

**Strukturvariationen von
Metapyridyl-azetidin (MPA),
Anabasin und Ferruginin
durch
inverse Diels-Alder-Reaktion und Suzuki-Kupplung
zu potentiellen nicotinischen
Acetylcholinrezeptor-Liganden**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich der Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Astrid Stehl
aus Dortmund

Marburg / Lahn 2002

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation angenommen am: 30.10.2002

Erstgutachter: Prof. Dr. G. Seitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. P. Imming

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2002

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut
für Pharmazeutische Chemie des Fachbereichs Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. G. Seitz.

Für seine stets großzügige Unterstützung, seine wohlwollende Förderung
und die interessante Themenstellung möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Seitz
an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Desweiteren danke ich Herrn Prof. Dr. P. Imming für seine Bereitschaft, das Zweitgutachten zu übernehmen.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung, der MS-Abteilung, der Chemikalienausgabe und der Werkstätten danke ich herzlich für ihre unkomplizierte und freundliche Zusammenarbeit. Bei allen meinen Arbeitskreis-Kollegen M. Brauschke, Dr. R. Brecht, F. Büttner, Dr. D. Che, C. Cloos, G. Eichler, Dr. P. von Hagel, Dr. C. Klimek-Preuß, Dr. J. Lachmann, Dr. K. Schulz, Dr. S. Schwarz, Dr. J. Stahl, Dr. I. Stroetmann, Dr. T. Ueno und Dr. T. Wegge bedanke ich mich ganz herzlich für das angenehme Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft.

Frau S. Seifert danke ich aufrichtig für die freundschaftliche Unterstützung in allen Phasen der Promotion und für die kompetente und schnelle Korrektur des Dissertationsmanuskriptes. Mein Dank gilt weiterhin meinem Labor-Kollegen Herrn Dr. P. Klaperski für die gemeinsame, fröhliche und angenehme Zeit im Labor. Außerdem danke ich Frau S. Sonthofen herzlich für ihre Hilfe bei umfangreichen Literatur-Recherchen.

Lebenslauf

Name: Astrid Stehl
22.08.1970 geboren in Dortmund

1977-1981 Besuch der Kerschensteiner-Grundschule in Dortmund
1981-1990 Besuch des Mallinckrodt-Gymnasiums in Dortmund
März 1990 Allgemeine Hochschulreife

10/1990-02/1997 Chemie-Studium an der Universität Dortmund
10/1993 Vordiplom-Prüfung Chemie
04/1995-12/1996 Förderung durch ein Stipendium der Fritz-ter-Meer-Stiftung
(Bayer AG, Leverkusen)
02/1996 Hauptdiplom-Prüfung Chemie
03/1996-02/1997 Diplomarbeit im Lehrstuhl für Organische Chemie II unter
Betreuung durch Herrn Prof. Dr. R. P. Kreher: "Ringsynthese
von Indolen - Modellreaktion für kombinatorische Chemie"

06/1997-04/2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für
Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg,
Betreuung und Organisation der Studentenpraktika
"Arzneimittelsynthese" (3. Semester) und
"Arzneistoffanalyse und Toxikologie" (8. Semester)
Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung
durch Herrn Prof. Dr. G. Seitz

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Theoretischer Teil	
1.	Einleitung.....	1
2.	Aufgabenstellung	16
2.1	Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf	16
2.2	Mechanistische Klassifizierung von Diels-Alder-Reaktionen	17
2.3	Synthese von (+)-Ferruginin-Derivaten durch Suzuki-Kupplung	21
2.4	Mechanismus der Suzuki-Kupplung	23
3.	Synthese potentieller nAChR-Agonisten mit Azetidin-Struktur - Innovative Erkenntnisse zur Reaktivität 2-funktionalisierter Azetidine -	26
3.1	Retrosynthetische Analyse von Azetidinen mit Pyridazin-Substituent in 2-Position	26
3.2	Synthese 2-funktionalisierter Azetidin-1-carbonsäure-ethylester	28
3.3	Synthese 2-funktionalisierter Azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester	34
3.4	Synthese von 2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (54) als Synthesekomponente für Wittig-Reaktionen	39
3.5	Versuche zur Synthese von 2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbon- säure-tert-butylester (30)	45
3.6	Versuche zur Umsetzung von Enolether 30 mit 3,6-disubstituierten 1,2,4,5-Tetrazinen 32a-c	49
3.7	Synthese von 2-(2'-Methoxycarbonyl-ethenyl)-azetidin-1-carbon- säure-tert-butylester (74) als Vorstufe für einen C ₂ -homologisierten Enolether mit Azetidin-Grundstruktur	52
3.7.1	Umsetzung von 2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (54) mit Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran (78) nach Wittig	52
3.7.2	Synthese von 2-(2'-R-Ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylestern mit Donator- bzw. Akzeptor-Substituent R	57
3.8	Funktionalisierung des a, b ungesättigten Esters 74 zum C ₂ H ₄ -homo- logisierten Enolether 101	58
3.9	Anwendung des Synthesekonzepts der Diels-Alder-Reaktion von Enolethern mit Tetrazinen auf Ringöffnungsprodukt 113	63

3.10	Unabhängige Synthese des C ₂ -homologisierten Aldehyds 119	67
3.11	Synthese von 3-Pyridyl-ethern mit Azetidin-Substituent	69
3.12	Schlußbetrachtung zu Synthesen 2-funktionalisierter Azetidine und ihren Folgereaktionen	72
4.	Enantiomerenreine 4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine (36) als bioisostere Strukturvariationen von Anabasin (14)	74
4.1	Synthese durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf	74
4.2	Evaluierung geeigneter Carbamat-Schutzgruppen	77
4.3	Herstellung des enantiomerenreinen <i>S</i> -2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin- 1-carbonsäure-tert-butylesters S-(31)	79
4.4	[4+2]-Cycloadditionsreaktionen des enantiomerenreinen Enolethers S-(31) an die Diazadiene 32a-c	83
4.5	Synthese der enantiomerenreinen <i>S</i> -4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine S-(36a-c) durch Entschützung von S-(34a-c)	86
4.6	¹ H-NMR-spektroskopische Bestimmung der enantiomeren Rein- heit der Anabasin-Derivate S-(36a-b) und des tricyclischen Lactams S-(140)	92
4.7	Epimerisierungsfreie Entschützung der N-Boc-geschützten Diels-Al- der-Folgeprodukte S-(34a-c) im Vergleich zur Racemisierung der analogen N-Eoc-geschützten Piperidine	95
4.7.1	Mechanistische Diskussion der Racemisierung in der enantiomeren- reinen N-Eoc-Reihe S-(142a-b)	95
4.7.2	Mechanistische Interpretation der epimerisierungsfreien Entschützung der Diels-Alder-Folgeprodukte S-(34a-c)	98
4.8	Schlußbetrachtung zur Synthese von Anabasin-Bioisosteren S-(36)	101
5.	Synthese von (+)-Ferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Pyri- midin-Substituent	102
5.1	Bioisostere Strukturvariationen des <i>S</i> -(+)-Ferruginins (+)- 19 als po- tentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden	102
5.2	Retrosynthetische Analyse der natürlichen (+)-Ferruginin-Derivate S-(50a-c) und S-(51a-c)	105
5.2.1	(+)-Ferrugininoide mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Pharmakophor in 2-Position	105

5.2.2	(+)-Ferrugininoide mit Methylester-Gruppe in 2-Position und Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position.....	107
5.3	Synthese des nicht-natürlichen Anhydroecgonin-methylesters S-(150)	108
5.3.1	Synthese von S-(150) nach Methode I.....	108
5.3.2	Synthese des nicht-natürlichen Anhydroecgonin-methylesters S-(150) nach Methode II	114
5.4	Synthese des nicht-nativen <i>S</i> -2-Tropinons S-(47)	116
5.5	Synthese des enantiomerenreinen Triflats S-(49) als Edukt für Suzuki-Kupplungen	118
5.6	Sondierung der Reaktionsbedingungen für Suzuki-Kupplungen der Triflate S-(48) und S-(49) mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-substituierten Borsäureester-Derivaten	121
5.6.1	Suzuki-Kupplungen des unsubstituierten Triflats S-(49) nach der Variante von Potter.....	127
5.6.2	Suzuki-Kupplungen des enantiomerenreinen Estertriflats S-(48)	130
5.7	Bestimmung der enantiomeren Reinheit der Suzuki-Kupplungsprodukte S-(50a-c) und S-(51a-c)	133
5.8	Schlußbetrachtung zur Synthese von bioisosteren Strukturvariationen von nativem (+)-Ferruginin	136
6.	Zusammenfassung	137
6.1	Versuche zur Synthese racemischer Pyridazin-Analoga von MPA (11).....	137
6.2	Anabasin-Analoga mit 4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazin-Struktur	141
6.3	Herstellung nativer (+)-Ferruginin-Analoga durch Suzuki-Kupplung	144
II.	Experimenteller Teil	
1.	Allgemeine Anmerkungen	148
2.	Abkürzungen	150
3.	Synthese und Folgereaktionen racemischer, 2-substituierter Azetidine	151
3.1	<i>RS</i> -2,4-Dibrom-butansäure-methylester RS-(56)	151
3.2	<i>RS</i> -1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester RS-(57)	152
3.2.1	Methode A: Cyclisierung in Acetonitril : Wasser = 25:1 mit Kaliumcarbonat als HBr-Abfangreagenz.....	152

3.2.2	Methode B: Cyclisierung in Ethanol mit Natriumcarbonat als HBr-Abfangreagenz.....	153
3.2.3	Methode C: Cyclisierung in Acetonitril mit Benzylamin als HBr-Abfangreagenz.....	153
3.2.4	Methode D: Cyclisierung in HMPTA mit Triethylamin als HBr-Abfangreagenz.....	154
3.3	Umsetzungen von <i>RS</i> -1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester <i>RS</i>-(57) - Versuche zur Synthese von <i>RS</i> -Azetidin-1,2-dicarbonsäure-1-alkyl-2-methylestern <i>RS</i>-(53) -	155
3.3.1	Debenzylierung von <i>RS</i> -1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester <i>RS</i>-(57) - Synthese von 1,6-Diaza-tricyclo[6.2.0.0 ^{3,6}]decan-2,7-dion (68) -	155
3.3.2	von Braun-Abbau von <i>RS</i> -1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester <i>RS</i>-(57) zur Einführung der Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe - Synthese von <i>RS</i> -4-Chlor-2-(<i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -ethoxycarbonyl-amino)-butansäure-methylester <i>RS</i>-(63a) -	156
3.4	<i>RS</i> -1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin <i>RS</i>-(71)	158
3.4.1	Methode A: Hydrid-Transfer durch Diisobutylaluminiumhydrid.....	158
3.4.2	Methode B: Hydrid-Transfer durch Lithiumaluminiumhydrid.....	159
3.5	<i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin <i>RS</i>-(72)	160
3.6	<i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(28)	161
3.7	Umsetzungen von <i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(28)	162
3.7.1	<i>RS</i> -2-(Pyridin-3'-ylloxymethyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(126)	162
3.7.2	Synthese von <i>RS</i> -2-Methansulfonyloxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(124)	164
3.7.3	Umsetzung von <i>RS</i> -2-Methansulfonyloxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(124) mit 3-Hydroxypyridin (125).....	165
3.8	<i>RS</i> -2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(54)	166
3.8.1	Methode A: Oxidation nach Parikh und von Döring	166
3.8.2	Methode B: Oxidation von <i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester <i>RS</i>-(28) mit 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid (80), IBX	167
3.8.2.1	Synthese von IBX (80) aus 2-Iodbenzoesäure (79) und Kaliumbromat	167
3.8.2.2	Synthese von IBX (80) aus 2-Iodbenzoesäure (79) und Oxone [®]	168

3.8.2.3	Umsetzung von <i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(28) mit IBX (80).....	169
3.8.3	Methode C: Oxidation von <i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(28) mit 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(<i>1H</i>)-on (81).....	170
3.8.3.1	Synthese von Dess-Martin-Periodinan (81)	170
3.8.3.2	Umsetzung von <i>RS</i> -2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(28) mit Dess-Martin-Periodinan (81).....	171
3.9	Wittig-Reaktionen von <i>RS</i> -2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(54)	172
3.9.1	Synthese von <i>RS</i> -2-Ethenyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(73)	172
3.9.2	Umsetzung von <i>RS</i> -2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(54) mit Methoxymethyl-triphenylphosphonium-chlorid (88).....	174
3.9.2.1	Methode A: Tieftemperatur-Wittig-Reaktion.....	174
3.9.2.2	Methode B: Hochtemperatur-Wittig-Reaktion.....	175
3.9.3	Umsetzung von <i>RS</i> -2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(54) zu <i>RS</i> -2-(2'-Methoxycarbonyl-ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(74)	177
3.9.3.1	Umsetzung nach Horner-Wadsworth-Emmons	177
3.9.3.2	Umsetzung nach Wittig.....	178
3.10	Folgereaktionen von <i>RS</i> -2-(2'-R-Ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylestern RS-(30) und RS-(74) (R = OCH ₃ , CO ₂ CH ₃)	180
3.10.1	Kieselgel-induzierte Hydrolyse und Retro-Michael-Addition von <i>RS</i> -2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(30)	180
3.10.2	Synthese von 6-(<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexansäure-methylester (113)	181
3.10.2.1	Methode A: Katalytische Hydrierung	181
3.10.2.2	Methode B: Michael-Addition von Vitride [®] * CuBr-Komplex.....	182
3.10.2.3	Methode C: Michael-Addition von NaBH ₄ * NiCl ₂ * 6 H ₂ O-Komplex.....	182
3.10.3	6-(<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-ol (118).....	184
3.10.4	6-(<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-al (119)	185
3.10.5	7-(<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl)-amino-1-methoxy-hept-1-en (117).....	187
3.10.6	4-[5'-(<i>N</i> -tert-Butyloxycarbonyl)-aminopentyl]-3,6-bistrifluormethylpyridazin (116b)	189

3.11	Syntheseroute zum Strukturbeweis von 6-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexansäure-methylester (113) als Produkt der Hydrierung von RS-(74)	190
3.11.1	Unabhängige Synthese von Alkohol 118 aus 6-Aminohexansäure (120)	190
3.11.2	Unabhängige Synthese von Aldehyd 119 aus Alkohol 118 durch Perruthenat-katalysierte Oxidation	192
4.	Synthese 3,6-disubstituierter RS- und S-4-(Piperidin-2'-yl)pyridazine 36a-c	193
4.1	3',6'-Disubstituierte RS-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester RS-(142b-c)	193
4.1.1	RS-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester RS-(173)	193
4.1.2	RS-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester RS-(176)	195
4.1.3	RS-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester RS-(177)	196
4.1.4	RS-2-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester RS-(142b)	198
4.1.5	RS-4-(Piperidin-2'-yl)-3,6-bis-trifluormethyl-pyridazin RS-(36b)	200
4.1.6	RS-2-(3',6'-Bis-methoxycarbonyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester RS-(142c)	201
4.2	Synthese 3,6-disubstituierter S-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine S-(36a-c) aus 3',6'-disubstituierten S-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylestern S-(34a-c)	203
4.2.1	S-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(29)	203
4.2.2	S-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(90)	205
4.2.3	S-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(31)	207
4.2.4	S-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(34a)	209
4.2.5	S-2-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(34b)	210
4.2.6	S-2-(3',6'-Bis-methoxycarbonyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(34c)	212
4.2.7	S-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazin S-(36a)	213
4.2.8	S-4-(Piperidin-2'-yl)-3,6-bis-trifluormethyl-pyridazin S-(36b)	215
4.2.9	S-9-Oxo-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-1,2,8a-triaza-fluoren-3-carbonsäure-methylester S-(140)	216

5.	Synthese von (1<i>S</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2- bzw. 3-Position.....	219
5.1	(1 <i>RS</i>)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>RS</i>-(46)	219
5.2	Enantiomeren-Trennung von (1 <i>RS</i>)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>RS</i>-(46)	222
5.2.1	(1 <i>R</i>)-(+)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>R</i>-(+)-(46)	222
5.2.2	(1 <i>S</i>)-(-)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(-)-(46)	223
5.3	Folgereaktionen von enantiomerenreinem (1 <i>S</i>)-(-)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(-)-(46)	225
5.3.1	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(-)-(48)	225
5.3.2	(1 <i>S</i>)-3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(151a) und <i>S</i>-(151b)	227
5.4	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(150)	229
5.4.1	Methode A: Dehydratisierung durch Phosphoroxychlorid.....	229
5.4.2	Methode B: Trifluoressigsäureanhydrid-induzierte Dehydratisierung von (1 <i>S</i>)-(2-endo, 3-endo)-3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(151a)	230
5.4.3	Methode C: Palladium-katalysierte Transfer-Hydrierung von (1 <i>S</i>)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester <i>S</i>-(-)-(48)	231
5.5	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäurehydrochlorid <i>S</i>-(155)	233
5.5.1	Methode A: Saure Esterhydrolyse.....	233
5.5.2	Methode B: Alkalische Esterverseifung.....	233
5.6	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-2-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan <i>S</i>-(47)	235
5.7	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en <i>S</i>-(49)	237
5.8	Suzuki-Kupplungen von (1 <i>S</i>)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en <i>S</i>-(49) - Synthese von (1 <i>S</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten <i>S</i>-(51a-c) mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position -.....	239
5.8.1	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-2-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en <i>S</i>-(51a)	239

5.8.2	(1 <i>S</i>)-2-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en S-(51b)	242
5.8.3	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-2-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en S-(51c)	244
5.9	Suzuki-Kupplungen von (1 <i>S</i>)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy- 8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester S-(48) - Synthese von (1 <i>S</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäu- re-methylester-Derivaten S-(50a-c) mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Sub- stituent in 3-Position -	246
5.9.1	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-3-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbon- säure-methylester S-(50a)	246
5.9.2	(1 <i>S</i>)-3-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en- 2-carbonsäure-methylester S-(50b)	248
5.9.3	(1 <i>S</i>)-8-Methyl-3-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en- 2-carbon-säure-alkylester S-(50c) (R = Me) und S-(171c) (R = Et).....	250
6.	Literaturverzeichnis	253

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung

Nicotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChRs) stellen eine Unterfamilie in der Superfamilie der liganden-gesteuerten Ionenkanäle¹⁻⁴⁾ dar, die in der medizinischen Chemie als pharmakologisch relevante Proteinstrukturen zunehmende Prominenz erlangen. Neben den nAChRs gehören Glycin- (GlyRs), GABA_A- (GABA_A-Rs) und einige Serotonin-Rezeptoren (5-HT₃-Rs) zu dieser Superfamilie.

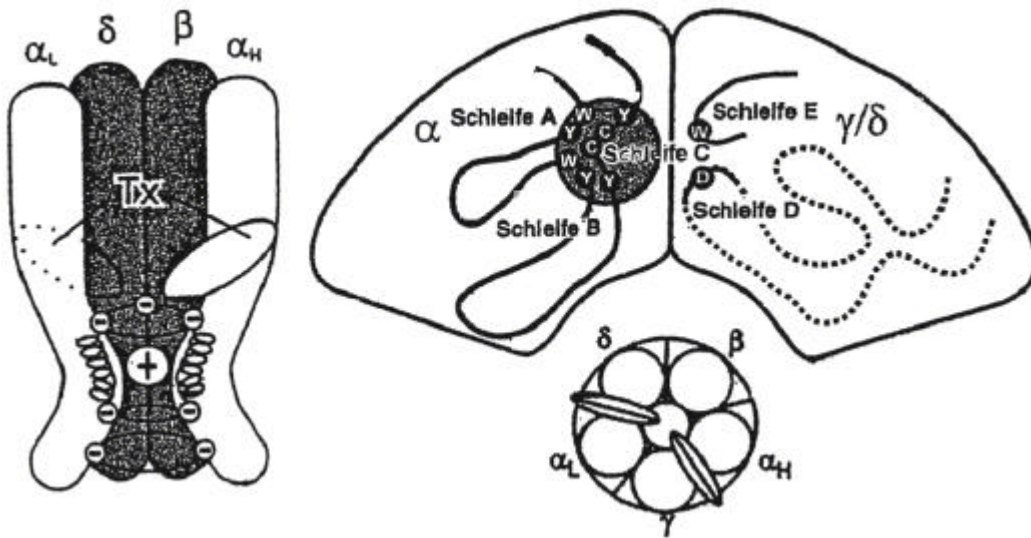


Abb. 1: Modell des neuromuskulären nAChR und der ACh-Bindungsstelle nach Hucho¹⁾

Die Feinmodulation der Neurotransmission *in vivo*, welche durch präsynaptische nAChRs und ihren endogenen Liganden Acetylcholin (**7**) (ACh, vgl. S. 3) vermittelt wird, resultiert aus der Populationsvielfalt dieser aus fünf Protein-Untereinheiten aufgebauten Homo- bzw. Heteromere im peripheren und zentralen Nervensystem^{5,6)} (PNS und ZNS):

Der nAChR der neuromuskulären Endplatte ist heteromer aus zwei **a**1-Einheiten und jeweils einer **b**1-, **d**, **e** bzw. **e**-Untereinheit aufgebaut und weist zwei inäquivalente Bindungsstellen^{1,3)} für ACh auf (vgl. Abb. 1). nAChRs des peripheren und zentralen Nervensystems können prinzipiell aus neun **a**-Untereinheiten (**a**2-**a**10) und drei **b** Untereinheiten (**b**2-**b**4)⁷⁾ aufgebaut sein, wobei nicht alle möglichen Kombinationen von **a**- und **b**Untereinheiten *in vivo* als Rezeptor-Population realisiert werden: **a**7, **a**8 und **a**9-Untereinheiten werden *in vivo* und *in vitro* nur als homomere Pentamere exprimiert⁸⁾.

In den letzten 20 Jahren konnte für viele Erkrankungen des ZNS und des PNS eine Beteiligung bzw. Dysfunktion von nAChRs nachgewiesen werden. Zum Formenkreis der neurodegenerativen Erkrankungen gehören hier Morbus Alzheimer (AD), Morbus Parkinson (PD), das Tourette-Syndrom, erbliche Frontallappen-Epilepsie und das hyperkinetische Syndrom^{8,9}). Myasthenia gravis und Colitis ulcerosa sind Autoimmunerkrankungen, welche durch den raschen Abbau neuromuskulärer nAChRs bzw. durch anomale, periphere nAChR-Rezeptorprotein-Varianten charakterisiert sind^{8,10}).

Ferner scheint die nAChR-vermittelte Neurotransmission der afferenten und efferenten, antinozizeptiven Nervenfasern des ZNS neuropathische bzw. chronische Schmerzzustände zu modulieren.

S(-)-Nicotin (**1**) (Abb. 2, S. 3) wird zwar seit fast hundert Jahren⁴) als nAChR-Agonist pharmakologisch in vivo und in vitro eingesetzt, weist aber eine geringe therapeutische Breite auf. Dieser geringe therapeutische Index von **1** resultiert aus der fehlenden Subtyp-Selektivität von **1** für neuronale nAChRs des ZNS im Vergleich zu autonomen und neuromuskulären nAChRs des PNS.

Positive Effekte von **1** wie Anxiolyse, kognitive Leistungssteigerung, Cerebrovasodilatation, Analgesie und Neuroprotektion werden von Nebenwirkungen auf das gastrointestinale und kardiovaskuläre System begleitet: Nausea, Emesis, Hypothermie, Hypertonie, Atemdepression und Toleranzentwicklung^{8,9}) schließen den Einsatz des S(-)-Nicotins in der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen aus.

Das molekularbiologisch gestützte Design Subtyp-selektiver nAChR-Liganden könnte neue, möglichst nebenwirkungsarme Therapien für einige dieser Krankheitszustände eröffnen.

Bei der Therapie neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. senile Demenzen und Morbus Parkinson) spielen neuronale nAChRs des ZNS wie der (**a**4)₂(**b**2)₃-, der **a**7*- und der **a**3**b**2*-nAChR, die mit hoher Prävalenz in Cortex, Striatum, Medulla oblongata und im (meso)limbischen System lokalisiert sind, eine wichtige Rolle^{11,12}): Während die **a**7*-Populationen als "high-affinity-sites" für **a**-Bungarotoxin kaum quantitativ vermindert sind, unterliegen die (**a**4)₂(**b**2)₃-Rezeptoren als "high-affinity-sites" für Nicotin (**1**) - nach post-mortem-Studien bei Alzheimer-Patienten - einem erhöhten Abbau. Ferner zeigt dieser Rezeptor-Typ eine stark verminderte Sensitivität gegenüber ACh und Nicotin^{13,14}).

Dahingegen beweisen epidemiologische Studien, daß *S*-(-)-Nicotin-Konsumenten (chronische Raucher) eine signifikant geringere Disposition für eine AD- bzw. PD-Erkrankung aufweisen als nicht-rauchende Kontroll-Gruppen¹⁵).

Post mortem wird eine Nicotin-induzierte ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃-Rezeptor-Hochregulation festgestellt, die in zellulären Modell-Systemen mit einer verbesserten ACh-Neurotransmission korreliert werden kann¹⁶).

Die Synthese potentieller Antidementiva mit verbesserter Subtyp-Selektivität für neuronale ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃- und $\alpha 7^*$ -Rezeptoren gegenüber peripheren nAChRs hat einige vielversprechende Leitstrukturen für die präklinische Forschung geliefert (vgl. Abb. 2).

Gemeinsames Struktur-Element dieser Verbindungen ist der Pyrrolidin-Ring des *S*-(-)-Nicotins (**1**), während der aromatische Pyridin-Kern von **1** durch substituierte Pyridin-Fragmente, ein 4-Thiophenol-Fragment bzw. durch eine Isoxazol-Gruppe wie in ABT-418 (**2**) ersetzt ist.

Ein interessantes Charakteristikum dieser Liganden in Radioligand-Bindungsstudien ist die verbesserte Subtyp-Selektivität für neuronale nAChRs (insbesondere (($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃) im Gegensatz zu *S*-(-)-Nicotin.

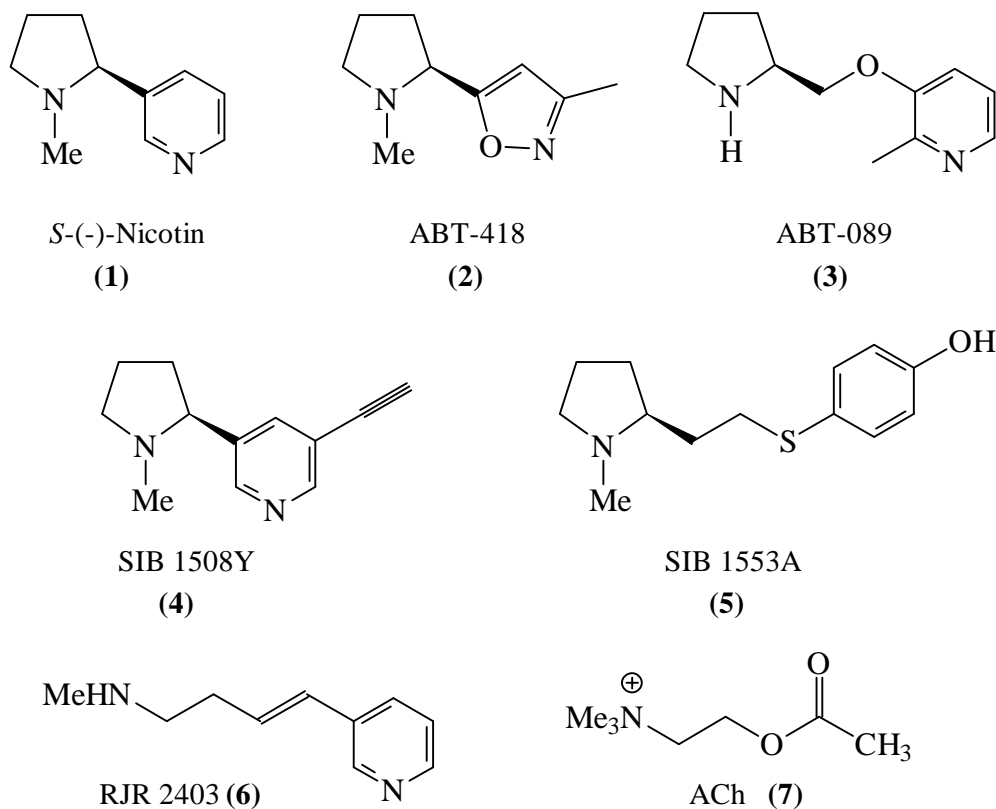


Abb. 2: Acetylcholin, *S*-(-)-Nicotin und Variationen von *S*-(-)-Nicotin als Klasse-C-Liganden⁷⁾ mit Pyrrolidin-Ring

In vivo beeinflussen diese Agonisten positiv Tiermodelle für AD, PD und Anxiolyse: ABT-418 (**2**) steigert im "elevated plus maze test" als Tiermodell für Erinnerungsvermögen und Anxiolyse die Lerngeschwindigkeit der Versuchstiere, fast ohne unerwünschte Nebenwirkungen wie Hypothermie, Hypertonie und Muskelspasmen hervorzurufen. Klinische Testreihen zur Lernfähigkeit von Demenz-Patienten erbrachten zunächst ähnlich positive Resultate^{8,9}). Inzwischen wurde die Phase-III-Forschung mit diesem Agonisten jedoch eingestellt, da sich in Doppelblindstudien die mit **2** erzielten kognitiven Leistungssteigerungen nicht signifikant von den Ergebnissen der Placebo-Patientengruppe unterscheiden¹⁷).

In der Entwicklungsphase befindet sich hingegen ein transdermales Applikationssystem für **2** zur Raucherentwöhnung.

SIB 1508Y (**4**) und RJR 2403 (**6**) könnten Morbus Parkinson über einen partiellen Agonismus^{8,17}) an neuronalen nAChRs positiv beeinflussen: Durch Bindung an präsynaptische (**a4**)₂(**b2**)₃- und (**a3**)(**b2**)*-Rezeptoren in nigrostriatalen und mesolimbischen Synaptosomen der Ratte wird im Aktivitätsassay eine erhöhte [³H]-Dopamin-Ausschüttung detektiert. SIB 1508Y (**4**) wirkt als hochaffiner (**a4**)₂(**b2**)₃-Ligand (K_i = 3 nM), der in diesem Neurotransmitter-Assay 163 % der Wirksamkeit von S-Nicotin (**1**) erreicht.

Für die Therapie seniler Demenzzustände könnte ABT-089 (**3**) einen attraktiven Testkandidaten darstellen⁸): Die hohe Affinität von **3** für (**a4**)₂(**b2**)₃-Rezeptoren des Rattenhirns (K_i = 19 nM) ist mit hoher Selektivität für diesen Rezeptorsubtyp verbunden (K_i(**a7***) / K_i((**a4**)₂(**b2**)₃) > 526).

ABT-089 erhöht in vivo die kognitive Leistung von Nagern und Affen. Da **3** hierbei kaum Aktivität an ganglionären nAChRs zeigt, sind unerwünschte periphere Nebenwirkungen stark reduziert. Auch seine neuroprotektive Wirkung gegen **b**Amyloid-Plaques-Bildung in vitro macht **3** als potentiell interessantes Antidementivum interessant.

Quantitative SAR- (Struktur-Aktivitäts-Relationen) und SAFIR-Studien (Struktur-Affinitäts-Relationen) für nAChRs und ihre potentiellen Liganden sind nur limitiert möglich, weil für den nAChR noch keine hochaufgelöste Röntgenstrukturanalyse vorliegt, sondern lediglich eine elektronenmikroskopische Strukturermittlung mit 4.6 Å Auflösung¹⁸). Diese Situation könnte sich dramatisch verändern, nachdem für das Acetylcholin-bindende Protein (AChBP) des Mollusken *Lymnaea stagnalis* mit 2.7 Å Auflösung die Proteinstruktur ermittelt werden konnte¹⁹⁻²¹). AChBP der Gliazellen dieser Schnecke puffert im synaptischen Spalt hohe ACh-Spitzenkonzentrationen ab und reguliert die ACh-Transmission.

Dieses Acetylcholin-bindende Protein kristallisiert wie die nAChRs als Pentamer und weist eine hohe Übereinstimmung der Aminosäuresequenz mit dem **a7***-nAChR auf. Die AChBP-Struktur zeigt ferner Homologie mit der Sekundär- und Tertiär-Struktur der Liganden-Bindungsdomäne dieses nAChR-Subtyps. Deshalb fungiert diese Röntgenstrukturanalyse von AChBP als realitätsnahes Modell für die extrazelluläre, N-terminale Bindungsstelle der (**a4**)₂(**b2**)₃- und **a7***-nAChRs²²).

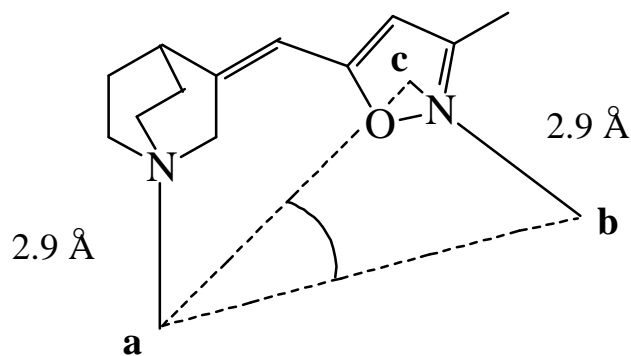
So wurde von Schmitt^{7,23}) und Tønder²⁴⁻²⁶) in zeitlicher Nähe zur Strukturaufklärung des AChBP eine neue nAChR-Liganden-Klassifikation vorgenommen, um SAFIR-Studien zu systematisieren und qualitative Affinitätsvorhersagen treffen zu können.

Schmitt ordnet bisher an (**a4**)₂(**b2**)₃- und **a7***-nAChRs getestete Liganden nach zwei Strukturmerkmalen fünf Klassen A-E zu:

Erstes Strukturmerkmal ist ein basischer, unter physiologischen Bedingungen protonierbarer Stickstoff ("cationic moiety N⁺"), zweites Merkmal ein Wasserstoffbrücken-Akzeptor oder wahlweise ein **p**-elektronenhaltiges Fragment ("*Hydrogen bond acceptor or p*-electron-containing moiety HBA / **p**") wie z. B. das Pyridin-Stickstoffatom des Nicotins **1** oder die C=O-Gruppe von ACh **7**.

Der variable Parameter, der die Zuordnung in eine der Klassen A-E bestimmt, ist die strukturelle Verknüpfung von "N⁺" mit "HBA / **p**". S(-)-Nicotin und seine nicotinoide Strukturvariationen aus Abb. 2 sind nach Schmitt⁷) in die Klasse C einzuordnen: N⁺ und HBA / **p** sind Bestandteile zweier separater Ringsysteme (eines Pyrrolidin- bzw. eines Pyridin-Ringes), welche nicht anelliert vorliegen. Der protonierte Stickstoff "N⁺" tritt als kationisches Pharmakophor in elektrostatische Wechselwirkung mit **p**-elektronenhaltigen Aminosäuren der Bindungsdomäne des nAChR. Nach Befunden von Schmitt und Dougherty²³) sind für diese "**p**-Kation-Wechselwirkungen" insbesondere die aromatischen Aminosäuren Phenylalanin (Phe), Tyrosin (Tyr) und Tryptophan (Trp) prädestiniert. Die "HBA / **p**"-Einheit interagiert als **p**-elektronenhaltige (aromatische) Molekülstruktur mit einer komplementären, kationischen Partialstruktur des Rezeptorproteins ebenfalls durch eine **p**-Kation-Wechselwirkung.

Tønder hat unter Berücksichtigung der Schmitt-Klassifikation und historischer Pharmakophor-Modelle für den nAChR (Beers und Reich²⁷), Sheridan²⁸), Dukat²⁹⁻³¹) durch eine CoMFA-Kalkulation ein innovatives 3-Punkt-Modell für nAChR-Liganden entwickelt²⁴⁻²⁶): Abb. 3 (S. 6) zeigt die exemplarische Übertragung dieses Pharmakophor-Modells auf den hochaffinen (**a4**)₂(**b2**)₃-Liganden NNC 90-0270 (**8**) (IC₅₀([³H]MCC) = 3.9 nM), der nach Schmitt in Klasse C einzustufen ist²⁵).



NNC 90-0270
(8)

$$\begin{array}{l} \mathbf{a-b:} \quad 7.3-8.0 \text{ \AA} \\ \mathbf{a-c:} \quad 6.5-7.4 \text{ \AA} \end{array} \quad \triangle \mathbf{bca} = 30.4-35.8^\circ$$

Abb. 3: 3-Punkt-Pharmakophor-Modell nach Tønder für Klasse-C-Liganden nach Schmitt⁷⁾

Der protonierbare Stickstoff "N⁺" (hier das Chinuclidin-N-Atom) tritt hierbei mit aromatischen Aminosäureresten des nAChR in 2.9 Å Distanz in **p**-Kation-Wechselwirkung (Seitenpunkt **a**). In der gleichen 2.9 Å-Distanz zur Rezeptor-Oberfläche fungiert das N-Atom des Isoxazol-Kerns von **8** als **p**-elektronenhaltiges Pharmakophor ("HBA") für eine **p**-Kation-Wechselwirkung mit einer positiv polarisierten, protonierten Gruppe **b** des nAChR²³⁾.

Dritter Seitenpunkt **c** bzw. "dummy point" dieses 3-Punkt-Modells ist wie beim Modell von Sheridan²⁸⁾ das Zentrum des Isoxazol-Kerns, welches durch alternative **p**-elektronenhaltige Fragmente wie C=O-Gruppen ersetzt werden kann.

Für die Seitenpunkt-Abstände ab, ac und den Winkel **a(abc)** errechnet Tønder Toleranz-Bereiche²⁶⁾ (Abb. 3), die von zahlreichen hochaffinen (**a**4)₂(**b**2)₃-nAChR-Liganden wie NNC-90-0270 (**8**), ABT-418 (**2**), UB-165 (**24b**) sowie (-)-Epi-batidin (**18**) und Epiboxidin (vgl. Abb. 4 auf der nachfolgenden Seite) optimal eingehalten werden²⁶⁾.

Mit Hilfe dieses Pharmakophor-Modells können auch für Strukturen, bei welchen der protonierbare Stickstoff N⁺ Teil eines Piperidin-, Azetidin- oder Pyrrolidin-Ringes²⁴⁾ ist, zuverlässige Voraussagen über Affinitäten zu neuronalen nAChRs abgeleitet werden.

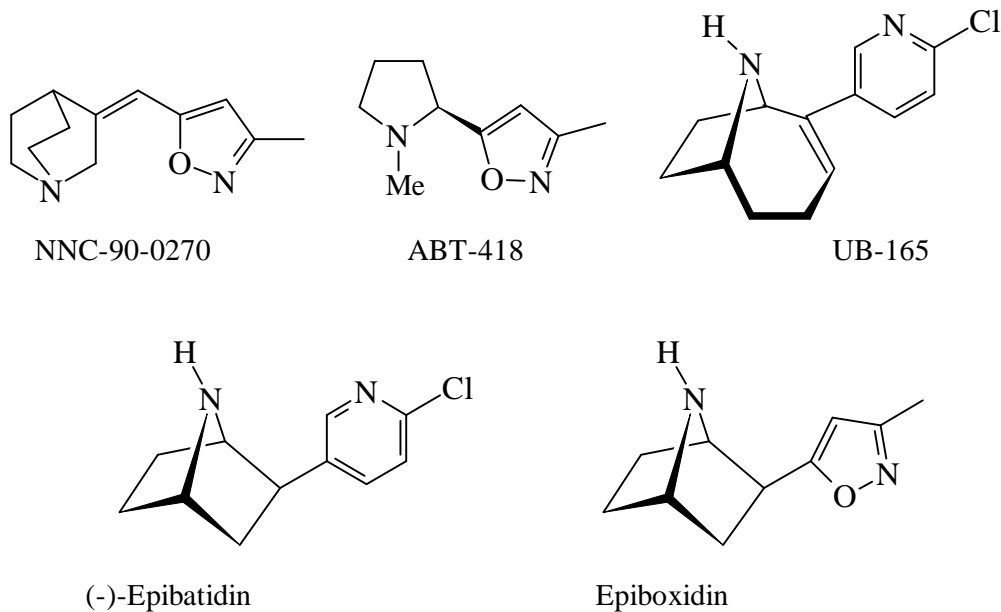


Abb. 4: Testliganden für die vergleichende molekulare Feld-Analyse²⁶⁾ zur Ableitung eines $(a_4)_2(b_2)_3$ -nAChR-Pharmakophor-Modells

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Azetidin-Leitstrukturen der nAChR-Forschung durch bioisostere Variation modifiziert werden, um potentielle nAChR-Liganden mit größerer therapeutischer Breite und verringerter Toxizität herzustellen. Synthetisches Leitbild sind hierbei die C₁-kontrahierten Ringhomologen **9**, **10** und **11** des S(-)-Nicotins (Abb. 5): Auch diese Azetidin-Derivate sind - der Schmitt-Terminologie⁷⁾ folgend - als Gruppe-C-Liganden zu klassifizieren.

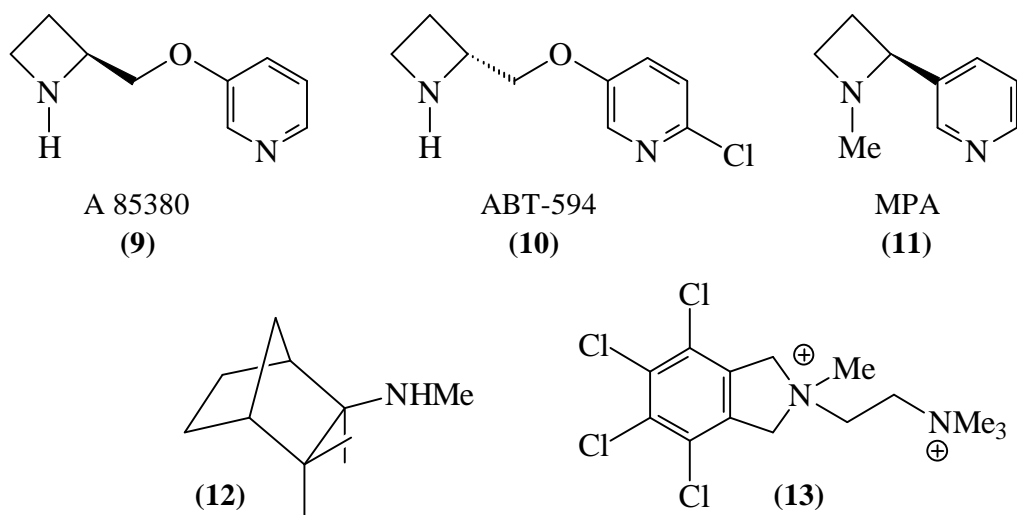


Abb. 5: Klasse-C-Nicotinoide mit Azetidin-Grundstruktur und ihre nicht-kompetitiven Antagonisten **12** und **13** am neuronalen nAChR

ABT-594 (**10**) weist wie (-)-Epibatidin (**18**) (vgl. Abb. 4) das Chlorpyridyl-Pharmakophor als *p*-elektronenhaltiges HBA-Element auf. ABT-594 fungiert als hochaffiner (**a**4)₂(**b**)₃-selektiver nAChR-Agonist, der bezüglich seiner Affinität ($K_i = 0.055$ nM) mit (-)-Epibatidin ($K_i = 0.045$ nM)^{7,44} konkurriert. Im Gegensatz zum toxischen **18** interagiert **10** aber praktisch nicht mit dem neuronalen **a**7*-Rezeptor ($K_i = 2060$ nM) und dem muskulären (**a**1)₂(**b**)₃-nAChR ($K_i = 10000$ nM)³²).

Die gleiche Subtyp-Selektivität von **10** bezüglich der intrinsischen Aktivität zeigt sich auch im ⁸⁶Rb⁺-Ionenausstromassay mit humanen K177-(**a**4)₂(**b**)₃-nAChRs^{32,33}). Diese molekularbiologischen Resultate werden durch Ergebnisse aus Tiermodellen für akute und chronische Schmerzzustände unterstützt:

Sowohl im "Hot-Box-Assay" für akuten (thermisch induzierten) Schmerz als auch im Formalin-Test, welcher die Analgesie bei chronischen Schmerzzuständen durch Formaldehyd-induzierte Muskelgewebsnekrosen mißt, ist ABT-594 dem klassischen Narko-Analgetikum Morphin überlegen³³⁻³⁵).

Die Letalitätsrate der Versuchstiere im ABT-594-Assay ist gegenüber analogen Epibatidin-Assays drastisch verringert: Während Epibatidin schon bei intraperitoneal verabreichten Dosen von 50-200 mg/kg zum Tod der Versuchstiere durch Atemdepression führt, werden gleiche Dosen an **10** problemlos toleriert.

Weiterhin steigert ABT-594 im "elevated plus maze test" das Erkundungsverhalten der Ratte. Dieses Resultat könnte auf eine antipsychotische Wirkkomponente von ABT-594 hinweisen³⁶).

Im Gegensatz zu Epibatidin **18** zeigt ABT-594 im Tierexperiment mit Hunden kaum kardiovaskuläre Nebenwirkungen³²), wohl aber Hypothermie sowie Gleichgewichtsstörungen durch Interaktion mit nAChRs des Hypothalamus bzw. des Cerebellums³³). Diese akuten Nebenwirkungen klingen aber nach chronischer Verabreichung ab.

Wichtig für die psychopharmakologische Abschätzung der Toleranzentwicklung und des Suchtpotentials durch ABT-594 (**10**) ist der Befund, daß nach chronischer intraperitonealer Administration im Tierversuch keine verminderte Futteraufnahme (als Ergebnis einer Hypothalamus-nAChR-Wechselwirkung und als Indikator für eine mögliche physische Abhängigkeit) festgestellt wird. Im Gegensatz zu S(-)-Nicotin erzeugt ABT-594 auch keine konditionierte Platzpräferenz³⁵): Mäuse und Ratten zeigen beim Angebot von ABT-594-dotiertem Futter keine konditionierte Selbstverabreichung³⁷). ABT-594 ist somit an nAChRs dopaminerger Neuronen des Nucleus accumbens ("Belohnungszentrum") wie erhofft inaktiv.

A-85380 (**9**) weist zwar eine vergleichbare Affinität ($K_i = 0.04 \text{ nM}$)³²⁾ wie ABT-594 zu humanen (**a4**)₂(**b2**)₃-nAChRs auf, zeigt aber im Hot-plate-Assay mit Mäusen überraschend keine analgetische Wirkung. Offenbar ist der Chlorpyridyl-Kern - wie auch beim Epibatidin **18** - eine essentielle Strukturvoraussetzung für analgetische *Aktivität*, auch wenn die Chlor-Substitution in dieser Azetidin-Serie das *Affinitätsprofil* nicht beeinflusst.

Der Wirkmechanismus am zentralen (**a4**)₂(**b2**)₃-Rezeptor entspricht bei **10** den mit Epibatidin **18** (vgl. Abb. 7, S. 12) durchgeführten Studien: Die Analgesie wird nicht durch Opioid-Rezeptoren vermittelt, sondern durch nAChR-Populationen des zentralen antinozizeptiven Systems³³⁾.

Die nAChR-Interaktion von ABT-594 (**10**) wird durch die nicht-kompetitiven nAChR-Antagonisten Mecamylamin (**12**) und Chlorisondamin (**13**) aufgehoben (vgl. Abb. 5, S. 7). Als Kanal-Blocker besetzen **12** und **13** die Rezeptor-Ionenschleuse¹⁾ in geöffnetem Zustand, um den Kationen-Einstrom zu unterbrechen. Deshalb kann Naltrexon als OP1-, OP2- und OP3-Rezeptor-Antagonist die durch **10** induzierte Analgesie nicht aufheben.

Während ABT-594 bereits in die Phase der präklinischen Untersuchung eingetreten ist, wird das ringkontrahierte Nicotin-Analogon MPA (**11**) erfolgreich als N-¹¹CH₃-Radioligand in Bindungsstudien an (**a4**)₂(**b2**)₃- und **a7***-nAChRs des Rattenhirns eingesetzt. MPA verdrängt ABT-418, Nicotin und (-)-Cytisin von neuronalen nAChRs mit IC₅₀-Werten im Bereich von 1.5-100 nM³⁸⁾ und beweist, daß durch einfache Ringkontraktion des Pyrrolidin-Ringes von **1** die Subtyp-Selektivität signifikant gesteigert werden kann.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Variationen von ABT-594 und A-85380 synthetisiert werden, bei welchen die OCH₂-Ether-Brücke bioisoster³⁹⁾ durch einen CH₂CH₂-Abstandshalter ersetzt ist. Weiteres Ziel ist die Herstellung von MPA-Derivaten, bei welchen das Pyridin-Fragment von MPA (**11**) durch einen Pyridazin-Kern ersetzt wird (vgl. Aufgabenstellung S. 16).

Nicht nur die Ringkontraktion von *S*-Nicotin **1** zu Azetidinen (Abb. 5), sondern auch die Ringexpansion von **1** zu Piperidin-Analoga (Abb. 6) steht im Mittelpunkt des Designs innovativer nAChR-Liganden:

Nach Schmitt⁷⁾ führt die C₁-Homologisierung des Pyrrolidin-Ringes von Nicotin (**1**) zum homologen *S*-Anabasin (**14**) (Abb. 6, S. 10) zu einer 75fachen Affinitätsabnahme am neuronalen (**a4**)₂(**b2**)₃-nAChR.

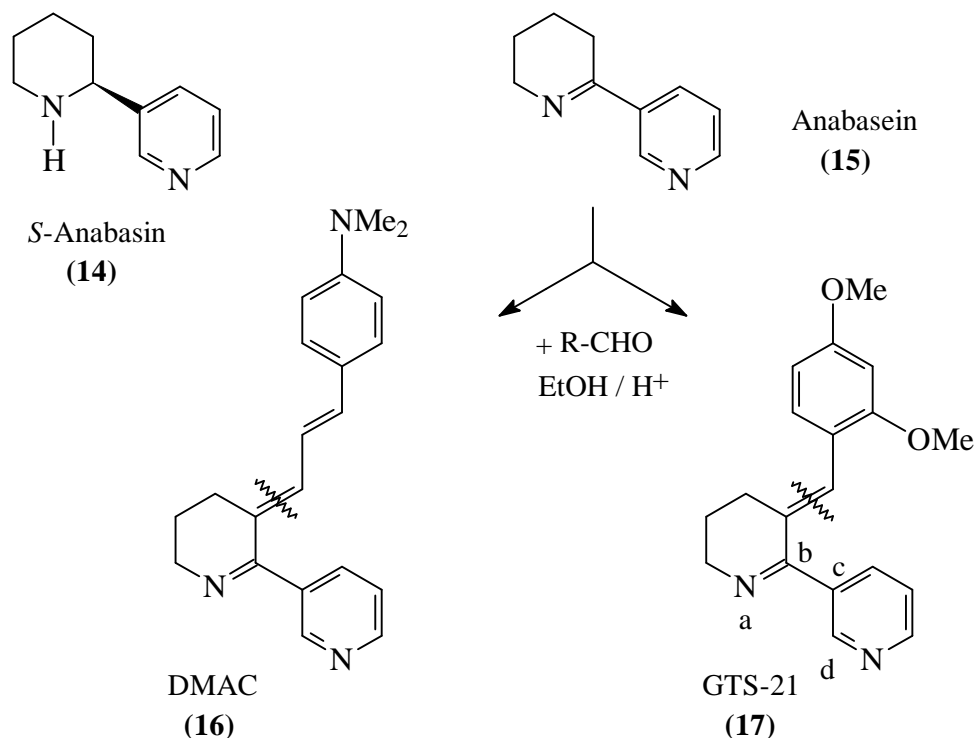


Abb. 6: **a7***-selektive Strukturvariationen **16** und **17** des Anabaseins **15** - Klasse-C-Liganden mit Piperidin-Ring

Anabasein (**15**) wurde von Kem¹¹⁾ aus marinen Hoplonemertin-Würmern *Paranemertes peregrina* isoliert, welche **15** als Neurotoxin zur Lähmung ihrer Beutetiere einsetzen. **14** und sein 1,2-ungesättigtes Analogon Anabasein werden als Staaten-Organisationspheromone aus der nordamerikanischen Ameisen-Spezies *Aphaenogaster rudis* isoliert⁴⁰⁾. Eine pflanzliche Quelle für diese Piperidin-Alkaloide ist *Nicotiana glauca* Graham (Solanaceae). Ähnlich wie bei (-)-Epibatidin (**18**) und Nicotin verhindern die neurotoxischen Wirkungen von **14** und **15** auf höhere Säugetiere den therapeutischen Einsatz und haben die synthetische Modifikation dieser nAChR-Liganden gefördert:

Anabasein kann durch säurekatalysierte Kondensation mit substituierten Benzaldehyd- bzw. Zimtaldehyd-Derivaten in GTS-21 (**17**) bzw. DMAC (**16**) übergeführt werden, welche präklinische Kandidaten zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen wie AD darstellen.

Durch die Einführung der Arylalkenyl-Substituenten in 3-Position von Anabasein **15** wird der Torsionswinkel *abcd* (vgl. Abb. 6) zwischen Piperidin- und Pyridin-Ring von 3° auf ca. 30° erhöht. Durch diese Aufhebung der Koplanarität zwischen Piperidin-Ring und 2-Pyridin-Substituent beim Übergang von **15** zu **16** bzw. **17** wird das Design von Anabasein-Derivaten mit modifizierter Basizität und daraus folgend mit

veränderter nAChR-Subtyp-Selektivität ermöglicht: GTS-21 und DMAC zeigen in vivo im Vergleich zu **15** signifikant geringere Neurotoxizität.

Während Anabasin nichtselektiv als Vollagonist mit $\alpha 7^*$ -nAChRs und mit muskulären bzw. sympathischen PC12-nAChRs wechselwirkt und mit dem neuronalen ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃-Rezeptor als partieller Agonist interagiert, bindet GTS-21 (**17**) als Antagonist an diese nAChR-Subtypen¹¹). Im Vergleich zu Nicotin **1** sind GTS-21 (**17**) und DMAC (**16**) Prototypen $\alpha 7^*$ -selektiver Liganden mit 4- bis 24fach erhöhter Affinität¹⁵) für diesen neuronalen Subtyp.

Im Tiermodell für AD (Konditionierter Lidschluß-Reflex des Kaninchens auf akustische Signale) wird eine deutliche Steigerung der kognitiven Lernleistung durch GTS-21 beobachtet, ohne daß die durch Nicotin induzierte Rezeptor-Hochregulierung und Langzeit-Rezeptordesensitivierung auftreten¹¹). Im In-vivo-Assay des "Water maze test"⁴¹) manifestiert sich eine anxiolytische Wirkkomponente von **17**.

Als Fortentwicklung dieses Konzeptes von Kem¹¹) sollen bioisostere "Klasse C-Liganden" des *S*-Anabasins (**14**) hergestellt werden, in welchen der Pyridin-Kern durch ein Pyridazin-Fragment ersetzt ist. Derartige Variationen könnten nicht nur als potentielle Liganden an Säugetier-nAChRs aktiv sein, sondern auch als Liganden für Insekten-nAChRs⁴²) - wie der nAChR-Modulator Imidacloprid (**25**) - interessant sein (vgl. Abb. 8, S. 14). Der potentielle Einsatz als Insektizid im Pflanzenschutz resultiert aus der Rolle, die **14** und **15** als Kommunikationspheromone bei Ameisen bzw. als paralyisierende Neurotoxine bei marinen Wurm-Spezies spielen.

Als Mitglied einer azabicyclischen Leitstruktur-Gruppe, das nach Schmitt ebenfalls in die Klasse C einzustufen ist, soll (-)-Epibatidin (**18**) vorgestellt werden.

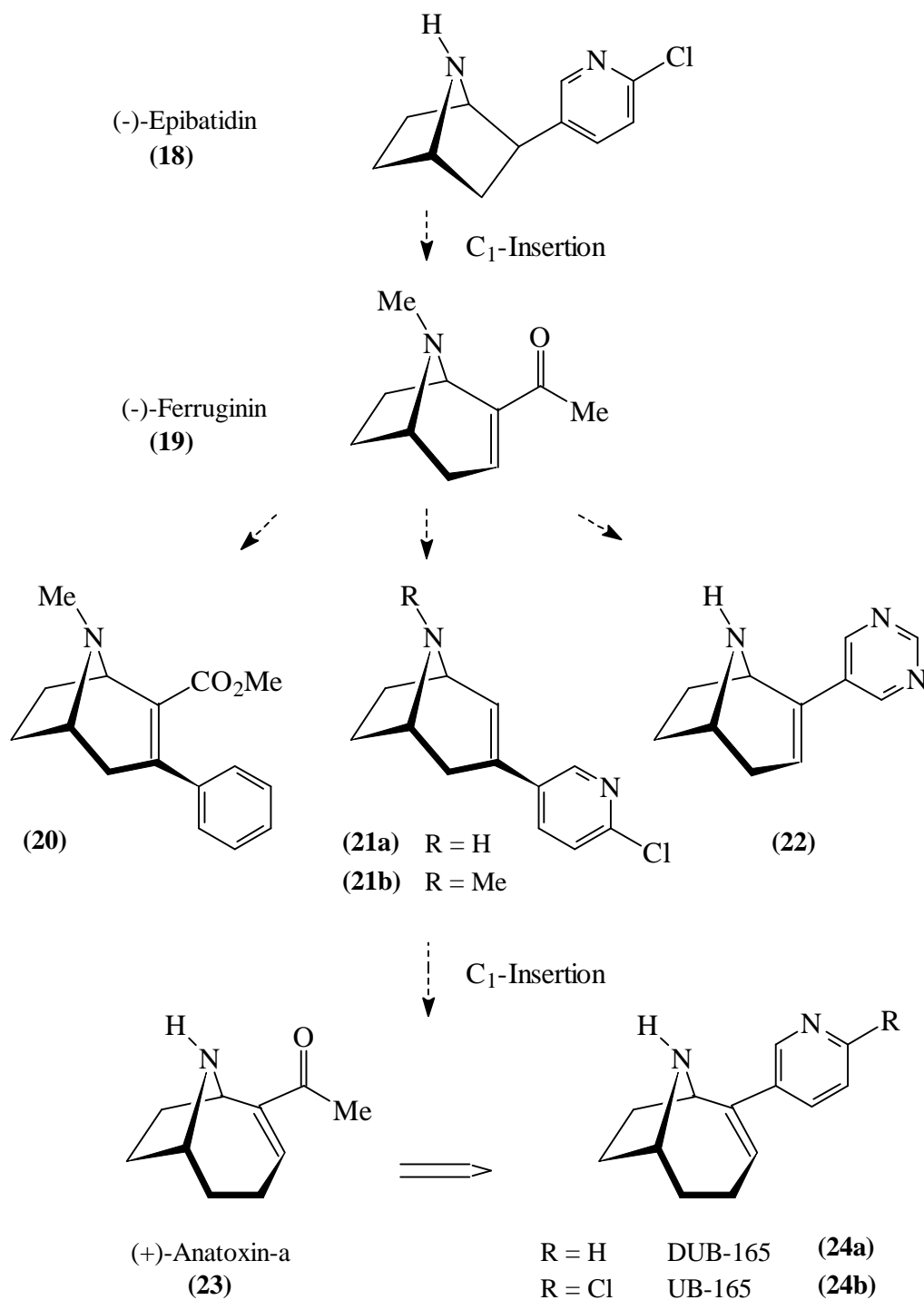


Abb. 7: Synthetische Strukturvariationen der bicyclischen Alkaloide **18**, **19** und **23**

(-)-Epibatidin ist als Spuren-Alkaloid aus dem Hautsekret des ecuadoreanischen Baumsteigerfrosches *Epipedobates tricolor* von Daly⁴³⁾ gewonnen worden und ist zur Zeit als Agonist mit der höchsten Potenz an neuronalen (**a4**)₂(**b2**)₃- nAChRs mit einer Affinität von $K_i = 0.045$ nM ohne Konkurrenz (Synaptosomen des Ratten-Cortex^{7,44)}). Im Gegensatz zu ABT-594 (**10**) zeigt **18** höhere analgetische Potenz, aber auch eine höhere Toxizität in vivo. Ursächlich ist auch hier - wie beim S(-)-Nicotin - die fehlende Subtyp-Selektivität für neuronale, die Analgesie von **18** vermittelnde nAChRs im Vergleich zu peripheren nAChRs³²⁾.

Während ABT-594 im Tiermodell zusätzlich zur Analgesie Anxiolyse und Steigerung der kognitiven Leistung bewirkt, werden beim Epibatidin **18** derartige psychopharmakologische Wirkkomponenten nicht beobachtet.

Das C₁-homologisierte Derivat des Epibatidins - (-)-Ferruginin (**19**) - könnte hier einen attraktiven Ansatzpunkt bieten, um die unerwünschten Nebenwirkungen des Epibatidins **18** von den gewünschten, analgetischen Eigenschaften zu dissoziieren. **19** ist das nicht-native Enantiomer des (+)-Ferruginins, welches aus den Laubbaum-Spezies *Darlingia ferruginea* und *darlingia* (F. Muell) isoliert wird. Strukturvariationen des Ferruginins wie **20**, **21a-b** und **22** könnten aufgrund erhöhter Subtyp-Selektivität für neuronale (**a4**)₂(**b2**)₃-nAChRs als potentielle Therapeutika attraktiv sein (vgl. Abb. 7, S. 12):

Das Anhydroecgonin-ester-Derivat (**20**) dient nicht nur als Ausgangssynthesekomponente für (-)-Cocain-Derivate, sondern wurde auch - ohne Offenlegung von Affinitäts- oder Aktivitätsdaten - zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen zum Patent angemeldet¹⁷⁾.

Rádl^{45,46)} beschreibt mit **21a** und **21b** zwei hochaffine nAChR-Liganden, die als Hybrid-Strukturen aus Epibatidin und Ferruginin bzw. Norferruginin betrachtet werden können. Diese Strukturen mit dem Chlorpyridyl-Pharmakophor des Epibatidins binden mit hoher Affinität an neuronale nAChRs in Rattenhirn-Präparationen ($IC_{50}([^3H]\text{-Nicotin}) = 1.7\text{-}1.8$ nM).

Schwarz⁴⁷⁾ hat mit der Synthese des Pyrimidins **22** durch Stille-Kupplung ein Norferruginin-Derivat erzeugt, welches gegenüber Epibatidin durch seine hohe Subtyp-Selektivität für den (**a4**)₂(**b2**)₃-nAChR ($K_i(\mathbf{a7}^*) / K_i((\mathbf{a4})_2(\mathbf{b2})_3) = 1351$) zum potentiellen neuronalen nAChR-Modulator prädestiniert ist.

Eine zweite retrosynthetische C₁-Insertion führt vom (-)-Ferruginin zum ringexpandierten (+)-Anatoxin-a (**23**), einem toxischen Alkaloid aus der Frischwasser-Blualge *Anabaena flos aquae*. Im Vergleich zu Nicotin zeigt **23** 40-60fach höhere Affinität zu neuronalen (a₄)₂(b₂)₃- und a₇*-nAChRs und 50fach höhere Aktivität im ⁸⁶Rb⁺-Ionenstromassay¹⁷). Während bei Epibatidin **18** beide Enantiomere vergleichbare Potenz aufweisen⁷), wird an neuronalen nAChRs für **RS-(23)** eine ausgeprägte Stereodiskrimination beobachtet¹⁷): Das korrespondierende Enantiomer von (+)-Anatoxin-a **23** zeigt eine 1000fach geringere Affinität zum (a₄)₂(b₂)₃-nAChR und eine 50fach geringere Affinität zum a₇*-nAChR.

Eine analoge Stereoselektivität wird auch bei den synthetischen Variationen von **23**, DUB-165 (**24a**) und beim Anatoxin-Epipatidin-Hybrid UB-165 (**24b**) beobachtet⁴⁸⁻⁵⁰). Die abgebildeten Enantiomere **24a-b** weisen wie ihre native Leitstruktur **23** an neuronalen nAChRs der P2-Rattenhirn-Membran höhere Affinität auf⁴²): Das Anatoxinoid **24b** weist eine Affinität von K_i = 0.34 nM auf, während sein Enantiomer lediglich eine Affinität von K_i = 8.79 nM zeigt.

ZENECA Agrochemicals hat Ferruginin-Derivate **27** (vgl. Abb. 8) als nAChR-aktive Insektizide bzw. als Anthelmintika für einen Einsatz im Pflanzenschutz bzw. in der Veterinärmedizin zum Patent angemeldet⁵¹). Ziel ist - wie bei der Entwicklung des nAChR-aktiven Insektizids Imidacloprid (**25**) - die Bekämpfung diverser Mollusken- und Nematoden-Spezies.

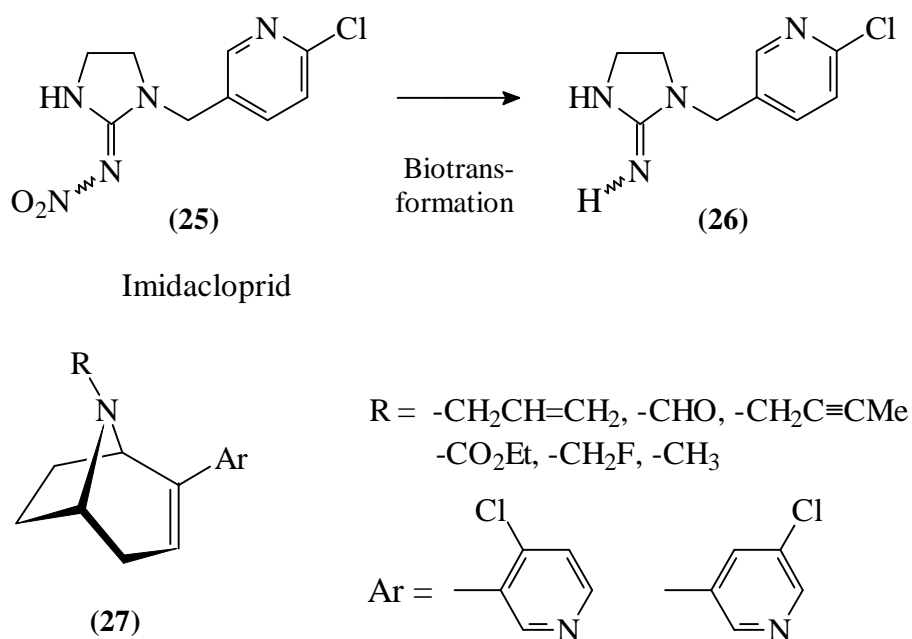


Abb. 8: nAChR-Liganden mit insektizider Wirkung

Während für diese (-)-Ferruginin-Derivate (**27**) keine molekularbiologischen Daten offengelegt werden, ist Imidacloprid (**25**) hochaffin an Insekten-nAChRs ($IC_{50}([^3H]\text{-Nicotin}) = 155 \text{ nM}$), aber inaktiv an Säugetier-nAChR-Populationen. Sein Imin-Metabolit **26** zeigt jedoch hohe Affinität an Säugetier-nAChRs ($IC_{50}([^3H]\text{-Nicotin}) = 6.0 \text{ nM}$)⁴²).

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit besteht in der Synthese von Strukturvarianten des nativen (+)-Ferruginins, in welchen die Acetyl-Gruppe in 2-Position des Azabicyclus (+)-(**19**) bioisoster³⁹) wahlweise durch eine Methylester-Gruppe oder einen Heteroaromaten als HBA / *p*-Pharmakophor⁷) ausgetauscht ist (vgl. Aufgabenstellung S. 16).

2. Aufgabenstellung

2.1 Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Der zentrale Schritt zur Gewinnung der in der Einleitung auf S. 9 und S. 11 erwähnten Azetidin- und Piperidin-Derivate **35** und **36** ist die Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf :

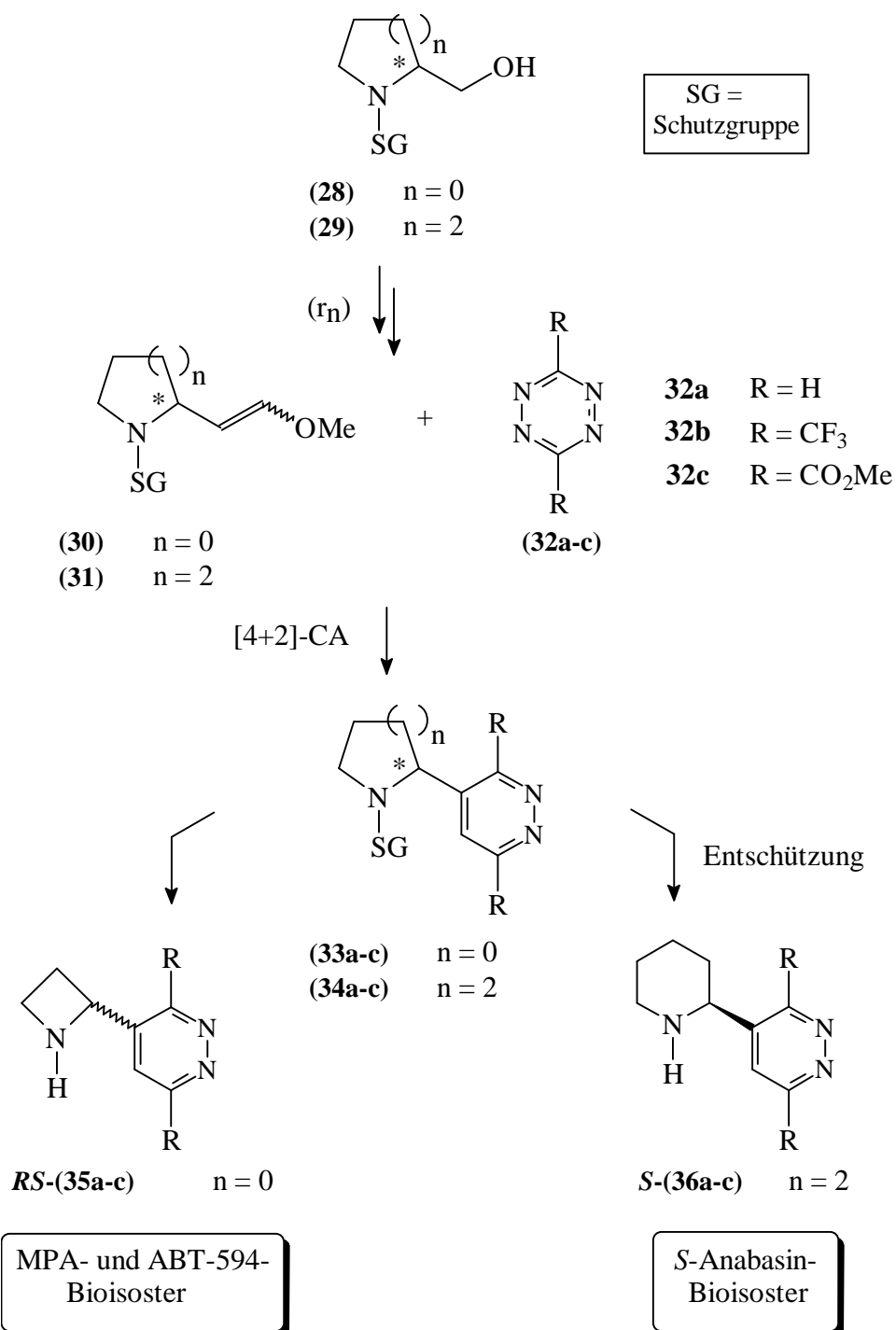


Abb. 9: Synthese der MPA- und Anabasin-Analoga **35a-c** und **36a-c**

Durch dieses Syntheseprinzip soll die komfortable Substitution des Pyridin-Fragmentes von ABT-594 (**10**), MPA (**11**) und *S*-Anabasin (**14**) durch den Pyridazin-Kern realisiert werden.

Aus den Carbamat-geschützten Alkoholen **28** bzw. **29** werden mehrstufig die bisher unbekanntenen Azetidin- und Piperidin-Enolether **30** bzw. **31** generiert, die konsekutiv als elektronenreiche Dienophile mit den Tetrazinen **32a-c** als elektronenarmen Diazadienen Cycloadditionen eingehen. Eliminierung der Schutzgruppe SG aus den Diels-Alder-Folgeprodukten **33a-c** bzw. **34a-c** soll nachfolgend die MPA-bioisosteren racemischen Azetidine **RS-(35a-c)** bzw. die enantiomerenreinen Anabasin-analogen Piperidine **S-(36a-c)** liefern.

Die zentrale [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf soll nachfolgend mechanistisch mit zwei weiteren Diels-Alder-Reaktionstypen (mit normalem und neutralem Elektronenbedarf) verglichen werden.

2.2 Mechanistische Klassifizierung von Diels-Alder-Reaktionen

Historischer Prototyp dieser [4+2]-Cycloadditionsprozesse ist die von Diels und Alder 1928 entdeckte Reaktion zwischen 1,3-Dienen und ungesättigten Verbindungen wie Maleinsäureanhydrid. Alders Beobachtung, daß diese konzertierte Reaktion beschleunigt abläuft, wenn das 1,3-Dien elektronenreich und das Dienophil elektronenarm ist, wird als Alder-Regel⁵²⁾ bezeichnet. Diese klassische Cycloaddition in *endo*-Orientierung der Reaktanden ist in Abb. 10 für 1,3-Butadien **37** als Dien und **38** als elektronenarmes Dienophil exemplarisch dargestellt.

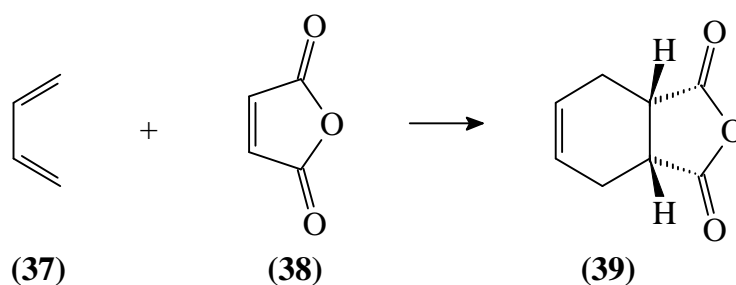


Abb. 10: [4+2]-Cycloaddition als Beispiel für die Alder-Regel

Die Existenz der hier betrachteten Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf wurde als Umkehrung der klassischen Alder-Regel erstmals von Bachmann und Deno 1949 postuliert⁵³⁾. Carboni erbrachte 1959 den experimentellen Beweis

durch Umsetzung akzeptorsubstituierter 1,2,4,5-Tetrazine wie **32** mit Propen oder Styrol⁵⁴): In Umkehrung der Alder-Regel werden hohe Reaktionsgeschwindigkeiten bei Addition von elektronenarmen Dienen an elektronenreiche Dienophile beobachtet: Das bicyclische, instabile Additionsprodukt **41** zerfällt in einem N₂-eliminierenden Cycloreversionsprozess zum 1,2-Dihydropyridazin (**42**). **42** tautomerisiert konsekutiv zur stabileren 1,4-Dihydroform **43**.

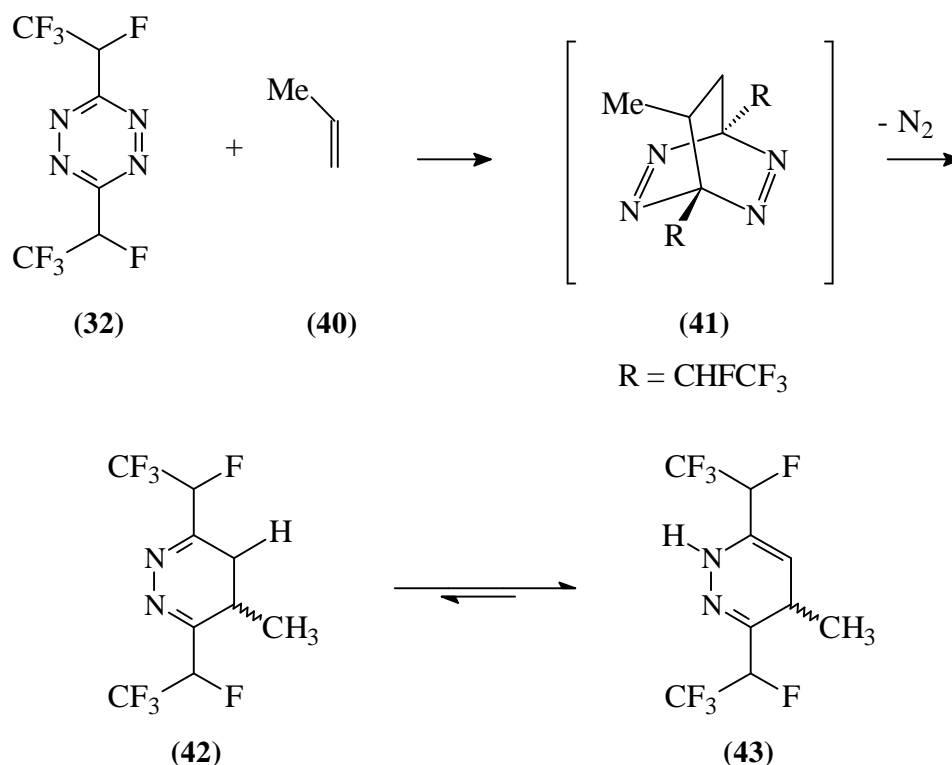


Abb. 11: Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf nach Carboni

Das Anwendungsspektrum dieser Cycloaddition⁵⁵⁻⁵⁹) von *s-cis*-fixierten, elektronenarmen Diazadienen wie **32** konnte im Arbeitskreis auch erfolgreich auf Enolether als elektronenreiche Dienophile erweitert werden^{60,61}): Abb. 12 auf der nachfolgenden Seite verdeutlicht dieses Konzept mechanistisch für die hier relevanten Enolether **30** bzw. **31** mit Azetidin- bzw. Piperidin-Grundstruktur.

Der [4+2]-Cycloaddition zum nicht isolierbaren Tetraaza-Bicyclus **44** folgt die Cycloreversion zu **45**. Die Reaktionssequenz wird durch eine 1,2-Eliminierung von Methanol terminiert. Triebkraft für diesen finalen Schritt ist die Aromatisierung des Dihydropyridazins **45** zum Pyridazin **33** bzw. **34**.

Die Dienophile **30** und **31** sollen mit dieser Strategie die Pyridazin-substituierten MPA- bzw. Anabasin-Bioisosteren **35a-c** und **36a-c** liefern (vgl. Abb. 9, S. 16).

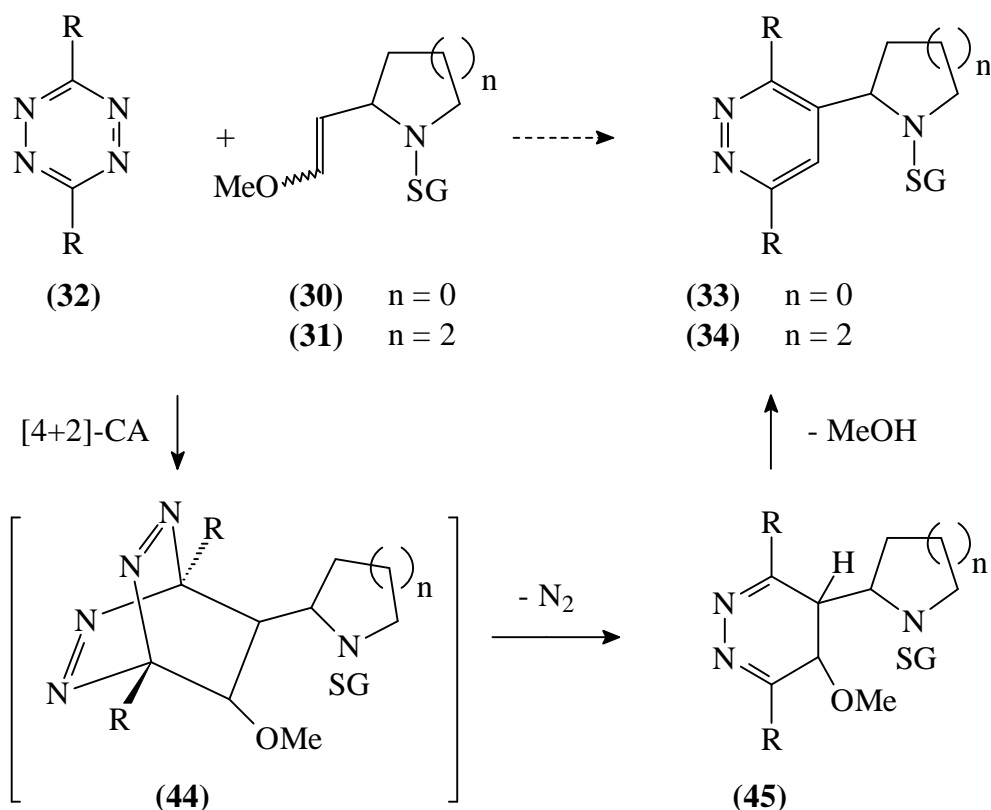


Abb. 12: Synthese der Pyridazine **33** und **34** mit Azetidin- und Piperidin-Substituent durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Die von Woodward und Hoffmann^{62,63)} aufgestellten Regeln und die Grenzorbitaltheorie von Fukui^{64,65)} ermöglichen die mechanistische Interpretation der hier vorgestellten Diels-Alder-Cycloadditionsprozesse mit normalem, neutralem und inversem Elektronenbedarf. Die Reaktionsgeschwindigkeit der [4+2]-Cycloaddition ist von der Energiedifferenz zwischen den beteiligten LUMO- und HOMO-Grenzorbitalen abhängig (vgl. Abb. 13, S. 20): Je kleiner diese Energiedifferenz ist, desto schneller verläuft die konzertierte Addition des Dienophils an das Dien. Bei normalen Diels-Alder-Reaktionen (Abb. 13 links) tritt das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils in Wechselwirkung. Elektronendonatoren am Dien erhöhen das $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$ -Energieniveau, während Elektronenakzeptoren am Dienophil das $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ -Energieniveau absenken. Beide Faktoren beschleunigen den Cycloadditionsprozess.

Dahingegen interagiert bei einer inversen Diels-Alder-Reaktion (Abb. 13 rechts) das HOMO des Dienophils mit dem LUMO des Diens.

In Umkehrung der energetischen Verhältnisse bei der normalen Diels-Alder-Reaktion erhöhen Elektronendonatoren das $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}$ -Energieniveau, während Elektronenakzeptoren das $\text{LUMO}_{\text{Dien}}$ -Energieniveau energetisch absenken. Hieraus resultiert eine Minimierung der $\text{LUMO}_{\text{Dien}}\text{-HOMO}_{\text{Dienophil}}$ -Energiedifferenz und eine Reaktionsbeschleunigung (Abb. 13).

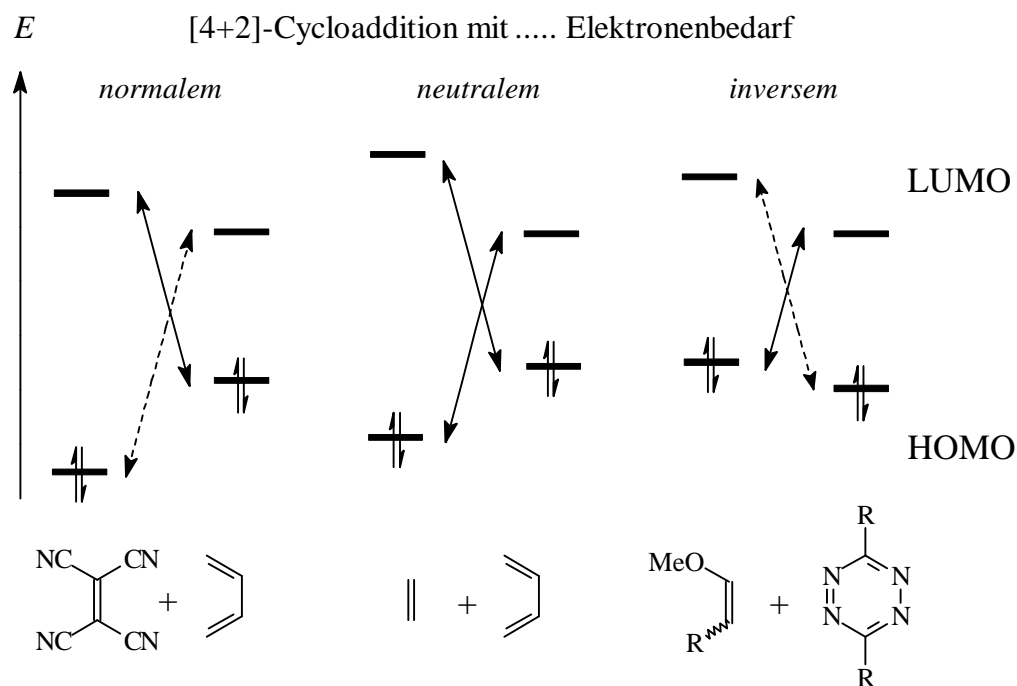


Abb. 13: ρ -MO-Grenzorbital-Wechselwirkungen bei Diels-Alder- Reaktionen mit variablem Elektronenbedarf

Mit dem hier vorgestellten Konzept der inversen Diels-Alder-Reaktion von 1,2,4,5-Tetrazinen **32a-c** sollen 2-Pyridazin-substituierte Azetidine **35a-c** und Piperidine **36a-c** gewonnen werden, die nach Schmitt als Klasse-C-nAChR-Liganden typisiert werden können.

"N⁺" als protonierbarer Stickstoff ist Teil eines vier- bzw. sechsgliedrigen Cyclus, während das separate, ρ -elektronenhaltige HBA-Fragment durch den Pyridazin-Kern repräsentiert wird.

Nachfolgend werden im theoretischen und experimentellen Teil für die in Diels-Alder-Reaktionen eingesetzten 3,6-R-disubstituierten 1,2,4,5-Tetrazine **32a-c** (Abb. 14) die nachfolgend eingeführten Abkürzungen verwendet: Unsubstituiertes 1,2,4,5-Tetrazin **32a** wird als "H-Tetrazin" bezeichnet, 3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin **32b** und 1,2,4,5-Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester **32c** werden vereinfachend als "Fluortetrazin" bzw. "Estertetrazin" benannt.

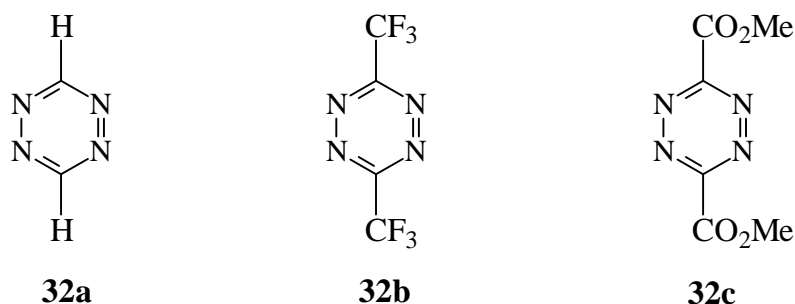


Abb. 14: In dieser Arbeit eingesetzte, 3,6-R-disubstituierte 1,2,4,5-Tetrazine **32a-c**

2.3 Synthese von (+)-Ferruginin-Derivaten durch Suzuki-Kupplung

Als zweites zentrales Synthesekonzept dieser Arbeit soll die Suzuki-Reaktion⁶⁶⁻⁶⁷⁾ untersucht werden, mit welcher die Analoga **50a-c** und **51a-c** des in der Einleitung eingeführten, nativen (+)-Ferruginins **19** hergestellt werden sollen (vgl. Abb. 15, S. 22). Neben der Heck-Reaktion⁶⁸⁾ und der Stille-Kupplung⁶⁹⁾ stellt die Suzuki-Reaktion eine dritte milde Kreuzkupplungsmethode dar, bei welcher Triflate oder organische Bromide, Iodide bzw. Chloride⁷⁰⁾ mit Borsäureester-Derivaten unter CC-Verknüpfung umgesetzt werden. Diese Kupplung zeichnet sich durch die komfortable Reaktionsführung und durch die hohe Toleranz gegenüber einem breiten Spektrum an funktionellen Gruppen der Reaktanden aus.

Ausgangssynthesekomponente für die beiden Vinyltriflate **48** und **49** ist der enantiomerenreine *L*-Ketoester **46**, welcher in der Syntheseroute der Abb. 15 vielseitig eingesetzt werden kann: Mit literaturbekannten Standardverfahren⁷¹⁾ soll das Esterenolat von **46** in (r₁) als Triflat **48** abgefangen werden.

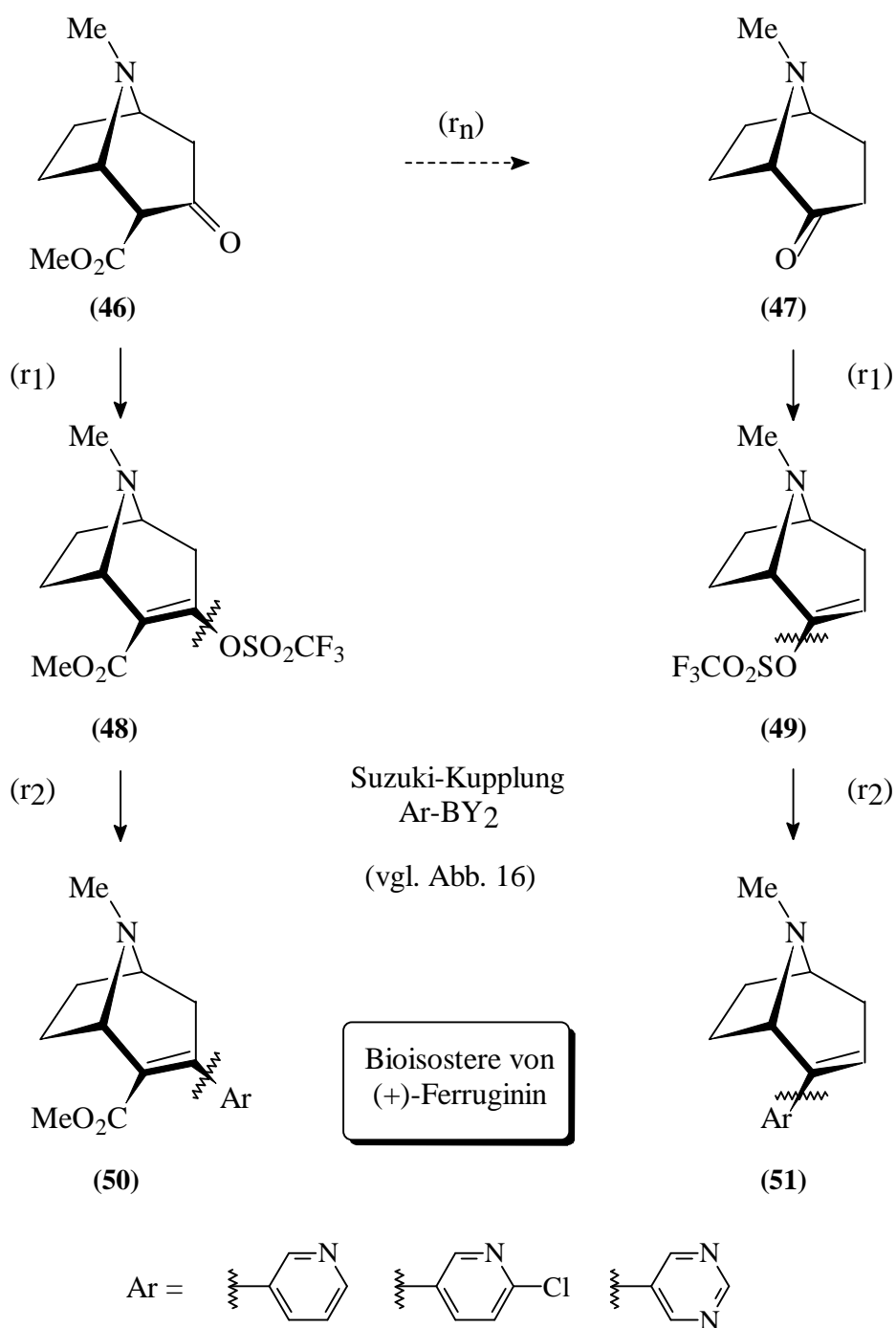


Abb. 15: Suzuki-Kupplung zur Gewinnung der (+)-Ferruginin-Derivate **50** und **51**

Die Synthese des Triflates **49** erfolgt dahingegen mehrstufig aus **46**, 2-Tropinon **47** fungiert als enolisierbare Zwischenstufe, für die ein neues Verfahren zur Generierung des Triflates entwickelt werden soll.

In (r₂) (Abb. 15) folgt dann die strategische CC-Verknüpfung mit den Arylresten der Pyrimidin- bzw. Pyridin-substituierten Borsäureverbindungen ArBY₂.

2.4 Mechanismus der Suzuki-Kupplung

Der Reaktionsmechanismus der Suzuki-Reaktion (Abb. 16) wurde intensiv für Alkenyl-, Allyl- und Aryltriflate R^1OTf und die analogen Halogenide R^1-X untersucht^{67,70,72}. Canary⁷³) konnte für die Kupplung von Pyridylbromiden mit Phenylboronsäuren katalytische Intermediate ESI-massenspektroskopisch nachweisen.

Für Triflate und Organohalogenide R^1-X kann hierbei näherungsweise folgende Reaktivitätsabstufung^{70,74}) abgeleitet werden: $X = I > Br > OTf \gg Cl$. Diese Abstufung reflektiert die abnehmende Qualität der Abgangsgruppe X beim Übergang von elektrophilen Vinyljodiden zu den entsprechenden Vinylchloriden. Vinyltriflate sind in den unteren Bereich dieser Reaktivitätsskala einzuordnen.

