CYCLISCHE NITRONE

SYNTHESE UND ANWENDUNGEN

Tonia Freysoldt

Berlin 2006

CYCLISCHE NITRONE

SYNTHESE UND ANWENDUNGEN

Vorgelegt von

Dipl.-Chem. Tonia Freysoldt

aus Berlin

Fakultät II – Mathematik und Naturwissenschaften
der Technischen Universität Berlin

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
– Dr. rer. nat. –

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuß:

Vorsitzender: Prof. Dr. T. Ressler
Erster Berichter: Prof. Dr. K. Rück-Braun
Zweiter Berichter: Prof. Dr. S. Blechert

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 04. September 2006

Berlin 2006
D 83

INHALTSVERZEICHNIS

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 1

2 EINLEITUNG 5

3 LITERATURBETRACHTUNG 8

3.1 Das Piperazin-2-on-gerüst 8

3.2 1,3-Dipolare Cycloadditionen 9

3.3 Nitrone in der organischen Synthese 12

3.3.1 Darstellung von Nitronen 12

3.3.2 Nitrone in 1,3-dipolaren Cycloadditionen 17

3.3.2.1 Metallkatalyse 19

3.3.2.2 Organokatalyse 23

3.3.3 Folgechemie und Anwendung 26

3.4 Darstellung von Hydroxylaminen aus Nitronen 28

3.4.1 Reaktionen mit metallierten Allenen 28

3.4.2 Oxazine und Aminoxide 30

4 AUFGABENSTELLUNG 33

5 ALLGEMEINER TEIL 35

5.1 Darstellung von cyclischen Nitronen 35

5.1.1 Optimierung der Synthese von (6-Oxo-4-oxy-3,6-dihydro-2*H*-pyrazin-1-yl)-essigsäuremethylester 35

5.1.1.1 Darstellung von Piperazin-2-on 35

5.1.1.2 Anbinden einer Linkerfunktionalität 37

5.1.1.3 Entschützung 39

5.1.1.4 Oxidation zum Nitron 41

5.1.2 Synthese weiterer Piperazin-2-on-nitrone 44

5.2 Thermische 1,3-dipolare Cycloadditionen 47

5.2.1 Synthese der Isoxazolidine 47

5.2.1.1 Regioselektivität 51

5.2.1.2 Diastereoselektivität 52

5.2.2 Konformationsbestimmung der Isoxazolidine 54

5.2.2.1 NOE-Experimente 54

5.2.2.2 Molecular Modelling 55

5.2.3 Analytische Daten der Isoxazolidine 60

5.3 Enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen 64

5.3.1 Darstellung des DBFOX-Liganden 65

5.3.2 Bestimmung von Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuß 67

5.3.3 Metallkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen 69

5.3.4 Organokatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen 78

5.4 Addition von Lithiummethoxyallen an cyclische Nitrone 81

5.4.1 Darstellung des Primäradduktes 81

5.5 Umlagerungsreaktionen der Primäraddukte 83

5.5.1 Untersuchungsmethoden 83

5.5.2 Lösungsmittelabhängigkeit der Umlagerung 86

5.5.3 Konzentrationsabhängigkeit der Umlagerung 92

5.5.4 Abhängigkeit der Umlagerung von der Basenkonzentration 96

5.5.5 Mechanistische Betrachtungen 107

5.6 Gezielte Darstellung von Oxazinen und Aminoxiden 109

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK 111

7 EXPERIMENTALTEIL 118

7.1 Verwendete Geräte, Materialien und Methoden 118

7.2 Synthese von 3-Oxo-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (4) 121

7.3 Darstellung der Nitrone 123

7.3.1 3-Oxo-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester 123

7.3.2 3-Oxopiperazin-1-iumchloride 126

7.3.3 5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxide 129

7.4 Darstellung von α-Bromacrolein (19) 132

7.5 Darstellung der Cycloprodukte 133

7.5.1 Methyl-2-(3-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-5-yl)acetate (20) 133

7.5.2 Methyl-2-(2-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-5-yl)acetate (23) 139

7.5.3 5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxohexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyde (21) 142

7.5.4 5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyde (24) 149

7.5.5 5-Benzyl-4-oxohexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyde (22) 152

7.5.6 5-Benzyl-4-oxohexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyde (25) 157

7.6 Darstellung von DBFOX (30) 160

7.7 Durchführung der metallkatalysierten Cycloadditionen 165

7.8 Durchführung der organokatalysierten Cycloadditionen 166

7.9 Darstellung von Methoxyallen (37) 167

7.10 Darstellung der Primäraddukte 168

7.11 Darstellung der Zersetzungsprodukte 171

7.11.1 4-Methoxy-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-one 171

7.11.2 1-Hydroxy-8-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine 5-oxide 173

7.12 Durchführung der Kinetikmessungen 176

7.13 Messungen zum Einfluß der stationären Phase 177

8 SPEKTRENANHANG 178

9 LITERATURVERZEICHNIS 228

1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACN	Acetonitril
AcOH	Essigsäure
ADTN	2-Amino-6,7-dihydroxyhaloperidol-(1,2,3,4)-tetrahydro-naphthalin
ALOX	Aluminiumoxid, Tonerde
äq	Äquivalente
arom.	aromatisch
ATR	attenuated total reflectance (IR)
ber.	berechnet
BIGN	*N*-Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-D-glyceraldehyd-Nitron
BINOL	2,2'-Binaphtyldiol
BINAP	2,2'-Binaphtyldiphenyldiphosphin
BOC	*tert*-Butyloxycarbonat
BOX	Bisoxazolin
bs	breites Singulett (NMR)
BuLi	n-Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
$CDCl_3$	deuteriertes Chloroform
CD_2Cl_2	deuteriertes Methylenchlorid
COSY	correlated spectroscopy (NMR)
d	Dublett (NMR)
d	Tag
δ	Chemische Verschiebung
Δ	Hitze
DAD	Dioden-Array-Detektor
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBFOX	(*R*,*R*)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-bis-(4-phenyloxazoline)
DEPT	distortionless enhanced by polarisation transfer (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
de	Diastereomerenüberschuß

d.h.	das heißt
DMF	Dimethylformamid
D_2O	deuteriertes Wasser
EDG	elektronen-schiebender Substituent
ee	Enantiomerenüberschuß
EE	Essigsäureethylester
EI-MS	Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektroskopie
Enant.	Enantiomer
ESI-MS	Elektronenspray-Ionisations-Massenspektroskopie
Et	Ethyl
et al.	und Mitarbeiter
Ether	Diethylether
Et_2O	Diethylether
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
EWG	elektronen-ziehender Substituent
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HCl	Salzsäure
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation (NMR)
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (NMR)
HOMO	Höchstes besetztes Orbital
HPLC	High Performance Liquid Chomatography
HR-MS	Hochaufgelöste Massenspektrormetrie
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
i-Pr	*iso*-Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
k	Geschwindigkeitskonstante
k.A.	keine Angaben
Kap.	Kapitel
Konz.	Konzentration
konz.	konzentriert
LUMO	niedrigstes unbesetztes Orbital

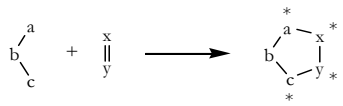
m	Multiplett (NMR)
m	medium (IR)
M	molar
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MD	Moleküldynamik
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
m/z	Masse pro Ladung
MS	Massenspektrometrie
NMO	*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect (NMR)
Nr	Nummer
p	*para*
p. a.	pro analysis
Ph	Phenyl
pK_s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
ppm	parts per million
q	Quartett
quant.	quantitativ
rac	racemisch
RP	reversed phase
R	Bestimmtheitsmaß
R_f	Retentionsfaktor (DC)
R_t	Retentionszeit (HPLC)
rt	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	stark (IR)
s	Sekunde
s.	siehe
S.	Seite
s.o.	siehe oben
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt

t	Triplett (NMR)
t	Reaktionszeit
T	Temperatur
TADDOL	(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-α,α,α',α'-tetraphenyldioxolane-4,5-dimethanol
tert	tertiär
t-Bu	tertiär Butyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV/VIS	Ultraviolett/Visible-Spektroskopie
vgl.	vergleiche
w	schwach (IR)
z.B.	zum Beispiel
ν	Wellenzahl

2 EINLEITUNG

Heterocyclen spielen in der heutigen Zeit eine wichtige Rolle. Die meisten Naturstoffe beinhalten wenigstens einen, meistens jedoch mehrere dieser Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelringe. Insbesondere in der pharmazeutischen Industrie, aber auch in Pflanzenschutz und Materialforschung ist eine gezielte, ökonomisch wie ökologisch sinnvolle Synthese dieser Produkte die vordringlichste Aufgabe. Insbesondere annelierte Ringsysteme sind bevorzugte Ziele, da sie oft pharmakologische Wirksamkeit aufweisen.

Eine Möglichkeit zur Synthese von Heterocyclen ist die 1,3-dipolare Cycloaddition (Schema 1). Durch sie werden in einer einzigen Reaktion nicht nur zwei Bindungen geknüpft, sondern auch drei neue Stereozentren aufgebaut. Die Kontrolle der dabei auftretenden Isomeren ist eine wichtige Aufgabe bei der Darstellung von Molekülen auf diesem Wege. Da durch die Konformation der Edukte die Relation zweier dieser Stereozentren bereits festgelegt ist, treten in dieser Reaktion statt der zu erwartenden 16 nur noch 8 mögliche Isomere auf. Trotzdem ist die gezielte Synthese eines oder zweier dieser möglichen Produkte eine schwierige Aufgabe. Herausforderungen dieser Art, die die systematische Darstellung eines von mehreren möglichen Produkten erfordern, werden in der Vergangenheit und Gegenwart oftmals durch Katalyse gelöst.



Schema 1: Die 1,3-dipolare Cycloaddition.

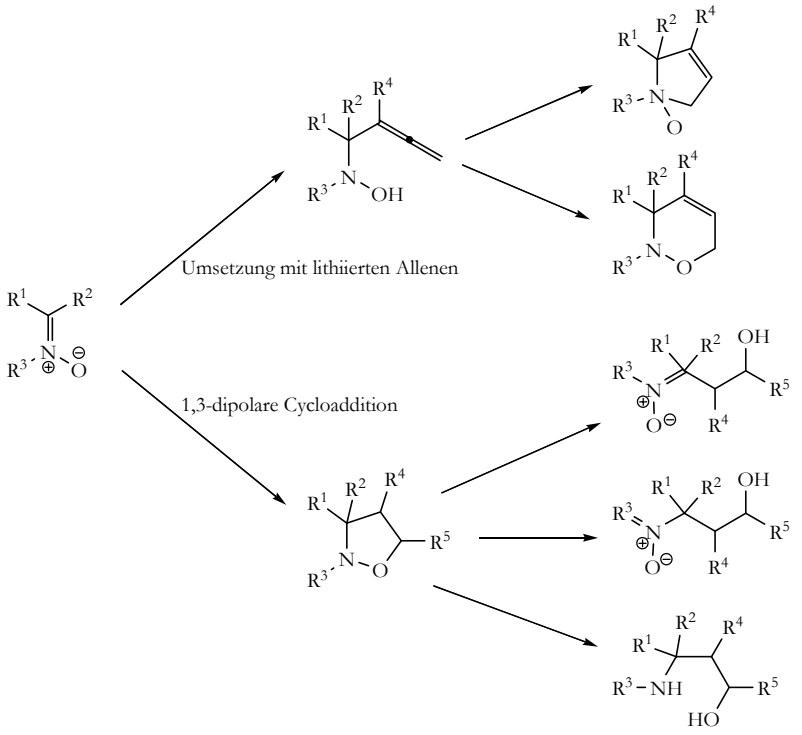
Der klassische Weg ist dabei die Metallkatalyse, die sich entweder alleine mit einem Metallsalz oder – möchte man eine bessere Steuerung und möglicherweise auch eine Enantioselektivität erreichen – in Kombination mit Liganden, die eine asymmetrische Induktion durch vorgegebene chirale Zentren erlauben, verwirklichen läßt. In der Vergangenheit hat sich diese Methode bewährt und bietet daher einen vielfältigen Zugang zu chiralen Liganden. Ein Nachteil sind oftmals hohe Kosten durch teure Metalle und enantiomerenreine organische Substanzen, die als Liganden dienen.

Eine weitere Methode der Reaktionssteuerung ist die kürzlich wiederentdeckte Organokatalyse. Auch in diesem Fall kommen enantiomerenreine organische Verbindungen zum Einsatz, in den meisten Fällen Amine. Diese sind oftmals ohne aufwendige Synthesen zu erhalten, da Aminosäuren wie z. B. Prolin verwendet werden

können. Von Vorteil ist dabei, daß auf teure und schwer zu entsorgende Metallsalze verzichtet werden kann und die Produkte nicht mit Schwermetallen kontaminiert sein können. Ein Nachteil ist allerdings, daß meistens höhere Konzentrationen an Katalysator eingesetzt werden müssen, als dies bei der metallvermittelten Katalyse der Fall ist.

Beide Methoden erfordern in der Regel ein intensives Screeningverfahren, das neben den verwendeten Katalysatoren auch weitere Faktoren wie Reaktionstemperatur, Lösungsmittel und Konzentration einbezieht.

In der 1,3-dipolaren Cycloaddition können Nitrone eingesetzt werden, deren Produkte ihrerseits eine relativ reaktive N-O-Bindung haben, die auf vielerlei Art modifiziert werden kann. Dadurch bieten Nitrone einen Zugang zu einer Vielzahl synthetisch relevanter Stoffgruppen (Schema 2). Durch die Verwendung cyclischer Nitrone bietet sich eine Möglichkeit, in effizienter Weise annelierte Ringsysteme aufzubauen. Eine Herausforderung ist es dabei, die cyclischen Nitrone als Edukte zu synthetisieren. In der Literatur werden bisher nur wenige solche Beispiele beschrieben. [1-4]



Schema 2: Nitrone in 1,3-dipolaren Cycloadditionen und 1,2-Additionen an lithiierte Allene.

Die so synthetisierten Nitrone können auch in anderen Synthesen erfolgreich eingesetzt werden. Ein Umsatz mit lithiierten Allenen führt zum Beispiel zu weiteren interessanten heterocyclischen Verbindungen, Oxazinen und Aminoxiden, die Ausgangspunkt für eine Vielzahl von Synthesen und damit wertvolle Bausteine in der organischen Synthese sind.

Die zu diesen Produkten führenden Umlagerungsreaktionen sind noch nicht weitergehend erforscht, was eine gezielte Synthese von 1,2-Oxazinen und Aminoxiden erschwert.

Nitrone und deren Folgeprodukte sind also synthetisch interessante Bausteine, deren gezielte und selektive Synthese eine wichtige Aufgabe in der organischen Chemie darstellt.

3 LITERATURBETRACHTUNG

3.1 Das Piperazin-2-on-gerüst

Durch Variation an Grundgerüsten bereits bekannter Wirkstoffklassen lassen sich häufig weitere wirksame Pharmaka oder Pflanzenschutzwirkstoffe erhalten, die teilweise die Bisherigen an Wirksamkeit übertreffen oder andere interessante Eigenschaften haben. Ein solches bereits pharmakologisch erprobtes Grundgerüst ist z.B. das Piperazin-2-on-gerüst (Abbildung 1).

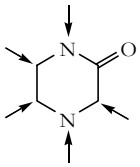


Abbildung 1: Das Piperazin-2-on-Grundgerüst.

In der Vergangenheit erwiesen sich solche Pharmaka in vielen Anwendungsgebieten als wirksam. In Abbildung 2 sind einige Wirkstoffe gezeigt. Zu nennen sind dabei die Antitumor-Aktivität durch inhibierende Eigenschaften auf die Farnesyl-Transferase [5], die Wirksamkeit bei chronischen Atemwegserkrankungen durch Inhibition von Tachykin [6], sowie die Möglichkeit eines Einsatzes von Verbindung **I** (GPIIa/IIIa-Antagonist) [7] und Verbindung **II** (fXa-Inhibitor) [8] bei der Behandlung von Thrombosen. Desweiteren finden Piperazin-2-one Anwendung als Serin-Protease-Inhibitor **III** [9], Nukleosid-Analoga mit retroviraler Aktivität [5], zur Verstärkung der Bindung des Dopamin-Rezeptor-Antagonisten ADTN [10] und zur Stimulation des zentralen Nervensystems sowie als Peptidomimetika (Verbindung **IV**) [11].

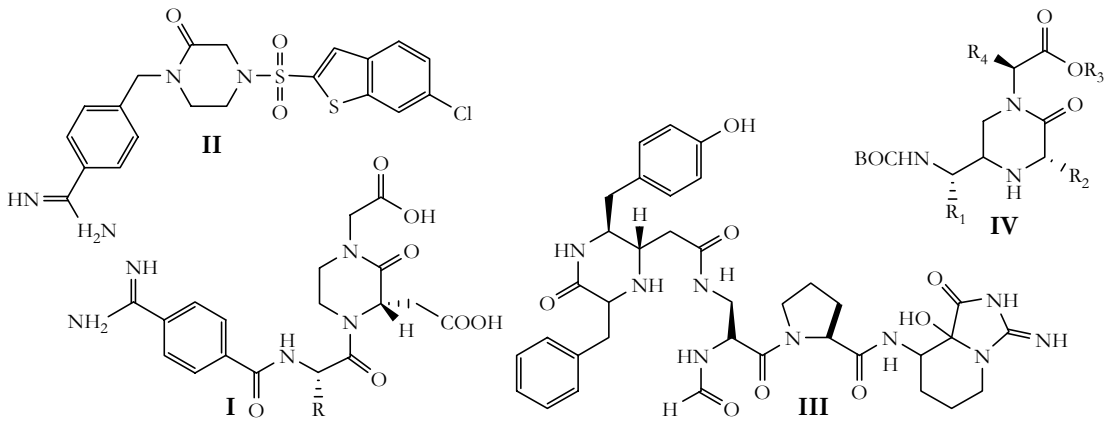


Abbildung 2: Auswahl pharmakologisch wirksamer Piperazinonderivate.

3.2 1,3-Dipolare Cycloadditionen

Huisgen entwickelte 1963 die Addition eines 1,3-Dipols an ein geeignetes Dipolarophil, oft eine Doppelbindung, als Werkzeug zum Aufbau von Heterocyclen. [12]

Heute wird diese sogenannte 1,3-dipolare Cycloaddition häufig zur Synthese von heterocyclischen Fünfringen in der organischen Synthese genutzt. [13-16] Dabei reagiert in Analogie zur Diels-Alder-Reaktion ein 1,3-Dipol, der zwei π–Elektronen umfaßt, mit einem Dipolarophil unter Bildung eines Fünfringes (Abbildung 3).

Bekannte, oft verwendete 1,3-Dipole sind neben Aziden und Ozon auch Diazoalkane, Azomethinylide, Nitriloxide sowie Nitrone. [17] Diese lassen sich in zwei Klassen einteilen (Abbildung 3):

- Den linearen Propargyl/Allenyl-Anionen-Typ, dem unter anderem Nitriloxide, Diazoalkane und Azide angehören,
- Den gewinkelten Allyl-Anionen-Typ, zu dem Azomethinylide, Ozon und Nitrone gehören.

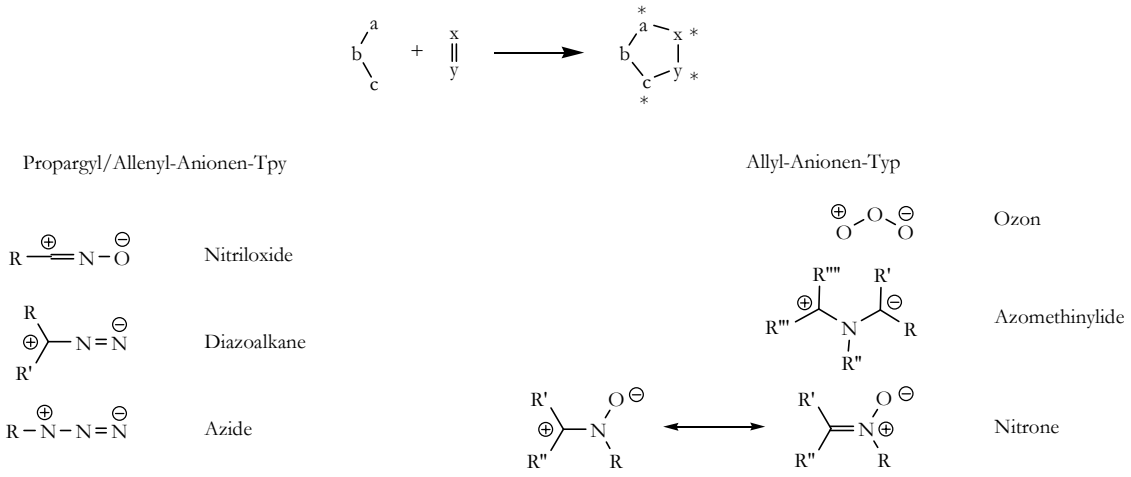


Abbildung 3: Die 1,3-dipolare Cycloaddition und wichtige 1,3-Dipole.

Bei dieser Reaktion können bei vier Stereozentren bis zu 32 Isomere entstehen, so daß die Kontrolle von Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität eine der Hauptaufgaben bleibt.

Die Regiochemie wird durch sterische sowie elektronische Faktoren beeinflußt. Häufig ist jedoch eine Betrachtung der elektronischen Faktoren ausreichend, da die Sterik nur geringen Einfluß hat. Die Regioselektivität einer Reaktion kann daher oft durch die Betrachtung der Grenzorbitale vorhergesagt werden.

Gemäß den Regeln von *Woodward* und *Hoffmann* [18] handelt es sich um eine [$_\pi$4s+$_\pi$2s]-Cycloaddition, bei der die π-Grenzorbitale des 1,3-Dipols mit den π-Grenzorbitalen des Dipolarophils suprafacial überlappen. *Sustmann* klassifizierte die bei Cycloadditionen vorkommenden Orbitalkombinationen entsprechend der relativen Energien der Grenzorbitale in drei Typen (Abbildung 4): [19,20]

1 Bei Reaktionen vom Typ I ist die Energiedifferenz zwischen dem HOMO des Dipols und dem LUMO des Dipolarophils am geringsten, daher erfolgt die Reaktion zwischen diesen beiden Orbitalen. Diese Konstellation wird als normaler Elektronenbedarf bezeichnet. Die meisten Diels-Alder-Reaktionen fallen in diese Kategorie.

2 Umgekehrt ist die Situation bei Reaktionen von Typ III. Es rekombinieren das HOMO des Dipolarophils und das LUMO des Dipols. Man spricht von inversem Elektronenbedarf. Diese Kombination ist bei der Ozonolyse von Alkenen anzutreffen.

3 Am schwierigsten vorherzusagen sind Reaktionen vom Typ II. Die Energiedifferenzen $HOMO_{Dipol} - LUMO_{Dipolarophil}$ und $HOMO_{Dipolarophil} - LUMO_{Dipol}$ sind einander ähnlich. Eine Reaktion kann je nach Substituenten, Umgebung und ggf. Katalysatoren sowohl mit normalem als auch mit inversem Elektronenbedarf erfolgen. Reaktionen mit Nitronen sind in der Regel als Typ II einzustufen.

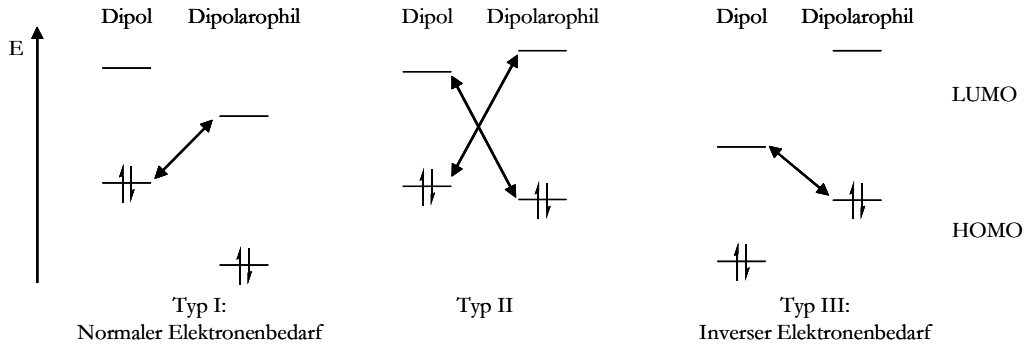
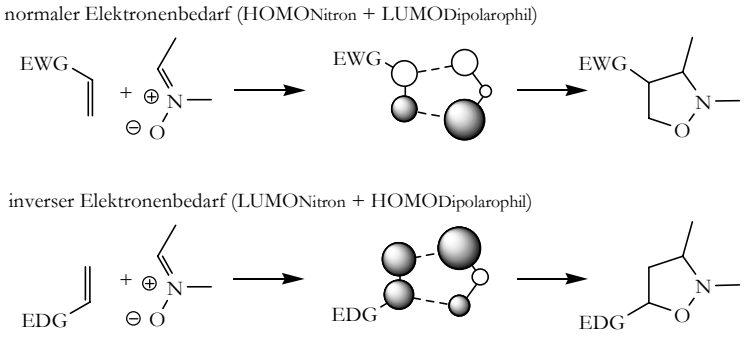


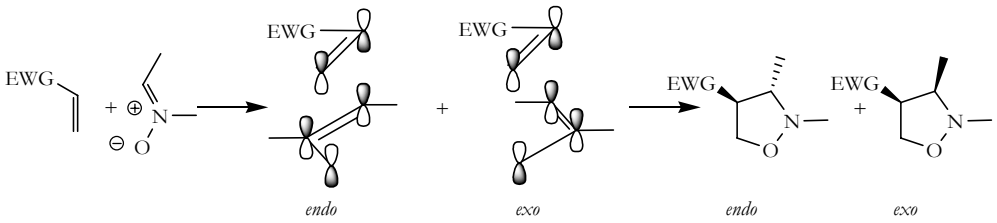
Abbildung 4: Typen der 1,3-dipolare Cycloaddition nach *Sustmann*. [19]

Da die Substitutionsmuster maßgeblichen Einfluß auf die Energie der Orbitale und damit bei Reaktionen von Typ II auf den Elektronenbedarf haben, läßt sich durch die Betrachtung der Orbitalkoeffizienten weitere Klarheit über die Regioselektivität gewinnen. Der Einfluß von elektronenziehenden und –schiebenden Substituenten am Dipolarophil ist in Schema 3 für die Reaktionen von Nitronen dargestellt. In ähnlicher Weise tragen auch Substituenten am 1,3-Dipol zur Regiochemie bei.



Schema 3: Einfluß von Substituenten auf die Regioselektivität.

Sowohl bei Reaktionen mit normalem als auch bei Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf können jeweils ein *endo*- und ein *exo*-Produkt entstehen (Schema 4, Beispiel eines elektronenarmen Dipolarophils und eines Nitrons).



Schema 4: Bildung von Diastereomeren bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition.

Auch die Diastereomerenverhältnisse lassen sich durch elektronische sowie sterische Faktoren beeinflussen. Elektronische Faktoren – Wechselwirkungen von π-Orbitalen – lenken die Produktbildung im allgemeinen, jedoch können sterische Gründe dem entgegenstehen. Sterische Gründe gewinnen an Bedeutung, wenn es sich bei den Reaktanden um starre Moleküle handelt, also beispielsweise cyclische Systeme, oder um Moleküle mit sehr großen Resten.

Da bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition bis zu vier neue Stereozentren gebildet werden können, ist diese Reaktion von großem Interesse für die Synthese von Pharmaka, Pflanzenschutzmitteln und Naturstoffen [16] wie zum Beispiel von (-)-Allosedamin (Abbildung 5) [21], wenn die Kontrolle der absoluten Stereochemie gelingt.

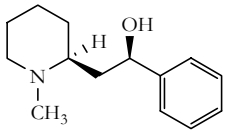


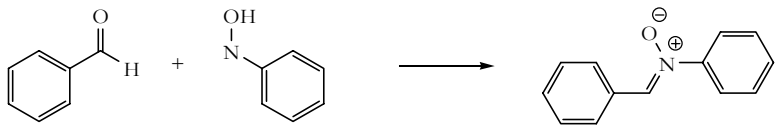
Abbildung 5: (-)-Allosedamin.

3.3 Nitrone in der organischen Synthese

Nitrone sind wertvolle Bausteine zum Aufbau von Natur- und Wirkstoffen. Durch Reaktion mit geeigneten Dipolarophilen und anschließender Spaltung der labilen N-O-Bindung gelangt man zu vielseitig einsetzbaren Bausteinen.

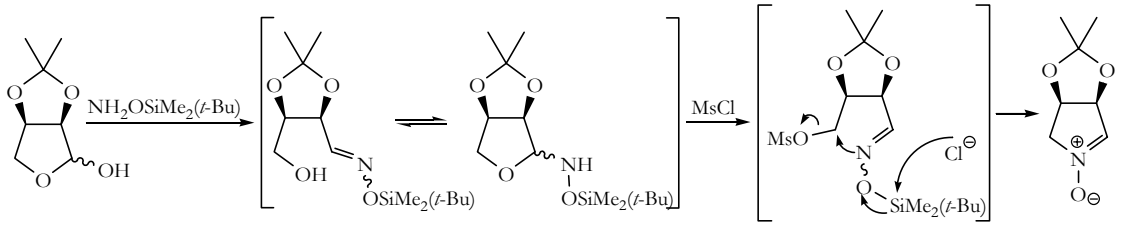
3.3.1 Darstellung von Nitronen

Die erste Nitronsynthese wurde bereits 1890 von *Beckmann* durch Kondensation von Benzaldehyd und Benzylhydroxylamin durchgeführt (Schema 5) [22]. Diese Umsetzung eines monosubstituierten Hydroxylamins mit einer Cabonylverbindung war bis in die 1950er Jahre der meistgenutzte Weg, um zu Nitronen zu gelangen. Diese Methode wird noch heute angewandt, wenn das Nitron nicht isoliert, sondern *in situ* dargestellt und direkt weiter umgesetzt werden soll. [14]



Schema 5: Nitronsynthese von *Beckmann*. [22]

Eine Ein-Topf-Synthese cyclischer Fünfring-Nitrone mit Hydroxylamin und Methansulfonylchlorid ausgehend von *N*-Hydroxypyrrolidin wurde kürzlich von *Cicchi* veröffentlicht (Schema 6). Eine Isolierung der auf diesem Wege gewonnenen Nitrone ist möglich. [1]



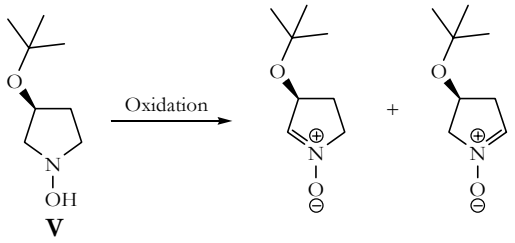
Schema 6: Nitronsynthese ausgehend von *N*-Hydroxypyrrolidin nach *Cicchi*. [1]

In den letzten Jahren ist das Interesse an Nitronen deutlich gestiegen, so daß heute einige alternative Nitronsynthesen verfügbar sind. [23]

Die Darstellung von Nitronen durch Oxidation von Hydroxylaminen wurde von *Inoue* realisiert. [24] Ferner gelang es, durch Michael-Reaktion eines Oxims mit einem geeigneten Alken Nitrone zu synthetisieren. [25-27] Des weiteren sind Nitrone heute durch Alkylierung

von Oximen, sowie durch diverse Oxidationsmethoden sowohl von Hydroxylaminen als auch von Aminen zugänglich.

Durch diese neuartigen Synthesemethoden wurde zudem der Zugang zu tertiären und cyclischen Nitronen eröffnet. Am Beispiel der Oxidation von 3-*tert*-Butyloxypyrrolidin-1-ol (**V**, Schema 7) veröffentlichte *Brandi* 1995 verschiedene Varianten der Oxidation von Hydroxylaminen zu Nitronen [2-4].



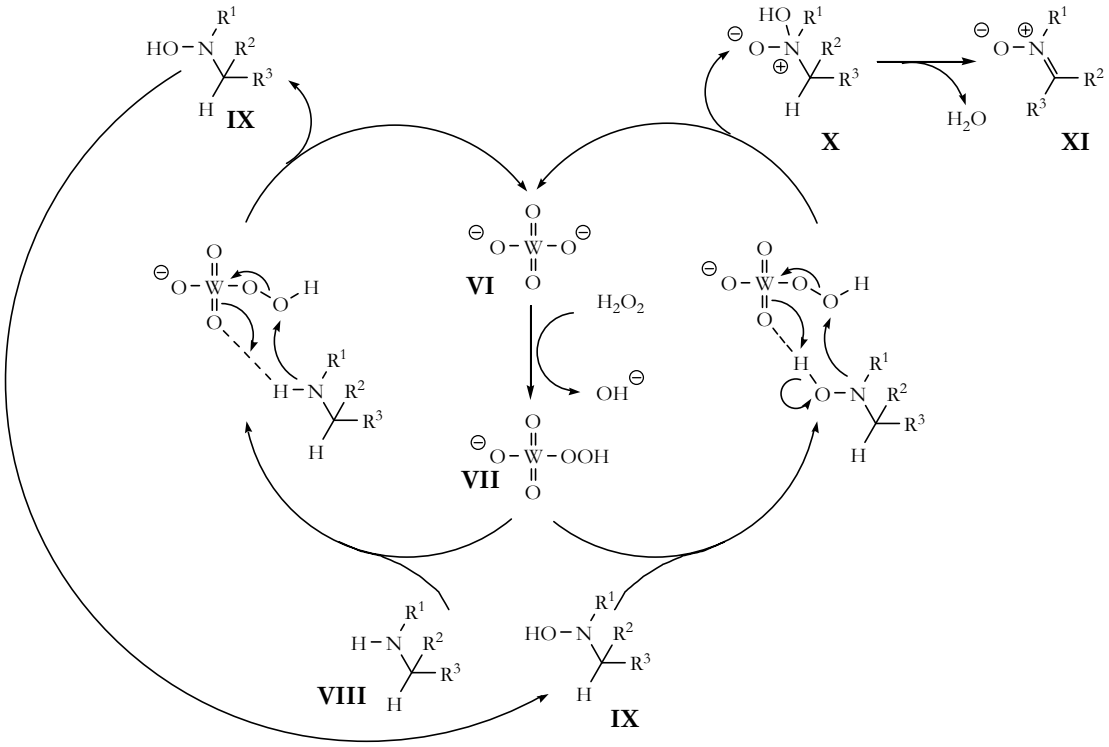
V

Schema 7: Oxidation von 3-*tert*-Butyloxyyrrolidin-1-ol nach *Brandi.* [2]

Durch Oxidation mit gelbem Quecksilberoxid konnten 3-estersubstituierte Pyrrolidin-Nitrone in sehr gute Ausbeuten erhalten werden. Auch die Oxidation mit NMO und katalytischen Mengen TPAP sowie die Verwendung von mCPBA bei tiefen Temperaturen führten zu den gewünschten Produkten.

Die Oxidation ausgehend von Aminen ist eine der heutzutage am häufigsten angewendeten Methoden. Auf diesem Wege lassen sich cyclische wie acyclische Nitrone darstellen. *Murahashi* veröffentlichte die Oxidation sekundärer Amine mit Hilfe von Wasserstoffperoxid unter Einsatz von Natriumwolframat [28] oder Selendioxid [29-31] als Katalysator. Mit Hilfe umfangreicher Untersuchungen konnte *Murahashi* einen Reaktionsmechanismus postulieren. [32] Dieser ist in Schema 8 dargestellt.

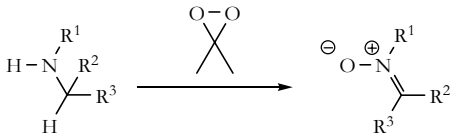
Zunächst wird das in katalytischer Menge vorhandene Natriumwolframat **VI** durch Wasserstoffperoxid oxidiert, so daß sich eine katalytisch aktive Peroxywolframat-Spezies **VII** bildet, deren Struktur nicht sicher bekannt ist. Es kann sich dabei entweder um das in Schema 8 dargestellte monomere $^{-}O_3WOOH$ **VII** oder aber um das nicht dargestellte dimere $^{-}O_6W_2OOH$ handeln. Dieses wird durch zu oxidierendes Amin **VIII** angegriffen und reagiert unter Bildung von Hydroxylamin **IX** zu Wolframat **VI**, welches erneut von Wasserstoffperoxid oxidiert werden kann.



Schema 8: Oxidation von Aminen mit H_2O_2/Na_2WO_4. [32]

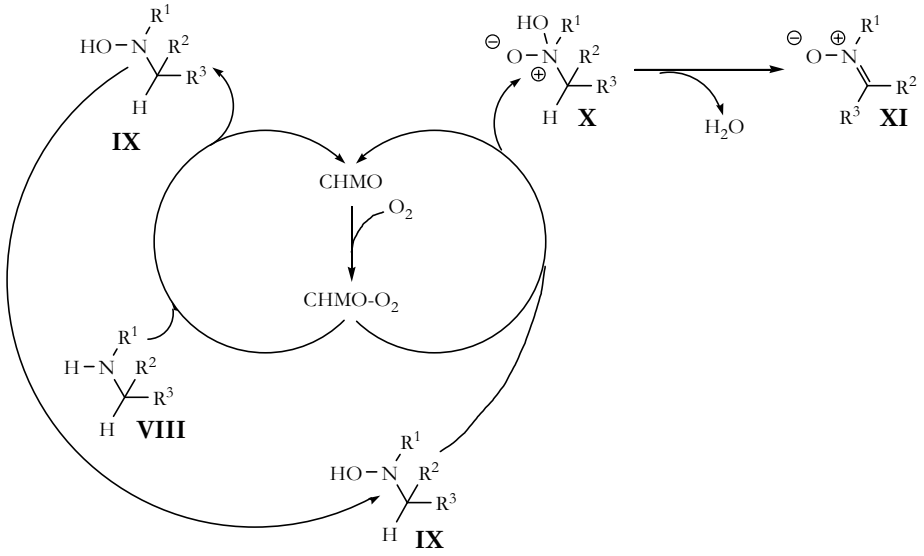
Das intermediär gebildete Hydroxylamin **IX** greift sodann ein weiteres Molekül der Peroxywolframat-Spezies **VII** an und wird zu einem *N*-Oxid **X** oxidiert, wobei wiederum ein Molekül Wolframat **VI** freigesetzt wird. Dieser zweite Oxidationsschritt verläuft wesentlich schneller als der erste, weshalb das Hydroxylamin **IX** nicht oder nur bei tiefen Temperaturen isoliert werden kann. Aus dem gebildeten *N*-Oxid **X** kann schließlich unter Eliminierung von Wasser das Nitron **XI** erhalten werden.

Insbesondere sekundäre Amine lassen sich auch mit Hilfe von *in situ* hergestelltem Dimethyldioxiran [33,34] bzw. Davies Reagenz [35-37] zu den entsprechenden Nitronen oxidieren (Schema 9).



Schema 9: Oxidation von Aminen mit Dimethyldioxiran.

Seit kurzem ist es des weiteren möglich, sekundäre Amine **VIII** auf enzymatischem Weg mit Sauerstoff zu Nitronen **XI** zu oxidieren. Dies geschieht mit Hilfe des aus dem Bakterium NCIMB 9871 (Acinetobacter calcoaceticus) gewonnenen Enzyms Cyclohexanon Monooxygenase (CHMO) (Schema 10). [38]



Schema 10: Oxidation von sekundären Aminen mit Cyclohexanon Monooxygenase. [38]

Auch diese Oxidation erfolgt analog zu der mit Natriumwolframat/Wasserstoffperoxid durchgeführten Reaktion über den Zwischenschritt eines Hydroxylamins **IX** sowie ein *N*-Oxid **X**.

Nitrone lassen sich auch an der festen Phase aufbauen, wodurch die Reaktionsführung für Folgereaktionen sowie die Reinigung der Produkte stark vereinfacht wird. [39] Die verwendeten Dipolarophile sind in der Regel leicht zugänglich. Da einer der Reaktanden an die Festphase gebunden sein muß, sollte es sich um die Verbindung handeln, die ohnehin durch eine längere Synthese aufgebaut wird, in deren Verlauf sie angebunden werden kann. In diesem Fall handelt es sich dabei um das Nitron, das anschließend mit einer großen Zahl leicht verfügbarer Dipolarophile umgesetzt werden kann.

Auch an der festen Phase ist es möglich, Nitrone durch die in Lösung erprobten Methoden herzustellen. [39-46] So zeigten *Kobayashi* und *Jung*, daß die Kondensation von an Rinkamidharz gebundenem Hydroxylamin mit Aldehyden zu *in situ* weiterreagierenden Nitronen effizient durchgeführt werden kann. [47,48] Diese Synthese beschränkt sich jedoch auf acyclische Nitrone. *Wierschem* zeigte die Möglichkeit der Adaption der von *Murahashi* für Moleküle in Lösung erprobten Oxidation mit Natriumwolframat/Wasserstoffperoxid auf Amine an der festen Phase. Dadurch ist nun die Möglichkeit gegeben, auch cyclische Nitrone an der festen Phase aufzubauen.

Durch die Möglichkeit des Aufbaus großer Substanzbibliotheken ist die Methode der Festphasenanbindung von Nitronen besonders für die pharmazeutische Industrie interessant.

Eine Herausforderung bei der Synthese von Nitronen liegt nach wie von in der Synthese und Isolation cyclischer Nitrone, die aufgrund ihres starren Gerüstes und der guten Abschirmung schwieriger darzustellen sind als acyclische Nitrone.

3.3.2 Nitrone in 1,3-dipolaren Cycloadditionen

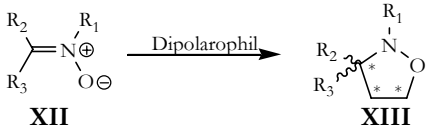
Im Gegensatz zur verwandten, bereits gut kontrollierbaren Diels-Alder-Reaktion [13,49] wurde erst in jüngster Zeit begonnen, die Möglichkeiten einer enantio- und diastereoselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition zu erforschen. Regio-, Diastereo- sowie Enantioselektivität können dabei grundsätzlich auf drei Wegen beeinflußt werden:

a) Durch den Einsatz von chiralem Substanzen (chiral pool). [50] Da auf diesem Wege aber eine geringere Zahl neuer Stereozentren gebildet wird und das chirale Edukt in äquimolaren Mengen benötigt wird, ist diese Option von untergeordnetem Interesse.

b) Durch den Einsatz von chiralen Auxiliaren, wie zum Beispiel *Oppolzers* Camphersultam. [21] Auch diese Variante erfordert den Einsatz von chiralem Material in äquimolaren Mengen, sowie eine komplexe Synthese und ist daher Variante c) unterlegen.

c) Wie auch bei der Diels-Alder-Reaktion kann eine Katalyse durch Lewissäuren erfolgen. Durch Design von chiralen Lewissäurekatalysatoren ist es dabei möglich, die absolute Konfiguration der Produkte zu beeinflussen. [13,50]

Der Einsatz von Nitronen **XII** als 1,3-dipolare Komponente führt in Reaktion mit Alkenen zu Isoxazolidinen **XIII** mit bis zu 3 neuen Stereozentren (Schema 11). [13,16,50]

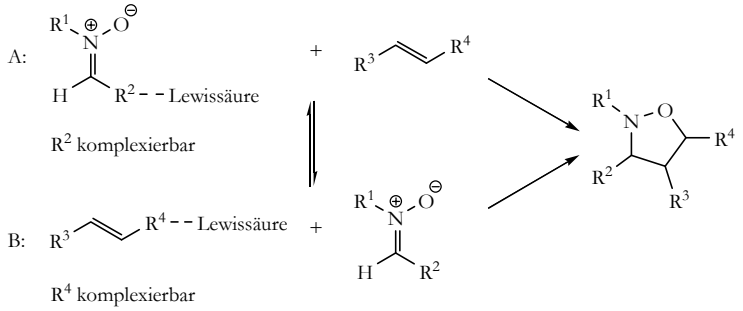


Schema 11: 1,3-Dipolare Cycloaddition an Nitrone.

Durch Spaltung der N-O-Bindung können daraus acyclische Verbindungen mit definierter Stereochemie und wertvollen funktionellen Gruppen wie z.B. Alkohol-, Keto- oder Aminogruppen erhalten werden. [16,51-53] Um Isoxazolidine **XIII** mit definierter Stereochemie herstellen zu können, müssen Regio-, *endo*/*exo*- sowie Enantioselektivität kontrolliert werden. Durch den Einsatz unterschiedlicher Katalysatoren kann dieses Ziel erreicht werden.

Da Nitrone in Cycloadditionen Systeme von *Sustmann*-Typ II darstellen (vgl. Kapitel 3.2), ist es möglich, abhängig von den eingesetzten Substraten eine Katalyse durch Komplexierung des Nitrons (Schema 12, A) wie auch durch Komplexierung des Dipolarophils (Schema 12, B) zu erreichen, die oft in einem Gleichgewicht zueinander

stehen, das durch funktionelle Gruppen an Nitron und Dipolarophil beeinflußt wird (Schema 12).



Schema 12: Nitron- versus Alkenkomplexierung.

Systeme mit normalem Elektronenbedarf (Typ I), also die Reaktion eines elektronenreichen Nitrons mit einem elektronenarmen Dipolarophil, erfordern die Komplexierung des Dipolarophils (Schema 12, B) an den eingesetzten Katalysator, da dadurch das $LUMO_{Dipolarophil}$ energetisch abgesenkt und damit die Energiedifferenz $LUMO_{Dipolarophil}$- $HOMO_{Nitron}$ verringert wird. Eine Reaktion wird dadurch ermöglicht bzw. erleichtert. Eine Komplexierung des Nitrons (Schema 12, A) hingegen führt in diesem Fall zu einer Anhebung des $HOMO_{Nitron}$ und damit zur Verlangsamung der Reaktion. Leider zeigen Nitrone eine hohe Komplexbildungstendenz, so daß es schwierig ist, die geforderte Dipolarophilkomplexierung zu erhalten.

In Systemen mit inversem Elektronenbedarf (Typ II), also solchen mit elektronenarmen Nitronen und elektronenreichen Dipolarophilen, ist auf der anderen Seite eine Komplexierung des Nitrons (Schema 12, A) und damit eine Absenkung des $LUMO_{Nitron}$ nötig, um die Energiedifferenz $LUMO_{Nitron}$- $HOMO_{Dipolarophil}$ zu verringern und eine Katalyse zu erreichen. Dazu müssen geeignete funktionelle Gruppen am Nitron vorhanden sein, um eine Komplexbildung gegenüber einer möglichen Komplexierung des Dipolarophils (Schema 12, B) zu begünstigen. Ist keine andere Komplexierungsmöglichkeit vorhanden, ist darüber hinaus die Komplexierung des Nitrons am Nitron-Sauerstoff (Abbildung 6, B) möglich, welche eine Reaktion in dieser funktionellen Gruppe verhindert.

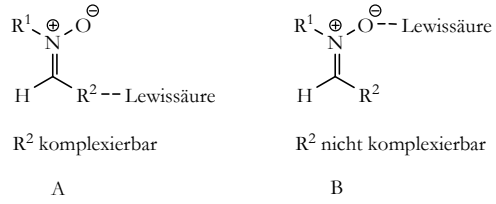


Abbildung 6: Komplexierungsmöglichkeiten an einem Nitron.

Für beide Fälle wurden bereits Katalysatoren erprobt. Zumeist wurden diese Katalysatoren für Diels-Alder-Reaktionen entwickelt und in der Folge auch in 1,3-dipolaren Cycloadditionen getestet.

Wie schon bei der Darstellung von Nitronen gibt es gut erprobte Reaktionen und Reaktionsbedingungen nur für einfache acyclische Nitrone wie das Diphenylnitron. Durch komplexere Seitengruppen, weitere Funktionalitäten oder den gesteigerten sterischen Anspruch von cyclischen Nitronen sind viele bereits bekannte Reaktionen und katalytische Verfahren nur schwer mit Erfolg auf andere Nitrone zu übertragen. Es ist daher nötig, auch für anspruchsvolle Nitrone einen Zugang zu enantioselektiven Reaktionen zu finden.

3.3.2.1 Metallkatalyse

Eine wichtige Gruppe der Katalysatoren für Diels-Alder Reaktionen sowie 1,3-dipolare Cycloadditionen ist die Gruppe der BINOL-Katalysatoren und davon abgeleitet die BINAP-Katalysatoren (Abbildung 7), welche in der Regel durch Komplexierung des Dipolarophils Reaktionen mit normalem Elektronenbedarf katalysieren:

In diese Gruppe gehört auch der älteste für Diels-Alder-Reaktionen entwickelte Katalysator AlMe-BINOL **XIV**. [54] Er wurde bereits mit cyclischen Nitronen getestet und zeigte mit R = 2,5-$(OMe)_2$-Ph eine gute Stereoselektivität. [55] Durch Verbrückung der Liganden besteht die Möglichkeit, den Katalysator als Polymer einzusetzen [56].

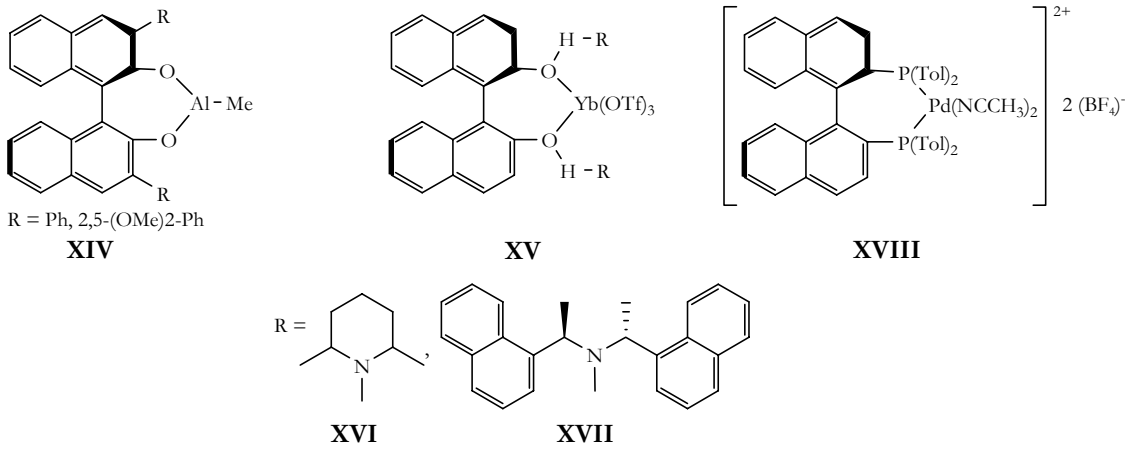


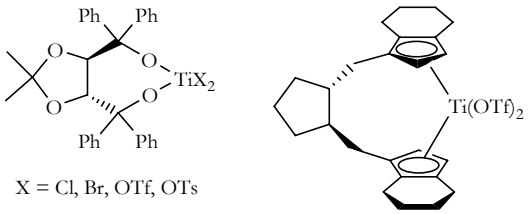
Abbildung 7: Katalysatoren mit BINOL- bzw. BINAP-Liganden.

Die Verwendung von Lanthanoiden, insbesondere von Ytterbium, als Metallion ist häufig von Vorteil für das Gelingen der Katalyse. Im Fall von $Yb(OTf)_3$-BINOL **XV** [57] brachte die Anwesenheit der tertiären Amine **XVI** und **XVII** als Additiva entscheidende Steigerungen der Enantioselektivität.

Obwohl Palladium eine relativ weiche Lewissäure ist, gelang *Furukawa et. al* [58] die Katalyse einer 1,3-dipolaren Cycloaddition von Phenylnitronen mit 1,3-Oxazolidin-2-onen durch Koordination der zwei (harten) Carbonylsauerstoffe der 1,3-Oxazolidin-2-one mit Pd-BINAP **XVIII**. [58]

Im Gegensatz zu den beiden BINOL-Katalysatoren kann der hier aufgeführte Pd-BINAP-Katalysator **XVIII** zur Beschleunigung von Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf eingesetzt werden, wenngleich dabei bisher stets Racemate erhalten wurden. [59]

Auch Titan hat sich auf dem Gebiet der Cycloadditionen als ein vielseitiges Metall erwiesen. Während TiX_2-TADDOLate **XIX** [60-62] (Abbildung 8) bereits erfolgreich in der Katalyse von Nitron-Cycloadditonen mit normalem Elektronenbedarf eingesetzt wurden, katalysiert das Titanocen-Ditriflat **XX** [63] (Abbildung 8) Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf.

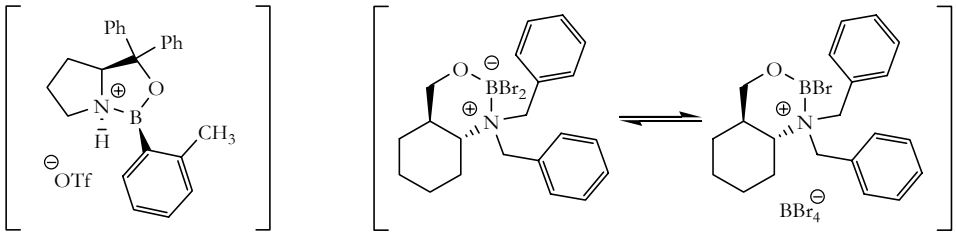


XIX **XX**

Abbildung 8: Titan-Katalysatoren.

Die Reaktion mit $Ti(OTs)_2$-TADDOLaten liefert eine höhere Enantioselektivität als die mit Ti-Halogen- oder $Ti(OTf)_2$-TADDOLaten, verläuft aber deutlich langsamer, so daß der Nutzen gegen die sehr hohen Reaktionszeiten, die in der Praxis oft unerwünscht sind, abgewogen werden muß. Nitrone, die anstelle von Phenylsubstituenten Benzyl- oder gar Alkylsubstituenten aufweisen, zeigten im Experiment eine deutlich niedrigere Selektivität an den oben gezeigten TiX_2-TADDOLaten **XIX**. [64]

Von *Corey* wurden Ende der 1990er Jahre Katalysatoren für die Diels-Alder-Reaktion entwickelt, die auf einem Oxazaborolidinsystem beruhen (Abbildung 9). [13,65-74] Diese Katalysatoren zeigten in Diels-Alder-Reaktionen exzellente Selektivitäten, so daß sie auch für 1,3-dipolare Cycloadditionen von Nitronen mit normalem Elektronenbedarf erfolgreich erprobt wurden.



XXI **XXII**

Abbildung 9: Oxazaborolidin-Katalysatoren.

Ein Nachteil der Katalysatoren **XXI** [66,68,75] und **XXII** [13,65,70,73] ist, daß sie, einmal *in situ* erzeugt, nur kurze Zeit und bei sehr tiefen Temperaturen (<-78°C) stabil sind, so daß sie nicht für langsam reagierende Systeme geeignet sind. Ihre katalytische Effizienz liegt in der Fähigkeit, eine Komplexierung des Dipolarophils nicht nur über das Boratom zu ermöglichen, sondern darüber hinaus in der Lage sind – ein adäquates Dipolarophil vorausgesetzt – eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffatom des Katalysators und einem geeigneten Wasserstoffatom des Dipolarophils bilden zu können. Geeignete Dipolarophile sind daher z.B. α,β-ungesättigte Aldehyde. Der von *Corey* postulierte Übergangszustand ist für das Oxazaborolidin **XXII** in Abbildung 10 dargestellt.

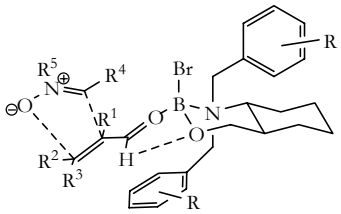
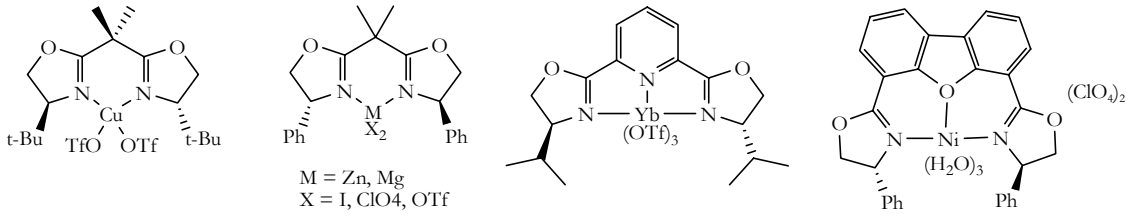


Abbildung 10: Von *Corey* postulierter Übergangszustand für die Katalyse mit **XXII**.

Eine weitere Klasse von Liganden ist die der Bisoxazolidin-Liganden (BOX) (Abbildung 11). Diese kann sehr vielfältig eingesetzt werden und zeigte sowohl bei Diels-Alder-Reaktion als auch 1,3-dipolarer Cycloaddition zufriedenstellende Ergebnisse. [76-82] Es ist eine große Vielfalt dieser Systeme bekannt, von denen allerdings erst wenige in 1,3-dipolarer Cycloadditionen von Nitronen eingesetzt.

Die vielfältige Einsetzbarkeit dieser Katalysatorenklasse zeigt sich auch im Elektronenbedarf der Reaktanden, der mit den unterschiedlichen Katalysatoren erfolgreich katalysierten [3+2] Cycloadditionen wird.



XXIII (Nitronkomplexierung) **XXIV** (Alkenkomplexierung) **XXV** (Alkenkomplexierung) **XXVI** (Alkenkomplexierung)

Abbildung 11: Katalysatoren mit Bisoxazolin-Liganden.

Während CuX_2-BOX **XXIII** [76] Systeme mit inversem Elektronenbedarf katalysierte, zeigten sich MgX_2-Ph-BOX [77,78,79] bzw. ZnX_2-Ph-BOX **XXIV** [80], $Yb(OTf)_2$-Pyridin-BOX **XXV** [81] sowie $(ClO_4)_2$-Ph-DBFOX **XXVI** [82] als geeignet für Systeme mit normalem Elektronenbedarf. Da die oben aufgeführten Katalysatoren eine Komplexierung zweizähniger Dipole bzw. Dipolarophile erlauben, ist es möglich, durch Auswahl eines geeigneten Dipols bzw. Dipolarophils eine stärkere Differenzierung zwischen normalem und inversem Elektronenbedarf zu erhalten, da eine zweifache Komplexierung das entsprechende LUMO weiter absenkt als eine einfache Komplexierung.

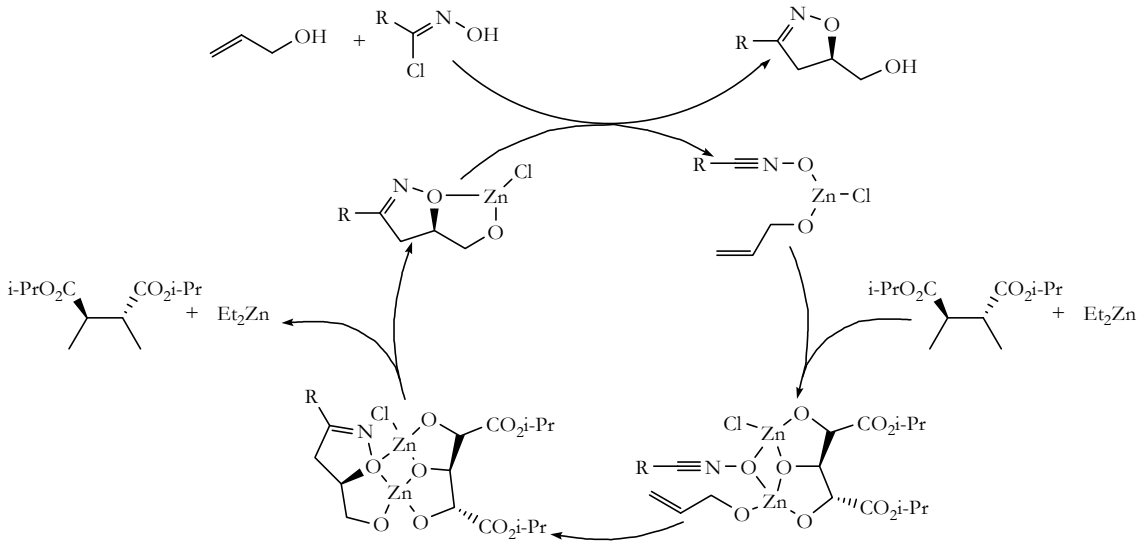
Beide MX_2-Ph-BOX-Katalysatoren **XXIV** erfordern eine Aktivierung durch I_2, wobei interessanterweise die Konfiguration des Produktes vom eingesetzten Gegenion abhängt [80].

Das DBFOX-System **XXVI** ist besonders interessant, da es Wasser nicht nur toleriert, sondern sogar in Gegenwart von Wasser bessere Selektivitäten erzielt wurden als unter Feuchtigkeitsausschluß. [83,84]

Die oben beschriebenen Katalysatoren wurden bereits für die enantioselektive Cycloaddition von acyclischen Nitronen an elektronenarmen 1,3-Oxazolidin-2-onen eingesetzt. Dabei konnte insgesamt in allen Fällen eine zufriedenstellende *endo/exo*- sowie Enantioselektivität festgestellt werden.

Alle diese Katalysatoren mit Ausnahme des CuX_2-BOX **XXIII** wurden bereits an cyclischen Nitronen getestet und erreichten mäßige [85,63] bis gute Stereoselektivitäten [86].

Von *Ukaji et. al.* wurde die Verwendung von Diethylzink in Anwesenheit von (R,R)-Diisopropyltartrat (DIPT) in der einzigen bekannten Cycloaddition eines Nitriloxides an ein Dipolarophil publiziert [87,88]. Dieser Katalysator eignet sich sowohl für normalen als auch für inversen Elektronenbedarf, ist allerdings noch nicht in Cycloadditionen mit Nitronen erprobt worden.



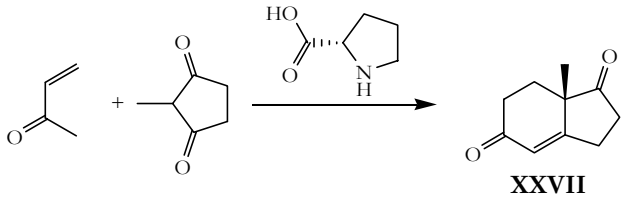
Schema 13: Katalyse mit Diethylzink. [89]

Die Reaktion ist nicht spezifisch für einen normalen oder inversen Elektronenbedarf, da beide Reaktionspartner einer Komplexierung unterliegen und daher die Chelatisierung der Substrate zu einer Entropieabsenkung der Intermediate führt, wodurch die FMO-(Frontier molecular orbitals) Energien eine untergeordnete Rolle spielen. Der von *Katagiri et. al.* postulierte Mechanismus [89] ist in Schema 13 gezeigt.

3.3.2.2 Organokatalyse

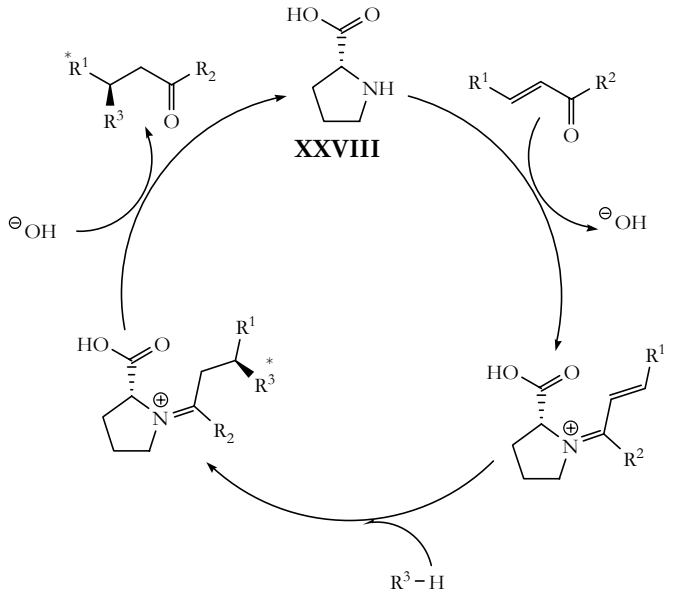
Eine weitere, erst in jüngster Zeit von *MacMillan et. al.* publizierte Möglichkeit ist die Verwendung eines Organokatalysators für Cycloadditionen. [90,91] Durch Komplexierung entweder des Dipols oder des Dipolarophils kann eine Absenkung des jeweiligen LUMO und somit eine Katalyse erreicht werden. Wird ein chiraler Organokatalysator verwendet, läßt sich auf diese Weise Stereoselektivität induzieren. Im Unterschied zu Metallkatalysatoren, bei denen im allgemeinen eine Anbindung des Substrates über eine Komplexierung erfolgt, ist das Substrat bei der Organokatalyse kovalent an den Katalysator gebunden und wird am Ende des Katalysezyclus in Form von Produkt wieder abgespalten.

Der erste bekannte Einsatz eines Organokatalysators, der damals allerdings nicht so bezeichnet wurde, erfolgte in der Hajos-Wiechert-Eder-Sauer-Parrish-Reaktion, in der Prolin eingesetzt wird, um eine stereoselektive Robinson-Annelierung durchzuführen (Schema 14). [92,93] Die Reaktion führte zu einem gleichnamigen Keton **XXVII**, das enantioselektiv dargestellt werden konnte. Seither wurde diese Form der Katalyse in vielen Synthesen erfolgreich angewandt.



Schema 14:: Die Hajos-Wiechert-Eder-Sauer-Parrish-Reaktion.

Der Katalysezyclus für die Katalyse mit Prolin (**XXVIII)** ist in Schema 15 dargestellt. Die Anbindung von Prolin an das Substrat geschieht über eine Enaminbindung unter Abspaltung von Wasser, daher muß im Substrat eine Carbonylfunktion vorhanden sein. Nach Bildung des Iminiumsalzes, erfolgt die Umsetzung zum Enamin, woraufhin ein Angriff des zweiten Reaktionspartners erfolgen kann. Schließlich wird das Produkt durch Wasser abgespalten, wobei Prolin wieder freigesetzt wird.



Schema 15: Zyklus der Organokatalyse mit Prolin am Beispiel der Hajos-Wiechert-Eder-Sauer-Parrish-Reaktion.

Organokatalysatoren werden inzwischen in einer Vielzahl von Reaktionen eingesetzt. [94-97] Sie bieten einige Vorteile gegenüber der Verwendung von Metallkatalysatoren:

- Prolin, der am häufigsten verwendete Katalysator, ist billig und in beiden enantiomeren Formen aus dem „chiral pool“ verfügbar,
- Der Einsatz von oftmals giftigen und umweltschädigenden sowie zumeist teuren Metallen wird vermieden, daher kann die Rückgewinnung entfallen,

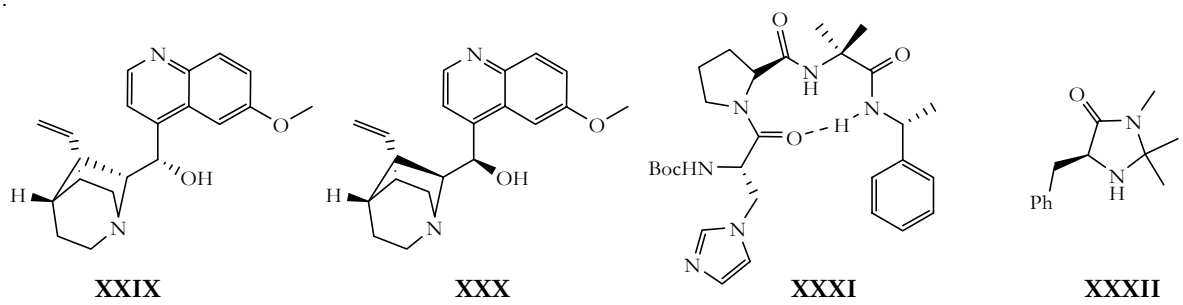
- Die Katalyse muß nicht unter Schutzgas geführt werden, da Wasser nicht nur toleriert sondern sogar benötigt wird und Sauerstoff die Reaktion nicht stört,
- Unter gewissen Umständen ist der Einsatz von Wasser als Lösungsmittel („green solvent“) möglich.

Prolin ist bis heute als Organokatalysator in vielen Reaktionen zum Einsatz gekommen, darunter Allylierungsreaktionen, Aldolkondensationen, Additionen an Doppelbindungen und Cycloadditionen[98].

Neben Prolin wurden inzwischen viele weitere, oft von Prolin oder anderen Aminosäuren abgeleitete Organokatalysatoren entwickelt.

Wie Prolin sind auch die Chinchona-Alkaloide (-)-Chinin **XXIX** und (+)-Chinidin **XXX** aus natürlichen Resourcen zugänglich, die neben der Verwendung als Liganden in metallkatalysierten Reaktionen [99] bereits erfolgreich in vielen Organokatalysen eingesetzt wurden. [99,100]

Das Enzym-Mimeticum **XXXI** steht für eine Klasse von Oligopeptiden, die in Form kleiner Peptide Abläufe in der Natur imitieren. [100] Durch einfache kombinatorische Ansätze läßt sich aus vielen verfügbaren Aminosäuren gut der für das entsprechende Problem maßgeschneiderte Katalysator finden. In Abbildung 12 sind einige dieser Organokatalysatoren gezeigt.



XXIX **XXX** **XXXI** **XXXII**

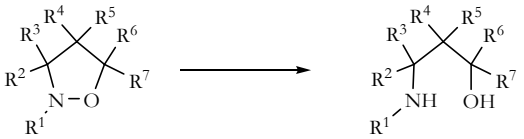
Abbildung 12: Einige Organokatalysatoren.

Das Imidazolidinon **XXXII** wurde Ende der 1990er Jahre von *McMillan* hergestellt und erprobt. Es konnte sowohl in Diels-Alder- [96] und Friedel-Crafts-Reaktionen [97], wie auch in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit acyclischen Nitronen [90] erfolgreich angewandt werden. In der Arbeitsgruppe wurde er darüber hinaus mit gutem Erfolg von *Lager* in der Cycloaddition von cyclischen Fünfringnitronen mit Alkinen angewandt. [101]

3.3.3 Folgechemie und Anwendung

Isoxazolidine können durch Spaltung der labilen N-O-Bindung so modifiziert werden, daß synthetisch interessante funktionelle Gruppen entstehen, die ihrerseits eine große Anzahl chemischer Modifikationen zulassen.

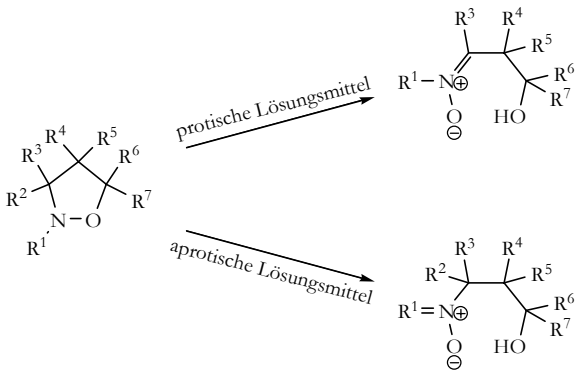
Durch reduktive Spaltung der N-O-Bindung erhält man Zugang zu 1,3-Aminoalkoholen (Schema 16), die wertvolle Bausteine in der Naturstoffsynthese sind. [102]



Schema 16: Reduktive Bindungsspaltung von Isoxazolidinen.

Die reduktive Bindungsspaltung kann mit vielen Reduktionsmitteln realisiert werden. Die etabliertesten Reaktionen verlaufen mit einem Katalysator (Pd/C [103,104], $Pd(OH)_2$/C [105,106] oder Raney-Nickel [107,108,109]) und Wasserstoff, welcher oft mit hohen Drücken eingesetzt werden muß, weshalb sie nicht gerne angewendet werden. Bimetallische Systeme mit Aluminium, ($AlCl_3 \cdot 6H_2O$-Zn [110] oder Al-Hg [111,112]) bieten zwar eine Lösung dieses Problems, sind aber hochtoxisch und finden in der Realität selten Anwendung. Weitere Reduktionssysteme sind Zn/Eisessig [113-115] oder Samariumdiiodid [116,117] sowie das in der Naturstoffsynthese häufig angewandte Molybdänhexacarbonyl [118,119], das nicht nur für Isoxazolidine in Lösung angewendet werden kann, sondern auch bei Molekülen an der festen Phase einsetzbar ist. [102]

Die oxidative Bindungsspaltung erlaubt einen Zugang zu Nitronen der zweiten Generation (Schema 17), welche durch erneute Cycloaddition und Bindungsspaltung weiter funktionalisiert werden können.



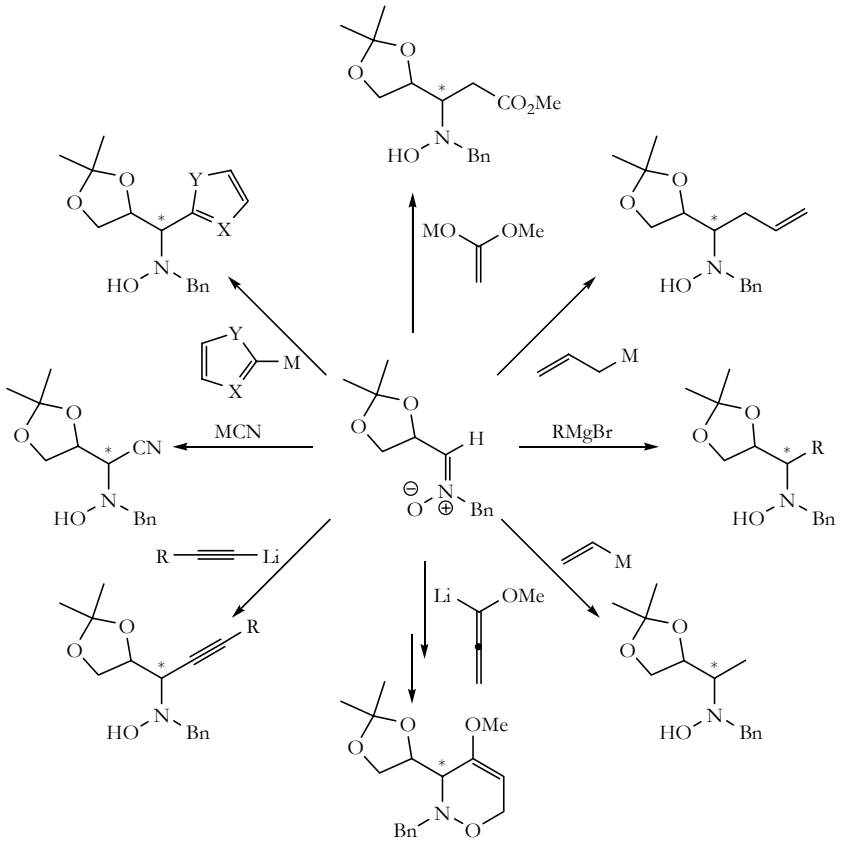
Schema 17: Oxidative Bindungsspaltung.

Zur Anwendung kommt neben Davies Reagenz [120] auch mCPBA [121,122]. Generell können dabei zwei Regioisomere gebildet werden, deren Bildung jedoch über die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels gesteuert werden kann. [123,124] So führen protische Lösungsmittel zum Ketonitron, während aprotische Lösungsmittel die Bildung eines Aldonitrons begünstigen.

3.4 Darstellung von Hydroxylaminen aus Nitronen

3.4.1 Reaktionen mit metallierten Allenen

Die nucleophile Addition von metallorganischen Reagenzien an Nitrone gewann erst in den letzten Jahren an Bedeutung. Durch diese Reaktion ist eine Vielzahl von Hydroxylaminen zugänglich. [125] Neben Metallcyaniden und Grignardreagenzien lassen sich auch eine Reihe von metallierten Allyl-, Vinyl- und Allenverbindungen mit Nitronen kuppeln. Gezeigt wurde dies von *Merino*, der die breite Anwendbarkeit dieser Reaktionen am Beispiel von *N*-Benzyl-2,3-*O*-isopropyliden-D-glyceraldehydnitron (BIGN) demonstriert hat (Schema 18)[126].



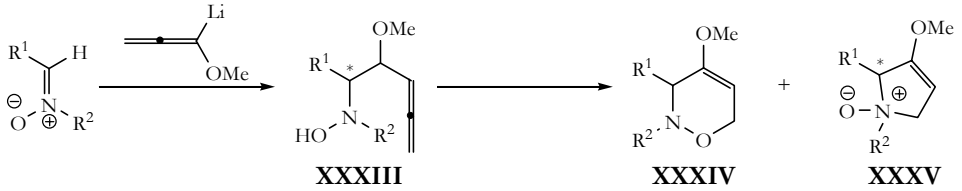
Schema 18: Reaktionen von BIGN mit metallorganischen Reagenzien. [126]

Ein Problem bei diesen Reaktionen ist, daß der nucleophile Angriff sowohl als *syn*- als auch als *anti*-Angriff erfolgen kann. Durch eine geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen und den Einsatz von Lewissäuren läßt sich die Produktverteilung jedoch beeinflussen, wenngleich es schwierig ist, selektiv nur eines der beiden möglichen Isomere zu erhalten. [126,127,128,129]

Die Reaktivität von Organometallverbindungen mit Nitronen ist vom Metall abhängig. Sie nimmt in der Reihenfolge Silizium < Aluminium < Magnesium < Lithium zu, wobei die Reaktion mit Lithiumorganylen bereits bei sehr geringen Temperaturen schnell und vollständig verläuft, wohingegen die Reaktion mit Organosiliciumverbindungen oftmals höhere Temperaturen, Lewissäuren und deutlich längere Reaktionszeiten benötigt, um vollständig abzulaufen. [126]

Lithiierte Allene wurden 1968 erstmals von *Hoff*, *Brandsma* und *Arens* veröffentlicht. [130,131] Die Synthese erfolgt ausgehend von Propargylether, der intermediär mit Kalium-*tert*-butylat zu 3-Methoxypropin umgesetzt wird, welches unmittelbar zu einem Allenylether isomerisiert. Durch Zusatz von Buthyllithium läßt sich daraus das lithiierte Allen erhalten.

Die Reaktion von Nitronen mit metalliertem Methoxyallen wurde von *Reissig* bereits am Beispiel mehrerer leicht zugänglicher Nitrone beschrieben. [132,133] Durch den Einsatz von Diethylaluminiumchlorid ließ sich die Produktverteilung, die in der unkatalysierten Reaktion 98:2 zugunsten des *syn*-Produktes betrug, umkehren. [134] Bei dieser Reaktion wird intermediär ein Primäraddukt **XXXIII** gebildet, das abhängig vom sterischen Anspruch sowie von Lösungsmittel, Temperatur und Konzentration mehr oder weniger schnell zum Oxazin **XXXIV** umlagert. Als Nebenprodukt entsteht dabei in geringen Mengen ein Aminoxid **XXXV** (Schema 19).



XXXIII **XXXIV** **XXXV**

Schema 19: Reaktion von Nitronen mit lithiiertem Methoxyallen zu Oxazinen und Aminoxiden.

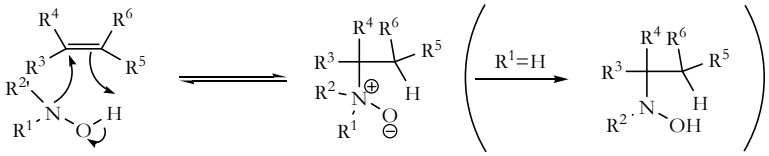
Hydroxylamine **XXXIII** sind vielseitig einsetzbare Edukte, z. B. für die Synthese von optisch aktiven Aminoalkoholen [135,136], Pyrrolidinen [135,136] und α-Amino-β-hydroxyestern [137].

3.4.2 Oxazine und Aminoxide

Durch die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels läßt sich aus isoliertem Primäraddukt (s. Kapitel 3.4.1, Schema 19) in kurzer Zeit eine Mischung aus Oxazin und Aminoxid erhalten. Oft ist es jedoch nicht möglich, das Primäraddukt zu isolieren, da die Umlagerung zu Oxazin bereits schnell in der Reaktionslösung erfolgt. [138] Aus den auf diese Weise erhaltenen Oxazinen läßt sich eine große Anzahl nützlicher Bausteine synthetisieren. So läßt sich die Doppelbindung auf vielerlei Arten nutzen: Es können Additionen, Oxidation oder Reduktionen durchgeführt werden. Durch Hydrogenolyse mit Pd/C/Wasserstoff, Raney-Nickel/Wasserstoff oder Samariumdiiodid kann die N-O-Bindung reduktiv gespalten werden, wodurch sich ein Zugang zu 1,4-Aminoalkoholen ergibt, welche wiederum leicht derivatisiert werden können (vgl. Kapitel 3.3.3).

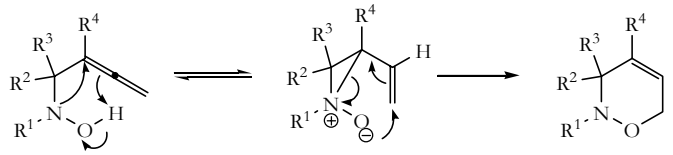
Die Synthese von Aminoxiden wiederum ist von großem Interesse, da Alkaloide im Organismus als Aminoxide gespeichert werden können. [139] Da Aminoxide geladene Moleküle sind, ist der Transport von Alkaloiden durch den Organismus in dieser Form einfacher. Darüber hinaus können Alkaloide, die nicht als Aminoxid vorliegen, negative Einflüsse auf den Organismus haben. Als Beispiel seien hier die Pyrrolizidin-Alkaloide erwähnt. Diese können, wenn sie in ihrer alkaloiden Form vorliegen von Leberoxidasen in Pyrrolderivate umgewandelt werden, welche als Alkylierungsreagenzien wirken und irreversible Schäden an Proteinen und Erbmaterial hervorrufen können. Liegen Pyrrolizidin-Alkaloide jedoch in ihrer Aminoxid-Form vor, können sie von Leberoxidasen nicht angegriffen werden.

In der Literatur ist die Bildung von Aminoxiden aus einem Hydroxylamin und einem Olefin als Cope-House-Cyclisierung oder auch reverse Cope-Cyclisierung bekannt. [140] Sie wurde bereits 1976 von *House* veröffentlicht und ist eine reversible Umlagerung, deren Umkehrung eine Cope-Eliminierung ist. *Ciganek*, *Oppolzer* und *Knight* trugen dazu bei, den Mechanismus aufzuklären, der als 2π+2σ+2n-Prozeß verstanden werden kann und in Schema 20 dargestellt ist. [141142,143,144]



Schema 20: Die Cope-House-Cyclisierung.

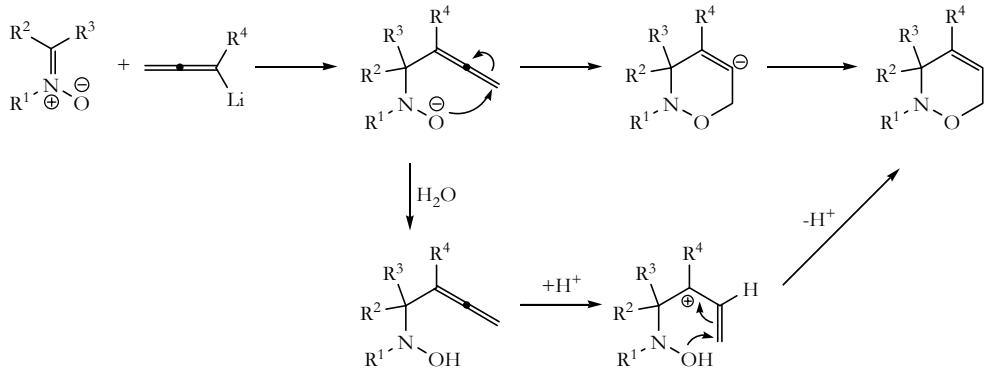
Die Umlagerung des bei der Addition eines lithiierten Methoxyallens an ein Nitron entstehenden Primärddukts kann als eine intramolekulare Cope-Cyclisierung aufgefaßt werden. *Dulcère* postulierte 1998 einen Mechanismus (Schema 21), der über die Zwischenstufe eines Aziridin-*N*-Oxides verläuft und zu Oxazinen führt. [145,146]



Schema 21: Die Bildung von Oxazinen nach *Dulcère.*

Dieser Mechanismus wurde von *Adam* gestützt. [147] Berechnungen zum Mechanismus der Nitroso-En-Reaktion zeigen, daß bei dieser verwandten Reaktion ein Aziridin-*N*-Oxid durchlaufen wird, das im weiteren Verlauf durch Wasserstoffabstraktion zu einem Hydroxylamin reagiert. [147]

Da jedoch bereits während der Reaktion des lithiierten Methoxyallens mit einem Nitron die Bildung von Oxazin beobachtet wird und es in einigen Fällen nicht gelingt, das Primäraddukt zu isolieren, postulierte *Reissig* die direkte Bildung aus dem vor der wäßrigen Aufarbeitung entstehenden Anion. Darüber hinaus könnte Oxazin mit Hilfe von Protonenkatalyse aus dem Primäraddukt gebildet werden. (Schema 22). [133]

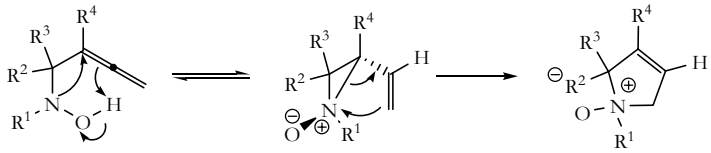


Schema 22: Die Bildung von Oxazinen nach *Reissig.*

Bisher ist es nicht gelungen, einen der beiden Wege experimentell zu belegen.

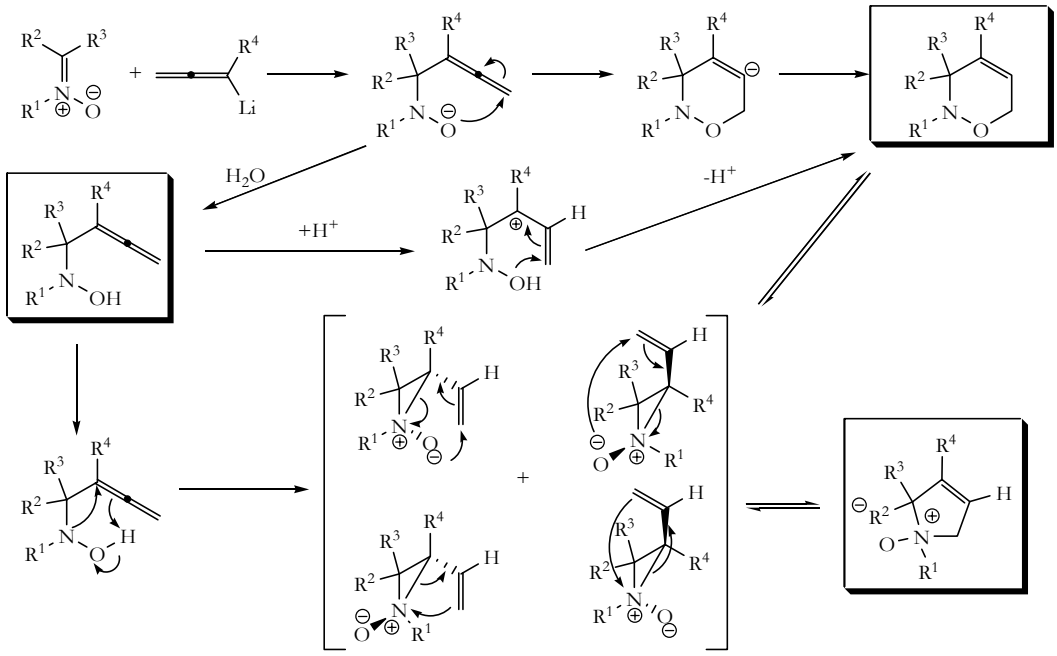
Die Bildung von Aminoxid ist noch schwieriger zu erklären, da die bereits vorliegenden Experimente zu dessen Entstehung widersprüchliche Ergebnisse zeigen. So kann das Aminoxid direkt aus dem Primäraddukt gebildet werden, es wäre aber auch eine Bildung aus dem zuvor entstandenen Oxazin denkbar.

Der von *Dulcère* postulierte Mechanismus zur Bildung eines Oxazins [145,146] bietet auch eine Erklärung für die Bildung von Aminoxid aus dem Primäraddukt. Da das Aziridin-*N*-Oxid nur dann zu einem Oxazin reagieren kann, wenn Sauerstoff und Doppelbindung sich auf der gleichen Seite des Aziridin-Ringes befinden, läßt sich die Aminoxidbildung durch die Bildung auch *trans*-ständiger Gruppen erklären (Schema 23).



Schema 23: Bildung von Aminoxid über ein Aziridin-*N*-Oxid.

Auch die Bildung des Aminoxids aus Oxazin könnte über ein Aziridin-*N*-Oxid verlaufen. Falls die Oxazinbildung aus einem Aziridin-*N*-Oxid reversibel verläuft, wäre die Zurückbildung dieses Intermediates denkbar. Auch hierbei muß zwischen den möglichen Isomeren unterschieden werden. Wird ein *cis*-Aziridin-*N*-Oxid gebildet, erfolgt die Rückreaktion zum Oxazin, bei Bildung eines *trans*-Aziridin-*N*-Oxids erfolgt über den oben gezeigten Mechanismus die Bildung eines Aminoxides (Schema 24). Insgesamt ergibt sich ein Schema möglicher Reaktionswege (Schema 24), die zu prüfen und wenn möglich zu beweisen eine wichtige Aufgabe für die gezielte Darstellung von Oxazinen und Aminoxiden ist.



Schema 24: Gesamtschema der postulierten Reaktionen.

4 AUFGABENSTELLUNG

Der Focus dieser Arbeit liegt auf der Synthese und den Folgereaktionen von Piperazinon-Nitronen. Im Rahmen dessen galt es, die folgenden Aufgaben zu bewältigen:

- Ein bereits bekannter Weg zu einem Piperazinon-Nitron sollte optimiert werden. Dabei war wichtig, eine leistungsfähige Synthese zu erhalten, die nicht nur die Darstellung größerer Mengen erlaubt, sondern darüber hinaus bessere Ausbeuten bei möglichst geringem Aufwand realisiert. Ein weiterer wichtiger Punkt war die Kostensenkung in dieser fünfstufigen Synthese, da das gewonnene Produkt als Edukt in Folgereaktionen eingesetzt werden soll und daher in großen Mengen benötigt wird.

- Nach Optimierung dieser Synthese sollte durch Einführen unterschiedlicher Linkerfunktionalitäten in die Nitrongrundstruktur deren generelle Anwendbarkeit gezeigt werden.

- Die auf diese Weise dargestellten Nitrone sollten zunächst in thermischen 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit α,β-ungesättigten Aldehyden zu Isoxazolidinen umgesetzt werden. In diesem Zusammenhang waren vor allem auch die Isolierung, Charakterisierung und nicht zuletzt die Zuordnung der Diastereomeren dieser neuen Verbindungen von Bedeutung. Diese Isomerenzuordnung sollte mit Mitteln der NMR-Spektroskopie und theoretischen Berechnungen realisiert werden.

- Anhand einer Modellreaktion sollte das Verhalten der Nitrone in katalysierten Cycloadditionen getestet werden. Dazu mußte eine Screeningmethode entwickelt werden, die einen hohen Probendurchsatz sowie die direkte Analyse der Ergebnisse erlaubte. Es sollten unterschiedliche Bisoxazolinliganden in Kombination mit diversen Metallsalzen in unterschiedlichen Reaktionsbedingungen wie Temperatur und Konzentration getestet werden. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit einer Organokatalyse der gewählten Referenzreaktion ausgelotet werden. Die beiden für diese Aufgabe ausgewählten Organokatalysatoren sollten dafür in unterschiedlichen Lösungsmitteln auf ihre Leistungsfähigkeit bei Cycloaddition dieses Nitrons getestet werden.

- Eine weitere Folgereaktion von Nitronen ist die Umsetzung mit lithiiertem Methoxyallen. Die daraus resultierenden Hydroxylamine sollten nach Möglichkeit isoliert werden und sodann in Folgereaktionen zu 1,2-Oxazinen und Aminoxiden

umgesetzt werden. Diese Umlagerungen sollten zunächst mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektroskopie untersucht und analysiert werden, um soweit möglich ein Verständnis für die Zusammenhänge dieser Umlagerungen zu bekommen. Auf der Basis dieser Erkenntnisse sollten leistungsfähige Synthesen zu den Produkten entwickelt werden.

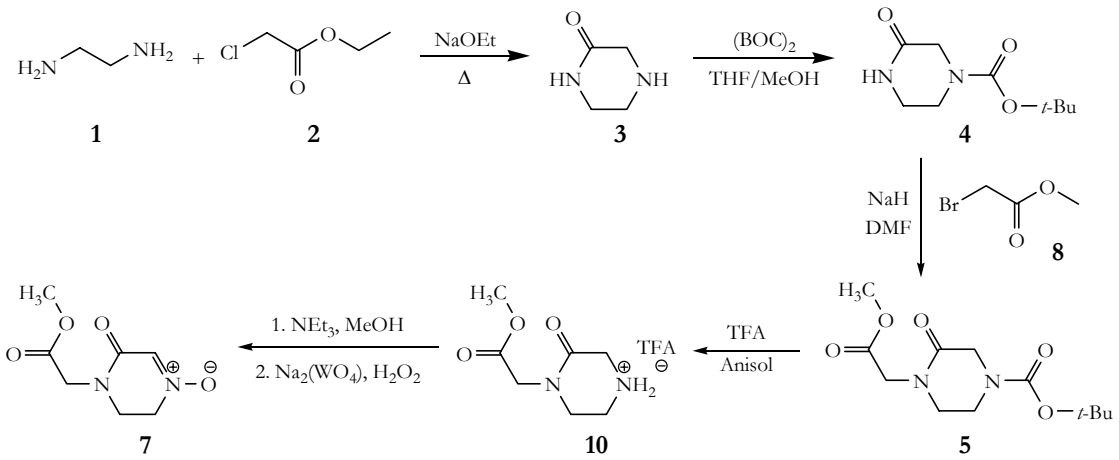
5 ALLGEMEINER TEIL

5.1 Darstellung von cyclischen Nitronen

5.1.1 Optimierung der Synthese von (6-Oxo-4-oxy-3,6-dihydro-2*H*-pyrazin-1-yl)-essigsäuremethylester

Aufgabe war es, ausgehend von der von *Wierschem* [102] beschriebenen Methode einen generellen Zugang zu Piperazin-2-on-nitronen aufzuzeigen. Dieser Zugang sollte es erlauben, Moleküle mit verschiedenen Linkern zur Festphasensynthese in großen Mengen darzustellen. Da die von *Wierschem* [102] vorgeschlagene Synthese zwar zufriedenstellende Ausbeuten erbrachte, das Up-Scaling aber nicht oder nur schwer möglich war, wurde der generelle Syntheseweg zwar nicht verändert, jedoch durch Methoden zur einfacheren Aufarbeitung und Reinigung, und durch die Variation von Reagenzien und Lösungsmitteln deutlich optimiert. Einzig das Schützen einer Aminofunktion mit BOC ließ sich nicht weiter verbessern.

Der von *Wierschem* vorgeschlagene Weg der Synthese von (6-Oxo-4-oxy-3,6-dihydro-2*H*-pyrazin-1-yl)-essigsäuremethylester (**7**) aus Ethylendiamin (**1**) und Chloressigsäuremethylester (**2**) [102] ist in Schema 25 dargestellt:

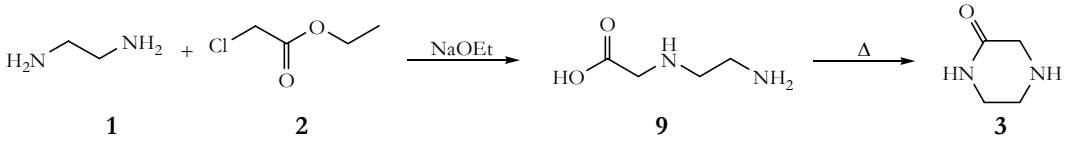


Schema 25: Synthese eines Piperazin-2-ons nach *Wierschem*. [102]

5.1.1.1 Darstellung von Piperazin-2-on

Da zunächst Piperazin-2-on (**3**) dargestellt werden mußte, wurde von *Wierschem*[102] auf das einzige literaturbeschriebene Verfahren [148] zu dessen Herstellung zurückgegriffen. Durch Umsetzung von Ethylendiamin (**1**) und Chloressigsäureethylester (**2**) mit Natriumethanolat

wird dabei zunächst 2-(2-Aminoethylamino)essigsäure (**9**) erhalten, welche nicht isoliert, sondern direkt zu Piperazin-2-on (**3**) cyclisiert wird (Schema 26). Diese Reaktion erwies sich als schwierig[102], da hohe Temperaturen nötig sind, um die freie Säure zu cyclisieren. Es wurde daher eine Festphasendestillation bei 260°C im Hochvakuum durchgeführt. *Wierschem* verwendete für diese Operation eine Crigee-Destillationsapparatur mit NS 29 Schliffen[102].



1 **2** **9** **3**

Schema 26: Darstellung von Piperazin-2-on.

Der erste Reaktionsschritt wird durch langsames Zutropfen von Chloressigsäureethylester (**2**) in Ethylendiamin (**1**) mit Ethanol als Lösungsmittel durchgeführt, um eine übermäßige Erwärmung zu vermeiden. Nach Zugabe von Natriumethanolat wird die Reaktion durch das Ausfallen von Natriumchlorid sehr schnell auf die Produktseite gezogen. Eine von *Wierschem* angegebene zweistündige Reaktionszeit erwies sich als unnötig, was zu einer Verkürzung der Gesamtreaktionszeit führte.

Ein großes Problem dieser Reaktion war, daß sich in dem so durchgeführten Prozeß schnell Zersetzungsprodukte in Form eines braunen Öles im Destillationskolben bilden, die überdestillieren und in der Lage sind, große Mengen Piperazin-2-on (**3**) zu lösen, so daß die Ausbeute sinkt. Weiterhin ist eine in dieser Weise durchgeführte Festphasendestillation sehr zeitaufwendig, da die Apparatur mit einer Heizpistole warm gehalten werden muß, um die Auskristallisation von Produkt am Kühlfinger in Grenzen zu halten. Geschieht dies nicht, besteht die Gefahr einer Verstopfung der Destille. Temperaturen von 260°C erfordern darüber hinaus ein spezielles Ölbadöl, da preiswerte Öle selten Temperaturen von über 200°C tolerieren.

Es bestand also die Notwendigkeit, eine Cyclisierung und Abtrennung des Produktes bereits bei niedrigeren Temperaturen zu ermöglichen. Der Versuch, die in der Literatur beschriebene Methode des Erhitzens in Toluol [148] nachzuvollziehen, scheiterte. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Daher wurde wieder auf die Crigee-Apparatur zurückgegriffen. Ein erster Versuch bestand in der Senkung der Temperatur auf 200°C, um ein Überdestillieren der Nebenprodukte zu verhindern. Diese brachte zwar reineres Produkt, da nur wenig Zersetzungsprodukt überdestilliert war, führte aber zu einem deutlichen Einbruch der Ausbeute und stärkerer

Bildung von Zersetzungsprodukten, die allerdings größtenteils in der Blase verblieben, da eine deutlich längere Reaktionszeit nötig war. Weiterhin konnten die technischen Probleme wie ein Verstopfen der Apparatur nicht vermieden werden.

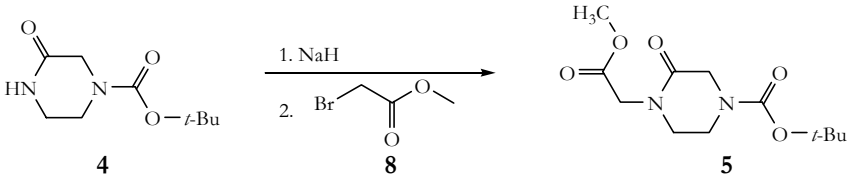
Ein deutlicher Fortschritt ließ sich schließlich durch das Kühlen des Auffangkolbens mit flüssigem Stickstoff erreichen. Dadurch wurden viele der hier aufgeführten Probleme umgangen. Die Reaktionstemperatur konnte so auf 180°C gesenkt werden, die Destillationszeit betrug nur noch 2-3 Stunden. Durch die intensive Kühlung schlug sich das Produkt vorwiegend direkt im Auffangkolben nieder, statt wie zuvor am Kühlfinger zu kristallisieren. Dadurch konnte ein Verstopfen der Apparatur verhindert werden. Durch das kürzere Erhitzen und die niedrigerne Temperaturen wurden weniger Zersetzungsprodukte beobachtet, die nur noch zu einem geringen Teil überdestillierten. Dadurch konnte nicht nur die Destillation vereinfacht sondern auch die Ausbeute gesteigert werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Feststoffdestillation mit unterschiedlichen Methoden.

