.91	pst, 1H; $\text{CH}=\text{C}$
4.80	s, 2H; $\text{CH}_2\text{-OCO-Phenyl}$
4.28	sm, 2H; $\text{CH}_2\text{-OCO-Phenyl}$
3.79	dd, 1H, $^2J = 15.6$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz; N- $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$ *)
3.73	dd, 1H, $^2J = 15.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz; N- $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$ *)
3.49	sm, 1H; N- $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}$ *)
3.23	sm, 1H; N- $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}$ *)
2.61	sm, 1H; N- $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$
2.49 – 2.45	m, 2H; N- $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-C}$

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 30.0 °C, 125.77 MHz, COM):

δ_{C} (ppm) = 165.4	N-CH ₂ -CH-CH ₂ - <u>C</u> OO-Phenyl *)
165.2	N-CH ₂ -CH=C-CH ₂ - <u>C</u> OO-Phenyl *)
141.2	CH= <u>C</u>
133.4, 133.3	C-4', C-4'' *)
129.3, 129.1	C-1', C-1'' *)
128.7	C-2' / C-6', C-2'' / C-6'' *)
128.6	C-3' / C-5', C-3'' / C-5'' *)
120.7	<u>CH</u> =C
67.7	<u>CH</u> ₂ -COO-Phenyl *)
66.1	<u>CH</u> ₂ -COO-Phenyl *)
49.4	N- <u>CH</u> ₂ -CH=C *)
42.5	N- <u>CH</u> ₂ -CH-CH ₂ -C *)
33.3	N-CH ₂ - <u>CH</u> -CH ₂
30.4	N-CH ₂ -CH- <u>CH</u> ₂ -C

MS (ES+, Raumtemperatur):

m/z (%) = 366 (100, [M+H]⁺)

HRMS (ES+):

m/z	berechnet für C ₂₂ H ₂₄ NO ₄	: 366.170534
	gefunden	: 366.172069

EA: C₂₂H₂₄NO₄Cl (401.89 g/mol)

Ber.: C: 65.75 H: 6.02 N: 3.49

Gef.: C: 65.25 H: 5.86 N: 3.38

8. Literaturverzeichnis

1. WHO AIDS Bericht 2005:
http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_ge/epi-update2005_ge.pdf
2. Chen, R., Quinones-Mateu, M.E. et al., *Current Pharmaceutical Design* **10** (2004), 4065-4070.
3. Greenwood, B., Mutabingwa, T., *Nature* **415** (2002), 670-672.
4. Sachs, J., Malanay P., *Nature* **415** (2002), 680-685.
5. Snow, R.W., Craig, M. et al., *Bulletin of the World Health Organization* **77** (1999), 624-640.
6. World Health Organisation/UNICEF, *World Malaria report 2005*,
<http://rbm.who.int/wmr2005/html/toc.htm>.
7. Laurent, C., Bourgeois, A. et al., *Emerging Infectious Diseases* **10** (2004), 1953-1956.
8. Wellems, T., Plowe, C., *Journal of Infectious Diseases* **184** (2001), 770-776.
9. Wongsrichanalai, Ch., Pickard, A.L. et al., *The Lancet Infectious Diseases* **2** (2002), 209-218.
10. Stone, R., *Science* **267** (1995), 957-958.
11. <http://www.rbm.who.int/>
12. Ridley, R.G., *Nature* **415** (2002), 686-693.
13. Stryer, L., *Biochemie*, Spektrum Verlag, 4. Auflage (1995), 239 ff.
14. Khan, S., Waters, A.P., *Trends in Parasitology* **20** (2004), 575-580.
15. Parsite Image Library;
http://www.dpd.cdc.gov/DPDx/HTML/ImageLibrary/Malaria_il.htm
16. Farcis, S.E., Sullivan, D.J.J. et al., *Annual Reviews of Microbiology* **51** (1997), 97.
17. Semenov, A., Olson, J.E. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **42** (1998), 2254-2258.
18. Coombs, G.H., Mottram, J.C., *Parasitology* **114** (1997), 61-80.
19. Leung, D., Abbenanta, D.P. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **43** (2000), 305-341.
20. Werbovetz, K.A., *Current Medicinal Chemistry* **7** (2000), 835-860.