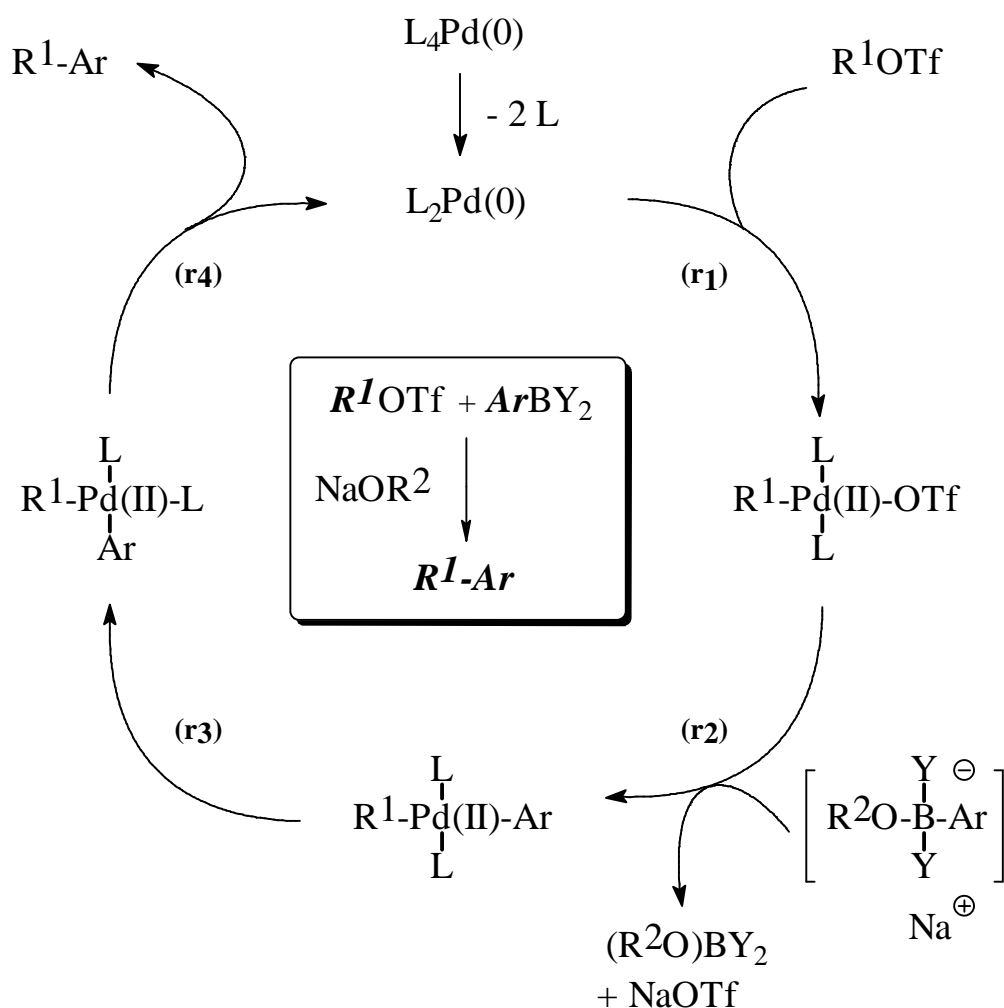


Abb. 16: Katalysezyklus der Kupplung von Triflaten R^1OTf mit Arylborverbindungen $ArBY_2$ nach Suzuki⁶⁷) und Canary⁷³)

Abb. 16 verdeutlicht den Katalysezyklus der Suzuki-Reaktion für Triflate R^1OTf und Borverbindungen $ArBY_2$. Die Bandbreite der eingesetzten Borverbindungen $ArBY_2$ ist groß: Y kann durch OH-Substituenten (Arylboronsäuren), OR-Substituenten (Arylboronsäureester) oder Alkylsubstituenten (Aryldialkylborane) repräsentiert werden. Der Arylrest von $ArBY_2$ kann auch gegen Alkyl-⁷⁰⁾ oder Alkenyl-Substituenten⁷²⁾ ausgetauscht werden.

Die Suzuki-Reaktion erfolgt als Katalysezyklus, welcher durch Pd(0)-Komplexe wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (L_4Pd) oder Tris(dibenzyliden)dipalladium katalysiert wird. Alternativ können Pd(II)-Salze wie $Pd(OAc)_2$, $[(PPh_3)_2PdCl_2]$ oder $[(CH_3CN)_2PdCl_2]$ verwendet werden, die initial z. B. durch Triphenylphosphin zur katalytisch aktiven Oxidationsstufe 0 reduziert werden.

Der Katalysezyklus wird initiiert durch die oxidative Addition (r_1) des Triflates an die koordinativ ungesättigte 14-Valenzelektronen-Spezies $L_2Pd(0)$.

Der nach (r_1) resultierende *trans*-(R^1 -Pd(II)-OTf)-Komplex wird konsekutiv in (r_2) durch den Boronat-Komplex $Na[Ar(R^2O)BY_2]$ zum *trans*-(R^1 -Pd(II)-Ar)-Komplex transmetalliert. In dieser Pd(II)-Spezies sind der aus dem Triflat stammende Rest R^1 und der durch $ArBY_2$ transferierte Aryl-Rest Ar am Pd-Templat zunächst *trans*-orientiert. *Trans-cis*-Isomerisierung (r_3) dieses *trans*-(R^1 -Pd(II)-Ar)-Komplexes führt dann zum analogen *cis*-Pd(II)-Komplex, in welchem R^1 - und Ar-Rest *cis* zueinander positioniert sind⁷³⁾. Aus dieser *cis*-Pd(II)-Spezies wird das Kupplungsprodukt R^1 -Ar in (r_4) reaktiv eliminiert. Hierbei erfolgt die Regenerierung der katalytisch aktiven $L_2Pd(0)$ -Spezies (vgl. Abb. 16, S. 23):

Obwohl der Mechanismus der Suzuki-Kupplung eng mit dem der Heck- und Stille-Reaktion verwandt ist, besteht ein evidenter Unterschied darin, daß die Suzuki-Reaktion im Gegensatz zu diesen beiden Kupplungen nicht unter neutralen Reaktionsbedingungen abläuft, sondern den Zusatz von Basen wie $NaOR^2$ (vgl. Abb. 16, S. 23) erfordert.

Der Basezusatz ist notwendig, um die Borverbindung $ArBY_2$ für die Transmetallierung des *trans*-(R^1 -Pd(II)-OTf)-Komplexes nucleophil zu aktivieren. $NaOR^2$ transformiert nach Abb. 17, (r_1) das trivalente, lewis-acide Bor-Derivat $ArBY_2$ zur tetravalenten, aktivierten Boronat-Verbindung **52**. Dieses Boronat-Salz **52** transmetalliert konsekutiv in (r_2) den *trans*-(R^1 -Pd(II)-OTf)-Komplex.

Dieser mechanistische Befund erklärt auch, daß die Base $NaOR^2$ nicht katalytisch, sondern mindestens stöchiometrisch zur Borverbindung $ArBY_2$ eingesetzt werden muß.

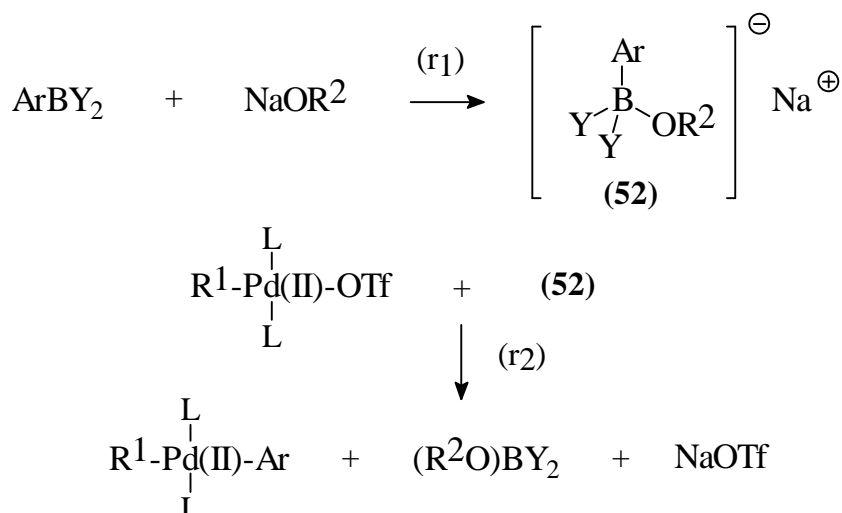


Abb. 17: Nucleophile Aktivierung von Borverbindungen ArBY_2 durch Basen

Im Vergleich zur Stille- und Heck-Reaktion ergibt sich aus der Verwendung nucleophiler Aktivatoren ein weiterer präparativer Vorteil: Während Heck-Kupplungen unter striktem Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden, werden zahlreiche Suzuki-Reaktionen komfortabel unter Verwendung von wäßrigen, alkalischen Solvens-Gemischen durchgeführt.

Alternative basische Aktivatoren sind Alkalimetall-alkanolate, Alkalimetall-hydroxide⁷⁰), aliphatische Amine oder bei diffizilen Naturstoffsynthesen das bewährte, aber toxische Thallium(I)-hydroxid⁷²). Nach Erfahrungen von Suzuki^{75,76}) kann in Problemfällen auch der Einsatz von wasserfreiem Kalium-orthophosphat in THF oder Dioxan ratsam sein.

Die erfolgreiche Entwicklung eines Kupplungsprotokolls für die Triflate **48** und **49** mit 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Grundstruktur eröffnet einen Weg zur Synthese von Ferrugininoiden als potentielle nAChR-Liganden mit der nativen Konfiguration von (+)-**19**. Durch Suzuki-Reaktion könnte das "N⁺"-Pharmakophor - die N-Methyl-Gruppe des Triflates **49** - mit Pyrimidin- bzw. Pyridin-Fragmenten als cyclischen HBA / *p*-Pharmakophoren zu nAChR-Liganden **51** verknüpft werden, welche nach Schmitt⁷⁾ in die Klasse C einzuordnen sind.

Die analoge Herstellung der estersubstituierten Kupplungsprodukte **50** aus Triflat **48** würde nAChR-Liganden liefern, bei welchen entweder der Heteroaromat in 3-Position oder die Methylester-Gruppe in 2-Position als HBA / *p*-Element betrachtet werden können. Diese Ferrugininoide **50** sind - der Schmitt-Klassifikation folgend - aufgrund des *cyclischen* Heteroaromaten in 3-Position und aufgrund der *acyclischen* Ester-Gruppe in 2-Position sowohl in Klasse C als auch in Klasse D einzustufen.

3. Synthese potentieller nAChR-Agonisten mit Azetidin-Struktur
- Innovative Erkenntnisse zur Reaktivität
2-funktionalisierter Azetidine -

3.1 Retrosynthetische Analyse von Azetidinen mit Pyridazin-
Substituent in 2-Position

ABT-594-Analoga **35** mit Azetidin-Grundstruktur sollten durch die bereits in der Aufgabenstellung (vgl. Kap. 2.1, S. 16) vorgestellte Synthesestrategie der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zugänglich sein:

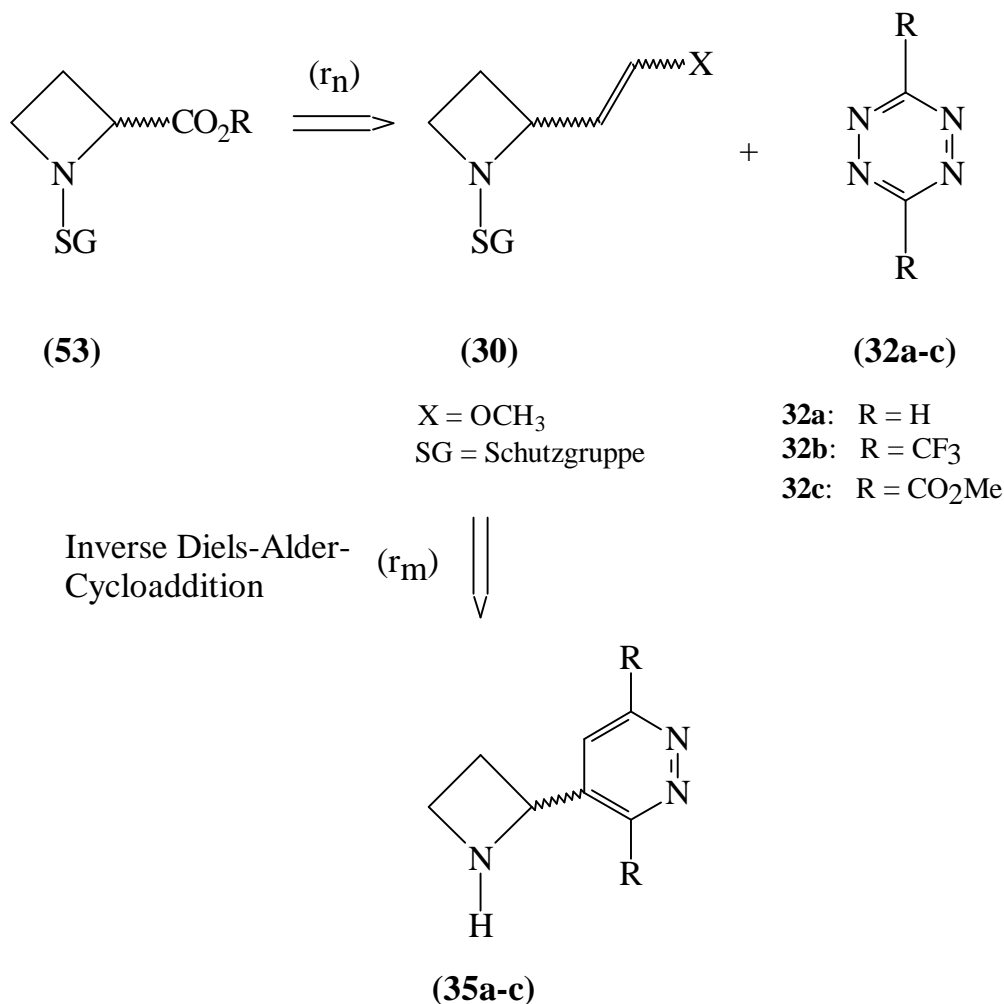


Abb. 18: Retrosynthetische Analyse von ABT-594-Analoga **35a-c**

Bei der Umsetzung des Enolethers **30** als elektronenreiches Dienophil mit 1,2,4,5-Tetrazinen **32a-c** als elektronenarmen Dienen in einer [4+2]-Cycloaddition sollten nach Abspaltung der Schutzgruppe SG 2-Pyridazin-substituierte Azetidine **35a-c** zugänglich sein. Dieses Konzept erlaubt zum einen die bioisostere Substitution des Pyridin-Fragments von ABT-594 durch 3,6-disubstituierte Pyridazin-Kerne (R = H, CF₃, CO₂Me), zum anderen wird die durch den CH₂O-Spacer in ABT-594 vorgegebene Distanz zwischen Azetidin- und Pyridin-Fragment um zwei Atompositionen verkürzt.

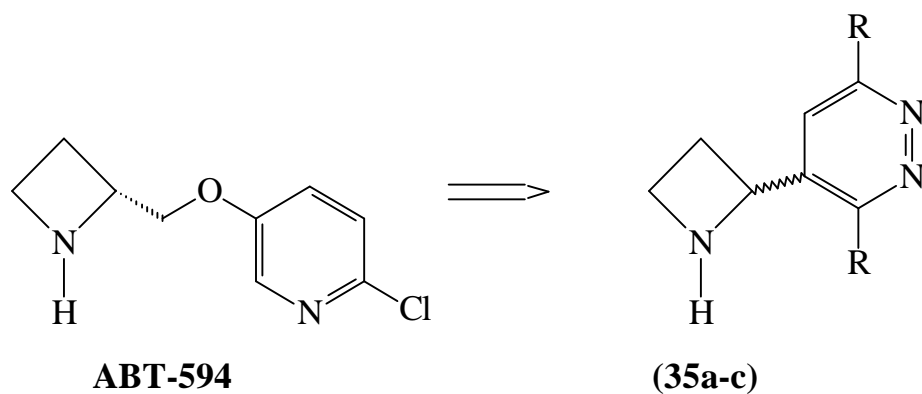


Abb. 19: Bioisostere Strukturvariation von ABT-594 zu **35a-c**

3.2 Synthese 2-funktionalisierter Azetidin-1-carbonsäure-ethylester

Synthetischer Ausgangspunkt für Enolether **30** ist hierbei ein Eoc-geschützter Azetidin-2-carbonsäure-methylester **53** (Abb. 20, SG = CO₂Et, R = Me), welcher mehrstufig nach einem im Arbeitskreis etablierten Verfahren⁷⁷⁻⁸⁰) zum bisher unbekanntem Enolether transformiert werden soll:

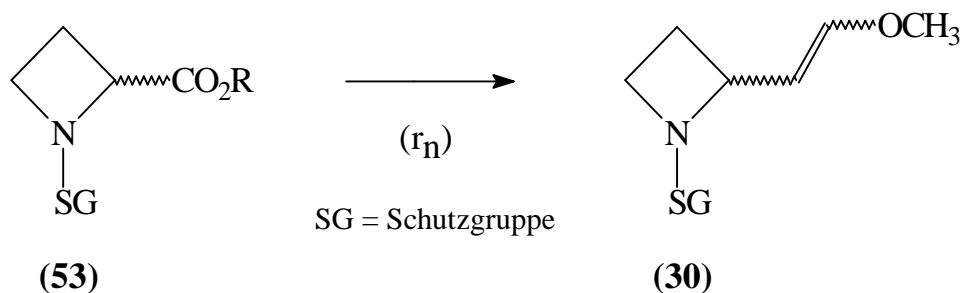


Abb. 20: Mehrstufige Transformation von Ester **53** zu Enolether **30**

Nach Ergebnissen von Che⁷⁷), Klimek-Preuß⁷⁸) und Schulz⁸⁰) sind Enolether-Ringhomologe von **30** in moderaten bis guten Ausbeuten durch Wittig-Methoxyolefinierung aus 2-Formyl-pyrrolidinen und 2-Formyl-piperidinen zugänglich. Zu untersuchen ist, ob dieses Synthesekonzept aufgrund der dem Azetidin-Fragment inhärenten Ringspannung erfolgreich auf **30** übertragen werden kann.

Carbamat-Schutzgruppen wie SG = Eoc, Boc am N-Terminus des Azetidin-Rings sind dabei N-Alkyl-Schutzgruppen (z. B. Benzyl, SG = Bn) überlegen. Ausschlaggebend für die geplante Einführung der Eoc- bzw. Boc-Gruppe ist die höhere Stabilität und Haltbarkeit^{81,82}) von N-carbamateschutzten, 2-funktionalisierten Azetidinen im Vergleich zur hohen Instabilität analoger N-Alkyl-geschützter Azetidine^{83,84}). Dieser Literaturbefund kann im folgenden durch eigene präparative Ergebnisse unterstützt werden (vgl. Kap. 3.4, Abb. 36, S. 44).

Ferner sollte die Entschützung N-Benzyl-substituierter Azetidine mit Pyridazin-Fragment in 2-Position unter reduzierenden Bedingungen⁸⁵) wegen der Reduktions-sensibilität des 1,2-Diazins problematisch^{80,86,87}) sein.

Azetidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethyl-2-methylester (**53**) soll durch Reduktion (r_1) mit in situ generiertem Lithiumboranat in THF / EtOH^{77,88,89}) zunächst in den Alkohol **28** übergeführt werden. Im Gegensatz zu Reduktionsverfahren mit Lithiumaluminiumhydrid⁸⁰) sind Eoc- und Boc-Schutzgruppe gegenüber einer Reduktion zur Methylgruppe durch Lithiumboranat indifferent. Alkohol **28** sollte nach Standardverfahren der Literatur⁸⁹⁻⁹³) in (r_2) zum Aldehyd **54** oxidierbar sein, welcher in (r_3)

durch Wittig-Methoxyolefinierung⁹⁴⁻⁹⁹) zum Enoether **30** transformiert werden soll (vgl. Abb. 21):

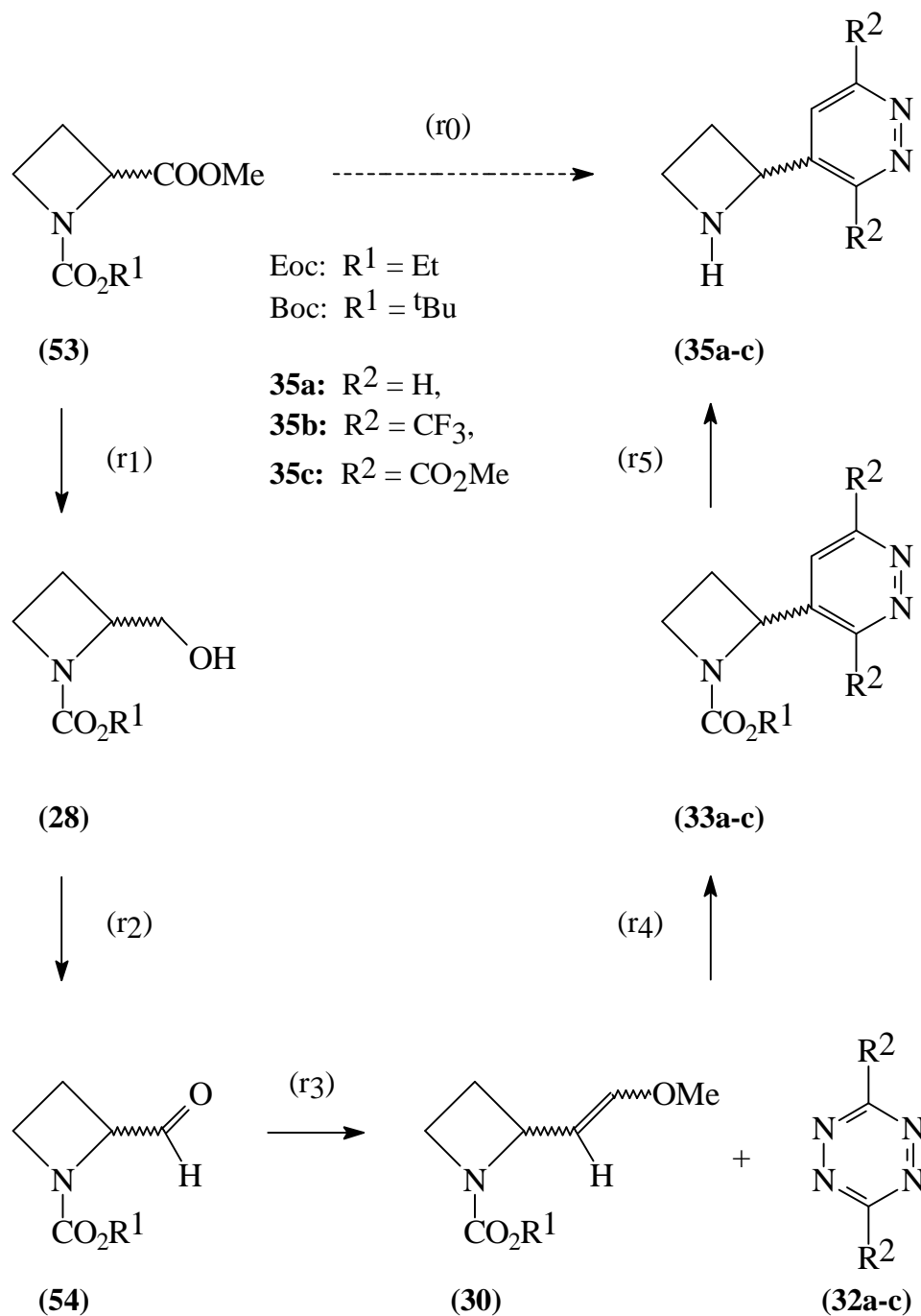


Abb. 21: Synthesepfad für den N-carbamatgeschützten Enoether **30**

Enoether **30** könnte dann via (r_4) in [4+2]-Cycloadditionen unter Eliminierung von Stickstoff und Methanol mit Tetrazinen **32a-c** zu Carbamat-geschützten Pyridazinen **33a-c** umgesetzt werden. Die Abspaltung der Schutzgruppe von **33a-c** nach (r_5) sollte dann Lewis-säure-induziert (z. B. Trimethylsilylan in Trichlormethan^{60,85,100})

für das Eoc-geschützte Azetidin **33** möglich sein; die Boc-Schutzgruppe könnte säurekatalysiert^{85,101-103}) oder oxidativ mit Cer(IV)-ammonium-nitrat (CAN)¹⁰⁴) eliminiert werden.

Azetidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethyl-2-methyl-ester (**53**) soll dreistufig aus ϵ -Butyrolacton (**55**) hergestellt werden. Durch Hell-Volhard-Zelinski-Bromierung¹⁰⁵⁻¹⁰⁷) nach Zwanenburg¹⁰⁸) bzw. Fugami¹⁰⁹) wird ϵ -Butyrolacton zum cyclisierungsfähigen, 1,3-dibromierten Butansäuremethylester **56** geöffnet (Ausb. 85 %). Konsekutiv sollte die zweifache inter- und intramolekulare nucleophile Substitution der Brom-Substituenten durch Benzylamin in (r₂) zum Azetidin-Grundgerüst von Ester **57** führen. Der Austausch des N-Benzyl-Substituenten durch die Eoc-Carbamat-Gruppe soll durch von Braun-Abbau¹¹⁰⁻¹¹²) (r₃, vgl. Abb. 22) von **57** realisiert werden.

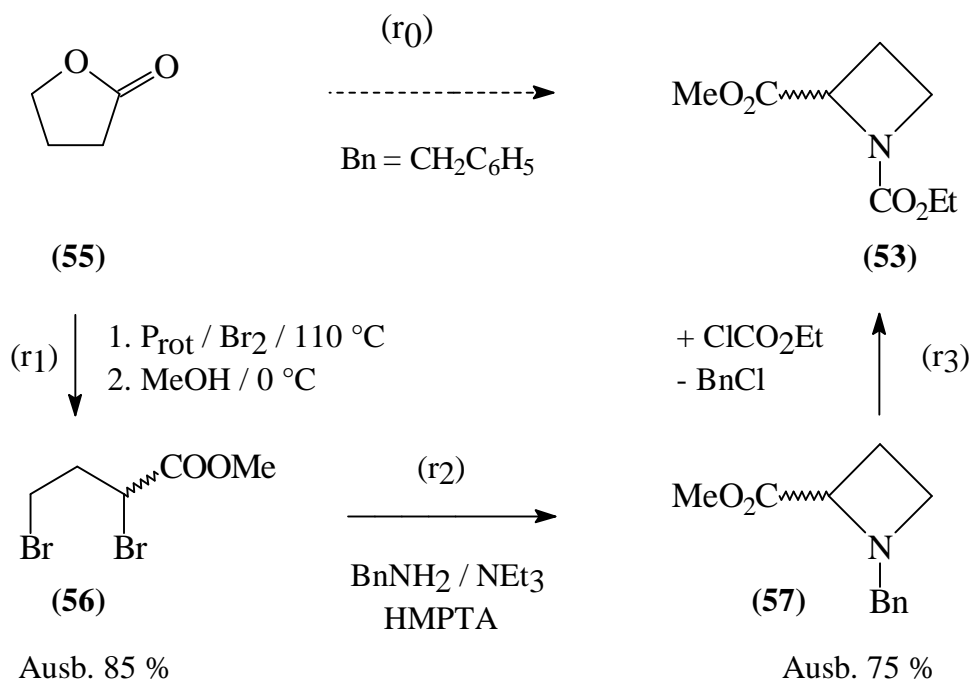


Abb. 22: Synthese des N-Eoc-geschützten Azetidin-esters **53**

Nach Backes⁸²) kann die Cyclisierung von 1,3-Dibrompropan-Derivaten wie **56** mit primären Aminen zu Azetidin-Derivaten wie **57** problematisch sein: Niedrige Ausbeuten an Azetidin können sowohl durch geringe Reaktionsgeschwindigkeiten des intramolekularen Ringschlusses als auch durch Dimerisierungs- bzw. Polymerisationsreaktionen von **56** mit dem N-Nucleophil bedingt sein (vgl. S. 31, Abb. 23). Kritische Reaktionsparameter stellen insbesondere das Solvens, das verwendete HBr-Abfangreagenz und die Startkonzentration von 1,3-Dibrom-Derivaten wie **56** dar.

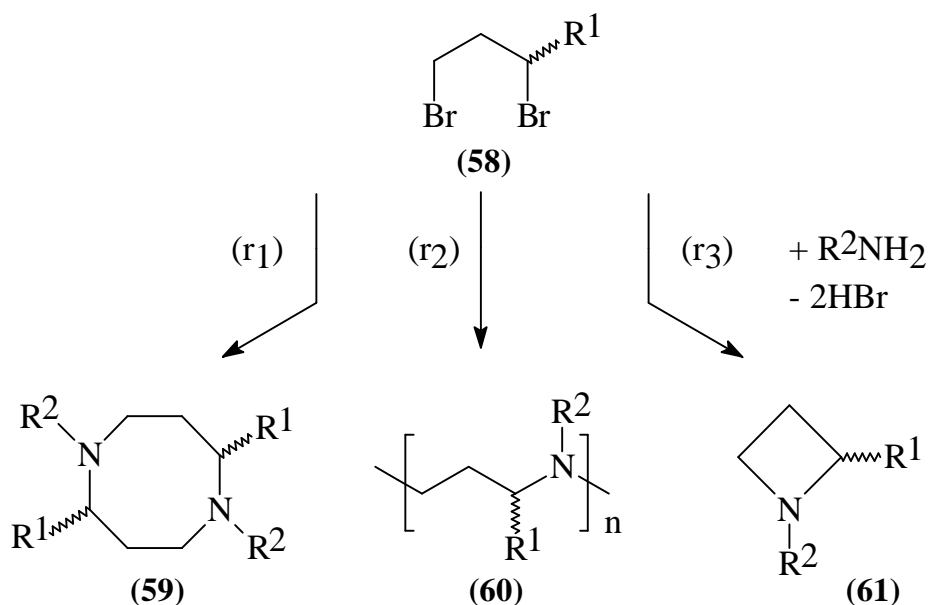


Abb. 23: Dimerisierung und Polymerisierung von 1,3-Dibrompropanen **58** nach Backes⁸²⁾

Im Rahmen der Synthese von **57** (vgl. Abb. 22, S. 30) werden verschiedene Cyclisierungsmethoden in Acetonitril^{108,109)} bzw. in Ethanol⁸²⁾ unter Verwendung von Benzylamin bzw. Alkalimetall-carbonaten zum HBr-Abfang sondiert, welche für eine Maßstabsvergrößerung im Multigramm-Maßstab aufgrund hoher Reaktionszeiten, zeitaufwendiger Reinigung und niedriger Ausbeuten an Azetidin **57** aber ungeeignet sind (vgl. Exp. Teil, S. 152-154).

Methode der Wahl für den Multigramm-Maßstab ist die von Fujita¹¹³⁾ entwickelte Cyclisierung von Dibromester **56** in HMPTA bei Raumtemperatur mit Triethylamin zum HBr-Abfang. 1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester (**57**) wird nach 3 d Umsetzung bei Raumtemperatur mit reproduzierbarer Ausbeute von 75 % im 15 g-Maßstab isoliert. Zur Vermeidung von intermolekularer Dimerisierung und Polymerisierung ist die Startkonzentration c_0 an Dibromester **56** nach dem Verdünnungsprinzip ausreichend niedrig zu wählen ($c_0 = 0.11 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$).

Der Von Braun-Abbau¹¹⁰⁻¹¹²⁾ sollte nachfolgend den Austausch der N-Benzyl-Gruppe von **57** durch die Eoc-Schutzgruppe ermöglichen (vgl. Abb. 22, S. 30). Die Umsetzung von N-Benzylazetidin **57** mit Chlorameisensäure-ethylester in Acetonitril¹¹¹⁾ bzw. Dichlormethan führt aber nicht zur gewünschten N-Umfunktionalisierung unter Abspaltung von Benzylchlorid, sondern zum ringgeöffneten Butan-

säuremethylester **63a** (vgl. Abb. 24, S. 32). Der Abbau von Ringspannung favorisiert den nucleophilen Angriff freigesetzter Chlorid-Ionen an der 4-Position des intermediären, quartären Azetidinium-Kations **62**.

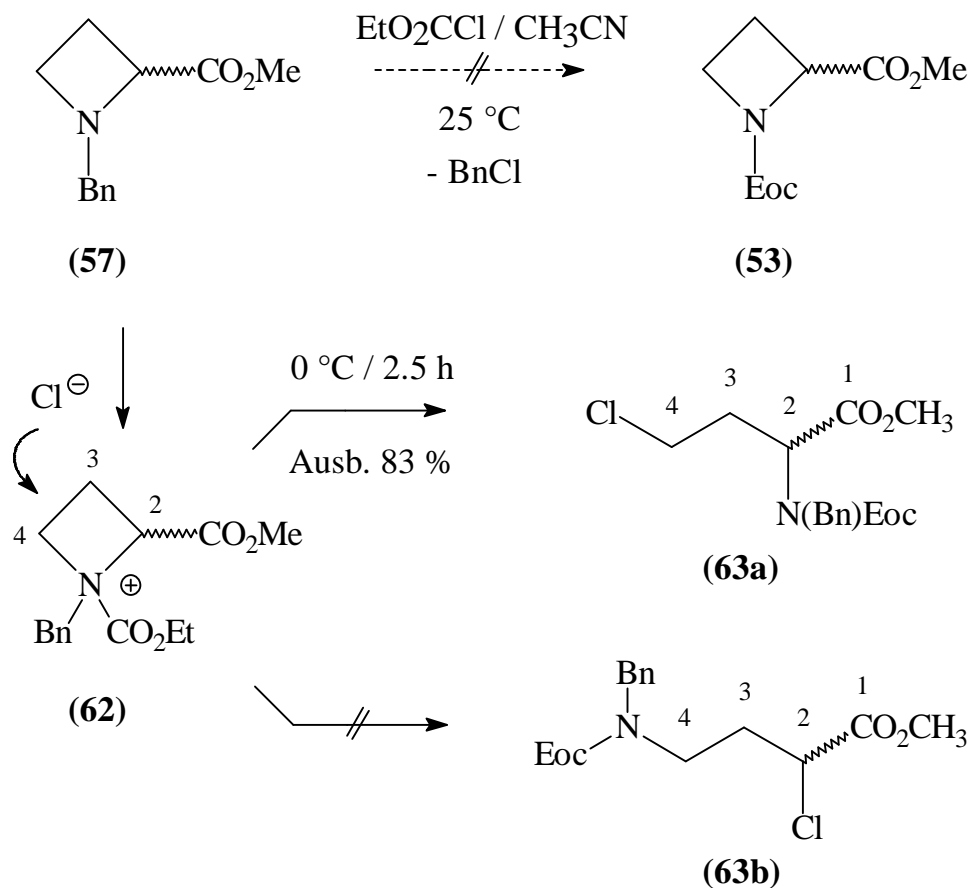


Abb. 24: von Braun Abbau des Azetidin-2-carbonsäure-esters **57**

Unter Verwendung des NMR-Simulationsprogrammes von Pretsch et al.¹¹⁴⁾ kann die Bildung des regioisomeren Ringöffnungsproduktes **63b** ausgeschlossen werden. Mit Hilfe dieser Inkrementen-Methode können für die beiden regioisomeren Ringöffnungsprodukte **63a** und **63b** (Abb. 24) die chemischen Verschiebungen der konstitutionsspezifischen ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale approximiert werden. Ein Vergleich der errechneten Verschiebungen für **63a** und **63b** mit den experimentell bestimmten Werten zeigt eine gute Korrelation mit den NMR-Daten von **63a** (vgl. Tab. 1, S. 33): Der nucleophile Angriff von Chlorid auf die sterisch durch die Ester-Gruppe belastete 2-Position von Azetidinium-Kation **62** ist offensichtlich disfavorisiert, das Chlorid-Ion greift bevorzugt an der sterisch leichter zugänglichen 4-Position von **62** an.

Tab. 1: Vergleich der berechneten NMR-Daten für die isomeren Ringöffnungsprodukte **63a** und **63b** mit den experimentellen NMR-Befunden (Atom-Indizierung nach Abb. 24)

Chem. Verschiebung in ppm	¹³ C-NMR* 63a	¹³ C-NMR* 63b	¹³ C-NMR** 63a	¹ H-NMR* 63a	¹ H-NMR* 63b	¹ H-NMR** 63a
C-1	172.0 (s)	166.4 (s)	171.0 (s)	-	-	-
C-2 bzw. H-2	58.2 (d)	58.0 (d)	54.7 (d)	4.42	4.30	4.29
C-3 bzw. H-3	33.1 (t)	30.5 (t)	32.9 (t)	2.27	2.01	2.28
C-4 bzw. H-4	42.5 (t)	45.8 (t)	42.8 (t)	3.38	2.96	3.38

* Berechnet nach Inkrementenmethode von Pretsch et al.¹¹⁴⁾

(¹³C-DEPT- Signalmultiplizitäten in Klammern)

** ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) bzw. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

Eine Einführung der Eoc-Carbamat-Schutzgruppe ist somit durch von Braun-Abbau aufgrund der inhärenten Ringspannung von 1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester (**57**) nicht realisierbar. Nachfolgend soll deshalb ein modifiziertes Syntheseverfahren zur Synthese 2-funktionalisierter Azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester **28** mit Boc-Schutzgruppe am N-Terminus (vgl. Abb. 21, S. 29) entwickelt werden.

3.3 Synthese 2-funktionalisierter Azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester

Sardina¹¹⁵⁾ entwickelte ein Syntheseverfahren, welches die präparativ einstufige Substitution der N-Benzyl-Schutzgruppe der diastereomeren (+)-Anatoxin-Derivate **64** durch die Boc-Schutzgruppe erlaubt. Hierbei erfolgt die hydrogenolytische Abspaltung der N-Benzylgruppe mit Wasserstoff in methanolischer Lösung unter Verwendung von Palladium als Katalysator (2h / 25 °C). Gleichzeitig wird dem Hydrogenolyse-Ansatz Di-tert-butylcarbonat (Boc₂O) zugesetzt, um das intermediär freigesetzte sekundäre NH-Derivat als N-Boc-Carbamat **65** abzufangen.

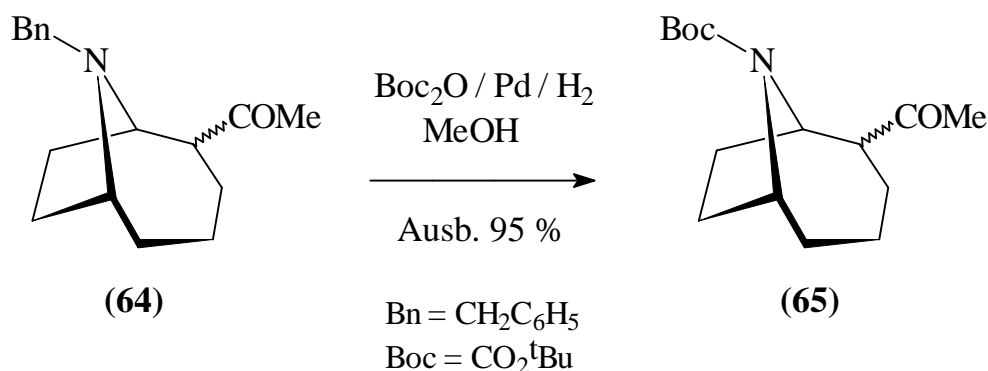


Abb. 25: Präparativ einstufige Einführung der Boc-Gruppe

Dieses Syntheseverfahren konnte von Hernandez¹⁰³⁾ und Campbell¹¹⁶⁾ erfolgreich auf N-Benzyl-Anatoxin- bzw. N-Benzyl-pyrrolidin-Derivate zur Einführung der Boc-Gruppe angewendet werden.

Durch diese Schutzgruppenoperation sollte die Benzyl-Gruppe des 1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylesters (**57**) durch die Boc-Gruppe ersetzt werden:

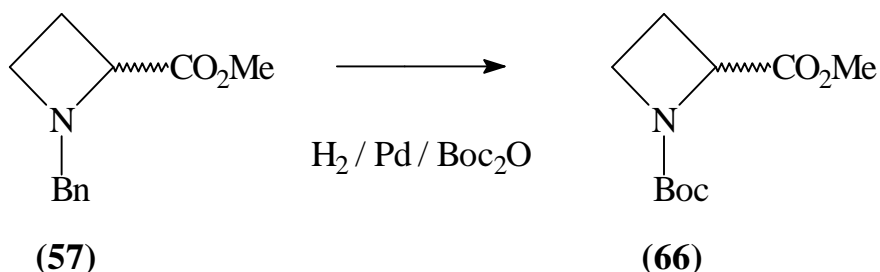


Abb. 26: Übertragung des Konzeptes von Sardina¹¹⁵⁾ auf **57**

Da N-Boc-Azetidine gegenüber ihren N-Benzyl-Analoga höhere Stabilität^{82,83}) aufweisen und weil der in 2-Position des Azetidins einzuführende Pyridazin-Substituent (vgl. Abb. 21, S. 29) gegenüber den nicht-reduktiven, d. h. aciden Boc-Entschützungsbedingungen indifferent sein sollte, sollte die Boc-Gruppe der N-Benzyl-Gruppe unter diesen synthetischen Aspekten überlegen sein.

Die Übertragung der Vorschrift von Sardina bzw. Campbell^{115,116}) auf 1-Benzylazetidin-2-carbonsäure-methylester (**57**) als tertiäres N-Benzylamin führt zu überraschenden Resultaten:

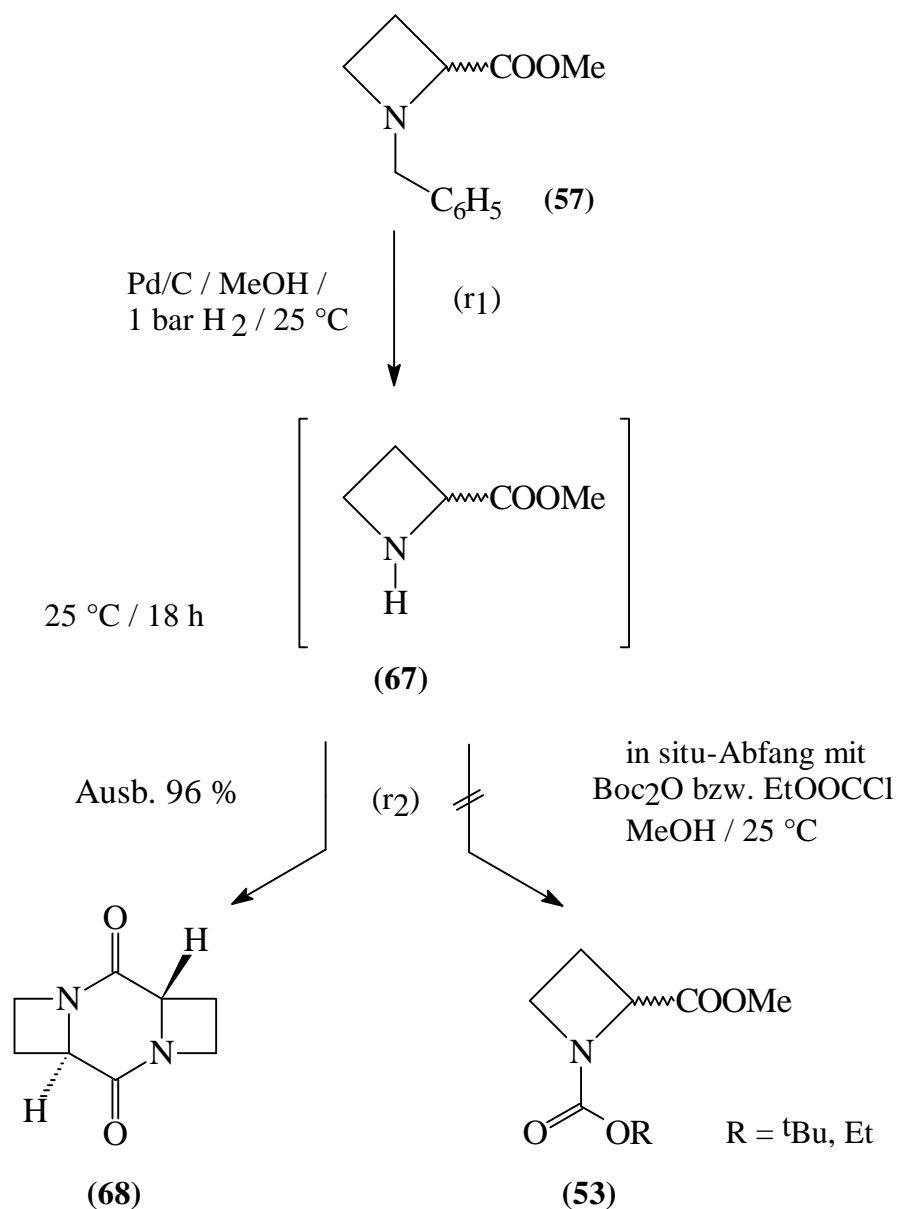


Abb. 27: Hydrogenolyse von N-Benzyl-azetidin **57** in Gegenwart der Acylierungsreagenzien Boc₂O bzw. Ethylchloroformiat

Bei Umsetzung von **57** bei 1 bar Wasserstoffdruck unter Zusatz von 1.1 Äquivalenten Boc₂O (bzw. Chlorameisensäureethylester) in Methanol tritt innerhalb 24 h bei Raumtemperatur quantitative Debenzylierung auf. Ein Abfang des entschützten NH-Azetidins **67** durch das Acylierungsgenz Boc₂O bzw. EtO₂CCl erfolgt aber nicht; die Dimerisierung von **67** zum tricyclischen Dipeptid **68** konkurriert mit der N-Acylierung von NH-Azetidin **67**.

Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Phillips und Cromwell^{81,117}): Azetidin-2-carbonsäure-methylester (**67**) dimerisiert bzw. polymerisiert - auch bei vorheriger Überführung in das NH-Hydrochlorid - unter Eliminierung von Methanol zu Di- und Polypeptiden.

Meraldi¹¹⁸) und Boni¹¹⁹) haben für cyclische Di- und Tripeptide wie das Dimerisierungsprodukt **68**, die sich formal aus der Cyclokondensation von 2-Aminosäureestern der *S*-2-Azetidin-carbonsäure und des *S*-Prolins ableiten, ¹H-NMR-spektroskopische Daten berechnet: Die von Meraldi vorausgesagten Parameter für chemische Verschiebung und Aufspaltungsmuster der ¹H-NMR-Signale für das cyclische Dipeptid **68** stehen in sehr guter Übereinstimmung mit eigenen ¹H-NMR-spektroskopischen Daten des Dimerisierungsproduktes **68**. Die eigenen spektroskopischen Daten unterstützen insbesondere die von Meraldi vorausgesagte, thermodynamisch stabilere Trans-Anellierung der beiden Vierringe an den zentralen Lactam-Sechsring.

Dahingegen zeigt Azetidin-2-carbonsäure (**70**) nach Rodebaugh^{81,106}) keine analogen Kondensationsreaktionen und ist als Monomer in Lösung und in Substanz beständig:

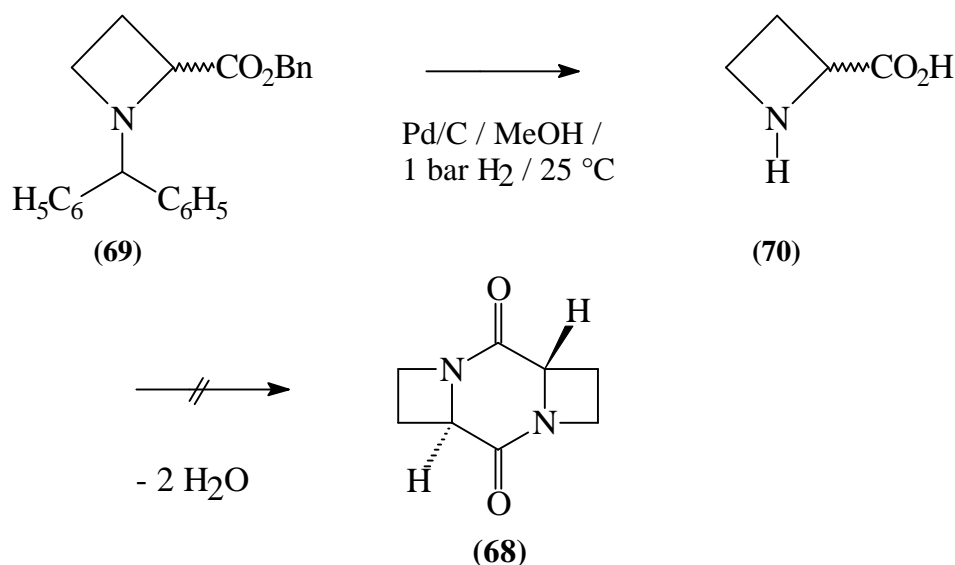


Abb. 28: Hydrogenolyse von **69** zu Azetidin-2-carbonsäure **70**

Die bisherigen Ergebnisse erfordern somit eine Modifikation der von Sardina¹¹⁵⁾ und Hernandez¹⁰³⁾ etablierten Substitution der Benzyl-Schutzgruppe durch die Boc-Schutzgruppe: Der Substituent in 2-Position des intermediär freigesetzten NH-Azetidins sollte nicht zur intermolekularen Kondensation als unerwünschter Folgereaktion der N-Debenzylierung befähigt sein (vgl. Abb. 27, S. 35).

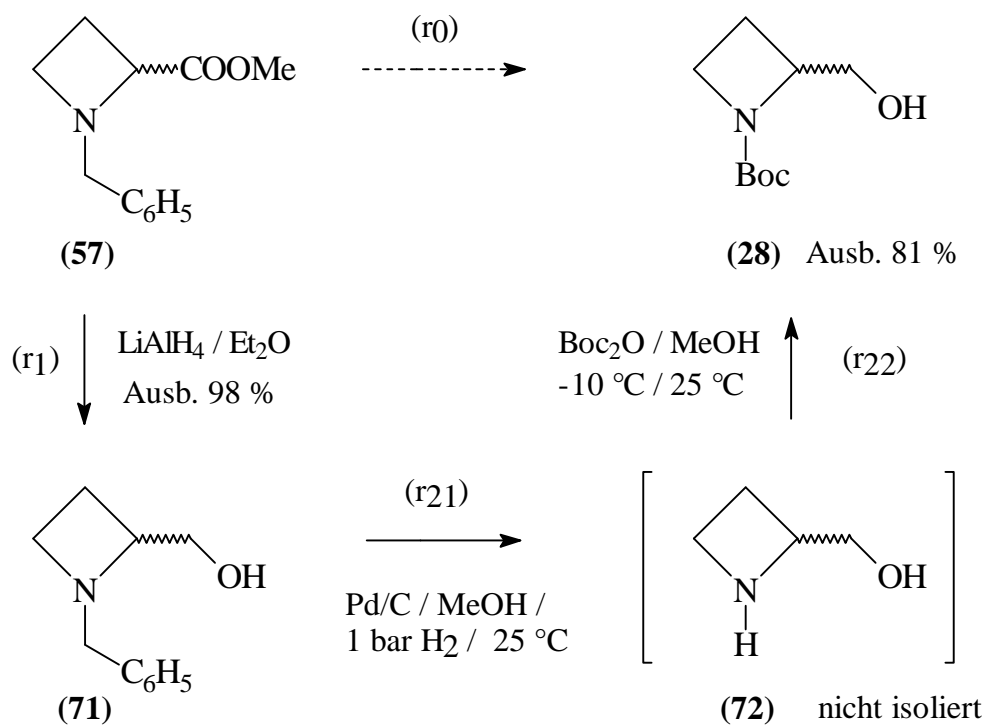


Abb. 29: Zweistufiges Syntheseverfahren zur Einführung der Boc-Schutzgruppe

Das oben vorgestellte Synthesekonzept ist erfolgreich realisierbar, wenn Azetidinester **57** zunächst nach einem literaturbekanntem Standardverfahren^{120,121)} (LiAlH₄ / Et₂O / 35 °C / 9 h) in nahezu quantitativer Ausbeute zum korrespondierenden Alkohol **71** reduziert wird. Auf 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin (**71**) kann die präparativ einstufige Schutzgruppen-Manipulation nach Sardina¹¹⁵⁾ erfolgreich angewendet werden: N-Boc-aminoalkohol **28** wird mit 81prozentiger Ausbeute einstufig aus N-Benzyl-aminoalkohol **71** hergestellt.

Hierbei erweist sich die Optimierung der N-Debenzylierung von 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin (**71**) als problematisch: Bei Einsatz katalytischer Mengen an 10proz. Palladium auf Aktivkohle in MeOH (2-5 mol% Pd pro mol Alkohol **71**) wird keine quantitative Debenzylierung erreicht (max. Umsatz 40 %). Ersatz von 10proz. Palladium durch Adams- bzw. Pearlmans-Katalysator (PtO₂ bzw. Pd(OH)₂) in

Methanol-Eisessig = 15:1 bei 1 bar Wasserstoffdruck (25 °C / 20 h) führt zur Zersetzung des Eduktes **71**. Bei Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 3 bar (25 °C) zersetzt sich **71** innerhalb 4 h.

Die N-Debenzylierung von **71** läuft innerhalb 32 h bei 1 bar Wasserstoffdruck quantitativ ab, wenn Palladium-Aktivkohle-Schwamm nicht in katalytischen Mengen, sondern "quasi-stöchiometrisch" zu **71** eingesetzt wird. Pro mol N-benzyliertem Substrat sind hierbei 0.43 mol Palladium erforderlich.

Auf die Isolierung des 2-Hydroxymethyl-azetidins (**72**) nach r_{21} (Abb. 29, S. 37) wird aufgrund seiner Azeotropbildung mit Methanol verzichtet. Nach Abfiltrieren des Palladium-Kontaktes wird die resultierende Lösung von **72** in Methanol direkt bei -10 °C mit Boc_2O zum carbamat-geschützten Aminoalkohol **28** funktionalisiert (r_{22} , Abb. 29, S. 37). Unter Einsatz von 4-Dimethylamino-pyridin (DMAP) als Acylierungskatalysator und Triethylamin kann die Boc-Gruppe chemoselektiv an den NH-Terminus von **72** dirigiert werden, ohne daß konkurrierende Acylierung der OH-Funktion von **72** eintritt (optimierte Ausbeute von 81 % bezogen auf N-Benzylalkohol **71**).

Wird dahingegen bereits dem methanolischen Hydrogenolyse-Ansatz von (r_{21}) Boc_2O zugesetzt, vermindert sich die Ausbeute von N-Boc-Aminoalkohol **28** auf 47 %. Unter diesen Bedingungen^{103,115,116}) wird dann in Konkurrenz zur NH-Funktion auch die OH-Gruppe durch Boc_2O acyliert.

Mit diesem innovativen Verfahren ist racemischer 2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**28**) nach erfolgreichem Up-scaling in Multigramm-Mengen bis 12 g leicht zugänglich. Nachfolgend soll die mehrstufige Transformation dieses Azetidin-Derivates zum Enolether **30** sondiert werden (vgl. S. 29, Abb. 21).

3.4 Synthese von 2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**54**) als Synthesekomponente für Wittig-Reaktionen

Im folgenden soll die Oxidation des 2-Hydroxymethyl-azetidins **28** zum korrespondierenden Aldehyd **54** gemäß (r₁) untersucht werden:

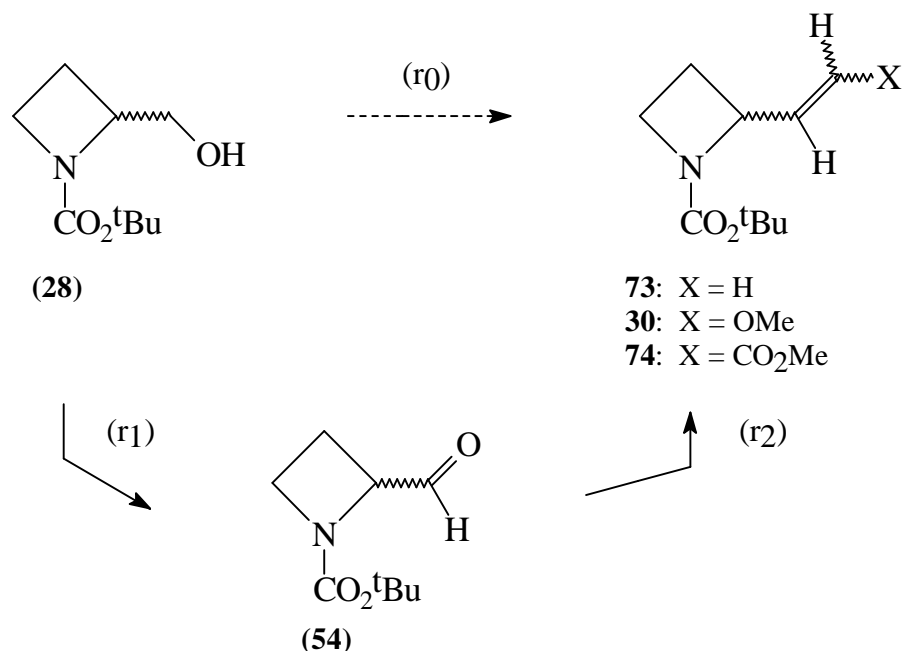


Abb. 30: Synthese des 2-Formyl-azetidins **54** und Wittig-Folgereaktionen

Aldehyd **54** fungiert als synthetische Vorstufe für Enolether **30** (Abb. 30, X = OMe), welcher als inverses Dienophil in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf eingesetzt werden soll.

Im Gegensatz zur analogen Oxidation CH₂-homologer Alkohole wie *S*-2-Hydroxymethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester^{89,93}) und dem analogen 2-Hydroxymethyl-piperidin^{91,92,102}) sind in der Literatur kaum effiziente Synthesen für entsprechende 2-Formyl-azetidine **54** und ihre Wittig-Folgeprodukte beschrieben. Ursächlich hierfür dürfte die geringe Stabilität von Azetidinen^{83,84,122}) und Aziridinen¹²³) mit Aldehyd-Funktion in 2-Position bei Raumtemperatur sein.

Fujii et al.¹²⁴) überführen deshalb 2-Hydroxymethyl-azetidin **75** via Swern-Oxidation^{89,90}) in den Aldehyd **77**, welcher - ohne Isolierung durch Aufarbeitung und Reinigung - in einer Wittig-Reaktion mit dem stabilisierten Phosphor-Ylid Ph₃P=CHCO₂Me (**78**)^{87,92,125-128}) weiter umgesetzt wird (vgl. Abb. 31, S. 40).

Trotz dieser Tandem-Reaktion aus Oxidation und Wittig-Olefinierung beträgt die Ausbeute an **a,b**-ungesättigten Ester **76** lediglich 26 % bezogen auf Alkohol **75**.

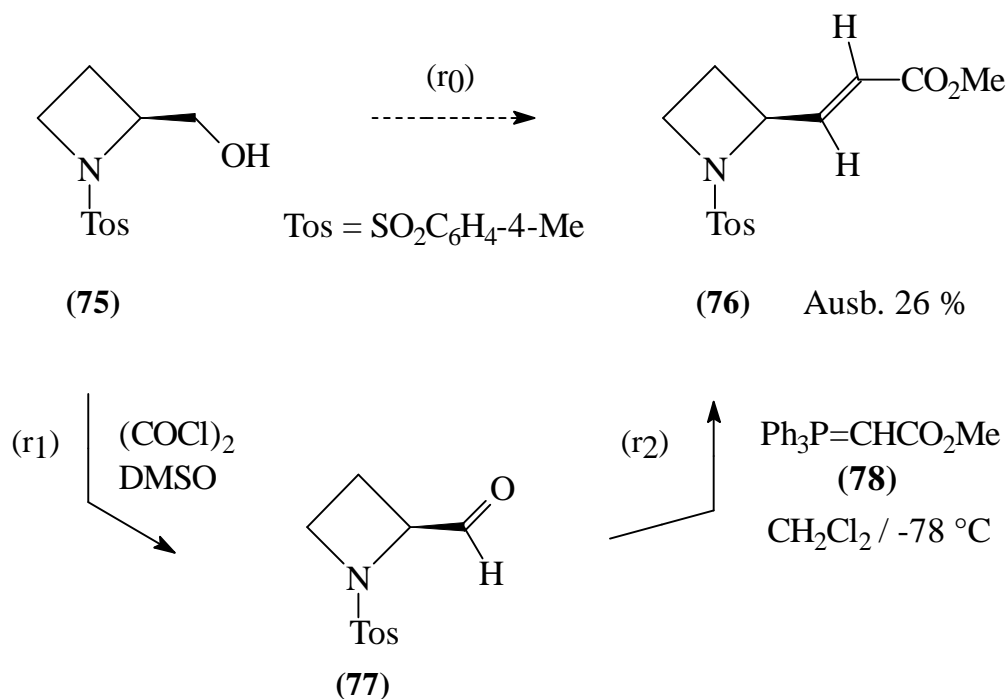


Abb. 31: Tandemreaktion aus Swern-Oxidation und Wittig-Reaktion nach Fujii¹²⁴⁾

Nach eigenen Erfahrungen kann Fujii's Konzept jedoch nicht auf die Oxidation des zu **75** analogen, N-Boc-geschützten 2-Hydroxymethyl-azetidins **28** übertragen werden. Unter den standardisierten Bedingungen der Swern-Oxidation tritt bei -78°C innerhalb 2.5 h vollständige Zersetzung von 2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**28**) ein. Ferner wird hierbei nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen (400 MHz, CDCl_3) des Rohprodukts der Oxidation die Boc-Schutzgruppe eliminiert. Die Abspaltung der säurelabilen⁸⁵⁾ Boc-Gruppe könnte durch den während der Swern-Oxidation freigesetzten Chlorwasserstoff¹²⁹⁾ induziert werden.

Diese Ergebnisse zur Swern-Oxidation von Alkohol **28** machen die Erprobung alternativer Oxidationsverfahren erforderlich (Abb. 32, S. 41). Zur Oxidation säurelabiler Substrate wie N-Boc-2-hydroxymethyl-azetidin (**28**) sind milde Oxidantien entwickelt worden¹³⁰⁻¹³⁴⁾, die die selektive Transformation primärer Alkohole zu Aldehyden ohne Überoxidation zur Carbonsäure erlauben.

Abb. 32 zeigt eine Übersicht von Reagentien, welche - mit Ausnahme der Swern-Reaktion und des Dess-Martin-Periodinans^{132,135-137} - Oxidationen unter nahezu pH-neutralen Bedingungen - erlauben.

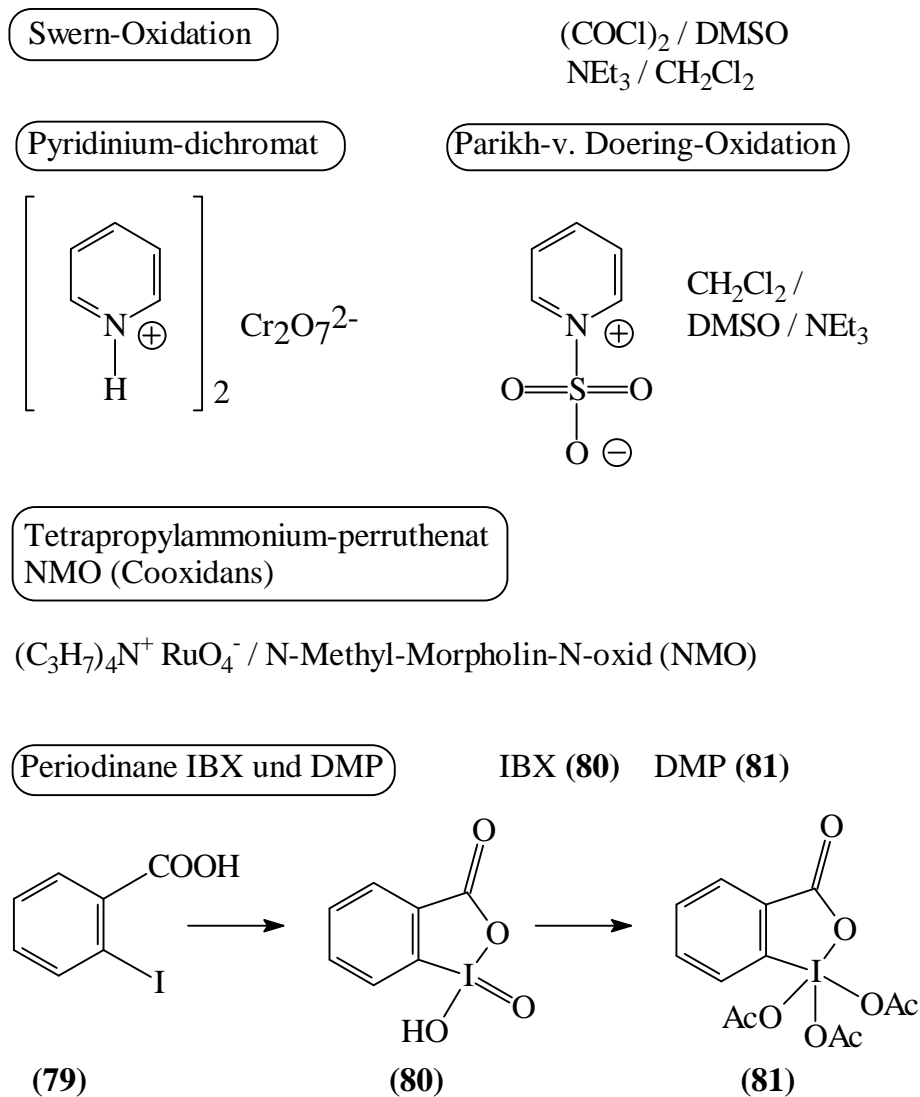


Abb. 32: Reagentien zur Oxidation primärer bzw. sekundärer Alkohole zu Aldehyden bzw. Ketonen

Wird Azetidin-Alkohol **28** nach Tietze¹³⁸) bzw. Schinzer¹³⁹) mit Pyridinium-dichromat (PDC) in Dichlormethan bzw. Dimethylformamid bei Raumtemperatur bzw. Siedetemperatur umgesetzt, so wird auch nach 24 h keine Umsetzung des Alkohols beobachtet. Mit aktiviertem Braunstein MnO_2 - einem Oxidans für säurelabile Benzyl- und Allylalkohole¹³⁸) wird gleichfalls keine Umsetzung erzielt.

Die Übertragung der Parikh-von Doering-Oxidation^{91,93,102)} von N-Boc-2-hydroxymethyl-piperidin bzw. -pyrrolidin auf den analogen Azetidin-Alkohol **28** ist dahingegen erfolgreich: Alkohol **28** wird durch Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex (**82**) und Triethylamin als Base in Dichlormethan / DMSO innerhalb 2 h bei 0 °C mit 57 % Ausbeute zum Aldehyd **54** transformiert. Problematisch ist der Up-Scale dieses Verfahrens: Bei Ansatzgrößen >15 mmol (ca. 3 g) Alkohol **28** sinkt die Ausbeute an **54** auf unter 40 % ab. Für die effiziente Synthese des Aldehyds **54** im Gramm-Maßstab ist somit ein Alternativverfahren erforderlich.

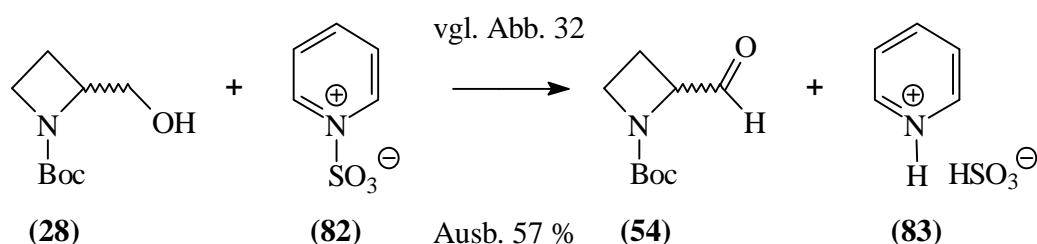


Abb. 33: Parikh-von Doering-Oxidation von **28**

Frigerio und Santagostino^{134,140,141)} haben die von Greenbaum¹⁴²⁾ 1936 erstmals synthetisierte hypervalente Iod(V)-Spezies IBX^{132,133,143,144)} (2-Iodoxybenzoesäure, vgl. Abb. 32, S. 41) erfolgreich zur Oxidation primärer und sekundärer Alkohole unter pH-neutralen Bedingungen eingesetzt. Da IBX in nahezu allen organischen Solventien und Wasser (mit Ausnahme von DMSO) unlöslich ist, wird nach Frigerio¹⁴⁰⁾ das Alkohol-Substrat mit IBX in äquimolarer Menge bzw. im 2-3fachen Überschuß bei Raumtemperatur in DMSO-Lösung umgesetzt.

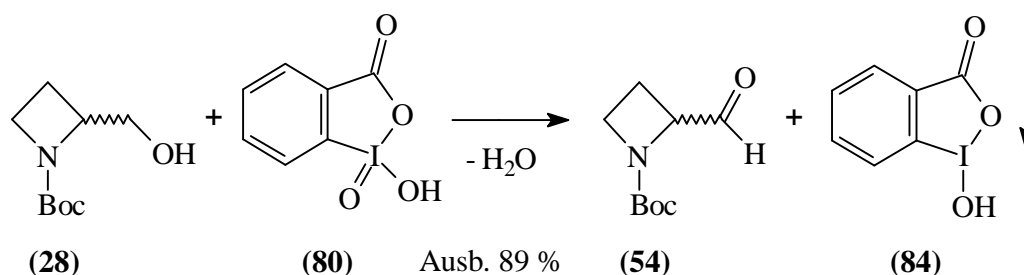


Abb. 34: IBX-medierte Oxidation des 2-Hydroxymethyl-azetidins **28**

Visueller "Endpunkt" der Oxidation (4 h / 25 °C) ist nach eigenen Erfahrungen die Bildung einer farblosen Reaktionssuspension, welche durch die Ausfällung der DMSO-unlöslichen Iod(III)-Spezies **84** hervorgerufen wird. Mit dieser effizienten und komfortablen Oxidationsmethode ist 2-Formyl-azetidin **54** im Gramm-Maßstab (bis

3 g, Ausb. 89 %) zugänglich. Eine Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie ist nicht notwendig.

IBX stellt aber nicht nur ein vielseitiges Oxidans dar, sondern kann nach Dess und Martin^{135,136}) und Schreiber¹⁴⁵) durch dreifache Acetylierung in Acetanhydrid-Eisessig-Gemischen in das Dess-Martin-Periodinan (vgl. Abb. 32, S. 41, DMP **81**) übergeführt werden (Ausb. 81 %). DMP fungiert wie IBX als hypervalente Iod(V)-Spezies¹³³), welche selektiv primäre und sekundäre Alkohole zu Aldehyden und Ketonen oxidiert. Von Nachteil sind aber die extreme Hydrolyse- und Luftempfindlichkeit¹⁴⁵) des DMP **81**, welche die Handhabung von **81** unter striktem Feuchtigkeitsausschluss und unter Argonatmosphäre in entgastem Solventien erforderlich machen.

Adamczyk und Chen¹⁴⁶) (Abbott-Laboratorien) haben langkettige, acyclische Boc-Aminoalkohole der allgemeinen Struktur BocNH-(CH₂)_n-OH (n = 2-6) mit DMP **81** zu den korrespondierenden Aldehyden BocNH-(CH₂)_{n-1}-CHO (n = 1-5) oxidiert (Ausb. 65-75 %).

Untersucht werden soll, ob dieses patentierte Syntheseverfahren auch auf die Oxidation von Azetidin **28** übertragen werden kann und ob es eventuell dem bereits sondierten IBX-Verfahren überlegen ist.

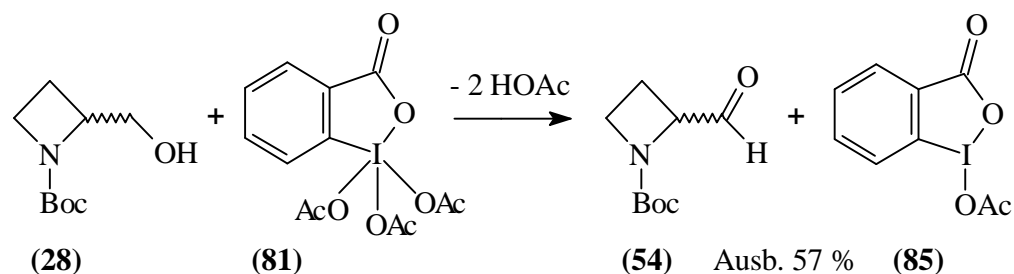


Abb. 35: DMP-vermittelte Oxidation von 2-Hydroxymethyl-azetidin **28**

Da nach mechanistischen Studien von Dess¹³⁶) pro Äquivalent DMP durch Ligandenaustausch am Iod(V)-Zentrum zwei Äquivalente Essigsäure freigesetzt werden, wird die von Adamczyk¹⁴⁶) entwickelte Synthesemethode durch Zusatz von Pyridin als Säure-Abfangreagenz variiert. Diese von Schreiber¹⁴⁵) eingeführte Modifikation erlaubt durch den Abfang freigesetzter Essigsäure als Pyridinium-acetat auch die Oxidation säureempfindlicher Substrate wie **28**: Alkohol **28** wird in Dichlormethan unter Zusatz von zwei Äquivalenten Pyridin pro Äquivalent DMP innerhalb 5 h bei 25 °C zu Aldehyd **54** transformiert (Ausb. 57 %). Bei Verzicht auf den Pyridin-Zusatz sinkt die Ausbeute an Aldehyd **54** durch Zersetzung des Eduktes auf 36 %.

DMP fungiert ebenso wie IBX als effektives Oxidationsmittel zur Synthese des 2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylesters (**54**).

Die IBX-Oxidation ist der DMP-Oxidation jedoch aufgrund der komfortablen Reaktionsführung und der signifikant höheren Ausbeute überlegen. Mit dem effizienten IBX-Verfahren wird erstmals das bisher unbekannte 2-Formyl-azetidin **54** in hoher, reproduzierbarer Ausbeute im Multigramm-Maßstab (bis 4 g) hergestellt und für analytische Zwecke vollständig charakterisiert.

2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**54**) ist instabil und bei -30 °C (unter Argonatmosphäre und Lichtschutz) maximal 2-3 d haltbar. Zweckmäßig wird Aldehyd **54** sofort - ohne Reinigung - für Folgetransformationen eingesetzt.

Nach eigenen Befunden ist die Stabilität von 2-Formyl-azetidin-Derivaten abhängig von den elektronischen und sterischen Eigenschaften des Substituenten am N-Terminus. Im Gegensatz zum Boc-geschützten Aldehyd **54** konnte das N-Benzyl-geschützte Analogon **86** bisher nicht aus den bereits vorgestellten Vorstufen **57** bzw. **71** (Bn = CH₂C₆H₅) synthetisiert werden:

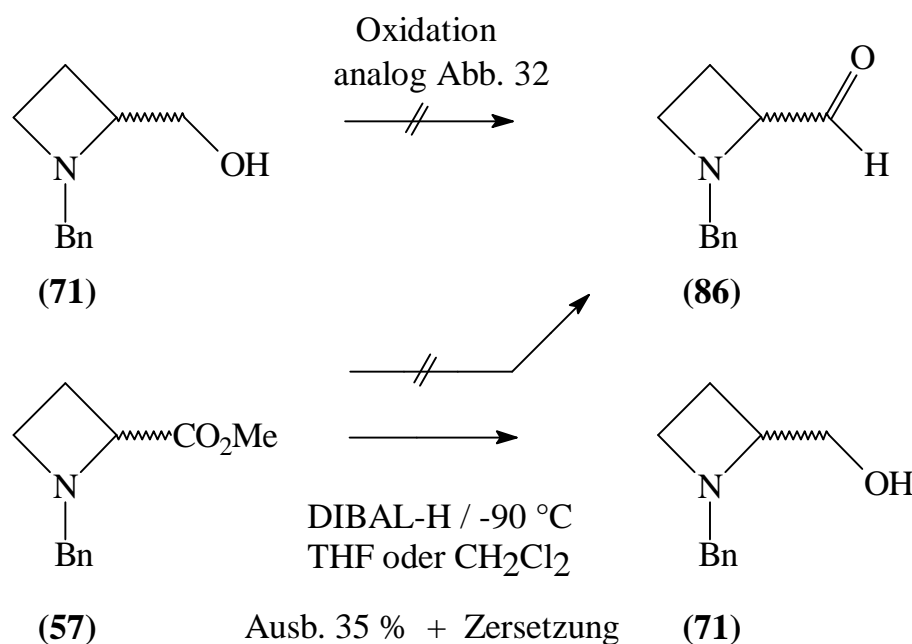


Abb. 36: Versuche zur Synthese von 1-Benzyl-2-formyl-azetidin (**86**)

Bei Anwendung der IBX-Oxidation auf Azetidin-Derivat **71** tritt bei 25 °C in DMSO-Lösung innerhalb 0.5 h vollständige Zersetzung ein (Abb. 36). DIBAL-H-Umsetzung des Esters¹⁴⁷⁾ **57** liefert neben polymeren Zersetzungsprodukten lediglich 35 % Alkohol **71** als Reduktionsprodukt des instabilen, intermediären Aldehyds **86**.

In Übereinstimmung mit den bisherigen, begrenzten Erkenntnissen von Fujii¹²⁴⁾ und Bose¹²²⁾ sind 2-Formyl-azetidine ausreichend stabil für Synthese und Folgereaktionen, wenn der N-Terminus elektronisch desaktivierende, sterisch anspruchsvolle Substituenten mit -M- bzw. -I-Effekt als Schutzgruppe aufweist (z. B. die Benzyl-oxycarbonyl-, Arylsulfonyl- bzw. Boc-Gruppe). Analoge Azetidin-Aldehyde mit Alkyl-Substituenten am Azetidin-Stickstoff sind synthetisch bisher nicht zugänglich.

3.5 Versuche zur Synthese von 2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**30**)

Die erfolgreiche Synthese des 2-Formyl-azetidins **54** eröffnet die Möglichkeit, durch Anwendung der im Arbeitskreis optimierten Wittig-Methoxyolefinierung^{77,78,94-99)} den racemischen Azetidin-Enolether **30** (Abb. 37: n = 0) als inverses Dienophil für Diels-Alder-Cycloadditionen mit 3,6-disubstituierten 1,2,4,5-Tetrazinen **32a-c** herzustellen.

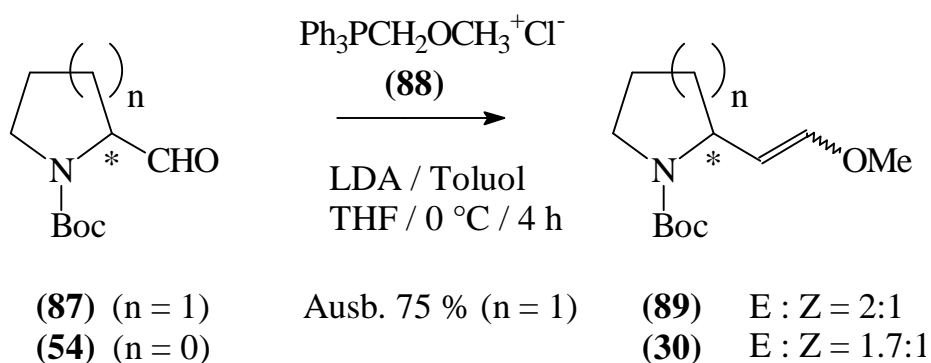


Abb. 37: Tieftemperatur-Wittig-Methoxyolefinierung nach Nicolaou⁹⁴⁾ in der Übertragung auf *S*-Prolin-Derivat **87** (n = 1) und auf 2-Formyl-azetidin **54** (n = 0)

Klimek-Preuß⁷⁸⁾ hat *S*-2-Formyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**87**, n = 1) mit drei Äquivalenten Wittigsalz Methoxymethyl-triphenylphosphonium-chlorid (**88**) zum korrespondierenden Enolether **89** C₁-verlängert. In Anlehnung an die Tieftemperatur-Wittig-Reaktion nach Nicolaou⁹⁴⁾ wird hierbei als Phosphor-Ylid generierende Base Lithium-diisopropylamid (LDA) in THF/Toluol bei 0 °C verwendet. Diese Tieftemperatur-Wittig-Reaktion konnte von Che⁷⁷⁾ mit guter Ausbeute auf 2-Formyl-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-Derivate übertragen werden. Schulz⁸⁰⁾ hat nach dieser Methode N-Eoc-Carbamat-geschützte 2-Formyl-piperidine in moderater Ausbeute zu Enolethern transformiert.

Nach eigenen Befunden zu diesem Verfahren wird Aldehyd **54** ($n = 0$) mit zwei Äquivalenten Wittig-Salz **88** innerhalb 5 h bei 0 °C quantitativ umgesetzt. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Analyse des Rohproduktes nach extraktiver Aufarbeitung zeigt, daß das Zielprodukt **30** (E-Isomer / Z-Isomer = 63:37) - neben Triphenylphosphin- und Triphenylphosphinoxid-Kontaminationen - durch Zersetzungsprodukte verunreinigt ist. Offensichtlich verursacht die hohe Basizität des Lithiumdiisopropylamids unerwünschte Nebenreaktionen, für das Azetidin-Derivat **54** muß die Wittig-Reaktion somit modifiziert werden.

Molander⁹¹⁾ hat im Verlauf der Totalsynthese von (\pm)-Epilupinin racemisches N-Boc-2-formyl-piperidin **90** via Hochtemperatur-Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphonium-bromid (**91**) in exzellenter Ausbeute zum korrespondierenden 2-Ethenyl-piperidin **92** C₁-verlängert. Kalium-tert-butanolat als sterisch anspruchsvolle, moderate Base generiert hierbei in Diethylether bei 25 °C aus Wittig-Salz **91** das nicht-stabilisierte Methylenphosphoran $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$. Weiterer Vorteil dieser Hochtemperatur-Wittig-Reaktion ist die thermisch schonende, weitgehende Entfernung von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid-Kontaminationen durch fraktionierende Kristallisation bei -30 °C.

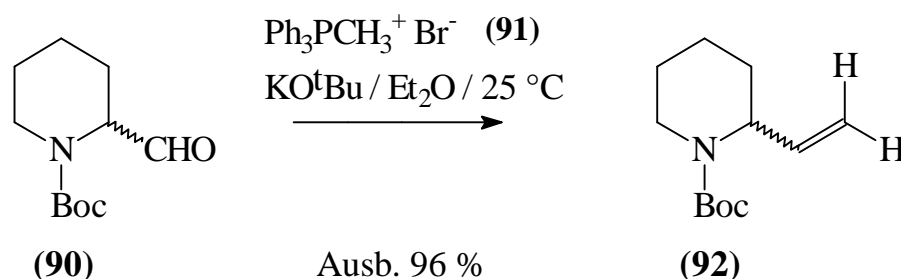
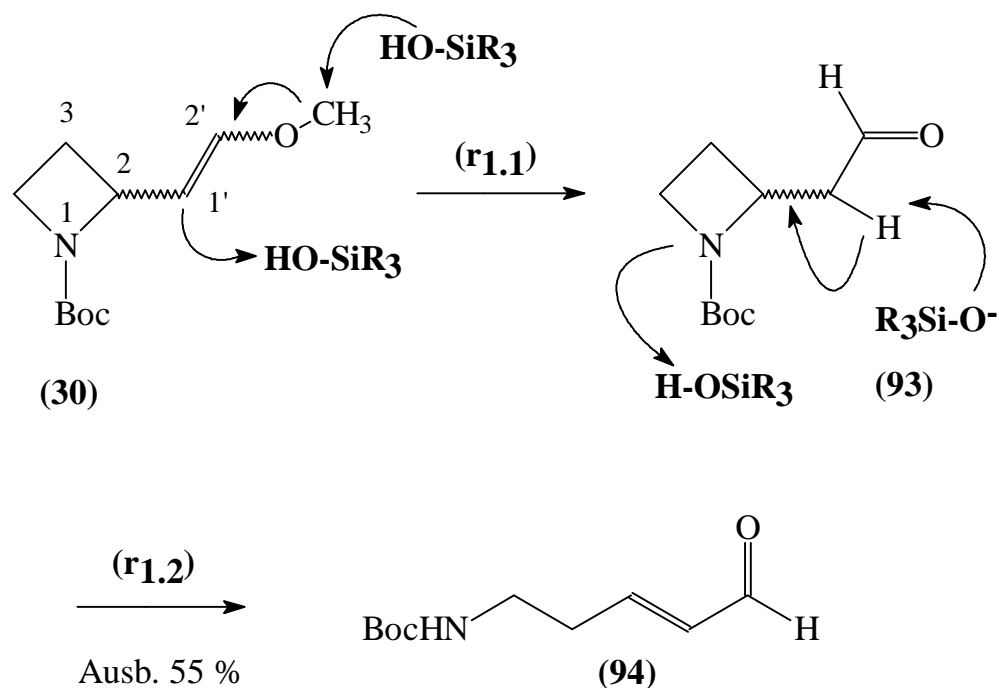


Abb. 38: Hochtemperatur-Wittig-Reaktion nach Molander

Diese modifizierten Bedingungen der Hochtemperatur-Wittig-Reaktion^{91,95-99)} sind erfolgreich auf die Synthese des Azetidin-Enolethers **30** übertragbar. Aldehyd **54** setzt sich mit dem aus dem Wittig-Salz **88** generierten Ylid (2 Äquivalente **88** sowie 2 Äquivalente Kalium-tert-butanolat pro Äquivalent **54**) bei Raumtemperatur innerhalb 20 h vollständig um. Die Aufarbeitung durch Extraktion und fraktionierende Kristallisation (vgl. Exp. Teil, S. 176) liefert rohen E/Z-Enolether **30**, welcher nach $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (CDCl_3 , 500 MHz) lediglich durch Phosphonium-Salz-Rückstände, nicht aber durch Zersetzungsprodukte von **54** kontaminiert ist. Im Gegensatz zur Tieftemperatur-Reaktion nach Nicolaou verläuft die Methoxyolefinierung von **54** nach diesem Verfahren einheitlich. Die Reaktion des nicht mesomer stabilisierten Ylids von Methoxymethyl-triphenylphosphonium-chlorid (**88**) liefert hierbei rohen Enolether **30** erwartungsgemäß als E- und Z-Isomeren-Gemisch (vgl. Abb. 37, S. 45) im Verhältnis 2:1 ($^1\text{H-NMR}$, 500 MHz, CDCl_3).

Die Abtrennung der Phosphorsalz-Verunreinigungen sollte standardmäßig durch Chromatographie möglich sein.

Die Reinigung des Enolether-Rohproduktes führt überraschend zu neuen Erkenntnissen über die extreme Säurelabilität dieses Azetidins mit Enolether-Funktion in 2-Position. Flash-Chromatographie des Rohproduktes (Kieselgel / Petrol-ether / Diethylether = 1:1) führt innerhalb weniger Minuten zur kieselgel-induzierten Ringöffnung von **30** zum Acrolein-Derivat **94** (vgl. Abb. 39).



(r1.1): Silanolyse: - R₃SiOMe / - R₃SiO⁻

(r1.2): Retro-Michael-Addition

Abb. 39: Neuartige Ringöffnung von Enolether **30** zu Acrolein **94** via Kieselgel-induzierte Silanolyse und Retro-Michael-Addition

Protonierung der Doppelbindung von **30** an der elektronenreicheren C-1'-Position initiiert den nucleophilen Angriff von R₃SiOH-Gruppen des Adsorbens auf die Methoxy-Gruppe von **30**; unter Abspaltung von R₃SiOMe wird der instabile, CH₂-homologisierte Aldehyd **93** durchlaufen. Nachfolgend führt R₃SiO⁻-assistierte Deprotonierung der aciden **a**-Stellung zur CHO-Funktion von **93** zur Ringöffnung. Diese innovative Retro-Michael-Addition liefert mit 55prozentiger Ausbeute den instabilen Aldehyd **94** mit ausschließlich E-konfigurierter Doppelbindung. Die inhärente Ringspannung von Enolether **30** begünstigt somit bereits unter schwach aciden Bedingungen (Kieselgel) Folgereaktionen, für die bisher keine Analogie literaturbekannt ist.

Um die Folgereaktion von Enolether **30** zum ringoffenen Aldehyd **94** zu verhindern, werden alternative Reinigungsoperationen sondiert. Durch Desaktivierung des Flash-Kieselgels mit basischen Additiven (Suspension des Adsorbens für 24 h / 25 °C in Diethylether / Petrolether / Triethylamin bzw. Diethylamin = 10:10:1) wird die Ringöffnung von **30** nicht unterbunden. Wird die Chromatographie mit basischem bzw. neutralem Aluminiumoxid durchgeführt, werden die Phosphorsalz-Kontaminationen nicht von **30** abgetrennt. Durch Heißextraktion des Rohproduktes mit n-Pentan bei Siedetemperatur bzw. durch Kugelrohrdestillation im Ölpumpenvakuum werden diese Kontaminationen ebenfalls in die Produktfraktion mitgeschleppt.

Somit kann Enolether **30** aufgrund der Folgereaktion zum bisher nicht literaturbekannten Acrolein **94** nicht in Reinsubstanz gewonnen werden.

Die Struktur des *a,b*-ungesättigten Aldehydes **94** kann durch ¹H-NMR-Vergleichsdaten analytisch bestätigt werden: Nach dieser Strukturermittlung (1999) ist **94** von Delfourne¹⁴⁸⁾ (2001) auf einer unabhängigen Syntheseroute hergestellt worden:

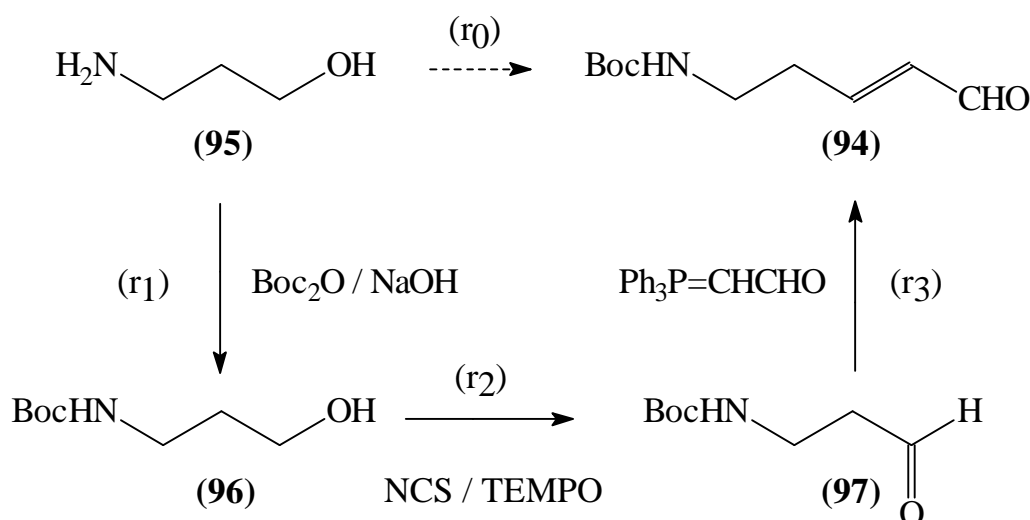


Abb. 40: Synthese von **94** als Zwischenstufe in der Synthese potentieller Analgetika mit Chinolin-Grundstruktur¹⁴⁸⁾

N-Boc-3-aminopropan-1-ol (**96**) wird mit N-Chlorsuccinimid (NCS) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-Nitroxyl (TEMPO) als Radikalstarter in (r₂) zum Aldehyd **97** oxidiert (Ausb. 100 %), welcher via Wittig-Reaktion (r₃) in mäßiger Ausbeute (29 %) zum Acrolein **94** homologisiert wird (vgl. Abb. 40, S. 48). Das in der Patentschrift¹⁴⁸⁾ aufgeführte ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 300 MHz) steht in vollständiger Übereinstimmung mit eigenen ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden.

3.6 Versuche zur Umsetzung von Enolether **30** mit 3,6-disubstituierten 1,2,4,5-Tetrazinen **32a-c**

Da Enolether **30** in Reinsubstanz aufgrund hoher Säurelabilität nicht isoliert werden kann, soll geprüft werden, ob das Rohprodukt der Hochtemperatur-Wittig-Reaktion - ohne Eliminierung von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid - nicht direkt von Tetrazinen **32a-c** gemäß (r₂) nach Abb. 41 in einer [4+2]-Cycloaddition abgefangen werden kann.