	Temperatur	Destillationszeit	Aussehen (Rohprodukt)	Ausbeute
nach *Wierschem*	260°C	5-6 h	Kristalle in braunem Öl	75%
ohne N_2-Kühlung	200°C	8 h	hellgelbe Kristalle	32%
mit N_2-Kühlung	180°C	2-3 h	gelbe Kristalle	86%

5.1.1.2 Anbinden einer Linkerfunktionalität

Um die Möglichkeit zu erhalten, die in dieser Arbeit betrachteten Nitrone an die feste Phase anbinden zu können, wurde schon von *Wierschem* das BOC-geschützte Piperazinon **4** mit Bromessigsäuremethylester (**8**) gekuppelt, wodurch eine Esterfunktionalität eingeführt wurde (Schema 27). Diese Reaktion wurde von *Wierschem* mit Hilfe von Natriumhydrid in Dimethylformamid durchgeführt.[102] Neben langen Reaktionszeiten bereitete die Extraktion des Produktes Probleme. Da DMF sowohl mit Wasser als auch mit organischen Lösungsmitteln mischbar ist, wurde ein Teil des Produktes stets in die wäßrige Phase geschleppt, aus der es nur mühsam und unvollständig wiedergewonnen werden konnte. Auch ein vollständiges Entfernen von DMF am Rotationsverdampfer ist wegen des hohen Siedepunktes nahezu unmöglich. Daher mußte das Produkt oft tagelang an einer Hochvakuumpumpe gefriergetrocknet oder hohen Temperaturen ausgesetzt werden, die zu einer teilweisen Zersetzung führten.



4 8 5

Schema 27: Anbinden einer Linkerfunktionalität.

Es lag also nahe, das Lösungsmittel dieser Reaktion zu ersetzen. Tetrahydrofuran bietet ähnliche Eigenschaften wie DMF, ist aber billiger und hat einen vergleichsweise niedrigen Siedpunkt. Allerdings ist das eingesetzte Natriumhydrid nur schwer in THF zu lösen und auch das Edukt bildet lediglich eine Suspension. Innerhalb von 20 Minuten nach Zugabe des Natriumhydrides wird die Reaktionsmischung jedoch fast klar, so daß davon auszugehen ist, daß die Deprotonierung trotz des Löslichkeitsproblems vollständig verläuft. Nach anschließender Zugabe von Bromessigsäuremethylester (**8**) zeigt sich einer der Vorteile der Verwendung von THF sehr deutlich: Da anorganische Salze im Gegensatz zu DMF in THF nur schwer löslich sind, fällt bei der Reaktion gebildetes Natriumbromid sofort aus. Dieses zieht die Reaktion auf die Seite der Produkte, so daß die Kupplung bereits nach 30 Minuten beendet ist. Die Lösungsmittelmenge läßt sich ebenfalls reduzieren, wenn darauf geachtet wird, daß die anfängliche Suspension rührfähig bleibt. So führte eine zu starke Reduktion des Lösungsmittelvolumens zu unvollständigem Umsatz und damit zu einem starken Ausbeuteverlust, da vermutlich nicht vollständig deprotoniert wurde (Tabelle 2).

Tabelle 2: Abhängigkeit von Reaktionszeit und Ausbeute vom Lösungsmittel.

	Lösungsmittel	Lösungsmittelmenge	Reaktionszeit	Ausbeute
nach *Wierschem*	DMF	280 ml	18 h	82%
Lösungsmittelwechsel	THF	280 ml	30 min	95%[a]
geringeres Volumen	THF	250 ml	30 min	97%[a]
geringeres Volumen	THF	200 ml	12 h[b]	54%[a]

[a] nach Aufarbeitung mit Benzol;
[b] Reaktion abgebrochen.

Eigentlich sollte nun ein einfaches Filtrieren die anorganischen Salze abtrennen, so daß Zeit- und kostenintensives Ausschütteln vermieden werden könnten. Leider mußte festgestellt werden, daß ein Teil des Produktes **5** gemeinsam mit dem bei der Reaktion gebildeten Natriumbromid ausfiel, so daß ein deutlicher Ausbeuteverlust eintrat, wenn der ausgefallene Feststoff einfach abfiltriert wurde (Tabelle 3). Eine direkte Extraktion aus der

Reaktionsmischung in THF zeigt die gleiche Problematik wie im Fall einer Mischung in DMF: Aufgrund der Mischbarkeit von THF sowohl mit Wasser als auch mit organischen Lösungsmitteln kann eine Anreicherung des Produktes in der organischen Phase nur begrenzt erreicht werden. Daher wurde ein weiterer Lösungsmittelwechsel durchgeführt. THF kann am Rotationsverdampfer leicht entfernt werden. Das Produkt wurde dann aus dem verbleibenden Feststoff mit Benzol und Wasser extrahiert. Die Verwendung von krebserregendem Benzol ist in diesem Fall durch die überragende Löslichkeit des Produktes in Benzol gerechtfertigt. Alternativen wie Ether, Dichlormethan, Chloroform oder Essigsäureethylester brachten deutlich geringere Ausbeuten (Tabelle 3).

Tabelle 3: Erprobte Aufarbeitungswege.

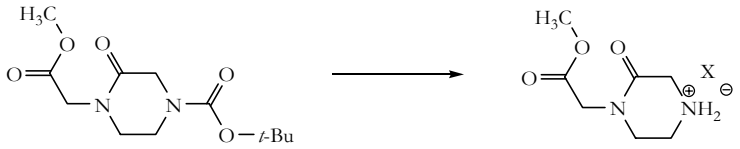
	Aufarbeitung	Lösungsmittel	weitere Reinigung erforderlich	Ausbeute
nach *Wierschem*	Extraktion	Et_2O	ja	82%
Rkt. in THF	Filtration	-	nein	37%
Rkt. in THF	Extraktion	Et_2O	ja	44%[a]
Rkt. in THF	Extraktion	Benzol	nein	97%
Rkt. in THF	Extraktion	CH_2Cl_2	ja	21%[a]
Rkt. in THF	Extraktion	CH_3Cl	ja	37%[a]
Rkt. in THF	Extraktion	EE	nein	66%

[a] Rohausbeute.

Da eine Chromatographie des Rohproduktes insbesondere bei großen Mengen sehr zeitaufwendig und lösungsmittelintensiv ist, sollte ein solcher Reinigungsschritt nach Möglichkeit vermieden werden, wenn das Produkt häufig und in großen Mengen darzustellen ist. Daher erweist es sich als vorteilhaft, daß eine weitere Reinigung des auf dem oben beschriebenen Weg gewonnenen Produktes **5** nicht nötig ist. Lediglich ein Waschen der bei Entfernen des Benzols ausfallenden Kristalle mit Pentan ist durchzuführen, um anhaftendes Benzol zu entfernen.

5.1.1.3 Entschützung

Wierschem führte eine Entschützung des mit der BOC-Gruppe geschützten Bausteins **5** (Schema 28) mit Trifluoressigsäure in Anisol zum entsprechenden Triflat **10** durch. [102] Dieses Lösungsmittel wurde gewählt, um einen nuleophilen Angriff der entfernten Schutzgruppe auf das Produkt zu vermeiden. Leider läßt sich Anisol sehr schwer entfernen, so daß auch in diesem Schritt eine zeitaufwendige Trocknungsprozedur durchgeführt werden mußte, die selten vollständig gelang.



5 **10** X = TFA
6 X = Cl

Schema 28: BOC-Entschützung.

Trifluoressigsäure wiederum ist in der benötigten Qualität sehr teuer, so daß eine Alternative wünschenswert wäre. Eine Verwendung von TFA niederer Qualität führte zu Zersetzung des Produktes.

Eine andere, insbesondere in der Peptidsynthese weit verbreitete Methode zur BOC-Entschützung ist die Reaktion mit 4 M Salzsäure in Dioxan. Dieses Reagenz ist kommerziell erhältlich und verhältnismäßig günstig. Dioxan bietet darüber hinaus den Vorteil, aufgrund des relativ zu Anisol geringen Siedepunktes (102°C, Anisol: 153°C) leichter entfernt werden zu können. Das zu synthetisierende Produkt bot keine Möglichkeit, elektrophil angegriffen zu werden. Daher konnte auf einen scavanger wie Anisol verzichtet werden.

Es erwies sich als eine gute Entscheidung, käufliche 4 M HCl in Dioxan zu verwenden. Neben einem Spareffekt durch die Preise der verwendeten Reagenzien war eine deutlich niedrigere Reagenzienmenge notwendig, um in der gleichen Zeit das Edukt vollständig zu entschützen. Waren bei der Verwendung von TFA noch 16,5 Äquivalente nötig, genügen bei Verwendung von HCl 2,5 Äquivalente. Leider zeigte sich, daß bei Vorhandensein von Wasserspuren wie sie in den preiswerten Varianten von 4 M HCl in Dioxan vorkommen können, eine Verseifung des Esters der Ankergruppe erfolgte. Dies ließ sich zum einen vermeiden, indem teureres, garantiert wasserfreies Reagenz verwendet wurde. Ein Preisvergleich mit der zuvor verwendeten TFA zeigt jedoch trotzdem eine gewaltige Kostenersparnis. Für eine Entschützung von 10 g des BOC-geschützten Bausteins **5** wird TFA zum Preis von ~38 € (46.6 ml spectrophotometric grade à 81.20 €/100 ml) und Anisol für ~2 € (86 ml à 25.60 €/1 l) benötigt. Lediglich ~8 € und damit 1/5 kostet hingegen die Verwendung 4 M HCl in Dioxan (18.4 ml à 109.50 €/100 ml). [149]

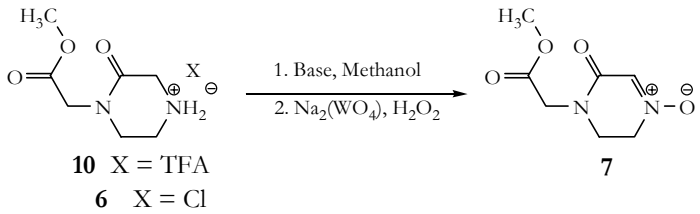
Da eine erneute Veresterung der verseiften Linkerposition jedoch auch durch Umsatz mit Säure in Methanol erfolgt und eine Konzentrationsverringerung des Reagenzes in der Entschützung keine negativen Folgen hat, konnte die BOC-Entschützung mit HCl in einem Dioxan/Methanol-Gemisch durchgeführt werden. Dadurch steigt die Reaktionszeit von 90 auf 120 Minuten, es wird jedoch keine freie Säure mehr beobachtet. Zu erklären sind die längeren Reaktionszeiten zum einen mit einer geringeren HCl-Konzentration, zum

anderen mit einer besseren Löslichkeit des Produktes im Dioxan/Methanol-Gemisch. Wird die Reaktion in reinem Dioxan durchgeführt, fällt das gebildete Produkt teilweise aus der Lösung aus und kann abfiltriert werden. Dies geschieht jedoch nicht in einem Dioxan/Methanol-Gemisch. Bei der Verwendung von Methanol als Co-Solvens muß nicht mehr auf vollkommene Abwesenheit von Wasser geachtet werden. Die Reaktion gelingt sogar mit nicht absolutiertem Methanol, daher kann sehr preiswertes HCl in Dioxan (nicht wasserfrei) verwendet werden. Die Kosten je 10 g zu entschützenden Baustein **5** können damit auf ~2 € (18.4 ml á 328.50 €/2.5 l), das ist 1/20 der ursprünglichen Kosten, gedrückt werden. [150]

Im Gegensatz zur Reaktion mit TFA/Anisol ist das Produkt nicht ölig sondern ein weißer kristalliner Feststoff, der sich ohne Probleme reinigen läßt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Das Produkt wird, wie auch bei Verwendung von TFA/Anisol, in quantitativer Ausbeute erhalten.

5.1.1.4 Oxidation zum Nitron

Der letzte Reaktionsschritt erwies sich als der schwierigste. Da die von *Wierschem* verwendete Methode der Oxidation mit Natriumwolframat/H_2O_2 (Schema 29) nicht zuverlässig reproduzierbar war und sich nicht in größerem Maßstab durchführen ließ, mußte der Grund für das zeitweilige Versagen dieser ansonsten sehr zuverlässigen Methode gefunden werden. Naheliegend war eine Veränderung der Reaktionstemperatur, die aber lediglich Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit hatte, nicht darauf, ob die Reaktion überhaupt stattfand und in welchem Maße Nebenprodukt gebildet wurde.



10 X = TFA
6 X = Cl

7

Schema 29: Oxidation mit Wasserstoffperoxid/Natriumwolframat.

Eine Erhöhung der Wasserstoffperoxidkonzentration führte ebenfalls nicht zu besser reproduzierbaren Ergebnissen. Eine Kontrolle des pH-Wertes der Reaktionslösung zeigte schließlich, daß dieser entscheidend für Erfolg und Mißerfolg der Oxidation ist.

Liegt der pH-Wert zwischen 7.5 und 8, verläuft die Reaktion innerhalb von 2 Stunden vollständig zum Nitron. Ist der pH-Wert höher als 8, erhält man fast ausschließlich nicht weiter identifizierte Nebenprodukte. Bei einem pH-Wert unter 7 läuft die Reaktion dagegen fast gar nicht ab. Das Edukt kann auch nach Stunden reisoliert werden.

Die Kontrolle des pH-Wertes erwies sich bei Verwendung von Triethylamin als Base [102] als schwierig, da es sich um eine zu starke Base für dieses Vorhaben handelt. Daher wurde in dieser Arbeit Natriumhydrogencarbonat verwendet, das den entscheidenden Vorteil hat, daß es bei Kontakt mit Säure CO_2 entwickelt, so daß eine optische Kontrolle des pH-Wertes möglich ist. Da das Edukt als Hydrochlorid eingesetzt wird, muß zum Einstellen eines pH-Wertes von 7.5-8 lediglich so lange $NaHCO_3$ zu einer wäßrigen Lösung des Eduktes gegeben werden, bis keine Gasentwicklung mehr erfolgt.

Da im Laufe der Reaktion aus dem eingesetzten Wasserstoffperoxid OH^--Ionen entstehen (siehe Schema 8, Kapitel 3.3.1), ist eine pH-Wert-Kontrolle im Laufe der Reaktion sinnvoll.

Ein Nachteil der Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Base liegt in der Wahl des Lösungsmittels. Um den pH-Wert exakt einstellen zu können, ist ein Umsatz in Wasser-Gemischen erforderlich, so daß, selbst wenn als Hauptlösungsmittel für die Reaktion Methanol gewählt wird, Wasser als Co-Solvens im Reaktionsansatz vorhanden ist und am Ende entfernt werden muß. Da diese Art der pH-Wert-Kontrolle allerdings für ein Gelingen der Reaktion unbedingt nötig ist, kann darauf nicht verzichtet werden.

Da das Produkt in Wasser beinahe ebensogut löslich ist wie in organischen Lösungsmitteln, war die Methode der Extraktion, die von *Wierschem* zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches gewählt wurde, sehr langwierig (14-fache Extraktion) und führte oft zu schlechten Ausbeuten. Daher wurde nach einer alternativen Aufarbeitungsmethode gesucht, die ebenso zuverlässig alle anorganischen Salze aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

Das Gemisch wird daher bis fast zur Trockne eingeengt, wobei keine komplette Entfernung des Lösungsmittels vorgenommen wird, da Wasser sehr schwer zu entfernen ist und dafür höhere Temperaturen nötig sind, die die Zersetzung des Nitrons begünstigen. Nach Zugabe von Chloroform, in dem das Produkt sehr gut löslich ist, wird das verbliebene Wasser mit Magnesiumsulfat entzogen und die Feststoffe abfiltriert. Nach Entfernen des Chloroforms erhält man das Rohprodukt in einer guten Ausbeute von 62% ohne langwierige Aufarbeitung. Meistens ist keine weitere Reinigung erforderlich.

Hierbei zeigt sich ein weiterer Vorteil der Verwendung von Natriumhydrogencarbonat als Base. Während mit Hilfe von Triethylamin gewonnene Nitrone stets mit der Base verunreinigt waren und oft mehr als eine Chromatographie benötigt wurde, um sie vollständig zu entfernen, kann das bei Verwendung von Natriumhydrogencarbonat entstehende Natriumsalz an dieser Stelle durch Filtration abgetrennt werden.

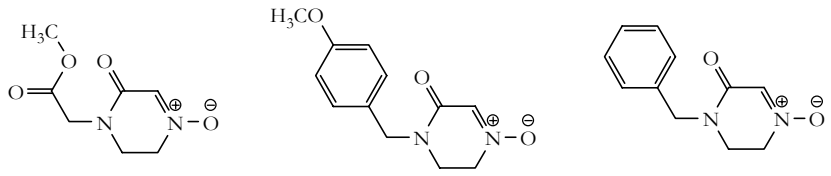
Die Reinigung mittels einer Überdruckchromatographie ist oft – und insbesondere in diesem Fall, da das Produkt erst als letzte Fraktion gewonnen werden kann – sehr lösungsmittel- und zeitintensiv. Daher sollte diese Prozedur nach Möglichkeit vermieden werden. Auch erwies sie sich für große Mengen Nitron als nicht durchführbar, da die geringe Trennleistung extrem große Säulen erforderlich machte. Meistens konnte das Produkt in guten Reinheiten (NMR-rein) direkt aus der Reaktionsmischung gewonnen werden. Für den Fall, daß eine Reinigung erforderlich war, mußte eine in kurzer Zeit gut durchführbare Methode gefunden werden.

Eine sehr gute Lösung ist oft die Umkristallisation, die in der Regel hohe Reinheiten bei sehr geringem Aufwand liefert, wenn geeignete Lösungsmittel zur Verfügung stehen. Der Versuch, das erhaltene Nitron umzukristallisieren, erwies sich jedoch als schwierig, da das Produkt in nahezu allen Lösungsmitteln sehr gut löslich ist und keine Hitze verträgt. Es war jedoch möglich, Kristalle aus Methanol zu züchten. Diese Methode war aber ebenfalls sehr aufwendig und genauso zeitintensiv wie die Überdruckchromatographie, so daß davon Abstand genommen wurde.

Eine weitere schnelle und effiziente Methode der Reinigung von Rohprodukten ist die Unterdruckchromatographie, die sich auch hier als die Methode der Wahl erwies. Durch Reinigung über eine kurze Unterdrucksäule, erhält man das gewünscht Nitron **7** in kurzer Zeit, guten Ausbeuten und sehr guter Reinheit.

5.1.2 Synthese weiterer Piperazin-2-on-nitrone

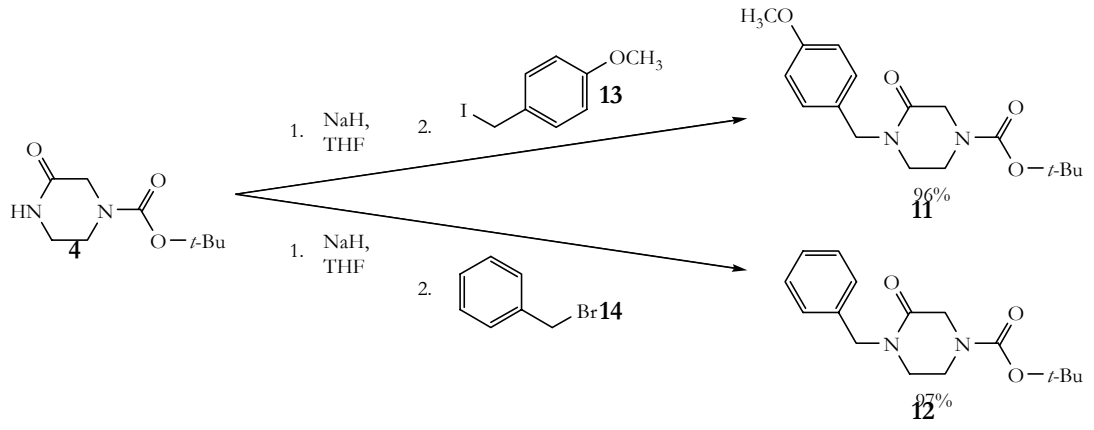
Ausgehend von den für die Synthese von (6-Oxo-4-oxy-3,6-dihydro-2*H*-pyrazin-1-yl)-essigsäuremethylester (**7**, Abbildung 13) entwickelten Synthesevorschriften wurde der generelle Zugang zu Piperazin-2-on-nitronen gezeigt. Durch die Einführung anderer Ankergruppen konnten zwei weitere Nitrone **17** und **18** (Abbildung 13) im großen Maßstab und in guten Ausbeuten erhalten werden. Es wurde zunächst eine *para*-Methoxybenzylgruppe gewählt, da diese Funktionalität ebenfalls eine spätere Anbindung an die feste Phase erlaubt. Des weiteren wurde eine Benzylgruppe eingeführt, da diese unter den Bedingungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition weitgehend inert ist und so Aussagen über den Einfluß von Methoxygruppen erlauben.



7 **17** **18**

Abbildung 13: Im Zuge dieser Arbeit dargestellte Nitrone.

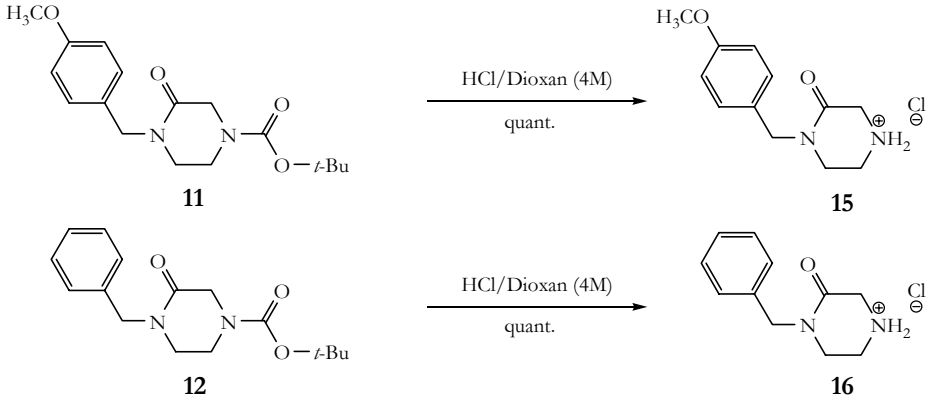
Zunächst wurde wiederum das BOC-geschütztes Piperazin-2-on **4** auf dem oben beschriebenen Wege dargestellt. Ausgehend davon konnten im nächsten Schritt durch Wahl geeigneter Nucleophile die gewünschten Reste eingeführt werden. Dazu wurde für die Synthese von **18** analog zu der in Kapitel 5.1.1 beschriebenen Synthese Benzylbromid (**14**) eingesetzt. Da *para*-Methoxybenzylbromid nicht käuflich ist, wurde im Fall der Synthese von **17** auf *para*-Methoxybenzyliodid (**13**) zurückgegriffen, was jedoch keinen nennenswerten Einfluß auf den Ablauf der Reaktion hatte.



Schema 30: Einführung unterschiedlicher Reste.

Die Darstellung der BOC-geschützten Bausteine **11** und **12** verlief dabei ohne Probleme und mit sehr guten Ausbeuten (Schema 30).

Obwohl beide Bausteine eine Phenylgruppe besitzen, wurden beim Entschützen mit Hilfe von 4 M HCl in Dioxan keine Nebenreaktionen beobachtet, so daß auf den Einsatz eines scavangers verzichtet werden konnte. Die Reaktion verlief in beiden Fällen ohne Schwierigkeiten und mit quantitativer Ausbeute (Schema 31). Da bei keinem der beiden Bausteine eine Esterfunktionalität vorhanden ist, kann auf den Zusatz von Methanol bzw. das Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluß verzichtet werden. Zur besseren Löslichkeit der Edukte empfiehlt sich aber dennoch die Zugabe von Methanol oder einem anderen Lösungsmittel, da sonst die Reaktionszeiten ansteigen.

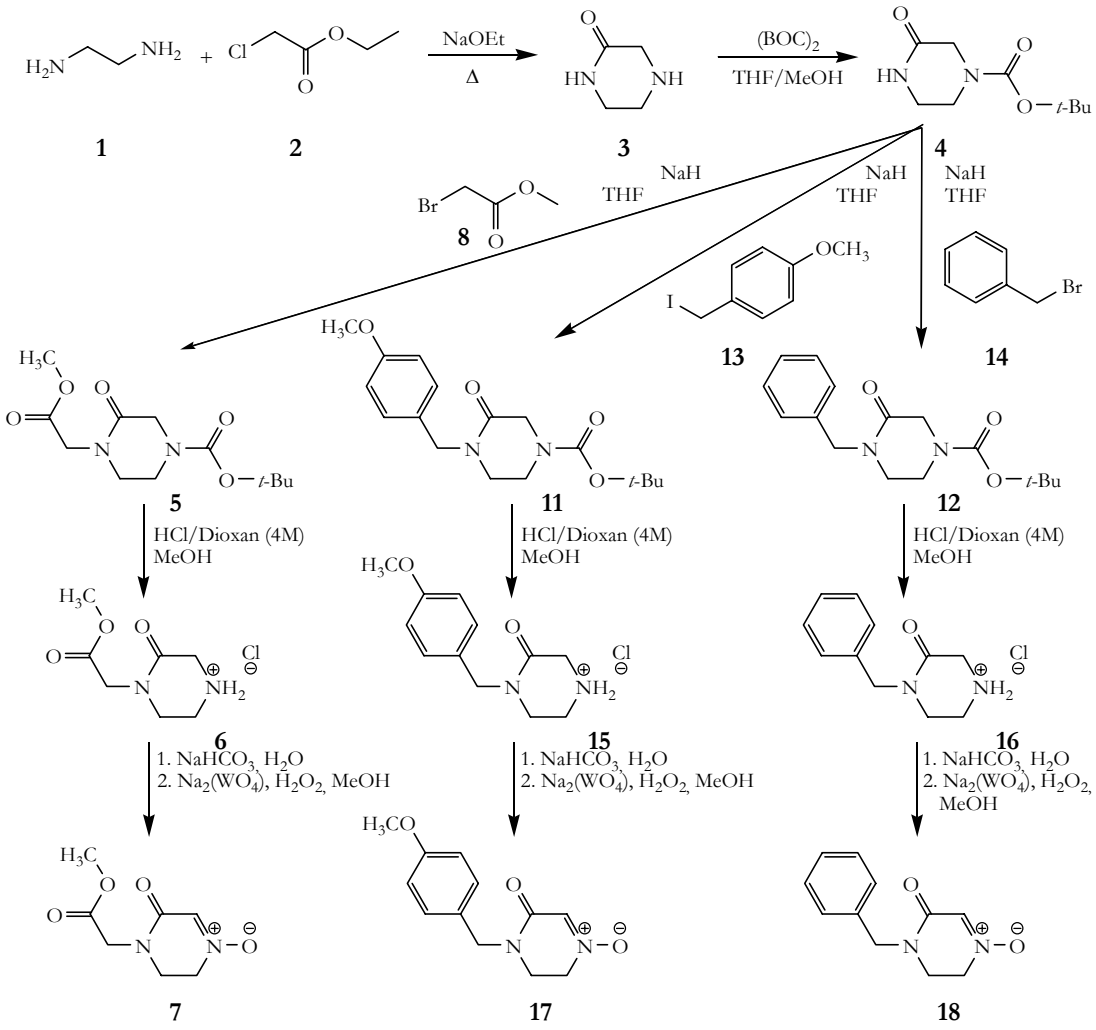


Schema 31: Entschützung der Bausteine.

Auch die Oxidation der entschützten Bausteine zu Nitronen nach der zuvor ausgearbeiteten Vorschrift verlief sauber und ebenfalls im Multi-Gramm-Maßstab in guten Ausbeuten.

In Schema 32 ist eine Übersicht über die gesamte Nitronsynthese dargestellt. Die dabei erzielten Ausbeuten sind in Tabelle 4 aufgelistet. Insgesamt ergaben sich Gesamtausbeuten von 46-59% über 5 Stufen, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 86-90% pro Stufe entspricht.

Mit der in Kapitel 5.1.1 aufgezeigten Synthese steht somit eine leistungsfähige Methode zur Darstellung von Piperazin-2-on-nitronen zur Verfügung.



Schema 32: Synthese von Piperazin-2-on-Nitronen.

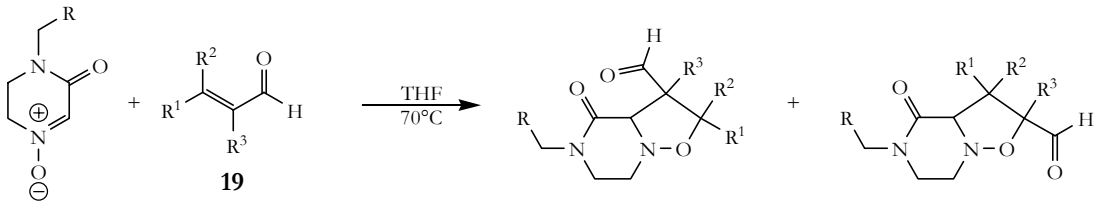
Tabelle 4: Ausbeuten bei der Nitronsynthese.

Nitron \ Stufe	**3**	**4**	**5, 11, 12**	**6, 15, 16**	**7, 17, 18**	Gesamt-Ausbeute
7			97%	quant.	62%	46%
17	86%	88%	96%	quant.	81%	59%
18			97%	quant.	80%	59%

5.2 Thermische 1,3-dipolare Cycloadditionen

5.2.1 Synthese der Isoxazolidine

Die in Kapitel 5.1 dargestellten Nitrone **7**, **17** und **18** konnten erfolgreich in thermischen Cycloadditionen mit α,β-ungesättigten Aldehyden eingesetzt werden (Schema 33). Die Wahl der Reaktionsbedingungen wurde auf solche eingeschränkt, die eine Übertragbarkeit der Reaktionen in Lösung auf solche an der festen Phase ermöglichen.



19

Schema 33: Thermische Cycloaddition von Nitronen an α,β-ungesättigte Aldehyde.

Da die Bildung eines Iminiumions aus einem Aldehyd in organokatalysierten Reaktionen der entscheidende Schritt ist (Kapitel 3.3.2.2), wurden als Reaktionspartner α,β-ungesättigte Aldehyde **19** ausgewählt. Diese können zudem in metallkatalysierten Reaktionen wegen ihres guten Komplexierungsvermögens eingesetzt werden.

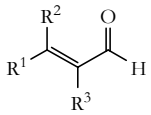
Die in dieser Arbeit eingesetzten Aldehyde sind in Tabelle 5 dargestellt. Mit Ausnahme von α-Bromacrolein sind alle Aldehyde kommerziell erhältlich, wodurch langwierige Synthesen vermieden wurden. α-Bromacrolein wurde nach einer Vorschrift von *Kündig* [151] dargestellt. Aufgrund seiner hohen Polymerisationsfähigkeit kann es nur bei -55°C für begrenzte Zeit gelagert werden.

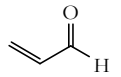
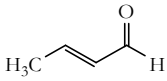
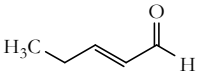
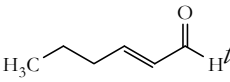
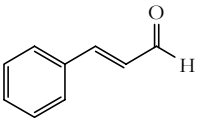
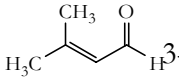
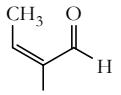
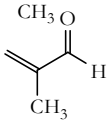
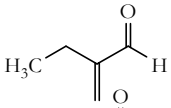
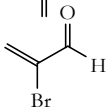
Die unten aufgeführten Aldehyde **19a**-**19j** (Tabelle 5) wurden thermischen Cycloadditionen unterzogen.

Da bereits Vorarbeiten von *Wierschem* zu Reaktionen in Lösung vorlagen, wurden dessen Reaktionsbedingungen übernommen. [102] Wie *Wierschem* zeigte, hat die Temperatur entscheidenden Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit. [102]

Die Reaktionen erfolgten in siedendem THF, wobei der Aldehyd im 3-fachen Überschuß eingesetzt wurde, da so eine schnellere Umsetzung stattfand. Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Dichlormethan, das ebenfalls gute Quelleigenschaften aufweist und des weiteren als Lösungsmittel bei katalytisch geführten Reaktionen zum Einsatz kommt, zeigte eine leichte Verlängerung der Reaktionszeit, was auf den niedrigeren Siedpunkt und damit auf die geringere Temperatur bei der Reaktion zurückzuführen ist.

Tabelle 5: Verwendete α,β-ungesättigte Aldehyde



Aldehyd Strukturformel	Name	Nr	R^1	R^2	R^3
	Acrolein	**19a**	H	H	H
	Crotonaldehyd	**19b**	CH_3	H	H
	*trans* -Pentenal	**19c**	CH_2CH_3	H	H
	*trans* -Hexenal	**19d**	$(CH_2)_2CH_3$	H	H
	Zimtaldehyd	**19e**	C_6H_5	H	H
	3-Methyl-2-butenal	**19f**	CH_3	CH_3	H
	2-Methyl-2-butenal	**19g**	H	CH_3	CH_3
	2-Methylacrolein	**19i**	H	H	CH_3
	2-Ethylacrolein	**19h**	H	H	CH_2CH_3
	α-Bromacrolein	**19j**	H	H	Br

Für die erfolgreichen Cycloadditionen in THF sind Produkte, Reaktionszeiten und Ausbeuten (Gesamtausbeute für beide Diastereomere – siehe Kapitel 5.2.1.2) in Tabelle 6 zusammengestellt. Nicht in allen Fällen konnten jedoch Cyclisierungsprodukte isoliert werden.

Die eingesetzten Nitrone sind extrem stabil, ihre Cyclisierungsreaktionen daher sehr langsam. Acrolein (**19a**) und insbesondere α-Bromacrolein (**19j**) sind hingegen sehr reaktive Substanzen. Da sie hochgradig polymerisationsempfindlich sind, war es unter den gegebenen Bedingungen nicht möglich, Cyclisierungsprodukte dieser Aldehyde zu erhalten. Auch ein Absenken der Temperatur auf Raumtemperatur, 0°C oder -20°C führte lediglich

zu einer verlangsamten Polymerisation, nicht aber zu der Bildung von Additionsprodukten. Dies ist bedauerlich, da sowohl Acrolein als auch α-Bromacrolein als Standard-Dipolarophile in der Katalyse eingesetzt werden.

Die Reaktionen mit Zimtaldehyd (**19e**) wiederum verliefen extrem langsam, so daß nur für die Nitrone **7** und **17** ein Cyclisierungsprodukt isoliert werden konnte. In keiner der Reaktionen mit Zimtaldehyd verlief der Umsatz innerhalb von 4 Wochen bei 70°C vollständig.

Auch die Reaktionen mit den weiteren Aldehyden verliefen zum Teil sehr langsam. Dies war immer dann der Fall, wenn der Rest R^3 ein Wasserstoffatom war (Aldehyde **19b**, **19c**, **19d**, **19e** und **19f**). In diesen Fällen wurden Reaktionszeiten von 20 h bis 3 d beobachtet. War jedoch ein Rest $R^3 \neq H$ vorhanden und R^2 ein Wasserstoffatom (Aldehyde **19h** und **19i**), verliefen die Reaktionen in wenigen Stunden vollständig zu den erwarteten Produkten. Besonders langwierig ist die Reaktion des Aldehyd **19g**, der als einziger sowohl an R^3 als auch an R^2 alkylsubstituiert ist.

Insgesamt dauerte die Reaktion je nach Nitron zwischen 1 h und 6 d. Die isolierten Ausbeuten sind für alle Cycloadditionen, in denen die Reaktion bis zur kompletten Abreaktion des jeweiligen Nitrons geführt werden konnte, gut und liegen zwischen 53 und 89 % (siehe Tabelle 6). Die Ausbeuten nehmen in der Regel mit steigenden Reaktionszeiten ab, was sich durch Zerfall der Nitrone, die längere Zeit Temperaturen von 70°C ausgesetzt sind, erklären läßt.

Diese Reaktionszeiten sind deutlich von den eingesetzten Nitronen abhängig. Grundsätzlich ließ sich ein Reaktivitätsgefälle der Nitrone in der Reihenfolge **18>7>17** beobachten. Als am reaktivsten erwies sich das benzylsubstituierte Nitron **18** mit Benzylsubstituenten, gefolgt von Nitron **7** mit Methylesterfunktionalität. Das unreaktivste der drei Nitrone ist Nitron **17**, das einen Methoxybenzylsubstituenten trägt (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6: Isolierte Produkte der thermischen Cycloaddition von **7, 17** und **18** mit **19**.

Nitron / Aldehyd	**7** Produkt	Nr.	t [h][a]	[%]	**17** Produkt	Nr.	t [h][a]	[%]	**18** Produkt	Nr.	t [h][a]	[%]
Croton-aldehyd		**20b**	20	64		**21b**	72	71		**22b**	5	61
trans-Pentenal		**20c**	20	76		**21c**	72	64		**22c**	5	61
trans-Hexenal		**20d**	20	64		**21d**	72	67		**22d**	5	63
Zimt-aldehyd		**20e**	336[b]	21		**21e**	312[b]	28	—	-	-	-
3-Methyl-2-butenal		**20f**	66	66		**21f**	72	61		**22f**	47	62
2-Methyl-2-butenal		**23g**	144	69		**24g**	144	59		**25g**	144	53
2-Methyl-acrolein		**23h**	1	82		**24h**	1.5	72		**25h**	0.5	74
2-Ethyl-acrolein		**23i**	2	89		**24i**	2.5	85		**25i**	2	84

[a] Vollständiger Umsatz bestimmt durch Dünnschichtchromatographie und Anfärben mit Seebach-Reagenz (s. Kapitel 7.1, Verwendete Geräte, Materialien und Methoden);

[b] Unvollständiger Umsatz.

5.2.1.1 Regioselektivität

Bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen können zwei unterschiedliche Regioisomere entstehen. Im Fall der in dieser Arbeit betrachteten Reaktionen waren dies die in Abbildung 14 dargestellten 4- Isoxazolidine und die in Abbildung 15 gezeigten 5-Isoxazolidine.

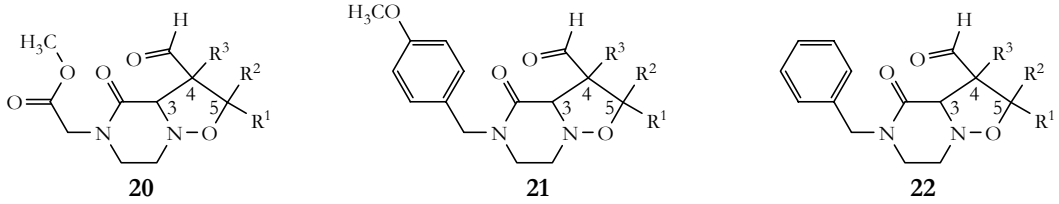


Abbildung 14: 4-Isoxazolidine.

Beide Isomere können anhand der NMR-Spektren unterschieden werden: Eine deutliche Verschiebung ist im Fall des ^{13}C-NMR Signals des Aldehyd-Kohlenstoffs zu erkennen. Während dieses für die 4-Isoxazolidine im Bereich 197.1 - 198.9 ppm liegt, erhält man für 5-Isoxazolidine Verschiebungen im Bereich 199.3 – 200.6 ppm. Im ^{1}H-NMR-Spektrum erhält man eine jeweils charakteristische Aufspaltung der C(3)H sowie eventueller C(4)H und C(5)H Signale, die in der Regel gut zu erkennen und auszuwerten ist. Des weiteren gibt die Auswertung von 2D-NMR-Experimenten (COSY, HMBC und HMQC) Sicherheit in der Zuordnung der Isomere.

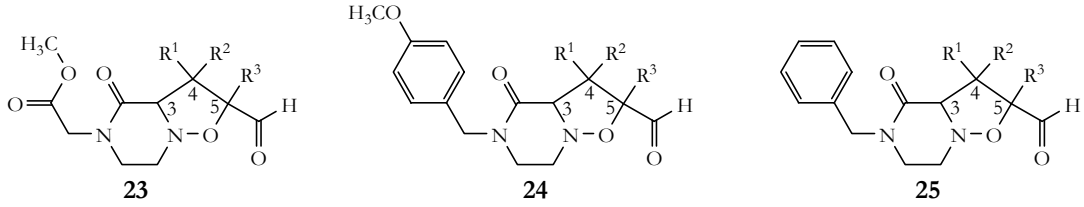


Abbildung 15: 5-Isoxazolidine.

In allen in dieser Arbeit betrachteten Cycloadditionen konnte stets nur ein Regioisomer isoliert werden. Die entstehenden Isomere sind dabei vom Substitutionsmuster der α,β-ungesättigten Aldehyde abhängig. Ist in α-Position kein Substituent vorhanden, entstehen die 4-Isoxazolidine **20** (Nitron **7**), **21** (Nitron **17**) und **22** (Nitron **18**) (Abbildung 14). Hat der reagierende Aldehyd hingegen einen α-Substituenten, wurden stets nur die 5-Isoxazolidine **23** (Nitron **7**), **24** (Nitron **17**) und **25** (Nitron **18**) (Abbildung 15) beobachtet. Diese Beobachtung der Regiochemie deckt sich mit den von *Wierschem* gemachten und entspricht den in der Literatur beschriebenen Orbitaleinflüssen der verschiedenen funktionellen Gruppen. [15,50,102]

Tabelle 6 zeiget die im Rahmen dieser Arbeit beobachteten Isoxazolidine, die aus der Cycloaddition der Nitrone **7**, **17** und **18** mit den in Tabelle 5 aufgeführten Aldehyden hervorgehen. Aus der Tabelle lassen sich des weiteren die Reaktionszeiten sowie die Ausbeuten (Gesamtausbeute für beide Diastereomere – siehe Kapitel 5.2.1.2) entnehmen.

5.2.1.2 Diastereoselektivität

Bei 1,3-dipolaren Cycloadditionen an Nitrone können pro Regioisomer jeweils zwei Diastereomere entstehen (Kapitel 3.2), die *endo*- und *exo*-Produkte. Auch die Frage der Diastereoselektivität erwies sich im Fall der Piperazinonnitrone **7**, **17** und **18** als stark vom Substitutionsmuster der Aldehyde abhängig.

Ebenso wie die Regioisomere können auch die Diastereomere mit Hilfe der NMR-Spektroskopie unterschieden werden. Deutlich erkennen läßt sich ein unterschiedlicher Shift der Signale sowohl des Aldehydprotons als auch des C(3)H-Protons. Beide weisen darüber hinaus deutlich unterschiedliche Kopplungskonstanten auf, anhand derer die unterschiedlichen Diastereomeren erkannt werden können. Diese Unterscheidung ist beispielhaft in Abbildung 16 gezeigt. Tabelle 7 führt die Kopplungskonstanten der für die Diastereomerenzuordnung[a] wichtigen Protonen für alle erhaltenen Cyclisierungsprodukte auf.

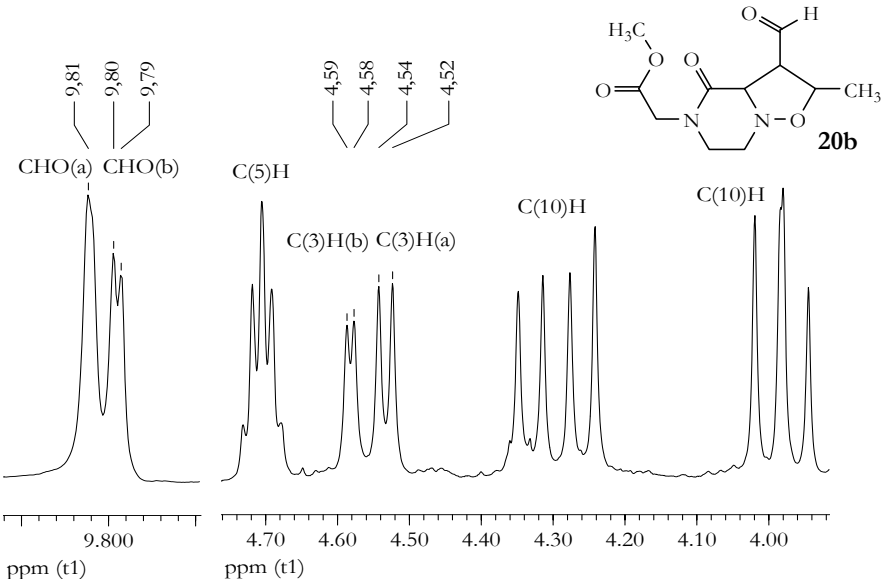


Abbildung 16: Vergleich der NMR-Spektren der Diastereomeren von **20b**.

[a] Im Folgenden werden die Diastereomeren mit „Diastereomer 1“ und „Diastereomer 2“ bezeichnet.

Tabelle 7: Vergleich von Kopplungskontanten in den ^{1}H-NMR-Spektren in Hz.

Produkt	Diastereomer 1		Diastereomer 2		Produkt	Diastereomer 1		Diastereomer 2	
	CHO	C(3)H	CHO	C(3)H		CHO	C(3)H	CHO	C(3)H
20b	1.7	9.6	2.2	4.9	**20f**	[d]	[d]	1.7	4.1
21b	1.1	9.8	2.5	5.9	**21f**	[d]	[d]	2.0	4.8
22b	1.0	9.0	2.5	5.9	**22f**	[d]	[d]	2.0	5.0
20c	1.8	[a]	2.4[c]	[a]	**23g**	-	6.9	-	-
21c	[b]	9.7	2.7	5.5	**24g**	-	9.7	-	-
22c	1.5	9.9	2.7	[a]	**25g**	-	9.7	-	-
20d	1.9	9.7	2.6[c]	[a]	**23h**	-	6.3	-	-
21d	[b]	9.7	2.7	5.5	**24h**	-	7.4	-	-
22d	1.2	8.2	2.7	5.1	**25h**	-	7.0	-	-
20e	0.9	9.3	1.9	4.4	**23i**	-	7.2	-	-
21e	0.8	9.4	2.4	5.3	**24i**	-	7.7	-	-
22e	1.0[c]	9.7[c]	2.4[c]	5.0[c]	**25i**	-	8.0	-	-

[a] nicht bestimmbar, da überlagert;
[b] breites Singulett;
[c] aus Roh-NMR bestimmt, keine Isolation möglich;
[d] Roh-NMR nicht sauber genug für eine Bestimmung, keine Isolation möglich.

Tabelle 8: Diastereoselektivität der Cycloadditionen.[a]

Produkt	Rohprodukt *Diastereomeren* *1 : 2*	Produkt, isoliert[b] *Diastereomeren* *1 : 2*	Produkt	Rohprodukt *Diastereomeren* *1 : 2*	Produkt, isoliert[b] *Diastereomeren* *1 : 2*
20b	51 : 49	56 : 44	**20f**	10 : 90	0 : 100
21b	81 : 19	87 : 13	**21f**	18 : 82	0 : 100
22b	50 : 50	57 : 43	**22f**	08 : 92	0 : 100
20c	73 : 27	100 : 0	**23g**	100 : 0	100 : 0
21c	79 : 21	80 : 20	**24g**	100 : 0	100 : 0
22c	71 : 29	71 : 29	**25g**	100 : 0	100 : 0
20d	82 : 18	100 : 0	**23h**	100 : 0	100 : 0
21d	58 : 42	60 : 40	**24h**	100 : 0	100 : 0
22d	70 : 30	75 : 25	**25h**	100 : 0	100 : 0
20e	60 : 40	64 : 36	**23i**	100 : 0	100 : 0
21e	63 : 37	65 : 35	**24i**	100 : 0	100 : 0
22e	68 : 32	-	**25i**	100 : 0	100 : 0

[a] Bestimmt aus ^{1}H-NMR der Rohprodukte durch Integration der Aldehydsignale;
[b] Nach chromatographischer Reinigung: stationäre Phase Kieselgel, mobile Phase Essigester:Methanol = 10:1 (Produkte **20** und **23**) bzw. Essigester (Produkte **21**, **22**, **24** und **25**).

Aldehyde **19b**, **19c**, **19d**, **19e** und **19f**, die in α-Position ein Wasserstoffatom tragen, ergaben stets ein Gemisch der beiden möglichen Diastereomeren, wohingegen die in α-Position substituierten Aldehyde **19g**, **19h** und **19i** selektiv zu einem Diastereomer führten. Die im Rohprodukt erhaltenen Diastereomerenverhältnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Leider gelang es oftmals nicht, die Diastereomere voneinander zu trennen, da auch nach mehrfacher Chromatographie stets ein Gemisch erhalten wurde, dessen Zusammensetzung ebenfalls in Tabelle 8 dargestellt ist.

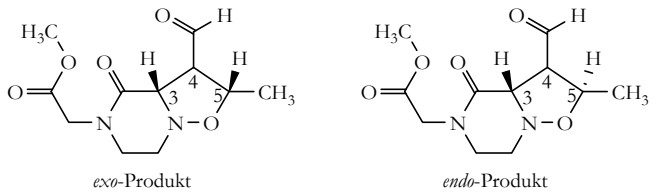
5.2.2 Konformationsbestimmung der Isoxazolidine

Eine besondere Herausforderung lag in der Zuordnung der Konfiguration der hier als Diastereomer 1 und Diastereomer 2 gekennzeichneten Diastereomeren, die als *endo* oder *exo* zu bestimmen war. Zu diesem Zweck wurden NOE-Experimente unternommen, sowie Molecular-Modelling-Rechnungen durchgeführt.

5.2.2.1 NOE-Experimente

Zwei Diastereomere in einem Ringsystem können anhand von long-range-Kopplungen unterschieden werden. Dazu sind zwei über mindestens 4 Bindungen entfernte Protonen nötig, die dennoch räumlich benachbart sind (oder von denen dieses vermutet wird). Prinzipiell läßt sich mit Hilfe von NOE-Messungen ermitteln, ob sich diese beiden Protonen in unmittelbarer räumlicher Nachbarschaft befinden.

Im Fall der in dieser Arbeit betrachteten Cycloprodukte gibt es ein *endo*-und ein *exo*-Produkt (siehe Abbildung 17). Diese unterscheiden sich darin, ob die Protonen C(3)H und C(5)H auf der selben Seite des Rings stehen oder nicht (aufgrund der verwendeten Z-Aldehyde steht C(4)H immer *trans* zu C(5)H). Theoretisch sollte dieser Unterschied mit Hilfe der NOE-Spektroskopie sichtbar zu machen sein und damit eindeutig bestimmt werden können, bei welchem der Stereoisomeren es sich um das *endo*- und bei welchem um das *exo*-Produkt handelt, da für das *exo*-Produkt ein NOE zwischen den Protonen C(3)H und C(5)H zu erwarten ist.



exo-Produkt *endo*-Produkt

Abbildung 17: *exo*- und *endo*-**20b**.

Um beide Diastereomeren in kurzer Zeit vermessen zu können, wurden Gemische der beiden Diastereomeren gewählt und jeweils mit der Frequenz der C(3)H-Protonen eingestrahlt. Das Ergebnis ist am Beispiel der Cycloprodukte **20b** in Abbildung 18 dargestellt. Überraschenderweise zeigte sich bei keinem der beiden Diastereomeren eine NOE-Kopplung von C(3)H zu C(5)H. Dies läßt sich durch eine ungünstige Konformation des annelierten Ringsystems erklären. Dabei stehen in beiden Diastereomeren die Protonen C(3)H und C(5)H zwar unterschiedlich nah zueinander, jedoch ist die Entfernung in beiden Fällen so groß, daß kein NOE gemessen werden kann, d.h. größer als ca. 5 Å. [152]

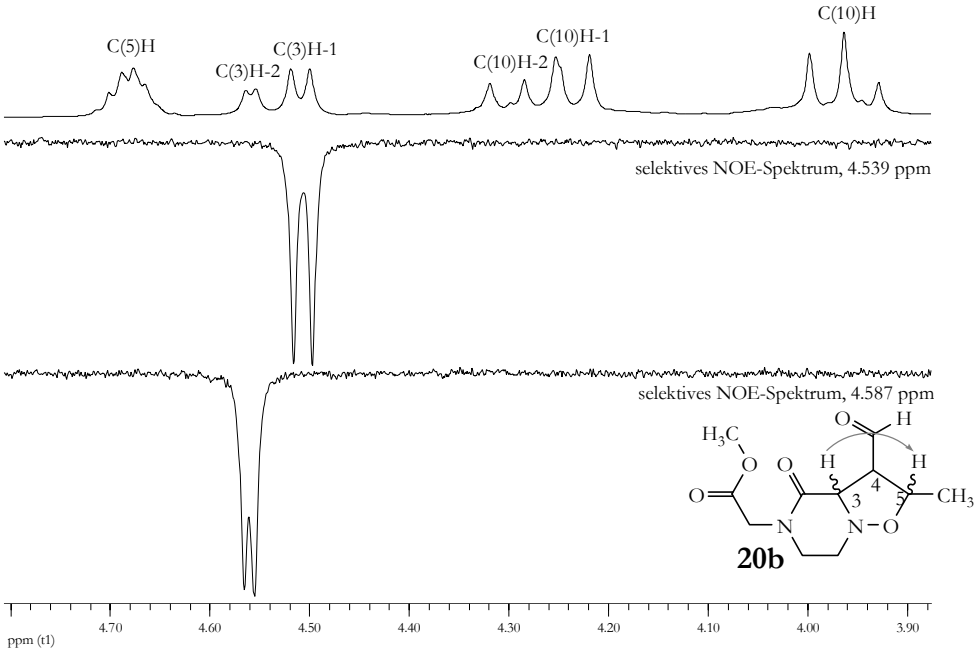


Abbildung 18: Selektive NOE-Spektren von **20b**.

Auch in allen weiteren vermessenen Produkten konnte keine NOE-Kopplung zwischen C(3)H und C(5)H festgestellt werden. Somit konnten die Diastereomeren mit dieser Methode nicht identifiziert werden.

5.2.2.2 Molecular Modelling

Die zwei während der Reaktion entstehenden Diastereomeren der Produkte **20**, **21** und **22** zeigen ein deutlich unterschiedliches Verhalten in ihren ^{1}H-NMR-Spektren (Kapitel 5.2.1.2). Die großen Unterschiede in den Kopplungskonstanten können benutzt werden, um die Diastereomeren mit Hilfe von theoretischen Berechnungen zuzuordnen. Diese Untersuchung wurde auf das Isoxazolidin **20b** beschränkt, da sich bei eindeutigen Ergebnissen über Analogieschlüsse auch die anderen Cycloadditionsprodukte zuordnen lassen.

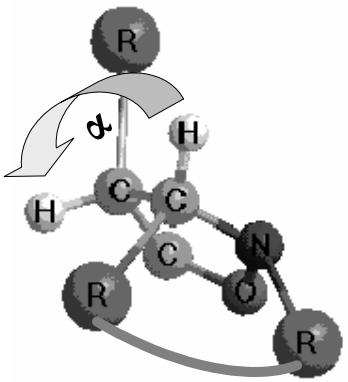


Abbildung 19: Untersuchter Torsionswinkel C(3)H-C(3)-C(4)-C(4)H (α).

In einem ersten Schritt wurde die Untersuchung auf die Kopplungskonstante zwischen C(3)H und C(4)H beschränkt, da bei dieser der Unterschied in den Diastereomeren am größten war. Die Kopplungskonstante ist vom Torsionswinkel C(3)H-C(3)-C(4)-C(4)H (siehe Abbildung 19) abhängig und wird empirisch durch die Karpluskurve beschrieben, deren Verlauf sich ergibt als:

$$ {}^{3}J = \begin{cases} 8.5 \cdot \cos^2 \alpha - 0.28 & \textit{für} \quad 0° \le \alpha \le 90° \\ 9.5 \cdot \cos^2 \alpha - 0.28 & \textit{für} \quad 90° \le \alpha \le 180° \end{cases} $$

Da die gemessene Koplungskonstante sich stets aus dem Mittelwert über die im Laufe der Messung durchlaufenen Konformationen ergibt, muß auch bei der Berechung die statistische Verteilung der möglichen Winkel ermittelt werden. Diese geschah mit Hilfe von Moleküldynamikrechungen unter Verwendung empirischer Kraftfelder. Diese Rechnungen erfassen nicht nur Energiedifferenzen zwischen Konformeren, sondern auch entropische Effekte wie die unterschiedliche Beweglichkeit von Seitenketten in verschiedenen Konformationen der viel starreren Ringe. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Softwareprogramms Tinker [153] und wurden mit Hilfe von Kraftfeldberechnungen auf Basis des Parametersatzes MM3 durchgeführt. Die Rechnungen erforderten einige Modifikationen:

1. Der verwendete Parametersatz MM3 enthält keine Parameter für eine in einem annelierten Ringsystem befindliche N-O-Bindung. Daher mußten die Parameter (Bindungslängen, Kraftkonstanten, etc.) für diese Atomtypen geschätzt werden. Eine gute Annäherung bieten die Parameter einer Hydroxylamingruppierung, die im Folgenden für die fraglichen Atomtypen verwendet wurden.

2. Ein Durchschwingen des N(2)-Stickstoffatoms läßt der verwendete Parametersatz (MM3) mit den oben besprochenen Modifikationen) nicht zu, die Energiebarriere erscheint

im Fall des gerechneten Isoxazolidin **20b** zu hoch. Bei MD-Läufen wird stets nur ein Konformer erhalten, das Ereignis des Durchschwingens kann während der Simulation, die nur eine vergleichsweise kurze Zeitspanne umfaßt (10^{-8}-10^{-6} s) nicht beobachtet werden. Da ein solches Durchschwingen in der Realität in der NMR-typischen Zeitscala von 10^{-1}-10^{1} s jedoch anzunehmen ist, muß die im Parametersatz vorhandene Energiebarriere zunächst ermittelt und mit Hilfe eines sogenannten umbrella-samplings herausgerechnet werden, um nach erfolgter Moleküldynamikrechnung wieder in das statistische Ergebnis der Kopplungskonstanten einbezogen zu werden.

Beim sogenannten umbrella-sampling wird die Potentialfläche eines Moleküls durch einen (unphysikalischen) Korrekturterm zunächst so modifizier, daß im Laufe einer MD-Rechnung alle für das Problem wesentlichen Konformationen so oft durchlaufen werden, daß sich eine gute Statistik ergibt. Im vorliegenden Fall wurde das Energieprofil für die Ringinversion durch eine Reihe von Geometrieoptimierungen für festgehaltene Werte des Torsionswinkels C(3)-N-O-C(5) (β, siehe Abbildung 20) ermittelt.

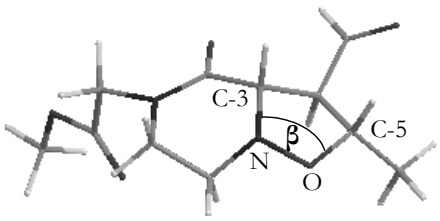


Abbildung 20: Torsionswinkel, der das Durchschwingen des Stickstoffs beschreibt.

Durch manuelles Anpassen wurde anschließend der Zusatzterm (Umbrella-Potential) ermittelt, der für eine annähernd barrierefreie Ringinversion benötigt wird. Er ergab sich als:

$$E(\beta) = 5 kcal/mol \cdot \cos(3\beta + 195°)$$

Dieser Term hat die für Torsionen an sp^3-hybridisierten Atomen typische 120°-Periodizität und kann eine Barriere von 10 kcal/mol ausgleichen. Diese Größe entspricht der Inversionsbarriere von Cyclohexan und erscheint daher vernünftig. Diese Funktion wurde in die Kraftfeldparameter einbezogen und der so veränderten Parametersatz am vollständigen Molekül **20b** getestet, indem eine kurze Simulation durchgeführt wurde, bei der wiederum der Torsionswinkel β beobachtet wurde. Im Vergleich der Simulationen mit und ohne umbrella sampling erkennt man, daß die gewählten Parameterveränderungen ein Umklappen des Stickstoffatoms überhaupt erst ermöglichen (s. Abbildung 21). Die Barriere wurde also weit genug herabgesetzt.

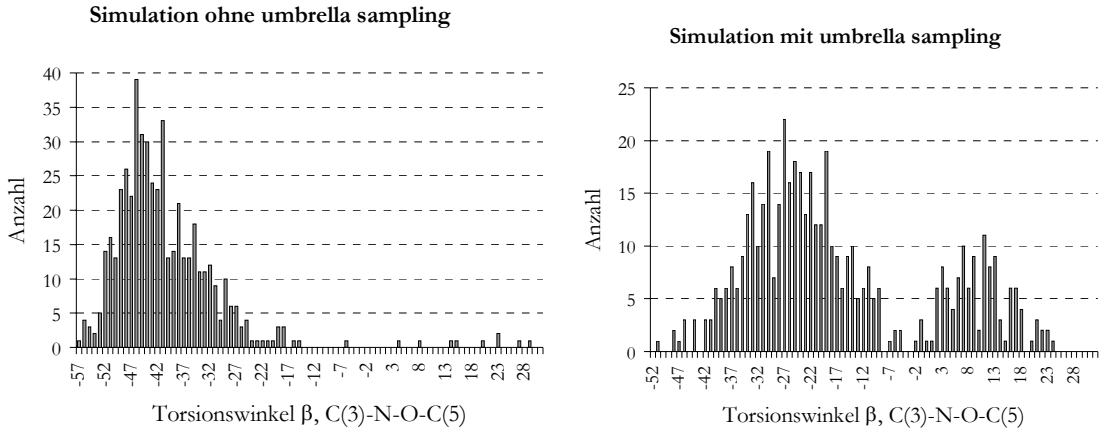


Abbildung 21: Auswirkung des umbrella samplings auf das Umklappen von β.

Um Aussagen zu Kopplungskonstaten treffen zu können muß eine längere Simulation durchgeführt werden. Diese wurde bei einer Temperatur von 298 K durchgeführt. Insgesamt wurden dabei in regelmäßigen Abständen 12606 „Schnappschüsse" des für die Berechnung der Kopplungskonstanten wichtigen Torsionswinkels α aufgezeichnet (s. Abbildung 22 am Beispiel von *exo*-**20b**). Außer dem Torsionswinkel α wurden an allen drei Stereozentren die Diederwinkel betrachtet, um sicherzustellen, daß während der Simulation keine Bindung gebrochen wurde wodurch eventuell unbemerkt das andere Diastereomer entstehen würde. Darüber hinaus muß für jeden „Schnapschuß" i der Torsionswinkel β_i ermittelt werden, da nur mit Hilfe diese Winkels das Zurückrechnen des Umbrellapotentials möglich ist.

Nach Durchführen der MD-Rechnung muß die Wahrscheinlichkeit aller gefundenen Konformere mit exp(-E(β)/kT) multipliziert werden, um den Einfluß des Umbrella-Potentials wieder herauszurechnen.

Die mittlere Kopplungskonstante aus N „Schnappschüssen" ergibt sich dann als

$$\overline{J} = \frac{\sum_{i=1}^{N} e^{-\frac{E(\beta_i)}{kT}} \cdot J(\alpha_i)}{\sum_{i=1}^{N} e^{-\frac{E(\beta_i)}{kT}}},$$

wobei der Bolzmannfaktor den Einfluß des Umbrella-Potentials korrigiert und $J(\alpha_i)$ die Kopplunskonstante für die einzelnen „Schnappschüsse" gemäß der Karpluskurve bezeichnet.

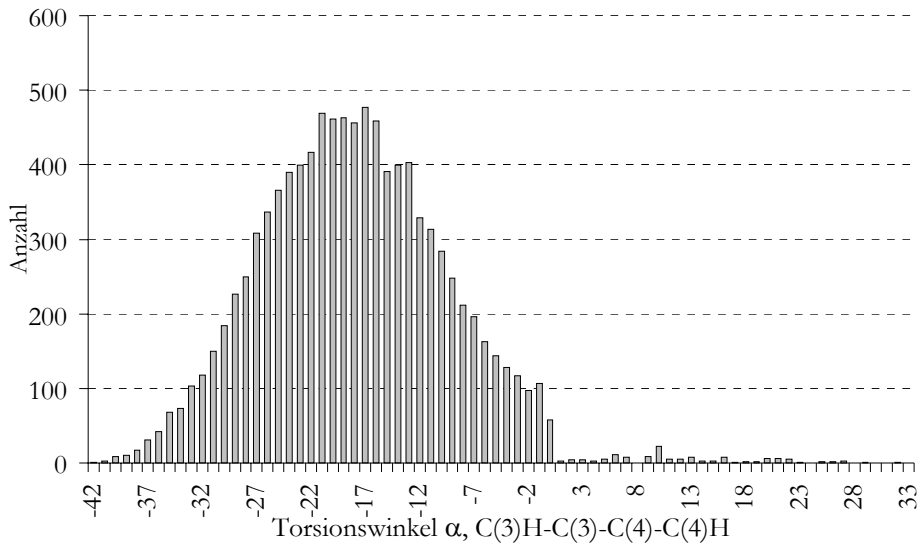


Abbildung 22: Simulation für *exo*-**20b** mit Umbrella-Potential.

Diese Berechnungen wurden für beide möglichen Diastereomeren durchgeführt. Die berechneten Kopplungskonstanten (7.8 Hz für *exo*-**20b** und 2.9 Hz für *endo*-**20b**, s. Tabelle 9) unterscheiden sich deutlich, weichen allerdings auch um jeweils ca. 2 Hz von den im Experiment beobachteten ab (9.6 Hz für das Diastereomer 1 und 4.9 Hz für das Diastereomer 2, s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich von experimentell erhaltenen mit berechneten Kopplungskonstanten.

Diastereomer 1	Diastereomer 2	*exo*-**20b**	*endo*-**20b**
Experiment		Berechnet	
9.6 Hz	4.9 Hz	7.8 Hz	2.9 Hz

Obwohl ein deutlicher Unterschied zwischen gemessenen und berechneten Kopplungskonstanten besteht, läßt sich dennoch ein Trend feststellen. Die Unterschiede dürften zu einem großen Teil von der empirisch bestimmten und mit großen Ungenauigkeiten behafteten Karplusbeziehung herrühren. Da jedoch für Moleküle der betrachteten Art keine genaueren Beziehungen bekannt sind, muß mit dieser allgemeinen Formel gerechnet werden. Als Ungenauigkeit gibt die Karplusbeziehung einen Bereich von ca. 2-4 Hz an, je nach betrachtetem Winkel. Die beobachteten Unterschiede liegen innerhalb dieser Toleranzgrenzen, daher kann davon ausgegangen werden, daß es sich bei Diastereomer 1 mit großer Wahrscheinlichkeit um die *exo*-Verbindung, bei Diastereomer 2 um die *endo*-Verbindung handelt.

Im Rahmen gewisser Unsicherheiten ist es mit Hilfe der Kraftfeldmethoden gelungen, die Diastereomere durch Vergleich mit Moleküldynamik-Simulationen zuzuordnen. [b]

5.2.3 Analytische Daten der Isoxazolidine

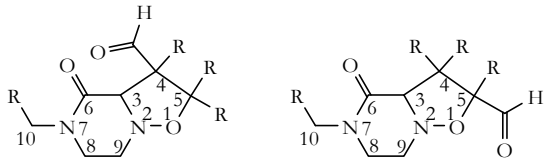


Abbildung 23: Numerierung der Kohlenstoffatome.

Charakteristische Signale der Isoxazolidine sind zwei neben den bereits in Kapitel 5.2.1.2 behandelten Signalen für die Protonen C(3)H und CHO im ^{1}H-NMR gut zu erkennende Dubletts mit Kopplungskonstanten von ca. 17 Hz. Sie gehören zu den diastereotopen Wasserstoffatomen der CH_2-Gruppe des Linkers (C(10)H_2). In Tabelle 10 (Diastereomer 1) und Tabelle 12 (Diastereomer 2) sind die im ^{1}H-NMR-Spektrum auftretenden Verschiebungen und Kopplungskonstanten ausgewählter Protonen aufgelistet. Abbildung 23 zeigt die in dieser Arbeit zur Zuordnung der NMR-Signale verwendete Nummerierung der Atome.

Tabelle 10: ^{1}H-NMR Signale des Diastereomers 1 der isolierten Isoxazolidine **20**, **21** und **22**. [c,d]

Nr.	CHO	C(3)H	C(4)H	C(5)H	C(10)H	
20b	9.81 (1.7)	4.53 (9.6)	3.67-3.63 (m)	4.70 (6.4)	4.26 (17.4)	4.00 (17.4)
21b	9.89 (1.1)	4.55 (9.8)	3.36 (1.1, 6.5, 9.5)	4.63 (6.2)	4.69 (14.5)	4.32 (14.4)
22b	9.91 (1.0)	4.68-4.56 (m)	3.48 (1.1, 7.6, 9.0)	4.68-4.56 (m)	4.75 (14.6)	4.41 (14.6)
20c	9.71 (1.8)	4.47-4.37 (m)	3.47-3.30 (m)	4.47-4.37 (m)	4.17 (17.4)	3.94 (17.4)
21c	9.88 (bs)	4.50 (9.7)	3.51 (6.7, 9.7)	4.44 (6.7, 12.9)	4.67 (14.5)	4.32 (14.5)
22c	9.89 (1.5)	4.54 (9.9)	3.55 (1.5, 6.8, 9.8)	4.46 (6.5)	4.75 (14.7)	4.40 (14.7)
20d	9.78 (1.9)	4.48 (9.7)	3.42-3.36 (m)	4.56 (6.8, 12.4)	4.23 (17.3)	4.00 (17.3)
21d	9.90 (bs)	4.54-4.48 (m)	3.53 (5.1, 9.5, 15.3)	4.54-4.48 (m)	4.70 (14.5)	4.33 (14.5)
22d	9.91 (1.2)	4.60-4.52 (m)	3.54 (0.9, 6.7, 8.2)	4.60-4.52 (m)	4.76 (14.7)	4.40 (14.7)
20e	9.91 (0.8)	4.69 (9.3)	3.70-3.66 (m)	5.67 (6.7)	4.23 (17.2)	4.10 (17.3)
21e	9.99 (0.8)	4.71 (9.4)	3.85 (7.6, 8.8)	5.60 (6.9)	4.67 (14.4)	4.42 (14.4)

[b] Aufgrund der bestehenden Unsicherheit über die Zuordnung wird auch im weiteren Verlauf dieser Arbeit von Diastereomer 1 und Diastereomer 2 und nicht von *exo* und *endo* die Rede sein.

[c] Lösungsmittel: $CDCl_3$.

[d] In Klammern sind die Kopplungskonstanten bzw. die Multiplizität angegeben.

Tabelle 11: ^{13}C-NMR-Signale des Diastereomers 1 der isolierten Isoxazolidine **20**, **21** und **22**. [c]

Nr.	CHO	C-6	C-5	C-3	C-4	C-10	C-9	C-8
20b	198.0	166.3	72.9	66.5	63.9	48.0	47.8	44.6
21b	198.6	165.3	73.1	67.3	63.9	49.1	47.8	42.4
22b	198.6	165.5	73.2	67.3	63.8	49.7	47.8	42.6
20c	198.1	166.0	77.7	66.2	62.0	47.7	47.5	44.4
21c	198.7	165.1	78.3	67.1	61.9	48.8	47.5	42.2
22c	198.9	165.5	78.6	67.1	62.0	49.6	47.6	42.7
20d	198.1	166.0	76.5	66.3	62.4	47.7	47.6	44.5
21d	198.8	165.1	76.9	67.0	62.3	48.8	47.5	42.2
22d	198.8	165.5	77.2	67.2	62.5	49.4	47.6	42.7
20e	196.9	166.0	77.3	66.4	65.4	47.9	47.6	44.2
21e	197.8	165.4	77.9	67.4	65.6	49.3	47.9	42.2

Darüber hinaus zeigen auch die ^{13}C-NMR-Spektren einige sehr charakteristische Signale. Neben dem Aldehydproton bei 196.8-198.8 ppm ist dies insbesondere ein Signal für das Carbonyl-C bei 165.1-166.8 ppm. Tabelle 11 (Diastereomer 1) und Tabelle 13 (Diastereomer 2) zeigen die Verschiebungen repräsentativer ^{13}C-NMR-Signale.

Tabelle 12: ^{1}H-NMR Signale des Diastereomers 2 der isolierten Isoxazolidine **20**, **21** und **22**. [c,d,e]

Nr.	CHO	C(3)H	C(4)H	C(5)H	C(10)H	
20b	9.79 (2.2)	4.58 (4.9)	3.67-3.63 (m)	4.70 (m)	4.33 (17.4)	3.96 (17.4)
21b	9.82 (2.5)	4.60 (5.9)	3.64 (2.5, 5.9, 8.5)	4.65 (6.6, 8.6)	4.53 (18.4)	4.50 (18.4)
22b	9.82 (2.5)	4.68-4.56 (m)	3.66 (2.5, 5.9, 8.6)	4.68-4.56 (m)	4.68-4.56 (m)	
21c	9.83 (2.7)	4.56-4.54 (m)	3.67 (2.7, 5.6, 8.4)	4.36 (5.2, 8.5)	4.56-4.54 (m)	
22c	9.81 (2.7)	4.22-4.16 (m)	3.74-3.69 (m)	4.22-4.16 (m)	4.58 (5.2)	
21d	9.82 (2.7)	4.56-4.51 (m)	3.66 (2.9, 5.5, 8.4)	4.44 (3.7, 9.0)	4.56-4.51 (m)	
22d	9.82 (2.7)	4.60-4.52 (m)	3.68 (2.8, 5.5, 8.4)	4.48-4.44(m)	4.60-4.52 (m)	
20e	9.14 (1.9)	4.76 (4.4)	3.98-3.95 (m)	5.63 (8.9)	4.39 (17.3)	3.99 (17.3)
21e	9.14 (2.4)	4.76 (5.3)	3.96 (2.4, 5.5, 9.1)	5.55 (9.2)	4.58 (14.4)	4.52 (14.4)
20f	9.63 (1.7)	4.41 (4.1)	3.26 (1.7, 4.1)	-	4.28 (17.3)	3.96-3.79 (m)
21f	9.75 (2.0)	4.57-4.51 (m)	3.35 (2.0, 4.8)	-	4.57-4.51 (m)	
22f	9.76 (2.0)	4.56 (5.0)	3.38 (2.0, 4.9)	-	4.62 (s)	

[e] **20c** und **20d** konnten nicht isoliert werden, ^{13}C-NMR-Signale, nicht aber ^{1}H-NMR-Signale konnten aus Roh-NMR-Spektren bestimmt werden.

Tabelle 13: ^{3}C-NMR-Signale des Diastereomers 2 der isolierten Isoxazolidine **20**, **21** und **22**. [c]

Nr.	CHO	C-6	C-5	C-3	C-4	C-10	C-9	C-8
20b	198.2	168.1	74.1	64.0	61.1	48.2	48.1	44.3
21b	198.4	167.0	74.1	64.5	61.0	49.3	48.3	42.2
22b	198.3	167.2	74.1	64.5	61.0	49.9	48.3	42.2
20c	198.0	167.8	79.6	63.7	60.6	48.0	47.9	44.0
21c	198.2	166.8	79.7	64.2	60.6	49.1	48.0	41.9
22c	198.2	165.5	77.2	70.7	63.0	49.9	48.1	42.2
20d	198.0	166.0	77.0	63.7	60.7	48.0	47.9	44.0
21d	198.2	166.8	78.1	68.5	64.2	49.1	48.0	41.9
22d	198.2	165.4	76.8	68.2	62.9	49.9	47.8	42.1
20e	196.8	166.0	79.1	63.3	62.1	48.2	48.1	44.0
21e	197.1	166.8	79.4	64.0	62.2	49.4	48.5	42.2
20f	197.1	168.6	80.7	67.4	62.5	48.4	47.6	43.2
21f	197.5	168.2	81.2	67.6	63.4	49.6	48.3	41.2
22f	197.4	167.7	81.2	66.8	63.2	50.2	48.1	41.3

Nicht nur in den ^{1}H-NMR-Spektren sondern auch bei den ^{13}C-NMR-Signalen wird ein Unterschied der beiden Diastereomeren deutlich, der allerdings nicht so ausgeprägt ist, wie in den Protonenspektren.

Tabelle 14: ^{1}H-NMR Signale der isolierten Isoxazolidine **23**, **24** und **25**. [c,d]

Nr.	CHO	C(3)H	C(4)H		C(10)H	
23g	9.55 (s)	3.72-3.70 (m)	2.88 (6.9, 9.3)		4.26 (17.4)	3.97 (17.4)
24g	9.53 (s)	3.75 (9.7)	2.88 (6.9, 9.7)		4.57 (14.4)	4.46 (14.4)
25g	9.54 (s)	3.78 (9.7)	2.90 (6.8, 9.6)		4.78 (14.7)	4.36 (14.7)
23h	9.59 (s)	4.17 (6.3)	2.80 (6.8, 13.2)	2.46 (7.9, 13.2)	4.29 (17.3)	3.92 (17.3)
24h	9.51 (s)	4.22 (7.4)	2.80 (8.1, 13.1)	2.51 (7.8, 13.1)	4.60 (14.4)	4.40 (14.4)
25h	9.54 (s)	4.27 (7.0)	2.84 (8.1, 13.1)	2.54 (7.8, 13.0)	4.68 (14.6)	4.50 (14.6)
23i	9.61 (s)	4.09 (7.2)	2.66 (7.2, 13.1)	2.42 (8.0, 13.0)	4.20 (17.3)	3.94 (17.3)
24i	9.54 (s)	4.14 (7.7)	2.73 (8.3, 13.2)	2.52 (8.0, 13.2)	4.55 (14.3)	4.37 (14.3)
25i	9.59 (s)	4.22 (8.0)	2.79 (8.3, 13.2)	2.57 (8.0, 13.2)	4.65 (14.5)	4.49 (14.5)

In Tabelle 14 und Tabelle 15 sind charakteristische NMR-Daten der 5-Isoxazolidine **23**, **24** und **25** aufgeführt. Die Signale der Aldehyd-Kohlenstoffatome sind dabei tieffeldverschoben (199.2-200.6 ppm) im Vergleich zu den 4-Isoxazolidinen **20**, **21** und **22** (196.8-198.4 ppm). Darüber hinaus fällt eine deutliche Verschiebung von C-4 ins Hochfeld

(37.8-43.7 ppm) auf, die darin begründet ist, daß kein Aldehydsubstituent vorhanden ist. Dementsprechend erfolgt auch eine Verschiebung von C-5 in tieferes Feld (85.8-89.2 ppm). Eine eindeutige Unterscheidung der Regioisomeren ist also möglich.

Tabelle 15: ^{13}C-NMR Signale der isolierten Isoxazolidine **23**, **24** und **25**. [c,d]

Nr.	CHO	C-6	C-5	C-3	C-4	C-10	C-9	C-8
23g	199.5	167.3	88.2	69.5	43.7	49.9	47.5	44.6
24g	199.8	166.5	88.6	70.0	43.6	49.0	50.2	42.8
25g	199.7	166.6	88.6	69.9	38.7	49.5	47.5	42.9
23h	199.3	168.0	85.8	64.2	40.6	48.0	48.4	44.4
24h	199.6	166.7	86.1	64.6	40.2	49.0	48.8	42.4
25h	199.2	167.0	86.2	64.7	40.3	49.7	48.9	42.7
23i	200.5	167.7	88.7	64.1	38.0	47.6	48.3	44.2
24i	200.6	166.8	89.2	64.8	37.8	48.9	48.7	42.4
25i	200.6	167.0	89.3	64.8	37.7	49.6	48.8	42.7

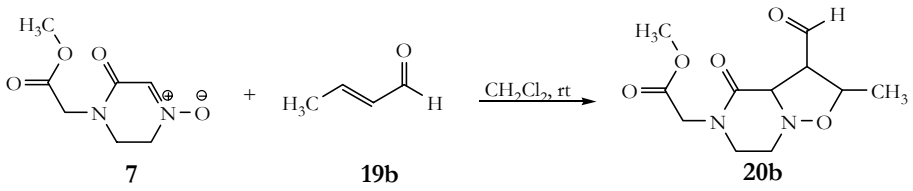
Die IR-Spektren zeigen insbesondere zwei charakteristische C=O-Valenzschwingungen im Bereich 1716-1732 und 1644-1657. Sie sind den beiden Carbonylfunktionen (C(6)=O und HC=O) in den Isoxazolidinen zuzuordnen und in Tabelle 16 zusammengefaßt.

Tabelle 16: IR-Daten der Isoxazolidine.

Nr.	C=O, CHO	C=O, C(6)=O	Nr.	C=O, CHO	C=O, C(6)=O
20b	1722	1652	**20f**	1724	1650
21b	1723	1648	**21f**	1723	1644
22b	1722	1647	**22f**	1727	1647
20c	1721	1653	**23g**	1731	1657
21c	1720	1646	**24g**	1741	1654
22c	1716	1648	**25g**	1716	1649
20d	1722	1652	**23h**	1724	1653
21d	1720	1645	**24h**	1733	1647
22d	1717	1651	**25h**	1732	1650
20e	1726	1654	**23i**	1728	1657
21e	1719	1644	**24i**	1728	1647
			25i	1730	1653

5.3 Enantioselektive 1,3-dipolare Cycloadditionen

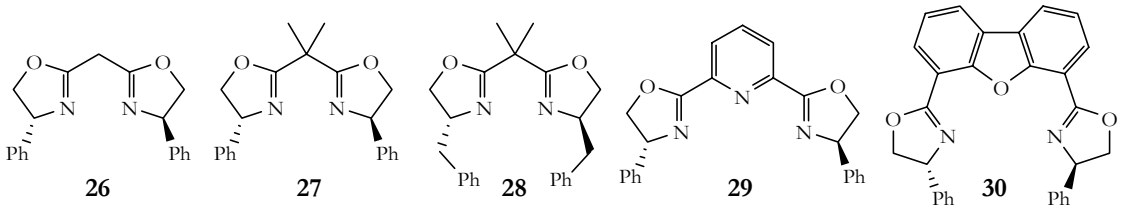
Um die Fähigkeit diverser Katalysatoren zu testen, die zuvor thermisch durchgeführte Reaktion zu katalysieren, wurde eine Referenzreaktion ausgewählt. Die Reaktion des Nitrons **7** mit Crotonaldehyd **19b** (Schema 34) erschien geeignet, da die thermische Reaktion annähernd keine Diastereoselektivität zeigt und der verwendete Aldehyd unter den Reaktionsbedingungen lange Zeit stabil ist. Darüber hinaus ist Crotonaldehyd preiswert, was trotz der geringen Ansatzgrößen im Folgenden eine Rolle spielt, da der Aldehyd im 3-fachen Überschuß eingesetzt wird.



7 **19b** **20b**

Schema 34: Referenzreaktion von Nitron **7** mit Crotonaldehyd **19b**.

Als Ligandensystem wurde das Bisoxazolin-Grundgerüst gewählt, da dieses schon in 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Nitronen getestet wurde. Die in Abbildung 24 gezeigten Ligandensysteme kamen zu Einsatz.



26 **27** **28** **29** **30**

Abbildung 24: Verwendete Bisoxazolin-Liganden.

Als Metalle wurden im Fall der BOX-Liganden **26** - **29** $Cu(OTf)_2$ und $Mg(OTf)_2$ als zweiwertige Metallsalze sowie $Sc(OTf)_3$ und die Lanthanoidsalze $Yb(OTf)_3$, und $Eu(OTf)_3$ als dreiwertige Metallsalze eingesetzt. Als Gegenion wurde Triflat gewählt, da in vielen Studien gezeigt wurde, daß es sich im allgemeinen besser für die Metallkatalyse eignet als andere Gegenionen. [60] Die Reaktionen wurden unter inerten Bedingungen durchgeführt, um eine Anwesenheit von Wasser und damit ein Mißlingen der Reaktion zu vermeiden. Die Salze wurden dazu vor dem Einwiegen im Vakuum getrocknet.

Im Fall des DBFOX-Liganden wurde eine größere Anzahl Metallsalze getestet, da die Katalyse mit DBFOX nicht feuchtigkeitsempfindlich ist und daher auch hygroskopische Salze oder solche mit Kristallwasser Anwendung finden konnten. Es wurden $Mg(ClO_4)_2$,

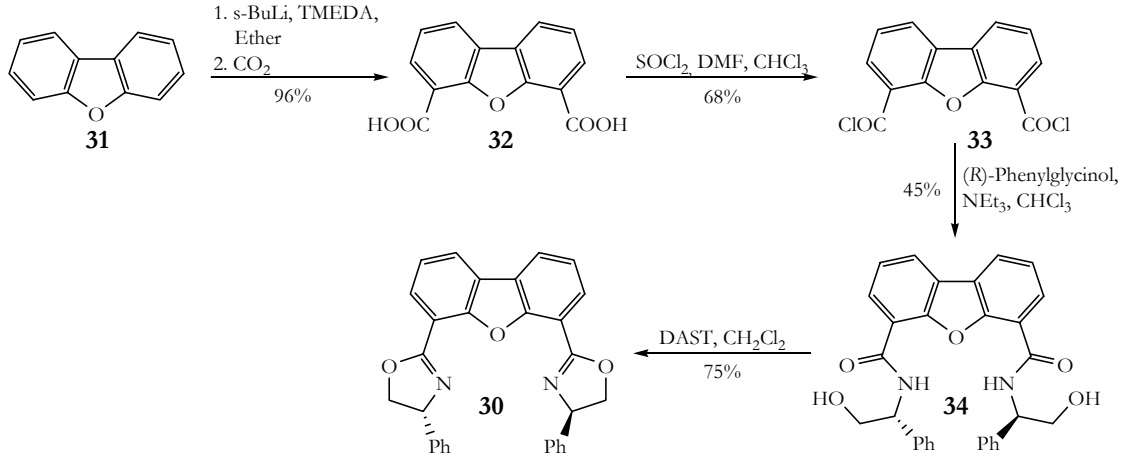
$Mg(OTf)_2$, $NiCl_2 \times 6H_2O$, $Ni(ClO_4)_2$, $CuCl_2$, $Cu(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Zn(OTf)_2$ als zweiwertige, sowie $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$ und $Eu(OTf)_3$ als dreiwertige Metallsalze getestet. Die Verwendung von Perchloraten beruht auf dem Befund, daß insbesondere $Ni(ClO_4)_2$ eine hervorragende Fähigkeit besitzt, in Verbindung mit Wasserspuren (Luftfeuchtigkeit) und DBFOX Cycloadditionen zu katalysieren. Daher wurden die Katalysen mit DBFOX auch nicht unter inerten Bedingungen durchgeführt.

Die Bisoxazoline **26 - 29** sind käuflich erhältlich, wodurch langwierige Synthesen vermieden werden konnten. Einzig der DBFOX-Ligand **30** wurde synthetisiert.

5.3.1 Darstellung des DBFOX-Liganden

Entsprechend den Literaturvorschriften von *Kanemasa* [82] und *Iserloh* [154] wurde ein DBFOX-Ligand für die enantioselektive Katalyse aufgebaut (Schema 35). Ausgehend von Dibenzofuran (**31**) konnte nach einer Dicarbonylierung, die zur Disäure **32** führte, mit Thionylchlorid das Disäurechlorid **33** dargestellt werden. Durch Umsetzung mit (*R*)-Phenylglycinol wurde danach die Stereoinformation eingeführt und das dabei erhaltene Amid **34** mit Hilfe von DAST cyclisiert. Der DBFOX-Ligand **30** konnte in einer Gesamtausbeute von 22% erhalten werden. Das CO_2 zur Carboxylierung wurde nicht, wie in der Literatur angegeben, einer Druckgasflasche entnommen sondern durch Erwärmen von Trockeneis und Trockenen des entstandenen Gases durch konzentrierte Schwefelsäure erzeugt. (Details und Apparaturaufbau s. Kapitel 7.6, Darstellung von DBFOX). Dabei konnte kein Ausbeuteverlust festgestellt werden.

bessere Ausbeuten zu erwarten sind.



Schema 35: Darstellung von DBFOX (**30**).

Auffällig ist die geringe Ausbeute der Amidbildung. In dieser Stufe wird die chirale Information eingeführt, weshalb eine geringe Ausbeute auch einen Verlust an (*R*)-Phenylglycinol, das ohnehin im 2.2-fachen Überschuß eingesetzt wird, bedeutet. Da chirale Edukte stets kostenintensiv sind, ist eine Ausbeute von nur 45% nicht optimal. Allerdings wurde diese Reaktion nur einmal durchgeführt, so daß bei entsprechender Optimierung

5.3.2 Bestimmung von Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuß

Die Ermittlung von Diatereomerenverhältnissen und Enantiomerenüberschüssen wurde zunächst anhand der unkatalysierten Reaktion von Nitron **7** mit Crotonaldehyd (**19b**) getestet.

Die Diastereoselektivität konnte mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Messungen bestimmt werden (s. Kapitel 5.2.1.2). Um eine verläßliche Aussage über die Selektivität zu bekommen, wurden verschiedene Signalpaare durch Integration ausgewertet und die Werte gemittelt. Bei der betrachteten Referenzreaktion waren dies die Signale der Aldehydprotonen, der Protonen C(3)H und der Seitenketten-CH_3-Gruppe, die jeweils einen deutlichen Unterschied in der Verschiebung der beiden Diastereomeren zeigten. In Abbildung 25 ist eine charakteristische Auswertung des Diastereomerenverhältnisses von **20b** dargestellt.

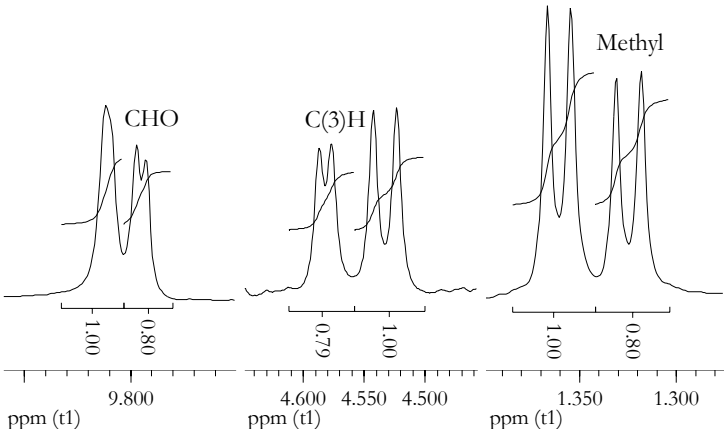
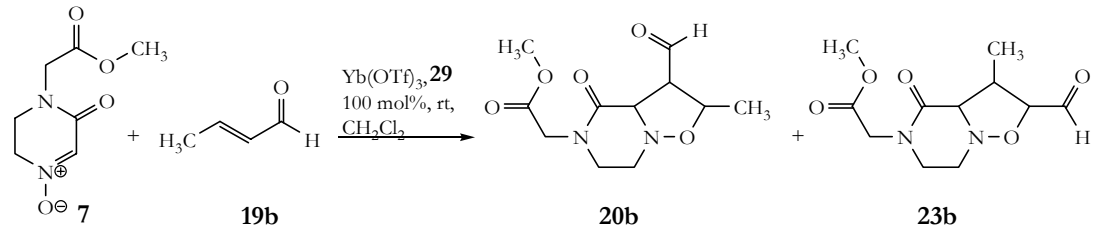


Abbildung 25: Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses von **20b**.

Die erreichten Enantiomerenüberschüsse wurden mit Hilfe von HPLC-Diagrammen ermittelt. Die Analytik erfolgte mit einer chiralen Säule (Chiracel OD-H; 250x4.6 mm, Firma Daicel) an einem HP Series 1100 Gerät mit Dioden-Array-Detektor. Da die beobachteten Moleküle kaum chromophore Gruppen tragen, wurde bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert. Als mobile Phase wurde ein Gradient Isopropanol/Hexan = 5/95 – 35/70 über eine Laufzeit von 35 min bei einer Flußrate von 2 ml/min gewählt. Injiziert wurden jeweils 20 µl der vorbereiteten Probe, die zuvor in Isopropanol gelöst und über eine C18-Kartusche filtriert wurde. Ein typischer Verlauf ist am Beispiel der mit 100 mol% $Yb(OTf)_3$ und Ligand **29** katalysierten Reaktion (Schema 36) in Abbildung 26 dargestellt. Ein effektiver Probendurchsatz konnte dabei durch den Einsatz eines Autosamplers gewährleistet werden.



7 **19b** **20b** **23b**

Schema 36: Reaktion von **7** mit **19b** in Anwesenheit von $Yb(OTf)_3$ und **29**.

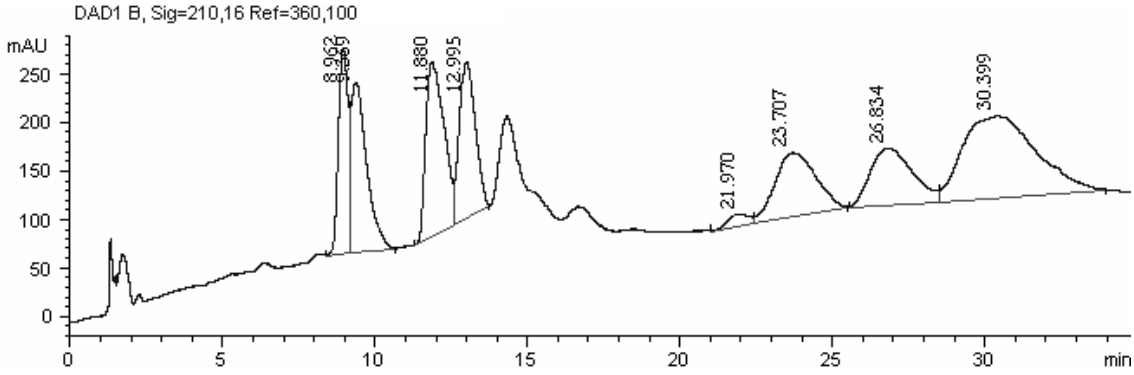


Abbildung 26: HPLC-Diagramm der Reaktion von **7** mit **19b** in Anwesenheit von 100 mol% $Yb(OTf)_3$ und **29**.

Die Zuordnung der Signale erfolgte durch das Vermessen einer unkatalysiert geführten und aufgereinigten Reaktion. Die jeweils zueinander gehörenden Enantiomeren liegen in einem solchen Fall im Verhältnis 1:1 vor und entsprechen daher im HPLC-Diagramm zwei Peaks mit gleichen Flächen. Sie konnten daher einander zugeordnet werden. Zur Zuordnung der Regio- und Diastereoisomeren wurde ein ^{1}H-NMR-Spektrum der Mischung aufgenommen. Durch Vergleich der Verhältnisse, in denen die Isomeren vorlagen, ließen sich die Peaks des HPLC-Spektrums zuordnen. Die Retentionszeiten der so bestimmten Verbindungen unter den oben genannten Bedingungen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Retentionszeiten der Isomeren von **20b** und **23b**.

	Isoxazolidinon **20b**				Isoxazolidinon **23b**			
	Diastereomer 1		Diastereomer 2		Diastereomer 1		Diastereomer 2	
	Enant. 1	Enant. 2	Enant. 1	Enant. 2	Enant. 1	Enant. 2	Enant. 1	Enant. 2
R_t in min.	8.96	9.37	11.88	13.00	21.97	23.71	26.83	30.40

5.3.3 Metallkatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen

Die gewählten Analysetechniken zur Beurteilung der Katalysatorselektivitäten erforderten keine Isolation des Produktes. Daher wurde mit geringen Mengen gearbeitet. 0.1 mmol des Nitrons **7** wurden mit 0.2 mmol Crotonaldehyd (**19b**) in 3 ml CH_2Cl_2 unter Zusatz des entsprechenden Katalysators umgesetzt. Dabei wurde zunächst der Katalysator bei -78°C präpariert, nach 1 h der Aldehyd zugesetzt, die Reaktionsmischung auf die jeweilige Temperatur gebracht und das Nitron zugesetzt. Vollständiger Umsatz wurde durch Dünnschichtchromatographie festgestellt (Anfärben mit Seebach-Tauchreagenz, vgl. Kapitel 7.1, Verwendete Geräte, Materialien und Methoden). Zum Vergleich wurde unter denselben Bedingungen eine unkatalysierte Reaktion durchgeführt. Bei dieser wurde nach einer Reaktionszeit von 6 d (144 h) nur das Regioisomer **20b** gefunden. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur unterscheidet sich von der in THF bei Rückflußtemperatur durchgeführten Reaktionen (vgl. Tabelle 6), bei der ein Verhältnis von 86 : 14 (Diastereomer 1 : Diastereomer 2) gefunden wurde.

Da eine große Anzahl von Proben in möglichst kurzer Zeit getestet werden sollte, mußten zeitintensive Reinigungsschritte nach Möglichkeit vermieden und ein leistungsfähiges Protokoll entwickelt werden. Es zeigte sich, daß eine Filtration durch ein Kieselgelpad (Höhe ca. 5cm, Durchmesser 1 cm) ausreichend war, um die Proben vorzureinigen. Um ein eventuelles Verbleiben der Produkte auf dieser „Minisäule“ zu vermeiden, wurde jeweils mit 20 ml Chloroform, in dem die Produkte sehr gut löslich sind, nachgespült. Diese Art der Probenaufbereitung konnte auch parallel erfolgen. Nach anschließendem Entfernen des Lösungsmittels konnten Messungen zu Diastereoselektivität und Enantioselektivität nach den in Kapitel 5.3.2 erläuterten Methoden durchgeführt werden.

Die gewählten Liganden **26** - **29** wurden zunächst bei Raumtemperatur in einem Verhältnis von 1.2 : 1 zu den Metallsalzen eingesetzt. Dabei wurden die Metallsalze in Mengen von 10, 20 und 50 mol% (Tabelle 19) relativ zu Nitron **7** sowie stöchiometrisch (Tabelle 18) eingesetzt.

Die Reaktionszeiten nahmen mit zunehmender Menge eingesetzten Katalysators ab. Insbesondere $Eu(OTf)_3$ war in der Lage, die lange Reaktionszeit deutlich zu verkürzen (kürzeste Zeit: 2 h), allerdings nur, wenn große Mengen Katalysator eingesetzt wurden. Bei unterstöchiometrischem Einsatz von Katalysator wurde dabei – wie auch in der unkatalysierten Vergleichsreaktion – stets nur ein Regioisomer, das 4-Isoxazolidin **20b**, gefunden.

Tabelle 18: Ergebnisse der Cycloaddition mit stöchiometrischer Katalysatormenge.[f]

Ligand	Metallsalz	t [h]		Isoxazolidinon **20**			Isoxazolidinon **23**		
			20/23	de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$	de_{23}	$ee_{23/1}$	$ee_{23/2}$
26	$Cu(OTf)_2$	15	85/15	28	15	-2	-12	[a]	[a]
	$Mg(OTf)_2$	15	100/0	54	0	4	-	-	-
	$Yb(OTf)_3$	36	100/0	34	1	0	-	-	-
	$Sc(OTf)_3$	36	80/20	76	-3	2	18	[a]	[a]
	$Eu(OTf)_3$	5	10/90	62	7	0	-8	2	1
27	$Cu(OTf)_2$	14	90/10	10	18	0	24	[a]	[a]
	$Mg(OTf)_2$	15	100/0	-22	5	9	-	-	-
	$Yb(OTf)_3$	16	70/30	4	4	3	14	2	0
	$Sc(OTf)_3$	16	80/20	>99	0	-	16	[a]	[a]
	$Eu(OTf)_3$	16	70/30	>99	0	-	0	5	-1
28	$Cu(OTf)_2$	14	100/0	36	68	2	-	-	-
	$Mg(OTf)_2$	15	70/30	0	32	5	2	10	0
	$Yb(OTf)_3$	36	100/0	12	2	-3	-	-	-
	$Sc(OTf)_3$	36	100/0	48	0	-2	-	-	-
	$Eu(OTf)_3$	2	85/15	18	3	6	-40	[a]	[a]
29	$Cu(OTf)_2$	14	90/10	-10	-22	3	0	[a]	[a]
	$Mg(OTf)_2$	15	95/5	72	-14	0	6	[a]	[a]
	$Yb(OTf)_3$	20	45/55	14	0	3	-28	-52	-15
	$Sc(OTf)_3$	20	65/35	20	0	0	10	4	-1
	$Eu(OTf)_3$	2	70/30	30	0	0	14	0	1

[a] Anteil des Isomers in der Gesamtmischung zu gering, keine Bestimmung möglich.

