

Darstellung und Modifizierung von 2-Oxo-piperazin-basierenden Isoxazolinen und Isoxazolidinen in Lösung und an fester Phase

vorgelegt von
Frank Georg Wierschem

Von der Fakultät II
Mathematik und Naturwissenschaften
- Institut für Chemie -
der Technischen Universität Berlin
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

Promotionsausschuß:

Vorsitzender: Prof. Dr. J. Müller
Erster Bericht: Prof. Dr. K. Rück-Braun
Zweiter Bericht: Prof. Dr. S. Blechert

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 2004

Berlin 2004

D 83

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 01. Mai 2000 bis 12. Oktober 2003 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und am Institut für Chemie der Technischen Universität Berlin unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Karola Rück-Braun ausgeführt.

Für meine Eltern

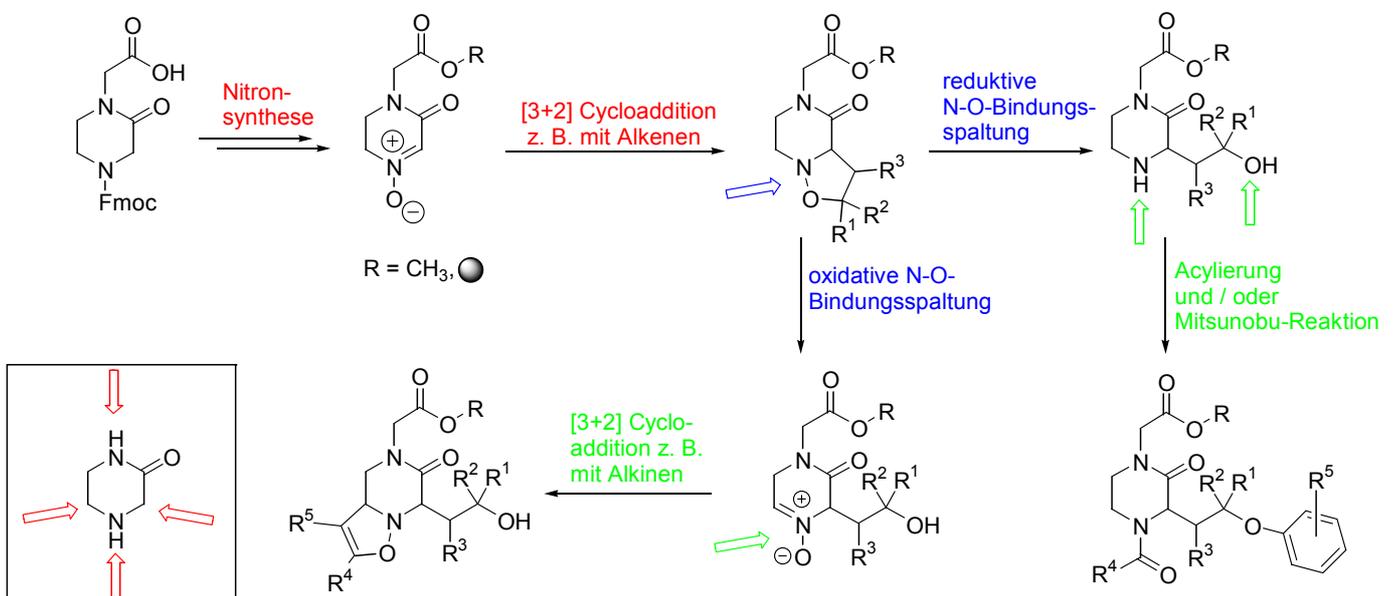
Wer nach hinten schaut, kann der Zukunft nicht begegnen.

Laotse

Darstellung und Modifizierung von 2-Oxo-piperazin-basierenden Isoxazolinen und Isoxazolidinen in Lösung und an fester Phase

Im Mittelpunkt meiner Dissertation steht die Entwicklung einer neuen Synthesemethode zur Darstellung von Piperazin-2-on-Bibliotheken über ein polymergebundenes cyclisches Nitron und dessen weitere Umsetzung in [3+2] Cycloadditionen mit Alkenen und Alkinen an der festen Phase. Das Piperazin-2-on-Gerüst ist sowohl für die medizinische Chemie, als auch den Pflanzenschutz ein biologisch hochaktives Target.

An Wangharz konnte das 2-Oxo-piperazin-nitron ausgehend von einem immobilisierten sekundären Amin unter Verwendung von Davis-Reagenz oder aber mittels H_2O_2 in Gegenwart katalytischer Mengen an Na_2WO_4 dargestellt werden. Unter Einsatz zahlreicher substituierter Alkene und Alkine wurde das polymergebundene 2-Oxo-piperazin-nitron in thermischen [3+2] Cycloadditionen zur Darstellung immobilisierter Isoxazoline und Isoxazolidine eingesetzt. Die an das Wangharz angebotenen Isoxazolidine wurden anschließend in einer $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -vermittelten reduktiven N-O-Bindungsspaltung zu 1,3-Aminoalkoholen bzw., in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster, zu anellierten Lactamen umgesetzt. Die 1,3-Aminoalkohole wurden über Acylierungen am Stickstoff und/oder Mitsunobu-Reaktionen unter Verwendung eines Syntheseroboters bei der BASF AG zum Aufbau einer Substanzbibliothek in einer bis zu neunstufigen Synthese an der festen Phase modifiziert. Neben einer reduktiven Spaltung der labilen N-O-Bindung, wurden Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung an den polymergebundenen Isoxazolidinen unter Verwendung von mCPBA zur Darstellung von Nitronen der zweiten Generation und deren weitere Umsetzung in [3+2] Cycloadditionen unternommen. Die erfolgreiche Durchführung der Synthesen an der festen Phase setzten umfangreiche Untersuchungen des entsprechenden Systems in Lösung voraus.



Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Bedeutung und Entwicklung der kombinatorischen Chemie | 1 |
| 1.2 | Problemstellung und Zielsetzung | 4 |
| 2 | Allgemeiner Teil | 7 |
| 2.1 | Die Bedeutung des Piperazin-2-on-Grundgerüsts | 7 |
| 2.2 | Synthese von Nitronen | 8 |
| 2.3 | Einflüsse auf die Reaktivität, Regio- und Stereoselektivität von [3+2] Cycloadditionen mit Nitronen | 13 |
| 2.4 | Modifizierung von Isoxazolidinen mittels N-O-Bindungsspaltung | 18 |
| 2.5 | Darstellung des cyclischen Nitrons 20 in Lösung | 22 |
| 2.6 | [3+2] Cycloadditionen mit dem Piperazin-2-on-nitron 20 in Lösung | 26 |
| 2.6.1 | Darstellung von Isoxazolidinen mittels thermischer [3+2] Cycloaddition mit dem Piperazin-2-on-nitron 20 | 27 |
| 2.6.2 | Darstellung von Isoxazolidinen durch thermische [3+2] Cycloaddition mit dem Piperazin-2-on-nitron 20 | 33 |
| 2.6.3 | Untersuchungen zu Lewisäure-vermittelten [3+2] Cycloadditionen zur Darstellung von Isoxazolidinen und Isoxazolidinen in Lösung | 39 |
| 2.7 | Modifizierung der Isoxazolidine mittels reduktiver N-O-Bindungsspaltung | 45 |
| 2.8 | Oxidative N-O-Bindungsspaltungen an Isoxazolidinen | 49 |
| 2.9 | Darstellung des polymergebundenen Nitrons 59 | 55 |
| 2.9.1 | Darstellung des Nitronvorläufers | 55 |
| 2.9.2 | Immobilisierung des Nitronvorläufers an Wangharz | 56 |
| 2.9.3 | Synthese des polymergebundenen Nitrons 59 | 58 |
| 2.10 | [3+2] Cycloadditionen mit dem polymergebundenen Nitron 59 | 61 |
| 2.10.1 | Optimierungen zur Abspaltung von Isoxazolidinen vom polymeren Träger | 61 |
| 2.10.2 | Untersuchungen zur Reaktionszeitoptimierung | 65 |
| 2.10.3 | Darstellung und Isolierung von Isoxazolidinen mittels Festphasensynthese | 67 |
| 2.10.4 | Darstellung und Isolierung von Isoxazolidinen an der festen Phase | 73 |
| 2.11 | Reduktive N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen an fester Phase | 79 |
| 2.12 | Untersuchungen zur Modifizierung der 1,3-Aminoalkohole mittels der Boronsäure-Mannich-Reaktion | 83 |
| 2.13 | Automatisierte Festphasensynthesen | 86 |
| 2.13.1 | Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen mittels automatisierter Synthese ausgehend von dem polymergebundenen Nitron 59 | 86 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 2.13.2 | Automatisierte Acylierungen an fester Phase zum Aufbau von Substanzbibliotheken | 90 |
| 2.13.3 | Automatisierte Mitsunobu-Reaktionen an der festen Phase | 98 |
| 2.14 | Oxidative N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen an der festen Phase, ein Ausblick | 106 |
| 2.15 | Synthesen in Lösung versus Festphasensynthese – ein Vergleich | 111 |
| 2.16 | Untersuchungen zu den Konformationen der dargestellten Piperizin-2-on-Heterocyclen | 114 |
| 3 | Zusammenfassung und Ausblick | 122 |
| 4 | Experimenteller Teil | 135 |
| 4.1. | Allgemeine Arbeitstechniken | 135 |
| 4.1.1 | Meßgeräte und Hilfsmittel | 135 |
| 4.1.2 | Lösungsmittel und Reagenzien | 136 |
| 4.1.3 | Arbeitstechniken für Reaktionen an fester Phase und in Lösung | 138 |
| 4.2 | Versuche zu Kapitel 2.5 | 143 |
| 4.2.1 | Versuche zu Kapitel 2.6.1 | 153 |
| 4.2.2 | Versuche zu Kapitel 2.6.2 | 164 |
| 4.2.3 | Versuche zu Kapitel 2.6.3 | 174 |
| 4.3 | Versuche zu Kapitel 2.7 | 183 |
| 4.4 | Versuche zu Kapitel 2.8 | 192 |
| 4.5.1 | Versuche zu Kapitel 2.9.1 | 197 |
| 4.5.2 | Versuche zu Kapitel 2.9.2 | 202 |
| 4.5.3 | Versuche zu Kapitel 2.9.3 | 205 |
| 4.6.1 | Versuche zu Kapitel 2.10.1 und 2.10.2 | 208 |
| 4.6.2 | Versuche zu Kapitel 2.10.3 | 213 |
| 4.6.3 | Versuche zu Kapitel 2.10.4 | 230 |
| 4.7 | Versuche zu Kapitel 2.11 | 242 |
| 4.8 | Versuche zu Kapitel 2.12 | 258 |
| 4.9.1 | Versuche zu Kapitel 2.13.1 | 259 |
| 4.9.2 | Versuche zu Kapitel 2.13.2 | 264 |
| 4.9.3 | Versuche zu Kapitel 2.13.3 | 282 |
| 4.10 | Versuche zu Kapitel 2.14 | 298 |
| 5 | Anhang | 307 |
| 5.1 | Verwendete Abkürzungen | 307 |
| 5.2 | Literaturverzeichnis | 309 |
| 5.3 | Spektren | 315 |