21. Rosenthal, P.J., *Emerging Infectious Diseases* **4** (1998), 49-57.
22. Ersmark, K., Samuelsson, B. et al., *Medicinal Research Reviews* **26** (2006), 626-666.
23. Foley, M., Tilley, L., *Pharmacology and Therapeutics* **79** (1998), 55-87.
24. Francis, S.E., Gluzman, I.Y. et al., *European Molecular Biology Organisation Journal* **13** (1994), 306-317.
25. Banerjee, R., Liu, Y. et al., *Proceedings of the National Academy of Science USA* **99** (2002), 990-995.
26. Joachimiak, M.P., Chang, C. et al., *Molecular Medicine* **7** (2001), 698-710.
27. Sijwali, P.S., Shenai, B.R. et al., *Biochemical Journal* **360** (2001), 481-489.
28. Kolakovich, K.E., Duffin, K.L. et al., *Journal of Biological Chemistry* **274** (1999), 32411-32417.
29. Klemba, M., Gluzman, I., *Journal of Biological Chemistry*, **41** (2004), 43000-43007.
30. Dame, J.B., Reddy, G.R. et al., *Molecular and Biochemical Parasitology* **64** (1994), 177-190.
31. Silva, A.M., Lee, A.Y. et al. *Proceedings of the National Academy of Science USA* **93** (1996), 10034-10039.
32. Binkert, C., Frigero, M. et al., *ChemBioChem* **7** (2006), 181-186.
33. Asojo, O.A., Afonina, E. et al., *Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography* **58** (2002), 2001-2008.
34. Asojo, O.A., Gulnik, S.V. et al., *Journal of Molecular Biology* **327** (2003), 173-181.
35. Prade, L., Jones, A.F. et al. *Journal of Biological Chemistry* **280** (2005), 23837-23843.
36. Rich, D.H., *Journal of Medicinal Chemistry* **28** (1985), 263-273.
37. Cooper, J.B., *Current Drug Targets* **3** (2002), 155-173.
38. Babine, R.E., Bender, S.L., *Chemical Reviews* **97** (1997), 1359-1472.
39. Jiang, S., Prigge, S.T. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **45** (2001), 2577-2584.
40. Carroll, C.D., Patel, H. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **8** (1998), 2315-2320.
41. Nezami, A., Luque, I. et al., *Biochemistry* **41** (2002), 2273-2280.
42. Haque, T.S., Skillman, A.G. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **42** (1999), 1428-40.

43. Oefner, C., Binggeli, A. et al. *Chemistry and Biology* **6** (1999) 127-131.
44. Binggeli, A., Breu, V. et al *World (PCT) Patent* WO9709311-A1 (1996).
45. Güller, R., Binggeli, A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **9** (1999), 1403-1408.
46. Vieira, E., Binggeli, A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **9** (1999), 1397-1402.
47. Specker, E., Böttcher, J. et al., *ChemMedChem* **1** (2006), 106-117.
48. Specker, E., Böttcher, J. et al., *Angewandte Chemie International Edition* **44** (2005), 3140-3144.
49. Carcache, D.A. et al., *ChemBioChem* **3** (2002), 1137-1141.
50. Carcache, D.A. et al., *Helvetica Chimica Acta* **86** (2003), 2173-2191.
51. Hof, F., Schütz, A., *Angewandte Chemie International Edition* **45** (2006), 2138-2141.
52. Corminboeuf, O., Dunet, G, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **16** (2006), 6194-6199.
53. Schuster, M., Blechert, S., *Angewandte Chemie International Edition* **36** (1997), 2036-2056.
54. Grubbs, R.H., Chang, S., *Tetrahedron* **54** (1998), 4413-4450.
55. Fürstner, A., *Angewandte Chemie International Edition* **39** (2000), 3012-3043.
56. Trnka, T.M., Grubbs, R.H., *Accounts of Chemical Research* **34** (2001), 18-29.
57. Deiters, A., Martin, S.F., *Chemical Reviews* **104** (2004), 2199-2238.
58. Arisawa, M., Terada Y., *Journal of Organometallic Chemistry* **690** (2005), 5398-5406.
59. Grubbs, R.H., *Tetrahedron* **60** (2004), 7117-7140.
60. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/press.html
61. Herisson, J. L., Chauvin, Y., *Makromolekulare Chemie* **141** (1971), 161-176.
62. Böhrsch, V., Blechert, S., *Chemie in unserer Zeit* **39** (2005), 379-282.
63. Schrock, R.R., Murdzek, J.S. et al., *Journal of the American Chemical Society* **112** (1990), 3875-3886.
64. Nguyen, S.T., Grubbs, R.H., *Journal of the American Chemical Society* **115** (1993), 9858-9859.