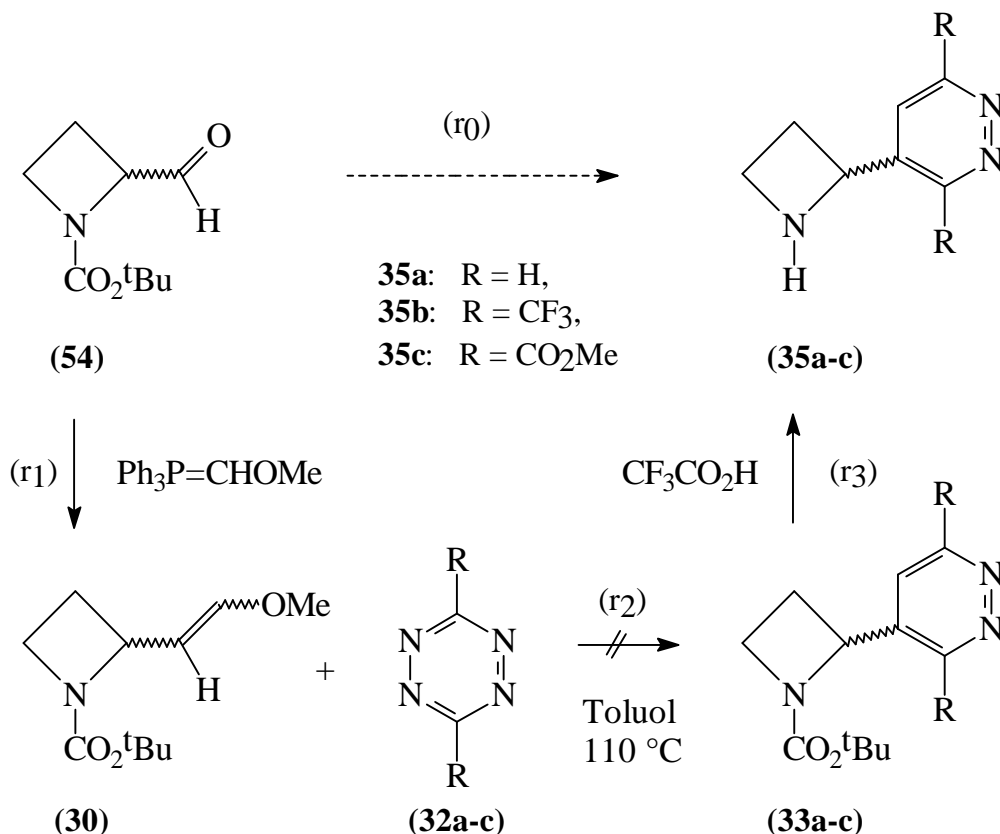


Abb. 41: Diels-Alder-Reaktion von **30** mit substituierten Tetrazinen

Diese Reaktion konnte im Arbeitskreis erfolgreich mit zahlreichen Enoletherderivaten mit Pyrrolidin-⁷⁸⁾, Piperidin-⁸⁰⁾ und Azabicyclo[2.2.1]heptan-Grundstruktur^{60,77)} und den Tetrazinen **32a-c** (R = H, CF_3 , CO_2Me) durchgeführt werden. Reaktionsführung der Wahl ist das Erhitzen bei Siedetemperatur von Dien und Dienophil in Toluol^{77,78)} bzw. Trichlormethan¹⁴⁹⁾ im Fall des elektronisch aktivierten Estertetrazins (**32c**, R = CO_2Me) bzw. Fluortetrazins (**32b**, R = CF_3). Diels-Alder-Reaktionen des reaktionsträgeren, unsubstituierten H-Tetrazins (**32a**, R = H) erfordern häufig drastischere Reaktionsbedingungen wie Umsetzung der Reaktionspartner in Xylol bei Siedetemperatur oder Einsatz großer Überschüsse an H-Tetrazin zum Dienophil in Trichlormethan. Eine alternative Reaktionsführung ist die solvensfreie Umsetzung von H-Tetrazin mit Enolethern zwischen $80\text{-}100^\circ\text{C}$ ⁸⁰⁾.

Im Falle von Ester- und Fluortetrazin **32b** und **32c** mit erhöhter Elektrophilie in 3- und 6-Position sind die Phosphorsalz-Verunreinigungen des Enolethers **30** kritisch zu beurteilen, da Triphenylphosphin und sein korrespondierendes Oxid als P- bzw. O-Nucleophil fungieren könnten. Nach Befunden von Overheu¹⁵⁰⁾ induzieren O-, S- und N-Nucleophile bei 3,6-Bismethoxycarbonyl-1,2,4,5-tetrazin **32c** ringöffnende Folge- und Zersetzungsreaktionen, die als Konkurrenzreaktionen zur [4+2]-Cycloaddition an Dienophile ablaufen.

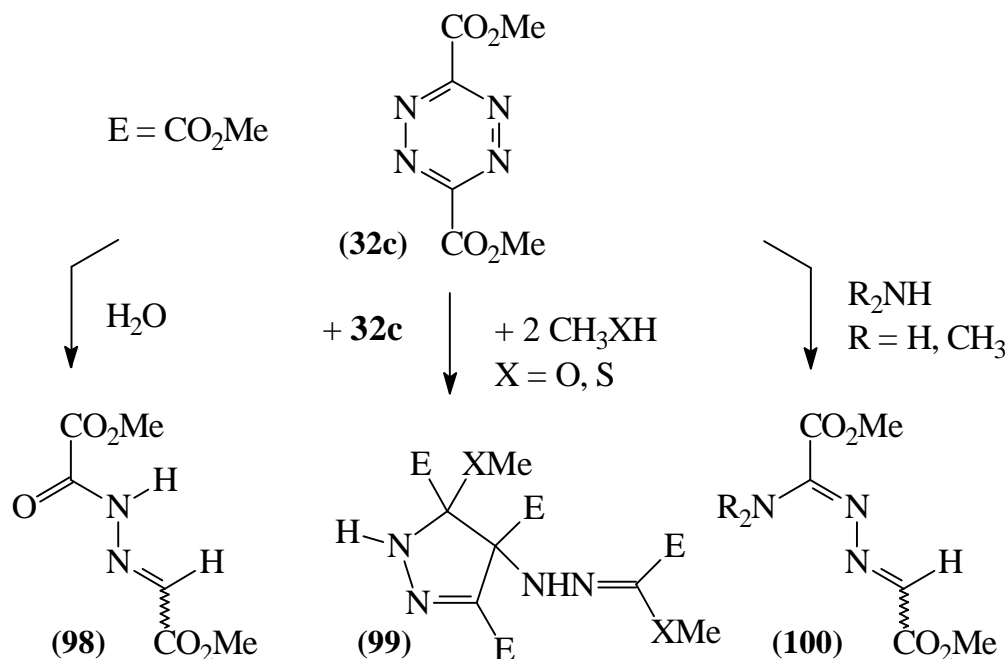


Abb. 42: Ringöffnungsreaktionen von Estertetrazin **32c** mit Nucleophilen

Diese Ringöffnungsreaktionen werden nach Overheu eingeleitet durch die 1,4-Addition des Nucleophils an das C-3 bzw. C-6-Atom des *s-cis*-cyclisch fixierten Azin-Systems von **32c**. Dieser konjugierten Addition folgt die Stickstoff-eliminierende Cycloreversion, die im Fall der Methanol- bzw. Methanthiol-Addition von Ringkontraktion zum Pyrazolin **99** begleitet ist. Analoge Addition von Wasser bzw. Aminen an **32c** führt zu den ringgeöffneten Azinen **98** und **100**.

Bei der Umsetzung des Enolether-Rohproduktes **30** in Toluol bei Siedetemperatur mit 1-3 Äquivalenten Fluor- bzw. Estertetrazin tritt innerhalb 4-6 h Stunden Entfärbung der roten Reaktionslösungen nach Gelb auf, während Enolether **30** auch nach Entfärbung noch ¹H-NMR-spektroskopisch detektierbar ist. Offenbar führt der nucleophile Angriff von Triphenylphosphin und seines Oxides auf diese Tetrazine **32b** und **32c** zur Zersetzung der Diazadiene. Diese Beobachtung wird durch

Kontrollexperimente bestätigt, bei welchen Fluor- und Estertetrazin mit Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid in Toluol bei Siedetemperatur erhitzt werden (Entfärbung der Tetrazin-Lösungen durch Zersetzung innerhalb 3-6 h).

Wird das Enolether-Rohprodukt dahingegen mit unsubstituiertem Tetrazin **32a** (R = H) in Toluol bei Siedetemperatur oder solvensfrei bei 80 °C im Bombenrohr erhitzt, so wird keine Diels-Alder-Reaktion beobachtet: Bei fortgesetztem Erhitzen (≥ 20 h) unter diesen Bedingungen erfolgt jedoch nach DC-Kontrolle Zersetzung zu komplexen Produktgemischen. Auch hier zeigt das analoge Kontrollexperiment (Erhitzen von H-Tetrazin mit o. g. Phosphoniumsalzen in Toluol bzw. solvensfrei), daß H-Tetrazin nach ca. 30 h durch die Kontaminationen des Enolethers **30** zersetzt wird.

Enolether **30** kann somit durch die Tetrazine **32a-c** nicht via [4+2]-Cycloaddition abgefangen werden, da Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid als nicht von **30** abtrennbare Verunreinigung zur Zersetzung der Tetrazine führen.

3.7 Synthese von 2-(2'-Methoxycarbonyl-ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (74) als Vorstufe für einen C₂-homologisierten Enolether mit Azetidin-Grundstruktur

3.7.1 Umsetzung von 2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (54) mit Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran (78) nach Wittig

Die mit der Synthese und den Diels-Alder-Folgereaktionen von Enolether **30** verbundenen Probleme (vgl. Kap. 3.6, S. 49) erfordern eine Modifikation der bisherigen Synthesestrategie. Zur Vermeidung der säurekatalysierten Ringöffnungsreaktion von Enolether **30** soll in 2-Position zwischen Azetidin-Struktur und der Enolether-Funktion CH=CHOMe ein C₂H₄-Fragment als Spacer inseriert werden.

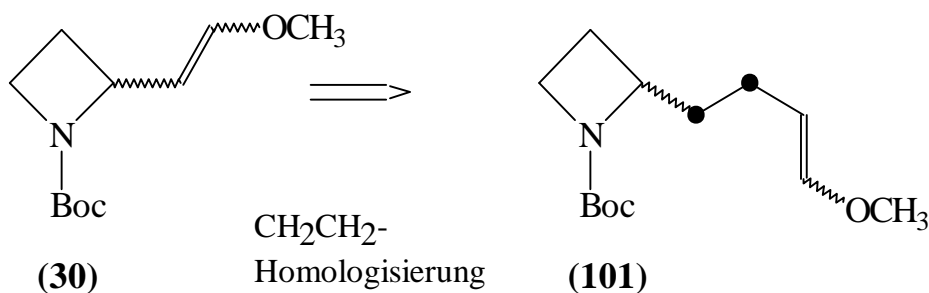


Abb. 43: Strukturvariation des säurelabilen Enolethers **30**

Diese retrosynthetische Manipulation eröffnet gleichzeitig einen Zugang zu Strukturvariationen des ABT-594, bei welchen der OCH₂-Spacer bioisoster durch dieses C₂H₄-Fragment ersetzt ist (vgl. Abb. 44, S. 53).

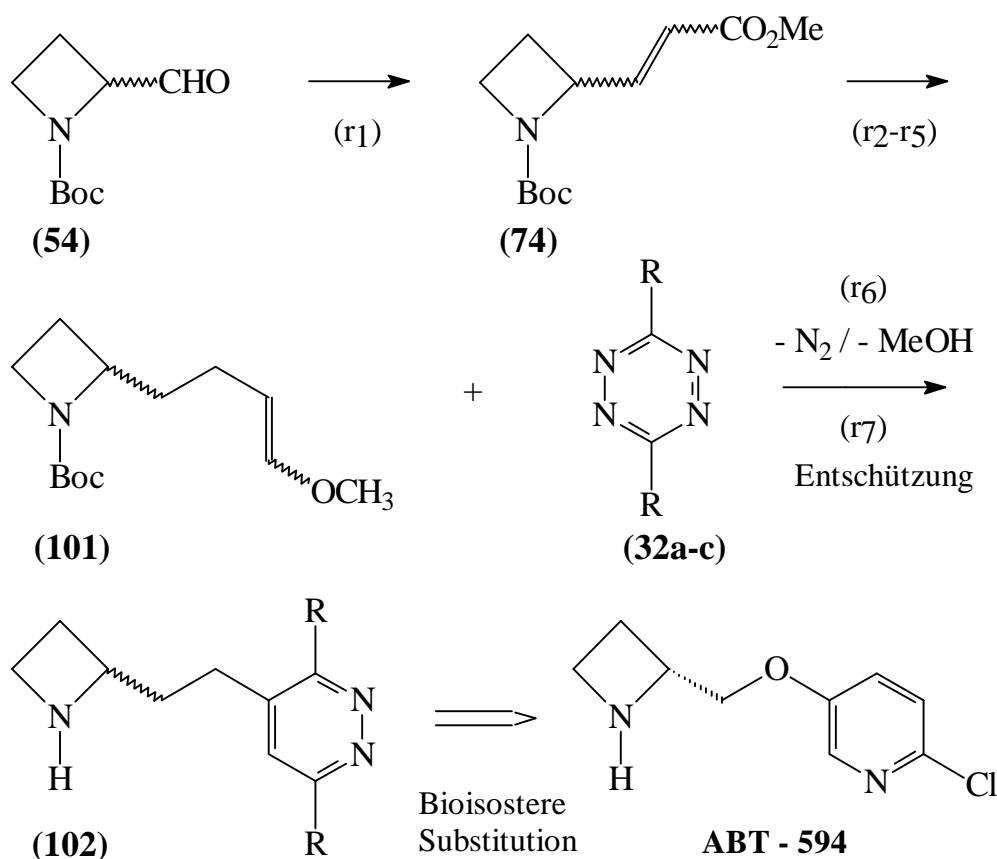


Abb. 44: Geplante Syntheseroute für Bioisostere **102** von ABT-594

Bei der zur Herstellung des C₂-homologisierten Enolethers **101** geplanten Route fungiert N-Boc-2-formyl-azetidin **54** als Ausgangssynthesekomponente, welche in (r₁) via Wittig-Reaktion mit dem stabilisierten Phosphor-Ylid Ph₃P=CHCO₂Me (**78**) zum **a,b**-ungesättigten Ester **74** verlängert werden soll.

Der **a,b**-ungesättigte Ester **74** sollte in (r₂) nach Standardverfahren^{92,127,151} der Literatur zum analogen gesättigten Ester **104** reduziert werden können. Die Esterfunktion könnte nachfolgend mehrstufig durch Reduktion zum Alkohol, Oxidation zum Aldehyd und nachfolgende Methoxyolefinierung zum C₂-homologisierten Enolether **101** umgewandelt werden (r₃-r₅). Enolether **101** sollte durch das in 2-Position der Azetidin-Grundstruktur eingefügte C₂H₄-Fragment keine Ringöffnungsreaktion wie **30** (vgl. Kap. 3.5, S. 47) eingehen können und somit in Substanz isolierbar sein.

Dieser Synthesesequenz schließt sich der Abfang von **101** durch substituierte Tetrazine **32a-c** im Sinne einer inversen Diels-Alder-Reaktion an, welche einen Zugang zu Bioisosteren des ABT-594 eröffnen sollte. Abb. 45 auf der nachfolgenden Seite verdeutlicht dieses Konzept im Überblick:

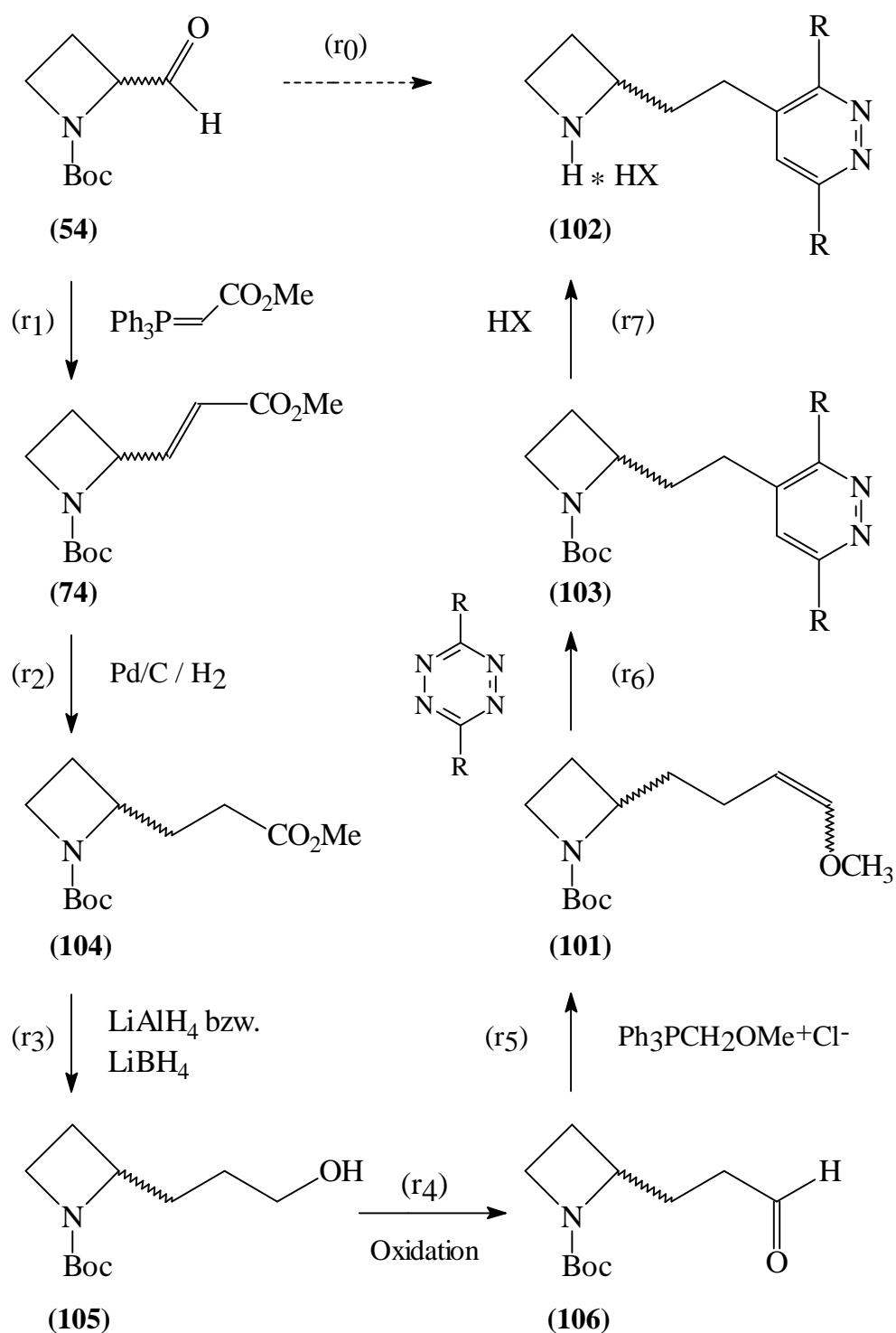


Abb. 45: Synthesestrategie zur Synthese von bisosteren ABT-594-Derivaten - Funktionalisierung von Ester **74** zum Enoether **101**

Im ersten Schritt (r₁) des Syntheseweges soll Aldehyd **54** mit dem stabilisierten Phosphor-Ylid $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (**78**) zum α,β -ungesättigten Ester **74** C₁-verlängert werden.

Synthesen von 2-Alkenyl-azetidinen analog zu **74** und 2-Alkenyl-aziridinen mit und ohne Substitution an C-2' der C=C-Doppelbindung sind bisher nur fragmentarisch beschrieben^{109,124,152}) und verlaufen mit moderaten bis niedrigen Ausbeuten: Fujii¹²⁴) hat in der bereits in Abb. 31 (S. 40) vorgestellten Tandem-Reaktion aus Swern-Oxidation und Wittig-Reaktion mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ N-Tosyl-2-formylazetidin (**77**) mit 26prozentiger Ausbeute zum **a,b**ungesättigten Ester **76** homologisiert.

Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion¹³⁰) von 2-Formylazetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**54**) könnte ein attraktives Verfahren zur Synthese dieses gewünschten **a,b**ungesättigten Esters **74** sein: Canney¹⁵¹) hat 3-Chinuclidinon (**107**) erfolgreich mit Triethylphosphonoacetat zum ungesättigten Ester **108** umgesetzt (Ausb. 79 %) und konsekutiv zum gesättigten Ester **109** reduziert (Ausb. 95 %):

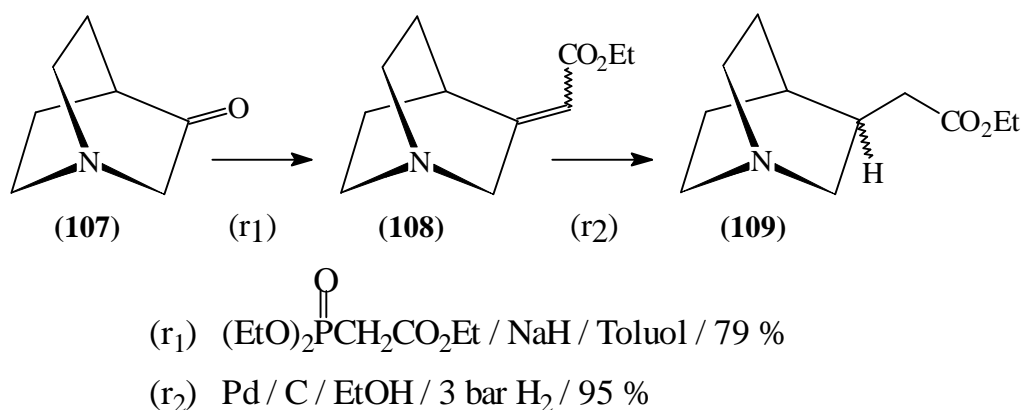


Abb. 46: Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion von 3-Chinuclidinon **107**

Die Umsetzung von 2-Formylazetidin **54** nach dieser Synthesevorschrift verläuft nach DC-Kontrolle uneinheitlich unter partieller Zersetzung des Eduktes **54**. Nach hydrolytischer Aufarbeitung und Chromatographie isoliert man den zu **108** korrespondierenden **a,b**ungesättigten Azetidin-ester **74** mit lediglich 20-37 % Ausbeute (E / Z = 1.5:1).

Zur effizienten Herstellung des **a,b**ungesättigten Esters **74** ($n = 0$) wird eine Variante der Wittig-Reaktion^{126,127}) sondiert, die der Synthese des *S*-**C**-Coniceins durch Sánchez-Sancho⁹²) entlehnt ist: Nach diesem Vorbild wird *S*-N-Boc-2-Formylpiperidin **90** ($n = 2$) in (r_1) mit Phosphor-Ylid **78** in Dichlormethan (12 h / 25 °C) zum Ester **110** umgesetzt (Ausb. 97 %, vgl. Abb. 47, S. 56).

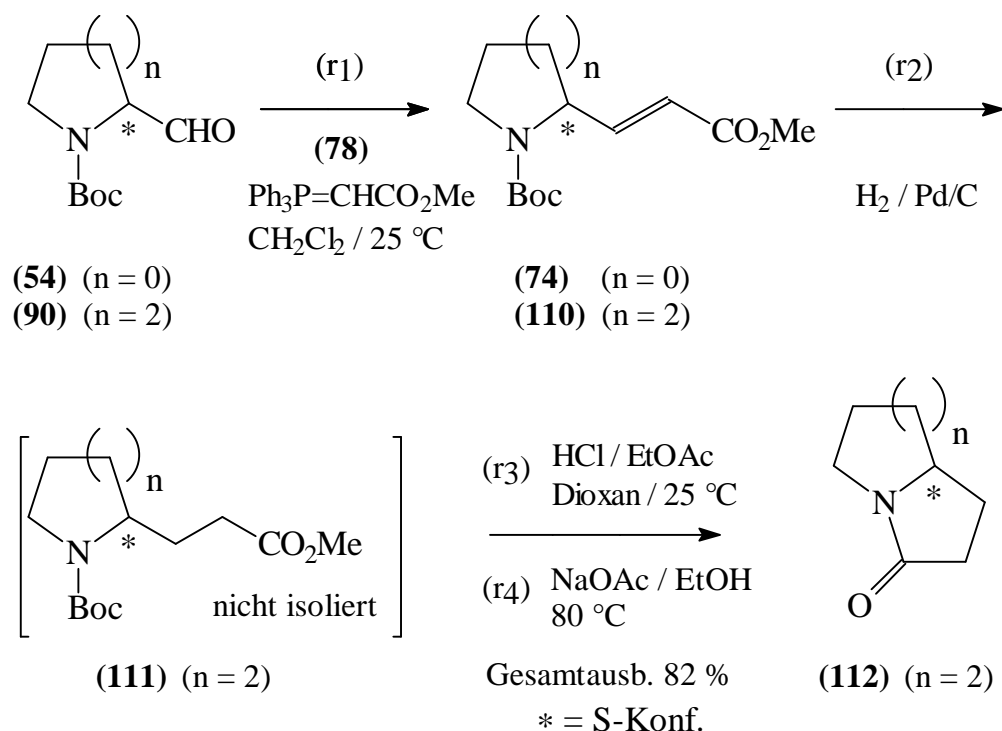


Abb. 47: Wittig-Reaktion des 2-Formyl-piperidins **90** (n = 2) in der Synthese von C-Conicein⁹²) und ihre Anwendung auf Azetidin **54**

Nach diesem Verfahren kann das zum Piperidin **90** (n = 2) analoge 2-Formyl-azetidin-Derivat **54** (n = 0) mit reproduzierbarer Ausbeute in Höhe von 69 % zum ungesättigten Ester **74** (n = 0) transformiert werden. Wie beim Einsatz mesomer stabilisierter Phosphor-Ylide¹³⁰) erwartet, sollte die Bildung des Isomers mit E-konfigurierter Doppelbindung bevorzugt sein: Während die Wittig-Reaktion von Sechsring **90** zu **110** (n = 2) nach Ergebnissen von Sánchez-Sancho⁹²) vollständig E-selektiv verläuft, wird bei der hier untersuchten Umsetzung von Azetidin **54** der Ester **74** als E / Z-Isomeren-Gemisch im Verhältnis E / Z = 65:4 isoliert.

Gegenüber dem Swern-Wittig-Tandemverfahren von Fujii¹²⁴) (vgl. S. 40, Abb. 31, Ausb. 26 %) kann die Ausbeute an N-geschütztem, **a,b**ungesättigten Azetidin-ester **74** um mehr als verdoppelt werden.

Die Schutzgruppe am N-Terminus des 2-Formyl-azetidins **77** (SG = Tos, Abb. 31, S. 40) bzw. **54** (N = Boc, Abb. 47) übt hierbei einen interessanten Effekt auf das Ausmaß der Stereoselektivität der Wittig-Reaktion aus: Während aus dem N-Tosylgeschützten 2-Formyl-azetidin **77** stereospezifisch das E-Isomer **76** des **a,b**ungesättigten Esters gebildet wird, isoliert man den N-Boc-Carbamat-geschützten **a,b**ungesättigten Ester **74** als E- und Z-Isomerengemisch im Verhältnis 65:4. Solvenseffekte sind offenbar auszuschließen, da beide Transformationen in

Dichlormethan ausgeführt werden. Neben dem sterischen Anspruch der N-Schutzgruppe beeinflusst auch die Reaktionstemperatur das E / Z-Verhältnis der ungesättigten Azetidin-Ester **76** bzw. **74**: Während Fujii¹²⁴) die Wittig-Reaktion bei -78 °C ausführt, wird hier Azetidin-Aldehyd **54** mit Phosphor-Ylid **78** in Dichlormethan bei Siedetemperatur umgesetzt.

3.7.2 Synthese von 2-(2'-R-Ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylestern mit Donator- bzw. Akzeptor-Substituent R

Die bisher untersuchten Wittig-Reaktionen des bisher unbekanntes 2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylesters (**54**) lassen Rückschlüsse auf die Stabilität von in 2'-Position der C=C-Doppelbindung substituierten 2-Ethenyl-azetidinen zu (vgl. Abb. 48).

Substitution mit dem Donator-Substituenten CH₃O führt zum extrem säurelabilen, nicht in Substanz isolierbaren Enolether **30** (R = OMe), welcher bisher nur in CDCl₃-Lösung NMR-spektroskopisch charakterisiert werden kann. Die Substitution mit diesem +M-Effekt-Substituenten prädestiniert dieses 2-Alkenyl-azetidin **30** zur Retro-Michael-Addition, die durch den Abbau von Ringspannung begünstigt ist (vgl. S. 47).

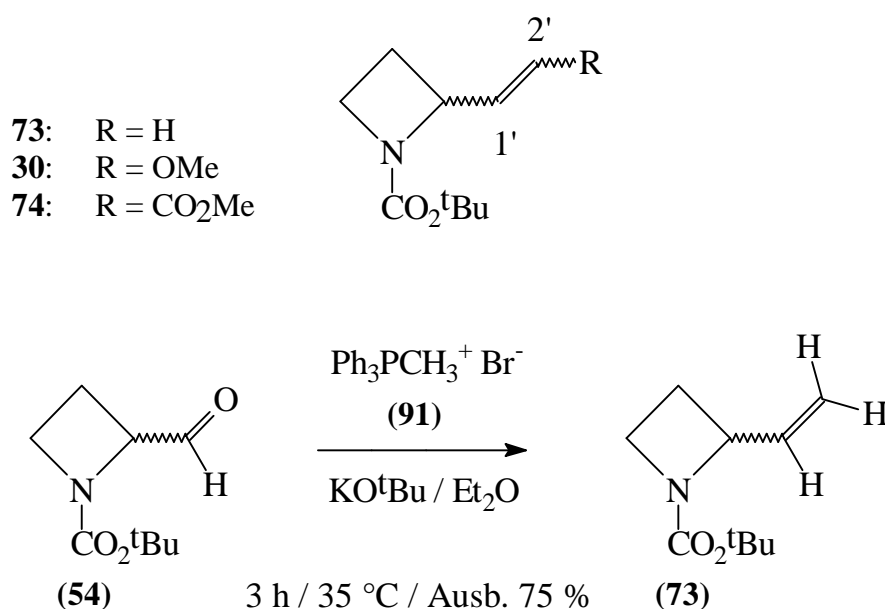


Abb. 48: 2'-substituierte 2-(2'-R-Ethenyl)-azetidine - Stabilität und Synthese

Dahingegen stellt der noch nicht literatordokumentierte, ungesättigte Ester **74** ein säurestabiles 2-Alkenyl-azetidin mit -M-Akzeptor-Substituenten in 2'-Position dar, welches problemlos durch Flash-Chromatographie in hoher Ausbeute (69 %) isoliert werden kann. Eine Mittelstellung (in Bezug auf die elektronischen Eigenschaften des 2'-Substituenten R) zwischen diesen beiden Alkenyl-azetidinen **30** und **74** kommt dem neuen, unsubstituierten 2-Alkenyl-azetidin **73** zu: Dieses kann erstmalig durch die bereits diskutierte (S. 46) Hochtemperatur-Wittig-Reaktion mit Methyl-triphenylphosphonium-bromid (**91**) nach Molander⁹¹⁾ isoliert werden (Ausb. 75 %). Auch **73** ist bei der Reinigung durch Säulenchromatographie stabil und bei -15 °C mehrere Monate haltbar.

3.8 Funktionalisierung des *a,b*ungesättigten Esters **74** zum C₂H₄-homologisierten Enolether **101**

Zum Aufbau des konformationsflexiblen C₂H₄-Spacers zwischen Azetidin-Grundstruktur und dem einzuführenden Pyridazin-Substituenten in 2-Position (vgl. Abb. 43, S. 52) sollte die Alkenfunktion von **74** nachfolgend (r₁) hydriert werden.

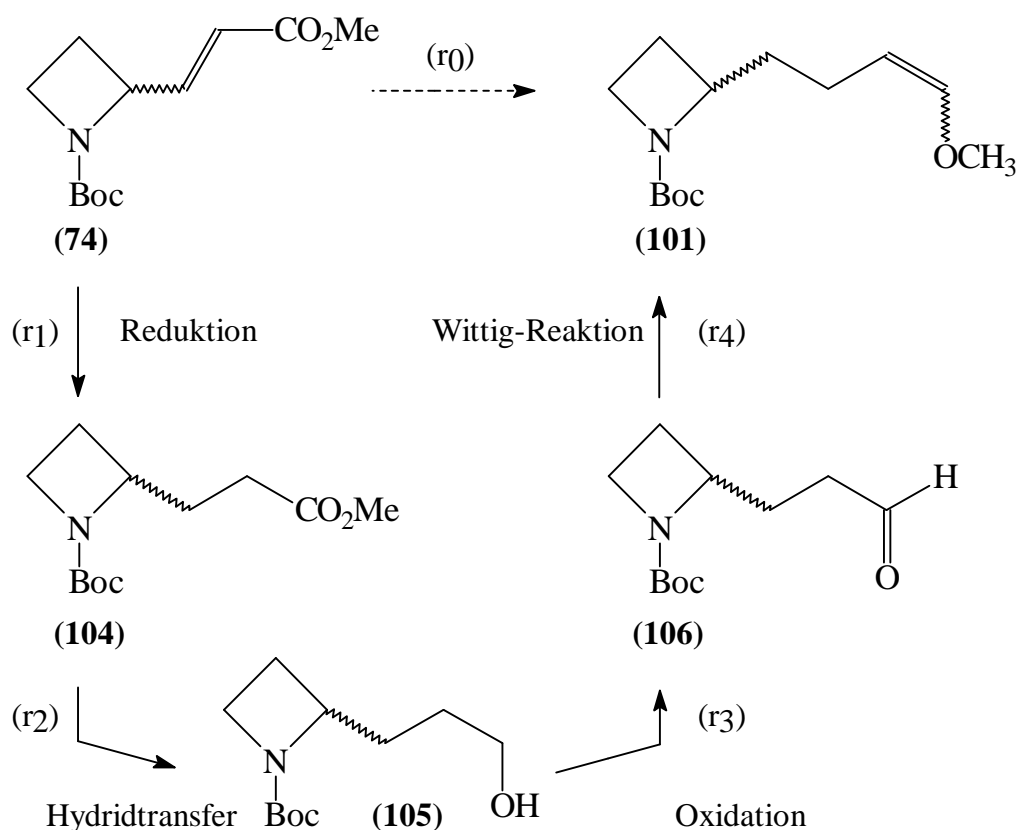


Abb. 49: Folgereaktionen des *a,b*ungesättigten Azetidin-esters **74**

Für diese Reduktion sind zahlreiche Verfahren literaturbekannt; effiziente und ökonomische Konzepte wurden bei **a**,**b**ungesättigten Estern mit Chinuclidin- bzw. Piperidin-Grundstruktur bereits von Sánchez-Sancho⁹²⁾, Hanessian¹²⁷⁾ und Canney¹⁵¹⁾ erfolgreich erprobt: Durch Umsetzung mit Wasserstoff bei Normaldruck am Palladiumkontakt in alkoholischer Lösung bzw. Ethylacetat sind die korrespondierenden gesättigten Ester in nahezu quantitativer Ausbeute zugänglich.

Nach eigenen Erfahrungen kann mit der Methode von Canney und Sánchez-Sancho das Piperidin-Analogon zu **74** - 2-(2'-Methoxycarbonyl-ethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester - innerhalb 40 min bei 1 bar Wasserstoffdruck in Methanol (Ausb. 94 %) zum gesättigten Sechsring-Analogon von **104** hydriert werden.

Dieses Standardverfahren ist jedoch bisher nicht an Kleinring-Heterocyclen wie Azetidinen und Aziridinen mit **a**,**b**ungesättigter Ester-Funktion in 2-Position untersucht worden; die Hydrierung der Doppelbindung von Azetidin **74** könnte von unerwarteten Nebenreaktionen begleitet sein.

Wird Azetidin **74** mit 10 % Palladium / Aktivkohle in Methanol und 1 bar Wasserstoff umgesetzt, so beobachtet man innerhalb 1 h bei Raumtemperatur die kontinuierliche Aufnahme des doppelten theoretisch berechneten Volumens an Wasserstoff: Nach Abtrennen des Hydrierungskatalysators isoliert man mit 96prozentiger Ausbeute das Ringöffnungsprodukt **113**. Unter den Reduktionsbedingungen wird offenbar nicht nur die exocyclische Doppelbindung hydriert, darüberhinaus wird auch ein weiteres Äquivalent Wasserstoff für die Reduktion der cyclischen N-1/C-2-Bindung des Azetidins verbraucht. Triebkraft für diese unerwartete Nebenreaktion ist wiederum der Abbau von Ringspannung.

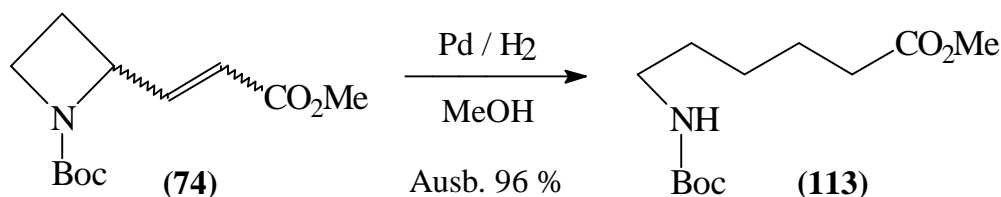


Abb. 50: Ringöffnung bei der Hydrierung der Doppelbindung von **74**

Zur Lösung dieses synthetischen Problems werden alternative Katalysatoren wie Palladium(II)-hydroxid, Platindioxid und Lindlar-Katalysator¹⁵³⁾ in Methanol und Ethanol eingesetzt und die Reaktionstemperatur auf 60 °C (1 bar H₂) erhöht. Obwohl diese Variationen der Reaktionsbedingungen - durch die niedrigere Sättigung des Solvens mit Wasserstoff - die Reaktionszeit auf 12 h erhöhen, ist die Reduktion nicht auf der Stufe der Doppelbindungshydrierung aufzuhalten: Wird die Reaktion nach

Aufnahme eines Äquivalentes Wasserstoff pro **74** abgebrochen, beträgt die Ausbeute an Ringöffnungsprodukt **113** ca. 49 %, aus dem Ansatz kann nach Abbruch der Hydrierung fast quantitativ das nicht verbrauchte Edukt **74** zurückgewonnen werden.

Deshalb soll untersucht werden, ob der ungesättigte Ester **74** nicht durch Michael-Addition eines Äquivalentes Hydrid-Ionen an das **b**C-Atom der Doppelbindung zum gesättigten Azetidin **104** umgesetzt werden kann (vgl. Abb. 51). Der chemoselektive Hydrid-Transfer auf Michael-Akzeptor-Systeme¹⁵⁴⁻¹⁵⁶, die in 1,2-Position Carbonylfunktionen wie COR oder CO₂R enthalten, ist durch sterisch anspruchsvolle Hydrid-Transfer-Reagentien mit weicher Lewis-Basizität realisierbar. Weiche Lewis-Basen übertragen nach Pearsons HSAB-Konzept^{130,157} Hydrid-Ionen bevorzugt auf das weich-lewissaure C-Atom in 4-Position des Michael-Akzeptors, nicht jedoch auf die hart-lewissaure C=O-Funktion (wie im Fall der Luche-Reduktion mit der "harten" Lewis-Base Natriumborant / Cer(III)-chlorid).

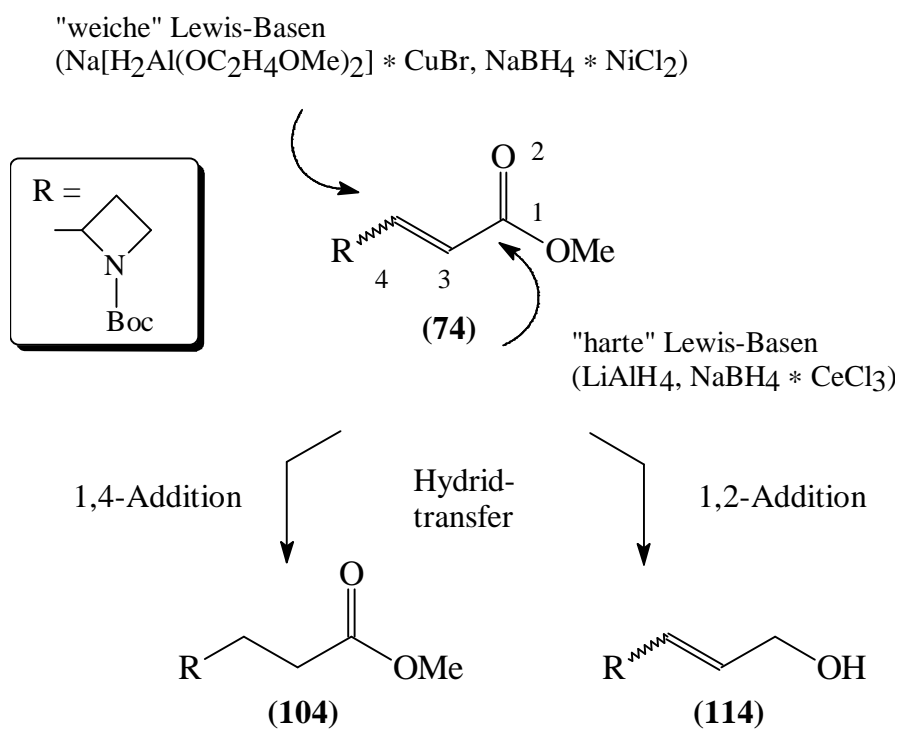


Abb. 51: Komplexe Metallhydrid-Transfer-Reagentien zur chemoselektiven 1,4-Addition

Metallhydrid-Salze von Elementen der 3. Hauptgruppe (z. B. LiAlH_4 , NaBH_4 und Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (Vitride[®])) können mit Übergangsmetallsalzen der 1. und 8. Nebengruppe des Periodensystems (z. B. NiCl_2 oder CuBr) Metallhydrid-Komplexe bilden, die weiche Lewis-Basizität aufweisen. Nach Semmelhack¹⁵⁴) kann aus einem Äquivalent Vitride[®] und 0.5 Äquivalenten Kupfer-(I)-bromid in situ ein synthetisches Analogon für "weiches", aber instabiles Ph_2SiH_2 bzw. PhSiH_3 ¹⁵⁸) erzeugt werden, welches chemoselektiv unter $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -Katalyse 1,4-Additionen an **a**,**b**ungesättigte Carbonylverbindungen eingeht (vgl. Abb. 51 und Abb. 52, S. 62).

Nach Umsetzung von Azetidin **74** mit diesem nach Semmelhack generierten Hydrid-Donor (4 Äq. Vitride[®] und 2 Äq. CuBr pro Äq. **74**) in THF bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ isoliert man nach 1 h bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ Ringöffnungsprodukt **113** (Ausb. 25 %) neben polymeren Zeretzungsprodukten. Die Michael-Addition dieses CuH-Synthons ist auch hier - wie bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium - von Fragmentierung der N-1/C-2-Bindung des Azetidins begleitet.

Bei einem alternativen Verfahren zur chemoselektiven Reduktion der C=C-Doppelbindung von **a**,**b**ungesättigten Estern wird $\text{NaBH}_4 / \text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.3 Äq. NaBH_4 pro Äq. NiCl_2) als weiche, hydrid-übertragende Lewis-Base eingesetzt^{127,159,160}).

Umsetzung von Azetidin-ester **74** mit diesem in situ generierten Hydrid-Transferreagenz in Methanol (20 h / $25\text{ }^\circ\text{C}$) führt zu analogen Resultaten wie bei der Reduktion nach Semmelhack: Neben Zeretzungsprodukten isoliert man das Ringöffnungsprodukt **113** mit 25prozentiger Ausbeute.

Somit erlauben auch die hier untersuchten Hydrid-Transferreagentien mit weicher Lewis-Basizität keine ausschließliche 1,4-Addition, simultan erfolgt auch $\text{S}_{\text{N}}2'$ -analoger Hydrid-Angriff auf die 2-Position des Azetidins unter Ringöffnung (vgl. Abb. 52, S. 62):

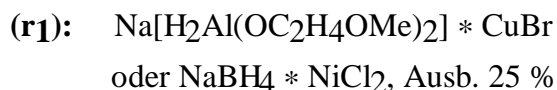
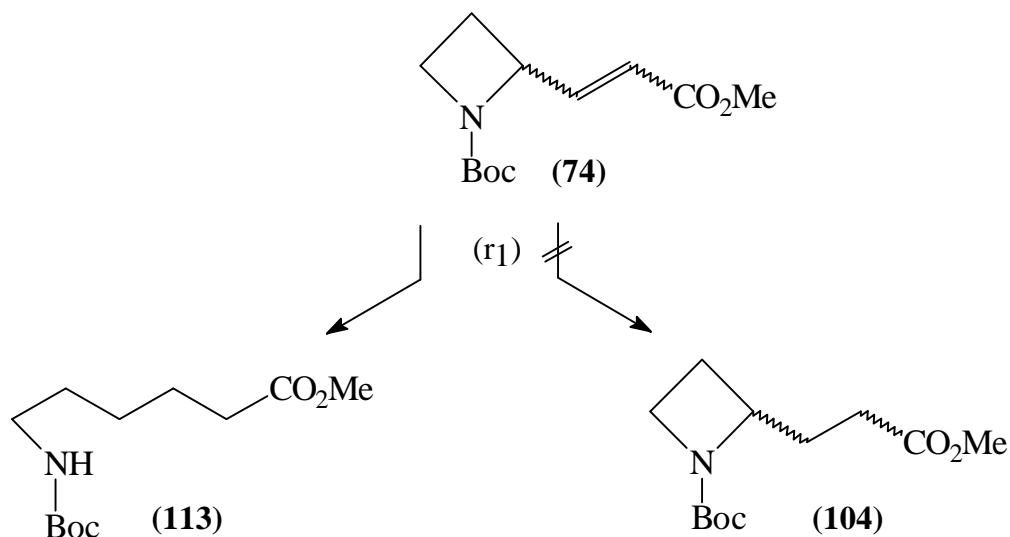


Abb. 52: Ringöffnung bei der 1,4-Addition der komplexen Metallhydrid-Transfer-Reagentien an **74**

Die Synthese des gesättigten Azetidin-Esters **104** kann somit wegen konkurrierender Ringfragmentierung zum offenkettigen N-Boc-Aminoester **113** nicht realisiert werden.

Analytische Relevanz hat die eindeutige Aufklärung der Struktur des ringgeöffneten Aminosäureesters **113**, welche durch die ^{13}C -NMR-Meßtechnik des "Attached Proton Test" (APT) abgesichert wird: Dieses Meßverfahren erlaubt die Zuordnung konstitutionsspezifischer chemischer Verschiebungen zu C-, CH-, CH_2 und CH_3 -Gruppen aufgrund der Signalmultiplizitäten. In diesem Fall ist das Verschwinden des Dubletts für die CH-Ringposition C-2 des Azetidins **74** bei $\delta = 59.95$ ppm (Z-Isomer) bzw. $\delta = 61.07$ ppm (E-Isomer) charakteristisch (CDCl_3 , 125 MHz).

Diesem Signal für die Azetidin-Ringposition C-2 entspricht im APT-Spektrum des ringgeöffneten N-Boc-Aminosäure-methylesters **113** das Triplett für C-4 bei $\delta = 26.21$ ppm (CDCl_3 , 125 MHz).

Ferner ist im ^1H -NMR-Spektrum von **113** ein verbreitertes Singulett für das Proton der NH-Funktion bei $\delta = 4.58$ ppm charakteristisch, welches nach H-D-Austausch mit D_2O in CDCl_3 -Lösung verschwindet (CDCl_3 , 500 MHz).

3.9 Anwendung des Synthesekonzepts der Diels-Alder-Reaktion von Enolethern mit Tetrazinen auf Ringöffnungsprodukt **113**

Mit dem ringgeöffneten Ester **113** als Ausgangskomponente könnte dennoch das auf S. 29, Abb. 21 eingeführte Synthesekonzept, welches zum bisher unbekanntem Enolether **117** als inversem Dienophil führt, erfolgreich realisiert werden:

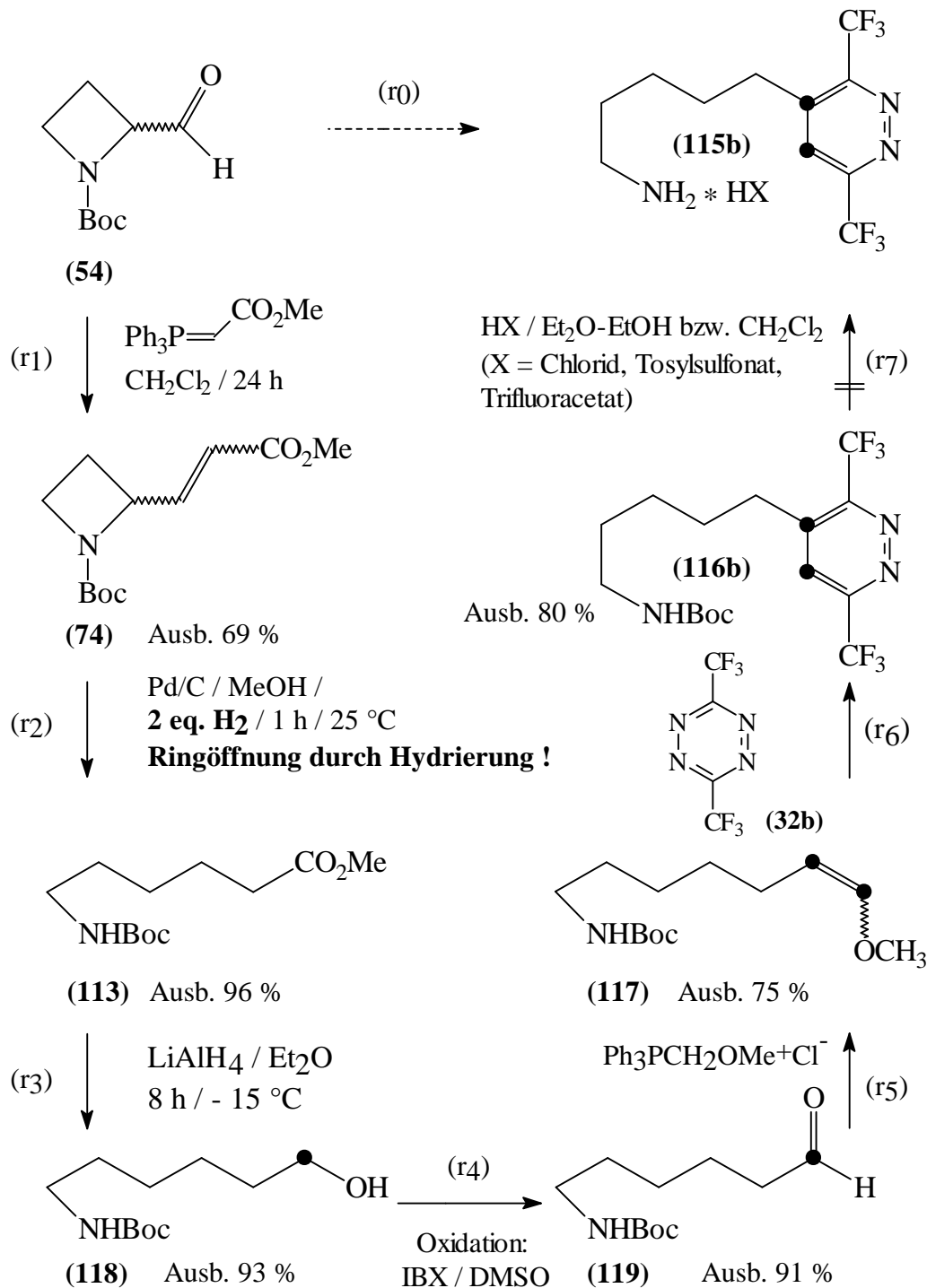


Abb. 53: Umsetzung des ringgeöffneten Enolethers **117** mit Fluortetrazin **32b**

Ester **113** wird dreistufig zum Enolether **117** funktionalisiert: Via (r₃) wird **113** mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether (8 h / -15 °C, nachfolgend 17 h / 25 °C) zum N-Boc-geschützten Aminoalkohol **118** reduziert (93 %). Für den einheitlichen Reduktionsablauf und reproduzierbar hohe Ausbeuten an **118** ist die Steuerung der Reaktionstemperatur relevant: Höhere Reaktionstemperaturen (Diethylether oder Tetrahydrofuran bei Siedetemperatur) und alternative Hydridtransfer-Reagentien wie in situ erzeugtes Lithiumboranat⁸⁸) oder Diisobutylaluminiumhydrid⁸⁹) werden vom Edukt **113** nicht toleriert und führen zur Zersetzung des Esters.

Die Oxidation des Alkohols **118** zum Aldehyd **119** (r₄, Abb. 53) verläuft problemlos: Das bereits bei der Synthese von 2-Formyl-azetidinen erfolgreich etablierte IBX (2-Iodoxybenzoesäure (**80**)) oxidiert - im 75prozentigem Überschuß zum Edukt - Alkohol **118** innerhalb 4 h zum korrespondierenden Aldehyd (Ausb. 91 %). Für reproduzierbar hohe Ausbeuten an Aldehyd **119** sollte IBX verwendet werden, welches durch Oxidation von 2-Iodbenzoesäure mit Kaliumbromat^{135-137,140,145}) hergestellt wird (im folgenden "KBrO₃-IBX" bezeichnet).

Alternativ kann IBX auch nach einem vereinfachten Verfahren¹⁴¹) durch Oxidation von 2-Iodbenzoesäure (**79**) mit 2KHSO₅-KHSO₄-K₂SO₄-Tripelsalz (Oxone[®]) gewonnen werden: Diese IBX-Qualität (im folgenden "Oxone[®]-IBX" bezeichnet) ist KBrO₃-IBX bei der hier betrachteten Alkohol-Oxidation präparativ unterlegen, da bei Verwendung von Oxone[®]-IBX starke Ausbeuteverluste an Aldehyd **119** (Ausbeute nach Chromatographie 63 %) auftreten. Oxone[®]-IBX enthält Iod(III)-Verunreinigungen (vgl. S. 80, Kap. 4.3, Abb. 64), die die Oxidation von **118** beeinträchtigen.

Aldehyd **119** fungiert nachfolgend in (r₅) als Carbonylkomponente für die Hochtemperatur-Wittig-Reaktion (vgl. Abb. 54, S. 65) mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (**88**). Wichtig für den Erfolg dieser Umsetzung ist die Einhaltung eines stöchiometrischen 1:1-Verhältnisses zwischen Wittig-Salz **88** und Kalium-tert-butanolat bei der Erzeugung des Phosphor-Ylides (-15 °C / 1 h / Et₂O).

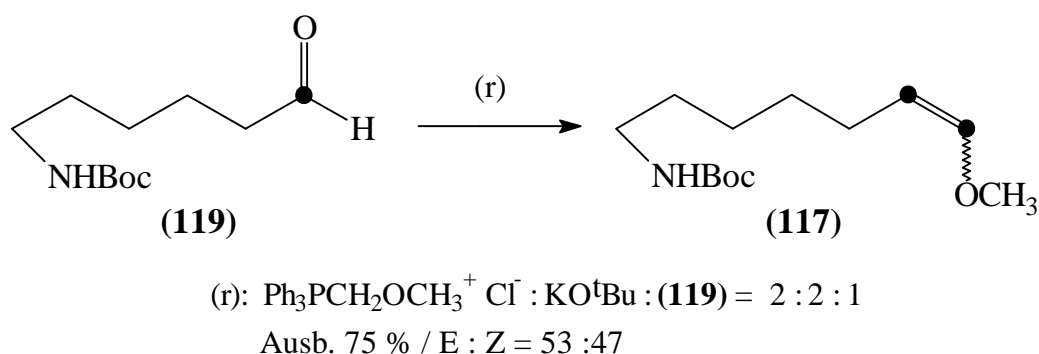


Abb. 54: Methoxyolefinierung des ringgeöffneten Aldehyds **119**

Überschüsse an Kalium-tert-butanolat (zwischen 33-111 % bezüglich Wittig-Salz **88**^{98,99}) führen zu drastischen Ausbeuteminderungen an Enolether **117**. Ursache hierfür dürfte die CH-Acidität der beiden Protonen 2-H in **a**-Position zur CHO-Funktion von **119** sein: Mit Butanolat-Überschüssen tritt die baseninduzierte Aldol-Selbstkondensation von **119** als Nebenreaktion auf. Bei Einhaltung des stöchiometrischen 1:1-Verhältnisses zwischen Base und Wittig-Salz wird Enolether **117** mit 75 % Ausbeute als E- und Z-Isomerengemisch im Verhältnis 1.1:1 hergestellt.

Nach der erfolgreichen Synthese von Enolether **117** können nun die Reaktionsbedingungen für eine Diels-Alder-Reaktion (r_1 , Abb. 55) mit Tetrazinen sondiert werden, hier exemplarisch für 3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**32b**) (vgl. Abb. 55, S. 66).

Bei der Umsetzung von Enolether **117** mit einem Äquivalent Tetrazin **32b** in Toluol wird bereits bei Raumtemperatur Stickstoffentwicklung beobachtet. Nach dreistündigem Erhitzen bei Siedetemperatur ist die Cycloaddition und konsekutive N_2 - und Methanol-Eliminierung quantitativ abgelaufen (Entfärbung nach Gelb). Diels-Alder-Folgeprodukt **116b** wird nach zweimaliger Chromatographie mit 80prozentiger Ausbeute isoliert.

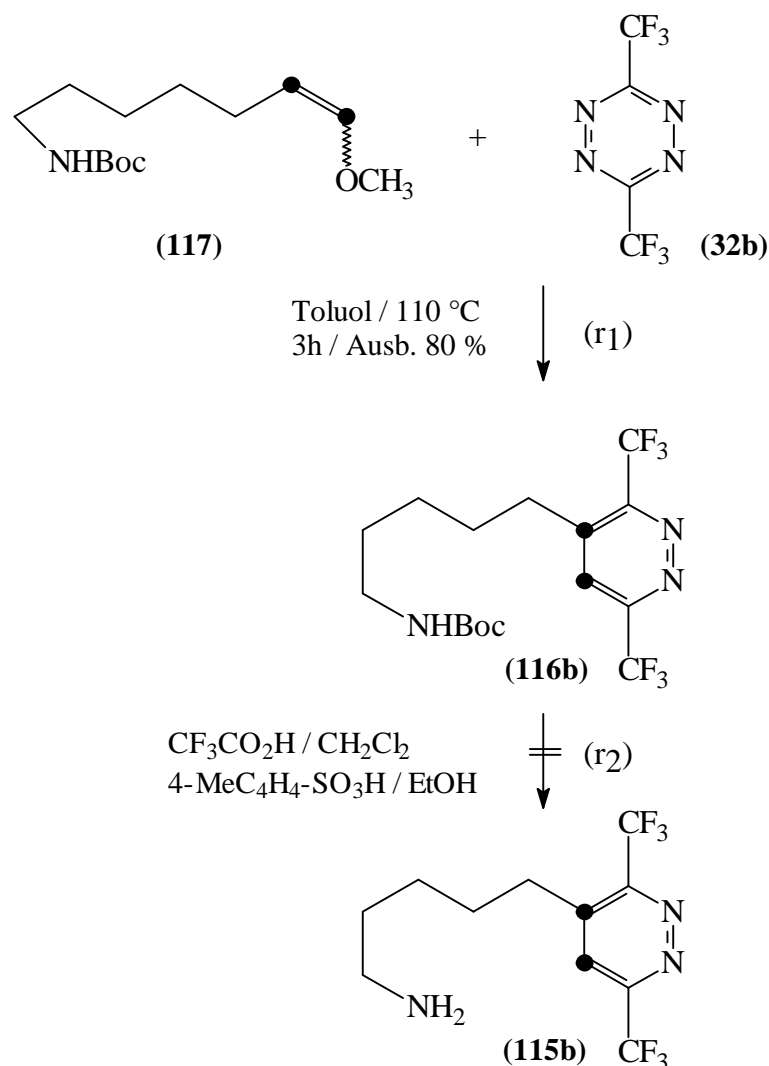


Abb. 55: Abfang von Enolether **117** durch Fluortetrazin **32b** und Versuche zur Entschützung des Diels-Alder-Folgeproduktes **116b**

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe am 5-Aminopentylrest des Pyridazins **116b** via (r2) sollte standardmäßig mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan^{85,102,103}) möglich sein. Bei dieser Entschützungsmethode beobachtet man innerhalb 10 min bei 0 °C Zersetzung des N-Boc-Derivates. Zersetzung tritt auch bei Entschützung mit 10proz. Salzsäure in Dioxan⁸⁵) bei 50 °C statt. Alternativ wird in Anlehnung an ein Verfahren von Lynch^{161,162}) Boc-geschütztes Pyridazin **116b** mit 4-Toluolsulfonsäure (1.3 Äquivalente pro N-Boc-Substrat) in wasserfreiem Ethanol bei Siedetemperatur erhitzt.

Während dieses Verfahren sich bei der Abspaltung der Boc-Gruppe von N-Boc-Azetidinen bewährt hat, wird bei **116b** überraschend nach 5 h bei 80 °C keine Umsetzung beobachtet. Carbamat **116b** kann nach Standardverfahren nicht zum freien Amin **115b** deblockiert werden (Abb. 55).

3.10 Unabhängige Synthese des C₂-homologisierten Aldehyds **119**

Zum eindeutigen Strukturbeweis für den Enolether **117** und sein Folgeprodukt Pyridazin **116b** wird Aldehyd **119** - als Edukt für **117** - auf einer unabhängigen Syntheseroute hergestellt: Ausgangssynthesekomponente ist kommerziell erhältliche, preiswerte 6-Aminohexansäure (**120**), welche präparativ zweistufig zum Aldehyd **119** funktionalisiert wird.

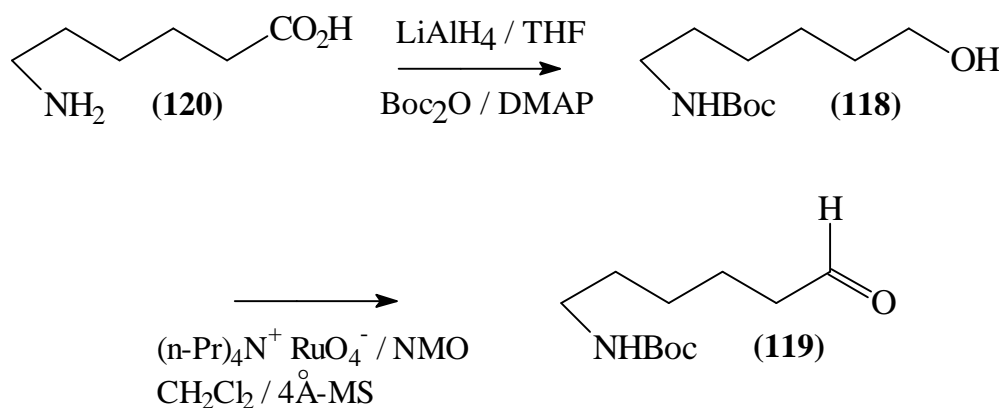


Abb. 56: Unabhängige Syntheseroute für Ringöffnungsprodukt **119**

Aminosäure **120** wird in der ersten Stufe nach dem von Correa¹⁶³⁾ entwickelten Eintopf-Verfahren mit Lithiumaluminiumhydrid in THF (9 h / Siedetemp.) zum Alkohol reduziert. Der intermediäre Aminoalkohol mit freier NH-Gruppe wird konsekutiv in situ mit Boc₂O und DMAP chemoselektiv zum NH-Carbamat-geschützten Alkohol **118** acyliert (6 h / Siedetemp., Ausb. 75 %).

Alkohol **118** kann dann mit dem bereits in Abb. 32 (S. 41) vorgestellten Ruthenium(VII)-Reagenz Tetra-n-propylammonium-perruthenat¹³¹⁾ (TPAP) in Dichlormethan bei 25 °C innerhalb 50 min zum Aldehyd **119** oxidiert werden (Ausb. 90 %). Für reproduzierbare Ausbeuten an **119** ist die Einhaltung standardisierter Reaktionsbedingungen erforderlich: Katalysator TPAP (0.05 mol% pro Äquivalent **118**) muß zu Beginn der Reaktion bei 0 °C zudosiert werden, N-Methyl-morpholin-N-oxid fungiert als stöchiometrisch zum Alkohol (1.5 eq. NMO pro eq. **118**) eingesetztes Cooxidans, welches nach Reduktion des TPAP zur Oxidationsstufe +V dessen Reoxidation induziert.

Um die Überoxidation des gebildeten Aldehyds **119** zur analogen Carbonsäure zu unterbinden, muß dem Reaktionsansatz pulverisiertes, vakuumgetrocknetes Molsieb (4 Å) zugesetzt werden: Bei der Oxidation zum Aldehyd **119** wird freigesetztes

Wasser vom Molsieb gebunden und kann somit nicht mehr Aldehyd **119** zum OH, OH-Hydrat **121** transformieren. Hydrat **121** könnte dann in unerwünschter Folgereaktion durch TPAP zur analogen Carbonsäure **122** weiter oxidiert werden^{130,131}):

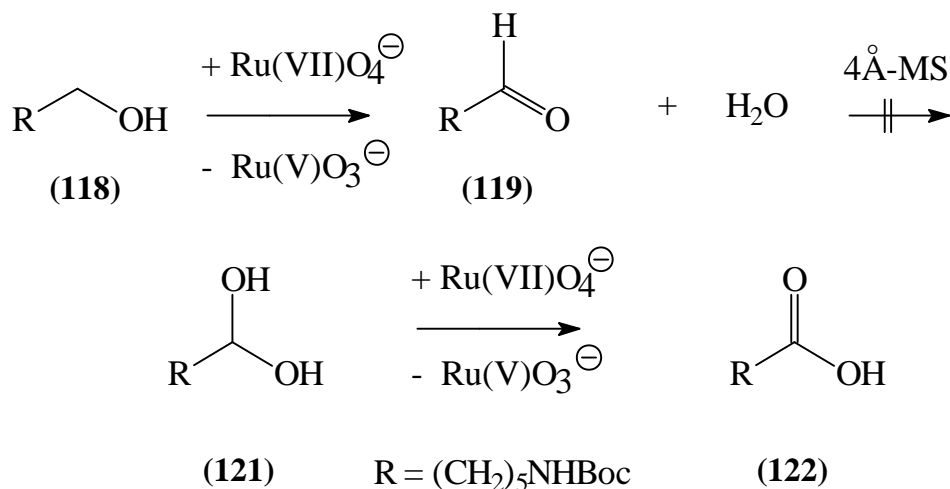


Abb. 57: Mechanismus der TPAP-Oxidation

Somit ist Aldehyd **119** auch auf einer unabhängigen, effizienten Syntheseroute mit guter Ausbeute zugänglich. Aufgrund der völligen Übereinstimmung der analytischen Daten des aus 6-Aminohexansäure (**120**) generierten Aldehyds **119** mit den Daten des Aldehyds, welcher als Folgeprodukt der Ringöffnung des Azetidins (vgl. S. 63, Abb. 53) synthetisiert wird, kann die Struktur der Folgeprodukte der Ringöffnung von **a**, **b** ungesättigtem Azetidin-ester **74** eindeutig bewiesen werden.

3.11 Synthese von 3-Pyridyl-ethern mit Azetidin-Substituent

Die erfolgreiche Synthese von 2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**28**) im Multigramm-Maßstab (vgl. S. 37, Kap. 3.3) eröffnet die Möglichkeit, 3-Pyridylether mit Azetidin-Fragment zu gewinnen, bei welchen Pyridin-Fragment und Azetidin-Heterocyclus durch einen CH₂O-Abstandshalter miteinander verknüpft sind. Die Umsetzung des 2-Hydroxymethyl-azetidins **28** mit 3-Hydroxy-pyridin (**125**) könnte einen synthetischen Zugang zum ABT-594-Derivat A-85380 in Form des Racemates **123** eröffnen. A-85380 (**9**)^{32,164,165}) (als *S*-Enantiomer des Racemates **123**) weist im Gegensatz zu *R*-konfiguriertem ABT-594 (**10**)^{32,161}) einen unsubstituierten Pyridin-Kern auf (vgl. Abb. 58) und hat als hochaffiner (*a4*)₂(*b2*)₃-nAChR-Ligand in der medizinischen Chemie Prominenz erlangt:

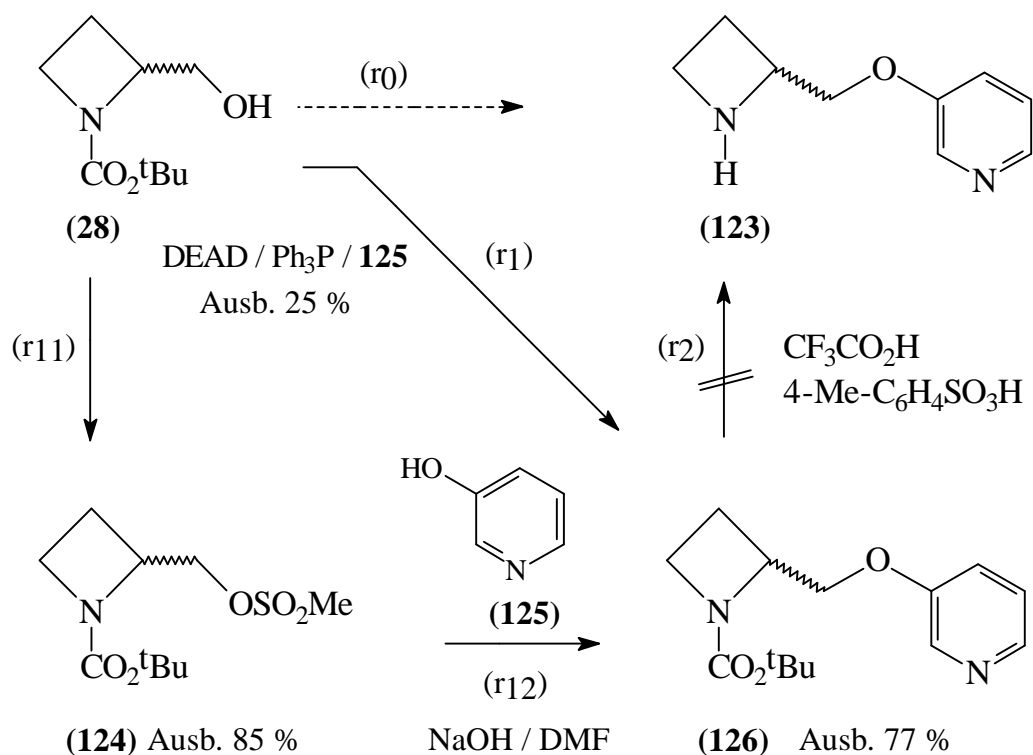


Abb. 58: Synthese von 3-Pyridylether **126** aus **28** nach Mitsunobu und durch nucleophile Substitution an Mesylat **124**

3-Pyridylether mit Azetidin-Grundstruktur sind bisher einstufig durch Mitsunobu-Ethersynthese¹⁶⁶⁻¹⁶⁸) mit Diethyl-azodicarboxylat (DEAD), substituierten 3-Hydroxy-pyridinen und 2-Hydroxymethyl-azetidinen^{169,170}) hergestellt worden. Nachteilig bei diesem Syntheseverfahren sind die hohen Reaktionszeiten mit uneinheitlichem Reaktionsablauf, die zeitaufwendige Reinigung und die niedrigen bis moderaten Ausbeuten an 3-Pyridyl-ethern.

Nach eigenen Erfahrungen kann Alkohol **28** mit 3-Hydroxy-pyridin (**125**) unter Mitsunobu-Bedingungen in nur 25prozentiger Ausbeute zum Pyridylether **126** transformiert werden (Abb. 58: (r₁): 36 h / 25 °C / THF).

Lynch¹⁶¹) - als Miturheber einiger Patente auf diese Synthesestrategie- entwirft eine alternative Route für Derivate von **123**, die im Gegensatz zur Mitsunobu-Ethersynthese präparativ zweistufig und in signifikant höherer Gesamtausbeute abläuft. Die experimentellen Rahmenbedingungen dieser alternativen Ethersynthese werden von den Urhebern jedoch nicht offengelegt und müssen im Rahmen eigener präparativer Untersuchungen ermittelt werden: Mesylate der Grundstruktur **124** werden hierbei in einer nucleophilen Substitution mit Hydroxy-pyridinen als O-Nucleophilen umgesetzt.

Nach einem Verfahren zur Mesylierung von Hydroxymethyl-chinuclidinen¹⁷¹) kann Alkohol **28** in (r₁₁) mit Mesylchlorid und Triethylamin als HCl-Abfangreagenz (3 h / 0 °C / CH₂Cl₂) in das Mesylat **124** (Ausb. 85 %, vgl. Abb. 58) übergeführt werden. Die hydrolytische und extraktive Aufarbeitung zur Eliminierung von Triethylamin-hydrochlorid muß möglichst schnell und ebenfalls bei 0 °C erfolgen: Einsatz von eisgekühltem Dichlormethan zur Extraktion und von eisgekühlter NaCl-Lösung als Gegenphase sind notwendig, um die Hydrolyse des empfindlichen Mesylates **124** zum korrespondierenden Alkohol **28** zu unterbinden.

Mesylat **124** fungiert konsekutiv in (r₁₂) als Alkylierungsreagenz für 3-Hydroxy-pyridin (**125**) (vgl. Abb. 58, S. 69). Durch Deprotonierung von **125** mit Natriumhydroxid in Dimethylformamid bei 60 °C wird ein Phenolat-Anion generiert, welches innerhalb 7 h bei 85 °C den Mesylat-Rest von **124** nucleophil substituiert. Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie wird 3-Pyridylether **126** mit 77prozentiger Ausbeute in kristalliner Form (Schmp. 68-71 °C) isoliert.

Diese effiziente Alkylierung von 3-Hydroxypyridin im Sinne einer Williamson-Ethersynthese zeichnet sich gegenüber der Mitsunobu-Variante durch den dc-einheitlichen Ablauf und die ökonomische Reinigung durch Flash-Chromatographie aus. Dahingegen ist die chromatographische Abtrennung des Produktes **126** von Triphenylphosphin, Triphenylphosphinoxid sowie Hydrazin-N,N'-diethylester-Kontaminationen als Begleitprodukten der Mitsunobu-Reaktion nach Erfahrungen im Arbeitskreis^{80,149}) zeitaufwendig, schwierig und ausbeutemindernd.

Durch Abspaltung der Boc-Schutz-Gruppe von **126** soll nachfolgend A-85380 - in Form des Racemates **123** - gewonnen werden. Lynch¹⁶¹) ist jedoch im Verlauf der Synthese von 3-Pyridylethern bei der Entschützung von Boc-geschütztem ABT-594 (**127**) mit gravierenden Problemen konfrontiert: Bei standardmäßiger Entschützung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan^{165,169}) tritt Ringöffnung des Azetidin-Grundgerüsts von **127** auf (vgl. Abb. 59).

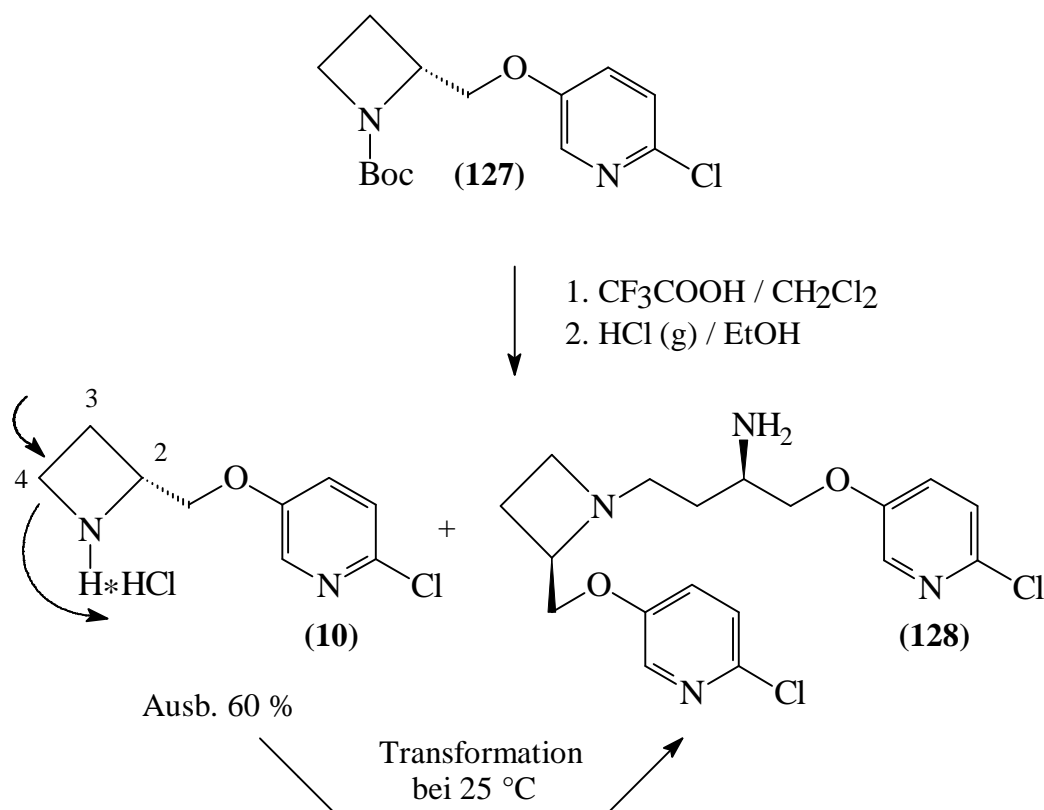


Abb. 59: Ringöffnung bei Entschützung von N-Boc-ABT-594 (**127**) mit Trifluoressigsäure nach Befunden von Lynch¹⁶¹⁾

Entschützung des N-Carbamat-geschützten ABT-594 (**127**) mit Trifluoressigsäure und nachfolgende Behandlung mit ethanolischer Salzsäure führen nach Befunden von Lynch zunächst zum freien Azetidin ABT-594 **10** in Form seines Hydrochlorids im Gemisch mit dem ringgeöffneten Dimerisierungsprodukt **128**. **128** resultiert aus einer intermolekularen nucleophilen Substitutionsreaktion zwischen zwei Molekülen ABT-594-Hydrochlorid **10**: Das entschützte Azetidin greift dabei das zweite Molekül nucleophil an dessen sterisch unbelasteter C-4-Ringposition an. Hierbei wird durch die Protonierung des NH-Terminus seine Qualität als Abgangsgruppe erhöht. Die Fragmentierung der N1-C4-Bindung führt zu **128**. ABT-594 **10** in Form seines Hydrochlorides bzw. Trifluoracetat-Salzes ist nicht haltbar: Bei Raumtemperatur wird das Hydrochlorid **10** langsam zum Dimerisierungsprodukt **128** geöffnet.

Die Regiochemie dieser intermolekularen Ringöffnung von ABT-594 **10** in Form seines Hydrochlorids entspricht der Regiochemie der beim Von Braun-Abbau von 1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester (**57**) beobachteten Ringöffnungsreaktion (vgl. Kap. 3.2, Abb. 24, S. 32). In diesen beiden Fällen erfolgt der Angriff des Nucleophils - ein zweites Äquivalent **10** oder intermediäre Chlorid-Ionen - an der sterisch ungehinderten Ringposition C-4 des Azetidins, nicht aber an der höher substituierten Ringposition C-2 (Atomindizierung vgl. Abb. 59, S. 71).

Nach Befunden von Lynch^{161,162}) können diese unerwünschten Folgereaktion bei der Entschützung ausgeschaltet werden, wenn das N-Boc-geschützte ABT-594 **127** mit 4-Toluolsulfonsäure 4 h in Ethanol bei Siedetemperatur umgesetzt wird. Anwendung dieser Entschützungsopeation auf das Boc-geschützte Produkt **126** der Williamson-Ethersynthese (vgl. Abb. 58, S. 69) mit unsubstituiertem Pyridin-Kern ist jedoch nicht möglich: Auch bei erhöhten Reaktionszeiten (>6 h) wird keine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe beobachtet.

Diese alternative Schutzgruppen-Abspaltung ist offensichtlich nur in Einzelfällen erfolgreich anwendbar: Auch 4-[5'-N-Boc-aminopentyl]-3,6-bistrifluormethyl-pyridazin **116b** (vgl. Abb. 55, S. 66) kann mit dieser Methode nicht entschützt werden und ist gegenüber 4-Toluolsulfonsäure indifferent.

3.12 Schlußbetrachtung zu Synthesen 2-funktionalisierter Azetidine und ihren Folgereaktionen

Obwohl das zentrale Ziel der Syntheseplanung - die Diels-Alder-Reaktion von 2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**30**) mit Tetrazinen **32a-c** - aufgrund der Retro-Michael-Reaktion des Dienophils **30** nicht erreicht werden kann, so leisten die im Rahmen dieser Synthese gewonnenen Erkenntnisse zu Ringöffnungsreaktionen 2-funktionalisierter N-Boc-Azetidine neue Beiträge zur Chemie dieser gespannten Kleinring-Heterocyclen. Die Problematik unerwarteter Ringöffnungsreaktionen begleitet häufig Synthesen, die Azetidine und Aziridine als Bausteine verwenden, so daß vielstufige Reaktionswege häufig nicht bis zur Endstufe realisiert werden können^{172,173}).

Cromwell und Phillips⁸¹) resümieren in einer Übersicht zur Azetidinsynthese: "Although azetidine was first prepared in 1888, this division of small ring nitrogen heterocycles has been least studied. The main reason for this sparcity of information is that in many instances the methods used to prepare azetidines give relatively poor yields." Der Ausschluß von häufig auftretenden Ringöffnungsreaktionen ("Reactions of azetidines that destroy the ring system will generally not be included") reduziert den Umfang dieser Syntheseübersicht auf 26 Seiten.

Konzepte, die sich bei der Synthese 2-pyridazinyl-substituierter Pyrrolidine⁷⁸), Piperidine⁸⁰) und pyridazinyl-substituierter 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptane⁷⁷) erfolgreich bewährt haben, sind nach eigenen Befunden nur bedingt auf die Herstellung analoger Azetidine übertragbar:

Insbesondere die Synthese der sensiblen 2-Formyl-azetidine und ihrer Wittig-Folgeprodukte erfordert die Entwicklung innovativer und effizienter Funktionalisierungsschritte mit hohen Ausbeuten. Das Problem der Ringöffnung des **a,b**-ungesättigten Azetidin-esters **74** beim 1,4-Hydrid-Transfer (vgl. S. 62, Abb. 52) und das Problem der Entschützung N-Boc-geschützter Azetidine (vgl. S. 72, Kap. 3.11) sind aber auch durch anspruchsvolle Spezialverfahren^{154-156,159,161} nicht zu lösen. Über den Erkenntnisfortschritt für die Azetidin-Chemie hinaus können die in diesem Kapitel vorgestellten innovativen Syntheseschritte jedoch erfolgreich auf die komfortable und ökonomische Synthese enantiomerenreiner, 2-Pyridazinyl-substituierter Piperidine übertragen werden (vgl. Kap. 4, S. 74ff).

4. Enantiomerenreine 4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine (36) als bioisostere Strukturvariationen von Anabasin (14)

4.1 Synthese durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Die in Kapitel 3.2, Abb. 21 (S. 29) vorgestellte Strategie zur Synthese von ABT-594-Analoga mit Pyridazin-Fragment in 2-Position des Azetidins soll auch auf die Herstellung von ringhomologen Piperidinen mit 2-Pyridazin-Substituent **36** übertragen werden. Dieses Konzept könnte einen ökonomischen Zugang zu Derivaten des Anabasins (**14**) eröffnen, bei welchen der Pyridin-Kern von **14** bioisoster³⁹⁾ durch ein Pyridazin-Fragment ersetzt ist:

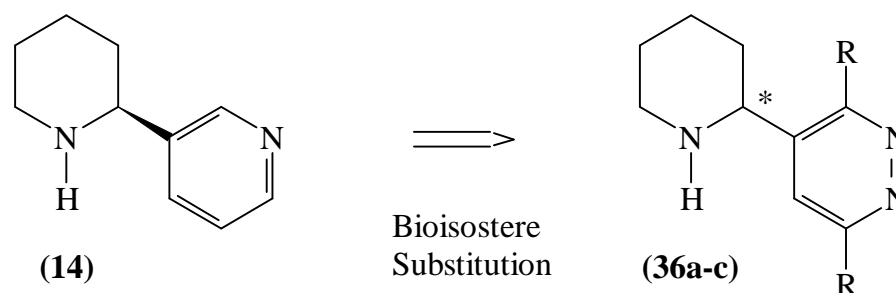


Abb. 60: Bioisostere Modifikation von Anabasin (**14**)

Während in Anabasin das C-2-Atom des Piperidin-Ringes *S*-Konfiguration aufweist, soll es die nachfolgend vorgestellte Syntheseroute ermöglichen, an C-2 grundsätzlich sowohl *S*- als auch *R*-Konfiguration zu etablieren (Abb. 61, S. 76). Diese flexible Sequenz erlaubt es, die Enantioselektivität des *S*- bzw. *R*-Enantiomers von **36** an nAChRs zu untersuchen und so ggf. Eutomer bzw. Dystomer zu identifizieren.

In der präklinischen nAChR-Forschung zeigen jedoch bei Nicotin und ringhomologen Anabasinderivaten die *S*-Enantiomere eine höhere biologische Aktivität als die korrespondierenden *R*-Enantiomere^{7,174}). Deshalb wird im folgenden eine effiziente Synthese für 2*S*-konfigurierte Anabasinoide **36** entwickelt.

Viele der in Kapitel 3 bei der Synthese 2-funktionalisierter Azetidine eingeführten Konzepte zeigen bei der Herstellung dieser Anabasin-Derivate **36** ihre Effizienz auch für den Multigramm-Maßstab, z. B. die IBX-medierte Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden, die Hochtemperatur-Methoxyolefinierung nach Wittig und die Trifluoressigsäure-katalysierte Entschützung von N-Boc-geschützten Stickstoff-He-

terocyclen. Diese Entschützungsverfahren, die bei N-Boc-geschützten Azetidinderivaten und ihren N-Boc-geschützten Ringöffnungsprodukten nicht erfolgreich angewendet werden konnte, soll die dem Anabasin entsprechenden freien, *S*-konfigurierten NH-Piperidine **S-(36a-c)** liefern.

Abb. 61 (S. 76) verdeutlicht die bereits für 2-funktionalisierte Azetidine (Abb. 21, S. 29) vorgestellte Syntheseroute unter Einbeziehung drei potentieller Schutzgruppen für den N-Terminus: Der enantiomerenreine Carbamat-geschützte Alkohol **S-(29)** wird zweistufig (r_1/r_2) zum Enolether als inversem Dienophil C_1 -homologisiert, um nachfolgend in einer Diels-Alder-Reaktion (r_3) an die Tetrazine **32a-c** unter Stickstoff- und Methanol-Eliminierung cycloaddiert zu werden. Nach Abspaltung der Carbamat-Schutzgruppe von den Pyridazinen **S-(34a-c)** in (r_4) sollten die freien NH-Piperidine **S-(36a-c)** in enantiomerenreiner Form isoliert werden können.

Dieser finale Entschützungsprozess (r_4) könnte nach Erfahrungen von Schulz^{61,80} problematisch sein: Schulz konnte in der zu **S-(34a-c)** analogen, enantiomerenreinen N-Eoc-Serie, in welcher die Carbamat-Schutzgruppen am N-Terminus von **S-(34a-c)** (Abb. 61) durch eine Eoc-Gruppe ersetzt sind, keine Abspaltung der Eoc-Carbamat-Gruppe erzielen, ohne daß in 2-Position des Piperidin-Ringes partielle oder vollständige Racemisierung eintritt. Diese Epimerisierung am C-2-Stereozentrum wird durch die stark lewis-aciden Entschützungsbedingungen mit Trimethylsilyl-äther in Trichlormethan bei 85 °C forciert (vgl. Kap. 4.7, S. 96). Die enantiomerenreinen NH-Piperidine **S-(36a-c)** können folglich mit der Eoc-Gruppe als N-Schutzgruppe nicht gewonnen werden.

Nachfolgend soll aufgezeigt werden, daß die erfolgreiche Synthese der enantiomerenreinen *S*-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine **S-(36a-c)** von der Einführung einer geeigneten N-Carbamat-Schutzgruppe abhängig ist (vgl. Abb. 61, S. 76 und Abb. 62, S. 78).

Die Eliminierung der Schutzgruppe (hier Alloc, Cbz oder Boc) aus **S-(34a-c)** sollte unter möglichst milden und pH-neutralen Bedingungen möglich sein, um eine Racemisierung an C-2 zu vermeiden.

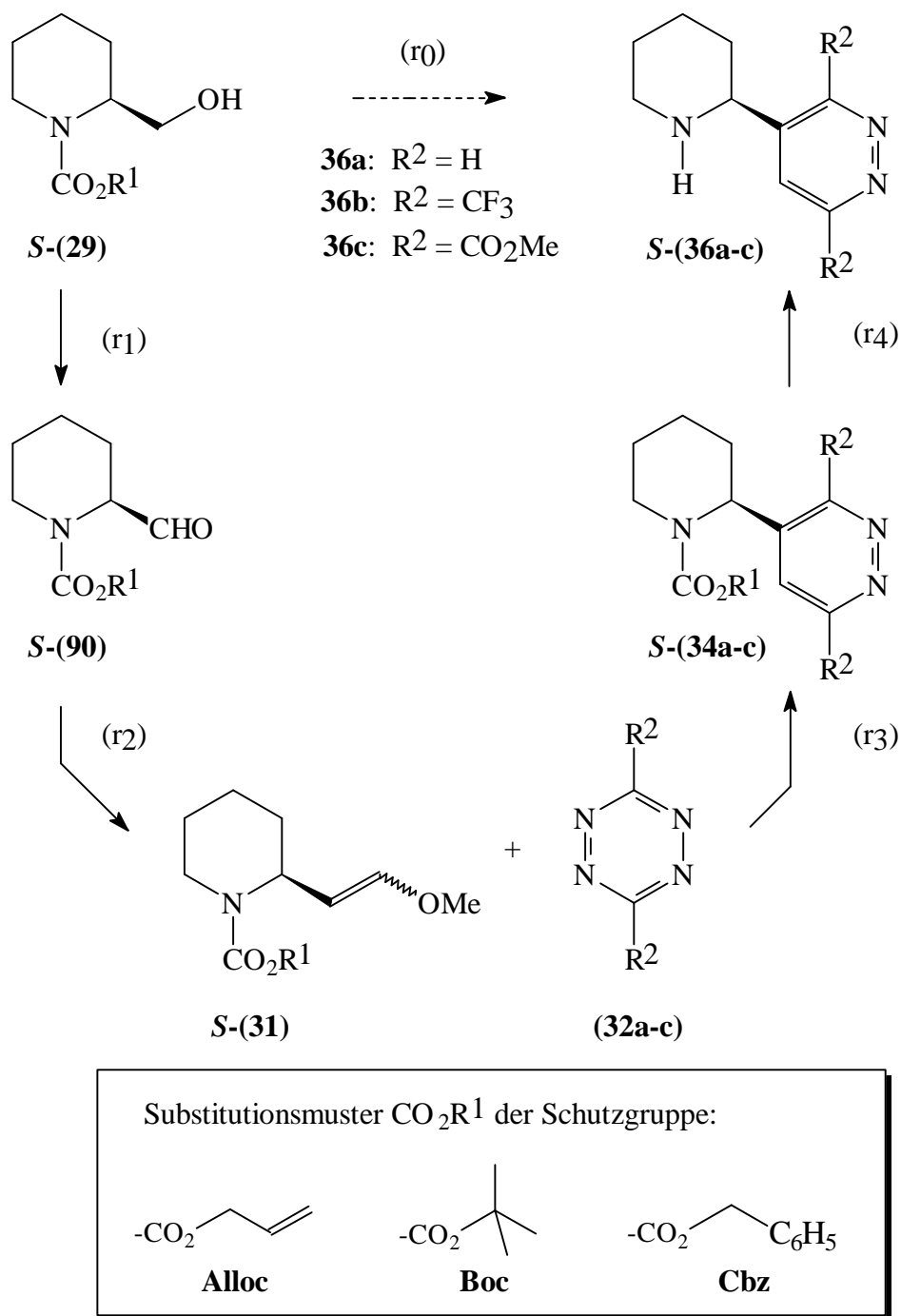


Abb. 61: Syntheseplanung für enantiomerenreine *S*-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine *S*-(**36a-c**) unter Einbeziehung geeigneter Carbamat-Schutzgruppen

4.2 Evaluierung geeigneter N-Carbamat-Schutzgruppen

Mit dem Ziel, die unerwünschte Inversion⁸⁰⁾ am chiralen C-2-Zentrum der N-Eoc-geschützten Pyridazin-Analoga von **S-(34a-c)** zu unterbinden, werden mögliche Carbamat-Schutzgruppen sondiert, die die in Kap. 4.1 genannten Kriterien erfüllen.

Diese Schutzgruppen sollten optimal unter nicht-basischen Bedingungen abzuspalten sein, um die in Kap. 4.7.1 (Abb. 74, S. 96) diskutierte Racemisierung des Stereozentrums C-2 zu verhindern: Wie noch nachfolgend aufgezeigt wird, initiiert ein 1,3-H-Shift an C-2 des N-Eoc-geschützten Piperidin-Analogons von **S-(34a-c)** die Racemisierung zu **RS-(36a-c)**.

Ferner sollen stark lewis-acide Entschützungsbedingungen vermieden werden. Die "ideale" Schutzgruppe sollte unter nahezu pH-neutralen Bedingungen entfernt werden können: Geeignete Kandidaten, die diesen Anforderungen entsprechen, sollten zunächst die Cbz-, die Alloc- oder die Boc-Gruppe sein. Abb. 62 (S. 78) verdeutlicht aber, daß der Pyridazin-Substituent von **S-(34u-v)** nicht mit jeder dieser drei Gruppen bei der Entschützung kompatibel ist.

Die Benzyloxycarbonyl-Gruppe (Cbz, S. 78, Abb. 62, r₂) wird unter milden reduktiven Bedingungen entfernt, z. B. durch Palladium-katalysierte Hydrogenolyse oder Transfer-Hydrogenolyse mit Cyclohexen bzw. Ameisensäure als H₂-Spendern und alternativ durch solvatisierte Elektronen⁸⁵⁾.

Diese Reaktionsbedingungen werden aber nicht vom reduktionsempfindlichen Pyridazin-Kern von **S-(34v)** toleriert. Richter⁸⁶⁾, Lachmann⁸⁷⁾ und Schulz⁸⁰⁾ beobachten unter diesen reduktiven Entschützungsbedingungen Zersetzung des Pyridazins; 3,6-unsubstituierte Pyridazine weisen dabei die höchste Reduktionssensibilität auf⁸⁶⁾. Diese Befunde schließen somit die Cbz-Gruppe als N-Schutzgruppe aus.

Die Allyloxycarbonyl-Gruppe (Alloc, Abb. 62, S. 78, r₁) könnte eine alternative Schutzgruppe sein, die alle gestellten Anforderungen erfüllt: Die Alloc-Gruppe kann durch Pd(0)- bzw. Rh(I)-Katalyse⁸⁵⁾ (Wilkinson-Katalysator [(Ph₃P)₃RhCl]^{175,176)}) unter neutralen Bedingungen und unter Dimedon-Zusatz eliminiert werden. Eine Abspaltung dieser Schutzgruppe ohne Konfigurationsumkehr am chiralen C-2-Zentrum von **S-(34u)** sollte realisierbar sein.