1 Einleitung

1.1 Bedeutung und Entwicklung der kombinatorischen Chemie

Im Zeitalter des 21. Jahrhunderts ist das Bestehen und Überleben fast aller Industriebranchen und -zweige ohne die Verwendung hochentwickelter, hochtechnisierter und leistungsfähiger computergesteuerter Systeme nicht mehr vorstellbar. Die Entlastung und der teilweise Ersatz des Menschen, sei es in der Produktion oder im Bereich der Forschung & Entwicklung, wurde durch den Einsatz von Maschinen, Hilfsmitteln und neuer Methoden stetig vorangetrieben und ist für ein zukünftiges Bestehen von Betrieben essentiell.

Im Bereich der pharmazeutischen Industrie wie auch des Pflanzenschutzes ist das Auffinden von Leitstrukturen und Wirkstoffen eine der zentralen Aufgaben, die nach der konventionellen Methode, also jede Substanz in serieller manueller Arbeitsweise einzeln zu synthetisieren, zu reinigen und zu analysieren, bei zunehmend steigenden Lohn- und Nebenkosten, der durch den Gesetzgeber vorgeschriebenen Auflagen, dem zeitlich begrenzten und kostenintensiven Patentschutz und nicht zuletzt dem Problem, einen in einer fortgeschrittenen klinischen Phase sich befindlichen Kandidaten aufgeben zu müssen, nicht mehr realisierbar. Auch die Fortschritte der Molekularbiologie, die es ermöglichen die Ursachen und Abläufe von Krankheiten auf molekularer Ebene zu verstehen und der es durch die Entwicklung neuartiger Screening-Methoden gelingt, tagtäglich mehrere tausend Substanzen effizient auf ihre Wirksamkeit zu überprüfen, stellen den Anspruch an den Chemiker eine Vielzahl an Substanzen in kürzester Zeit zur Verfügung zu stellen, was zu einem Paradigmenwechsel in der Synthesechemie führt. Dennoch ist bei allen methodischen Fortschritten das Ziel der organischen Synthese stets das Gleiche geblieben: eine möglichst effiziente und selektive Synthese eines einzelnen Zielmoleküls mit definierter Struktur. Durch den Einsatz der kombinatorischen Chemie an fester Phase als auch in Lösung und den damit einhergehenden automatisiert geführten Hochdurchsatztechnologien mittels derer Substanzen in großer Vielzahl und Variationsbreite mit definierter Struktur in kürzester Zeit generiert werden können, konnte man dem veränderten Anspruch an den Chemiker in den vergangenen beiden Jahrzehnten gerecht werden.

So hat sich die kombinatorische Chemie, vor allem aber jene an der festen Phase, rapide entwickelt.¹ Während Merrifield² im Jahre 1963 die erste Festphasensynthese vorstellte, die damals noch auf den Aufbau von Peptiden beschränkt war, ist die automatisierte Festphasensynthese von Polypeptiden, Oligonucleotiden und Oligosacchariden in ständig steigendem Umfang angewandt worden, gefolgt von der Einführung von Syntheserobotern zur simultanen, multiplen Synthese von systematischen Peptidbibliotheken. Die Synthese an fester Phase stellt heute auch für „kleine“ Moleküle ein sehr wichtiges und unverzichtbares Werkzeug bei der Suche geeigneter Leitstrukturen und Wirkstoffe dar.

In dieser Arbeit wurde eine neue Synthesemethode an der festen Phase entwickelt, die die Darstellung von Isoxazolinen und Isoxazolidinen mittels [3+2] Cycloaddition unter Verwendung eines cyclischen, immobilisierten Nitrons ermöglicht, basierend auf dem sowohl für die medizinische Chemie, als auch für den Pflanzenschutz biologisch hochaktivem Piperazin-2-on-Target. Die polymergebundenen Isoxazolidine wurden ferner in reduktiven, als auch oxidativen N-O-Bindungsspaltungen modifiziert und nachfolgend in automatisierten Festphasensynthesen zum Aufbau von Substanzbibliotheken umgesetzt. Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag zu den an der festen Phase realisierbaren Methoden erbracht werden, die in einer effizienten Weise, ausgehend von nur wenigen Ausgangsverbindungen, die Synthese diversifizierter Produkte basierend auf einem biologisch aktiven Target ermöglichen.

Die Vorteile der Festphasensynthese können jedoch nur dann effektiv genutzt werden, wenn die Synthesen in hohen Umsätzen und Ausbeuten verlaufen, um die gewünschten Produkte nach der Abspaltung vom polymeren Träger in ausreichenden Reinheiten erhalten zu können.

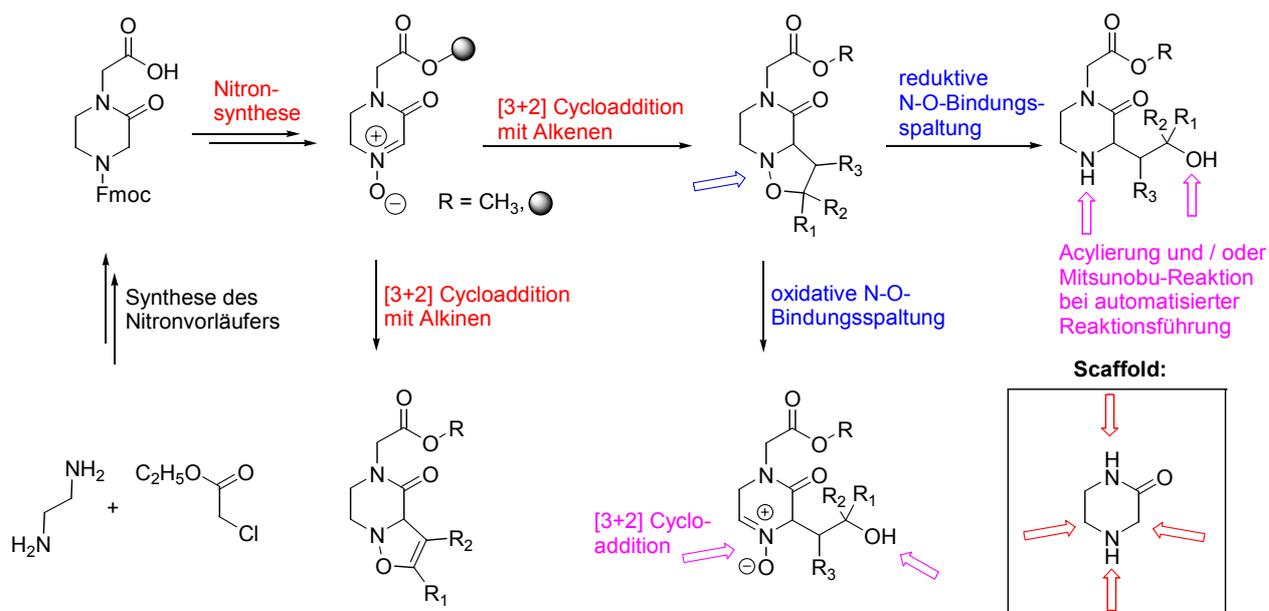
So setzt die Realisierung einer effizienten Methode an der festen Phase meist umfangreiche Untersuchungen an einem vergleichbaren System in Lösung voraus. Somit kann trotz neuer Entwicklungen in der synthetischen Chemie auf die traditionelle „Chemie im Kolben“ nicht verzichtet werden, wie auch im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Neben der kombinatorischen Chemie an der festen Phase, der die größte Bedeutung zuteil wird,^{3c} stellt auch jene in Lösung³ eine leistungsfähige Möglichkeit zum Aufbau von Bibliotheken dar, bei der das Abtrennen überschüssiger Reagenzien und oder Reaktanden hingegen nicht ohne weiteres problemlos möglich ist, während andererseits die gewünschten Produkte in größeren Mengen zugänglich sind. So stellen Synthesen in ionischen Flüssigkeiten, die