65. Nguyen, S.T., Johnson et al., L.K., *Journal of the American Chemical Society* **114** (1992), 3974-3975.
66. Hoffmann, T., Weibel, R., *Journal of Organic Chemistry* **68** (2003), 62-69.
67. Phillips, A.J., Abell, A.D.; *Aldrichimica Acta* **32** (1999), 75-89.
68. Nadin, A.J., *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction 1* (1998), 3493-3513.
69. Mitchinson, A., Nadin, A.J., *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction 1* (1999), 2552-2581.
70. Mitchinson, A., Nadin, A.J., *Journal of the Chemical Society: Perkin Transaction 1* (2000), 2862-2892.
71. Felpin, F.-X., Lebreton, J., *European Journal of Organic Chemistry* (2003), 3693-3712.
72. Pachamuthu, K., Vankar, Y.D., *Journal of Organometallic Chemistry* **624** (2001), 359-363.
73. Fürstner, A., Thiel, O.R., *Journal of Organic Chemistry*, **65** (2000), 1738-1742.
74. Wang, Y., O'Neil, S.V. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15** (2007), 1311-1322.
75. Wos et al. *WO 03/103677 A1*; Procter & Gamble, (2003)
76. Hoffmann, T., Waibel, R. et al., *Journal of Organic Chemistry*, **68** (2003), 62-69.
77. Sundberg, R.J., Pearce, B.C. et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **23** (1986), 537-539.
78. Makino, T., Itoh, K.J., *Journal of Organic Chemistry* **69** (2004), 395-405.
79. Yu, L.-C., Helquist, P., *Journal of Organic Chemistry* **46** (1981), 4536-4541.
80. Gutierrez-Garcia, V.M., Lopez-Ruiz, H. et al., *Tetrahedron* **57** (2001), 6487-6496.
81. Yu, C., Liu, B. et al., *Journal of Organic Chemistry*. **66** (2001), 5413-5418.
82. Coelho, F., Almeida, W.P. et al.; *Tetrahedron* **58** (2002), 7437-7447.
83. Vlon, W.J., van den Bos, J.C. et al., *Tetrahedron* **48** (1992), 8317-8328.
84. Drewes, S.E., Loizou, G. et al., *Synthetic Communications* **17** (1987), 291-298.
85. Price, K.E., Broadwater, S.J. et al., *Organic Letters* **7** (2005), 147-150.
86. Price, K.E., Broadwater, S.J. et al., *Journal of Organic Chemistry*, **70** (2005), 3980-3987.

87. Chaudhary, S.K., Hernandez, O., *Tetrahedron Letters* **2** (1979), 99-102.
88. Corey, E.J., Venkateswarlu, A., *Journal of the American Chemical Society*. **94** (1972), 6190-6191.
89. Navé, J.-F., Casara, P.J. et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2** (1996), 179-184.
90. Lee, H.-Y., Tae, H.S., et al., *Tetrahedron Letters* **44** (2003), 5803-5806.
91. Danishefsky, S.J., Mantlo, N. et al., *Journal of the American Chemical Society* **110** (1988), 8129-8133.
92. Robertson, J., Dallimore, J.W.P. et al., *Organic Letters* **21** (2004), 3857-3859.
93. Kim, A., Hing, J.H., *Archiv der Pharmazie* **338** (2005), 528-533.
94. Ferraboschi, P., Elahi, S.R. et al., *Synlett* **12** (1996), 1176-1178.
95. Appel, R., *Angewandte Chemie International Edition* **12** (1975), 801-811.
96. Breit, B., Breuninger, D., *European Journal of Organic Chemistry* (2005), 3930-3941.
97. Kurosu, M., Marcin, L.R. et al., *Journal of the American Chemical Society* **120** (1998), 6627-6628.
98. Mattes, H., Benezra, C., *Tetrahedron Letters* **28** (1987), 1697-1698.
99. Aizpurua, J.M., Cossio, F.P., *Journal of Organic Chemistry*, **51** (1986), 4941-4943.
100. Maynard, H.D., Grubbs, R.H., *Tetrahedron Letters* **40** (1999), 4137-4140.
101. Für eine repräsentative Vorschrift: Kirkland, T.A., Grubbs, R.H., *Journal of Organic Chemistry* **62** (1997), 7310-7318.
102. Scholl, M., Ding, S. et al., *Organic Letters* **1** (1999), 953-956.
103. Majumder, U., Cox, J.M. et al., *Organic Letters* **5** (2003), 913-916.
104. Chatterjee, A.K., Toste, F.D. et al., *Pure & Applied Chemistry* **75** (2003), 421-425.
105. Marhold, M., Buer, A. et al., *Tetrahedron Letters* **45** (2004), 57-60.
106. Berlin, J.M., Campbell, K. et al., *Organic Letters* **9** (2007), 1339-1342.
107. Luksch, T., *Dissertation Marburg* **2007**.
108. Taylor, A., Brown, D.P. et al., *Applied Microbiology and Biotechnology* **37** (1992), 205-210.