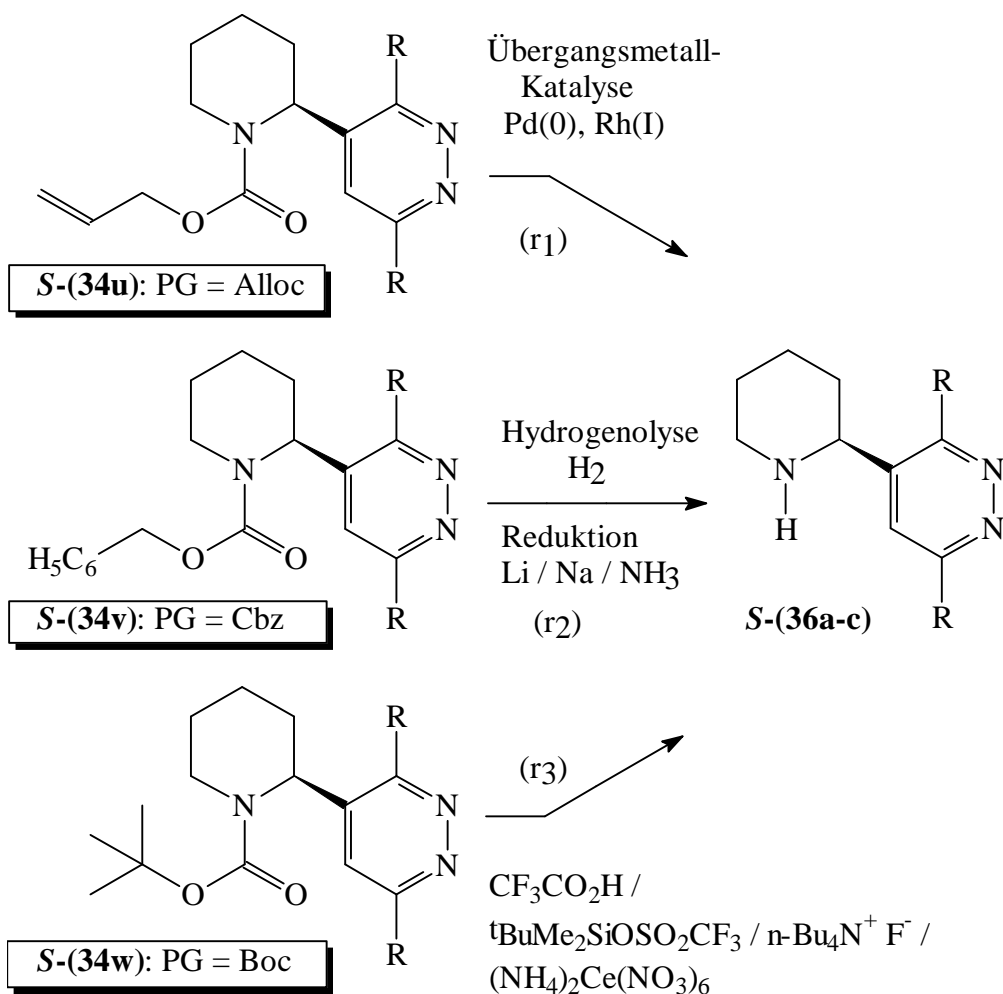


Abb. 62: Potentielle N-Carbamat-Schutzgruppen für die Synthese enantiomerenreiner 4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine **S-(36a-c)**

Die Boc-Gruppe (vgl. Abb. 62, r3) - als prominente Schutzgruppe in der Peptid-Synthese - erfüllt wie die Alloc-Gruppe alle Anforderungen aus Kap. 4.1: In Ergänzung zur mild-aciden Abspaltungsmethode mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan zwischen 0 °C und Raumtemperatur^{85,102,103}) sind alternative Methoden entwickelt worden, die die Entfernung der Boc-Gruppe von extrem säurelabilen Substraten unter pH-neutralen Bedingungen erlauben: Während Ammonium-cer(IV)-nitrat oxidative und racemisierungsfreie Entschützungen¹⁰⁴) ermöglicht, hat sich die durch tert-Butyldimethylsilyltriflat induzierte Entschätzung nach Sakaitani¹⁰¹) besonders für säure- und baselabile N-Boc-Derivate bewährt.

Dieses Arsenal an Entschützungsoperationen sollte für eine racemisierungsfreie Entschätzung der N-Boc-Carbamate-geschützten Piperidine **S-(34w)** eine optimale Flexibilität ermöglichen.

Die Boc-Gruppe wird auch aus praktischen präparativen Erwägungen ausgewählt: *S*-(-)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester **S-(129)** kann - im Gegensatz zur enantiomerenreinen *N*-Alloc-geschützten *S*-Pipicolinsäure - mit 98 % enantiomerem Überschuß kommerziell erworben werden und erlaubt einen ökonomischen Einstieg in die in Abb. 61 (S. 76) vorgestellte Syntheseroute ohne vorherige aufwendige Enantiomerentrennung racemischer Pipicolinsäure. Deshalb wird zur Verkürzung der Syntheseroute die Boc-Carbamat-Gruppe statt der Alloc-Carbamat-Gruppe am *N*-Terminus des Piperidins eingeführt.

4.3 Herstellung des enantiomerenreinen 2*S*-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylesters **S-(31)**

Mit *S*-(-)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester **S-(129)** als Ausgangssynthesekomponente ist der Boc-geschützte enantiomerenreine Enolether **S-(31)** in nur drei Stufen nach Abb. 63 (S. 80) komfortabel zugänglich. Nach einem Literaturverfahren^{102,177}) wird Carbonsäure **S-(129)** in r_1 mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex in THF bei Raumtemperatur in quantitativer Ausbeute (96 %) problemlos zum Alkohol **S-(29)** reduziert.

Alkohol **S-(29)** wird in (r_2) durch IBX-induzierte Oxidation zum enantiomerenreinen Aldehyd **S-(90)** transformiert: Umsetzung von einem Äquivalent Alkohol **S-(29)** mit 1.6 Äquivalenten "KBrO₃-IBX" liefert nach 4.5 h bei Raumtemperatur in DMSO Aldehyd **S-(90)** (87 % Ausbeute), welcher direkt - ohne Reinigung durch Chromatographie - als Rohprodukt für (r_3) verwendet wird. "KBrO₃-IBX" bewährt sich auch hier - wie bei der Synthese von 2-Formyl-azetidin **54**, (S. 42) und bei dem ringgeöffneten Aldehyd **119** (S. 64) - als mildes, effizientes Oxidationsmittel.

Bei der Synthese von **S-(90)** ist "KBrO₃-IBX" dem alternativen "Oxone[®]-IBX" präparativ überlegen: Die Oxidation von **S-(29)** mit "Oxone[®]-IBX" liefert ein verunreinigtes Rohprodukt, welches für die Folgesynthese durch Flash-Chromatographie gereinigt werden muß und mit signifikant niedrigerer (50 %) Ausbeute isoliert wird.

Ein ähnlicher Einfluß des IBX-Herstellungsprozesses auf die Ausbeute und Reinheit des gewünschten Aldehydes wurde bereits bei der Oxidation des Ringöffnungsproduktes **118** und auch bei 2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**28**) festgestellt (vgl. Kap. 3.4, S. 42 und Kap. 3.9, S. 64).

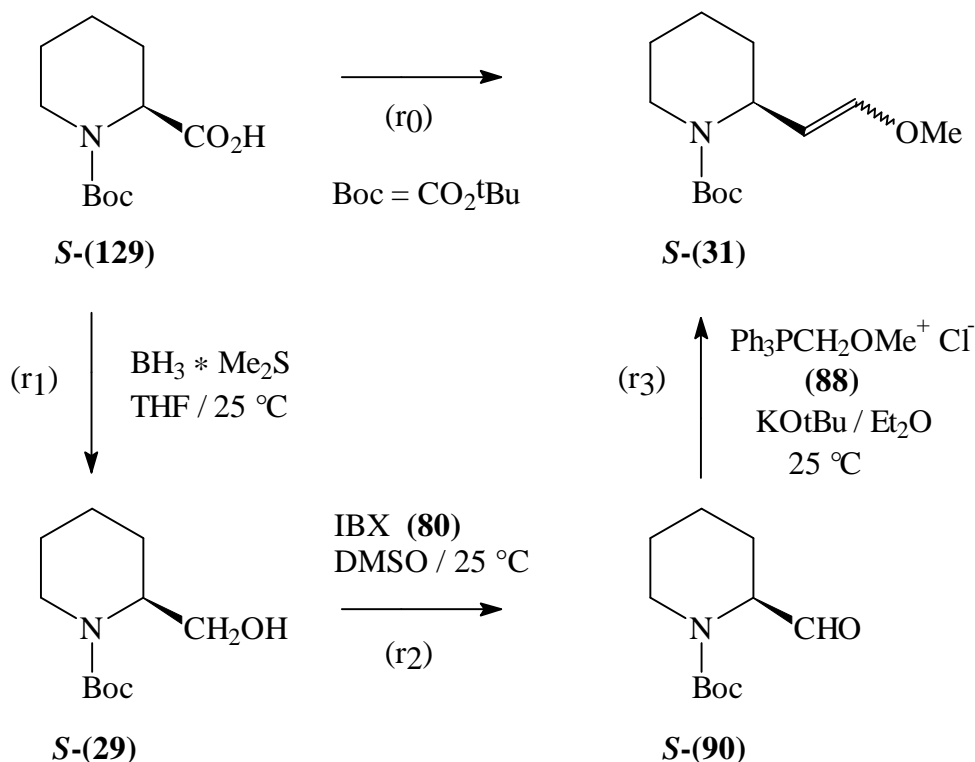


Abb. 63: Synthese des enantiomerenreinen Enolethers **S-(31)**

Im Gegensatz zur "KBrO₃-IBX"-Synthese ist die Herstellung von "Oxone[®]-IBX" aus 2-Iodbenzoesäure (**79**) und 2KHSO₅ / KHSO₄ / K₂SO₄¹⁴¹⁾ ohne Freisetzung toxischen Broms, ohne aufwendige Waschoperationen des Iodinans **80** und mit geringem Zeitaufwand möglich. Von Nachteil ist aber die schwankende Produktreinheit der Aldehyde unter Einsatz dieser IBX-Qualität. Dieses Problem könnte durch Begleitprodukte des "Oxone[®]-IBX" verursacht werden (Abb. 64):

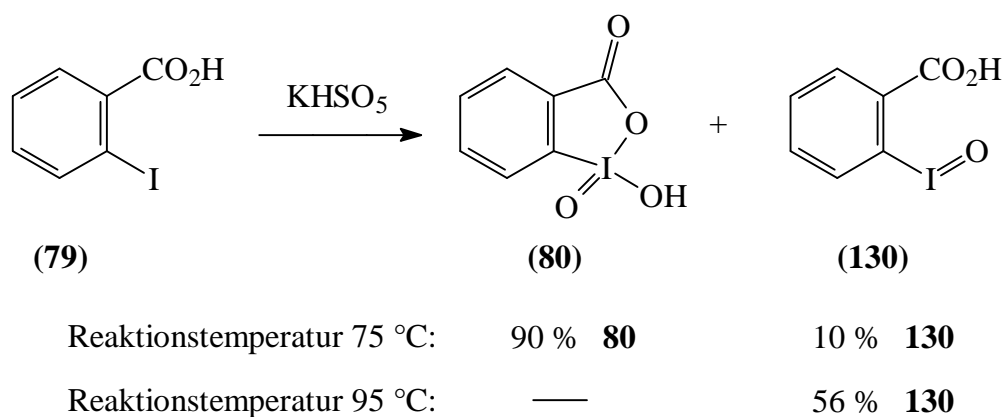


Abb. 64: Synthese von "Oxone[®]-IBX" (**80**)

Frigerio¹⁴¹⁾ hat "Oxone[®]-IBX" synthetisiert und analytisch auf seine Reinheit geprüft: Bei der Oxidation von 2-Iodobenzoesäure (**79**) mit Oxone[®] (vgl. Abb. 64, S. 80) wird IBX mit ca. 90-95prozentiger Reinheit nach NMR-spektroskopischer Analyse isoliert. Hauptkontamination des "Oxone[®]-IBX" ist mit 5-10 % 2-Iodosobenzoesäure (**130**). Diese Iod(III)-Spezies¹³³⁾ könnte für die teilweise Zersetzung des Eduktes **S-(29)** verantwortlich sein. *S*-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester **S-(90)** wird somit vorteilhaft durch "KBrO₃-IBX"-induzierte Oxidation gewonnen.

Diese schonende Oxidation durch "KBrO₃-IBX" verläuft ohne Epimerisierung am chiralen Zentrum C-2: Dieser Befund kann durch die spezifische Drehung des IBX-Oxidationsproduktes **S-(90)** bestätigt werden: Die spezifische Drehung von **S-(90)** ($[\alpha_D^{21}] = -77.9^\circ$, $c = 1.49$, Trichlormethan) steht in ausgezeichneter Übereinstimmung mit dem Literatur-Wert ($[\alpha_D^{21}] = -77.4^\circ$, $c = 1.4$, Trichlormethan) von Sánchez-Sancho⁹²⁾. Die Autoren bestimmen hierbei die Enantiomerenreinheit des Aldehydes **S-(90)** unabhängig von der spezifischen Drehung auch durch chirale Gas-Flüssigkeitschromatographie.

Der Oxidation in (r₂) schließt sich die Wittig-Reaktion mit Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (**88**) in der bewährten Hochtemperatur-Variante an (vgl. Abb. 63, S. 80): Bei der Optimierung dieser Olefinierung (r₃) ist die CH-Acidität der chiralen Ringposition in **a**-Stellung zur Aldehyd-Funktion von **S-(90)** von strategischer Relevanz für den Syntheserfolg.

Stark basische Reagentien können dieses acide 2-H-Proton vom chiralen Zentrum abstrahieren und so eine partielle oder vollständige Racemisierung des Eduktes **S-(90)** bewirken. Diese Deprotonierung würde zur Bildung eines Enolethers **31** mit verminderter oder fehlender enantiomerer Reinheit führen. Die unerwünschte Epimerisierung kann nach eigenen Befunden vollständig unterbunden werden, wenn bei der Erzeugung des Phosphor-Ylids aus Wittig-Salz **88** und Kalium-*tert*-butanolat ein 1:1-Verhältnis zwischen **88** und der Base eingehalten wird.

Castedo⁹⁸⁾ und Mikami⁹⁹⁾ setzen Kalium-*tert*-butanolat im 33-111prozentigen Überschuß zum Wittig-Salz **88** ein, um die Phosphor-Ylid-Erzeugung zu beschleunigen. Als Konsequenz dieser kinetischen Reaktionsbeeinflussung enthält das Reaktionsgemisch nach quantitativer Ylid-Erzeugung aus **88** nicht-abreagierte Base. Dieser Kalium-*tert*-butanolat-Überschuß verursacht aber nach eigenen Befunden bei Aldehyd **S-(90)** eine teilweise Enolisierung und als Folge eine verringerte enantiomere Reinheit des Enolethers **31**.

E / Z-Enolether **S-(31)** kann in optimaler Ausbeute (82 %, E:Z = 68:32) ohne Epimerisierung an C-2 isoliert werden, wenn das Edukt **S-(90)** mit zwei Äquivalenten Phosphor-Ylid $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHOMe}$ 21 h bei Raumtemperatur umgesetzt wird.

Um signifikante Ausbeuteverluste an Enolether **S-(31)** zu verhindern, sollten zum einen Überschüsse an Kalium-tert-butanolat vermieden werden, zum anderen wirken hohe Überschüsse an Phosphor-Ylid (3-5 Äquivalente **88** pro Äquivalent Aldehyd^{77,78,80}) bei der Reinigung stark ausbeutemindernd: So kann gegenüber der von Schulz untersuchten Tieftemperatur-Wittig-Reaktion des **S-(90)**-analogen, N-Eocgeschützten Aldehydes, welche mit 46 % Ausbeute verläuft, die Ausbeute an N-Bocgeschütztem Dienophil **S-(31)** fast verdoppelt werden.

Der bisher unbekannte Enolether **S-(31)** kann nach dem vorgestellten optimierten Verfahren in wenigen, effizienten Schritten im Gramm-Maßstab (bis 2.5 g) hergestellt werden. **S-(31)** soll nachfolgend als inverses Dienophil an die Tetrazine **32a-c** cycloaddiert werden.

4.4 [4+2]-Cycloadditionsreaktionen des enantiomerenreinen Enolethers *S*-(31) an die Diaza-diene 32a-c

Konsekutiv soll die Cycloaddition des enantiomerenreinen E- und Z-Enolethers *S*-(31) an die 3,6-disubstituierten Tetrazine 32b und 32c und an das entsprechende unsubstituierte Diaza-dien 32a sondiert werden, um N-Boc-geschützte, Pyridazin-substituierte Anabasin-Strukturvariationen *S*-(34a-c) herzustellen. Ferner ermöglicht das variable Substitutionsmuster in 3- und 6-Position (R = H, CF₃, CO₂Me) des Dien-Systems in 32a-c die Untersuchung von Substituenten-Einflüssen auf die inverse Diels-Alder-Reaktion.

Darüberhinaus könnte auch der sterisch erhöhte Anspruch der Boc-Schutzgruppe den Reaktionsablauf beeinflussen, die Cycloadditionen in der N-Boc-Serie *S*-(34a-c) können mit dem analogen Prozeß in der Eoc-Serie^{61,80}) vergleichend studiert werden.

Die Umsetzungen von Enolether *S*-(31) mit den elektronisch aktivierten, aber sterisch anspruchsvollen 3,6-disubstituierten Tetrazinen 32b und 32c werden in Toluol bei Siedetemperatur ausgeführt (vgl. Abb. 65, r₂ und r₃):

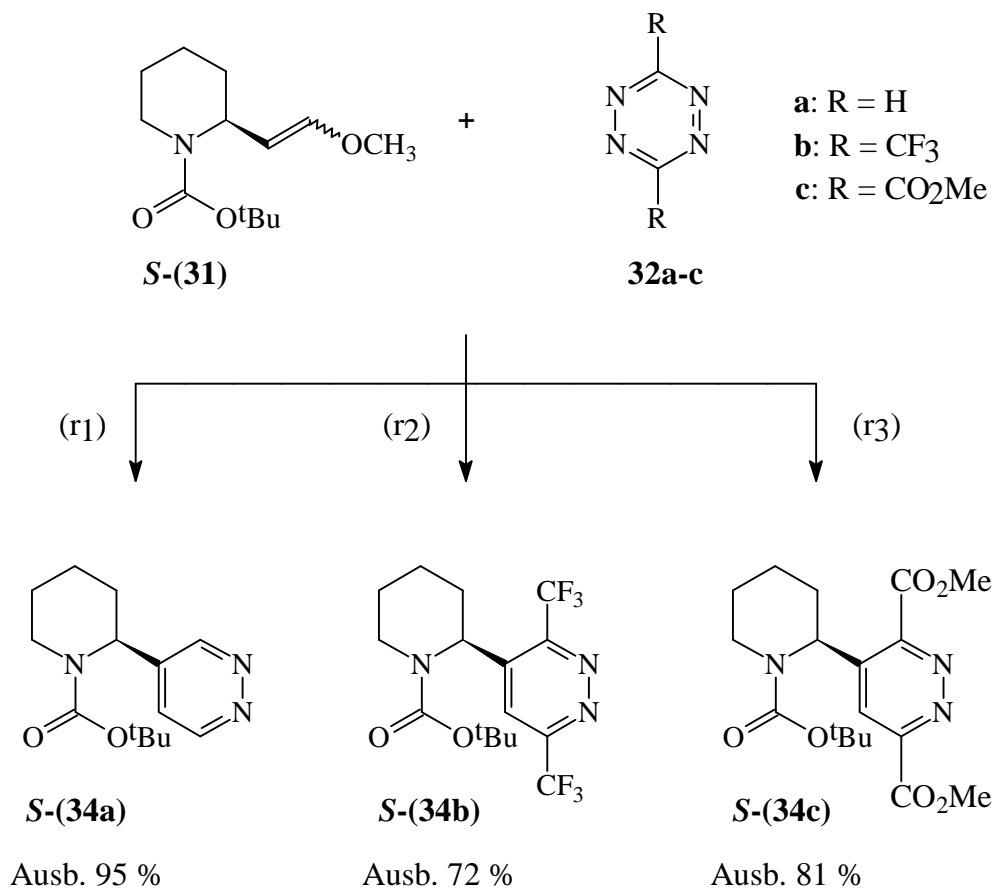


Abb. 65: Umsetzung des Dienophils *S*-(31) mit den Diazadienen 32a-c

Im Vergleich zur Diels-Alder-Reaktion in der N-Eoc-Reihe^{61,80}) verläuft die Cycloaddition von **S-(31)** an **32b** bzw. **32c** signifikant langsamer (Reaktionszeiten 24-28 h), aber mit deutlich verbesserten Ausbeuten (72-81 %).

In der racemischen Eoc-Reihe ist die Diels-Alder-Reaktion bei äquimolarer Umsetzung des N-Eoc-Analogons von **S-(31)** mit **32b-c** innerhalb 5-7 h abgeschlossen, die **S-(34b-c)** entsprechenden N-Eoc-Piperidine werden aber lediglich mit 56-65prozentiger Ausbeute isoliert (Exp. Teil, S. 199, S. 202).

Demgegenüber muß bei der Umsetzung von N-Boc-Enolether **S-(31)** die Diazadien-Komponente in **32b-c** im Überschuß zum Dienophil eingesetzt werden (1.3-1.4 Äquivalente Tetrazin **32b-c** pro Äquivalent **S-(31)**). Bei äquimolarer Umsetzung beider Reaktionspartner erhöhen sich die Reaktionszeiten bis zur Entfärbung der Reaktionslösung auf 40-45 h.

Der sterisch höhere Raumanpruch der Boc-Schutzgruppe am Piperidin-Stickstoff scheint die dienophile Doppelbindung des Enolethers **S-(31)** gegen eine Annäherung des Diens stärker abzuschirmen als die Eoc-Schutzgruppe. Um die Cycloaddition kinetisch zu beschleunigen, sind somit höhere Startkonzentrationen (d. h. Überschüsse) an Tetrazin erforderlich. Die Boc-Gruppe fungiert nicht nur als "Schutzgruppe" für den N-Terminus, sondern auch für die dienophile Doppelbindung.

Die erfolgreiche Addition von **S-(31)** an das unsubstituierte und reaktionsträgere H-Tetrazin erfordert eine Modifikation der Reaktionsführung. Wird **S-(31)** mit 1.5 Äquivalenten **32a** in Toluol bei Siedetemperatur erhitzt, so tritt innerhalb 10 h Zersetzung des Enolethers ein.

Bei einem alternativen, von Schulz entwickelten Verfahren⁸⁰) wird H-Tetrazin **32a** mit dem N-Eoc-geschützten Dienophil (**S-(31)** mit Eoc- statt Boc-Gruppe) äquimolar und solvensfrei 12 h bei 80 °C erhitzt. Diese Methode liefert mit 66 % Ausbeute das N-Eoc-geschützte 2-Pyridazin-piperidin (Abb. 65: **S-(34a)** mit Eoc- statt Boc-Schutzgruppe). Dieses Konzept kann nicht erfolgreich auf die Synthese von **S-(34a)** aus **S-(31)** und **32a** übertragen werden: Innerhalb 8 h tritt Zersetzung des Dienophils ein.

Deshalb soll zum einen die Reaktionstemperatur abgesenkt werden, zum anderen soll die Reaktionsgeschwindigkeit durch einen Überschuß an H-Tetrazin **32a** über **S-(31)** erhöht werden: Hier bietet sich ein von Seifert¹⁴⁹) erprobtes Verfahren an, bei welchem das Dienophil in Trichlormethan bei Siedetemperatur an H-Tetrazin cycloaddiert wird.

Wird ein Äquivalent **S-(31)** mit 3.7 Äquivalenten H-Tetrazin **32a** in Trichlormethan bei Siedetemperatur erhitzt, so beobachtet man innerhalb 30 h quantitativen Umsatz des Dienophils zu dc-einheitlichem **S-(34a)**. Nach Abtrennung überschüssigen H-

Tetrazins **32a** durch Sublimation und Flash-Chromatographie wird das Piperidin *S*-(**34a**) in exzellenter, nahezu quantitativer Ausbeute (95 %) erhalten. Die Ausbeute an Cycloadditionsprodukt kann somit gegenüber dem entsprechenden N-Eoc-Pyridazin-Derivat⁸⁰) optimiert werden.

Nachdem die effiziente Herstellung der drei Diels-Alder-Folgeprodukte *S*-(**34a-c**) in guten Ausbeuten gelungen ist, soll der strategische finale Syntheseschritt - die racemisierungsfreie Entfernung der Boc-Schutzgruppe - realisiert werden.

4.5 Synthese der enantiomerenreinen *S*-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine *S*-(**36a-c**) durch Entschützung von *S*-(**34a-c**)

Die Eliminierung der Boc-Schutzgruppe in Form von CO₂ und Isobuten sollte zu den freien NH-Piperidinen *S*-(**36a-c**) führen (vgl. Abb. 62, S. 78). Um die von Schulz in der Eoc-Serie^{61,80}) beobachtete Inversion am chiralen C-2-Zentrum zu verhindern, sollen stark (Lewis)acide bzw. stark basische Entschützungsbedingungen vermieden werden. Unter diesem Aspekt ist die Boc-Gruppe der Eoc-Gruppe überlegen:

Hwu¹⁰⁴) hat von enantiomerenreinen N-Boc-Aminosäure-estern wie *R*-(**131**) mit katalytischen Mengen Ce(IV)-ammonium-nitrat (CAN) in quantitativer Ausbeute (90-95 %) die Schutzgruppe entfernt (vgl. Abb. 66):

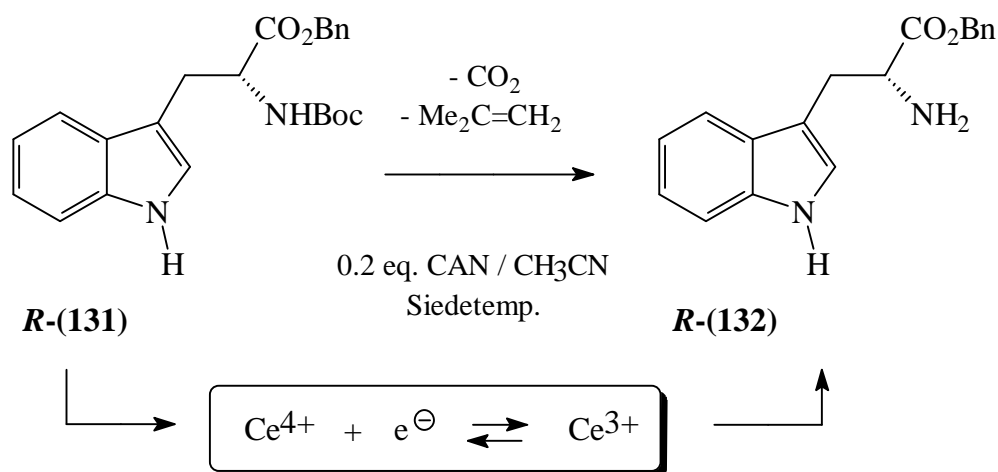


Abb. 66: Oxidative Boc-Eliminierung mit dem Ce(III)- / Ce(IV)-Redoxsystem nach Hwu¹⁰⁴)

Vorteile dieses oxidativen Verfahrens sind die pH-neutralen Entschützungsbedingungen und der racemisierungsfreie Ablauf, der die enantiomerenreinen, freien NH-Aminosäurebenzylester des *R*-Prolins, *R*-Phenylalanins und des *R*-Tryptophans *R*-(**132**) liefert.

Nach eigenen Sondierungen beobachtet man beim Erhitzen der N-Boc-Pyridazine *S*-(**34a-c**) mit 0.2 Äquivalenten CAN in Acetonitril bzw. Acetonitril-Methanol-Gemischen bei Siedetemperatur auch nach 20 h keine Abspaltung der Schutzgruppe. Nach standardisierter Aufarbeitung können die N-Boc-Piperidine *S*-(**34a-c**) in fast quantitativer Ausbeute wiedergewonnen werden. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit Erfahrungen von Klaperski¹⁷⁸), der mit diesem oxidativen Verfahren keine Entfernung der Boc-Gruppe vom Amin-Terminus bei Cytisin-Derivaten erzielen konnte.

Diese Ergebnisse erfordern eine neue Strategie für den finalen Entschüttungsschritt: Für die Synthese enantiomerenreiner (2*S*)-Pyrrolidin-Derivate mit 3-Methylisoxazol-Kern in 2-Position (bzw. enantiomerenreiner (2*R*)-Piperidin-Derivate mit Alkin-Funktion in 2-Position) sind effiziente N-Boc-Entschüttungsprotokolle durch Dollé¹⁷⁷⁾ und Garvey¹⁰²⁾ etabliert worden. Dollés Vorschrift hat sich bei der Synthese des (**a4**)₂(**b2**)₃-nAChR-selektiven Agonisten ABT-418 bewährt, der wie seine Leitstruktur (-)-Nicotin in 2-Position des Pyrrolidin-Ringes *S*-Konfiguration aufweist.

Dollé gelingt mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan (1 h / 25 °C) die racemisierungsfreie Abspaltung der Schutzgruppe von dem potentiell in 2-Position epimerisierungslabilen *S*-N-Boc-3'-Methyl-5'-(pyrrolidin-2-yl)-isoxazol **S**-(**133**):

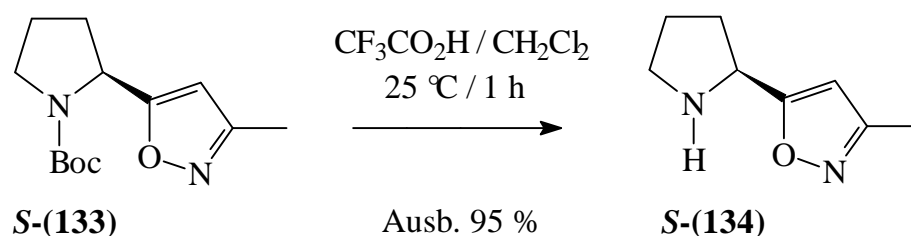


Abb. 67: Racemisierungsfreie Entschüttung des Isoxazols **S**-(**133**)
(N-Desmethyl-Analogon von ABT-418)

Dieses Resultat von Dollé ist für den hier untersuchten, problematischen Entschüttungsschritt ermutigend:

Durch die Akzeptoreigenschaften des Isoxazol-Kerns^{179,180)} und die hieraus folgende potentielle Acidität der 2-Position des Pyrrolidins sollte **S**-(**133**) - wie die Pyridazine der N-Eoc-Serie⁶¹⁾ analog **S**-(**34a-c**) - unter stark basischen oder aciden Bedingungen zur Epimerisierung am Chiralitätszentrum neigen.

Diese Epimerisierungstendenz korreliert mechanistisch mit der beim (**S**-(**34a**) entsprechenden) N-Eoc-Pyridazin von Schulz beobachteten Racemisierung des acidifizierten C-(2*S*)-Atoms (vgl. Kap. 4.7.1, Abb. 74, S. 96). Auch für die Entschüttung des Isoxazol-substituierten **S**-(**133**) kann - in Analogie zur nachfolgenden Diskussion in Kap. 4.7.1 - mit Lewissäuren ein Mechanismus für die Racemisierung an C-2 formuliert werden (vgl. Abb. 68, S. 88).

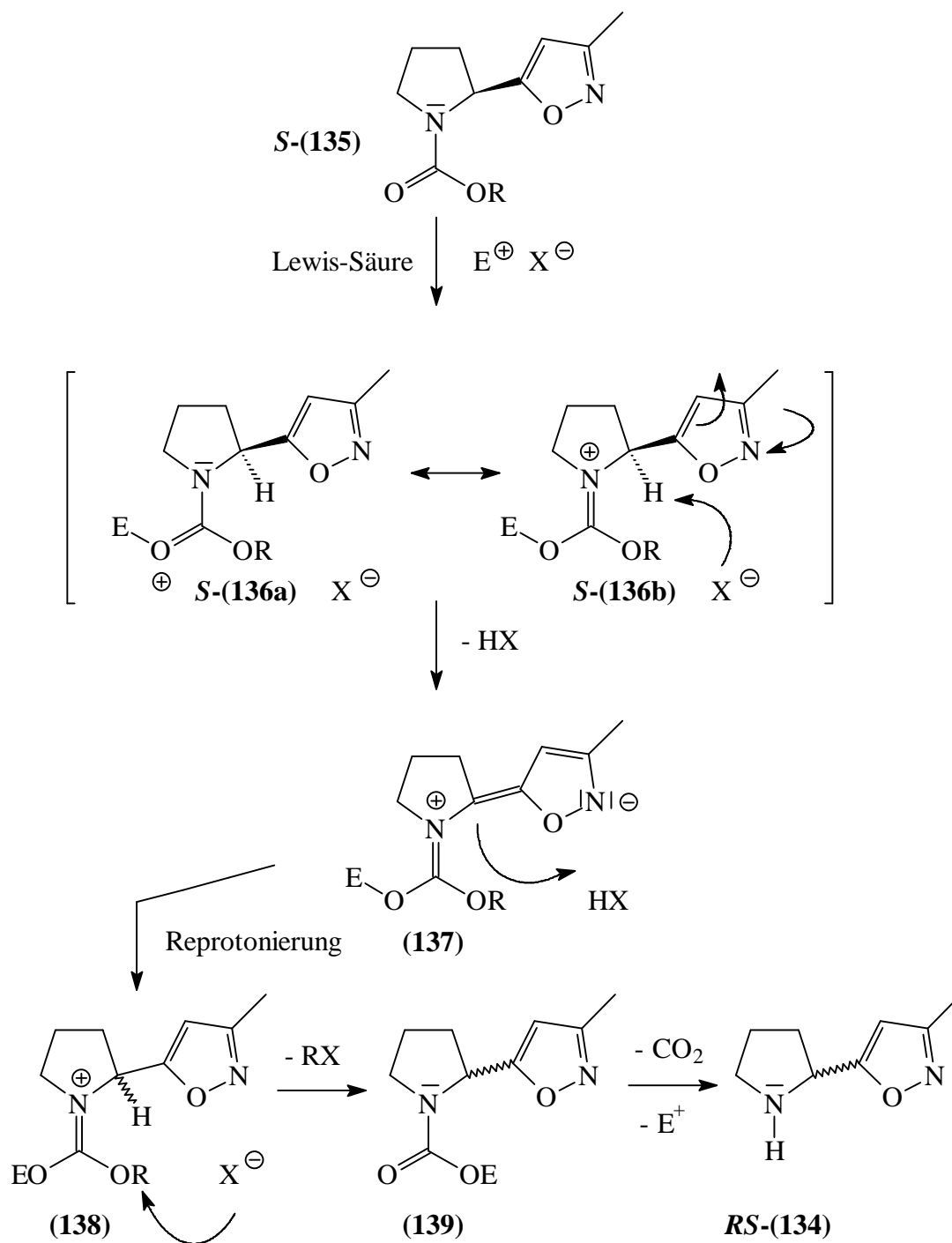


Abb. 68: Hypothetischer Mechanismus der Epimerisierung des 2-Isoxazol-substituierten, enantiomerenreinen Pyrrolidins **S-(135)** mit Carbamat-Schutzgruppe

Nicht nur das Pyridazin-Fragment induziert nach vorheriger Komplexbildung der Carbamat-Schutzgruppe durch Lewis-Säuren CH-Acidität an der 2-Position des Piperidin-Ringes, sondern auch der Isoxazol-Substituent von **S-(135)**. Die Epimerisierungsstabilität von **S-(135)** wird durch die Akzeptoreigenschaften dieses Heteroar-

maten als cyclisch fixiertes Oxim bewirkt. Nach Aktivierung der Carbamat-Gruppe durch Protonierung erfolgt die Inversion an C-2 über das durch Konjugation stabilisierte, achirale Ylid (**137**) als Intermediat (Abb. 68).

Nach diesen Ergebnissen von Dollé¹⁷⁷) toleriert das chirale Zentrum von **S**-(**133**) Trifluoressigsäure als Entschützungskatalysator, ohne zu epimerisieren. Trifluoressigsäure sollte auch bei den enantiomerenreinen Carbamat-geschützten Diels-Alder-Folgeprodukten **S**-(**34a-c**) die racemisierungsfreie Eliminierung der Schutzgruppe katalysieren.

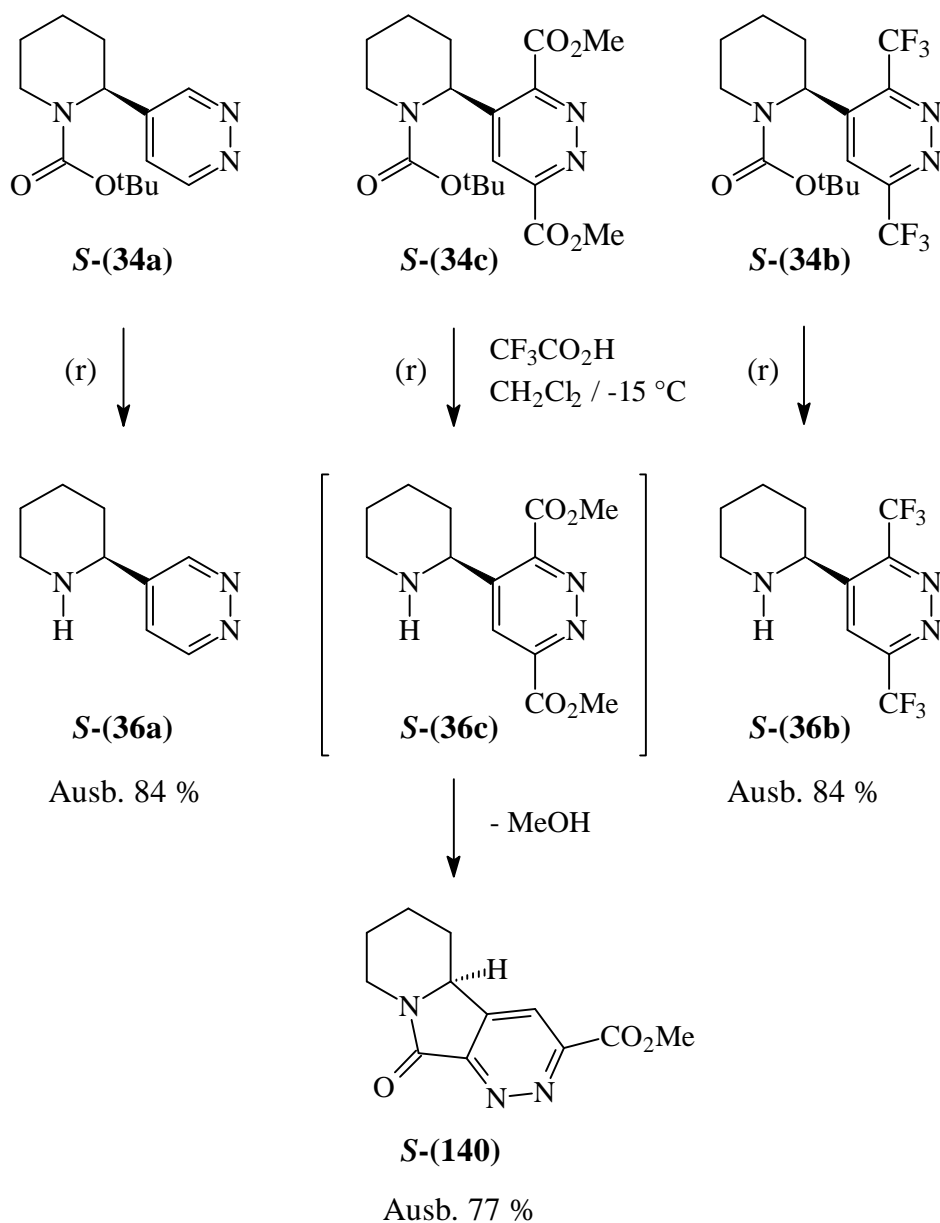


Abb. 69: Eliminierung der Boc-Gruppe aus **S**-(**34a-c**)

Dieses Konzept von Dollé¹⁷⁷⁾ und Garvey¹⁰²⁾ kann erfolgreich auf die Herstellung der enantiomerenreinen, freien Piperidine **S-(36a-b)** übertragen werden, die nach Umsetzung mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan mit guten, reproduzierbaren Ausbeuten (84 %) isoliert werden (Abb. 69, S. 89).

Beim abschließenden Schritt dieser Synthese beobachtet man interessante Effekte des Pyridazin-Substituenten ($R = \text{CF}_3, \text{CO}_2\text{Me}$) auf Reaktionsgeschwindigkeit und Folgereaktionen: Bei den 3,6-R-disubstituierten Pyridazinen **S-(34b-c)** wird die Schutzgruppe nach DC-Kontrolle innerhalb 4.5-5 h quantitativ eliminiert, während beim unsubstituierten Pyridazin **S-(34a)** dieser Prozeß fast doppelt so schnell erfolgt (2.5 h). Offensichtlich fungieren die voluminösen Pyridazin-Substituenten als temporäre "Schutzgruppe" für die Boc-Gruppe, indem sie die Carbamat-Gruppe sterisch gegen eine Protonierung durch Trifluoressigsäure abschirmen.

Bei der Entschützung von Esterpyridazin **S-(34c)** ist das freie NH-Piperidin **S-(36c)** dahingegen nicht isolierbar: In einer Domino-Reaktion ist die Abspaltung der Schutzgruppe unmittelbar von einer intramolekularen Cyclisierung des intermediären Piperidins **S-(36c)** zum bisher unbekanntem, tricyclischen Lactam **S-(140)** begleitet.

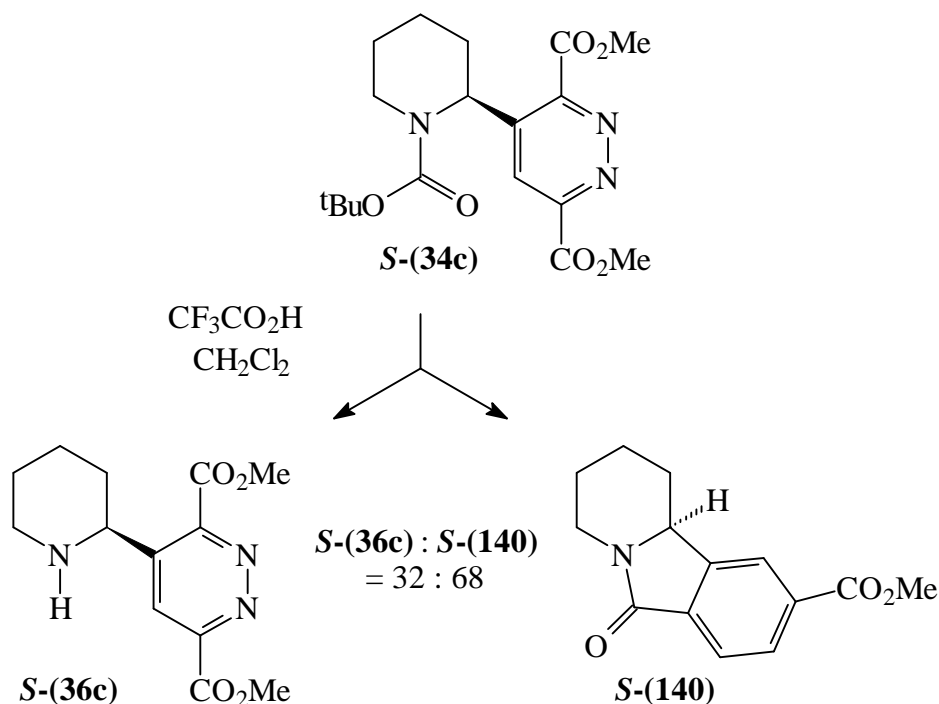


Abb. 70: Cyclisierung von **S-(36c)** als Folgereaktion der Entschützung von **S-(34c)**

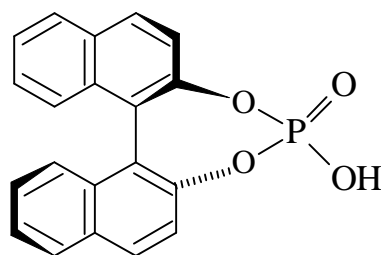
Hierbei ist von mechanistischem Interesse, ob die Cyclisierung der letzte Schritt einer zweistufigen in-situ-Reaktionskaskade ist oder erst eine Konsequenz der alkalischen Aufarbeitung mit wäßriger Kaliumcarbonat-Lösung nach Abbruch der Reaktion. ^1H - und ^{13}C -NMR-Experimente mit der Reaktionslösung entnommenen Teilproben beweisen, daß die Cyclisierung zum Lactam **S-(140)** bereits bei der Entschützung auftritt und nicht erst als Folge der alkalischen Aufarbeitung. Untersucht man die Reaktionslösung nach 5 h Umsetzung bei 25 °C ^1H -NMR-spektroskopisch (400 MHz, $[\text{D}_6]$ DMSO), so liegt das ringoffene NH-Piperidin **S-(36c)** neben dem cyclischen Lactam **S-(140)** im Verhältnis 32:68 vor (vgl. Exp. Teil, S. 216).

4.6 ^1H -NMR-spektroskopische Bestimmung der enantiomeren Reinheit der Anabasin-Derivate *S*-(**36a-b**) und des tricyclischen Lactams *S*-(**140**)

Nach erfolgreicher Entschützung der Cycloadditionsprodukte *S*-(**34a-c**) zu den Anabasin-Derivaten *S*-(**36a-b**) und zum Tricyclus *S*-(**140**) soll die enantiomere Reinheit (% ee) dieser Zielprodukte überprüft werden. Die Bestimmung des ee-Wertes von *S*-(**36a-b**) und *S*-(**140**) durch ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchungen mit Shift-Reagentien¹⁸¹⁻¹⁸³) soll beweisen, daß im Verlauf dieser stereokonservativen Syntheseroute - insbesondere während der Methoxyolefinierung und während des strategischen Entschützungsschrittes - keine vollständige oder partielle Racemisierung am Chiralitätszentrum des Piperidin-Ringes aufgetreten ist.

Die Auswahl eines zur ee-Wert-Bestimmung geeigneten Shift-Reagenzes muß sich hierbei an der chemischen Struktur der zu untersuchenden Enantiomere orientieren¹⁸²).

Neben Lanthanoid-Salz-Reagentien⁸⁰) hat sich im Arbeitskreis zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit von chiralen Aminen *aR*-(-)-Phosphorsäure-(1,1'-binaphthyl-2,2'-diylester) *aR*-(**141**) bewährt.



aR-(**141**)

Abb. 71: Atropisomeres NMR-Shift-Reagenz *aR*-(-)-BINAPPA *aR*-(**141**) als "Chiral Solvating Agent" (CSA)

Bei *aR*-(**141**)¹⁸⁴) handelt es sich um ein chirales Molekül ohne Chiralitätszentrum, aber mit Chiralitätsachse, beide Enantiomere sind als Übergangsmetall-Liganden für enantioselektive Hydrierungen kommerziell erhältlich.

aR-(-)-BINAPPA **141** fungiert gegenüber chiralen Aminen als "chirales solvatisierendes Reagenz" (CSA¹⁸³). Beim Mischen von *aR*-(**141**) mit den zu untersuchenden enantiomeren *R*- bzw. *S*-Aminen in achiralen deuterierten Solventien wird ein Ge-

misch aus zwei diastereomeren, salzartigen Solvationskomplexen *aR*-(141) * *S*-(36) bzw. *aR*-(141) * *R*-(36) gebildet.

Während enantiotopie Protonen in achiralen Medien isochrome NMR-Signale zeigen, führt die Bildung dieser diastereomeren Ammonium-diarylphosphat-Solvationskomplexe¹⁸²⁾ im NMR-Experiment zur Anisochronie: Durch die Komplexbildung mit dem chiralen Medium *aR*-(141) werden die vorher äquivalenten, enantiotopen Protonen des chiralen Amins diastereotop, d. h. chemisch inäquivalent. Im ¹H-NMR-Spektrum wird Aufspaltung des vorher einfachen Signalsatzes in zwei getrennte Signal-Sätze für alle oder einige der diastereotopen Protonen detektiert. Aus dem Integrationsverhältnis der um den Nichtäquivalenz-Shift $\Delta\delta_{\text{H}}$ ^{182,184)} voneinander separierten Signalsätze eines diastereotopen Protons kann der enantiomere Überschuss im Enantiomergemisch errechnet werden.

aR-(141) ist dem prominenteren "CSA"-Shift-Reagenz *S*-(+)-TFAE (vgl. Kap. 5.7, S. 133) nach eigenen Ergebnissen vorzuziehen, da die diastereomeren Solvationskomplexe von *S*-(36) und *S*-(+)-TFAE schlecht aufgelöste (d.h. wegen Signalverbreiterung nicht integrierbare) anisochrome ¹H-NMR-Signalsätze zeigen. In CDCl₃ und [D₆]DMSO bilden die Amine *S*-(36) mit diesem Shift-Reagenz bereits in geringen Konzentrationen unlösliche Niederschläge.

aR-(141) zeigt bei diesen Parametern größere Toleranz, ferner beobachtet man die ¹H-NMR-Signale von *aR*-(141) im Verschiebungsbereich zwischen 7.3-8.1 ppm. Vorteilhaft tritt keine Interferenz mit den konstitutionsspezifischen Signalen der enantiomerenreinen Piperidine *S*-(36a-b) (insbesondere mit Pyridazin-Proton-Signalen) auf.

Schulz⁸⁰⁾ hat mit diesem Shift-Reagenz die völlige bzw. partielle Racemisierung von **36a** und **36b** nach der Abspaltung der Eoc-Schutzgruppe nachgewiesen und quantitativ erfaßt:

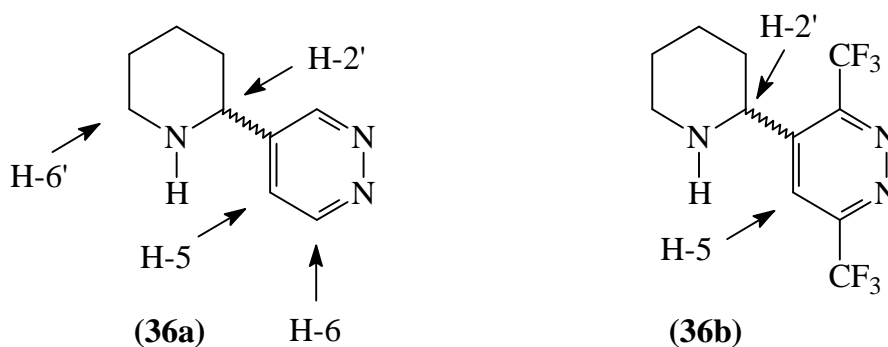


Abb. 72: Anisochrome Protonen von *RS*-(36a-b) bei Solvation durch *aR*-(141)

Bei Aufnahme des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von ***RS*-(36a)** in Gegenwart von ***aR*-(141)** wird eine Verdoppelung des Signalsatzes im Verhältnis 1:1 beobachtet. Die enantiomere Reinheit beträgt somit 0 %. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des trifluormethylsubstituierten Pyridazins **36b** im Gemisch mit ***aR*-(141)** zeigt nach Schulz zwei Signalsätze im Integrationsverhältnis 70:30. Die enantiomere Reinheit dieses Piperidins beträgt somit 40 %. 60 % des zu ***S*-(34b)** analogen Eoc-Piperidins racemisieren im Verlauf der TMSI-induzierten Entschützung. Abb. 72 (S. 93) erfaßt die enantiotopen Protonen von ***RS*-(36a)** und ***RS*-(36b)**, die bei der Solvatisierung durch ***aR*-BINAPPA** in CDCl_3 Anisochronie zeigen.

Um die Anabasin-Derivate ***S*-(36a-b)** und das tricyclische Lactam ***S*-(140)** auf ihre optische Reinheit mittels ***aR*-(141)** als Shift-Reagenz zu überprüfen, mischt man nach eigenen Befunden - in Abhängigkeit vom Löslichkeitsverhalten der Amine - ca. 1.8 Äquivalente ***aR*-(141)** mit einem Äquivalent trifluormethyl-substituiertem Pyridazin ***S*-(36b)** in CDCl_3 . Im Fall der Pyridazine ***S*-(36a)** und ***S*-(140)** werden Shift-Reagenz und NH-Piperidin vorteilhaft äquimolar in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ gelöst. Die Einwaagen und Konzentrationen an ***aR*-(141)** und Piperidin sind im Experimentellen Teil (S. 213-218) aufgeführt.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz, CDCl_3 bzw. $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) wird für die Amine ***S*-(36a-b)** und für das Lactam ***S*-(140)** nach Solvatkomplex-Bildung mit ***aR*-(141)** jeweils nur ein einfacher Signalsatz beobachtet. Mit der stereokonservativen Syntheseroute der Abb. 61 (S. 76), welche mit (*S*)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester ***S*-(129)** mit ee = 98 % als Ausgangskomponente beginnt, können die enantiomerenreinen Pyridazine ***S*-(36a-b)** erfolgreich hergestellt werden. Die Shift- $^1\text{H-NMR}$ -Messungen unterstützen ferner, daß während der potentiell kritischen Schritte der stereokonservativen Synthesefolge (wie bei der Methoxyolefinierung (vgl. Kap. 4.3, S. 81) und bei der Entschützung (vgl. Kap. 4.5, S. 89)) keine unerwünschte Inversion am Stereozentrum aufgetreten ist.

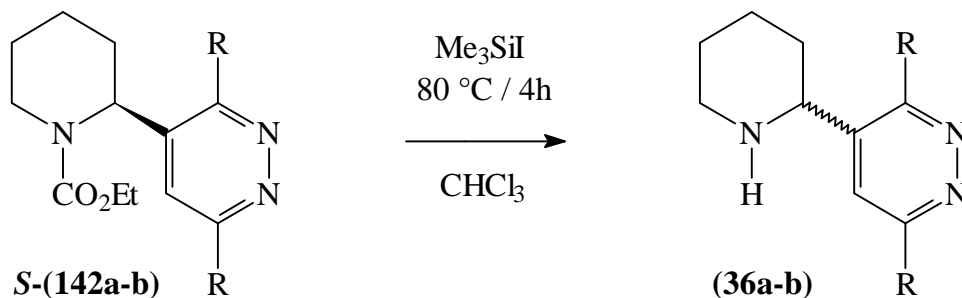
4.7 Epimerisierungsfreie Entschützung der N-Boc-geschützten Diels-Alder-Folgeprodukte *S*-(34a-c) im Vergleich zur Racemisierung der analogen N-Eoc-geschützten Piperidine

4.7.1 Mechanistische Diskussion der Racemisierung in der enantiomerenreinen N-Eoc-Reihe *S*-(142a-b)

Nach eigenen Befunden kann durch Austausch der N-Eoc-Schutzgruppe^{61,80)} gegen die N-Boc-Gruppe in *S*-(34a-c) die unerwünschte Epimerisierung am C-2-Atom des Piperidin-Kerns verhindert werden. Die racemisierungsfreie Abspaltung der Boc-Gruppe wird auch durch ¹H-NMR-Shift-Messungen (vgl. Kap. 4.6, S. 92) mit *aR*-BINAPPA eindeutig bewiesen.

Dieses Resultat ist vom mechanistischen Standpunkt interessant, weil im initialen Elementarschritt bei *beiden* Entschützungsprozessen (mit TMSI als Lewis-Säure bzw. Trifluoressigsäure als Protonen-Säure) eine aktivierende Komplexbildung des Carbamat-C=O-Atoms durch die Säure erfolgt. Deshalb sollte auch bei der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe - wie in der Eoc-Serie von Schulz - theoretisch eine Racemisierung des stereogenen C-2-Zentrums zu erwarten sein.

Das quantitative Ausmaß dieser Epimerisierung an C-2 ist in der Eoc-Reihe *S*-(142a-b)⁶¹⁾ vom Substituenten in 3,6-Position des Pyridazins abhängig (vgl. Abb. 73).



36a: R = H, *S*:*R* = 50:50, ee = 0 %, Ausb. 50 %

36b: R = CF₃, *S*:*R* = 70:30, ee = 40 %, Ausb. 25 %

Abb. 73: C-2-Inversion enantiomerenreiner *2S*-Diels-Alder-Folgeprodukte *S*-(142a-b) bei TMSI-induzierter Entschützung nach Schulz

Dieser Inversionsprozess an C-2 kann mechanistisch am Beispiel des enantiomerenreinen, unsubstituierten Diels-Alder-Folgeproduktes **S-(142a)** (Abb. 74, S. 96) erklärt werden. TMSI komplexiert aufgrund seiner hohen Oxophilie die Carbonyl-Gruppe von **S-(142a)**. Es resultiert das cyclische, resonanzstabilisierte Iminium-iodid **S-(143u-v)**.

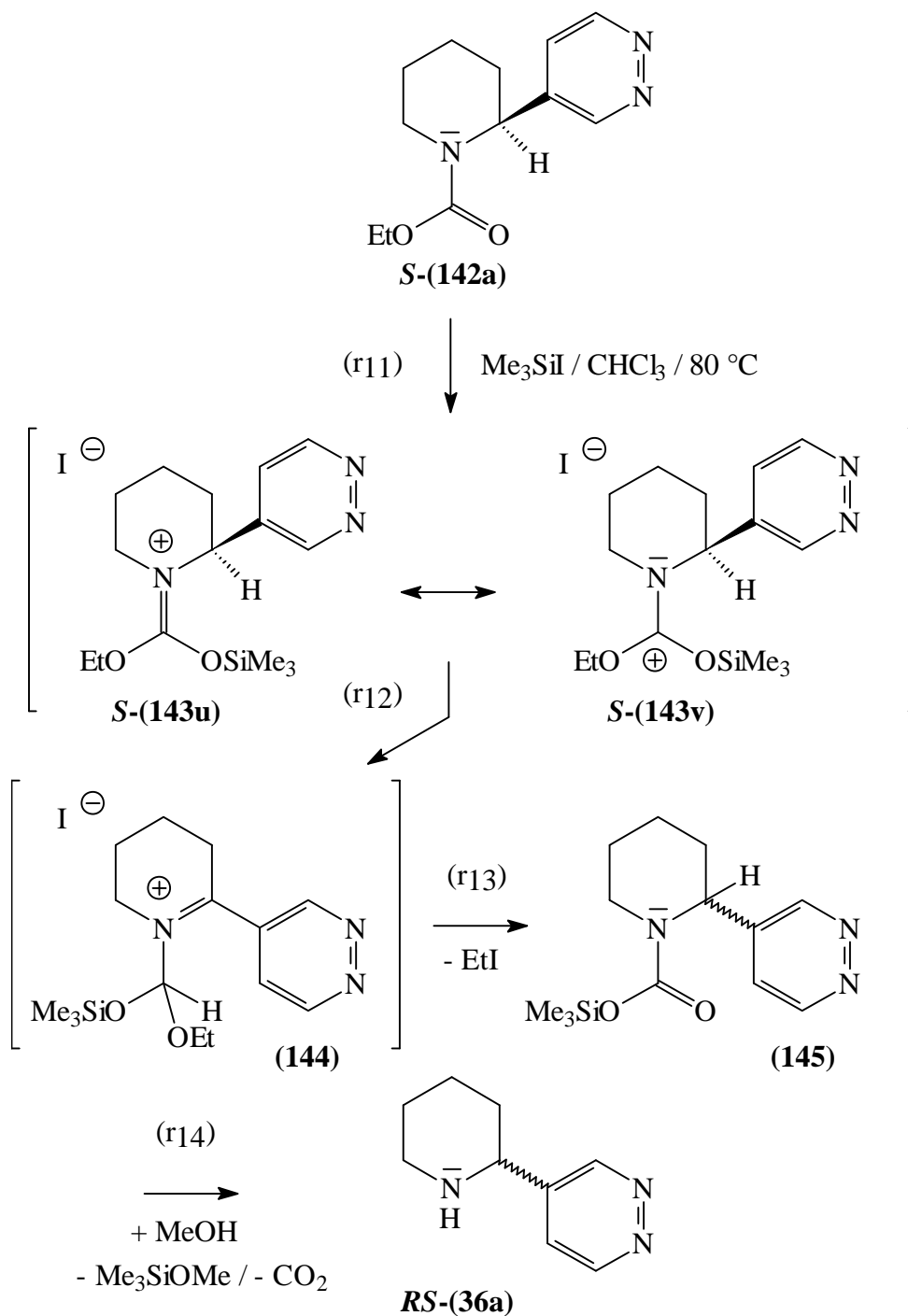


Abb. 74: Inversionsprozeß an C-2 des Pyridazins **S-(142a)** durch Acidifizierung der C-2-Position von Iminium-iodid **S-(143)**

Das Proton 2-H dieses Kations **S-(143u-v)** ist durch den vicinalen, positiv polarisierten Piperidin-Stickstoff und den 2-Pyridazin-Kern acidifiziert. Durch Abstraktion dieses aciden Protons kann in (r_{12}) eine 1,3-prototrope Wanderung eingeleitet werden. Diese 1,3-Prototropie führt unter Verlust der stereochemischen Information an C-2 zum achiralen Iminium-iodid **144**. Eliminierung von Ethyliodid in r_{13} initiiert einen erneuten 1,3-H-Shift, welcher mit gleich großer Wahrscheinlichkeit auf der *Re*- und *Si*-Seite der achiralen, endocyclischen C=N-Doppelbindung von **144** erfolgt. Diese statistisch auf der Ober- bzw. Unterseite von C-2 erfolgende Prototropie erklärt die beobachtete vollständige Racemisierung zur instabilen O-Trimethylsilylfunktionalisierten Carbaminsäure **145**, welche durch Methanolyse zum racemischen Piperidin **RS-(36a)** zerfällt.

Das Ausmaß dieser C-2-Inversion ist hierbei im Fall des 3,6-bis(trifluormethyl)-substituierten Pyridazins **36b** geringer als für das unsubstituierte Pyridazin **36a** (vgl. Abb. 73, S. 95):

Offensichtlich ist die Protonen-Abstraktion an C-2 von **S-(142a-b)** nur dann optimal möglich, wenn sich der Piperidin-Ring in (r_{12}) mit seinem C-2-Zentrum koplanar zum Pyridazin-Substituenten orientieren kann: Es resultiert eine stabilisierende Orbitalüberlappung⁶³⁾ zwischen negativ polarisiertem C-2-Zentrum und dem *p*-Elektronensextett des Pyridazinkerns, welcher als Akzeptorgruppe die Delokalisierung der sich ausbildenden, negativen Partialladung an C-2 des Piperidins **S-(142a-b)** bewirkt.

Diese strukturelle Voraussetzung ist für den unsubstituierten Pyridazin-Kern von **142a** erfüllt, aber nur unzureichend für sein bis(trifluormethyl)-substituiertes Analogon **142b**. Der sterisch anspruchsvolle CF₃-Substituent in 3'- und 6'-Position verhindert die koplanare Anordnung des Piperidin-Ringes zum aromatischen Pyridazin-System. Die anionische Partialladung an C-2 kann folglich nicht optimal durch *p*-Orbital-Konjugation mit dem elektronenziehenden Pyridazin-Kern von **S-(142b)** stabilisiert werden. Die Inversion an C-2 tritt bei der Entschützung des trifluormethylsubstituierten Pyridazins **S-(142b)** in geringerem Ausmaß auf, weil die Acidität an C-2 des intermediären Iminium-iodids (analog **S-(143u-v)**) durch diese sterischen Vorgaben limitiert wird.

Schulz⁸⁰⁾ konnte durch theoretische MOPAC-AM1-Hamiltonian-Berechnungen diese Befunde quantitativ absichern: Obwohl der -I-Effekt der beiden CF₃-Substituenten von Pyridazin **S-(142b)** die Acidität an C-2 gegenüber **S-(142a)** erhöhen sollte, wird dieser elektronische Effekt durch die sterische Dominanz der CF₃-Substituenten überlagert.

Enantiomerenreine 2*R*- bzw. 2*S*-Pyridazin-substituierte Piperidine **36a-b** sind aus den korrespondierenden Cycloadditionsprodukten *R*- bzw. *S*-**(142a-b)** der Eoc-Serie von Schulz nicht zugänglich, da im terminalen Entschützungs-schritt völlige oder partielle Inversion des chiralen C-2-Stereozentrums der Pyridazine *S*-**(142a-b)** auftritt. Ursächlich für diese Beobachtungen dürften die hohe Oxophilie und Lewis-Acidität des TMSI bei hoher Reaktionstemperatur sein, die unerwünschte Nebenreaktionen begünstigen.

Von mechanistischem Interesse ist die Beantwortung der Frage, warum bei der Entschützung in der N-Boc-Serie *S*-**(34a-c)**, welche auch durch eine analoge Aktivierung des Carbamat-C=O-Atoms durch Protonierung eingeleitet wird, offenbar diese 1,3-prototrope Umlagerung zu achiralen Zwischenstufen wie **144** und **145** nicht durchlaufen wird.

4.7.2 Mechanistische Interpretation der epimerisierungsfreien Entschützung der Diels-Alder-Folgeprodukte *S*-**(34a-c)**

Vergleicht man den Mechanismus der Trifluoressigsäure-katalysierten Eliminierung der Boc-Gruppe von *S*-**(34a-c)** mit der TMSI-initiierten Entschützung in der Eoc-Serie (vgl. Abb. 74, S. 96), so ergeben sich Analogien in den postulierten Elementarreaktionen^{85,185}:

Während die enantiomerenreinen Eoc-geschützten Diels-Alder-Folgeprodukte *S*-**(142a-b)** durch die Lewissäure TMSI am Eoc-Carbonyl-Sauerstoffatom zu cyclischen, resonanzstabilisierten Iminium-iodiden *S*-**(143u-v)** komplexiert werden, führt die Protonierung der Boc-Carbonylgruppe in r_1 zu strukturanalogen Iminium-trifluoracetaten *S*-**(146u-v)** (vgl. Abb. 75, S. 99).

Wie in der Eoc-Serie könnte diese Protonierung eine unerwünschte Epimerisierung an C-2 einleiten, wenn das resonanzstabilisierte Iminium-Salz *S*-**(146u-v)** durch 1,3-H-Shift in r_{22} zum achiralen Iminium-Salz **148a-c** mit endocyclischer C=N-Doppelbindung transformiert würde (vgl. Abb. 75 auf der nachfolgenden Seite).

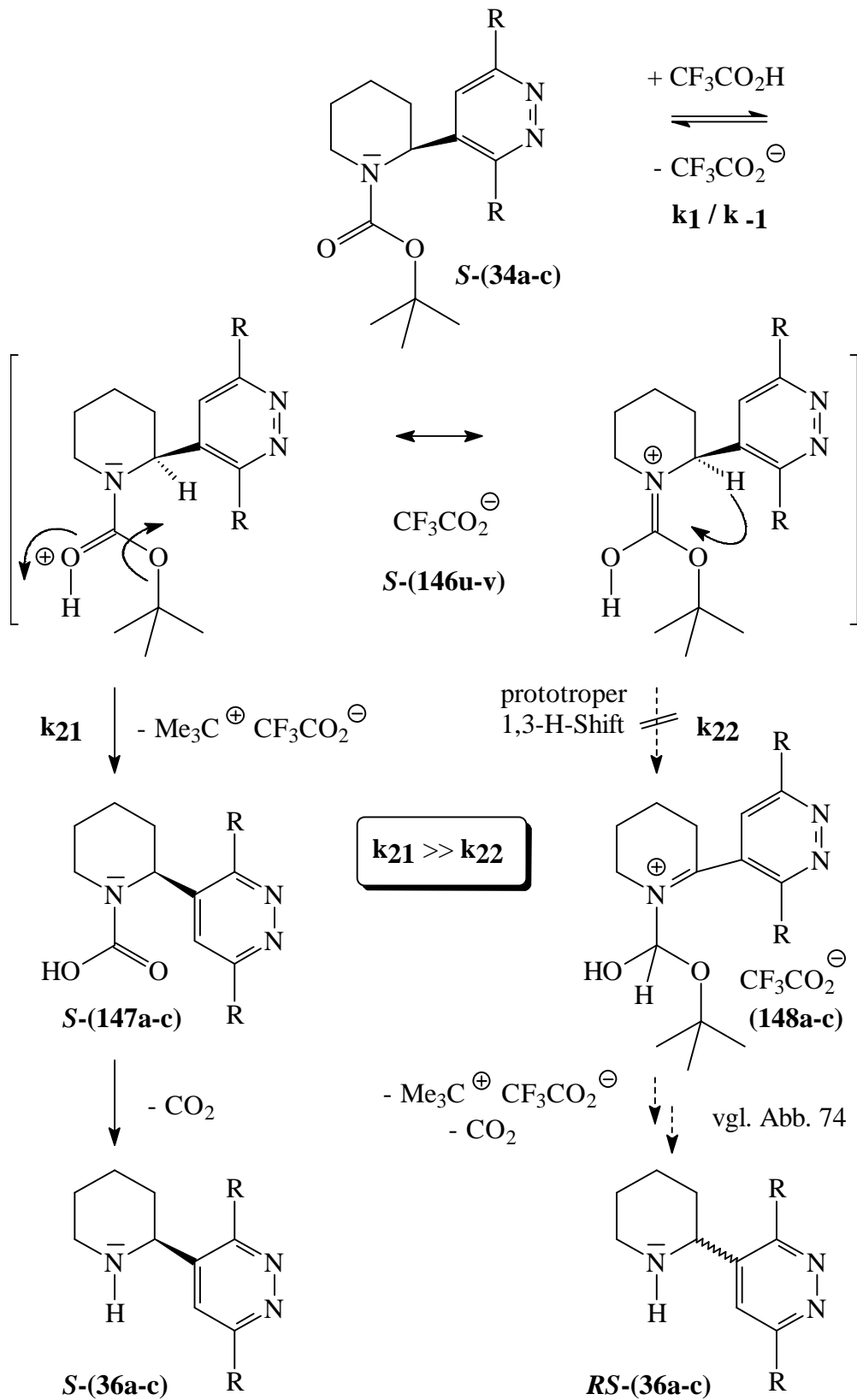


Abb. 75: Mechanismus der Boc-Eliminierung mit Trifluoressigsäure

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Shift-Messungen (vgl. Kap. 4.6, S. 94) und auch die spezifische Drehung, die, wie für 2*S*-Piperidin-Derivate beobachtet^{92,102}), negativ ist, bestätigen dahingegen, daß während der Entschützung nach Abb. 75 keine Racemisierung an C-2 aufgetreten ist: Der Elementarschritt r_{22} wird offensichtlich bei der Abspaltung der Boc-Gruppe nicht beschritten.

Dem cyclischen Iminium-trifluoressigsäure **S-(146u-v)** steht jedoch ein alternativer Zerfallsweg nach r_{21} offen: In einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -analogen Fragmentierung kann das stabilisierte, tertiäre Butylkation eliminiert werden, welches unter Regenerierung des Katalysators Trifluoressigsäure zu Isobuten transformiert wird. Diese Fragmentierung mit der Geschwindigkeitskonstante k_{21} sollte - im Gegensatz zum entropiekonservativen 1,3-H-Shift mit der Geschwindigkeitskonstante k_{22} - stark favorisiert sein. Die Begünstigung dieser Elementarreaktion resultiert aus der Entropiezunahme in r_{21} durch Abspaltung gasförmigen Isobutens und durch Regenerierung von Trifluoressigsäure.

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestätigte Konservierung der Konfiguration am chiralen C-2-Atom von **S-(36a-b)** unterstützt die Hypothese, daß das Protonierungsprodukt **S-(146u-v)** praktisch ausschließlich nach Teilschritt r_{21} mit der Geschwindigkeitskonstante k_{21} zerfällt, während die 1,3-Prototypie der Eoc-Serie (Abb. 74, S. 96) in r_{22} nicht durchlaufen wird. Die Geschwindigkeitskonstante k_{22} ist offensichtlich vernachlässigbar gering ($k_{21} \gg k_{22}$). Die stereokonservative Abspaltung von Isobuten zu den Carbaminsäuren **S-(147a-c)** wird entropisch und kinetisch favorisiert.

So übt die Struktur der Carbamat-Schutzgruppe einen interessanten, unerwarteten Einfluß auf den während der Entschützung durchlaufenen Reaktionspfad aus.

Nicht nur für die mechanistische Interpretation, sondern auch für den praktischen Synthesekomfort ist der Befund relevant, daß den Entschützungsansätzen von **S-(34a-c)** kein Thiophenol bzw. Anisol als Abfangreagenz für intermediäre Butylkationen (vgl. Abb. 75, S. 99, r_{21}) zugesetzt werden muß.

Bei N-Boc-geschützten Tryptophanen^{85,104}) mit elektronenreichem Indol-Kern und bei N-Boc-Pyrrolidinen mit 1,4-Diazin-Substituent in 2-Position¹⁸⁶) ist dieser Anisol-Zusatz notwendig, um den Heteroaromaten vor Friedel-Crafts-Alkylierung durch tertiäre Butylkationen zu schützen.

Die hier vorgestellten Pyridazine **S-(36a-b)** und **S-(140)** sind aber als 1,2-Diazine elektronenärmer als das isomere, Pyrrolidin-substituierte 1,4-Diazin¹⁸⁶). Die 1,2-Diazin-Systeme **S-(36a-b)** und **S-(140)** sind - insbesondere im Fall der Substitution durch die CF_3 - bzw. CO_2Me -Gruppe - gegenüber einer Friedel-Crafts-Butylierung inaktiviert, die Entschützung kann präparativ vorteilhaft ohne aromatische Abfangreagenzien für Butylkationen durchgeführt werden.

4.8 **Schlußbetrachtung zur Synthese von Anabasin-Bioisosteren S-(36)**

Aus kommerziell erhältlichem *S*-(-)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester **S-(129)** wird in einer nur dreistufigen, komfortablen Sequenz der neue dienophile Enol-ether **S-(31)** hergestellt, welcher in signifikant verbesserten Ausbeuten gegenüber der analogen N-Eoc-Serie an die Tetrazine **32a-c** cycloaddiert wird.

Mit dem optimierten Entschützungsprotokoll von Dollé¹⁷⁷) und Garvey¹⁰²), das der CH-Acidität und 1,3-Prototropie in 2-Position des Piperidin-Ringes Rechnung trägt, sind die entschützten Anabasin-Derivate **S-(36a-b)** und das tricyclische Lactam **S-(140)** enantiomerenrein und mit sehr guten Ausbeuten reproduzierbar zugänglich. Die in der N-Eoc-Serie **S-(142a-b)** beobachtete Racemisierung kann durch Variation der Schutzgruppe somit erfolgreich unterbunden werden. Ferner können durch Variation der Schutzgruppe die Ausbeuten an den Anabasinoiden **S-(36a-b)** und **S-(140)** gegenüber der N-Eoc-Serie beachtlich gesteigert werden, es treten ferner keine Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Entschätzung wie in der Eoc-Serie auf (variable moderate Ausbeuten und Produktgemische⁸⁰)).

In diesem fünfstufigen Herstellungsweg können erfolgreich die synthetischen Spezialverfahren angewendet werden, die individuell für die labilen, 2-funktionalisierten Azetidine konzipiert wurden (vgl. Kap. 3). Während bei diesen gespannten Kleinring-Heterocyclen der Einsatz dieser Verfahren teilweise durch unerwartete Ringöffnungsreaktionen limitiert wird, eröffnen diese Strategien hier einen rationellen Zugang zu Anabasin-Bioisosteren **S-(36)** bis in den 500 mg-Maßstab.

5. Synthese von *S*-(+)-Ferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent

5.1 Bioisostere Strukturvariationen des *S*-(+)-Ferruginins (+)-(19) als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden

Die in 2-Position heteroaromatisch substituierten 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene *S*-(51a-c) sind Strukturvariationen des natürlichen *S*-(+)-Ferruginins *S*-(19), bei welchen das Methylketon-Pharmakophor als Wasserstoffbrücken-Akzeptor^{7,26)} bioisoster durch einen Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituenten ersetzt ist. So kann *S*-(51b) als innovative Hybridstruktur aus *S*-(+)-Ferruginin (19) und (-)-Epibatidin (18) betrachtet werden.

Die Verknüpfung des 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Fragments mit diesen Arylsubstituenten Ar soll retrosynthetisch durch eine Suzuki-Kupplung^{66,67)} erreicht werden (vgl. Aufgabenstellung Kap. 2.4, S. 23). Eine synthetische Herausforderung besteht darin, daß Suzuki-Reaktionen mit Pyridyl- bzw. Pyrimidyl-substituierten Bor-säureestern als Kupplungspartnern nur fragmentarisch¹⁸⁷⁻¹⁹⁵⁾ beschrieben sind.

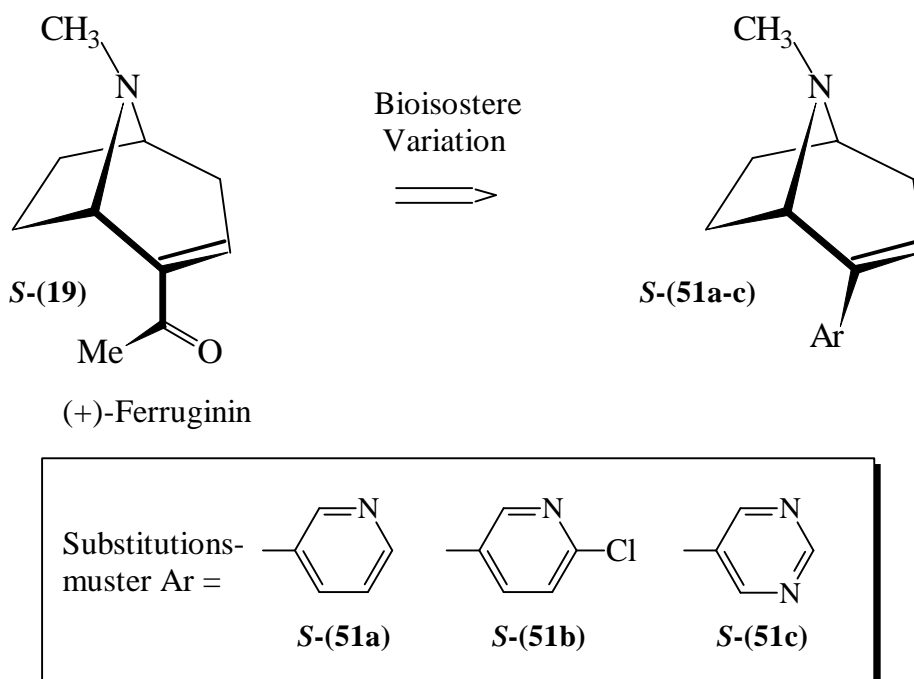


Abb. 76: Strukturvariationen des *S*-(+)-Ferruginins

Da die zu *S*-(**51a-c**) komplementären Enantiomere *R*-(**51a-c**) durch Abbau von natürlichem (-)-Cocain aus dem "Chiral Pool" zugänglich¹⁹⁶⁻¹⁹⁸) sind, könnten durch vergleichende Affinitätsstudien mit den neuronalen nAChRs (**a4**)₂(**b2**)₃ und **a7*** *R*- bzw. *S*-(**51a-c**) als Eutomer bzw. Dystomer identifiziert werden.

Neben der nAChR-Stereoselektivität könnte ferner der Einfluß des Substituenten R am N-Terminus auf die Subtyp-Selektivität an diesen neuronalen nAChRs untersucht werden (R = H, Me): Schwarz⁴⁷) hat das Stille-Kupplungsprodukt *R*-(**22**) mit freier NH-Funktion als (**a4**)₂(**b2**)₃-Subtyp-selektiven nAChR-Liganden beschrieben ($K_i(\mathbf{a7}^*) / K_i((\mathbf{a4})_2(\mathbf{b2})_3) = 1351$).

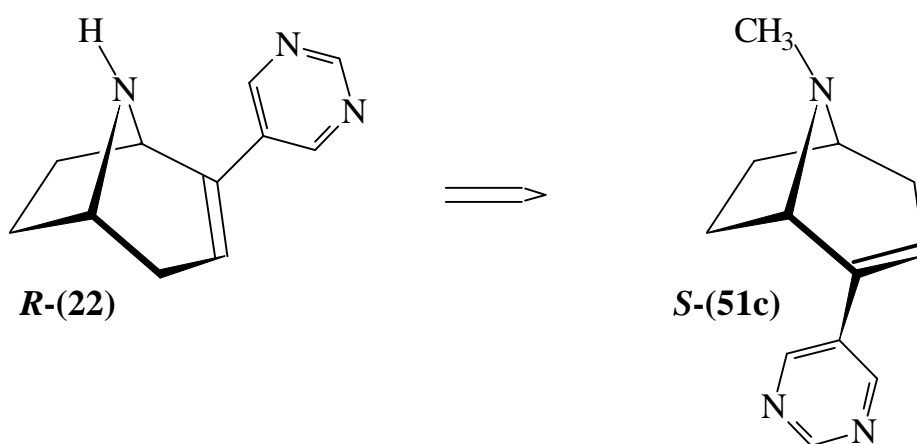


Abb. 77: (**a4**)₂(**b2**)₃-subtypselektiver nAChR-Ligand *R*-(**22**)

Das *S*-konfigurierte N-Methyl-Derivat *S*-(**51c**) dieses Liganden könnte eine Weiterentwicklung (**a4**)₂(**b2**)₃-selektiver Liganden mit verbessertem therapeutischem Index und verringerter Toxizität im Vergleich zu *S*-(-)-Nicotin (**1**), (-)-Epibatidin (**18**) und (+)-Anatoxin-a (**23**) darstellen.

Eine zweite Serie von potentiellen nAChR-Liganden *S*-(**50a-c**) leitet sich von natürlichem (+)-Ferruginin ab, bei welchem die Acetyl-Gruppe in 2-Position bioisoster durch eine Methylester-Gruppe ersetzt werden soll. Der Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent befindet sich hier in 3-Position des Azabicyclus (vgl. Abb. 78, S. 104).

Rádl^{45,46}) hat die racemischen 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivate *RS*-(**21a-b**) mit dem Chlorpyridyl-Pharmakophor des Epibatidins als hochaffine Liganden für neuronale nAChRs entwickelt ($IC_{50}({}^3H\text{-Nicotin}) = 1.7\text{-}1.8\text{ nM}$). Rádl's N-Methyl-Derivat *RS*-(**21b**) soll als Leitstruktur für potentielle nAChR-Liganden *S*-(**50a-c**) fungieren, die wie *RS*-(**21b**) in 3-Position einen Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituenten aufweisen.

Als weiteres pharmakophores Element weisen diese Derivate **S-(50a-c)** die oben erwähnte Methylesterfunktion auf, die durch die endocyclische C=C-Doppelbindung mit dem Heteroaromaten in 3-Position konjugiert ist.

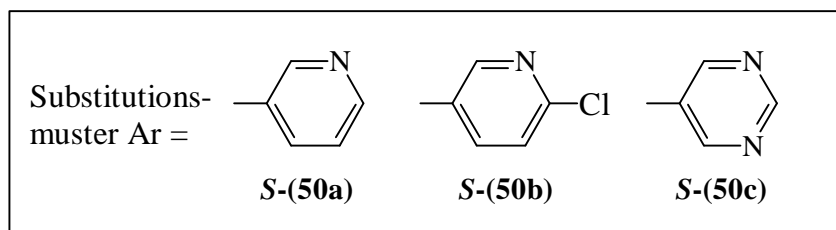
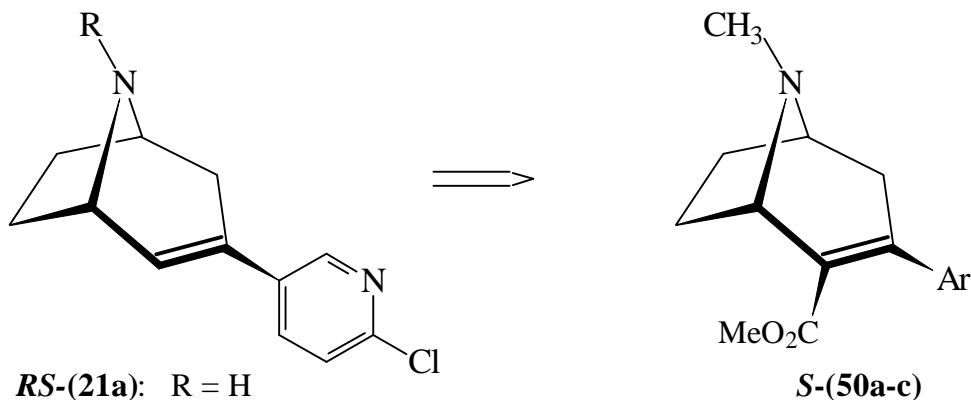


Abb. 78: Strukturvariationen **S-(50a-c)** der von Rádl hergestellten nAChR-Liganden **RS-(21a-b)**

Nach Schmitt⁷⁾ und Olesen¹⁹⁹⁾ begünstigt die Konjugation eines H-Brücken-Akzeptors (hier die Ester-Funktion) mit einem weiteren H-Brücken-Akzeptor (hier die Stickstoff-Heteroaromaten von **S-(50a-c)**) die koplanare Ausrichtung dieser beiden pharmakophoren Elemente zueinander. Olesen konnte für nAChR-Liganden mit diesen strukturellen Voraussetzungen eine erhöhte Selektivität für den neuronalen (**a4**)₂(**b2**)₃-Rezeptor im Vergleich zum **a7**^{*}-Rezeptor feststellen. Bei **S-(50a-c)** kann die Methylester-Funktion durch die cyclisch fixierte C=C-Doppelbindung koplanar zum N-Heteroaromaten orientiert werden.

Ähnlich wie bei **S-(50a-c)** (Abb. 76, S. 102) soll das Pyridin- bzw. Pyrimidin-Fragment retrosynthetisch durch Suzuki-Kupplung in die 3-Position von **S-(50a-c)** eingeführt werden.

5.2 Retrosynthetische Analyse der natürlichen (+)-Ferruginin-Derivate *S*-(50a-c) und *S*-(51a-c)

5.2.1 (+)-Ferrugininoide mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Pharmakophor in 2-Position

Die Herstellung bioisosterer Derivate des natürlichen (+)-Ferruginins *S*-(19), bei welchen die Acetyl-Gruppe durch N-Heteroaromaten substituiert ist, wird in Abb. 79 retrosynthetisch analysiert: Ausgangskomponente der mehrstufigen Sequenz ist 3-Tropinon (149), welches in (r_n) mehrstufig zum nicht-natürlichen Anhydroecgoninmethylester *S*-(150) funktionalisiert werden soll.

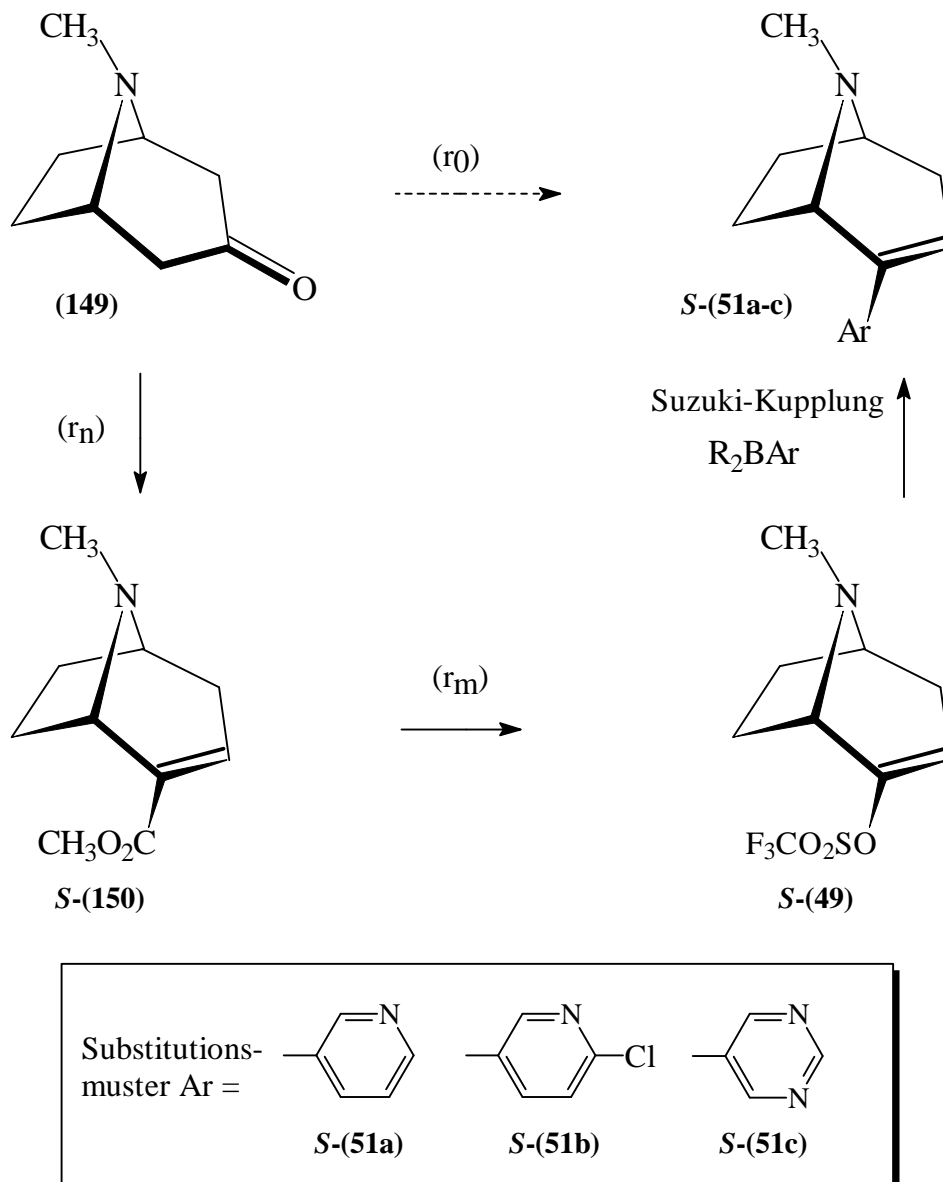


Abb. 79: Synthesepanung für die (+)-Ferruginin-Analoga *S*-(51a-c)

Im folgenden soll aufgezeigt werden, daß der Erfolg der geplanten Syntheseroute für **S-(51a-c)** von einem rationellen Multigramm-Herstellungsverfahren (r_n) für den ungesättigten Ester **S-(150)** abhängt. Hierbei werden zwei alternative Konzepte vergleichend sondiert (Kap. 5.3.1, S. 108 und Kap. 5.3.2, S. 114).

Der ungesättigte Ester **S-(150)** wird konsekutiv nach Standardverfahren der Literatur²⁰⁰⁻²¹¹), die für das natürliche *R*-Enantiomer **R-(150)** entwickelt wurden, in (r_m) dreistufig zum Triflat **S-(49)** transformiert.

Dieser Funktionalisierungssequenz des nicht-nativen Anhydroecgonin-methylesters **S-(150)** zum Triflat **S-(49)** folgt im finalen Schritt eine C-C-Kupplungsreaktion nach Suzuki (vgl. Kap. 2.4, S. 23), durch welche Pyridin- und Pyrimidin-Substituenten in 2-Position von **S-(49)** eingeführt werden sollen.

Durch diese Strategie sollten sowohl die bioisosteren Kupplungsprodukte mit unsubstituiertem Pyridin- bzw. Pyrimidin-Kern **S-(51a)** und **S-(51c)** als auch die innovative Hybridstruktur **S-(51b)** aus *S*-(+)-Ferruginin (**19**) und (-)-Epibatidin (**18**) zugänglich sein.