Verwendung fluoriger Phasen, polymergebundener Reagenzien, Katalysatoren oder Scavengern, mittels derer die Synthesen über den traditionellen Weg in Lösung effektiver realisiert werden können, weitere neue Entwicklungen zur Realisierung effizienter Synthesen dar.⁴ Welches Synthesekonzept das geeignetste ist, bleibt für das jeweilige Target auszuloten. In den meisten Fällen reicht aber eine Methode allein nicht aus, um das gewünschte Ziel erreichen zu können. So ist es die Verknüpfung und Kombination verschiedener Methoden und Techniken, die den gewünschten Erfolg sicherstellen.

1.2 Problemstellung und Zielsetzung

Im Mittelpunkt der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen stand die Entwicklung einer neuen Synthesemethode, mittels der Isoxazolidine und Isoxazoline an der festen Phase über [3+2] Cycloaddition unter Verwendung eines cyclischen polymergebundenen Nitrons, das ausgehend von einem immobilisierten sekundären Amin dargestellt werden sollte, zugänglich sind (Schema 1). Die an Wangharz angebondenen Isoxazolidine sollten sowohl durch reduktive als auch oxidative N-O-Bindungsspaltungen funktionalisiert werden, um die erhaltenen Derivate nachfolgend weitergehend zum Aufbau von Bibliotheken unter automatisierten Reaktionsführungen modifizieren zu können.

Basierend auf dem Piperazin-2-on-Scaffold, welches sowohl in der medizinischen Chemie, als auch im Pflanzenschutz ein biologisch aktives Target darstellt (vgl. Kapitel 2.1), sollte das angestrebte Synthesekonzept die Darstellung verschieden funktionalisierter, substituierter und modifizierter Piperazin-2-on-Bibliotheken ermöglichen, um diese nachfolgend in biologischen Untersuchungen auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen (Schema 1). Neben der Entwicklung neuer, an der festen Phase bislang noch nicht beschriebener Methoden galt es, einen geeigneten polymeren Träger und Linker zu wählen. Diese müssen über die gesamten Reaktionssequenzen zu den gewählten Reaktionsbedingungen orthogonal sein und andererseits den zur Realisierung erforderlichen Reaktionsparametern wie beispielsweise dem Quellverhalten des Harzes in Abhängigkeit von den verwendeten Lösungsmitteln, der thermischen Stabilität etc. gerecht werden.



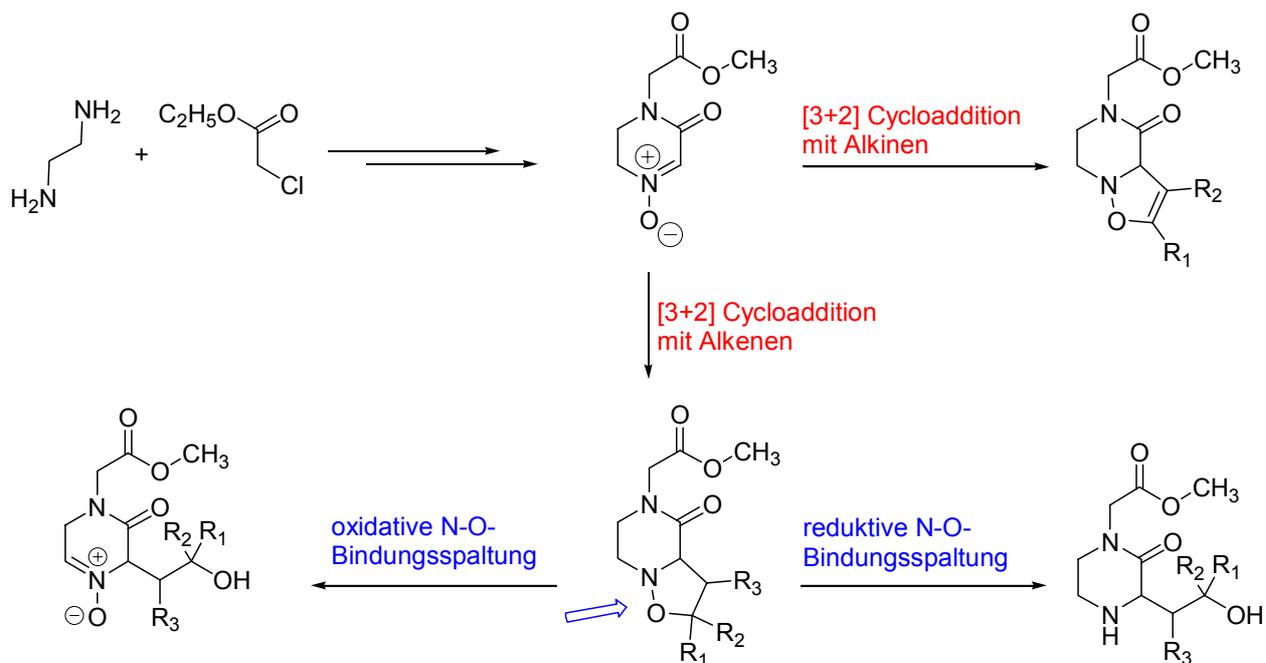
Schema 1. *Synthesekonzept zur Darstellung funktionalisierter 2-Oxo-piperazin-Bibliotheken unter Anwendung neuer Synthesemethoden an fester Phase*

Die Realisierung einer neuen Synthesemethode an der festen Phase setzt umfangreiche Arbeiten an einem analogen System in Lösung voraus, um auszuloten, unter welchen Reaktionsbedingungen die jeweilige Synthese am erfolgreichsten verläuft. Diese Untersuchungen sind über den traditionellen Weg in Lösung leichter, schneller und oft zuverlässiger durchführbar als an der festen Phase, da der Reaktionsverlauf am Polymer nur durch komplexere analytische Methoden im Vergleich zur Chemie in Lösung verfolgt werden kann, was häufig, basierend auf den in den jeweiligen Forschungseinrichtungen zur Verfügung stehenden analytischen Methoden, ausschließlich durch IR-spektroskopische Kontrollen möglich ist. Dies setzt wiederum das Ausbilden oder Verschwinden charakteristischer Absorptionsbanden voraus. Des Weiteren ist ein Vergleich zwischen der traditionellen Methode und jener an der festen Phase bei der ersten Präsentation erforderlich, um die Leistungsfähigkeit der neuen Methode beurteilen zu können, was z.B. durch die Gegenüberstellung der jeweils isolierten Ausbeuten, der erforderlichen Reinigungsoperationen, der Kosten der Synthese, der Flexibilität der Synthesemethode oder der zur Synthese der jeweiligen Derivate erforderlichen Zeit möglich sein kann.

Daher sollte ausgehend von den gleichen Edukten das zu den Synthesen an der festen Phase analoge Piperazin-2-on-nitron **59** dargestellt und nachfolgend in [3+2] Cycloadditionen zur Synthese von Isoxazolidinen und Isoxazolidinen eingesetzt

1 Einleitung

werden (Schema 2). In Analogie zu den geplanten Synthesen an der festen Phase sollten Untersuchungen zur reduktiven und oxidativen N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen durchgeführt werden. Die Wahl der Reaktionsparameter sollte derart erfolgen, daß diese auch für die Synthesen an der festen Phase Anwendung finden könnten (Schemata 1 und 2).