Wird jedoch eine stöchiometrische Menge des Metallsalz-Ligandengemisches zugesetzt, ist auch die Bildung des zweiten Regioisomers **23b** zu beobachten. Zu erkennen ist dies in den ^{1}H-NMR-Spektren, die einen drei- bzw. vierfachen Signalsatz zeigen. Die Verschiebungen der Aldehydprotonen liegen dabei bei 9.51 (Diastereomer 1) bzw. 9.49 ppm (Diastereomer 2) und sind als breite Singuletts zu erkennen. Auch in den HPLC-Diagrammen zeigt sich eine Veränderung. Die hinzugekommenen Signale bei 21.0, 23.0, 28.0 und 30.0 entsprechen den Isomeren von **23b**. Im Fall von $Eu(OTf)_3$ in Verbindung mit dem Liganden **26** kann dieses Regioisomer sogar in großem Überschuß als Hauptprodukt erhalten werden.

[f] In den folgenden Tabellen sind de und ee durch tiefgestellte Zahlen gekennzeichnet. Die erste Zahl entspricht dabei der Nummer des Regioisomers. Eine durch einen Schrägstrich abgetrennte zweite Zahl kennzeichnet das Diastereomer, auf das sich der ee bezieht.

Tabelle 19: Ergebnisse der Cycloaddition mit unterstöchiometrischen Katalysatormengen bei Raumtemperatur.

Ligand	Metallsalz	50 mol%				20 mol%				10 mol%[a]	
		t [h]	Isoxazolidinon **20**[b]			t [h]	Isoxazolidinon **20**[b]			t [h]	**20**[b]
			de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$		de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$		de_{20}
26	$Cu(OTf)_2$	90	8	6	0	144	62	0	0	144	64
	$Mg(OTf)_2$	90	2	0	0	144	44	0	0	144	52
	$Yb(OTf)_3$	90	0	0	0	144	52	0	0	144	60
	$Sc(OTf)_3$	90	22	-2	1	144	74	0	0	144	72
	$Eu(OTf)_3$	90	0	4	0	144	56	0	0	144	58
27	$Cu(OTf)_2$	67	12	6	0	144	48	0	0	144	50
	$Mg(OTf)_2$	67	4	4	3	144	30	0	0	144	56
	$Yb(OTf)_3$	67	0	0	0	144	28	0	0	144	64
	$Sc(OTf)_3$	67	72	2	0	144	72	0	0	144	62
	$Eu(OTf)_3$	67	68	0	0	144	64	0	0	144	64
28	$Cu(OTf)_2$	144	34	18	0	144	54	4	0	144	68
	$Mg(OTf)_2$	144	22	16	2	144	62	2	0	144	60
	$Yb(OTf)_3$	41	18	0	-2	144	68	0	0	144	74
	$Sc(OTf)_3$	144	44	0	0	144	74	0	0	144	72
	$Eu(OTf)_3$	41	34	0	1	144	66	0	0	144	72
29	$Cu(OTf)_2$	42	30	-6	0	120	54	0	0	144	76
	$Mg(OTf)_2$	96	8	-4	0	144	30	0	0	144	54
	$Yb(OTf)_3$	20	0	0	0	120	32	0	0	144	58
	$Sc(OTf)_3$	20	22	2	0	120	52	0	0	144	66
	$Eu(OTf)_3$	42	14	0	0	120	44	0	0	144	54

[a] Bei 10 mol% wurde in keinem Fall eine Enantioselektivität beobachtet, daher wird auf eine Darstellung verzichtet;
[b] Isoxazolidin **23b** wurde nicht beobachtet.

Die Diastereoselektivität der Reaktion ist ebenfalls stark von der Katalysatorkonzentration abhängig. Bei niedrigen Konzentrationen (10 und 20 mol%) unterscheidet sich die erreichte Selektivität kaum von der bei einer unkatalysiert durchgeführten Reaktion. Höhere Konzentrationen führen zu einer deutlicheren Differenzierung. Die Bildung von Diastereomer 1, in der unkatalysierten Reaktion in deutlichem Überschuß beobachtet, wird in den meisten Fällen zurückgedrängt. Eine Ausnahme bilden $Sc(OTf)_3$ und $Eu(OTf)_3$ in Verbindung mit Bisoxazolin **27** bei stöchiometrischem Katalysatoreinsatz. In diesen Fällen wird ausschließlich Diastereomer 1 gebildet. Die zweiwertigen Metallsalze $Cu(OTf)_2$ (mit Ligand **29**) und $Mg(OTf)_2$ (mit Ligand **26**) führen bei stöchiometrischem Einsatz in zwei

Fällen sogar dazu, daß Diastereomer 2 im Überschuß gebildet wird. Wird jedoch weniger Katalysator eingesetzt, schwächen sich diese Effekte deutlich ab.

Eine Betrachtung der Enantiomerenverhältnisse zeigt, daß die zweiwertigen Salze Kupfer- und Magnesiumtriflat offensichtlich besser in der Lage sind, eine enantioselektive Cycloaddition mit den verwendeten Liganden herbeizuführen. Die Enantioselektivitäten der mit dreiwertigen Salzen durchgeführten Reaktionen sind sehr gering. $Cu(OTf)_2$ und $Mg(OTf)_2$ geben besonders mit den großen, raumgreifenden Liganden **28** und **29** merkbare Enantiomerenüberschüsse. Zu bemerken ist dabei, daß je nach Ligand unterschiedliche Enantiomere bevorzugt werden. Während Ligand **28** akzeptable Enantiomerenüberschüsse des Enantiomers 1 produziert, führt Bisoxazolin **29** vorwiegend zu Enantiomer 2.

Die Reaktion mit stöchiometrischen Mengen $Cu(OTf)_2$ und Ligand **28** bei Raumtemperatur führte bei vollständigem Umsatz des Nitrons zu ausschließlicher Bildung des 4-Isoxazolidinons. Dieses bestand zu 68% aus *exo*-**20b** und 32% aus *endo*-**20b** (36% de), wobei *exo*-**20b** mit einem Enantiomerenüberschuß von 68% ee gebildet wurde.[g]

Da die geringe Katalyse bei niedrigen Katalysatorkonzentrationen auf eine vorwiegend thermische Reaktion schließen läßt, wurde im Folgenden die Temperatur der Reaktion auf 0°C bzw. -20°C abgesenkt, um eine bessere Katalysewirkung zu erzielen. Die Reaktionen wurden nur mit 50mol% sowie mit stöchiometrischen Mengen Katalysator durchgeführt (Tabelle 20), um einen eventuellen Effekt deutlich sehen zu können.

Es fällt auf, daß sich die ohnehin schon langen Reaktionszeiten deutlich verlängern. Bei besonders langen Reaktionen konnte in den Reaktionsansätzen nach einiger Zeit (~2 Wochen) kein Aldehyd mehr detektiert werden, obwohl noch Nitron vorhanden war. Das läßt auf eine Polymerisation des Crotonaldehydes schließen. In diesen Fällen (in der Tabelle gekennzeichnet) wurden noch einmal 3 Äq Aldehyd nachgegeben, um die Reaktion zu vervollständigen.

Die Reaktionen, die mit einer Katalysatormenge von 50 mol% bei -20°C durchgeführt wurden, zeigten durchgängig keinen vollständigen Umsatz (aufgrund der zahlreichen Produkte kann keine exakte Umsatzangabe gemacht werden) nach 1 Monat. Die Reaktionen wurden abgebrochen und der üblichen Analytik (s.o.) unterzogen. In diesen Fällen trat jedoch eine Überlagerung der zahlreich entstandenen Nebenprodukte (Polymerisation des Aldehyds, beginnende Zersetzung des Nitrons) mit den für eine

---

[g] Die Beschriftung *exo* und *endo* folgt der in Kapitel 5.2.2.2 durch Berechnungen erfolgten Zuordnung der Diastereoisomeren

Diastereo- bzw. Enantiomerenüberschußbestimmung nötigen Signalen auf, so daß die eventuell vorhandenen Überschüsse nicht detektiert werden konnten.

Tabelle 20: Ergebnisse der metallkatalysierten Cycloaddition bei tiefen Temperaturen.

		0°C						-20°C			
		100 mol%				50 mol%[a]		100 mol%[a]		50 mol%[a]	
Ligand	Metallsalz	t [d]	Isoxazolidinon **20**[b]			t [d]	**20**[b]	t [d]	**20**[b]	t [d]	**20**[b]
			de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$		de_{20}		de_{20}		de_{20}
26	$Cu(OTf)_2$	6	20	16	4	15	60	10	[d]	32[c,e]	[d]
	$Mg(OTf)_2$	7	50	7	7	17[c]	60	14	60	32[c,e]	[d]
	$Yb(OTf)_3$	5	10	0	0	15[c]	50	12	60	32[c,e]	[d]
	$Sc(OTf)_3$	8	70	4	3	20[c]	70	15[c]	[d]	32[c,e]	[d]
	$Eu(OTf)_3$	6	70	2	2	17[c]	80	12	60	32[c,e]	[d]
27	$Cu(OTf)_2$	6	0	23	0	14	60	12	50	32[c,e]	[d]
	$Mg(OTf)_2$	8	-30	10	6	15[c]	60	15	[d]	32[c,e]	[d]
	$Yb(OTf)_3$	4	0	0	0	10	40	8	60	32[c,e]	[d]
	$Sc(OTf)_3$	9	90	4	0	17[c]	70	14	[d]	32[c,e]	[d]
	$Eu(OTf)_3$	7	80	3	1	17[c]	60	15[c]	70	32[c,e]	[d]
28	$Cu(OTf)_2$	7	30	56	4	15	70	10	50	32[c,e]	[d]
	$Mg(OTf)_2$	7	10	29	6	14	60	10	[d]	32[c,e]	[d]
	$Yb(OTf)_3$	5	10	1	3	14	40	10	[d]	32[c,e]	[d]
	$Sc(OTf)_3$	7	60	2	0	17[c]	70	15[c]	70	32[c,e]	[d]
	$Eu(OTf)_3$	8	10	0	2	20[c]	60	15[c]	60	32[c,e]	[d]
29	$Cu(OTf)_2$	4	-10	-28	3	12	50	8	40	32[c,e]	[d]
	$Mg(OTf)_2$	7	60	-17	0	17[c]	70	14	[d]	32[c,e]	[d]
	$Yb(OTf)_3$	7	20	0	0	15[c]	60	10	[d]	32[c,e]	[d]
	$Sc(OTf)_3$	10	30	0	5	20[c]	70	17[c]	[d]	32[c,e]	[d]
	$Eu(OTf)_3$	7	20	2	1	14	60	10	[d]	32[c,e]	[d]

[a] Wegen Überlagerung der HPLC-Signale war keine Bestimmung der ee-Werte möglich, daher wurde auf eine Darstellung verzichtet;
[b] Isoxazolidin **23b** wurde nicht beobachtet;
[c] nach 14 d wurden 3 Äq Crotonaldehyd zugesetzt, da kein Aldehyd mehr detektiert werden konnte;
[d] keine Bestimmung möglich, Überlagerungen von Signalen;
[e] Reaktion nach 32 d abgebrochen.

Eine Umsetzung bei der gleichen Temperatur mit stöchiometrischer Katalysatormenge zeigte ein ähnliches Problem: Obwohl vollständiger Umsatz in der DC-Kontrolle angezeigt wurde, konnten bei einigen Katalysatoren weder im ^{1}H-NMR noch in der HPLC-Kontrolle deutliche Mengen Produkt festgestellt werden. Dies scheint auf einer Zersetzung des Nitrons zu beruhen, die offensichtlich durch größere Mengen der eingesetzten

Katalysatoren beschleunigt wird. Ein deutlicher Hinweis sind auch hier sehr verunreinigte ^{1}H-NMR- und HPLC-Spektren, die auf eine große Anzahl Nebenprodukte hinweisen.

Auch bei den Reaktionen mit 50 mol% Katalysator bei 0°C und stöchiometrischem Einsatz bei -20°C wurden Zersetzungen beobachtet. In diesen Fällen konnte zwar anhand der ^{1}H-NMR-Spektren ein Diastereoisomerenüberschuß bestimmt werden, nicht jedoch die zugehörigen Enantiomerenüberschüsse. Die Produktpeaks waren im HPLC-Diagramm durch die zahlreichen Nebenprodukte überlagert, so daß keine eindeutige Zuordnung mehr möglich war.

Einzig der Umsatz mit einer stöchiometrischen Menge Metallsalz bei 0°C zeigte verwertbare Ergebnisse. Trotz langer Reaktionszeiten konnten alle relevanten Werte bestimmt werden. Entgegen den Ergebnissen bei Raumtemperatur wurde in allen Fällen nur Regioisomer **20b** gebildet. Die Diastereomerenverhältnisse entsprechen im Großen und Ganzen denen, die auch bei Raumtemperatur beobachtet wurden, allerdings zeigt sich eine Tendenz, Diastereomer 1 bevorzugt zu bilden.

Die Enantiomerenüberschüsse entsprechen erstaunlich gut denen, die bereits bei Raumtemperatur erhalten wurden. Es zeigt sich keine deutliche Verbesserung gegenüber höheren Temperaturen. Dies könnte an der extrem langen Reaktionszeit liegen. Da offensichtlich mit der Temperatur auch die Reaktionsgeschwindigkeit der Katalyse stark abgesenkt wird, ist es möglich, daß in ähnlichem Maße eine thermische Reaktion stattfindet wie bei Raumtemperatur.

Aufgrund der langen Reaktionszeiten und unvollständigen Umsätze wurde auf Katalysatortests mit geringeren Konzentrationen bei tiefen Temperaturen verzichtet, da dies die bereits inakzeptabel langen Reaktionszeiten weiter verlängert hätte, ohne daß bessere Resultate zu erwarten gewesen wären.

Insgesamt konnten mit den Bisoxazolinliganden akzeptable Enantiomerenüberschüsse (68% ee als bestes Ergebnis) erzielt werden. Leider wurden diese Ergebnisse nur mit einem stöchiometrischen Einsatz der Katalysatoren erreicht. Damit handelt es sich nicht mehr um eine Katalyse und die eingesetzten Katalysatoren sind eigentlich Auxiliare zu nennen. Eine gezielte Darstellung des in der thermischen Reaktion im Unterschuß erhaltenen Diastereomers ist möglich und es konnte gezeigt werden, daß sogar eine Umkehr der Regioselektivität erreicht werden kann.

Die Katalyse mit DBFOX wurde unter den gleichen Bedingungen durchgeführt. Es wurden allerdings nur 10 und 50 mol% getestet, um zu ermitteln, ob dieser Ligand bessere

Bedingungen bietet als die zuvor getesteten. Die Ergebnisse der Reaktionen bei Raumtemperatur sind in Tabelle 21 aufgeführt.

In fast allen Fällen wurde nur Regioisomer **20b** gefunden. Lediglich bei $Mg(ClO)_4$ wurde ein Anteil von **23b** gefunden. Die Reaktionszeiten übertreffen die bereits sehr langen Zeiten bei der Verwendung der Bisoxazolinliganden **26**-**29**. Es läßt sich jedoch ein Einfluß des jeweiligen Gegenions feststellen: Bei der Verwendung von Triflat sinkt die Reaktionszeit gegenüber der Verwendung von Chlorid deutlich. Besonders ausgeprägt ist dies bei Zink. Die Reaktionszeit sinkt von 1125 h um 85% auf 163 h. Noch besser geeignet als Triflat erscheint ein Perchlorat-Gegenion, das im Fall von Nickel in der Lage ist, die Reaktionszeit gegenüber Triflat annähernd zu dritteln.

Tabelle 21: Metallkatalysierte Cycloadditionen mit dem DBFOX-Ligandensystem **30**.

Metallsalz	Konz.	t [h]		Isoxazolidinon **20**			Isoxazolidinon **23**		
			20/23	de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$	de_{23}	$ee_{23/1}$	$ee_{23/2}$
$Mg(ClO_4)_2$		121	75/25	-6	[b]	0	-100	-	>-99
$Mg(OTf)_2$		284[a]	100/0	-6	[b]	-68	-	-	-
$NiCl_2\ 6H_2O$		600[a]	100/0	2	12	58	-	-	-
$Ni(ClO_4)_2$		236[a]	100/0	-5	-39	-33	-	-	-
$CuCl_2$		260[a]	100/0	22	19	[b]	-	-	-
$Cu(OTf)_2$	50 mol%	164	100/0	0	[b]	[b]	-	-	-
$ZnCl_2$		1125[a]	100/0	-6	[b]	[b]	-	-	-
$Zn(OTf)_2$		163	100/0	2	[b]	[b]	-	-	-
$Sc(OTf)_3$		21	100/0	8	47	[b]	-	-	-
$Yb(OTf)_3$		49	100/0	8	22	[b]	-	-	-
$Eu(OTf)_3$		47	100/0	4	<-99	[b]	-	-	-
$Mg(ClO_4)_2$		164	100/0	8	0	14	-	-	-
$Mg(OTf)_2$		260[a]	100/0	8	[b]	[b]	-	-	-
$NiCl_2\ 6H_2O$		766[a]	100/0	2	[b]	[b]	-	-	-
$Ni(ClO_4)_2$		524[a]	100/0	0	[b]	35	-	-	-
$CuCl_2$		624[a]	100/0	2	-15	>99	-	-	-
$Cu(OTf)_2$	10 mol%	264[a]	100/0	20	12	[b]	-	-	-
$ZnCl_2$		1125a	100/0	-4	0	0	-	-	-
$Zn(OTf)_2$		163	100/0	6	15	[b]	-	-	-
$Sc(OTf)_3$		265[a]	100/0	-2	-6	5	-	-	-
$Yb(OTf)_3$		265[a]	100/0	-10	[b]	-6	-	-	-
$Eu(OTf)_3$		70	100/0	-8	[b]	[b]	-	-	-

[a] nach 200 h wurden 3 Äq Crotonaldehyd zugesetzt, da kein Aldehyd mehr detektiert werden konnte;
[b] keine Bestimmung möglich, Überlagerungen von Signalen.

Darüber hinaus ist deutlich zu erkennen, daß eine Verminderung der Katalysatormenge bei der Verwendung von DBFOX nicht zwangsläufig zu einer deutlichen Verlängerung der Reaktionszeit führt. Auch wenn dies in den meisten Fällen der Fall ist, scheint die geringere Katalysatorkonzentration keinen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit der mit Zink katalysierten Reaktionen zu haben. Besonders stark steigt die Reaktionszeit der mit den Lanthanoidsalzen katalysierten Reaktionen an. Nach 200 h (ca. 8 d) war in den noch nicht beendeten Reaktionen die erneute Zugabe von 3 Äq Crotonaldehyd nötig, da dieses Edukt vermutlich aufgrund von Polymerisation in der Reaktionslösung nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Diese Fälle sind in der Tabelle gekennzeichnet.

Die beobachteten Diastereomerenverhältnisse zeigen, daß im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion eine deutliche katalytische Wirkung auftritt. Das in der Vergleichsreaktion mit 72% de im Überschuß gebildete Isomer wird deutlich seltener gebildet, in einzelnen Reaktionen tritt es sogar im Unterschuß auf. Keine der Reaktionen war jedoch diastereoselektiv.

Leider konnten die durchgeführten Reaktionen mit DBFOX-Komplexen nur teilweise mit dem zuvor ausgearbeiteten Protokoll mit einer HPLC-Analytik ausgewertet werden, da häufig eine Überlagerung der zu beobachteten Signale mit vermutlich vom Liganden herrührenden Signalen beobachtet wurde. Auch wurden aufgrund der langen Reaktionszeiten teilweise große Mengen an Nebenprodukten gebildet, so daß eine Auswertung der HPLC-Diagramme erschwert und in manchen Fällen unmöglich wurde. Auch eine Anpassung der HPLC-Bedingungen brachte keine Verbesserung, da zu viele Substanzen in der Reaktionsmischung vorhanden waren. An dieser Stelle wäre die Erstellung eines anderen Protokolls für den Screeningprozess nötig, der gegebenenfalls eine Aufreinigung der Produkte einschließt. Aufgrund des erheblichen Aufwandes wurde an dieser Stelle darauf verzichtet.

Die beobachteten Enantiomerenüberschüsse sind wiederum stark abhängig vom verwendeten Metallsalz. Allerdings zeigen sich bei Verwendung des DBFOX-Liganden **30** die ersten enantioselektiven Reaktionen. Wie schon bei den mit Liganden **26**-**29** durchgeführten Reaktionen bringt der Einsatz von Kupfer und Magnesium sehr gute Ergebnisse. Bei Zugabe von nur 10 mol% $CuCl_2$ kann Diastereomer 2 in >99% ee dargestellt werden.

Auch $Eu(OTf)_3$ zeigt eine starke katalytische Wirksamkeit. Mit 50 mol% kann das Diastereomer **20** in <-99% ee beobachtet werden. Die anderen Lanthanoidsalze zeigen

zwar auch bessere Werte als bei Verwendung der Liganden **26**-**29**, allerdings reichen sie nicht annähernd an eine Enantioselektivität heran.

Auch für diese Katalyse wurde eine Absenkung der Temperatur auf -20°C bei 50 mol% getestet. Jedoch wurden die gleichen Probleme beobachtet, wie schon bei den Liganden **26**-**29**, d.h. sehr lange Reaktionszeiten, zusätzliche Zugaben von Crotonaldehyd und die Zersetzung der Reaktionspartner. Aufgrund von unvollständigen Umsätzen, polymerisiertem Aldehyd und anderen Nebenprodukten war eine Detektion der Produkte nicht möglich.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß eine enantioselektive Katalyse auch unter den schwierigen elektronischen und sterischen Bedingungen des in dieser Arbeit verwendeten Nitrons möglich ist. Der Ligand DBFOX/Ph erzielt mit $CuCl_2$, $Mg(ClO)_4$ und $Eu(OTf)_3$ vollständig enantioselektive Produkte. Leider gibt es in diesen Fällen annähernd keine Diastereoselektivität und es treten sehr hohe Reaktionszeiten auf, die die Anwendung dieser Synthese schwierig erscheinen lassen.

Die gezielte Anwendung einzelner Ligand-Metall-Kombinationen macht es darüber hinaus möglich, bei stöchiometrischem Einsatz gezielt das in der thermischen Reaktion nicht beobachtete Regioisomer sowie das benachteiligte Diastereomer darzustellen. Eine Optimierung dieser Synthesen gäbe damit Zugriff auf diese sonst nicht oder nur in geringen Ausbeuten synthetisierbaren Produkte. Leider ist ein stöchiometrischer Einsatz dieser Additiva oft ökonomisch (hohe Kosten) wie ökologisch (hohe Metallkonzentrationen) für Routinesynthesen nicht sinnvoll.

5.3.4 Organokatalysierte 1,3-dipolare Cycloadditionen

Eine Alternative zu den im vorangegangenen Kapitel beschriebenen metallkatalysierten Reaktionen ist die Anwendung von Organokatalysatoren. Diese haben den Vorteil, nicht luft- oder wasserempfindlich zu sein und keine teuren Metallsalze zu benötigen. In dieser Arbeit wurden lediglich zwei bekannte Organokatalysatoren auf die Verwendbarkeit in der bereits zuvor beschriebenen Referenzreaktion von Nitron **7** mit Crotonaldehyd (**19b**) (vgl. Schema 36, S. 68) geprüft. Dabei handelte es sich um den in Cycloadditionen bereits erfolgreich getesteten sogenannten McMillan-Katalysator (**35**) [96,97,101] und das preiswerte und in diversen anderen Reaktionen erfolgreiche Prolin (**36**) (s. Abbildung 27).

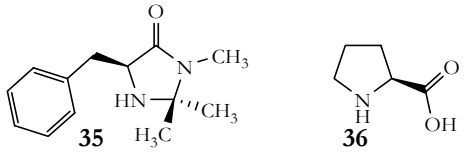


Abbildung 27: Verwendete Organokatalysatoren.

Die Reaktion wurde durchgeführt, indem zunächst der jeweilige Organokatalysator mit Crotonaldehyd **19b** im jeweiligen Lösungsmittel suspendiert oder gelöst wurde. Nach einer Stunde erfolgte die Zugabe des Nitrons **7**. Die Aufarbeitung entsprach der in Kapitel 5.3.3 erläuterten.

Die Katalysatoren wurden zunächst in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei einer Konzentration von 20 mol% getestet. Diese Konzentration wird auch in der Literatur angewendet. [96,97,101] CH_2Cl_2, $CHCl_3$ und Acetonitril zeigten unmittelbar ein Problem bei der Reaktionsführung. Die als Hydrochloride eingesetzten potentiellen Katalysatoren waren nicht oder nur in geringen Mengen löslich. Dieses Löslichkeitsproblem konnte zwar durch Verwendung von Wasser als Reaktionsmedium behoben werden, allerdings war in diesem Fall der verwendete Crotonaldehyd nicht mit dem Reaktionsmedium mischbar.

Infolge dessen wurden sehr lange Reaktionszeiten und geringe Selektivitäten bei Verwendung von CH_2Cl_2, $CHCl_3$ und Acetonitril beobachtet. Bei Anwendung von Wasser fand überhaupt keine Reaktion statt. Mit THF und Nitromethan konnten zwar die Löslichkeitsprobleme behoben werden, allerdings zeigten sich auch in diesen Fällen lange Reaktionszeiten und keine oder allenfalls geringe Katalyse.

Die Regioselektivität war komplett, und auch die Diastereoselektivität entsprach mehr oder weniger der bei einer unkatalysierten Reaktion in CH_2Cl_2 beobachteten (72% de, s. Kapitel 5.3.3).

Weiterhin wurde analog zu einem von *Sharpless* [155] für die Reaktion von wasserunlöslichen Substraten in Wasser angewendeten Protokoll versucht, eine Zwei-Phasen-Reaktion herbeizuführen. Durch sehr starkes Rühren wird eine gewisse Vermischung erreicht, welche ausreichend ist, um eine Katalyse zu erhalten. Da die Reaktion in reinem Wasser (s.o.) ohne Erfolg war, wurde eine Reaktion in einem zweiphasigen Lösungsmittelgemisch, in diesem Fall CH_2Cl_2 und Wasser, erprobt. Die Edukte und Produkte sind in der organischen Phase löslich, der Katalysator hingegen in der wäßrigen was eine leichte Trennbarkeit am Ende der Reaktion garantiert. Im Fall der in dieser Arbeit betrachteten Reaktion konnte allerdings nur eine sehr langsame Reaktion (Prolin) beziehungsweise gar keine Reaktion (McMillan-Katalysator) beobachtet werden. Beide Tests wurden nach 20 Tagen ohne vollständigen Umsatz abgebrochen. Eine weitere Auswertung fand nicht statt.

Tabelle 22: Verschiedene Lösungsmittel in der Organokatalyse.

Lösungsmittel	McMillan-Katalysator (**35**)					Prolin (**36**)				
	t [d]	Isoxazolidinon **20**				t [d]	Isoxazolidinon **20**			
		20/**23**	de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$		**20**/**23**	de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$
CH_2Cl_2	[a]	100/0	68	7	2	[a]	100/0	56	9	-3
$CHCl_3$	[a]	100/0	66	2	0	[a]	100/0	58	0	4
Acetonitril	[a]	100/0	78	-3	[4]	[a]	100/0	84	-5	[c]
Wasser	[b]	-	-	-	-	[b]	-	-	-	-
Nitromethan	25	100/0	74	0	1	17	100/0	72	3	0
THF	21	100/0	55	2	-2	12	100/0	44	0	4

[a] Nach 30 Tagen abgebrochen, kein vollständiger Umsatz;
[b] Kein Umsatz beobachtet;
[c] Nicht genügend Produkt vorhanden, keine Auswertung möglich.

Um die aufgetauchten Probleme zu umgehen, wurde zunächst ein Reaktionsmedium gesucht, in dem alle Reaktionskomponenten gleichermaßen löslich waren und entweder Chloroform (beste Selektivitäten, s. Tabelle 22) oder Wasser (ökologisch wünschenswert) enthielten. Zwei Gemische wurden gefunden, die dieses Kriterium erfüllten. Es handelte sich um CH_2Cl_2 : H_2O : MeOH = 7 : 3 : 1 und THF : H_2O = 13 :7. Mit diesen Mischungen wurde die Referenzreaktion wiederholt (Tabelle 23). Es zeigte sich für beide Lösungsmittelgemische eine deutliche Reaktionsbeschleunigung. Diese ist vermutlich auf die Anwesenheit von Wasser zurückzuführen, da dieses im katalytischen Kreislauf benötigt

wird und offensichtlich auch darüber hinaus eine beschleunigende Wirkung – möglicherweise durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken – hat.

Tabelle 23: Lösungsmittelgemische in der Organokatalyse

Lösungsmittel	McMillan-Kat. (**35**), 20 mol% Isoxazolidin **20**					Prolin (**36**), 20 mol% Isoxazolidin **20**				
	t [d]	**20**/**23**	de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$	t [d]	**20**/**23**	de_{20}	$ee_{20/1}$	$ee_{20/2}$
CH_2Cl_2:H_2O:MeOH = 7:3:1	10	100/0	93	24	[a]	4	100/0	100	47	-
THF:H_2O = 13:7	15	100/0	86	13	[a]	5	100/0	100	34	-

[a] Nicht genügend Produkt vorhanden, keine Auswertung möglich.

Wiederum wird ausschließlich Regioisomer **20b** beobachtet. Auffällig ist, daß im Gegensatz zur metallkatalysierten Reaktion (Kapitel 5.3.3) Diastereomer 1 bevorzugt gebildet wird. Die Selektivität ist im Fall von Prolin sogar vollständig. Auch die Enantiomerenüberschüsse, die sich bei Einsatz von Prolin ergeben, sind deutlich besser als im Fall der reinen Lösungsmittel, entsprechen allerdings nicht den ursprünglichen Erwartungen.

Die Reaktion mit 20 mol% Prolin führte bei vollständigem Umsatz des Nitrons zu ausschließlicher Bildung von *exo*-**20b** mit einem Enantiomerenüberschuß von 47% ee.[h]

Eine Absenkung der Temperatur brachte in der Vergangenheit für die Cycloaddition mit Alkinen eine Verbesserung der Selektivität. [101] Da allerdings Wasser als Lösungsmittel verwendet wurde, verbat sich dies.

Insgesamt konnte allerdings gezeigt werden, daß es durch den Einsatz von Organokatalysatoren möglich ist, eine Enantiomerenanreicherung zu erzielen. Der höchste Wert wurde mit Prolin in einem Gemisch aus CH_2Cl_2 : H_2O : MeOH = 7 : 3 : 1 erhalten. Die Reaktionszeiten sind insgesamt recht lang, allerdings kann vollständige Regio- sowie Diastereoselektivität erreicht werden.

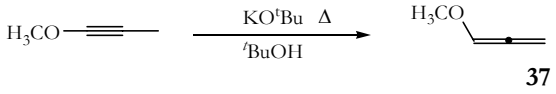
[h] Die Beschriftung *exo* und *endo* folgt der in Kapitel 5.2.2.2 durch Berechnungen erfolgten Zuordnung der Diastereoisomeren

5.4 Addition von Lithiummethoxyallen an cyclische Nitrone

Ausgehend von den im Vorfeld dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen von *Babatz*[156] und *Röder* [157] wurde die 1,2-Addition von lithiiertem Methoxyallen an zwei der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Nitrone untersucht.

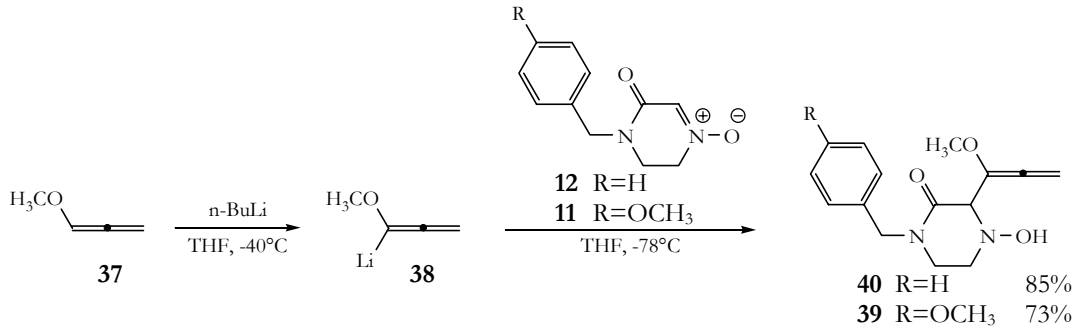
5.4.1 Darstellung des Primäradduktes

Durch die Isomerisierung von Methylpropargylether mit Kalium-*tert*-butylat kann nach Literaturvorschriften [130,131] 1-Methoxypropa-1,2-dien („Methoxyallen“) (**37**) gewonnen werden (Schema 37). Dieses läßt sich leicht durch Zugabe von *n*-Butyllithium zu (1-Methoxypropa-1,2-dienyl)lithium („lithiiertes Methoxyallen“) (**38**) umsetzen. [156,157,158]



Schema 37: Isomerisierung von Methylpropargylether.

Durch Umsatz von Nitronen mit dem auf diese Weise *in situ* dargestellten metallierten Allen können bei tiefen Temperaturen unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß die 4-Hydroxy-1-benzyl-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-one („Primäraddukte“[i]) **39** und **40** dargestellt werden (Schema 38). Durch Zugabe von Wasser und Extraktion gelangt man zu den Rohprodukten.



Schema 38: Reaktion zu den Primäraddukten.

Da die Primäraddukte labil sind und leicht umlagern, war deren Reinigung eine besondere Herausforderung. Eine Reinigung gelang durch eine schnelle Unterdruckchromatographie

[i] Aus Gründen der besseren Lesbarkeit werden im weiteren ausschließlich die Namen „Methoxyallen“, „lithiiertes Methoxyallen“ sowie „Primäraddukt“ verwendet.

an Kieselgel mit THF als mobiler Phase, allerdings verblieb dabei bereits gebildetes Oxazin in der Produktfraktion. Reinigungen mittels Flashchromatographie benötigten zu viel Zeit und führten zu großen Mengen Oxazin bzw. Aminoxid ohne dabei sauberes Primäraddukt zu ergeben. [156] Durch Optimierung des zur Aufarbeitung verwendeten Lösungsmittels konnten diese Probleme vermieden werden. Die Reaktion selbst verläuft in THF, die Aufarbeitung erfolgte bisher in Essigsäureethylester [156]. Durch einen Wechsel des Lösungsmittels gelang es, die Bildung von Oxazin zurückzudrängen und das Primäraddukt in größerer Reinheit zu erhalten. Im Fall einer Aufarbeitung mit THF kann auf eine Reinigung vollständig verzichtet werden. Die für die Darstellung des methoxysubstituierten Primäradduktes **39** erhaltenen Ausbeuten in Abhängigkeit vom Lösungsmittel sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Ausbeuten an Primäraddukt **39** mit unterschiedlichen zur Aufarbeitung verwendeten Lösungsmitteln.

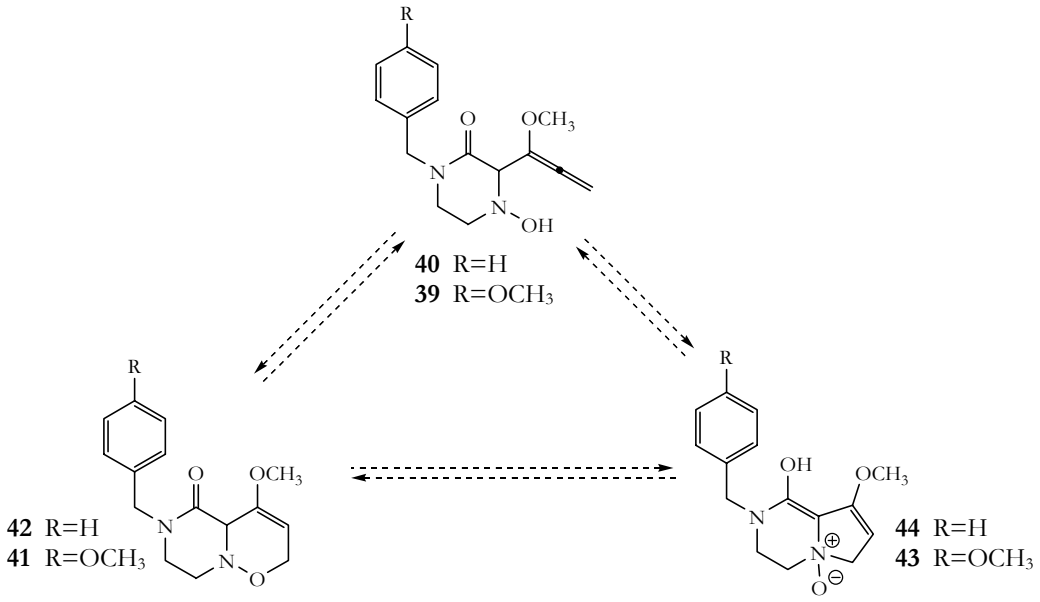
Lösungsmittel bei Aufarbeitung	Rohausbeute [%]	isolierte Ausbeute[a] [%]
Essigsäureethylester	79	37
Chloroform	82	55
THF	73	73

[a] nach Chromatographie.

Insgesamt gelang die Darstellung der Primäraddukte **39** und **40** in guten Ausbeuten von 73% (**39**) bzw. 85% (**40**).

5.5 Umlagerungsreaktionen der Primäraddukte

Es ist bekannt, daß die durch Addition von Methoxyallen **37** an Nitrone erhaltenen Primäraddukte mehr oder weniger schnell zu Oxazinen und Aminoxiden umlagern (s. Kapitel 3.4.2). Für die in dieser Arbeit betrachteten Nitrone ergeben sich daraus die Oxazine **41** und **42** sowie die Aminoxide **43** und **44**, die in der tautomeren Enolform vorliegen (Schema 39).



Schema 39: Umlagerung der betrachteten Primäraddukte.

Diese Umlagerung konnte auch im Fall der in dieser Arbeit betrachteten Primäraddukte beobachtet werden, jedoch erfolgte die Umlagerung aufgrund des sterischen Anspruchs langsamer als bei den in der Literatur betrachteten Primäraddukten. Daher war es möglich, die Abhängigkeit der Umlagerungsgeschwindigkeit von verschiedenen Faktoren wie Lösungsmittel, Konzentration und pH-Wert zu untersuchen.

5.5.1 Untersuchungsmethoden

Alle Untersuchungen wurden mit Hilfe von NMR-Spektroskopie durchgeführt. Das Primäraddukt wurde dazu in entsprechenden, nicht vorbehandelten[j] deuterierten Lösungsmitteln in definierter Konzentration gelöst und die Reaktion in einem NMR-Röhrchen durchgeführt. Durch Vergleichsmessungen der reinen Produkte konnte die Lage

[j] das heißt: nicht getrocknet oder neutralisiert.

der NMR-Signale in den unterschiedlichen Lösungsmitteln bestimmt werden. Durch Integration isoliert liegender Signale in den unterschiedlichen Kinetikmessungen konnten sodann die Anteile von Primäraddukt, Oxazin und Aminoxid zu unterschiedlichen Zeiten bestimmt werden. Diese Vorgehensweise ist in Abbildung 28 am Beispiel einer 0.5 molaren Lösung von Primäraddukt **39** in $CDCl_3$ dargestellt.

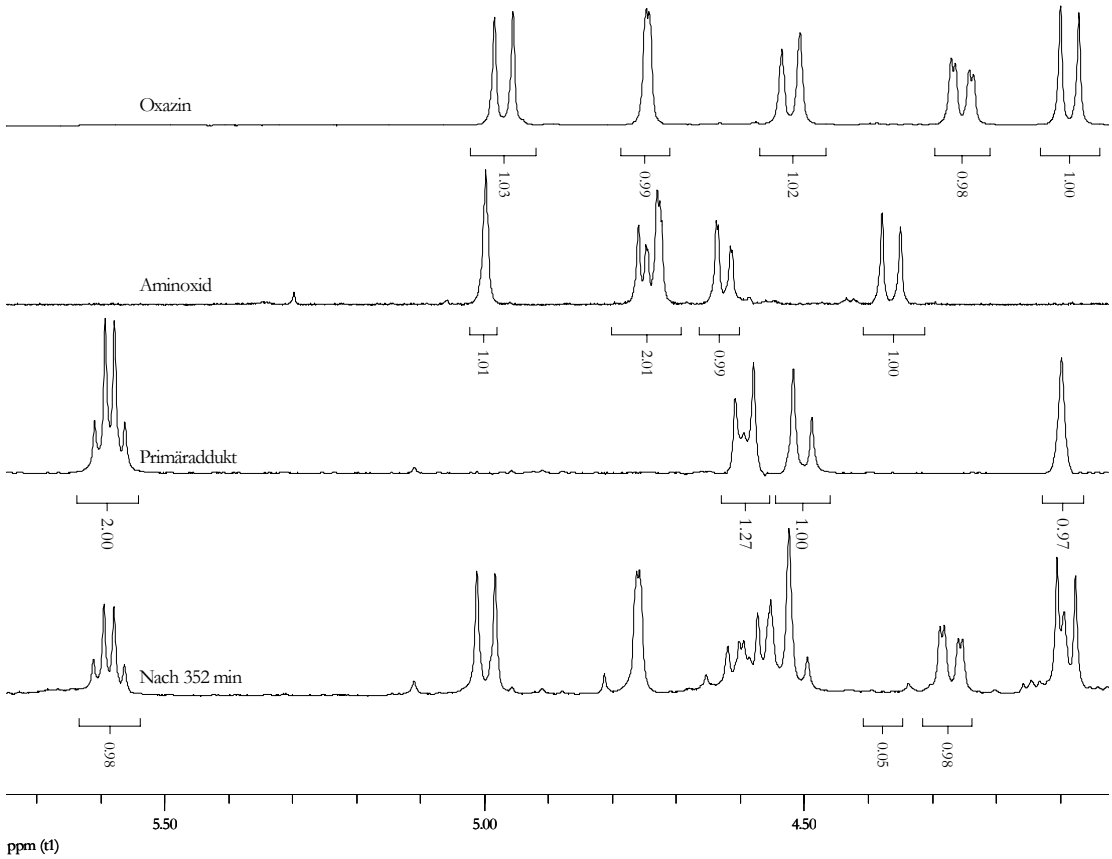


Abbildung 28: Bestimmung einer Mischung aus Primäraddukt **39**, Oxazin **41** und Aminoxid **43**.

Aus den auf diese Weise gewonnenen Umsatzkurven ließen sich mit Hilfe des Geschwindigkeitsgesetzes 1. Ordnung [k] die Geschwindigkeitskonstanten ermitteln, die einen Vergleichswert für die Geschwindigkeit der Reaktion darstellen. Für eine Reaktion 1. Ordnung gilt: [159]

[k] Die Umlagerungen verhalten sich wie eine Reaktion 1. Ordnung. Im folgenden erläuterte Einflüsse von Triethylamin- sowie Säurespuren sowie die Abhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten von der Konzentration des Eduktes deuten jedoch auf eine komplexeren Sachverhalt hin.

$$d[A]/dt = -k \cdot [A]$$

$[A]$ = Konzentration des Primäradduktes,
k = Geschwindigkeitskonstante,
t = Zeit

Man erhält als Lösung dieser Differentialgleichung:

$\ln([A(t)]/[A(t=0)]) = -k \cdot t$, oder umgeformt: $[A(t)] = [A(t=0)] \cdot \exp(-k \cdot t)$

Durch Auftragen von $-\ln([A(t)]/[A(t=0)])$ gegen t erhält man daraus als Anstieg der zu erwartenden Geraden die Geschwindigkeitskonstante k.

Weiterhin läßt sich aus dieser Gleichung die erwartete Zeit bis zum vollständigen Umsatz errechnen. Indem $[A(t)] = 1\%$ (Konzentration an Primäraddukt = 1% [1]) festgelegt wird, ergibt sich die Zeit bis zum vollständigen Umsatz durch:

$$t([A] = 1\%) = -\frac{\ln(1\%/[A(t=0)])}{k}$$

Diese beiden Werte (die Geschwindigkeitskonstante k sowie die Zeit bis zum vollständigen Umsatz $t([A] = 1\%)$) können zum Vergleich der unterschiedlichen Umlagerungsbedingungen herangezogen werden.

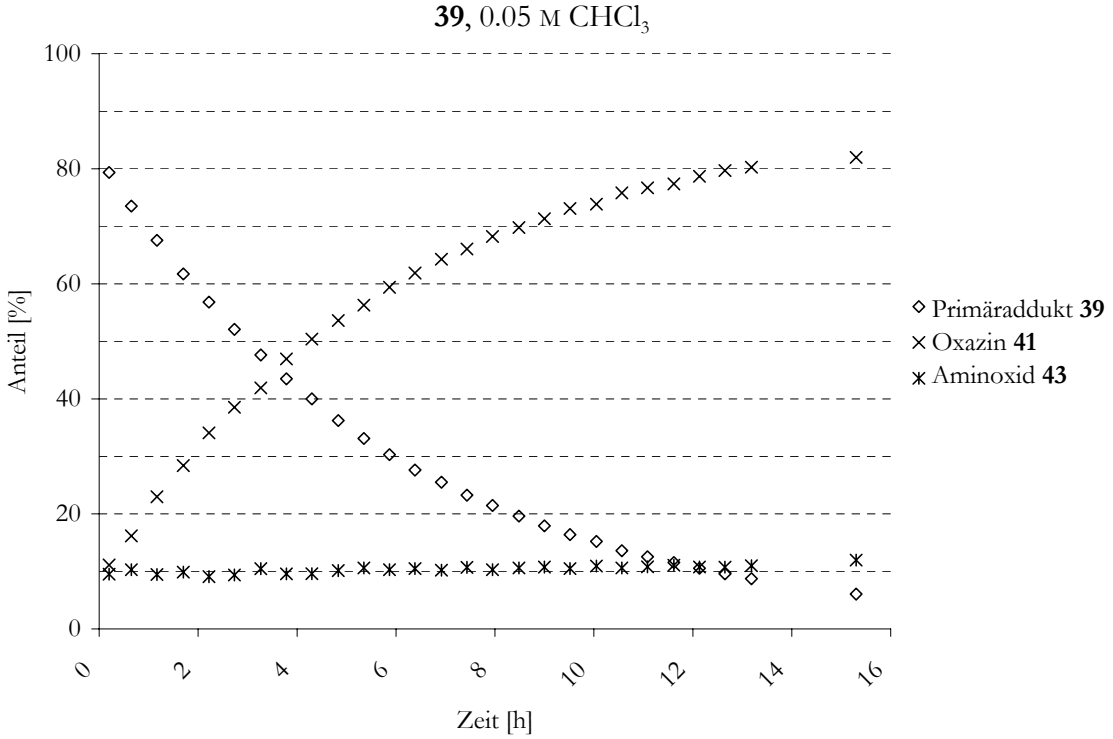
[1] Als vollständiger Umsatz wird in dieser Arbeit eine Konzentration an Primäraddukt von < 1% angenommen. Dieser Wert entspricht der Nachweisgrenze in der NMR-Spektroskopie.

5.5.2 Lösungsmittelabhängigkeit der Umlagerung

Durch die Verwendung unterschiedlicher deuterierter Lösungsmittel konnte die Abhängigkeit der Umlagerungsreaktion vom Solvens beobachtet werden. Da bereits bei der Aufarbeitung nach der Reaktion zum Primäraddukt eine starke Abhängigkeit der Oxazinbildung vom verwendeten Lösungsmittel beobachtet wurde, wurde diese Versuchsreihe unternommen, um einen gezielten Lösungsmitteleinsatz bei den Reaktionen zu Primäraddukt, Oxazin und Aminoxid zu ermöglichen.

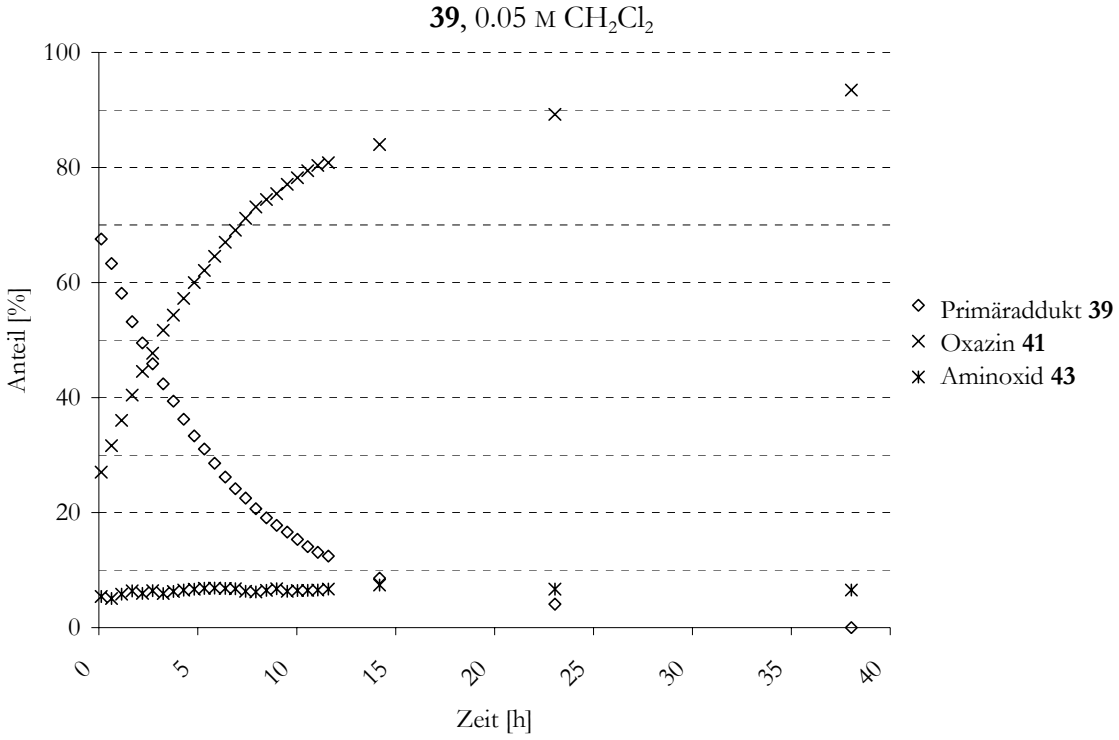
In dieser Arbeit wurden die Experimente mit dem methoxysubstituierten Primäraddukt **39** durchgeführt, da entsprechende Versuche mit dem benzylsubstituierten Primäraddukt **40** zeitgleich von *Röder* [157] vorgenommen wurden. Alle Experimente wurden mit gleicher Primäradduktkonzentration (0.05 M) begonnen und der Umsatz über die ersten Stunden zunächst halbstündlich beobachtet. Soweit nötig, wurde die Zeit zwischen zwei Messungen im weiteren Verlauf erhöht, da einige Reaktionen deutlich langsamer verliefen als erwartet. Als Lösungsmittel wurden dabei Chloroform, Dichlormethan, Acetonitril, THF und Benzol untersucht.

In Abbildung 29 bis Abbildung 33 sind die sich ergebenden Umsatzkurven dargestellt:



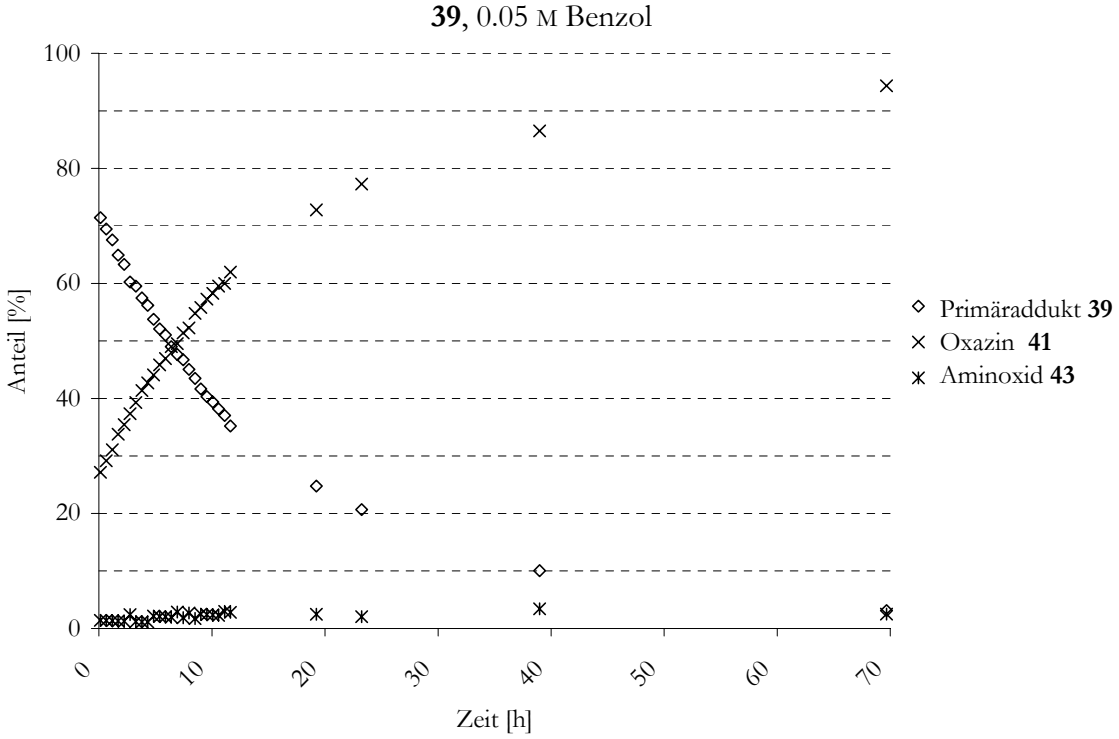
Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.27 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.37 ppm, 1H.

Abbildung 29: Umsatz von **39** in einer 0.05 M Chloroform-Lösung.



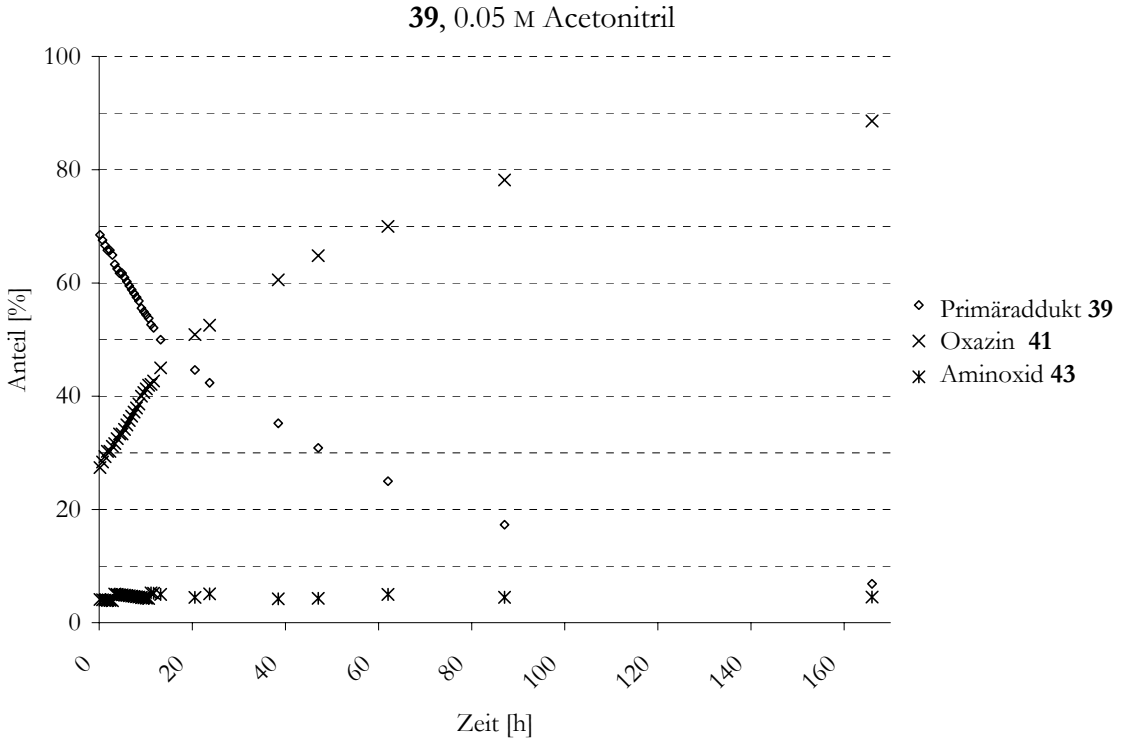
Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.71 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.13 ppm, 1H.

Abbildung 30:: Umsatz von **39** in einer 0.05 M Dichlormethan-Lösung.



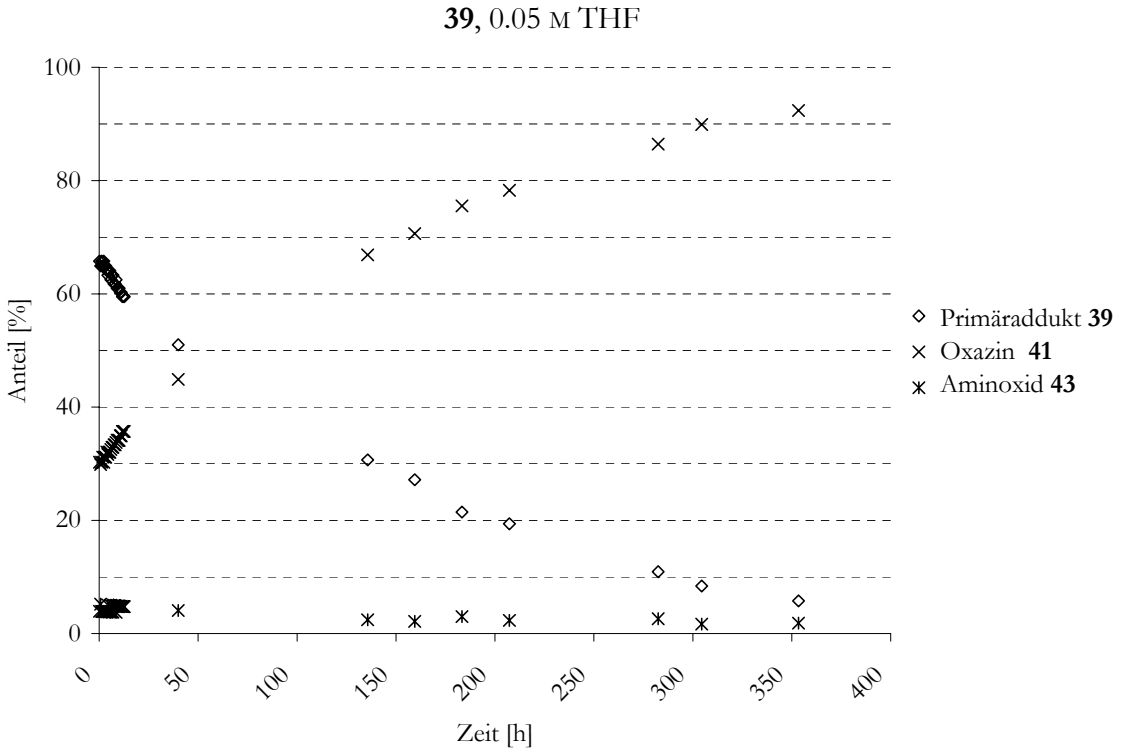
Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.36 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.06 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.98 ppm, 1H.

Abbildung 31: Umsatz von **39** in einer 0.05 M Benzol-Lösung.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.50 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.19 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 5.06 ppm, 1H.

Abbildung 32: Umsatz von **39** in einer 0.05 M Acetonitril-Lösung.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.55 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 5.01 ppm, 1H.

Abbildung 33: Umsatz von **39** in einer 0.05 M THF-Lösung.

Bereits aus diesen Abbildungen wird deutlich, daß die Umlagerungsgeschwindigkeit stark vom verwendeten Lösungsmittel abhängig ist. Eine bessere Übersicht kann durch die Betrachtung der Auftragung von $-\ln([A(t)]/[A(t=0)])$ gegen t gewonnen werden, die in Abbildung 34 dargestellt ist.

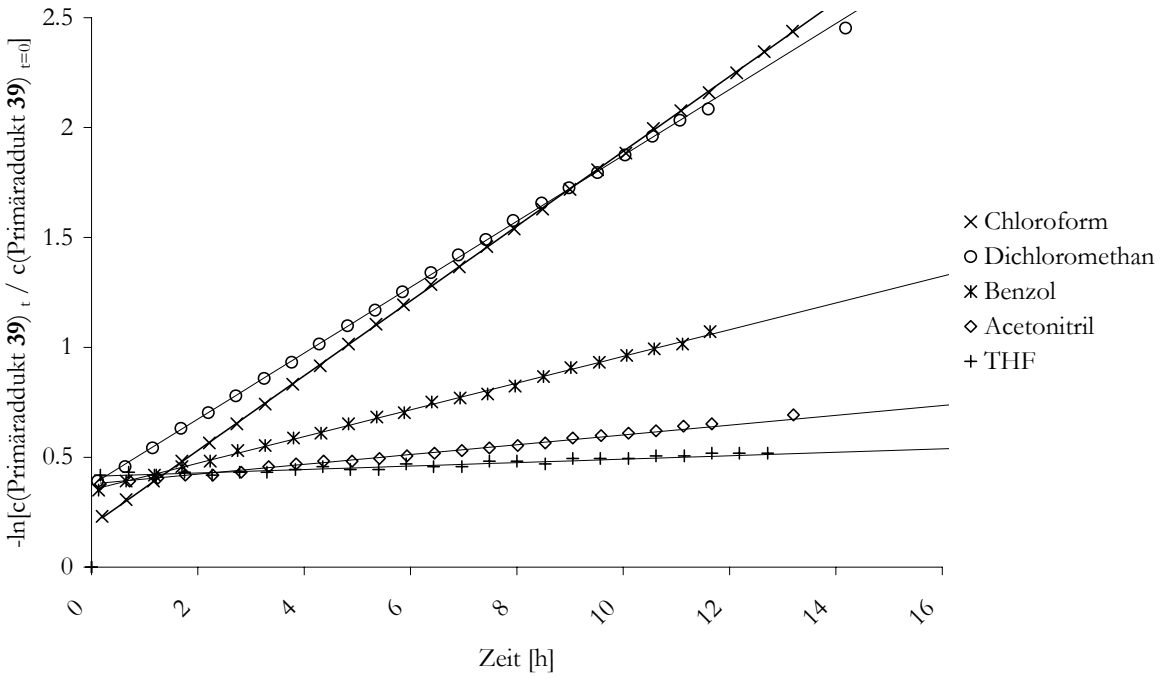


Abbildung 34: Umlagerung von **39** in unterschiedlichen Lösungsmitteln (0.05 M), logarithmische Auftragung.

Da sich aus der Steigung die Geschwindigkeitskonstante ergibt, läßt sich aus dieser Darstellung leicht entnehmen, daß eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit in der Reihenfolge THF<Acetonitril<Benzol<Dichlormethan<Chloroform auftritt.

Des weiteren ist in Abbildung 29 bis Abbildung 33 zu erkennen, daß in allen Lösungsmitteln während der betrachteten Reaktionszeit kein oder nur sehr wenig Aminoxid **43** entsteht, was den bisher veröffentlichten Meinungen, daß auch Aminoxid direkt aus dem Primäraddukt entstehen kann [138], widerspricht. Es konnte lediglich die Bildung von Oxazin **41** beobachtet werden.

Hat jedoch eine komplette Umlagerung zu Oxazin stattgefunden und wird die Reaktion weitergeführt, so kann eine extrem langsame Bildung von Aminoxid beobachtet werden. Innerhalb von 3 Monaten nach Abreagieren des Oxazins **41** wurden ca. 30% davon zu Aminoxid **43** umgelagert. Dieses scheint also in einer langsamen Reaktion aus Oxazin

gebildet zu werden, nicht jedoch – wie anfänglich vermutet – aus dem zu diesem Zeitpunkt nicht mehr vorhandenen Primäraddukt.

Diese Bildung von Aminoxid ist in Abbildung 35 für eine 0.8 molare Lösung von **39** in Chloroform anhand der ^{1}H-NMR-Spektren im zeitlichen Verlauf dargestellt.

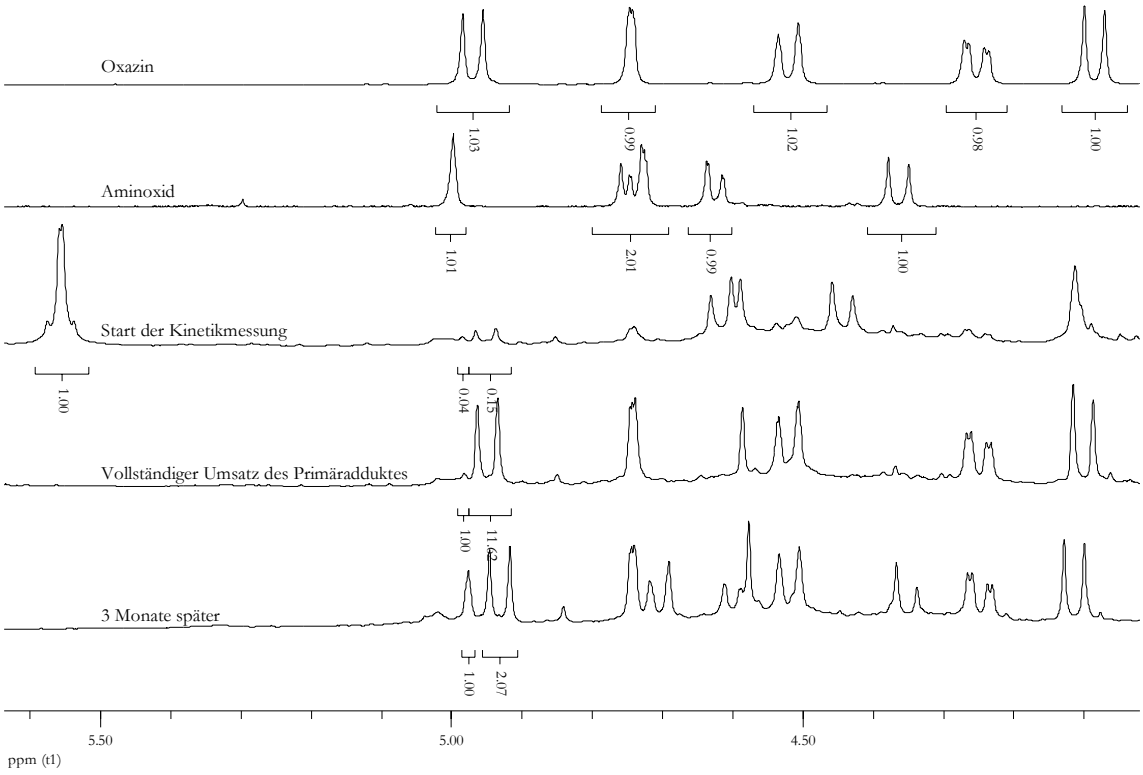


Abbildung 35: Bildung von Aminoxid **43** aus Oxazin **41**.

Für die Umlagerung von Primäraddukt **39** zu Oxazin **41** in unterschiedlichen Lösungsmitteln lassen sich zusammenfassend die in Tabelle 25 dargestellten Werte für die Geschwindigkeitskonstante und die Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz des Primäradduktes ermitteln.

Tabelle 25: Umlagerungsreaktion von **39** in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Primäraddukt t=0 [%]	Dauer der Umlagerung [min]	[h]	k [s^{-1}]	R
0.05	$CDCl_3$	83	1624	27.1	4.73×10^{-5}	0.99992
0.05	CD_2Cl_2	69	1842	30.7	4.17×10^{-5}	0.99971
0.05	Benzol	70	4547	75.8	1.68×10^{-5}	0.99868
0.05	Acetonitril	66	17426	290.4	4.40×10^{-6}	0.98927
0.05	THF	68	35331	588.9	2.17×10^{-6}	0.85848

Um Aussagen über den Einfluß der Struktur des Substrates auf die Umlagerung treffen zu können, wurden parallel von *Röder* Untersuchungen mit dem benzylsubstituierten Primäraddukt **40** unternommen [157]. Aus diesen Untersuchungen ergaben sich die in Tabelle 26 zusammengefaßten Ergebnisse.

Tabelle 26: Umlagerungsreaktion von **40** in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Primäraddukt t=0 [%]	Dauer der Umagerung [min]	[h]	k [s^{-1}]	R
0.05	$CDCl_3$	73	1701	28.4	4.51×10^{-5}	0.99645
0.05	CD_2Cl_3	77	2242	37.4	3.42×10^{-5}	0.99682
0.05	Benzol	78	4771	79.5	1.61×10^{-5}	0.99917

Man erkennt den gleichen Verlauf, der auch für die Umlagerung des methoxysubstituierten Primäradduktes **39** beobachtet wurde. Die Geschwindigkeit nimmt in der Reihenfolge Benzol<Dichlormethan<Chloroform zu.

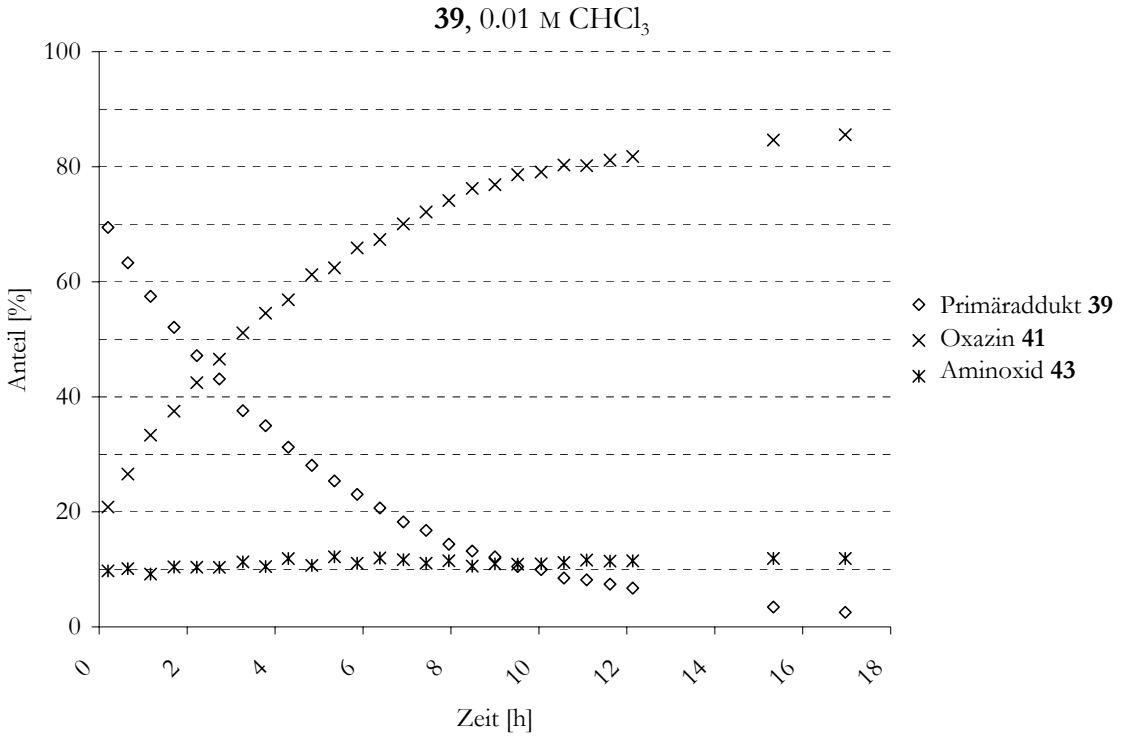
Ein Vergleich mit den in Tabelle 25 aufgeführten Werten für das methoxysubstituierte Primäraddukt **39** zeigt, daß dieses unter gleichen Bedingungen schneller zum entsprechenden Oxazin umlagert als das benzylsubstituierte Primäraddukt **40**.

5.5.3 Konzentrationsabhängigkeit der Umlagerung

Nicht nur das Verhalten der Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmitteln ist von großer Bedeutung für das Verständnis einer Reaktion, auch ein Einfluß der Konzentration sollte nicht unbeachtet bleiben. Da durch *Röder* und *Babatz* bereits bekannt ist, daß die Umlagerung des Primäradduktes auch von seiner Konzentration abhängig ist [156,157], war eine systematische Untersuchung dieser Konzentrationsabhängigkeit nötig, um einen gezielten Zugang zu den verschiedenen Produkten zu ermöglichen.

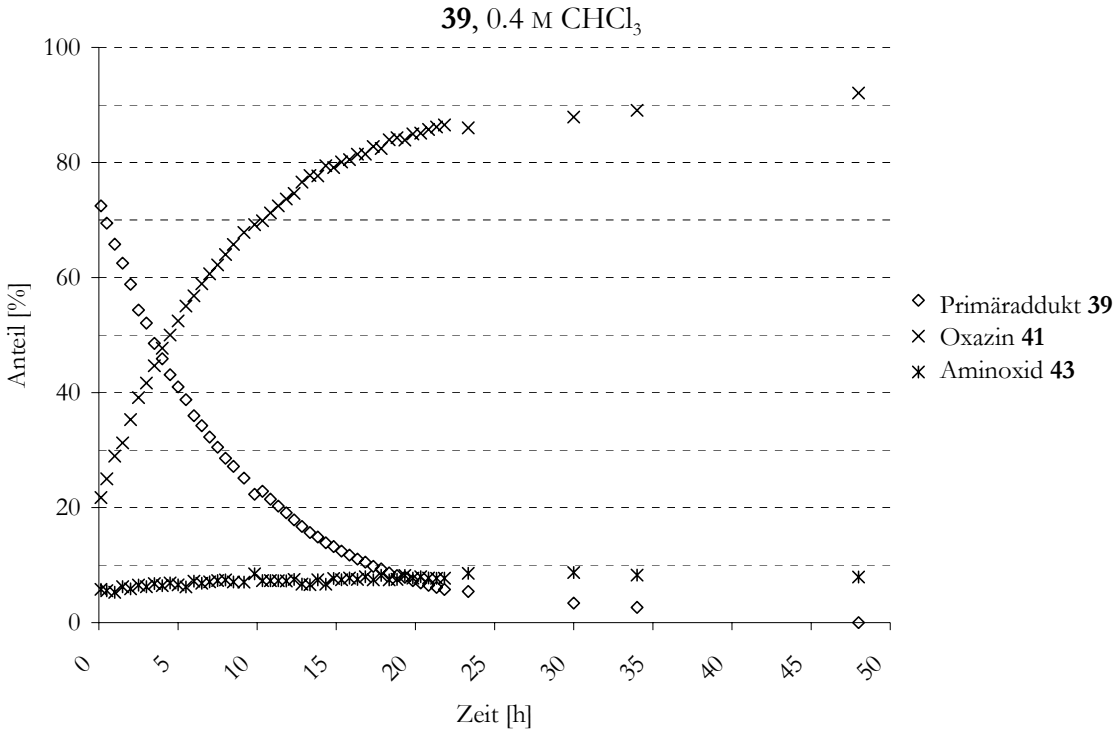
Die Konzentrationsabhängigkeit wurde in Chloroform untersucht, da sich in den vorausgegangenen Experimenten gezeigt hatte, daß dabei mit geringen Reaktionszeiten gerechnet werden kann. Es wurden die Konzentrationen 0.01, 0.05, 0.4 und 0.8 mol/l gewählt.

In Abbildung 36 bis Abbildung 38 sind die Umlagerungen bei den Konzentrationen 0.01, 0.4 und 0.8 mol/l gezeigt, die Umlagerung in einer 0.05 molaren Lösung wurde bereits im vorherigen Kapitel 5.5.2 in Abbildung 29 dargestellt.



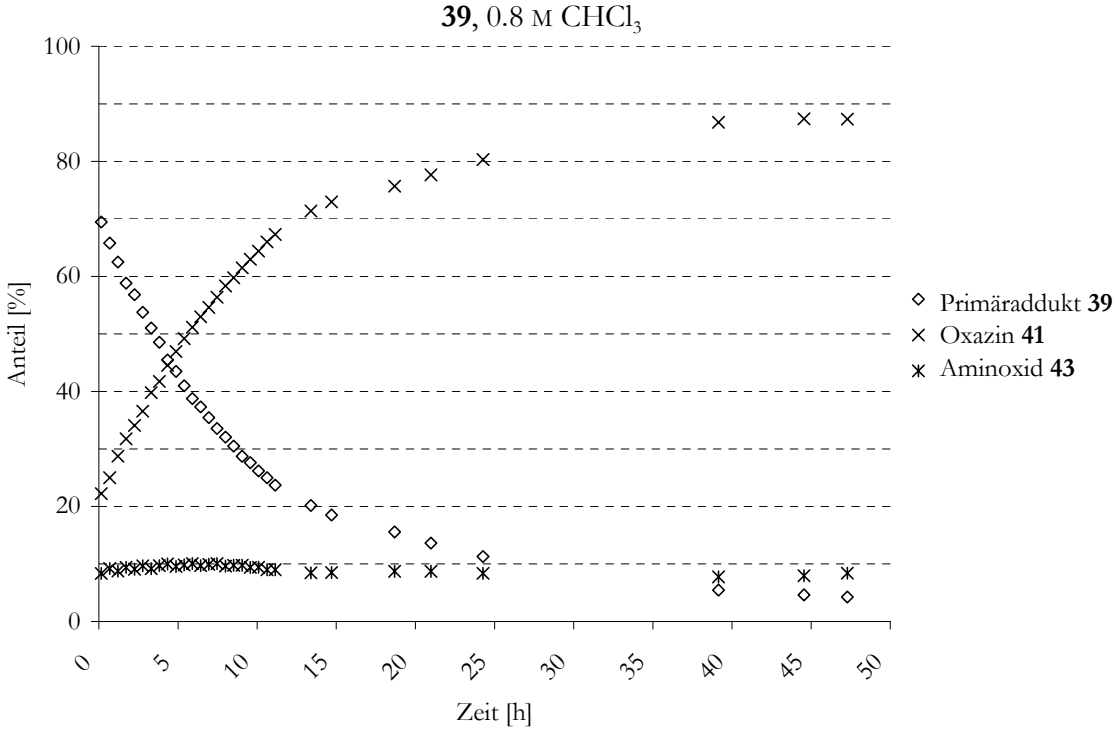
Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.59 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 5.00 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.42 ppm, 1H.

Abbildung 36: Umsatz von **39** in einer 0.01 M Chloroformlösung.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.95 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.99 ppm, 1H.

Abbildung 37: Umsatz von **39** in einer 0.4 M Chloroformlösung.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.95 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.99 ppm, 1H.

Abbildung 38: Umsatz von **39** in einer 0.8 M Chloroformlösung.

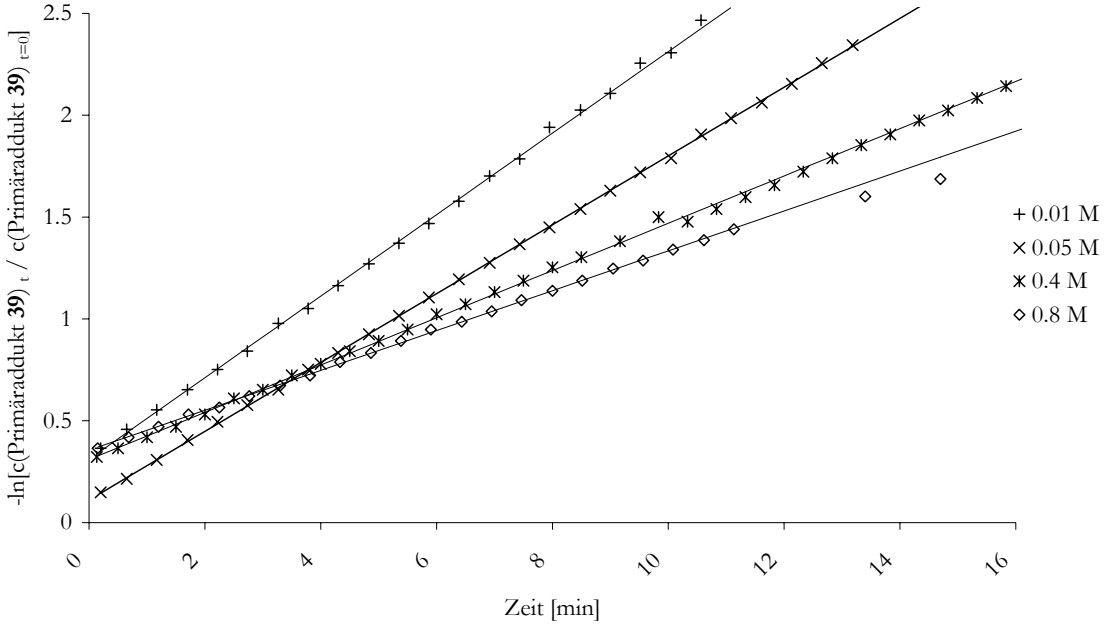


Abbildung 39: Umlagerung von **39** in in $CHCl_3$ bei unterschiedlichen Konzentrationen, logarithmische Auftragung.

In diesen Darstellungen zeigt sich, daß die Umlagerung von Primäraddukt **39** stark konzentrationsabhängig ist. Dabei gilt: Je größer die Konzentration an Primäraddukt ist, desto langsamer verläuft die Umlagerung. Gut sichtbar ist dies auch in diesem Fall durch die Auftragung von $-\ln([A(t)]/[A(t=0)])$ gegen t, wie in Abbildung 39 dargestellt.

Für die Umlagerung von Primäraddukt **39** zu Oxazin **41** in Chloroform bei unterschiedlichen Konzentrationen lassen sich zusammenfassend die in Tabelle 27 dargestellten Werte für die Geschwindigkeitskonstante und die Reaktionszeit bis zum vollständigen Umsatz des Primäradduktes ermitteln.

Tabelle 27: Umlagerungsreaktion von **39** bei unterschiedlichen Konzentrationen.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Primäraddukt t=0 [%]	Dauer der Umlagerung [min]	[h]	k [s^{-1}]	R
0.01	$CDCl_3$	73	1381	23.0	5.44×10^{-5}	0.99905
0.05	$CDCl_3$	83	1624	27.1	4.73×10^{-5}	0.99992
0.4	$CDCl_3$	73	2381	39.7	3.22×10^{-5}	0.99962
0.8	$CDCl_3$	70	2824	47.1	2.72×10^{-5}	0.99957

Auch diese Werte konnten mit von *Röder* ermittelten Werten für das benzylsubstituierte Primäraddukt verglichen werden. Diese Daten sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Umlagerungsreaktion von **40** bei unterschiedlichen Konzentrationen.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Primäraddukt t=0 [%]	Dauer der Umlagerung [min]	[h]	k [s^{-1}]	R
0.01	$CDCl_3$	80	1527	25.5	5.03×10^{-5}	0.99750
0.05	$CDCl_3$	73	1701	28.4	4.51×10^{-5}	0.99645
0.4	$CDCl_3$	71	2291	38.2	3.35×10^{-5}	0.99636
0.8	$CDCl_3$	68	2945	49.1	2.61×10^{-5}	0.99360

Auch bezüglich der Konzentrationsabhängigkeit ergibt sich wie erwartet das gleiche Bild für das Primäraddukt **40** wie für das Primäraddukt **39**. Je größer die Konzentration ist, desto langsamer läuft die Umlagerung zum Oxazin ab. Dabei reagiert das benzylsubstituierte Primäraddukt unter gleichen Bedingungen langsamer als das methoxysubstituierte Primäraddukt. Allerdings schwindet dieser Unterschied bei höheren Konzentrationen. Die Reaktionsgeschwindigkeiten gleichen sich an.

5.5.4 Abhängigkeit der Umlagerung von der Basenkonzentration

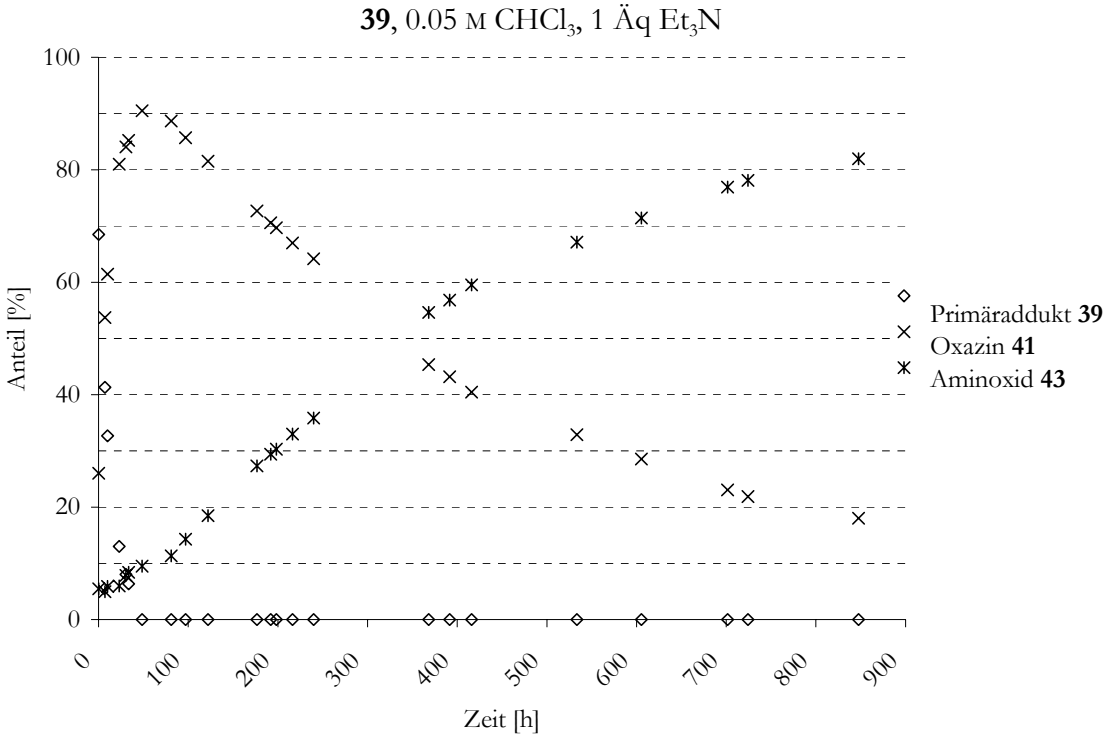
Ein letzter wichtiger Punkt in den Betrachtungen ist die Abhängigkeit der Umlagerungsreaktion vom pH-Wert der Lösung. Da es bereits zuvor Anhaltspunkte gab, daß insbesondere die Umlagerung von Oxazinen zu Aminoxiden durch Anwesenheit von Base bevorzugt wird [156], wurden diese Untersuchungen unternommen, um einen möglichst direkten Zugangsweg zu Aminoxiden zu ermöglichen, da die Reaktion in basenfreien Lösungsmitteln sehr langsam verläuft (s. Kapitel 5.5.2). Darüber hinaus postuliert *Reissig* einen Reaktionsweg von den Primäraddukten zu Oxazinen, der säurekatalysiert verläuft. [133] Die Anwesenheit von Base sollte daher deutliche Auswirkungen auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben.

Ein direkter Zugang zu Aminoxiden aus den entsprechenden Primäraddukten, wie er auch in der Literatur diskutiert wird [138], wäre wünschenswert. Daher wurde nicht nur der Umsatz von Oxazin zu Aminoxid untersucht, sondern der Ablauf der gesamten Umlagerungsreaktion ausgehend vom Primäraddukt.

Dazu wurde zunächst eine 0.05 molare Lösung von Primäraddukt **39** in deuteriertem Chloroform mit 5µl (1 Äquivalent) Triethylamin versetzt und der Umsatz wie oben beschrieben mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektroskopie verfolgt.[m] Da der Umsatz zum Oxazin **41** in diesem Fall zweitrangig war, konnte auf eine anfänglich halbstündliche Beobachtung verzichtet und die Spektren in größeren Zeitabständen aufgenommen werden. Abbildung 40 zeigt diesen Umsatz.

Zu Beginn der Reaktion entsteht wie erwartet Oxazin, nicht jedoch Aminoxid. Dessen Bildung beginnt erst nach ca. 30 Stunden, nachdem größere Mengen Oxazin entstanden sind (>80%), welches dann seinerseits zu Aminoxid abreagieren kann. Aminoxid entsteht in relevanten Mengen erst aus dem gebildeten Oxazin.

[m] da Lösungsmittel nicht neutralisiert wurden, kann der Effekt des Triethylamins auch auf einer Neutralisation von Säurespuren im $CDCl_3$ beruhen. Die Ergebnisse werden dadurch jedoch nicht beeinflußt.

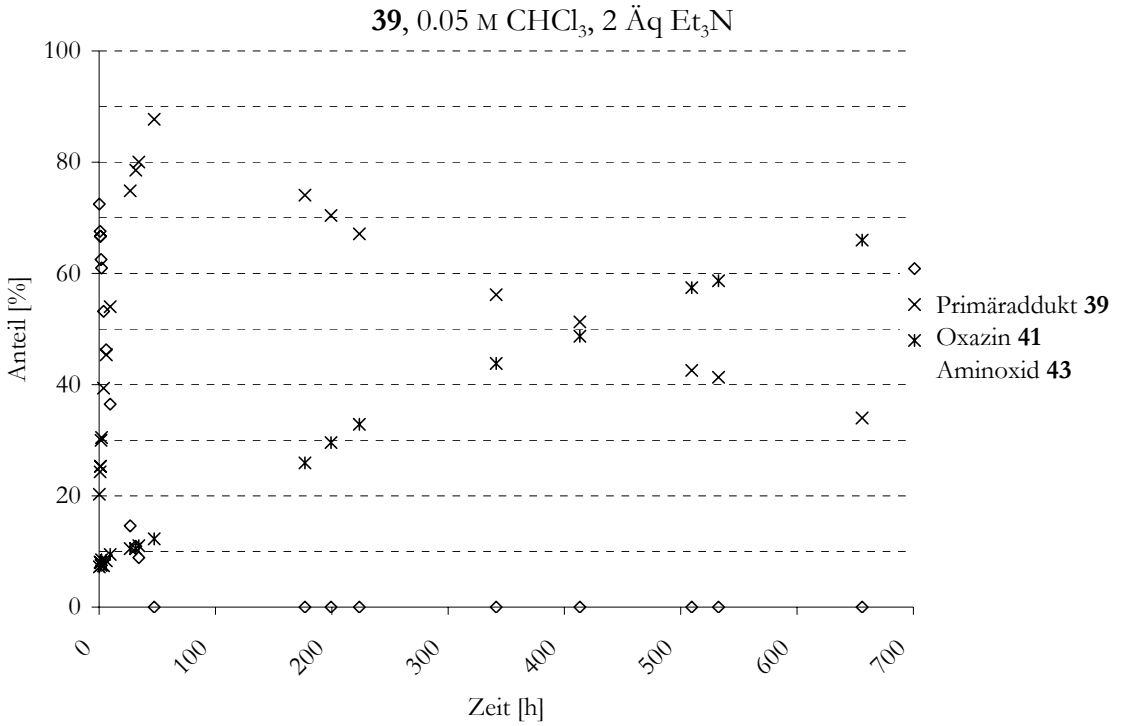


Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.27 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.37 ppm, 1H.

Abbildung 40: Umsatz von **39** in Chloroform (0.05 M) mit 1 Äquivalent Triethylamin.

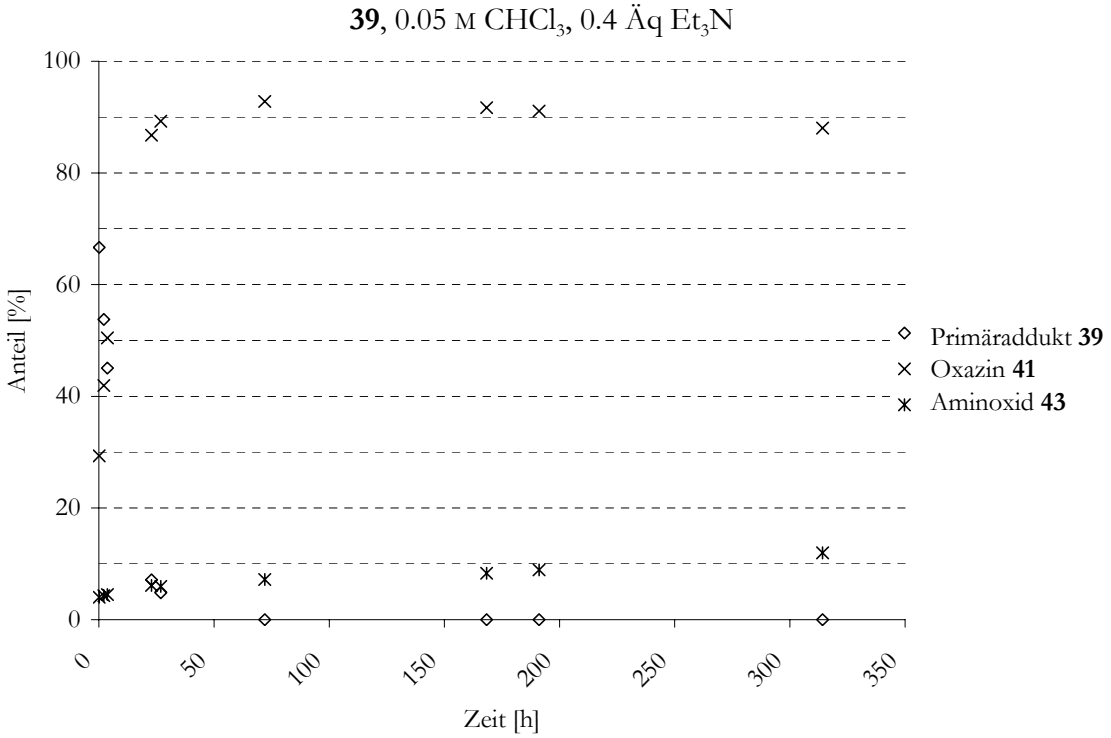
Die Umlagerung zu Aminoxid verläuft dabei auch in Anwesenheit von Triethylamin (vollständiger Umsatz ~530 h) deutlich langsamer als die Reaktion von Primäraddukt zu Oxazin, insgesamt aber erheblich schneller als in Abwesenheit von Triethylamin (nach 3 Monaten Umsatz ca. 30%, s. Kapitel 5.5.2).

Um zu untersuchen, welchen Einfluß die Base auf die Reaktion hat, wurden des weiteren Untersuchungen mit 2 Äquivalenten sowie mit 0.4 Äquivalenten Triethylamin unternommen (Abbildung 41 und Abbildung 42). Dabei wird sichtbar, daß sowohl die Geschwindigkeit des Umsatzes von Primäraddukt zu Oxazin als auch die weitergehende Umlagerung zu Aminoxid von der Menge des Basenzusatzes abhängig sind.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.27 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.37 ppm, 1H.

Abbildung 41: Umsatz von **39** in Chloroform (0.05 M) mit 2 Äquivalenten Triethylamin.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.56 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.27 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.37 ppm, 1H.

Abbildung 42: Umsatz von **39** in Chloroform (0.05 M) mit 0.4 Äquivalenten Triethylamin.

Deutlichere Aussagen lassen sich aber auch in diesem Fall durch die Ermittlung der Geschwindigkeitskonstante und damit der Auftragung von $-\ln([A(t)]/[A(t=0)])$ gegen t erhalten (Abbildung 43). Zur besseren Vergleichbarkeit wurde auch die Kurve für den Umsatz ohne Basenzusatz aufgetragen.

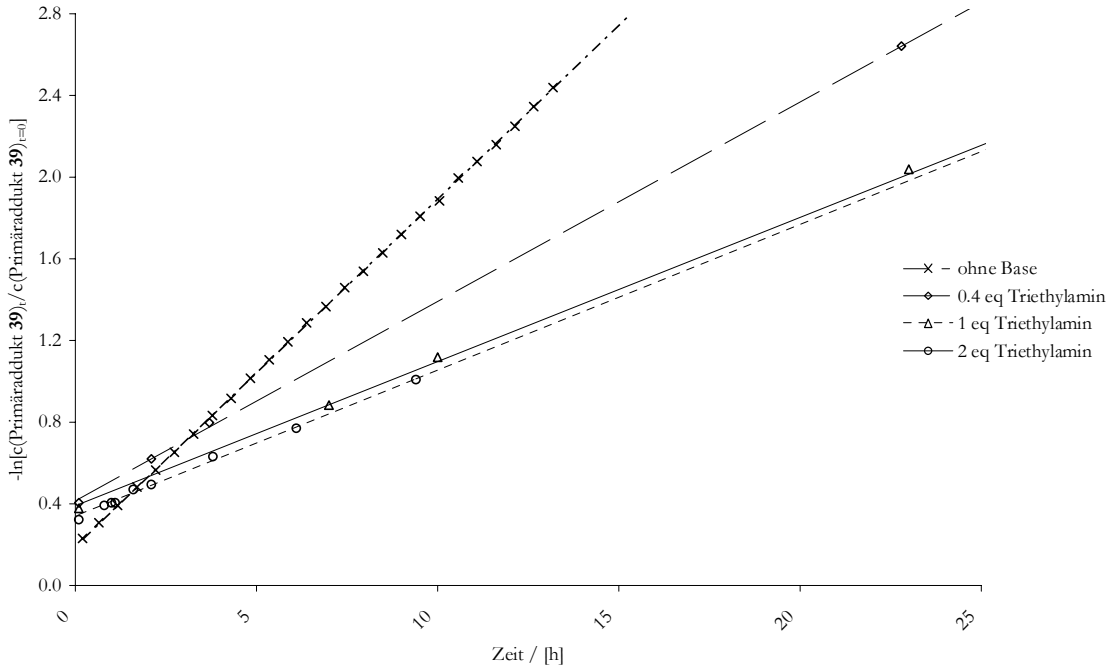


Abbildung 43: Umlagerung von **39** bei unterschiedlichem Basenzusatz ($CHCl_3$, 0.05 M) , logarithmische Auftragung.

Die aus dieser Auftragung zu entnehmenden Werte sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: pH-Wert-Abhängigkeit der Umlagerung von **39** in Chloroform.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Base Äq	Primäraddukt t=0 [%]	Dauer der Umlagerung [min]	[h]	k [s^{-1}]	R
0.05	$CDCl_3$	0	83	1624	27.1	4.73×10^{-5}	0.99992
0.05	$CDCl_3$	0.4	66	2830	47.2	2.71×10^{-5}	0.99986
0.05	$CDCl_3$	1	68	3915	65.2	1.96×10^{-5}	0.99957
0.05	$CDCl_3$	2	71	4667	77.8	1.64×10^{-5}	0.99386

Es wird deutlich, daß bereits ein geringer Basenzusatz die Geschwindigkeit der Umlagerungsreaktion deutlich verlangsamt. Diese Geschwindigkeitsabnahme wird deutlicher, wenn eine stöchiometrische Menge Triethylamin zugesetzt wird. Die Geschwindigkeitskonstante beträgt in diesem Fall nur noch 40% der Konstante der

basenfreien Reaktion. Eine darüber hinaus gehende Basenzugabe führt allerdings nicht zu einer weiteren Verlangsamung. Auch nach Zugabe von einem weiteren Äquivalent Triethylamin blieb die Geschwindigkeit der Umlagerung von Primäraddukte zu Oxazin annähernd konstant.

Durch die Zugabe von Base läßt sich also die Umlagerungsreaktion von Primäraddukt zu Oxazin um mehr als den Faktor 2 verlangsamen, jedoch keinesfalls aufhalten. Dennoch ist diese Information wichtig, um eine möglichst effiziente Darstellung von Primäraddukt zu gewährleisten. Es sollte also nach Möglichkeit in Gegenwart geringer Mengen Base gearbeitet werden, um eine frühzeitige Umlagerung zum Oxazin zu vermeiden. Auf der anderen Seite ist es für eine zügige und saubere Oxazindarstellung unbedingt nötig, auch Spuren von Base zu vermeiden, da diese die Reaktion stark verlangsamen und zur Bildung von Aminoxid führen.

Auch auf die Umsetzung von Oxazin zu Aminoxid hat die Menge der zugesetzten Base Einfluß. Der zeitliche Verlauf dieser Umlagerung in Abhängigkeit vom Zusatz an Triethylamin ist in Abbildung 44 dargestellt.