5.2.2 (+)-Ferrugininoide mit Methylester-Gruppe in 2-Position und Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position

Die zweite Serie von potentiellen nAChR-Liganden (vgl. Abb. 78, S. 104) mit Methylester-Funktion als bioisosterem Surrogat für die Acetylfunktion des (+)-Ferruginins und mit Arylsubstituent in 3-Position soll in einer dreistufigen Syntheseroute ausgehend von 3-Tropinon (**149**) gewonnen werden (Abb. 80):

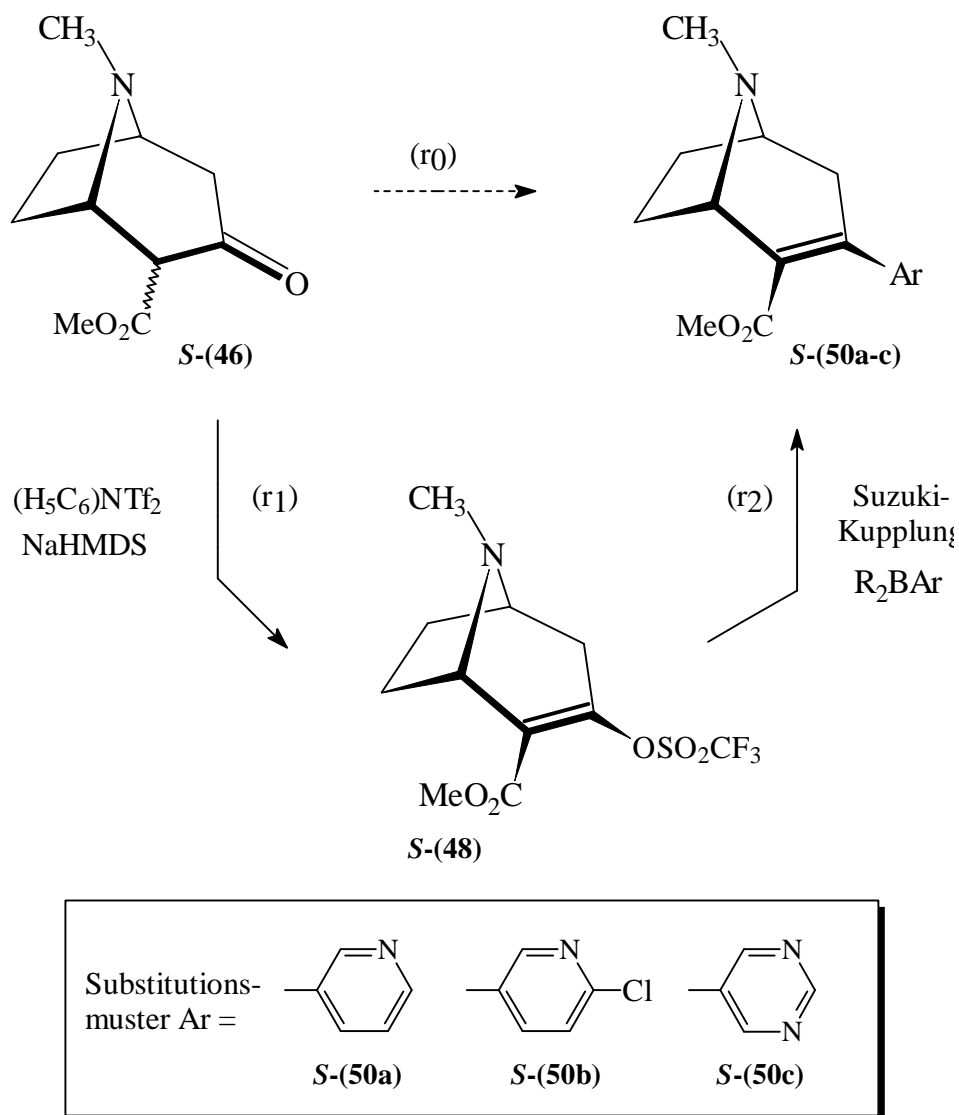


Abb. 80: Synthese von (+)-Ferruginin-Analoga **S-(50a-c)** mit bioisosterer Methylester-Gruppe in 2-Position

Nach Einführung der pharmakophoren Ester-Gruppe in 3-Tropinon (**149**) soll der resultierende *b*-Ketoester **S-(46)** in r_1 mit N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)-anilin als Triflat **S-(48)** abgefangen werden. Suzuki-Reaktion dieser elektrophilen Vinyl-Kupplungskomponente mit Borsäureester-Derivaten R_2BAr in r_2 sollte dann die

Kupplungsprodukte **S-(50a-c)** liefern, die sowohl Strukturvariationen des nicht-natürlichen Anhydroecgonin-methylesters als auch der hochaffinen nAChR-Liganden von Rádl^{45,46}) (vgl. Abb. 78, S. 104) sind.

5.3 **Synthese des nicht-natürlichen Anhydroecgonin- methylesters S-(150)**

5.3.1 **Synthese von S-(150) nach Methode I**

Zur rationellen Herstellung der zentralen Zwischenstufe **S-(150)** in r_n (Abb. 79, S. 105) werden zwei Synthesevarianten vergleichend untersucht.

Um am 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-Grundgerüst von **149** die Methylester-Gruppe als stereochemisches Surrogat für die gewünschte (1*S*)-Konfiguration des nicht-nativen Anhydroecgonin-methylesters **S-(150)** einzuführen, wird 3-Tropinon **149** nach Abb. 81 (S. 109) in r_1 zunächst durch Claisen-Kondensation²⁰³⁻²⁰⁷) zum racemischen **b**-Ketoester **RS-(46)** transformiert.

Durch eine klassische Racematspaltung in r_2 ^{205,207}) von **RS-(46)** mit L-(+)-Weinsäure in Ethanol wird in 2-Position von **RS-(46)** die Methoxycarbonyl-Gruppe in der gewünschten, nicht-natürlichen (1*S*)-Konfiguration etabliert.

Diese Enantiomerentrennung ist präparativ zeitintensiv und aufwendig, die Ausbeute an **S-(46)** kann durch fraktionierende Kristallisation (vgl. Exp. Teil, S. 223) auf 73 % - bezogen auf das gewünschte Enantiomer **S-(46)** - gesteigert werden (Lit.²⁰⁷): Ausb. 19 %).

Abb. 81 auf der nachfolgenden Seite zeigt Synthese und Enantiomerentrennung zur Gewinnung des enantiomerenreinen Eduktes **S-(46)** für Anhydroecgonin-methylester **S-(150)**.

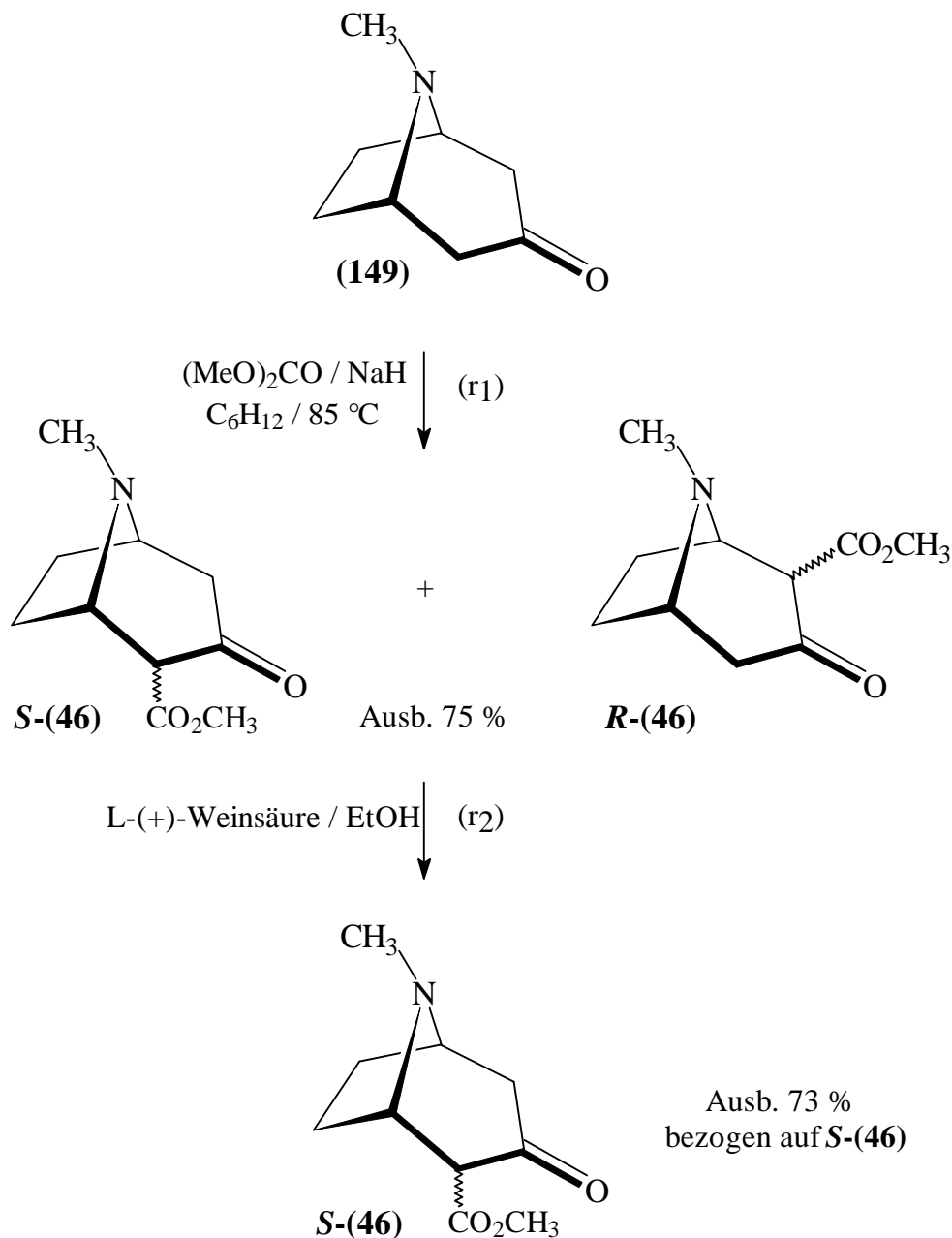


Abb. 81: Racematspaltung von **RS-(46)** zur Einf\u00fchrung der (1*S*)-Konfiguration

Die enantiomere Reinheit des gew\u00fcnschten **b**Ketoesters **S-(46)** wird durch die spezifische Drehung²⁰⁷⁾ und durch ¹H-NMR-spektroskopische Shift-Messungen mit *S*-(+)-1-(9'-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol **S-(172)** (vgl. Kap. 5.7, S. 133) \u00fcberpr\u00fcft: Das optimierte Protokoll f\u00fcr *r*₂ liefert **b**Ketoester **S-(46)** mit ca. 96prozentiger enantiomerer Reinheit in sehr guter Ausbeute.

Dieses Enantiomer **S-(46)** wird in zwei Stufen^{204,206,207-209)} (vgl. Abb. 82, S. 111) zum **a,b**unges\u00e4tigten Anhydroecgonin-methylester **S-(150)** funktionalisiert.

In der ersten Stufe r_1 erfolgt die chemoselektive Reduktion der Keto-Gruppe von **S-(46)** mit Natriumborhydrid in Methanol zum stereoisomeren Gemisch der **b**-Hydroxy-Ester **S-(151a)** und **S-(151b)** im Verhältnis 6:1 (Gesamtausb. 92 %). Da **b**-Ketoester **S-(46a)** durch das tautomere Gleichgewicht mit der Enolform **S-(46b)** eine verringerte Carbonyl-Aktivität gegenüber Nucleophilen aufweist, werden für die quantitative Reduktion 20 h bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ benötigt (vgl. Abb. 82, S. 111).

Während Majewski²¹⁰) diese Reduktion im 1-mmol-Maßstab (ca. 200 mg **S-(46)**) bei $-60\text{ }^\circ\text{C}$ in Ethanol ausgeführt hat, kann der Maßstab dieser Reaktion erfolgreich auf den Multigramm-Bereich (ca. 6 g **S-(46)**) vergrößert werden und die Reaktionstemperatur gleichzeitig auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ erhöht werden. Diese Variation der Reaktionsparameter hat erfreulicherweise keinen Einfluß auf das 6:1-Verhältnis²¹⁰), in welchem die stereoisomeren Alkohole **S-(151a)** und **S-(151b)** gebildet werden.

Die Einhaltung dieses 6:1-Verhältnisses von **S-(151a)** zu **S-(151b)** ist jedoch für den Erfolg der in r_{21} (vgl. Abb. 82, S. 111) folgenden 1,2-Eliminierung zum Anhydroecgonin-methylester-Enantiomer **S-(150)** essentiell.

Die Flash-chromatographische Abtrennung der Überschußkomponente **S-(151a)** von der Unterschußkomponente **S-(151b)** ist aufgrund der niedrigen R_f -Werte und der geringen Differenz zwischen beiden R_f -Werten zwar sehr zeitintensiv, gelingt aber nach zweimaliger Chromatographie des Rohproduktes (35*6 cm-Säule) mit einem geringen Anteil an Mischfraktion aus **S-(151a-b)**.

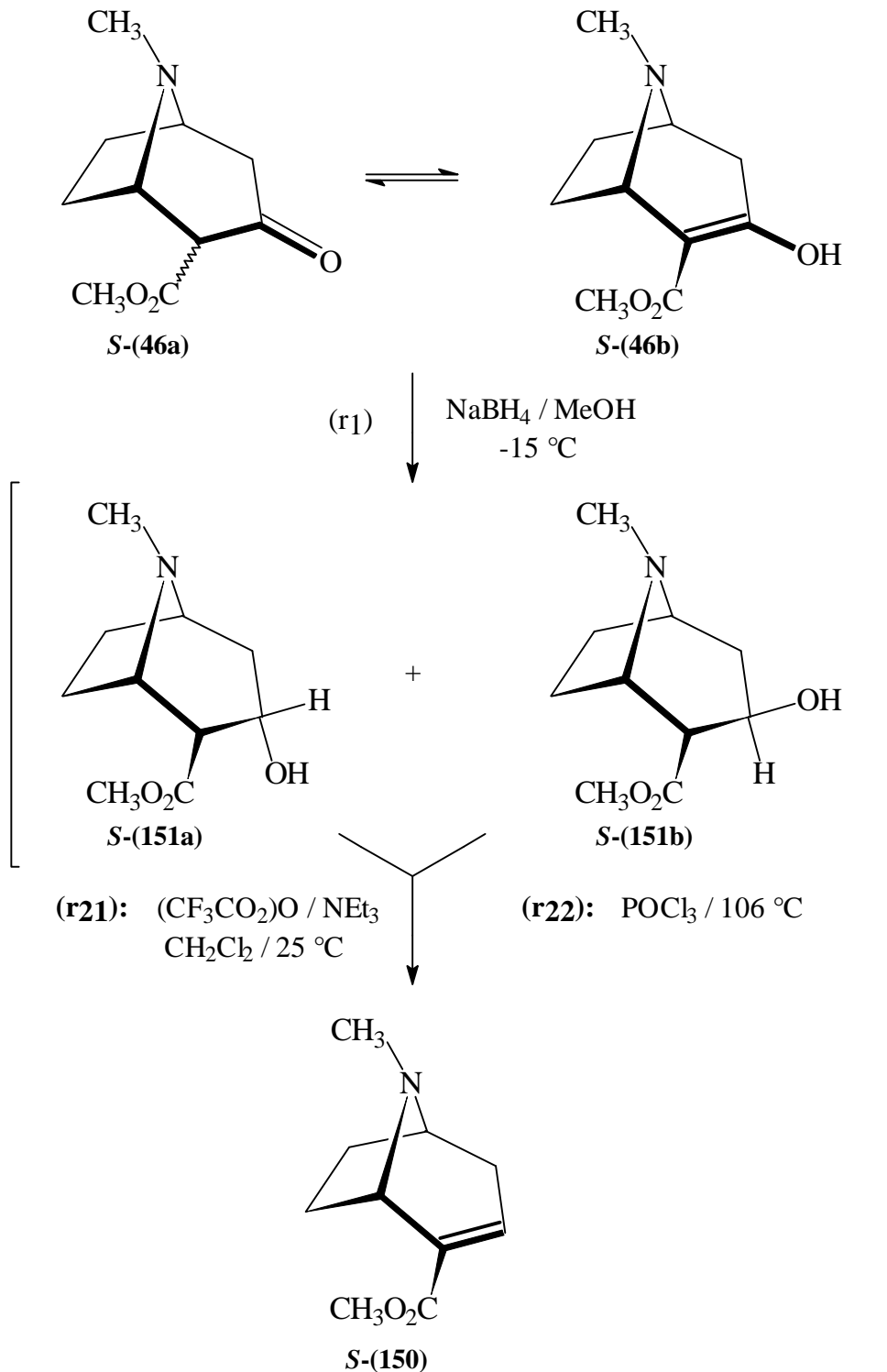


Abb. 82: Funktionalisierung des enantiomerenreinen *b*-Ketoesters *S*-(46) zum Enantiomer *S*-(150) von Anhydroecgonin-methylester

Während durch Phosphoroxychlorid^{209,211)} bei $106\text{ }^\circ\text{C}$ sowohl Alkohol *S*-(151a) als auch Alkohol *S*-(151b) über intermediäre Phosphorsäureester zum ungesättigten Ester *S*-(150) dehydratisiert werden können (r22, Ausb. 40 %), kann für das schonendere und effizientere Eliminierungsverfahren mit Trifluoressigsäure-anhy-

drid^{208,210}) in (r₂₁) ausschließlich der stereoisomere Alkohol **S-(151a)** als Edukt eingesetzt werden (Ausb. 76 %, vgl. Abb. 82, vorhergehende Seite).

Die Unterschußkomponente **S-(151b)** aus der Reduktion (r₁) mit Natriumborhydrid stört die Eliminierung und muß durch Chromatographie vor r₂₁ von **S-(151a)** abgetrennt werden. Die mechanistischen Gründe hierfür werden in Abb. 83 verdeutlicht:

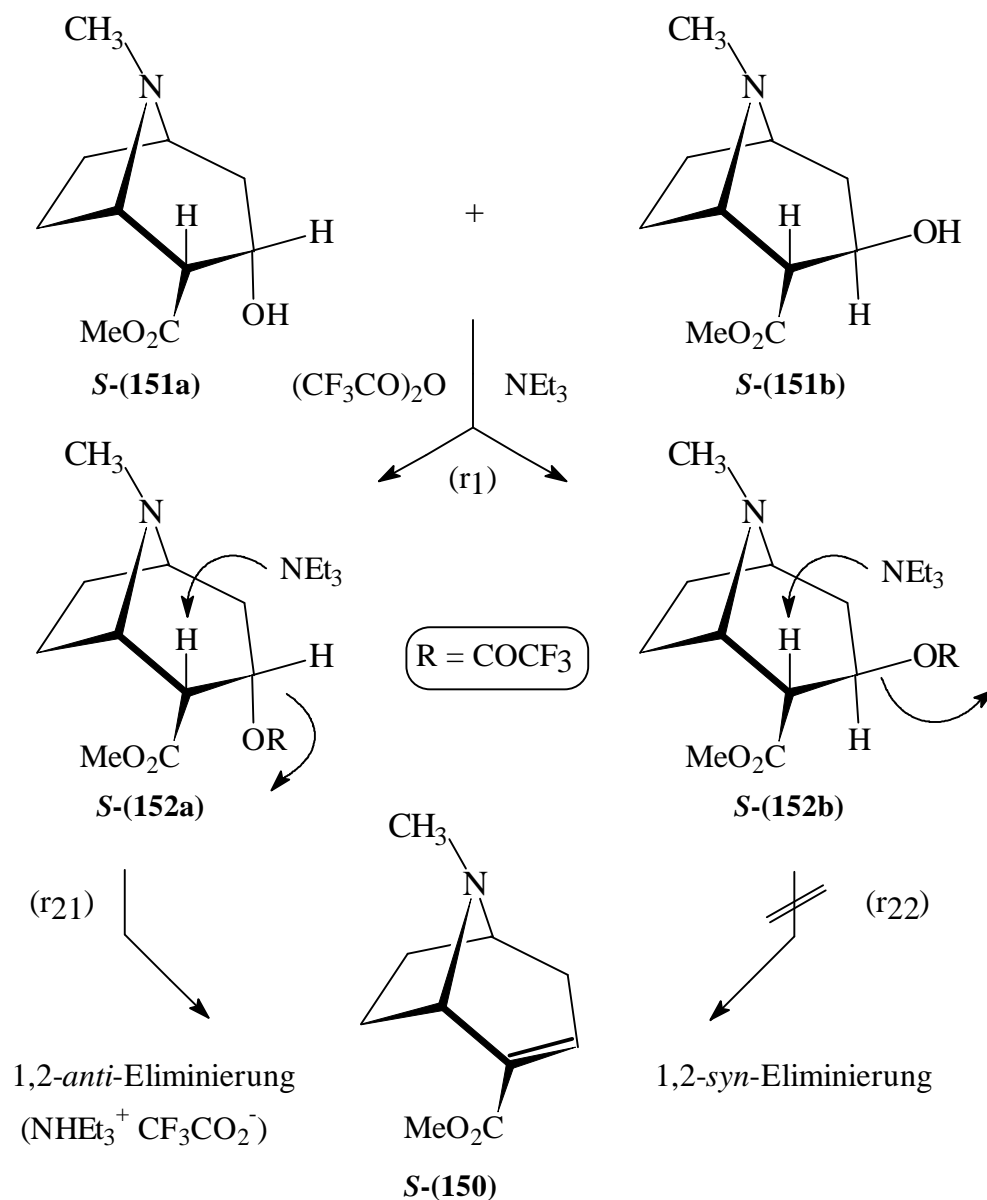


Abb. 83: 1,2-Eliminierungsreaktionen der stereoisomeren *b*-Hydroxy-Ester **S-(151a)** und **S-(151b)**

Die Trifluoressigsäureanhydrid-induzierte Dehydratisierung (r_{21}) von **S-(151a)** zu **S-(150)** zeichnet sich gegenüber der POCl_3 -vermittelten Eliminierung nach (r_{22}) durch milde Reaktionsbedingungen ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / 25\text{ }^\circ\text{C} / \text{NEt}_3$) und daraus resultierend fast doppelt so hohe Ausbeuten (76 % gegenüber 40 % Ausbeute) aus.

Während bei der POCl_3 -vermittelten Dehydratisierung nach Abb. 82 (S. 111) aber beide Diastereomere **S-(151a)** und **S-(151b)** in **S-(150)** übergeführt werden, wird beim Alternativverfahren nur der aus **S-(151a)** abgeleitete Trifluoressigsäureester **S-(152a)** zum ungesättigten Ester **S-(150)** transformiert. Bei dem von **S-(151b)** abgeleiteten Trifluoacetat **S-(152b)** wird dahingegen mit Triethylamin als Base in Dichlormethan keine Eliminierung zu **S-(150)** beobachtet.

Führt man die Eliminierung mit dem Gemisch aus **S-(151a)** und **S-(151b)** mit Trifluoressigsäureanhydrid unter den genannten Bedingungen durch, so ist nach DC-Kontrolle Stereoisomer **S-(151a)** innerhalb 40 h quantitativ dehydratisiert, während Stereoisomer **S-(152b)** nicht umgesetzt wird. Aufgrund komplexer, schwer zu trennender Produktgemische isoliert man Ester **S-(150)** lediglich mit 35 % Ausbeute. Wird der die Eliminierung störende Alkohol **S-(151b)** vorher chromatographisch abgetrennt und die Eliminierung mit diastereomerenreinem Alkohol **S-(151a)** durchgeführt, kann die Ausbeute an **S-(150)** auf 76 % gesteigert werden. Die Umsetzung zu dc-einheitlichem **S-(150)** erfolgt innerhalb 40 h bei Raumtemperatur. Diastereomer **S-(151b)** wirkt also nicht nur mindernd auf die Ausbeute an **S-(150)**, sondern erschwert auch die chromatographische Isolierung von **S-(150)** gravierend.

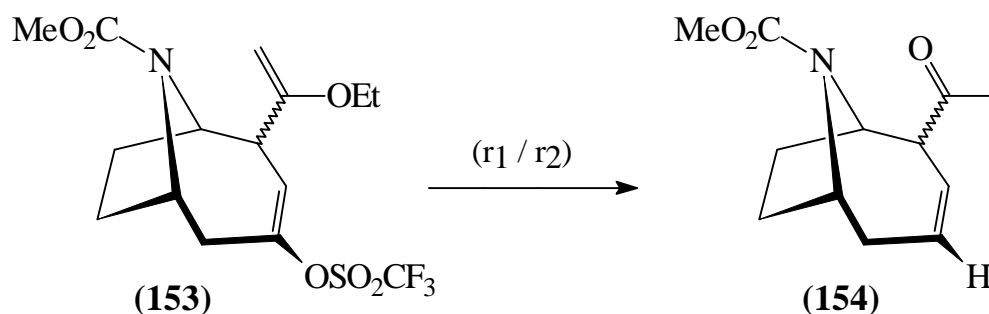
Befunde von Hendrickson^{210,212}) zu Dehydratisierungsreaktionen von Alkoholen können diese Beobachtung erklären: Mit Triethylamin als Base kann die Trifluoacetat-Abgangsgruppe in einem E2-Mechanismus nur aus Substraten wie **S-(152a)** eliminiert werden, in welchen diese Abgangsgruppe und das vicinale, acide 2-H-Proton in relativer *anti*-Orientierung zueinander stehen.

Die analoge 1,2-*syn*-Eliminierung aus Substraten wie **S-(152b)**, in welchen diese beiden Substituenten *syn* zueinander orientiert sind, ist unter diesen Reaktionsbedingungen²¹⁰) nicht realisierbar (Abb. 83, S. 112). Hendrickson entwickelt vor diesem Hintergrund ("Seeking the Ideal Dehydrating Reagent") ein Spezialverfahren mit Trifluormethansulfonsäure-anhydrid und Triphenylphosphinoxid, welches die Dehydratisierung von *syn-b*-Hydroxy-estern wie **S-(151b)** ermöglicht.

Abb. 83 (S. 112) verdeutlicht diesen mechanistischen Befund der bimolekularen 1,2-*anti*-Eliminierung von Trifluoressigsäure am Beispiel der stereoisomeren Trifluoacetate **S-(152a)** und **S-(152b)**.

5.3.2 Synthese des nicht-natürlichen Anhydroecgonin-methylesters *S*-(150) nach Methode II

Diese bei der Synthese von nicht-nativem Anhydroecgonin-säuremethylester *S*-(150) auftretenden Probleme, die insbesondere in langwierigen, aufwendigen chromatographischen Reinigungen der Zwischenstufen *S*-(151a-b) und *S*-(150) bestehen, können durch ein alternatives Syntheseverfahren gelöst werden. Dieses Konzept^{200,201} konnte bereits auf (+)-Anatoxin-a-Derivate - die ringexpandierten Homologen von *S*-(150) - angewendet werden.



(r1): Pd(OAc)₂ / HCO₂H / Bu₃N
PPh₃ / DMF

(r2): HCl / MeOH Ausb. 64%

Abb. 84: Synthese von (+)-Anatoxin-a-Derivaten durch Transfer-Hydrogenolyse des Triflats **153** nach Newcombe²⁰⁰) und Cacchi²⁰¹)

Durch Palladium-katalysierte Transfer-Hydrogenolyse wird die Vinyltriflat-Funktion von **153** in r₁ zur endocyclischen Doppelbindung reduziert. In r₂ folgt die Hydrolyse des exocyclischen Enoethers zur Methylketon-Gruppe. Die endocyclische Doppelbindung von **154** wird dann von der **b_ξ**-Position durch Rhodium(III)-chlorid-Katalyse in die **a, b**-Position zur Methylketon-Funktion isomerisiert. TMSI-initiierte Abspaltung der Moc-Schutzgruppe schließt diese Synthese des (+)-Anatoxins-a (**23**) ab.

Diese Transfer-Hydrogenolyse kann mit Erfolg für eine rationale Multigramm-Synthese des nicht-nativen Anhydroecgonin-methylesters **S-(150)** eingesetzt werden. Ausgangssynthesekomponente der zweistufigen Funktionalisierungssequenz ist der auf S. 109, Abb. 81 vorgestellte, enantiomerenreine **b**Ketoester **S-(46)**, dessen Enolform in r₁ mit N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)-anilin und mit Natriumbis(trimethylsilyl)amid²¹³) in THF bei -85 °C problemlos als Triflat **S-(48)** abgefangen werden kann (Ausb. 80 %, vgl. Abb. 85).

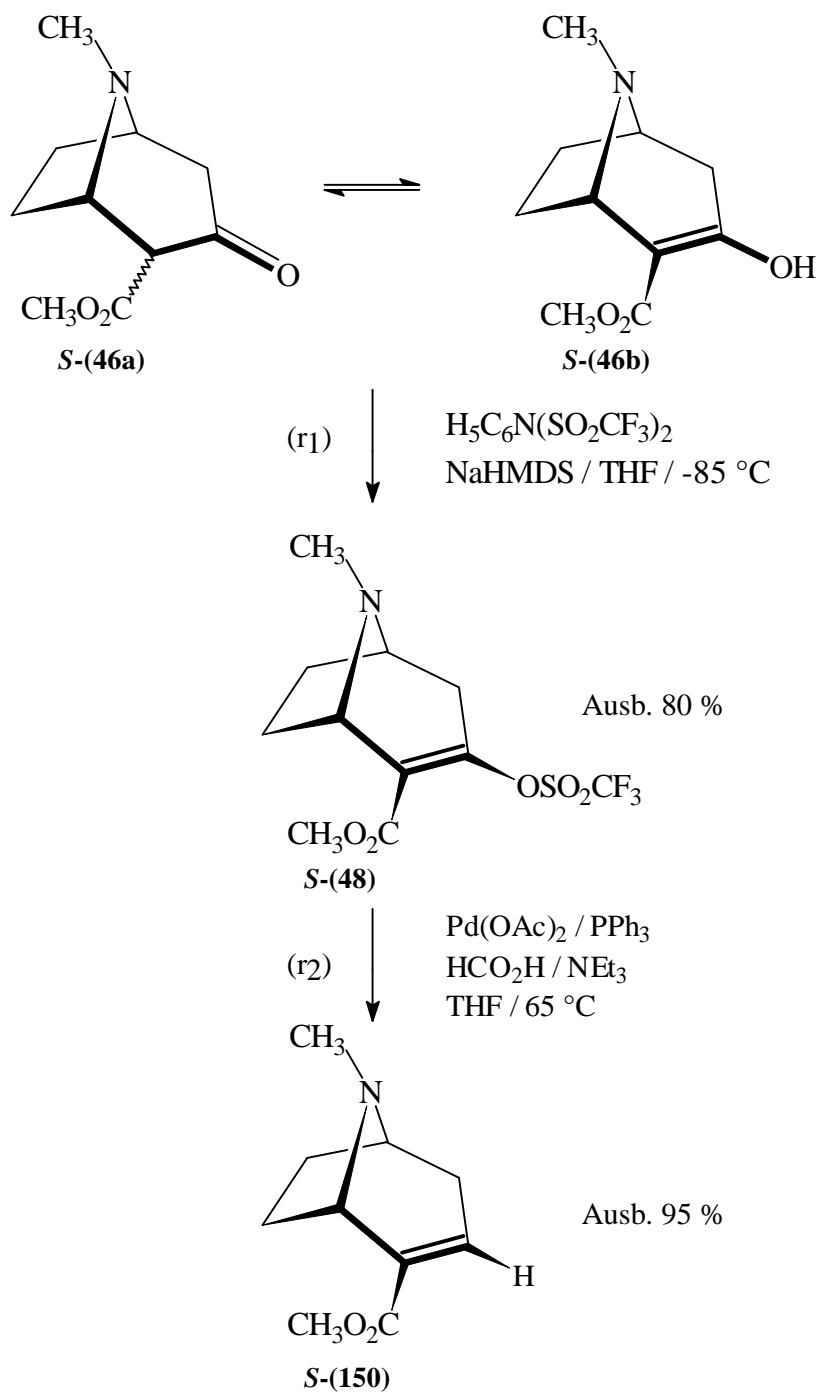


Abb. 85: Optimierte Syntheseroute für das Enantiomer von Anhydro-ecgonin-methyl-ester **S-(150)**

Die Transferhydrogenolyse²⁰⁰) von Triflat **S-(48)** wird mit Ameisensäure als H₂-Donor in Tetrahydrofuran unter Einsatz von Palladium(II)-acetat, Triphenylphosphin als Co-Ligand und Triethylamin als Base bei Siedetemperatur durchgeführt. Die Umsetzung von **S-(48)** ist nach DC-Kontrolle innerhalb ca. 1 h quantitativ abgelaufen. Der instabile²¹¹), **a,b**ungesättigte Ester wird nach Reinigung mit exzellenter Ausbeute (95 %) isoliert. Für die Reproduzierbarkeit dieser Reaktion müssen zum einen das Solvens und die flüssigen Reagentien wasserfrei und entgast sein, zum anderen ist **S-(150)** bei der Reinigung durch Flash-Chromatographie extrem säureempfindlich. Deshalb sollte das Adsorbens Kieselgel durch vorherige Suspension in Triethylamin-haltigem Elutionsmittel desaktiviert werden.

Dieses alternative Konzept stellt eine effiziente Synthesemethode für **S-(150)** dar, welche aufgrund ihres erheblich geringeren Zeitaufwandes und der komfortablen Reinigungsoperationen für Triflat **S-(48)** und sein Reduktionsprodukt **S-(150)** der bereits in Kap. 5.3.1 (S. 108) vorgestellten Methode I vorzuziehen ist. Der ungesättigte Ester **S-(150)** wird nach Shift-¹H-NMR-Messungen mit *S*-(+)-TFAE (vgl. Kap. 5.7, S. 133) und nach Bestimmung der spezifischen Drehung ($[\alpha] = +36.0^\circ$, Lit.²¹¹): $[\alpha] = -35.1^\circ$ für das von (-)-Cocain abgeleitete (*1R*)-Enantiomer) als nicht-natürliches Enantiomer mit ca. 96prozentigem enantiomeren Überschuss isoliert.

5.4 Synthese des nicht-nativen *S*-2-Tropinons **S-(47)**

Enantiomerenreines *S*-2-Tropinon **S-(47)** fungiert als Edukt für die Funktionalisierung zum elektrophilen Vinyltriflat **S-(49)**, welches nach dem Retrosyntheseplan von Abb. 79 (S. 105) als Kupplungskomponente in Suzuki-Reaktionen mit heteroaromatisch substituierten Borsäureester-Derivaten R₂BAr eingesetzt werden soll.

Die effiziente Multigramm-Synthese von nicht-nativem Anhydroecgonin-methylester **S-(150)** ermöglicht nach Abb. 86 (S. 117) die zweistufige Transformation zu *S*-2-Tropinon **S-(47)**:

Mit der sauren Esterhydrolyse in r₁ und dem Curtius-Abbau des intermediären Carbonsäure-Hydrochlorids **S-(155)** in r₂ werden hier Verfahren eingesetzt, mit welchen schon erfolgreich natürliches (-)-Cocain hydrolysiert und zum enantiomeren *R*-2-Tropinon **R-(47)** abgebaut werden konnte^{196,197,202}):

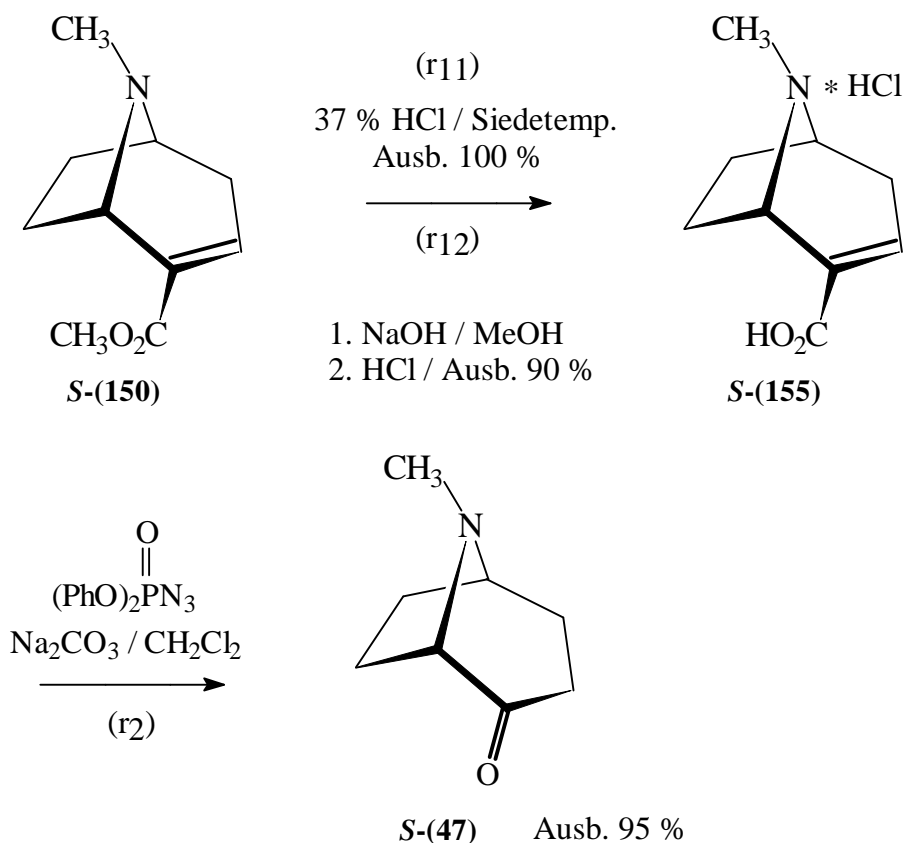


Abb. 86: Esterhydrolyse von *S*-**(150)** und nachfolgender Curtiusabbau zu 2-Tropinon *S*-**(47)**

Durch einstündiges Erhitzen bei Siedetemperatur in konzentrierter Salzsäure nach der Vorschrift von Rohr²⁰²⁾ wird Ester *S*-**(150)** quantitativ zum Carbonsäure-Hydrochlorid *S*-**(155)** hydrolysiert. Die alternative alkalische Esterverseifung von *S*-**(150)** ist zeitaufwendiger (48 h / 25 °C) und liefert nach saurer Aufarbeitung *S*-**(155)** mit 90 % Ausbeute. *S*-**(155)** wird in r₂ durch Phosphorsäure-diphenylester-azid nach Zhang¹⁹⁷⁾ via Curtius-Umlagerung zu *S*-2-Tropinon abgebaut. Die spezifische Drehung ($[\alpha] = -23.7^\circ$, Lit.¹⁹⁷⁾: $[\alpha] = +23.3^\circ$) und die übrigen analytischen Daten korrelieren vollständig mit den Daten des entsprechenden *R*-Enantiomers, welches Seifert¹⁴⁹⁾ durch Abbau von (-)-Cocain gewinnen konnte.

5.5 Synthese des enantiomerenreinen Triflats *S*-(49) als Edukt für Suzuki-Kreuzkupplungen

Die Funktionalisierung von *S*-2-Tropinon *S*-(47) zum cyclischen Vinyl-Triflat *S*-(49) (Kap. 2.3, Abb. 15, S. 22) könnte nach Ergebnissen von Wegge²¹⁴) durch die N-Methyl-Substitution des Eduktes *S*-(47) problematisch sein:

Bei dem zu *S*-2-Tropinon regioisomeren 3-Tropinon (149) muß nach Wegge zunächst die N-Methyl-Gruppe durch eine desaktivierende Eoc-Schutzgruppe ersetzt werden, bevor das zu *S*-(49) regioisomere Triflat *RS*-(158) erzeugt werden kann.

Wegge hat wegen der hohen Instabilität des zu *RS*-(158) analogen, N-Methyl-substituierten Vinyltriflats (Me- statt Eoc-Schutzgruppe) 3-Tropinon (149) nach Von Braun zuerst zum N-Eoc-geschützten Derivat (156) abgebaut, um dessen Kalium-enolat in r₂ mit Comins-Reagenz 157²¹⁵) zum Vinyltriflat zu transformieren (Ausb. 89 %). Die Synthese des N-Eoc-geschützten Triflates *RS*-(158) erfolgt hierbei nach einem Protokoll von Zhang¹⁹⁶) und Rohr²⁰²).

Synthesestrategisch nachteilig ist die Verwendung der Eoc-Carbamat-Schutzgruppe, welche die Synthese durch initiale Einführung und finale Abspaltung zum freien Amin um zwei zusätzliche Stufen verlängert.

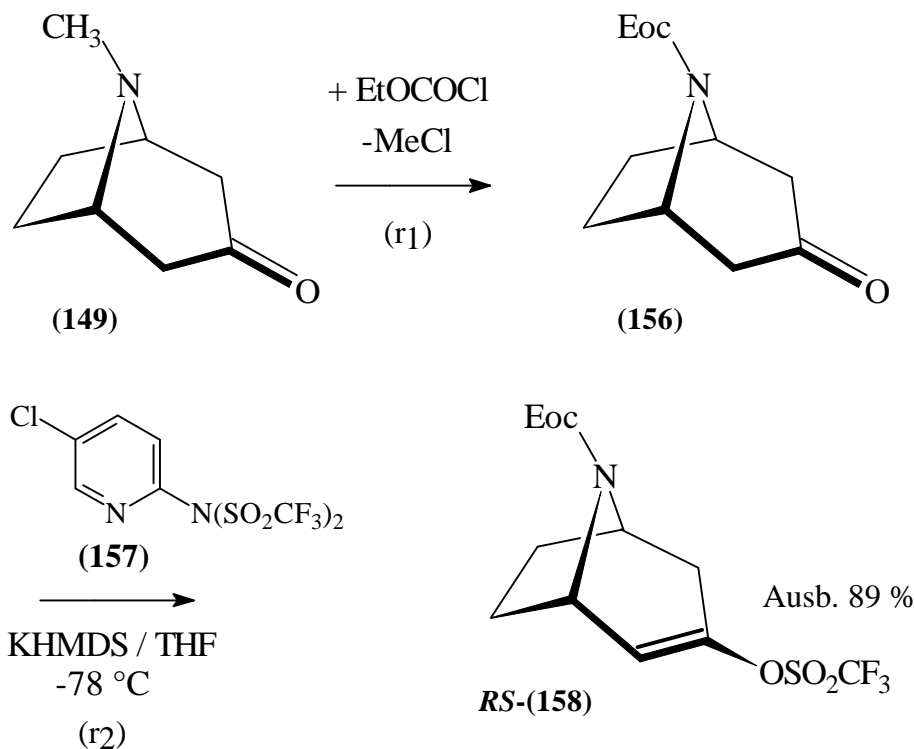


Abb. 87: Synthese des N-Eoc-geschützten Triflates *RS*-(158)

Seifert¹⁴⁹⁾ ist die Synthese des zu **RS-(158)** analogen, instabilen Triflates (Methyl- statt Eoc-Substituent) gelungen, ohne die von Wege durchgeführten Schutzgruppen-Manipulationen vorzunehmen:

In Anlehnung an das Protokoll von Rohr²⁰²⁾ wird 3-Tropinon (**149**) in THF durch frisch hergestellte Lithium-diisopropylamid-Lösung bei -90 °C deprotoniert und durch ein Äquivalent Comins-Reagenz **157** als Triflat entsprechend **RS-(158)** abgefangen (Ausb. 96 %). Dieses N-Methyl-Triflat des 3-Tropinons kann nach Befunden von Seifert problemlos durch Chromatographie mit Kieselgel gereinigt werden und ist in Reinsubstanz unter Argonatmosphäre bei -30 °C begrenzt haltbar. Vorteilhaft erfolgt die Lagerung deshalb als Stammlösung in wasserfreien, entgastem Solventien wie Ethylacetat, THF oder CDCl₃ bei -30 °C.

Mit diesem Verfahren konnte Seifert auch 3-Chinuclidinon (**107**, vgl. Abb. 46, S. 55) erfolgreich in das bisher unbekannte, instabile Vinyl-triflat überführen (Ausb. 94 %) und Suzuki-Kreuzkupplungen studieren.

Dieses von Seifert entwickelte Verfahren könnte ein attraktives Konzept zur Generierung des Vinyltriflates **S-(49)** aus dem zum 3-Tropinon isomeren *S*-2-Tropinon **S-(47)** sein. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht im Verzicht auf zwei zusätzliche Schutzgruppen-Operationen am N-Terminus des Ketons.

Die besondere synthetische Herausforderung ergibt sich hierbei aus der potentiellen Instabilität dieser bicyclischen Vinyltriflate mit basischem N-Methyl-Terminus, welcher offenbar Zersetzungsreaktionen begünstigt²¹⁴⁾: So kann das aus *S*-2-Tropinon **S-(47)** mit KHMDS bzw. NaHMDS erzeugte Alkalimetall-Enolat nicht durch N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)-anilin nach der Methode von Zhang¹⁹⁶⁾ bzw. Carroll²¹³⁾ zum Triflat **S-(49)** funktionalisiert werden, da bei -78 °C in THF innerhalb 45 min komplexe Produktgemische gebildet werden.

In sondierenden Untersuchungen wird deshalb *S*-2-Tropinon **S-(47)** bei -85 °C mit frisch hergestellter LDA-Lösung (1.1 Äquivalente pro Äquivalent Keton) innerhalb 2.5 h zum enantiomerenreinen Lithium-Enolat deprotoniert. Der Abfang des Lithium-Enolates erfolgt dann mit einem Äquivalent Comins-Reagenz **157** (5 h / -80 °C). Nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat) isoliert man das enantiomerenreine Triflat **S-(49)** mit 94prozentiger Ausbeute (vgl. Abb. 88, S. 120).

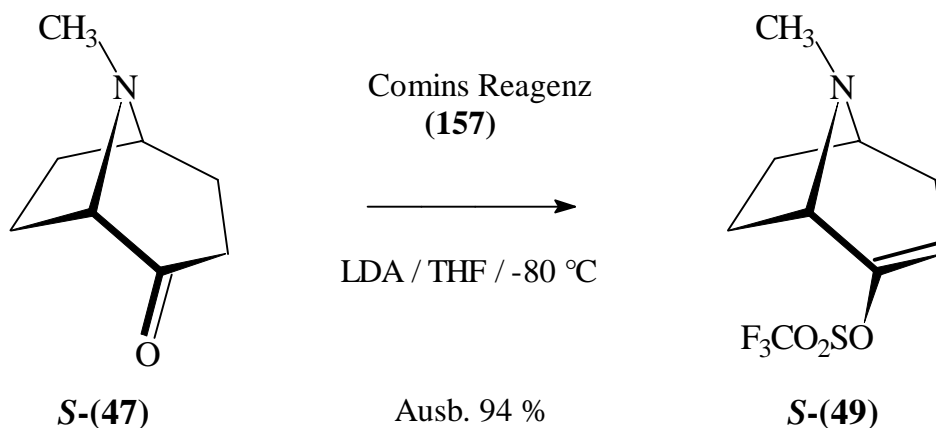


Abb. 88: Synthese des Vinyltriflates **S-(49)** nach dem Verfahren von Seifert und Rohr²⁰²⁾

S-(49) ist wie das von 3-Tropinon abgeleitete Triflat bei -30 °C nur begrenzt haltbar und wird in Übereinstimmung mit Seifert¹⁴⁹⁾ vorteilhaft in entgaster, wasserfreier Ethylacetat- bzw. THF-Stammlösung unter Argon gelagert.

Diese Instabilität von **S-(49)** hat Konsequenzen für die ¹H-NMR-Shiftmessungen zur Bestimmung der enantiomeren Reinheit von **S-(49)**: Lösungen von **S-(49)** und dem schwach aciden **S-(+)-TFAE** in CDCl₃ zersetzen sich bei +6 °C innerhalb weniger Stunden und sollten sofort nach Herstellung vermessen werden (vgl. Exp. Teil, S. 237).

aR-(BINAPPA) **aR-(141)** kann zur Bestimmung des ee-Wertes von **S-(49)** nicht eingesetzt werden, da spontane Zersetzung des Triflates **S-(49)** eintritt. Ursächlich sollte die Protonierung der Doppelbindung von **S-(49)** durch die Binaphthyl-phosphorsäure **aR-(141)** sein.

Mit der erfolgreichen Synthese von **S-(49)** als elektrophilem Vinyltriflat sind die Voraussetzungen für die Entwicklung einer Kreuzkupplungsmethode nach Suzuki geschaffen, deren Reaktionsbedingungen in Kap. 5.6 (S. 121ff) methodisch ermittelt werden sollen.

5.6 Sondierung der Reaktionsbedingungen für Suzuki- Kupplungen der Triflate **S-(48)** und **S-(49)** mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-substituierten Borsäureester-Derivaten

Suzuki-Reaktionen von Triflaten mit Arylboronsäure-estern stellen nach Snieckus⁷⁴⁾ eine Herausforderung bei der Optimierung dieses Reaktionstyps dar, weil Triflate im Gegensatz zu den korrespondierenden Iodiden und Bromiden eine geringere Reaktivität aufweisen und da Triflat-Kupplungen z. T. mit niedrigeren Ausbeuten verlaufen.

Snieckus ermittelt für Phenylboronsäure als Modellsubstanz und diverse Arylhalogenide und -triflate Ar-X als Kupplungsreaktanden die Reaktivitätsabstufung $X = I > Br > OTf \gg Cl$.

Um ein effizientes Verfahren für die Kupplung des Triflates **S-(49)** zu Ferruginin-Derivaten **S-(51)** zu entwickeln (vgl. Abb. 79, S. 105), sollen vergleichend mehrere Literatur-Konzepte sondiert werden.

Huth²¹⁶⁾ hat das Problem der geringen Reaktivität von Aryltriflaten bei der Kupplung mit Phenyl-, Furyl- und Thienylboronsäuren durch Zusatz von Lithiumchlorid lösen können.

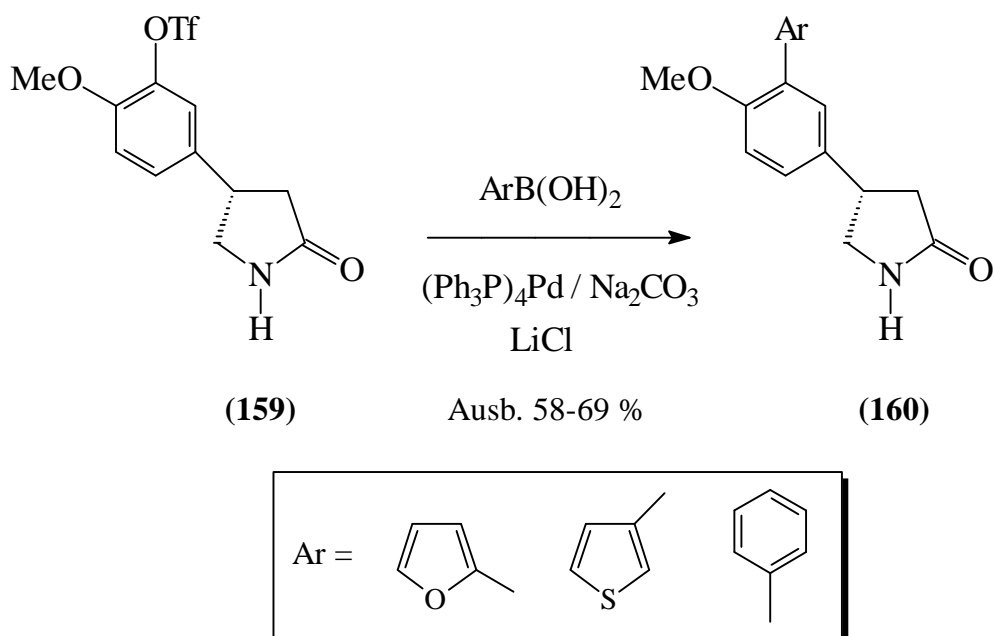


Abb. 89: Synthese von Rolipram[®]-Derivaten **160** durch Suzuki-Kupplung

Mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator und Natriumcarbonat als nucleophilem Aktivator für die Arylboronsäure werden die Rolipram[®]-Derivate **160** mit 58-69 % Ausbeute (Toluol / Ethanol / 95 °C) isoliert. Der Verzicht auf Lithiumchlorid wirkt nach Huth ausbeutemindernd.

Carroll und Kozikowski^{213,217,218}) führen Suzuki-Kupplungen mit dem von **b**Ke-toester **S-(46)** (vgl. Abb. 85, S. 115) abgeleiteten Triflat **S-(48)** und kommerziell erhältlicher 4-Fluorphenylboronsäure in Dimethoxyethan aus. Als Katalysator wird Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (Pd₂dba₃) und als nucleophiler Aktivator für die Boronsäure 2 molare, wäßrige Natriumcarbonat-Lösung verwendet. Stöchiometrische Mengen an Lithiumchlorid sollen - wie bei der Methode von Huth²¹⁶) - Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeute an **S-(161)** erhöhen. Kupplungsprodukt **S-(161)** wird nach 1 h bei Siedetemperatur mit 86 % Ausbeute isoliert.

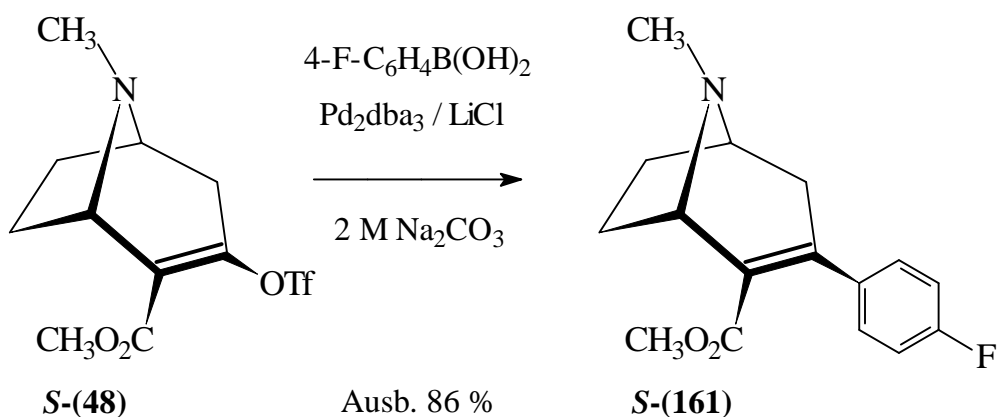


Abb. 90: Suzuki-Kupplung des Ester-Triflates **S-(48)**

Nach Untersuchungen von Suzuki^{66,67,75,76}) und Stille²¹⁹) ist bei der Kreuzkupplung von Triflaten häufig der Zusatz von Alkalimetall-Halogeniden wie LiCl oder KBr erforderlich, um die Zersetzung des Palladium-Katalysators zu verhindern. Diese Zersetzung des Katalysators manifestiert sich experimentell durch schwarze Reaktionssuspensionen von elementarem Palladium-(0)-Schwamm. Die Zersetzung des Katalysators zu Palladium-Schwamm, die die Kupplungsreaktion zum Erliegen bringt, wird durch Triphenylphosphin-Liganden des Pd-Katalysators induziert (vgl. Abb. 91 auf der nachfolgenden Seite).

Der Ligand Triphenylphosphin reagiert hierbei mit dem Komplex **163**, welcher aus der oxidativen Addition des Triflates **162** an den Katalysator L_4Pd resultiert (vgl. Kap. 2.4, S. 23): Reduktive Eliminierung von katalytisch inaktivem Pd-Schwamm liefert das Phosphonium-triflat-Salz **165** (Reaktionsgleichung (r) in Abb. 91).

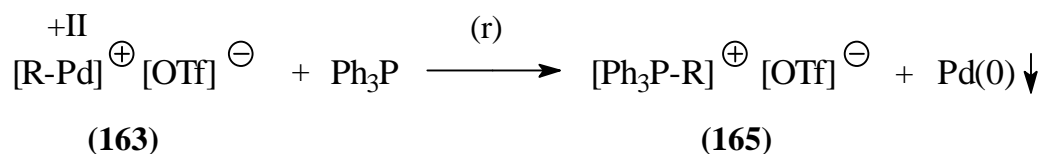
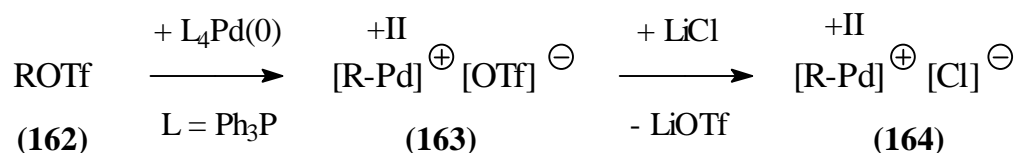
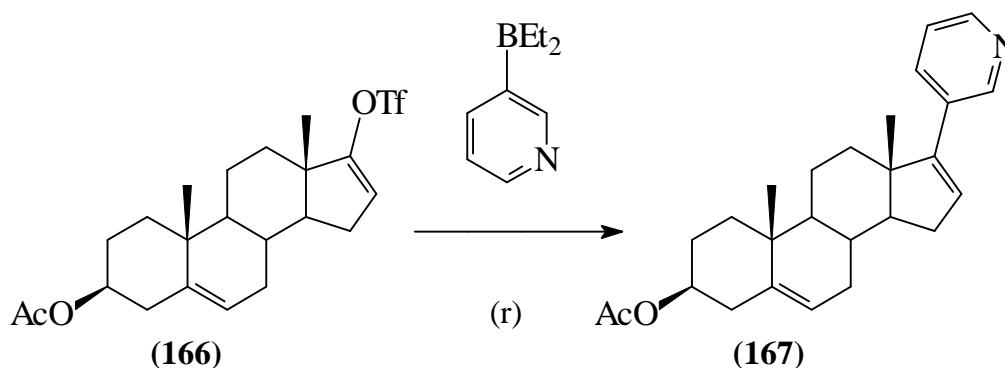


Abb. 91: Zerstörung des Kupplungskatalysators durch Triphenylphosphin und Reaktionsbeschleunigung durch LiCl nach Stille und Suzuki

Alkalimetall-Halogenide wie LiCl verhindern diese Katalysator-Desaktivierung, indem sie mit dem Komplex **163** unter Liganden-Austausch zum Komplex **164** reagieren. Während Komplex **163** mit dem Triflat-Liganden als guter Abgangsgruppe für nucleophile Folgereaktionen mit Ph_3P prädestiniert ist, zeigt der Chloro-Komplex **164** mit Chlorid als schlechter Abgangsgruppe keine Reaktion mit Triphenylphosphin, die Katalysatorzerstörung wird somit durch Lithiumchlorid-Zugabe zum Kupplungsansatz verhindert.

Eine positive kinetische Reaktionsbeeinflussung resultiert ferner daraus, daß der Palladium(II)-chlorid-Komplex **164** schneller durch das Borsäure-Derivat transmetalliert wird als der analoge Palladium(II)-triflat-Komplex **163**. Ein Lithiumchlorid-Zusatz könnte somit für den Erfolg der hier geplanten Kupplungen essentiell sein.

Als drittes Verfahren zur Suzuki-Kupplung von Triflaten soll die von Potter^{190,195)} entwickelte Methode untersucht werden. Potter hat Triflate steroidaler Grundstruktur wie **166** mit kommerziell erhältlichem 3-Pyridyl-diethylboran als Transferreagenz für das Pyridin-Fragment zu **167** gekuppelt:



(r): $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2 / 2 \text{ M Na}_2\text{CO}_3 / \text{THF} / 80 \text{ }^\circ\text{C}$
Ausb. 84 %

Abb. 92: Kupplung des Steroid-Triflats **166** mit 3-Pyridyl-diethylboran

Als Katalysator verwendet Potter Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (L_2PdCl_2), das Boran wird durch wässrige 2 M Natriumcarbonat-Lösung nucleophil für den Katalysezyklus aktiviert. Zusatz von Lithiumchlorid zur Reaktivitätssteigerung von **166** im Katalysezyklus ist nicht erforderlich. Nach 1 h bei 80 °C wird **167** mit 84prozentiger Ausbeute isoliert. Verseifung der potentiell baselabilen Acetat-Funktion von **167** durch Natriumcarbonat wird nicht beobachtet.

Die hier vorgestellten drei Verfahren zeichnen sich durch die komfortable Reaktionsführung aus:

Im Gegensatz zu dem von Oh-e und Suzuki^{75,76)} entwickelten Verfahren, bei welchem Arylboronsäuren mit wasserfreiem Kalium-orthophosphat als Aktivator unter striktem Feuchtigkeitssausschluß (Dioxan oder THF) mit Vinyl- und Aryltriflaten gekuppelt werden, wird nach Carroll²¹³⁾ und Potter¹⁹⁰⁾ die Umsetzung in schwach basischem, wässrigen Medium durchgeführt.

Unerwünschte Hydrolyse des Triflates durch Hydroxid-Ionen wird nach Potter hierbei nicht beobachtet. Weitere Vorteile sind die kurzen Reaktionszeiten, die hohen Ausbeuten an Kupplungsprodukt, die hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen der beiden Kupplungspartner und die bequeme extractive Aufarbeitung nach pH-neutraler Hydrolyse.

Das von Potter¹⁹⁰⁾ entwickelte Verfahren könnte besonders attraktiv sein, weil mit diesem Konzept Seifert¹⁴⁹⁾ erfolgreich die Kupplung der instabilen Triflate des 3-Tropinons **149** und des 3-Chinuclidinons **107** mit 3-Pyridyl-diethylboran (Ausb. 53 %) bzw. 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure realisieren konnte (Ausb. 67 %).

Die Methoden nach Huth, Carroll, Potter und Suzuki sollen deshalb nachfolgend mit Triflat **RS-(49)** und mit kommerziell erhältlichem 3-Pyridyl-diethylboran als Kupplungskomponenten erprobt werden.

In Testansätzen werden dabei 0.50 mmol (ca. 140 mg) Triflat **RS-(49)** mit 0.60 mmol (ca. 90 mg) Diethyl-3-pyridylboran unter den in Tab. 2 angegebenen Bedingungen dc-kontrolliert umgesetzt. Die extraktive Aufarbeitung erfolgt standardisiert mit Dichlormethan nach pH-neutraler Hydrolyse der Testansätze mit Wasser.

Tab. 2: Test-Ansätze im Mikro-Maßstab zur Ermittlung der optimalen Bedingungen für eine Suzuki-Kupplung von Triflat **RS-(49)**

Methode	Katalysator	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
Suzuki ⁷⁵⁾	2.5 mol % L ₄ Pd	0.60 mmol K ₃ PO ₄ / Di- oxan / 0.5 h / 85 °C	Zersetzung
Huth ²¹⁶⁾	3.2 mol % L ₄ Pd 0.80 mmol LiCl	1.04 mmol 2 M Na ₂ CO ₃ Toluol / EtOH = 2.3 : 1 20 h / 95 °C	teilweise Zersetzung, Regenerierung von 20 % Edukt 49
Carroll ²¹³⁾	4 mol % Pd ₂ dba ₃ 0.83 mmol LiCl	0.80 mmol 2 M Na ₂ CO ₃ Dimethoxymethan / 16 h / Siedetemperatur	teilweise Zersetzung, Regenerierung von 30 % Edukt 49
Potter ¹⁹⁰⁾	1 mol % L ₂ PdCl ₂	1.60 mmol 2 M Na ₂ CO ₃ THF / 17 h / 80 °C	innerhalb 18 h dc-einheitliche Umsetzung

* L: Triphenylphosphin

** dba: Dibenzylidenacetone

Bei der Umsetzung des *RS*-Triflates **49** nach Suzuki⁷⁵⁾ tritt innerhalb 30 min vollständige Zersetzung des Eduktes ein, während bei der Umsetzung nach Huth²¹⁶⁾ nach 20 h partielle Zersetzung nach DC beobachtet wird. Der gleiche Befund ergibt sich bei der Umsetzung nach Carroll²¹³⁾: Das Triflat **RS-(49)** ist jedoch in dem schwach basischen, wäßrigen Solvensgemisch erstaunlich hydrolysestabil und kann nach extraktiver Aufarbeitung teilweise (ca. 30 % Ausbeute) wiedergewonnen werden (vgl.

Tab. 2). Bei der Methode nach Suzuki kann die beobachtete Triflat- und Katalysatorzersetzung zu Palladium-Schwamm nicht durch äquimolaren Zusatz von Lithiumchlorid bzw. Kaliumbromid verhindert werden.

Methode der Wahl für den Mikromaßstab ist die Kupplungsmethode von Potter. Innerhalb 17 h beobachtet man Kupplung von **RS-(49)** zu dc-einheitlichem **RS-(51a)** (vgl. Abb. 93, S. 128).

In Analogie zu der von Wegge^{47,214}) untersuchten Stille-Kupplung wird der Erfolg der hier untersuchten Suzuki-Kupplung stark durch Liganden und Elektronenkonfiguration des Palladium-Katalysators beeinflusst.

Fraglich ist auch, ob die Variante nach Potter standardisiert auf Chlorpyridin- und Pyrimidin-substituierte Arylboronsäure-Derivate als Kupplungspartner für das Triflat **S-(49)** übertragen werden kann.

5.6.1 Suzuki-Kupplungen des unsubstituierten Triflates *S*-(49) nach der Variante von Potter

Die von Potter¹⁹⁰⁾ etablierte und von Seifert für Triflate des 3-Chinuclidinons und des 3-Tropinons weiterentwickelte Kupplungsmethode kann erfolgreich zur Herstellung der Zielverbindungen *S*-(51a-c) (vgl. Abb. 93, S. 128) im mmol-Maßstab angewendet werden.

Hierbei kann 3-Pyridyl-diethylboran (**168**) problemlos - ohne Modifikation der Reaktionsparameter - durch 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure^{149,187,193)} (**169**) als Kupplungskomponente für *S*-(49) ersetzt werden. Wichtig für die Reproduzierbarkeit der CC-Verknüpfung ist die Verwendung entgasteten Tetrahydrofurans und entgaster 2 M wäßriger Natriumcarbonat-Lösung. Außerdem sollte das Gemisch aus Katalysator, Natriumcarbonat-Lösung und Borsäure-Derivat nach Zudosieren des Triflates *S*-(49) in THF mit einem vorgeheizten Ölbad - ohne Aufwärmphase - unmittelbar auf 80 °C temperiert werden. *S*-(51a) und *S*-(51b) mit Pyridin- bzw. Chlorpyridin-Substituent in 2-Position werden nach 17 h bei 80 °C in guter Ausbeute (85 %) isoliert.

Die Einführung des Pyrimidin-Substituenten in 2-Position des Triflates *S*-(49) ist zunächst problematisch: Nach Befunden von Seifert und eigenen Ergebnissen kann die literaturbekannte¹⁸⁷⁾ Pyrimidin-5-yl-boronsäure nach dem publizierten Verfahren nicht reproduzierbar hergestellt werden.

Potter¹⁹⁰⁾ und Hartmann¹⁹⁵⁾ beschreiben die Synthese eines tetravalenten Lithium-Boronat-Salzes **170** ausgehend von 5-Brom-pyrimidin und Borsäuretrimethylester. Für den Syntheseinsatz von **170** kritisch zu beurteilen ist die begrenzte Löslichkeit dieses Salzes in den meisten organischen Solventien und wäßrig-organischen Solvens-Gemischen. Ferner zeigen Lösungen von **170** in polar-aprotischen Solventien wie DMSO und DMF bereits bei Raumtemperatur Zersetzungserscheinungen.

Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat (vgl. Abb. 93, S. 128) kann zwar nach dem hier vorgestellten Protokoll auf das Triflat *S*-(49) das Pyrimidin-Fragment transferieren, die Ausbeute an Kupplungsprodukt *S*-(51c) ist aber mit 22 % signifikant niedriger als bei den vorhergehenden Umsetzungen. Diese Ausbeuteminderung könnte durch die begrenzte Löslichkeit des Boronat-Salzes in Gemischen aus THF und wäßriger Natriumcarbonat-Lösung bei 80 °C verursacht sein: Während Triflat *S*-(49) mit den anderen beiden Borverbindungen **168** und **169** homogen, d. h. in Lösung umgesetzt werden kann, liegt bei der Umsetzung von *S*-(49) mit dem Boronat-Salz **170** eine schwer rührbare Suspension vor.

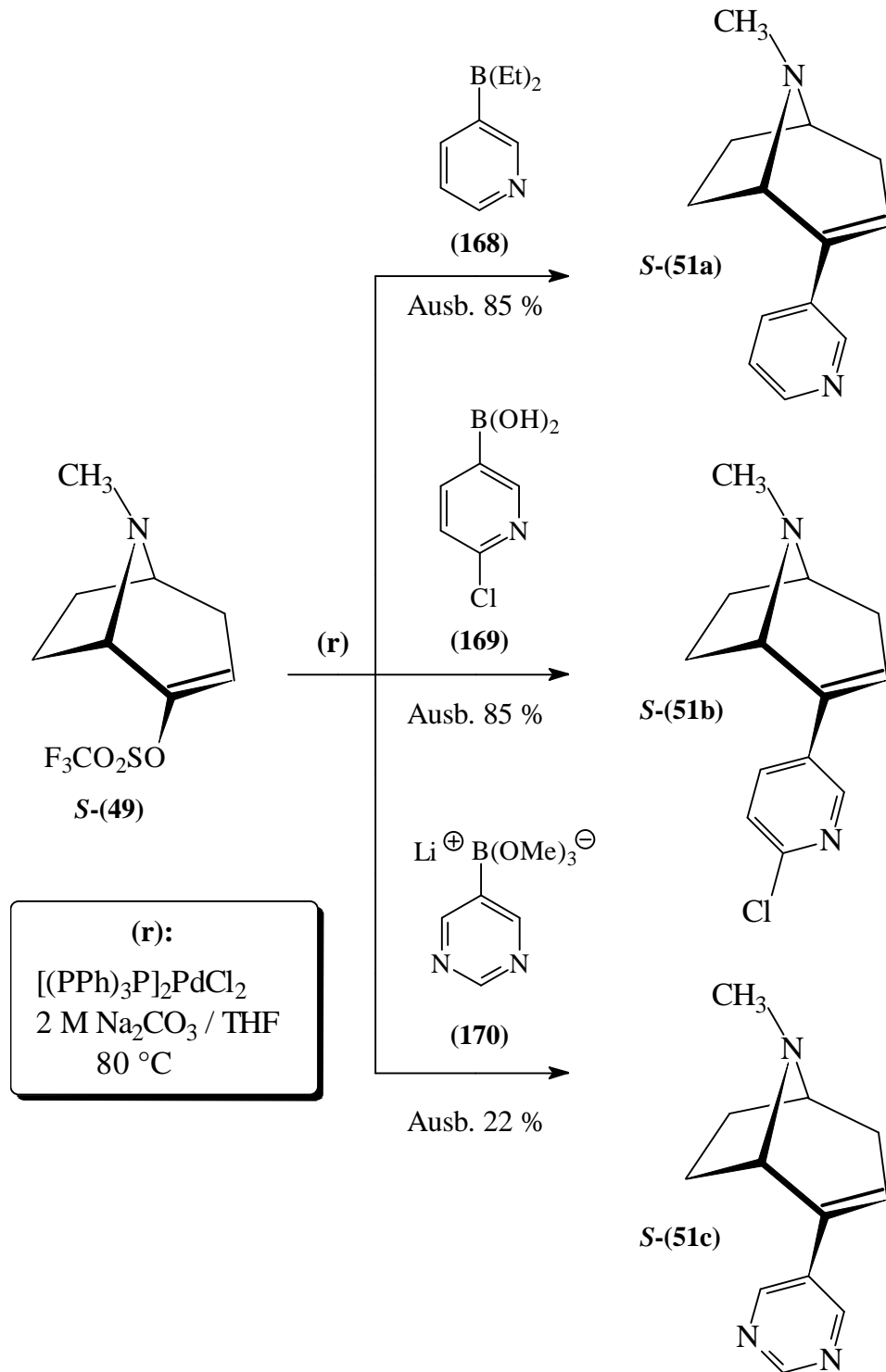


Abb. 93: Optimierte Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung des Triflates **S-(49)**

Dieser Befund kann durch Erfahrungen von Seifert¹⁴⁹⁾ bestätigt werden: Kupplungen der von 3-Tropinon und 3-Chinuclidinon abgeleiteten Triflate mit Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat **170** verlaufen unter teilweiser Zersetzung des Triflates und mit niedrigen Ausbeuten an Kupplungsprodukt.

Mit diesem standardisierten und komfortablen Suzuki-Kupplungsprotokoll können die drei bioisosteren (+)-Ferruginin-Derivate **S-(51a-c)** in moderaten bis guten Ausbeuten hergestellt werden, um in Radioligand-Bindungsstudien auf ihre Affinität zu neuronalen (**a4**)₂(**b2**)₃- und **a7***-nAChRs untersucht zu werden.

5.6.2 Suzuki-Kupplungen des enantiomerenreinen Estertriflates **S-(48)**

Das auf S. 107 (Abb. 80) bereits vorgestellte Triflat **S-(48)** mit Methylesterfunktion in 2-Position des 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Gerüsts fungiert nicht nur als Edukt für eine optimierte Synthese des Enantiomers von Anhydroecgonin-methylester **S-(150)**, sondern könnte auch als Suzuki-Kupplungskomponente für die bereits vorgestellten Borverbindungen **168**, **169** und **170** attraktiv sein. Das in Kap. 5.6 beschriebene Protokoll von Potter¹⁹⁰) könnte einen Zugang zu Strukturvariationen der nAChR-Liganden **RS-(21a-b)** (Rádl^{45,46}), S. 11 und S. 104) eröffnen, welche in 2-Position in Konjugation zum Heteroaromaten eine Ester-Funktion aufweisen.

3-Pyridyl-diethylboran (**168**) und 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**169**) können mit Natriumcarbonat als nucleophilem Aktivator für die Borverbindungen nach diesem standardisierten Verfahren erfolgreich ihre Pyridin-Substituenten auf das Triflat **S-(48)** transferieren. Nach 18 h (THF / 80 °C) isoliert man die Zielverbindungen **S-(50a)** und **S-(50b)** in guten Ausbeuten (66-77 %, vgl. Abb. 94, S. 131).

Die bei der Kreuzkupplung des in 3-Position unsubstituierten Triflates **S-(49)** mit Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat (**170**) beobachtete moderate Ausbeute von 22 % (S. 128) kann für die analoge Kupplung des Ester-Triflates **S-(48)** optimiert werden. Dieses Ziel wird durch Erhöhung der Löslichkeit des Boronat-Salzes im Reaktionsgemisch erreicht: Das Salz **170** wird zum einen im 2.2fachen Überschuß zum elektrophilen Vinyltriflat **S-(48)** eingesetzt, zum anderen wird die Katalysatormolzahl an L_2PdCl_2 auf 5.6 mol% gesteigert.

Huth²¹⁶) hat die begrenzte Löslichkeit substituierter Arylboronsäuren in Toluol durch Zusatz von Ethanol als Lösungsvermittler erhöht (vgl. Abb. 89, S. 121), um Reaktionsgeschwindigkeit und Ausbeuten steigern zu können.

Deshalb wird die Umsetzung von **S-(48)** mit **170** in einem Solvensgemisch aus entgastem Tetrahydrofuran und entgastem Ethanol im Verhältnis 3:1 durchgeführt, um die Konzentration an in Lösung vorliegender Bor-Verbindung **170** zu erhöhen. Nach 18 h bei 80 °C isoliert man das 2-Methoxycarbonyl-substituierte Kupplungsprodukt **S-(50c)** mit 59 % Ausbeute. Durch diese Variation der Reaktionsparameter kann die Ausbeute an **S-(50c)** gegenüber dem analogen Pyrimidin-substituierten Kupplungsprodukt **S-(51c)** (Ausb. 22 %) fast um das Dreifache erhöht werden (vgl. Abb. 94 auf der nachfolgenden Seite).

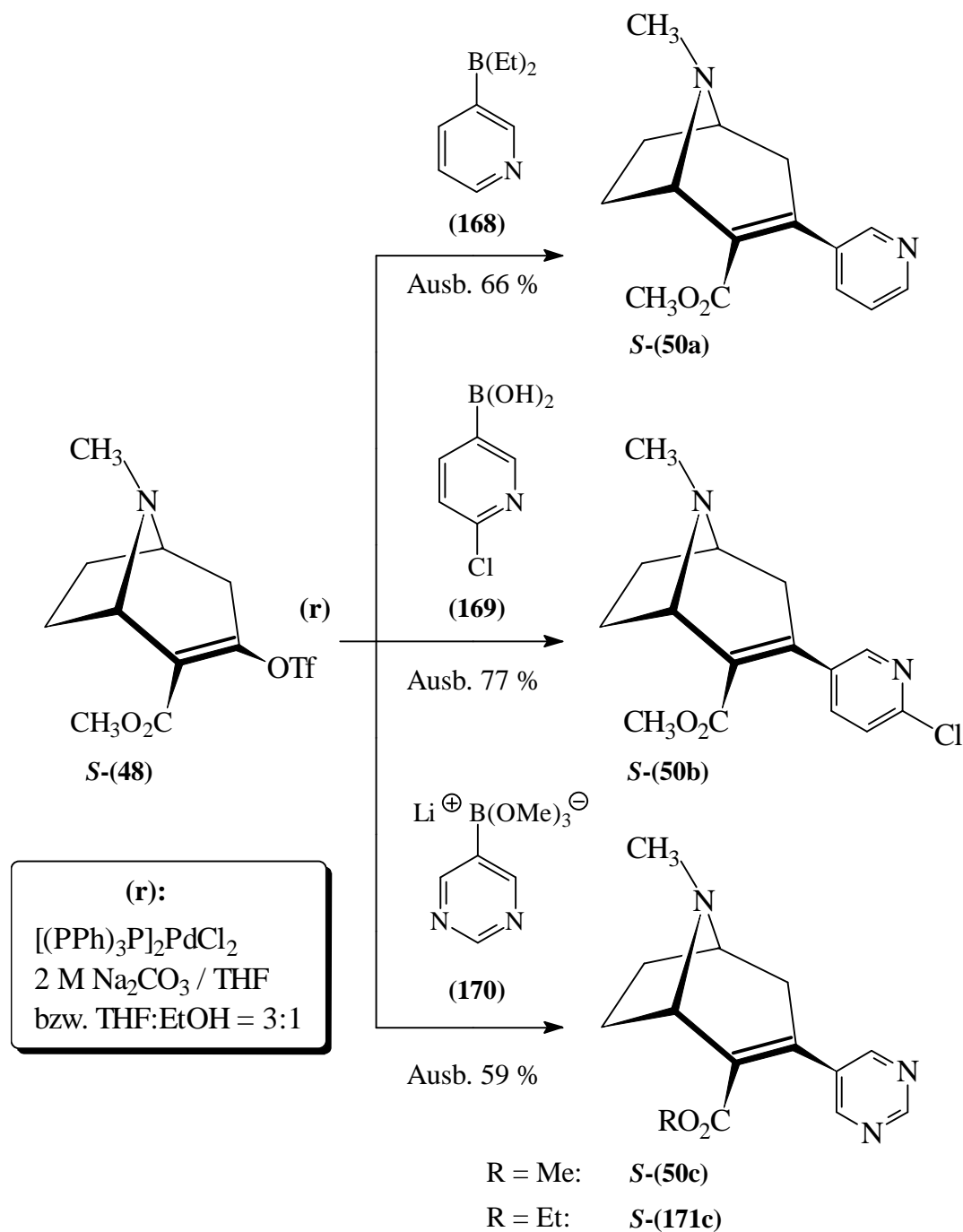


Abb. 94: Suzuki-Kupplungen von Ester-Triflat **S-(48)**

Bei der chromatographischen Reinigung isoliert man als Vorfraktion zur Hauptfraktion, die Methylester **S-(50c)** enthält, ein Gemisch aus **S-(50c)** und seinem korrespondierenden **a, b** ungesättigten Ethylester **S-(171c)** (vgl. Abb. 94).

Nach 1H -NMR-spektroskopischen Befunden ($CDCl_3$, 500 MHz) liegen in dieser Mischfraktion Methylester **S-(50c)** und sein Ethylester-Analogon **S-(171c)** im Verhältnis 5.3:1 vor. Ethylester **S-(171c)** kann ^{13}C -NMR-spektroskopisch durch "Attached Proton Test" ($CDCl_3$, 125 MHz) und durch hochauflösende Massenbestimmung eindeutig charakterisiert werden (Exp. Teil, S. 253).

Unter den milden basischen Bedingungen (2 M Natriumcarbonatlösung) tritt bei längerem Erhitzen (18 h / 80 °C) auch Umesterung der Methylesterfunktion von **S-(50c)** durch intermediär erzeugte Ethanolat-Ionen des Cosolvens Ethanol auf, während Potter¹⁹⁰) bei der Kreuzkupplung des steroidalen Triflates **166**, das ebenfalls eine Esterfunktion aufweist, bei der kurzen Reaktionszeit von 1 h keine Verseifung der Acetat-Funktion beobachtet (vgl. Abb. 92, S. 124).

Die Umesterung zu **S-(171c)** bei der Kreuzkupplung zu **S-(50c)** sollte durch Ersatz von Ethanol durch Methanol als Lösungsvermittler für das Boronat-Salz (**170**) verhindert werden können. Führt man die Suzuki-Reaktion von **S-(48)** und **170** in THF : Methanol = 3:1 nach dem beschriebenen Verfahren durch, so sinkt die Löslichkeit an **170** ab, es resultiert eine schwer rührbare Reaktionssuspension mit komplexen Produktspektrum.

Als Konsequenz wird Methylester **S-(50c)** mit stark verminderter Ausbeute (10 %) isoliert.

Das bereits für die Kreuzkupplung des vom 2-Tropinon abgeleiteten Triflates **S-(49)** etablierte Protokoll kann mit Erfolg auch auf das Ester-Triflat **S-(48)** übertragen werden. Nach standardisierter Reaktionsführung und komfortabler Aufarbeitung erhält man die Zielverbindungen **S-(50a-c)** in guten Ausbeuten (59-77 %). Die unter den milden alkalischen Bedingungen mögliche Umesterung der Methylesterfunktion von **S-(50c)** durch Ethanol als Cosolvens tritt auch bei langen Reaktionszeiten nur in vernachlässigbarem Ausmaß auf, während in allen drei Fällen **S-(50a-c)** keine Hydrolyse der Methylesterfunktion durch Natriumcarbonat als basischem Aktivator beobachtet wird.

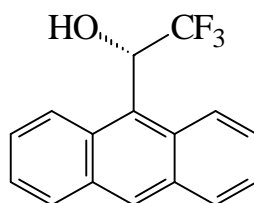
Der präparative Komfort der Kupplung nach Potter wird auch durch den Befund erhöht, daß auf den häufig erforderlichen Zusatz von Lithiumchlorid^{67,75}) zur Vermeidung von Katalysatorzerstörung verzichtet werden kann. Obwohl die benötigten Reaktionszeiten in der **S-(50a-c)**- bzw. **S-(51a-c)**-Serie mit 17-20 h (80 °C) gegenüber den Triflat-Kupplungen mit LiCl-Zusatz (vgl. Huth²¹⁶): 2-5 h / 95 °C und Potter¹⁹⁰): 1 h / 80 °C) deutlich erhöht sind, werden die Kupplungsprodukte nach dc-einheitlichem Reaktionsablauf in hohen Ausbeuten isoliert.

5.7 Bestimmung der enantiomeren Reinheit der Suzuki-Kupplungsprodukte *S*-(50a-c) und *S*-(51a-c)

Wie auch bei den enantiomerenreinen, Pyridazin-substituierten Anabasin-Derivaten *S*-(36a-b) und *S*-(140) kann auch bei den (1*S*)-8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten *S*-(50a-c) und *S*-(51a-c) die enantiomere Reinheit durch ein chirales, solvatisierendes Shift-Reagenz ("CSA", vgl. Kap. 4.6, S. 92) bestimmt werden.

Das in der Anabasin-Serie bewährte *aR*-(-)-BINAPPA *aR*-(141) als achsenchirale Diarylphosphorsäure sollte mit den tertiären Aminen *S*-(50a-c) und *S*-(51a-c) - ähnlich wie mit den Anabasinoiden *S*-(36a-b) - salzartige, diastereomere Solvat-Komplexe ausbilden können. Im ¹H-NMR-Experiment manifestiert sich aber eine starke Signalverbreiterung mit schlechter Auflösung der Signale, aus denen kein Integrationsverhältnis der anisochronen Signalsätze bestimmt werden kann. Ferner bildet *aR*-(141) mit den Ferrugininoiden *S*-(50) und *S*-(51) schon bei niedrigen Konzentrationen (0.10 mmol Amin und 0.10 mmol *aR*-(141) in 2.0 ml CDCl₃) unlösliche Niederschläge.

Deshalb soll ein alternatives, vielfach bewährtes "CSA"-Shift-Reagenz eingesetzt werden, *S*-(+)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol^{182,220} (*S*-(+)-TFAE *S*-(172)).



S-(172)

Abb. 95: Chiral-solvatisierendes Shift-Reagenz *S*-(+)-TFAE

Pirkle hat mit *S*-(+)-TFAE die enantiomere Reinheit von Aminen²²¹, Lactonen²²², Sulfinat-Estern²²³, Oxaziridinen²²⁴) und Allenen²²⁵) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Diese Substanzklassen weisen als gemeinsames Strukturelement basische N-, O- oder S-Heteroatome bzw. elektronenreiche, kumulierte Doppelbindungen auf, die mit der TFAE-Hydroxy-Gruppe und dem aciden Carbinol-Wasserstoff in **a**-Stellung zur CF₃-Gruppe Wasserstoffbrücken ausbilden.

Hierbei werden nach einem Solvatationsmodell von Pirkle²²⁰⁾ aus den basischen Enantiomeren und dem aciden *S*-TFAE 5- bis 6-gliedrige, diastereomere Chelat-Komplexe gebildet, die im ¹H-NMR-Spektrum anisochrone Signale aufweisen.

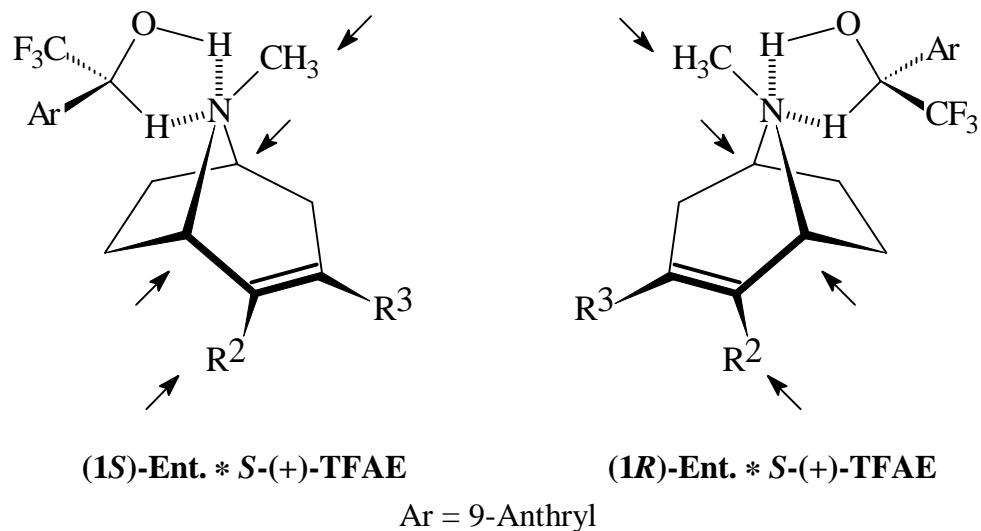


Abb. 96: Übertragung des Solvatationsmodelles nach Pirkle²²⁰⁾ auf die Ferrugininoide *S*-(50a-c) und *S*-(51a-c)

Abb. 96 zeigt die Anwendung dieses Modelles auf die bisher unbekanntes 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivate *R*- bzw. *S*-(50a-c) ($R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$, $R^3 = \text{Ar}$) und *R*- bzw. *S*-(51a-c) ($R^2 = \text{Ar}$, $R^3 = \text{H}$) unter Annahme eines fünfgliedrigen Chelatkomplexes mit zwei intermolekularen H-Brücken.

Praktischer Vorteil dieses Shift-Reagenzes **172** ist der universelle Einsatz in der ¹H-NMR-Spektroskopie sowohl bei den als Vorstufen eingesetzten 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Edukten als auch bei den bisher unbekanntes Zielverbindungen *S*-(51a-c) und *S*-(50a-c), die durch Suzuki-Kupplung gewonnen werden. Um die quantitative Solvatkomplexbildung zwischen *S*-(172) und den Ferrugininoiden zu gewährleisten, wird *S*-TFAE äquimolar bzw. im Überschuß (1.0-1.5 Äquivalente *S*-(172) pro Äquivalent Amin) mit den Kupplungsprodukten in CDCl₃ bzw. [D₆]DMSO gelöst (vgl. Exp. Teil, S. 239-253).

Für den literaturbekanntes *b*Ketoester *S*-(46), für den nicht-natürlichen Anhydroecgonin-methylester *S*-(150) und für *S*-2-Tropinon *S*-(47) werden die spezifischen Drehwerte bestimmt, die gut mit den Werten der vom (-)-Cocain abgeleiteten *R*-Enantiomere übereinstimmen.

^1H -NMR-Shift-Experimente (500 MHz) mit diesen tertiären Aminen und mit *S*-(+)-TFAE flankieren diese Drehwert-Messungen analytisch: In CDCl_3 -Lösung beobachtet man nur einen einfachen Signalsatz für die enantiomerenreinen Edukte **S-(150)**, **S-(46)** und **S-(47)**. Der enantiomere Überschuss des jeweiligen (*1S*)-"Ziel"-Enantiomers über das (*1R*)-"Abfall"-Enantiomer beträgt ca. 96 %.

Der gleiche Befund (ca. 96 % enantiomeres Überschuss ee, einfacher Signalsatz) gilt für die ^1H -Shift-NMR-Experimente mit *S*-Triflat **S-(49)** als strategische Zwischenstufe für die Suzuki-Kupplung und für seine Folgeprodukte **S-(51a-c)** (Abb. 96, S. 134 $\text{R}^2 = \text{Ar}$, $\text{R}^3 = \text{H}$). *S*-(+)-TFAE erlaubt auch hier eine zuverlässige ^1H -NMR-spektroskopische Bestimmung der enantiomeren Reinheit: Die spezifischen Drehwert-Beträge von **S-(51a-c)** stimmen ausgezeichnet mit den Drehwert-Beträgen überein, die Seifert¹⁴⁹) in der Reihe **R-(51a-c)** bestimmt. Diese *R*-Enantiomere leiten sich aus dem mehrstufigen Abbau von (-)-Cocain ab^{196,197}).

Für die Suzuki-Kupplungsprodukte **S-(50a-c)** mit Methylester-Funktion in 2-Position (Abb. 96, $\text{R}^2 = \text{MeO}_2\text{C}$, $\text{R}^3 = \text{Ar}$) wird gleichfalls der ee-Wert mit *S*-(+)-TFAE bestimmt: Für die Synthese wird Ester-Triflat **S-(48)** mit ee = 80-90 % eingesetzt, d. h. 90-95 % (*1S*)-"Ziel"-Enantiomer **S-(48)** liegen neben 5-10 % (*1R*)-"Abfall"-Enantiomer **R-(48)** vor.

Diese Kontamination durch das jeweilige *R*-Enantiomer **R-(50a-c)** führt bei den Kupplungsprodukten **S-(50a-c)** mit ee = 80 % im Shift- ^1H -NMR-Experiment mit *S*-(+)-TFAE zur Anisochronie der diastereotopen NMe- und CO_2Me -Protonen ($\Delta\text{C}_\text{H} = 0.06$ ppm). Ferner zeigen die Brückenkopf-Protonen 1-H und 5-H einen Nichtäquivalenz-Shift ΔC_H in Höhe von ca. 0.04 ppm.

Diese diastereotopen Protonen, die durch ihre Anisochronie die Bestimmung der enantiomeren Reinheit ermöglichen, sind in Abb. 96 (S. 134) durch Pfeile gekennzeichnet.

5.8 Schlußbetrachtung zur Synthese von bioisosteren Strukturvariationen von nativem (+)-Ferruginin

Die hier eingeführte Syntheseroute ermöglicht die effiziente und komfortable Synthese natürlicher (+)-Ferruginin-Analoga **S-(51a-c)** und **S-(50a-c)** ausgehend von dem achiralen Naturstoff 3-Tropinon **149**.

Durch die initiale Claisen Kondensation mit Dimethylcarbonat und die klassische Enantiomerentrennung des resultierenden **b**Ketoesters **RS-(46)** (Abb. 81, S. 109) wird in die prochirale 2-Position von **149** eine Methylester-Gruppe eingeführt. Diese Gruppe fungiert zum einen als pharmakophores Element (H-Brückenakzeptor) und konserviert zum anderen als stereochemische "Sonde" die nicht-native (1*S*)-Konfiguration der Methylester-substituierten 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Grundstruktur von **S-(50a-c)**.

Die synthetische Flexibilität dieses Konzeptes resultiert aber auch daraus, daß diese als "chiraler Platzhalter" eingeführte Estergruppe unter Erhalt der nicht-natürlichen (1*S*)-Konfiguration durch Hydrolyse und Curtius-Abbau (vgl. Abb. 86, S. 117) bequem wieder abgespalten werden kann.

Die klassische Racematspaltung eröffnet in diesem Fall einen mehrstufigen Zugang zu nativen Ferrugininoiden **S-(51a-c)**, bei welchen die Acetyl-Gruppe bioisoster durch ein Pyridin- bzw. Pyrimidin-Pharmakophor ersetzt ist.

Finaler Schritt der Synthese von **S-(51a-c)** und **S-(50a-c)** ist hierbei eine Suzuki-Kupplung, deren Ökonomie aus der standardisierten Reaktionsführung für beide Triflat-Strukturen **S-(48)** und **S-(49)** und aus der strukturellen Bandbreite der heteroaromatisch substituierten Borverbindungen **168**, **169** und **170** resultiert.

Der komfortablen Ermittlung der enantiomeren Reinheit dieser (1*S*)-konfigurierten Ferrugininoide und ihrer synthetischen Vorstufen kommt besondere Relevanz zu. Drehwertmessungen werden analytisch durch ¹H-Shift-NMR-Messungen flankiert: Mit Hilfe des chiral-solvatisierenden Reagenzes *S*-(+)-TFAE (**172**) wird - unabhängig von der peripheren Funktionalisierung des 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Grundgerüsts - für alle Edukte und Kupplungsprodukte zuverlässig die enantiomere Reinheit bestimmt. Voraussetzung für den universellen Einsatz dieses Shift-Reagenzes ist die basische, Wasserstoff-Brücken akzeptierende N-Methyl-Funktion als gemeinsames Strukturelement der hier untersuchten Ferrugininoide **S-(50)** und **S-(51)**.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Herstellung von Strukturvariationen des ABT-594 (**10**) mit Azetidin-Grundstruktur und des *S*-Anabasis (**14**) mit Piperidin-Grundstruktur. ABT-594 und *S*-Anabasin fungieren als Leitstrukturen, bei welchen der Pyridin-Kern in 2-Position des gesättigten N-Heterocyclus bioisoster durch ein Pyridazin-Fragment substituiert werden soll.

Das zugrundeliegende Syntheseprinzip folgt aus der retrosynthetischen Spaltung dieser Zielverbindungen in einen 2-funktionalisierten, gesättigten Azetidin- bzw. Piperidin-Vorläufer und einen aromatischen 6 *P*-N-Heterocyclus. Zur Verknüpfung dieser beiden Synthesebausteine wird die [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf eingesetzt.

Als zweite zentrale Synthesestrategie für die (+)-Ferruginin-Analoga *S*-(**50a-c**) und *S*-(**51a-c**) mit Pyrimidin- bzw. Pyridin-Pharmakophor und Methylester-Gruppe als Surrogat für die Acetyl-Gruppe des Ferruginins wird die Suzuki-Kupplung erfolgreich etabliert, indem die enantiomerenreinen Triflate *S*-(**48**) und *S*-(**49**) mit 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Grundgerüst mit geeigneten Borsäureester-Derivaten umgesetzt werden.