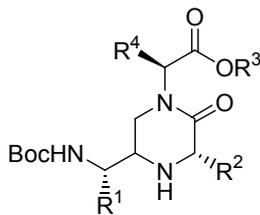
Schema 2. Synthesestrategie in Lösung zur Darstellung von Piperazin-2-on-Derivaten

2 Allgemeiner Teil

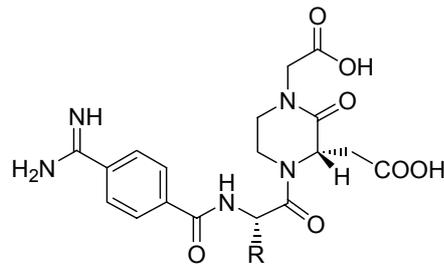
2.1 Die Bedeutung des Piperazin-2-on-Grundgerüsts

Das zentrale Ziel der pharmazeutischen Industrie und des Pflanzenschutzes ist das Auffinden von Wirkstoffen für spezifische Zwecke und Anwendungsbereiche. Ein vielversprechendes Target für die Leitstruktursuche und -optimierung stellen beispielsweise Piperazin-2-on-Derivate dar, da sich diese durch eine hohe biologische Aktivität auszeichnen.⁵ Dies wird durch die Anwendung in zahlreichen Bereichen verdeutlicht, z.B. aufgrund ihrer anti-Tumor Aktivität als Farnesyl-Transferase-Inhibitoren oder als Nukleosid-Analoga aufgrund ihrer antiretroviralen Aktivität.⁶ Als Tachykin-Inhibitoren zeigen sie ein erfolgversprechendes Potential in der Behandlung von Asthma und Bronchitis.⁷ Ferner weisen Piperazin-2-on-Derivate eine aktive Wirkung auf das zentrale Nervensystem auf,⁸ zeigen eine Verstärkung der Bindung des Dopamin-Rezeptor-Antagonisten ADTN,⁹ sowie Wirksamkeit als fXa Inhibitor¹⁰ oder als nicht-peptidischer GPIIb/IIIa Antagonist zur Behandlung von Thrombosen.¹¹ Außerdem sind sie als Scaffolds für Peptidmimetika von Bedeutung¹² (Schema 3).

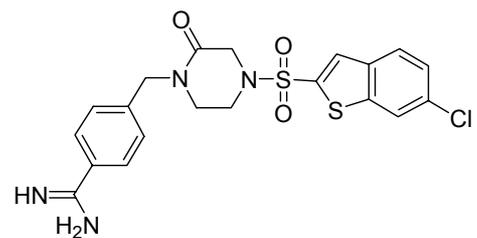
Scaffold für Peptidmimetika



Nicht-peptidischer GPIIb/IIIa Antagonist zur Behandlung von Thrombosen



fXa Inhibitor zur Behandlung von Thrombosen



Schema 3. Auszug bekannter, biologisch aktiver Piperazin-2-on-Derivate

2.2 Synthese von Nitronen

Synthesen in Lösung

Bei der Synthese von Heterocyclen stellt die 1,3-dipolare Cycloaddition eines der wichtigsten und breit angewandtesten Werkzeuge zur Darstellung von fünfgliedrigen Systemen dar.¹³ Von besonderem Interesse ist der Einsatz von Nitronen, was nicht zuletzt an den mehr als 500 Publikationen innerhalb der letzten 5 Jahre deutlich wird. Bereits im Jahr 1890 ist die erste Nitronsynthese von Beckmann durch Umsetzung von Benzaldehyd und Benzylhydroxylamin durchgeführt worden.¹⁴

Das synthetische Potential der Nitrone und ihre Bedeutung in der organischen Synthese wird anhand der vielfältigen Entwicklungen ihrer Synthesemöglichkeiten und Anwendungen in Folgereaktionen im Verlauf der letzten Jahrzehnte ersichtlich. Während in den 50er Jahren die 1,3-Dipole vornehmlich durch Kondensation einer Carbonylverbindung mit *N*-monosubstituierten Hydroxylaminen dargestellt wurden (Tabelle 1, Eintrag 1),¹⁵ wurden kurze Zeit später alternative Arbeiten vorgestellt, in denen die Darstellung der Nitrone durch Oxidation eines *N,N*-disubstituierten Hydroxylamins gelangen (Tabelle 1, Eintrag 2). Diese Synthesemethoden finden heute noch Anwendung. Des weiteren sind Nitrone durch die Umsetzung von Oximen in einer Michael-Addition mit geeignet substituierten Alkenen (Tabelle 1, Eintrag 3) oder durch die Alkylierung von Oximen zugänglich (Tabelle 1, Eintrag 4). Diese Pionierarbeiten wurden von einer Vielzahl an Arbeitsgruppen aufgegriffen und weiterentwickelt, so daß heute eine große Bandbreite an Synthesemethoden zur Darstellung von Nitronen für Systeme in Lösung zur Verfügung stehen.¹⁶ Triebkraft dieser Entwicklung war sicherlich die von jeher besondere Herausforderung für präparative organische Synthetiker, verschiedenste Methoden zur Darstellung von Heterocyclen zur Verfügung zu stellen, zu optimieren und diese in diversen Systemen anzuwenden.

Tabelle 1. Möglichkeiten der Nitrondarstellung

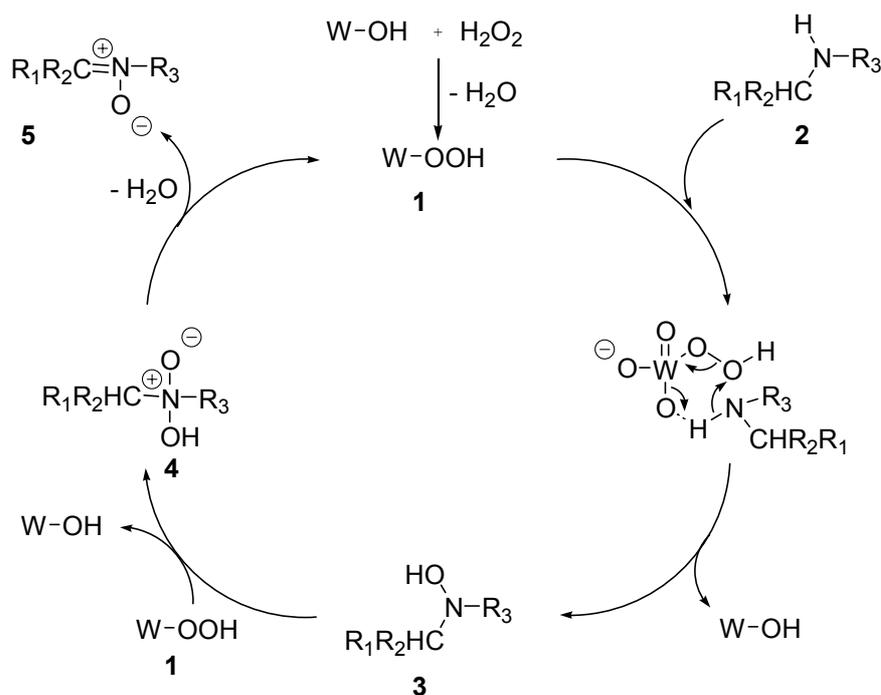
| Eintrag | Edukte | Methode bzw. Reagentien |
|---------|---|--|
| 1 | $\text{R}_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_2 + \text{HO}-\overset{\text{R}_3}{\text{N}}-\text{H}$ | Kondensation |
| 2 | $\text{R}_1-\overset{\text{R}_3}{\text{N}}(\text{OH})-\text{R}_2$ | Oxidation |
| 3 | $\text{R}_1-\overset{\text{NOH}}{\text{C}}=\text{R}_2 + \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{X}$ | Michael-Reaktion |
| 4 | $\text{R}_1-\overset{\text{NOH}}{\text{C}}=\text{R}_2 + \text{R}_3\text{X}$ | Alkylierung |
| 5 | $\text{HO}-\overset{\text{R}_1}{\text{N}}-\text{R}_2$ | Oxidation mit gelben HgO alternativ Oxidation mit NMO und kat. TPAP alternativ Oxidation mit mCPBA |
| 6 | $\text{R}_1-\overset{\text{R}_2}{\text{N}}-\text{H}$ | Oxidation mit Wasserstoffperoxid und Natriumwolframat alternativ Oxidation mit Wasserstoffperoxid und Selendioxid alternativ Oxidation mit Dimethyldioxiran alternativ Oxidation mit Davis-Reagenz |

So haben Brandi¹⁷ und Mitarbeiter Mitte der 90er Jahre eine Nitronsynthese am Beispiel eines Hydroxypyrrolidinderivates, ausgehend vom entsprechenden Hydroxylamin, unter Verwendung von gelbem Quecksilberoxid als Oxidationsmittel in Dichlormethan vorgestellt (Tabelle 1, Eintrag 5).¹⁸ Für das gleiche System beschrieben sie weitere Methoden, mittels derer die Synthese des gewünschten Nitrons gelang. Neben der Verwendung von NMO und katalytischen Mengen an TPAP in Acetonitril sind die gewünschten Dipole auch durch Oxidation mit mCPBA bei tiefen Temperaturen in Dichlormethan zugänglich (Tabelle 1, Eintrag 5).¹⁸

Neben dem Einsatz von Hydroxylaminen ist die Darstellung von Nitronen ausgehend von den entsprechenden sekundären Aminen von großer Bedeutung. Murahashi¹⁹ und Mitarbeiter beschrieben die Darstellung ausgehend von cyclischen und acyclischen Aminen unter Einsatz einer Wasserstoffperoxidlösung in Gegenwart von Natriumwolframat²⁰ oder Selendioxid²¹ (Tabelle 1, Eintrag 6). Ferner können Nitrone durch Oxidation des sekundären Amins mit Hilfe von *in situ* dargestelltem

Dimethyldioxiran²² oder durch Oxidation mit zwei Äquivalenten Davis-Reagenz²³ dargestellt werden (Tabelle 1, Eintrag 6).