109. Toth, M.V., Marshall, G.R., *International Journal of Peptide and Protein Research* **36** (1990), 544-550.

9. Anhang

9.1. Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Synthese substituierter Tetrahydro-1H-azepine als privilegierte Leitstrukturen zur Inhibition von Aspartat-Proteasen“

Selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderer als der von mir ausdrücklich gekennzeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, _____.

(Ort/Datum)

_____.

(Unterschrift mit Vor- und Zuname)

9.2. Veröffentlichungen

Aus der vorliegenden Arbeit sind folgende Publikationen, Vorträge und Posterbeiträge hervorgegangen:

Publikationen:

- Synthesis of 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepines as privileged ligand scaffold for the design of aspartic protease inhibitors via a ring-closing metathesis approach
S. Brass, N.-S. Chan, C. Gerlach, T. Luksch, J. Böttcher, and W.E. Diederich
Journal of Organometallic Chemistry **2006**, 691, 5406-5422
- Facile synthesis of substituted 2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-azepines via ring-closing metathesis
S. Brass, H.-D. Gerber, S. Dörr, and W.E. Diederich
Tetrahedron **2006**, 62, 1777-1786

Vorträge:

- Synthesis of substituted Tetrahydro-1*H*-azepines as non-peptidic inhibitors of aspartic proteases
S. Brass, N.-S. Chan, T. Luksch, J. Böttcher, G. Klebe, W.E. Diederich
Doktoranden-Tagung der DPhG, Nürnberg, September **2006**
Dieser Beitrag wurde mit einem Vortragspreis ausgezeichnet.

Poster:

- Synthesis of Substituted Tetrahydro-1*H*-Azepines as privileged ligand scaffolds for the design of aspartic protease inhibitors
N. Chan, S. Brass, T. Luksch, G. Klebe, W.E. Diederich
GDCh/DPhG-Fachgruppentagung, Frontiers in Medicinal Chemistry, Berlin, März **2007**
- Aspartic Protease Inhibitors based on a 2,3,4,7-Tetrahydro-1*H*-azepine scaffold
N.-S. Chan, S. Brass, J. Böttcher, T. Luksch, G. Klebe, W.E. Diederich
DPhG-Jahrestagung, Marburg, Oktober **2006**
- Design and Synthesis of tailor-made compound libraries via a knowledge-based approach
– A case study
W.E. Diederich, C. Gerlach, A. Blum, J. Böttcher, S. Brass, T. Luksch, G. Klebe
Abstracts of Papers, 232nd ACS National Meeting, San Francisco, CA, USA, September **2006**

- Identification of azacycles as privileged ligand scaffolds for the design and synthesis of aspartic protease inhibitors
A. Blum, S. Brass, N.-S. Chan, W.E Diederich
Abstracts of Papers, 232nd ACS National Meeting, San Francisco, CA, USA, September 2006
- Facile synthesis of substituted azepines as putative non-peptidic inhibitors of Plasmepsin II
S. Brass, N.-S. Chan, T. Luksch, G. Klebe and W.E. Diederich
GDCh/DPhG-Fachgruppentagung, Frontiers in Medicinal Chemistry, Frankfurt, März 2006
- Design and synthesis of substituted azepines as potential non-peptidic inhibitors of plasmepsin II
S. Brass, T. Luksch, G. Klebe, and W.E. Diederich
DPhG-Jahrestagung, Mainz, Oktober 2005

sonstige Veröffentlichungen:

- Unexpected Novel Binding Mode of Pyrrolidine-Based Aspartyl Protease Inhibitors: Design, Synthesis and Crystal Structure in Complex with HIV Protease
E. Specker, J. Böttcher, S. Brass, A. Heine, H. Lilie, A. Schoop, G. Müller, N. Griebenow, and G. Klebe
ChemMedChem **2006**, 1, 106-117