6.1 Versuche zur Synthese racemischer Pyridazin-Analoga von MPA (**11**)

Für die Synthese von Azetidin-Derivaten mit Pyridazin-Fragment in 2-Position soll 2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**30**) als inverses Dienophil für die Cycloaddition an 3,6-R-disubstituierte 1,2,4,5-Tetrazine (**32a-c**) hergestellt werden (R = H, CF₃, CO₂Me).

Als Ausgangskomponente für dieses Dienophil fungiert racemischer 2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester (**28**), welcher in einem effizienten und preiswerten Verfahren aus ϵ -Butyrolacton hergestellt wird. Durch das ökonomische neue Verfahren wird dieser Alkohol vierstufig im Multigramm-Maßstab zugänglich, während die alternative, literaturbekannte Reduktion des N-Boc-geschützten Naturstoffes Azetidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester durch Boran-Dimethylsulfid-Komplex lediglich die Herstellung kleiner Mengen dieses Azetidin-alkohols **28** erlaubt.

Limitierend wirken hier die hohen Kosten der nur in Milligramm-Mengen aus *Convallaria Majalis* (Liliaceae, "Lily of the Valley") isolierbaren Aminosäure *S*-Azetidin-2-carbonsäure **S-(70)**²²⁶⁻²²⁸).

Das N-Boc-geschützte 2-Hydroxymethyl-azetidin **28** wird in einer zweistufigen Synthesesequenz aus Oxidation zum 2-Formyl-azetidin **54** und Methoxyolefinierung nach Wittig zum Azetidin-Enolether **30** funktionalisiert (Abb. 97).

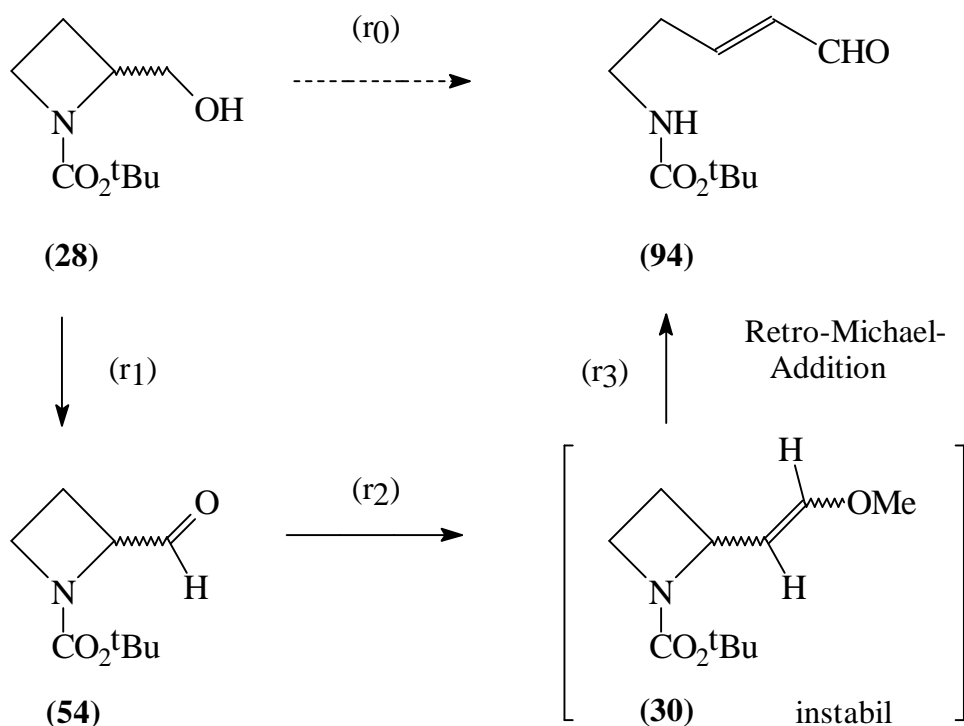


Abb. 97: Versuche zur Synthese des Azetidin-Enolethers **30**

Zur komfortablen Herstellung des instabilen Aldehyds wird ein pH-neutrales, mildes Oxidationsverfahren mit 2-Iodoxy-benzoesäure (IBX) entwickelt (Ausb. 89 %), welches eine innovative Weiterentwicklung der in der Literatur dokumentierten Oxidationsverfahren für die nur fragmentarisch beschriebenen 2-Formyl-azetidine darstellt.

2-Formyl-azetidin **54** wird dann durch optimierte Hochtemperatur-Wittig-Reaktion zum Enolether **30** C₁-homologisiert. Dieser gespannte Kleinring-N-Heterocyclus ist aufgrund seiner extremen Säurelabilität nicht in Substanz isolierbar, sondern reagiert bei Kieselgel-Chromatographie in einer bisher unbekanntenen Retro-Michael-Addition zum Acrolein-Derivat **94** (Ausb. 55 %).

Versuche, Enolether **30** - ohne vorherige chromatographische Abtrennung von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid - als Rohprodukt in Diels-Alder-Reak-

tionen mit den Tetrazinen **32a-c** (Toluol / 110 °C) umzusetzen, sind nicht erfolgreich. Offenbar induzieren die Phosphorsalz-Kontaminationen ähnlich wie O-, S- und N-Nucleophile die Zersetzung der Tetrazine, bevor ein Abfang durch den Enolether als Dienophil erfolgt.

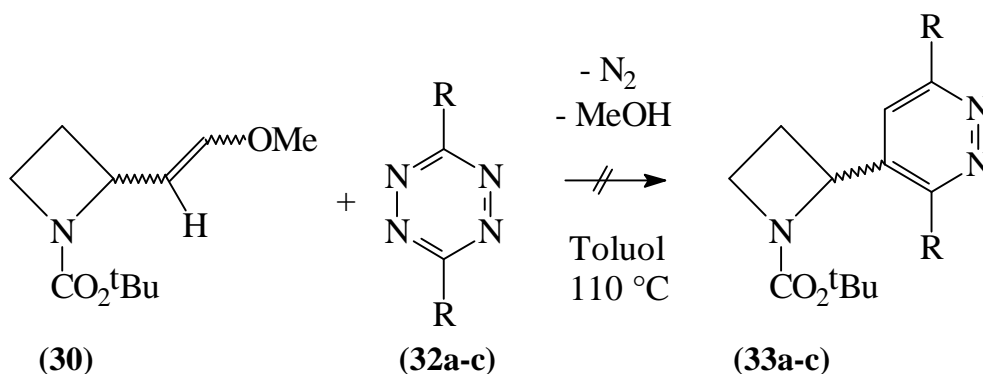


Abb. 98: Versuche zur Diels-Alder-Reaktion des Enolether-Rohprodukts **30** mit Tetrazinen **32a-c**

Dahingegen ist Enolether **30** unter diesen Bedingungen der Cycloaddition erstaunlich thermostabil und kann teilweise wiedergewonnen werden.

Vor dem Hintergrund dieser präparativen Resultate sollen Variationen des ABT-594 synthetisiert werden, bei welchen die Etherbrücke OCH₂ zwischen Azetidin- und Chlorpyridin-Pharmakophor bioisoster durch einen CH₂CH₂-Linker ersetzt wird.

Synthetischer Ausgangspunkt ist wiederum 2-Formyl-azetidin **54**, das in r₁ (Abb. 99, S. 140) mit 69prozentiger Ausbeute zum **a, b** ungesättigten Ester **74** olefiniert wird. Nachfolgende Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung von **74** in r₂ sollte den flexiblen CH₂CH₂-Linker zwischen Azetidin und Ester-Gruppe etablieren.

Auch hier führen unerwartete Ringöffnungsreaktionen des Azetidins **74** zu überraschenden Resultaten: Die Reduktion ist nicht auf der Stufe der Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung aufzuhalten, darüberhinaus wird simultan die N-1/C-2-Bindung des Azetidins reaktiv zum ringgeöffneten, gesättigten Ester **113** (Ausb. 96 %) fragmentiert (Abb. 99).

Die ausschließliche Reduktion der exocyclischen Doppelbindung von **74** - ohne begleitende Ringöffnung durch Reduktion - kann auch nicht durch chemoselektive Michael-Addition eines Hydrid-Äquivalentes an **74** durch Hydrid-Donatoren mit weicher Lewis-Basizität (NaBH₄ * NiCl₂, Vitride[®] * CuBr) erreicht werden. Auch bei diesen Spezialverfahren wird neben der 1,4-Addition des Hydrids Ringöffnung zu **113** beobachtet (Ausb. 25 %).

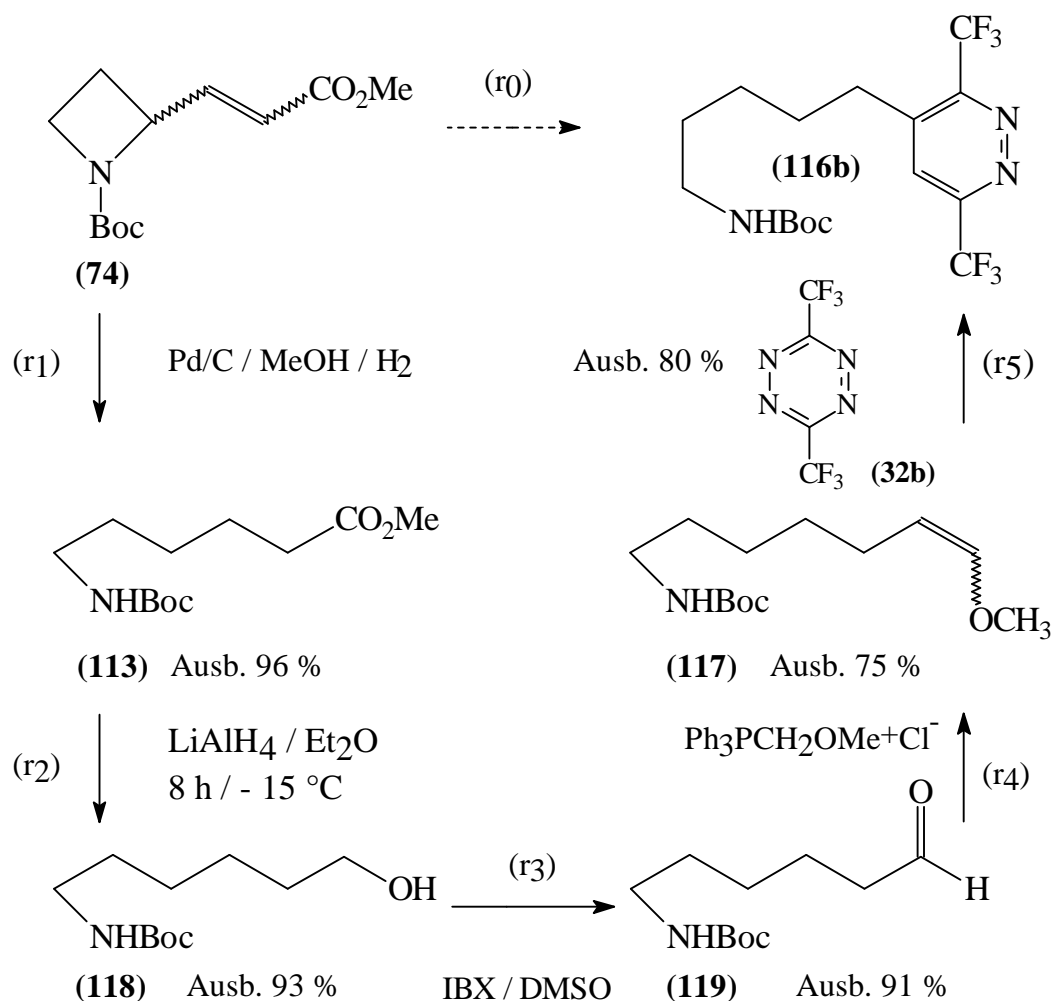


Abb. 99: Synthese des ringgeöffneten *RS*-Anabasin-Derivates **RS-(116b)** als Folgereaktion der Ringöffnung von Azetidin **74**

Die Synthese des ringgeöffneten, N-Boc-geschützten *RS*-Anabasin-Derivates **116b** mit Pyridazin-Fragment kann aber erfolgreich realisiert werden, indem das bereits bei der Synthese des Azetidin-Enolethers **30** erprobte Arsenal an Syntheseschritten eingesetzt wird (vgl. Abb. 97, S. 138). Nach quantitativer Reduktion zum Alkohol **118** und quantitativer IBX-induzierter Oxidation von **118** zum Aldehyd (Ausb. 91-93 %) wird **119** als Carbonyl-Komponente nach Wittig zum Enolether **117** olefiniert (Ausb. 75 %). Durch Umsetzung dieses Dienophils mit Fluortetrazin **32b** in Toluol bei Siedetemperatur wird Enolether **117** unter Eliminierung von Stickstoff und Methanol in guter Ausbeute (80 %) an **32b** cycloaddiert.

Die Entfernung der Boc-Schutzgruppe erweist sich als problematisch: Die N-Carboxamat-Gruppe von **116b** kann weder mit Standardverfahren (Zersetzung durch Trifluoressigsäure in Dichlormethan) noch mit stöchiometrischen Mengen 4-Toluolsulfonsäure in Ethanol bei Siedetemperatur eliminiert werden. Die aciden Bedingungen dieses Verfahrens werden von **116b** überraschend - ohne Umsetzung bzw. Zersetzung - toleriert.

6.2 Anabasin-Analoga mit 4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazin-Struktur

Obwohl die Synthese der oben vorgestellten Bioisostere des ABT-594 aufgrund der dem Azetidin-Heterocyclus inhärenten Ringspannung und aufgrund neuartiger Ringöffnungsreaktionen nicht gelingt, können die bei der Herstellung der 2-funktionalisierten Azetidine entwickelten Spezialverfahren erfolgreich auf die ökonomische und komfortable Herstellung enantiomerenreiner *S*-Anabasin-Derivate übertragen werden (Abb. 100, S. 143).

Kommerziell erhältliche, N-Boc-geschützte *S*-Pipicolinsäure **S-(129)** wird zunächst zu *S*-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(29)** reduziert. Dieser enantiomerenreine Alkohol kann dann zweistufig mit der bereits bei der Azetidin-Serie vorgestellten Funktionalisierungssequenz aus IBX-Oxidation und Wittig-Methoxyolefinierung zum enantiomerenreinen Enolether **S-(31)** transformiert werden (vgl. Abb. 100).

Die 3,6-disubstituierten Tetrazine **32b-c** werden dann von **S-(31)** in einer [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf in Toluol bei Siedetemperatur abgefangen, die Diels-Alder-Folgeprodukte **S-(34b-c)** mit Pyridazin-Substituent können mit guten Ausbeuten (72-81 %) isoliert werden. Das reaktionsträgere, unsubstituierte Tetrazin **32a** wird vorteilhaft im dreifachen Überschuß mit Enolether **S-(31)** in Trichlormethan bei Siedetemperatur umgesetzt (Ausb. 95 %).

In r_2 (Abb. 100) schließt sich der strategische terminale Entschützungs-schritt an, der die enantiomerenreinen Anabasinoide **S-(36a)**, **S-(36b)** und den Tricyclus **S-(140)** in guten Ausbeuten (77-84 %) liefert. Die Eliminierung der Boc-Schutzgruppe erfolgt hierbei mit einem Verfahren ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} / \text{CH}_2\text{Cl}_2 / -15\text{ }^\circ\text{C}$), welches sich bereits bei der Entschützung *S*-konfigurierter, N-Boc-geschützter ABT-418-Derivate bewährt hat.

Nach Erfahrungen von Schulz⁸⁰⁾ kann die Eoc-Gruppe aus der zu **S-(34a-c)** analogen N-Eoc-Serie nicht abgespalten werden, ohne daß in 2-Position partielle oder vollständige Racemisierung eintritt. Ursächlich sind die stark lewis-aciden Bedingungen (TMSI / 80 °C), die durch Komplexierung der Eoc-C=O-Gruppe eine erhöhte CH-Acidität in 2-Position des Piperidins induzieren und somit einen prototropen 1,3-H-Shift ermöglichen, der zur Epimerisierung am Stereozentrum C-2 führt.

Somit stellt das erfolgreich für die N-Boc-Piperidine **S-(34a-c)** erprobte Entschützungsprotokoll eine innovative Fortentwicklung zur Herstellung enantiomerenreiner *S*-Anabasin-Derivate dar. Die Boc-Gruppe kann im Gegensatz zur Eoc-Gruppe unter milden, aciden Bedingungen eliminiert werden.

Mechanistisch kann die racemisierungsfreie Entschützung der N-Boc-Pyridazine **S-(34a-c)** durch den mit der E1-Eliminierung von gasförmigem Isobuten verbundenen Entropievorteil erklärt werden, während die bei hohen Reaktionstemperaturen in der analogen N-Eoc-Serie thermisch forcierte 1,3-prototrope Umlagerung entropiekonservativ verläuft.

Somit begünstigt der sterisch größere Raumanpruch der Boc-Gruppe bei der Entschützung einen Reaktionspfad, auf welchem - im Gegensatz zur N-Eoc-Serie - die Epimerisierung entropisch und kinetisch disfavorisiert ist und auf welchem die *S*-Konfiguration in 2-Position konserviert bleibt.

Das Ester-substituierte Anabasin-Analogon **S-(36c)** kann nicht in Substanz isoliert werden. Bereits während der Entschützung tritt unter Eliminierung von Methanol Cyclisierung von **S-(36c)** zum tricyclischen Lactam **S-(140)** auf (vgl. Abb. 100).

Die Enantiomerenreinheit (ca. 96 % ee) der Piperidine **S-(36a)**, **S-(36b)** und **S-(140)** kann durch standardisierte ¹H-Shift-NMR-Experimente mit *aR*-(-)-BINAPPA **aR-(141)** bestätigt werden.

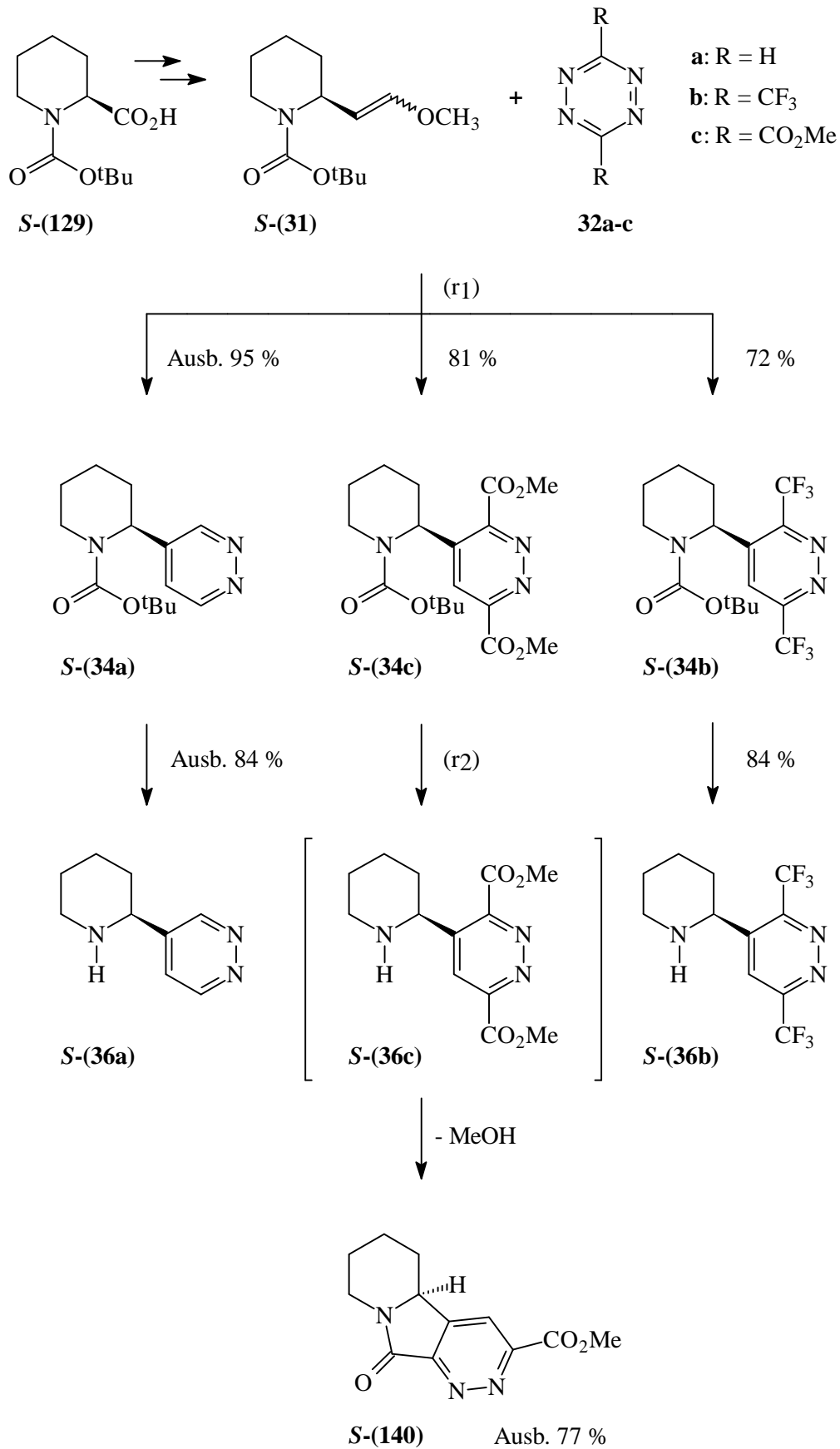


Abb. 100: Stereokonservative Synthese von *S*-Anabasin-Derivaten durch Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

6.3 Herstellung nativer (+)-Ferruginin-Analoga durch Suzuki-Kupplung

Der achirale Naturstoff 3-Tropinon **149** fungiert als Ausgangssynthesekomponente für eine Claisen-Kondensation, durch welche in die prochirale 2-Position von **149** die Methylesterfunktion eingeführt wird (Ausb. 75 %). Durch Racematspaltung des **b** Ketoesters **RS-(46)** wird in 73prozentiger Ausbeute - bezogen auf das Ziel-Enantiomer - enantiomerenreiner Ketoester **S-(46)** erhalten, in welchem die Estergruppe als stereochemischer "Platzhalter" für die am C-1-Brückenkopfatom etablierte, nicht-native 1*S*-Konfiguration fungiert (vgl. Abb. 102, S. 146).

Wahlweise kann **S-(46)** mit NaHMDS und N-Phenyltriflimid einstufig als Ester-Triflat **S-(48)** abgefangen werden (Ausb. 80 %) oder mehrstufig zum instabilen Triflat **S-(49)** umgewandelt werden, welches sich retrosynthetisch von *S*-2-Tropinon ableitet (Ausb. 94 %).

S-2-Tropinon wird hierbei aus **S-(46)** in einer Sequenz generiert, die synthetisch dem Abbau von natürlichem (-)-Cocain durch Hydrolyse und Curtius-Umlagerung entspricht.

Die Vinyltriflate **S-(48)** und **S-(49)** können nachfolgend als elektrophile Kupplungspartner mit diversen Borsäureester-Derivaten **168**, **169** und **170** nach einem adaptierten Literaturverfahren von Potter¹⁹⁰) unter standardisierten Bedingungen CC-verknüpft werden.

Die Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen erweist sich als diffizil, da für Kreuzkupplungen mit Borsäureester-Derivaten, welche Pyrimidin- bzw. Pyridin-Substituenten auf Triflate transferieren, nur ein limitiertes Repertoire an präparativ heterogenen Verfahren literaturbekannt ist. Dahingegen sind Suzuki-Kupplungen von einfachen, substituierten Alkenyl- und Phenylboronsäuren mit Triflaten zur präparativen Labor-Routine geworden und in der Literatur vielfach dokumentiert.

Auf die Kupplung der Pyrimidin- und Pyridin-substituierten Borverbindungen **168**, **169** und **170** mit **S-(49)** kann erfolgreich das von Potter¹⁹⁰) entwickelte Konzept (vgl. Abb. 101, S. 145) übertragen werden.

Als nucleophiler Aktivator, der den Transfer des Heteroaromaten-Restes von den Borsäureestern auf das vom 2-Tropinon **S-(47)** abgeleitete Triflat **S-(49)** beschleunigt, wird entgaste, 2 M wäßrige Natriumcarbonatlösung in entgastem Tetrahydrofuran verwendet. Als Kupplungskatalysator wird Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid (1 mol%) verwendet. Mit Ausnahme des Pyrimidin-Derivates **S-(51c)**, welches lediglich mit moderater Ausbeute (22 %) isoliert wird, sind die übrigen Kupplungsprodukte **S-(51a-b)** in hohen Ausbeuten zugänglich (vgl. Abb. 101).

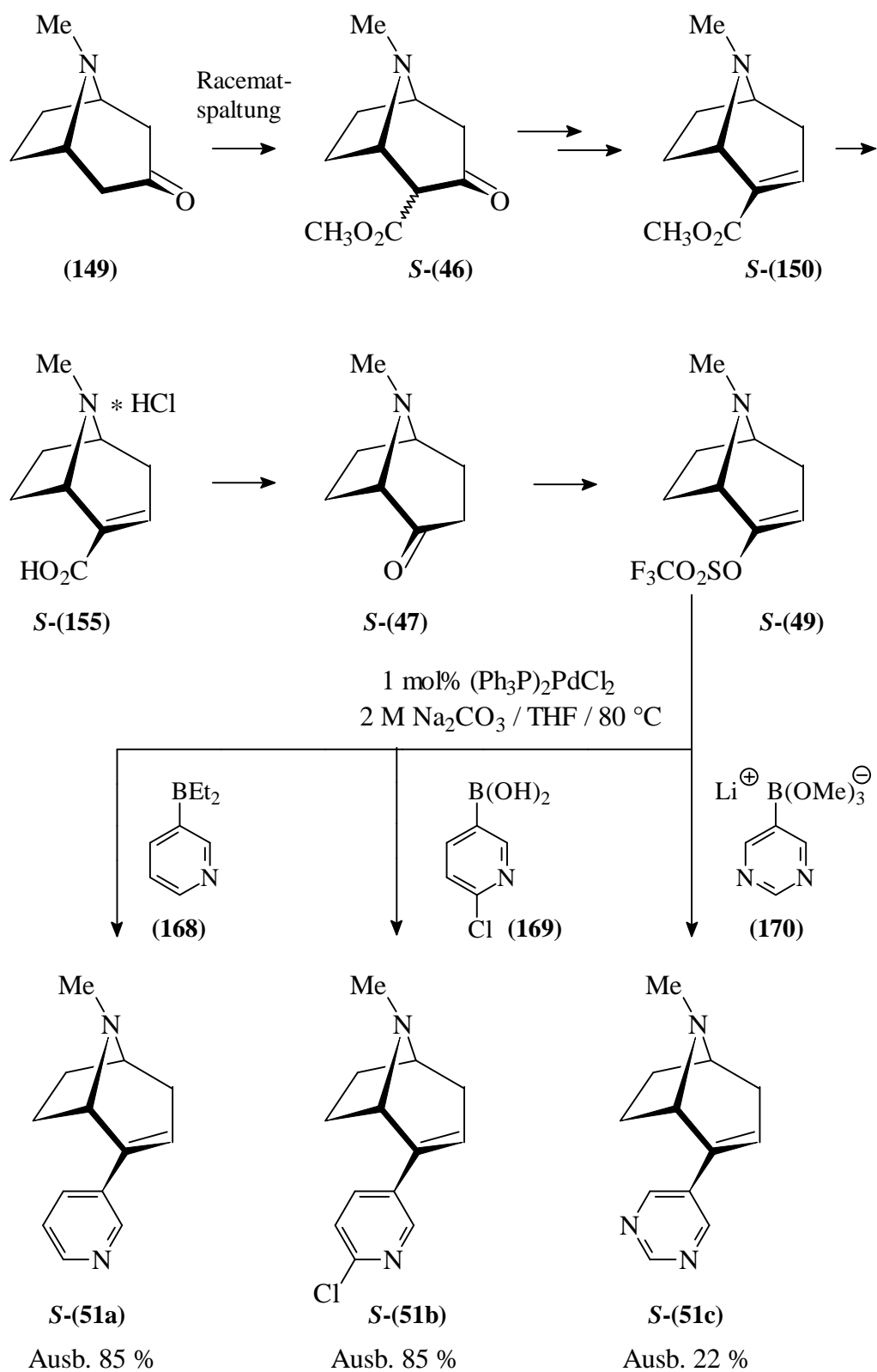


Abb. 101: Suzuki-Kupplungen des unsubstituierten Triflates S-(49)

Mit dem für das Triflat S-(49) etablierten Konzept kann auch das Estertriflat S-(48) mit den strukturell heterogenen Borsäureester-Derivaten 168, 169 und 170 erfolgreich zu den Kupplungsprodukten S-(50a-c) umgesetzt werden (Abb. 102):

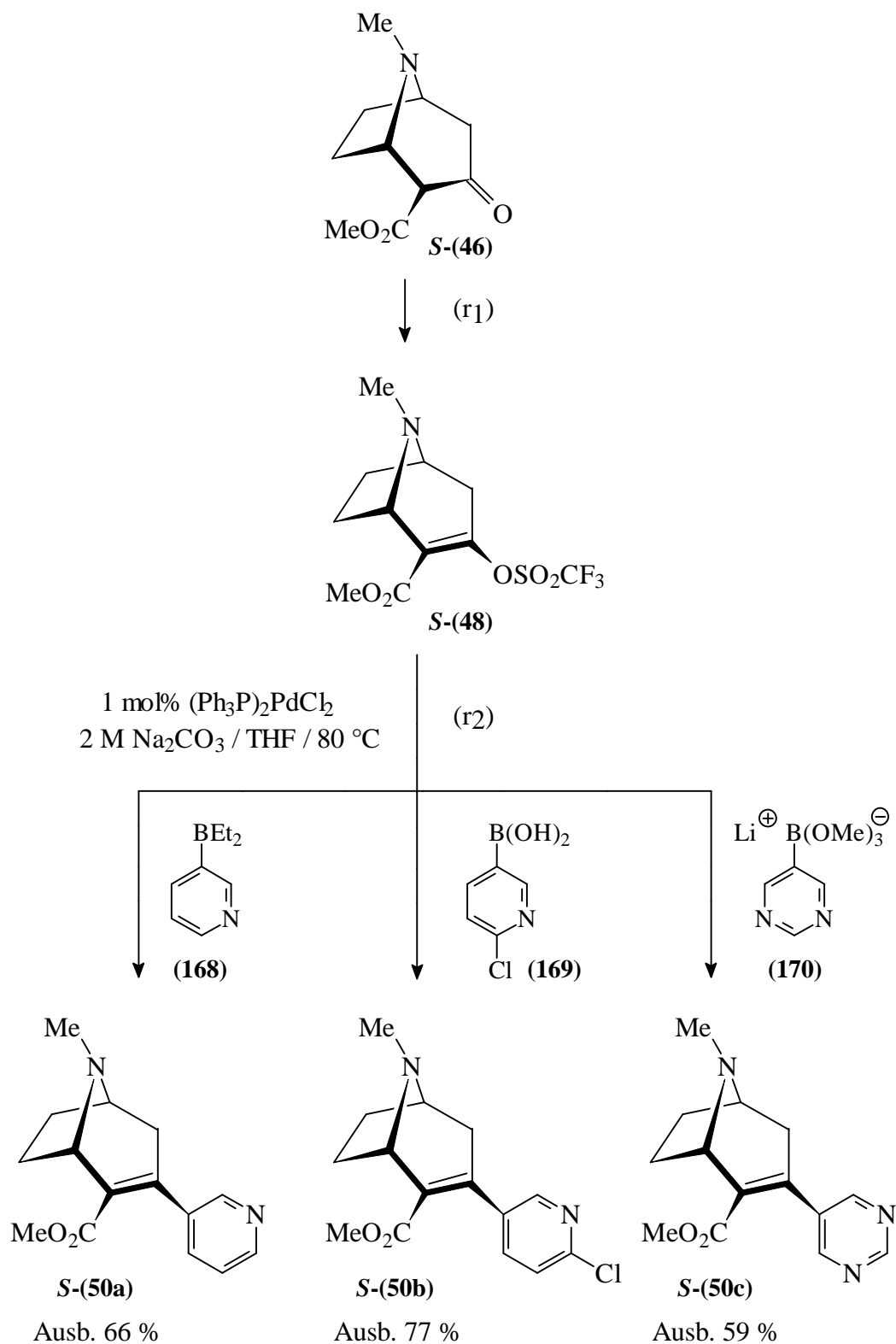


Abb. 102: Suzuki-Kupplungen des Estertriflates **S-(48)**

In der Reihe der natürlichen (+)-Ferruginin-Analoga **S-(50)** werden die erforderlichen langen Reaktionszeiten (20 h / 80 °C) in verdünnter THF-Na₂CO₃-Lösung von der Ester-Gruppe ohne Hydrolyse toleriert. Selbst bei der Kupplung von **S-(48)** mit **170** im THF-EtOH-Na₂CO₃-Solvengemisch stellt die Umesterung von **S-(50c)** (Ausb. 59 %) zum korrespondierenden Ethylester **S-(171c)** eine vernachlässigbare Nebenreaktion dar. Darüberhinaus kann durch Einsatz von Ethanol als Cosolvens die Ausbeute an Pyrimidin **S-(50c)** (59 %) gegenüber dem analogen Kupplungsprodukt **S-(51c)** aus Abb. 101 (Ausb. 22 %) mehr als verdoppelt werden.

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Anmerkungen

Handelsübliche Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren der Literatur¹³⁸⁾ gereinigt, getrocknet und ggf. entgast. Ethylacetat wurde in p.A.-Qualität von der Firma Sigma-Aldrich erworben.

Oxidations- bzw. hydrolyseempfindliche Substanzen wurden nach Standardmethoden der Literatur²²⁹⁾ unter Inertgasatmosphäre (Argon) gehandhabt. Glasgeräte wurden vor Einsatz 12 h bei 150 °C getrocknet, nachfolgend bei 250 °C im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und unter Argonatmosphäre abgekühlt.

Käuflich erworbene Edukte wurden - wenn nicht anders angegeben - ohne weitere Reinigung eingesetzt. 3-Tropinon (**149**) wurde von der Firma Boehringer-Ingelheim gespendet und vor dem Synthese-Einsatz durch Sublimation im Ölpumpenvakuum gereinigt. Frau Apothekerin S. Seifert danke ich herzlich für die diffizile Synthese von 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**169**) und Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat (**170**)¹⁹⁵⁾. Mein Dank gilt weiterhin Herrn M. Brauschke für die aufwendige und schwierige Herstellung von (*RS*)-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester **RS-(28)**, (*1RS*)-8-Methyl-8-aza-3-oxo-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester **RS-(46)** nach den nachfolgend beschriebenen Syntheseverfahren und für die Herstellung 3,6-R-disubstituierter 1,2,4,5-Tetrazine **32a-c** (R = H, CO₂Me, CF₃).

Dünnschicht-Chromatographie wurde auf Platten der Firma Macherey und Nagel (Alugram, Si1 G/UV 254) durchgeführt. Für die Säulen-Chromatographie wurde Kieselgel der Firma Macherey und Nagel (Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.100 mesh) bzw. neutrales Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) der Firma Woelm Pharma verwendet.

Schmelzpunkte bis 300 °C wurden mit einem Leitz Heitzschmikroskop HM-LUX bestimmt und sind nicht korrigiert.

Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma Jasco, Modell Dip 270 bei $\lambda = 589$ nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Konzentration *c* hinter der spezifischen Drehung bezieht sich auf die gelöste Substanz in g pro 100 ml Lösung. Enantiomerenüberschuß-Werte (ee) wurden mit *S*-(+)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluor-ethanol (*S*-(+)-TFAE, $M = 276.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) **S-(172)** bzw. *aR*-(-)-Phosphorsäure-(1,1'-binaphthyl-2,2'-diylester) (*aR*-(-)-BINAPPA **aR-(141)**, $M = 348.30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) als Shift-Reagenzien ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Massenspektrometrische Bestimmungen erfolgten an einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer der Firma Vacuum Generators vom Typ VG 7070 H. Die Datenbearbeitung erfolgte mit dem Programm "Vektor 1" der Firma Teknivent Corp.

Die IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Gerät 510 P der Firma Nicolet als KBr-Preßlinge oder als KBr-Flüssigkeitsfilme aufgenommen. Für die Wellenzahlen in cm^{-1} wird das Symbol $\tilde{\nu}$ verwendet.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten der Firma Jeol gemessen. Es wurden ein JNM-GX-400-Gerät (^1H -NMR: 400 MHz, ^{13}C -NMR: 100 MHz) und ein Eclipse+Lambda 500-Gerät (^1H -NMR: 500 MHz, ^{13}C -NMR: 125 MHz) eingesetzt. Die Spektren wurden auf TMS oder auf das verwendete Lösungsmittel kalibriert und beziehen sich auf die δ -Skala. Die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit dem Programm Nuts (2D-Version 5.084). Signalmultiplizitäten in ^{13}C -NMR-Spektren wurden durch APT- bzw. DEPT-Messungen (Attached Proton Test bzw. Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) zugeordnet.

Die Signalmultiplizitäten werden durch folgende Symbole gekennzeichnet:

s (Singulett),	d (Dublett),
t (Triplet),	q (Quartett),
quint (Quintett),	m (Multiplett),
dd (Dublett von Dubletts),	dt (Dublett von Triplets),
td (Triplet von Dubletts),	tt (Triplet von Triplets),
qd (Quartett von Dubletts),	qt (Quartett von Triplets),
ddd (Dublett von Dubletts von Dubletts),	
ddt (Dublett von Dubletts von Triplets).	

Chemische Verschiebungen in ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit Hilfe des NMR-Computer-Simulationsprogramms "Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen" (Strukturgenerator Assemble 2.1) von Pretsch et al.¹¹⁴⁾ nach der Inkrementenmethode abgeschätzt und mit den experimentell bestimmten konstitutionsspezifischen NMR-Signalen korreliert.

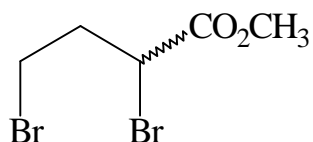
2. Abkürzungen

Im experimentellen Teil verwendete Abkürzungen sind nachfolgend erläutert:

Ausb.	Ausbeute,
ax	axial,
Bn	Benzyl,
Boc-Anhydrid	Di-tert-butyldicarbonat,
Boc	tert-Butyloxycarbonyl,
dc	dünnschichtchromatographisch,
DC	Dünnschichtchromatographie,
DMP	1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol- 3(1 <i>H</i>)-on, (Dess-Martin-Periodinan),
Eoc	Ethoxycarbonyl,
eq	equatorial,
Et	Ethyl,
FC	Flash-Chromatographie,
gem	geminal,
HMPTA	Hexamethylphosphorsäuretriamid,
IBX	1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on-1-oxid, (2-Iodoxybenzoesäure),
i. Vak.	im Vakuum,
Me	Methyl.

3. Synthese und Folgereaktionen racemischer, 2-substituierter Azetidine

3.1 *RS*-2,4-Dibrom-butansäuremethylester *RS*-(56)



(56)

31.2 g (195 mmol, 10.0 ml) Brom dosiert man innerhalb 1 h bei 0 °C zu einer Suspension von 4.30 g (139 mmol) rotem Phosphor in 40.0 g (465 mmol, 35.7 ml) ϵ -Butyrolacton (55). Nach Erhitzen der dunkelroten Suspension auf 105 °C (Ölbadtemperatur) setzt man innerhalb 3 h 133 g (832 mmol, 42.6 ml) Brom zu. Vor erneuter Bromzugabe ist jeweils Entfärbung der Gasphase abzuwarten. Nach beendeter Bromzugabe wird die braune Reaktionslösung 3 h bei 105-110 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird 0.75 h ein Stickstoffstrom durch die Reaktionslösung geleitet. Konsekutiv kühlt man auf -10 °C ab, dosiert innerhalb 0.5 h 50 ml wasserfreies Methanol zu und rührt 19 h bei Raumtemperatur. Nach vollständigem Konzentrieren der Reaktionslösung i. Vak. wird der Rückstand in 300 ml Diethylether gelöst und die Lösung wird sukzessiv 5mal mit 300 ml Na₂S₂O₃-Lösung und 4mal mit 150 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird separiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. konzentriert (Ausb. 111.9 g (93 %) braune Flüssigkeit). Die Reinigung erfolgt durch fraktionierende Destillation im Ölpumpenvakuum; Sdp. (0.06 mbar) 57-62 °C, Ausb. 102.7 g (85 %) *RS*-(56), hellgelbe Flüssigkeit.

C₅H₈Br₂O₂ (259.93)

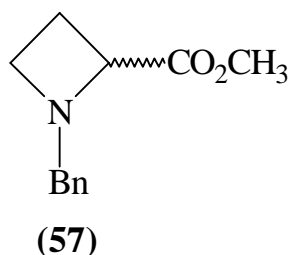
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2862 cm⁻¹, 1742, 1424, 1275, 1163, 699, 547, 531.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 2.49 (dt, ³J_{H-2, H-3} = 8.2 Hz, ³J_{H-3, H-4} = 6.2 Hz; 2H, H-3), 3.52 (t, ³J_{H-3, H-4} = 6.2 Hz; 2H, H-4), 3.76 (s; 3H, CO₂CH₃), 4.49 (dd; ³J_{H-2, H-3} = 8.2 Hz, ³J_{H-2, H-3} = 5.8 Hz; 1H, H-2).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.73 (t; C-4), 36.79 (t; C-3), 43.32 (d; C-2), 53.13 (q; CO₂CH₃), 169.44 (s; CO₂CH₃).

MS (70 eV, 50 °C): m/z (%) = 262 / 260 / 258 (0.1, 0.2, 0.1, M^+ , Brom-Isotopenmuster), 231 / 229 / 227 (3, 6, 3, $M^+ - OCH_3$, Brom-Isotopenmuster), 203 / 201 / 199 (6, 12, 7, $M^+ - CO_2CH_3$, Brom-Isotopenmuster), 181 / 179 (8, 9, $M^+ - Br$, Brom-Isotopenmuster), 155 (6), 154 (100), 153 (7), 152 (99), 121 (22), 119 (23), 99 (5), 59 (26), 55 (10), 41 (18), 39 (8).

3.2 **RS-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester RS-(57)**



3.2.1 **Methode A:**

Cyclisierung in Acetonitril : Wasser = 25 : 1 mit Kaliumcarbonat als HBr-Abfangreagenz

Eine Suspension von 2.90 g (21.0 mmol) Kaliumcarbonat und 5.45 g (21.0 mmol) 2,4-Dibrombutansäuremethylester (**56**) in 25 ml Acetonitril : dest. Wasser = 25 : 1 wird innerhalb 10 min bei Siedetemperatur mit einer Lösung von 2.47 g (23.1 mmol, 2.52 ml) Benzylamin in 10 ml Acetonitril versetzt. Die farblose Reaktionssuspension wird 1 h bei Siedetemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Suspension vollständig i. Vak. konzentriert und der Rückstand in 125 ml Wasser und 150 ml Trichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird separiert, sukzessiv 2mal mit 125 ml 0.5 M Salzsäure und 2mal mit 125 ml 0.5 M Natronlauge gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 2.79 g (65 %) braune Flüssigkeit mit R_f = 0.0, 0.05, 0.62, (Produkt **57**), 0.80 (Edukt **56**) (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 30 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 1.07 g (25 %) *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester **RS-(57)** mit R_f = 0.62 und 2.73 g *RS*-2,4-Dibrom-butansäuremethylester **RS-(56)** mit R_f = 0.80.

Anmerkung: Erhöhung der Reaktionszeit auf 10 h / Siedetemp. führt zu keiner Erhöhung der Ausbeute an Azetidin **57**.

3.2.2 Methode B: Cyclisierung in Ethanol mit Natriumcarbonat als HBr- Abfangreagenz

Eine Lösung von 8.09 g (31.1 mmol) Dibromester **56** in 50 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur sukzessiv mit 3.34 g (31.2 mmol, 3.40 ml) Benzylamin und 6.60 g (62.3 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat. Nach Erhitzen auf 55 °C Ölbadtemperatur wird die farblose Suspension 4 d cyclisierend umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. (max. 40 °C) wird der Rückstand in 100 ml 5proz. NaHCO₃-Lösung und 100 ml Ethylacetat aufgenommen. Die wäßrige Phase wird separiert und 2mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird 3mal mit 150 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 6.39 g (100 %) braune Flüssigkeit mit R_f = 0.00, 0.05, 0.21, 0.36, 0.51, 0.62 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 34 cm, d = 5.0 cm); Ausb. 2.19 g (34 %) **RS-(57)** mit R_f = 0.62.

3.2.3 Methode C: Cyclisierung in Acetonitril mit Benzylamin als HBr-Abfangreagenz

7.82 g (73.0 mmol, 7.97 ml) Benzylamin dosiert man innerhalb 5 min bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 5.45 g (21.0 mmol) 2,4-Dibrom-butansäuremethylester (**56**) in 20 ml wasserfreiem Acetonitril. Nach Erhitzen auf 63-69 °C Ölbadtemperatur wird die farblose Suspension 40 min cyclisierend umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Kieselgel = 1:1). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert man ausgefallenes Benzylamin-hydrobromid ab, wäscht den Feststoff mit 40 ml wasserfreiem Acetonitril und löst das Filtrat in 50 ml 5proz. NH₄Cl-Lösung. Die Lösung sättigt man mit 20 g Natriumchlorid und extrahiert 3mal mit 120 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird 2mal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 4.72 g (>100 %). Das hellbraune Öl mit R_f = 0.0, 0.10, 0.62, (Produkt **57**), 0.80 (Edukt **56**) (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1) wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 30 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 1.51 g (35 %) Azetidin **RS-(57)** mit R_f = 0.62 und 1.79 g Dibromester **RS-(56)** mit R_f = 0.80.

3.2.4 Methode D: Cyclisierung in HMPTA mit Triethylamin als HBr-Abfangreagenz

26.8 g (103 mmol) Dibromester **RS-(56)** und 11.2 g (105 mmol, 11.4 ml) frisch destilliertes Benzylamin werden unter Argonatmosphäre und unter Lichtschutz in 90 ml HMPTA gelöst. Konsekutiv dosiert man in einer Portion 10.8 g (107 mmol, 14.9 ml) wasserfreies Triethylamin zu und rührt die gelbe Reaktionslösung 5 min bei 10 °C. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die gelbe Reaktionssuspension 4 h cyclisierend umgesetzt. Nachfolgend dosiert man 10.8 g (107 mmol, 14.9 ml) wasserfreies Triethylamin zu und rührt 3 d bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat). Die gelbe Reaktionssuspension wird mit 200 ml Wasser und 250 ml Ethylacetat aufgenommen. Die wäßrige Phase wird separiert und mit 150 ml Ethylacetat extrahiert, die kombinierte organische Phase wäscht man 4mal mit 300 ml gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und konzentriert vollständig i. Vak. (max. 40 °C); Ausb. 22.70 g (>100 %) braune Flüssigkeit mit $R_f = 0.05, 0.13, 0.49, 0.62, 0.74, 0.92$ (Kieselgel/Ethylacetat). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat, $l = 35$ cm, $d = 6.5$ cm); Ausb. 15.89 g (75 %) **RS-(57)**, farblose Flüssigkeit mit $R_f = 0.74$.

Anmerkung: Bei Reinigung durch fraktionierende Destillation im Ölpumpenvakuum treten signifikante Ausbeuteverluste auf: Ausb. 7.41 g (35 %) hellgelbe Flüssigkeit **RS-(57)** mit Sdp. 87-90 °C (0.06 mbar).

C₁₂H₁₅NO₂ (205.26)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2541$ cm⁻¹, 1944, 1862, 1808, 1740, 1396, 1241, 1160, 1123, 899, 765, 701, 650, 532.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 2.17$ (m; 1H, H-3), 2.33 (m; 1H, H-3), 2.90 (dt, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.7$ Hz; 1H, H-4), 3.27 (dt, $J = 7.2$ Hz, $J = 2.9$ Hz; 1H, H-4), 3.54 (d, $^2J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz, AB-Signal; 1H, NCH₂C₆H₅), 3.58 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.69 (t, $J = 7.0$ Hz; 1H, H-2), 3.77 (d, $^2J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz, AB-Signal; 1H, NCH₂C₆H₅), 7.26 (m; 5H, NCH₂C₆H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 21.40$ (t; C-3), 50.57 (t; C-4), 51.50 (q; OCH₃), 62.15 (t; NCH₂C₆H₅), 64.11 (d; C-2), 127.20 (d; NCH₂C₆H₅, C-4'), 128.06 (d; NCH₂C₆H₅, C-3' und C-5'), 128.86 (d; NCH₂C₆H₅, C-2' und C-6'), 136.84 (s; NCH₂C₆H₅, C-1'), 172.75 (s, C=O).

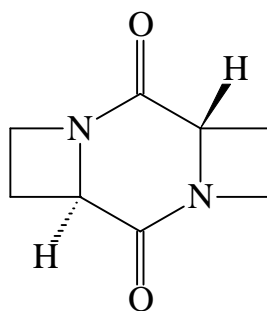
MS (70 eV, 80 °C): m/z (%) = 205 (6, M⁺), 177 (9), 147 (33, M⁺-CH₂=NMe₂⁺), 146 (100, M⁺-CO₂CH₃), 119 (14), 117 (12), 92 (24), 91 (70, C₇H₇⁺), 65 (8), 42 (13).

3.3 Umsetzungen von *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57)

- Versuche zur Synthese von *RS*-Azetidin-1,2-dicarbonsäure-1-alkyl-2-methylestern *RS*-(53) -

3.3.1 Debenzylierung von *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57)

- Synthese von 1,6-Diaza-tricyclo[6.2.0.0^{3,6}]decan-2,7-dion (68) -



(68)

Ein 50 ml-Stickstoffkolben mit Schwanzhahn wird mit 1.41 g (1.32 mmol) 10 % Palladium / Aktivkohle, dann mit 15 ml Methanol und konsekutiv mit einer Lösung von 1.06 g (5.16 mmol) *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57) in 10 ml Methanol gefüllt. Die Suspension wird 24 h bei 1 bar Wasserstoffdruck hydrogenolytisch umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat). Der Katalysator wird bei Normaldruck über Blaubandfilter abfiltriert und mit 80 ml Methanol gewaschen. Das farblose Filtrat wird i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 0.410 g (96 %) *RS*-(68) als farbloses Öl mit $R_f = 0.10$ (Kieselgel/Ethylacetat), welches nach 8 d bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ zu einem farblosen Feststoff mit Schmp. $165\text{-}167\text{ }^\circ\text{C}$ kristallisiert.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (166.18)

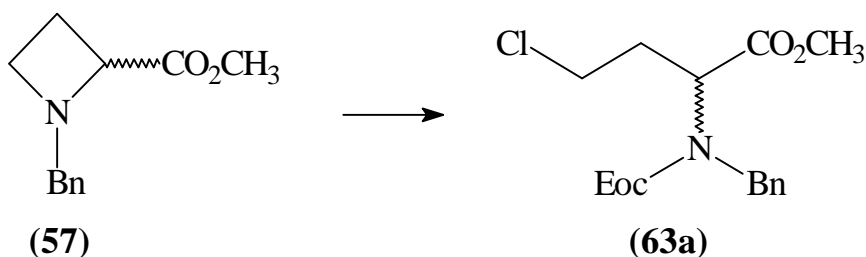
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2946\text{ cm}^{-1}$, 2853, 2807, 1664, 1652, 1424, 1401, 1327, 1201, 1085, 813, 787.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.50\text{-}2.59$ und $2.73\text{-}2.82$ (m; 4H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), $3.99\text{-}4.07$ und $4.09\text{-}4.17$ (m; 4H, CH_2N), 4.95 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$; 2H, $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 22.47$ (t; CH_2N), 48.28 (t; $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 63.33 (d; $\text{CH}_2\text{CHC}=\text{O}$), 168.61 (s; $\text{C}=\text{O}$).

MS (70 eV, $25\text{ }^\circ\text{C}$): m/z (%) = 167 (5, M^++1), 166 (40, M^+), 138 (6, M^+-CO), 110 (31), 98 (6), 91 (5), 82 (17), 68 (6), 56 (100), 55 (59), 54 (29), 43 (5), 39 (10).

3.3.2 von Braun-Abbau von *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57) zur Einführung der Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe
- Synthese von *RS*-4-Chlor-2-(*N*-benzyl-*N*-ethoxycarbonyl-amino)-butansäure-methylester *RS*-(63a) -



Eine Lösung von 902 mg (4.39 mmol) *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57) in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 553 mg (5.10 mmol, 0.49 ml) Chlorameisensäureethylester und rührt die hellgelbe Reaktionslösung 2.5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 1.38 g (100 %) *RS*-(63a) mit $R_f = 0.64$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2) bzw. $R_f = 0.73$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt wird für analytische Zwecke durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, $l = 25\text{ cm}$, $d = 3.0\text{ cm}$) gereinigt; Ausb. 1.154 g (83 %) farblose Flüssigkeit *RS*-(63a) mit $R_f = 0.73$.

C₁₅H₂₀NCIO₄ (313.78)

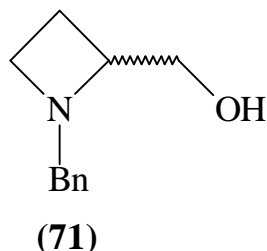
IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2900\text{ cm}^{-1}$, 2826, 2781, 1751, 1682, 1399, 1270, 1253, 1154, 1101, 1024, 961, 850, 842.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Rotamere): $\delta = 1.26$ (t, $^3J = 7.0\text{ Hz}$; 3H, OCH₂CH₃), 2.07 und 2.28 (m; 2H, H-3), 3.38 (m; 2H, H-4, CH₂Cl), 3.75 (s; 3H, CO₂CH₃), 4.17 (q, $^3J = 7.0\text{ Hz}$; 2H, OCH₂CH₃), 4.29 (m; 1H, H-2, CHCO₂CH₃), 4.45 (s, breit; 2H, NCH₂C₆H₅), 7.31 (m; 5H, NCH₂C₆H₅).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz, Rotamere): δ 14.44 und 14.55 (q; OCH_2CH_3), 32.94 und 33.41 (t; C-3), 42.82 und 43.86 (t; C-4), 50.70 (t; $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 52.14 und 52.98 (q; CO_2CH_3), 54.73 (d, breit; C-2), 61.36 und 61.94 (t; OCH_2CH_3), 127.39 und 127.82 (d; $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Rotamere, C-4'), 128.32 (d; $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, C-3' und C-5'), 128.53 (d; $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, C-2' und C-6'), 137.21 und 137.50 (s; $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, Rotamere, C-1'), 156.37 und 156.53 (s; Eoc-C=O), 169.52 und 171.03 (CO_2CH_3).

MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 316/314 (0.4/1.5, M^{++1}), 315/313 (3/10, M^+), 257/255 (1/4), 256/254 (8/26, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 242/240 (25/73, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 241 (10, $\text{M}^+-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_4$), 206 (5), 204 (7), 192 (27), 186 (6), 178 (31), 135 (5), 119 (7), 92 (9), 91 (100, C_7H_7^+), 40 (5).

3.4 *RS*-1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin *RS*-(71)



3.4.1 Methode A: Hydrid-Transfer durch Diisobutylaluminiumhydrid

Eine Lösung von 1.67 g (11.7 mmol, 2.09 ml) Diisobutylaluminiumhydrid (Fa. Aldrich) in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 30 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu einer Lösung von 1.93 g (9.40 mmol) *RS*-1-Benzylazetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57) in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan. Die hellgelbe Reaktionslösung rührt man 3.5 h bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (DC-Kontrolle: Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 10:1), erwärmt konsekutiv innerhalb 1 h auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und hydrolysiert innerhalb 15 min mit 20 ml Wasser. Der resultierende Aluminiumhydroxid-Niederschlag wird abgesaugt und 5mal mit 30 ml wasserfreiem Dichlormethan gewaschen. Die organische Phase separiert man, trocknet mit Magnesiumsulfat und konzentriert bei max. $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ vollständig i. Vak.; Ausb. 1.72 g (>100 %) dunkelgelbes Öl mit $R_f = 0.00, 0.10, 0.15, 0.55$ (Edukt 57), 0.78 (Produkt 71) (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol:konz. $\text{NH}_3 = 6:1:0.1$). Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol:konz. $\text{NH}_3 = 6:1:0.1$, $l = 26\text{ cm}, 4.0\text{ cm}$); Ausb. 333 mg (40 %) 1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin *RS*-(71) mit $R_f = 0.78$ und 960 mg 1-Benzylazetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57) mit $R_f = 0.55$.

Anmerkung: Bei analoger Durchführung des Hydrid-Transfers in Tetrahydrofuran isoliert man Alkohol *RS*-(71) in 30proz. Ausbeute, der maximale Umsatz des Edukt-Esters *RS*-(57) beträgt 49 %. Bei der Umsetzung von Ester *RS*-(57) mit 2 Äquivalenten Diisobutylaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ist *RS*-(57) innerhalb 2 h quantitativ umgesetzt, die Ausbeute an Alkohol *RS*-(71) beträgt 51 %.

3.4.2 Methode B: Hydrid-Transfer durch Lithiumaluminiumhydrid

6.32 g (167 mmol) Lithiumaluminiumhydrid werden unter Argonatmosphäre in 220 ml wasserfreiem Diethylether suspendiert (Vorsicht: starkes Schäumen). Nach Abkühlung der Suspension auf 0 °C wird eine Lösung von 14.0 g (68.0 mmol) *RS*-1-Benzyl-azetidin-2-carbonsäure-methylester *RS*-(57) in 50 ml wasserfreiem Diethylether innerhalb 0.5 h zudosiert. Die graue Suspension wird 8.5 h bei Siedetemperatur gerührt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat). Nach Abkühlen der Reaktionssuspension auf -15 °C wird innerhalb 40 min mit 13.0 g (722 mmol, 13.0 ml) Wasser hydrolysiert. Die farblose Suspension rührt man 0.5 h bei Raumtemperatur, trocknet mit 5.00 g Magnesiumsulfat (0.5 h / Raumtemperatur) und filtriert über Celite (4*4 cm). Der Filterkuchen wird mit 850 ml wasserfreiem Diethylether gewaschen. Das farblose Filtrat konzentriert man vollständig i. Vak. (max. 35 °C), Ausb. 11.8 g (98 %) *RS*-(71), hellgelbes Öl mit charakteristisch fischartigem Geruch. Das Rohprodukt kann für Folgetransformationen eingesetzt werden, für analytische Zwecke wird *RS*-(71) durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol:konz. NH₃ = 6:1:0.1, l = 29 cm, d = 5.5 cm) gereinigt, Ausb. 10.83 g (90 %) *RS*-(71) mit R_f = 0.78 (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol:konz. NH₃ = 6:1:0.1).

Anmerkung: Die Reduktion des Esters *RS*-(57) mit Lithiumaluminiumhydrid kann auch bei Raumtemperatur in wasserfreiem Tetrahydrofuran durchgeführt werden, die Reaktionszeit bis zur quantitativen Umsetzung von *RS*-(57) erhöht sich auf 24 h. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

C₁₁H₁₅NO (177.25)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3560 cm⁻¹, 3400, 2793, 2820, 1402, 1229, 1075, 890, 753, 713.

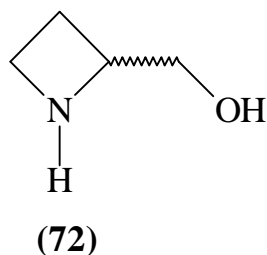
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.93 (m; 1H, H-3), 2.18 (m; 1H, H-3), 2.90 (s, breit, 1H, OH*), 2.94 (m, 1H, H-4), 3.25-3.30 (m; 3H, CH₂OH und H-4), 3.41 (m; 1H, H-2), 3.57 (d, ²J_{gem} = 12.7 Hz, AB-Signal; 1H, NCH₂C₆H₅) und 3.66 (d, ²J_{gem} = 12.7 Hz, AB-Signal; 1H, NCH₂C₆H₅), 7.29 (m; 5H, NCH₂C₆H₅).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 18.57 (t; C-3), 51.35 (t; C-4), 61.84 (t; NCH₂C₆H₅), 62.14 (t; CH₂OH), 66.65 (d; C-2), 127.16 (d; N-Bn, C-4'), 128.34 (d; N-Bn, C-3' und C-5'), 128.58 (d; NCH₂C₆H₅, C-2' und C-6'), 138.09 (s; NCH₂C₆H₅, C-1').

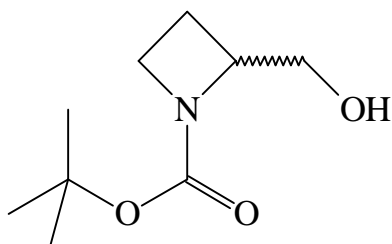
MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 178 (2, M⁺+1), 177 (M⁺, 6), 147 (33), 146 (100, M⁺-CH₂=OH⁺), 117 (10), 92 (31), 91 (73, C₇H₇⁺), 65 (13), 56 (5), 43 (6), 42 (16).

3.5 *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin *RS*-(72)



Ein 500 ml-Stickstoffkolben mit Schwanzhahn wird mit 28.7 g (27.0 mmol) 10 % Palladium / Aktivkohle, mit 100 ml Methanol und konsekutiv mit einer Lösung von 11.1 g (62.6 mmol) *RS*-1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin ***RS*-(71)** in 150 ml Methanol gefüllt. Die Suspension wird 32 h bei 1 bar Wasserstoffdruck hydrogenolytisch umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat, R_f = 0.00). Der Katalysator wird bei Normaldruck über Blaubandfilter abfiltriert und mit 350 ml Methanol gewaschen. Das farblose Filtrat wird ohne Isolierung und spektroskopische Charakterisierung von ***RS*-(72)** sofort umgesetzt (vgl. S. 161).

3.6 ***RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester**
***RS*-(28)**



(28)

Eine Lösung von 19.0 g (87.1 mmol, 18.6 ml) Boc-Anhydrid in 30 ml Methanol dosiert man unter Ar-Atmosphäre innerhalb 20 min bei -10 °C zu einer Lösung von 7.75 g (76.6 mmol, 10.7 ml) Triethylamin, 500 mg (0.409 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und dem Filtrat der Hydrogenolyse (vgl. Kap. 3.5, S. 160). Die gelbe Reaktionslösung erwärmt man innerhalb 3.5 h auf Raumtemperatur und rührt 24 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat). Die hellrote Reaktionslösung wird im Vak. (max. 40 °C) vollständig konzentriert; Ausb. 10.6 g (90 %) rotes Öl mit $R_f = 0.10$, 0.68 (Kieselgel/Ethylacetat). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat, $l = 30$ cm, $d = 6.0$ cm); Ausb. 9.50 g (81 % bezogen auf *RS*-1-Benzyl-2-hydroxymethyl-azetidin ***RS*-(71)**), farbloses Öl ***RS*-(28)** mit $R_f = 0.68$.

C₉H₁₇NO₃ (187.24)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431$ cm⁻¹, 2976, 1700, 1480, 1411, 1252, 1141, 1047, 976, 867, 775, 419.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.41 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.87 (s, breit; 1H, H-3), 2.00 (s, breit; 1H, OH*) 2.14 (m; 1H, H-3), 3.73-3.79 (m; 3H, H-4 und CH₂OH), 3.85 (q, $J = 7.4$ Hz; 1H, H-4), 4.40 (m, breit; 1H, H-2).

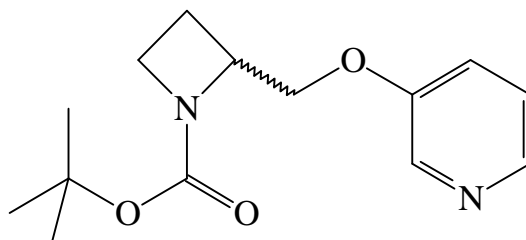
* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 17.71 (t; C-3), 28.18 (q; OC(CH₃)₃), 46.68 (t; C-4), 63.46 (d; C-2), 66.58 (t; CH₂OH), 80.18 (s; OC(CH₃)₃), 157.40 (s; C=O).

MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 188 (0.4, M⁺+1), 187 (2, M⁺), 157 (20), 156 (85, M⁺-CH₂=OH⁺), 132 (11, M⁺-C₄H₇), 114 (35), 113 (8), 101 (12), 100 (75), 71 (19), 59 (11), 58 (11), 57 (100, C₄H₉⁺), 56 (88, C₄H₈⁺), 43 (11), 41 (26).

3.7 Umsetzungen von *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28)

3.7.1 *RS*-2-(Pyridin-3'-yloxymethyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(126)



(126)

Methode A: Umsetzung von *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) nach Mitsunobu

1.59 g (9.15 mmol, 1.44 ml) Azodicarbonsäurediethylester dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei -10 °C zu einer Lösung von 2.40 g (9.15 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Die orange-gelbe Reaktionssuspension erwärmt man innerhalb 1 h auf 0 °C und dosiert innerhalb 5 min eine Lösung von 1.14 g (6.09 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Konsekutiv versetzt man die Reaktionssuspension bei 0 °C in einer Portion mit einer Lösung von 0.813 g (8.55 mmol) 3-Hydroxypyridin (125) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran, erwärmt innerhalb 3 h auf Raumtemperatur und rührt 36 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1.5:1). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. nimmt man den rot-braunen Rückstand in 150 ml Dichlormethan und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung auf. Die organische Phase wird separiert, 3mal mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 3.98 g (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.21, 0.32, 0.40, 0.49, 0.61, 0.66, 0.73$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1, $l = 28$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 0.403 g (25 %) Ether *RS*-(126) als farbloses Öl mit $R_f = 0.32$.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (264.32)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2855$ cm⁻¹, 2104, 1841, 1740, 1659, 1388, 1249, 1239, 1169, 882, 847, 729.

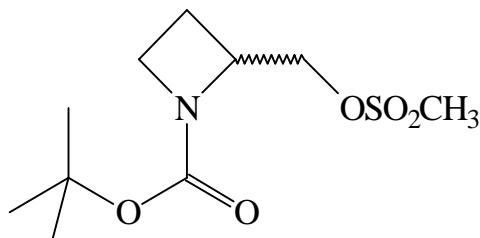
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.32 (s; 9H, $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 2.20-2.33 (m; 2H, H-3), 3.80 (m; 2H, H-4), 4.06 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz; 1H, H-2), 4.25 (m, breit; 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 4.44 (m, breit; 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 7.16 (m; 1H, H-4'), 7.18-7.20 (m; 1H, H-5'), 8.13 (dd, $J = 4.4$ Hz, 1.4 Hz; 1H, H-6'), 8.26 (d, $J = 2.7$ Hz; 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 18.95 (t; C-3), 28.23 (q; $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 47.21 (t; C-4), 59.98 (d; C-2), 68.55 (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 79.49 (s; $\text{OC}(\text{C}\text{H}_3)_3$), 121.11 (d; C-4'), 123.67 (d; C-5'), 138.06 (d; C-2'), 142.02 (d; C-6'), 155.02 (s; C-3'), 155.96 (s; Boc-C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 264 (6, M^+), 191 (24), 164 (10, $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_8$), 163 (8, $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_9^+$), 156 (24), 136 (10), 135 (15), 134 (17), 120 (5), 114 (10), 113 (36), 109 (30), 108 (35), 107 (8), 100 (29), 96 (12), 95 (7, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N-OH}$), 79 (12), 78 (27), 70 (10), 57 (100, C_4H_9^+), 56 (57, C_4H_8^+), 51 (13), 41 (55), 39 (28).

Methode B: Zweistufige Synthese von *RS*-2-(Pyridin-3'-yloxy-methyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(126)

3.7.2 Synthese von *RS*-2-Methansulfonyloxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(124)



(124)

Eine Lösung von 1.12 g (5.98 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester ***RS*-(28)** und 0.726 g (7.17 mmol, 1.00 ml) wasserfreiem Triethylamin in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei -15 °C mit 0.685 g (5.98 mmol, 0.463 ml) Methansulfonylchlorid. Die farblose Reaktionssuspension rührt man 2.5 h bei 0 °C (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1) und entfernt das Solvens vollständig i. Vak. (max. 35 °C). Den farblosen, semikristallinen Rückstand nimmt man in 50 ml eisgekühltem Dichlormethan und 50 ml eisgekühlter, gesättigter NaCl-Lösung auf, separiert die organische Phase und wäscht 3mal mit 40 ml eisgekühlter, gesättigter NaCl-Lösung. Die kombinierte wäßrige Phase wird 3mal mit 50 ml eisgekühltem Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Magnesiumsulfat und konzentriert vollständig i. Vak.; Ausb. 1.41 g (89 %) Mesylat ***RS*-(124)** als farbloses Öl mit $R_f = 0.64$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1). Das Rohprodukt wird für analytische Zwecke durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1, $l = 21$ cm, $d = 3.0$ cm); Ausb. 1.35 g (85 %) ***RS*-(124)**, farbloses Öl mit $R_f = 0.64$.

C₁₀H₁₉NO₅S (265.33)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2898$ cm⁻¹, 2885, 1741, 1683, 1445, 1420, 1397, 1350, 1225, 1048, 1002, 981, 873, 715.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.41 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 2.21 (m; 1H, H-3), 2.28 (m; 1H, H-3), 3.02 (s; 3H, CH₂OSO₂CH₃), 3.82-3.86 (m; 2H, H-4), 4.24 (dd, $J = 10.8$ Hz, 2.5 Hz; 1H, H-2), 4.40 (m, breit; 1H, CH₂OSO₂CH₃), 4.50 (m, breit; 1H, CH₂OSO₂CH₃).

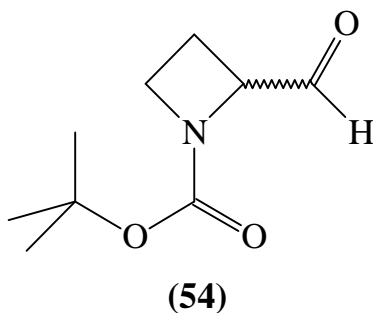
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 18.56 (t; C-3), 28.43 (q; $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 37.33 (q; $\text{OSO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 46.98 (t, breit, C-4), 59.47 (d; C-2), 69.52 (t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 80.11 (s; $\underline{\text{O}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.93 (s; C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 266 (9, M^{+1}), 265 (5, M^+), 210 (16, $\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7$), 192 (15), 169 (30), 166 (12), 156 (9), 135 (9), 114 (13), 113 (27), 110 (19), 100 (17), 96 (24), 86 (8), 79 (18, CH_3SO_2^+), 70 (100), 69 (25), 68 (12), 57 (96, C_4H_9^+), 56 (86, C_4H_8^+), 41 (77), 39 (19).

3.7.3 Umsetzung von *RS*-2-Methansulfonyloxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester *RS*-(124) mit 3-Hydroxypyridin (125)

27.0 mg (6.75 mmol) pulverisiertes Natriumhydroxid (hochrein, Fa. Aldrich) dosiert man via Umkehrbogen unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von 0.411 g (4.32 mmol) 3-Hydroxypyridin (**125**) in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid. Nach Erwärmen der Suspension auf 60 °C Ölbadtemperatur dosiert man innerhalb 3 min eine Lösung von 1.15 g (4.33 mmol) *RS*-2-Methansulfonyloxymethyl-azetidin **RS**-(124) in 5 ml wasserfreiem Dimethylformamid zu und erhitzt die gelbe Suspension 7 h bei 85 °C Ölbadtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur nimmt man die dunkelgelbe Reaktionslösung in 50 ml Dichlormethan und 50 ml Wasser auf, separiert die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase 3mal mit 50 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wäscht man 4mal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und konzentriert vollständig i. Vak.; Ausb. 1.04 g (91 %) gelbes Öl mit $R_f = 0.04$, 0.42 (Kieselgel/Ethylacetat). Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel/Ethylacetat, $l = 27$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 0.879 g (77 %) hellgelbes Öl **RS**-(126) mit $R_f = 0.42$. Ether **RS**-(126) kristallisiert bei -10 °C innerhalb 48 h zu beigefarbenen Rosetten mit Schmp. 68-71 °C (Analytische Daten von **126** vgl. S. 163).

3.8 *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54)

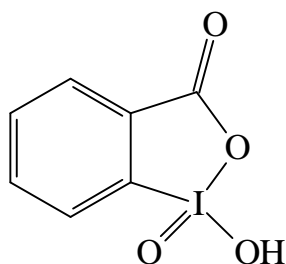


3.8.1 Methode A: Oxidation nach Parikh und von Döring

Eine Lösung von 0.936 g (5.00 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei Raumtemperatur mit 1.31 g (12.9 mmol, 1.80 ml) wasserfreiem Triethylamin. Nach Abkühlen der farblosen Lösung auf 0 °C dosiert man eine Lösung von 1.54 g (9.68 mmol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex (82) (Fa. Aldrich) in 10 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid innerhalb 5 min zu und rührt die hellgelbe Reaktionslösung 2 h bei 0 °C (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reaktionslösung wird in 300 ml n-Hexan / Diethylether = 2:1 und 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen. Die wäßrige Phase wird separiert und 2mal mit 75 ml n-Hexan / Diethylether = 2:1 extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird sukzessiv mit 75 ml 1 M NaH₂PO₄-Lösung und 75 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 0.787 g (85 %) gelbes Öl mit R_f = 0.05, 0.59 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 22 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 0.528 g (57 %) Aldehyd *RS*-(54) als farbloses Öl mit R_f = 0.59. Aldehyd *RS*-(54) ist instabil (maximale Lagerdauer bei -10 °C unter Argonatmosphäre und Lichtschutz: 48 h) und sollte sofort umgesetzt werden.

3.8.2 Methode B: Oxidation von RS-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(28) mit 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (80), IBX

3.8.2.1 Synthese von 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (80) aus 2-Iodbenzoesäure (79) und Kaliumbromat ^{140,145}



(80)

Eine intensiv gerührte Suspension von 14.1 g (56.9 mmol) 2-Iodbenzoesäure (**79**) (Fa. Merck) in 13 ml 96proz. Schwefelsäure und 300 ml dest. Wasser versetzt man über einen Umkehrbogen kontinuierlich innerhalb 0.75 h bei 53-55 °C Ölbadtemperatur mit 12.5 g (74.8 mmol) Kaliumbromat (Fa. Merck) (Vorsicht: Brom-Entwicklung!). Nach beendeter Zugabe erhitzt man die orange-gelbe Reaktionssuspension innerhalb 25 min auf 65-68 °C Ölbadtemperatur und rührt 3.6 h bei dieser Temperatur. Während der letzten 60 min dieses Zeitintervalls wird zur Entfernung von Brom ein Stickstoffstrom durch die Reaktionssuspension geleitet. Nach Abkühlung der farblosen Reaktionssuspension auf 0 °C wird der resultierende farblose Feststoff abgesaugt und sukzessiv jeweils 3mal mit 70 ml Wasser, 15 ml absolutem Ethanol, 15 ml absolutem Aceton und 15 ml absolutem Diethylether gewaschen und i. Vak. bei max. 35 °C getrocknet; Ausb. 14.2 g (89 %) farbloser Feststoff IBX **80** mit Schmp. 226-229 °C (Zersetzung).

3.8.2.2 Synthese von 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (80) aus 2-Iodbenzoesäure (79)¹⁴¹ und Oxone[®]

60.0 g (97.6 mmol) Oxone[®] (2KHSO₅ / KHSO₄ / K₂SO₄, Fa. Aldrich) suspendiert man in 220 ml dest. Wasser und erhitzt die Lösung auf 55 °C Ölbadtemperatur. Nach Zugabe von 16.6 g (66.9 mmol) 2-Iodbenzoesäure (79) (Fa. Merck) rührt man die Suspension 3 h bei 71-73 °C Ölbadtemperatur. Nach Abkühlen der farblosen Reaktionssuspension auf 5 °C filtriert man den farblosen Feststoff ab und wäscht sukzessiv jeweils 6mal mit 40 ml Wasser und 20 ml absolutem Aceton; Ausb. 15.8 g (84 %) farbloser Feststoff IBX 80 mit Schmp. 226-229 °C (Zersetzung).

C₇H₅IO₄ (280.02)

Anmerkung: Da IBX bei Schlag- bzw. Druckeinwirkung explosionsartige Zersetzung¹³⁵⁻¹³⁷) zeigen kann, wird kein IR-Spektrum aufgenommen.

¹H-NMR (DMSO, 500 MHz): δ 7.83 (t, J = 7.2 Hz; 1H), 7.98 (t, J = 7.4 Hz; 1H), 8.03 (d, J = 7.1 Hz; 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz; 1H), 8.41 (s, breit; 1H, OH*).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

¹³C-NMR (DMSO, 125 MHz): δ 124.91 (d), 129.97 (d), 132.82 (d), 133.22 (d), 131.44 (s), 146.98 (s), 167.69 (s; C=O).

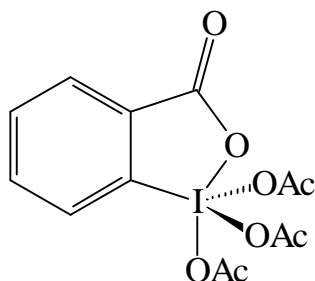
3.8.2.3 Umsetzung von *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) mit IBX (80)

8.96 g (32.0 mmol) IBX (**80**, Synthese nach Kap. 3.8.2.1, S. 167) löst man bei Raumtemperatur in 40 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Nach Auflösung von **80** (Dauer: ca. 15 min) dosiert man innerhalb 10 min bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.96 g (15.8 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) in 15 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid zu und rührt 4 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reaktionssuspension hydrolysiert man mit 150 ml Eiswasser; den resultierenden Feststoff saugt man ab und wäscht den Filterkuchen mit 100 ml Eiswasser und 150 ml Dichlormethan. Die wäßrige Phase des Filtrates wird separiert und 3mal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase aus Filtration und Extraktion wird 5mal mit 250 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert (max. 35 °C); Ausb. 2.60 g (89 %) Aldehyd *RS*-(54), gelbes Öl mit $R_f = 0.59$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1).

Anmerkung: Bei der Oxidation von *RS*-(28) mit IBX (hergestellt nach Kap. 3.8.2.2 mit Oxone[®]) wird Aldehyd *RS*-(54) lediglich mit 60proz. Ausbeute isoliert. *RS*-(54) kann für analytische Zwecke durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat, l = 20 cm, d = 3.5 cm) gereinigt werden. Hierbei treten Ausbeuteverluste auf; Ausb. nach Chromatographie: 65 %.

3.8.3 Methode C: Oxidation von *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester *RS*-(28) mit 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on (81)

3.8.3.1 Synthese von Dess-Martin-Periodinan (DMP)



(81)

Eine farblose Suspension von 6.68 g (23.9 mmol) 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on-1-oxid (**80**) in 18 ml entgastem Eisessig und 21 ml entgastem Acetanhydrid wird unter Argonatmosphäre innerhalb 70 min auf 82-85 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach Erhitzen auf 85 °C (Ölbadtemp.) rührt man die resultierende farblose Reaktionslösung 2 h bei dieser Temperatur. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur rührt man die Lösung 2 d bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre und Lichtschutz. Die resultierenden farblosen Kristalle saugt man unter Argonatmosphäre ab und wäscht unter Argonatmosphäre 3mal mit 50 ml wasserfreiem Diethylether; Ausb. 8.22 g (81 %) **81**. Die Lagerung des Dess-Martin-Periodinans **81** erfolgt unter Licht-, Luft- und Feuchtigkeitsausschluß bei -30 °C.

C₁₃H₁₃IO₈ (424.15)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3223 cm⁻¹, 1978, 1727, 1708, 1566, 1447, 1274, 1234, 771, 757, 735, 652, 504.

Anmerkung: Aufgrund der Druck- und Schlagempfindlichkeit von DMP (**81**) wird das IR-Spektrum als CH₂Cl₂-Film auf KBr-Platten aufgenommen.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 2.09 (s; 6H, CO₂CH₃ (eq.)), 2.41 (s; 3H, CO₂CH₃ (ax.)), 7.71 (dt, J = 8.6 Hz, J = 7.1 Hz; 1H), 8.15 (dt, J = 8.6 Hz, 7.1 Hz; 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz; 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz; 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 20.19 (q; CO₂CH₃), 20.51 (q; CO₂CH₃), 125.89 (s), 126.50 (d), 131.43 (d), 133.98 (d), 136.01 (d), 142.11 (s), 166.01 (s; C-3), 173.55 (s; CO₂CH₃), 176.21 (s; CO₂CH₃).

3.8.3.2 Umsetzung von *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) mit Dess-Martin-Periodinan (81)

Eine Lösung von 0.963 g (5.14 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(28) und 0.870 g (11.0 mmol, 0.890 ml) wasserfreiem, entgasten Pyridin in 15 ml wasserfreiem, entgasten Dichlormethan versetzt man bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre in einer Portion mit einer Lösung von 2.33 g (5.49 mmol) Dess-Martin-Periodinan **81** in 15 ml wasserfreiem, entgasten Dichlormethan. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1) versetzt man die farblose Reaktionssuspension mit 100 ml Diethylether und einer Lösung von 2.75 g Natriumthiosulfat in 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und rührt 20 min bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird separiert, 2mal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 0.961 g (>100 %) dunkelgelbes Öl mit $R_f = 0.00, 0.22, 0.59$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 15 cm, d = 3.5 cm) gereinigt; Ausb. 0.543 g (57 %) Aldehyd *RS*-(54), farbloses Öl mit $R_f = 0.59$.

C₉H₁₅NO₃ (185.22)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2986 \text{ cm}^{-1}, 2860, 2803, 1725, 1699, 1408, 1390, 1385, 1211, 1088, 900$.

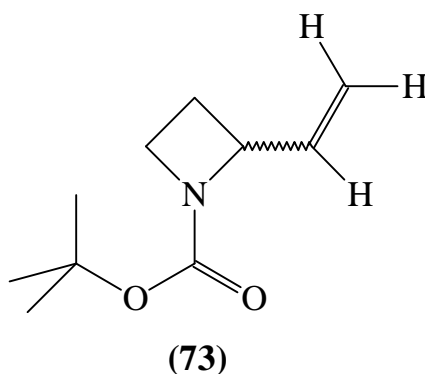
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.38 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 2.18 (m; 1H, H-3), 2.36 (m; 1H, H-3), 3.84 (m; 1H, H-4), 3.95 (m; 1H, H-4), 4.53 (m, breit; 1H, H-2), 9.71 (s; 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 17.68 (t; C-3), 28.19 (q; OC(CH₃)₃), 47.03 (t; C-4), 66.33 (d; C-2), 80.63 (s; OC(CH₃)₃), 156.97 (s; C=O), 199.51 (d; CHO).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 186 (5, M⁺⁺¹), 185 (0.5, M⁺); 167 (5, M⁺-H₂O), 157 (22, M⁺-CO), 156 (45, M⁺-CHO), 149 (10), 130 (29, M⁺-C₄H₇), 112 (63), 101 (50), 100 (76), 84 (6), 57 (100, C₄H₉⁺), 56 (92, C₄H₈⁺), 43 (15), 41 (82), 39 (24).

3.9 Wittig-Reaktionen von *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54)

3.9.1 Umsetzung von *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54) mit Methyl-triphenylphosphonium-bromid (91) - Synthese von *RS*-2-Ethenyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(73) -



Eine Suspension von 1.70 g (15.1 mmol) Kalium-tert-butanolat in 60 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei Raumtemperatur via Umkehrbogen mit 5.41 g (15.1 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid (**91**) (Fa. Aldrich). Die intensiv gelbe Reaktionssuspension wird 1 h bei Siedetemperatur umgesetzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur dosiert man innerhalb 10 min eine Lösung von 1.40 g (7.56 mmol) *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54) in 10 ml wasserfreiem Diethylether zu. Nach Erwärmen auf Siedetemperatur rührt man die gelbe Reaktionssuspension 3.25 h (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man die Suspension innerhalb 10 min mit 40 ml Wasser, separiert die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mit 60 ml Diethylether und 4mal mit 60 ml Petrolether (40-60 °C). Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Magnesiumsulfat und filtriert vom Trockenmittel. Das farblose Filtrat lagert man 5 h bei -30 °C und filtriert von Triphenylphosphinoxid ab. Nach vollständigem Konzentrieren i. Vak. resultiert ein hellgelbes Öl; Ausb. 1.75 g (>100 %) mit $R_f = 0.09$, 0.31, 0.69, 0.79 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:10). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:10, $l = 27$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 1.04 g (75 %) Alken *RS*-(73) als farblose Flüssigkeit mit $R_f = 0.31$.

C₁₀H₁₇NO₂ (183.25)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3086 cm^{-1} , 2977, 2892, 1694, 1480, 1457, 1389, 1256, 1135, 1068, 986, 919, 871, 779.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.36 (s; 9H, $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.91 (m; 1H, H-3), 2.29 (m; 1H, H-3), 3.75-3.80 (m; 2H, H-4), 4.56 (dd; $^3\text{J}_{\text{H-1}', \text{H-2}} = 7.0$ Hz, $J = 6.7$ Hz; 1H, H-2), 5.06 (d, $^3\text{J}_{(\text{cis})\text{H-1}', \text{H-2}'} = 10.5$ Hz; 1H, H-2'), 5.15 (d, $^3\text{J}_{(\text{trans})\text{H-1}', \text{H-2}'} = 17.1$ Hz; 1H, H-2'), 5.91 (ddd, $^3\text{J}_{(\text{trans})\text{H-1}', \text{H-2}'} = 17.1$ Hz, $^3\text{J}_{(\text{cis})\text{H-1}', \text{H-2}'} = 10.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-1}', \text{H-2}} = 6.7$ Hz; 1H, H-1').

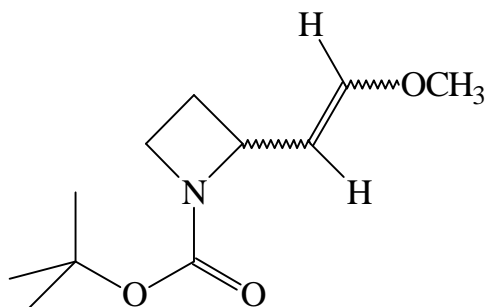
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 22.72 (t; C-3), 28.32 (q; $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 46.34 (t, breit; C-4), 63.12 (d; C-2), 79.21 (s; $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 115.25 (t; C-2'), 138.38 (d; C-1'), 156.44 (s; Boc-C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 183 (23, M^+), 149 (8), 128 (34, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7$), 127 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 126 (7, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 110 (7), 82 (24, $\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$), 68 (14), 67 (12), 59 (7), 58 (5), 57 (33, C_4H_9^+).

HRMS ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$) Ber.: 183.1259
 Gef.: 183.1257

3.9.2 Umsetzung von *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54) mit Methoxymethyl-triphenyl-phosphonium-chlorid (88)

- NMR-spektroskopische Charakterisierung von *RS*-2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbonsäure- tert-butylester *RS*-(30) -



(30)

3.9.2.1 Methode A: Tieftemperatur-Wittig-Reaktion

Eine Suspension von 5.38 g (15.7 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphonium-chlorid (88) (Fa. Aldrich) in 30 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 0.45 h bei 0 °C mit 48.0 ml (15.8 mmol) einer 0.33 M-Lösung von Lithiumdiisopropylamid²²⁹) in wasserfreiem Tetrahydrofuran. Konsekutiv dosiert man bei 0 °C in einer Portion eine Lösung von 1.45 g (7.83 mmol) *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54) in 5 ml wasserfreiem Toluol zur dunkelroten Suspension des Methoxymethylen-triphenylphosphorans. Die orange-rote Reaktionssuspension rührt man 5 h bei 0 °C (DC-Kontrolle: Kieselgel/Diethylether:Petrolether (40-60 °C) = 1:1) und setzt konsekutiv 50 ml Eiswasser und 100 ml n-Pentan zu. Die wäßrige Phase wird separiert und 3mal mit 80 ml n-Pentan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird sukzessiv mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung, 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak vollständig konzentriert (max. 30 °C); Ausb. 2.01 g (>100 %) braunes Öl mit R_f=0.09, 0.25, 0.45, 0.65, 0.92 (Kieselgel/Diethylether:Petrolether (40-60 °C) = 1:1). Nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden enthält das Rohprodukt Enolether *RS*-(30) und Triphenylphosphin sowie Triphenylphosphinoxid im Verhältnis ca. 0.6:1.6:1. Enolether *RS*-(30) liegt als E- und Z-Isomerengemisch im Verhältnis E:Z = 63:37 vor (¹H-NMR und ¹³C-NMR-Daten des Rohproduktes vgl. S. 175-176).

3.9.2.2 Methode B: Hochtemperatur-Wittig-Reaktion

Eine Suspension von 7.65 g (22.3 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphonium-chlorid (**88**) (Fa. Aldrich) in 40 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min bei -15 °C über einen Umkehrbogen mit 3.03 g (27.0 mmol) Kalium-tert-butanolat (Fa. Merck). Die orange-rote Suspension wird 2 h bei -15 °C gerührt; konsekutiv dosiert man innerhalb 10 min eine Lösung von 1.60 g (8.64 mmol) *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester **RS-(54)** in 15 ml wasserfreiem Diethylether zu. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührt man die orange-gelbe Suspension 20 h (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reaktionssuspension hydrolysiert man bei Raumtemperatur mit 25 ml Wasser und separiert die Phasen. Die wäßrige Phase wird sukzessiv mit 40 ml Diethylether und 3mal mit 40 ml Petrolether (40-60 °C) extrahiert; die kombinierte organische Phase trocknet man mit Magnesiumsulfat und filtriert vom Trockenmittel. Das hellgelbe Filtrat lagert man 4 h bei -30 °C und filtriert von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid ab. Nach vollständigem Konzentrieren i. Vak. resultiert ein dunkelgelbes Öl; Ausb. 2.60 g (>100 %) mit $R_f = 0.13, 0.20, 0.45, 0.65, 0.92$ (Kieselgel/Diethylether:Petrolether (40-60 °C) = 1:1).

Nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Analyse enthält das Rohprodukt Enolether **RS-(30)** und Triphenylphosphin sowie Triphenylphosphinoxid im Verhältnis ca. 1:1.8:1. Enolether **RS-(30)** wird als E- und Z-Isomerengemisch im Verhältnis E:Z = 65:35 spektroskopisch charakterisiert.

C₁₁H₁₉NO₃ (213.28)

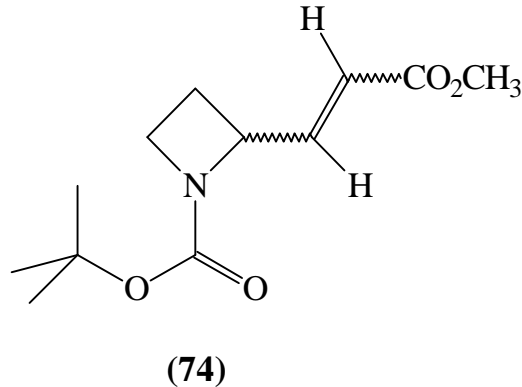
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz, E-Isomer): δ 1.32 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.80-1.85 (m; 1H, H-3), 2.27 (m; 1H, H-3), 3.45 (s; 3H, OCH₃), 3.69 (m; 2H, H-4), 4.46 (dt, $^3J_{\text{H-2, H-1}'} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 1.9$ Hz; 1H, H-2), 4.82 (dd, $^3J_{\text{H-1}', H-2'} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H-1}', H-2}} = 8.6$ Hz; 1H, H-1'), 6.41 (d, $^3J_{\text{H-1}', H-2'} = 12.6$ Hz; 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 125 MHz, E-Isomer): δ 24.27 (t; C-3), 28.39 (q; OC(CH₃)₃), 31.91 (t; C-4), 46.08 (d; C-2), 55.97 (q; OCH₃), 79.08 (s; OC(CH₃)₃), 104.17 (d; C-1'), 150.00 (d; C-2'), 156.70 (s; C=O).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Z-Isomer): δ 1.32 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.85-1.90 (m; 1H, H-3), 2.27 (m; 1H, H-3), 3.49 (s; 3H, OCH₃), 3.69 (m; 2H, H-4), 4.11 (dd, ³J_{H-1', H-2'} = 6.4 Hz, ³J_{H-1', H-2} = 4.8 Hz; 1H, H-1'), 4.50 (dd, ³J_{H-1', H-2} = 4.8 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 1.7 Hz; 1H, H-2), 5.81 (d, ³J_{H-1', H-2'} = 6.4 Hz; 1H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, Z-Isomer): δ 23.84 (t; C-3), 28.37 (q; OC(CH₃)₃), 31.16 (t; C-4), 46.08 (d; C-2), 59.81 (q; OCH₃), 78.90 (s; OC(CH₃)₃), 108.00 (d; C-1'), 147.13 (d; C-2'), 156.10 (s; C=O).

3.9.3 Umsetzung von *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54) zu *RS*-2-(2'-Methoxycarbonyl-ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(74)



3.9.3.1 Umsetzung nach Horner-Wadsworth-Emmons

Eine Suspension von 0.600 g (15.0 mmol) 60proz. Natriumhydrid-Mineralöl-Gemisch in 35 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter Argon-Atmosphäre innerhalb 5 min bei 0 °C mit 2.73 g (15.0 mmol, 2.43 ml) Phosphonoessigsäure-trimethylester (Fa. Aldrich) und rührt die hellgelbe Reaktionssuspension 1 h bei Raumtemperatur. Konsekutiv dosiert man innerhalb 30 min unter Eiskühlung (Kolbeninnentemperatur max. 30 °C) eine Lösung von 1.85 g (10.0 mmol) *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(54) in 20 ml wasserfreiem Toluol zu und rührt das braun-rote, zweiphasige Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Abdekantieren der orange-roten Lösung vom resultierenden semikristallinen Rückstand digeriert man den Rückstand 3mal in 70 ml wasserfreiem Toluol. Die kombinierte organische Lösung wird jeweils 2mal mit 70 ml Wasser und mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. (max. 35 °C) vollständig konzentriert; Ausb. 2.45 g (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.00, 0.06, 0.25, 0.45, 0.56, \underline{0.72}, \underline{0.74}$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, $l = 26$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 0.892 g (37 %) farbloses Öl, E- und Z-*RS*-(74) im Verhältnis E : Z = 60 : 5 mit $R_f = 0.72, 0.74$.