Basierend auf umfangreichen Untersuchungen von Murahashi und Mitarbeitern¹⁹ konnten Fragestellungen zum mechanistischen Verlauf für die Darstellung von Nitronen, ausgehend von sekundären Aminen, unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen an Natriumwolframat geklärt werden (Schema 4). Er konnte experimentell unter Beweis stellen, daß sich aus Wasserstoffperoxid und Natriumwolframat in dem ersten Reaktionsschritt *in situ* eine katalytisch aktive Peroxywolframat-Spezie **1** bildet, bei der es sich sowohl um HOOWO_3^- als auch um HOOWO_6^- handeln kann. Diese wird von dem sekundären Amin **2** nukleophil angegriffen, welches dadurch zunächst unter Wiedergewinnung des Katalysators zu dem intermediär gebildeten *N,N*-disubstituierten Hydroxylamin **3** oxidiert wird. Dieses kann lediglich bei Reaktionsführungen unter tiefen Temperaturen detektiert, jedoch nicht isoliert werden, da die Oxidation des Hydroxylamins **3** gegenüber der des sekundären Amins **2** deutlich schneller verläuft. Die Darstellung des gewünschten Nitrons **5** erfolgt somit durch eine erneute Umsetzung mit der katalytisch aktiven Peroxywolframat-Spezie **1** über das *N*-Oxid **4** und dessen nachfolgenden Dehydratisierung.



$W = WO_3^-, WO_6^-$

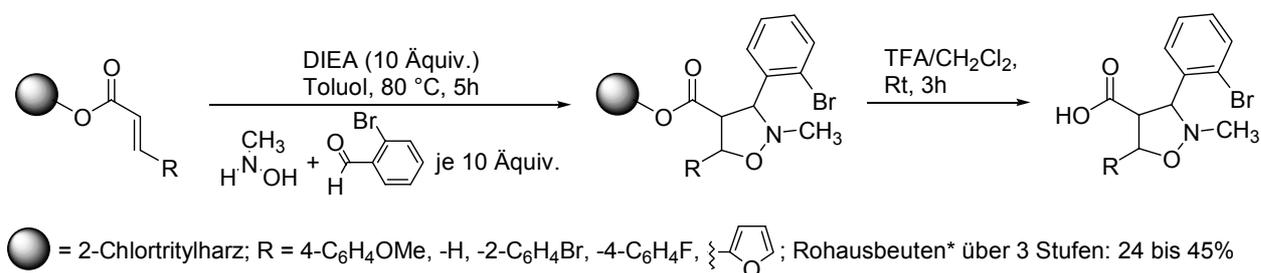
Schema 4. *Reaktionsmechanismus der Darstellung von Nitronen mittels Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen an Natriumwolframat nach Murahashi¹⁹*

Synthesen am polymeren Träger

Um entsprechende [3+2] Cycloadditionen an polymeren Trägern durchführen zu können, ist eine Immobilisierung des Dipolarophils oder aber des Nitrons erforderlich. Soll das Alken oder das Alkin an einen polymeren Träger angebunden werden, so muß das jeweilige Dipolarophil eine Funktionalität aufweisen, über die zunächst eine Immobilisierung an den polymeren Träger erfolgen kann. Diese Notwendigkeit schränkt die Anwendung einer solchen Synthesestrategie aufgrund der nur begrenzten Anzahl derartiger kommerziell erhältlicher Dipolarophile stark ein, während bei einer Immobilisierung von Nitronen die Wahl der zu verwendenden Dipolarophile flexibler ist. Ein Beispiel für die Darstellung von Isoxazolidinen mittels immobilisierter Alkene wurde von Jung vorgestellt.²⁴ Ein Nachteil dieser Reaktionsführung besteht jedoch darin, daß der Verlauf weder IR-spektroskopisch verfolgt werden kann, da keine signifikante Absorptionsbande verschwindet, noch eine

2 Allgemeiner Teil

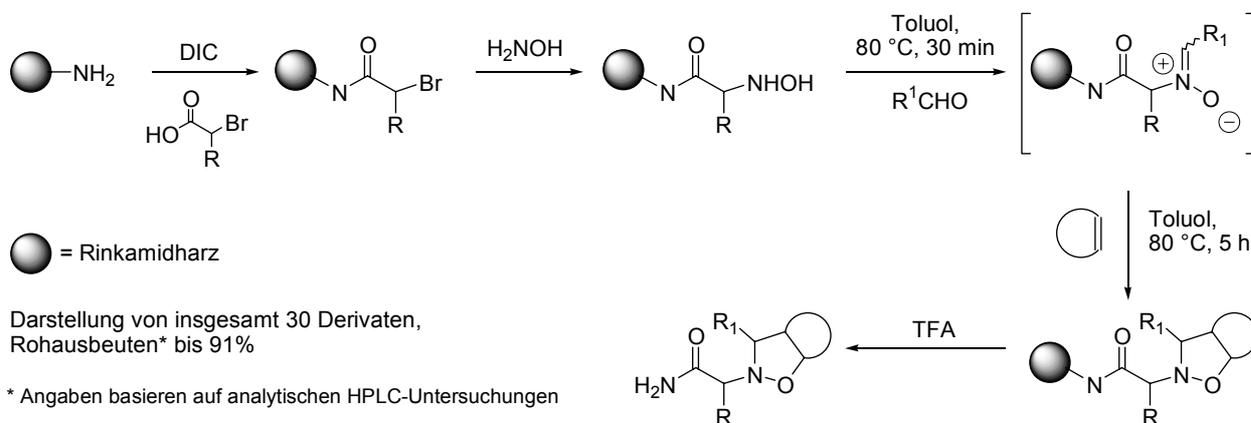
dünnschichtchromatographische Kontrolle der in Lösung zugegebenen Reaktanden eine Aussage zulässt, da diese im Überschuß eingesetzt wurden (Schema 5).



* Angaben basieren auf analytischen HPLC-Untersuchungen

Schema 5. Darstellung polymergebundener Isoxazolidine mittels immobilisierter Alkene nach Jung²⁴

Im Gegensatz zu der Vielzahl an bekannten, von Hydroxylaminen bzw. von sekundären Aminen ausgehenden Nitronsynthesen in Lösung, sind solche für Systeme an der festen Phase jedoch rar. Die bisher effizientesten und flexibelsten Synthesen sind von Kobayashi und Jung beschrieben worden, die sich aber auf polymergebundene acyclische Nitronen beschränken, die sie ausgehend von immobilisierten *N*-substituierten Hydroxylaminen oder aber kommerziell erhältlichen Aldehyden darstellten.²⁴ Somit konnte in jüngster Zeit eine der ersten, für Systeme in Lösung in den 50er Jahren publizierte Methode zur Darstellung von acyclischen Nitronen auf die feste Phase übertragen werden (Schema 6).



Schema 6. Synthese von Isoxazolidinen mittels polymergebundener Hydroxylamine²⁴

So besteht die Notwendigkeit eine Synthese zu entwickeln, mittels derer die Darstellung von polymergebundenen Nitronen ausgehend von sekundären Aminen möglich ist, um so eine größere Substratbreite an Isoxazolidinen und auch Isoxazolinen mittels [3+2] Cycloaddition darstellen zu können. Dieser Bedarf wird besonders dann verständlich, wenn man sich den Stand der Forschung für Systeme in Lösung vor Augen hält, wo die Darstellung von Nitronen durch Oxidation von sekundären Aminen zunehmend an Bedeutung gewinnt.

2.3 Einflüsse auf die Reaktivität, Regio- und Stereoselektivität von [3+2] Cycloadditionen mit Nitronen

Der 1,3-dipolaren Cycloaddition, im Besonderen aber jener unter Verwendung von Nitronen, kommt aufgrund ihrer Anwendungsbreite zur Darstellung von fünfgliedrigen Heterocyclen eine enorme Bedeutung zu. Diese ist formal als ein erlaubter $[\pi^4s + \pi^2s]$ Prozeß zu betrachten. Der Verlauf der [3+2] Cycloaddition wird grundsätzlich maßgeblich durch die sterischen, vor allem aber auch durch die elektronischen Eigenschaften der Reaktanden beeinflusst, während der vielfach bei anderen Reaktionen zu betrachtende Einfluß des Lösungsmittels eine eher untergeordnete Rolle spielt. Im Folgenden sollen neben Betrachtungen zur Reaktivität, auch Fragestellungen zum regio- und stereochemischen Verlauf der [3+2] Cycloaddition von Nitronen mit Alkenen exemplarisch erläutert werden.