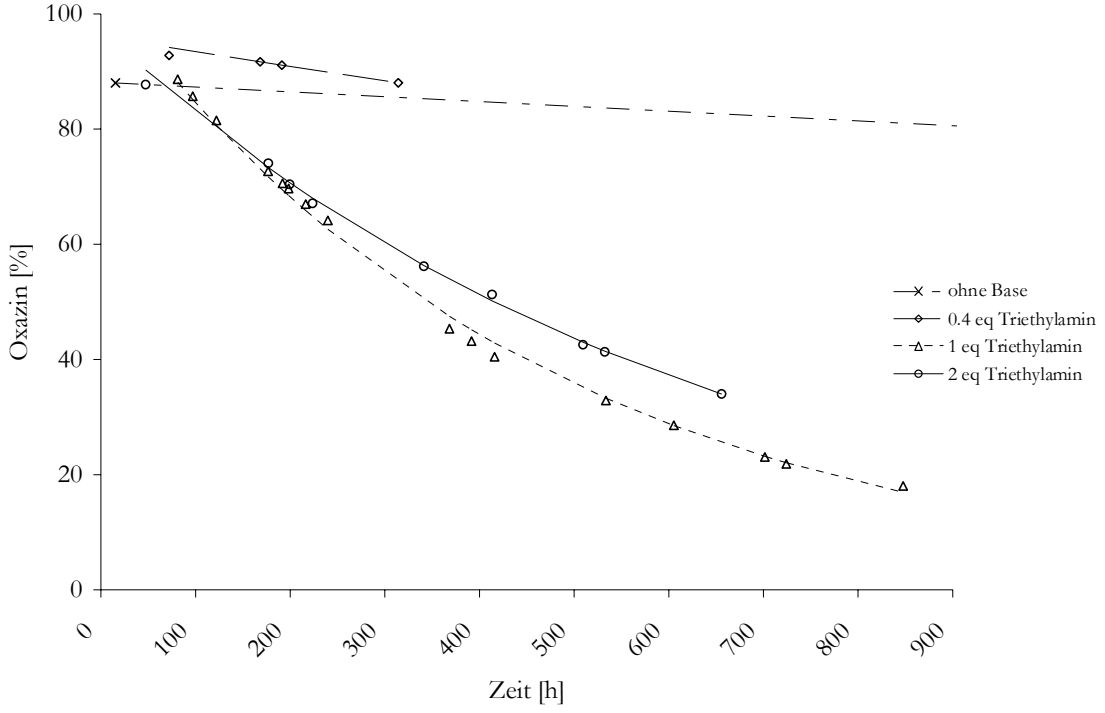


Abbildung 44: Umsatz von Oxazin **41** zu Aminoxid **43** unter Basenzusatz ($CHCl_3$, 0.05 M).

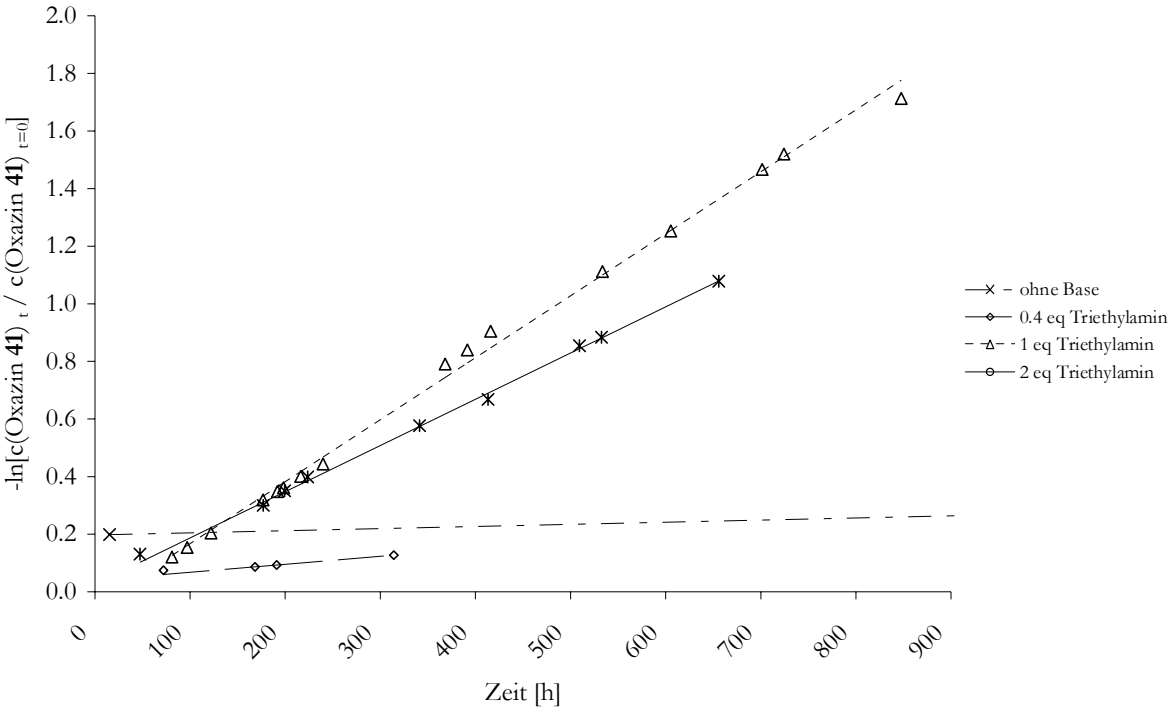


Abbildung 45: Umlagerung von Oxazin **41** bei unterschiedlichem Basenzusatz (0.05 M), logarithmische Auftragung..

Eine quantitative Aussage läßt sich auch in diesem Fall über die Ermittlung der Geschwindigkeitskonstanten treffen. Da es sich ebenfalls um eine Reaktion 1. Ordnung handelt, ergibt sich diese als Steigung einer Ausgleichsgeraden in der Auftragung von $-\ln([A(t)]/[A(t=0)])$ gegen t, wobei $[A]$ in diesem Fall der Konzentration an Oxazin entspricht. Diese Auftragung ist in Abbildung 45 wiedergegeben. Es ergeben sich die in Tabelle 30 zusammengefaßten Werte für die betrachteten Umlagerungsreaktionen von Oxazin zu Aminoxid. Zum Vergleich ist auch die Reaktion ohne Zusatz von Base nochmals aufgelistet.

Tabelle 30: pH-Wert-Abhängigkeit der Umlagerung von **41** in Chloroform.

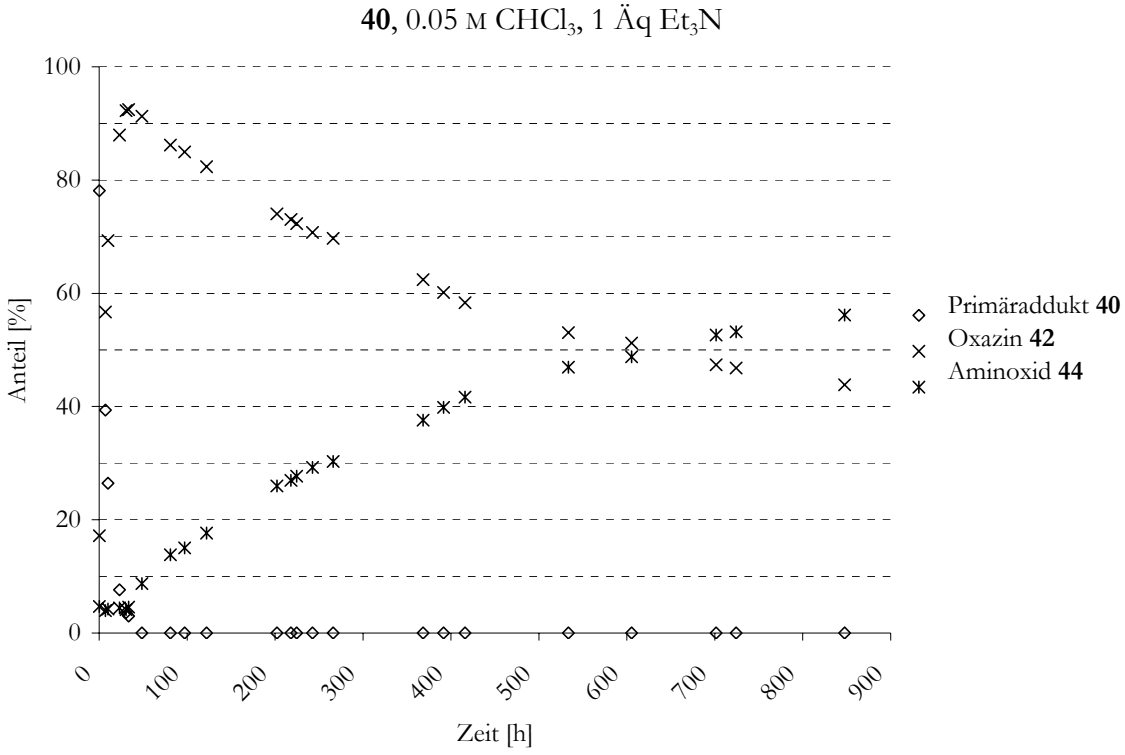
Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Base eq	Oxazin max. [%]	Dauer der Umlagerung [h]	[d]	k [d^{-1}]	R
0.05	$CDCl_3$	0	82	62504 [a]	2604.3 [a]	2.05×10^{-8} [a]	– [a]
0.05	$CDCl_3$	0.4	94	16593	691.4	7.73×10^{-8}	0.99998
0.05	$CDCl_3$	1	95	2189	91.2	5.98×10^{-7}	0.99679
0.05	$CDCl_3$	2	93	2917	121.5	4.46×10^{-7}	0.99839

[a] Werte wurden nur aus zwei Datensätzen ermittelt, daher war eine Regression nicht möglich. Es handelt sich um Schätzwerte.

Wie deutlich zu erkennen ist, erhöht sich die Geschwindigkeit der Aminoxidbildung durch unterstöchiometrischen Zusatz von Triethylamin. Die stattfindende Geschwindigkeitserhöhung ist bei einem Zusatz von 0.4 Äquivalenten Base jedoch relativ gering. Wird aber eine stöchiometrische Menge Triethylamin zugesetzt, erhöht sich die Umlagerungsgeschwindigkeit stark. Die Geschwindigkeitskonstante nimmt um einen Faktor 29 gegenüber der Reaktion ohne Basenzusatz zu.

Wie schon für die Umlagerung des Primäradduktes zu Oxazin läßt sich auch im Fall der Umlagerung von Oxazin zu Aminoxid die Geschwindigkeit nicht durch weiteren Basenzusatz erhöhen. Im Gegenteil, die Reaktionsgeschwindigkeit sinkt um 25% bei einem Zusatz von 2 Äquivalenten Triethylamin gegenüber der Reaktion mit stöchiometrischem Baseneinsatz.

Um auch bei diesen Ergebnissen einen Einfluß der Struktur auf die Reaktivität beschreiben zu können, wurde wiederum das benzylsubstituierte Primäraddukt **40** ausgewählt und eine Reaktion unter Triethylaminzusatz durchgeführt. Da die größten Effekte bei stöchiometrischem Basenzusatz zu erwarten waren, wurde 1 Äquivalent Triethylamin zu einer 0.05 M Chloroformlösung gegeben. Die Umsatzkurve dieser Reaktion ist in Abbildung 46 dargestellt.



Ermittelt durch Integration des ^{1}H-NMR: δ(Primäraddukt) = 5.05 ppm, 2H; δ(Oxazin) = 4.19 ppm, 1H; δ(Aminoxid) = 4.44 ppm, 1H.

Abbildung 46: Umsatz von **40** in Chloroform (0.05 M) mit 1 Äquivalent Triethylamin.

Durch eine Auftragung von $-\ln([A(t)]/[A(t=0)])$ gegen t erhält man auch in diesem Fall die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung des Primäradduktes **40** zum Oxazin. In Abbildung 47 sind diese Auftragung sowie zum Vergleich die entsprechenden Darstellungen der Reaktion ohne Base sowie der Umlagerung des methoxysubstituierten Primäraddukts **39** in Gegenwart von 1 Äquivalent Triethylamin gezeigt.

In Tabelle 31 sind die für diese Reaktion erhaltenen Daten aufgeführt.

Tabelle 31: Umlagerung von **40** unter Basenzusatz.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Base eq	Primäraddukt t=0 [%]	Dauer der Umlagerung [min]	[h]	k [s^{-1}]	R
0.05	$CDCl_3$	1	67	2798	46.6	2.74×10^{-5}	0.99849

Es wird deutlich, daß die Reaktion basenunterstützt wie erwartet deutlich schneller verläuft als die Umlagerung in Abwesenheit von Base. Die Umlagerungsgeschwindigkeit des methoxysubstituierten Primäradduktes **39** wird jedoch durch den Zusatz von Base deutlich stärker beeinflußt. Lagert Primäraddukt **39** ohne Zusatz von Triethylamin etwas schneller zu Oxazin um als Primäraddukt **40**, so ist nach Zusatz von Triethylamin das Gegenteil der Fall: Die Umlagerung von Primäraddukt **39** verläuft deutlich langsamer als die von Primäraddukt **40**

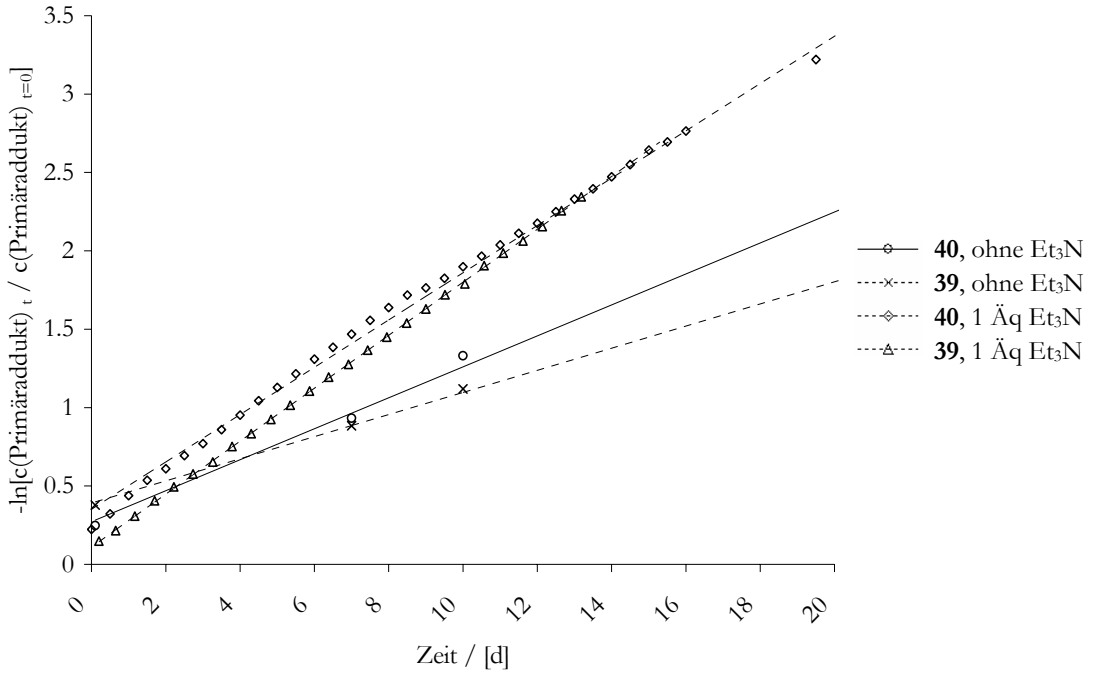


Abbildung 47: Vergleich der Abhängigkeit von der Basenzugabe der Umlagerungen von **39** und **40**.

Auch die weiterführende Umlagerung der aus den Primäraddukten erhaltenen Oxazine wurde verfolgt. Es ergeben sich die in Abbildung 48 und Abbildung 49 gezeigten Verläufe.

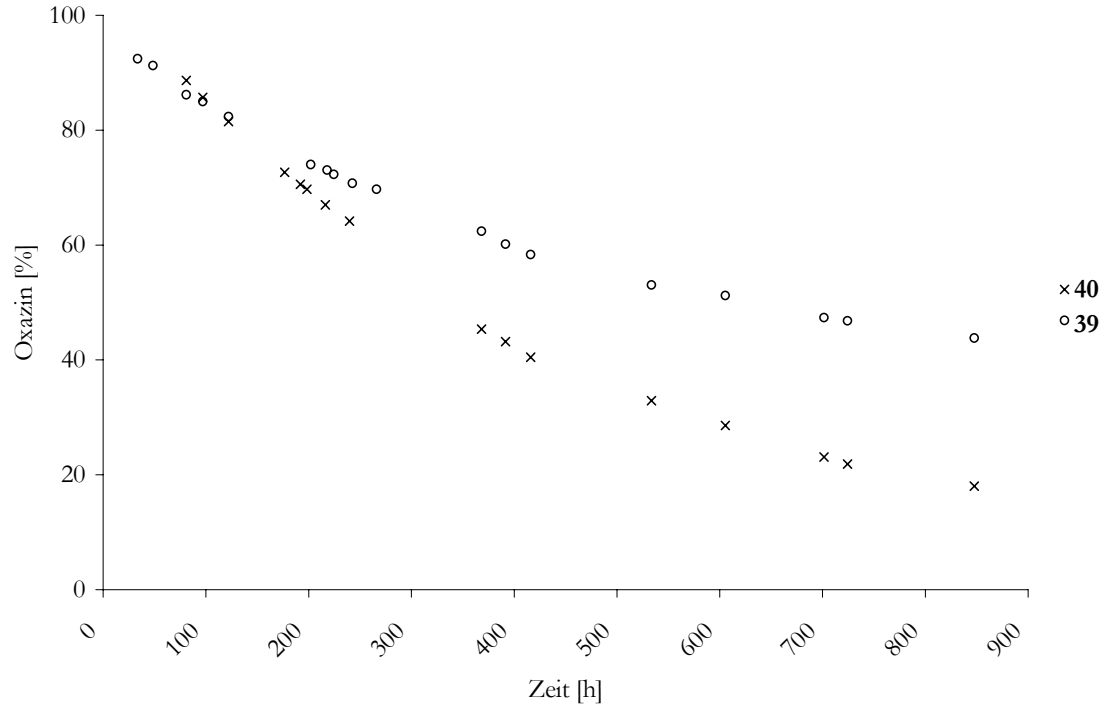


Abbildung 48: Vergleich der Umlagerungen von **41** und **42** unter Basenzusatz zu Aminoxiden **43** und **44**.

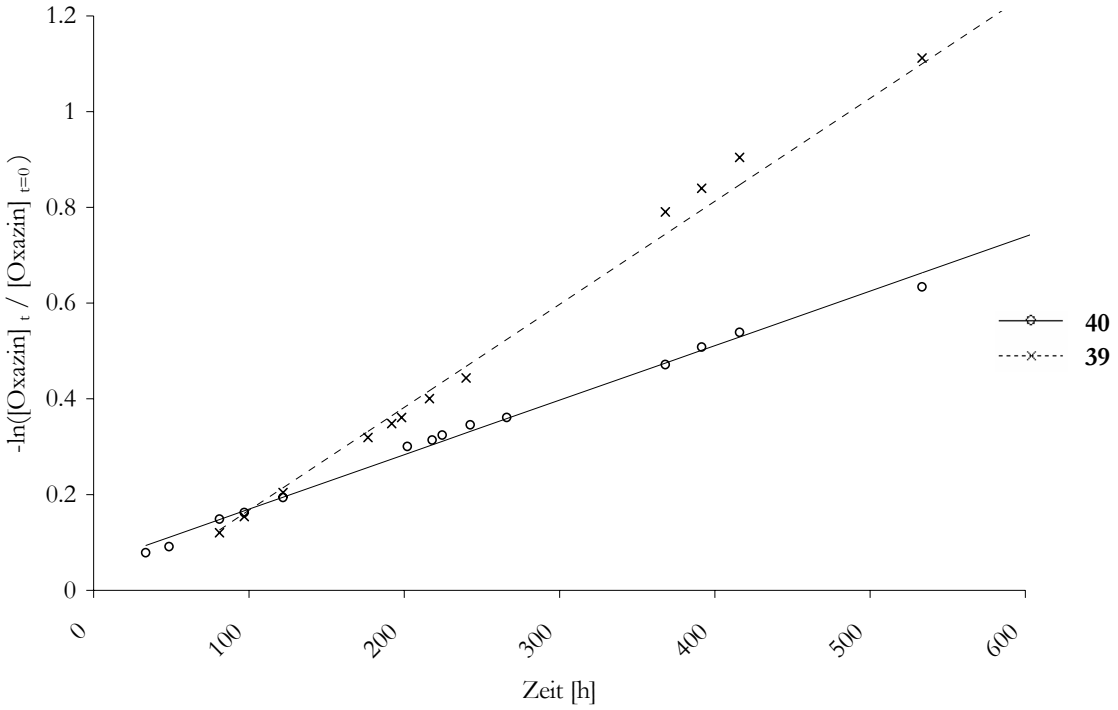


Abbildung 49: Vergleich der Umlagerungen von **41** und **42** unter Basenzusatz – logarithmische Darstellung.

Auch in diesen Darstellungen ist zum Vergleich die Umlagerung des aus dem methoxysubstituierten Primäraddukt **39** erhaltenen Oxazin **41** aufgetragen. Es wird deutlich, daß das benzylsubstituierte Oxazin stabiler gegenüber einer Umlagerung zum Aminoxid ist. Obwohl die Bildung von Aminoxid deutlich langsamer abläuft als im Fall des methoxysubstituierten Oxazins, findet sie statt und es ist auf diese Weise möglich, Aminoxid zu erhalten.

In Tabelle 32 sind abschließend die für die basenunterstützte Umlagerung von **40** erhaltenen Werte aufgeführt.

Tabelle 32: Umlagerung von **42** unter Basenzusatz.

Konz. [mol/l]	Lösungsmittel	Base eq	Oxazin t=0 [%]	Dauer der Umlagerung [h]	[d]	k [s^{-1}]	R
0.05	$CDCl_3$	1	91	4043	168.5	3.16×10^{-7}	0.99398

Anhand der vorliegenden Ergebnisse erscheint die von *Babatz* gemachte Beobachtung, daß sich Primäraddukt und Oxazin in Abhängigkeit von der stationären Phase während einer Flash-Chromatographie umlagern, [156] plausibel. Um den Einfluß dieser stationären Phasen auf das Primäraddukt **39** zu klären, wurden 1.5 ml einer 0.05 M Lösung von **39** in $CDCl_3$ mit verschiedenen stationären Phasen für die Chromatographie versetzt. Es handelte sich

um 0.5 g Kieselgel (32-63 μm, 60Å), 1.5 g ALOX sauer (Aktivitätsstufe 1, pH = 4.5±0.5), 1.5 g ALOX neutral (pH = 7.0±0.5) bzw. 1.5 g ALOX basisch (Aktivitätsstufe 1, pH = 9.5±0.5). Die entstandenen Mixturen wurden gerührt und in regelmäßigen Abständen mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie vermessen. Dazu wurden die Proben gefiltert und in NMR-Röhrchen überführt. Nach Beendigung der Messung wurden diese zusammen mit dem zuvor abgefilteren Feststoff wieder der Reaktion zugesetzt: Im Fall von Kieselgel und ALOX sauer ist bereits nach 3 h kein Primäraddukt mehr nachzuweisen. Es ist eine Bildung von Oxazin zu beobachten sowie eine Zersetzungsreaktion, die zu nicht identifizierten Nebenprodukten führt. Der Einsatz von neutralem und basischem ALOX führt erwartungsgemäß zur Bildung von Aminoxid. Eine Quantifizierung war nicht möglich, da die Substanzen an den stationären Phasen unterschiedliche Bindungsaffinitäten haben und daher nicht im gleichen Maße im ^{1}H-NMR-Spektrum zu beobachten sind.

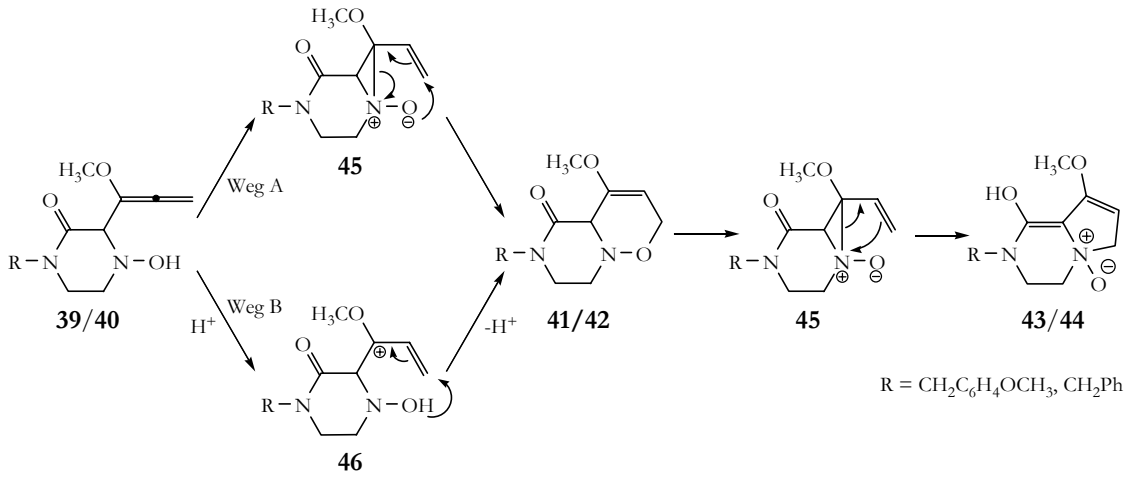
Auf diesem Weg ließ sich zeigen, daß eine basische oder neutrale Umgebung die Bildung von Aminoxid bevorzugt. Darüber hinaus ließen sich die Ergebnisse von *Babatz* und *Röder* bestätigen. Diese Arbeiten berichten von einer Zersetzung von Primäraddukt [156,157] und Oxazin [157] in Gegenwart von Säure. In beiden Fällen wurde Trifluoressigsäure als Säure verwendet und in hohen, nicht näher bestimmten (ein Tropfen auf 0.7 ml einer 0.8 M Lösung von **39** in Chloroform) [156] bzw. geringen (5 μl auf 1.0 ml einer 0.015 M Lösung von **40** bzw. **42** in Chloroform) [157] Konzentrationen eingesetzt.

Auch der Zusatz von Kieselgel oder saurem ALOX und die dadurch entstehende geringe Säurekonzentration bewirkt – wie auch die freie Trifluoressigsäure – neben der erwarteten Umlagerung zum Oxazin eine – wenngleich geringe – Zersetzungsreaktion des Primäradduktes.

5.5.5 Mechanistische Betrachtungen

Drei zentrale Beobachtungen konnten durch die Untersuchungen der vorangegangenen Kapitel gemacht werden:

- Die Primäraddukte **39** und **40** lagern vollständig und ohne die Bildung von Nebenprodukten in die entsprechenden Oxazine **41** und **42** um. Diese Umlagerung ist stark abhängig von der Konzentration der Primäraddukte und dem gewählten Lösungsmittel.
- Es gibt keine Hinweise auf eine direkte Umlagerung zu den Aminoxiden **43** und **44**. Diese werden in den hier vorgestellten Reaktionen stets durch Umlagerung der zuvor entstandenen Oxazine **41** und **42** gebildet. Eine Rückreaktion wurde dabei nicht beobachtet.
- Die Bildung der Aminoxide **43** und **44** wird durch die Zugabe von bis zu 1 Äq Triethylamin deutlich beschleunigt. Größere Zusätze vermindern die Umlagerungsgeschwindigkeit etwas. Die Bildung von Oxazinen **41** und **42** aus Primäraddukten **39** und **40** wird jedoch durch den Zusatz von Base deutlich verlangsamt.



Schema 40: Mögliche Reaktionsmechanismen zu Oxazinen **41** und **42** und Aminoxiden **43** und **44**.

Der sich daraus ergebende Reaktionspfad ist in Schema 40 gezeigt. Der genaue Mechanismus konnte durch die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen nicht geklärt werden. In der Literatur werden zwei wesentliche Mechanismen diskutiert: Die von *Dumez* postulierte [145,146] und durch theoretische Berechnungen der verwandten Nitroso-En-Reaktion [147] gestützte Umlagerung entsprechend einer reversen Cope-Cyclisierung

über ein Aziridin-*N*-Oxid **45** (Weg A) und der von *Reissig* postulierte protonenkatalysierte Mechanismus über ein allylisches Kation **46** [133] (Weg B) wie in Kapitel 3.4.2 ausgeführt wurde. Die folgende Umlagerung zu Amin erfolgt entsprechend in der Literatur gemachten Annahmen über ein intermediär gebildetes Aziridin-*N*-Oxid. Dieses lagert sodann zum Aminoxid um, welches entsprechend der Beobachtungen in dieser Arbeit nicht zurückreagiert.

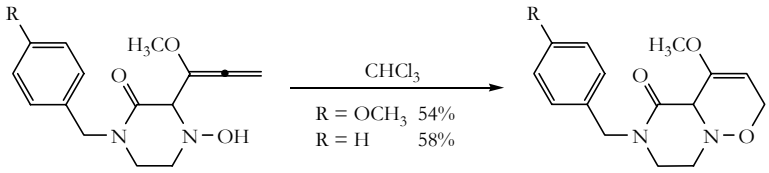
Würde die Reaktion von Primäraddukt zu Oxazin über ein Aziridin-*N*-Oxid – die gleiche Zwischenstufe wie bei der weiterführenden Reaktion zum Aminoxid – verlaufen, sollte während dieser Reaktion auch Aminoxid entstehen. Da dieses jedoch ausschließlich aus Oxazin gebildet wird, erscheint der von *Dumez* postulierte Weg A unwahrscheinlich.

Darüber hinaus bietet der von *Reissig* postulierte Weg B auch eine Erklärung für die deutliche Verlangsamung der Umlagerung von Primäraddukt zu Oxazin bei Zugabe von Triethylamin, da dieses über eine protonierte Zwischenstufe entstehen würde und die Protonenkonzentration durch Zugabe von Base gesenkt wird.

5.6 Gezielte Darstellung von Oxazinen und Aminoxiden

Durch die vorausgegangenen Untersuchungen war es im Folgenden möglich, gezielt Oxazine und Aminoxide aus den Primäraddukten darzustellen.

Ein erster Schritt war die Synthese der Oxazine **41** und **42**. Die Reaktionen wurden in $CHCl_3$ durchgeführt, da durch dieses eine kurze Reaktionszeit realisiert werden konnte. Eine möglichst geringe Konzentration ist die Voraussetzung für eine schnelle Umlagerung zu Oxazinen. Deshalb wurde eine Konzentration von 0.01 mol/l gewählt. Darüber hinaus mußte eine unbedingte Abwesenheit von Base sichergestellt sein, um die nachfolgende Umlagerung zu den Aminoxiden auszuschließen bzw. zu verlangsamen. Durch Beachtung dieser Punkte konnten die beiden Oxazine **41** und **42** in akzeptablen Ausbeuten von 54% (**41**) und 58% (**42**) dargestellt werden (Schema 41). Eine Reinigung der Produkte erfolgte wiederum unter Ausschluß einer basischen Umgebung durch eine Flashchromatographie.

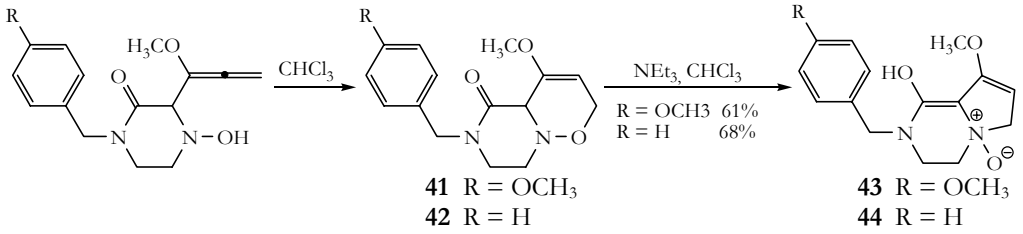


39 R = OCH_3
40 R = H

41 R = OCH_3
42 R = H

Schema 41: Darstellung der Oxazine **41** und **42**.

Für die Synthese der Aminoxide **43** und **44** müssen zunächst die jeweiligen Oxazine **41** und **42** dargestellt werden, die dann unter Baseneinfluß zu den Aminoxiden **43** und **44** umlagern können. Zweckmäßig ist eine Ein-Topf-Reaktion, bei der die Oxazine nicht isoliert werden müssen. Daher wurde zunächst unter den oben erwähnten Bedingungen die Umlagerung zu den Oxazinen realisiert. Nachdem kein Primäraddukt mehr zu beobachten war (DC-Kontrolle) wurde 1 Äq Triethylamin zugesetzt, um die Umlagerung zum Aminoxid zu beschleunigen.



41 R = OCH_3
42 R = H

43 R = OCH_3
44 R = H

Schema 42: Darstellung der Aminoxide **43** und **44**.

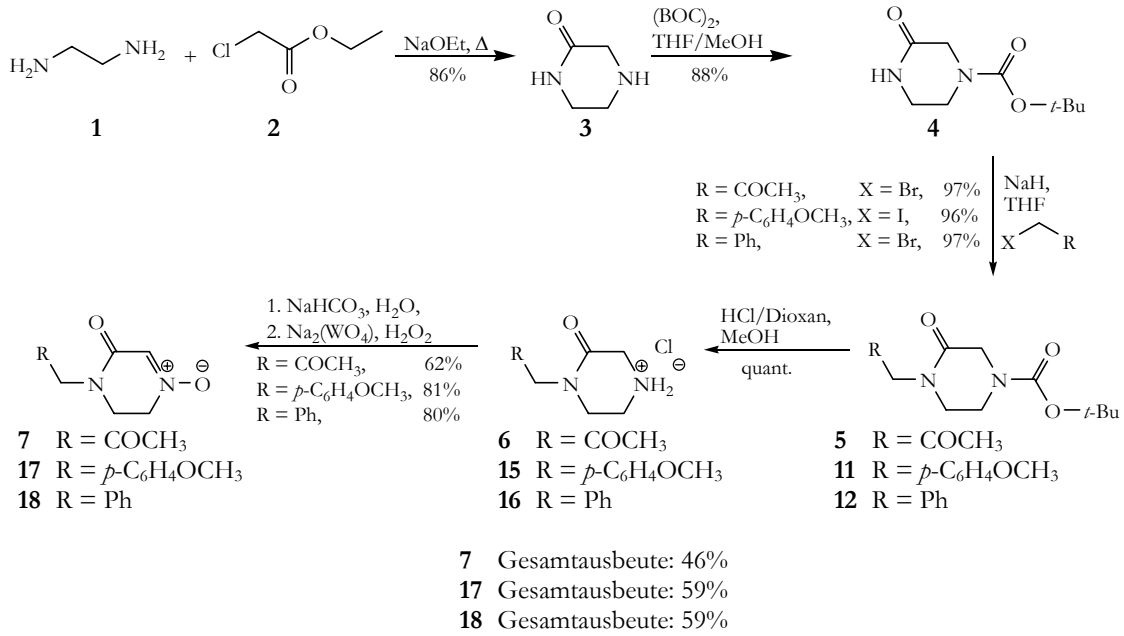
Nach 17 (**44**) bzw. 12 (**43**) Tagen unter Baseneinfluß konnte kein weiteres Oxazin detektiert werden. Die Reaktion wurde aufgearbeitet und mit Hilfe von Flashchromatographie gereinigt. Die Aminoxide konnten dabei in guten Ausbeuten von 61% (**43**) bzw. 68% (**44**) erhalten werden (Schema 42).

Mit diesen Synthesen ist es erstmals gelungen, gezielt auf dem Weg über Nitrone und Hydroxylamine Aminoxide und Oxazine darzustellen. Die verwendeten Synthesen sind einfach und effizient und ergeben die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst die von *Wierschem* entwickelte Synthese des Nitrons **7** optimiert. Die Synthesestrategie wurde dabei unverändert belassen, lediglich Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wurden erheblich verbessert. Dadurch konnte eine Gesamtausbeute von 46% über 5 Stufen erreicht werden (s. Schema 43). Die Synthese ist im Multigramm-Maßstab durchführbar und erfordert keine chromatographischen Reinigungsschritte. Darüber hinaus wurden teure Chemikalien durch deutlich preiswertere ersetzt, wodurch das Ziel einer effizienten, schnellen und ressourcenschonenden Synthese erreicht werden konnte.

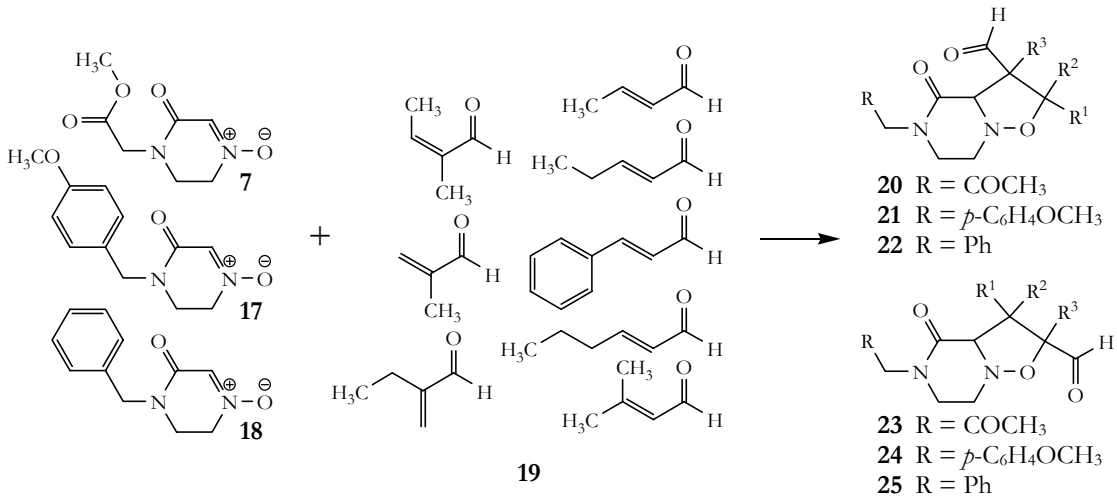
Durch Variation der am N(7)-Stickstoff eingeführten Linkerfunktionalität wurde die Anwendbarkeit dieser Synthese auch auf die verwandten Nitrone **11** und **12** gezeigt. Die dabei erreichten Gesamtausbeuten (über 5 Stufen) sind mit jeweils 59% sehr gut und zeigen somit die Stärke dieser verbesserten Syntheseroute (s. Schema 43).



Schema 43: Darstellung der Nitrone.

Die synthetisierten Nitrone **7**, **17** und **18** wurden sodann in thermischen Cycloadditionen mit diversen α,β-ungesättigten Aldehyden eingesetzt (s. Schema 44). Bei vollständigem Umsatz, der nur bei Zimtaldehyd (**19e**) nicht erreicht werden konnte, lagen die Ausbeuten zwischen 53% und 89%. Bei α,β-ungesättigten Aldehyden, die einen weiteren Substituenten in α-Position tragen, entsteht ausschließlich ein Diastereomer der 4-Isoxazolidine **20**, **21** und **22**, d.h. die Reaktion verläuft unter vollständiger Regio- und Diastereoselektivität. Im

Gegensatz dazu führten α-unsubstituierte α,β-ungesättigte Aldehyde selektiv zu den 5-Isoxazolidinen **23**, **24** und **25**. Diese traten jedoch in beiden möglichen Diastereomeren auf, die auch durch mehrfache chromatographische Reinigung nicht immer zu trennen waren.



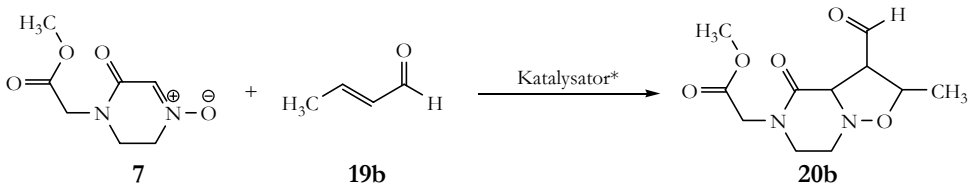
Schema 44: Synthese von Isoxazolinen.

Eine Analyse der ^{1}H-NMR-Spektren der 5-Isoxazolidine und der 4-Isoxazolidine zeigt deutliche Unterschiede in den Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Regio- und Diastereomere. Mit Hilfe der NOE-Differenzspektroskopie wurde versucht, die Konfiguration der Isomeren **20b** eindeutig zu identifizieren. Während im Fall von *endo*-**20b** kein Signal zwischen den Protonen C(3)H und C(5)H zu erwarten war, sollte *exo*-**20b** ein Signal ergeben. Überraschenderweise konnte bei keinem der beiden Diastereomeren ein NOE-Signal der untersuchten Atome C(3)H und C(5)H gefunden werden. Die Abstände zwischen beiden Atomen sind – vermutlich durch die Ringkonformation der annelierten Heterocyclen – offensichtlich zu groß, um eine Kopplung der Protonen durch den Raum zuzulassen.

Die Beobachtung, daß die beiden Diastereomere der erhaltenen Regioisomere deutlich unterschiedliche C(3)H-C(5)H-Kopplungskonstanten besitzen, legt die Vermutung nahe, daß es erhebliche Unterschiede in dem entsprechenden Diederwinkel gibt. Daher wurden theoretische Simulationen der Molekülgeometrie mit Kraftfeldrechnungen durchgeführt und am Regioisomer **20b**, einem 4-Isoxazolidin, getestet . Eine Anpassung der Kraftfeldparameter war nötig, da das Durchschwingen des N(2)-Stickstoffs vom verwendeten MM3-Parametersatz aufgrund einer zu hohen Energiebarriere nicht zugelassen wurde. Durch ein Umbrella-Sampling konnte dieses Problem behoben werden

und mit Hilfe der Karplusbeziehung theoretische Kopplungskonstanten für beide Diastereomere bestimmt werden. Diese lagen jeweils ca. 2 Hz unter den im Experiment beobachteten, was auf die Ungenauigkeiten der für Cyclohexan erstellten Karplusbeziehung zurückzuführen ist. Dennoch ließ sich mit einiger Sicherheit im Fall von Verbindung **20b** Diastereomer 1 mit der charakteristischen Kopplungskonstanten von 9.6 Hz der *exo*- und Diastereomer 2 mit einer Kopplungskonstaten von 4.9 Hz der *endo*-Verbindung zuordnen.

Weiterhin wurde die Möglichkeit untersucht, die Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität der Cycloadditionen durch Metallkatalyse einerseits und Organokatalyse andererseits zu beeinflussen.



7 **19b** **20b**

Schema 45: Referenzreaktion in der katalysierten Cycloaddition.

Als Referenzreaktion wurde die Reaktion von Crotonaldehyd (**19b**) mit Nitron **7** ausgewählt (s. Schema 45). Die Metallsalze $Cu(OTf)_2$, $Mg(OTf)_2$, $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$ und $Eu(OTf)_3$ wurden in Verbindung mit den Bisoxazolinliganden **26**-**29** (Abbildung 50) bei verschiedenen Katalysatormengen (10, 20, 50 und 100 mol%) sowie unterschiedlichen Temperaturen (Raumtemperatur, 0°C und -20°C) der Reaktion zugesetzt. Eine katalytische Wirksamkeit war lediglich bei Konzentrationen von 50 mol% oder äquimolaren Zusatz zu beobachten. Das Metallsalz $Eu(OTf)_3$ in Verbindung mit Ligand **26** ließ bei Raumtemperatur und stöchiometrischem Zusatz sogar eine Umkehr der Regioselektivität beobachten. Darüber hinaus gelang die selektive Darstellung von Diastereomer 1 (9.6 Hz, *exo*-Produkt), aber auch eine angereicherte Darstellung von Diastereomer 2 (4.9 Hz, *endo*-Produkt). Der beste bei diesen Versuchen erzielte Enantiomerenüberschuß lag bei 68% ee bei vollständigem Umsatz. Der kritische Punkt waren die ohnehin sehr langen Reaktionszeiten, weshalb ein Absenken der Temperatur nicht zum gewünschten Erfolg führte, da bei längeren Zeiten eine Polymerisation des Aldehydes und die Zersetzung des Nitrons die Cycloaddition verhindern. Darüber hinaus war eine merkliche Beeinflussung der Selektivitäten nur mit sehr hohem Katalysatoreneinsatz zu erreichen.

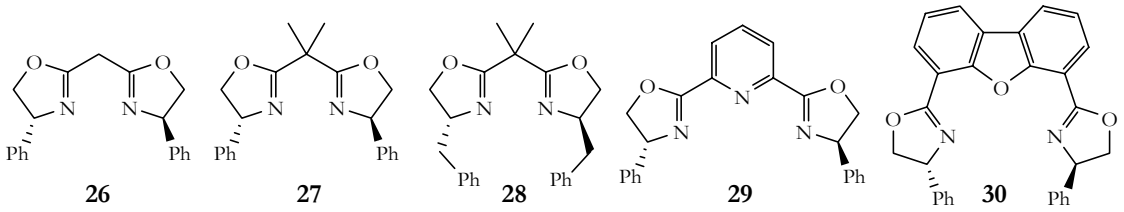


Abbildung 50: In der Metallkatalyse getestete Liganden.

Der Einsatz von DBFOX (**30**) (Abbildung 50) als Ligand war erfolgreicher. DBFOX wurde in Verbindung mit $Mg(ClO_4)_2$, $Mg(OTf)_2$, $NiCl_2 \times 6H_2O$, $Ni(ClO_4)_2$, $CuCl_2$, $Cu(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Zn(OTf)_2$, $Sc(OTf)_3$, $Yb(OTf)_3$ und $Eu(OTf)_3$ getestet. Es konnten Enantiomerenüberschüsse von >99% ($CuCl_2$, $Mg(ClO_4)_2$ und $Eu(OTf)_3$) realisiert werden. Insgesamt läßt sich feststellen, daß die zweiwertigen Kupfer– und Magnesiumsalze in Bezug auf die Enantioselektivität die besten Ergebnisse brachten, weshalb eine weitere Forschung auf dem Gebiet von zweiwertigen Metallsalzen in Kombination mit DBFOX lohnenswert erscheint. Darüber hinaus läßt sich sicherlich durch die Optimierung der Reaktionsbedingungen unter anderem durch Variation des Lösungsmittels eine weitere Verbesserung, insbesondere kürzere Reaktionszeiten bei größeren Selektivitäten und gegebenenfalls geringerem Katalysatoreneinsatz erreichen. Insgesamt konnte aber gezeigt werden, daß eine metallkatalysierte enantioselektive Cycloaddition auch mit sterisch sowie elektronisch anspruchsvollen cyclischen Nitronen prinzipiell möglich ist.

Die Organokatalyse wurde anhand von zwei Beispielen getestet, Prolin (**36**) sowie dem McMillan-Katalysator (**35**) (s. Abbildung 51). Beide wurden in diversen Lösungsmitteln – CH_2Cl_2, $CHCl_3$, Acetonitril, Wasser, THF sowie Nitromethan – der Referenzreaktion (Schema 45) in 20 mol% zugesetzt, was aber aufgrund von Löslichkeitsproblemen wenig erfolgreich war. Auch im Zweiphasensystem konnte keine Verbesserung erzielt werden. Erst ein Wechsel hin zu Lösungsmittelgemischen – $CH_2Cl_2 : H_2O : MeOH = 7 : 3 : 1$ und $THF : H_2O = 13 : 7$ – brachte eine gute Löslichkeit aller Reaktionskomponenten und damit eine deutliche Steigerung der katalytischen Aktivität. Es ließen sich komplette Regio- sowie Diastereoselektivität erreichen. Das beste in diesem Rahmen erreichte Resultat für einen Enantiomerenüberschuß sind 47% ee, die mit Prolin in $CH_2Cl_2 : H_2O : MeOH = 7 : 3 : 1$ erhalten wurden. Die Organokatalyse bietet also ebenfalls einen Angriffspunkt für die enantioselektive Synthese. Zukünftige Forschung auf diesem hochaktuellen Gebiet sollte die Verwendung neuartiger Techniken wie zum Beispiel die Mikrowellentechnik mit einbeziehen, die in letzter Zeit verstärkt auch in der Katalyse Anwendung gefunden hat und die Reaktivität der ansonsten sehr unreaktiven Nitrone erhöhen könnte.

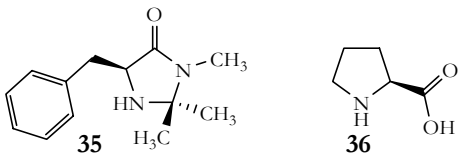
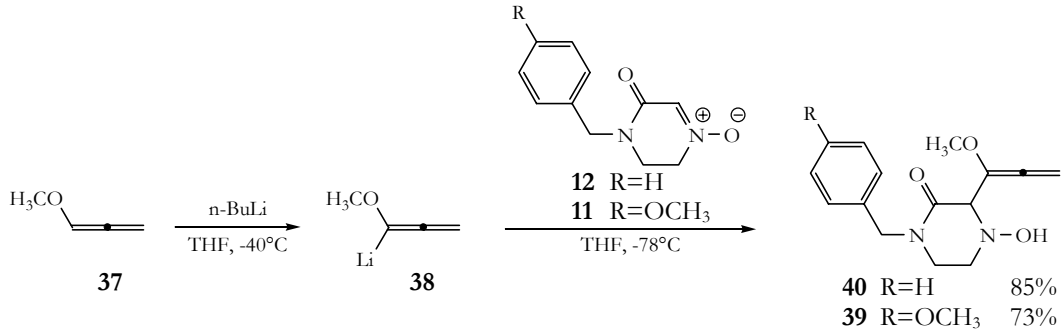


Abbildung 51: Getestete Organokatalysatoren.

In einem dritten Teil dieser Arbeit wurde die Reaktion der Nitrone **17** und **18** mit lithiiertem Methoxyallen untersucht. Durch Anpassung der Reaktionsparameter gelang die Isolierung der entstehenden Hydroxylamine **39** und **40** in Ausbeuten von 73% (**39**) und 85% (**40**) (vgl. Schema 46).

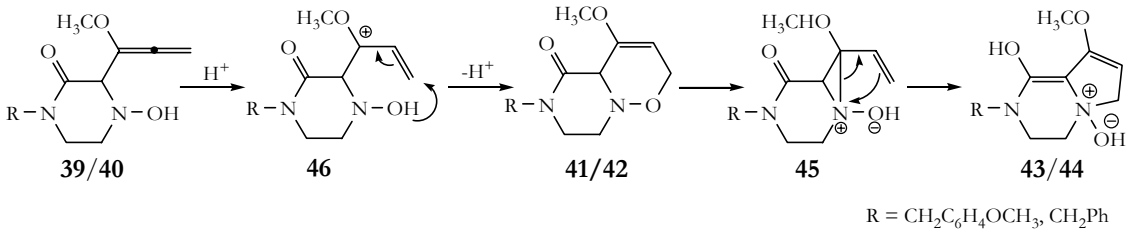


Schema 46: Reaktion zum Primäraddukt.

Die Hydroxylamine **39** und **40** lagern zu Oxazinen **41** und **42** und Aminoxiden **43** und **44** um. Diese Umlagerungsreaktionen wurden mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Kinetikmessungen beobachtet und ausgewertet. Die Untersuchung dieser Umlagerungen ergab drei wesentliche Punkte:

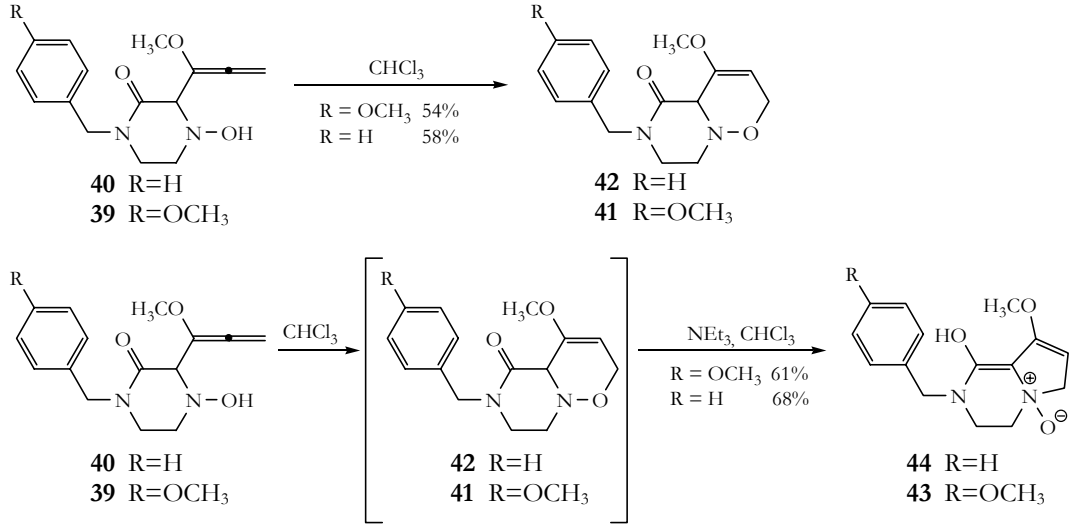
- Aminoxide **43** und **44** werden nur direkt aus Oxazinen **41** und **42** gebildet, nicht jedoch aus den Primäraddukten **39** und **40**,
- Beide Umlagerungen sind stark lösungsmittel- und konzentrationsabhängig,
- Basische Reaktionsbedingungen erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit zu den Aminoxiden **43** und **44**, während sich unter leicht sauren Bedingungen die intermediär gebildeten Oxazine **41** und **42** als sehr stabil erweisen.

Eine Untersuchung des Verhaltens von Primäraddukt **39** in Gegenwart von stationären Chromatographiephasen zeigte, daß dieses in Gegenwart von Säure zu Oxazin **41** umlagert und zeitgleich geringe Mengen an Zersetzungsprodukten entstehen. Die Anwesenheit von neutralem und basischem ALOX führt hingegen wie erwartet zu Bildung des Aminoxids **43**.



Schema 47: Postulierter Reaktionsweg zu Oxazinen **41** und **42** und Aminoxiden **43** und **44**.

Unter Einbeziehung von in der Literatur postulierten Reaktionsmechanismen konnte einer der beiden möglichen Wege als unwahrscheinlich verworfen werden, so daß sich der in Schema 47 gezeigte Mechanismus für die Umlagerungsreaktionen ergibt. Dabei wird auf dem Weg von den Hydroxylaminen **39** und **40** zu den Oxazinen **41** und **42** das Allylkation **46** durchlaufen.



Schema 48: Darstellung von Oxazinen **41** und **42** und Aminoxiden **43** und **44**.

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse konnte eine Vorschrift für die gezielte Synthese der Oxazine **41** und **42** und der Aminoxide **43** und **44** erstellt werden. Diese wurden in akzeptablen bis guten Ausbeuten synthetisiert.

Es sollte in Zukunft versucht werden, auch andere Nitrone nach diesen Protokollen als Edukte für die Aminoxid- und Oxazinsynthese zu verwenden, um deren generelle Anwendbarkeit zu zeigen. Darüber hinaus könnte eine genaue Untersuchung des Verhaltens bei Säurezusatz weitere Erkenntnisse über Mechanismus und Steuerung der Umlagerungen liefern.

Erstmals konnten Protokolle für die gezielte Synthese von Hydroxylaminen, Oxazinen und Aminoxiden erstellt werden. Darüber hinaus wurden wichtige Hinweise für die Handhabung und Lagerung dieser Substanzen erhalten:

- Primäraddukte sind in einem leicht basischen Milieu besser haltbar, da die Umlagerung zum Oxazin verlangsamt wird,
- Bei der Handhabung und Lagerung von Oxazinen sollte die Anwesenheit von Base vermieden werden, weil diese die Umlagerung zum Aminoxid beschleunigt.

Einige der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen stellen potentielle Wirkstoffe für die pharmazeutische Forschung und die Pflanzenschutzforschung dar, die eine Überprüfung ihrer biologischen Wirksamkeit sinnvoll erscheinen lassen.

7 EXPERIMENTALTEIL

7.1 Verwendete Geräte, Materialien und Methoden

Die angegebenen *Schmelzpunkte* wurden auf einem Mikroheiztisch Boetius bestimmt und stellen unkorrigierte Werte dar.

Für die Aufnahme der Spektren wurden folgende Geräte verwendet:

IR-Spektroskopie

- ATR-Spektrometer 881 der Firma Perkin-Elmer

UV/VIS-Spektroskopie

- UV/VIS-Spektroskometer der Firma Beckmann (Modell DU-650)

NMR-Spektroskopie

- Bruker AC-200 (^{1}H-NMR 200 MHz, ^{13}C-NMR 50.3 MHz)
- Bruker AC-400 (^{1}H-NMR 400 MHz, ^{13}C-NMR 100.6 MHz)
- Bruker "Advance" DRX-500 (^{1}H-NMR 500 MHz, ^{13}C-NMR 125.7 MHz)

Dabei dienen undeuterierte Anteile des Lösungsmittels als interner Standard relativ zu TMS. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen.

Die Lösungsmittel wurden keiner Vorbereitung (Tocknung, Neutralisation, etc.) unterzogen.

Die Zuordnung von Protonen und Kohlenstoffatomen erfolgte mit Hilfe von DEPT135-, COSY-, HMBC- und HMQC-Spektren.

^{1}H-NMR-Spektren enthalten in Klammern die Signalmultiplizitäten, die Kopplungskonstanten J in Hz und die durch elektronische Integration ermittelte Protonenzahl sowie die Zuordnung der Protonen soweit möglich.

Massenspektrometrie

- Finnigan MAT 95 SQ
- Finnigan MAT 711

Die Ionisierung erfolgt bei einem Ionisierungspotential von 70 eV bei direkter Probenzufuhr. In runden Klammern sind die relativen Signalintensitäten in Prozent gegeben. Eckige Klammern enthalten die Hauptfragmente.

Elementaranalysen

- Elementar Vario EI von Analytik Jena

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

- Pumpe: HP Series 1100 Quart. Pump
  Detektor: HP Series 1100 DAD UV/Vis-Detektor, 210 nm
  Datenaufnahmesystem: HP Chem Station
  Stationäre Phasen: Chirale Säule (Chiracel OD-H; 250x4.6 mm) der Firma Daicel
  Mobile Phase: Gradient (35 min): Isopropanol/Hexan = 5/95 – 35/70, Flußrate 2 ml/min
  Injektion: 20 µl
  Probenvorbereitung: siehe Kapitel 7.7

Lösungsmittel

- Lösungsmittel wurden in p.a. Qualität erworben und nach Standardvorschriften [160] getrocknet, destilliert und unmittelbar eingesetzt:

  THF über Kalium/Benzophenon, CH_2Cl_2 über Lithiumaluminiumhydrid, Methanol über Magnesium.

- Lösungsmittel für Extraktionen und Chromatographie wurden in technischer Qualität bezogen und vor der Verwendung getrocknet und destilliert:

  Pentan und CH_2Cl_2 über Phosphorpentoxid, Diethylether über KOH/$CuCl_2$, Essigester über Kaliumcarbonat.

Dünnschichtchromatographie

- Kieselgel-Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator 254 (Firma Merck, Kieselgel, Merck 60 F_{254}Platten, Schichtdicke 0.2 mm).

Die Detektion erfolgte mit UV-Licht (254 nm), einer Iodkammer oder Tauchreagenzien:

- Seebach-Reagenz: 1 g $Ce(SO_4)_2$, 2.5 g Molybdatophosphorsäure, 6 ml Schwefelsäure (konz.), 94 ml Wasser.
- $KMnO_4$-Reagenz: 12.5 g Kaliumpermanganat und 62.5 g Natriumcarbonat, 2.5 l Wasser

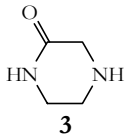
Präparative Chromatographie

- Flash-Chromatographie: Kieselgel 32-63 μm, 60Å, Firma MP Biochemicals, 0.5 bar Überdruck
- Unterdruckchromatographie: Kieselgel 63-200 μm, 60Å, MP Biochemicals, Membranpumpenvakuum

Soweit nicht anders angegeben, wurden die Kieselgele unvorbereitet eingesetzt.

7.2 Synthese von 3-Oxo-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (4)

*Piperazin-2-on (**3**)*



3

Über einen Tropftrichter wird im Laufe von vier Stunden eine Lösung aus 53 ml (0.5 mol) Chloressigsäureethylester in 200 ml Ethanol zu einer Lösung aus 200 ml (3.0 mol, 6 Äq) Ethylendiamin in 500 ml Ethanol getropft. Nach Zugabe einer Natriumethanolatlösung aus 11.5 g (0.5 mol, 1 Äq) Natrium in 300 ml Ethanol wird der entstandene NaCl-Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum auf ein Volumen von ca. 80 ml eingeengt und in einer Crigee-Apparatur im Hochvakuum bei 200°C destilliert. Zur Verbesserung der Ausbeute wird der Auffangkolben mit flüssigem Stickstoff gekühlt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Aceton/Pentan.

Ausbeute: 43.2 g (0.4 mol, 86%); Smp.: 128-129°C; weiße Kristalle;

R_f (Methanol) = 0.67;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.80-6.47 (bs, 1H, N(1)H), 3.51 (s, 2H, C(3)H_2), 3.36 (dt, ^3J = 2.3 Hz, ^3J = 5.5 Hz, 2H, C(6)H_2), 3.02 (t, ^3J = 5.4 Hz, 2H, C(5)H_2), 1.77 (bs, 1H, N(4)H);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.5 (C-2), 49.4 (C-3), 42.5 (C-6), 42.0 (C-5);

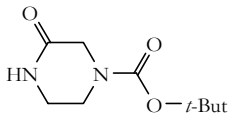
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3259 (N-H, m), 2926 (C-H, m), 2872 (C-H, m), 1652 (C=O, s), 1495 (N-H, m), 1464 (m), 1410 (m), 1336 (C-H, s), 1133 (C-N, m), 928 (m), 862 (m), 793 (m), 688 (m);

MS (EI, 25°C) *m/z* (%): 100 (100) [M^+], 71 (37) [M^+-CH_2NH], 57 (12) [M^+-CHNO];

HR-MS ($C_4H_8N_2O$) *m/z*: ber.: 100.0637, gef.: 100.0629;

Elementalanalyse: berechnet (%):C 47.99, H 8.05, N 27.98;
gefunden (%): C 48.07, H 7.95, N 28.01.

3-Oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-*butylester (**4**)*



4

12.0 g (0.12 mol) Piperazin-2-on (**3**) werden in einer Lösung aus 16.7 ml (0.12 mol, 1.00 Äq) Triethylamin in 120 ml THF suspendiert. Nach Zugabe von 32.7 g (0.15 mol, 1.25 Äq) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 120 ml MeOH wird 2 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 800 ml Essigsäureethylester und 200 ml Wasser aufgenommen und die organische Phase zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$- und zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Essigester/Pentan.

Ausbeute: 16.6 g (83 mmol, 69%); Smp.: 138-140°C; weiße Plättchen;

R_f (Methanol) = 0.18;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.13 (bs, 1H, N(1)H), 3.85 (s, 2H, C(3)H_2), 3.42 (t, ^3J = 5.2 Hz, 2H C(5)H_2), 3.16 (dt, ^3J = 2.6 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 2H, C(4)H_2), 1.28 (s, 9H, C(CH_3)$_3$);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 168.5 (C-2), 153.6 (C-7), 80.3 (*C*(CH_3)$_3$), 47.1 (C-3), 40.5 (C-6), 39.2 (C-5), 28.0 (C(*C*H_3)$_3$);

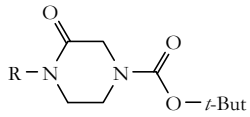
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 3266 (N-H, w), 2979 (C-H, w), 1691 (O-C=O, s), 1664 (C=O, s), 1635 (N-C=O, s), 1497 (C-H, w), 1419 (C-H, m), 1366 (C-C, m), 1353 (C-H, m), 1282 (w), 1243 (O-C=O, m), 1180 (O-C=O, m), 1134 (O-C=O, m), 763 (w);

MS (EI, 100°C) *m*/*z* (%): 200 (5) [M^+], 145 (26) [M^+-*t*-Bu], 100 (41) [M^+-BOC], 57 (100) [C_2H_3NO];

HR-MS ($C_9H_{16}N_2O_3$) *m*/*z*: ber.: 200.1161, gef.: 200.1167.

7.3 Darstellung der Nitrone

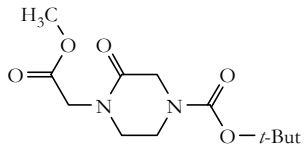
7.3.1 3-Oxo-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem ausgeheizten Kolben werden 12.0 g (0.060 mol) 3-Oxo-piperazin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (**4**) unter Schutzgas in 250 ml THF gelöst und unter Eiskühlung 1.7 g (95%ig, 0.072 mol, 1.2 Äq) NaH zugegeben. Nach 20 min bei 0°C werden innerhalb von 10 min 0.066 mol (1.1 Äq) Reaktand in Substanz zugetropft und die Reaktionslösung 10 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Benzol und Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit Benzol extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird gründlich mit Pentan gewaschen. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich.

4-Methoxycarbonylmethyl-3-oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-*butylester (**5**)*



5

Reaktand: 6.25 ml (10.1 g) Bromessigsäuremethylester.

Ausbeute: 15.8 g (58 mmol, 97%); Smp.: 53-54°C; weiße Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan = 1:1) = 0.59;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.12 (s, 2H, CH_2COO), 4.08 (s, 2H, C(3)H_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (t, ^3J = 5.4 Hz, 2H, C(5)H_2), 3.38 (t, ^3J = 5.4 Hz, 2H, C(6)H_2), 1.42 (s, 9H, C(CH_3)$_3$);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 168.7 (*C*OOCH$_3$), 166.1 (C-2), 153.4 (*C*O*t*-Bu), 80.5 (*C*(CH$_3$)$_3$), 52.0 (OCH_3), 47.7 (C-5, C-6, N*C*H$_2$COO), 47.3 (C-3), 28.0 (C(*C*H$_3$)$_3$);

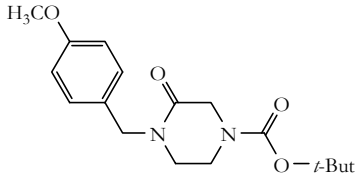
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2977 (C-H, w), 1750 (O-C=O, s), 1697 (O-C=O, s), 1662 (C=O, s), 1491 (C-H, m), 1414 (C-H, m), 1367 (C-C, m), 1340 (C-H, m), 1293 (m),

1241 (O-C=O, m), 1214 (O-C=O, m), 1169 (O-C=O, s), 1132 (O-C=O , s), 1011 (w), 990 (w);

MS (EI, 110°C) *m/z* (%): 272 (2) [M^+],257 (1) [M^+-CH_3], 241 (2) [M^+-OCH_3] 216 (24) [M^+-(*t*-Bu)], 172 (41) [M^+-BOC], 157 (17) [M^+-BOC-CH_3], 113 (19) [M^+-BOC-$COOCH_3$], 57 (100) [*t*-Bu];

HR-MS ($C_{12}H_{20}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 272.1372, gef.: 272.1376.

4-Methoxybenzyl-3-oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-*butylester (**11**)*



11

Reaktand: 9.0 ml (10.3 g) Chlormethyl-4-methoxybenzol.

Ausbeute: 18.5 g (58 mmol, 96%); Smp.: 91-92°C; weiße Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan = 1:1) = 0.68;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.19 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, $H_{arom.}$), 6.86 (d, ^3J = 8.4 Hz, 2H, $H_{arom.}$), 4.55 (s, 2H, CH_2Ph)), 4.13 (s, 2H, C(4)H_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (t, ^3J = 5.2 Hz, 2H, C(5)H_2), 3.22 (t, ^3J = 5.2 Hz, 2H, C(6)H_2), 1.45 (s, 9H, $C(CH_3)_3$);

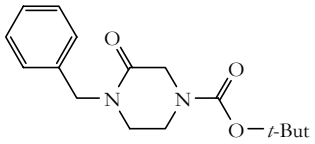
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.3 (C-2), 158.9 ($C_{arom, quartär.}$), 153.4 (*C*OO*t*-Bu), 129.3 ($C_{arom.}$), 128.0 ($C_{arom.}$), 113.8 ($C_{arom, quartär.}$), 80.3 (*C*$(CH_3)_3$), 54.9(OCH_3), 49.0(CH_2Ph), 47.5 (C-3), 46.0 (C-6), 45.0 (C-5), 28.0 ($C(CH_3)_3$);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2975 (C-H, m), 2932 (C-H, m), 1696 (O-C=O, s), 1653 (C=O, s), 1611 (Aryl-H, m), 1513 (Aryl-H, s), 1491 (C-H, m), 1417 (C-H, s), 1366 (m), 1325 (C-H, m), 1302 (m), 1246 (O-C=O, s), 1167 (O-C=O, s), 1127 (O-CH_3, s), 1033 (m), 1004 (m), 957 (m), 820 (parasubst. Aryl-H, m), 763 (m);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 320 (9) [M^+], 263 (19) [M^+-(*t*-Bu)], 234 (9) [M^+-(*t*-Bu)-OCH_3], 219 (4) [M^+-BOC], 191 (7) [M^+-BOC-OCH_3], 121 (80) [CH_3OBn], 105 (24), 99 (19) [M^+-BOC-CH_3OBn], 91 (21), 77 (21), 57 (100) [*t*-Bu];

HR-MS ($C_{13}H_{15}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 320.1736, gef.: 320.1735.

4-Benzyl-3-oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-*butylester (**12**)*



12

Reaktand: 7.84 ml (11.3 g) Benzylbromid.

Ausbeute: 15.6 g (54 mmol, 89%); Smp.: 80-82°C; weiße Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan : 1:1) = 0.65;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.35-7.23 (m, 5H, $H_{arom.}$) , 4.62 (s, 2H, CH_2Ph) , 4.15 (s, 2H, C(6)H_2), 3.58 (t, ^3J = 5.4 Hz, 2H, C(4)H_2) , 3.24 (t, ^3J = 5.4 Hz, 2H, C(3)H_2) , 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$);

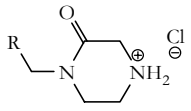
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.6 (C-2), 153.6 (*C*OO*t*-Bu), 136.1 ($C_{arom., quartär}$), 128.2 ($C_{arom.}$), 128.1 ($C_{arom.}$), 127.6 ($C_{arom.}$), 80.6 ($C(CH_3)_3$), 50.6 (CH_2Ph), 49.8(C-3), 47.7 (C-6), 45.4 (C-5), 28.1 ($C(CH_3)_3$);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2976 (C-H, w), 2930 (C-H, w), 1697 (O-C=O, s), 1655 (C=O, s), 1495 (C-H, m), 1453 (m), 1418 (C-H, s), 1366 (s), 1343 (m), 1326 (C-H, m), 1291 (m), 1238 (O-C=O, s), 1166 (O-C=O, s), 1128 (s), 958 (w), 866 (w), 769 (w), 722 (5 benachbarte Aryl-H, w), 699 (5 benachbarte Aryl-H, w);

MS (HR-EI, 130°C) *m*/*z* (%): 290 (13) [$M^{+\bullet}$], 235 (17), 234 (100) [$MH^{+\bullet}$-(*t*-Bu)], 233 (25) [$M^{+\bullet}$-(*t*-Bu)], 189 (28) [M^+-BOC], 161 (5) [M^+-BOC-CO], 99 (30) [M^+-BOC-Bn], 91 (74) [Bn], 65 (6) [*t*-Bu];

HR-MS ($C_{16}H_{22}N_2O_3$) *m*/*z*: ber.: 290.1630, gef.: 290.1630.

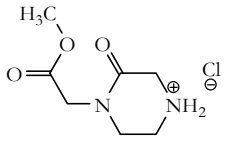
7.3.2 3-Oxopiperazin-1-iumchloride



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem ausgeheizten Kolben werden 0.038 mol des Eduktes 3-Oxo-piperazin-1-carboxylsäure-*tert*-butylesters unter Schutzgas vorgelegt und in 10 ml Methanol gelöst. Nach Zugabe von 18.4 ml (4%ige Lösung, 0.073 mol, 2 Äq) HCl in Dioxan wird eine Stunde bei RT gerührt. Überschüssiges Reagenz wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Pentan versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit Pentan gewaschen. Eine weitere Reinigung ist nicht erforderlich.

*4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**6**)*



6

Edukt: 10.0 g 4-Methoxycarbonylmethyl-3-oxo-piperazin-1-carboxylsäure-*tert*-butylester (**5**).

Ausbeute: 7.9 g (38 mmol, >99%); Smp.: 150-152°C; weiße Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan = 1:1) = 0.60;

^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): δ (ppm) = 4.33 (s, 2H, NCH_2COO), 4.04 (s, 2H, C(3)H_2), 3.84-3.78 (m, 5H, OCH_3+C(5)H_2), 3.67 (dd, ^3J = 4.5 Hz, ^3J = 6.6 Hz, 2H, C(6)H_2);

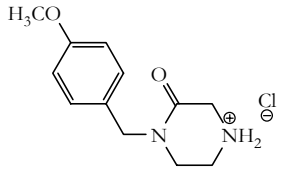
^{13}C-NMR (50.3 MHz, D_2O): δ (ppm) = 172.8 (C-2), 166.6 (*C*$OOCH_3$), 68.8 (C-3), 55.3 (OCH_3), 51.0 (N*C*H_2COO), 46.8 (C-5), 42.5 (C-6);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2958 (C-H, w), 2926 (C-H, w), 1740 (O-C=O, s), 1655 (C=O, s), 1502 (C-H, w), 1438 (C-H, w), 1409 (w), 1347 (C-C, m), 1260 (m), 1211 (O-C=O, s), 1182 (O-C=O, s), 1125 (m), 1081 (m), 1017 (m), 799 (w);

MS (EI, 190°C) *m/z* (%): 172 (93) [M^+-HCl], 102 (46), 85 (98) [M^+-CO-$COOCH_3$], 56 (100) [$(CH_2)_2NHCH_2$];

HR-MS für M^+-HCl ($C_7H_{13}ClN_2O_3$) *m/z*: ber.: 172.0848, gef.: 172.0842.

*4-(4-Methoxybenzyl)-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**15**)*



15

Edukt: 12.3 g 4-Methoxybenzyl-3-oxo-piperazin-1-carboxylsäure-*tert*-butylester (**11**).

Ausbeute: 9.8 g (38 mmol, >99%); Smp.: 170-172°C; weiße Kristalle;

R_f (Methanol) = 0.45;

^{1}H-NMR (500 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.31 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, $H_{arom.}$), 7.03 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, $H_{arom.}$), 4.62 (s, 2H, CH_2Ph), 4.02 (s, 2H, C(3)H_2), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (dd, ^3J = 4.3 Hz, ^3J = 6.1 Hz, 2H, C(5)H_2), 3.55 (dd, ^3J = 4.3 Hz, ^3J = 6.1 Hz, 2H, C(6)H_2);

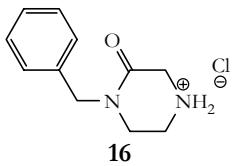
^{13}C-NMR (50.3 MHz, D_2O): δ (ppm) = 165.7 (C-2), 161.0 ($C_{arom.}$), 132.0 ($C_{arom., quartär}$), 129.9 ($C_{arom., quartär}$), 116.7 ($C_{arom.}$), 57.7 (OCH_3), 51.8 (CH_2Ph), 46.8 (C-3), 44.7 (C-5), 42.5(C-6);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2933 (C-H, w), 1659 (C=O, m), 1611 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1462 (C-H, w), 1302 (C-C, w), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1177 (m), 1034 (m), 822 (parasubst. Aryl-H, w);

MS (EI, 300°C) *m/z* (%): 220 (2) [M^+-HCl], 150 (8) [M^+-HCl-$COCH_2NHCH_2$], 121 (100) [CH_3OBn];

HR-MS für M^+-HCl ($C_{12}H_{16}N_2O_2$) *m/z*: ber.: 220.1212, gef.: 220.1215.

*4-Benzyl-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**16**)*



16

Edukt: 10.8 g 4-Benzyl-3-oxo-piperazin-1-carboxylsäure-*tert*-butylester (**12**).

Ausbeute: 8.6 g (38 mmol, >99%); Smp.: 73-75°C; weiße Kristalle;

R_f (Methanol) = 0.43;

^{1}H-NMR (200 MHz, D_2O): δ (ppm) = 7.52-7.35 (m, 5H, $H_{arom.}$), 4.71 (s, 2H, CH_2Ph), 4.04 (s, 2H, C(4)H_2), 3.66 (dd, ^3J = 4.1 Hz, ^3J = 6.1 Hz, 2H, C(5)H_2), 3.57 (dd, ^3J = 4.1 Hz, ^3J = 6.1 Hz , 2H, C(6)H_2);

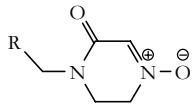
^{13}C-NMR (50.3 MHz, D_2O): δ (ppm) = 165.9 (C-2), 137.3 ($C_{arom,\ quartär}$), 131.3 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 52.4 (CH_2Ph), 46.8 (C-3), 45.0 (C-5), 42.5 (C-6);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2925 (C-H, m), 2773 (m), 2641 (m), 1655 (C=O, s), 1497 (C-H, m), 1453 (C-H, m), 1359 (m), 1304 (C-C, w), 1235 (w), 722 (monosubst. Aryl-H, w), 698 (monosubst. Aryl-H, m);

MS (EI, 140°C) *m/z* (%): 190 (100) [M^+-HCl], 161 (9) [M^+-HCl-CO], 120 (16) [M^+-HCl-$COCH_2NHCH$], 99 (16)[M^+-HCl-Bn], 91 (50) [Bn];

HR-MS für M^+-HCl ($C_{11}H_{14}N_2O$) *m/z*: ber.: 190.1106, gef.: 190.1110.

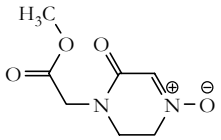
7.3.3 5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxide



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In 5 ml Wasser werden 0.036 mol 3-Oxopiperazin-1-iumchlorid vorgelegt und mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert (pH = 7-7.5). Nach Zugabe von 100 ml Ethanol werden unter Rühren 0.6 g (0.018 mol, 0.5 Äq) $NaWO_4x2H_2O$ zugesetzt, die Reaktionslösung im Eisbad gekühlt und langsam 4.1 ml (0.040 mol, 1.1 Äq) H_2O_2 zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 500 ml Chloroform aufgenommen und der dann noch verbleibende Feststoff abfiltriert, mit Chloroform gewaschen und verworfen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird wenn nötig durch eine Unterdrucksäule (Laufmittel: Aceton:Pentan = 2:1) gereinigt.

*4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**7**)*



7

Edukt: 7.50 g 4-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**6**).

Ausbeute: 4.15 g (22 mmol, 62%); Smp.: 105-106; beige Kristalle;

R_f (Methanol) = 0.64;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.20 (s, 1H, C(3)H), 4.25 (s, 2H, NCH_2COO), 4.18 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, C(5)H_2), 3.80-3.73 (m, 5H, C(6)H_2+OCH_3);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 168.6 (C-2), 159.2 (*C*$OOCH_3$), 128.4 (C-3), 58.7 (C-5), 52.3 (OCH_3), 46.9 (N*C*H_2COO), 43.7 (C-6);

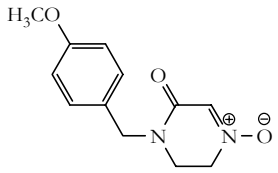
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1744 (O-C=O, s), 1654 (C=O, s), 1565 (s), 1481 (C-H, m), 1437 (C-H, m), 1407 (m), 1358 (C-C, m), 1277 (m), 1239 (m), 1208 (O-C=O, s), 1182 (O-C=O, s), 1126 (m);

MS (FAB, Gly/NBA) *m/z* (%): 187 (100) [M^+], 171 (19) [M^+-O], 149 (12) [M^+-CH_3], 127 (16) [M^+-$COOCH_3$], 57 (28) [CH_2NOCH_2];

MS (EI, 140°C) *m/z* (%):186 (41) [M^+], 155 (10) [M^+-OCH_3], 127 (100) [M^+-$COOCH_3$], 116 (23) [M^+-COCHNO], 83 (19) [M^+-COCHNO-OCH_3], 56 (62) [CH_2NOCH_2];

HR-MS ($C_7H_{10}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 186.0641, gef.: 186.0643.

*4-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**17**)*



17

Edukt: 8.15 g 4-(4-Methoxybenzyl-3-oxopiperazin-1-ium chlorid (**15**).

Ausbeute: 6.85 g (29 mmol, 81%); Smp.: 85-87°C; beige Kristalle;

R_f (Methanol) = 0.70;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.26-7.22 (m, 3H, $H_{arom.}$+C(3)H), 6.87 (d, 2H, ^3J = 8.6 Hz, $H_{arom.}$), 4.59 (s, 2H, CH_2Ph), 4.01 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, $C(5)H_2$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (t, ^3J = 6.4 Hz, 2H, $C(6)H_2$);

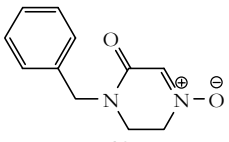
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 159.6 (C-2), 159.1 (C-3), 129.8 (C_{arom}), 129.2 ($C_{arom,\ quartär}$), 127.6 ($C_{arom,\ quartär}$), 114.4 (C_{arom}), 58.8 (C-5), 55.4 (OCH_3), 48.6 (CH_2Ph), 41.9 (C-6);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1650 (C=O, s), 1611 (Aryl-H, m), 1566 (s), 1513 (C-H, s), 1480 (C-H, m), 1445 (m), 1357 (m), 1304 (C-C, m), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1215 (N-O, s), 1177 (m), 1030 (m), 841 (parasubst. Aryl-H, m);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 234 (5) [M^+], 206 (3) [M^+-CO], 121 (100) [CH_3OBn], 85 (9) [M^+-CO-CH_3OBn], 78 (8) [$COCHNOCH_2$], 56 (7) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{12}H_{14}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 234.1368, gef.: 234.1390.

*4-Benzyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**18**)*



18

Edukt: 8.15 g 4-Benzyl-3-oxopiperazin-1-ium chlorid (**16**).

Ausbeute: 5.91 g (29 mmol, 80%); Smp.: 82-83°C; beige Kristalle;

R_f (Methanol) = 0.71;

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.38-7.29 (m, 3H, $H_{arom.}$), 7.26-7.21 (m, 2H, $H_{arom.}$), 7.19 (s, 1H, C(3)H), 4.62 (s, 2H, CH_2Ph), 3.99 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, $C(5)H_2$), 3.50 (t, ^3J = 6.5 Hz, 2H, $C(6)H_2$);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 158.9 (C-2), 135.3 ($C_{arom, quartär}$), 128.8 (C_{arom}), 128.1 ($C_{arom.}$+C-3), 128.0 (C_{arom}), 58.5 (C-5), 48.9 (CH_2Ph), 41.8 (C-6),

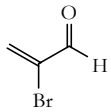
IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1650 (C=O, s), 1565 (s), 1481 (C-H, m), 1452 (C-H, m), 1358 (m), 1273 (m), 1214 (N-O, s), 735 (monosubst. Aryl-H, m), 700 (monosubst. Aryl-H, m);

MS (EI, 70°C) *m/z* (%): 204 (41) [M^+], 186 (35) [M^+-H_2O], 132 (16) [M^+-$CONOCH_{22}$], 91 (100) [Bn_3];

HR-MS ($C_{11}H_{14}N_2O$) *m/z*: ber.: 204.0898, gef.: 204.0893.

7.4 Darstellung von α-Bromacrolein (19)

*α-Bromacrolein (**19**)*



Eine Lösung aus 6.5 ml (5.5 g, 0.098 mol) Acrolein in 40 ml Dichlormethan wird unter Schutzgas auf 0°C gekühlt und innerhalb von 5 min mit einer Lösung aus 5.0 ml (0.097 mol, 15.5 g, 0.99 Äq) Brom in 60 ml Dichlormethan versetzt. Nach Zugabe von 13.5 ml (0.123 mol, 1.25 Äq) Triethylamin innerhalb von 15 min wird die entstehende Suspension 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 50 ml 9%iger Salzsäure neutralisiert und die Lösung mit 50 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bei 0°C und vermindertem Druck entfernt. Einer Polymerisation des Rohproduktes kann durch Zusatz geringer Mengen Hydrochinons (2-3 Kristalle) vorgebeugt werden. Zur Reinigung wird eine Vakuumdestillation durchgeführt, bei der der Auffangkolben mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde. Das erhaltene Produkt muß mit Hydrochinon stabilisiert werden und ist auch dann nur bei tiefen Temperaturen stabil. Die Lagerung erfolgte bei -55°C.

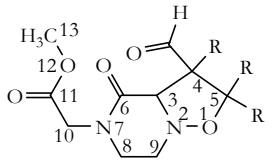
Ausbeute: 6.9 g (51 mmol, 52%); Sdp.: 32-33°C (27 mbar); hellgrünes Öl (-55°C) bzw. lila Kristalle (-200°C);

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.54 (s, 1H, CHO), 6.06 (d, ^2J = 2.2 Hz, 1H, C(3)H), 5.83 (d, ^2J = 2.2 Hz, 1H, C(3)H);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 184.7 (C-1), 136.0 (C-3), 132.3 (C-2).

7.5 Darstellung der Cycloprodukte

7.5.1 Methyl-2-(3-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-5-yl)acetate (20)

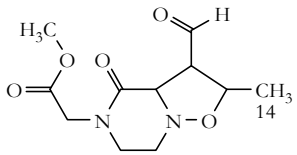


20

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Nitron **7** (93 mg, 0.5 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des α,β–ungesättigten Aldehyds (1.5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion mit Hilfe von DC-Kontrollen verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden - 14 Tagen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester : Methanol = 10 : 1) an Kieselgel gereinigt. Die Diastereoisomerenverhältnisse werden durch ^{1}H-NMR Spektroskopie bestimmt.

*Methyl-2-(3-formyl-hexahydro-2-methyl-4-oxoisoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-5-yl)acetat (**20b**)*



20b

Aldehyd: Crotonaldehyd (0.12 ml), Reaktionszeit: 20 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): 51/49;

Ausbeute: 82 mg (0.32 mmol, 64%); hellgelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 56/44;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.23;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.81 (d, ^3J = 1.7 Hz, 1H, COH), 4.70 (p, ^3J = 6.4 Hz, 1H, C(5)H), 4.53 (d, ^3J = 9.6 Hz, 1H, C(3)H), 4.26 (d, ^2J = 17.4 Hz,

1H, C(10)H), 4.00 (d, ^{2}J = 17.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.75 (s, 3H, C(13)H_3), 3.67-3.63 (m, 1H, C(4)H), 3.57-3.55 (m, 1H, C(8)H), 3.48-3.30 (m, 3H, C(9)H_2+C(8)H), 1.33 (d, ^{3}J = 6.3 Hz, 3H, C(14)H_3);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.0 (CHO), 168.6 (C-11), 166.3 (C-6), 72.9 (C-5), 66.5 (C-3), 63.9 (C-4), 52.5 (C-13), 48.0 (C-10), 47.8 (C-9), 44.6 (C-8), 19.5 (C-14);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.79 (d, ^{3}J = 2.2 Hz, 1H, CHO), 4.70 (m, 1H, C(5)H), 4.58 (d, ^{3}J = 4.9 Hz, 1H, C(3)H), 4.33 (d, ^{2}J = 17.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.96 (d, ^{2}J = 17.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.75 (s, 3H, C(13)H_3), 3.67-3.63 (m, 1H, C(4)H), 3.48-3.30 (m, 4H, C(9)H_2, C(8)H_2), 1.33 (d, ^{3}J = 6.3 Hz, 3H, C(14)H_3);

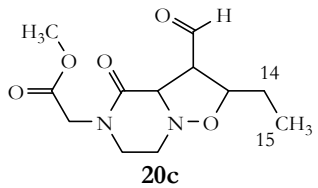
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.2 (CHO), 168.9 (C-11), 168.1 (C-6), 74.1 (C-5), 64.0 (C-3), 61.1 (C-4), 52.4 (C-13), 48.2 (C-10), 48.1 (C-9), 44.3 (C-8), 16.2 (C-14).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2953 (C-H, w), 1747 (O-C=O, s), 1722 (HC=O, s), 1652 (C=O, s), 1492 (C-H, m), 1439 (C-H, m), 1406 (m), 1367 (m), 1343 (C-C, m), 1291 (m), 1213 (O-C=O, s), 1183 (O-C=O, s), 1100 (w), 1076 (w), 996 (m);

MS (EI, 70°C) *m/z* (%): 256 (18) [M^+], 184 (15) [M^+-CH_2C-11], 169 (24), 158 (67) [M^+-Crotonaldehyd-CO], 125 (76) [M^+-Crotonaldehyd-CO-OCH_3-O], 98 (24) [Piperazinon], 56 (100) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{11}H_{16}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 256.1059, gef.: 256.1055.

*Methyl-2-(2-ethyl-3-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20c**)*



20c

Aldehyd: *trans*-Pentenal (0.15 ml), Reaktionszeit: 20 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 81/19;

Ausbeute: 103 mg (0.38 mmol, 76%); hellgelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.38;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.71 (d, ^3J = 1.8 Hz, 1H, CHO), 4.47-4.37 (m, 2H, C(3)H+C(5)H), 4.17 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.94 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.66 (s, 3H, C(13)H_3), 3.47-3.30 (m, 5H, C(4)H, C(8)H_2, C(9)H_2), 1.73-1.50 (m, 2H, C(14)H_2), 0.88 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, C(15)H_3);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.1 (CHO), 168.3 (C-11), 166.0 (C-6), 77.7 (C-5), 66.2 (C-3), 62.0 (C-4), 52.2 (C-13), 47.7 (C-10), 47.5 (C-9), 44.4 (C-8), 26.8 (C-14), 9.7 (C-15);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR : Aus Gemisch mit Diastereomer 1 nicht interpretierbar.

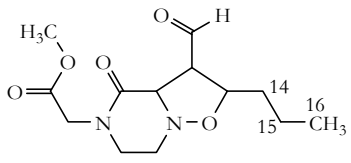
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.0 (CHO), 168.6 (C-11), 167.8 (C-6), 79.6 (C-5), 63.7 (C-3), 60.6 (C-4), 52.2 (C-13), 48.0 (C-10), 47.9 (C-9), 44.0 (C-8), 23.5 (C-14), 10.7 (C-15).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2938 (C-H, w), 1747 (O-C=O, s), 1721 (HC=O, m), 1653 (C=O, s), 1492 (C-H, m), 1438 (C-H, m), 1406 (w), 1343 (C-C, m), 1290 (m), 1213 (O-C=O, s), 1183 (O-C=O, s), 998 (m);

MS (EI, 110°C) *m/z* (%): 270 (51) [M^+] 187 (64) [M^+-Pentenal] 158 (100) [M^+-Pentenal-CO] 125 (87) [M^+-Pentenal-CO-OCH_3-O], 56 (91) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{12}H_{18}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 270.1216, gef.: 270.1218.

*Methyl-2-(3-formyl-hexahydro-4-oxo-2-propylisoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-5-yl)acetat (**20d**)*



20d

Aldehyd: *trans*-Hexenal (0.17 ml), Reaktionszeit: 20 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 82/18;

Ausbeute: 91 mg (0.32 mmol, 64%); hellgelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.43;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.78 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1H, CHO), 4.56 (dd, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 12.4 Hz, 1H, C(5)H), 4.48 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(3)H), 4.23 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 4.00 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.73 (s, 3H, C(13)H_3), 3.52-3.45 (m, 2H, C(8)H_2), 3.42-3.36 (m, 1H, C(4)H), 3.28 (m, 2H, C(9)H), 1.74-1.27 (m, 4H, C(14)H_2, C(15)H_2), 0.94 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3H, C(16)H_3);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.1 (CHO), 168.4 (C-11), 166.0 (C-6), 76.5 (C-5), 66.3 (C-3), 62.4 (C-4), 52.2 (C-13), 47.7 (C-10), 47.6 (C-9), 44.5 (C-8), 36.0 (C-14), 19.0 (C-15), 13.7 (C-16);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR : Aus Gemisch mit Diastereomer 1 nicht interpretierbar.

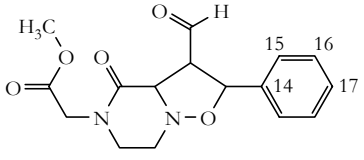
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.0 (CHO), 168.5 (C-11), 166.0 (C-6), 77.0 (C-5), 63.7 (C-3), 60.7 (C-4), 52.2 (C-13), 48.0 (C-10), 47.9 (C-9), 44.0 (C-8), 30.8 (C-14), 19.7 (C-15), 13.7 (C-16);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2957 (C-H, m), 1749 (O-C=O, s), 1722 (HC=O, m), 1652 (C=O, s), 1492 (C-H, m), 1438 (C-H, m), 1405 (w), 1344 (C-C, m), 1290 (m), 1213 (O-C=O, s), 1183 (O-C=O, m),1003 (w);

MS (EI, 80°C) *m/z* (%): 284 (54) [M^+], 197 (38) [$C_7H_9N_2O_3$], 187 (58) [M^+-Hexenal], 167 (28), 158 (60) [M^+-Hexenal-CO], 125 (50) [M^+-Hexenal-CO-OCH_3-O], 99 (25) [Piperazinon], 56 (100) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{13}H_{20}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 284.1372, gef.: 284.1372.

*Methyl 2-(3-formyl-hexahydro-4-oxo-2-phenylisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20e**)*



20e

Aldehyd: *trans*-Zimtaldehyd (0.19 ml), Reaktionszeit: 14 d,

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 60/40;

Ausbeute: 21%, Umsatz ~60% (DC); braunes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 64/36; R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.45;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.91 (d, ^3J = 0.8 Hz, 1H, CHO), 7.40-7.34 (m, 5H, $C_{arom.}$), 5.67 (d, ^3J = 6.7 Hz, 1H, C(5)H), 4.69 (d, ^3J = 9.3 Hz, 1H, C(3)H), 4.23 (d, ^2J = 17.2 Hz, 1H, C(10)H), 4.10 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.77 (s, 3H, C(15)H_3), 3.70-3.66 (m, 1H, C(4)H), 3.51-3.42 (m, 4H, C(8)H_2+C(9)H_2);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 196.9 (CHO), 168.3 (C-11), 166.0 (C-6), 139.5 (C-14), 128.7 (C-15), 128.5 (C-16), 125.9 (C-17), 77.3 (C-5), 66.4 (C-3), 65.4 (C-4), 52.3 (OCH_3), 47.9 (C-10), 47.6 (C-9), 44.2 (C-8);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.14 (d, ^3J = 1.9 Hz, 1H, CHO), 7.40-7.34 (m, 5H, $C_{arom.}$), 5.63 (d, ^3J = 8.9 Hz, 1H, C(5)H), 4.76 (d, ^3J = 4.4 Hz, 1H, C(3)H), 4.39 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.99 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.98-3.95 (m, 1H, C(4)H), 3.77 (s, 3H, C(15)H_3), , 3.51-3.42 (m, 4H, C(8)H_2+C(9)H_2);

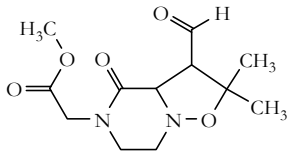
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 196.8 (CHO), 168.6 (C-11), 166.0 (C-6), 135.4 (C-14), 128.4 (C-15), 128.0 (C-16), 126.5 (C-17), 79.1 (C-5), 63.3 (C-3), 62.1 (C-4), 52.2 (OCH_3), 48.2 (C-10), 48.1 (C-9), 44.0 (C-8);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2953 (C-H, w), 1747 (O-C=O, s), 1726 (HC=O, m), 1654 (C=O, s), 1553 (m), 1493 (C-H, m), 1438 (C-H, m), 1405 (w), 1346 (C-C, m), 1290 (w), 1214 (O-C=O, s), 1182 (O-C=O, m), 1002 (w), 761 (monosubst. Aryl, w), 702 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI. 80°C) *m/z* (%): 318 (32) [M^+], 187 (43) [M^+-Zimtaldehyd], 158 (50) [M^+-Zimtaldehyd-CO], 131 (25) [Zimtaldehyd], 125 (50) [M^+-Zimtaldehyd-CO-OCH_3-O], 99 (16) [Piperazinon], 56 (100) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{16}H_{18}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 318.1216, gef.: 318.1212.

*Methyl-2-(2,2-dimethyl-3-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20f**)*



20f

Aldehyd: 3-Methyl-2-butenal (0.14 ml), Reaktionszeit: 66 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 10/90;

Ausbeute:89 mg (0.33 mmol, 66 %); orangefarbenes Öl ; Diastereomer1/Diastereomer2 = 0/100;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.40;

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.63 (d, ^3J = 1.7 Hz, 1H, CHO), 4.41 (d, ^3J = 4.1 Hz, 1H, C(3)H), 4.28 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.96-3.79 (m, 2H, C(10)H+C(9)H), 3.65 (s, 3H, $C(13)H_3$), 3.34 (dd, ^3J = 3.4 Hz, ^2J = 6.9 Hz 2H, $C(8)H_2$), 3.26 (dd, ^3J = 1.7 Hz, ^3J = 4.1 Hz 1H, C(4)H), 3.06 (dt, ^3J = 3.4 Hz ^2J = 11.7 Hz, 1H, C(9)H), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3);

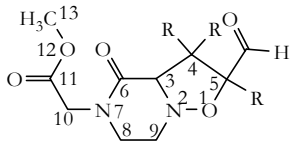
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.1 (CHO), 169.2 (C-11), 168.6 (C-6), 80.7 (C-5), 67.4 (C-3), 62.5 (C-4), 52.0 (C-13), 48.4 (C-10), 47.6 (C-9), 43.2 (C-8), 27.7 (CH_3), 23.8 (CH_3);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2975 (C-H, m), 2932 (C-H, m), 1748 (O-C=O, s), 1724 (HC=O, s), 1650 (C=O, s), 1491 (C-H, m), 1438 (C-H, m), 1405 (m), 1367 (m), 1347 (C-C, m), 1212 (O-C=O, s), 1181 (O-C=O, s), 1145 (m), 998 (m);

MS (EI, 80°C) *m/z* (%): 270 (60) [M^+], 225 (50) [M^+-OCH_3-O], 287 (100) [M], 158 (44) [M^+-3,3-Dimethylacrolein-CO], 125 (92) [M^+-3,3-Dimethylacrolein-CO-OCH_3-O], 56 (90) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{12}H_{18}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 270.1216, gef.: 270.1215.

7.5.2 Methyl-2-(2-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-5-yl)acetate (23)

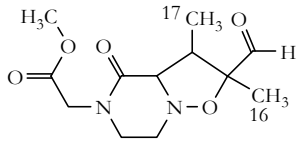


23

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Nitron **7** (93 mg, 0.5 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des α,β–ungesättigten Aldehyds (1.5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion mit Hilfe von DC-Kontrollen verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von 1 Stunde – 6 Tagen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester : Methanol = 10 : 1) an Kieselgel gereinigt. Die Diastereoisomerenverhältnisse werden durch ^{1}H-NMR Spektroskopie bestimmt.

*Methyl 2-(2-formyl-hexahydro-2,3-dimethyl-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**23g**)*



23g

Aldehyd: 2-Methyl-2-butenal (0.14 ml), Reaktionszeit: 6 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 93 mg (0.34 mmol, 69%); Smp.: 53-55°C; hellbrauner Feststoff; Diastereomer1/ Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.33;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.55 (s, 1H, CHO), 4.26 (d, ^2J = 17.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.97 (d, ^2J = 17.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.72-3.70 (m, 4H, C(13)H_3+C(3)H), 3.50-3.38 (m, 3H, C(8)H_2+C(9)H), 3.16-3.12 (m, 1H, C(9)H), 2.88 (dq, ^3J = 6.9 Hz, ^3J = 9.3 Hz, 1H, C(4)H), 1.22-1.21 (m, 6H, C(16)H_3+C(17)H_3);

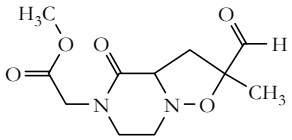
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 199.5 (CHO), 168.7 (C-11), 167.3 (C-6), 88.2 (C-5), 69.5 (C-3), 52.2 (C-13), 49.9 (C-10), 47.5 (C-9), 44.6 (C-8), 43.7 (C-4), 15.8 (C-16), 12.8 (C-17);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2943 (C-H, w), 1748 (O-C=O, s), 1731 (HC=O, s), 1657 (C=O, s), 1488 (C-H, m), 1441 (C-H, m), 1405 (w), 1366 (w), 1340 (C-C, m), 1289 (m), 1213 (O-C=O, s), 1180 (O-C=O, m), 995 (w), 723 (w);

MS (EI, 100°C) *m/z* (%): 270 (7) [M^+], 239 (4) [M^+-OCH_3], 199 (53) [M^+-$OHCCH_3O$], 158 (20) [M^+-2,3-Dimethylacrolein-CO], 139 (100) [M^+-CH_2COOCH-CO-CHO], 127 (15) [M^+-2,3-Dimethylacrolein-CO-OCH_3-O], 56 (45) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{12}H_{18}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 270.1216, gef.: 270.1214.