9.3. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- § Mein besonderer Dank gilt Frau Hochschuldozentin Dr. W.E. Diederich für die interessante Themenstellung und die hervorragende Betreuung über den gesamten Zeitraum des Entstehens dieser Arbeit. Ihre immerwährende Bereitschaft, Anregungen und Hilfestellungen zu geben kann an dieser Stelle gar nicht genug hervorgehoben werden.
- § Herrn Professor Dr. G. Klebe danke ich für die sehr großzügige Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. So standen mir jederzeit sämtliche Einrichtungen und das ganze Wissen seines Arbeitskreises zur Verfügung.
- § Hans-Dieter Gerber danke ich für seine unendliche Hilfsbereitschaft im Labor und dafür, dass er sein überragendes Wissen jederzeit zur Verfügung stellt und dies mit einer Selbstverständlichkeit, die ihresgleichen sucht. Ferner danke ich ihm für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskriptes.
- § Nan-Si Chan gebührt unschätzbare Dank für die hervorragende Zusammenarbeit im Labor und für eine wunderschöne Zeit in Marburg.
- § Torsten Luksch, Dr. Christof Gerlach und Jark Böttcher danke ich für die sehr gute Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Aspartat-Proteasen.
- § Andreas Blum möchte ich danken für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die Hilfe bei der Lösung synthetischer als auch computertechnischer Probleme.
- § Ich danke Steffi Dörr für ihre beachtliche Hilfsbereitschaft und Zusammenarbeit im Labor und die vielen Unternehmungen auch außerhalb des Institutes.

- § Andreas Schmidt danke ich für seine Hilfe im Labor während seiner Ausbildungszeit in unserem Arbeitskreis.
- § Dr. Edgar Specker danke ich für die Einführung in die Welt der organischen Synthese während meines Praktischen Jahres.
- § Mein besonderer Dank gilt Frau Angela Scholz, die während der ganzen Zeit des Entstehens und im Zuge der Anmeldung dieser Arbeit mir bei allen administrativen Fragen und Problemen helfend zur Seite stand.
- § Christian Sohn möchte ich danken für seine stetige Hilfsbereitschaft bei der Lösung technischer Probleme.
- § Ich danke allen Mitgliedern der Arbeitskreise von Frau Dr. Diederich und von Herrn Professor Dr. Klebe für die beste Arbeitsatmosphäre, die man sich nur wünschen kann.
- § Ich danke unseren Vertiefungsstudenten Johannes Benner, Tobias Craan, Nina Klee, Daniela Meyer, Fahrad Parzan, Amir Shahim, Frank Sielaff und Diana Weinheimer für ihre sehr gute Arbeit.
- § Ich danke den Diplomanden Ruben Bartholomäus, Johannes Benner, Martin Münzel, Tobias Platen und Benedikt Sammet für die nette Arbeitsatmosphäre im Labor und die vielen Unternehmungen außerhalb des Institutes.
- § Ich möchte mich bei den analytischen Abteilungen des Instituts für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bedanken, ohne die das Anfertigen einer solchen Arbeit niemals möglich wäre. Ferner danke ich sämtlichen Service-Einrichtungen des Instituts für Pharmazeutische Chemie, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.
- § Meinen Eltern gebührt an dieser Stelle großer Dank. Sie haben mir immer zur Seite gestanden und haben durch ihre Unterstützung mein Studium und diese Arbeit erst möglich gemacht.

9.4. Lebenslauf

05.08.1974	Geboren in Limburg / Lahn
1981 – 1985	Grundschule Seck
1985 – 1987	Orientierungsstufe der Realschule Rennerod
1987 – 1994	Konrad-Adenauer-Gymnasium Westerburg
06 / 1994	Allgemeine Hochschulreife
1994 – 1997	Berufsausbildung zum Chemielaboranten bei der Bayer AG in Leverkusen
06 / 1997	Abschluss der Ausbildung mit der Prüfung vor der Industrie- und Handelskammer zu Köln
06-10 / 1997	Tätigkeit als Chemielaborant bei der Bayer AG in Leverkusen
1997 – 2002	Studium der Pharmazie an der Philipps-Universität Marburg
08 / 2000	Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
04 / 2002	Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
05-10 / 2002	Erster Teil des Pharmaziepraktikums im Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Arbeitskreis Prof. Dr. G. Klebe
ab 11 / 2002	Zweiter Teil des Pharmaziepraktikums in der Bären Apotheke in Hof / Westerwald
05 / 2003	Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
06 / 2003	Erteilung der Approbation als Apotheker
06-10 / 2003	Tätigkeit als approbierter Apotheker in der Bären Apotheke in Hof / Westerwald
ab 10 / 2003	Beginn der vorliegenden Dissertation unter Betreuung von Hochschuldozentin Dr. W. E. Diederich