Reaktivität - der Einfluß von Substituenten auf die Reaktionsgeschwindigkeit

Der Einfluß der Dipolarophile auf die Reaktionsgeschwindigkeit der [3+2] Cycloaddition hängt maßgeblich von den elektronischen Eigenschaften des eingesetzten Dipolarophiles ab, wie in Tabelle 2 anhand der relativen Geschwindigkeitskonstanten für die Umsetzung mit *N*-Methyl-phenylnitron eindrucksvoll dargestellt ist.²⁵ So reagiert Methylacrylat als elektronenarmes Alken beispielsweise 145-mal schneller als 1-Hepten. Maleinsäureanhydrid wird im Vergleich zu 1-Hepten sogar etwa 2500-mal schneller umgesetzt, während andererseits der Einfluß einer Methoxygruppe oder eines Phenylsubstituenten eher mäßig ist. Weiterhin kommt dem

2 Allgemeiner Teil

sterischen Einfluß oftmals eine entscheidende Rolle zu,⁵⁰ wie der Vergleich der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten von Methylacrylat, Methylmethacrylat und Ethyl- β,β -dimethylacrylat verdeutlicht. Entsprechend zeigen *trans*-1,2-disubstituierte Ethylene gegenüber den entsprechend *cis*-1,2-disubstituierten eine höhere Reaktivität (Tabelle 2).

| Dipolarophil | k_{rel} , Toluol, 120 °C | Dipolarophil | k_{rel} , Toluol, 120 °C |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Ethyl- β,β -dimethylacrylat | 0.04 | Methylmethacrylat | 49 |
| 1-Hepten | 1.0 | Maleinsäureanhydrid | 2523 |
| Methylvinylether | 2.8 | <i>cis</i> -1,2-Dibenzoylthylen | 210 |
| Styrol | 4.4 | <i>trans</i> -1,2-Dibenzoylthylen | 902 |
| Methylacrylat | 145 | | |

Tabelle 2. *Relative Reaktionsgeschwindigkeiten von Dipolarophilen in [3+2] Cycloadditionen mit N-Methyl-phenylnitron*

Entsprechend dem Dipolarophil entscheidet ebenso das verwendete Nitron über den Verlauf der Reaktion, wie von Huisgen²⁶ bereits im Jahre 1969 exemplarisch an Cycloadditionen mit Ethylcrotonat gezeigt wurde (Tabelle 3). So verlaufen die Reaktionen mit elektronenarmen Dipolen wesentlich schneller.

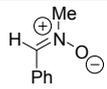
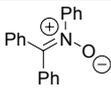
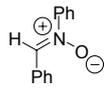
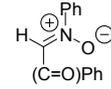
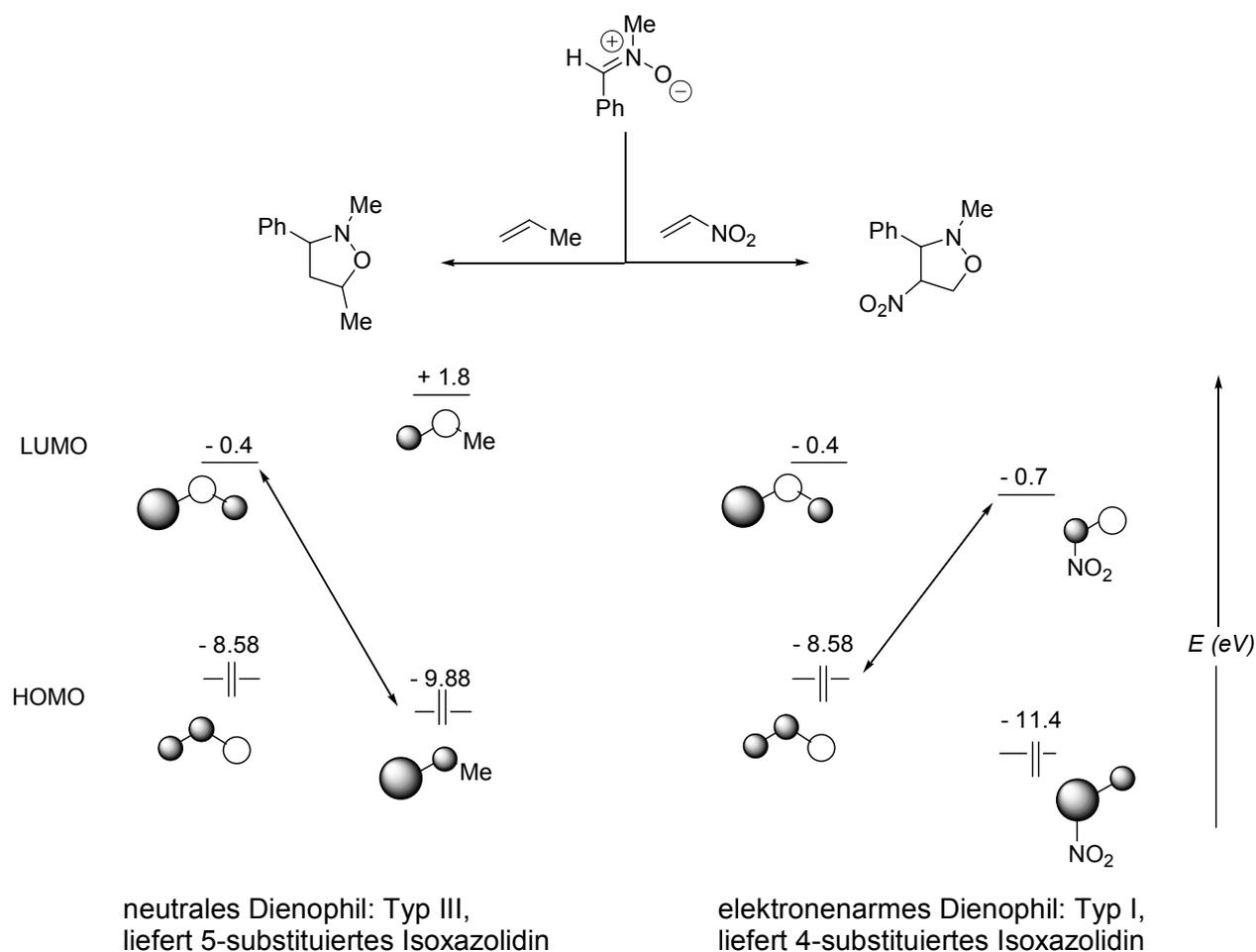
| Nitron | k_{rel} , Toluol, 100 °C | Nitron | k_{rel} , Toluol, 100 °C |
|---|----------------------------|---|----------------------------|
|  | 1.1 |  | 1.1 |
|  | 5.7 |  | 642 |

Tabelle 3. *Einfluß des Nitrons auf die Reaktionsgeschwindigkeit der [3+2] Cycloaddition unter Verwendung von Ethylcrotonat*

Grenzorbital- und Regioselektivitätsbetachtungen zur [3+2] Cycloaddition

Bei dem Erstellen von Synthesekonzepten ist neben der Reaktivität auch eine verlässliche Vorhersage über den zu erwartenden regio- und stereochemischen Verlauf der [3+2] Cycloaddition wünschenswert, was mit Hilfe der Grenzorbitaltheorie möglich ist.

Nach Sustmann²⁷ werden für Cycloadditionen im Allgemeinen drei Typen unterschieden. Einerseits kann die dominante Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Dipols und dem LUMO des Dipolarophils erfolgen (Typ I), was beispielsweise für die Mehrzahl von Diels-Alder-Reaktionen der Fall ist, andererseits kann die entsprechend entgegengesetzte Wechselwirkung zwischen dem HOMO des Dipolarophils und dem LUMO des Dipols erfolgen, wie im Fall der Ozonolyse von Alkenen (Typ III). Im Fall der [3+2] Cycloadditionen von Nitronen ist eine eindeutige Zuordnung hingegen nicht möglich, so daß sowohl die HOMO [Dipol] – LUMO [Dipolarophil] oder aber die HOMO [Dipolarophil] – LUMO [Dipol] - Wechselwirkung die entscheidende sein kann (Typ II). Dies wird durch die elektronischen Eigenschaften der Reaktanden, also ihren Donor- bzw. Akzeptorsubstituenten bestimmt. Dieser Sachverhalt ist in Schema 7 am Beispiel der [3+2] Cycloaddition von *N*-Methyl-phenylnitron mit einem neutralen und einem elektronenarmen Dipolarophil verdeutlicht. So ist bei Einsatz von elektronenreichen und neutralen Dipolarophilen die HOMO [Dipol] – LUMO [Dipolarophil] – Wechselwirkung entscheidend, während bei Einsatz elektronenarmer Alkene die HOMO [Dipolarophil] – LUMO [Dipol] – Wechselwirkung den Verlauf der Reaktion maßgeblich steuert. Zu einer Vorhersage der Regiochemie müssen die Atomorbitalkoeffizienten der Grenzorbitale des beteiligten Dipols und Dipolarophils berücksichtigt werden. Hierbei ist die Überlappung der Orbitale zu betrachten, um so die Regiochemie des gebildeten Produktes vorhersagen zu können (Schema 7).²⁸