3.9.3.2 Umsetzung nach Wittig

5.72 g (17.1 mmol) Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran (**78**) (Fa. Merck) werden unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Konsekutiv dosiert man innerhalb 10 min bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.16 g (17.1 mmol) *RS*-2-Formyl-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester **RS-(54)** in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan zu (Erwärmung auf Siedetemperatur) und rührt die hellgelbe Reaktionslösung 20 h bei Siedetemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. reinigt man das semikristalline Rohprodukt (Ausb. 9.13 g (>100 %) mit $R_f = 0.07, 0.22, 0.29, \underline{0.51}, \underline{0.55}, 0.60$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2)) durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2, $l = 30$ cm, $d = 6.0$ cm); Ausb. 0.165 g (4 %) *Z-**RS***-(**74**) mit $R_f = 0.55$ und 2.68 g (65 %) *E-**RS***-(**74**) mit $R_f = 0.51$.

C₁₂H₁₉NO₄ (241.28)

IR (KBr, E-Isomer): $\tilde{\nu} = 2978$ cm⁻¹, 2896, 1700, 1663, 1479, 1437, 1386, 1276, 1142, 1042, 977, 861, 781, 443.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, E-Isomer): $\delta = 1.39$ (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.99 (m; 1H, H-3), 2.42 (m; 1H, H-3), 3.81 (s; 3H, OCH₃), 3.81 (m; 1H, H-4), 3.88 (m; 1H, H-4), 4.75 (dd; ³J_{H-2, H-3} = 7.0 Hz, ³J_{H-1', H-2} = 5.7 Hz; 1H, H-2), 5.95 (d, ³J_{H-1', H-2'} = 15.4 Hz; 1H, H-2'), 6.97 (dd, ³J_{H-1', H-2'} = 15.4 Hz, ³J_{H-1', H-2} = 5.7 Hz; 1H, H-1').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, E-Isomer): $\delta = 22.68$ (t; C-3), 28.40 (q; OC(CH₃)₃), 46.44 (t; C-4), 51.65 (q; OCH₃), 61.07 (d; C-2), 79.92 (s; OC(CH₃)₃), 120.68 (d; C-2'), 147.17 (d; C-1'), 156.35 (s; Boc-C=O), 166.86 (s; Ester-C=O).

IR (KBr, Z-Isomer): $\tilde{\nu} = 2978$ cm⁻¹, 1707, 1392, 1045, 978, 860, 781.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Z-Isomer): $\delta = 1.39$ (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.84 (m; 1H, H-3), 2.56 (m; 1H, H-3), 3.65 (s; 3H, OCH₃), 3.81 (m; 1H, H-4), 3.88 (m; 1H, H-4), 5.52 (m, ³J_{H-1', H-2} = 4.4 Hz, ³J_{H-3, H-2} = 5.0 Hz, ⁴J_{H-2', H-2} = 1.8 Hz; 1H, H-2), 5.72 (dd, ³J_{H-1', H-2'} = 11.5 Hz, ⁴J_{H-2', H-2} = 1.8 Hz; 1H, H-2'), 6.50 (d, ³J_{H-1', H-2'} = 11.5 Hz; 1H, H-1').

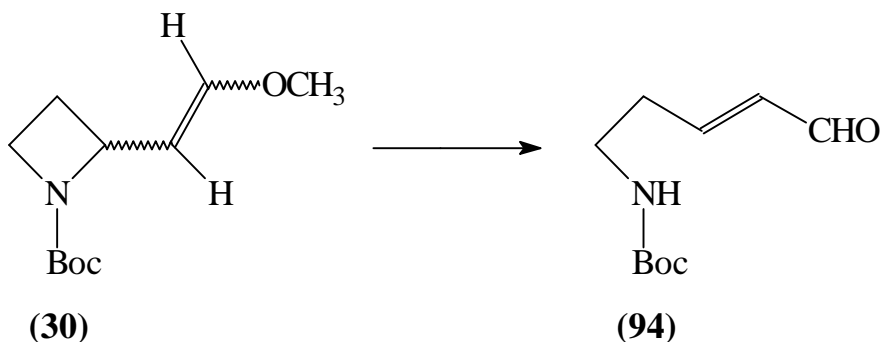
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz, **Z-Isomer**): δ = 23.37 (t; C-3), 28.40 (q; $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 46.48 (t; C-4), 51.24 (q; $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 59.95 (d; C-2), 79.49 (s; $\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 118.62 (d; C-2'), 151.43 (d; C-1'), 156.35 (s; Boc-C=O), 165.96 (s; Ester-C=O).

MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 242 (5, M^{+1}), 241 (12, M^+), 227 (13), 213 (30, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 207 (38), 185 (5, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$), 129 (10), 111 (7), 98 (10), 91 (13), 83 (17), 73 (21), 69 (23), 57 (46, C_4H_9^+), 44 (100, CO_2).

HRMS ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_4$) Ber.: 241.1358
 Gef.: 241.1314

3.10 Folgereaktionen von *RS*-2-(2'-*R*-Ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylestern *RS*-(30) und *RS*-(74) (R = OCH₃, CO₂CH₃)

3.10.1 Kieselgel-induzierte Hydrolyse und Retro-Michael-Reaktion von *RS*-2-(2'-Methoxyethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester *RS*-(30) zu 5-(*N*-tert-butyloxycarbonyl)-amino-pent-2-en-1-al (94**)**



2.60 g Rohprodukt der Wittig-Reaktion nach Methode B (vgl. Kap. 3.9.2.2, S. 176) reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Diethylether:Petrolether (40-60 °C) = 1:1, l = 25 cm, d = 4.0 cm). Nach Abdestillieren des Elutionsmittels isoliert man 0.945 g 5-Amino-pent-2-en-1-al **94** (Ausb. 55 % bezogen auf Aldehyd **54**) als cremefarbenen Feststoff mit $R_f = 0.33$ und Schmp. 40-43 °C.

Anmerkung: Die Reinigung des Rohproduktes **30** der Methode A (vgl. Kap. 3.9.2.1, S. 174) durch FC liefert **94** in lediglich 27proz. Ausbeute. 5-Amino-pent-2-en-1-al **94** ist instabil; unter Argonatmosphäre und Lichtschutz bei -10 °C tritt innerhalb 6 d Zersetzung ein.

C₁₀H₁₇NO₃ (199.25)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3361 \text{ cm}^{-1}$, 2978, 2935, 2832, 2752, 1684, 1642, 1527, 1449, 1428, 1391, 1367, 1289, 1254, 1172, 1132, 1095, 975, 938, 420.

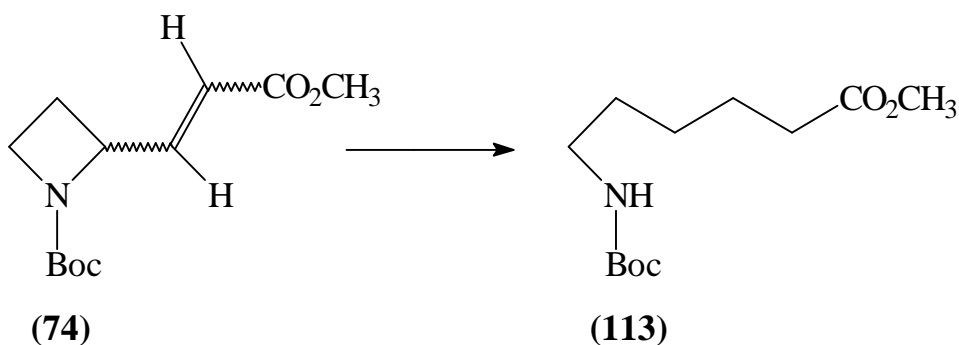
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, E-Isomer): δ 1.39 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 2.50 (m; 2H, H-4), 3.29 (m; 2H, H-5), 4.67 (s, breit; 1H, NH*), 6.11 (ddt, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 15.8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-2, H-1}} = 7.8 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-2, H-4}} = 1.4 \text{ Hz}$; 1H, H-2), 6.77 (dt, $^3J_{\text{H-2, H-3}} = 15.8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-3, H-4}} = 7.0 \text{ Hz}$; 1H, H-3), 9.47 (d, $^3J_{\text{H-2, H-1}} = 7.8 \text{ Hz}$; 1H, CHO).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz, E-Isomer): δ = 28.20 (q; OC(CH₃)₃), 33.52 (t; C-4), 38.77 (t; C-5), 79.97 (s; OC(CH₃)₃), 134.37 (d; C-2), 154.63 (d; C-3), 155.77 (s; Boc-C=O), 193.65 (d; CHO).

MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 199 (0.7, M⁺), 167 (43), 150 (13), 149 (100), 143 (6, M⁺-C₄H₈), 130 (8), 126 (13), 113 (10), 112 (8), 83 (10), 82 (6), 71 (13), 70 (28), 59 (12), 58 (5), 57 (82, C₄H₉⁺), 56 (7, C₄H₈⁺), 55 (5, C₄H₇⁺), 43 (6), 41 (13).

**3.10.2 Ringöffnung von RS-2-(2'-Methoxycarbonylethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(74)
- Synthese von 6-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-amino-hexansäuremethylester (113) -**



3.10.2.1 Methode A: Katalytische Hydrierung

Ein 100 ml-Stickstoffkolben mit Schwanzhahn wird mit 1.04 g (0.977 mmol) 10 % Palladium / Aktivkohle, dann mit 25 ml Methanol und konsekutiv mit einer Lösung von 2.00 g (8.29 mmol) RS-2-(2'-Methoxycarbonylethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester RS-(74) in 25 ml Methanol gefüllt. Die Suspension wird 1 h bei 1 bar Wasserstoffdruck reduzierend umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2). Der Katalysator wird bei Normaldruck über Blaubandfilter abfiltriert und 4mal mit 30 ml Methanol gewaschen. Das farblose Filtrat wird i. Vak. bei max. 40 °C vollständig konzentriert; Ausb. 1.99 g (98 %) 113, farbloses Öl mit R_f = 0.59 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2). Das Rohprodukt kann direkt für nachfolgende Transformationen eingesetzt werden. Für analytische Zwecke wird 113 durch Flash-Chromatographie gereinigt (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2, l = 28 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 1.96 g (96 %) 113.

3.10.2.2 Methode B: Michael-Addition von Vitride® * CuBr-Komplex¹⁵⁴)

3.00 ml (10.0 mmol) einer Lösung von Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid in Toluol (65 Gew.-%, $\rho = 1.036$ g/ml, Fa. Aldrich) dosiert man innerhalb 10 min bei 0 °C unter Argonatmosphäre zu einer Suspension von 144 mg (10.0 mmol) Kupfer(I)-bromid (Fa. Merck) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Die dunkelbraune Reaktionssuspension wird 0.5 h bei 0 °C gerührt. Nach Abkühlung auf -85 °C versetzt man die Suspension mit einer Lösung von 603 mg (2.50 mmol) *RS*-2-(2'-Methoxycarbonylethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester ***RS*-(74)** in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach 15 min bei -85 °C rührt man die braun-schwarze Reaktionslösung 1 h bei -25 °C. Die Lösung wird innerhalb 30 min auf Raumtemperatur erwärmt, mit 25 ml Wasser hydrolysiert und in 75 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen. Die resultierende blaue Lösung extrahiert man 4mal mit 80 ml Diethylether. Die kombinierte, organische Phase wird mit 60 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 640 mg (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.06, 0.11, 0.24, 0.59, 0.72, 0.88$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2). Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2, $l = 30$ cm, $d = 3.0$ cm), Ausb. 153 mg (25 %) **113** mit $R_f = 0.59$.

3.10.2.3 Methode C: Michael-Addition von NaBH₄ * NiCl₂ * 6 H₂O-Komplex¹⁵⁹)

Eine Lösung von 466 mg (1.96 mmol) Nickel(II)-chlorid-Hexahydrat (Fa. Aldrich) in 15 ml wasserfreiem Methanol dosiert man innerhalb 10 min bei -15 °C unter Argonatmosphäre zu einer Lösung von 277 mg (1.15 mmol) *RS*-2-(2'-Methoxycarbonylethenyl)-azetidin-1-carbonsäure-tert-butylester ***RS*-(74)** in 12 ml wasserfreiem Methanol. Nach 30 min bei -15 °C versetzt man die orange-rote Reaktionslösung via Umkehrbogen innerhalb 15 min bei dieser Temperatur mit 174 mg (4.60 mmol) Natriumborhydrid und rührt die schwarze Reaktionslösung 1 h bei 0 °C. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1) wird die braune Reaktionslösung mit 0.10 ml Eisessig versetzt, über Celite (4*4 cm) filtriert und vollständig i. Vak. konzentriert. Den schwarzen, semikristallinen Rückstand löst man in 25 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert die Lösung 3mal mit 50 ml Dichlormethan. Die kombinierte, organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 290 mg (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.11, 0.27, 0.59, 0.75$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2). Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchroma-

tographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2, l = 30 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 71 mg (25 %) **113** mit $R_f = 0.59$.

C₁₂H₂₃NO₄ (245.32)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3449 \text{ cm}^{-1}$, 2903, 2796, 1746, 1690, 1623, 1590, 1407, 1372, 1266, 1238, 1109, 1041, 896, 788.

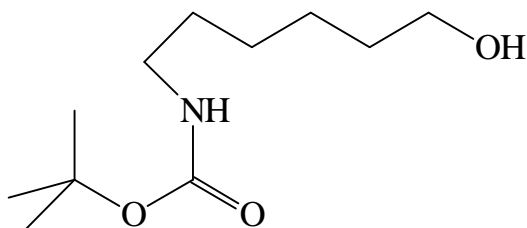
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.27 (m; 2H, H-4), 1.37 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.42 (m, 2H, H-5), 1.57 (quint, J = 7.6 Hz; 2H, H-3), 2.25 (t; ³J_{H-2, H-3} = 7.7 Hz; 2H, H-2), 3.04 (m; 2H, H-6), 3.60 (s; 3H, OCH₃), 4.58 (s, breit; 1H, NH)*.

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 24.48 (t; C-3), 26.21 (t; C-4), 28.15 (q; OC(CH₃)₃), 29.66 (t; C-5), 33.83 (t; C-2), 40.28 (t; C-6), 51.36 (q; OCH₃); 78.89 (s; OC(CH₃)₃), 155.89 (s; Boc-C=O), 173.89 (s; CO₂CH₃).

MS (70 eV, 60 °C): m/z (%) = 190 (2, M⁺-C₄H₇), 189 (17, M⁺-C₄H₈), 188 (7, M⁺-C₄H₉), 186 (9, M⁺-CO₂CH₃), 172 (37), 158 (21), 146 (18), 145 (27), 144 (100), 141 (7), 140 (81), 129 (6), 128 (15), 116 (12), 114 (31), 113 (15), 112 (22), 97 (6), 87 (26), 86 (8), 74 (10), 72 (30), 69 (12), 59 (33), 58 (9), 57 (61, C₄H₉⁺), 56 (18, C₄H₈⁺), 55 (6, C₄H₇⁺), 45 (24), 44 (8, CO₂), 41 (17).

3.10.3 6-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-ol (**118**)



(118)

0.651 g (17.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid suspendiert man unter Argonatmosphäre in 30 ml wasserfreiem Diethylether. Nach Abkühlung auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ dosiert man innerhalb 15 min eine Lösung von 2.78 g (11.3 mmol) 6-(N-tert-butyloxycarbonyl)-aminohexansäuremethylester (**113**) zu und rührt die graue Suspension zunächst 8 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und konsekutiv 17 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 3:2). Nach Abkühlung auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ hydrolysiert man die graue Reaktionssuspension innerhalb 20 min mit 1.70 ml Wasser und rührt die farblose Suspension 4 h bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 8 g Magnesiumsulfat wird die farblose Suspension 15 min bei Raumtemperatur gerührt und über Celite (3*2 cm) filtriert. Den Celite-Filterkuchen wäscht man 4mal mit 50 ml wasserfreiem Diethylether und konzentriert das farblose Filtrat i. Vak. (max. $35\text{ }^{\circ}\text{C}$); Ausb. 2.53 g (>100 %) farbloses Öl mit $R_f = 0.00$, 0.22, 0.43, 0.52 (Kieselgel/Ethylacetat = 1:2). Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2, l = 26 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 2.30 g (93 %) Alkohol **118** als farbloser Feststoff mit Schmp. $52\text{-}55\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.¹⁴⁶): Schmp. $56\text{-}58\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $R_f = 0.22$ (Kieselgel/Ethylacetat = 1:2) bzw. $R_f = 0.38$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1).

C₁₁H₂₃NO₃ (217.31)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3369\text{ cm}^{-1}$, 2973, 2934, 2859, 1688, 1522, 1482, 1445, 1391, 1367, 1290, 1251, 1219, 1172, 1107, 1061, 1042, 998, 870, 782, 765, 607, 418.

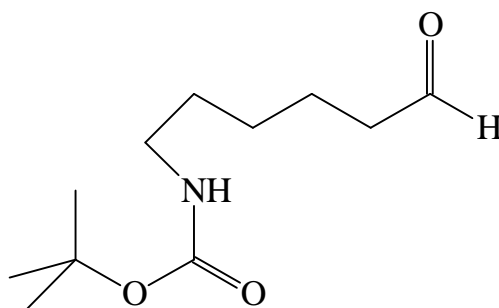
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.20-1.36 (m; 4H, H-3 und H-4), 1.38 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.43 (m; 2H, H-2), 1.50 (m; ³J_{H-1, H-2} = 6.6 Hz; 2H, H-5), 2.12 (s, breit; 1H, OH)*, 3.05 (m; 2H, H-6), 3.56 (t; ³J_{H-1, H-2} = 6.6 Hz; 2H, H-1), 4.60 (s, breit; 1H, NH)*.

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 25.23 (t; C-3), 26.34 (t; C-4), 28.34 (q; OC(CH₃)₃), 29.98 (t; C-5), 32.50 (t; C-2), 40.29 (t; C-6), 62.48 (t; CH₂OH, C-1), 78.99 (s; OC(CH₃)₃), 156.03 (s; Boc-C=O).

MS (70 eV, 70 °C): m/z (%) = 162 (2, M⁺-C₄H₇), 161 (14, M⁺-C₄H₈), 160 (5, M⁺-C₄H₉), 144 (9, M⁺-OC₄H₉), 143 (7), 126 (6), 118 (7), 116 (12, M⁺-CO₂-C₄H₉), 100 (5), 87 (6), 82 (7), 74 (8), 59 (26), 58 (7), 57 (100, C₄H₉⁺), 56 (10, C₄H₈⁺), 55 (9, C₄H₇⁺), 45 (6), 43 (6), 41 (20).

3.10.4 6-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-al (119)



(119)

3.34 g (11.9 mmol) IBX (**80**, Synthese vgl. Kap. 3.8.2.1, S. 167) löst man bei Raumtemperatur in 25 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Nach Auflösung von **80** dosiert man innerhalb 10 min bei Raumtemperatur eine Lösung von 1.48 g (6.81 mmol) 6-(N-tert-butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-ol (**118**) in 10 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid zu und rührt 3.75 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reaktionssuspension wird mit 100 ml Eiswasser hydrolysiert. Den resultierenden Feststoff saugt man ab und wäscht den Filterkuchen mit 50 ml Eiswasser und 50 ml Dichlormethan. Die wäßrige Phase des Filtrates wird separiert und 4mal mit 70 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase aus Filtration und Extraktion wird 5mal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert (max. 35 °C); Ausb. 1.39 g (95 %) gelbes Öl mit R_f = 0.16, 0.46, 0.59, 0.80 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 20 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 1.34 g (91 %) Aldehyd **119** als farbloses Öl mit R_f = 0.46.

Anmerkung: Bei der Umsetzung von 6-Aminohexanol **118** mit Oxone[®]-IBX **80** - hergestellt nach Methode II (vgl. Kap. 3.8.2.2, S. 168) - beträgt die Ausbeute bei gleicher Ansatzgröße nach Flash-Chromatographie nur 63 %.

C₁₁H₂₁NO₃ (215.29)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3358 cm⁻¹, 2935, 2724, 1707, 1527, 1456, 1392, 1367, 1253, 1177, 1020, 868, 780.

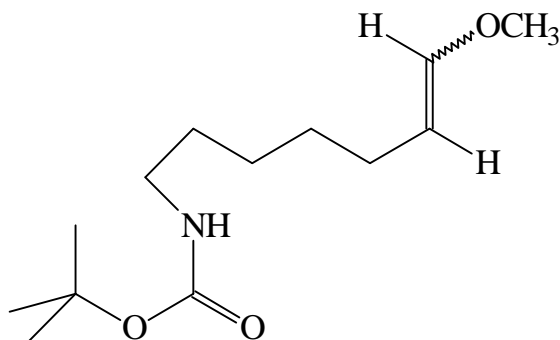
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.28 (m; 2H, H-4), 1.39 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.42 (m; 2H, H-5), 1.58 (m; ³J_{H-2, H-3} = 7.7 Hz; 2H, H-3), 2.37 (td, ³J_{H-2, H-3} = 7.7 Hz, ³J_{H-1, H-2} = 1.7 Hz; 2H, H-2), 3.04 (m; 2H, H-6), 4.63 (s, breit; 1H, NH)*, 9.69 (d, ³J_{H-1, H-2} = 1.7 Hz; 1H, H-1, CH=O).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 21.55 (t; C-3), 26.15 (t; C-4), 28.28 (q; OC(CH₃)₃), 29.72 (t; C-5), 40.14 (t; C-2 oder C-6), 43.60 (t; C-2 oder C-6), 79.01 (s; OC(CH₃)₃), 155.87 (s; Boc-C=O), 202.34 (d; CH=O).

MS (70 eV, 120 °C): m/z (%) = 213 (1, M⁺-H₂), 211 (4, M⁺-4), 198 (15), 171 (5), 157 (6), 154 (18), 143 (9), 142 (100, M⁺-CO₂-CHO), 141 (5), 114 (9, M⁺-CO₂-C₄H₉), 98 (42), 97 (6), 96 (5), 59 (7), 57 (64, C₄H₉⁺), 56 (7, C₄H₈⁺), 55 (7, C₄H₇⁺), 41 (15).

3.10.5 7-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-amino-1-methoxy-hept-1-en (117)



(117)

Hochtemperatur-Wittig-Reaktion

Eine Suspension von 4.80 g (14.0 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (**88**) (Fa. Aldrich) in 40 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 25 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ über einen Umkehrbogen mit 1.57 g (14.0 mmol) Kalium-tert-butanolat (Fa. Merck). Die orange-rote Suspension wird 1 h bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt; konsekutiv dosiert man innerhalb 15 min eine Lösung von 1.37 g (6.36 mmol) 6-(N-tert-butyloxycarbonyl)-6-aminohexan-1-al (**119**) in 12 ml wasserfreiem Diethylether zu. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührt man die orange-gelbe Suspension 20 h (DC-Kontrolle: Kieselgel/ Petrolether ($40\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$) : Diethylether = 1:1). Die Reaktionssuspension hydrolysiert man bei Raumtemperatur mit 40 ml Wasser und separiert die Phasen. Die wäßrige Phase wird 2mal mit 30 ml Diethylether und 3mal mit 40 ml Petrolether ($40\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$) extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Magnesiumsulfat und filtriert vom Trockenmittel ab. Das hellgelbe Filtrat lagert man 4 h bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und filtriert von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid ab. Nach vollständigem Konzentrieren i. Vak. resultiert ein semikristalliner, gelb-brauner Rückstand; Ausb. 2.25 g ($>100\%$) mit $R_f=0.05$, 0.20, 0.62, 0.75, 0.83 (Kieselgel/Diethylether:Petrolether ($40\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$) = 1:2). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Diethylether:Petrolether ($40\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$) = 1:2, $l=29\text{ cm}$, $d=4.0\text{ cm}$); Ausb. 1.16 g (75 %) Enolether E- und Z-(**117**) als nicht trennbares Isomerengemisch im Verhältnis E : Z = 53 : 47 mit $R_f=0.62$.

C₁₃H₂₅NO₃ (243.35)

IR (KBr): $\tilde{\nu}=3453\text{ cm}^{-1}$, 3001, 2879, 2822, 2793, 1714, 1677, 1596, 1587, 1440, 1249, 1244, 1211, 1005, 958, 793.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, E-Isomer): δ 1.14-1.35 (m; 6H, H-4, H-5 und H-6), 1.32 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.79 (dd, J = 13.8 Hz, J = 6.7 Hz; 1H, H-3), 1.93 (dd, J = 12.9 Hz, J = 7.2 Hz; 1H, H-3), 2.98 (m; 2H, H-7), 3.46 (s; 3H, OCH₃), 4.41 (s, breit; 1H, NH)*, 4.59 (dt, ³J_{H-1, H-2} = 12.6 Hz, ³J_{H-2, H-3} = 7.3 Hz; 1H, H-2), 6.15 (d, ³J_{H-1, H-2} = 12.6 Hz; 1H, H-1).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, E-Isomer): δ 23.63 (t; C-5), 27.53 (t; C-3), 28.40 (q; OC(CH₃)₃), 29.32 (t; C-3), 30.36 (t; C-4), 40.55 (t; C-7), 55.85 (q; OCH₃), 78.97 (s; OC(CH₃)₃), 102.80 (d; C-2), 147.05 (d; C-1), 155.93 (s; Boc-C=O).

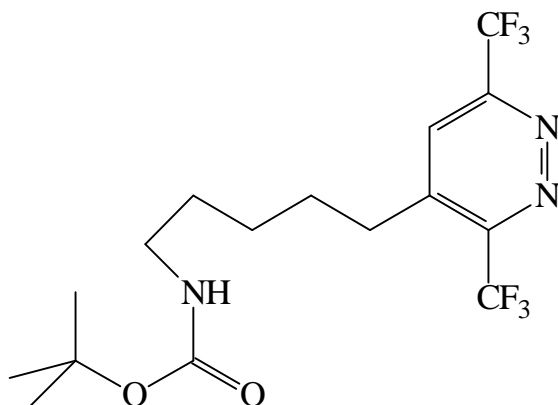
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Z-Isomer): δ 1.14-1.35 (m; 6H, H-4, H-5 und H-6), 1.32 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.79 (dd, J = 13.8 Hz, J = 6.7 Hz; 1H, H-3), 1.93 (dd, J = 7.2 Hz, J = 12.9 Hz; 1H, H-3), 2.98 (m; 2H, H-7), 3.38 (s; 3H, OCH₃), 4.20 (dt, ³J_{H-2, H-3} = 7.3 Hz, ³J_{H-1, H-2} = 6.3 Hz; 1H, H-2), 4.41 (s, breit; 1H, NH)*, 5.75 (d, ³J_{H-1, H-2} = 6.3 Hz; 1H, H-1).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, Z-Isomer): δ 23.63 (t; C-3), 26.09 (t; C-5), 28.40 (q; OC(CH₃)₃), 29.32 (t; C-4), 30.36 (t; C-6), 40.55 (t; C-7), 59.44 (q; OCH₃), 78.97 (s; OC(CH₃)₃), 106.64 (d; C-2), 146.13 (d; C-1), 155.93 (s; Boc-C=O).

MS (70 eV, 60 °C): m/z (%) = 243 (16, M⁺), 187 (29, M⁺-C₄H₈), 186 (6, M⁺-C₄H₉), 172 (20), 170 (36), 157 (5, M⁺-OCH₃-C₄H₇), 155 (10, M⁺-OCH₃-C₄H₉), 142 (11), 128 (43), 126 (32), 125 (32), 113 (5), 112 (7), 111 (11), 110 (15), 100 (10), 98 (8), 97 (7), 96 (5), 95 (7), 94 (29), 93 (9), 85 (5), 84 (8), 74 (7), 72 (6), 71 (78), 70 (6), 59 (18), 58 (12), 57 (100, C₄H₉⁺), 56 (28, C₄H₈⁺), 55 (8, C₄H₇⁺), 45 (8), 43 (8), 41 (38), 39 (7).

3.10.6 4-[5'-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-aminopentyl]-3,6-bistrifluoromethyl-pyridazin (116b)



(116b)

Eine Lösung von 691 mg (3.17 mmol) Fluortetrazin (**32b**) in 10 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 771 mg (3.17 mmol) Enolether E- und Z-7-(N-tert-butyloxycarbonyl)-amino-1-methoxy-hept-1-en (**117**) in 10 ml wasserfreiem Toluol (Stickstoffentwicklung). Die tiefrote Reaktionslösung wird 3 h bei Siedetemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3) und konsekutiv nach Abkühlen auf Raumtemperatur vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 1.39 g (>100 %) mit $R_f = 0.08$, 0.51, 0.61, 0.70, 0.84 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch zweimalige Säulenchromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3, $l = 28$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 1.02 g (80 %) Pyridazin **116b** als hellgelbes Öl mit $R_f = 0.51$.

C₁₆H₂₁N₃F₆O₂ (401.35)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3325$, 3027, 2933, 2862, 1705, 1597, 1530, 1414, 1367, 1291, 1207, 1143, 1101, 1045, 932, 776, 733, 692.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Rotamere im Verhältnis 2:1): δ 1.33-1.37 (m; 2H, H-3'), 1.35 und 1.37 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.50 (m; 2H, H-2'), 1.65 (m; 2H, H-4'), 2.80 und 2.84 (t; 2H, H-1'), 3.03 und 3.09 (m; 2H, H-5'), 4.46 und 4.53 (s, breit; 1H, NH)*, 7.78 (s; 1H, H-5).

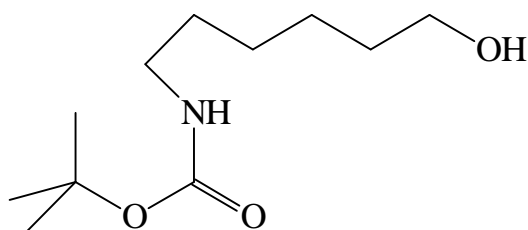
* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz, Rotamere): δ = 25.37 (t; C-1'), 26.25 und 26.51 (t; C-3'), 28.35 (q; OC(CH₃)₃), 29.44 und 29.73 (t; C-2'), 30.73 (t; C-4'), 40.09 (t; C-5'), 79.24 (s; OC(CH₃)₃), 120.78 (q; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 274.7$ Hz; CF₃), 121.50 (q; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 274.7$ Hz; CF₃), 125.77 (d; C-5), 143.52 (s; C-4), 151.75 (q; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 34.3$ Hz; C-3 oder C-6), 153.20 (q; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 35.3$ Hz; C-3 oder C-6), 156.01 (s; Boc-C=O).

MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 401 (1, M⁺), 395 (20), 360 (10), 357 (8, M⁺-CO₂), 351 (9), 346 (9, M⁺-C₄H₇), 336 (5), 328 (30), 301 (5, M⁺-CO₂-C₄H₈), 243 (6), 203 (12), 155 (15), 130 (5), 86 (5), 70 (10), 59 (19), 57 (100, C₄H₉⁺), 56 (12, C₄H₈⁺), 55 (11, C₄H₇⁺), 41 (38).

3.11 Syntheseroute zum Strukturbeweis von 6-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexansäure-methylester (113) als Produkt der Hydrierung von RS-2-(2'-Methoxycarbonyl-ethenyl)-azetidin-1-carbonsäure- tert-butylester RS-(74)

3.11.1 Unabhängige Synthese von Alkohol 118 aus 6-Aminohexansäure (120)



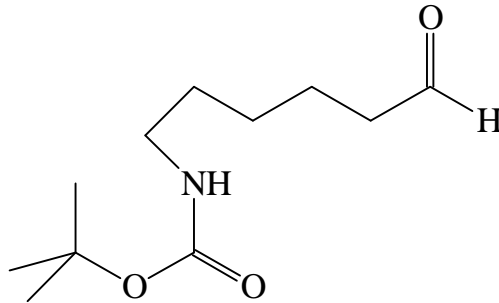
(118)

Eine Suspension von 5.55 g (146 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 1 h bei Siedetemperatur via Umkehrbogen mit 8.92 g (68.0 mmol) 6-Aminohexansäure (**120**, Fa. Merck, Vorsicht: stark exotherme Reaktion nach jeder Zugabe von **120**). Nach beendeter Zugabe von **120** setzt man die hellgraue Reaktionssuspension 7.5 h bei Siedetemperatur um und hydrolysiert nach Abkühlung auf 10 °C innerhalb 30 min mit 8.5 ml 10proz. NaOH-Lösung sowie 10.5 ml Wasser und rührt die farblose Suspension 15 min bei Raumtemperatur. Konsekutiv wird die Reaktionssuspension unter Argonatmosphäre innerhalb 15 min bei 0 °C mit einer Lösung von 16.3 g (74.7 mmol, 16.0 ml) Boc-Anhydrid und 200 mg (1.64 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 40 ml Dichlormethan versetzt. Die farblose Reaktionssuspension erhitzt

man 6 h bei Siedetemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 3:2). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur trocknet man die farblose Reaktionssuspension mit 35 g Natriumsulfat, rührt 30 min bei Raumtemperatur, filtriert über 3*4 cm Celite und wäscht den Celite-Filterkuchen 3mal mit 170 ml Dichlormethan. Das farblose Filtrat wird i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 15.0 g (>100 %) mit $R_f = 0.06$, 0.38, 0.62, 0.71, 0.84 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 30 cm, d = 6.0 cm); Ausb. 11.1 g (75 %) farblose Kristalle **118** mit Schmp. 52-55 °C und $R_f = 0.38$.

Anmerkung: Die analytischen Daten von **118** entsprechen den unter Kap. 3.10.3 (S. 184) aufgeführten Daten und bestätigen den Befund der Ringöffnung von **RS-(74)** bei Hydrierung.

3.11.2 Unabhängige Synthese von 6-(N-tert-Butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-al (119) aus Alkohol 118 durch Perruthenat-katalysierte Oxidation



(119)

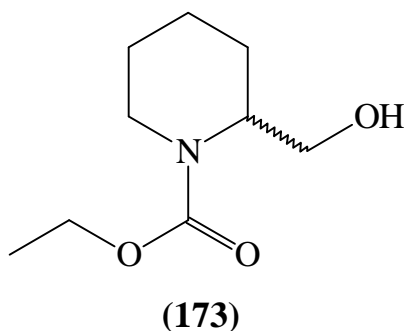
87.9 mg (0.250 mmol) Tetra-n-propyl-ammonium-perruthenat (Fa. Aldrich) dosiert man via Umkehrbogen unter Argonatmosphäre bei 0 °C in einer Portion zu einer Suspension von 1.09 g (5.02 mmol) 6-(N-tert-butyloxycarbonyl)-aminohexan-1-ol (**118**), 0.879 g (7.50 mmol) N-Methyl-morpholin-N-oxid und 2.50 g pulverisiertem Molekularsieb (4 Å) in 20 ml Solvensgemisch (wasserfreies Dichlormethan : wasserfreies Acetonitril = 9:1). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührt man die violett-rote Reaktionssuspension 50 min bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Abdestillieren der Solventien i. Vak. (max. 35 °C) digeriert man den semikristallinen, rotbraunen Rückstand (Ausb. 2.11 g; >100 %) in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan, dekantiert die rotbraune Lösung ab und reinigt die Lösung durch adsorptive Filtration (Kieselgel/Ethylacetat, l = 11 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 0.969 g (90 %) Aldehyd **119** als farbloses Öl mit $R_f = 0.46$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1).

Anmerkung: Die analytischen Daten von Aldehyd **119** entsprechen den unter Kap. 3.10.4 (vgl. S. 186) aufgeführten Daten.

4. **Synthese 3,6-disubstituierter *RS*- und *S*-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine 36a-c**

4.1 **3',6'-Disubstituierte *RS*-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester *RS*-(142b-c)**

4.1.1 ***RS*-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester *RS*-(173)**



Eine Lösung von 3.86 g (33.5 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-piperidin (Fa. Aldrich), 3.39 g (33.5 mmol, 4.67 ml) wasserfreiem Triethylamin und 0.05 g (0.41 mmol) 4-Dimethyl-aminopyridin in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 15 min bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 3.63 g (33.5 mmol, 3.19 ml) Chlorameisensäureethylester. Die farblose Reaktionssuspension erwärmt man innerhalb 3 h auf Raumtemperatur und rührt nachfolgend 24 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. nimmt man den semikristallinen Rückstand in 100 ml Dichlormethan und 100 ml gesättigter NaCl-Lösung auf. Die wäßrige Phase wird separiert und 4mal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert; die kombinierte organische Phase wäscht man 3mal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 6.50 g (>100 %) gelbes Öl mit $R_f = 0.05, 0.52, 0.82, 0.89$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1, $l = 25\text{ cm}$, $d = 6.0\text{ cm}$); Ausb. 5.27 g (84 %) farbloses Öl *RS*-(173) mit $R_f = 0.52$.

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (187.24)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3418\text{ cm}^{-1}, 2939, 1674, 1435, 1378, 1339, 1312, 1271, 1175, 1142, 1052$.

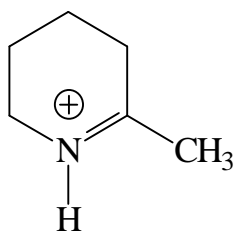
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.20 (t, $^3\text{J} = 7.1$ Hz; 3H, OCH_2CH_3), 1.30-1.48 (m; 2H, H-3), 1.52-1.60 (m; 3H, H-4 und H-5), 1.66 (m; 1H, H-5), 2.70 (s, breit; 1H, OH*), 2.85 (t, $\text{J} = 11.7$ Hz; 2H, H-6), 3.58 (m, 1H, H-2), 3.72 (t, $\text{J} = 6.8$ Hz; 2H, CH_2OH), 4.07 (q, $^3\text{J} = 7.1$ Hz; 2H, OCH_2CH_3).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O .

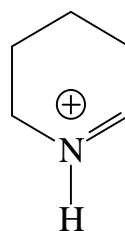
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 14.53 (q; OCH_2CH_3), 19.42 (t; C-4), 25.05 (t; C-5), 25.12 (t; C-3), 39.90 (t; C-6), 52.58 (d, C-2), 61.14 (t; CH_2OH), 61.31 (t; OCH_2CH_3), 156.73 (s; Eoc-C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 187 (2, M^+), 156 (100, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 128 (20), 98 (15, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^{+*}$), 84 (23, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+*}$).

*Anmerkung: Massenspektroskopisch können die cyclischen Iminium-Kationen $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$ (**174**) und $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ (**175**) als Fragmenten nachgewiesen werden.



$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$ (**174**)



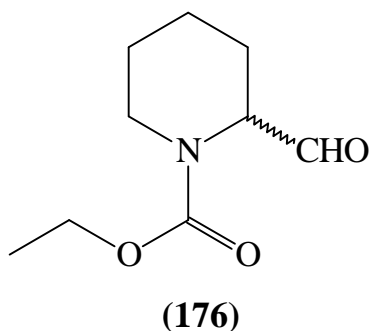
$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ (**175**)

HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3 - \text{CH}_2\text{OH}$)

Ber.: 156.1025

Gef.: 156.1007

4.1.2 *RS*-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester *RS*-(176)



5.80 g (20.7 mmol) IBX (**80**, Synthese vgl. Kap. 3.8.2.1, vgl. S. 167) löst man bei Raumtemperatur in 40 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Nach Auflösung von **80** (Dauer ca. 10-15 min) dosiert man innerhalb 10 min bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.97 g (15.9 mmol) *RS*-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester *RS*-(**173**) in 15 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid zu und rührt 3.5 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die Reaktionssuspension wird mit 150 ml Eiswasser hydrolysiert. Den resultierenden Feststoff saugt man ab und wäscht den Filterkuchen mit 100 ml Eiswasser und 2mal mit 70 ml Dichlormethan. Die wäßrige Phase des Filtrates wird separiert und 4mal mit 75 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase aus Filtration und Extraktion wird 5mal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert (max. 35 °C); Ausb. 2.82 g (96 %) *RS*-(**176**), hellgelbes Öl mit $R_f = 0.67$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt kann für nachfolgende Transformationen ohne Reinigung eingesetzt werden; für analytische Zwecke wird *RS*-(**176**) durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, $l = 26$ cm, $d = 4.0$ cm) gereinigt; Ausb. 2.53 g (86 %).

C₉H₁₅NO₃ (185.22)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2943$ cm⁻¹, 2884, 1750, 1698, 1421, 1379, 1321, 1257, 1171, 1126, 1098, 1048.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.26 (t, ³J = 7.1 Hz; 3H, OCH₂CH₃), 1.30-1.70 (m; 4H, H-4 und H-5), 2.15 (dd, J = 12.5 Hz, J = 3.0 Hz; 2H, H-3), 2.80-3.00 (m; 1H, H-6), 4.00-4.20 (m; 3H, OCH₂CH₃ und H-6) 4.65 (m; 1H, H-2), 9.55 (s; 1H, CHO).

Triphenylphosphinoxid ab. Nach vollständigem Konzentrieren i. Vak. resultiert ein semikristalliner, gelb-brauner Rückstand; Ausb. 3.35 g (>100 %) mit $R_f=0.06, 0.20, 0.52, 0.62, 0.85$ (Kieselgel/Petrolether (40-60 °C) : Diethylether = 1:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Petrolether (40-60 °C) : Diethylether = 1:1, l = 32 cm, d = 6.0 cm); Ausb. 1.37 g (61 %) Enolether *RS-E*-(177) mit $R_f=0.62$ (Kieselgel/Diethylether:Petrolether (40-60 °C) = 1:1) und 0.59 g (26 %) *RS-Z*-(177) mit $R_f=0.52$ (Kieselgel/Diethylether:Petrolether (40-60 °C) = 1:1) als trennbares E/Z-Isomerengemisch im Verhältnis E:Z = 70 : 30.

C₁₁H₁₉NO₃ (213.28)

IR (KBr): $\tilde{\nu}= 2937\text{ cm}^{-1}, 2863, 1694, 1653, 1559, 1539, 1424, 1375, 1350, 1321, 1260, 1204, 1182, 1134, 1099, 1047, 1019.$

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, E-Isomer, Rotamere): δ 1.20 (t, $^3J = 7.1$ Hz; 3H, OCH₂CH₃), 1.35-1.70 (m; 6H, H-3, H-4 und H-5), 2.88 (td, $J = 12.9, J = 2.6$ Hz; 1H, H-6), 3.48 (s; 3H, OCH₃), 3.95 (m; 1H, H-6), 4.05 und 4.14 (q, $^3J = 7.1$ Hz; 2H, OCH₂CH₃), 4.76 (td, $J = 8.2$ Hz, $^3J_{H-1', H-2} = 7.7$ Hz; 1H, H-2), 4.90 (dd, $^3J_{H-1', H-2'} = 12.6$ Hz, $^3J_{H-1', H-2} = 7.7$ Hz; 1H, H-1'), 6.41 (d, $^3J_{H-1', H-2'} = 12.6$ Hz, 1H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, E-Isomer): δ 14.62 (q; OCH₂CH₃), 19.23 (t; C-4), 25.46 (t; C-5), 30.37 (t; C-3), 39.49 (t; C-6), 49.32 (d; C-2), 55.97 (q; OCH₃), 60.95 (t; OCH₂CH₃), 100.33 (d; C-1'), 149.65 (d; C-2'), 155.57 (s; Eoc-C=O).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, Z-Isomer, Rotamere): δ 1.19 (t, $^3J = 7.0$ Hz; 3H, OCH₂CH₃), 1.35-1.70 (m, 6H, H-3, H-4 und H-5), 2.81 (td, $J = 13.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz; 1H, H-6), 3.55 (s; 3H, OCH₃), 3.95 (m; 1H, H-6), 4.08 und 4.10 (q, $^3J = 7.0$ Hz; 2H, OCH₂CH₃), 4.50 (dd, $^3J_{H-1', H-2} = 7.2$ Hz, $^3J_{H-1', H-2'} = 6.5$ Hz; 1H, H-1'), 5.15 (m, breit; 1H, H-2), 5.86 (dd, $^3J_{H-1', H-2'} = 6.5$ Hz, $^4J_{H-2, H-2'} = 1.5$ Hz; 1H, H-2').

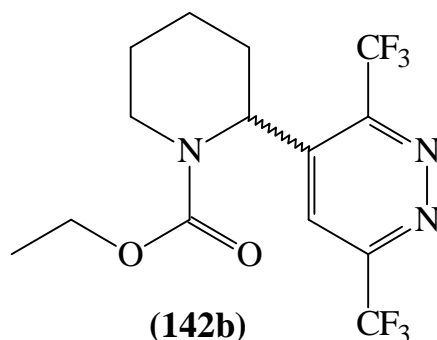
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz, Z-Isomer): δ 14.76 (q; OCH₂CH₃), 19.77 (t; C-4), 25.65 (t; C-5), 30.23 (t; C-3), 39.89 (t; C-6), 47.05 (d; C-2), 59.86 (q; OCH₃), 60.98 (t; OCH₂CH₃), 104.42 (d; C-1'), 146.75 (d; C-2'), 155.76 (s; Eoc-C=O).

MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 213 (15, M⁺), 184 (13, M⁺-C₂H₅), 168 (8, M⁺-OC₂H₅), 167 (36, M⁺-C₂H₄-H₂O), 150 (11), 149 (100), 140 (80, M⁺-CO₂C₂H₅), 126 (10), 113 (12), 98 (11, C₆H₁₂N⁺*), 97 (13), 85 (20), 84 (24, C₅H₁₀N⁺*), 83 (31), 71 (28), 70 (21), 69 (16), 67 (10), 57 (48), 55 (32), 44 (34, CO₂), 41 (37).

*Anmerkung: Zur Struktur der für 2-funktionalisierte Piperidin-Derivate konstitutionspezifischen Fragment-Ionen $C_5H_{10}N^+$ und $C_6H_{12}N^+$ vgl. S. 194.

HRMS ($C_{11}H_{19}NO_3$) Ber.: 213.1365
 Gef.: 213.1370

4.1.4 ***RS*-2-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester *RS*-(142b)**



Eine Lösung von 702 mg (3.29 mmol) *RS*-E/*Z*-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester ***RS*-(177)** in 10 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei Raumtemperatur mit 718 mg (3.29 mmol) Fluortetrazin (**32b**) in 10 ml wasserfreiem Toluol. Nach Erhitzen auf Siedetemperatur wird die orangefarbene Reaktionslösung 7 h bis zur Entfärbung nach Gelb umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat : Cyclohexan = 1:2). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. reinigt man das Rohprodukt - Ausb. 1.42 g (>100 %) mit $R_f = 0.07, 0.38, 0.49, 0.67$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2) - durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2, $l = 24$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 795 mg (65 %) Pyridazin ***RS*-(142b)** als farbloses Öl mit $R_f = 0.49$. Pyridazin ***RS*-(142b)** kristallisiert nach 24 h bei -10 °C zu farblosen Kristallen mit Schmp. 93-95 °C.

$C_{14}H_{15}N_3F_6O_2$ (371.28)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3073$ cm^{-1} , 2958, 2870, 1709, 1687, 1593, 1478, 1465, 1428, 1381, 1333, 1272, 1238, 1208, 1195, 1132, 1098, 1051.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.03 (t, $^3\text{J} = 7.1$ Hz; 3H, OCH_2CH_3), 1.58-1.67 (m; 3H, H-4 und H-5), 1.79 (m; 2H, H-3, H-4 und H-5), 2.06 (m; 1H, H-3), 3.57 (m; 1H, H-6), 3.90-3.95 (m; 1H, H-6), 3.99 (q, $^3\text{J} = 7.1$ Hz; 2H, OCH_2CH_3), 5.15 (m; 1H, H-2), 7.84 (s; 1H, H-5').

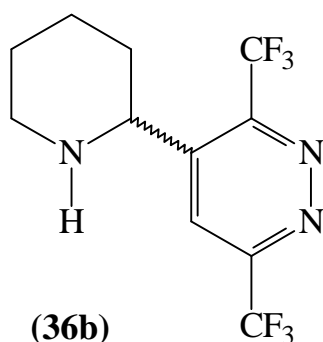
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14.23 (q; OCH_2CH_3), 19.08 (t; C-4), 22.94 (t; C-5), 30.71 (t, C-3), 42.38 (t; C-6), 52.70 (d; C-2), 62.19 (t; OCH_2CH_3), 121.64 (q, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 276.4$ Hz; CF_3), 122.08 (d; C-5'), 122.10 (q, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 275.2$ Hz; CF_3), 147.39 (s; C-4'), 149.80 (q, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 33.8$ Hz; C-3' oder C-6'), 153.65 (q, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 35.3$ Hz; C-3' oder C-6'), 156.40 (s; Eoc-C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 371 (1, M^+), 343 (11, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 315 (13), 298 (8, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$), 167 (14), 156 (86), 149 (31), 128 (32), 111 (25), 97 (37), 83 (74), 71 (65), 70 (55), 57 (100), 55 (76), 43 (80), 41 (71).

HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{F}_6\text{O}_2$)

Ber.: 371.1038

Gef.: 371.1031

4.1.5 *RS*-4-(Piperidin-2'-yl)-(3,6-bis-trifluormethyl)-pyridazin *RS*-(36b)

0.801 g (4.00 mmol, 0.570 ml) Trimethyliodsilan (Fa. Aldrich) dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 500 mg (1.35 mmol) *RS*-2-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester *RS*-(142b) in 6 ml wasserfreiem, entgastem Trichlormethan. Konsekutiv rührt man die braun-rote Reaktionssuspension 4 h bei 75-80 °C (Ölbadtemperatur). Nach Abkühlung auf Raumtemperatur versetzt man die Reaktionssuspension innerhalb 5 min mit 2.0 ml wasserfreiem Methanol und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Nach Abdestillieren der Solventien i. Vak löst man den semikristallinen, braunen Rückstand in 10 ml Wasser und versetzt mit 0.8 ml konz. NH₃-Lösung bis pH = 10. Die resultierende braun-rote Lösung extrahiert man 6mal mit 10 ml Trichlormethan. Die kombinierte organische Phase wäscht man sukzessiv jeweils 2mal mit 15 ml 10proz. NaHCO₃- und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und destilliert das Solvens i. Vak. ab (max. 35 °C); Ausb. 363 mg (90 %) braunes Öl mit R_f = 0.00, 0.10, 0.27, 0.60 (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 97:3). Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 97:3, l = 20 cm, d = 2.0 cm), Ausb. 201 mg (50 %, Lit.⁸⁰): Ausb. 23 %) Pyridazin *RS*-(36b) als farbloses Öl mit R_f = 0.60.

C₁₁H₁₁N₃F₆ (299.22)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3316 cm⁻¹, 3081, 2946, 2862, 2801, 1588, 1445, 1423, 1299, 1281, 1250, 1153, 1098, 1030.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.18-1.30 (m; 1H), 1.38-1.56 (m; 2H), 1.60-1.93 (m und s (breit); 3H und NH*) 2.76 (td, J = 11.7 Hz, J = 2.6 Hz; 1H, H-6'), 3.13 (dd, J = 11.5 Hz, J = 1.8 Hz; 1H, H-6'), 3.98 (d, J = 10.5 Hz; 1H, H-2'), 8.41 (s; 1H, H-5).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

C₁₆H₂₁N₃O₆ (351.36)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2954 cm⁻¹, 2870, 1731, 1700, 1581, 1442, 1411, 1383, 1246, 1171, 1136, 1033.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, ³J = 6.4 Hz; 3H, OCH₂CH₃), 1.35 (m; 1H, H-4), 1.51-1.62 (m; 3H, H-4 und H-5), 1.82 (m; 1H, H-3), 2.00 (m; 1H, H-3), 3.06 (td, J = 12.2 Hz, J = 3.8 Hz; 1H, H-6), 3.93 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.96 (m; 1H, H-6), 3.98 (s; 3H, CO₂CH₃), 4.12 (q, ³J = 6.4 Hz; 2H, OCH₂CH₃), 5.51 (t, J = 5.6 Hz; 1H, H-2), 8.02 (s; 1H, H-5').

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.18 (q; OCH₂CH₃), 18.87 (t; C-4), 23.51 (t; C-5), 28.30 (t; C-3), 41.58 (t; C-6), 51.74 (d; C-2), 53.18 (q; CO₂CH₃), 53.34 (q; CO₂CH₃), 61.72 (t; OCH₂CH₃), 125.53 (d; C-5'), 143.93 (s, C-4'), 151.51 und 153.22 (s; C-3' und C-6'), 155.90 (s; Eoc-C=O), 163.92 (s; CO₂CH₃), 165.00 (s; CO₂CH₃).

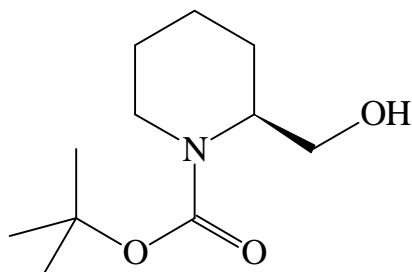
MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 352 (8, M⁺¹), 351 (48, M⁺), 319 (18), 293 (15), 292 (98, M⁺-CO₂CH₃), 278 (33, M⁺-CO₂C₂H₅), 247 (15), 246 (100), 236 (20), 218 (14), 177 (9), 160 (14), 156 (35), 149 (35), 138 (36), 128 (13), 112 (10), 85 (52), 84 (32, C₅H₁₀N⁺*), 83 (80), 71 (29), 59 (26), 57 (48), 43 (32).

*Anmerkung: Zur Struktur des für 2-funktionalisierte Piperidin-Derivate konstitutionsspezifischen Fragment-Ions C₅H₁₀N⁺ vgl. S. 194.

HRMS (C₁₆H₂₁N₃O₆)	Ber.: 351.1428
	Gef.: 351.1431

4.2 **Synthese 3,6-disubstituierter S-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazine S-(36a-c) aus 3',6'-disubstituierten S-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylestern S-(34a-c)**

4.2.1 **S-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(29)**



S-(29)

Eine Lösung von 2.49 g (32.8 mmol, 3.11 ml) Boran-Dimethylsulfid-Komplex (Fa. Aldrich) in 18 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min bei -15 °C zu einer Lösung von 5.01 g (21.9 mmol) *S*-(-)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-tert-butylester (**S-(129)**), 98 % ee, Fa. Aldrich). Die farblose Reaktionslösung wird innerhalb 3 h auf Raumtemperatur erwärmt und konsekutiv 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlung auf -15 °C hydrolysiert man die Reaktionslösung innerhalb 15 min mit 70 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und rührt 30 min bei Raumtemperatur. Die farblose Reaktionssuspension wird 5mal mit 150 ml eisgekühltem Ethylacetat extrahiert. Die kombinierte organische Phase wäscht man 2mal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert das Solvens i. Vak. ab*; Ausb. 5.06 g (>100 %) semikristallines, farbloses Rohprodukt mit R_f = 0.50, 0.80 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 25 cm, d = 5.5 cm); Ausb. 4.52 g (96 %) farbloser Feststoff *S*-2-Hydroxymethylpiperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(29)** mit Schmp. 77-80 °C (Lit.⁹¹): Schmp. 76-77 °C) und R_f = 0.50.

*Anmerkung: Aufgrund der Dimethylsulfid-Entwicklung (akute zentralnervöse Reizwirkung) sollen Reaktion und Aufarbeitung im Abzug ausgeführt werden.

C₁₁H₂₁NO₃ (215.29)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442 cm⁻¹, 2936, 2891, 1701, 1653, 1427, 1365, 1281, 1167, 1150, 1058, 867.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.30-1.40 (m; 1H, H-3), 1.39 (s; 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.52-1.56 (m; 4H, H-4 und H-5), 1.61 (m; 1H, H-3), 2.80 (t, $J = 7.9$ Hz; 1H, H-6), 3.54 (quint, $J = 5.5$ Hz; 1H, H-2), 3.74 (m; 1H, CH_2OH), 3.87 (d, $J = 11.9$ Hz; 1H, CH_2OH), 4.22 (m; 1H).

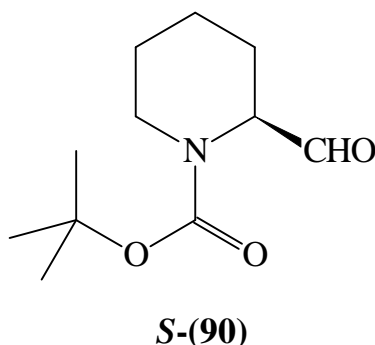
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 19.61 (t; C-4), 25.21 (t; C-5), 25.24 (t; C-3), 28.67 (q; $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 39.96 (t; C-6), 52.52 (d; C-2), 61.71 (t; CH_2OH), 79.77 (s; $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 156.26 (s; C=O).

MS (70 eV, 50 °C): m/z (%) = 216 (0.1, $\text{M}^{+}+1$), 215 (1, M^{+}), 184 (33, $\text{M}^{+}-\text{CH}_2\text{OH}$), 142 (16, $\text{M}^{+}-\text{OC}_4\text{H}_9$), 129 (10), 128 (100), 85 (5), 84 (73, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+*}$), 57 (33).

*Anmerkung: Zur Struktur des Fragment-Ions $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+}$ vgl. S. 194.

$$\begin{array}{l} \left[a_{\text{D}}^{21} \right] = -40.43^\circ \quad (c = 1.02, \text{CHCl}_3), \\ \text{Lit.}^{92)}: \left[a_{\text{D}}^{21} \right] = -40.5^\circ \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3). \end{array}$$

4.2.2 S-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(90)



4.52 g (16.1 mmol) IBX (**80**, Synthese nach Methode 3.8.2.1, S. 167) löst man bei Raumtemperatur in 30 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid. Nach Auflösung von **80** dosiert man innerhalb 5 min bei Raumtemperatur eine Lösung von 2.22 g (10.3 mmol) S-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(29)** in 15 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid zu und rührt 4.5 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Die farblose Reaktionssuspension hydrolysiert man mit 200 ml Eiswasser. Den resultierenden Feststoff saugt man ab und wäscht den Filterkuchen mit 100 ml Eiswasser und 250 ml Dichlormethan. Die wäßrige Phase des Filtrates wird separiert und 3mal mit 150 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase aus Filtration und Extraktion wird 6mal mit 200 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert (max. 35 °C); Ausb. 1.98 g (90 %) **S-(90)**, hellgelbes Öl mit $R_f = 0.69$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Aldehyd **S-(90)** kann für nachfolgende Transformationen ohne Reinigung eingesetzt werden; für analytische Zwecke reinigt man **S-(90)** durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, $l = 25$ cm, $d = 3.0$ cm); Ausb. 1.91 g (87 %) farbloses Öl mit $R_f = 0.69$.

Anmerkung: Alternativ können 2.58 g (12.0 mmol) Alkohol **S-(29)** mit 211 mg (0.601 mmol) Tetra-n-propyl-ammonium-perruthenat, 2.11 g (18.0 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid und 6.00 g pulverisiertem Molsieb (4 Å) in 40 ml Dichlormethan : Acetonitril = 9:1 innerhalb 40 min bei Raumtemperatur zum Aldehyd **S-(90)** oxidiert werden (nach Arbeitsvorschrift 3.11.2, S. 192). Die Reinigung des Rohproduktes (Ausb. 4.23 g (>100 %) mit $R_f = 0.00, 0.18, 0.32, 0.64, 0.80$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3)) erfolgt durch adsorptive Filtration (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3, $l = 15$ cm, $d = 5.0$ cm), Ausb. 2.22 g (87 %) **S-(90)** mit $R_f = 0.64$.

C₁₁H₁₉NO₃ (213.27)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980 cm^{-1} , 2937, 2872, 1735, 1708, 1477, 1417, 1370, 1281, 1247, 1163, 1060, 1049, 1003, 871, 768.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, Rotamere im Verhältnis ca. 40:60): δ = 1.20 (m; 1H), 1.40 (s, breit; 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (m; 1H), 1.60-1.65 (m; 3H), 2.11 (m; 1H), 2.79 und 2.90 (s, breit; 1H, H-6), 3.83 und 3.97 (s, breit; 1H, H-6), 4.45 und 4.55 (s, breit; 1H, H-2), 9.52 (s; 1H, CHO).

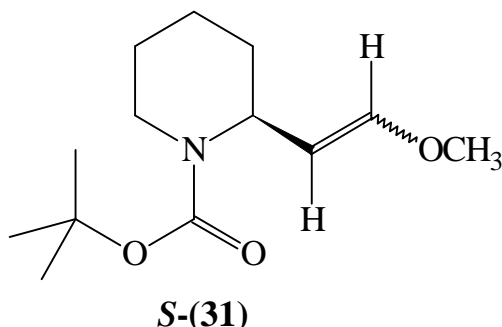
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, Rotamere): δ = 20.99 (t; C-3), 23.68 (t; C-4), 24.80 (t; C-5), 28.38 (q; $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 41.87 und 43.02 (t; C-6), 60.60 und 61.53 (d; C-2), 80.46 (s; $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 155.65 und 155.73 (s; Boc-C=O), 201.39 (d; CHO).

MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 213 (0.1, M^+), 185 (6, $\text{M}^+ - \text{CO}$), 184 (52, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 129 (15, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$)*, 128 (100, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{O}^+$), 85 (8, $\text{C}_4\text{H}_9\text{C}\equiv\text{O}^+$), 84 (76, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$)*, 57 (47, C_4H_9^+), 56 (5, C_4H_8^+), 41 (6).

*Anmerkung: Zur Struktur von Fragmentation $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ vgl. S. 194.

$$\begin{array}{l} \left[a_{\text{D}}^{21} \right] = -77.91^\circ \quad (c = 1.49, \text{CHCl}_3), \\ \text{Lit.}^{92):} \quad \left[a_{\text{D}}^{21} \right] = -77.4^\circ \quad (c = 1.4, \text{CHCl}_3). \end{array}$$

4.2.3 **S-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester**
S-(31)



Eine Suspension von 6.54 g (19.1 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphonium-chlorid (**88**) (Fa. Aldrich) in 60 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 15 min bei -15 °C über einen Umkehrbogen mit 2.14 g (19.1 mmol) Kalium-tert-butanolat (Fa. Merck). Die orange-rote Suspension wird 1.25 h bei -15 °C gerührt; konsekutiv dosiert man innerhalb 10 min eine Lösung von 1.81 g (8.49 mmol) *S*-2-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(90)** in 15 ml wasserfreiem Diethylether zu. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührt man die orange-gelbe Suspension 21 h (DC-Kontrolle: Kieselgel/Petrolether (40-60 °C) : Diethylether = 1:1). Die Reaktionssuspension hydrolysiert man bei Raumtemperatur mit 40 ml Wasser und separiert die Phasen. Die wäßrige Phase wird sukzessiv 2mal mit 70 ml Diethylether und 4mal mit 70 ml Petrolether (40-60 °C) extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Magnesiumsulfat und filtriert vom Trockenmittel. Das hellgelbe Filtrat lagert man 7 h bei -30 °C und filtriert von Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid ab. Nach vollständigem Konzentrieren i. Vak. resultiert ein semikristalliner, gelb-brauner Rückstand; Ausb. 3.00 g (>100 %) mit $R_f=0.00, 0.05, \underline{0.53}, \underline{0.60}, 0.86$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:5). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:5, $l = 27$ cm, $d = 5.5$ cm); Ausb. 1.67 g (82 %) Enol-ether E- und Z-**S-(31)** mit $R_f = 0.53, 0.60$ als nicht trennbares Isomerengemisch im Verhältnis E:Z = 68 : 32.

C₁₃H₂₃NO₃ (241.33)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2976$ cm⁻¹, 2937, 2860, 1696, 1650, 1454, 1413, 1391, 1365, 1320, 1272, 1208, 1165, 1139, 1110.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, E-Isomer): δ 1.25 (m; 1H, H-5), 1.31 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.40-1.44 (m; 4H, H-3 und H-4), 1.56 (m; 1H, H-5), 2.68 (td,

$J = 13.1$ Hz, $J = 2.7$ Hz; 1H, H-6), 3.38 (s; 3H, OCH₃), 3.76 (m; 1H, H-6), 4.60 (m; 1H, H-2), 4.77 (dd; $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}} = 7.6$ Hz; 1H, H-1'), 6.29 (d; $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 12.6$ Hz; 1H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, E-Isomer): δ 19.28 (t; C-4), 25.51 (t; C-5), 28.44 (q; OC(CH₃)₃), 30.43 (t; C-3), 39.35 (t; C-6), 49.26 (d; C-2), 55.95 (q; OCH₃), 79.11 (s; OC(CH₃)₃), 100.55 (d; C-1'), 149.38 (d; C-2'), 154.92 (s; Boc-C=O).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, Z-Isomer): δ 1.25 (m; 1H, H-5), 1.30 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.40-1.44 (m; 4H, H-3 und H-4), 1.56 (m; 1H, H-5), 2.64 (td, $J = 12.9$ Hz, $J = 2.5$ Hz; 1H, H-6), 3.44 (s; 3H, OCH₃), 3.76 (m; 1H, H-6), 4.39 (dd, $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}} = 6.8$ Hz; 1H, H-1'), 5.00 (m; 1H, H-2), 5.73 (dd, $^3J_{\text{H-1}', \text{H-2}'} = 6.5$ Hz, $^4J_{\text{H-2}', \text{H-2}} = 1.5$ Hz; 1H, H-2').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, Z-Isomer): δ 19.69 (t; C-4), 25.57 (t; C-5), 28.40 (q; OC(CH₃)₃), 30.30 (t; C-3), 39.55 (t; C-6), 46.83 (d; C-2), 59.65 (q; OCH₃), 78.79 (s; OC(CH₃)₃), 104.50 (d; C-1'), 146.39 (d; C-2'), 154.92 (s; Boc-C=O).

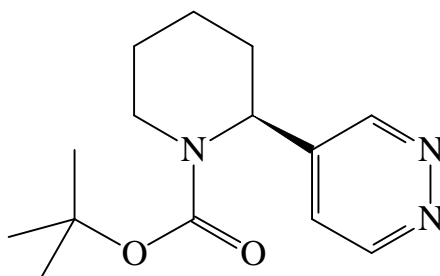
MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 241 (6, M⁺), 186 (8, M⁺-C₄H₇), 185 (81, M⁺-C₄H₈), 184 (8, M⁺-C₄H₉), 170 (9), 168 (22), 155 (14), 154 (11), 141 (10, M⁺-CO₂-C₄H₈), 127 (7), 126 (70), 112 (7), 111 (19), 110 (100), 109 (13), 108 (8), 98 (7), 84 (8, C₅H₁₀N⁺)*, 82 (7), 57 (27, C₄H₉⁺).

*Anmerkung: Zur Struktur von Fragment-Ion C₅H₁₀N⁺ vgl. S. 194.

HRMS (C₁₃H₂₃NO₃) Ber.: 241.1678
 Gef.: 241.1673

$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = -46.25^\circ \quad (c = 1.17, \text{CHCl}_3).$$

**4.2.4 S-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester
S-(34a)**



S-(34a)

Eine Lösung von 757 mg (3.14 mmol) *S*-EZ-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(31)** in 10 ml wasserfreiem Trichlormethan versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 947 mg (11.5 mmol) H-Tetrazin (**32a**) in 15 ml wasserfreiem Trichlormethan. Nachfolgend wird die rotviolette Reaktionslösung 30 h bei Siedetemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. reinigt man das Rohprodukt - Ausb. 1.03 g (>100 %) mit $R_f = 0.17$, 0.41, 0.80 (Kieselgel/Ethylacetat) - durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat, l = 25 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 785 mg (95 %) Pyridazin **S-(34a)** als farbloses Öl mit $R_f = 0.41$.

*Anmerkung: Bei Reaktionsführung in Toluol bei Siedetemperatur nach dem unter Kap. 4.1.4 und 4.1.6 beschriebenen Verfahren (vgl. S. 198, S. 201) tritt nach 10 h Zersetzung des Enolethers **S-(31)** ein.

C₁₄H₂₁N₃O₂ (263.34)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3854 \text{ cm}^{-1}$, 3677, 3438, 3054, 2941, 2866, 1736, 1698, 1583, 1455, 1409, 1367, 1273, 1164, 1123, 1034, 982, 867.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.19$ (m; 1H), 1.40 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.42-1.58 (m; 2H), 1.64 (m; 1H), 1.91 (m; 1H, H-3), 2.19 (d, breit, J = 14.5 Hz; 1H, H-3), 2.63 (td; J = 13.1 Hz, J = 3.5 Hz; 1H, H-6), 4.03 (d, breit, J = 14.2 Hz; 1H, H-6), 5.38 (m, breit; 1H, H-2), 7.26 (m; 1H, H-5'), 9.03 (m; 1H, H-3' oder H-6'), 9.07 (dd, J = 5.3 Hz, J = 1.2 Hz; 1H, H-3' oder H-6').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 19.22$ (t; C-4), 24.85 (t; C-5), 27.28 (t; C-3), 28.26 (q; OC(CH₃)₃), 40.46 (t; C-6), 51.12 (d; C-2), 80.54 (s; OC(CH₃)₃), 124.46

(d; C-5'), 140.73 (s; C-4'), 150.74 (d; C-3' oder C-6'), 150.92 (d; C-3' oder C-6'), 155.15 (s; Boc-C=O).

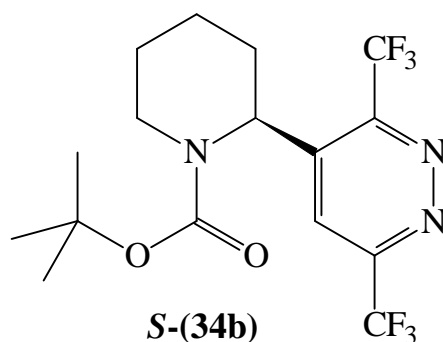
MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 264 (4, M⁺+1), 263 (23, M⁺), 208 (19, M⁺-C₄H₇), 207 (53, M⁺-C₄H₈), 191 (5, M⁺-CH₂=NMe(Et)⁺), 190 (39), 179 (30, M⁺-C₅H₁₀N), 164 (12), 163 (100, M⁺-C₄H₈-CO₂), 162 (29, M⁺-C₄H₉-CO₂), 136 (6), 135 (25), 134 (30), 133 (5), 128 (30), 122 (6), 121 (6), 120 (12), 108 (17), 107 (21), 106 (6), 94 (6), 84 (34, C₅H₁₀N⁺*), 81 (5), 80 (18, C₄H₄N₂), 70 (6), 57 (5, C₄H₉⁺), 56 (87, C₄H₈⁺), 55 (6).

*Anmerkung: Zur Struktur des Fragment-Ions C₅H₁₀N⁺ vgl. S. 194.

HRMS (C₁₄H₂₁N₃O₂) Ber.: 263.1634
Gef.: 263.1638

$$\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = -103.44^\circ \quad (c = 1.00, \text{MeOH}).$$

4.2.5 *S*-2-(3',6'-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(34b)**



Eine Lösung von 880 mg (3.65 mmol) *S*-EZ-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(31)** in 12 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 795 mg (3.65 mmol) Fluortetrazin (**32b**) in 17 ml wasserfreiem Toluol. Die orangefarbene Reaktionslösung wird 8 h bei Siedetemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:2). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man die rote Reaktionslösung unter Argonatmosphäre mit einer Lösung von 300 mg (1.38 mmol) Tetrazin **32b** und rührt 16 h bei Siedetemperatur. Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. reinigt man das Rohprodukt - Ausb. 1.47 g (>100 %) mit R_f = 0.03, 0.12, 0.25, 0.37, 0.42, 0.61, 0.65 (Kieselgel/Ethyl-

acetat:Cyclohexan = 1:3) - durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3, l = 30 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 1.05 g (72 %) Pyridazin **S-(34b)** als hellgelbes Öl mit $R_f = 0.61$. **S-(34b)** kristallisiert bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ nach 30 d zu hellgelben Kristallen mit Schmp. $50\text{-}53\text{ }^\circ\text{C}$.

C₁₆H₁₉N₃O₂F₆ (399.34)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3822\text{ cm}^{-1}$, 3676, 3651, 3292, 3058, 2978, 2945, 2872, 1704, 1654, 1623, 1591, 1559, 1507, 1477, 1458, 1401, 1371, 1329, 1274, 1167, 1101, 1048.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.18 (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.56-1.65 (m; 3H, H-4 und H-5), 1.77-1.83 (m; 2H, H-3 und H-4 oder H-5), 2.07 (m; 1H, H-3), 3.57 (m; 1H, H-6), 3.81 (m; 1H, H-6), 5.07 (m; 1H, H-2), 7.84 (s; 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 19.22 (t; C-4), 22.94 (t; C-5), 27.96 (q; OC(CH₃)₃), 30.90 (t; C-3), 42.20 (t; C-6), 52.76 (d; C-2), 81.53 (s; OC(CH₃)₃), 120.46 (q, $^1J_{\text{CF}} = 275.1\text{ Hz}$; CF₃), 121.91 (q, $^1J_{\text{CF}} = 273.8\text{ Hz}$; CF₃), 122.02 (d, C-5'), 147.97 (s, C-4'), 149.75 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33.4\text{ Hz}$; C-3' oder C-6'), 153.51 (q, $^2J_{\text{CF}} = 34.3\text{ Hz}$; C-3' oder C-6'), 155.28 (s; Boc-C=O).

MS (70 eV, 40 °C): m/z (%) = 399 (0.8, M⁺), 344 (22, M⁺-C₄H₇), 326 (31), 315 (7, M⁺-C₅H₁₀N⁺), 300 (14, M⁺-C₄H₇-CO₂), 299 (100, M⁺-C₄H₈-CO₂), 298 (5), 270 (11), 232 (9), 231 (88), 230 (20), 216 (11), 163 (12), 128 (9), 84 (26, C₅H₁₀N⁺), 56 (63, C₄H₈⁺), 55 (9, C₄H₇⁺), 39 (10).

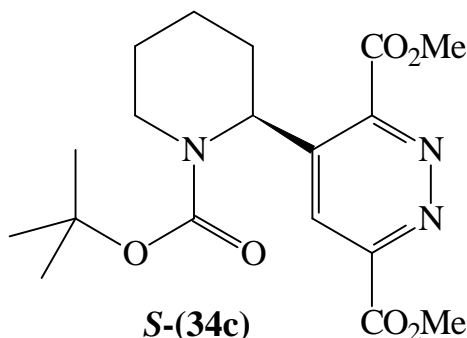
HRMS (C₁₆H₁₉N₃O₂F₆)

Ber.: 399.1381

Gef.: 399.1375

$$\left[\alpha_D^{21} \right] = -45.28^\circ \quad (c = 1.23, \text{CHCl}_3).$$

4.2.6 S-2-(3',6'-Bis-methoxycarbonyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(34c)



Eine Suspension von 738 mg (3.72 mmol) Estertetrazin (**32c**) in 15 ml wasserfreiem Toluol versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 691 mg (2.86 mmol) *S*-EZ-2-(2'-Methoxyethenyl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(31)** in 10 ml wasserfreiem Toluol. Die tiefrote Reaktionslösung wird 28 h bei Siedetemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:3). Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. reinigt man das Rohprodukt - Ausb. 1.53 g (>100 %) mit $R_f = 0.14, 0.17, 0.22, 0.33, 0.48, 0.64$ (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1) - durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, $l = 31$ cm, $d = 4.0$ cm); Ausb. 880 mg (81 %) Pyridazin **S-(34c)** als hellgelbes Öl mit $R_f = 0.48$.

C₁₈H₂₅N₃O₆ (379.41)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3583, 3493, 3342, 2955, 2870, 1726, 1692, 1479, 1444, 1394, 1258, 1140, 1029$.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.29$ (s; 9H, OC(CH₃)₃), 1.40 (m; 1H, H-4), 1.58-1.71 (m; 3H, H-4 und H-5), 1.80-1.87 (m; 1H, H-3), 2.04 (m; 1H, H-3), 3.14 (td, $J = 10.9$ Hz, $J = 2.7$ Hz; 1H, H-6), 3.96 (m; 1H, H-6), 4.02 (s; 3H, CO₂CH₃), 4.08 (s; 3H, CO₂CH₃), 5.51 (t, $J = 5.6$ Hz; 1H, H-2), 8.09 (s; 1H, H-5').

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 19.18$ (t; C-4), 23.51 (t; C-5), 28.22 (q; OC(CH₃)₃), 28.74 (t; C-3), 41.64 (t; C-6), 51.87 (d; C-2), 53.48 (q; CO₂CH₃), 53.70 (q; CO₂CH₃), 80.91 (s; OC(CH₃)₃), 125.72 (d; C-5'), 151.61 (s; C-4'), 153.20 (s; C-3' oder C-6'), 153.68 (s; C-3' oder C-6'), 155.01 (s; Boc-C=O), 164.04 (s; CO₂CH₃), 165.00 (s; CO₂CH₃).

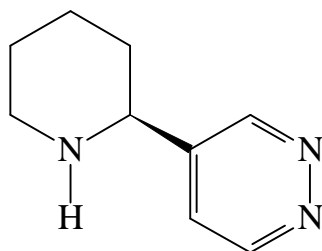
MS (70 eV, 140 °C): m/z (%) = 379 (0.4, M^+), 306 (9), 280 (16), 279 (100, $M^+ - C_4H_8 - CO_2$), 278 (60), 264 (5), 248 (7), 246 (15), 221 (7), 220 (51), 188 (9), 160 (15), 128 (5), 84 (6, $C_5H_{10}N^{+*}$), 56 (15, C_4H_8).

*Anmerkung: Zur Struktur des Fragment-Ions $C_5H_{10}N^+$ vgl. S. 194.

HRMS ($C_{18}H_{25}N_3O_6$) Ber.: 379.1743
 Gef.: 379.1754

$$\left[a_D^{21} \right] = -51.04^\circ \quad (c = 1.11, CHCl_3).$$

4.2.7 **S-4-(Piperidin-2'-yl)-pyridazin S-(36a)**



S-(36a)

10.9 g (95.6 mmol, 7.36 ml) frisch destillierte Trifluoressigsäure dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 15 min bei $-15^\circ C$ zu einer Lösung von 733 mg (2.78 mmol) *S*-2-(Pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(34a)** in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt die gelbe Reaktionslösung 50 min bei $0^\circ C$ und konsekutiv 2.5 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat). Die Reaktionslösung konzentriert man bei max. $30^\circ C$ vollständig i. Vak. und nimmt den semikristallinen Rückstand in 50 ml eisgekühltem*) Dichlormethan und in 50 ml eisgekühlter*), gesättigter K_2CO_3 -Lösung auf. Die organische Phase wird separiert und 3mal mit 70 ml eisgekühlter K_2CO_3 -Lösung / ges. NaCl-Lösung = 1:1 gewaschen. Die kombinierte wäßrige Phase extrahiert man 6mal mit 50 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. (max. $30^\circ C$) konzentriert; Ausb. 496 mg (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.43, 0.76, 0.92$ (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol = 6:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol = 6:1, $l = 21$ cm, $d = 3.5$ cm); Ausb. 382 mg (84 %) Pyridazin **S-(36a)** als gelbes Öl mit $R_f = 0.43$. **S-(36a)** kristallisiert bei $0^\circ C$ zu cremefarbenen Kristallen.

*) Anmerkung: Zur Vermeidung von Ausbeuteverlusten durch Emulsionsbildung

C₉H₁₃N₃ (163.22)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3384 cm⁻¹, 3289, 2854, 1589, 1443, 1381, 1341, 1322, 1296, 1126, 1109, 1052, 981.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.29-1.50 (m; 3H), 1.58-1.65 (m; 1H), 1.72-1.76 (m; 1H), 1.80-1.85 (m; 1H), 1.90 (s, breit, 1H, NH*), 2.71 (td, J = 11.7 Hz, J = 2.7 Hz; 1H, H-6'), 3.12 (dd, J = 10.6 Hz, J = 2.8 Hz; 1H, H-6'), 3.59 (dd, J = 10.9 Hz, J = 2.7 Hz; 1H, H-2'), 7.42 (dd, J = 5.1 Hz; J = 1.8 Hz; 1H, H-5), 9.03 (dd, J = 5.4 Hz; J = 1.3 Hz; 1H, H-6), 9.12 (m; 1H, H-3).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D₂O.

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Pyridazins **S-(36a)** beträgt nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden unter Einsatz von *aR*-(-)-BINAPPA **aR-(141)** als Shift-Reagenz ([D₆]DMSO, 500 MHz) ca. 96 %. Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgt mit einer Lösung von 16 mg (0.10 mmol) Pyridazin **S-(36a)** und 35 mg (0.10 mmol) **141** in 1.5 ml [D₆]DMSO.

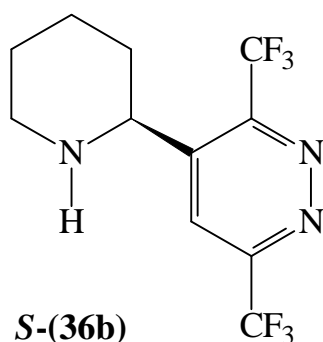
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.75 (t; C-4'), 25.33 (t; C-5'), 34.41 (t; C-3'), 46.98 (t; C-6'), 58.46 (d; C-2), 123.70 (d; C-5), 144.35 (s; C-4), 150.93 (d; C-3 oder C-6), 151.20 (d; C-3 oder C-6).

MS (70 eV, 160 °C): m/z (%) = 164 (2, M⁺⁺¹), 163 (22, M⁺), 162 (5), 106 (4), 85 (7), 84 (100, C₅H₁₀N^{++*}), 80 (6, C₄H₄N₂).

*Anmerkung: Zur Struktur des Fragment-Ions C₅H₁₀N⁺ vgl. S. 194.

HRMS (C₉H₁₃N₃) Ber.: 163.1109
 Gef.: 163.1143

$\left[\alpha_D^{21} \right] = -84.00^\circ$ (c = 1.05, CHCl₃).

4.2.8 **S-4-(Piperidin-2'-yl)-(3,6-bis-trifluormethyl)-pyridazin S-(36b)**

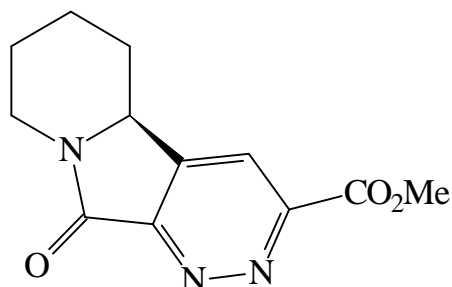
Eine Lösung von 300 mg (0.751 mmol) S-2-(3',6'-Bistrifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester **S-(34b)** in 18 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei -15 °C mit 2.96 g (26.0 mmol, 2.00 ml) frisch destillierter Trifluoressigsäure. Die hellgelbe Reaktionslösung wird 30 min bei 0 °C gerührt und konsekutiv 2.25 h bei Raumtemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:5). Nach erneutem Zusatz von 1.48 g (13.0 mmol, 1.00 ml) Trifluoressigsäure bei 0 °C rührt man die Reaktionslösung 2.25 h bei Raumtemperatur, konzentriert die Lösung vollständig i. Vak. (max. 30 °C) und nimmt den semikristallinen, gelben Rückstand mit 50 ml Dichlormethan und 30 ml gesättigter K₂CO₃-Lösung auf. Die organische Phase wird separiert und 3mal mit 20 ml gesättigter K₂CO₃-Lösung gewaschen; die kombinierte wäßrige Phase extrahiert man 5mal mit 30 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei max. 30 °C vollständig konzentriert; Ausb. 226 mg (>100 %) gelbes Öl mit R_f = 0.0, 0.70 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 1:1, l = 15 cm, d = 2.0 cm); Ausb. 189 mg (84 %) Pyridazin **S-(36b)** als farbloses Öl mit R_f = 0.70.

C₁₁H₁₁F₆N₃ (299.22)

$$\left[\alpha_D^{21} \right] = -71.79^\circ \quad (c = 1.04, \text{CHCl}_3).$$

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Pyridazins **S-(36b)** beträgt nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden unter Einsatz von aR-(-)-BINAPPA **aR-(141)** als Shift-Reagenz (CDCl₃, 500 MHz) ca. 96 %. Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgt mit einer Lösung von 30 mg (0.10 mmol) Pyridazin **S-(36b)** und 63 mg (0.18 mmol) **141** in 2.0 ml CDCl₃. Die übrigen analytischen Daten des Enantiomers **S-(36b)** entsprechen dem Datensatz des racemischen Pyridazins **RS-(36b)** (vgl. S. 200).

4.2.9 S-9-Oxo-5,5a,6,7,8,8a-hexahydro-1,2,8a-triaza-fluoren-3-carbonsäure-methylester S-(140)



S-(140)

3.57 g (31.3 mmol, 2.41 ml) frisch destillierte Trifluoressigsäure dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei -15 °C zu einer Lösung von 344 mg (0.907 mmol) S-2-(3',6'-Bismethoxycarbonyl-pyridazin-4'-yl)-piperidin-1-carbonsäure-tert-butylester S-(34c) in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan. Die gelbe Reaktionslösung wird 50 min bei 0 °C gerührt und konsekutiv 3.5 h bei Raumtemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:1). Nach erneutem Zusatz von 1.78 g (15.6 mmol, 1.20 ml) Trifluoressigsäure bei 0 °C rührt man die Reaktionslösung 1.5 h bei Raumtemperatur, konzentriert die Lösung vollständig i. Vak. (max. 30 °C) und nimmt den semikristallinen, hellgelben Rückstand mit 50 ml Dichlormethan und 40 ml gesättigter K₂CO₃-Lösung auf. Die organische Phase wird separiert und 3mal mit 30 ml gesättigter K₂CO₃-Lösung gewaschen. Die kombinierte wäßrige Phase extrahiert man 5mal mit 40 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 202 mg (90 %) hellgelbe Kristalle mit R_f = 0.39, 0.65, 0.86 (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol = 7:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Trichlormethan:Methanol = 7:1, l = 15 cm, d = 2.0 cm); Ausb. 173 mg (77 %) Pyridazin S-(140) als hellgelber Feststoff mit R_f = 0.65 und mit Schmp. 142-145 °C.

C₁₂H₁₃N₃O₃ (247.25)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3411 cm⁻¹, 3057, 2954, 2857, 1751, 1700, 1653, 1310, 1296, 1284, 1265, 1251, 1215, 1077, 802, 780.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.15 (qd, J = 14.3 Hz, J = 3.5 Hz; 1H), 1.35-1.42 (m; 1H), 1.63-1.72 (m; 1H), 1.85 (m; 1H), 2.00-2.08 (m; 1H, H-5), 2.41 (dd, J = 12.8 Hz, J = 3.0 Hz; 1H, H-5), 3.00 (td, J = 11.3 Hz, J = 3.5 Hz; 1H, H-8), 4.05

(s; 3H, OCH₃), 4.41 (dd, J = 12.3 Hz, J = 3.8 Hz; 1H, H-8), 4.55 (dd, J = 13.5 Hz, J = 5.0 Hz; 1H, H-5a), 8.24 (d, J = 0.9 Hz; 1H, H-4).

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 500 MHz): δ = 1.06 (qd, J = 12.0 Hz, J = 3.5 Hz; 1H), 1.20-1.31 (m; 1H), 1.64 (qt, J = 13.5 Hz, J = 3.3 Hz; 1H), 1.75-1.80 (m; 1H), 1.85-1.89 (m; 1H, H-5), 2.46 (m; 2H, H-5), 3.03 (td, J = 13.1 Hz, J = 3.5 Hz; 1H, H-8), 3.94 (s; 3H, OCH₃), 4.26 (dd, J = 13.2 Hz, J = 4.9 Hz; 1H, H-8), 4.60 (dd, J = 11.8 Hz, J = 4.0 Hz; 1H, H-5a), 8.54 (d, J = 0.5 Hz; 1H, H-4).

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Pyridazins **S-(140)** beträgt nach ¹H-NMR-spektroskopischen Ergebnissen unter Einsatz von *aR*-(-)-BINAPPA **aR-(141)** als Shift-Reagenz ([D₆]DMSO, 500 MHz) ca. 96 %. Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums erfolgt mit einer Lösung von 25 mg (0.10 mmol) Lactam **S-(140)** und 35 mg (0.10 mmol) **141** in 2.0 ml [D₆]DMSO.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.14 (t), 24.57 (t, C-5), 30.48 (t), 40.16 (t, C-8), 53.54 (d; C-5a), 56.65 (q; CO₂CH₃), 121.75 (d; C-4), 142.37 (s; C-4a), 151.00 (s; C-3), 154.84 (s; C-9a), 160.95 (s; N-C=O, C-9), 164.20 (s; CO₂CH₃).

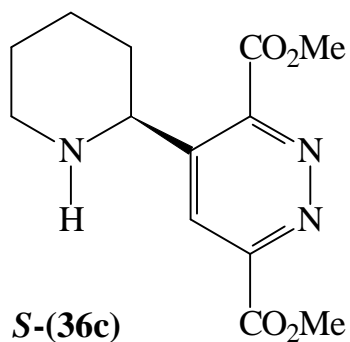
¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 125 MHz): δ = 22.79 (t), 24.57 (t), 29.67 (t), 39.62 (t), 53.28 (d; C-5a), 56.37 (q; CO₂CH₃), 122.77 (d; C-4), 143.55 (s), 150.99 (s), 154.92 (s), 160.64 (s; CO₂CH₃), 163.27 (s; N-C=O, C-9).

MS (70 eV, 400 °C): m/z (%) = 248 (8, M⁺+1), 247 (48, M⁺), 246 (9, M⁺-1), 217 (8), 190 (15, M⁺-C₃H₇N⁺), 189 (100, M⁺-CH₂=NMe₂⁺), 162 (5), 161 (5), 160 (26, M⁺-C₄H₇O₂), 146 (6), 133 (5), 118 (5), 105 (7, C₆H₅CO⁺).

HRMS (C₁₂H₁₃N₃O₃) Ber.: 247.0957
 Gef.: 247.0962

$$\left[\alpha_D^{21} \right] = -68.95^\circ \quad (c = 1.12, \text{CHCl}_3).$$

Anmerkung: Die Cyclisierung des intermediären *S*-4-(Piperidin-2'-yl)-(3,6-bismethoxycarbonyl)-pyridazins **S-(36c)** zum tricyclischen Lactam **S-(140)** wird bereits unter den aciden Reaktionsbedingungen beobachtet und erfolgt nicht erst bei basischer Aufarbeitung. Nach 5 h Umsetzung bei Raumtemperatur enthält die Reaktionslösung nach ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO, 500 MHz) 68 % tricyclisches Lactam **S-(140)** und 32 % ringoffenes Pyridazin **S-(36c)**.

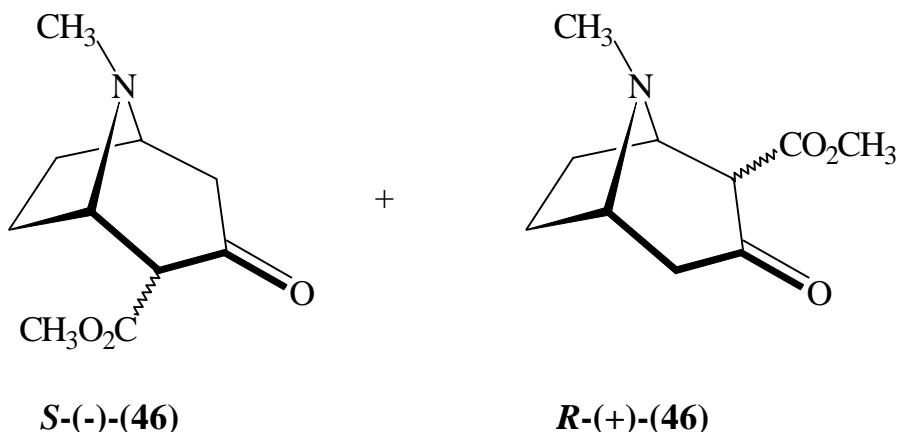


¹H-NMR ([D₆]DMSO, 400 MHz): δ 1.12-1.18 (m; 1H), 1.55-1.89 (m; 2H), 2.0 (m; 1H), 3.40-3.48 (m; 1H), 3.63-3.80 (m; 2H), 3.97 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.99 (s; 3H, CO₂CH₃), 4.14 (dd, J = 11.7 Hz, J = 3.6 Hz; 1H), 5.70 (m; 1H, H-2'), 8.65 (s; 1H, H-5).

¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 100 MHz): δ 21.54 (t), 22.20 (t), 27.21 (t), 29.93 (t), 53.56 (q; CO₂CH₃), 53.79 (q; CO₂CH₃), 55.52 (d; C-2'), 122.36 (d; C-5), 138.86 (s), 138.95 (s), 152.41 (s), 161.20 (s; CO₂CH₃), 163.35 (s; CO₂CH₃).

5. **Synthese von (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en- Derivaten mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2- bzw. 3-Position**

5.1 **(1*RS*)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäuremethylester *RS*-(46)**



Methode A:

34.1 g (379 mmol, 31.9 ml) frisch destilliertes Dimethylcarbonat dosiert man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 13.4 g (335 mmol) 60proz. Natriumhydrid-Mineralöl-Gemisch in 180 ml wasserfreiem Cyclohexan. Nach Erwärmen auf 85-90 °C Ölbadtemperatur dosiert man innerhalb 30 min eine Lösung von 24.0 g (172 mmol) frisch sublimiertem 3-Tropinon (**149**) (Fa. Boehringer) in 110 ml wasserfreiem Cyclohexan und konsekutiv innerhalb 5 min 0.5 ml wasserfreies Methanol* zu. Nachfolgend erhitzt man die orange-gelbe Reaktionssuspension 2.25 h bei 95-100 °C bis zum Abklingen der Wasserstoff-Entwicklung. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man die Reaktionssuspension innerhalb 20 min mit 180 ml Wasser, separiert die Phasen und wäscht die wäßrige Phase mit 100 ml Cyclohexan. Die wäßrige Phase sättigt man mit 90 g Ammoniumchlorid und extrahiert 8mal mit 100 ml Dichlormethan. Die kombinierte Dichlormethanol-Lösung wird 2mal mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, 12 h mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 29.6 g (87 %) braunes Öl mit $R_f = 0.05, 0.15, 0.68, 0.87$ (Kieselgel / Dichlormethan : Trichlormethan : Methanol : Triethylamin = 100:40:9:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel / Dichlormethan : Trichlormethan : Methanol : Triethylamin = 100:40:9:1, $l = 28$ cm, $d = 8.0$ cm); Ausb. 25.5 g (75 %) cremefarbene Kristalle **RS-(46)** mit $R_f = 0.68$ (tailing) und Schmp. 102-105 °C (Lit.²⁰⁶): Schmp. 104-105 °C).