*Methyl-2-(2-formyl-hexahydro-2-methyl-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**23h**)*



23h

Aldehyd: 2-Methacrolein (0.12 ml), Reaktionszeit: 1 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 118 mg (0.41 mmol, 82%); gelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.25;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.59 (s, 1H), 4.29 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 4.17 (t, ^3J = 6.3 Hz, 1H, C(3)H), 3.92 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.72 (s, 3H, $C(13)H_3$), 3.66-3.61 (m, 1H, C(8)H), 3.40-3.34 (m, 2H, C(8)H+C(9)H), 3.28-3.17 (m, 1H, C(9)H), 2.80 (dd, ^3J = 6.8 Hz, ^2J = 13.2, 1H, C(4)H), 2.46 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^2J = 13.2, 1H, C(4)H), 1.37 (s, 3H, $C(15)H_3$);

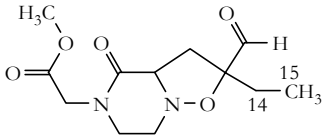
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 199.3 (CHO), 168.7 (C-11), 168.0 (C-6), 85.8 (C-5), 64.2 (C-3), 52.3 (C-13), 48.4 (C-9), 48.0 (C-10), 44.4 (C-8), 40.6 (C-4), 20.8 (C-15);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2954 (C-H, m), 1745 (O-C=O, s), 1724 (HC=O, s), 1653 (C=O, s), 1490 (C-H, m), 1440 (C-H, m), 1405 (m), 1346 (C-C, m), 1290 (m), 1213 (O-C=O, s), 1182 (O-C=O, s), 1082 (m), 996 (m);

MS (EI, 150°C) *m/z* (%): 256 (12) [M^+], 185 (77) [M^+-Methacrolein], 169 (20) [M^+-CO-OCH_3-CHO], 158 (13) [M^+-Methacrolein-CO], 125 (100) [M^+-Methacrolein-CO-OCH_3-O], 56 (83) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{11}H_{16}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 288.1474, gef.: 288.1470.

*Methyl-2-(3-ethyl-2-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**23i**)*



23i

Aldehyd: 2-Ethylacrolein (0.13 ml), Reaktionszeit: 2 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 120 mg (0.44 mmol, 89%); Smp.: 55-57°C; hellgelbe Kristalle; Diastereomer1/ Diastereomer2 =100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.31;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.61 (s, CHO), 4.20 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 4.09 (t, 1H, ^3J = 7.2 Hz, C(3)H), 3.94 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1H, C(10)H), 3.68 (s, 3H, C(13)H_3), 3.59-3.53 (m, 1H, C(8)H), 3.38-3.31 (m, 2H, C(8)H, C(9)H), 3.16-3.12 (m, 1H, C(9)H), 2.66 (dd, ^3J = 7.2 Hz, ^2J = 13.1 Hz, 1H, C(4)H), 2.42 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^2J = 13.0 Hz, 1H, C(4)H), 1.78 (dq, ^3J = 7.5 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(14)H), 1.69 (dq, ^3J = 7.4 Hz, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(14)H), 0.83 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, C(15)H_3);

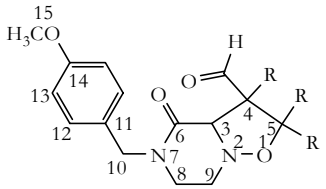
^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 200.5 (CHO), 168.5 (C-11), 167.7 (C-6), 88.7 (C-5); 64.1 (C-3); 52.1 (C-13), 48.3 (C-9), 47.6 (C-10), 44.2 (C-8), 38.0 (C-4), 27.4 (C-14), 7.5 (C-15);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2941 (C-H, w), 1748 (O-C=O, s), 1728 (HC=O, s), 1657 (C=O, s), 1490 (C-H, m), 1439 (C-H, m), 1405 (w), 1345 (C-C, m), 1290 (m), 1213 (O-C=O, s), 1183 (O-C=O, m), 998 (w);

MS (EI. 80°C) *m/z* (%): 270 (9) [M^+], 239 (4) [M^+-OCH_3], 185 (72) [M^+-2-Ethylacrolein], 158 (10) [M^+-2-Ethylacrolein-CO], 125 (100) [M^+-2-Ethylacrolein-CO-OCH_3-O], 56 (53) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{12}H_{18}N_2O_5$) *m/z*: ber.: 270.1215, gef.: 270.1215.

7.5.3 5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxohexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyde (21)

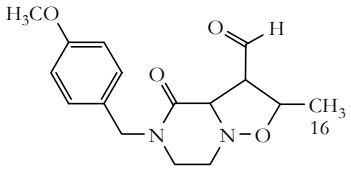


21

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Nitron **17** (117 mg, 0.5 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des α,β–ungesättigten Aldehyds (1.5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion mit Hilfe von DC-Kontrollen verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von 3 – 13 Tagen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester) an Kieselgel gereinigt. Die Diastereoisomerenverhältnisse werden durch ^{1}H-NMR Spektroskopie bestimmt.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21b**)*



21b

Aldehyd: Crotonaldehyd (0.12 ml), Reaktionszeit: 3 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 81/19;

Ausbeute: 108 mg (0.36 mmol, 71%); orangenes Öl ; Diastereomer1/Diastereomer2 = 87/13;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.26;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.89 (d, ^2J = 1.1 Hz, 1H, CHO), 7.13 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 6.85 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(13)H), 4.69 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 4.63 (q, ^3J = 6.2 Hz, 1H C(5)H,), 4.55 (d, ^3J = 9.8 Hz, 1H, C(3)H), 4.32 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.46 (s, 3H, C(15)H_3), 3.36 (ddd,

^3J = 1.1 Hz, ^3J = 6.5 Hz, ^3J = 9.5 Hz, 1H, C(4)H), 3.35-3.31(m, 1H, C(8)H), 3.24 (ddd, ^3J = 5.6 Hz, ^3J = 11.8 Hz, ^2J = 12.2 Hz, 1H, C(8)H), 3.16 (t, ^3J = 5.1 Hz, 2H, C(9)H_2), 1.34 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, C(16)H_3);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.6 (CHO), 165.3 (C-6), 159.3 (C-14), 129.6 (C-12), 127.7 (C-11), 114.2 (C-13), 73.1 (C-5), 67.3 (C-3), 63.9 (C-4), 55.3 (C-15), 49.1 (C-10), 47.8 (C-9), 42.4 (C-8), 19.5 (C-16);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.82 (d, ^3J = 2.5 Hz, 1H, CHO), 7.17 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 6.86 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(13)H), 4.65 (dq, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1H, C(5)H), 4.60 (d, ^3J = 5.9 Hz, 1H, C(3)H), 4.53 (d, ^2J = 18.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.50 (d, ^2J = 18.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.79 (s, 3H, C(15)H_3), 3.64 (ddd, ^3J = 2.5 Hz, ^3J = 5.9 Hz, ^2J = 8.5 Hz, 1H, C(4)H), 3.45 (ddd, ^3J = 3.6 Hz, ^3J = 6.4 Hz, ^2J = 10.8 Hz, 1H, C(8)H), 3.29-3.24 (m, 2H, C(8)H+C(9H), 3.15-3.10 (m, 1H, C(9)H), 1.31 (d, ^3J = 6.5 Hz, 3H, C(16)H_3);

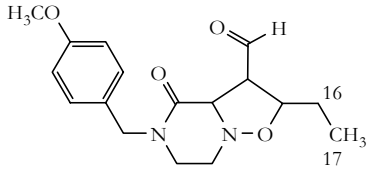
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.4 (CHO), 167.0 (C-6), 159.3 (C-14), 129.6 (C-12), 128.1 (C-11), 114.2 (C-13), 74.1 (C-5), 64.5 (C-3), 61.0 (C-4), 55.3 (C-15), 49.3 (C-10), 48.3 (C-9), 42.2 (C-8), 16.3 (C-16).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2931 (C-H, w), 1723 (HC=O, m), 1648 (C=O, s), 1612 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1490 (C-H, m), 1443 (C-H, w), 1355 (w), 1303 (C-C, w), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1176 (m), 1032 (Aryl-OCH_3, m), 844 (parasubst. Aryl-H, w);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 304 (10) [M^+], 162 (5) [CH_3OBnNCO], 135 (5) [CH_3OBnN], 121 (100) [CH_3OBn];

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 304.1423, gef.: 304.1431.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21c**)*



21c

Aldehyd: *trans*-Pentenal (0.15 ml), Reaktionszeit: 3 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 82/18;

Ausbeute: 102 mg (0.32 mmol, 64%); hellgelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 80/20;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.38;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ =9.88 (bs, 1H, CHO), 7.13 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(12)H), 6.85 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H, C(13)H), 4.67 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 4.50 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(3)H), 4.44 (dd, ^3J = 6.7 Hz, ^3J = 12.9 Hz, 1H, C(5)H), 4.32 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 3.77 (s, 3H, C(15)H_3), 3.51 (dd, ^3J = 6.7 Hz, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(4)H), 3.33-3.29 (m, 1H, C(8)H), 3.27-3.22 (m, 1H, C(8)H), 3.16-3.14 (m, 2H, C(9)H_2), 1.76-1.56 (m, 2H, C(16)H_2), 0.94 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, C(17)H_3);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.7 (CHO), 165.1 (C-6), 159.1 (C-14), 129.3 (C-12), 127.5 (C-11), 114.0 (C-13), 78.3 (C-5), 67.1 (C-3), 61.9 (C-4), 55.0 (C-15), 48.8 (C-10), 47.5 (C-9), 42.2 (C-8), 26.8 (C-16), 9.9 (C-17);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.83 (d, ^3J = 2.7 Hz, 1H, CHO), 7.18 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(12)H), 6.86 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(12)H), 4.56-4.54 (m, 2H, C(3)H, C(10)H), 4.50 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.36 (dt, ^3J = 5.2 Hz, ^3J = 8.5 Hz, 1H, C(5)H), 3.80 (s, 3H, C(15)H_3), 3.67 (ddd, ^3J = 2.7 Hz, ^3J = 5.6 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1H, C(4)H), 3.44-3.39 (ddd, ^3J = 3.3 Hz, ^3J = 6.6 Hz, ^2J = 9.2 Hz, 1H, C(8)H), 3.28-3.23 (m, 2H, C(8)H, C(9)H), 3.15 (ddd, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 7.0 Hz, ^2J = 12.5 Hz, 1H, C(9)H), 1.68-1.58 (m, 2H, C(16)H_2), 0.99 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3H, C(17)H_3);

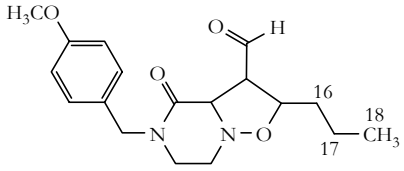
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.2 (CHO), 166.8 (C-6), 159.6 (C-14), 129.4 (C-12), 127.9 (C-11), 114.3 (C-13), 79.7 (C-5), 64.2 (C-3), 60.6 (C-4), 55.0 (C-15), 49.1 (C-10), 48.0 (C-9), 41.9 (C-8), 23.5 (C-16), 10.7 (C-17);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2964 (C-H, w), 2934 (C-H, w), 1720 (HC=O, m), 1646 (C=O, s), 1612 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1490 (C-H, m), 1462 (m), 1442 (C-H, w), 1355 (C-C, w), 1323 (w), 1303 (C-C, w), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1176 (m), 1032 (Aryl-OCH_3, m), 844 (parasubst. Aryl-H, w), 815 (w);

MS (EI, 110°C) *m/z* (%): 318 (10) [M^+], 197 (4) [M^+- CH_3OBnN], 162 (6) [$CH_3OBnNCO$], 139 (5) [M^+-CH_3OBnN-CO-CHO], 121 (100) [CH_3OBn];

HR-MS ($C_{17}H_{22}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 318.1580, gef.: 318.1581.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-propyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-a]pyrazin-3-carbaldehyd (**21d**)*



21d

Aldehyd: *trans*-Hexenal (0.17 ml), Reaktionszeit: 3 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 79/21;

Ausbeute: 108 mg (0.34 mmol, 67%); orangenes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 80/20;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.48;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.90 (bs, 1H, CHO), 7.14 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(12)H), 6.87 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(13)H), 4.70 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 4.54-4.48 (m, 2H, C(5)H, C(3)H), 4.33 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 3.79 (s, 3H, C(15)H_3), 3.53 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(4)H), 3.32 (td, ^3J = 4.3 Hz, ^2J = 11.8 Hz, 1H, C(8)H), 3.26 (ddd, ^3J = 5.1 Hz, ^3J = 9.5 Hz ^2J = 15.3 Hz, 1H, C(8)H), 3.18-3.16 (m, 2H, C(9)H_2), 1.73-1.31 (m, 4H, C(16)H_2, C(17)H_2), 0.93 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, C(18)H_3);

^{13}C-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ =198.8 (CHO), 165.1 (C-6), 159.1 (C-14), 129.4 (C-12), 127.5 (C-11), 114.0 (C-13), 76.9 (C-5), 67.0 (C-3), 62.3 (C-4), 55.0 (C-15), 48.8 (C-10), 47.5 (C-9), 42.2 (C-8), 35.9 (C-16), 19.1 (C-17), 13.7 (C-18);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.82 (d, ^3J = 2.7 Hz, 1H, CHO), 7.17 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, C(12)H), 6.86 (d, ^3J = 8.3 Hz, 1H, C(13)H), 4.56-4.51 (m, 3H, C(10)H_2, C(3)H), 4.44 (dt, ^3J = 3.7 Hz, ^3J = 9.0 Hz, 1H, C(5)H), 3.79 (s, 3H, C(15)H_3), 3.66 (ddd, ^3J = 2.9 Hz, ^3J = 5.5 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1H, C(4)H), 3.43-3.38 (m, 1H, C(8)H), 3.28-3.23 (m, 1H, C(8)H), 3.18-3.15 (m, 2H, C(9)H_2), 1.73-1.31 (m, 4H, C(15)H_2, C(16)H_2), 0.92 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3H, C(17)H_3);

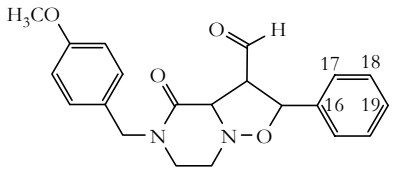
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.2 (CHO), 166.9 (C-14), 166.8 (C-6), 129.4 (C-12), 127.9 (C-11), 114.3 (C-13), 78.1 (C-5), 68.5 (C-3), 64.2 (C-4), 55.0 (C-15), 49.1 (C-10), 48.0 (C-9), 41.9 (C-8), 32.4 (C-16), 19.6 (C-17), 14.0 (C-18).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2958 (C-H, m), 2933 (C-H, m), 1720 (HC=O, m), 1645 (C=O, s), 1612 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1490 (C-H, m), 1442 (C-H, m), 1355 (C-C, w), 1303 (C-C, m), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1176 (m), 1111 (w), 1033 (Aryl-OCH_3, m), 844 (parasubst. Aryl-H, w), 815 (w);

MS (EI, 110°C) *m/z* (%): 332 (10) [M^+], 235 (3) [M^+-CH_3OBnN], 162 (4) [$CH_3OBnNCO$], 139 (3) [M^+-CH_3OBnN-CO-CHO], 121 (100) [CH_3OBn];

HR-MS ($C_{18}H_{24}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 323.1736, gef.: 323.1741.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-phenyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21e**)*



21e

Aldehyd: *trans*-Zimtaldehyd (0.19 ml), Reaktionszeit: 13 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 63/37;

Ausbeute: 51 mg (0.14 mmol, 28%), Umsatz ~50% (DC); braunes Öl; Diastereomer1/ Diastereomer2 = 65/35;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.50;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.99 (d, ^3J = 0.8 Hz, 1H, CHO), 7.57-7.55 (m, 2H, C(17)H), 7.43-7.41 (m, 3H, C(18)H+C(19)H), 7.17 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 6.88 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(13)H), 5.60 (d, ^3J = 6.9 Hz, 1H, C(5)H), 4.71 (d, ^3J = 9.4 Hz, 1H, C(3)H), 4.67 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.42 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.85 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1H, C(4)H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.50-3.44 (m, 1H, C(8)H), 3.37-3.25 (m, 3H, C(8)H+$C(9)H_2$);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.8 (CHO), 165.4 (C-6), 159.4 (C-14), 134.1 (C-16), 129.6 (C-12), 128.8 (C-17), 128.7 (C-18), 127.8 (C-11), 126.2 (C-19),

114.3 (C-13), 77.9 (C-5), 67.4 (C-3), 65.6 (C-4), 55.4 (C-15), 49.3 (C-10), 47.9 (C-9), 42.2 (C-8);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.14 (d, ^2J= 2.4 Hz, 1H, CHO), 7.57-7.55 (m, 2H, C(17)H), 7.43-7.41 (m, 3H, C(18)H+C(19)H), 7.20 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 6.87 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(13)H), 5.55 (d, ^3J = 9.2 Hz, 1H, C (5)H), 4.76 (d, ^3J = 5.3 Hz, 1H, C(3)H), 4.58 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.52 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.96 (ddd, ^3J = 2.4 Hz, ^3J = 5.5 Hz, ^3J = 9.1 Hz, 1H, C(4)H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.50-3.44 (m, 1H, C(8)H), 3.37-3.25 (m, 3H, C(8)H+C(9)H_2);

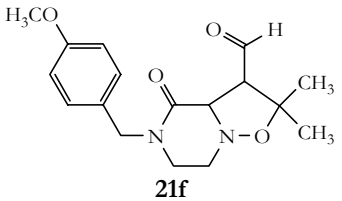
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.1 (CHO), 166.8 (C-6), 159.4 (C-14), 139.7 (C-16), 129.7 (C-12), 128.9 (C-17), 128.7 (C-18), 128.1 (C-11), 126.7 (C-19), 114.3 (C-13), 79.4 (C-5), 64.0 (C-3), 62.2 (C-4), 55.3 (C-15), 49.4 (C-10), 48.5 (C-9), 42.2 (C-8);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1719 (HC=O, m), 1673 (m), 1644 (C=O, s), 1611 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1491 (C-H, m), 1450 (C-H, w), 1354 (C-C, w), 1303 (C-C, w), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1176 (m), 1125 (w), 1031 (Aryl-OCH_3, m), 845 (parasubst. Aryl-H, w), 815 (w), 759 (monosubst. Aryl-H, w), 700 (monosubst. Aryl-H, m);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 366 (2) [M^+], 309 (70) [M^+-CO-CHO], 186 (25) [M^+-CO-CHO-CH_3OBn], 131 (100) [Zimtaldehyd], 121 (20) [CH_3OBn], 103 (53) [Zimtaldehyd-CHO], 77 (45) [Ph], 51 (38);

HR-MS ($C_{21}H_{22}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 366.1580, gef.: 366.1582.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2,2-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21f**)*



21f

Aldehyd: 3-Methyl-2-butenal (0.14 ml), Reaktionszeit: 3 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 18/82;

Ausbeute: 97 mg (0.30 mmol, 61%); orangenes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 0/100;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.46;

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.75 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, CHO), 7.18 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 6.85 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(13)H), 4.57-4.51 (m, 3H, C(3)H, C(10)H_2), 3.79 (s, 3H, C(15)H_3), 3.63 (ddd, ^3J = 4.7 Hz, ^3J = 8.0 Hz, ^2J = 17.1 Hz, 1H, C(8)H), 3.35 (dd, ^3J = 2.0 Hz, ^3J = 4.8 Hz, 1H, C(4)H), 3.35-3.26 (m, 2H, C(9)H_2), 3.06 (td, ^3J = 3.8 Hz, ^2J = 12.4 Hz, 1H, C(8)H), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.30 (s, 3H, CH_3);

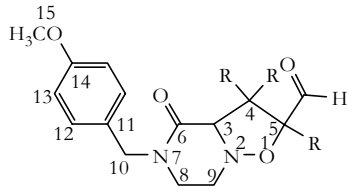
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 197.5 (CHO), 168.2 (C-6), 159.3 (C-14), 129.5 (C-12), 128.3 (C-11), 114.1 (C-13), 81.2 (C-5), 67.6 (C-4), 63.4 (C-3), 55.3 (C-15), 49.6 (C-10), 48.3 (C-9), 41.2 (C-8), 28.2 (CH_3), 24.1 (CH_3);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2973 (C-H, w), 2933 (C-H, w), 1723 (HC=O, m), 1644 (C=O, s), 1612 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1489 (C-H, m), 1442 (C-H, w), 1354 (C-C, w), 1303 (C-C, m), 1247 (Aryl-OCH_3, s), 1176 (m), 1144 (w), 1032 (Aryl-OCH_3, m), 842 (parasubst. Aryl-H, w), 811 (w);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 318 (15) [M^+], 235 (7) [M^+-3-Methyl-2-Butenal], 162 (3) [CH_3OBnNCO], 139 (2) [M^+-CH_3OBnN-CO-CHO], 121 (100) [CH_3OBn];

HR-MS ($C_{17}H_{22}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 318.1580, gef.: 318.1585.

7.5.4 5-(4-Methoxybenzyl)-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyde (24)

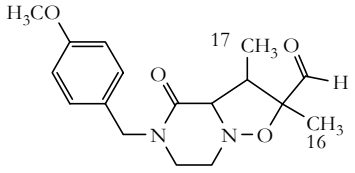


24

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Nitron **17** (117 mg, 0.5 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des α,β–ungesättigten Aldehyds (1.5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion mit Hilfe von DC-Kontrollen verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 Stunden - 6 Tagen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester) an Kieselgel gereinigt. Die Diastereoisomerenverhältnisse werden durch ^{1}H-NMR Spektroskopie bestimmt.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**24g**)*



24g

Aldehyd: 2-Methyl-2-butenal (0.14 ml), Reaktionszeit: 6 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 94 mg (0.30 mmol, 59%); gelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;
R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.36;
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.53 (s, 1H, CHO), 7.15 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, C(12)H), 6.85 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H, C(13)H), 4.57 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.46 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.79 (s, 3H, C(15)H_3), 3.75 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(3)H), 3.32-3.28 (m, 2H, C(8)H, C(9)H), 3.22-3.19 (m, 1H, C(8)H), 2.99-2.92 (m, 1H, C(9)H), 2.88 (dq, ^3J = 6.9 Hz, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(4)H), 1.29 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3H, C(16)H_3), 1.22 (s, 3H, C(17)H_3);

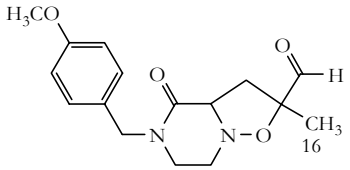
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ =199.8 (CHO), 166.5 (C-6), 159.3 (C-14), 129.6 (C-12), 128.1 (C-11), 114.2 (C-13), 88.6 (C-5), 70.0 (C-3), 55.3 (C-15), 50.2 (C-9), 49.0 (C-10), 43.6 (C-4), 42.8 (C-8), 16.2 (C-16), 13.0 (C-17);

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1747 (HC=O, s), 1654 (C=O, s), 1553 (C-H, s), 1493 (C-H, m), 1438 (C-H, w), 1405 (w), 1346 (C-C, m), 1290 (C-C, w), 1214 (s), 1182 (m), 1002 (Aryl-OCH_3, w), 761 (parasubst. Aryl-H, w), 702 (m);

MS (EI, 125°C) *m/z* (%): 318 (5) [M^+], 234 (5) [M^+-2-Methyl-2-butenal], 139 (7) [M^+-CH_3OBnN-CO-CHO], 121 (100) [CH_3OBn];

HR-MS ($C_{17}H_{22}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 318.1580, gef.: 318.1579.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**24h**)*



24h

Aldehyd: 2-Methacrolein (0.12 ml), Reaktionszeit: 1.5 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0.

Ausbeute: 109 mg (0.36 mmol, 72%); hellgelbes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.30;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.51 (s, 1H, CHO), 7.15 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, C(12)H), 6.84 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1H, C(13)H), 4.60 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.40 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.22 (t, ^3J = 7.4 Hz, 1H, C(3)H), 3.78 (s, 3H, C(15)H_3), 3.35-3.20 (m, 3H, C(8)H_2+C(9)H), 2.99 (dd, ^3J = 7.5 Hz, ^3J = 15.4 Hz, 1H, C(9)H), 2.80 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^2J = 13.1 Hz, 1H, C(4)H), 2.51 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^2J = 13.1 Hz, 1H, C(4)H), 1.38 (s, 3H, C(16)H_3);

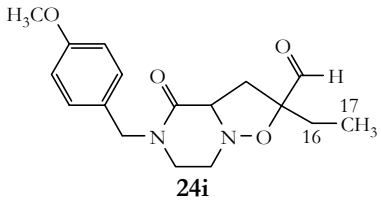
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 199.6 (CHO), 166.7 (C-6), 159.2 (C-14), 129.6 (C-12), 127.9 (C-11), 114.1 (C-13), 86.1 (C-5), 64.6 (C-3), 55.2 (C-15), 49.0 (C-10), 48.8 (C-9), 42.4 (C-8), 40.2 (C-4), 20.9 (C-16);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 1733 (HC=O, m), 1647 (C=O, s), 1612 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1490 (C-H, m), 1443 (C-H, m), 1354 (C-C, m), 1303 (C-C, m), 1247 (Aryl-OCH_3, m), 1175 (m), 1093 (w), 1033 (Aryl-OCH_3, m), 840 (parasubst. Aryl-H, w), 816 (w);

MS (EI, 145°C) *m/z* (%):304 (12) [M^+], 234 (4) [M^+-2-Methacrolein], 183 (3) [M^+-CH_3OBn], 162 (4) [$CH_3OBnNCO$], 121 (100) [CH_3OBn], 91 (4) [Bn], 78 (7) [Ph];

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 304.1423, gef.: 304.1427.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**24i**)*



24i

Aldehyd: 2-Ethylacrolein (0.13 ml), Reaktionszeit: 2.5 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 135 mg (0.42 mmol, 85%); hellgelbes Öl ; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.32;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.54 (s, 1H, CHO), 7.11 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, C(12)H), 6.81 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1H, C(13)H), 4.55 (d, ^2J = 14.3 Hz, 1H, C(10)H), 4.37 (d, ^2J = 14.3 Hz, 1H, C(10)H), 4.14 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1H, C(3)H), 3.74 (s, 3H, $C(15)H_3$), 3.28-3.17 (m, 3H, $C(8)H_2$+C(9)H), 2.91 (t, ^3J = 10.7 Hz, 1H, C(9)H), 2.73 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 13.2 Hz, 1H, C(4)H), 2.52 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^2J = 13.2 Hz, 1H, C(4)H), 1.74 (m, 2H, $C(16)H_2$), 0.90 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, $C(17)H_3$);

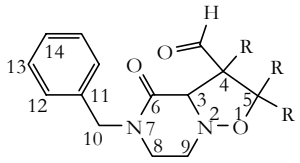
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 200.6 (CHO), 166.8 (C-6), 159.2 (C-14), 129.5 (C-12), 127.9 (C-11), 114.1 (C-13), 89.2 (C-5), 64.8 (C-3), 55.2 (C-15), 48.9 (C-10), 48.7 (C-9), 42.4 (C-8), 37.8 (C-4), 27.6 (C-16), 7.6 (C-17);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2927 (C-H, w), 1728 (HC=O, m), 1647 (C=O, s), 1610 (Aryl-H, m), 1512 (C-H, s), 1487 (C-H, m), 1441 (C-H, m), 1353 (C-C, w), 1302 (C-C, w), 1244 (Aryl-OCH_3, m), 1174 (m), 1111 (w), 1031 (Aryl-OCH_3, m), 837 (parasubst. Aryl-H, w), 815 (w);

MS (EI, 135°C) *m/z* (%): 318 (4) [M^+], 233 (2) [M^+-2-Ethylacrolein], 169 (2), 121 (100) [CH_3OBn], 78 (5) [Ph];

HR-MS ($C_{17}H_{22}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 318.1580, gef.: 318.1579.

7.5.5 5-Benzyl-4-oxohexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyde (22)

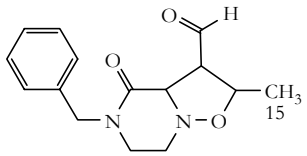


22

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Nitron **18** (102 mg, 0.5 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des α,β–ungesättigten Aldehyds (1.5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion mit Hilfe von DC-Kontrollen verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von 5 Stunden – 6 Tagen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester) an Kieselgel gereinigt. Die Diastereoisomerenverhältnisse werden durch ^{1}H-NMR Spektroskopie bestimmt.

*5-Benzyl-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22b**)*



22b

Aldehyd: Crotonaldehyd (0.12 ml), Reaktionszeit: 5 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 50/50;

Ausbeute: 84 mg (0.30 mmol, 61%); braunes Öl , Diastereomer1/Diastereomer2 = 57/43;
R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.39;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.91 (d, ^3J = 1.0 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.27 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.24-7.20 (m, 2H, C(12)H), 4.75 (d, ^2J = 14.6 Hz, 1H, C(10)H), 4.68-4.56 (m, 2H, C(3)H+C(5)H), 4.41 (d, ^2J = 14.6 Hz, 1H, C(10)H), 3.48 (ddd, ^3J = 1.1 Hz, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 9.0 Hz, 1H, C(4)H), 3.42-3.33 (m, 1H, C(8)H), 3.31-3.24 (m, 1H, C(8)H), 3.22-3.13 (m, 2H, $C(9)H_2$), 1.35 (d, ^3J = 6.1 Hz, 3H, $C(15)H_3$);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.6 (CHO), 165.5 (C-6), 136.0 (C-11), 128.9 (C-13), 128.1 (C-12), 127.9 (C-14), 73.2 (C-5), 67.3 (C-3), 63.8 (C-4), 49.7 (C-10), 47.8 (C-9), 42.6 (C-8), 19.5 (C-15);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.82 (d, ^3J = 2.5 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.27 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.24-7.20 (m, 2H, C(12)H), 4.68-4.56 (m, 4H, $C(10)H_2$+C(3)H+ C(5)H), 3.66 (ddd, ^3J = 2.5 Hz, ^3J = 5.9 Hz, ^3J = 8.6 Hz, 1H, C(4)H), 3.42-3.33 (m, 1H, C(8)H), 3.31-3.24 (m, 1H, C(8)H), 3.22-3.13 (m, 2H, $C(9)H_2$), 1.31 (d, ^3J = 6.5 Hz, 3H, $C(15)H_3$);

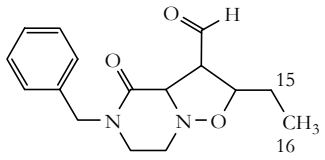
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.3 (CHO), 167.2 (C-6), 135.7 (C-11), 128.8 (C-13), 128.2 (C-12), 127.9 (C-14), 74.1 (C-5), 64.5 (C-3), 61.0 (C-4), 49.9 (C-10), 48.3 (C-9), 42.4 (C-8), 16.3 (C-15).

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2930 (C-H, w), 1722 (HC=O, s), 1647 (C=O, s), 1495 (C-H, s), 1453 (C-H, s), 1356 (C-C, m), 1263 (C-C, m), 1169 (w), 1076 (m), 736 (monosubst. Aryl, w), 702 (monosubst. Aryl, s);

MS (EI, 110°C) *m/z* (%): 274 (10) [M^+], 202 (8) [M^+-Crotonaldehyd], 176 (6) [M^+-Crotonaldehyd-CO], 149 (15) [$BnN(CH_2)CO$], 132 (8) [BnNCO], 91 (100) [Bn];

HR-MS ($C_{15}H_{18}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 274.1317, gef.: 274.1319.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22c**)*



22c

Aldehyd: *trans*-Pentenal (0.15 ml), Reaktionszeit: 5 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 71/29;

Ausbeute: 88 mg (0.30 mmol, 61%); gelbes Öl ; Diastereomer1/Diastereomer2 = 71/29;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.42;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.89 (d, ^3J = 1.5 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.27 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.25-7.19 (m, 2H, C(12)H), 4.75 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 4.54 (d, ^2J = 9.9 Hz, 1H, C(3)H), 4.46 (q, ^3J = 6.5 Hz, 1H, C(5)H), 4.40 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 3.55 (ddd, ^3J = 1.5 Hz, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 9.8 Hz, 1H, C(4)H), 3.35-3.22 (m, 2H, C(8)H_2), 3.20-3.17 (m, 2H, C(9)H_2), 1.75-1.57 (m, 2H, C(15)H_2), 0.94 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, C(16)H_3);

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.9 (CHO), 165.5 (C-6), 135.5 (C-11), 128.8 (C-13), 128.0 (C-12), 127.8 (C-14), 78.6 (C-5), 67.1 (C-3), 62.0 (C-4), 49.6 (C-10), 47.6 (C-9), 42.7 (C-8), 26.9 (C-15), 10.0 (C-16);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.81 (d, ^3J = 2.7 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.27 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.25-7.19 (m, 2H, C(12)H), 4.58 (d, ^2J = 5.2 Hz, 2H, C(10)H_2), 4.22-4.16 (m, 2H, C(3)H+C(5)H), 3.74-3.69 (m, 1H, C(4)H), 3.35-3.22 (m, 2H, C(8)H_2), 3.20-3.17 (m, 2H, C(9)H_2), 1.75-1.57 (m, 2H, C(15)H_2), 0.94 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, C(16)H_3);

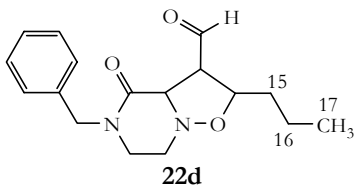
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.2 (CHO), 165.5 (C-6), 135.9 (C-11), 128.7 (C-13), 128.1 (C-12), 127.8 (C-14), 77.2 (C-5), 70.7 (C-3), 63.0 (C-4), 49.9 (C-10), 48.1 (C-9), 42.2 (C-8), 23.7 (C-15), 10.9 (C-16).

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2967 (C-H, w), 2933 (C-H, w), 1716 (HC=O, s), 1648 (C=O, s), 1496 (C-H, m), 1454 (C-H, s), 1357 (C-C, m), 1261 (C-C, m), 1164 (m), 1077 (m), 1029 (m), 735 (monosubst. Aryl, w), 702 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 288 (13) [M^+], 205 (8) [M^+-Pentenal], 176 (7) [M^+-Pentenal-CO], 132 (9) [BnNCO], 91 (100) [Bn], 71 (34) [CH_2NCOCH_2], 56 (21) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_3O_3$) *m/z*: ber.: 288.1574, gef.: 288.1470.

*5-Benzyl-2-propyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22d**)*



22d

Aldehyd: *trans*-Hexenal (0.17 ml), Reaktionszeit: 5 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 70/30.

Ausbeute: 101 mg (0.32 mmol, 63%); orangenes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 75/25;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.56;

Diastereomer 1:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.91 (d, ^3J = 1.2 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.27 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.25-7.20 (m, 2H, C(12)H), 4.76 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 4.60-4.52 (m, 2H, C(3)H+C(5)H), 4.41 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 3.54 (ddd, ^3J = 0.9 Hz, ^3J = 6.7 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1H, C(4)H), 3.35-3.29 (m, 2H, $C(8)H_2$), 3.20-3.16 (m, 2H, $C(9)H_2$), 1.73-1.32 (m, 4H, $C(15)H_2$+$C(16)H_2$), 0.94 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3H, $C(17)H_3$);

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.9 (CHO), 165.5 (C-6), 135.6 (C-11), 128.8 (C-13), 128.1 (C-12), 127.9 (C-14), 77.2 (C-5), 67.2 (C-3), 62.5 (C-4), 49.4 (C-10), 47.6 (C-9), 42.7 (C-8), 36.1 (C-15), 19.1 (C-16), 13.6 (C-17);

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.82 (d, ^3J = 2.7 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.27 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.25-7.20 (m, 2H, C(12)H), 4.60-4.52 (m, 3H, C(3)H+$C(10)H_2$), 4.48-4.44 (m, 1H, C(5)H), 3.68 (ddd, ^3J = 2.8 Hz, ^3J = 5.5 Hz, ^3J = 8.4 Hz, 1H, C(4)H), 3.48-3.41 (m, 2H, C(8)H), 3.35-3.29 (m, 2H, C(8)H+C(9)H), 3.20-3.16 (m, 1H, C(9)H), 1.73-1.32 (m, 4H, $C(15)H_2$+$C(16)H_2$), 0.95-0.91 (m, 3H, $C(17)H_3$);

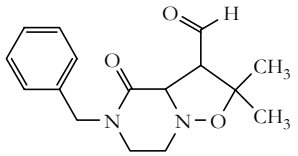
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 198.2 (CHO), 165.4 (C-6), 135.9 (C-11), 128.7 (C-13), 128.1 (C-12), 127.6 (C-14), 76.8 (C-15), 68.2 (C-3), 62.9 (C-4), 49.9 (C-10), 47.8 (C-9), 42.1 (C-8), 35.5 (C-15), 19.8 (C-16), 13.8 (C-17);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2960 (C-H, m), 2932 (C-H, w), 1717 (HC=O, m), 1651 (C=O, s), 1496 (C-H, m), 1454 (C-H, s), 1357 (C-C, m), 1261 (C-C, w), 1174 (w), 1078 (w), 1029 (w), 735 (monosubst. Aryl, w), 701 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI, 140°C) *m/z* (%): 302 (19) [M^+], 205 (25) [M^+-Hexenal], 176 (12) [M^+-Hexenal-CO], 132 (17) [BnNCO], 91 (100) [Bn];

HR-MS ($C_{17}H_{22}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 320.1630, gef.: 302.1630.

*5-Benzyl-2,2-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22f**)*



22f

Aldehyd: 3-Methyl-2-butenal (0.14 ml), Reaktionszeit: 47 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 8/92;

Ausbeute: 68 mg (0.24 mmol, 47%); orangenes Öl ; Diastereomer1/Diastereomer2 = 0/100

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.51;

Diastereomer 2:

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.76 (d, ^3J = 2.0 Hz, 1H, CHO), 7.36-7.29 (m, 5H, $C_{arom.}$), 4.62 (s, 2H, C(10)H_2), 4.56 (d, ^3J = 5.0 Hz, 1H, C(3)H), 3.68 (ddd, ^3J = 8.7 Hz, ^2J = 12.7 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1H, C(8)H), 3.38 (dd, ^3J = 2.0 Hz, ^3J = 4.9 Hz, 1H, C(4)H), 3.34-3.30 (m, 2H, C(9)H_2), 3.08 (td, ^3J = 3.8 Hz, ^2J = 12.6 Hz, 1H, C(8)H), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3);

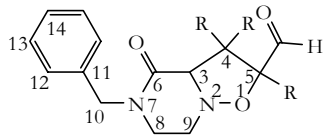
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 197.4 (CHO), 167.7 (C-6), 136.1 (C-11), 128.8 (C-13), 128.0 (C-12), 127.7 (C-14), 81.2 (C-5), 66.8 (C-4), 63.2 (C-3), 50.2 (C-10), 48.1 (C-9), 41.3 (C-8), 28.1 (CH_3), 24.0 (CH_3);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2959 (C-H, m), 2928 (C-H, m), 1727 (HC=O, s), 1647 (C=O, m), 1454 (C-H, w), 1357 (C-C, w), 1274 (C-C, s), 1125 (m), 1074 (m), 1039 (w), 744 (monosubst. Aryl, w), 700 (monosubst. Aryl, w)

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 288 (11) [M^+], 243 (12), 205 (16) [M^+-3-Methyl-2-butenal], 167 (12) [M^+-Bn-CHO], 149 (100) [BnN(CH_2)CO], 129 (30) [M^+-BnNCO-CHO], 91 (78) [Bn], 57 (54) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 288.1474, gef.: 288.1472.

7.5.6 5-Benzyl-4-oxohexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyde (25)

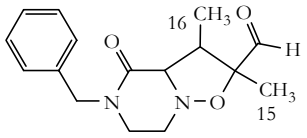


25

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Nitron **18** (102 mg, 0.5 mmol) wird in THF (3 ml) vorgelegt. Nach Zugabe des α,β–ungesättigten Aldehyds (1.5 mmol, 3 Äquivalente) wird auf Rückflußtemperatur erhitzt und die Reaktion mit Hilfe von DC-Kontrollen verfolgt. Nach einer Reaktionszeit von 0.5 Stunden – 6 Tagen wird die Reaktionslösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester) an Kieselgel gereinigt. Die Diastereoisomerenverhältnisse werden durch ^{1}H-NMR Spektroskopie bestimmt.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**25g**)*



25g

Aldehyd: 2-Methyl-2-butenal (0.14 ml), Reaktionszeit: 6 d.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 76 mg (0.26 mmol, 53%); orangenes Öl , Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.54;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.54 (s, 1H CHO), 7.37-7.29 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.24-7.20 (m, 2H, C(12)H), 4.78 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 4.36 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 3.78 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1H, C(3)H), 3.36-3.13 (m, 4H, C(8)H_2+C(9)H_2), 2.90 (qd, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 9.6 Hz, 1H, C(4)H), 1.30 (d, ^3J = 6.8 Hz, 3H, C(16)H_3), 1.24 (s, 3H, C(15)H_3);

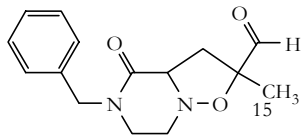
^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ =199.7 (CHO), 166.6 (C-6), 135.9 (C-11), 128.8 (C-13), 128.1 (C-12), 127.8 (C-14), 88.6 (C-5), 69.9 (C-3), 49.5 (C-10), 47.5 (C-9), 42.9 (C-8), 38.7 (C-4), 16.1 (C-15), 13.0 (C-16);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2926 (C-H, w), 1716 (HC=O, m), 1649 (C=O, s), 1496 (C-H, m), 1454 (C-H, m), 1357 (C-C, m), 1261 (C-C, m), 1174 (w), 1074 (w), 735 (monosubst. Aryl, w), 702 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI, 130°C) *m/z* (%): 288 (7) [M^+], 217 (24) [M^+-$OHCCH_3O$], 204 (9) [M^+-2-Methyl-2-Butenal], 167 (10) [M^+-Bn-CHO], 149 (40) [$BnN(CH_2)CO$], 91 (100) [Bn];

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 288.1474, gef.: 288.1479.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**25h**)*



25h

Aldehyd: 2-Methacrolein (0.12 ml), Reaktionszeit: 0.5 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 101 mg (0.37 mmol, 74%); gelb-braunes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.31;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.54 (s, 1H, CHO), 7.36-7.28 (m, 3H, C(14)H+C(13)H), 7.24-7.22 (d, ^3J = 7.2 Hz, 2H, C(12)H), 4.68 (d, ^2J = 14.6 Hz, 1H, C(10)H), 4.50 (d, ^2J = 14.6 Hz, 1H, C(10)H), 4.27 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1H, C(3)H), 3.38-3.34 (m, 1H, C(8)H), 3.30-3.25 (m, 2H, C(8)H+C(9)H), 3.06-3.01 (m, 1H, C(9)H), 2.84 (dd, ^3J = 8.1 Hz, ^2J = 13.1 Hz, 1H, C(4)H), 2.54 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^2J = 13.0 Hz, 1H, C(4)H), 1.41 (s, 3H, $C(15)H_3$);

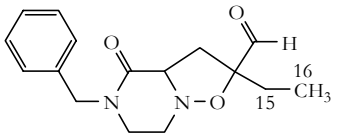
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 199.2 (CHO), 167.0 (C-6), 135.9 (C-11), 128.9 (C-13), 128.2 (C-12), 127.9 (C-14), 86.2 (C-5), 64.7 (C-3), 49.7 (C-10), 48.9 (C-9), 42.7 (C-8), 40.3 (C-4), 21.0 (C-15);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2916 (C-H, w), 1732 (HC=O, m), 1650 (C=O, s), 1494 (C-H, m), 1453 (C-H, m), 1355 (C-C, w), 1262 (C-C, w), 1169 (w), 1075 (w), 738 (monosubst. Aryl, w), 703 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI, 100°C) *m/z* (%): 274 (6) [M^+], 203 (33) [M^+-2-Methacrolein], 155 (3) [M^+-Bn-CO], 132 (3) [BnNCO], 91 (100) [Bn];

HR-MS ($C_{15}H_{18}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 274.1317, gef.: 274.1320.

*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**25i**)*



25i

Aldehyd: 2-Ethylacrolein (0.13 ml), Reaktionszeit: 2 h.

Diastereomer1/Diastereomer2 (Rohprodukt): = 100/0;

Ausbeute: 121 mg (0.42 mmol, 84%); braunes Öl; Diastereomer1/Diastereomer2 = 100/0;

R_f (Essigester:Methanol = 10:1) = 0.47;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.59 (s, 1H, CHO), 7.35-7.28 (m, 3H, C(13)H+C(14)H), 7.22-7.20 (m, 2H, C(12)H), 4.65 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 4.49 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 4.22 (t, ^3J = 8.0 Hz, 1H, C(3)H), 3.34-3.23 (m, 3H, $C(8)H_2$+C(9)H), 2.99-2.93 (m, 1H, C(9)H), 2.79 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 13.2 Hz, 1H, C(4)H), 2.57 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^2J = 13.2 Hz, 1H, C(4)H), 1.87-1.70 (m, 2H, $C(15)H_2$), 0.94 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3H, $C(16)H_3$);

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 200.6 (CHO), 167.0 (C-6), 135.9 (C-11), 128.8 (C-13), 128.1 (C-12), 127.8 (C-14), 89.3 (C-5), 64.8 (C-3), 49.6 (C-10), 48.8 (C-9), 42.7 (C-8), 37.7 (C-4), 27.6 (C-15), 7.6 (C-16);

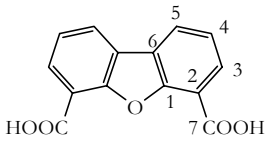
IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2965 (C-H, w), 2929 (C-H, w), 1730 (HC=O, s), 1653 (C=O, s), 1489 (C-H, m), 1454 (C-H, m), 1355 (C-C, w), 1271 (C-C, m), 1169 (w), 741 (monosubst. Aryl, w), 702 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI, 80°C) *m/z* (%): 288 (4) [M^+], 203 (45) [M^+-Ethylacrolein], 149 (11) [$BnN(CH_2)CO$], 91 (100) [Bn], 56 (16) [CH_2NCO];

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 288.1474, gef.: 288.1479.

7.6 Darstellung von DBFOX (30)

*Dibenzofuran-4,6-dicarbonsäure (**32**)*



32

10.06 g Dibenzofuran (59.82 mmol) werden in trockenem Diethylether (350ml) suspendiert und nach Zugabe von 27 ml TMEDA (178 mmol, 3 Äq) auf -78°C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe von 137 ml sec. Butyllithium (1.6 M in Hexan, 178 mmol, 3 Äq) wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach erneutem Kühlen der resultierenden Suspension auf -65°C wird über einen Zeitraum von 4 h mit Hilfe der in Abbildung 52 dargestellten Apparatur gasförmiges CO_2 eingeleitet. Das CO_2 wird dabei in Form von Trockeneis verwendet, das durch Erwärmen im Wasserbad gasförmig wird und nach Trocknung in zwei mit konz. H_2SO_4 gefüllten Gaswaschflaschen in die Reaktionssuspension eingeleitet wird. Nach Beendigung der Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt und das Gemisch gefiltert. Der erhaltene braune Niederschlag wird in 200 ml destilliertem Wasser suspendiert und mit 2N HCl bis zu einem pH-Wert von ~3 angesäuert. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, der entstandene Feststoff abfiltriert und das Produkt über P_2O_5 getrocknet.

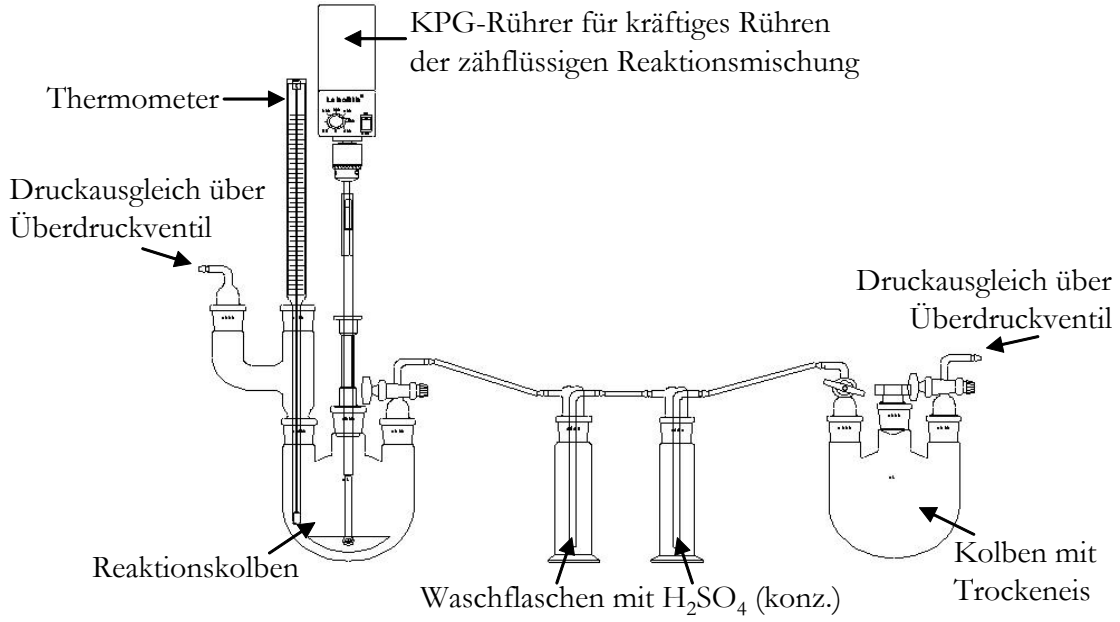


Abbildung 52: Versuchsaufbau zur Darstellung von Dibenzofuran-4,6-dicarbonsäure (**32**).

Ausbeute: 14.6 g (0.57 mmol, 96%); Smp.: 125; hellbraune Kristalle;

R_f (MeOH) = 0.67;

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.44 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2H, C(3)H), 8.10 (d, ^3J = 7.3 Hz, 2H, C(5)H), 7.54 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H, C(4)H);

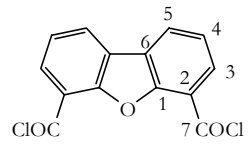
^{13}C-NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 165.8 (C-7), 154.6 (C-6), 130.4 (C-2), 125.7 (C-1), 124.7 (C-4), 123.9 (C-3), 117.0 (C-5);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 3038 (O=C-OH, w), 1695 (C=O, s), 1630 (O=C-OH, w), 1604 (w), 1488 (m), 1429 (C-H, m), 1291 (Arylether, m), 1233 (Arylether, w), 1180 (O-C=O, s), 1156 (m), 1101 (w), 1066 (Arylether, w), 825 (O=C-OH, w), 800 (w), 752 (trisubst. Aryl-H, s), 667 (w);

MS (EI, 180°C) *m/z* (%): 256 (100) [M^+], 239 (38) [M^+-OH], 212 (14) [M^+-CO_2], 194 (24) [M^+-OH-CO_2], 139 (24), 69 (72);

HR-MS ($C_{14}H_8O_5$) m/z: ber.: 256.0372, gef.: 256.0376.

*Dibenzofuran-4,6-dicarbonylchlorid (**33**)*



33

5.03 g der Dicarbonsäure **32** (19.6 mmol), gelöst in trockenem $CHCl_3$ (70ml), werden bei Raumtemperatur mit 44 ml Thionylchlorid (600 mmol, 30 Äq) und einem Tropfen DMF versetzt und anschließend für 3h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und weitere 2 h gerührt. Der resultierende weiße Niederschlag wird abfiltriert mit Chloroform gewaschen und über P_2O_4 getrocknet.

Ausbeute: 3.9 g (0.013 mol, 68%); Smp.: 186°C; weiße Nadeln;

R_f (MeOH) = 0.67;

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.46 (dd, ^4J = 1.2 Hz, ^3J = 7.7 Hz, 2H, C(3)H), 8.05 (dd, ^4J = 1.3 Hz, ^3J = 7.6 Hz, 2H, C(5)H), 7.54 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2H, C(4)H);

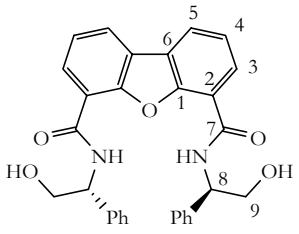
^{13}C-NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 165.7 (C-7), 154.7 (C-6), 130.4 (C-2), 126.3 (C-1), 125.0 (C-4), 123.8 (C-3), 116.9 (C-5);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 1759 (O=C-Cl, s), 1622 (w), 1474 (w), 1426 (C-H, s), 1184 (Arylether, m), 1174 (O=C-Cl, w), 1145 (m), 1070 (Arylether, w), 900 (s), 821 (s), 791 (m), 740 (trisubst. Aryl-H, s), 663 (s);

MS (EI, 100°C) *m/z* (%): 292 (16) [M^+], 259 (36), 257 (100) [M^+-Cl], 194 (32) [M^+-COCl-Cl], 173 (12), 138 (36) [C_6H_4COCl], 111 (20);

HR-MS ($C_{30}H_{24}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 476.1736, gef.: 476.1739.

*Dibenzofuran-4,6-dicarbonsäurebis(2-hydoxy-1-phenylethyl)amid (**34**)*



34

Eine Mischung aus 3.22 g (R)-Phenylglycinol (23.4 mmol, 2.2 Äq) und 3.25 ml NEt_3 (23.3 mmol, 2.2 Äq) in 20 ml $CHCl_3$ wird langsam zu 3.11 g Säurechlorid **33** (10.60 mmol) in 115 ml $CHCl_3$ getropft. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung bis pH=5 angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und mit 400 ml THF gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Ethanol : Hexan = 95 : 5. Durch Einengen der Mutterlauge im Vakuum und anschließende Flash-Chromatographie (Laufmittel: Gradient Essigester : Hexan = 1 : 1 bis Essigester : Hexan = 4 : 1) des Rückstandes wird eine zweite Fraktion Produkt erhalten.

Ausbeute: 5.0 g (5.2 mmol, 49%); Smp.: 246; weiße Kristalle ;

R_f (MeOH) = 0.79;

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.82 (d, ^3J = 8.0 Hz, 2H, NH), 8.38 (d, ^3J = 7.6 Hz, 2H, C(5)H), 8.00(d, ^3J = 7.0 Hz, 2H, C(3)H), 7.56 (t, ^3J = 7.2 Hz, 2H, C(4)H), 7.48 (d, ^3J = 7.2 Hz, 4H, ortho-Phenyl-H), 7.27-7.19 (m, 6H, para-Phenyl-H+ meta-Phenyl-H), 5.19 (dd, ^3J = 7.4 Hz, ^2J = 13.3 Hz, 2H, C(8)H), 4.99 (t, ^3J = 5.7 Hz, 2H, OH), 3.76-3.68 (m, 4H, C(9)H_2);

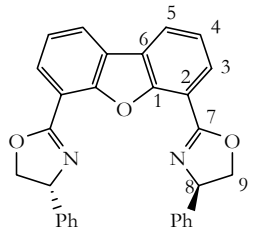
^{13}C-NMR (100.6 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 163.4 (C-7), 152.7 (C-1), 140.8 (ipso-Phenyl-C), 128.2 (meta-Phenyl-C), 127.8 (C-3), 127.2 (ortho-Phenyl-C), 126.9 (para-Phenyl-C), 124.3 (C-5), 124.0 (C-2), 123.5 (C-4), 119.7 (C-6), 64.9 (C-9), 56.0 (C-8);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 3400 (C-OH, m), 1645 (C=O, s), 1540 (N-H, s), 1494 (w), 1426 (C-H, w), 1409 (w), 1300 (C-N, w), 1190 (C-OH, m), 1068 (Arylether, w), 755 (trisubst. Aryl-H, s), 700 (N-H, s);

MS (EI, 200°C) *m/z* (%): 464 (36) [M^+-CH_2OH], 446 (8) [M^+-OH-CH_2OH], 343 (28) [M^+-CH_2OH-$PhCHCH_2OH$], 238 (100) [M^+-Phenylglycinol-$PhCHCH_2OH$], 194 (24) [M^+-2xPhenylglycinol-CO], 138 (12) [Phenylglycinol$^+$], 111 (12), 91 (12);

HR-MS ($C_{30}H_{24}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 476.1736, gef.: 476.1739.

*(*R,R*)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2´-bis(4-phenyloxazolin) (**30**)*



30

1.75 g Dibenzofuran-4,6-dicarbonsäurebis(2-hydoxy-1-phenylethyl)amid (3.62 mmol) werden in 50 ml trockenem CH_2Cl_2 suspendiert, auf -25°C gekühlt und mit 1.1 ml DAST (8.42 mmol, 2.4 Äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 18.5 h bei -20°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktionszeit werden 3 ml 4N Ammoniumhydroxid-Lösung zugetropft und es wird weitere 15 min bei -20°C gerührt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, 10 ml Wasser zugegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann mit Hilfe einer Flash-Chromatographie (Laufmittel: Essigester : Hexan = 1:4 unter Zusatz von 5%Triethylamin) gereinigt werden.

Ausbeute: 1.3 g (2.8 mmol, 75%); Smp.: >340°C; hellgelbe Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan = 1:2) = 0.56;

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 8.14 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2H, C(3)H), 8.09 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2H, C(5)H), 7.44-7.24 (m, 12H, C(4)H+Phenyl-H), 5.50 (t, ^3J = 9.3 Hz, 2H, C(8)H), 4.91 (t, ^3J = 9.2 Hz, 2H, C(9)H), 4.34 (t, ^3J = 8.3 Hz, 2H, C(9)H);

^{13}C-NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 162.4 (C-7), 154.4 (C-1), 142.5 (ipso-Phenyl-C), 128.8 (meta-Phenyl-C), 128.8 (C-3), 127.5 (para-Phenyl-C), 126.9 (ortho-Phenyl-C), 124.9 (C-2) 123.8 (C-5) 123.1 (C-4), 113.3 (C-6), 74.9 (C-8), 70.0 (C-9);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 1650 (C=O, s), 1492 (m), 1428 (C-H, s), 1412 (m), 1366 (w), 1297 (C-N, w), 1188 (C-OH, s), 1123 (m), 1073 (Arylether, m), 986 (m), 749 (trisubst. Aryl-H, s), 700 (N-H, s);

MS (EI, 200°C) *m/z* (%): 458 (100) [M^+], 446 (8), 428 (40) [M^+-CH_2O], 340 (16) [M^+-$CH_2C(Ph)CN$], 327 (64), 308 (88) [M^+-$CH_2C(Ph)CN$-CH_2O], 137 (28), 69 (64);

HR-MS ($C_{30}H_{22}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 458.1630, gef.: 458.1641.

7.7 Durchführung der metallkatalysierten Cycloadditionen

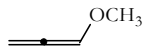
Die jeweilige Menge von Ligand (1.2 Äq) und Metallsalz (1 Äq) werden unter Luft- und Wasserausschluß in absolutiertem $CHCl_3$ (2 ml) für 1 h bei -78°C gerührt. Im Laufe dieser Zeit erfolgt in der Regel eine Auflösung des zuvor unlöslichen Salzes. Nach 1 h werden 20 µl Crotonaldehyd **19b** (0.2 mmol, 2 Äq) zugegeben und die Reaktionsmischung bei der jeweiligen Reaktionstemperatur temperiert. Parallel werden 18.6 mg Nitron **7** (0.1 mmol) in 1 ml absolutiertem CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur gelöst, temperiert und mit Hilfe einer doubletip needle zu der Katalysatormischung gegeben. Die Reaktionslösung wird für die erforderliche Zeit (s. Tabellen in Kapitel 5.3.3)gerührt, wobei ein Kryostat niedrige Temperaturen gewährleistet, soweit dies nötig ist. Eine regelmäßige Umsatzkontrolle erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Essigester : Methanol = 10 : 1, Anfärben mit Seebachreagenz). Nach beendeter Reaktion bzw. Abbrechen derselben wird die gesamte Reaktionsmischung über ein Kieselgelpad (Höhe ca. 5 cm, Durchmesser 1 cm) gefiltert, dieses mit 20 ml $CHCl_3$ gewaschen und die vereinigten Filtrate eingeengt. Der Rückstand wird in $CDCl_3$ gelöst und per NMR-Spektroskopie vermessen (^{1}H-NMR, 500MHz), um Regio- sowie Diastereoselektivitäten zu bestimmen. Anschließend wird wiederum eingeengt und der Rückstand in 2 ml Isopropanol (HPLC-Grade) gelöst (gegebenenfalls Anwendung eines Wasserbades, 40°C) und durch eine C18-Kartusche gefiltert. Das Filtrat wird sodann per HPLC (stationäre Phase: Chiracel OD-H; 250x4.6 mm, Firma Daicel, mobile Phase: Gradient (35 min): Isopropanol/Hexan = 5/95 – 35/70, Flußrate 2 ml/min, Injektion 20 µl) vermessen, um die Enantiomerenverhältnisse zu bestimmen.

7.8 Durchführung der organokatalysierten Cycloadditionen

Der Organokatalysators (0.02 mmol, 20 mol%) wird in 3 ml Lösungsmittel gelöst. Nach Zugabe von 20 µl Crotonaldehyd **19b** (0.2 mmol, 2 Äq) wird die Reaktionsmischung 1 h gerührt und sodann 18.6 mg Nitron **7** (0.1 mmol) zugesetzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt mit Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Essigester : Methanol = 10 : 1, Anfärben mit Seebachreagenz). Nach beendeter Reaktion bzw. Abbrechen derselben wird die gesamte Reaktionsmischung über ein Kieselgelpad (Höhe ca. 5 cm, Durchmesser 1 cm) gefiltert, dieses mit 20 ml $CHCl_3$ gewaschen und die vereinigten Filtrate eingeengt. Der Rückstand wird in $CDCl_3$ gelöst und per NMR-Spektroskopie vermessen (^{1}H-NMR, 500MHz) um Regio- sowie Diastereoselektivitäten zu ermitteln. Anschließend wird wiederum eingeengt und der Rückstand in 2 ml Isopropanol (HPLC-Grade) gelöst (gegebenenfalls Anwendung eines Wasserbades, 40°C) und durch eine C18-Kartusche gefiltert. Das Filtrat wird sodann per HPLC (stationäre Phase: Chiracel OD-H; 250x4.6 mm, Firma Daicel, mobile Phase: Gradient (35 min): Isopropanol/Hexan = 5/95 – 35/70, Flußrate 2 ml/min, Injektion 20 µl) vermessen, um die Enantiomerenverhältnisse zu bestimmen.

7.9 Darstellung von Methoxyallen (37)

*Methoxyallen (**37**)*



37

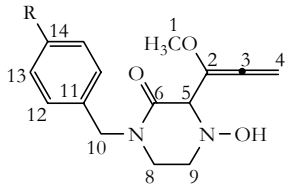
In einem ausgeheizten Kolben werden 20 ml (16.6 g, 0.237 mol, ϱ = 0.83 g/ml) Methylpropargylether und 2.6 g (0.024 mol, 0.1 Äq) Kalium-*tert*-butylat unter Luft- und Wasserausschluß in 10 ml *tert*-Butanol gelöst. Es wird 2 h zum Rückfluß erhitzt, der Rückflußkühler unter Luftausschluß durch eine Destillationsbrücke mit Vigreuxkolonne und Spinne ersetzt und das Produkt abdestilliert. Das auf diesem Weg erhaltene Methoxyallen ist durch *tert*-Butanol (ca. 10%) verunreinigt, der in den darauffolgenden Umsetzungen jedoch nicht stört und daher im Produkt belassen wird. Der Anteil an *tert*-Butanol wird mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

Ausbeute: 14.4 g (0.206 mol, 87%); Sdp.: 51°C; farblose Flüssigkeit;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.76 (t, ^{3}J = 5.9 Hz, 1H, C(1)H), 5.48 (d, ^{3}J = 5.9 Hz, 2H, C(3)H_2), 3.41 (s, 3H, OCH_3);

^{13}C-NMR (500 MHz, CDCl3): δ (ppm) = 201.0 (C-2), 122.7 (C-1), 90.9 (C-3), 55.6 (OCH_3).

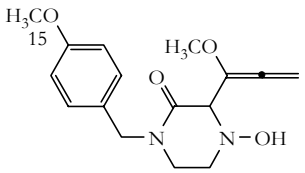
7.10 Darstellung der Primäraddukte



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In einem ausgeheizten Kolben werden 524 µl (357 mg, 5.1 mmol, 1.3 Äq) Methoxyallen **37** in 7 ml frisch destilliertem THF unter Schutzgas vorgelegt und auf -40°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden innerhalb von 2 min 2.7 ml (1.6 molar, 4.29 mmol, 1.1 Äq) *n*-Buthyllithium in Hexan zugegeben und die Reaktionslösung weitere 30 min bei -40°C gerührt. Derweil werden in einem weiteren ausgeheizten Kolben unter Schutzgas 3.9 mmol (1 Äq) des 5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxides in 20 ml frisch destilliertem THF vorgelegt und die Lösung auf -78°C gekühlt. Das lithiierte Methoxyallen wird mit Hilfe einer Kanüle zu der gekühlten Nitronlösung getropft und die resultierende rotbraune Lösung 30 min bei -78°C gerührt. Nach Entfernen des Kältebades werden 10 ml Wasser zugetropft und die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zusatz von 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase nochmals mit THF gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das resultierende Rohprodukt kann durch eine Unterdrucksäule an Kieselgel mit THF als mobiler Phase gereinigt werden.

*4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-on (**39**)*



39

Edukt: 913 mg 4-(4-Methoxy)-benzyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**17**)

Ausbeute: 861 mg (2.8 mmol, 73%); Smp.: 70-72°C; rotoranger Feststoff;

R_f (Essigsäureethylester) = 0.50;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.19 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(13)H), 6.84 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 5.60 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H, C(4)H), 5.57 (d, ^3J = 8.2 Hz,

1H, C(4)H), 4.59 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.50 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.10 (s, 1H, C(5)H), 3.79 (s, 3H, C(15)H_3), 3.50 (s, 3H, C(1)H_3), 3.44 (td, ^3J = 4.8 Hz, ^2J = 11.5 Hz, 1H, C(8)H), 3.33-3.21 (m, 2H, C(9)H_2), 3.02 (ddd, ^3J = 5.2 Hz, ^3J = 7.4 Hz, ^2J = 11.8 Hz, 1H, C(8)H);

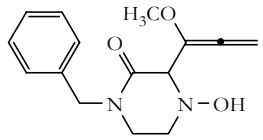
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 200.3 (C–3), 165.3 (C–6), 159.2 (C–14), 129.7 (C–2), 129.6 (C–12), 128.4 (C–11), 114.1 (C–13), 91.8 (C–4), 73.2 (C–5), 56.8 (C–1), 55.3 (C–15), 51.5 (C–9), 49.3 (C–10), 42.1 (C–8);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2932 (C-H, w), 1650 (C=O, s), 1611 (C=C=C, m), 1585 (w), 1513 (C-H, s), 1462 (C-H, m), 1442 (m), 1354 (C-H, w), 1303 (C-C, m), 1247 (C-O, s), 1176 (m), 1110 (w), 1033 (m), 844 (parasubst. Aryl-H, w), 816 (w);

MS (EI, 90°C) *m/z* (%): 304 (20) [M^+], 286 (12) [M^+–H_2O], 261 (12), 183 (16) [M^+–$CH_2(C_6H_4)OCH_3$], 121(100) [$CH_2(C_6H_4)OCH_3^+$], 111 (12), 69 (12), 55 (8);

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 304.1423, gef.: 304.1430.

*1-Benzyl-4-hydroxy-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-one (**40**)*



40

Edukt: 823 mg 4-Benzyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid **18**

Ausbeute: 912 mg (3.3 mmol, 85%); Smp.: 56-58°C; rotbrauner Feststoff;

R_f (Essigsäureethylester) = 0.40;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33-7.26 (m, 5H, $H_{arom.}$), 5.60 (d, ^2J = 8.2 Hz, 1H, C(4)H), 5.57 (d, ^2J = 8.2 Hz, 1H, C(4)H), 4.70 (d, ^2J = 14.8 Hz, 1H, C(10)H), 4.54 (d, ^2J = 14.8 Hz, 1H, C(10)H), 4.12 (s, 1H, C(5)H), 3.52 (s, 3H, C(1)H_3), 3.47 (dd, ^3J = 4.7 Hz, ^2J = 11.7 Hz, 1H, C(8)H), 3.32-3.30 (m, 2H, C(9)H_2), 3.05 (ddd, ^3J = 4.1 Hz, ^3J = 6.7 Hz, ^2J = 11.2 Hz, 1H, C(8)H);

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 200.2 (C-3), 165.4 (C-6), 136.3 (C-11), 130.7 (C-2), 128.6 (C-13), 128.1 (C-12), 127.5 (C-14), 91.7 (C-4), 73.1 (C-5), 56.7 (C-1), 51.4 (C-9), 49.9 (C-10), 42.3 (C-8);

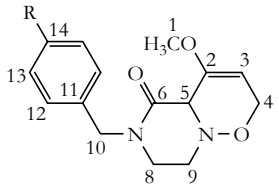
IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 3305 (C-OH, m), 3029 (C-H, w), 2956 (C-H, m), 2932 (C-H, m), 2858 (OCH_3, m), 1655 (C=O, s), 1604 (C=C=C, m), 1495 (C-H, m), 1453 (C-H, m), 1346 (C-H, m), 1307 (C-C, w), 1216 (C–O, w), 1048 (w), 1029 (w), 737 (monosubst. Aryl-H, m), 700 (monosubst. Aryl-H, m);

MS (EI, 150°C) *m/z* (%): 275(4) [M^++H], 274 (12) [M^+], 273 (12) [M^+–H], 231 (6), 215 (6), 183 (10) [M^+–$CH_2(C_6H_4)$], 176 (6), 138 (12), 111 (16), 96 (8), 92 (8), 91 (100) [$CH_2(C_6H_5)^+$], 65 (10), 55 (12);

HR-MS ($C_{15}H_{18}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 274.1317, gef.: 274.1319.

7.11 Darstellung der Zersetzungsprodukte

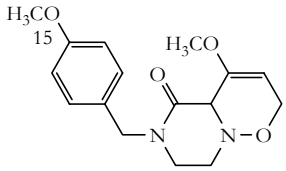
7.11.1 4-Methoxy-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-one



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In 65 ml Chloroform werden 0.65 mmol des umzulagernden Primäradduktes gelöst und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Aceton:Pentan = 2:1) verfolgt. Nach beendeter Umlagerung (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Aceton:Pentan = 2:1) an Kieselgel gereinigt.

*4-Methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-on (**41**)*



41

Edukt: 198 mg 4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-on (**39**), Reaktionszeit: 29 h

Ausbeute: 105 mg (0.35 mmol, 54%); Smp.: 52-54°C; gelbe Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan = 2:1) = 0.54;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.21 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H, C(13)H), 6.82 (d, ^3J = 8.6 Hz, 2H, C(12)H), 4.97 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 4.74 (dd, ^3J = 1.4 Hz, ^3J = 3.2 Hz, 1H, C(3)H), 4.52 (d, ^2J = 14.2 Hz, 1H, C(4)H), 4.25 (dd, ^3J = 3.2 Hz, ^2J = 14.2 Hz, 1H, C(4)H), 4.08 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(10)H), 3.87 (s, 1H, C(5)H), 3.80-3.75 (m, 4H, C(1)H_3+C(8)H), 3.68 (s, 3H, C(15)H_3), 3.50 (dd, ^3J = 4.4 Hz, ^2J = 14.3 Hz, 1H, C(9)H), 3.22 (ddd, ^3J = 5.5 Hz, ^2J = 12.8 Hz, ^2J = 13.8 Hz, 1H, C(9)H), 3.01 (dd, ^3J = 5.4 Hz, ^2J = 12.0 Hz, 1H, C(8)H);

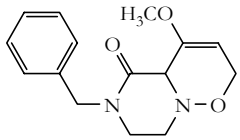
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ =166.3 (C-6), 159.1 (C-14), 151.3 (C-2), 129.7 (C-12), 128.8 (C-11), 114.0 (C-13), 92.6 (C-3), 66.5 (C-4), 62.6 (C-5), 55.3 (C-15), 55.1 (C-1), 49.5 (C-9), 49.1 (C-10), 41.4 (C-8);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2933 (C-H, w), 2837 (–OCH_3, w), 1651 (C=O, s), 1611 (Aryl-H, m), 1585 (w), 1513 (C-H, s), 1487 (C-H, w), 1442 (m), 1349 (C-H, m), 1302 (C-C, m), 1247 (C-O, s), 1217 (N-O, s), 1176 (s), 1111 (w), 1098 (w), 1072 (w), 1032 (m), 961 (w), 848 (parasubst. Aryl-H, w), 803 (w);

MS (EI, 80°C) *m/z* (%): 304 (12) [M^+], 205 (4), 183 (8) [M^+–$CH_2(C_6H_4)OCH_3$], 121 (100) [$CH_2(C_6H_4)OCH_3^+$], 111 (8), 91 (4), 78 (4) [$COCHNOCH_2$], 44 (4);

HR-MS ($C_{16}H_{20}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 304.1423, gef.: 304.1430.

*6-Benzyl-4-methoxy-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-on (**42**)*



42

Edukt: 178 mg 1-Benzyl-4-hydroxy-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-one (**40**), Reaktionszeit: 30 h

Ausbeute: 104 mg (0.38 mmol, 58%); Smp.: 60-62°C; gelbbraune Kristalle;

R_f (Aceton:Pentan = 2:1) = 0.30;

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.33-7.24 (m, 5H, C(12)H+C(13)H+C(14)H), 5.04 (d, ^2J = 14.6 Hz, 1H, C(10)H), 4.77 (dd, ^3J = 1.5 Hz, ^3J = 3.6 Hz, 1H, C(3)H), 4.52 (dt, ^3J = 1.5 Hz , ^2J = 14.2 Hz, 1H, C(4)H), 4.28 (dd, ^3J = 3.4 Hz, ^2J = 14.2 Hz, 1H, C(4)H), 4.19 (d, ^2J = 14.6 Hz, 1H, C(10)H), 3.91 (s, 1H, C(5)H), 3.82 (dt, ^3J = 4.8 Hz, ^2J = 12.0 Hz, 1H, C(8)H), 3.70 (s, 3H, $C(15)H_3$), 3.52 (dd, ^3J = 4.3 Hz, ^2J = 14.4 Hz, 1H, C(9)H), 3.25 (ddd, ^3J = 5.5 Hz, ^3J = 12.8 Hz, ^2J = 13.8 Hz, 1H, C(9)H), 3.01 (dd, ^3J = 5.4 Hz, ^2J = 12.0 Hz, 1H, C(8)H);

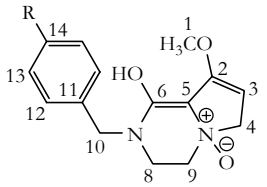
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ =166.4 (C-6), 151.3 (C-2), 136.7 (C-11), 128.5 (C-13), 128.2 (C-12), 127.4 (C-14), 92.5 (C-3), 66.4 (C-4), 62.5 (C-5), 55.1 (C-1), 49.8 (C-9), 49.5 (C-10), 41.6 (C-8);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2934 (C-H, w), 1652 (C=O, s), 1494 (C-H, m), 1452 (m), 1349 (C-H, m), 1217 (N-O, s), 1176 (m), 1068 (w), 1044 (m), 961 (w), 803 (w), 702 (monosubst. Aryl, m);

MS (EI, 80°C) *m/z* (%): 274 (26) [M^+], 183 (6) [M^+–CH_2Ph], 176 (10), 175 (6), 111 (28), 96 (10), 92 (8), 91 (100) [CH_2Ph^+], 81 (10), 69 (22), 65 (10), 57 (12), 55 (12).;

HR-MS ($C_{15}H_{18}N_2O_3$) *m/z*: ber.: 274.1317, gef.: 274.1320.

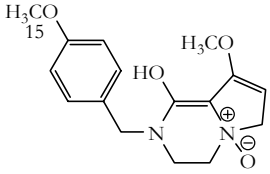
7.11.2 1-Hydroxy-8-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine 5-oxide



Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In 65 ml Chloroform werden 0.65 mol des umzulagernden Primäradduktes gelöst. Die Lösung wird gerührt bis mit Hilfe von Dünnschichtchromatographie (Laufmittel: Aceton:Pentan = 2:1) kein Primäraddukt mehr festgestellt werden kann (DC-Kontrolle). Es werden 0.09 ml Triethylamin (0.65 mol, 1 Äq) zugesetzt und weiter gerührt. Nach beendigter Umlagerung (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Laufmittel: Aceton:Pentan = 2:1) an Kieselgel gereinigt.

*1-Hydroxy-8-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-5-oxid (**43**)*



43

Edukt: 198 mg 4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-on (**39**), Reaktionszeit: 18.2 d (29 h bis zum Zusatz von Triethylamin)

Ausbeute: 121 mg (0.40 mmol, 61%); braunes Öl ;

R_f (Aceton:Pentan = 2:1) = 0.47;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.19 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, C(13)H), 6.83 (d, ^3J = 8.7 Hz, 2H, C(12)H), 4.99 (t, ^3J = 1.6 Hz, 1H, C(3)H), 4.73 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 4.72 (dd, ^3J = 1.7 Hz, ^3J = 10.9 Hz, 1H, C(4)H), 4.61 (dd, ^3J = 1.6 Hz, ^3J = 10.9 Hz, 1H, C(4)H), 4.35 (d, ^2J = 14.5 Hz, 1H, C(10)H), 3.77

(s, 3H, C(15)H_3), 3.74 (s, 3H, C(1)H_3), 3.46–3.38 (m, 2H, C(8)H+C(9)H), 3.06–3.03 (m, 1H, C(9)H), 2.94–2.91 (m, 1H, C(8)H). 2.30 (bs, 1H, OH);

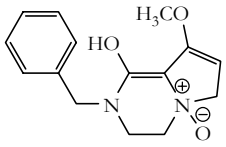
^{13}C-NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.4 (C–6), 159.0 (C–14), 154.9 (C–2), 129.4 (C–12), 128.5 (C–11), 114.0 (C–13), 95.0 (C–5), 94.7 (C–3), 71.0 (C–4), 58.1 (C-1), 55.2 (C–15), 49.5 (C–10), 46.4 (C–9), 38.0 (C–8);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 2931 (C-H, w), 2856 (–OCH_3, w), 1656 (C=O, s), 1611 (Aryl-H, m), 1513 (C-H, s), 1443 (m), 1346 (C-H, s), 1303 (C-C, m), 1247 (C-O, s), 1176 (s), 1146 (m), 1110 (w), 1048 (s), 1029 (s), 934 (w), 815 (parasubst. Aryl-H, w), 762 (w);

MS (EI, 120°C) *m/z* (%): 303 (33) [M^+–H], 261 (29), 234 (19), 183 (43), 137 (62), 121 (100), 91 (24), 57 (41);

HR-MS für M^+–H ($C_{16}H_{19}N_2O_4$) *m/z*: ber.: 303.1344, gef.: 303.1345.

*2-Benzyl-1-hydroxy-8-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-5-oxid (**44**)*



44

Edukt: 178 mg 1-Benzyl-4-hydroxy-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-one (**40**), Reaktionszeit: 13.3 d (30 h bis zum Zusatz von Triethylamin)

Ausbeute: 121 mg (0.44 mmol, 68%); braunes Öl;

R_f (Aceton:Pentan = 2:1) = 0.27;

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ =7.33–7.25 (m, 5H, $H_{arom.}$), 5.00 (t, ^3J = 1.6 Hz, 1H, C(3)H), 4.79 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 4.74 (dd, ^3J = 1.6 Hz, ^2J = 10.9 Hz, 1H, C(4)H), 4.63 (dd, ^3J = 1.6 Hz, ^2J = 10.9 Hz, 1H, C(4)H), 4.45 (d, ^2J = 14.7 Hz, 1H, C(10)H), 3.75 (s, 3H, C(1)H_3), 3.47 (dq, 2H, ^3J = 2.5 Hz, ^2J = 12.0 Hz, C(8)H+C(9)H), 3.07 (ddd, ^3J = 3.6 Hz, ^3J = 5.9 Hz, ^2J = 6.9 Hz, 1H, C(9)H), 2.94 (dt, ^3J = 4.4 Hz, ^2J = 10.1 Hz, 1H, C(8)H);

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.6 (C–8), 154.8 (C–2), 136.4 (C–12), 128.6 (C–14), 128.0 (C–13), 127.4 (C–15), 95.0 (C–5), 94.8 (C–3), 71.1 (C–4), 58.1 (C-1), 50.2 (C–10), 46.6 (C–9), 38.0 (C–8);

IR(KBr): ν (cm^{-1}) = 3311 (w), 3087 (w), 3061 (w), 3028 (w), 3004 (w), 2950 (m), 2931 (C-H, m), 2857 (m), 1655 (C=O, s), 1496 (C-H, m), 1453 (s), 1346 (C-H, s),

1249 (C-O, m), 1233 (m), 1199 (w), 1176 (w), 1147 (m), 1076 (w), 1048 (s), 1029 (s), 936 (m), 755 (m), 736 (s), 702 monosubst. Aryl, s);

MS (EI, 90°C) *m*/*z* (%): 273 (90) [M^+], 257 (12), 246 (22), 245 (8), 231 (41), 183 (70) [M^+–CH_2Ph], 127 (36), 126 (12), 98 (26), 91 (100) [CH_2Ph^+], 70 (12), 65 (12), 55 (24);

7.12 Durchführung der Kinetikmessungen

Die entsprechende Menge Hydroxylamin **39** oder **40** wird in 0.8 ml des entsprechenden deuterierten Lösungsmittels gelöst. Die jeweiligen Mengen sind in Tabelle 33 aufgeführt. Experimente in Gegenwart von Base werden mit in der entsprechenden Menge zugesetztem Triethylamin (2, 5 oder 10 µl, entsprechend 0.4, 1.0 oder 2.0 Äq in einer 0.05 M Lösung des jeweiligen Primäradduktes in $CDCl_3$) durchgeführt.

Die Reaktionen werden im NMR-Röhrchen durchgeführt und mit Hilfe eine 500 MHz-NMR-Gerätes bei Raumtemperatur verfolgt. Zu Beginn wird alle 30 min. eine Messung durchgeführt. Nach 12 Stunden wird die Häufigkeit der Messungen an die Reaktionsgeschwindigkeit angepaßt und so lange gemessen bis kein Primäraddukt mehr detektiert werden kann. Die Auswertung erfolgt durch Integration charakteristischer Signale (s. S. 83 ff) und anschließende Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten als Steigung einer Auftragung von –ln[c(Primäraddukt)] gegen die Reaktionszeit t.

Die Umlagerungen der Oxazine werden aus auf diesem Weg dargestellten Proben bestimmt. Dazu werden die Proben nach vollständiger Umlagerung des Primäradduktes weiter in regelmäßigen Abständen beobachtet. Die Auswertung erfolgt durch Integration charakteristischer Signale (s. S. 83 ff) und anschließende Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten als Steigung einer Auftragung von –ln[c(Oxazin)] gegen die Reaktionszeit t.

Tabelle 33: Durchgeführte Kinetikmessungen.

	0.01 M 0.008 mmol	0.05 M 0.040 mmol	0.4 M 0.320 mmol	0.8 M 0.640 mmol
Primäraddukt **39**	2.4 mg	12.2 mg	97.3 mg	194.6 mg
Primäraddukt **40**	2.2 mg	11.0 mg	87.7 mg	175.4 mg
$CDCl_3$	x	x	x	x
CD_2Cl_2		x		
Acetonitril		x		
Benzol		x		
THF		x		

7.13 Messungen zum Einfluß der stationären Phase

22.8 mg des Primäradduktes **39** werden in 1.5 ml $CDCl_3$ gelöst und mit der jeweiligen stationären Phase versetzt (Tabelle 34:). Die resultierenden Mischungen werden bei Raumtemperatur gerührt und in regelmäßigen Abständen mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie vermessen. Dazu werden 0.6 ml der Reaktion entnommen, gefiltert und die Flüssigkeit in NMR-Röhrchen überführt. Nach Beendigung der Messung wird diese zusammen mit dem zuvor abgefilteren Feststoff zurück in den Reaktionsansatz gegeben.

Tabelle 34: Untersuchte stationäre Phasen.

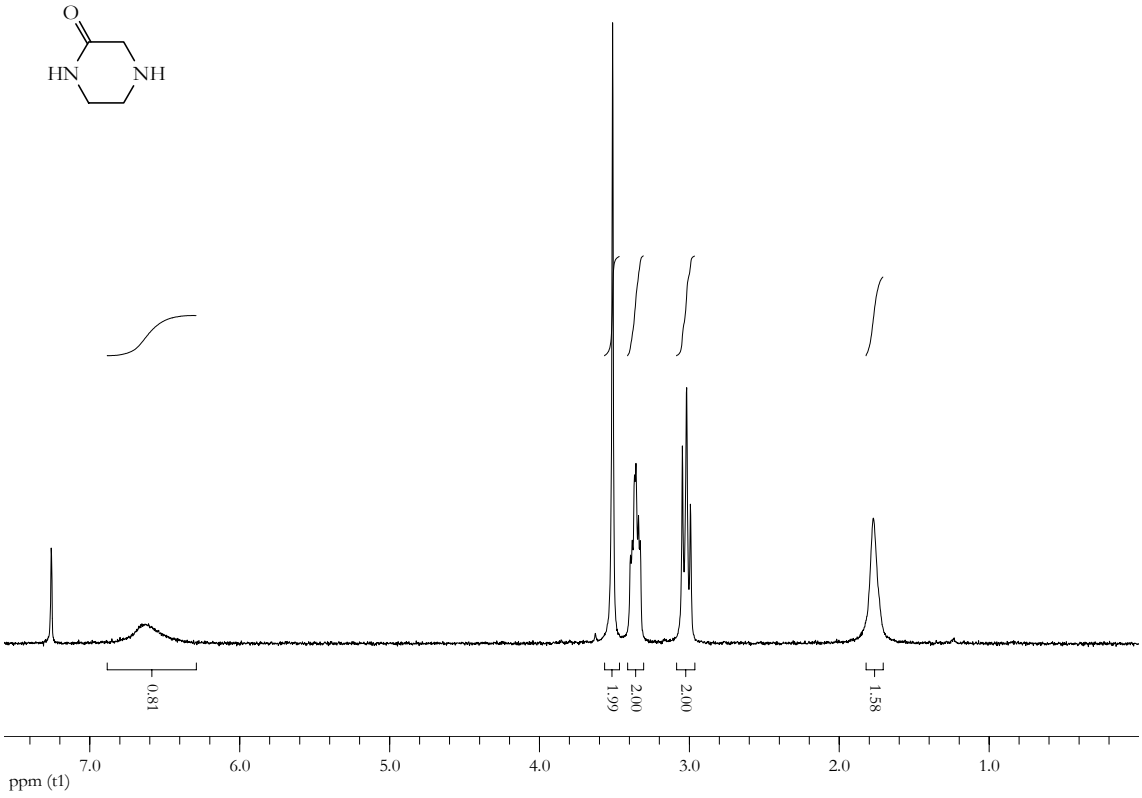
Stationäre Phase	pH	Einwaage [g]
Kieselgel	k.A.	0.5
ALOX sauer, Aktivitätsstufe 1	4.5±0.5	1.5
ALOX neutral	7.0±0.5	1.5
ALOX basich, Aktivitätsstufe 1	9.5±0.5	1.5

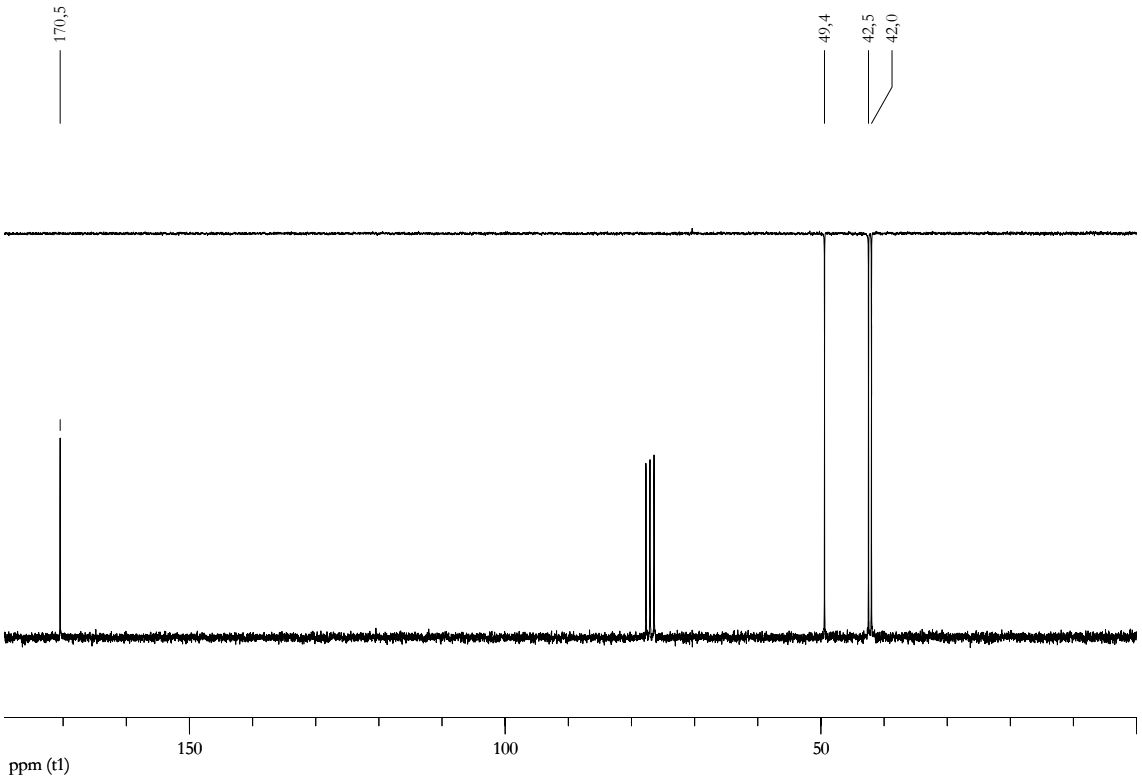
Die ersten drei Messungen werden in Abständen von 3 h durchgeführt. Anschließend wird über 5 Tage alle 24 h ein weiteres Spektrum aufgenommen.

Die Auswertung der Spektren erfolgt durch Vergleich mit den bekannten Spektren der isolierten Verbindungen Primäraddukt **39**, Oxazin **41** und Aminoxid **43**.