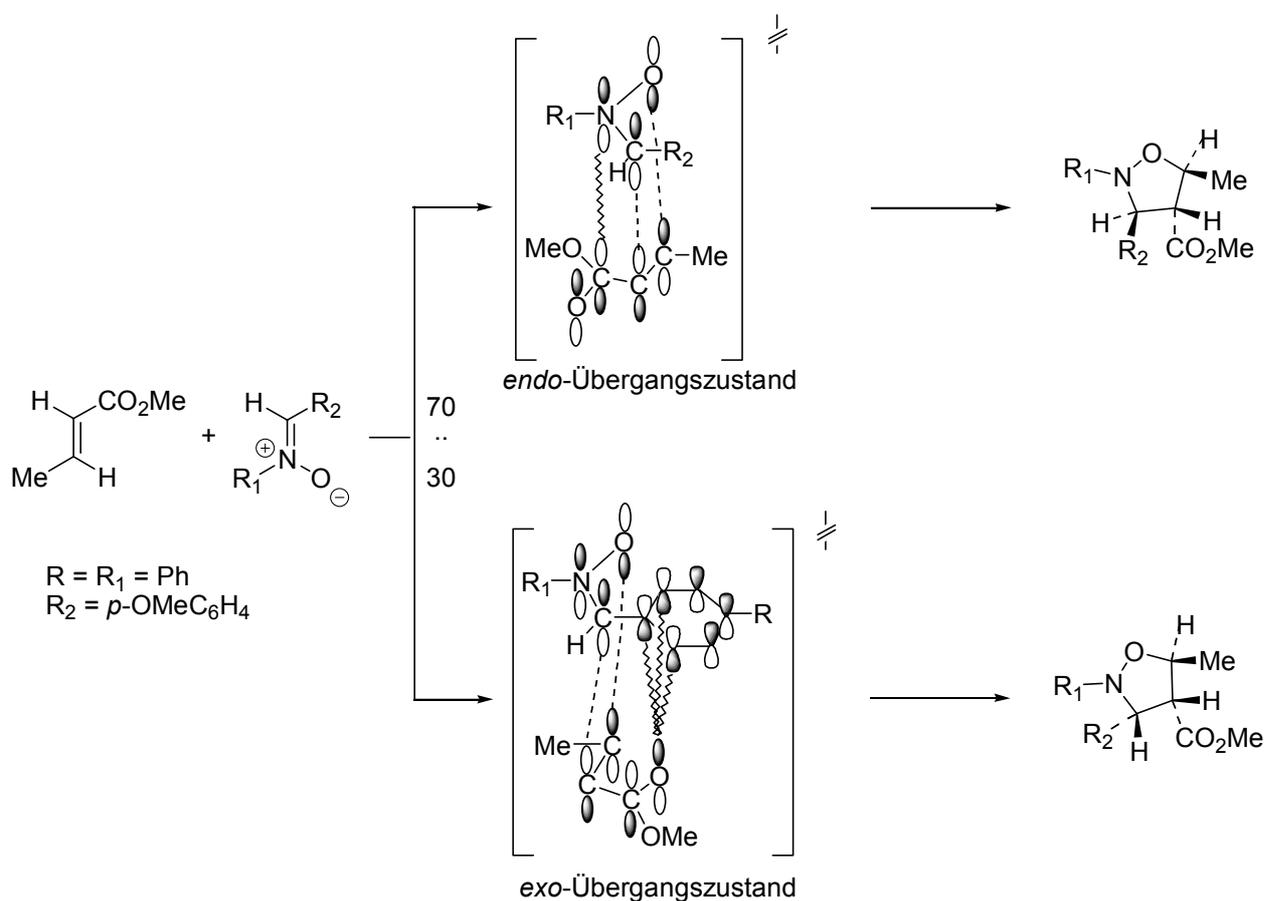
Schema 7. *MO-Betrachtungen zu Nitron – Alken - Cycloadditionen*^{13a, 28}

Entsprechend kann im Fall einer Lewisäure-vermittelten [3+2] Cycloaddition durch deren Koordination an den 1,3-Dipol oder aber an das Dipolarophil das entsprechende LUMO bzw. HOMO abgesenkt werden, so daß der HOMO-LUMO-Abstand der Reaktionspartner verringert und die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert wird. Durch Zusatz einer Lewisäure ist es auch entsprechend möglich die Orbitalkoeffizienten zu beeinflussen.⁵⁵

Stereochemische Betrachtungen der [3+2] Cycloaddition von Nitronen

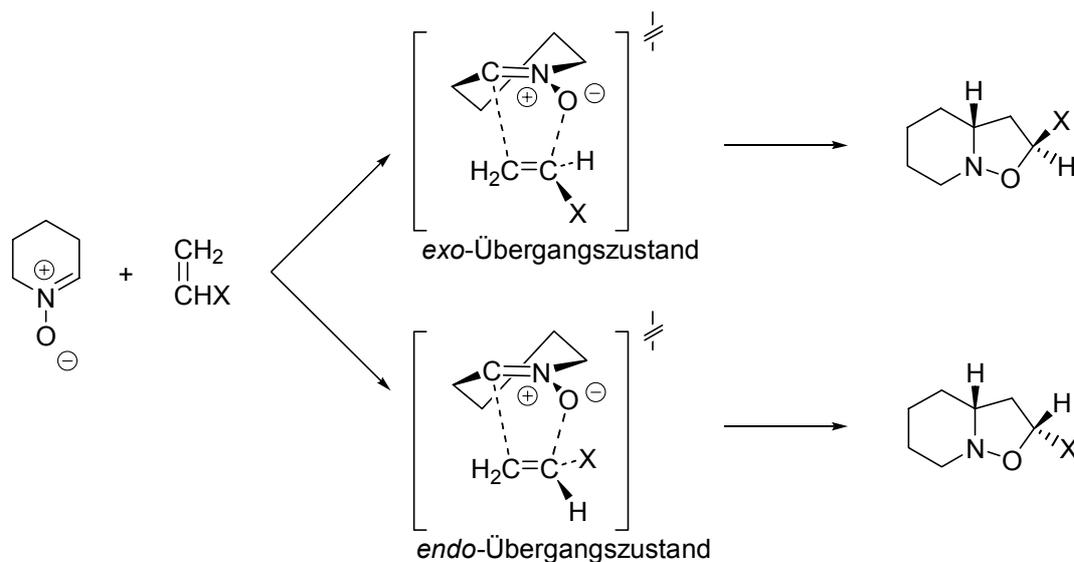
Neben der Regiochemie ist der zu erwartende stereochemische Verlauf der [3+2] Cycloaddition von Bedeutung. Die Bildung der *endo*- bzw. *exo*-Isoxazolidine hängt von dem jeweiligen Übergangszustand ab, der bei der Reaktion durchlaufen wird (Schema 8). Welcher der jeweils begünstigte ist, wird maßgeblich durch das

Auftreten von sekundären Orbitalwechselwirkungen beeinflusst, wie am Beispiel der [3+2] Cycloaddition von *para*-Methoxyphenyl-*N*-phenylnitron mit Methylcrotonat gezeigt. Hierbei werden die beiden Diastereomerenpaare im Verhältnis 70:30 zugunsten der *endo*-Isoxazolidine erhalten (Schema 8).²⁹ Dieses Resultat ist durch zwei entgegengesetzt wirkende sekundäre Orbitalwechselwirkungen zu erklären. Während der *endo*-Übergangszustand durch Wechselwirkungen zwischen dem π -Orbital am Stickstoff des Nitrons mit dem π -Orbital des Kohlenstoffs der Carbonylgruppe von dem Dipolarophil begünstigt wird, stabilisieren vermutlich Wechselwirkungen zwischen dem π -Orbital des Sauerstoffs der Carbonylgruppe des Dipolarophils mit den Orbitalen des Arylsystems den *exo*-Übergangszustand.



Schema 8. *Einfluß sekundärer Orbitalwechselwirkungen auf den stereoselektiven Verlauf der [3+2] Cycloaddition mit Nitronen*

Neben den sekundären Orbitalwechselwirkungen können ferner sterische Wechselwirkungen einen Übergangszustand beeinflussen, was besonders bei Reaktionen mit cyclischen Nitronen an Einfluß gewinnt^{13a} (Schema 9).



Schema 9. *Einfluß sterischer Wechselwirkungen auf den stereochemischen Verlauf der [3+2] Cycloaddition*

2.4 Modifizierung von Isoxazolidinen mittels N-O-Bindungsspaltung

Isoxazolidine stellen häufig sowohl in Totalsynthesen als auch bei der Wirkstoffsuche wichtige Zwischenprodukte dar.³⁰ Diese können durch die Spaltung der labilen N-O-Bindung zu neuen Produkten umgesetzt werden, die weitere vielfältige Möglichkeiten zur Modifizierung bieten. Im Folgenden sollen reduktive sowie oxidative Methoden zur N-O-Bindungsspaltung vorgestellt werden.