*Anmerkung: Ohne Zusatz von wasserfreiem Methanol ist das Rohprodukt von **RS-(46)** nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden mit 18 % 3-Tropinon (**149**) kontaminiert.

Methode B:

5.75 ml (11.5 mmol) einer 2 M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran / Heptan / Ethylbenzol (Fa. Aldrich) dosiert man unter Argonatmosphäre bei -85 °C zu 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Konsekutiv dosiert man innerhalb 15 min bei -95 °C eine Lösung von 2.09 g (15.0 mmol) frisch sublimiertem 3-Tropinon (**149**) (Fa. Boehringer) in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu und rührt die rot-braune Reaktionslösung 2.75 h bei -90 °C bis zur Bildung einer hellgelben Reaktions suspension. Nachfolgend setzt man innerhalb 1 min bei -90 °C 1.91 g (22.5 mmol, 1.78 ml) Cyanameisensäure-methylester zu und rührt die hellgelbe Reaktions suspension 45 min bei dieser Temperatur. Nach Erwärmen auf -80 °C dosiert man innerhalb 10 min eine Lösung von 2.55 g Silbernitrat in 15 ml Tetrahydrofuran, 3.75 ml Wasser und 3.75 ml Eisessig zu und erwärmt die farblose Suspension innerhalb 30 min auf Raumtemperatur. Die farblose Suspension versetzt man nachfolgend mit 40 ml konz. NH_3 : Wasser = 1:1 bis zur vollständigen Auflösung des Silbercyanid-Niederschlags, separiert die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase 4mal mit 50 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit 40 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 3.17 g (>100 %) dunkelgelbes Öl mit $R_f = 0.11, 0.20, 0.68$ (Kieselgel / Dichlormethan : Trichlormethan : Methanol : Triethylamin = 100:40:9:1). Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie (Kieselgel / Dichlormethan : Trichlormethan : Methanol : Triethylamin = 100:40:9:1); Ausb. 2.40 g (81 %) **RS-(46)**, cremefarbener Feststoff mit $R_f = 0.68$ und Schmp. 96-98 °C.

Anmerkung: Bei Ansatzvergrößerung auf 30 mmol 3-Tropinon (**149**) sinkt die Ausbeute an **RS-(46)** signifikant auf 50 % ab.

C₁₀H₁₅NO₃ (197.24)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427, 2931, 2760, 1666, 1565, 1522, 1441, 1410, 1255, 1224, 1180, 1123, 1059, 970, 930, 835, 782.$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.50 (m; 1H, Keto-Tautomer), 1.60 (m; 1H), 1.76 (m; 1H), 1.86 (m; 1H), 2.04-2.19 (m; 3H), 2.32 (s; 3H, NCH_3 (Keto-Tautomer)), 2.50 (s; 3H, NCH_3 (Enol-Tautomer)), 2.65 (m; 1H, Enol-Tautomer), 2.70 (dd, $J = 3.0$ Hz, 4.8 Hz; 1H, Keto-Tautomer), 3.31 (m; 1H, Keto-Tautomer), 3.45-3.60 (m; 1H, Enol-Tautomer), 3.72 (s; 3H, OCH_3 (Enol-Tautomer)), 3.74 (s; 3H, OCH_3 (Keto-Tautomer)), 11.73 (s, breit; 1H, Enol-OH).

Anmerkung: Die Keto-Form von **RS-(46)** liegt in CDCl_3 -Lösung im Gleichgewicht mit dem Enol-Tautomer vor. Das Verhältnis zwischen Keto- und Enol-Tautomer beträgt nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden 2:1.

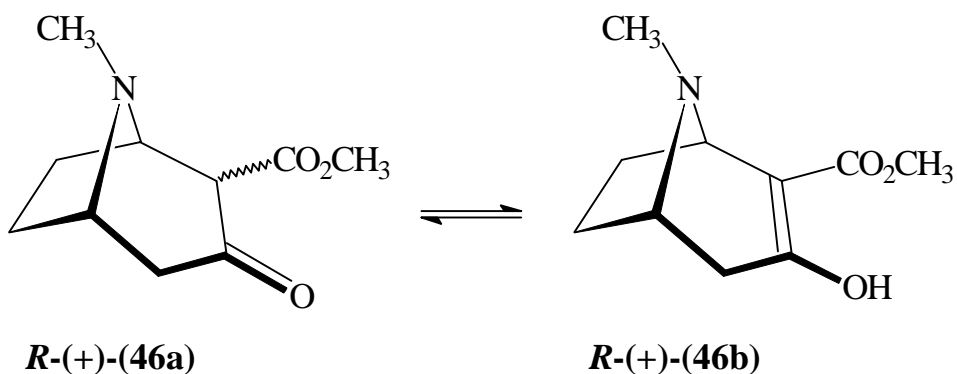
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 26.32, 27.84, 29.33, 34.21 (t; CH_2 , Keto- bzw. Enol-Tautomer), 37.83 und 40.93 (d; CH, Keto-Tautomer), 36.37 und 41.07 (d; CH, Enol-Tautomer), 46.53, 49.46 (t; CH_2 , Keto- bzw. Enol-Tautomer, C-4), 51.36 (q; NCH_3 (Keto-Tautomer)), 51.90 (q; NCH_3 (Enol-Tautomer)), 57.17 (q; OCH_3 (Keto-Tautomer)), 57.45 (q; OCH_3 (Enol-Tautomer)), 64.76 (d; $\underline{\text{C}}\text{H-CO}_2\text{CH}_3$, Keto-Tautomer, C-2), 102.16 (s; $=\underline{\text{C}}\text{CO}_2\text{CH}_3$ (Enol-Tautomer, C-2), 169.34 (s; Ester-C=O (Keto-Tautomer)), 169.64 (s; Ester-C=O (Enol-Tautomer)), 171.43 (s; $=\underline{\text{C}}\text{OH}$ (Enol-Tautomer), C-3), 202.88 (s; Keton-C=O (Keto-Tautomer), C-3) .

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 198 (4, M^{+1}), 197 (29, M^+), 169 (38, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4$), 168 (87), 166 (6, $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{NH}_2$), 165 (5), 138 (11, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 137 (100), 136 (34), 82 (6, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 81 (8).

*Anmerkung: Zur Struktur des konstitutionsspezifischen Fragmentions $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229.

5.2 Enantiomeren-Trennung von (1*RS*)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester *RS*-(46)

5.2.1 (1*R*)-(+)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester *R*-(+)-(46)



Eine Lösung von 24.6 g (125 mmol) *RS*-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester *RS*-(46) in 200 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man innerhalb 10 min bei Raumtemperatur mit 19.0 g (127 mmol) L-(+)-Weinsäure (A. C. S.-Reagenz, Fa. Aldrich) und rührt die gelbe Suspension 0.75 h bis zur vollständigen Auflösung von *RS*-(46) und L-(+)-Weinsäure. Anschließend destilliert man das Solvens vollständig i. Vak. ab, trocknet den Rückstand bei Raumtemperatur im Ölpumpenvakuum und kristallisiert den amorphen Feststoff - Ausb. 43.7 g (>100 %) - aus 1100 ml Aceton : Wasser = 10:1 um; Ausb. 34.9 g (81 %) farblose Nadeln. Nach Vakuumtrocknung kristallisiert man den Feststoff aus 160 ml wasserfreiem Methanol um; Ausb. 26.2 g (60 %)*. Das Tartrat löst man in 200 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung und extrahiert die wäßrige Phase 4mal mit 100 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird separiert, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 12.5 g (51 %) farbloser Feststoff *RS*-(46) mit Schmp. 105-106 °C (Lit.²⁰⁶): 104-105 °C). Nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden (CDCl₃, 500 MHz unter Verwendung von *S*-(+)-TFAE als Shift-Reagenz) beträgt der enantiomere Überschuß ee an *R*-(46) über *S*-(46) 37 %.

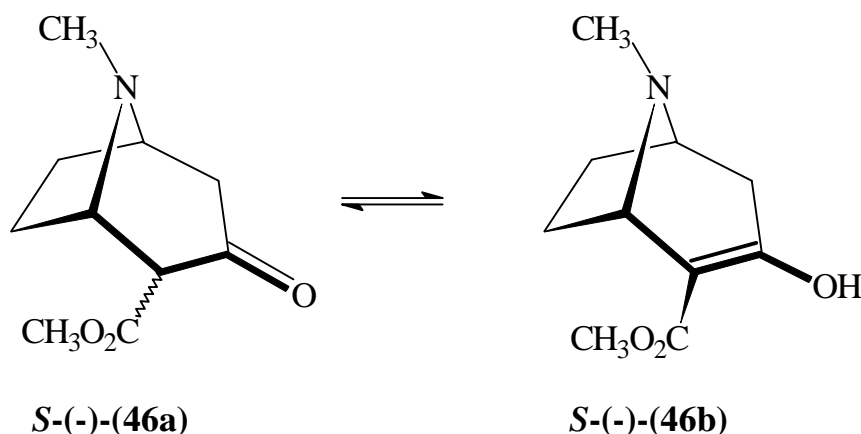
Zweimalige analoge Wiederholung der Enantiomerentrennung* - ausgehend von 12.5 g (63.4 mmol) 8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester (46, ee = 37 %) und 9.66 g (64.4 mmol) L-(+)-Weinsäure - liefert 7.9 g (Ausb. 64 % bezogen auf Enantiomer *R*-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester) *R*-(+)-(46) mit einem Enantiomerenüberschuß ee von ca. 96 %. Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums zur Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 19.7 mg (0.100 mmol) *R*-(46) und 33.2 mg (0.120 mmol) *S*-(+)-TFAE in 1.0 ml CDCl₃.

*Anmerkung: Die Abkühlung der Kristallisationslösung nach Umkristallisation aus Methanol muß möglichst langsam (≥ 24 h) und unter Verwendung von Impfkristallen erfolgen. Schnelle Abkühlung auf -15 °C führt zu signifikant absinkenden ee-Werten.

$$\begin{array}{l} \left[\alpha_D^{21} \right] = +19.42^\circ \quad (c = 1.05, \text{MeOH}), \\ \text{Lit.}^{207):} \quad \left[\alpha_D^{21} \right] = +18.6^\circ \quad (c = 1.0, \text{MeOH}). \end{array}$$

Die übrigen analytischen Daten von **R-(46)** entsprechen dem Datensatz des Racemates **RS-(46)**.

5.2.2 (1S)-(-)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester **S-(-)-(46)**



Die Mutterlaugen der in Kap. 5.2.1 für **R-(+)-(46)** aufgeführten Enantiomerentrennung werden i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 17.8 g semikristalliner, brauner Sirup. Den Rückstand nimmt man in 175 ml gesättigter Na_2CO_3 -Lösung auf und extrahiert die wäßrige Lösung 6mal mit 60 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 10.0 g (50.7 mmol) Base **46** als braunes Öl. Das Rohprodukt wird bei Raumtemperatur in 70 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und innerhalb 10 min mit 8.10 g (54.0 mmol) D-(-)-Weinsäure (A. C. S.-Reagenz, Fa. Aldrich) versetzt. Nach 0.50 h Rühren bis zur vollständigen Auflösung von **46** und D-(-)-Weinsäure destilliert man das Solvens vollständig i. Vak. ab und kristallisiert den resultierenden amorphen Feststoff (Ausb. 19.0 g, >100 %) aus 600 ml Aceton:Wasser = 10:1 (Ausb. 17.5 g (99 %) hellgelbe Nadeln) um. Nach Vakuumtrocknung kristallisiert man aus 100 ml wasserfreiem Methanol um und isoliert 15.9 g (90 %) farbloses **S**-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester-D-tartrat.

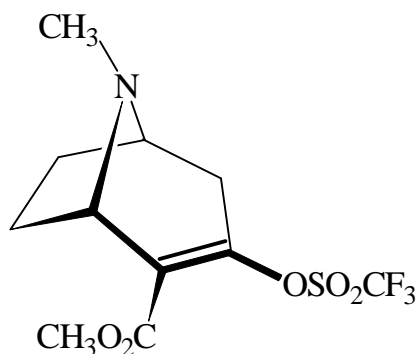
Die Base **S-(-)-(46)** generiert man durch extractive Aufarbeitung mit 250 ml Dichlormethan und 150 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung wie unter Kap. 5.2.1 aufgeführt; Ausb. 8.95 g (Ausb. 73 % bezogen auf Enantiomer **S-(-)-(46)**) farblose Kristalle **S-(-)-(46)** mit Schmp. 99-100 °C. Der Enantiomerenüberschuß ee von **S-(46)** beträgt nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden (CDCl₃, 500 MHz, *S*-(+)-TFAE) ca. 96 %. Die Aufnahme des ¹H-NMR-Spektrums zur Bestimmung von ee erfolgt wie in Kap. 5.2.1 beschrieben mit 0.10 mmol **S-(46)** und 0.12 mmol Shift-Reagenz *S*-(+)-TFAE **S-(172)**.

$$\begin{array}{l} \left[\alpha_D^{21} \right] = -19.01^\circ \quad (c = 1.03, \text{MeOH}), \\ \text{Lit.}^{207):} \quad \left[\alpha_D^{21} \right] = -18.5^\circ \quad (c = 1.0, \text{MeOH}). \end{array}$$

Anmerkung: Die übrigen analytischen Daten von **S-(-)-(46)** entsprechen dem Datensatz des Racemates **RS-(46)**.

5.3 Folgereaktionen von enantiomerenreinem (1*S*)-(-)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester *S*-(-)-(46)

5.3.1 (1*S*)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bi-cyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(-)-(48)



***S*-(-)-(48)**

Eine Lösung von 2.53 g (12.8 mmol) *S*-(-)-8-Methyl-3-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester *S*-(-)-(46) in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 15 min bei -85 °C mit 16.8 ml (16.8 mmol) einer 1.0 M Lösung von Natrium-bis(trimethylsilyl)amid in Tetrahydrofuran (Fa. Aldrich). Die goldgelbe Reaktionslösung rührt man 40 min bei -85 °C und dosiert nachfolgend innerhalb 15 min eine Lösung von 5.50 g (15.4 mmol) N, N-Bis(trifluormethansulfonyl)anilin in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Nach 40 min Rühren bei -85 °C lagert man die orangefarbene Suspension 40 h bei 0 °C unter Argonatmosphäre. Nachfolgend hydrolysiert man die Reaktionssuspension bei 10 °C mit 60 ml gesättigter NaCl-Lösung, separiert die organische Phase und extrahiert die wäßrige Phase 4mal mit 70 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird 2mal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. bei max. 30 °C vollständig konzentriert; Ausb. 2.51 g (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.05$, 0.19, 0.71 (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:3). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:3, l = 20 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 3.38 g (80 %) Triflat *S*-(-)-(48) als hellgelbes Öl mit $R_f = 0.19$.

C₁₁H₁₄NF₃O₅S (329.30)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2955$ cm⁻¹, 2884, 2855, 1723, 1667, 1426, 1360, 1337, 1317, 1205, 1143, 1079, 1054, 1034, 1004, 970, 883, 854, 830, 794, 765.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.55-1.59 (m; 1H, H-6), 1.92-1.98 (m; 2H, H-6 und H-7), 2.10-2.20 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.37 (s; 3H, NCH_3), 2.81 (dd, $J = 18.6$ Hz, $J = 4.6$ Hz; 1H, H-4), 3.40 (m; 1H, H-5), 3.79 (s; 3H, CO_2CH_3), 3.89 (d, $J = 5.5$ Hz; 1H, H-1).

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Triflats **S-(48)** beträgt nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden unter Einsatz von *S*-(+)-TFAE als Shift-Reagenz ca. 96 %. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 33 mg (0.10 mmol) **S-(48)** und 28 mg (0.10 mmol) *S*-(+)-TFAE **S-(172)** in 2.0 ml CDCl_3 .

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 30.01 (t; C-7), 33.08 (t; C-6), 34.70 (t; C-4), 34.93 (q; NCH_3), 52.16 (d; C-1), 57.43 (d; C-5), 60.10 (q; CO_2CH_3), 118.23 (q, $^1J_{\text{CF}} = 317.9$ Hz; SO_2CF_3), 125.22 (s; C-2), 149.09 (s, C-3), 163.82 (s; CO_2CH_3).

MS (70 eV, 50 °C): m/z (%) = 330 (12, M^{+1}), 329 (85, M^+), 300 (28), 298 (19, $\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NH}_2$), 236 (6), 196 (49, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3$), 180 (37, $\text{M}^+ - \text{OSO}_2\text{CF}_3$), 169 (10), 168 (100), 164 (26), 155 (7), 154 (67), 152 (5), 148 (13), 137 (5), 136 (19), 120 (10), 109 (9), 108 (7), 96 (5), 94 (11), 82 (15, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 40 (15).

*Anmerkung: Zur Struktur des konstitutionsspezifischen Fragmentions $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229.

HRMS ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NF}_3\text{O}_5\text{S}$) Ber.: 329.0545
Gef.: 329.0572

Lit.²¹³): $\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = -9.63^\circ$ (c = 1.09, CHCl_3),
 $\left[\mathbf{a}_D^{23} \right] = -7.8^\circ$ (c = 1.0, CHCl_3).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3701 cm^{-1} , 3566, 3140, 2955, 2741, 1897, 1740, 1543, 1234, 1209, 1017, 996, 858.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.70 (m; 1H), 1.81-2.04 (m; 5H), 2.25 (s; 3H, NCH_3), 2.28 (m; 1H), 2.83 (t, J = 3.5 Hz; 1H), 3.04 (t, breit, J = 4.0 Hz; 1H), 3.37 (m, breit; 1H, OH^*), 3.68 (s; 3H, OCH_3), 4.20 (t, J = 4.5 Hz; 1H).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O .

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 24.26 (t; C-6), 25.73 (t; C-7), 37.47 (q; NCH_3), 40.02 (t; C-4), 50.11 (d; C-1), 51.79 (d; C-5), 59.77 (d; C-3), 61.73 (d; C-2), 64.53 (q; OCH_3), 174.09 (s; C=O).

(1S)-(2-endo, 3-exo)-3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäuremethylester S-(151b)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3710 cm^{-1} , 3498, 3140, 2960, 2721, 1897, 1745, 1501, 1486, 1237, 1211, 1090, 867.

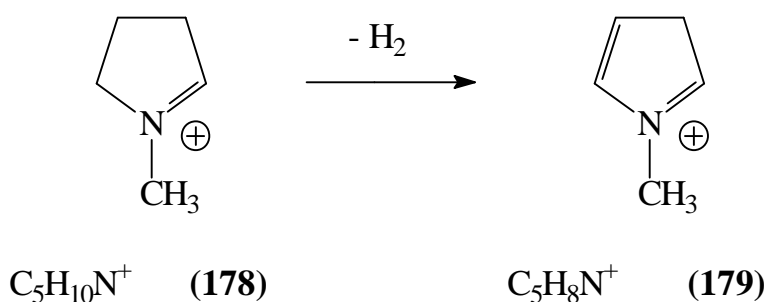
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.47 (m; 2H), 1.81-2.04 (m; 4H), 2.32 (s; 3H, NCH_3), 2.64 (dd, J = 10.1 Hz, J = 3.0 Hz; 1H), 3.15 (m; 1H), 3.37 (m, breit; 1H, OH^*), 3.63 (d, J = 1.6 Hz; 1H), 3.66 (s; 3H, OCH_3), 4.05 (dt, J = 10.1 Hz, J = 6.6 Hz; 1H).

* Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O .

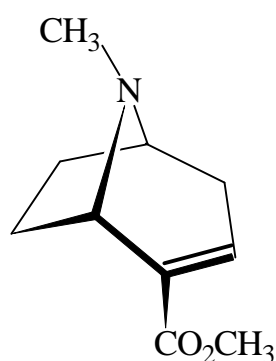
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 24.84 (t; C-6), 27.12 (t; C-7), 36.07 (q; NCH_3), 37.60 (t; C-4), 51.61 (d; C-1), 52.21 (d; C-5), 59.93 (d; C-3), 61.82 (d; C-2), 64.30 (q; OCH_3), 174.09 (s; C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 200 (2, M^{+1}), 199 (20, M^+), 182 (7, M^+-OH), 168 (9, $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{NH}_2$), 155 (7), 140 (9, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 112 (12), 100 (5), 97 (50), 96 (78), 94 (28), 84 (30, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+*}$), 83 (66), 82 (100, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 81 (8), 70 (6), 68 (11), 67 (8), 57 (12), 55 (17), 44 (7), 42 (55), 41 (15).

*Anmerkung: Aus der Fragmentierung von **S-(151a-b)** resultieren die konstitutions-spezifischen Iminium-Ionen $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ (**178**) und $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ (**179**):



5.4 (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester *S*-(150)



***S*-(150)**

5.4.1 Methode A: Dehydratisierung mit Phosphoroxychlorid

12.6 g (82.2 mmol, 7.66 ml) Phosphoroxychlorid dosiert man bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre zu 0.804 g (4.03 mmol) Diastereomerenmischung (1*S*)-3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäuremethylester ***S*-(151a)** und ***S*-(151b)** (vgl. Kap. 5.3.2, S. 227) und setzt die orange-rote Reaktionslösung 1 h bei Siedetemperatur um. Nach Abdestillieren von Phosphoroxychlorid im Ölpumpenvakuum kühlt man den rot-braunen, semikristallinen Rückstand auf -40 °C ab und dosiert innerhalb 15 min 16 ml wasserfreies Methanol zu. Die braune Reaktions suspension wird innerhalb 3 h auf Raumtemperatur erwärmt und konsekutiv mit 10 ml Wasser und 10 ml konz. NH₃-Lösung bis pH = 8 versetzt. Die wäßrige Lösung extrahiert man 3mal mit 50 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. vollständig konzentriert; Ausb. 0.731 g (100 %) mit R_f = 0.00, 0.06, 0.11, 0.38 (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1, l = 30 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 0.293 g (40 %) ***S*-(150)** als hellgelbes Öl mit R_f = 0.38.

5.4.2 Methode B: Trifluoressigsäureanhydrid-induzierte Dehydratisierung von (1S)-(2-endo, 3-endo)-3-Hydroxy-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäuremethylester S-(151a)

Eine Lösung von 2.88 g (14.5 mmol) (1S)-(2-endo, 3-endo)-3-Hydroxy-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäuremethylester **S-(151a)**, 4.22 g (41.7 mmol, 5.81 ml) wasserfreiem Triethylamin und 0.050 g (0.409 mmol) 4-Dimethylamino-pyridin in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 10 min bei -15 °C mit 3.88 g (18.5 mmol, 2.61 ml) Trifluoressigsäureanhydrid. Die gelbe Reaktionslösung erwärmt man innerhalb 3 h auf Raumtemperatur und rührt 40 h bei dieser Temperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1). Konsekutiv hydrolysiert man bei 0 °C mit 30 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung und 30 ml Wasser und separiert die organische Phase. Die organische Phase wird 3mal mit 50 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung gewaschen; die kombinierte wäßrige Phase extrahiert man 3mal mit 60 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 3.01 g (>100 %) braunes Öl mit R_f = 0.21, 0.38, 0.55, 0.85 (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1, l = 32 cm, d = 4.0 cm); Ausb. 2.00 g (76 %) gelbes Öl **S-(150)** mit R_f = 0.38.

5.4.3 Methode C: Palladium-katalysierte Transfer-Hydrierung von (1S)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(-)-(48)

Eine Lösung von 3.18 g (9.66 mmol) (1S)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(-)-(48) in 70 ml wasserfreiem, entgastem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur mit 50.0 mg (0.222 mmol) Palladium(II)-acetat (Fa. Degussa), 129 mg (0.492 mmol) Triphenylphosphin und 2.92 g (28.9 mmol, 4.02 ml) wasserfreiem, entgastem Triethylamin. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur versetzt man die intensiv gelbe Reaktionslösung innerhalb 5 min mit 886 mg (19.2 mmol, 0.726 ml) Ameisensäure und erhitzt auf Siedetemperatur. Die gelbe Reaktionslösung wird 70 min bei Siedetemperatur bis zur Bildung einer dunkelgrünen Suspension gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 70 ml eisgekühlter, gesättigter Natriumchloridlösung hydrolysiert. Die grüne Lösung extrahiert man 5mal mit 60 ml Trichlormethan und trocknet die kombinierte organische Phase mit Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Solvens i. Vak. bei max. 30 °C reinigt man das Rohprodukt (Ausb. 1.90 g (>100 %) braunes Öl mit $R_f = 0.0, 0.05, 0.20$ (Kieselgel/Diethylether:Cyclohexan:Triethylamin = 4.5:5:1)) durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Diethylether:Cyclohexan:Triethylamin = 4.5:5:1, $l = 22$ cm, $d = 4.0$ cm) und isoliert 1.67 g (95 %) Ester *S*-(150) als farbloses Öl mit $R_f = 0.20^*$.

*Anmerkung: Zur Vermeidung von signifikanten Ausbeuteverlusten (bis 30 %) sollte Kieselgel (durch Suspendieren im Elutionsmittel) für 24 h durch Triethylamin als basisches Additiv desaktiviert werden.

C₁₀H₁₅NO₂ (181.24)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2953$ cm⁻¹, 1718, 1640, 1438, 1265, 1050, 978, 874, 833, 755, 723.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.52$ (m; 1H, H-6), 1.82 (t, $J = 9.6$ Hz; 1H, H-6), 1.88 (dd, $J = 20.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz; 1H, H-7), 2.10-2.21 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.39 (s; 3H, NCH₃), 2.65 (d, breit, $J = 20.0$ Hz; 1H, H-4), 3.36 (t, breit; $J = 5.3$ Hz; 1H, H-5), 3.70 (s; 3H, OCH₃), 3.90 (d, $J = 5.0$ Hz; 1H, H-1), 6.79 (t, $J = 3.0$ Hz; 1H, H-3).

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Esters *S*-(150) beträgt nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden unter Einsatz von *S*-(+)-TFAE *S*-(172) ca. 96 %. Die ¹H-NMR-spektroskopische Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 18 mg (0.10 mmol) *S*-(150) und 39 mg (0.14 mmol) *S*-(172) in 2.5 ml CDCl₃.

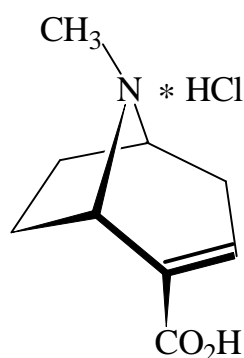
^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.88 (t; C-7), 31.53 (t; C-6), 34.23 (t; C-4), 36.14 (q; NCH₃), 51.45 (q; OCH₃), 56.78 (d; C-1), 58.35 (d; C-5), 133.80 (s; C-2), 135.67 (d; C-3), 166.34 (s; C=O).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 182 (6, M⁺⁺¹), 181 (44, M⁺), 166 (11), 153 (14, M⁺-C₂H₄), 152 (75), 150 (7, M⁺-CH₃NH₂), 138 (6), 122 (15, M⁺-CO₂CH₃), 120 (10), 87 (16), 85 (100), 84 (23, C₅H₁₀N^{++*}), 82 (14, C₅H₈N^{++*}), 49 (6), 48 (12), 47 (18), 42 (5).

*Anmerkung: Zur Struktur der Iminium-Ionen C₅H₁₀N⁺ und C₅H₈N⁺ vgl. S. 229.

Lit.211): $\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = +36.89^\circ$ (c = 1.29, CHCl₃),
 $\left[\mathbf{a}_D^{25} \right] = -35.1^\circ$ (c = 1.22, CHCl₃)
für das korrespondierende Enantiomer **R-(150)**.

5.5 (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäurehydrochlorid *S*-(155)



***S*-(155)**

5.5.1 Methode A: Saure Esterhydrolyse

3.03 g (16.7 mmol) (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester *S*-(150) löst man in 75 ml 37proz. Salzsäure p. A. und erhitzt die resultierende gelbe Lösung 1 h bei Siedetemperatur. Die Reaktionslösung konzentriert man vollständig i. Vak. und trocknet den Rückstand 2 d i. Ölpumpenvakuum bei 100 °C. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Digerieren in 40 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur; Ausb. 3.40 g (100 %) cremefarbener Feststoff *S*-(155) mit Schmp. 240-243 °C (Lit.¹⁹⁷): Schmp. 239-244 °C).

5.5.2 Methode B: Alkalische Esterverseifung

Eine Lösung von 1.00 g (5.52 mmol) (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäuremethylester *S*-(150) in 15 ml Methanol versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 0.600 g (15.0 mmol) Natriumhydroxid (reinst, Fa. Aldrich) in 15 ml Wasser (exotherme Reaktion, Erwärmung auf Siedetemperatur). Die gelbe Reaktionslösung rührt man 48 h bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle: Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1) und destilliert nachfolgend i. Vak. die Solventien ab. Den semikristallinen, gelben Rückstand versetzt man mit 25 ml 1 M Salzsäure bis pH = 1 und konzentriert die wäßrige Lösung vollständig i. Vak.; Ausb. 2.25 g (>100 %) gelber Feststoff. Das Rohprodukt digeriert man in 100 ml Isopropanol:Diethylether = 1:1 und filtriert die resultierende gelbe Lösung vom ungelösten anorganischen Salz ab. Das Filtrat wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig i. Vak. konzentriert; Ausb. 1.01 g (90 %) farbloser Feststoff (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäurehydrochlorid *S*-(155) mit Schmp. 240-243 °C.

C₉H₁₄NCIO₂ (203.67)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3841 cm⁻¹, 3750, 2878, 2688, 2570, 1716, 1652, 1475, 1393, 1360, 1215, 1175, 1154, 1140, 843, 750, 684.

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 500 MHz): δ = 1.75-1.80 (m; 1H, H-6), 2.01 (t, J = 10.5 Hz; 1H, H-6), 2.25-2.35 (m; 3H, H-5 und H-7), 2.38 (dd, J = 20.5 Hz, J = 4.5 Hz; 2H, H-4), 2.69 (s, breit; 3H, NCH₃), 3.90 (m, breit; 1H), 4.35 (d, J = 5.0 Hz; 1H, H-1), 6.81 (m, breit; 1H, CH=, H-3).

¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 125 MHz): δ = 135.51 (d; CH=, C-3), 164.75 (s; CO₂H).

Anmerkung: Die weiteren konstitutionsspezifischen ¹³C-NMR-Signale von *S*-(155) sind aufgrund hoher Relaxationszeiten der korrespondierenden C-Atomkerne im NMR-Experiment nicht detektierbar.

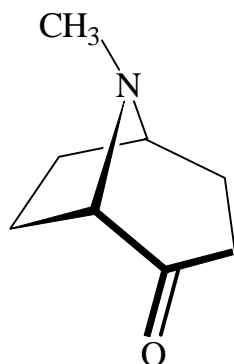
MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 168 (12, M⁺-Cl), 167 (81, M⁺-HCl), 152 (14, M⁺-HCl-CH₃), 139 (22, M⁺-HCl-CO), 138 (100, M⁺-HCl-CO-H⁺), 122 (17), 94 (6), 85 (6), 84 (74, C₅H₁₀N⁺*), 82 (18, C₅H₈N⁺*), 56 (7), 40 (10).

*Anmerkung: Zur Struktur der Fragmentionen C₅H₁₀N⁺ und C₅H₈N⁺ vgl. S. 229.

HRMS (C₉H₁₄NCIO₂-HCl)	Ber.:	167.0946
	Gef.:	167.0950

Lit.¹⁹⁷): $\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = +50.42^\circ$ (c = 1.97, H₂O),
 $\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = -50.7^\circ$ (c = 2.0, H₂O)

für das von *R*-Cocain abgeleitete *R*-Enantiomer ***R*-(155)**.

5.6 (1*S*)-8-Methyl-2-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan *S*-(47)***S*-(47)**

Eine Suspension von 2.15 g (10.6 mmol) (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-hydrochlorid ***S*-(155)**, 2.73 g (25.8 mmol) wasserfreiem Natriumcarbonat und 0.100 g (0.819 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 5 min bei Raumtemperatur mit 3.55 g (12.9 mmol, 2.78 ml) Phosphorsäure-diphenylester-azid (Fa. Aldrich). Die cremefarbene Reaktionssuspension wird 50 h bei Raumtemperatur gerührt und konsekutiv vollständig i. Vak. konzentriert. Den hellbraunen, semikristallinen Rückstand versetzt man innerhalb 5 min bei Raumtemperatur mit 10 ml Wasser und 50 ml 1 M Salzsäure und erhitzt die hellbraune Reaktionslösung bis zum Abklingen der Gasentwicklung 45 min bei 120 °C Ölbadtemperatur. Konsekutiv konzentriert man die braune Reaktionslösung vollständig i. Vak. und versetzt den Rückstand mit 25 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung bis zum pH-Wert 10. Die wäßrige Lösung extrahiert man 3mal mit 60 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase wäscht man mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und konzentriert vollständig i. Vak.; Ausb. 1.69 g (>100 %) braunes Öl mit R_f = 0.08, 0.24, 0.61 (tailing) (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 10:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Kugelrohr-Destillation, Ausb. 1.40 g (95 %) (1*S*)-8-Methyl-2-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan ***S*-(47)**, farbloses Wachs mit Siedepunkt (0.10 mbar) 99-101 °C und R_f = 0.61 (tailing) (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 10:1).

C₈H₁₃NO (139.20)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3855 cm⁻¹, 3568, 2945, 2796, 1719, 1685, 1653, 1601, 1541, 1522, 1449, 1420, 1378, 1346, 1229, 1170, 1134, 1105, 1066, 992.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.65-1.73 (m; 3H, H-6 und H-7), 2.13-2.18 (m; 4H, H-3, H-4 und H-7), 2.26 (m; 1H, H-3), 2.34 (s; 3H, NCH_3), 3.20 (d, breit, $J = 6.6$ Hz; 1H, H-5), 3.25 (m, breit; 1H, H-1).

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee von 2-Tropinon **S-(47)** beträgt nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden unter Einsatz von *S*-(+)-TFAE **S-(172)** ca. 96 %. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 14 mg (0.10 mmol) **S-(47)** und 28 mg (0.10 mmol) **S-(172)** in 2.0 ml CDCl_3 .

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 26.60 (t; C-7), 26.78 (t; C-6), 29.28 (t; C-4), 32.53 (t; C-3), 37.41 (q; NCH_3), 58.85 (d; C-5), 71.42 (d; C-1), 210.45 (s; C=O, C-2).

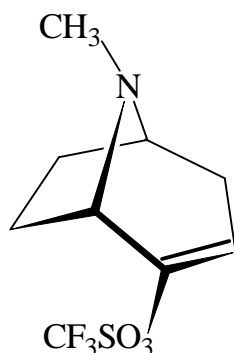
MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 140 (2, M^{+1}), 139 (16, M^+), 123 (6), 122 (63), 121 (64), 112 (5), 111 (57, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4$), 84 (8, $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^{+*}$), 83 (100), 82 (91, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 54 (6), 40 (21).

*Anmerkung: Zur Struktur der Iminium-Ionen $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$ und $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229.

$$\text{Lit.}^{197): \quad \begin{aligned} \left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] &= -23.7^\circ (c = 1.53, \text{H}_2\text{O}), \\ \left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] &= +23.3^\circ (c = 1.5, \text{H}_2\text{O}). \end{aligned}$$

für das von *R*-Cocain abgeleitete *R*-Enantiomer **R-(47)**.

5.7 (1*S*)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *S*-(49)



S-(49)

Eine Lösung von 607 mg (6.00 mmol, 0.841 ml) wasserfreiem Diisopropylamin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min bei -90 °C mit 3.62 ml (5.79 mmol) einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Die schwachgelbe Reaktionslösung rührt man 40 min bei -80 °C und dosiert konsekutiv innerhalb 25 min bei -85 °C eine Lösung von 716 mg (5.14 mmol) (1*S*)-8-Methyl-2-oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan *S*-(47) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Nach 2.5 h Rühren bei -85 °C dosiert man in einer Portion eine Lösung von 2.14 g (5.45 mmol) 2-[N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]-5-chlorpyridin (157) (Fa. Aldrich) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu und rührt die resultierende intensiv gelbe Reaktionslösung 5 h bei -80 °C. Die Reaktionslösung wird innerhalb 12 h auf Raumtemperatur erwärmt und i. Vak. (max. 30 °C) vollständig konzentriert; Ausb. 3.64 g (>100 %) rotes Öl mit $R_f = 0.00, 0.13, 0.33, 0.67$ (Kieselgel/Ethylacetat). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Ethylacetat, l = 25 cm, d = 5.0 cm); Ausb. 1.31 g (94 %) Triflat *S*-(49) als orangefarbenes Öl mit $R_f = 0.33$.

C₉H₁₂NF₃O₃S (271.26)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2951\text{ cm}^{-1}, 1717, 1673, 1591, 1468, 1420, 1379, 1209, 1072, 1043, 800, 766$.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.48\text{--}1.53$ (m; 1H, H-6), 1.81 (dd, J = 18.0 Hz, J = 4.2 Hz; 1H, H-6), 2.05-2.09 (m; 2H, H-7), 2.11-2.18 (m; 1H, H-4), 2.42 (s; 3H, NCH₃), 2.56 (d, breit, J = 18.0 Hz; 1H, H-4), 3.23 (dd, J = 11.5 Hz, J = 6.9 Hz; 1H, H-5), 3.30 (d, J = 3.0 Hz; 1H, H-1), 5.52 (m; 1H, CH=, H-3).

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Triflates **S-(49)** beträgt nach $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie mit *S*-(+)-TFAE als Shift-Reagenz ca. 96 %. Für das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum werden 27 mg (0.10 mmol) Triflat **S-(49)** und 28 mg (0.10 mmol) *S*-(+)-TFAE **S-(172)** in 2.0 ml CDCl_3 gelöst. Die Lösung von Triflat **S-(49)** und **S-(172)** in CDCl_3 ist bei +6 °C instabil und sollte sofort nach Herstellung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch charakterisiert werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 28.86 (t; C-7), 30.19 (t; C-6), 34.25 (t; C-4), 34.50 (q; NCH_3), 55.76 (d; C-1), 61.28 (d; C-5), 112.73 (d; C-3), 118.45 (q; $^1J_{\text{CF}} = 318.6$ Hz; CF_3), 149.96 (s; C-2).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 271 (9, M^+), 242 (14, $\text{M}^+ - \text{NCH}_3$), 191 (10), 149 (81), 139 (9), 138 (100, $\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{CF}_3$), 127 (9), 110 (21), 109 (6), 94 (22), 83 (31), 82 (63, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 81 (21), 69 (38, CF_3), 68 (6), 67 (11), 56 (6), 55 (30), 54 (9), 53 (16), 42 (23).

*Anmerkung: Zur Struktur des cyclischen Iminiumkations $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229.

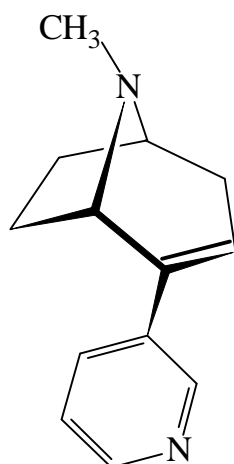
HRMS ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NF}_3\text{O}_3\text{S}$)	Ber.:	271.0490
	Gef.:	271.0482

$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = +28.95^\circ \quad (c = 0.11, \text{MeOH}),$$
$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = -29.00^\circ \quad (c = 0.10, \text{MeOH})^{149}.$$

für das von *R*-Cocain abgeleitete *R*-Enantiomer **R-(49)**.

5.8 Suzuki-Kupplungen von (1*S*)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *S*-(49)
- Synthese von (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-2-en-Derivaten *S*-(51a-c) mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position -

5.8.1 (1*S*)-8-Methyl-2-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en (*S*)-(51a)



***S*-(51a)**

5.3 ml (10.6 mmol) einer entgasten und auf 35 °C temperierten, wäßrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung dosiert man unter Argonatmosphäre in einer Portion zu 18.4 mg (0.026 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 538 mg (3.66 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran (**168**) (Fa. Aldrich). Die hellgelbe Suspension wird mit einem vortemperierten Ölbad unmittelbar auf 80 °C erhitzt und innerhalb 5 min mit einer Lösung von 709 mg (2.61 mmol) (1*S*)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **S**-(49) in 13 ml entgastem Tetrahydrofuran versetzt. Die intensiv gelbe Reaktionslösung wird 17 h bei Siedetemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man die dunkelgrüne Reaktionslösung mit 50 ml Wasser, separiert die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase 5mal mit 40 ml Diethylether. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und destilliert das Solvens i. Vak. vollständig ab; Ausb. 523 mg (100 %) braunes, semikristallines Rohprodukt mit $R_f = 0.00, 0.24, 0.77, 0.83$ (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 3:1). Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 3:1, l = 15 cm, d = 3.0 cm); Ausb. 445 mg (85 %) farbloses Öl **S**-(51a) mit $R_f = 0.24$.

C₁₃H₁₆N₂ (200.28)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3386 cm⁻¹, 2939, 1567, 1445, 1413, 1237, 1140, 1003, 866, 791, 711.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.53-1.60 (m; 1H, H-6), 1.78 (dd, J = 18.6 Hz, J = 4.4 Hz; 1H, H-6), 1.88 (m; 1H, H-7), 2.11-2.20 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.38 (s; 3H, NCH₃), 2.60 (d, breit, J = 18.5 Hz; 1H, H-4), 3.24 (t, J = 5.5 Hz; 1H, H-5), 3.58 (d, J = 5.5 Hz; 1H, H-1), 5.85 (m; 1H, H-3), 7.15 (ddt, J = 8.0 Hz, J = 5.0 Hz, J = 0.5 Hz; 1H, H-5'), 7.52 (dt, J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz; 1H, H-4'), 8.39 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.3 Hz; 1H, H-6'), 8.52 (d, J = 1.5 Hz; 1H, H-2').

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 500 MHz): δ = 1.48-1.55 (m; 1H, H-6), 1.73-1.80 (m; 2H, H-6 und H-7), 2.04-2.09 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.31 (s; 3H, NCH₃), 2.54 (dt, J = 18.6 Hz, J = 3.6 Hz; 1H, H-4), 3.17 (t, J = 5.3 Hz; 1H, H-5), 3.64 (d, J = 5.5 Hz; 1H, H-1), 5.99-6.01 (m; 1H, H-3), 7.31-7.34 (ddd, J = 8.0 Hz, J = 5.0 Hz, J = 1.0 Hz; 1H, H-5'), 7.70-7.73 (ddd; J = 8.0 Hz, J = 1.5 Hz, J = 2.0 Hz; 1H, H-4'), 8.43 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.6 Hz; 1H, H-6'), 8.57 (dd, J = 2.5 Hz, J = 0.7 Hz; 1H, H-2').

Anmerkung: Der enantiomere Überschuß ee des Kupplungsproduktes **S-(51a)** beträgt nach ¹H-NMR-Spektroskopie mit S-(+)-TFAE als Shift-Reagenz ca. 96 %. Für das ¹H-NMR-Spektrum werden 20 mg (0.10 mmol) **S-(51a)** und 28 mg (0.10 mmol) S-(+)-TFAE **S-(172)** in 2.0 ml CDCl₃ gelöst. Die Lösung von **S-(51a)** und **S-(172)** in CDCl₃ ist bei +6 °C instabil und sollte sofort nach Herstellung ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Eine Lösung von **S-(51a)** und S-(+)-TFAE im o. g. Konzentrationsverhältnis in [D₆]DMSO ist dahingegen auch nach 6 d bei Raumtemperatur unzersetzt haltbar.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 30.19 (t; C-7), 31.31 (t; C-6), 34.28 (t; C-4), 36.27 (q; NCH₃), 57.21 (d; C-5), 61.52 (d; C-1), 121.40 (d; C-5'), 123.14 (d; C-3), 132.18 (d; C-4'), 135.78 (s; C-3'), 137.94 (s; C-2), 146.74 (d; C-2'), 148.01 (d; C-6').

¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 125 MHz): δ = 30.10 (t; C-7), 30.54 (t; C-6), 34.10 (t; C-4), 35.55 (q; NCH₃), 56.41 (d; C-5), 60.42 (d; C-1), 121.20 (d; C-5'), 123.49 (d; C-3), 132.07 (d; C-4'), 135.31 (s; C-3'), 137.33 (s; C-2), 146.16 (d; C-2'), 147.90 (d; C-6').

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 201 (12, M⁺¹), 200 (75, M⁺), 199 (7), 185 (6), 172 (20, M⁺-C₂H₄), 171 (100, M⁺-NCH₃), 156 (8), 144 (16), 143 (40), 130 (7), 118 (10), 117 (11), 82 (33, C₅H₈N⁺*), 77 (7), 57 (8), 42 (28).

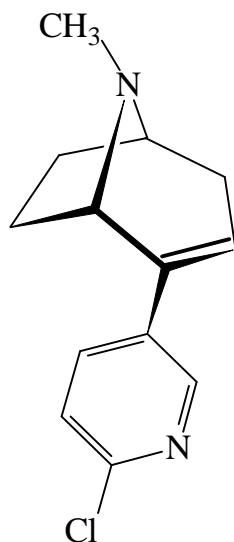
*Anmerkung: Zur Struktur des cyclischen Iminiumkations C₅H₈N⁺ vgl. S. 229.

HRMS (C₁₃H₁₆N₂) Ber.: 200.1313
 Gef.: 200.1309

$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = +48.95^{\circ} \quad (c = 0.21, \text{MeOH}),$$
$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = -48.00^{\circ} \quad (c = 0.10, \text{MeOH})^{149}.$$

für das von *R*-Cocain abgeleitete *R*-Enantiomer ***R*-(51a)**.

5.8.2 (1*S*)-2-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
S-(51b)



S-(51b)

704 mg (2.60 mmol) (1*S*)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *S*-(49) in 15 ml entgastem Tetrahydrofuran und in 5.25 ml (10.5 mmol) entgaster, wäßriger 2 M Natriumcarbonat-Lösung werden nach Arbeitsvorschrift 5.8.1 (S. 239) unter Katalyse durch 18.2 mg (0.026 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid mit 572 mg (3.63 mmol) 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (169) (Frau Apothekerin S. Seifert) umgesetzt. Nach standardisierter Aufarbeitung (Kap. 5.8.1) reinigt man das Rohprodukt (Ausb. 591 mg (97 %) rotbraunes Öl mit $R_f = 0.05$, 0.28 0.78, 0.86 (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1)) durch zweimalige Säulenchromatographie (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1, $l = 14$ cm, $d = 3.0$ cm); Ausb. 517 mg (85 %) *S*-(51b) als gelbes Öl mit $R_f = 0.28$.

C₁₃H₁₅N₂Cl (234.73)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2942$ cm⁻¹, 2879, 1634, 1580, 1458, 1373, 1276, 1262, 1141, 1106, 1031, 867, 838, 809, 748.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.55$ -1.60 (m; 1H, H-6), 1.81 (dd, $J = 18.8$ Hz, $J = 4.4$ Hz; 1H, H-6), 1.87 (t, $J = 9.3$ Hz; 1H, H-7), 2.12-2.17 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.40 (s; 3H, NCH₃), 2.60 (d, breit, $J = 19.0$ Hz; 1H, H-4), 3.28 (m; 1H, H-1), 3.58 (d, $J = 5.0$ Hz; 1H, H-5), 5.88 (t, $J = 3.5$ Hz; 1H, H-3), 7.20 (m; 1H, H-3'), 7.50 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 2.6$ Hz; 1H, H-4'), 8.27 (d, $J = 2.3$ Hz; 1H, H-6').

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 400 MHz): δ 1.51-1.58 (m; 1H, H-6), 1.78 (t, J = 9.1 Hz; 1H, H-6), 1.81 (dd, J = 9.1 Hz, J = 4.2 Hz; 1H, H-7), 2.04-2.11 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.33 (s; 3H, NCH₃), 2.57 (dt, breit, J = 19.2 Hz, J = 1.3 Hz; 1H, H-4), 3.21 (t, J = 5.4 Hz; 1H, H-1), 3.67 (d, J = 5.3 Hz; 1H, H-5), 6.08 (t, J = 3.6 Hz; 1H, H-3), 7.46 (dd, J = 8.4 Hz, J = 0.6 Hz; 1H, H-3'), 7.83 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.7 Hz; 1H, H-4'), 8.41 (d, J = 2.6 Hz; 1H, H-6').

Anmerkung: Kupplungsprodukt **S-(51b)** zeigt in CDCl₃-Lösung bei -10 °C innerhalb 24 h Zersetzung und sollte sofort nach Herstellung der CDCl₃-Lösung NMR-spektroskopisch untersucht werden. Lösungen von **S-(51b)** in [D₆]DMSO sind bei Raumtemperatur mehrere Tage stabil. Der enantiomere Überschuss ee des Kupplungsproduktes **S-(51b)** beträgt nach ¹H-NMR-Spektrum mit S-(+)-TFAE als Shift-Reagenz ca. 96 %. Für das ¹H-NMR-Spektrum werden 12 mg (0.05 mmol) **S-(51b)** und 28 mg (0.10 mmol) **S-(172)** in 2.0 ml CDCl₃ gelöst. Die Lösung von **S-(51b)** und S-(+)-TFAE **S-(172)** in CDCl₃ ist bei +6 °C instabil und sollte sofort nach Herstellung ¹H-NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Eine Lösung von 12 mg (0.05 mmol) **S-(51b)** und 35 mg (0.13 mmol) **S-(172)** in 2.0 ml [D₆]DMSO ist dahingegen bei Raumtemperatur mehrere Tage unzersetzt haltbar.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 30.02 (t; C-7), 31.43 (t; C-6), 34.12 (t; C-4), 36.37 (q; NCH₃), 57.24 (d; C-5), 61.52 (d; C-1), 122.12 (d; C-3 oder C-3'), 123.81 (d, C-3 oder C-3'), 134.63 (s; C-5'), 135.09 (d; C-4'), 136.83 (s; C-2), 146.36 (d; C-6'), 149.64 (s; C-2').

¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 125 MHz): δ 29.97 (t; C-7), 30.65 (t; C-6), 33.97 (t; C-4), 35.60 (q; NCH₃), 56.44 (d; C-5), 60.30 (d; C-1), 122.32 (d; C-3 oder C-3'), 124.01 (d; C-3 oder C-3'), 134.65 (s; C-5'), 135.82 (d; C-4'), 136.13 (s; C-2), 146.21 (d; C-6'), 148.53 (s; C-2').

MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 237/235 (5/18, M⁺+1), 236/234 (33/100, M⁺), 233 (7), 219 (10), 208/206 (7/21, M⁺-C₂H₄), 207/205 (30/83, M⁺-NCH₃), 179 (8), 178 (7), 177 (19), 83 (18).

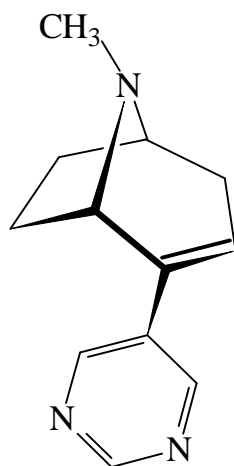
HRMS (C₁₃H₁₅N₂Cl) Ber.: 234.0924
 Gef.: 234.0923

$$\left[\alpha_D^{21} \right] = +43.35^\circ \quad (c = 0.31, \text{MeOH}),$$

$$\left[\alpha_D^{21} \right] = -43.00^\circ \quad (c = 0.10, \text{MeOH})^{149}.$$

für das von R-Cocain abgeleitete R-Enantiomer **R-(51b)**.

**5.8.3 (1S)-8-Methyl-2-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
(S)-(51c)**



S-(51c)

Eine Lösung von 186 mg (0.686 mmol) (1S)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **S-(49)** und 27.2 mg (0.039 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid in 11 ml entgastem Tetrahydrofuran versetzt man bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre sukzessiv mit 1.73 ml (3.46 mmol) entgaster, wäßriger 2 M Natriumcarbonat-Lösung und 394 mg (2.07 mmol) Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat (**170**)¹⁹⁵ (Frau Apothekerin S. Seifert). Die hellgelbe Reaktionssuspension wird unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min auf 80 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt und 17 h bei dieser Temperatur umgesetzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur hydrolysiert man die braune Reaktionssuspension mit 50 ml Wasser, separiert die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase 7mal mit 60 ml Dichlormethan. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und destilliert das Solvens i. Vak. (max. 30 °C) vollständig ab; Ausb. 110 mg (80 %) dunkelgelbes Öl mit $R_f = 0.22, 0.61, 0.68, 0.75, 0.84$ (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 3:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Dichlormethan/Methanol = 3:1; l = 8.5 cm, d = 2.0 cm); Ausb. 30.3 mg (22 %) hellgelbes Öl **S-(51c)** mit $R_f = 0.22$.

C₁₂H₁₅N₃ (201.27)

IR (KBr): $\nu = 2955 \text{ cm}^{-1}, 2364, 1652, 1579, 1467, 1417, 1211, 1023, 608, 465, 428$.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.23\text{-}1.26$ (m; 1H, H-6), $1.64\text{-}1.72$ (m; 1H, H-6), 1.94 (dd, J = 17.9 Hz, J = 4.0 Hz; 1H, H-7), $1.97\text{-}1.99$ (m; 1H, H-7), $2.29\text{-}2.33$

(m; 1H, H-5), 2.51 (s; 3H, NCH₃), 2.73 (d, breit, J = 18.4 Hz; 1H, H-1), 3.41 (m; 1H, H-4), 3.75 (d, J = 5.0 Hz; 1H, H-4), 6.04 (t, J = 3.6 Hz; 1H, H-3), 8.67 (s; 2H, H-4' und H-6'), 9.08 (s; 1H, H-2').

Anmerkung: Kupplungsprodukt **S-(51c)** zersetzt sich in CDCl₃-Lösung bei Raumtemperatur innerhalb ca. 6 h. Lösungen von **S-(51c)** in CDCl₃ sollten unter Argonatmosphäre bei -30 °C gelagert werden und sofort nach Herstellung unter Schutzgasatmosphäre NMR-spektroskopisch charakterisiert werden. Analog sind Lösungen von **S-(51c)** und *S*-(+)-TFAE **S-(172)** in CDCl₃ nur kurzfristig bei -30 °C unter Argonatmosphäre haltbar. Der ee-Wert von **S-(51c)** beträgt nach ¹H-NMR ca. 96 %. Hierbei werden 10 mg (0.05 mmol) **S-(51c)** und 14 mg (0.05 mmol) Shift-Reagenz **S-(172)** in 0.7 ml CDCl₃ gelöst.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.71 (t; C-7), 29.84 (t; C-6), 33.97 (t; C-4), 36.32 (q; NCH₃), 57.41 (d; C-5), 61.22 (d; C-1), 123.54 (d; C-3), 132.93 (s; C-2 oder C-5'), 135.02 (s; C-2 oder C-5'), 153.25 (d; C-4' und C-6'), 157.32 (d; C-2').

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 202 (10, M⁺⁺¹), 201 (77, M⁺), 200 (7, M⁺¹), 186 (M⁺-CH₃), 173 (24, M⁺-C₂H₄), 172 (100, M⁺-NCH₃), 145 (8), 144 (22), 138 (7), 118 (5), 91 (6), 85 (6), 83 (7), 82 (34, C₅H₈N⁺*), 77 (6), 72 (6), 71 (9), 69 (10).

*Anmerkung: Zur Struktur des cyclischen Iminiumkations C₅H₈N⁺ vgl. S. 229.

HRMS (C₁₂H₁₅N₃) Ber.: 201.1266
 Gef.: 201.1264

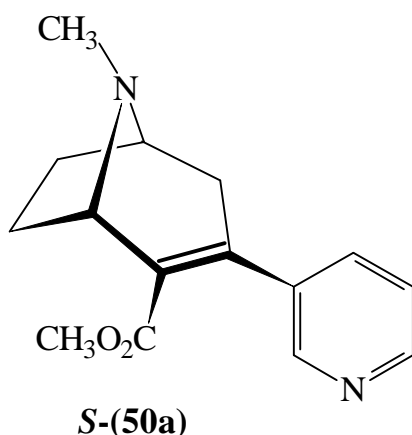
$$\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = +23.77^\circ \quad (c = 0.13, \text{CHCl}_3),$$
$$\left[\mathbf{a}_D^{21} \right] = -23.58^\circ \quad (c = 0.13, \text{CHCl}_3)^{149}.$$

für das von *R*-Cocain abgeleitete *R*-Enantiomer **R-(51c)**.

5.9 Suzuki-Kupplungen von (1*S*)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(48)

- Synthese von (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester-Derivaten *S*-(50a-c) mit Pyridin-bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position -

5.9.1 (1*S*)-8-Methyl-3-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(50a)



2.00 ml (4.00 mmol) einer entgasten und auf 35 °C temperierten, wäßrigen 2 M Natriumcarbonat-Lösung dosiert man unter Argonatmosphäre in einer Portion zu 8.00 mg (0.011 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 200 mg (1.36 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran (**168**) (Fa. Aldrich). Die hellgelbe Suspension wird mit einem vortemperierten Ölbad unmittelbar auf 80 °C erhitzt und innerhalb 5 min mit einer Lösung von 329 mg (1.00 mmol) (1*S*)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(48) in 5 ml entgastem Tetrahydrofuran versetzt. Die intensiv gelbe Reaktionslösung wird 18 h bei Siedetemperatur umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:3). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man die rotbraune Reaktionslösung mit 20 ml Wasser, separiert die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase 3mal mit 30 ml Diethylether. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und destilliert das Solvens i. Vak. vollständig ab; Ausb. 258 mg (100 %) rotbraunes Öl mit $R_f = 0.55, 0.86, 0.93$ (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1). Das Rohprodukt reinigt man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1, $l = 10$ cm, $d = 3.0$ cm); Ausb. 170 mg (66 %) *S*-(50a) als hellgelbes Öl mit $R_f = 0.55$.

C₁₅H₁₈N₂O₂ (258.32)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2948 cm^{-1} , 2797, 1717, 1585, 1434, 1358, 1240, 1116, 1046, 776, 716.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.54-1.65 (m; 1H, H-6), 1.94-2.05 (m; 2H, H-6 und H-7), 2.12- 2.23 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.43 (s; 3H, NCH_3), 2.76 (dd, J = 18.9 Hz, J = 3.8 Hz; 1H, H-4), 3.35 (t, J = 5.5 Hz; 1H, H-5), 3.47 (s; 3H, CO_2CH_3), 3.88 (m; 1H, H-1), 7.21 (m; 1H, H-5'), 7.43 (dt; J = 8.0 Hz, J = 2.0 Hz; 1H, H-4'), 8.34 (m; 1H, H-6'), 8.49 (dd, J = 5.0 Hz, J = 1.5 Hz; 1H, H-2').

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Kupplungsproduktes **S-(50a)** beträgt nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden unter Einsatz von *S*-(+)-TFAE als Shift-Reagenz 90 %. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 26 mg (0.10 mmol) **S-(50a)** und 41 mg (0.15 mmol) *S*-(+)-TFAE **S-(172)** in 1.5 ml CDCl_3 .

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 30.01 (t; C-7), 34.12 (t; C-6), 36.34 (q; NCH_3), 38.16 (t; C-4), 51.44 (d; C-1), 57.52 (d; C-5), 60.28 (q; CO_2CH_3), 122.80 (d; C-5'), 132.19 (s; C-2), 134.24 (d; C-4'), 136.90 (s; C-3'), 140.98 (s; C-3), 147.75 (d; C-2'), 148.54 (d; C-6'), 167.35 (s; CO_2CH_3).

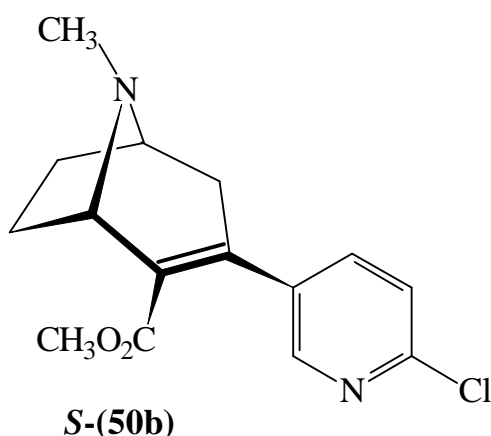
MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 259 (8, M^{+1}), 258 (43, M^+), 230 (26, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4$), 229 (100, M^+-NCH_3), 215 (5), 202 (10), 171 (10), 118 (10), 97 (6), 82 (10, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 69 (9), 59 (9, CO_2CH_3^+), 57 (18), 55 (11), 42 (14).

*Anmerkung: Zur Struktur des Fragmentions $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229

HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$) Ber.: 258.1368
 Gef.: 258.1389

$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = +43.54^\circ \quad (c = 0.68, \text{CHCl}_3).$$

5.9.2 (1S)-3-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester S-(50b)



329 mg (1.00 mmol) (1S)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester **S-(49)** in 5 ml entgastem Tetrahydrofuran und in 2.00 ml (4.00 mmol) entgaster, wäßriger 2 M Natriumcarbonat-Lösung werden nach Arbeitsvorschrift 5.9.1 (S. 246) unter Katalyse durch 8.00 mg (0.011 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid mit 220 mg (1.40 mmol) 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**169**) (Frau Apothekerin S. Seifert) umgesetzt. Nach standardisierter Aufarbeitung (Kap. 5.9.1) reinigt man das Rohprodukt (Ausb. 284 mg (97 %) rotbraunes Öl mit $R_f = 0.38, 0.42, 0.46, 0.50$ (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1)) durch zweimalige Säulenchromatographie (zuerst Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1, $l = 15$ cm, $d = 3.0$ cm, nachfolgend Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 18:1); Ausb. 225 mg (77 %) **S-(50b)** als gelbes Öl mit $R_f = 0.36$ (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 18:1).

C₁₅H₁₇N₂ClO₂ (292.77)

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2952$ cm⁻¹, 2880, 2800, 1726, 1635, 1584, 1452, 1358, 1273, 1170, 1108, 1047, 1010, 753, 741.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.57$ (m; 1H, H-6), 1.90-1.98 (m; 2H, H-6 und H-7), 2.10-2.19 (m; 2H, H-7 und H-4), 2.37 (s; 3H, NCH₃), 2.70 (dd, $J = 18.9$ Hz, $J = 4.7$ Hz; 1H, H-4), 3.30 (t, $J = 5.0$ Hz; 1H, H-1), 3.46 (s; 3H, CO₂CH₃), 3.84 (d, $J = 5.5$ Hz; 1H, H-5), 7.21 (m; 1H, H-3'), 7.36 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz; 1H, H-4'), 8.07 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 0.4$ Hz; 1H, H-6').

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Kupplungsproduktes **S-(50b)** beträgt nach ¹H-NMR-spektroskopischen Befunden unter Einsatz von S-(+)-TFAE **S-(172)**

als Shift-Reagenz 80 %. Die ^1H -NMR-spektroskopische Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 29.3 mg (0.10 mmol) **S-(50b)** und 41.4 mg (0.15 mmol) **S-(172)** in 2.0 ml CDCl_3 .

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 29.89 (t; C-7), 33.99 (t; C-6), 36.57 (q; NCH_3), 38.44 (t; C-4), 51.58 (d, C-1), 57.57 (d; C-5), 60.32 (q; CO_2CH_3), 123.52 (d; C-3'), 133.48 (s; C-5'), 135.77 (s; C-2), 137.31 (d; C-4'), 139.88 (s; C-3), 147.60 (d; C-6'), 150.24 (s; C-2'), 166.96 (s; CO_2CH_3).

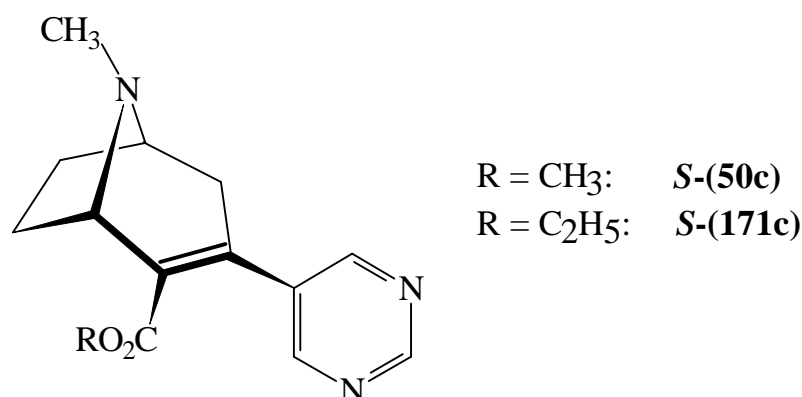
MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 294/292 (10/30, M^+), 293 (5), 266/264 (8/23, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$), 265/263 (34/100, $\text{M}^+ - \text{NCH}_3$), 235/233 (2/6, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 205 (9), 169 (5), 152 (6), 82 (15, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$), 70 (5), 57 (16), 42 (26).

*Anmerkung: Zur Struktur von Fragmention $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229.

HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{ClO}_2$) Ber.: 292.0978
Gef.: 292.0953

$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = +36.62^\circ \quad (c = 0.91, \text{CHCl}_3).$$

5.9.3 (1*S*)-8-Methyl-3-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-alkylester *S*-(50c) (R = Me) und *S*-(171c) (R = Et)



889 mg (4.86 mmol) Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat (**170**)¹⁹⁵ (Frau Apothekerin S. Seifert) und 60.0 mg (0.085 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid löst man unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur in 15 ml entgastem Tetrahydrofuran, 5 ml entgastem Ethanol und 3.80 ml (7.60 mmol) entgaster, wäßriger 2 M Natriumcarbonat-Lösung. Die resultierende gelb-orangefarbene Reaktionslösung versetzt man innerhalb 5 min bei 40 °C (Ölbadtemperatur) mit einer Lösung von 497 mg (1.51 mmol) (1*S*)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester **S**-(**48**) in 7.5 ml entgastem Tetrahydrofuran und 2.5 ml entgastem Ethanol. Die orange-rote Reaktionslösung wird 18 h bei 80 °C (Ölbadtemperatur) umgesetzt (DC-Kontrolle: Kieselgel/Ethylacetat:Cyclohexan = 2:3). Nach Abkühlen auf Raumtemperatur hydrolysiert man die dunkelgrüne Reaktionssuspension mit 50 ml Wasser, versetzt mit 50 ml Dichlormethan und separiert die Phasen. Die wäßrige Phase wird 6mal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und destilliert das Solvens vollständig i. Vak. ab; Ausb. 421 mg (>100 %) grünes Öl mit $R_f = 0.16$, 0.38, 0.56, 0.72, 0.83 (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1). Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel/Dichlormethan:Methanol = 9:1, l = 15 cm, d = 2.0 cm). Als erste Fraktion isoliert man 62.8 mg Gemisch aus Methylester **S**-(**50c**) und Ethylester **S**-(**171c**) mit $R_f = 0.38$, 0.56 im Verhältnis 5.3:1 (¹H-NMR, CDCl₃, 500 MHz) und als zweite Fraktion 232 mg (59 %) Methylester **S**-(**50c**) mit $R_f = 0.38$.

(1*S*)-8-Methyl-3-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-methylester *S*-(50c) (R = Me)

C₁₄H₁₇N₃O₂ (259.31)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3418 cm^{-1} , 3031, 2951, 2880, 2800, 1702, 1635, 1575, 1551, 1413, 1360, 1247, 1202, 1140, 1047, 729, 634.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.60 (dd, J = 11.4 Hz, J = 4.1 Hz; 1H, H-6), 1.90-1.99 (m; 2H, H-6 und H-7), 2.13-2.23 (m; 2H, H-4 und H-7), 2.38 (s; 3H, NCH_3), 2.74 (dd, J = 19.2 Hz, J = 4.7 Hz; 1H, H-4), 3.31-3.33 (m; 1H, H-5), 3.47 (s; 3H, CO_2CH_3), 3.88 (d, J = 6.0 Hz; 1H, H-1), 8.45 (s; 2H, H-4' und H-6'), 9.05 (s; 1H, H-2').

Anmerkung: Der enantiomere Überschuss ee des Kupplungsproduktes **S-(50c)** beträgt nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Befunden unter Einsatz von *S*-(+)-TFAE als Shift-Reagenz 90 %. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Bestimmung von ee erfolgt mit einer Lösung von 25.9 mg (0.10 mmol) **S-(50c)** und 30.3 mg (0.11 mmol) *S*-(+)-TFAE **S-(172)** in 2.5 ml CDCl_3 .

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 29.85 (t; C-7), 33.99 (t; C-6), 36.63 (q; NCH_3), 38.53 (t; C-4), 51.61 (d; C-1), 57.50 (d; C-5), 60.23 (q; CO_2CH_3), 133.80 (s; C-2), 134.83 (s; C-5'), 138.10 (s; C-3), 154.67 (d; C-4' und C-6'), 157.44 (d; C-2'), 166.46 (s; CO_2CH_3).

MS (70 eV, 25 °C): m/z (%) = 260 (6, M^{+1}), 259 (35, M^+), 258 (M^{+1}), 244 (M^+-CH_3), 231 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4$), 230 (M^+-NCH_3), 216 (8), 203 (5), 200 (8, $\text{M}^+-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 172 (9, $\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 152 (7), 82 (16, $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^{+*}$).

*Anmerkung: Zur Struktur von Fragmention $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}^+$ vgl. S. 229.

HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$) Ber.: 259.1320
 Gef.: 259.1308

$$\left[\alpha_{\text{D}}^{21} \right] = +28.09^\circ \quad (c = 1.33, \text{CDCl}_3).$$

(1*S*)-8-Methyl-3-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carbonsäure-ethylester *S*-(171c) (R = Et)

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (273.33)

III. Literaturverzeichnis

6. Literaturverzeichnis

1. F. Hucho, C. Weise, *Angew. Chem.* **113** (2001) 3194-3211.
2. A. Devillers-Thiéry, J. L. Galzi, J. L. Eiselé, S. Bertrand, D. Bertrand, J.-P. Changeux, *J. Membrane Biol.* **136** (1993) 97-112.
3. J.-P. Changeux, *Scientific American* **1993**, 30-37.
4. [a]: A. Maelicke, *Angew. Chem.* **96** (1984) 193-219.
[b]: J. N. Langley, *Proc. R. Soc. London Ser. B* **78** (1906) 170.
[c]: J. N. Langley, *J. Physiol.* **36** (1907) 347.
5. P. B. Sargent, *Annu. Rev. Neurosci.* **16** (1993) 403-443.
6. D. S. McGehee, L. W. Role, *Annu. Rev. Physiol.* **57** (1995) 521-546.
7. J. D. Schmitt, *Curr. Med. Chem.* **7** (2000) 749-800.
8. M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 4169-4194.
9. M. Williams, J. P. Sullivan, S. P. Arneric, *Drugs News & Perspectives* **7** (1994) 205-223.
10. B. M. Conti-Tronconi, K. E. McLane, M. A. Raftery, S. A. Grando, M. P. Protti, *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **29** (1994) 69-123.
11. W. R. Kem, *Invertebr. Neurosci.* **3** (1997) 251-259.
12. L. P. Dwoskin, R. Xu, J. T. Ayers, P. A. Crooks, *Exp. Opin. Ther. Patents* **10** (2000) 1561-1581.
13. A. Nordberg, L. Nilsson-Håkansson, A. Adem, J. Hardy, I. Alafuzoff, Z. Lai, M. Herrera-Marschitz, B. Winblad, *Progress in Brain Research* **79** (1989) 353-362.
14. J. O. Rinne, T. Myllykylä, P. Lönnberg, P. Marjamäki, *Brain Research* **547** (1991) 167-170.
15. M. W. Holladay, S. A. Lebold, N.-H. Lin, *Drug Dev. Res.* **35** (1995) 191-213.
16. M. E. M. Benwell, D. J. K. Balfour, J. M. Anderson, *J. Neurochem.* **1988**, 1243-1247.
17. N.-H. Lin, M. D. Meyer, *Exp. Opin. Ther. Patents* **8** (1998) 991-1015.
18. N. Unwin, *Cell* **72** (Neuron) **10** (Suppl.), 1993, 31-41.
19. K. Brejc, W. J. van Dijk, R. V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A. B. Smit, T. K. Sixma, *Nature* **411** (2001) 269-276.
20. A. B. Smit, N. I. Syed, D. Schaap, J. van Minnen, J. Klumperman, K. S. Kits, H. Lodder, R. C. van der Schors, *Nature* **411** (2001) 261-268.
21. T. Grutter, J.-P. Changeux, *Trends Biochem. Sci.* **26** (2001) 459-463.
22. N. Le Novère, T. Grutter, J.-P. Changeux, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** (2002) 3210-3215.
23. [a]: D. A. Dougherty, *Science* **271** (1996) 163-168.
[b]: J. D. Schmitt, C. G. V. Sharples, W. S. Caldwell, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 3066-3074.

24. J. E. Tønder, J. B. Hansen, M. Begtrup, I. Pettersson, K. Rimvall, B. Christensen, U. Ehrbar, P. H. Olesen, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 4970-4980.
25. P. H. Olesen, J. E. Tønder, J. B. Hansen, H. C. Hansen, K. Rimvall, *Bioorg. Med. Chem.* **8** (2000) 1443-1450.
26. J. E. Tønder, P. H. Olesen, J. B. Hansen, M. Begtrup, I. Pettersson, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **15** (2001) 247-258.
27. W. H. Beers, E. Reich, *Nature* **228** (1970) 917-922.
28. R. P. Sheridan, R. Nilakantan, J. S. Dixon, R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 899-906.
29. R. A. Glennon, J. L. Herndon, M. Dukat, *Med. Chem. Res.* **4** (1994) 461-473.
30. R. A. Glennon, M. Dukat, *Med. Chem. Res.* **1996**, 465-486.
31. R. A. Glennon, M. Dukat, *Nicotinic Cholinergic Receptor Pharmacophores* **15** (1998) 271-284.
32. M. W. Holladay, J. T. Wasicak, N.-H. Lin, Y. He, K. B. Ryther, A. W. Bannon, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 407-412.
33. [a]: D. L. Donnelly-Roberts, P. S. Puttfarcken, T. A. Kuntzweiler, C. A. Briggs, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **285** (1998) 777-786.
[b]: A. W. Bannon, M. W. Decker, P. Curzon, M. J. Buckley, D. J. B. Kim, R. J. Radek, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **285** (1998) 787-794.
34. E. Strauss, *Science* **279** (1998) 32-33.
35. A. W. Bannon, M. W. Decker, M. W. Holladay, P. Curzon, D. Donnelly-Roberts, P. S. Puttfarcken, *Science* **279** (1998) 77-80.
36. M. W. Decker, A. W. Bannon, M. J. Buckley, D. J. B. Kim, M. W. Holladay, K. B. Ryther, *Eur. J. Pharmacol.* **346** (1998) 23-33.
37. J. L. Wiley, J. R. James, J. A. Rosecrans, *Drug Dev. Res.* **38** (1996) 222-230.
38. W. Silver, K. J. Fasth, M. Oegren, A. Nordberg, Y. Watanabe, B. Langstroem, *J. Labelled Compd. & Radiopharm.* **40** (1997) 592-594.
39. G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.* **96** (1996) 3147-3176.
40. A. B. Attygalle, F. Kern, Q. Huang, J. Meinwald, *Naturwissenschaften* **85** (1998) 38-41.
41. K. B. Bjugstad, V. M. Mahnir, W. R. Kem, D. J. Socci, G. W. Arendash, *Drug Dev. Res.* **39** (1996) 19-28.
42. J. E. Tønder, P. H. Olesen, *Curr. Med. Chem.* **8** (2001) 651-674.
43. T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 3475-3478.
44. [a]: B. Badio, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *Med. Chem. Res.* **4** (1994) 338-342.
[b]: J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, M. W. Decker, J. P. Sullivan, M. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **17** (2000) 131-135.
45. S. Rádl, W. Hafner, M. Budesínský, L. Hejnová, I. Krejčí, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **333** (2000) 167-174.

46. S. Rádl, P. Hezký, W. Hafner, M. Budesínský, L. Hejnová, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** (2000) 55-58.
47. D. Gündisch, K. Harms, S. Schwarz, G. Seitz, M. T. Stubbs, T. Wegge, *Bioorg. Med. Chem.* **9** (2001) 2683-2691.
48. E. Wright, T. Gallagher, C. G. V. Sharples, S. Wonnacott, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1997) 2867-2870.
49. C. G. V. Sharples, G. Karig, G. L. Simpson, J. A. Spencer, E. Wright, N. S. Millar, S. Wonnacott, T. Gallagher, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 3235-3245.
50. H. Gohlke, D. Gündisch, S. Schwarz, G. Seitz, M. C. Tilotta, T. Wegge, *J. Med. Chem.* **45** (2002) 1064-1072.
51. R. Salmon, S. Smith, C. Brightwell, PCT C07D 451/02 A01N 43/38, 05.08.1999.
52. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **460** (1928) 98-122.
53. W. E. Bachmann, N. C. Deno, *J. Am. Chem. Soc.* **71** (1949) 3062-3072.
54. R. A. Carboni, R. V. Lindsey Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 4342-4346.
55. D. L. Boger, *Tetrahedron* **39** (1983) 2869-2939.
56. D. L. Boger, S. M. Weinreb, "Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis", Academic Press New York **1987**, 335-357.
57. J. Sauer, "1,2,4,5-Tetrazines", *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Bd. **6**, 901-957, Pergamon Press 1997.
58. J. Sauer, D. K. Heldmann, J. Hetzenegger, J. Krauthan, H. Sichert, J. Schuster, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2885-2896.
59. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, *Tetrahedron* **58** (2002) 4417-4423.
60. D. Che, T. Wegge, M. Stubbs, G. Seitz, H. Meier, C. Methfessel, *J. Med. Chem.* **44** (2001) 47-57.
61. A. Stehl, G. Seitz, K. Schulz, *Tetrahedron*: **58** (2002) 1343-1354.
62. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81** (1969) 797-869.
63. I. Fleming, "Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen", Verlag Chemie Weinheim **1990**.
64. K. Fukui, *Fortschr. chem. Forsch.* **15** (1970) 1-85.
65. K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **4** (1971) 57-64.
66. A. Suzuki, *Pure & Appl. Chem.* **66** (1994) 213-222.
67. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **95** (1995) 2457-2483.
68. W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 2-7.
69. T. N. Mitchell, *Synthesis* **1992**, 803-815.
70. J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **114** (2002) 2025-2027.
71. K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735-762.

72. K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, "Classics in Total Synthesis", Verlag Chemie Weinheim 1996.
73. A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 6985-6986.
74. J. M. Fu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1665-1668.
75. T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 2201-2208.
76. T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1990**, 221-223.
77. D. Che, Dissertation; Marburg **1998**.
78. C. Klimek-Preuß, Dissertation; Marburg **1999**.
79. J. Siegl, Dissertation; Marburg **1999**.
80. K. Schulz, Dissertation; Marburg **2000**.
81. N. H. Cromwell, B. Phillips, *Chem. Rev.* **79** (1979) 331-358.
82. J. Backes, Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Bd. E16b (Hrsg.: A. Klamann), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**, 31-868.
83. G. A. Koppel, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (Hrsg.: A. Weissberger, E. C. Taylor), Bd. 42, "Small Ring Heterocycles", Teil 2 (Hrsg.: A. Hassner), Wiley-Interscience, New York, **1983**, 219-441.
84. L. Duhamel, P. Duhamel, P. Siret, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2460-2466.
85. P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1994**.
86. M. Richter, Dissertation; Marburg **1992**.
87. J. Lachmann, Dissertation; Marburg **2000**.
88. Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shioiri, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 1252-1255.
89. M. P. Sibi, J. W. Christensen, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 6434-6442.
90. A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2480-2482.
91. G. A. Molander, P. J. Nichols, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 6040-6043.
92. F. Sánchez-Sancho, B. Herradón, *Tetrahedron: Asymmetry* **9** (1998) 1951-1965.
93. S. P. Arneric, D. J. Anderson, A. W. Bannon, *CNS Drug Rev.* **1** (1995) 1-26.
94. K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, D. A. Claremon, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 1404-1409.
95. J. Novák, C. A. Salemink, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1063-1064.
96. H. E. Zimmerman, J. M. Nuss, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 4604-4617.
97. D. L. J. Clive, R. J. Bergstra, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1786-1792.
98. L. Castedo, C. F. Marcos, M. Ruiz, G. Tojo, *Heterocycles* **31** (1990) 37-45.

99. K. Mikami, Y. Motoyama, M. Terada,
J. Am. Chem. Soc. **116** (1994) 2812-2820.
100. R. S. Lott, V. S. Chauhan, C. H. Stammer,
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1979**, 495-496.
101. M. Sakaitani, Y. Ohfune, Tetrahedron Lett. **26** (1985) 5543-5546.
102. D. S. Garvey, J. T. Wasicak, J. Y.-L. Chung, Y.-K. Shue,
J. Med. Chem. **35** (1992) 1550-1557.
103. A. Hernandez, H. Rapoport, J. Org. Chem. **59** (1994) 1058-1066.
104. J. R. Hwu, M. L. Jain, S.-C. Tsay, G. H. Hakimelahi,
Tetrahedron Lett. **37** (1996) 2035-2038.
105. H. J. Harwood, Chem. Rev. **62** (1962) 99-154.
106. R. M. Rodebaugh, N. H. Cromwell,
J. Heterocycl. Chem. **6** (1969) 435-437.
107. H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, A. W. Tremper, J. S. Wu,
J. Org. Chem. **46** (1981) 2991-2999.
108. W. A. J. Starmans, R. G. Doppen, L. Thijs, B. Zwanenburg,
Tetrahedron: Asymmetry **9** (1998) 429-435.
109. K. Fugami, K. Miura, Y. Morizawa, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki,
Tetrahedron **45** (1989) 3089-3098.
110. M. G. Reinecke, R. G. Daubert, J. Org. Chem. **38** (1973) 3281-3287.
111. V. H. Rawal, R. J. Jones, M. P. Cava, J. Org. Chem. **52** (1987) 19-28.
112. M. W. Miller, S. F. Vice, S. W. McCombie,
Tetrahedron Lett. **39** (1998) 3429-3432.
113. M. Fujita, K. Chiba, Y. Tominaga, K. Hino,
Chem. Pharm. Bull. **46** (1998) 787-796.
114. E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, M. Badertscher, "Spektroskopische
Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen", 4. Aufl.,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York **2001**.
115. F. J. Sardina, M. H. Howard, A. M. P. Koskinen, H. Rapoport,
J. Org. Chem. **54** (1989) 4654-4660.
116. J. A. Campbell, H. Rapoport, J. Org. Chem. **61** (1996) 6313-6325.
117. B. A. Phillips, N. H. Cromwell, J. Heterocycl. Chem. **10** (1973) 795-799.
118. J.-P. Meraldi, E. R. Blout, R. Boni, A. S. Verdini,
Biopolymers **17** (1978) 2401-2413.
119. R. Boni, A. S. Verdini, C. M. Deber, E. R. Blout,
Biopolymers **17** (1978) 2385-2399.
120. R. M. Rodebaugh, N. H. Cromwell,
J. Heterocycl. Chem. **8** (1971) 19-24.
121. I. A. O'Neil, A. J. Potter, J. Chem. Soc.,
Chem. Commun. **1998**, 1487-1488.
122. D. S. Bose, P. Srinivas, M. K. Gurjar,
Tetrahedron Lett. **38** (1997) 5839-5842.

123. I. Utsunomiya, M. Fuji, T. Sato, M. Natsume, *Chem. Pharm. Bull.* **41** (1993) 854-860.
124. N. Fujii, K. Nakai, H. Tamamura, A. Otaka, N. Mimura, Y. Miwa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 1359-1371.
125. H. Daniel, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 1165-1168.
126. K. Chamontin, V. Lokshin, V. Rossollin, A. Samat, R. Guglielmetti, *Tetrahedron* **55** (1999) 5821-5830.
127. S. Hanessian, T. A. Grillo, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 1049-1057.
128. Z. Pudukulathan, S. Manna, S.-W. Hwang, S. P. Khanapure, J. A. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11953-11961.
129. P. von Hagel, persönliche Mitteilung.
130. R. Brückner, "Reaktionsmechanismen", Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin Oxford **1996**.
131. S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **3** (1994) 639-666.
132. T. Wirth, U. H. Hirt, *Synthesis* **8** (1999) 1271-1287.
133. A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. prakt. Chem.* **338** (1996) 588-590.
134. M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, G. Palmisano, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 7272-7276.
135. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 4155-4156.
136. D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 7277-7287.
137. R. E. Ireland, L. Liu, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 2899.
138. L. F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1991.
139. D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem.* **109** (1997) 543-544.
140. M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 8019-8022.
141. M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 4537-4538.
142. F. R. Greenbaum, *Am. J. Pharm.* **108** (1936) 17-20.
143. P. J. Stevenson, A. B. Treacy, M. Nieuwenhuyzen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 589-591.
144. T. Wirth, *Angew. Chem.* **113** (2001) 2893-2895.
145. S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7549-7552.
146. M. Adamczyk, Y.-Y. Chen, Abbott-Laboratories WO92/12122 PCT C07C 261/00 (23.07.1992).
147. T. Shono, N. Kise, T. Tanabe, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 1364-1367.
148. E. Delfourne, F. Daro, J. Bastide, R. Kiss, A. Frydman, WO0112632 PCT A 2001 0222 (2001).
149. S. Seifert, persönliche Mitteilung.

150. T. Kämpchen, W. Massa, W. Overheu, R. Schmidt, G. Seitz, *Chem. Ber.* **115** (1982) 683-694.
151. D. J. Canney, L. J. Kemp, M. Zhang, J. L. Gabriel, J. J. Buccafusco, *Med. Chem. Res.* **7** (1997) 282-300.
152. R. Yoneda, L. Araki, S. Harusawa, T. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.* **46** (1998) 853-856.
153. Y. Shi, L. F. Peng, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 5666-5667.
154. M. F. Semmelhack, R. D. Stauffer, A. Yamashita, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3180-3187.
155. T. Tsuda, T. Fujii, K. Kawasaki, T. Saegusa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1013-1014.
156. M. Narisada, I. Horibe, F. Watanabe, K. Takeda, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 5308-5313.
157. N. Krause, "Metallorganische Chemie", Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg - Berlin - Oxford **1996**.
158. E. Keinan, D. Perez, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2576-2580.
159. A. Dondoni, D. Perrone, M. T. Semola, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 7927-7933.
160. D. L. J. Clive, V. S. C. Yeh, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 8503-8507.
161. J. K. Lynch, M. W. Holladay, K. B. Ryther, H. Bai, C.-N. Hsiao, *Tetrahedron: Asymmetry* **9** (1998) 2791-2794.
162. J. K. Lynch, persönliche Mitteilung.
163. A. Correa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *Synth. Commun.* **21** (1991) 1-9.
164. M. A. Abreo, N.-H. Lin, D. S. Garvey, D. E. Gunn, A.-M. Hettinger, *J. Med. Chem.* **39** (1996) 817-825.
165. A. G. Horti, A. O. Koren, H. T. Ravert, J. L. Musachio, W. B. Mathews, *J. Labelled Compd. & Radiopharm.* **XLI** (1998) 309-318.
166. O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **40** (1967) 2380-2382.
167. M. Varasi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4235-4238.
168. D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 6487-6491.
169. A. O. Koren, A. G. Horti, A. G. Mukhin, D. Gündisch, A. S. Kimes, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 3690-3698.
170. F. Dollé, L. Dolci, H. Valette, F. Hinnen, F. Vaufrey, I. Günther, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 2251-2259.
171. H. M. R. Hoffmann, O. Schrake, *Tetrahedron: Asymmetry* **9** (1998) 1051-1057.
172. K. A. Tehrani, N. De Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 1975-1978.
173. I. Martínez, A. R. Howell, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 5607-5611.
174. F.-C. Felpin, S. Girard, G. Vo-Thanh, R. J. Robins, J. Villiéras, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 6305-6312.
175. G. Benz, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1424-1433.

176. B. C. Laguzza, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1483-1486.
177. F. Dollé, L. Dolci, H. Valette, M. Bottländer, D. Fournier, C. Fuseau, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Labelled Compd. & Radiopharm.* **38** (1996) 1099-1112.
178. P. Klaperski, Dissertation; Marburg 2002.
179. G. Stork, J. J. La Clair, P. Spargo, R. P. Nargund, N. Totah, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 5304-5305.
180. G. Stork, A. J. Hagedorn, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3611-3617.
181. S. Yamaguchi, G. B. Weisman, R. R. Fraser, "Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Derivatives", *Asymmetric Synthesis Bd. 1, Kap. 7-9*, 125-193, Academic Press **1983**.
182. D. Parker, *Chem. Rev.* **91** (1991) 1441-1457.
183. B. A. Dawson, G. L. Mattok, *Pharmeuropa* **9** (1997) 347-352.
184. [a]: M. J. Shapiro, A. E. Archinal, M. A. Jarema, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 5826-5828.
[b]: A. Ravard, P. A. Crooks, *Chirality* **8** (1996) 295-299.
185. John Jones, "Synthese von Aminosäuren und Peptiden", Verlag Chemie Weinheim **1995**.
186. P. v. Hagel, Dissertation; Marburg 1999.
187. S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, V. Kristjansson, T. Musil, *Chemica Scripta*, **26** (1986) 305-309.
188. N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *Tetrahedron* **48** (1992) 8117-8126.
189. A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chemica Scandinavica* **47** (1993) 221-230.
190. G. A. Potter, S. E. Barrie, M. Jarman, M. G. Rowlands, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 2463-2471.
191. R. E. Armer, J. S. Barlow, C. J. Dutton, D. H. J. Greenway, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1997) 2585-2588.
192. M. L. Quan, J. Wityak, C. Dominguez, J. V. Duncia, C. A. Kettner, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1997) 1595-1600.
193. M. Lamothe, P. J. Pauwels, K. Belliard, P. Schambel, S. Halazy, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 3542-3550.
194. D. M. Gleave, S. J. Brickner, P. R. Manninen, D. A. Allwine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8** (1998) 1231-1236.
195. S. Haidar, P. B. Ehmer, R. W. Hartmann, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **334** (2001) 373-374.
196. C. Zhang, L. Gyermek, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 5619-5622.
197. C. Zhang, S. A. Lomenzo, C. J. Ballay II, M. L. Trudell, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 7888-7889.
198. R. Lin, J. Castells, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 4069-4078.
199. P. H. Olesen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7** (1997) 1963-1968.

200. N. J. Newcombe, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 831-832.
201. S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4821-4824.
202. M. Rohr, S. Chayer, F. Garrido, A. Mann, M. Taddei, C.-G. Wermuth, *Heterocycles* **43** (1996) 2131-2138.
203. S. P. Findlay, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 1385-1394.
204. F. I. Carroll, M. L. Coleman, A. H. Lewin, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 13-19.
205. A. H. Lewin, T. Naseree, F. I. Carroll, *J. Heterocycl. Chem.* **24** (1987) 19-21.
206. F. I. Carroll, A. H. Lewin, P. Abraham, K. Parham, J. W. Boja, M. J. Kuhar, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 883-886.
207. P. C. Meltzer, A. Y. Liang, B. K. Madras, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 2001-2010.
208. M. Majewski, R. Lazny, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 5825-5830.
209. S. F. Lieske, B. Yang, M. E. Eldefrawi, A. D. MacKerell Jr., J. Wright, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 864-876.
210. M. Majewski, G.-Z. Zheng, *Can. J. Chem.* **70** (1992) 2618-2626.
211. C. R. Holmquist, K. R. Parham, J. A. Holleman, F. I. Carroll, *Org. Prep. & Proced. Int.* **29** (1997) 308-311.
212. J. B. Hendrickson, M. S. Hussoin, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 4137-4139.
213. K. I. Keverline-Frantz, J. W. Boja, M. J. Kuhar, P. Abraham, J. P. Burgess, A. H. Lewin, F. I. Carroll, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 247-257.
214. T. Wegge, Dissertation; Marburg **2001**.
215. D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6299-6302.
216. A. Huth, I. Beetz, I. Schumann, *Tetrahedron* **45** (1989) 6679-6682.
217. S. Jiang, A.-C. Chang, P. Abraham, M. J. Kuhar, F. I. Carroll, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8** (1998) 3689-3692.
218. S. Sakamuri, C. George, J. Flippen-Anderson, A. P. Kozikowski, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 2055-2058.
219. W. J. Scott, G. T. Crisp, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 4630-4632.
220. W. H. Pirkle, D. J. Hoover, *Topics in Stereochemistry* **13** (1982) 263-331.
221. W. H. Pirkle, J. R. Hauske, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 2436-2439.
222. W. H. Pirkle, D. L. Sikkenga, M. S. Pavlin, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 384-387.
223. W. H. Pirkle, M. S. Hoekstra, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 1832-1839.
224. W. H. Pirkle, P. L. Rinaldi, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3217-3219.
225. W. H. Pirkle, C. W. Boeder, *J. Org. Chem.* **42** (1977) 3697-3700.
226. P. J. Peterson, L. Fowden, *Nature* **200** (1963) 148-151.

227. H. M. Berman, E. L. McGandy, J. W. Burgner II, R. L. VanEtten, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 6177-6182.
228. R. Laske, H. Schönenberger, E. Holler, *Arch. Pharm.* **322** (1989) 847-852.
229. J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, "Praxis der Organischen Chemie" (Hrsg.: G. Dyker), Verlag Chemie, Weinheim **1996**.