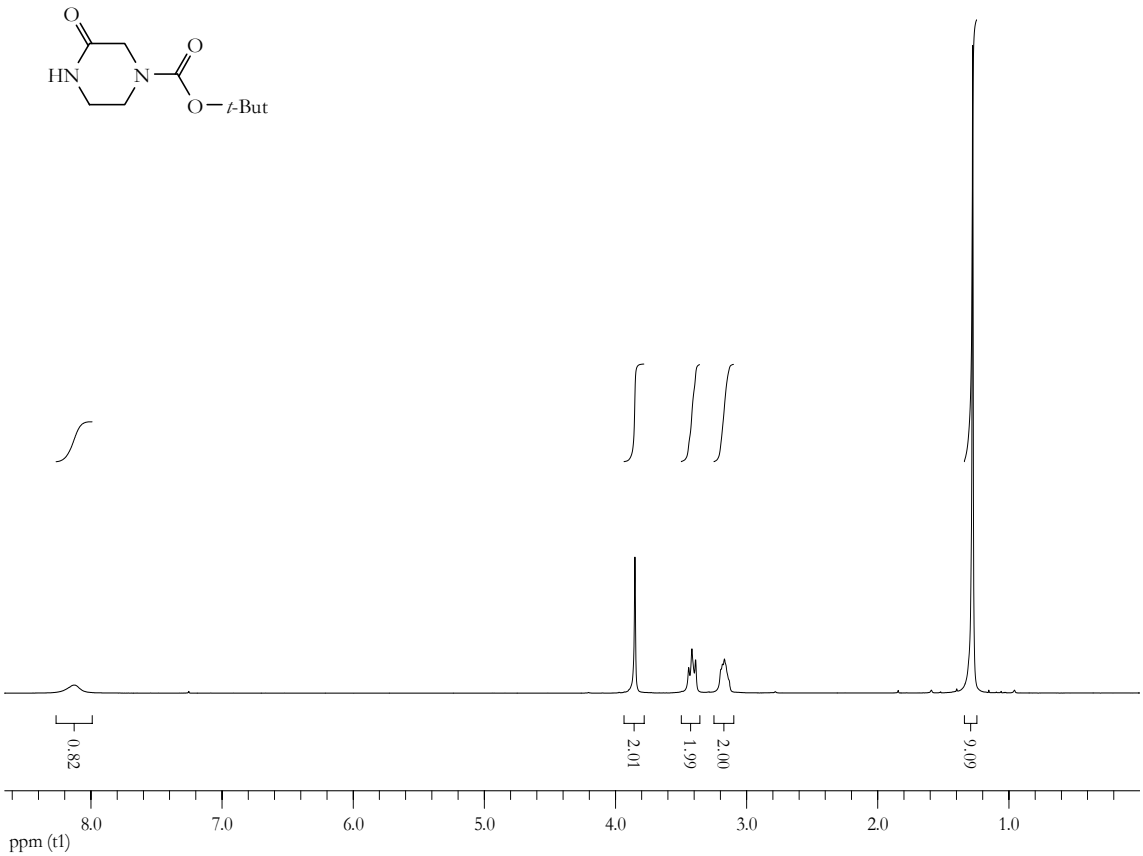
8 SPEKTRENANHANG

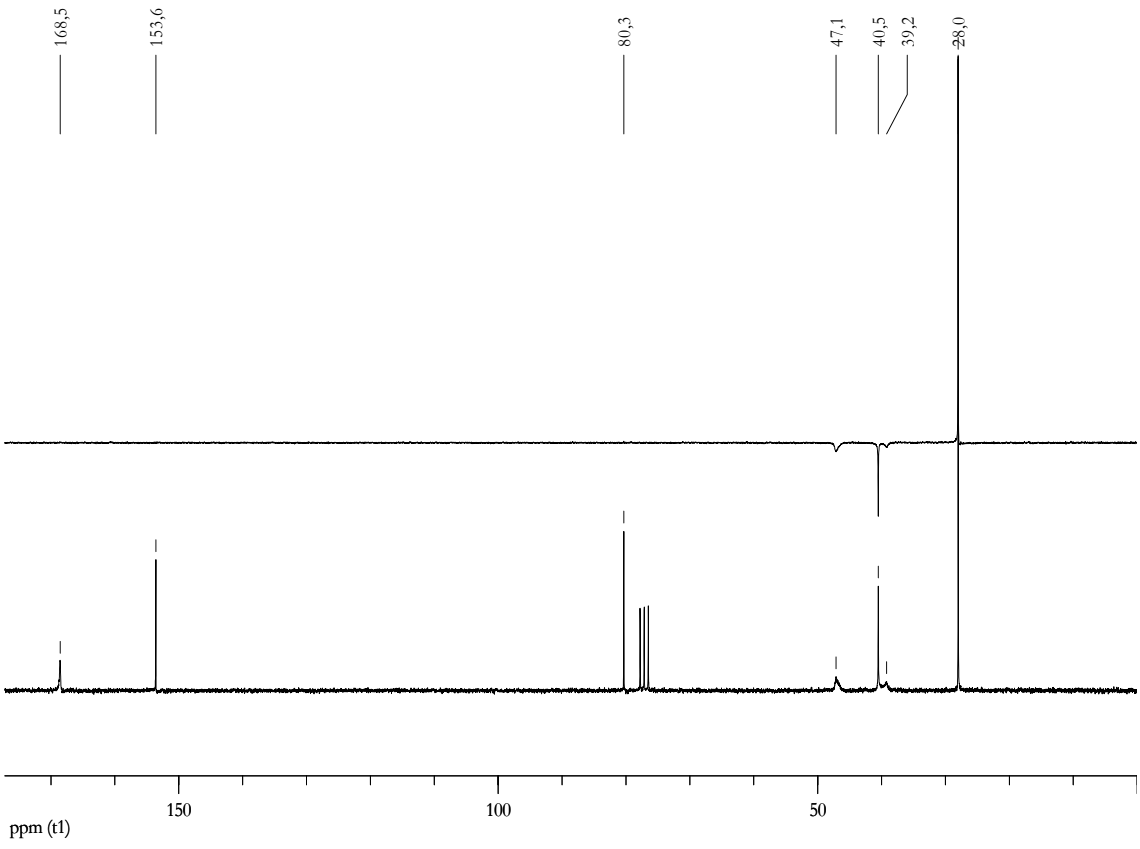
*Piperazin-2-on (**3**)*



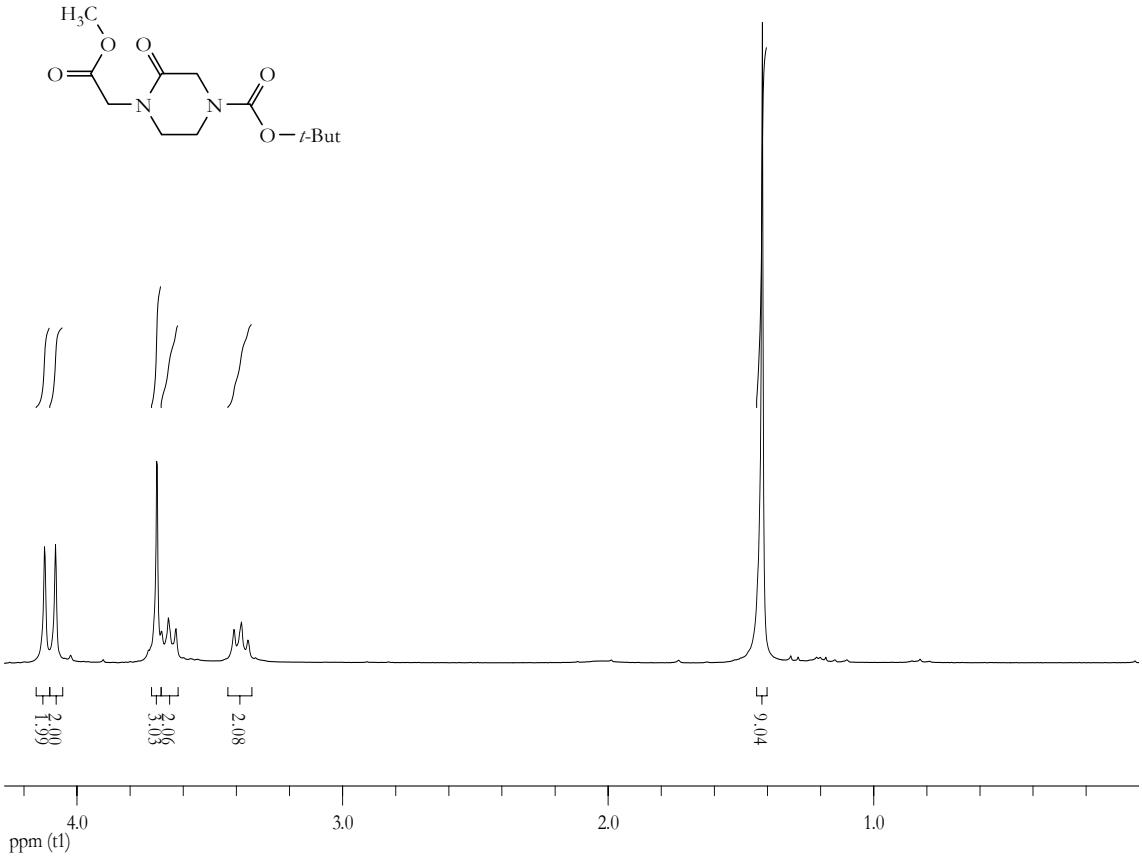


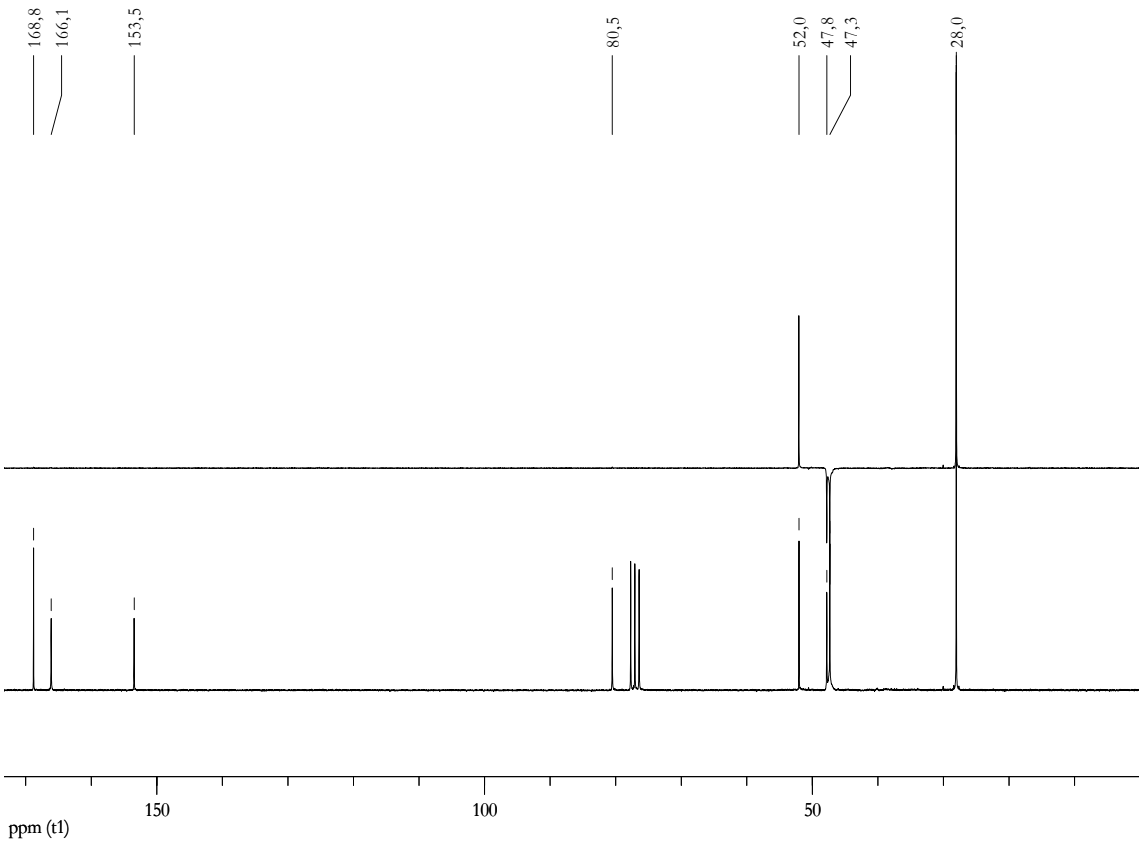
*3-Oxo-piperazin-1-carboxylsäure-tert-butylester (**4**)*



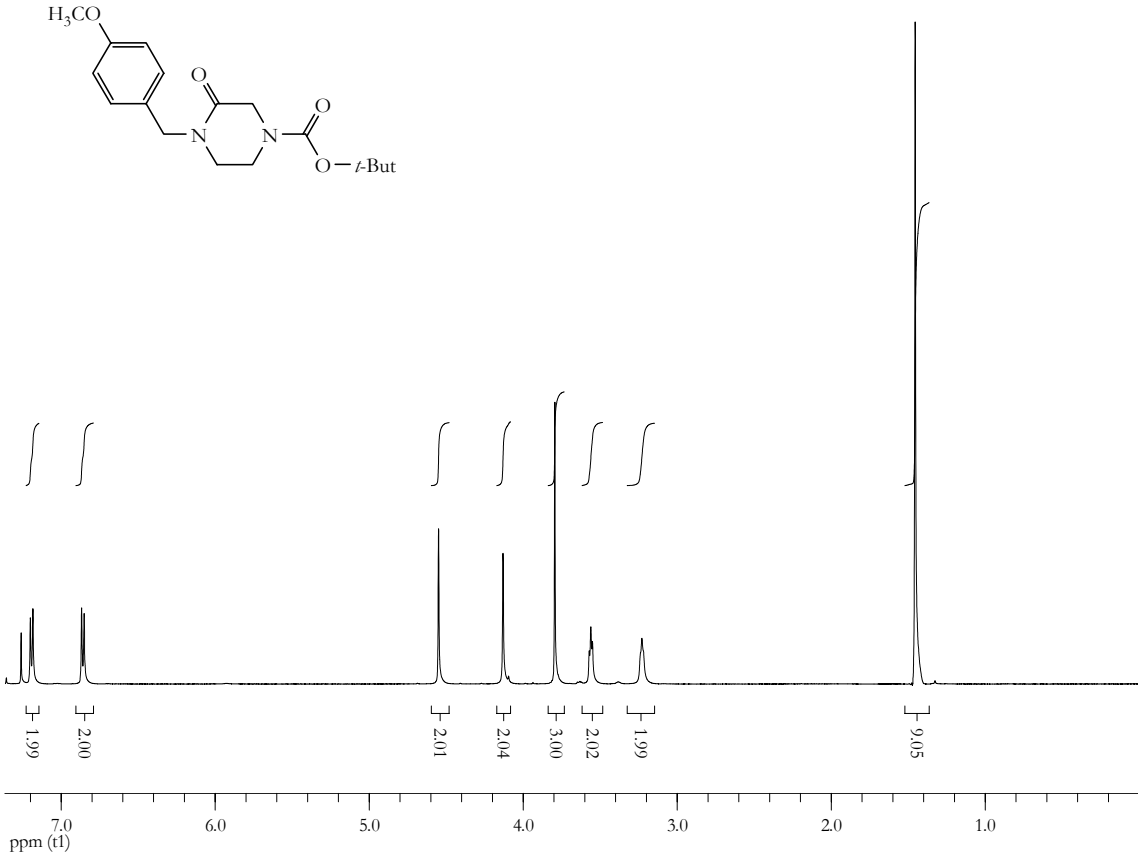


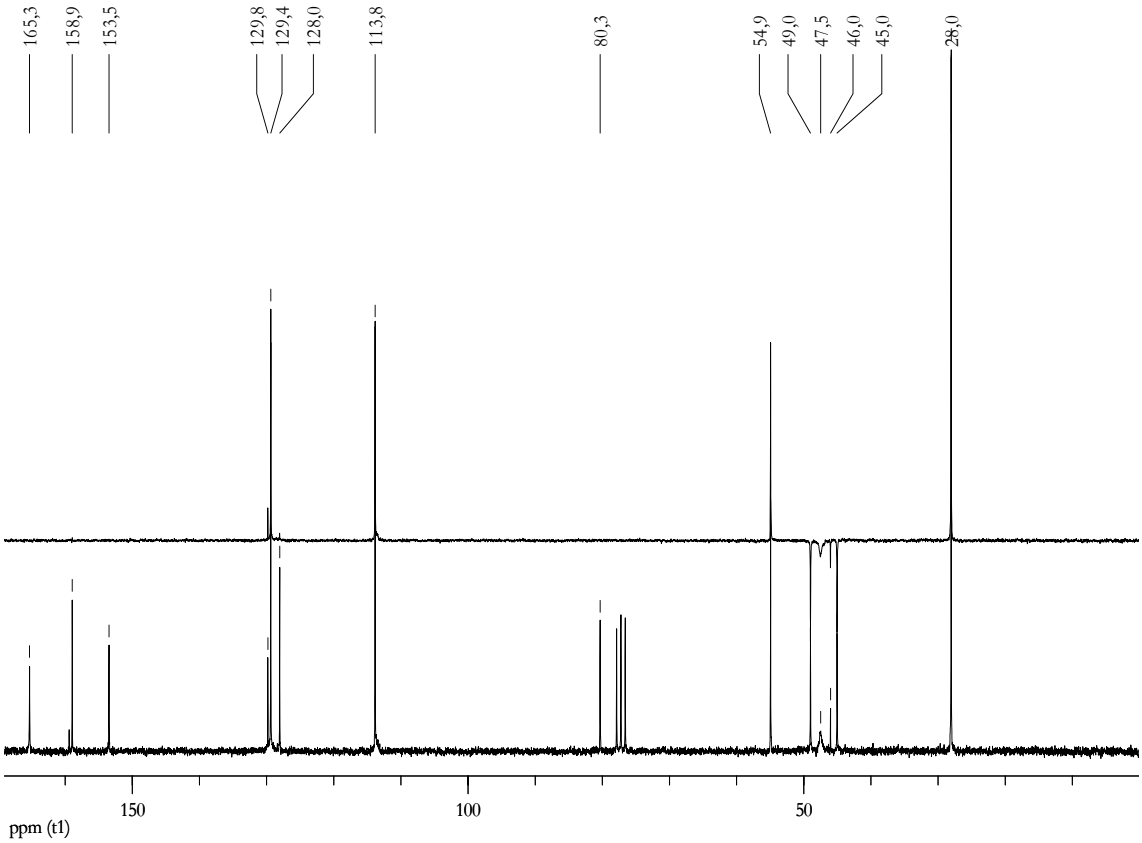
*4-Methoxycarbonylmethyl-3-oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (**5**)*



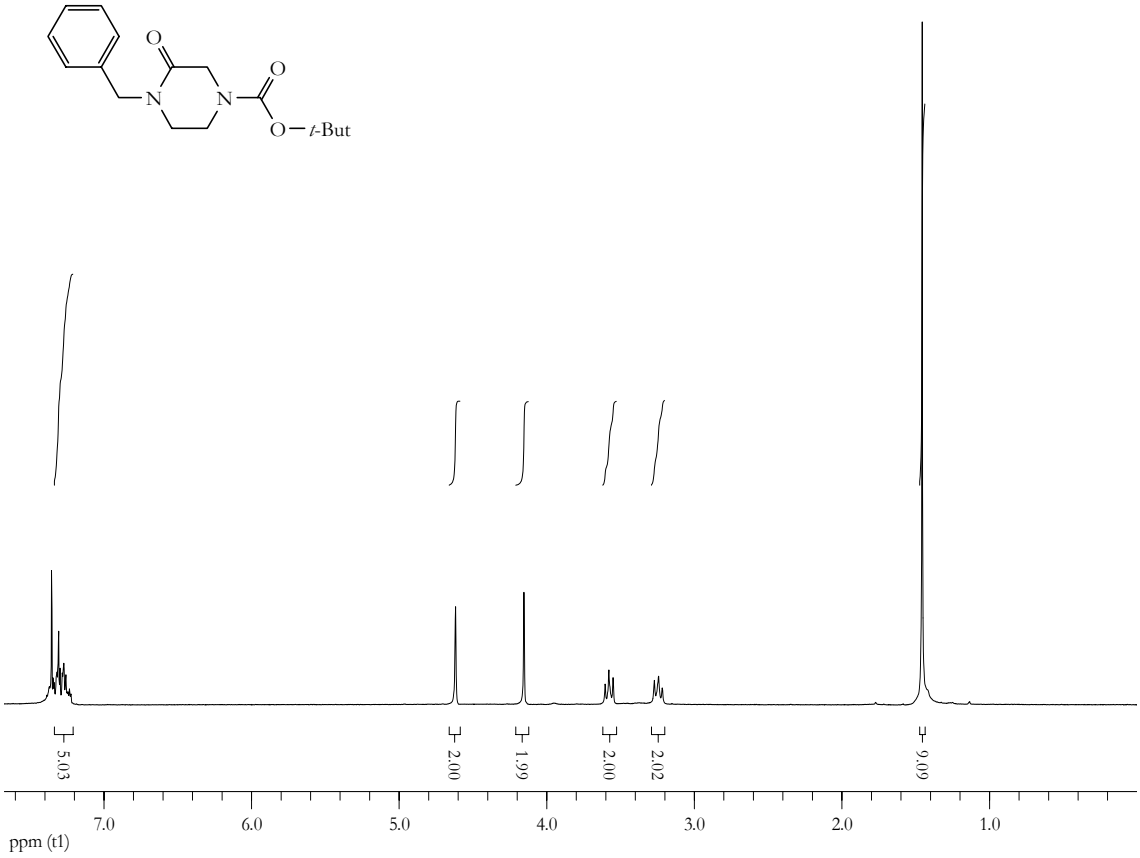


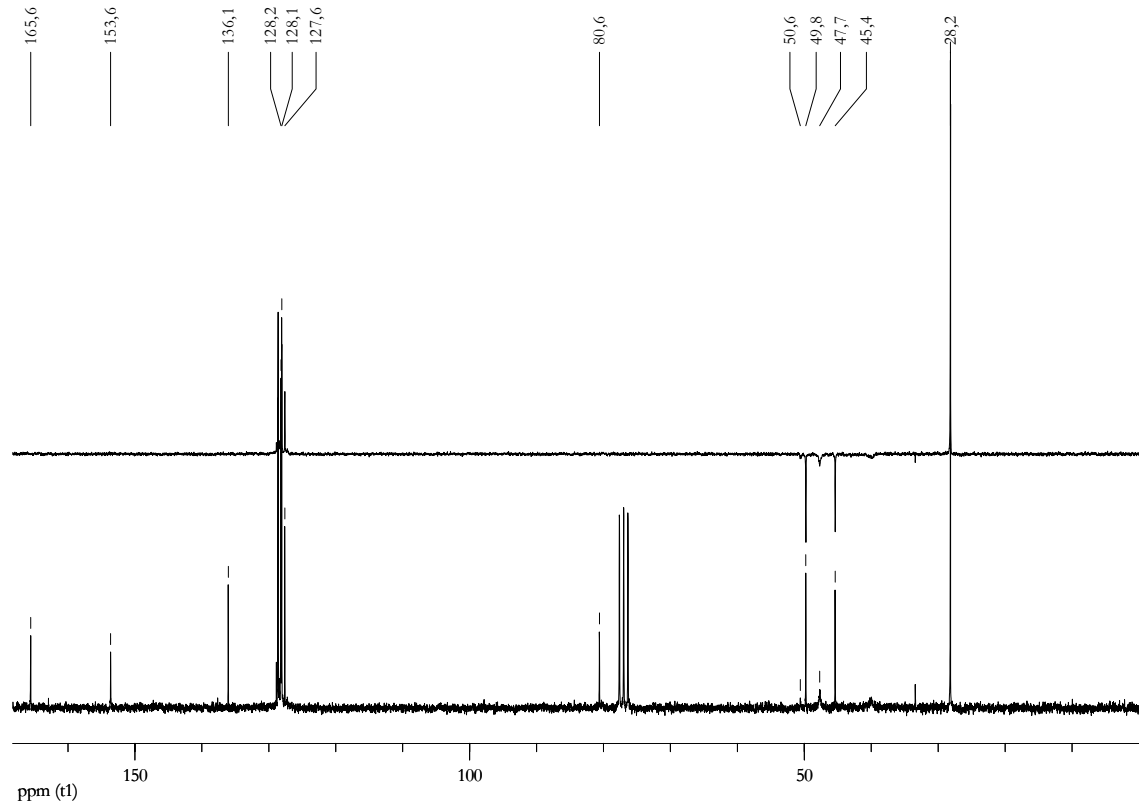
*4-Methoxybenzyl-3-oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-butylester (**11**)*



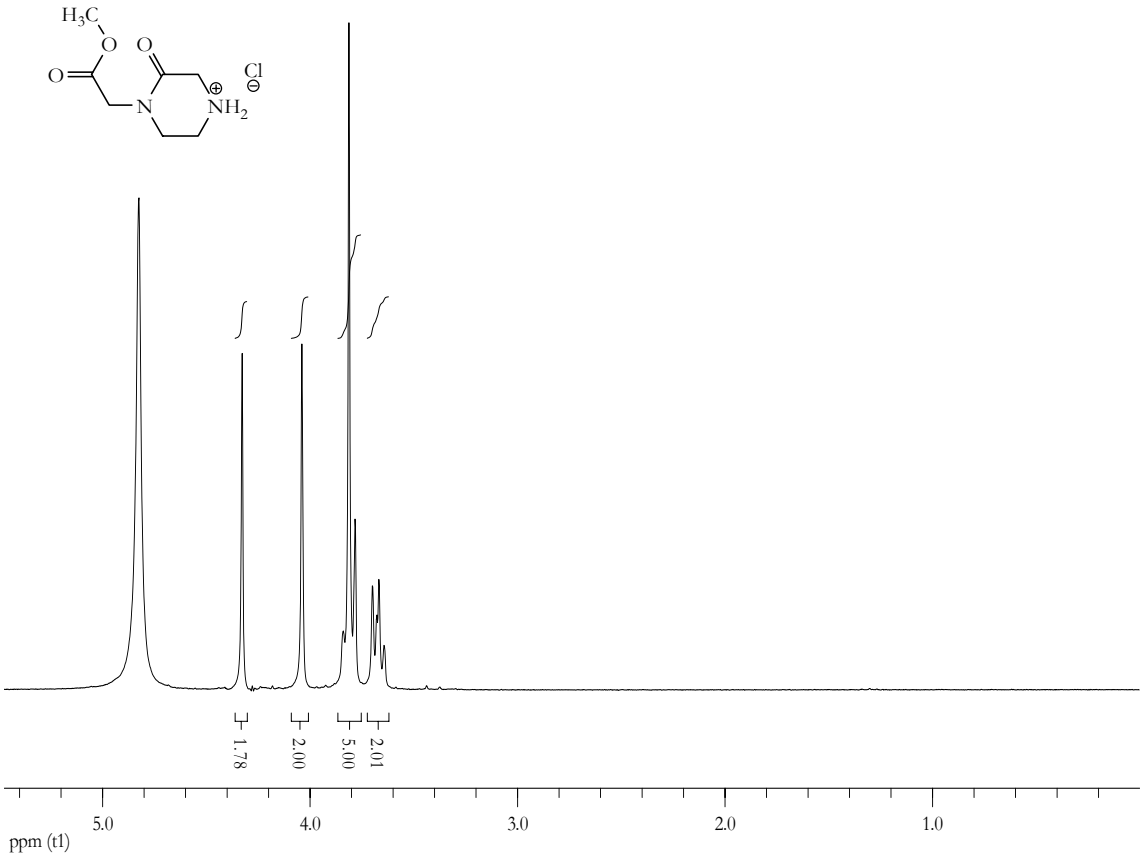


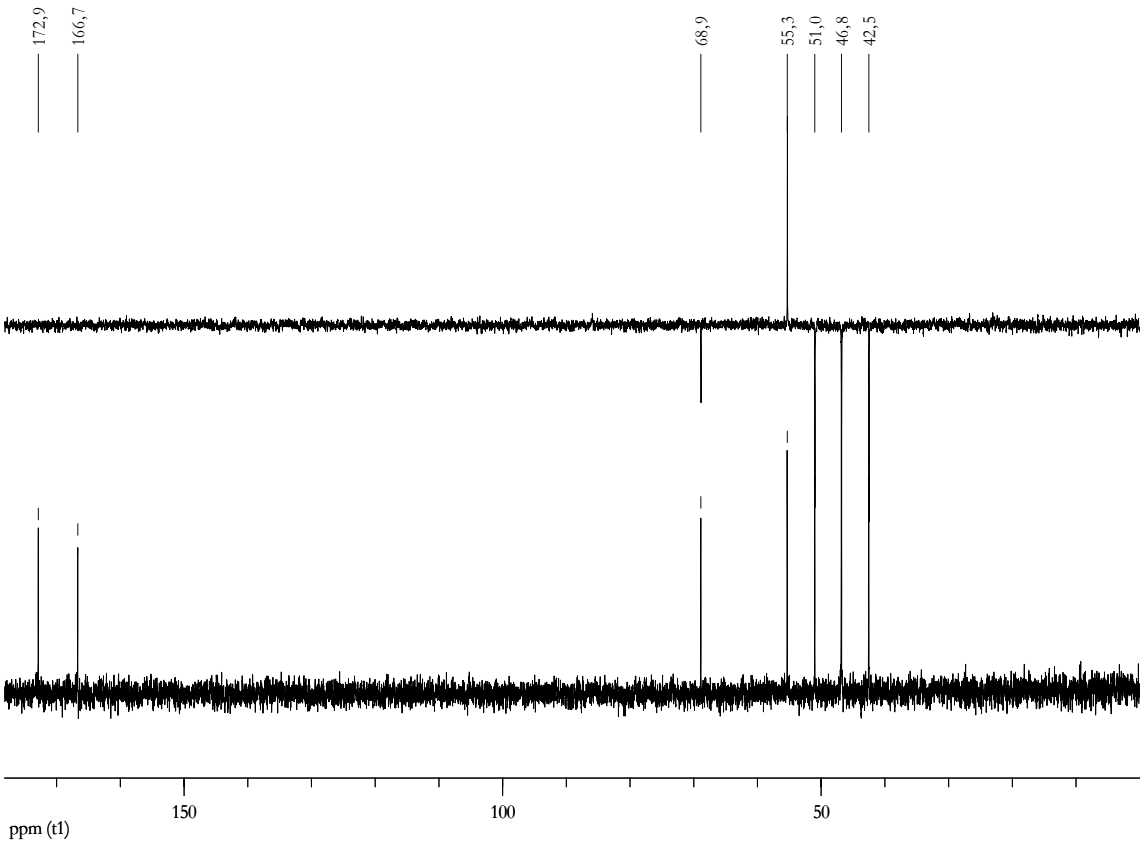
4-Benzyl-3-oxo-piperazin-1-carbonsäure-tert-*butylester (**12**)*



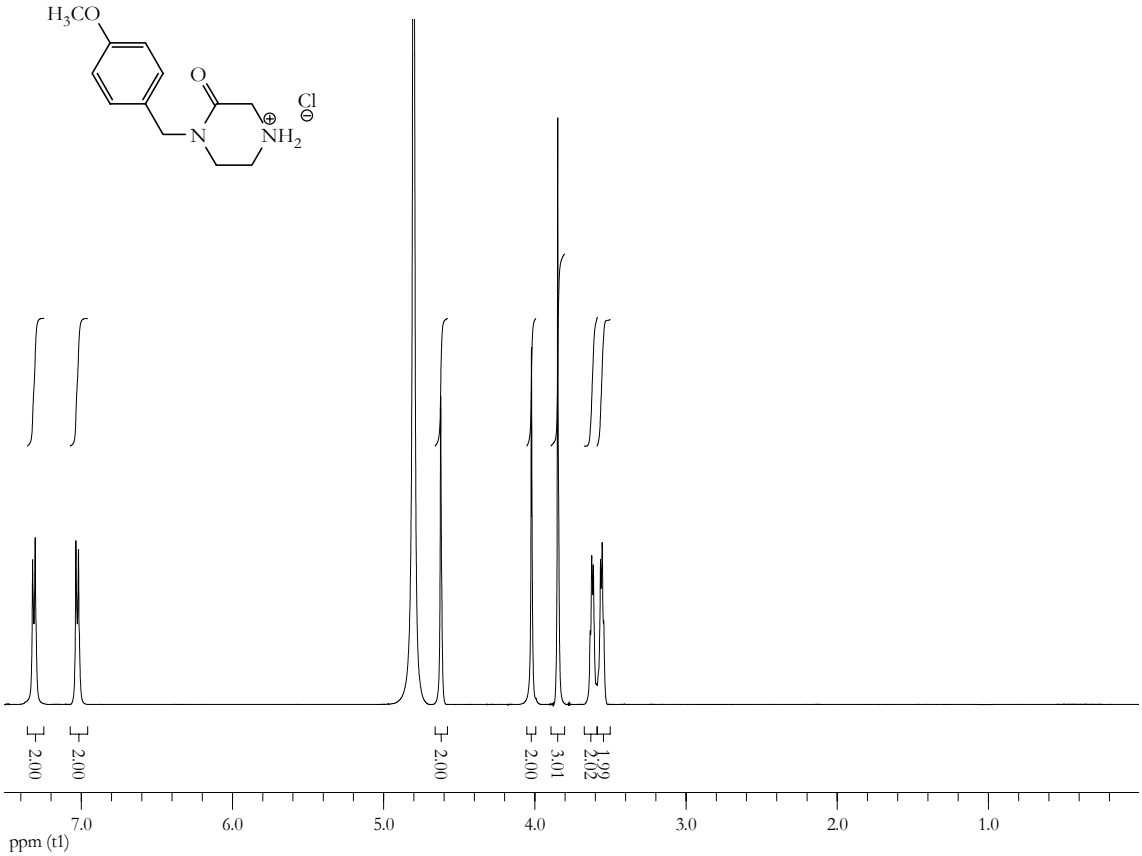


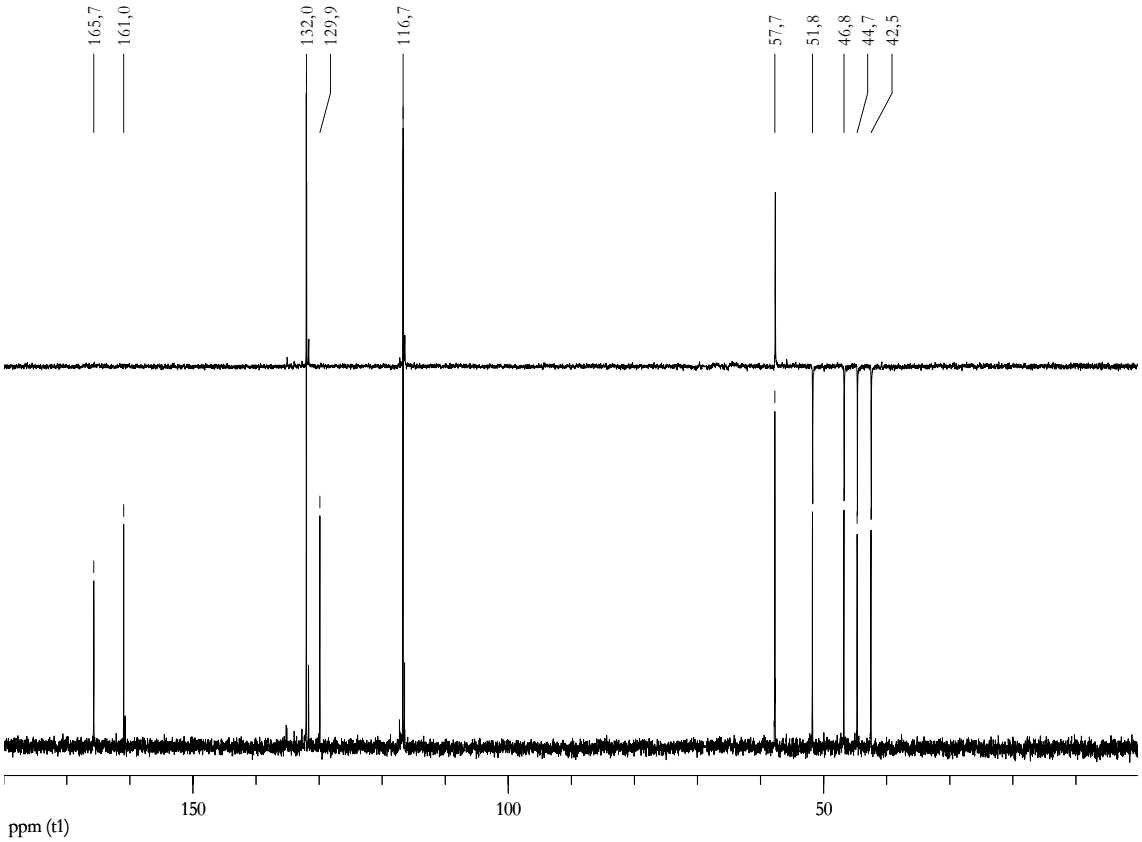
*4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**6**)*



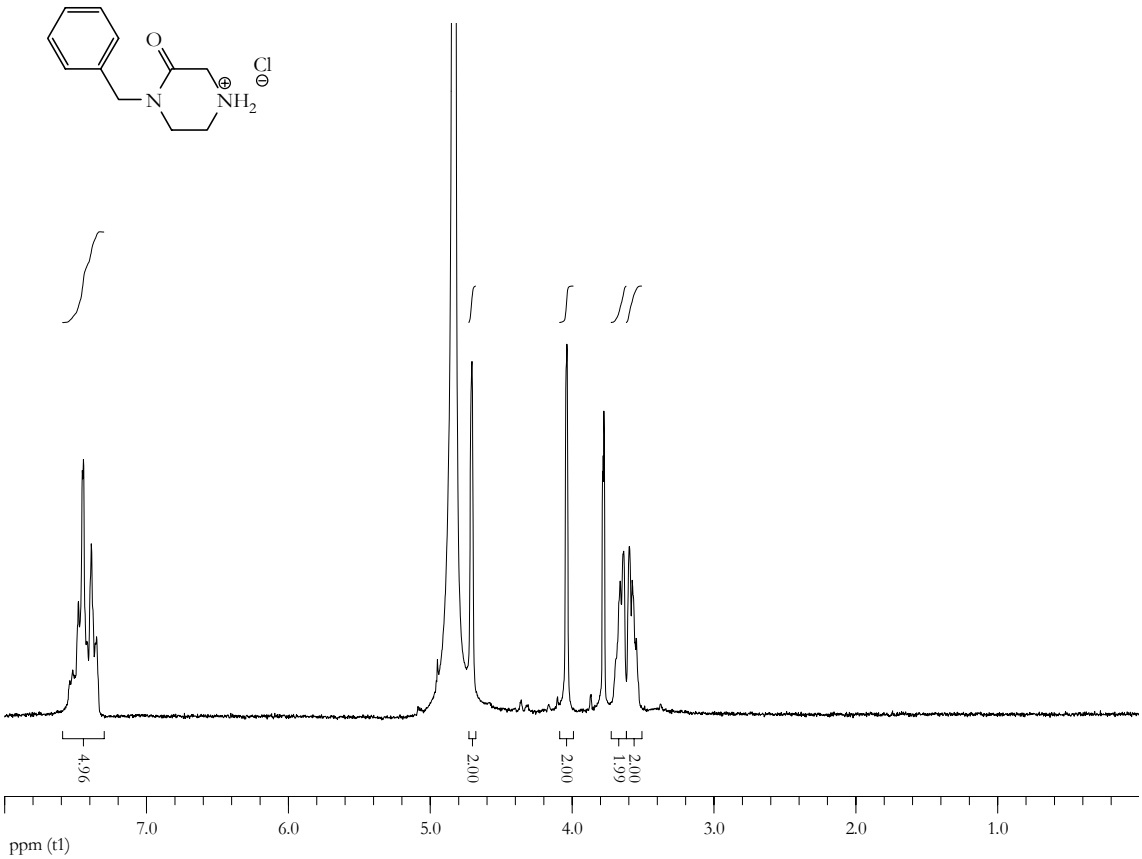


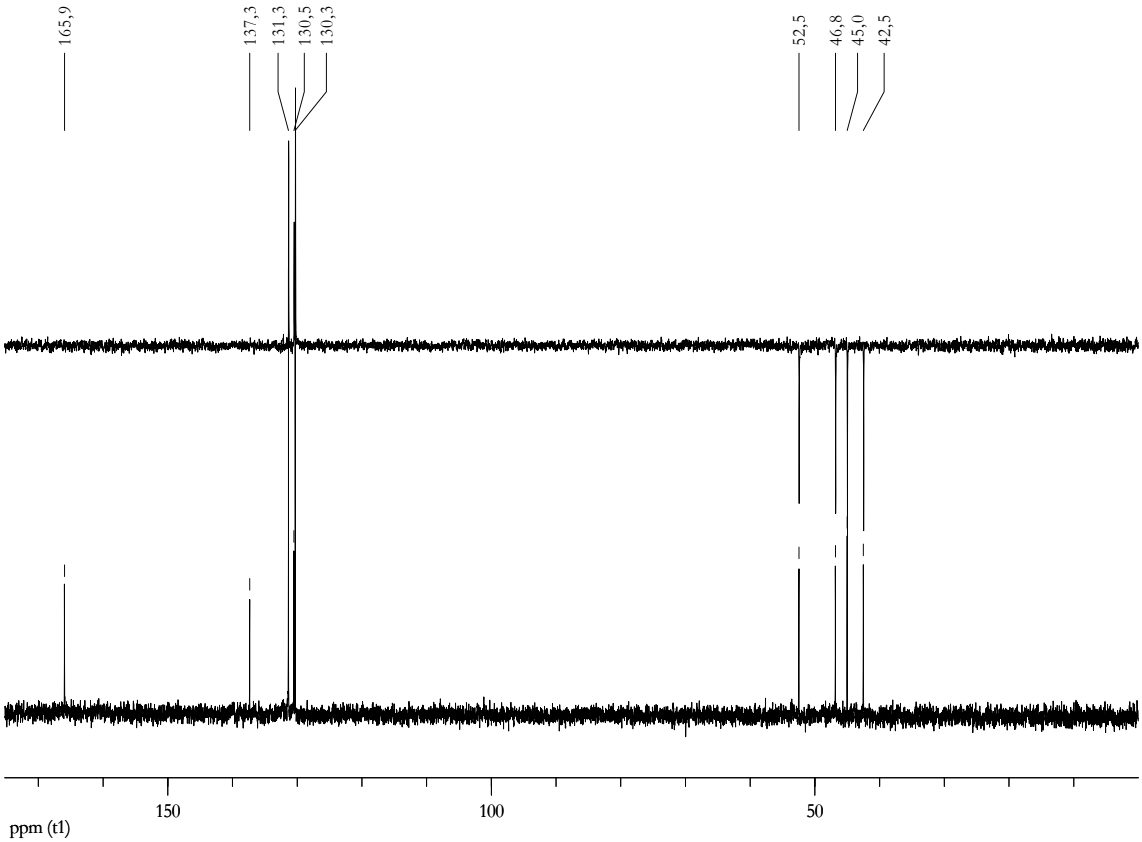
*4-(4-Methoxybenzyl)-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**15**)*



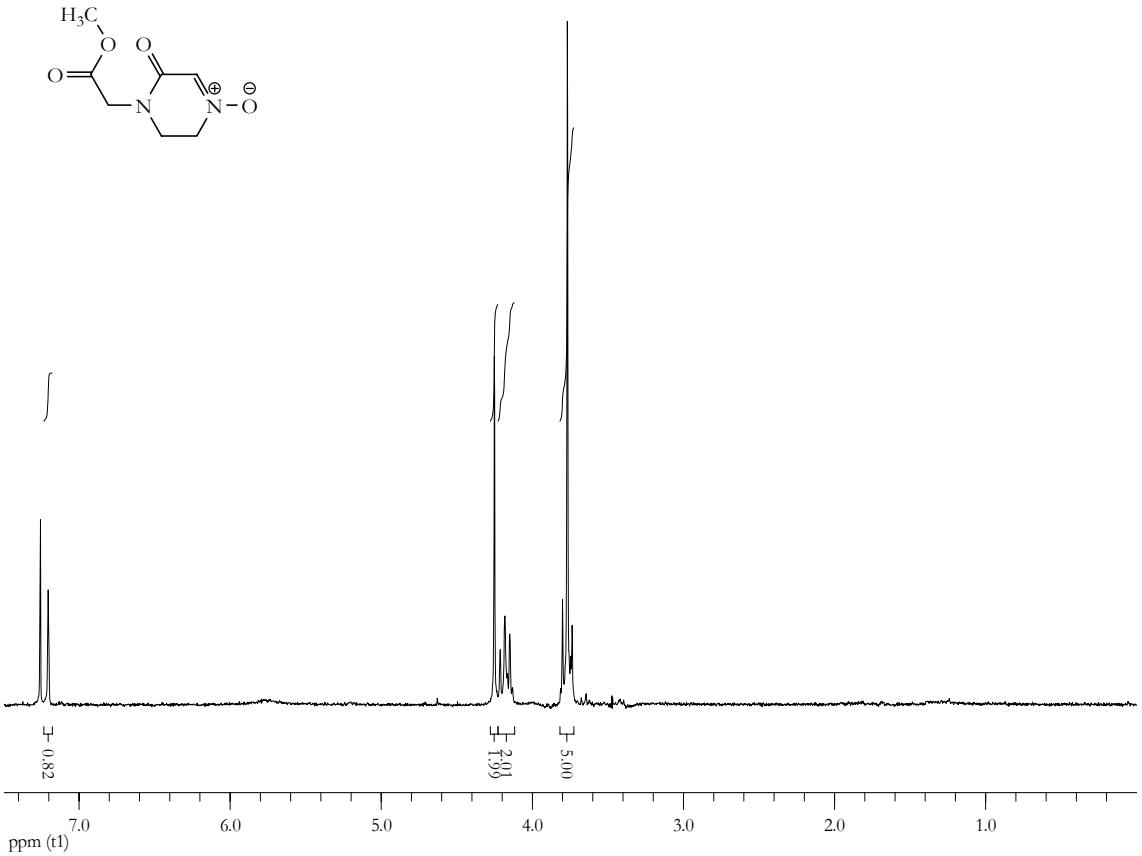


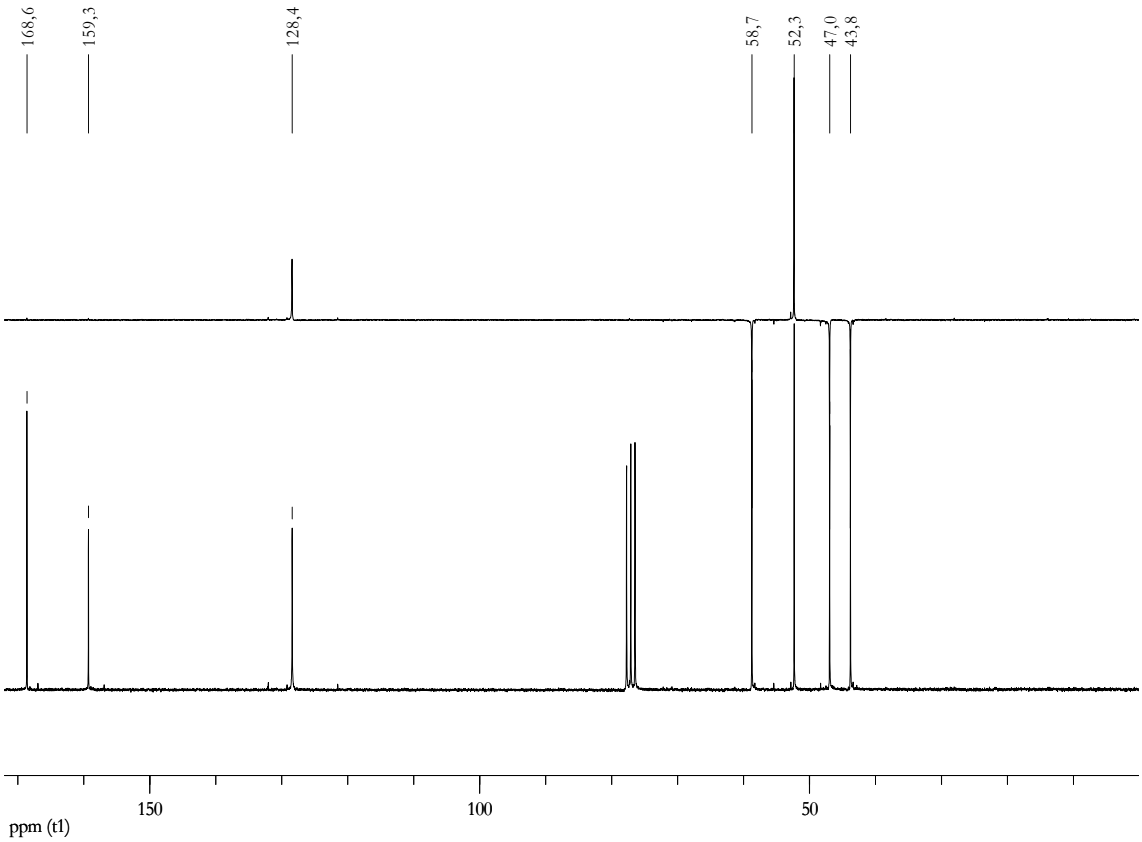
*4-Benzyl-3-oxopiperazin-1-iumchlorid (**16**)*



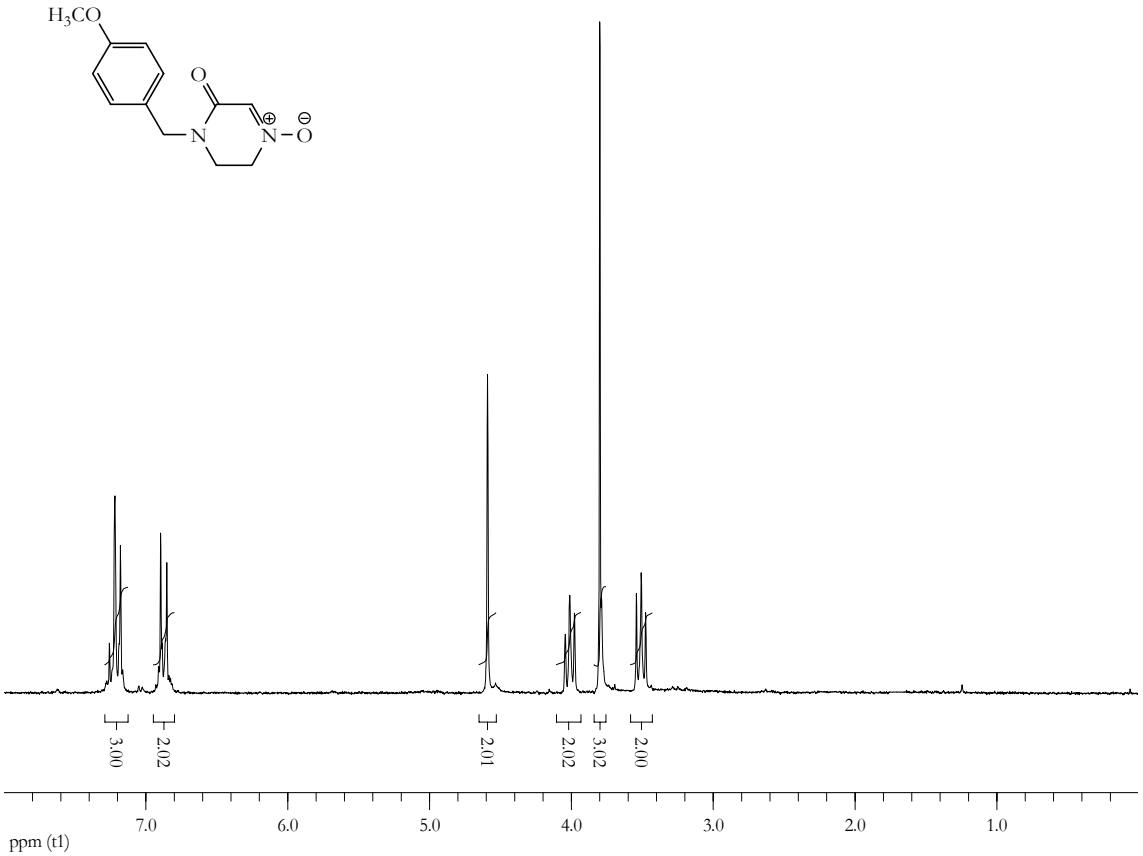


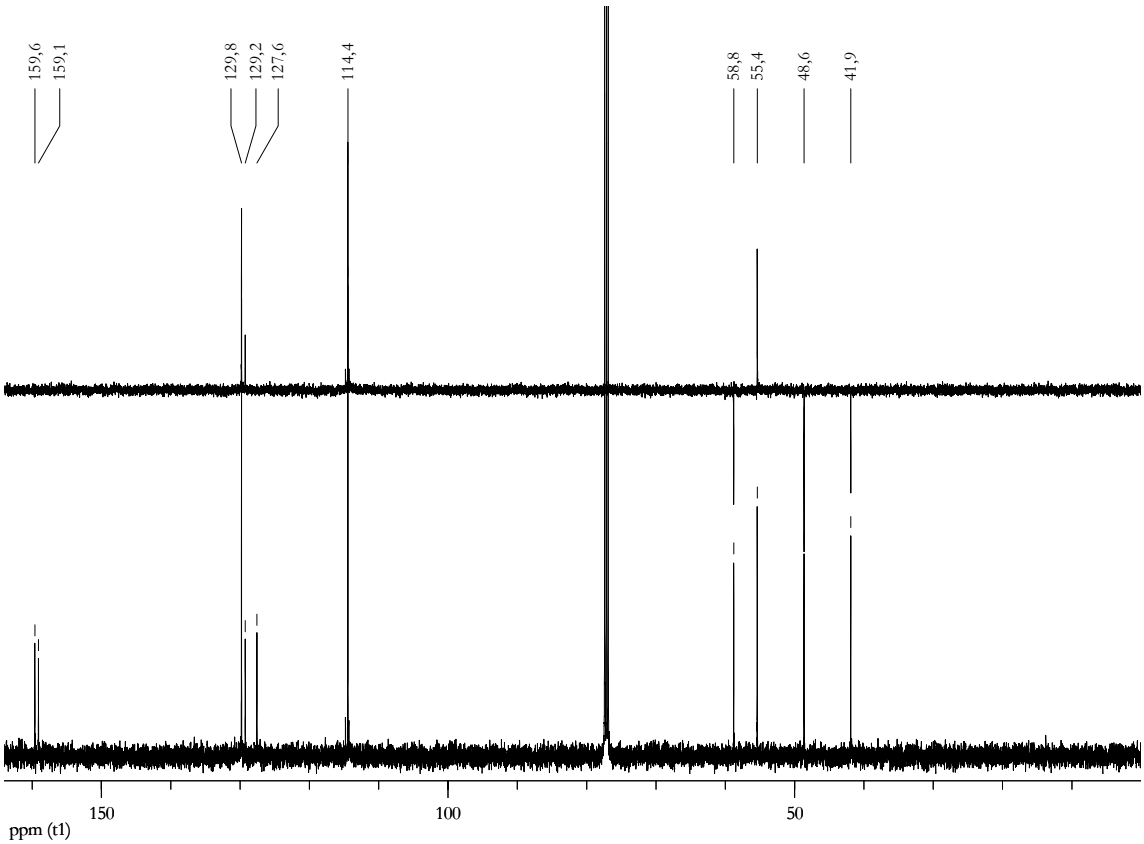
*4-(2-Methoxy-2-oxoethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**7**)*



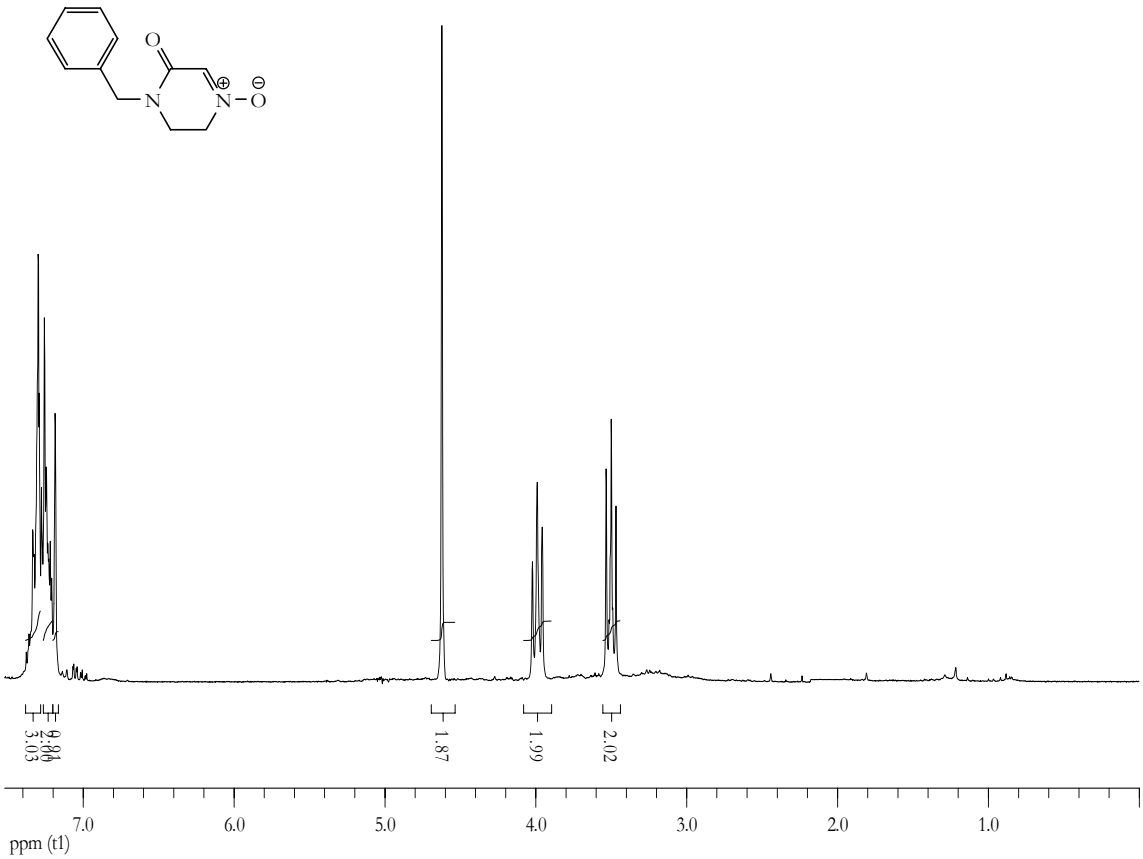


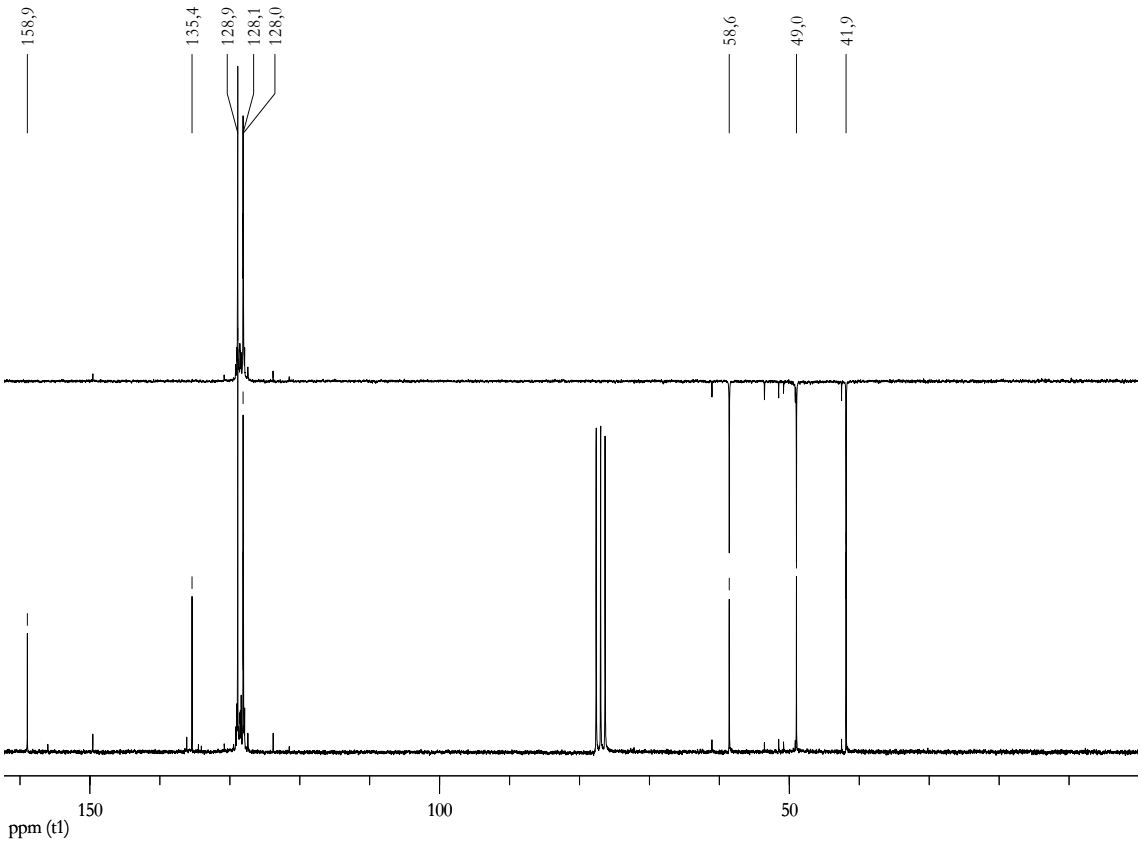
*4-(4-Methoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**17**)*



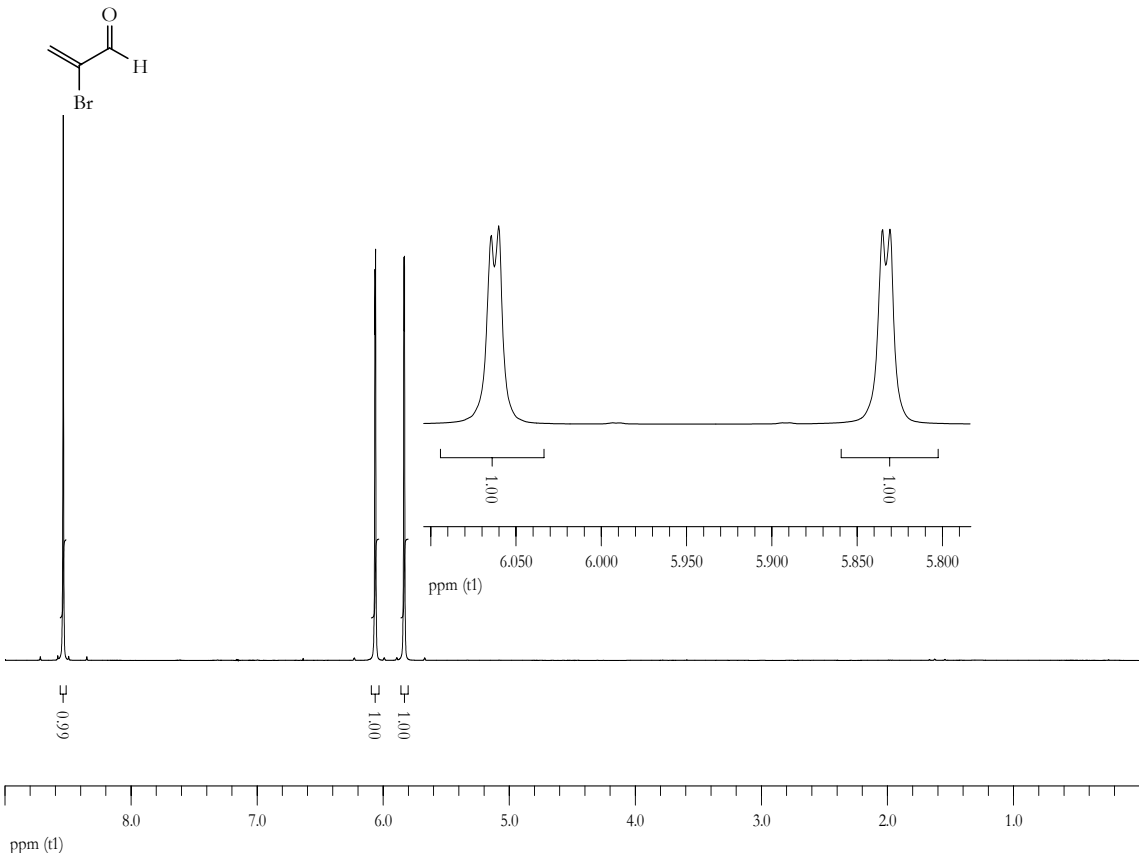


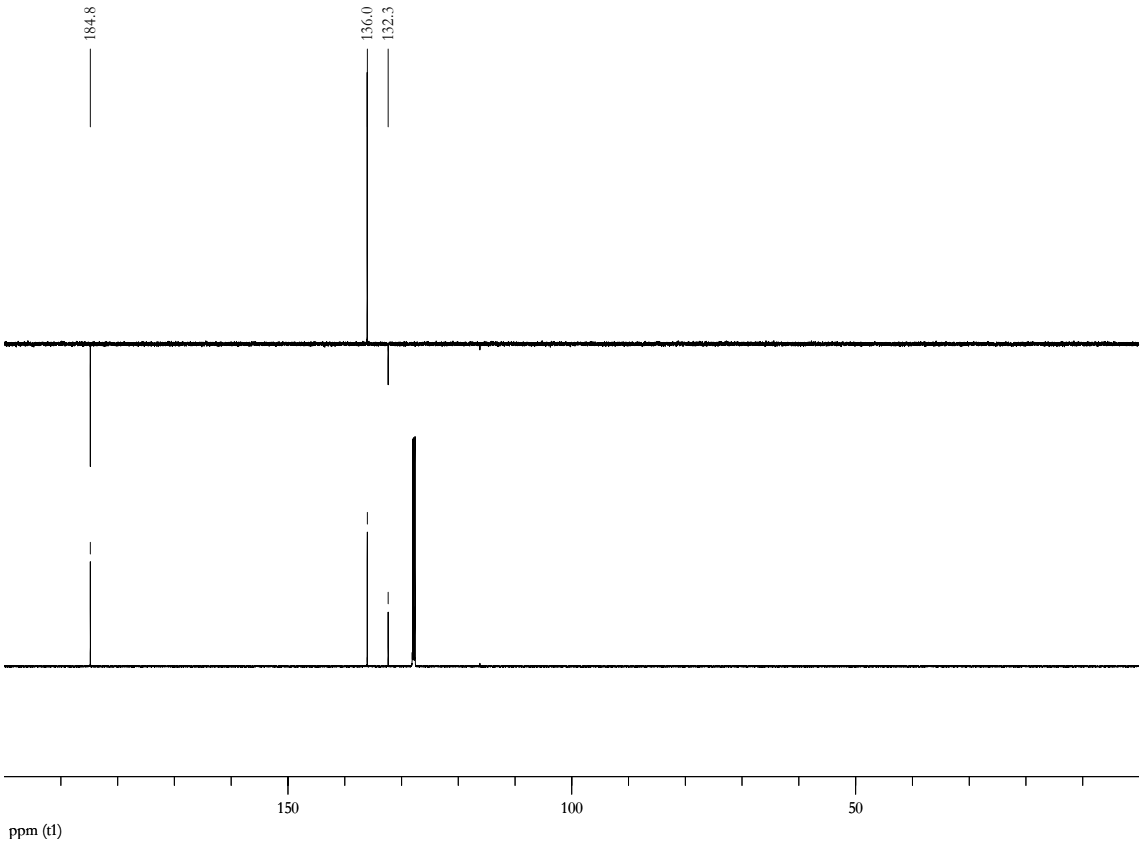
*4-Benzyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrazin-1-oxid (**18**)*



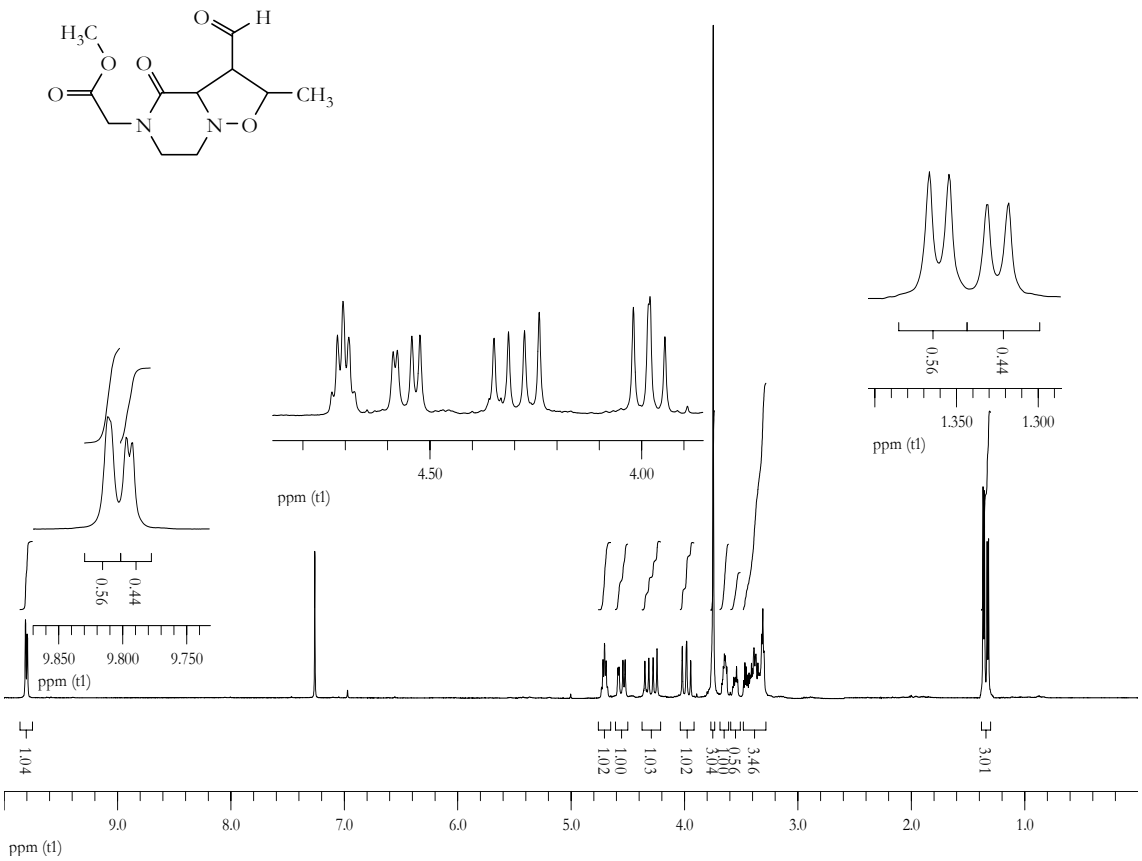


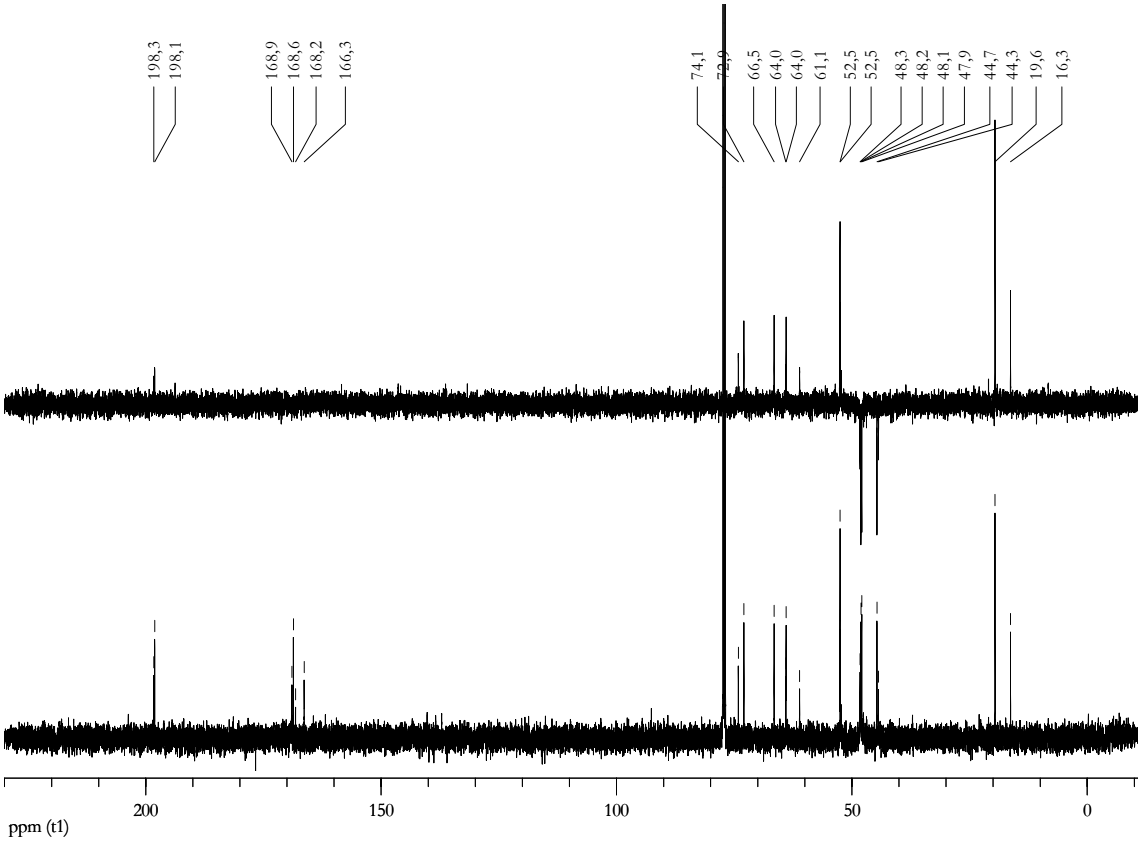
α-*Bromacrolein (**19j**)*



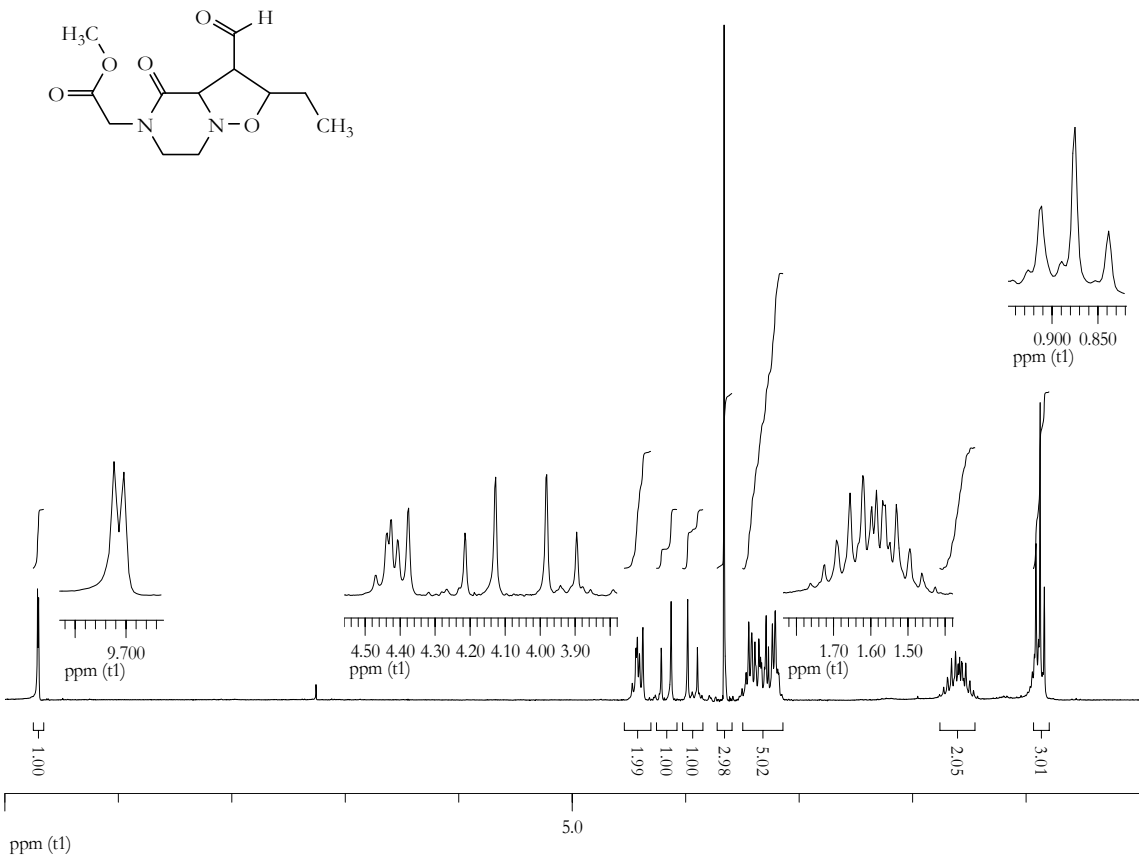


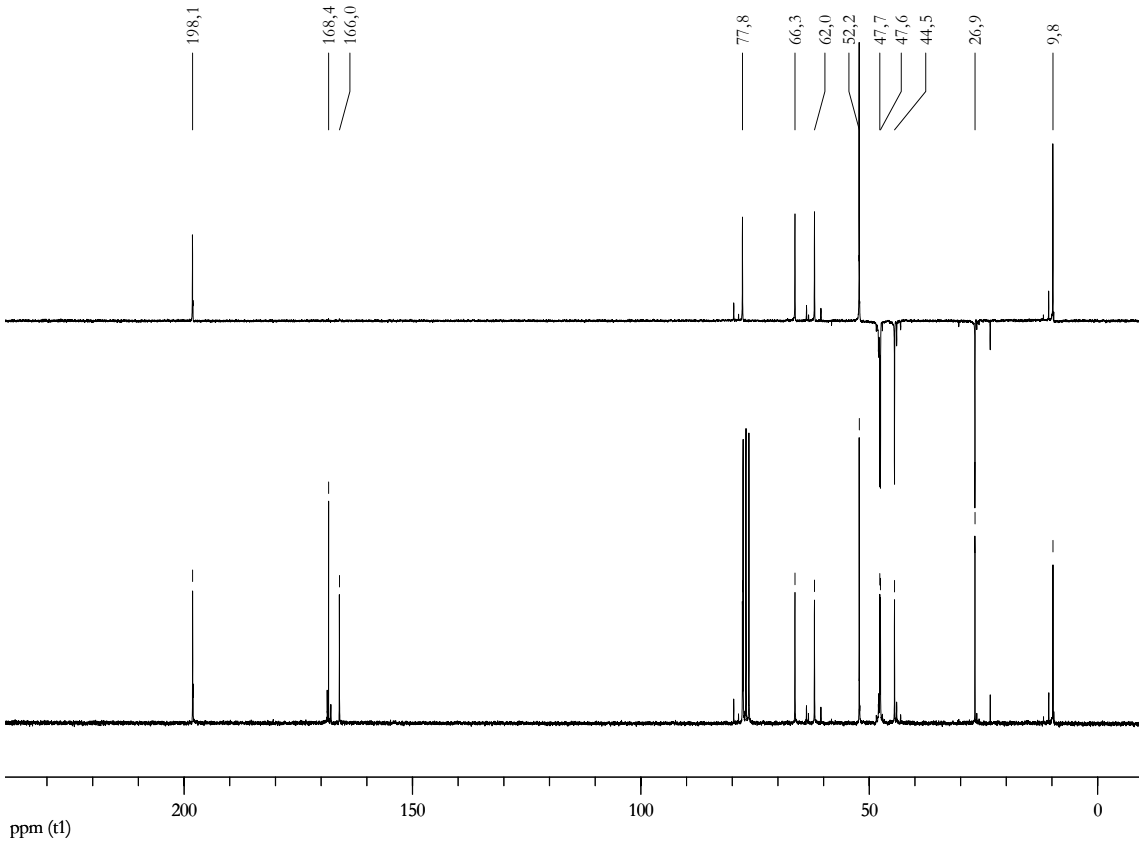
*Methyl-2-(3-formyl-hexahydro-2-methyl-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20b**)*



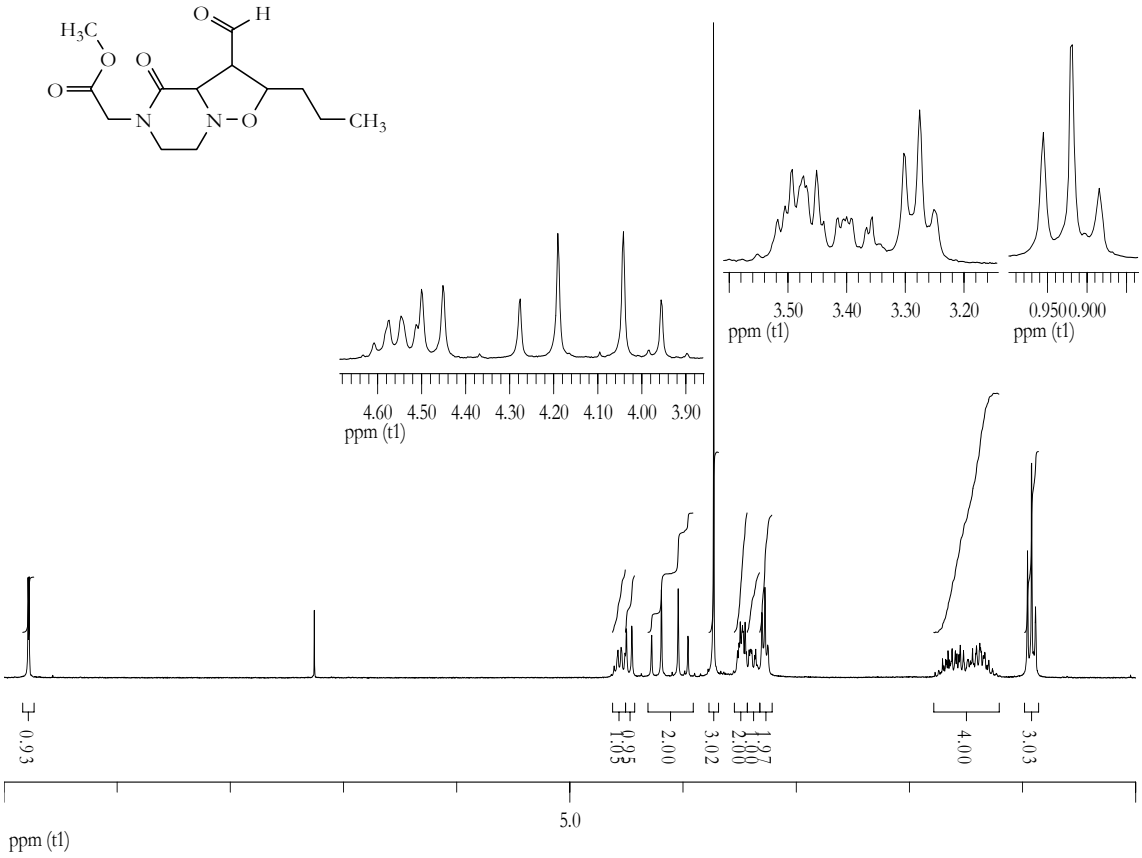


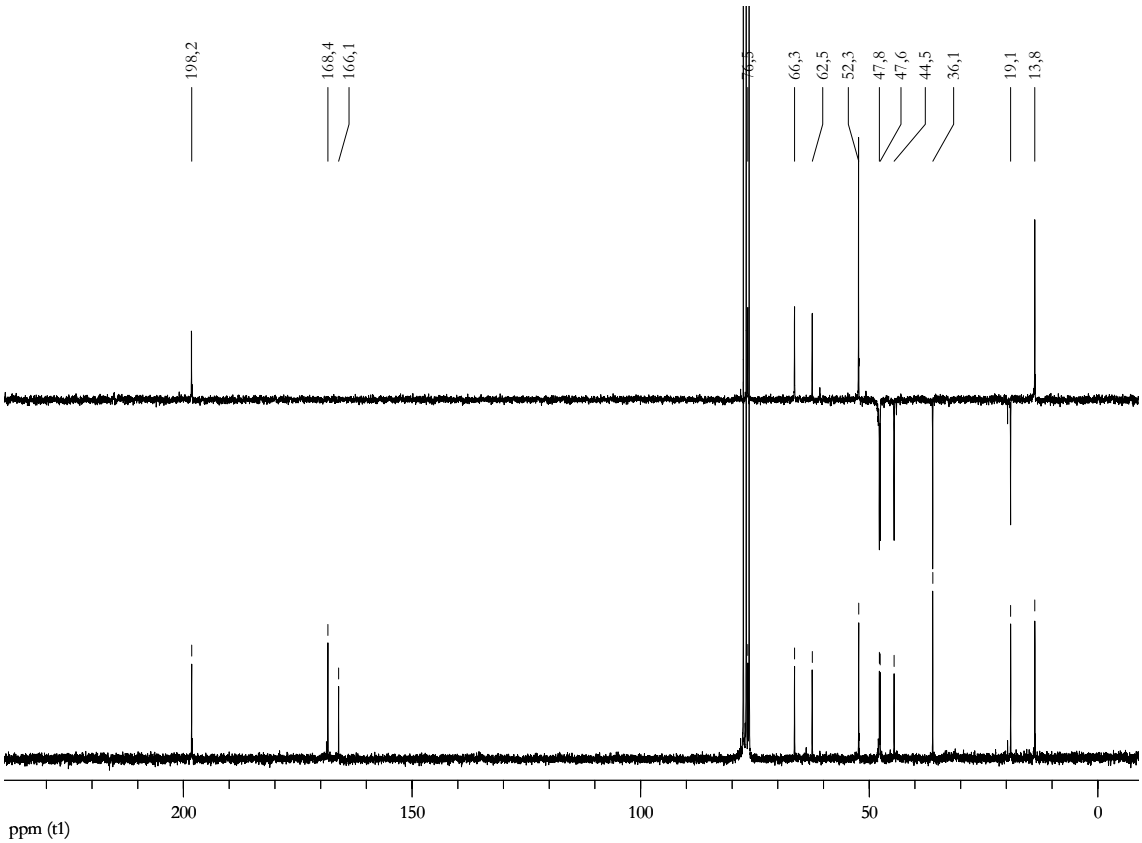
*Methyl-2-(2-ethyl-3-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20c**)*



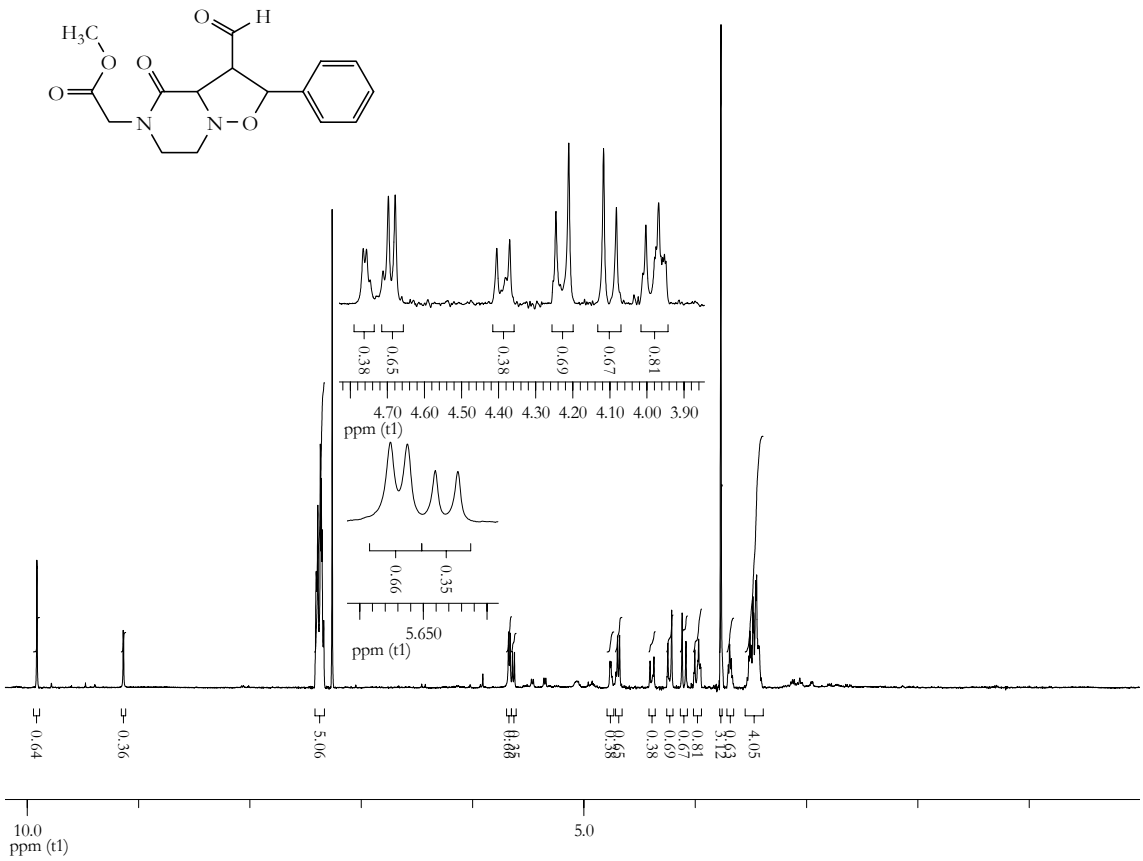


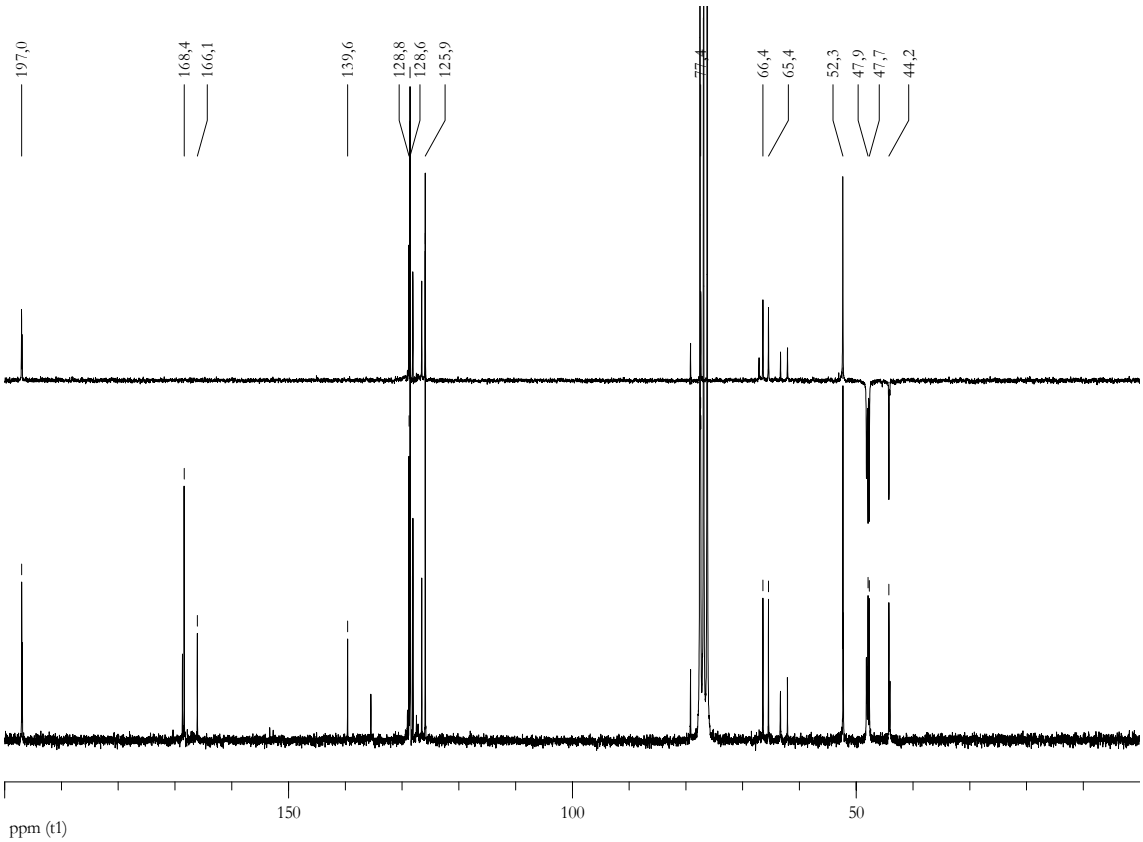
*Methyl-2-(3-formyl-hexahydro-4-oxo-2-propylisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20d**)*



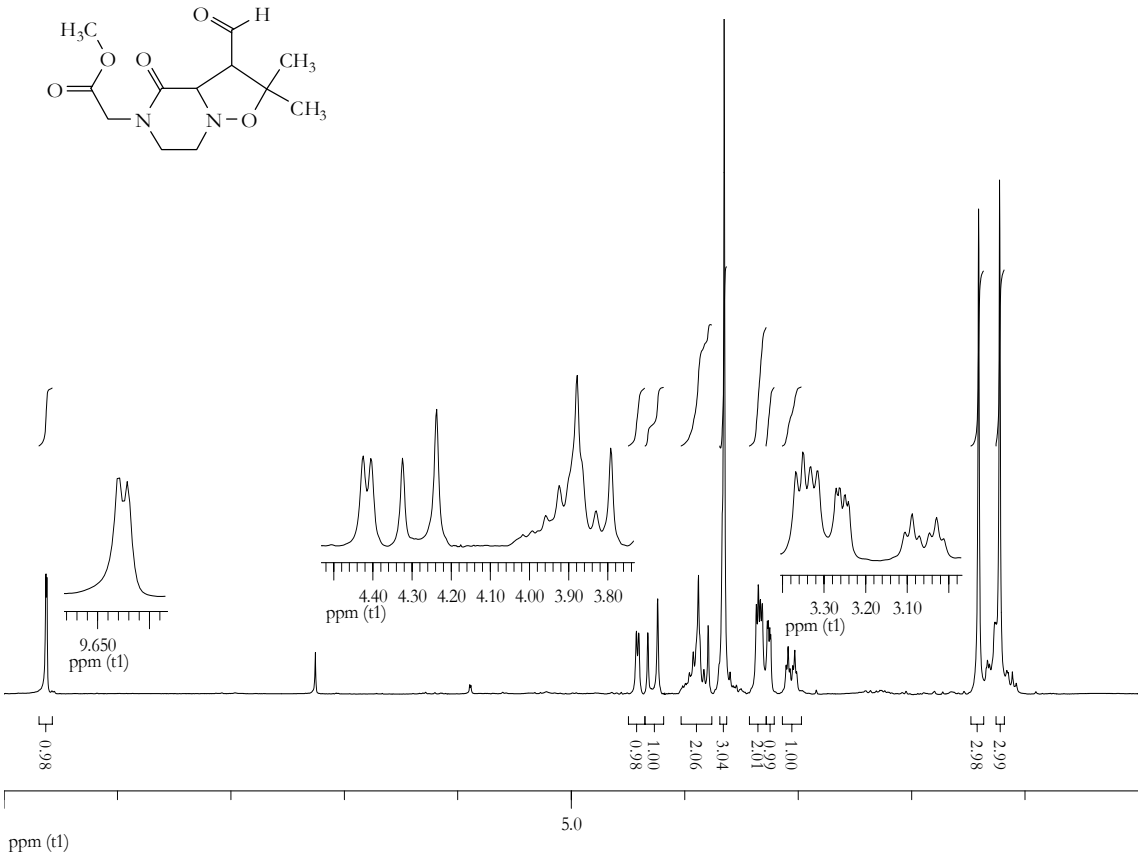


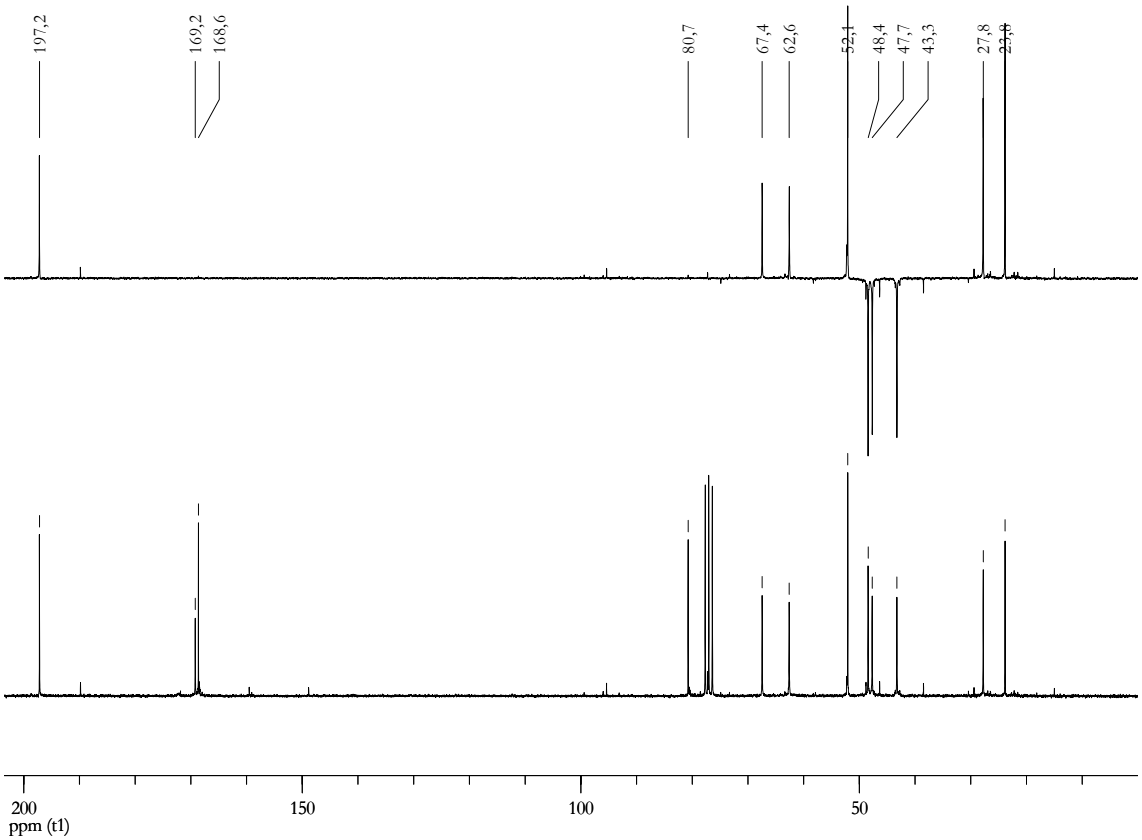
*Methyl 2-(3-formyl-hexahydro-4-oxo-2-phenylisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20e**)*



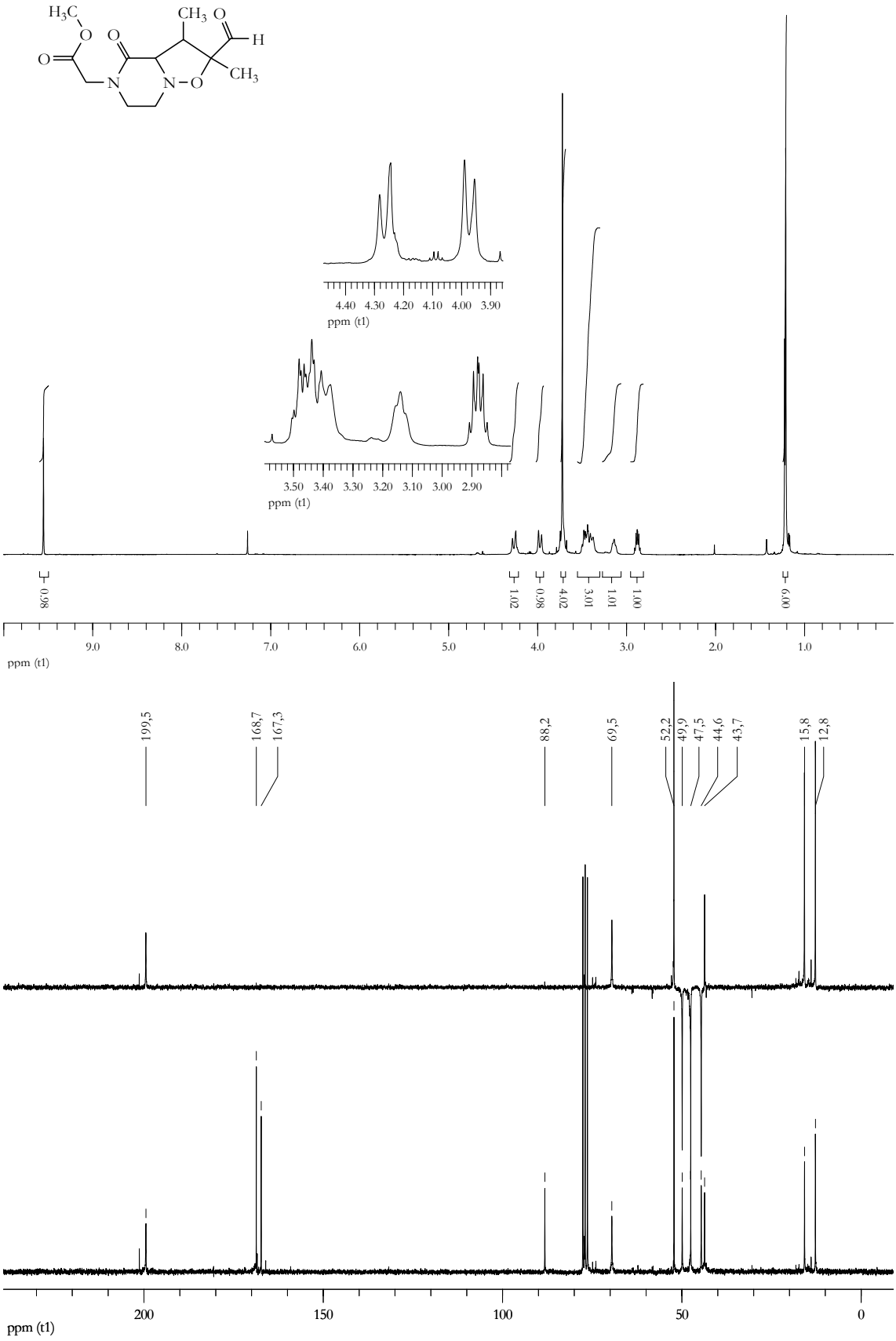


*Methyl-2-(2,2-dimethyl-3-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**20f**)*

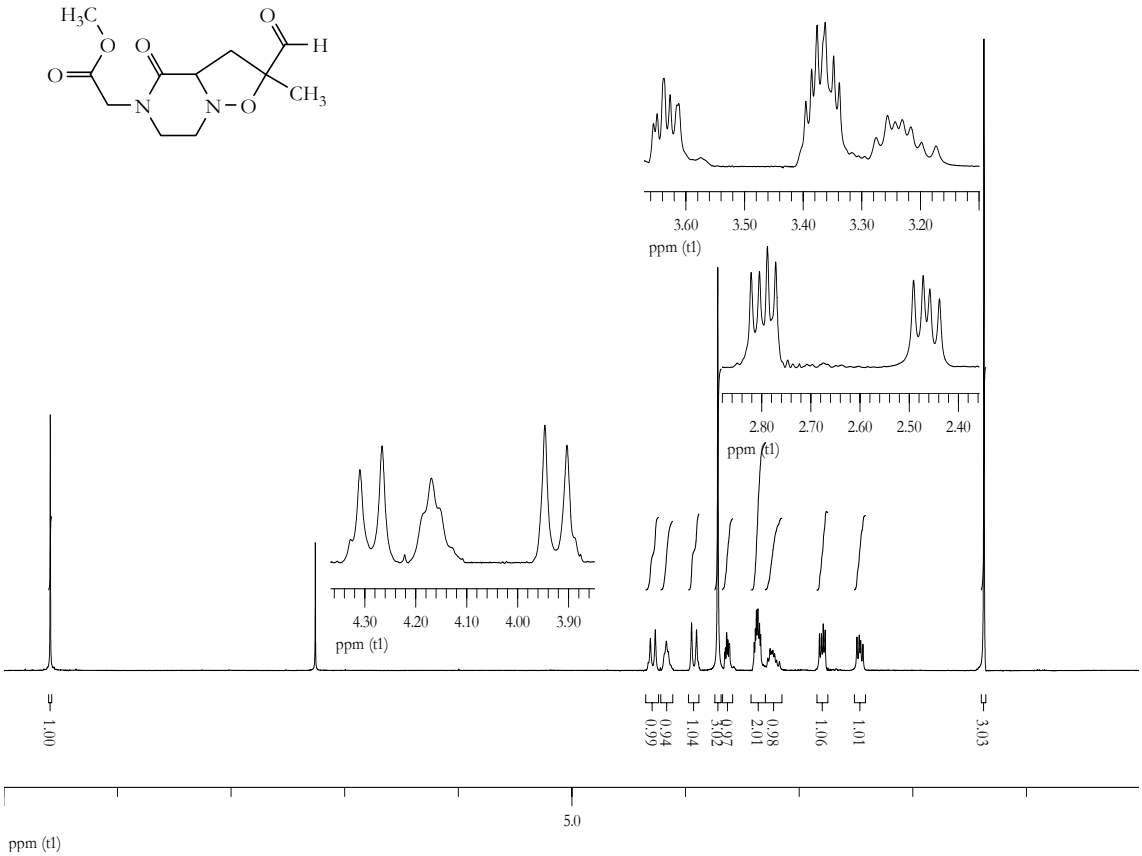


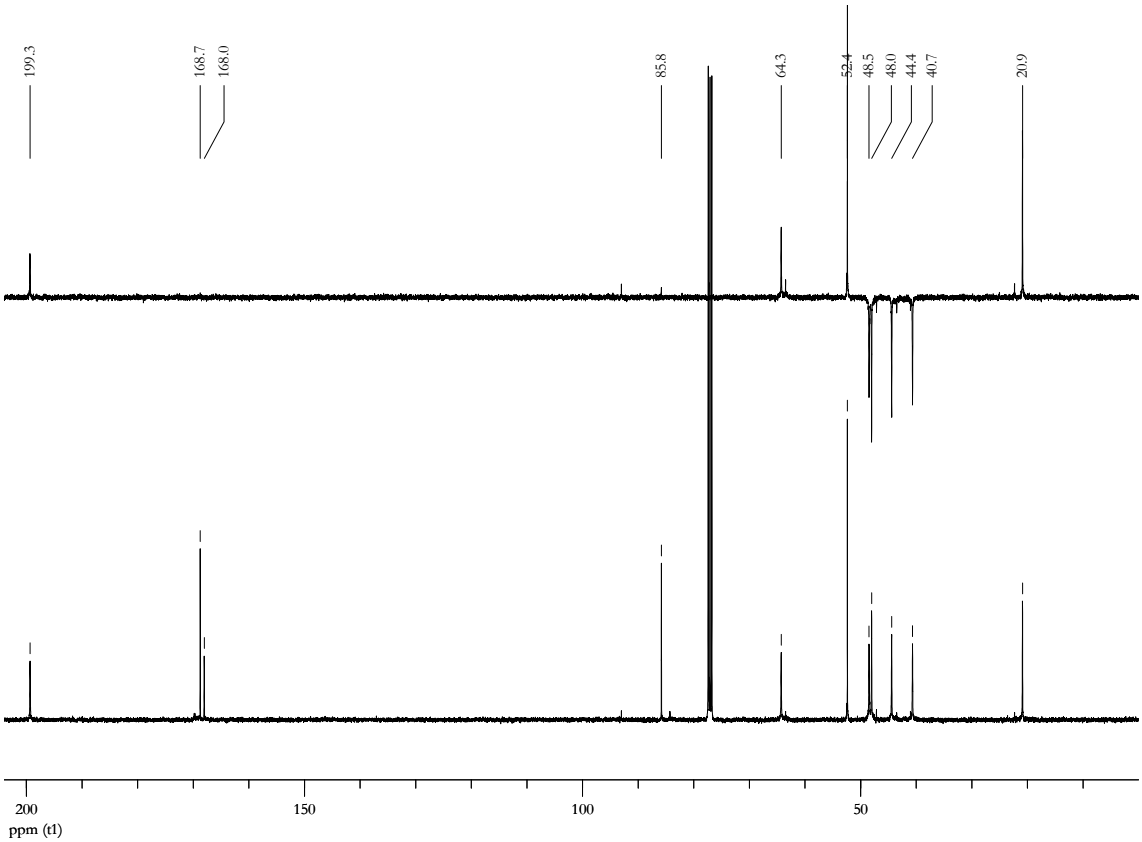


*Methyl 2-(2-formyl-hexahydro-2,3-dimethyl-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**23g**)*

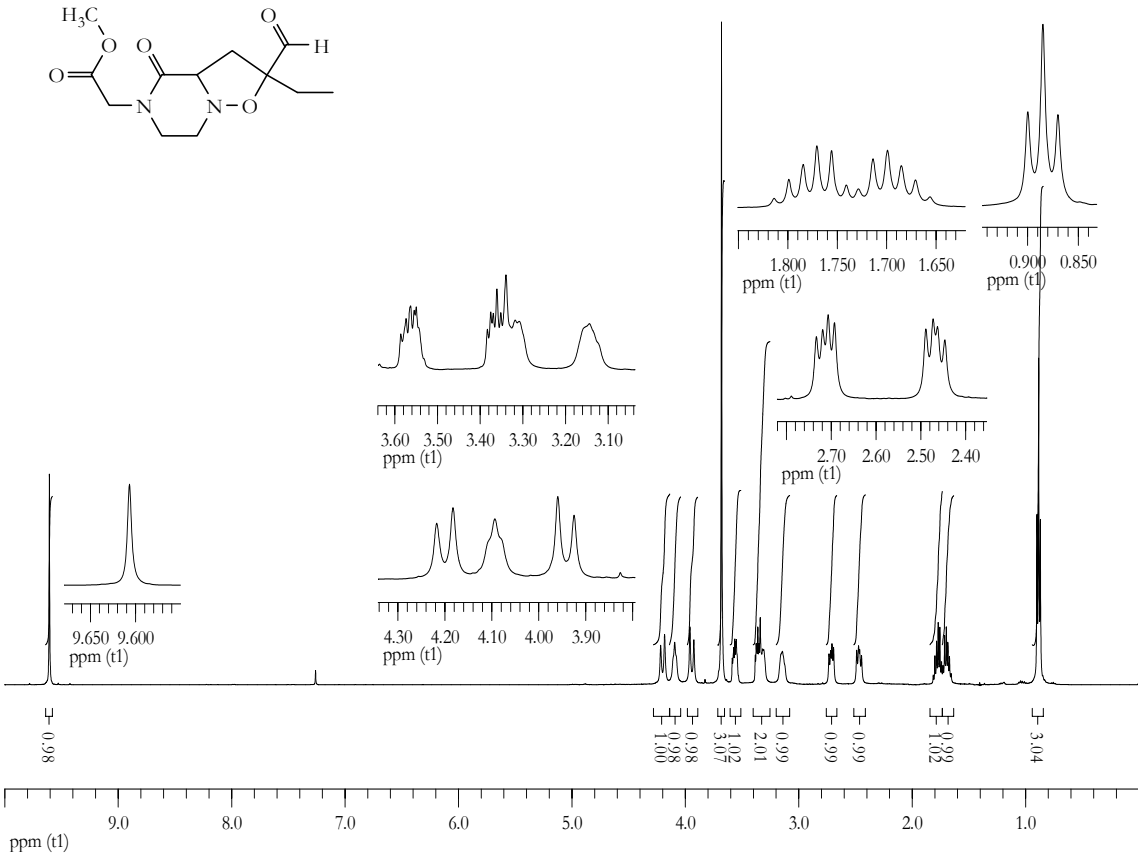


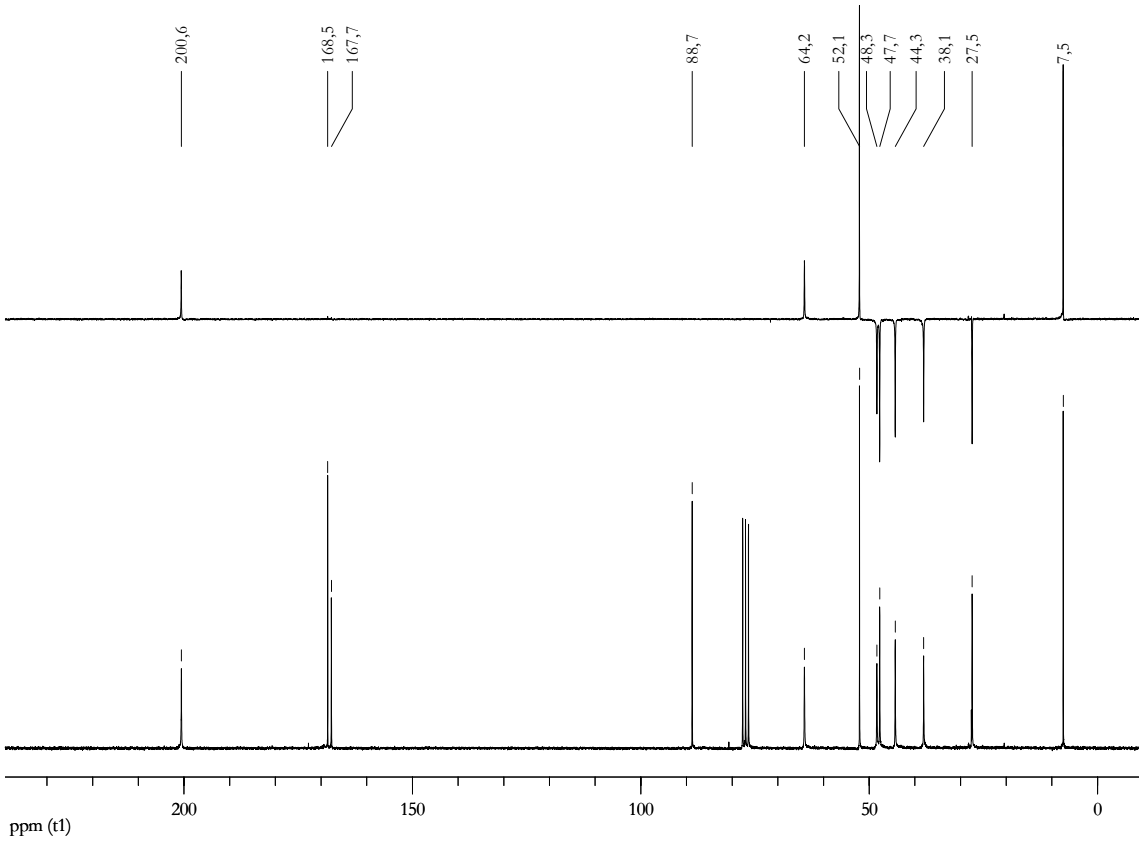
*Methyl-2-(2-formyl-hexahydro-2-methyl-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**23h**)*



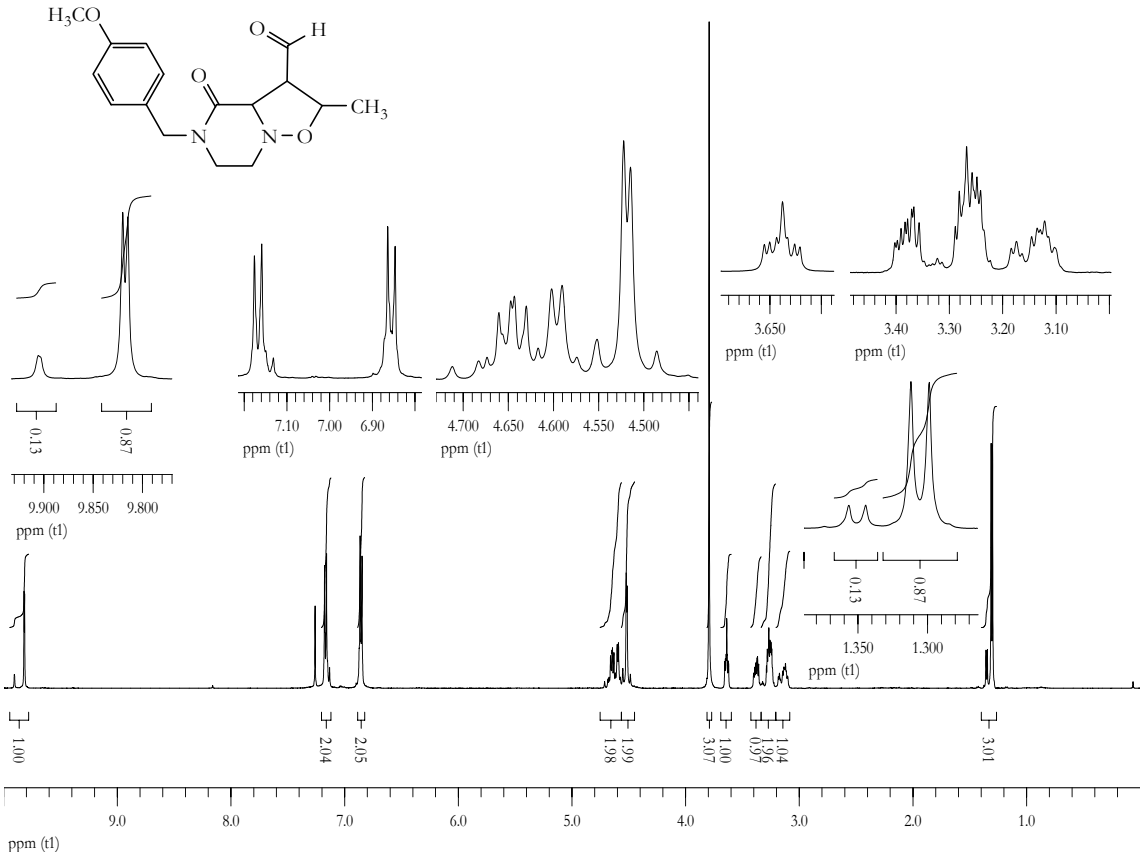


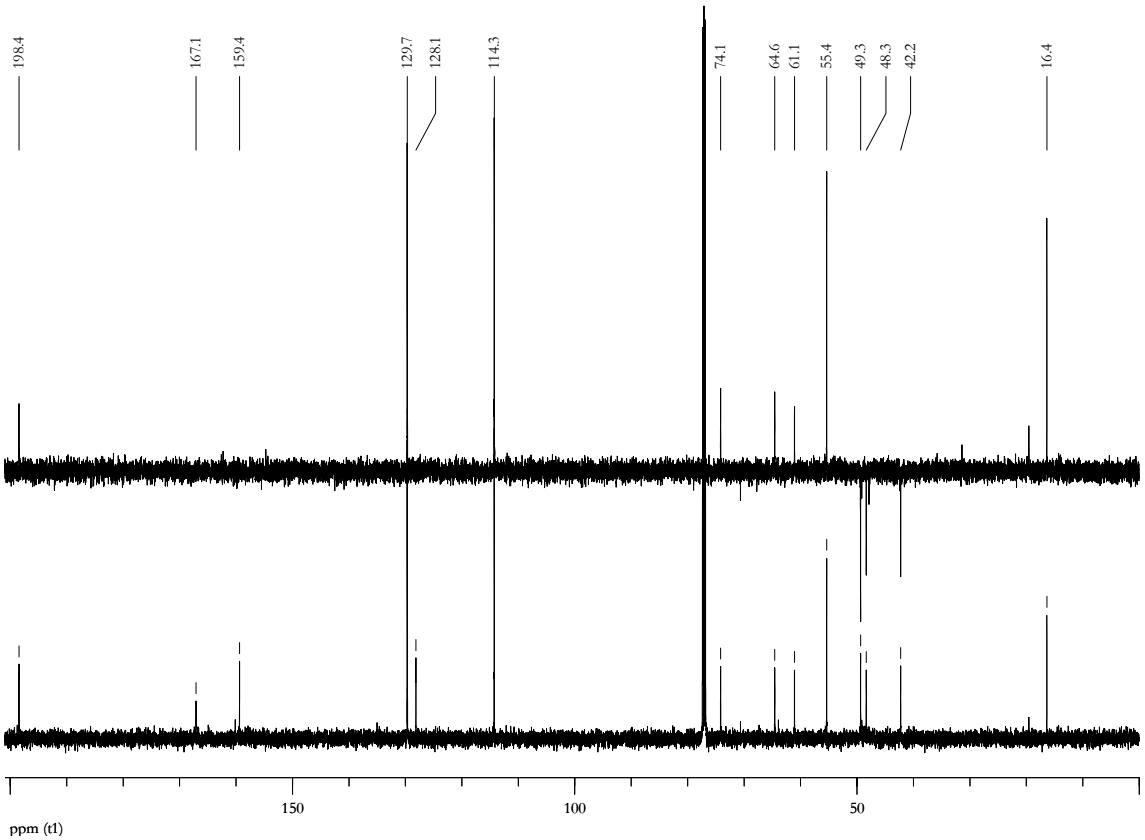
*Methyl-2-(3-ethyl-2-formyl-hexahydro-4-oxoisoxazolo[2,3-a]pyrazin-5-yl)acetat (**23i**)*



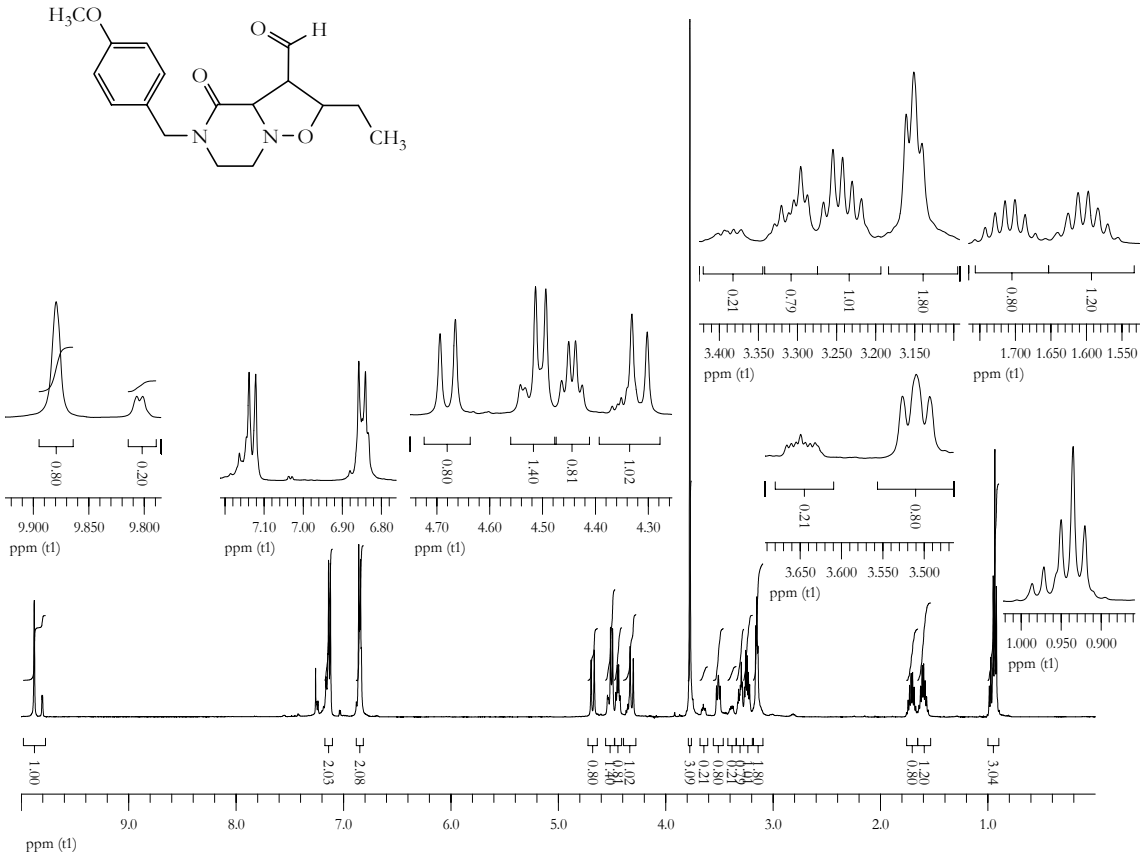


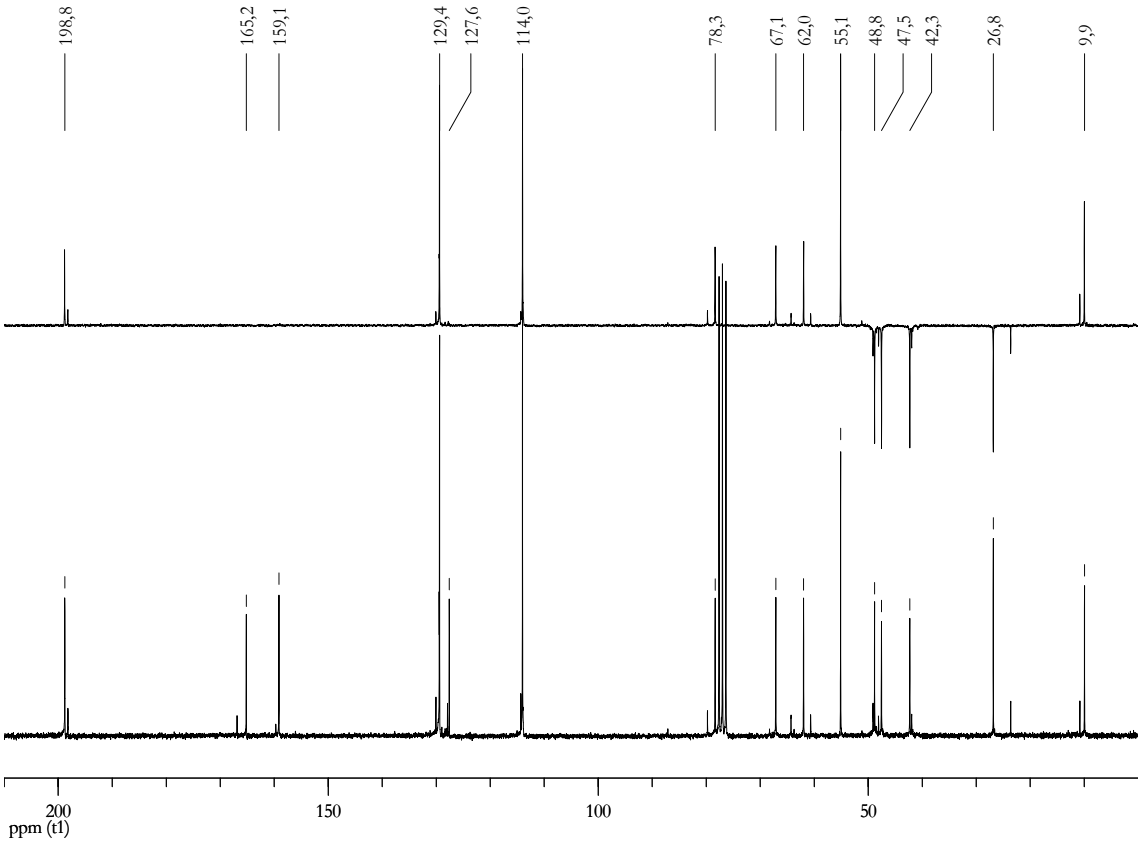
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-a]pyrazin-3-carbaldehyd (**21b**)*



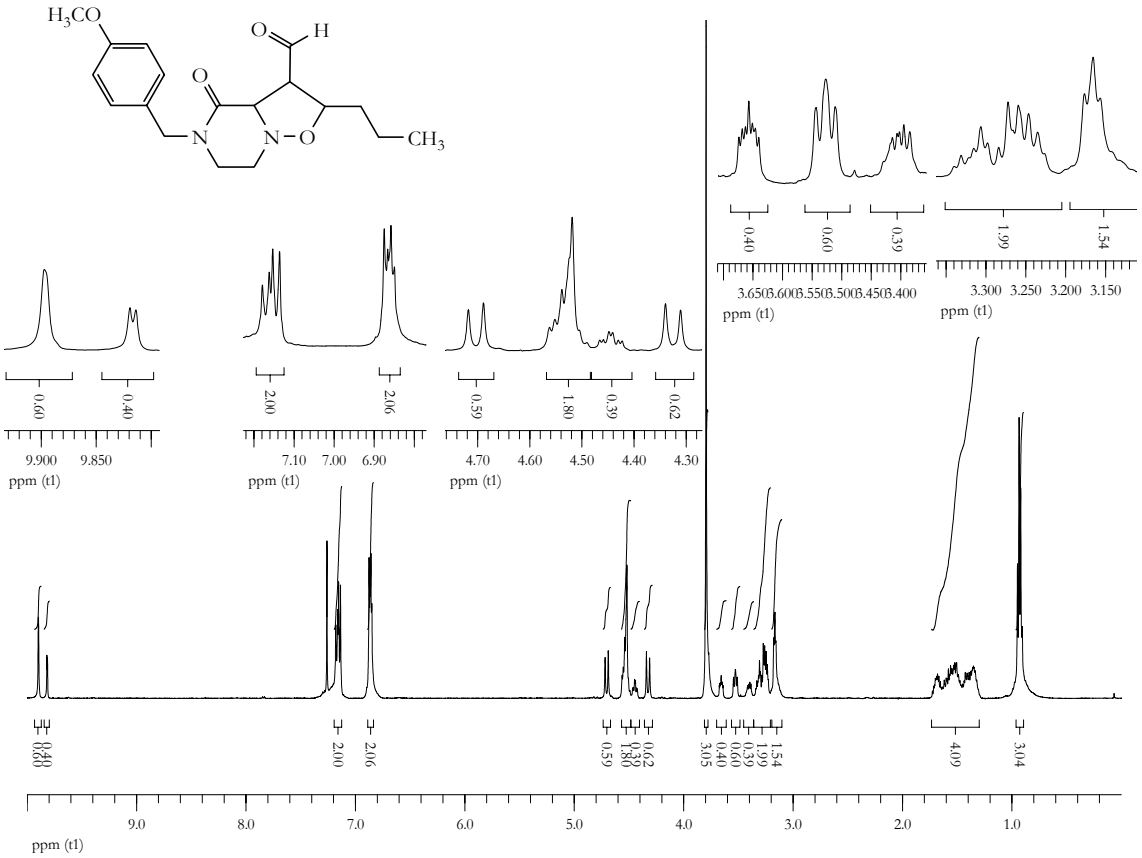


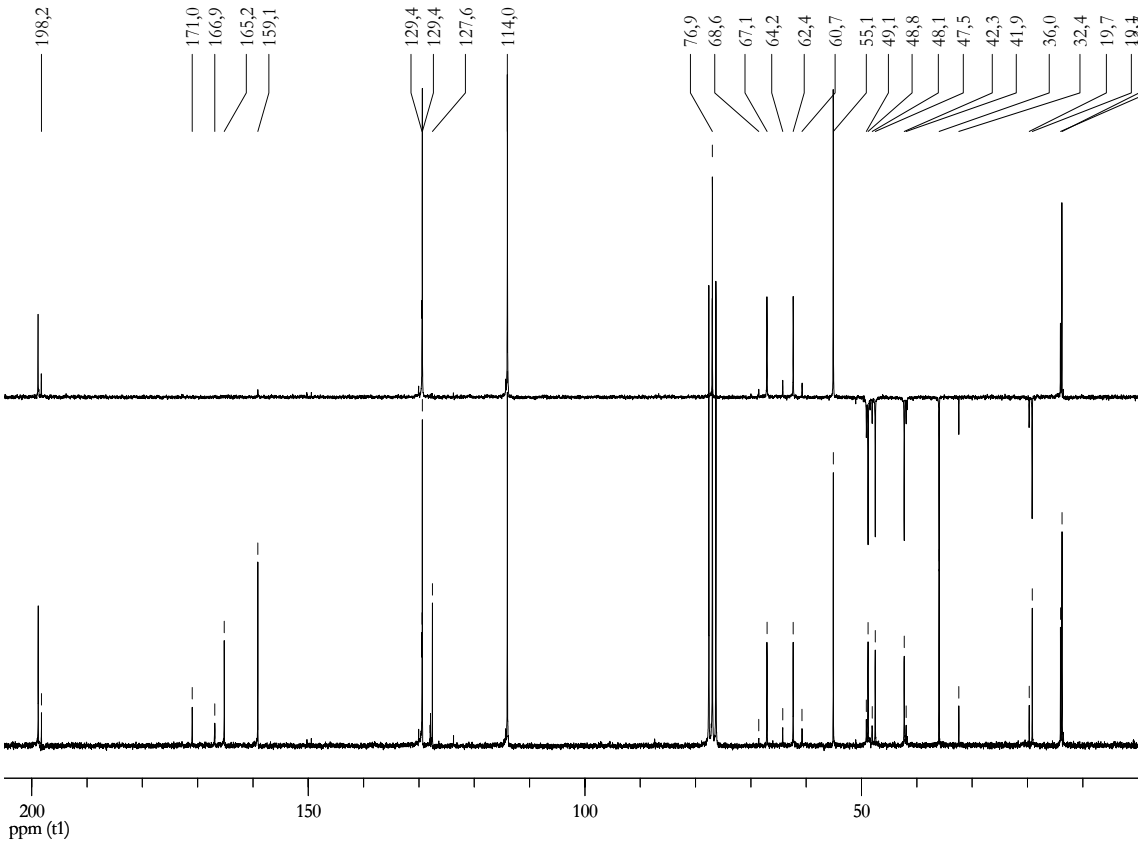
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21c**)*



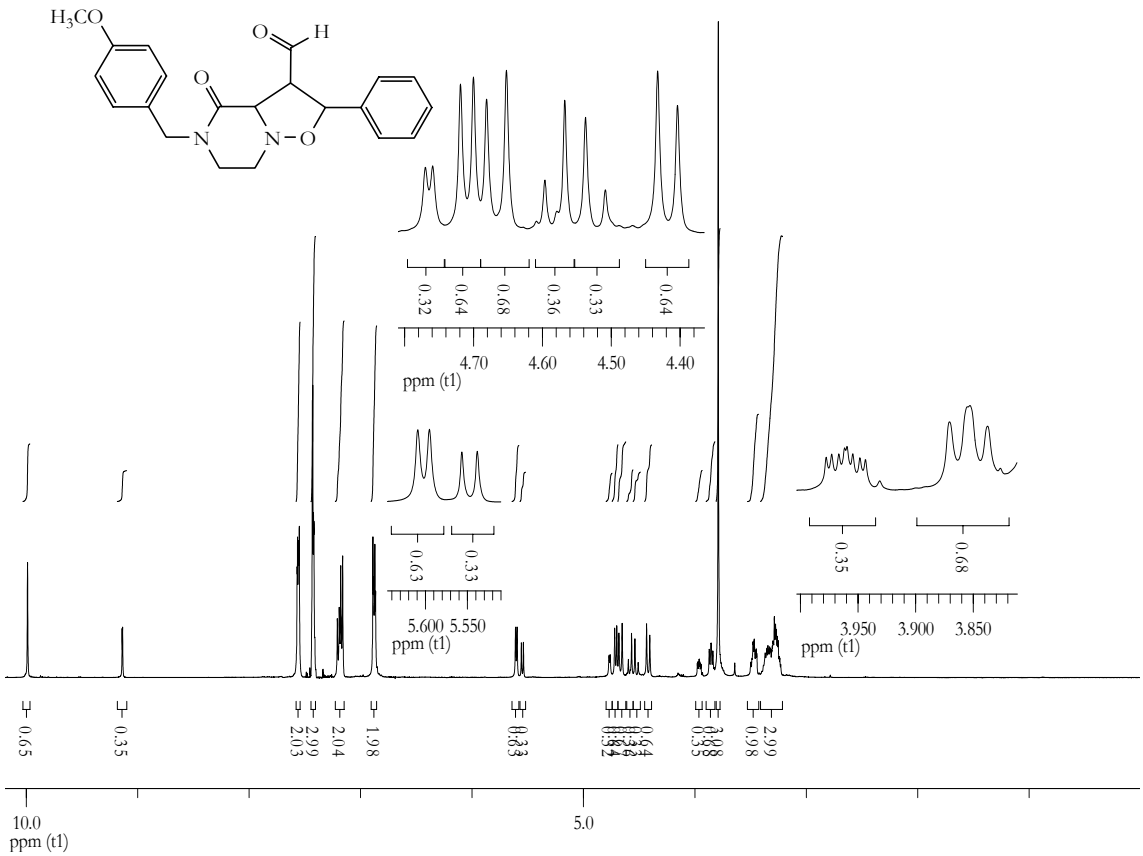


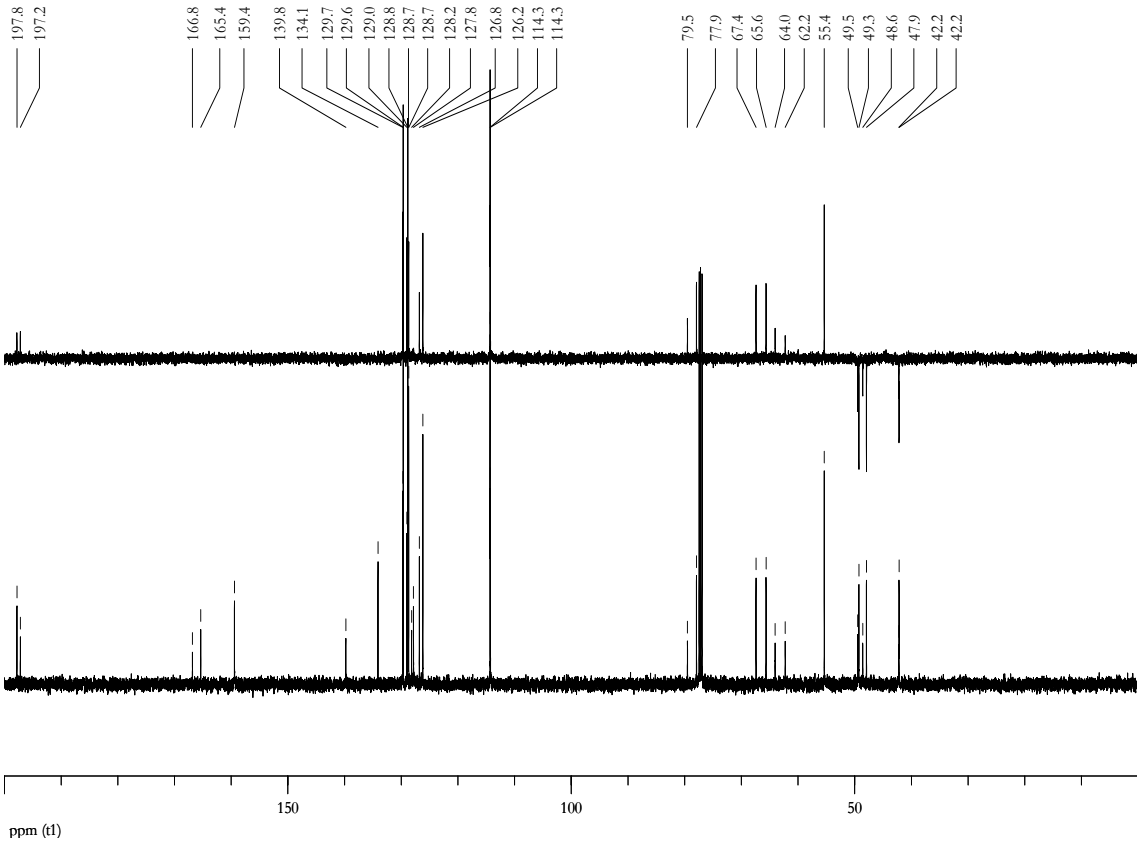
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-propyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21d**)*



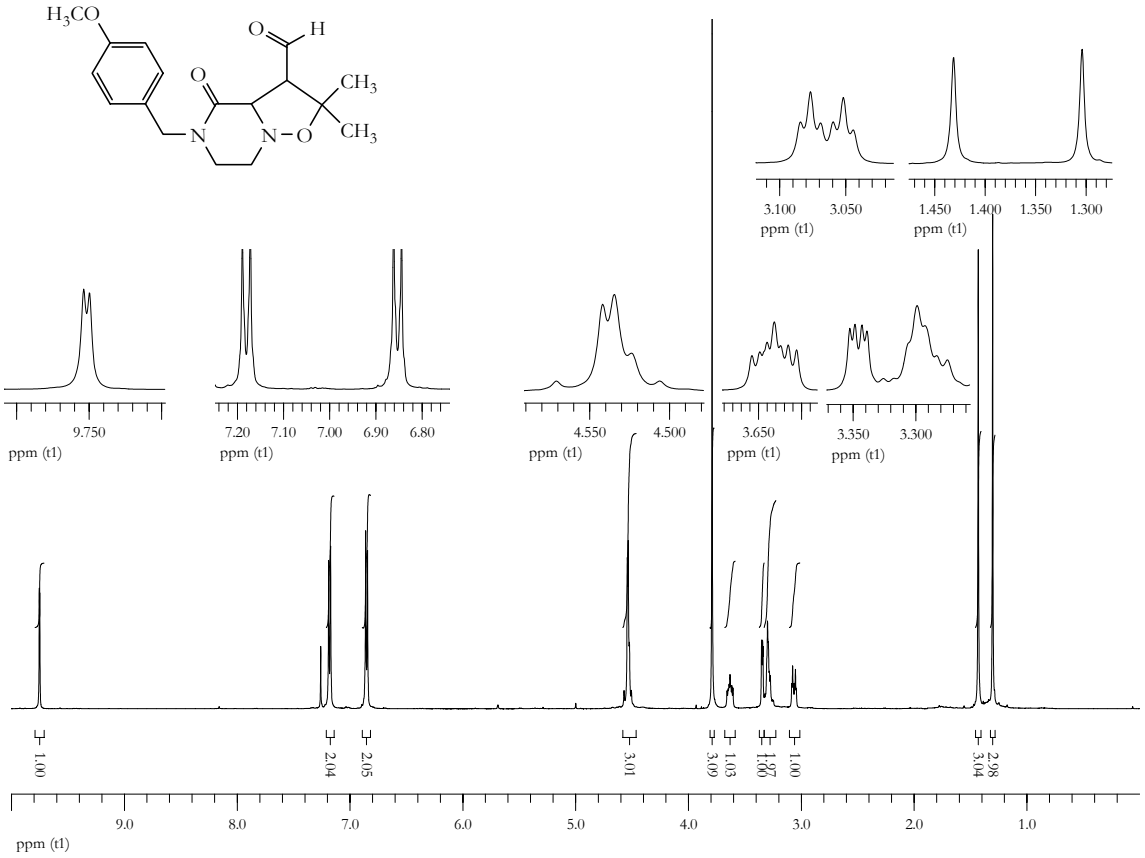


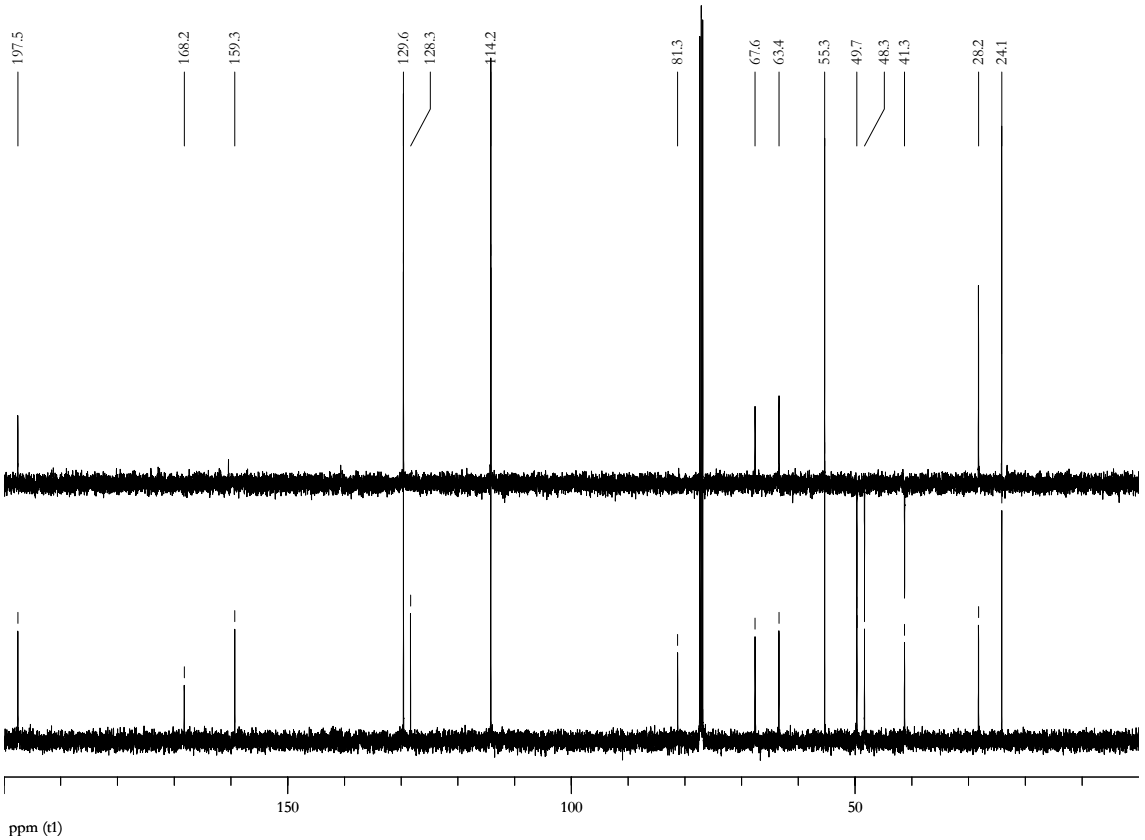
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-phenyl-4-oxo-hexahydro-2*H-*isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**21e**)*



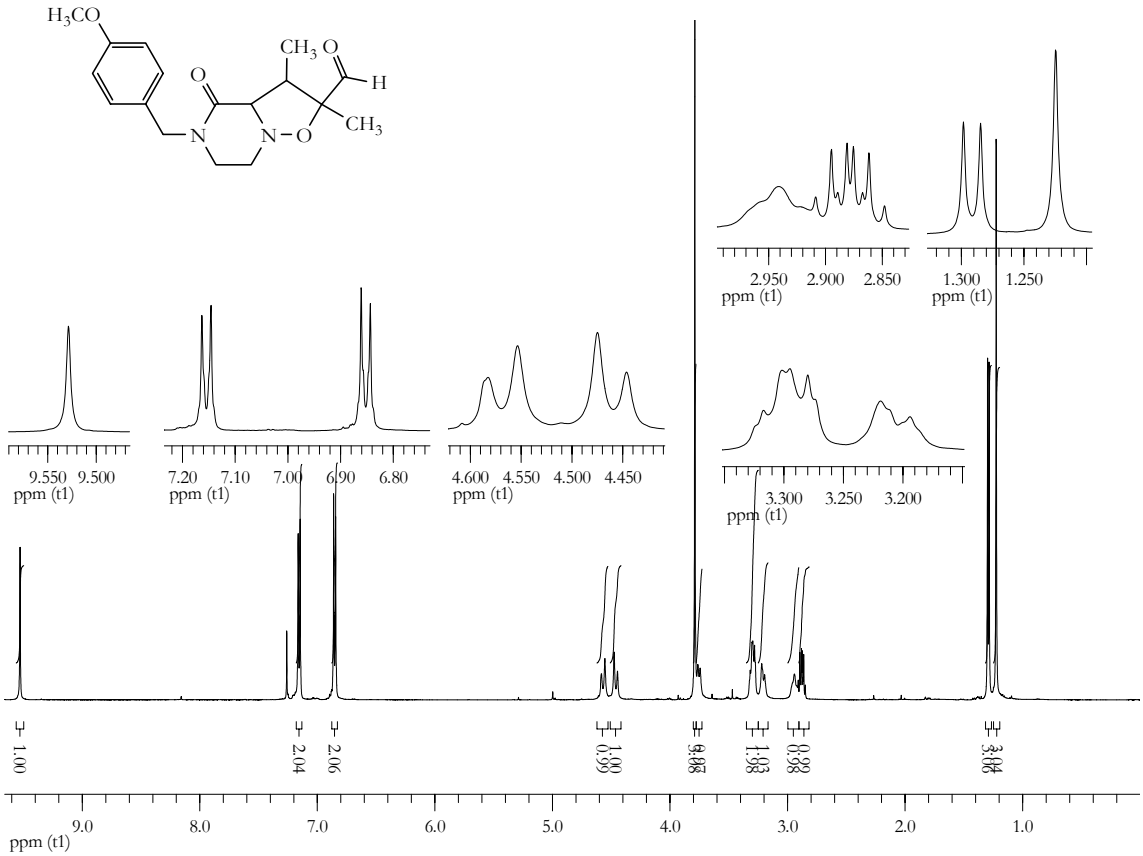


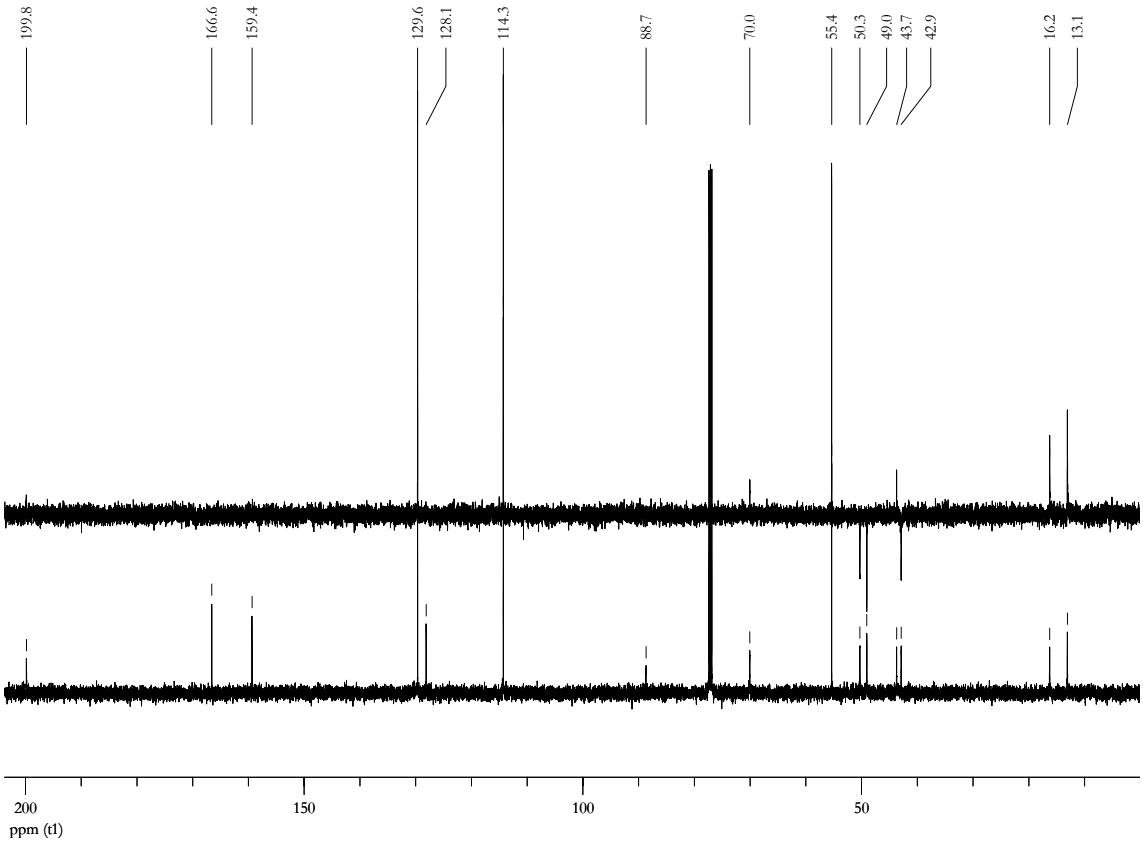
*5-(4-Methoxybenzyl)-2,2-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-a]pyrazin-3-carbaldehyd (**21f**)*



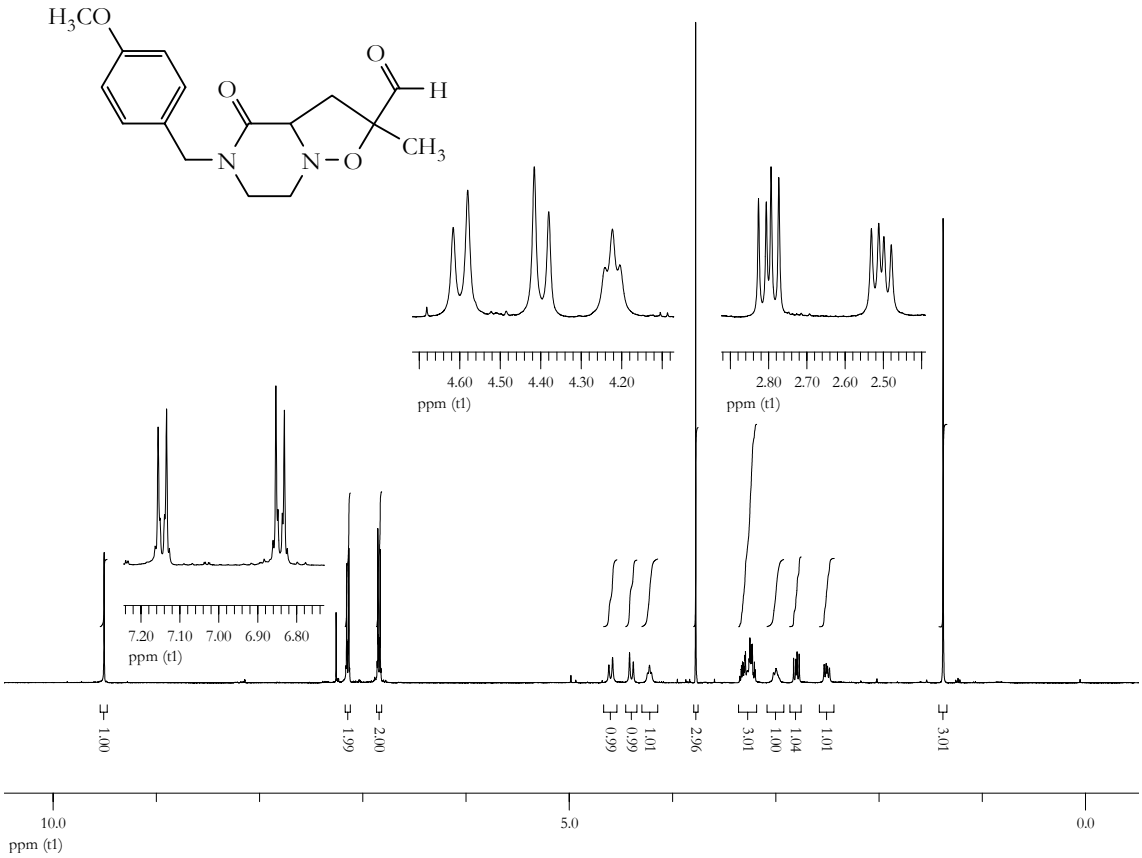


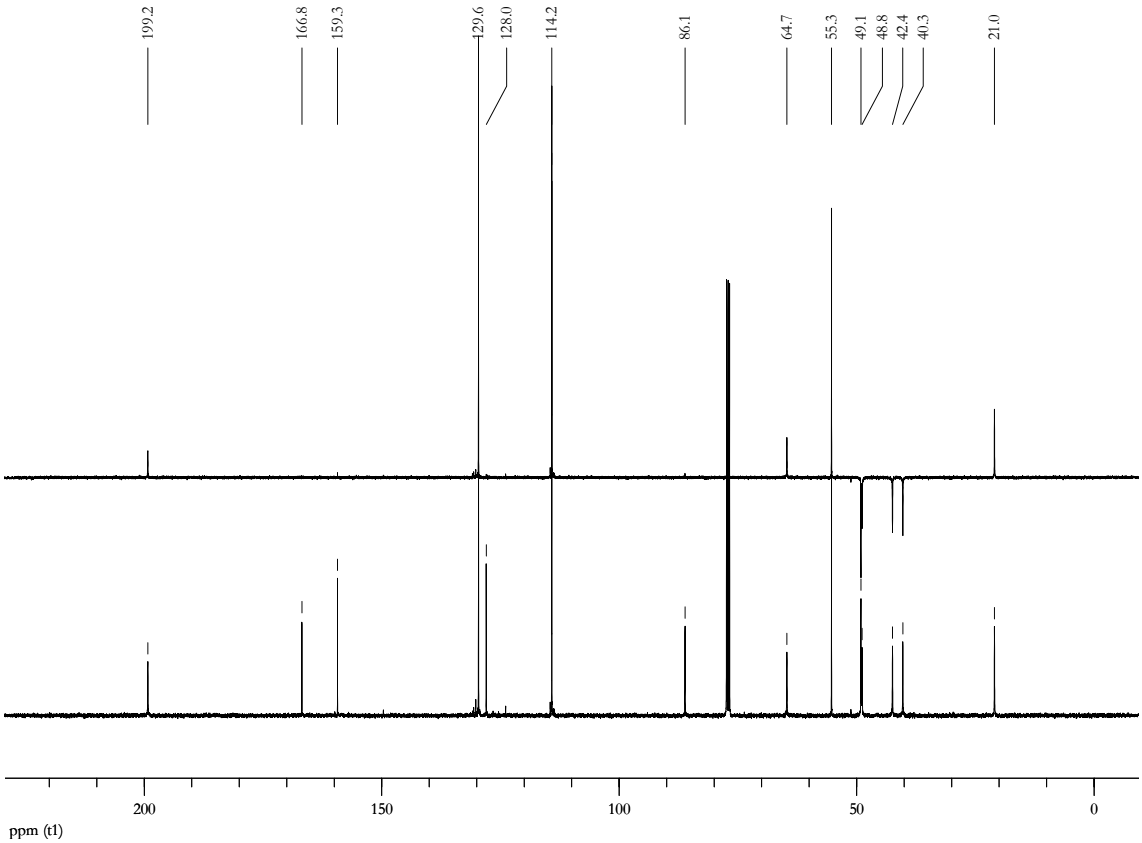
*5-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**24g**)*



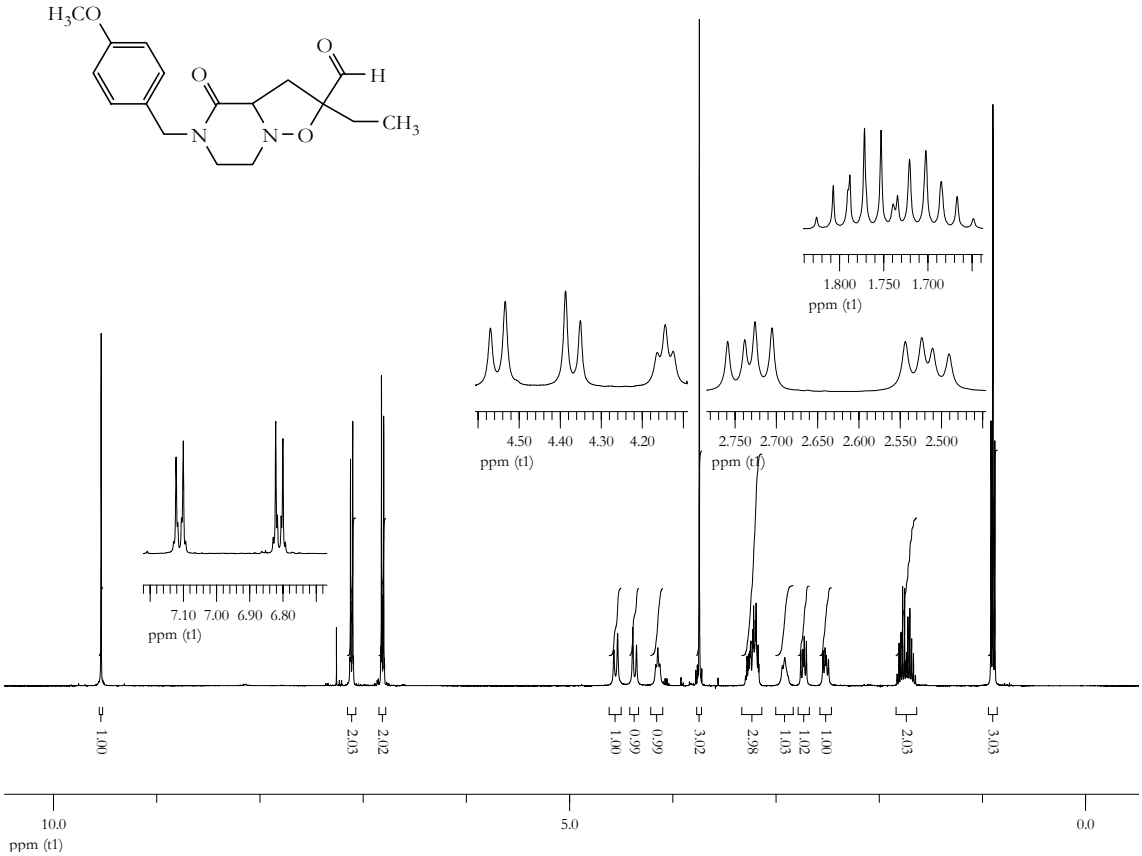


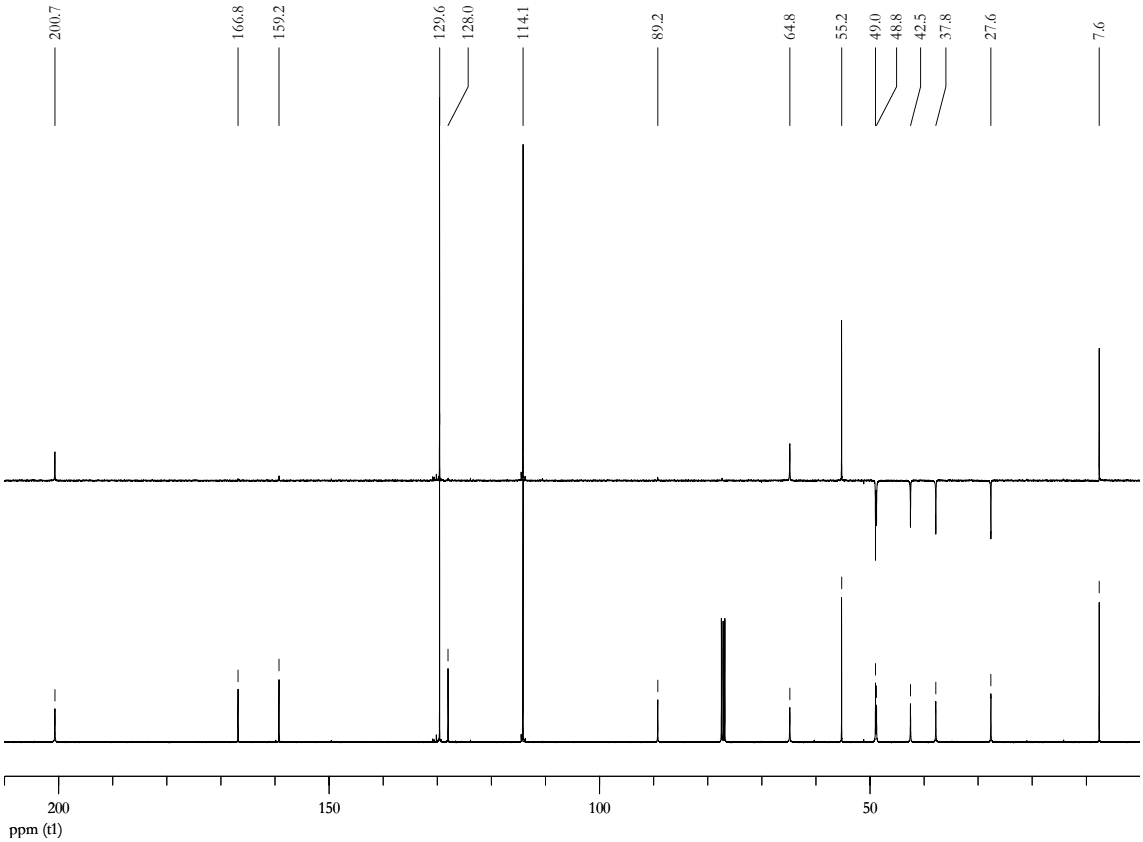
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H-*isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**24h**)*



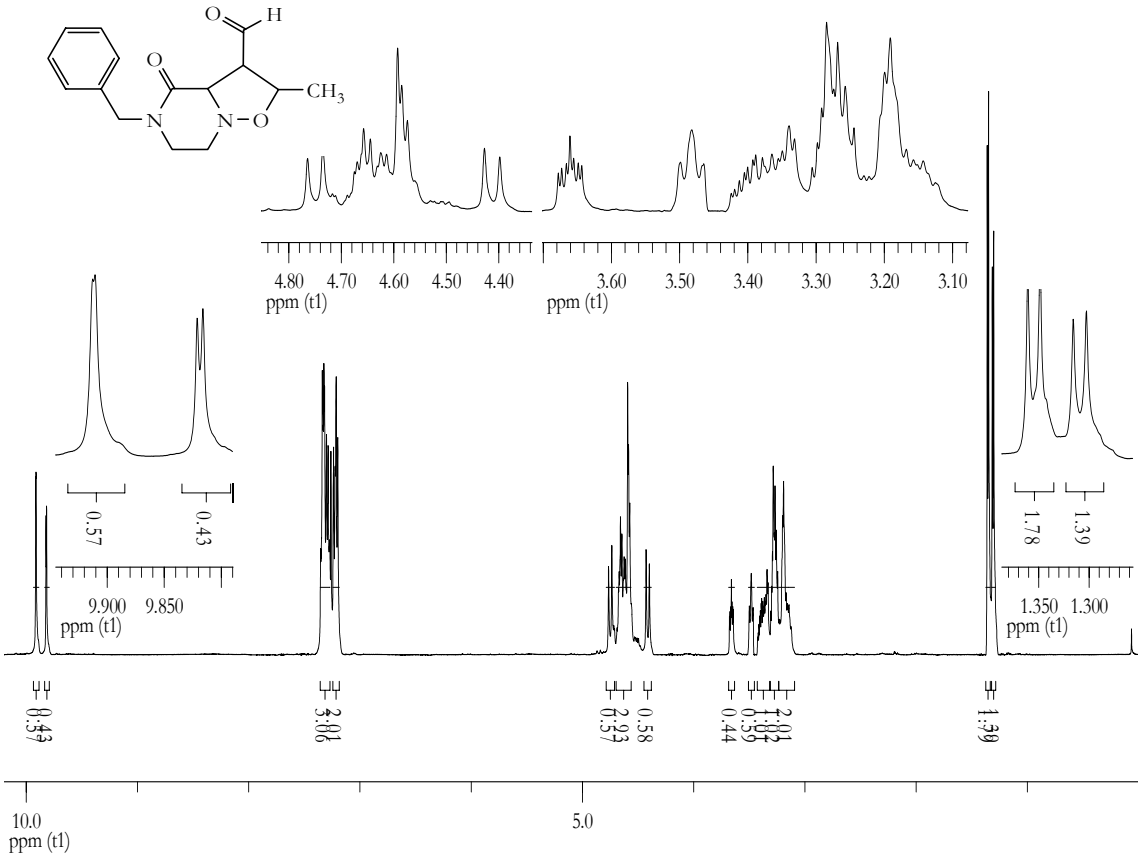


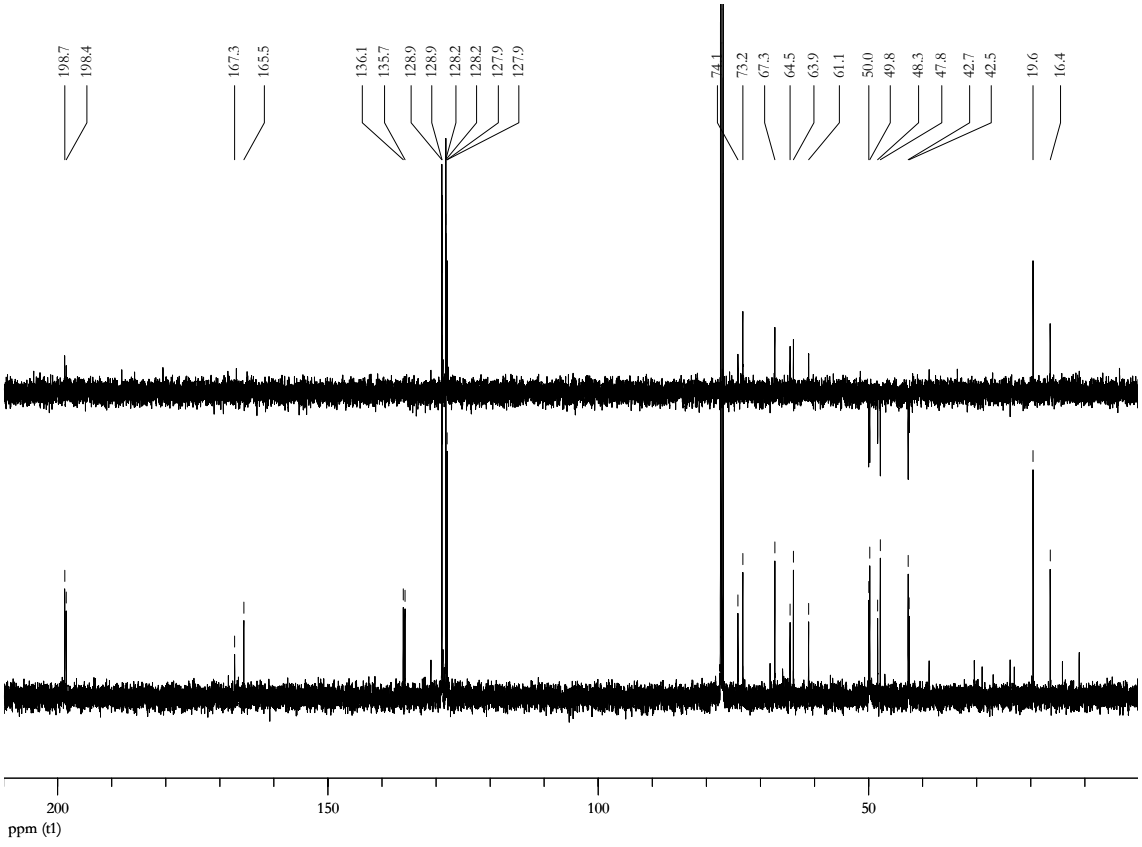
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H-*isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**24i**)*



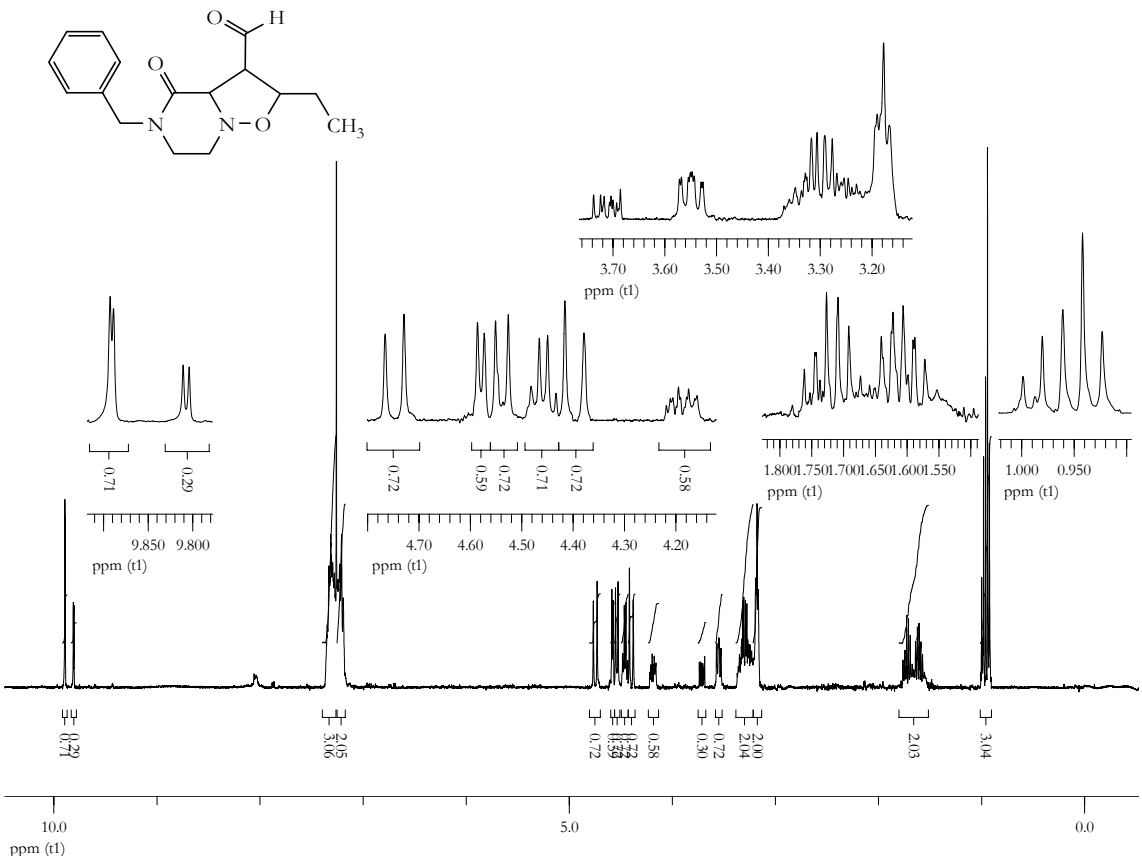


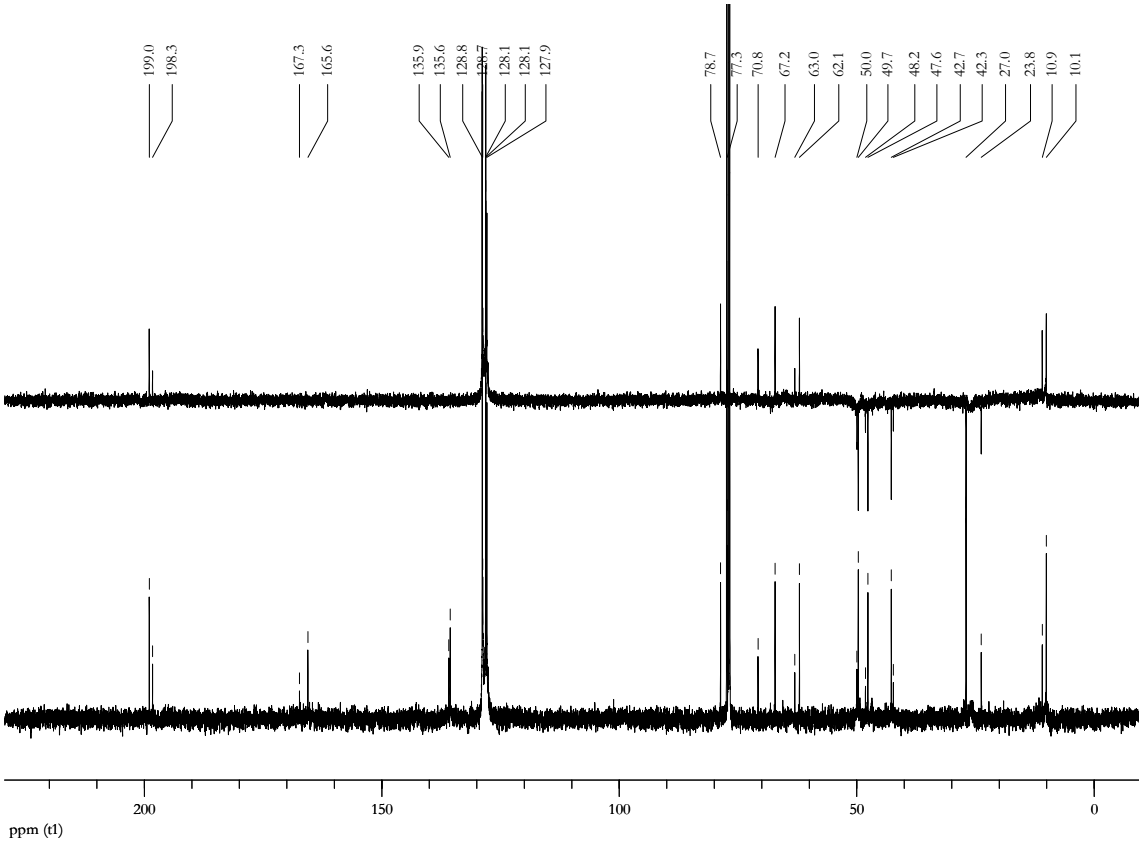
*5-Benzyl-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22b**)*



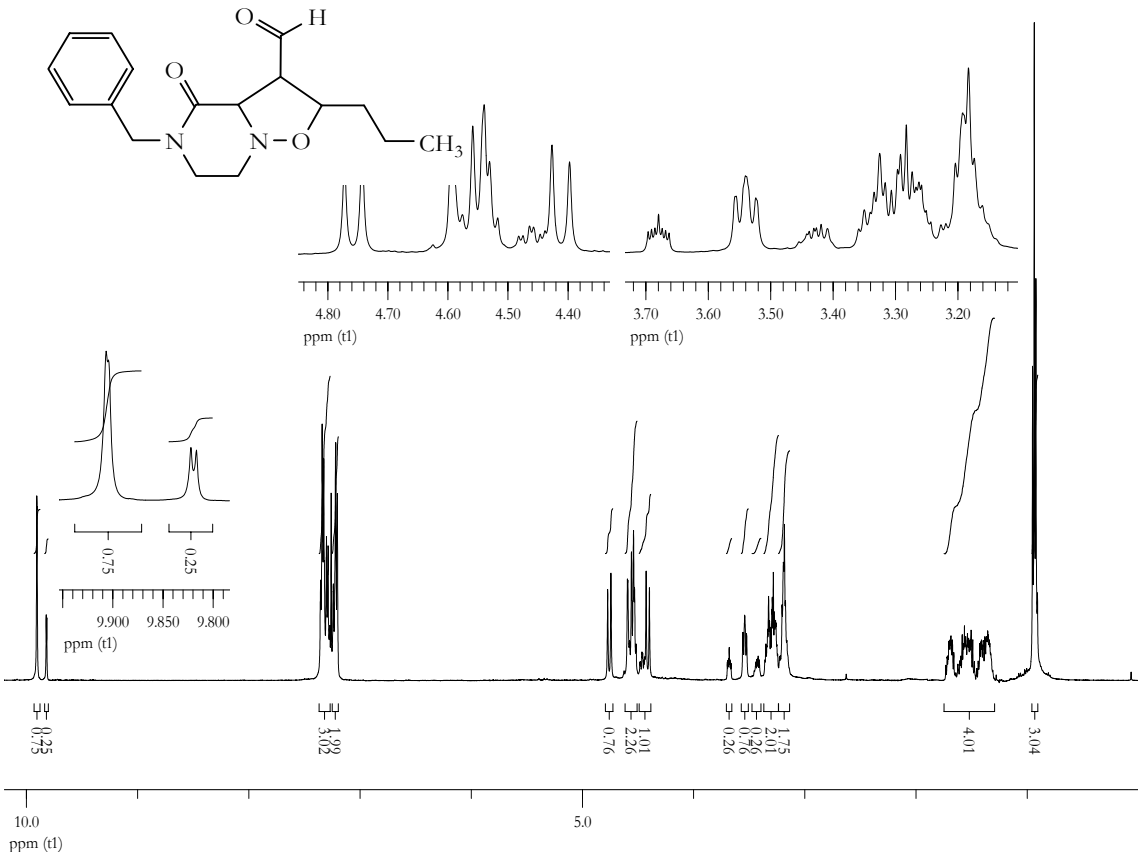


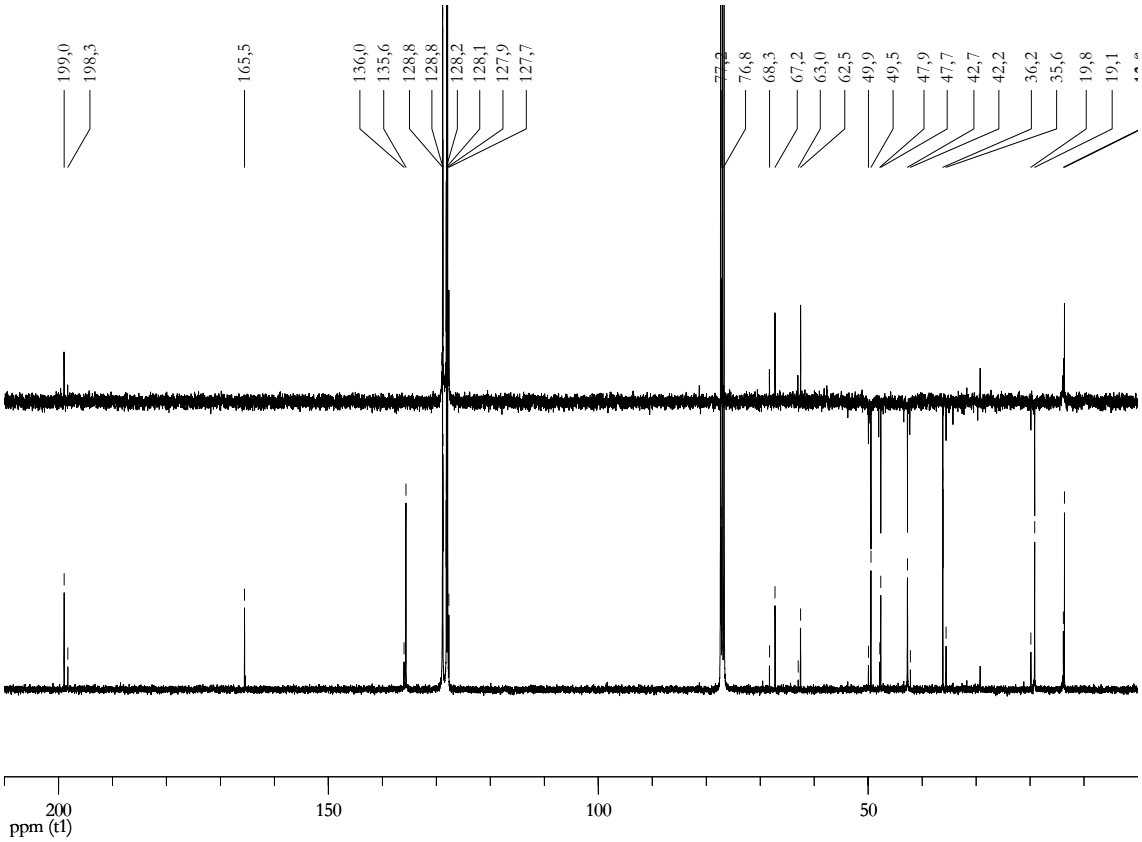
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H-*isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22c**)*



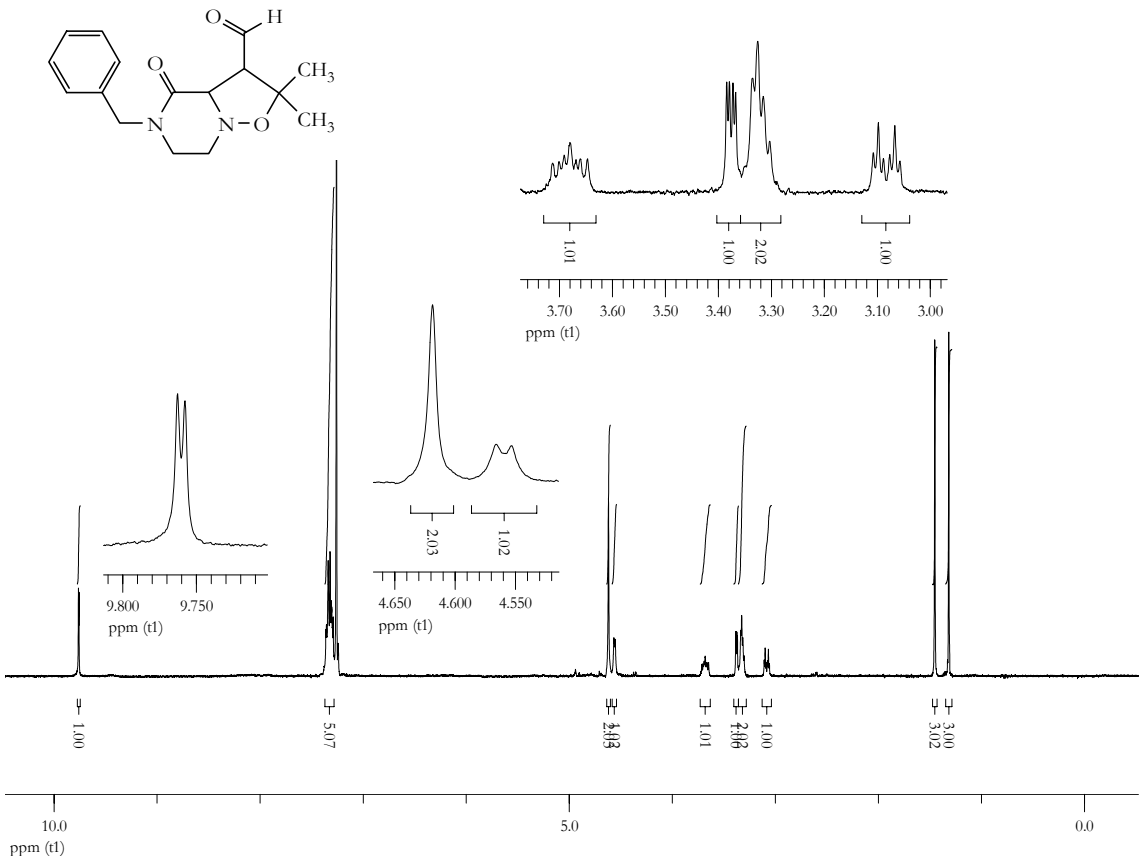


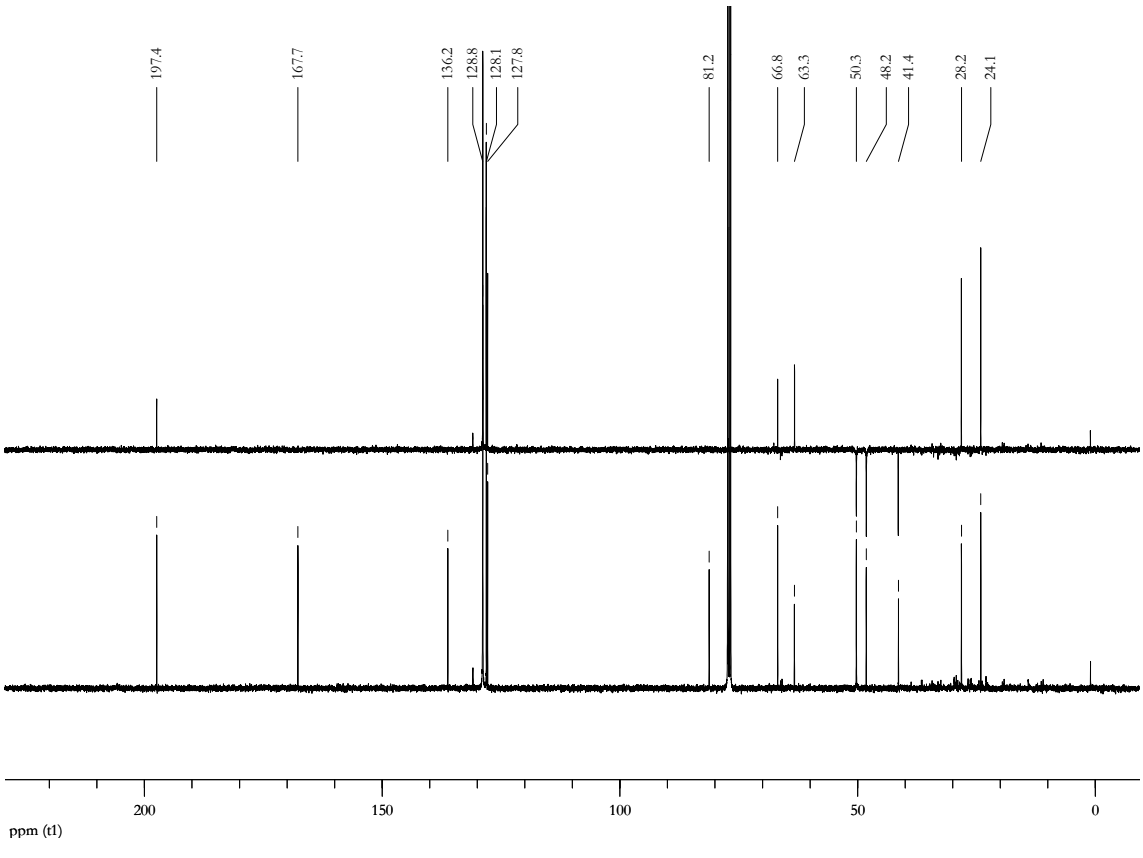
*5-Benzyl-2-propyl-4-oxo-hexahydro-2*H-*isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-3-carbaldehyd (**22d**)*



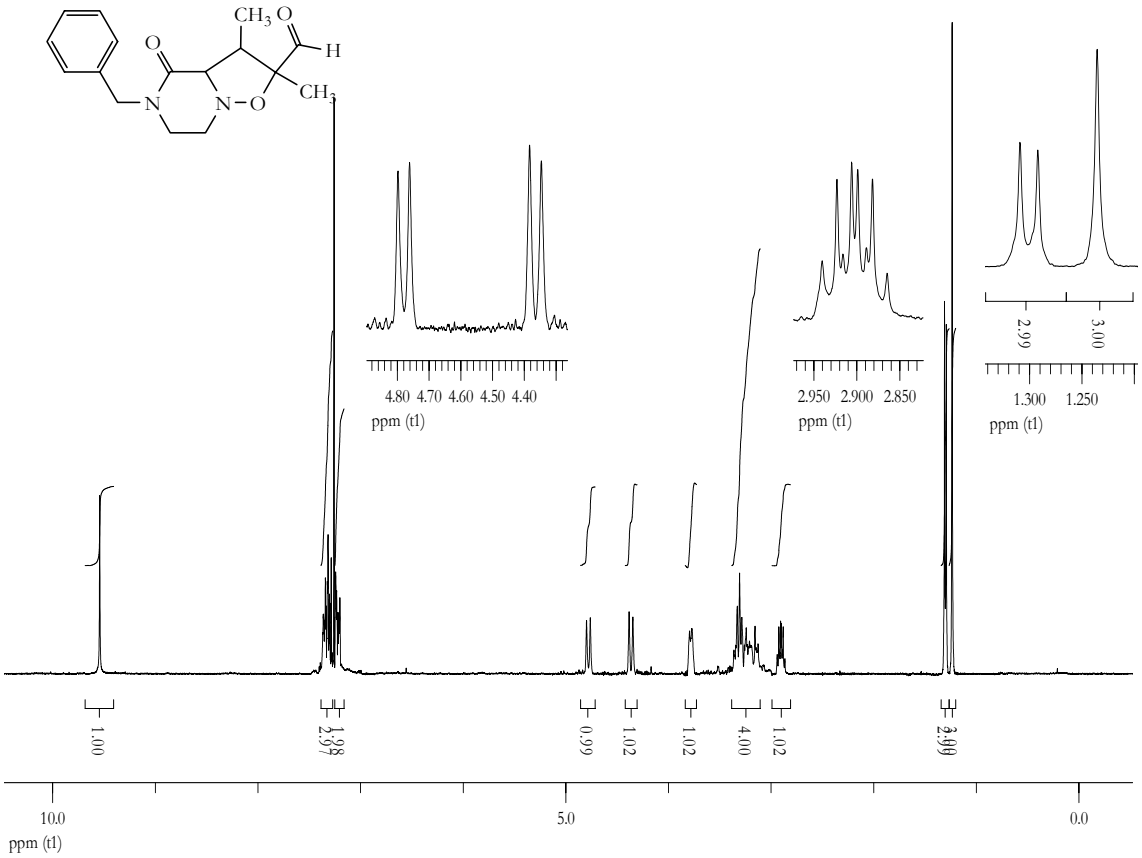


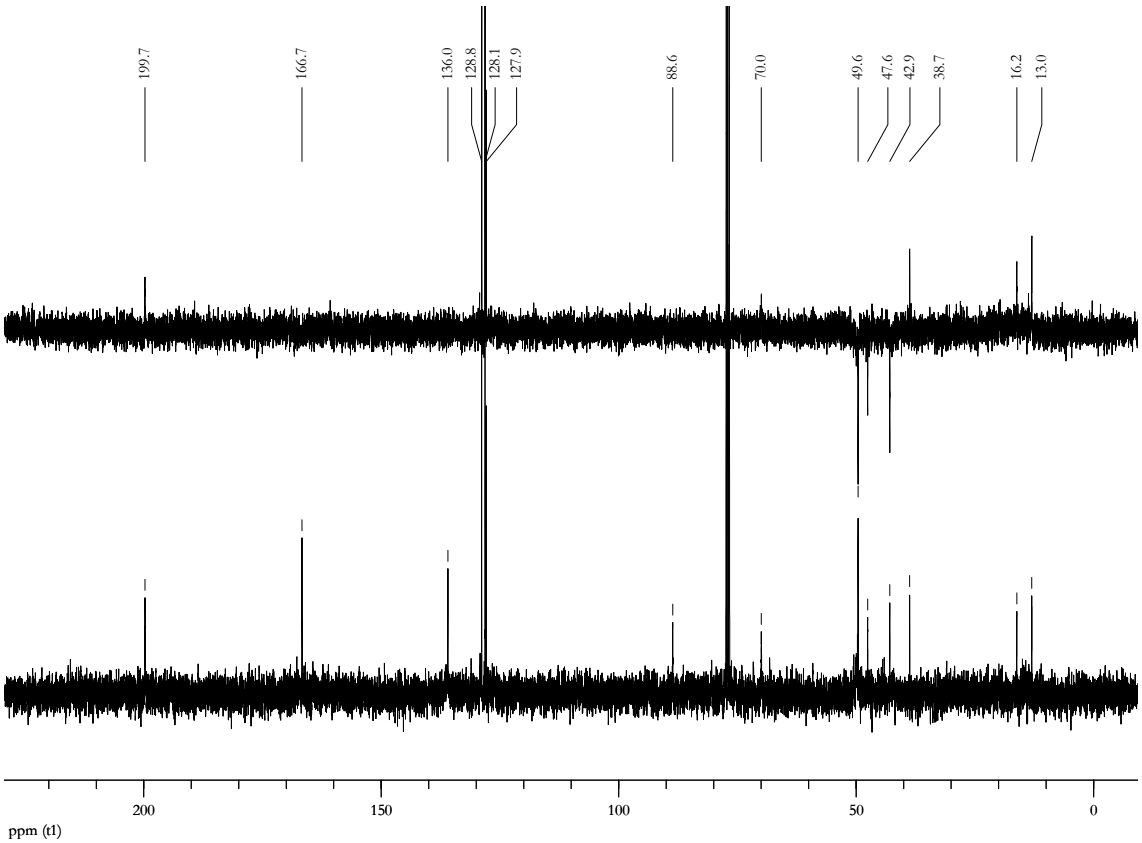
*5-Benzyl-2,2-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-a]pyrazin-3-carbaldehyd (**22f**)*



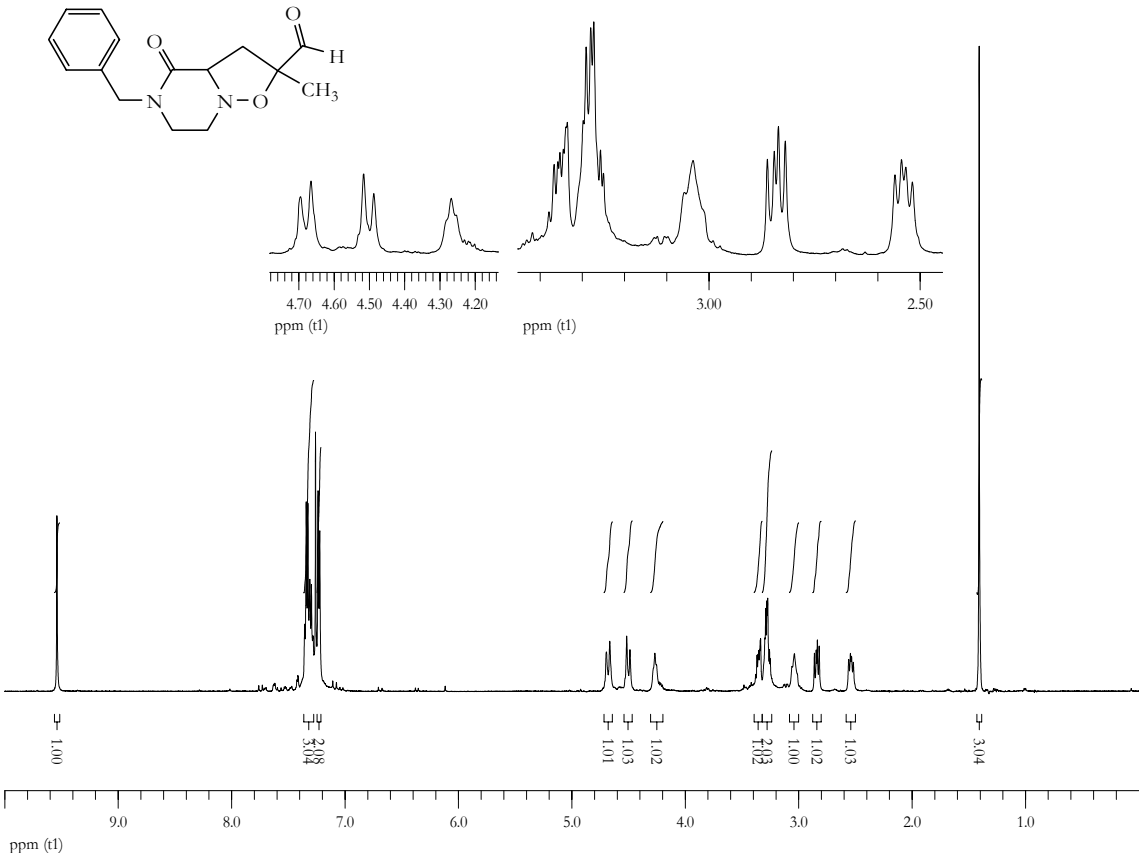


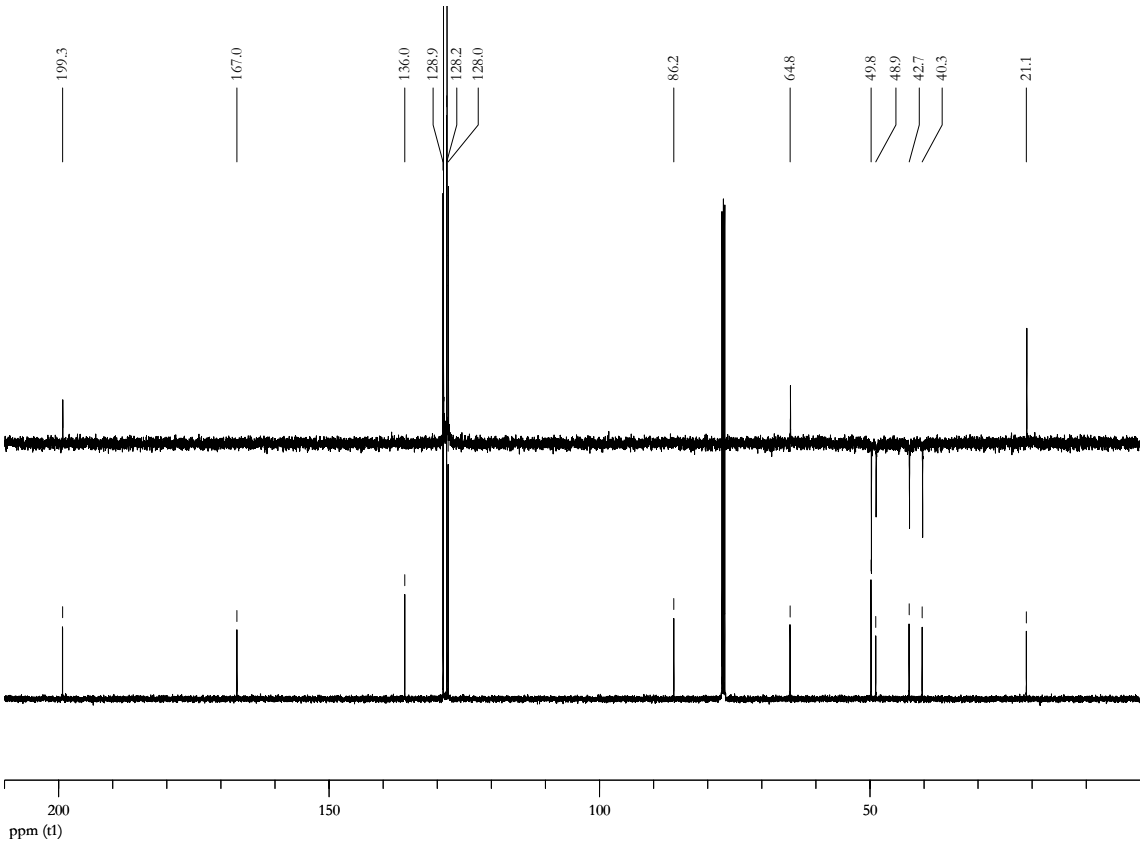
*5-(4-Methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-a]pyrazin-2-carbaldehyd (**25g**)*



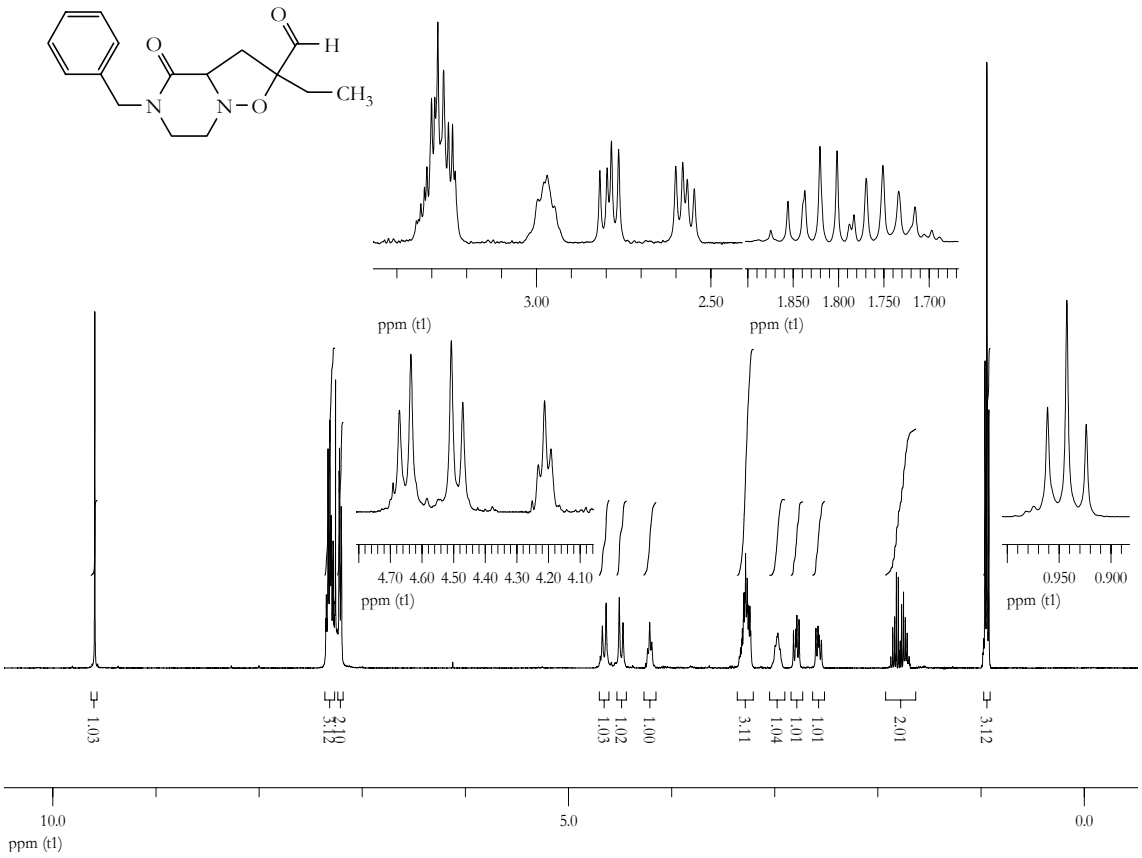


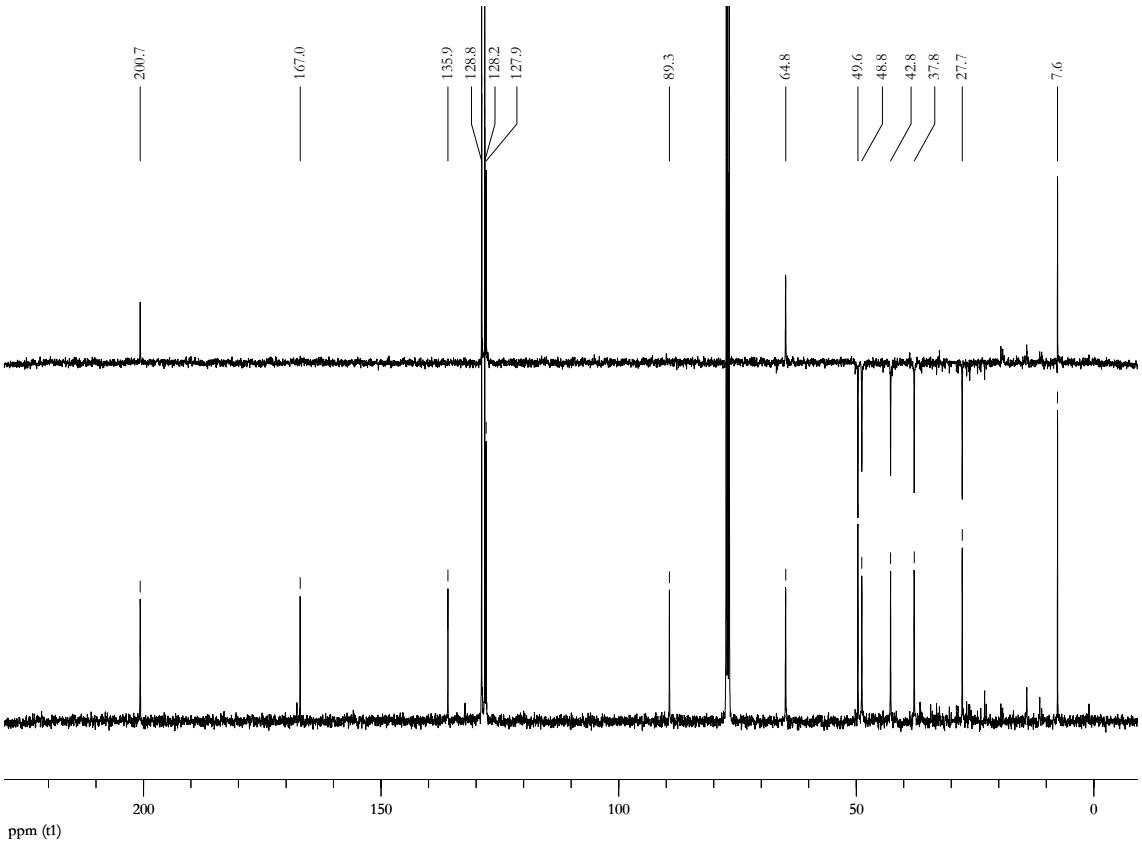
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**25h**)*



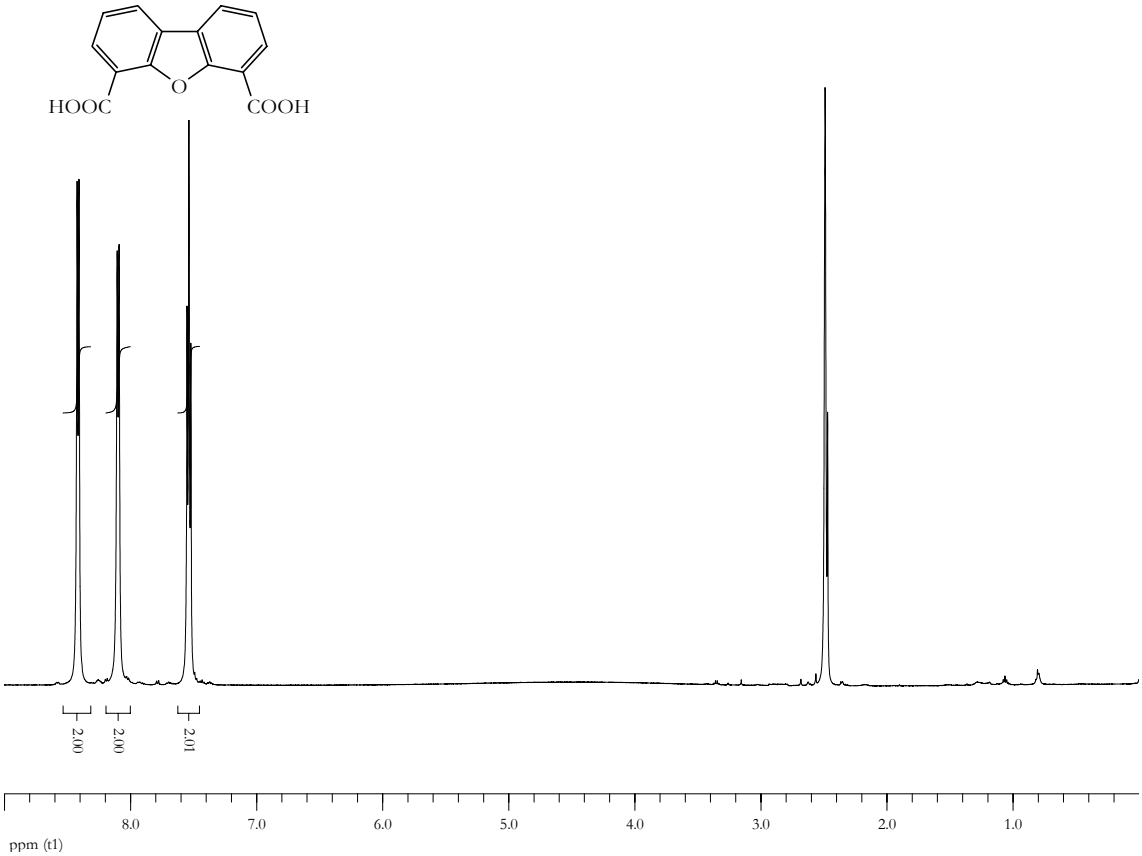


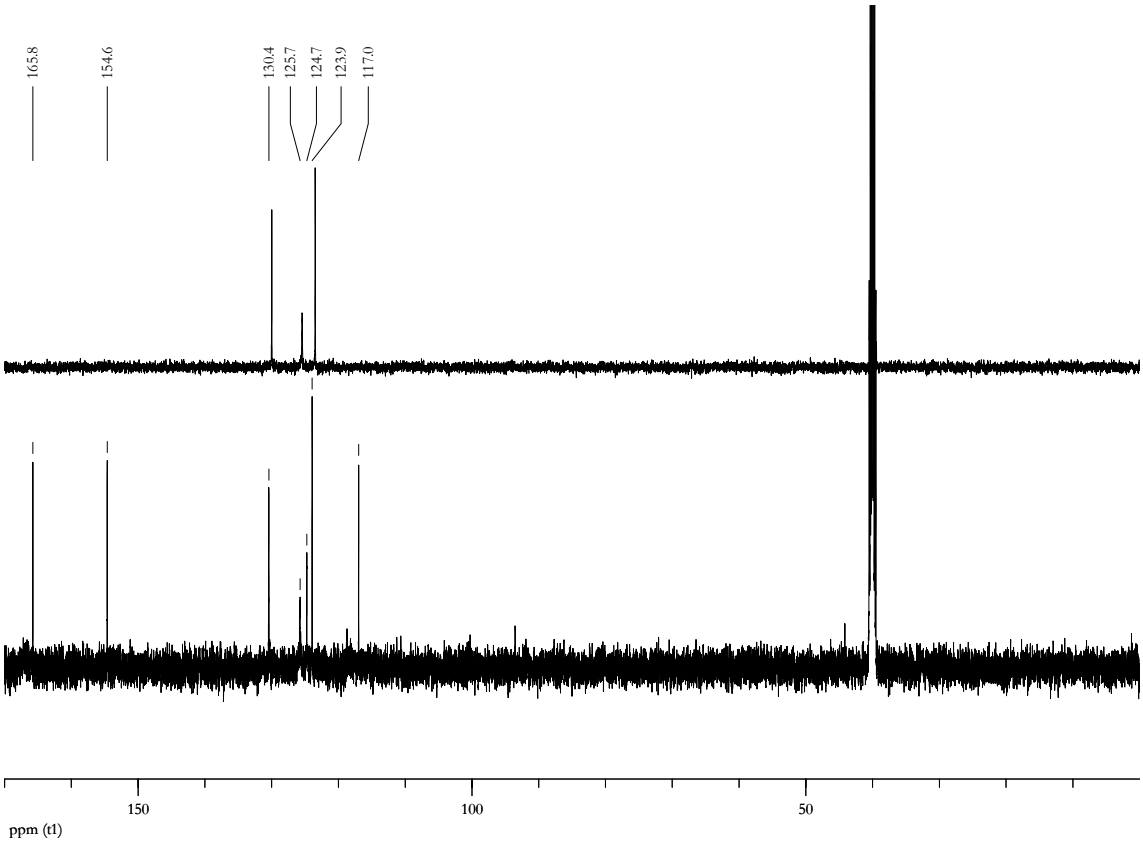
*5-(4-Methoxybenzyl)-2-ethyl-4-oxo-hexahydro-2*H*-isoxazolo[2,3-*a*]pyrazin-2-carbaldehyd (**25i**)*



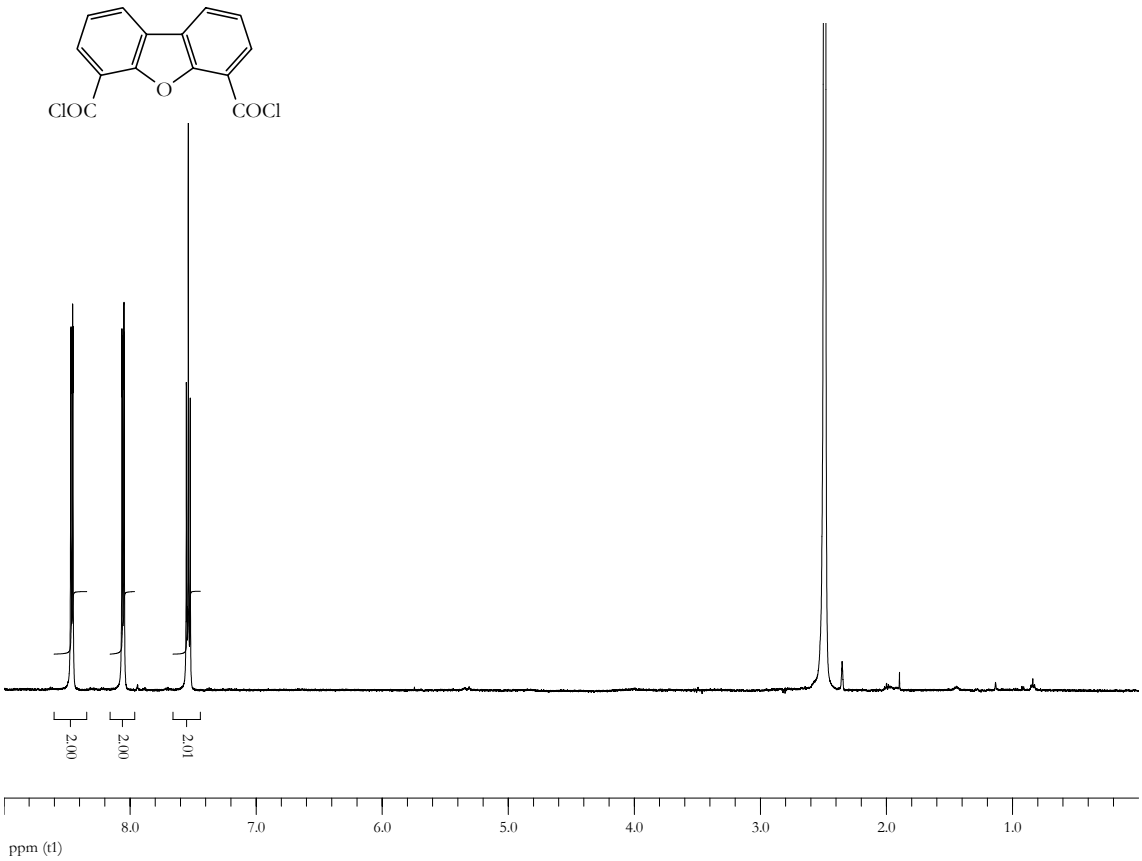


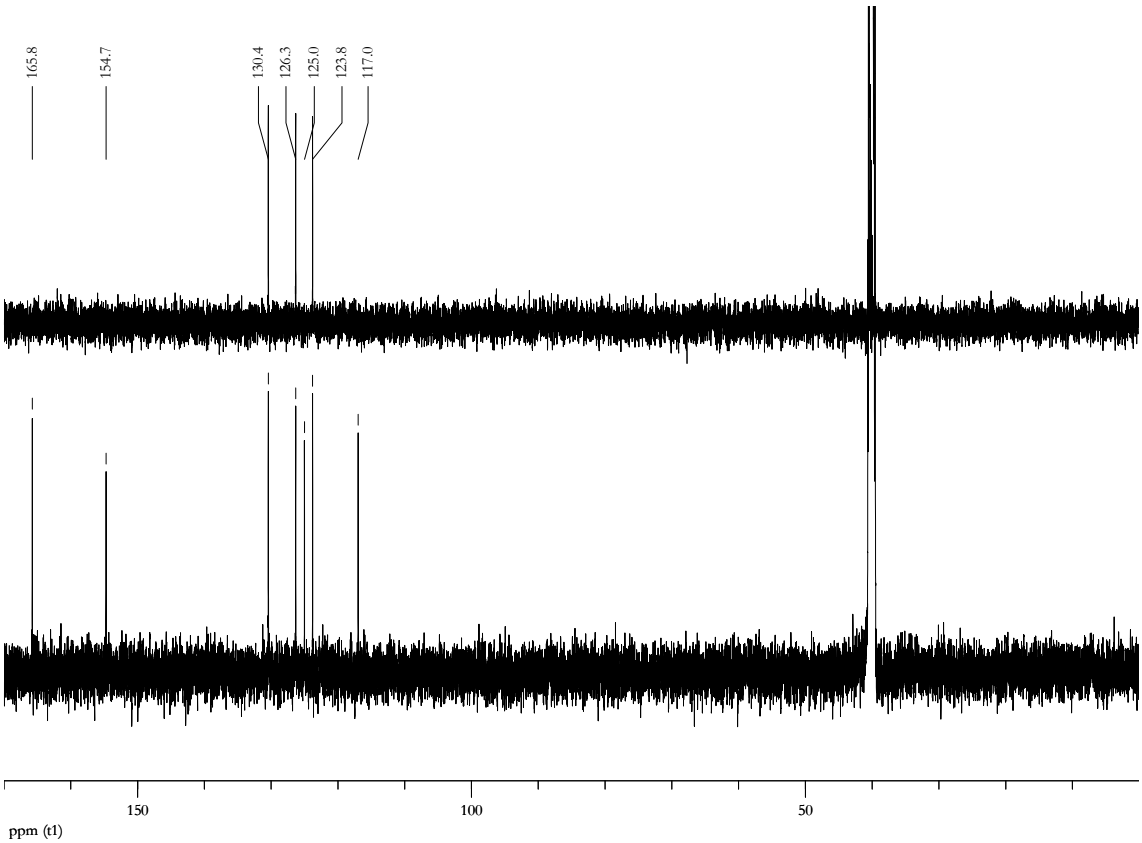
*Dibenzofuran-4,6-dicarbonsäure (**32**)*



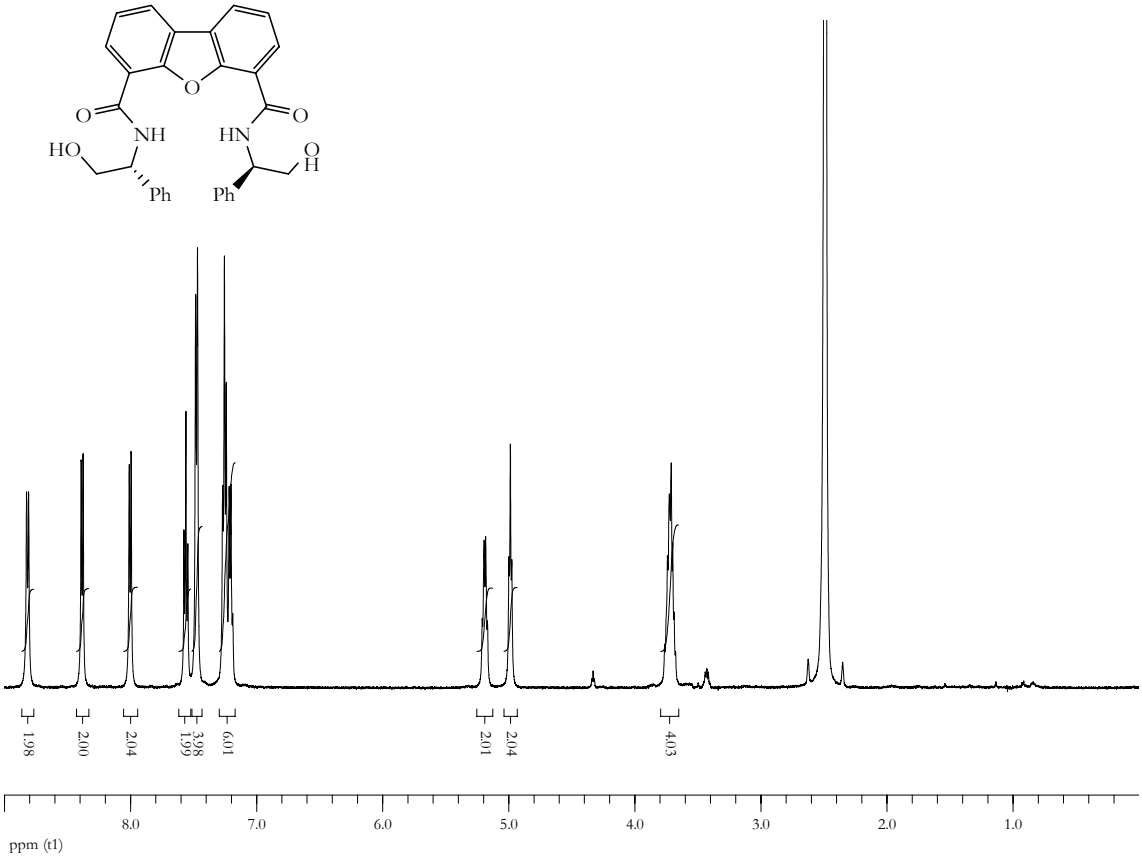


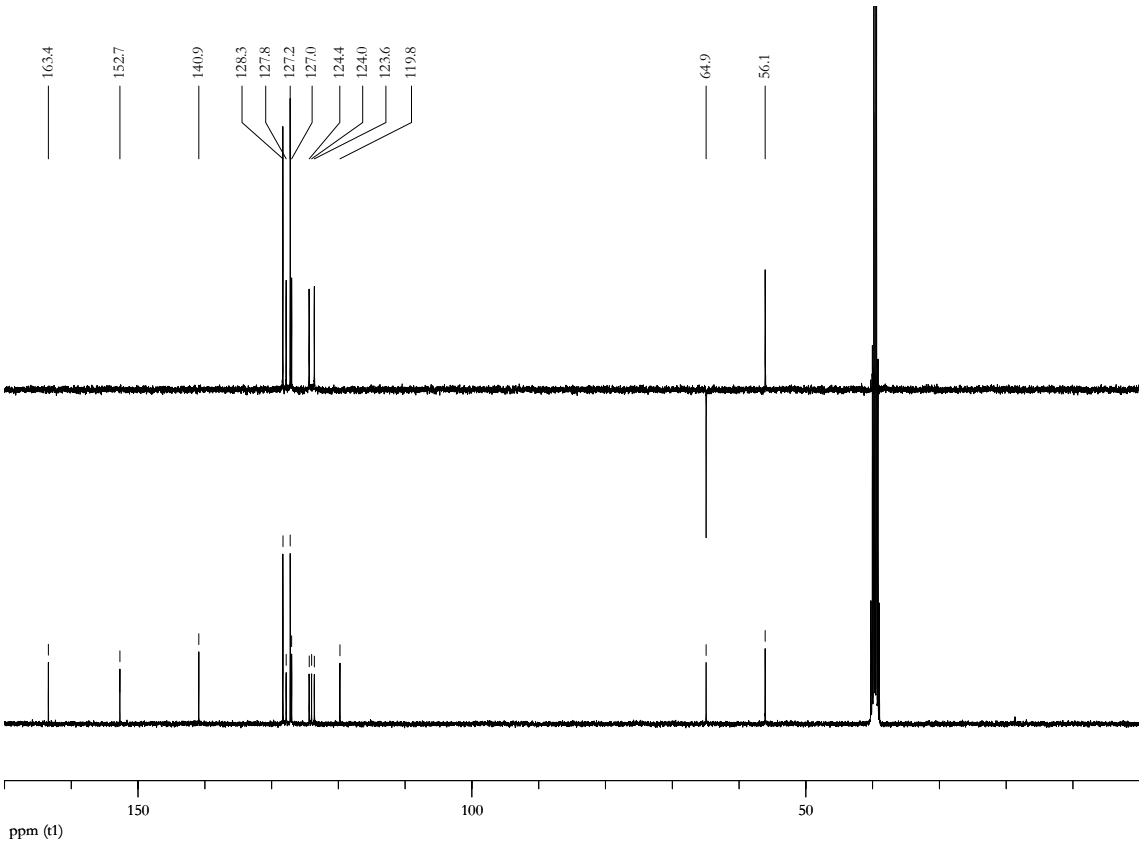
*Dibenzofuran-4,6-dicarbonylchlorid (**33**)*



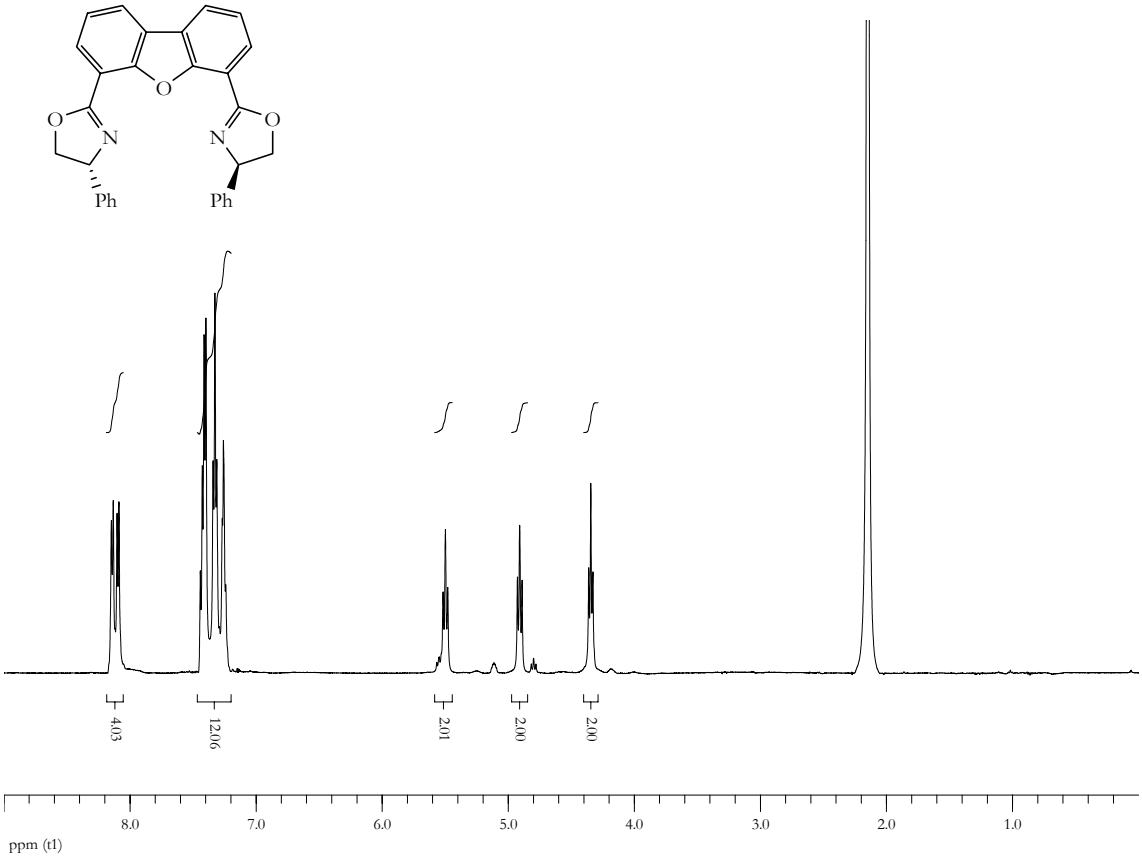


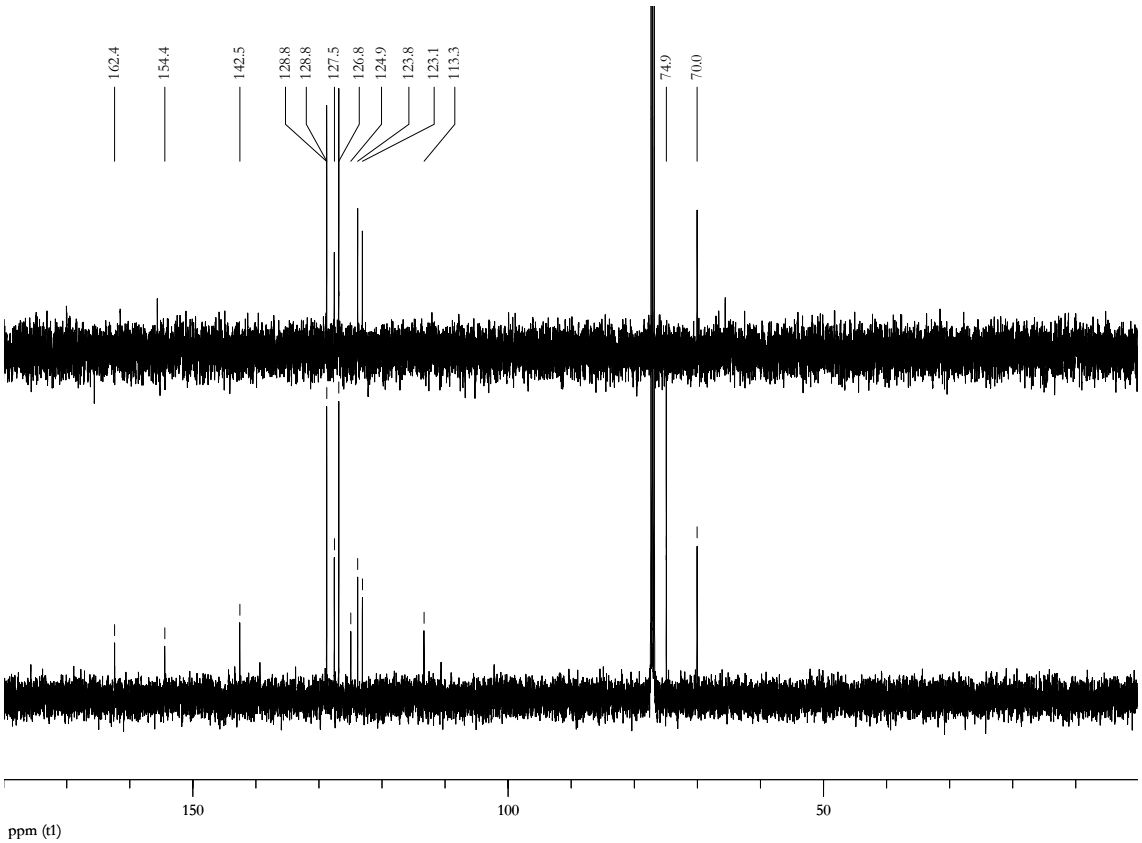
*Dibenzofuran-4,6-dicarbonsäurebis(2-hydoxy-1-phenylethyl)amid (**34**)*



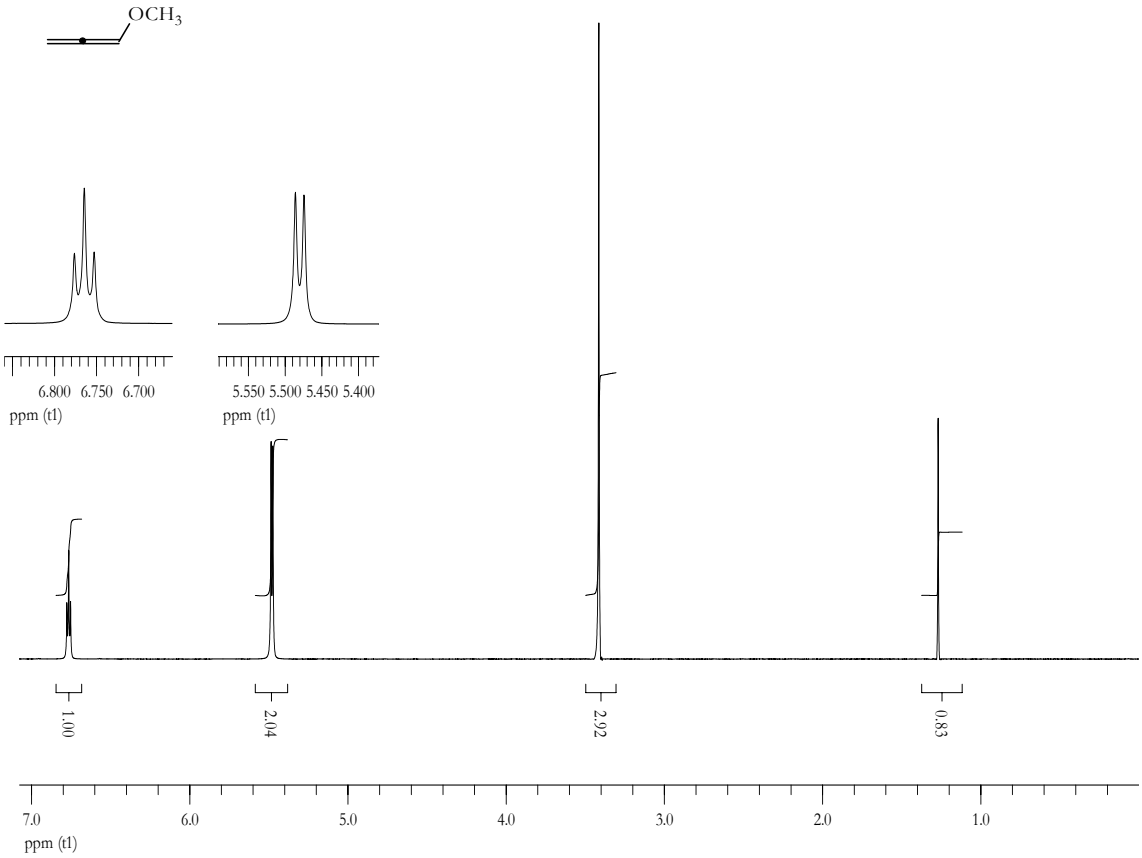


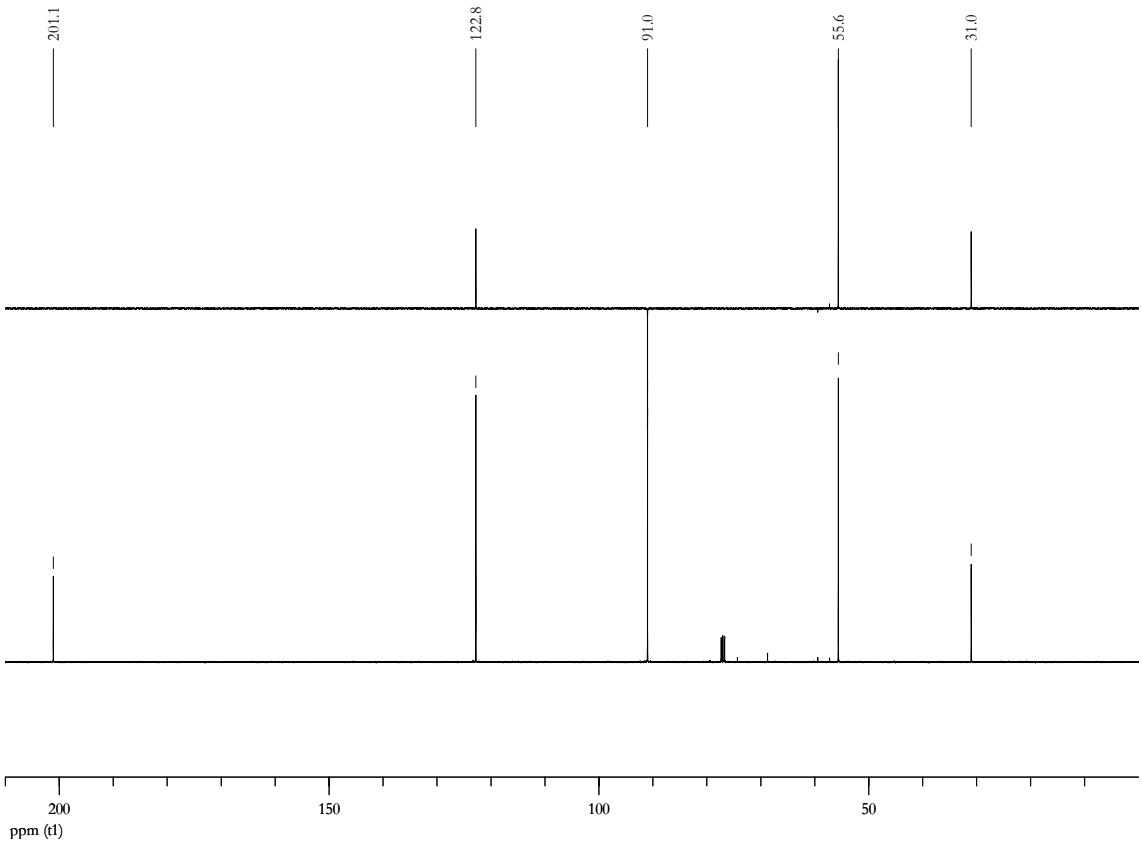
*(*R,R*)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2´-bis(4-phenyloxazolin) (**30**)*



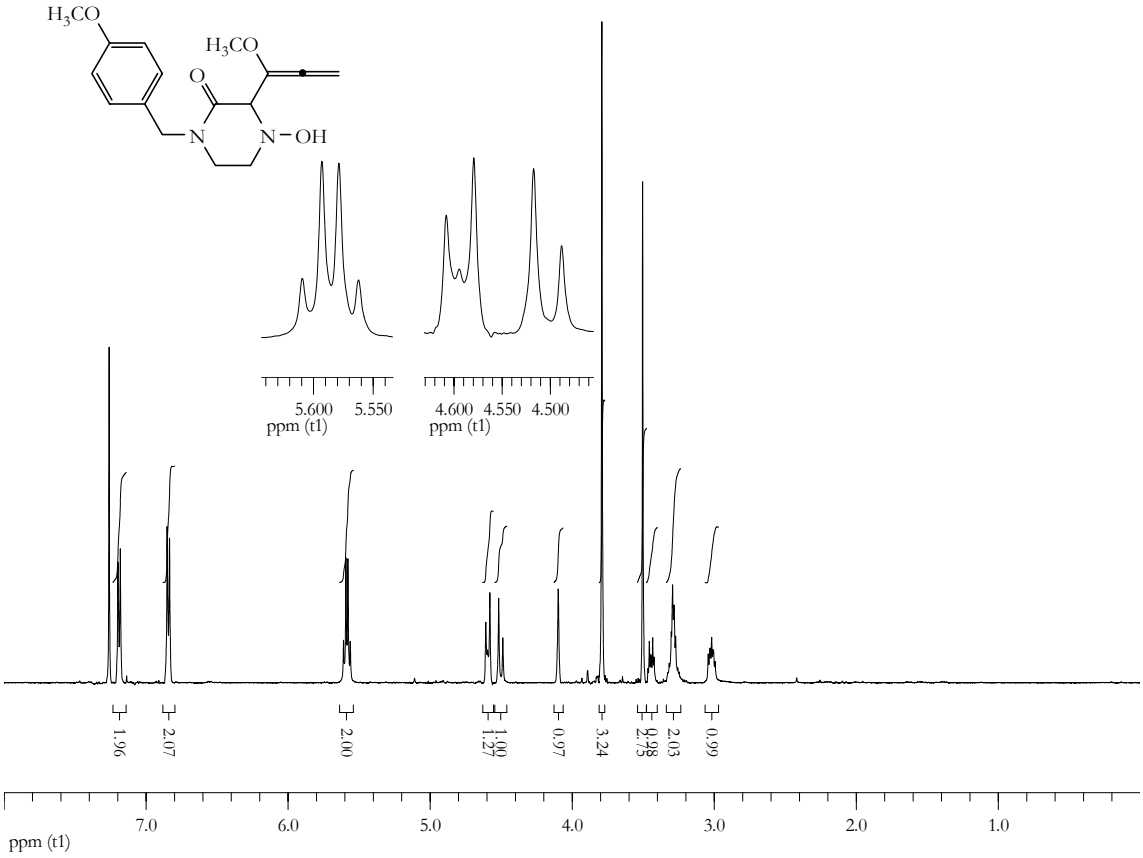


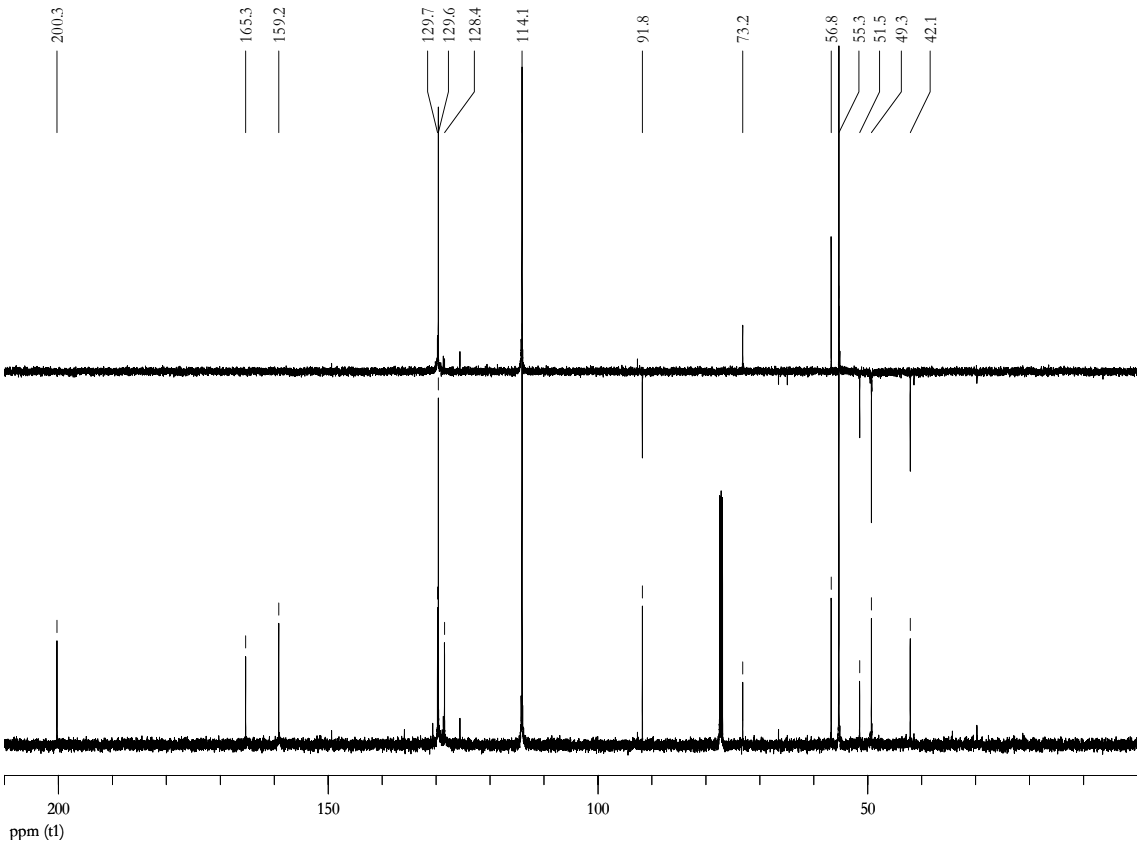
*Methoxyallen (**37**)*



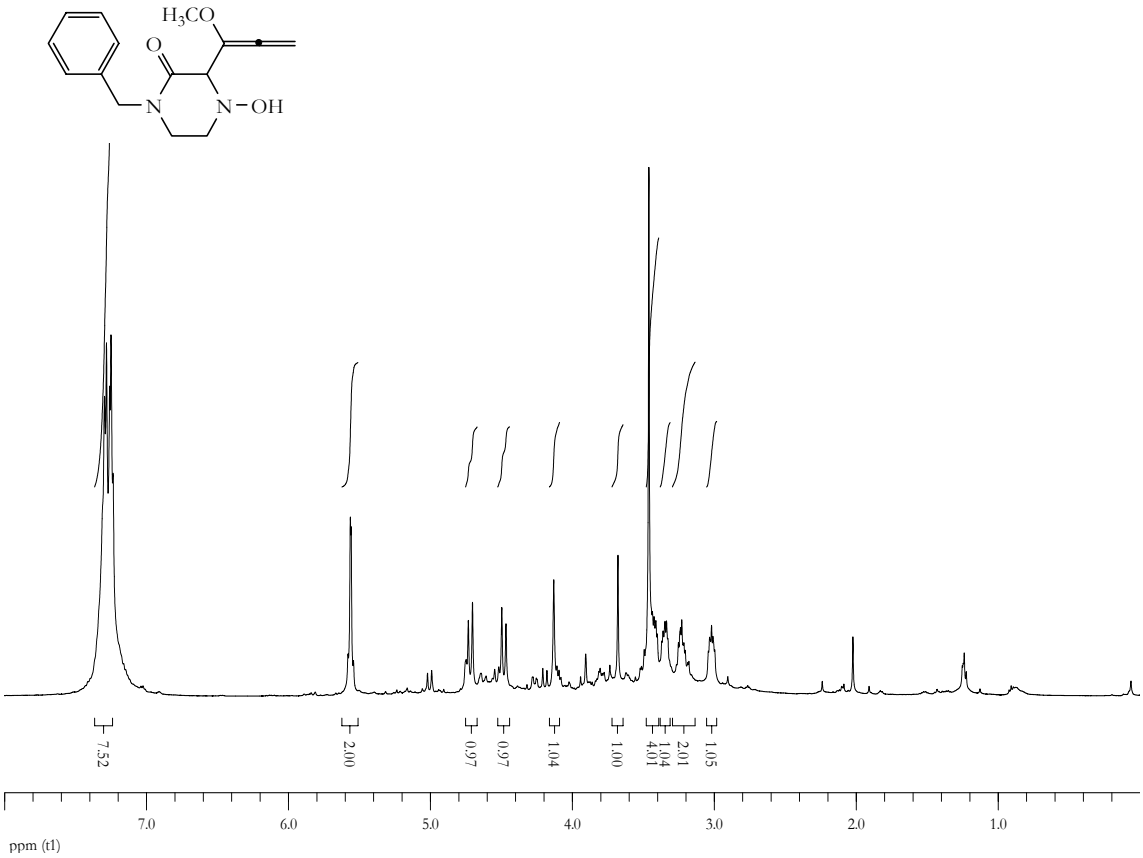


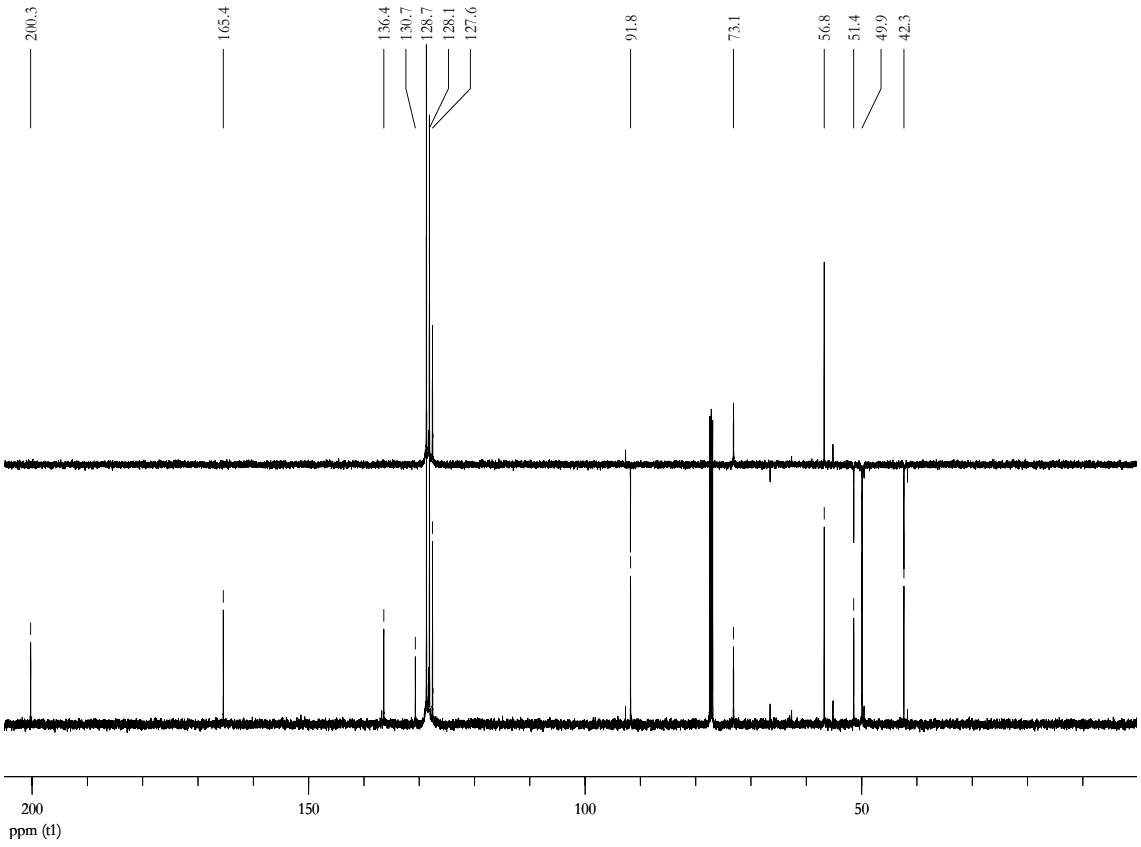
*4-Hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-on (**39**)*



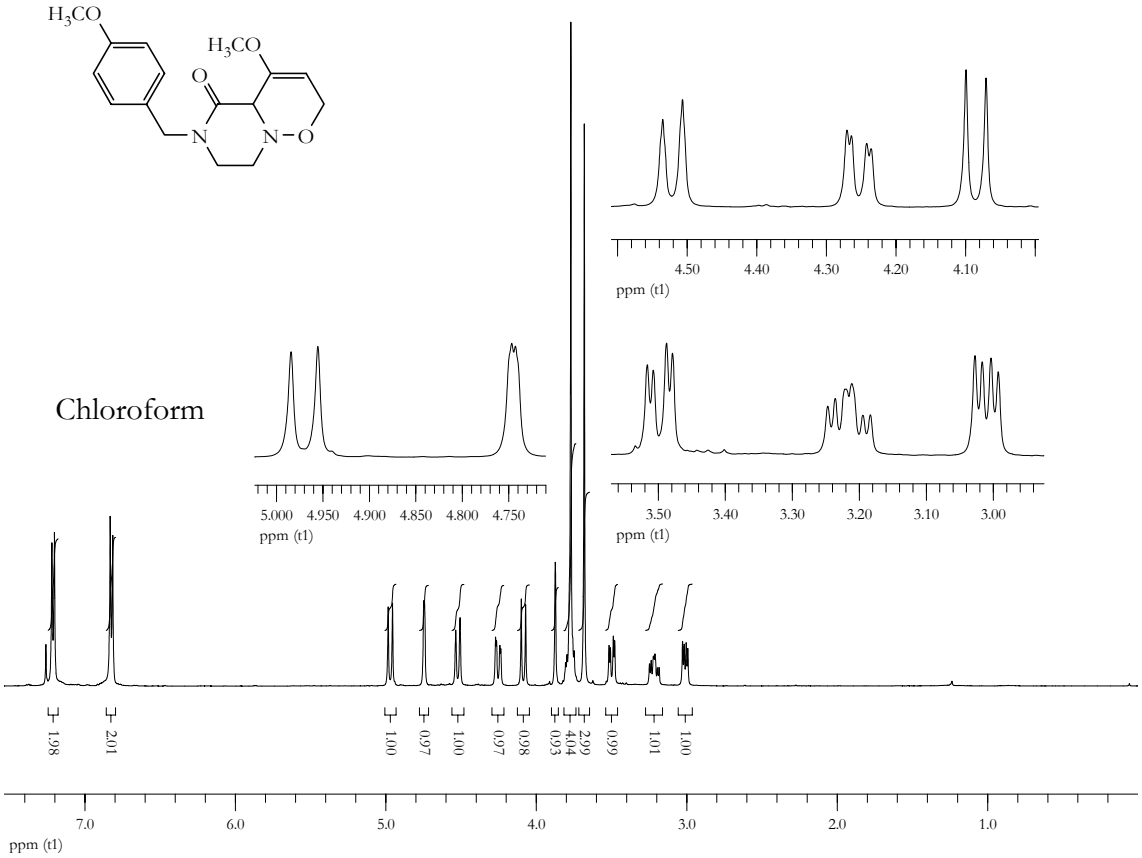


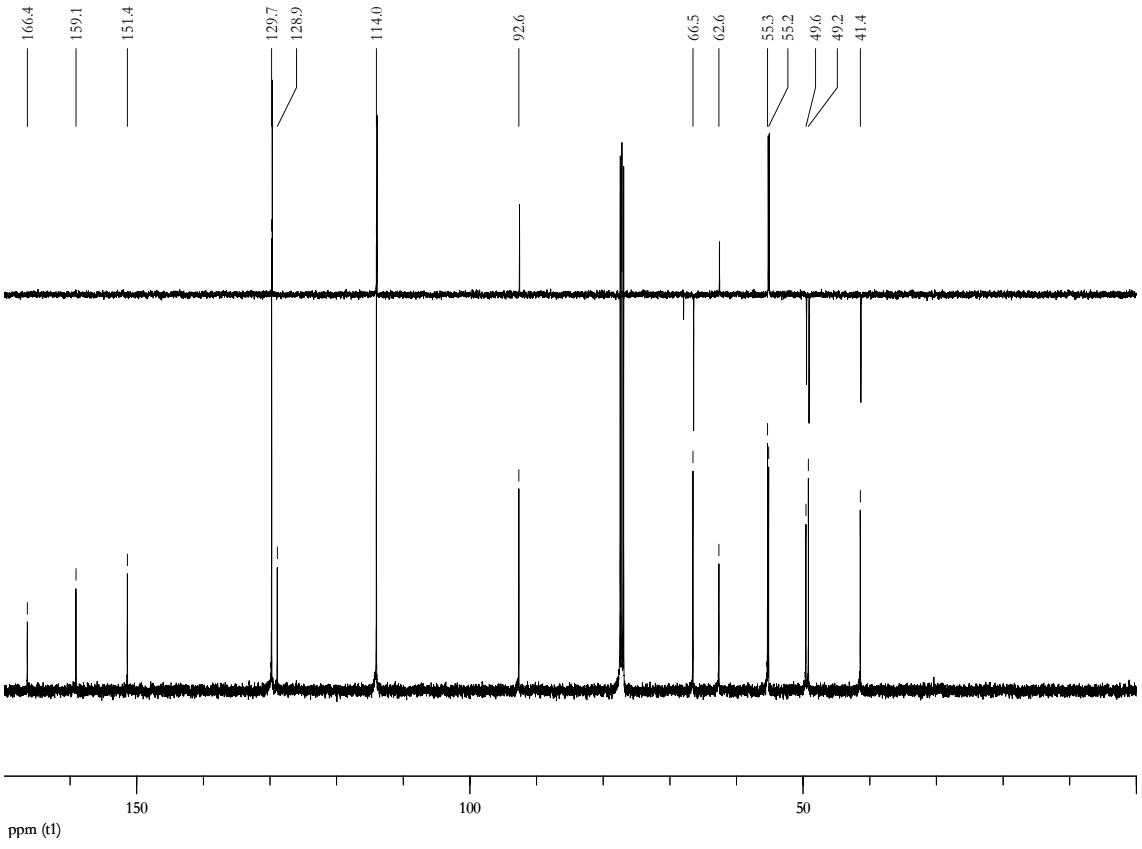
*1-Benzyl-4-hydroxy-3-(1-methoxypropa-1,2-dienyl)piperazin-2-one (**40**)*



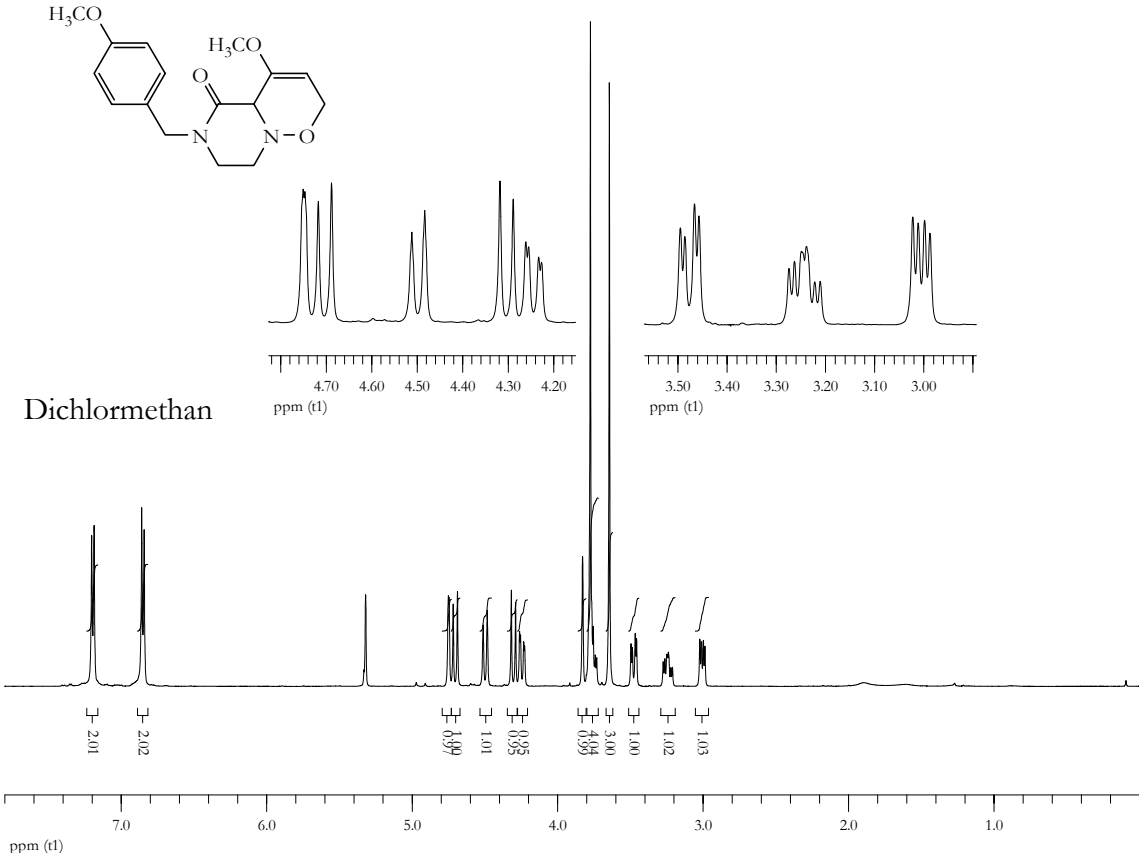


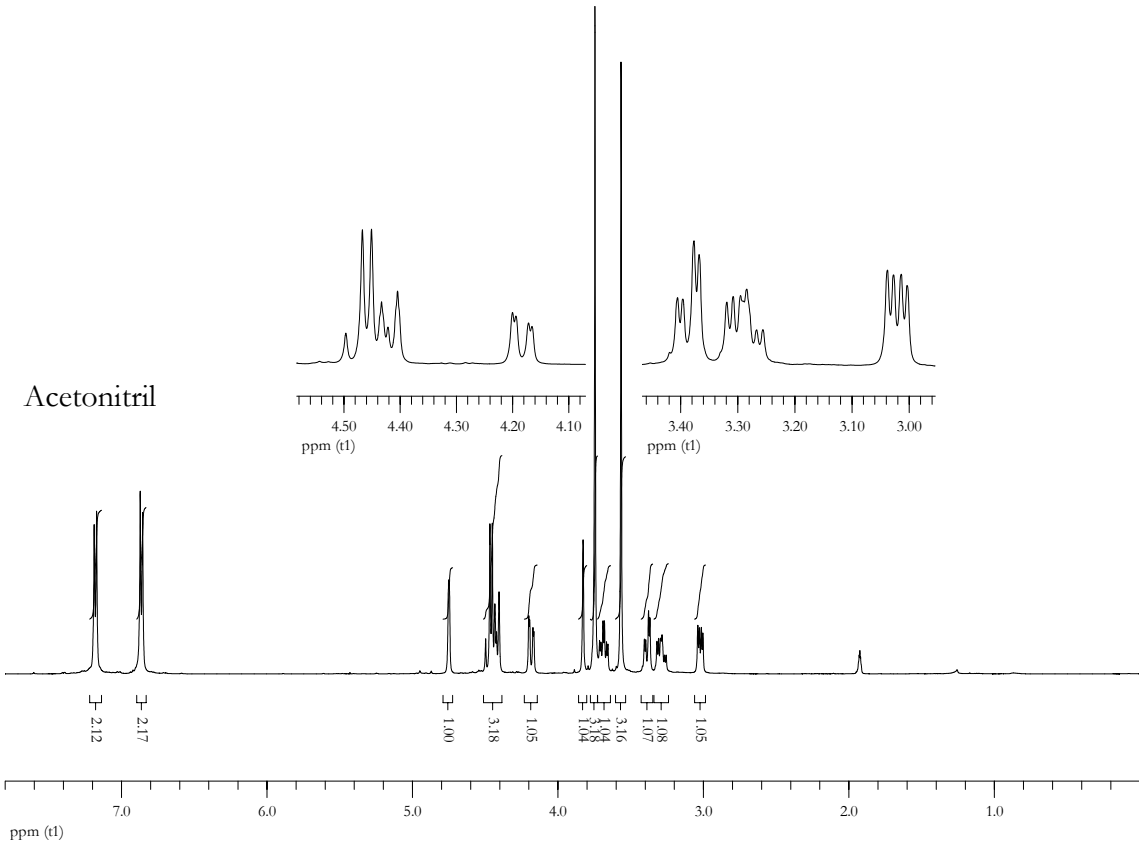
*4-Methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-on (**41**)*



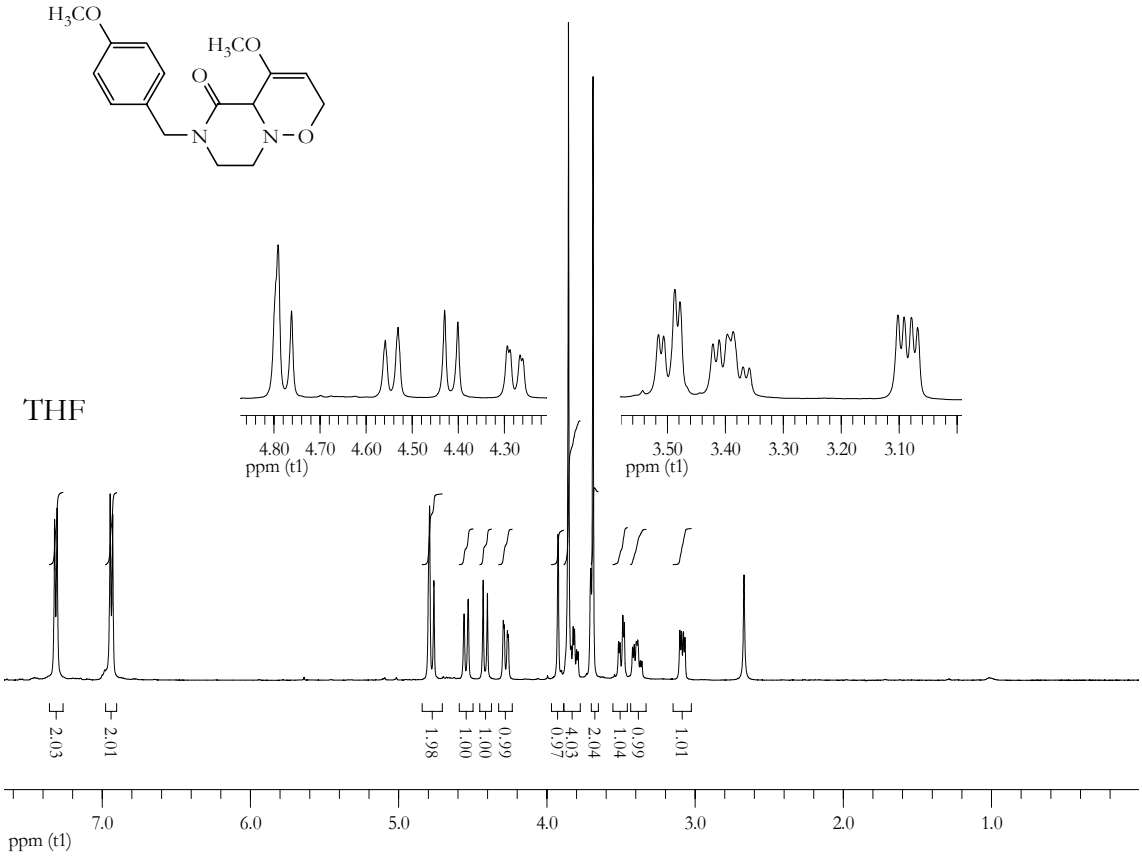


*4-Methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-on (**41**)*

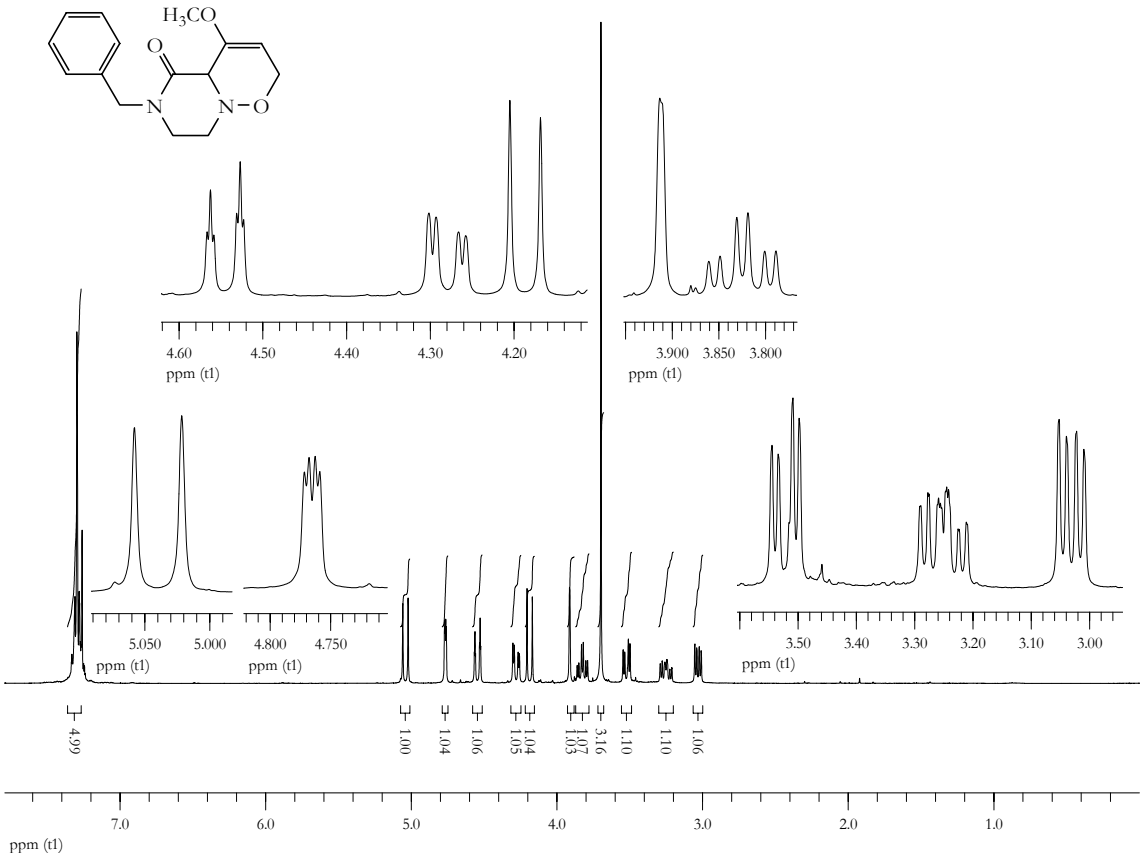


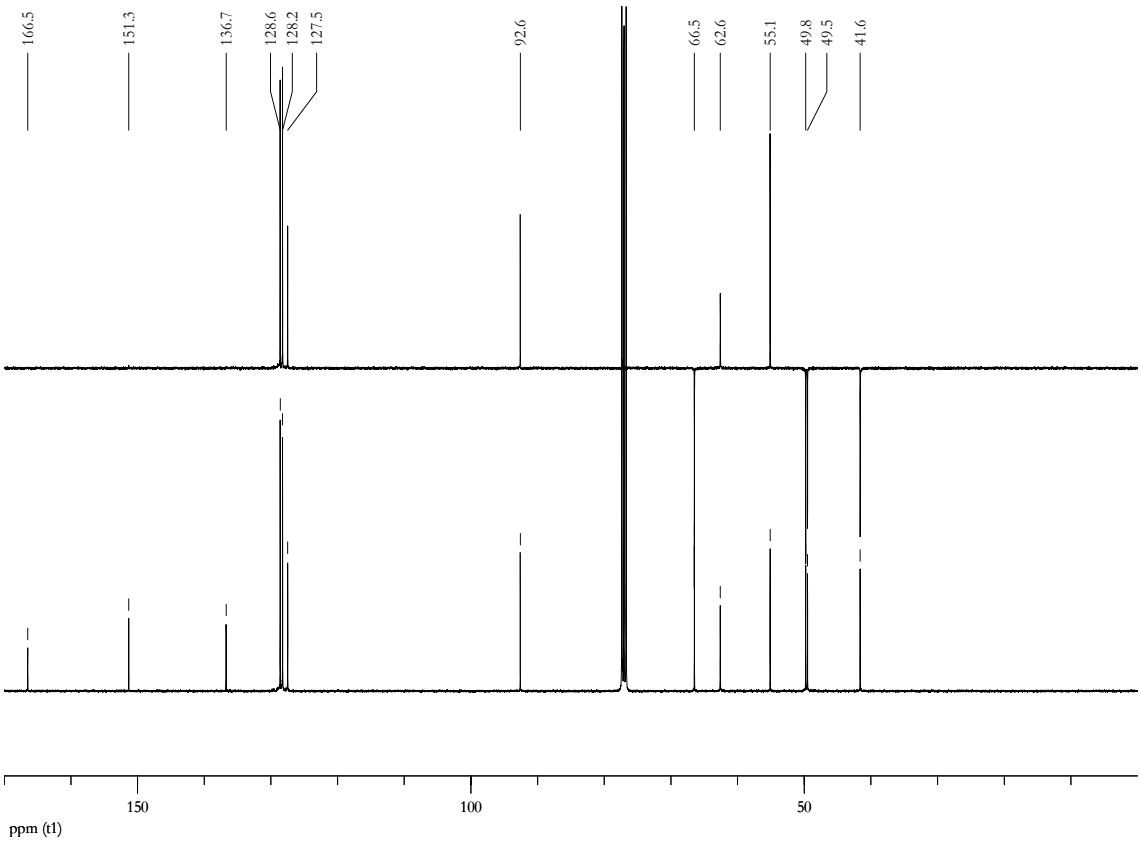


*4-Methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-on (**41**)*

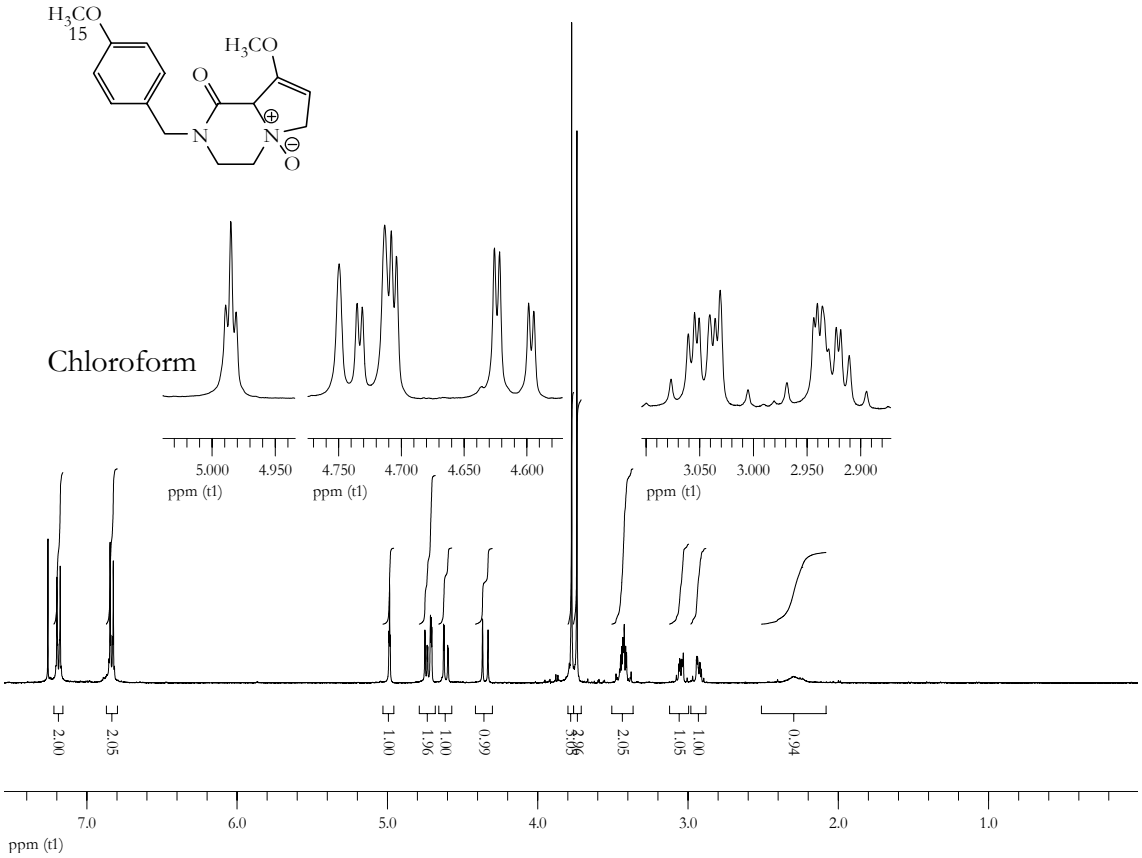


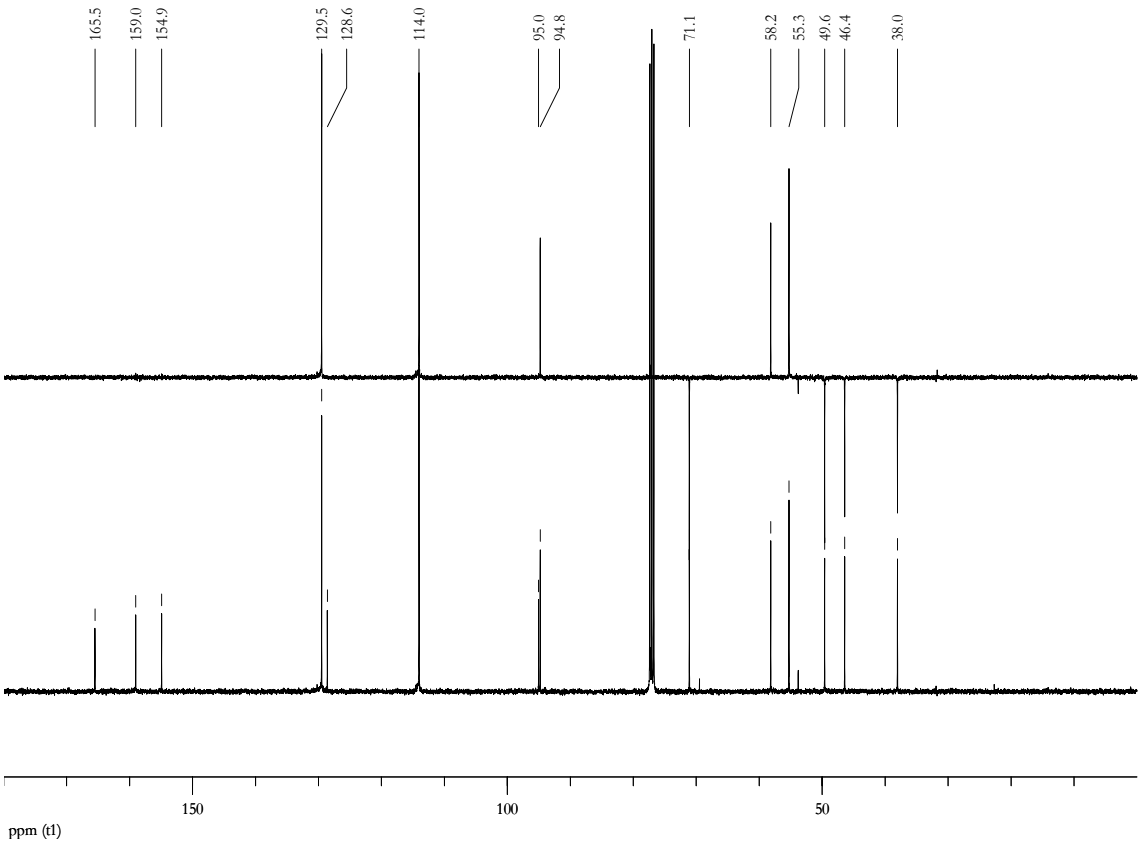
*6-Benzyl-4-methoxy-7,8-dihydropyrazino[1,2-*b*][1,2]oxazin-5(2*H*,4a*H*,6*H*)-on (**42**)*



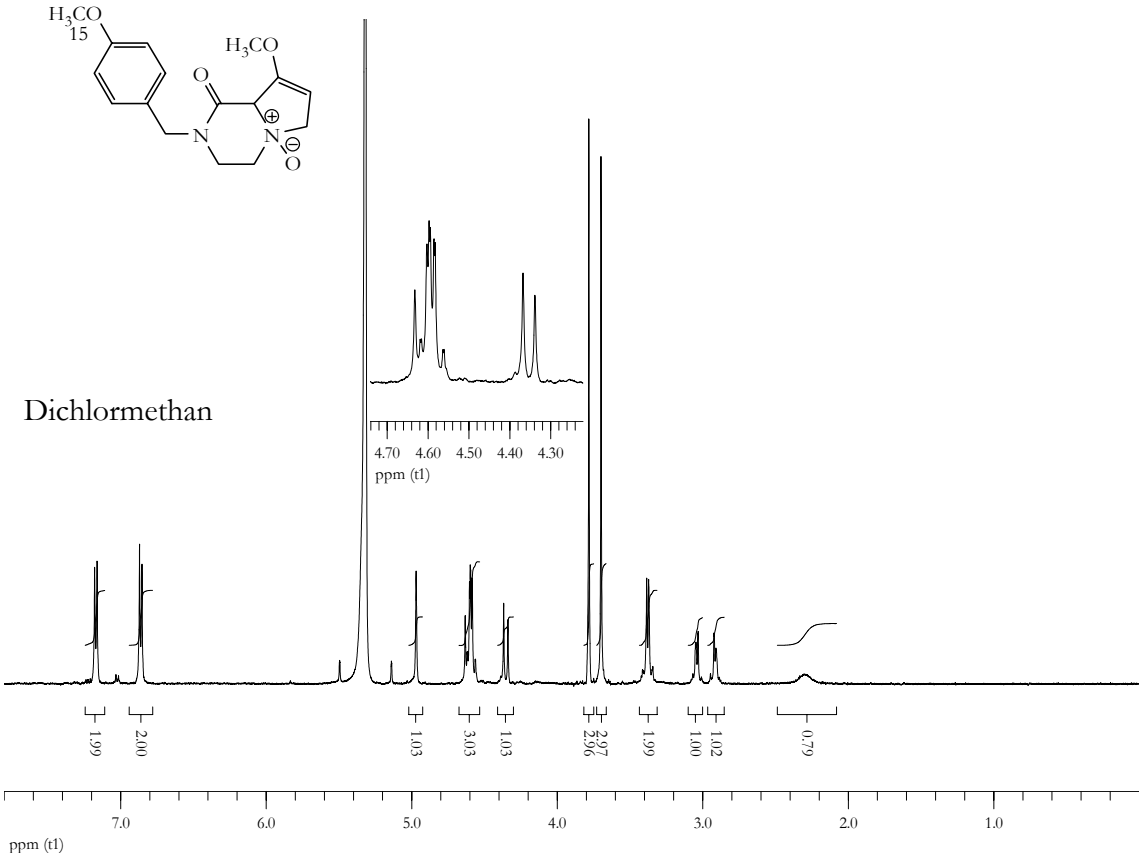


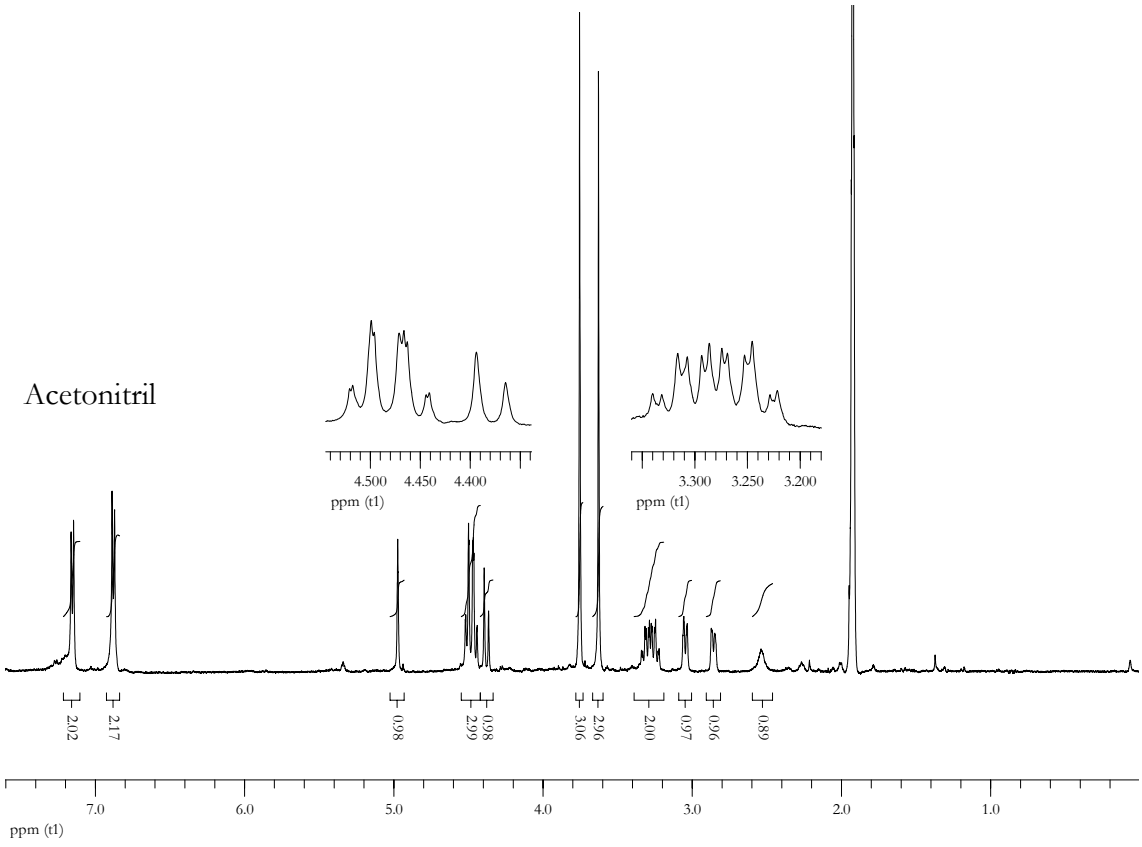
*1-Hydroxy-8-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-5-oxid (**43**)*



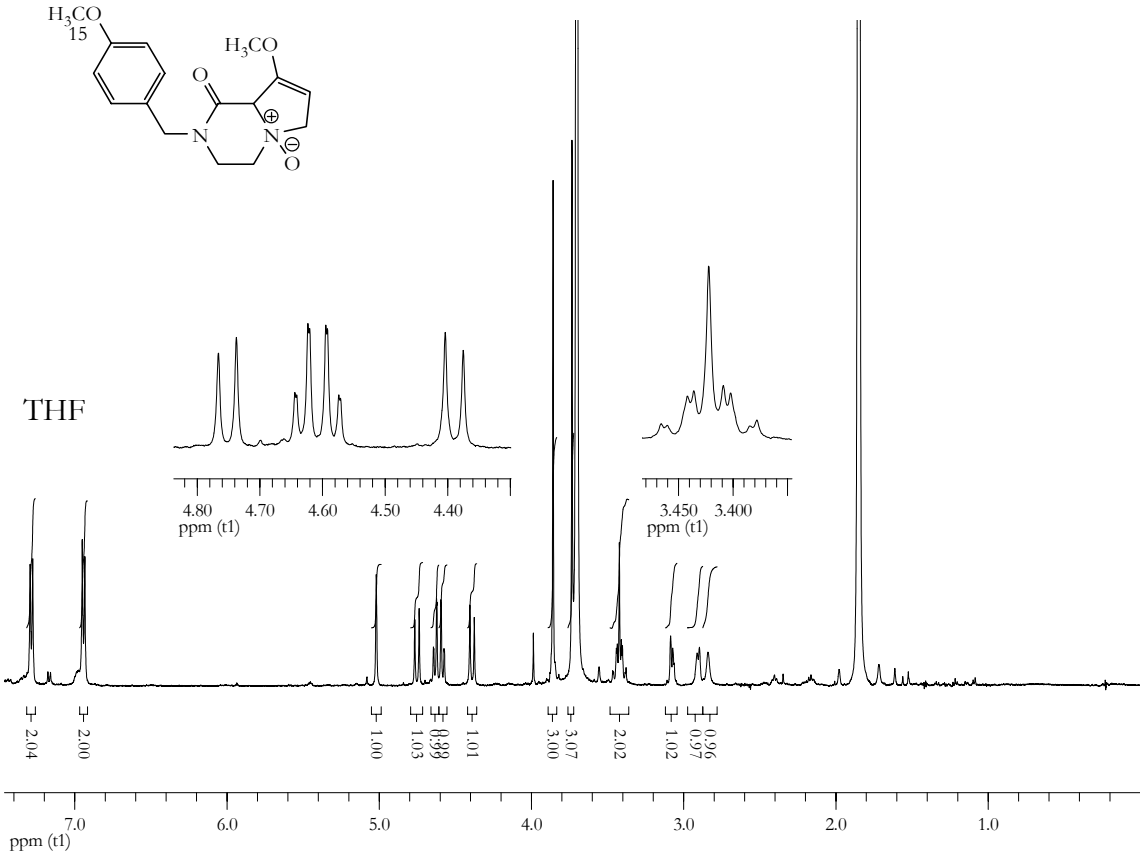


*1-Hydroxy-8-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-5-oxid (**43**)*

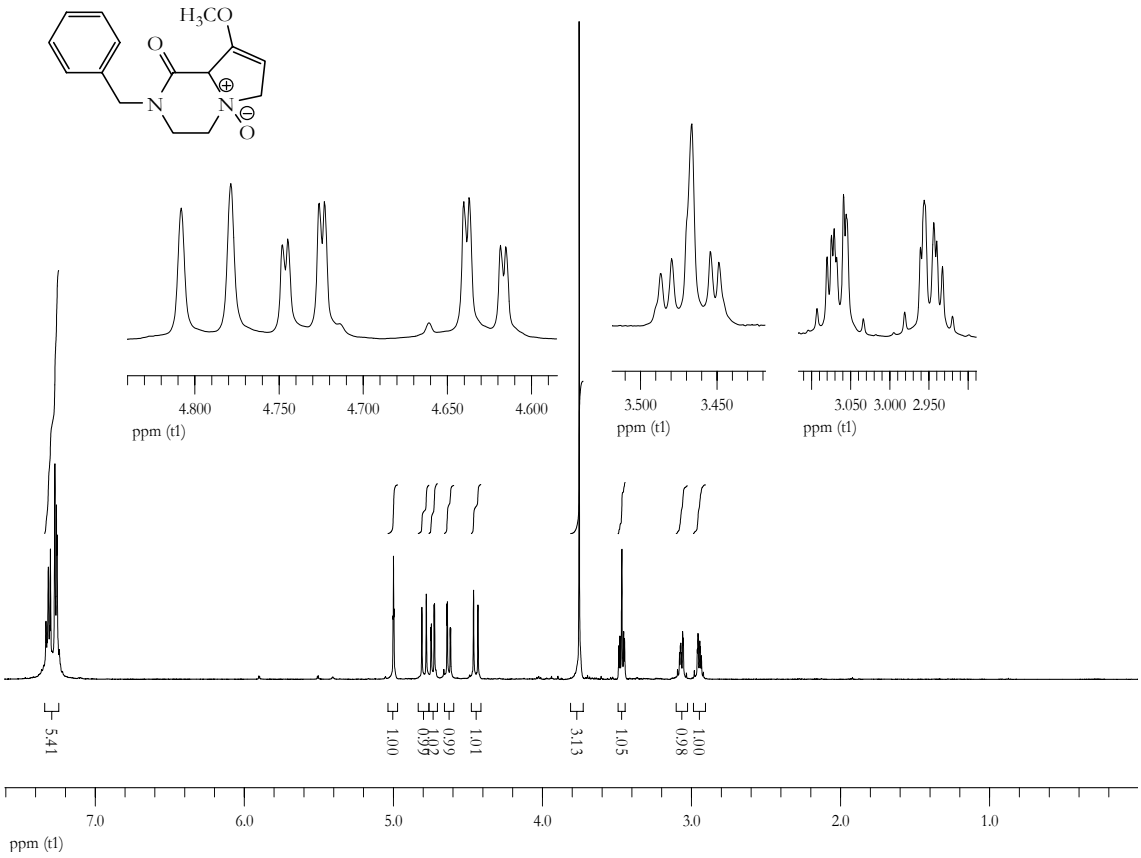


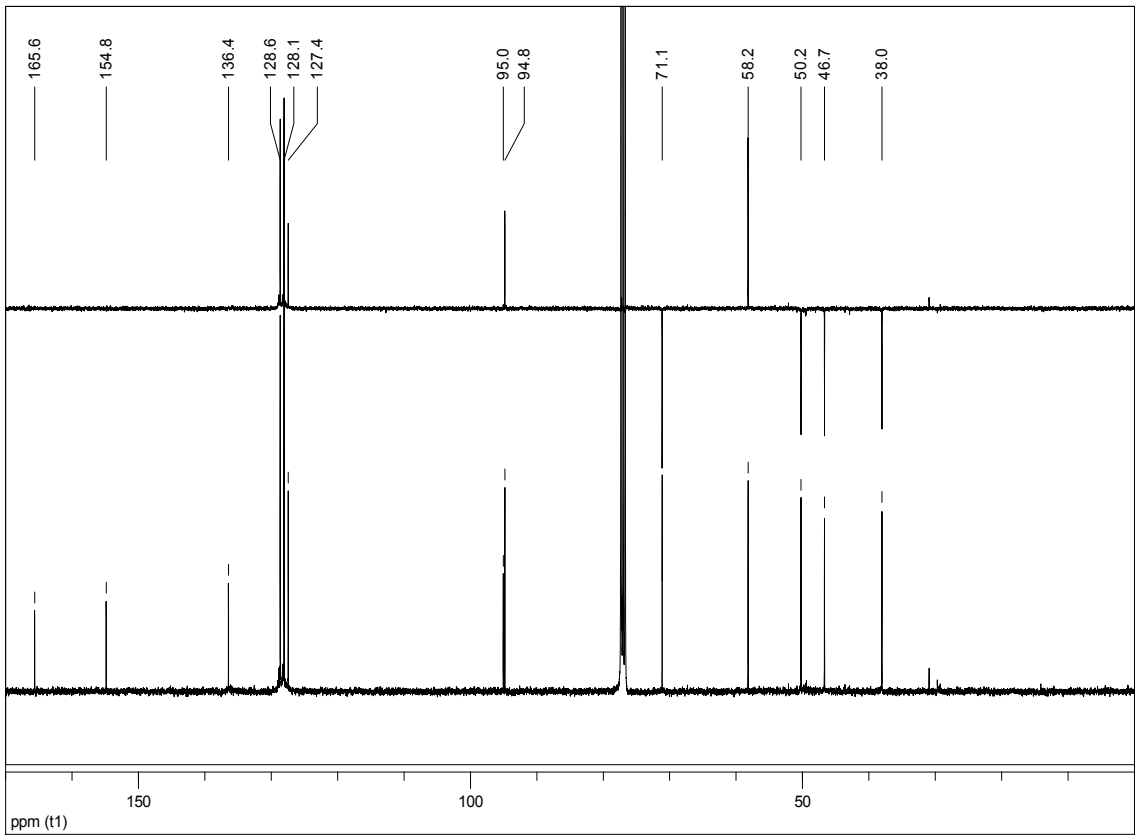


*1-Hydroxy-8-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-5-oxid (**43**)*



*2-Benzyl-1-hydroxy-8-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-5-oxid (**44**)*





9 LITERATURVERZEICHNIS

[1] Cicchi, S.; Marradi, M.; Vogel, P.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614.

[2] Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743.

[3] Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119.

[4] Ali, S. A.; Hashmi, S. M. A. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2* **1998**, 2699.

[5] a) Dinsmore, C. J.; Hutchinson, J. H.; Williams, T. M. *PCT Int. Appl. WO 99 09,* 985 (Cl. A61 K31/495), **1999**, GB Appl. 98/975, **1998**,

b) Baudoin, B.; Dereu, N.; El-Ahmad, Y.; Jimonet, P.; Le Brun, A. *PCT Int. Appl. WO 99 41*, 242 (Cl. C07D241/08), **1999**, *U.S. Appl. PV 81*, 602, **1998**,

c) Anthony, N. J.; Ciccarone, T. M.; Dinsmore, C. J.; Gomez, R. P.; Williams, T. M.; Hartman, G. D. *U. S. 5*,856,326 (Cl. 514-252; A61 K31/ 495) **1999**, *U. S. Appl. 470*, 690, **1995**,

d) Benjahad, A.; Benhaddou, R.; Granet, R.; Kaouadji, M.; Krausz, P.; Piekarski, S.; Thomason, F.; Bosgiraud, C.; Delebasssée, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9545.

[6] a) Burkholder T. P.; Kudlacz, M. E.; Le Tieu-Binh *PTC Int. Appl. WO 96 28*, 441 (Cl. C07D403/06), **1996**, *U. S. Appl. 404*, 788, **1995**,

b) Matsuo, M.; Hagiwara, D.; Miyake, H. *PTC Int. Appl. WO 96 37*,488 (Cl. C07D403/06), **1996**, *GB Appl.95/10*, 600, **1995**,

c) Burkholder, T. P.; Le Tieu-Binh, Kudlacz, E. M. *PTC Int. Appl. WO 96 32*,385 (Cl. C07D241/04), **1996**, *U. S. Appl. 421*, 719, **1995**.

[7] Kitamura, S.; Fukushi, H.; Miyawaki, T.; Kawamura, M.; Terashita, Z.; Sugihara, H.; Naka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 258.

[8] Maignan, S.; Guilloteau, J. P.; Choi-Sledeski, Y. M.; Becker, M. R.; Ewing, W. R.; Pauls, H. W.; Spada, A. P.; Mikol, V. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 685.

[9] Nakao, Y.; Masuda, A.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2425.

[10] Yu, K. L.; Rajakumar, G.; Srivastava, L. K.; Misha, R. K.; Johnson, R. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1430.

[11] Herrero, S.; Salgado, A.; García-López, M. T.; Herranz, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4899.

[12] a) Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *75*, 604,

b) Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 742.

[13] Kobayashi, S.; Jørgensen, K. A. (Hrsg.) *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; VCH Weinheim, **2002**.

[14] Torssell, K. B. G. *Nitril Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH Weinheim, **1988**, und dort zitierte Literatur.

[15] Padwa, A. (Hrsg.) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley New York **1984**, Vol. 1.

[16] Padwa, A.; Pearson, W. H. (Hrsg.) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry towards Heterocycles and Natural Products* Wiley New York **2002** und dort zitierte Literatur.

[17] Laue, T.; Plagens, A. *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, Teubner Stuttgart **1998**.

[18] Woodward, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.

[19] Sustmann, R. *Tetrahedron* **1971**, 2717.

[20] Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 2717.

[21] Oppolzer, W; Deerberg, J.; Tamura, O. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 554.

[22] a) Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3331,

b) Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1957.

[23] Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473.

[24] a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 549,

b) Ali, S. A.; Hashmi, S. M. A.; Siddiqui, M. N.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14917.

[25] Grigg, R.; Heaney, F.; Markandu, J.; Surendrakumar, S.; Thornton-Pett, M.; Warnock J., W. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4007.

[26] Malamidou-Xenikaki, E.; Stampelos, X. N.; Charalambis, T. A.; Karapostolou, C. C. *Tetrahedron* **1997**, *57*, 747.

[27] Uddin, M. J.; Fujimoto, T.; Kakehi, A.; Shirai, H.; Yamamoto, I. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 113.

[28] Bernotas, R. C.; Adams, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7339.

[29] S. I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.

[30] Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316.

[31] Yu, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4965.

[32] Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *95*, 1736.

[33] Curci, R.; Fiorentino, M.; Troisi, L.; Edwards, J.; Pater, R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758.

[34] Baldwin, S. W.; Young, B. G.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6819-6822;

[35] McCaig, A. E.; Wightman, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3939.

[36] Zajak, W. W.; Walters, T. R.; Darcy, M. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856.

[37] Cicchi, S.; Nunes Jr.; J.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 419.

[38] Colona S.; Pironti V.; Carrea G.; Pasta P.; Zambianchi F. T*etrahedron* **2004**, *60*, 569.

[39] Rück-Braun K.; Freysoldt T. H. E.; Wierschem F. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 507.

[40] Pisaneschi, F.; Monica, C. D.; Cordero, F. M.; Brandi, A.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5711.

[41] Desimoni, G.; Faita, G.; Galbiati, A.; Pasini, D.; Quadrelli, P.; Rancati, F.; *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 333.

[42] Tan, D. S.; Foley, M. A.; Stockwell, B. R.; Shair, M. D.; Schreiber, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9073.

[43] Tamura, O.; Yoshida, S.; Sugita, H.; Mita, N.; Uyama, Y.; Morita, N.; Ishiguro, M.; Kawasaki, T.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M.; *Synlett* **2000**, 1553.

[44] Tamura, O.; Mita, N.; Okabe, T.; Yamaguchi, T.; Fukushima, C.; Yamashita, M.; Morita, Y.; Morita, N.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2602.

[45] Wierschem, F.; Rück-Braun, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2321.

[46] Faita, G.; Paio, A.; Quadrelli, P.; Rancati, F.; Seneci, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1265.

[47] Kobayashi, S.; Akiyama, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9211.

[48] Haap, W. J.; Kaiser, D.; Walk, T. B.; Jung, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3705.

[49] Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.

[50] Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863, und dort zitierte Literatur.

[51] Guarna, A.; Guidi, A.; Goti, A; Brandi, A; De Sarlo, F *Synthesis* **1989**, *3*, 175.

[52] Langlois, N.; Rakotondradany, F *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2437.

[53] Bode, J. W.; Carreia, E. M. *Org. Lett.* **2001**, *Vol. 3, No. 10*; 1587.

[54] Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1999** *63*, 7536.

[55] Jensen, K. B.; Roberson, M.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2000** *65*, 9080.

[56] a) Pu, L. *Chem. Eur. J.* **1999** *5*, 2227,

b) Hu, Q.-S.; Huang, W.-S.; Vitharana, D.; Zheng, X.-F.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997** *119*, 12454,

c) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1998** *63*, 1364.

[57] Kobayashi, S.; Akiyama, R.; Kawamura, M.; Ishitani, H *Chem. Lett.* **1997** 1039.

[58] a) Hori, K.; Kodama, H.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron Lett.* **1996** *37*, 5947,

b) Hori, K.; Kodama, H.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Org. Chem.* **1999** *64*, 5017.

[59] Hori, K.; Ito, J.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron* **1998** *54*, 12737.

[60] Gothelf, K. V.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1994** *59*, 5687.

[61] a) Seebach, D.; Weidmann, B.; Wilder, L. *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R.; Hrsg.; Wiley New York, **1983**, Vol. 3, 217,

b) Ito, Y. N.; Ariza, X.; Beck, A. K.; Bohac, A.;Ganter, C.; Gawley, R. E.; Kühnle, F. N. M.; Tuleja; Wang, Y. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1994** *77*, 2071.

[62] Gothelf, K. V.; Thomsen, I.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996** *118*, 59.

[63] Ellis, W. W.; Gavrilova, A.; Liable-Sands, L.; Rheingold, A. L.; Bosnich, B. *Organometallics* **1999** *18*, 332.

[64] Gothelf, K. V.; Thomsen, I.; Jørgensen, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996** *118*, 59.

[65] Corey, E. J.; Hayashi, Y.; Jeffrey, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5502.

[66] Corey, E. J.; Shibata, T.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808.

[67] Corey, E. J.; Ryu, D. H.; Lee, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992.

[68] Corey, E. J.; Ryu, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.

[69] Corey, E. J.; Hu, Q. Y.; Zhou, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708.

[70] Corey, E. J. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1724.

[71] Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092.

[72] Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751.

[73] Corey, E. J.; Lee, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5755.

[74] Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37.

[75] Seerden, J. P. G.; Scholte op Reimer, W. A. W.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1994** *34*, 4419.

[76] Jensen, K. B.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1999** *64*, 2353.

[77] Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1996** *61*, 346.

[78] Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **1998** *63*, 5483.

[79] Desimoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Righetti, P.; Zema, M. *Tetrahedron Lett.* **1999** *40*, 2001.

[80] Crosignani, S.; Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mortoni, A.; Righetti, R.; Zema, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7007.

[81] Sanchez-Blanco, A. I.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K.A. *Tetrahedron Lett.* **1997** *38*, 7923.

[82] Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Sakaguchi, S.; Yamamoto, H.;Tanaka, J.; Wada, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998** *120*, 3074.

[83] McManus; H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004,** *104,* 4151.

[84] Nakama, K.; Seki, S.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 829.

[85] Seerden, J. P. G.; Boeren, M.M. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1997** *53*, 11843.

[86] Jensen, K. B.; Roberson, M.; Jørgensen, K.A. *J. Org. Chem.* **2000** *65*, 9080.

[87] Shimizu, M.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1996**, 455.

[88] Ukaji, Y.; Sada, K.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **1993**, 1847.

[89] Katagiri, N; Okada, N.; Morishita, Y; Kaneko, C *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1996**, 2137.

[90] Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; McMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

[91] Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481.

[92] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem.;* **1971**, *83*, 492.

[93] Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

[94] Northrup, A. B.; McMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

[95] Brown, S. P.; Goodwin. N. C.; McMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.

[96] Arendt, K. A.; Borths, C. J.; McMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

[97] Paras, N. A.; McMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.

[98] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.;* **2001**, *40*, 3726-3748, und dort zitierte Literatur.

[99] Kazmaier, U.; Mues, H.; Krebs A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1850.

[100] Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.

[101] Lager, M.; Doktorarbeit, Technische Universität Berlin **2005**.

[102] Wierschem, F.; Doktorarbeit, Technische Universität Berlin **2004**.

[103] Tufariello, J. J.; Tette, J. P. *J. Org. Chem.;* **1975**, *40*, 3866.

[104] Ritter, A. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4602.

[105] Tamura, O.; Gotanda, K.; Yoshino, J.; Morita, Y.; Terashima, R.; Kikushi, M.; Miyawaki, T.; Mita, N.; Yamashita, M.; Ishibashi, H.; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544.

[106] Langlois, N.; Rakotondradany, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2437.

[107] Koizumi, T.; Hirai, H.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4004.

[108] Budziñska, A.; Sas, W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2021.

[109] Oppolzer, W.; Grayson, J. I. *Helvetica Chimica Acta* **1980**, *63*, 1706.

[110] Boruah, M.; Konwar, D. *J. Chem. Research (S)* **2000**, 232.

[111] Keck, E.; Fleming, S.; Nickell, D.; Weider, P. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 281.

[112] King, S. B.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5089.

[113] LeBel, A.; Ojha, N. D.; Menke, J. R.; Newland, R. J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2896.

[114] Wuts, P. G.; Jung, Y. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5989.

[115] Marcus, J.; Brussee, J.; van den Gen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2513.

[116] White, J. D.; Blankemore, P. R.; Korf, E. A.; Yokochi, A. F. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 413.

[117] Gu, X.; Curran D. P. (Beller, M.; Bolm, C.; Hrsg.) *Transition Metals for Organic Synthesis*; Wiley Weinheim **1998**, 425, und dort zitierte Literatur.

[118] Nitta, M.; Kobayashi, T. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1982**, 877.

[119] Trost, B. M.; Li, L.; Guile; S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745.

[120] Homes, A. B.; Hughes, A. B.; Smith, A. L. *Synlett* **1990**, 47, und darin zitierte Literatur.

[121] Broggini, G.; Zecchi, G. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1431.

[122] de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Milán, S.; Alvarez-Larena, A.; Pinella, J. F.; Molins, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2979.

[123] Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3219.

[124] Ali, S. A.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4339.

[125] Lombardo, M.; Trombini, C. *Synlett* **2000**, 759.

[126] Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442.

[127] Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchán, F. L.; Merino, P.; Tejero, T.; Bertolasi, V. *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 505.

[128] Dondoni, A. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1577.

[129] Dondoni, A.; Perrone, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4261.

[130] Hoff, S.; Brandsma, L.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, *87*, 916.

[131] Wiberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5308.

[132] Schade, W.; Reissig, H.-U. *Synlett* **1999**, 632.

[133] Helms, M.; Schade, W.; Pulz, R.; Watanabe, T.; Al-Harrasi, A.; Fišera, L.; Hlobilová, I.; Zahn, G.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1003, und dort zitierte Literatur.

[134] Reissig, H.-U.; Schade, W.; Amombo, G. M. O.; Pulz, R.; Hausherr, A. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 175.

[135] Pulz, R.; Al-Harrasi, A.; Reißig, H.-U. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2353.

[136] Pulz, R.; Watanabe, T.; Schade, W.; Reißig, H.-U. *Synlett* **2000**, 983.

[137] Helms, M.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 998.

[138] Pulz, R.; Cicchi, S.; Brandi, A.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 1153.

[139] Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products*, Wiley-VCH Weinheim **2001**, 306.

[140] Cooper, J.; Knight, D. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 243.

[141] Knight, D. W.; Cooper, N. J. *Tetrahedron* **2004**, 243, und dort zitierte Literatur.

[142] Ciganek, E.; Read Jr.; J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5795.

[143] Ciganek E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5803.

[144] Oppolzer, W.; Spivey, A. C.; Bochet, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3139.

[145] Dumez, E.; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.* **1998**, *16*, 479.

[146] Dumez, E.; Faure, R.; Dulcère, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2577.

[147] Adam, W.; Krebs, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4131, und dort zitierte Literatur.

[148] Aspinall, S. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1202-1204.

[149] Quelle: www.sigmaaldrich.com (Sigma-Aldrich), Preise vom 13.06.2006.

[150] Quelle: www.catalogue.de.fishersci.com (Acros), Preise vom 13.06.2006.

[151] Kündig, E. P. *mündliche Kommunikation.*

[152] Friebolin, H. *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*; Wiley-VCH Weinheim **1998**, 295.

[153] Ponder, J. W. *Tinker Software Tools for Molecular Design, Version 4.1.* **2003**.

[154] Iserloh, U.; Curran, D. P.; Oderaotoshi, Y. *Organic Syntheses* **2003**, *80*, 46.

[155] Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.

[156] Babatz, J. Diplomarbeit, Technische Universität Berlin **2004**.

[157] Röder, R. Diplomarbeit, Technische Universität Berlin **2005**.

[158] Reißig, H.-U. *mündliche Kommunikation*.

[159] Wedler, G. *Lehrbuch der physikalischen Chemie*; VCH Weinheim **1987**.

[160] Perrin, D. O.; Armarengo, W. L. F. *Pruification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press Oxford **1988**.

Danksagung

Frau Prof. Dr. Rück-Braun danke ich herzlich für die Möglichkeit, in ihrem Arbeitskreis zu promovieren, die Überlassung des interessanten Themas und stete Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Darüber hinaus danke ich für die finanzielle Unterstützung sowie wertvolle Hinweise und Diskussionen, die zum Gelingen dieser Arbeit wesentlich beigetragen haben.

Allen Kollegen an der TU - insbesondere aber nicht ausschließlich den Mitgliedern des „AK Rück-Braun“ - gilt mein Dank für gemeinsam verbrachte schöne und nicht so schöne Stunden, für Hilfe und Unterstützung und für so manche Diskussion.

Allen technischen und wissenschaftlichen Angestellten an Institut für Chemie danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft und das Auffinden von Lösungen für alle auftretenden Probleme.

Julia Borowka und Herrn Prof. Dr. van Wüllen möchte ich besonders für die Hilfe bei „theoretischen“ Problemstellungen und das Korrekturlesen des betreffenden Kapitels danken.

Susanne Kopitz und Daniel Utesch gilt mein Dank für sehr viel Geduld bei endlosen Nitronsynthesen und nicht enden wollenden Cycloadditionen.

Für die Durchsicht der vorliegenden Arbeit und das Auffinden auch kleinster Fehler danke ich Steffen Dietrich und Christine Schulz.

Ett stort „Tack“ till konversationskursen: Vi har det haft så roligt!

Ein besonders großer Dank geht an Tine: Ohne Dich hätten Labor, IKEA, das Nebenfachpraktikum und vieles mehr nur halb so viel Spaß gemacht!

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meinem Bruder Till, die mit Hilfe und Unterstützung stets zur Stelle waren, sowie meinen Freunden für viele Gespräche und e-mails über alles und jeden.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinem Mann Christoph für seine Liebe und viel Geduld, Hilfe und Unterstützung in allen Lebenslagen.