Methoden der reduktiven N-O-Bindungsspaltung

Für Systeme in Lösung sind eine Vielzahl an Methoden beschrieben, mittels derer die Spaltung der N-O-Bindung an Isoxazolidinen zur Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen auf reduktivem Weg möglich ist. Die am häufigsten angewandte und damit wohl etablierteste Methode bedarf der Verwendung von Pd/C in Gegenwart von Wasserstoff, wobei die Reaktionsführung z.T. unter hohen Drücken erfolgt.³¹ Dies gilt ebenso für die Verwendung von Pd(OH)₂/C³² oder aber für den Einsatz von Raney-Nickel.³³

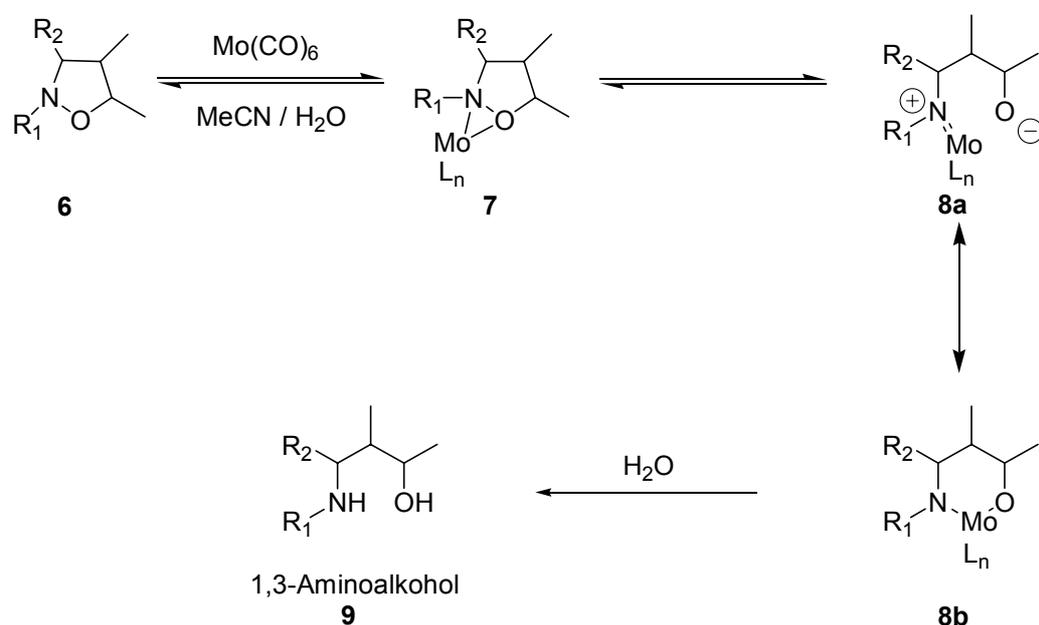
Eine weitere Möglichkeit wurde im Jahr 2000 von Konwar und Mitarbeitern³⁴ beschrieben, die 1,3-Aminoalkohole ausgehend von Isoxazolidinen unter Verwendung von $\text{AlCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ -Zn darstellen konnten. Der Verlauf der Reaktion konnte jedoch bis heute mechanistisch nicht bewiesen werden, basiert aber vermutlich auf einem Ein-Elektronen-Transfer.³⁴ Neben der Verwendung von $\text{AlCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ -Zn kann die N-O-Bindung ebenfalls unter Einsatz von Al-Hg als ein weiteres Beispiel für ein bimetallisches System gespalten werden. Diese von Keck und Mitarbeitern im Jahr 1979 vorgestellte Methode findet jedoch im Rahmen aktueller Synthesen, vermutlich aufgrund der Toxizität des eingesetzten Reagenzes, kaum Anwendung.³⁵

Eine weitere Option zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung bietet eine Reaktionsführung in Gegenwart von Zink in Eisessig,³⁶ wie auch die erstmalig von Natale für 2-Isoxazoline beschriebene Methode unter Verwendung von Samariumdiodid in Tetrahydrofuran, die in jüngster Zeit beispielsweise von Westermann und Mitarbeitern zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen eindrucksvoll angewandt werden konnte.⁵⁹

Eine weitere für Systeme in Lösung etablierte Methode zur Spaltung der N-O-Bindung gelingt unter Verwendung von Molybdänhexacarbonyl in wässrigem Acetonitril. Pionierarbeiten wurden 1982 von Nitta und Kobayashi am Beispiel der reduktiven Ringöffnung von Isoxazolen vorgestellt, die wenige Jahre später von Cicchi und Brandi aufgegriffen und zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung auf Isoxazolidine **6** übertragen werden konnte. Dank intensiver Untersuchungen dieser Arbeitsgruppen war es möglich, einen Reaktionsmechanismus postulieren zu können (Schema 10).^{37,72} Nach Zugabe der Reaktanden muß die Reaktionslösung erhitzt werden, um dadurch einen, ggf. auch mehrere, CO-Liganden entfernen zu können, so daß die Ausbildung des Komplexes **7** ermöglicht wird. Dieser lagert sich nachfolgend sehr rasch zu dem Intermediat **8a** / **8b** um, wobei die Koordination der Molybdänspezies an die verschiedenen Heteroatome vermutlich sehr stark von sterischen Faktoren eines jeden Derivates abhängig ist. Dieser Komplex zersetzt sich schließlich in Gegenwart von Wasser unter Bildung des entsprechenden 1,3-Aminoalkohols **9**. Weitere Details über den genauen mechanistischen Ablauf sind nicht bekannt. Sehr wesentlich waren Untersuchungen von Cicchi und Brandi, die bei Einsatz von 0.7 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl vollständigen Umsatz des Isoxazolidins detektieren konnten. Damit konnte gezeigt werden, daß ausgehend von der eingesetzten

2 Allgemeiner Teil

Molybdänverbindung mindestens zwei aktive Molybdänspezien generiert werden, die die N-O-Bindung reaktiv spalten können.

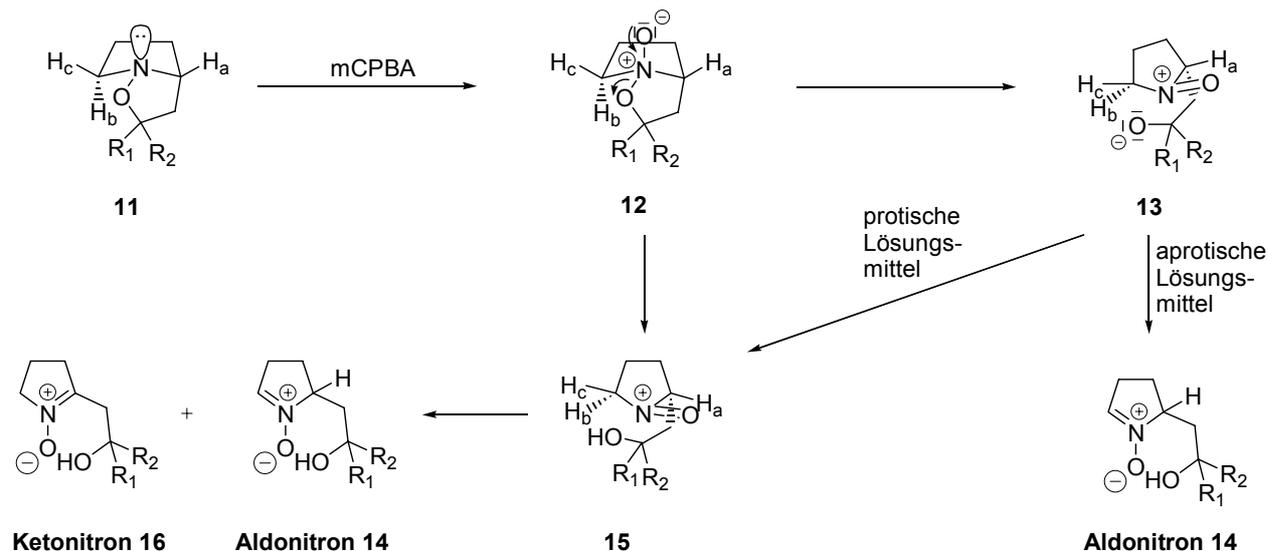


Schema 10. Mechanismus der reductiven N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen nach Cicchi und Brandi⁷²

Diese reductive N-O-Bindungsspaltung ist in der Literatur für unterschiedliche Derivate und Substanzen beschrieben und fand im Rahmen von Naturstoffsynthesen bereits häufig Anwendung,^{37,61} nicht zuletzt weil die Spaltung der N-O-Bindung unter Verwendung von Molybdänhexacarbonyl eine vergleichsweise zuverlässige und leicht praktikable Methode darstellt. Als nachteilig erwies sich diese Methode jedoch aufgrund von Problemen bei der Abtrennung der bei den Reaktionen gebildeten Molybdänspezien, die vielfach nur nach aufwendigen Reinigungsoperationen entfernt werden konnten (vgl. Kapitel 2.7).^{37,61} Neben Molybdänhexacarbonyl-vermittelten N-O-Bindungsspaltungen sind für Systeme in Lösung ferner auch Eisen-vermittelte Umsetzungen unter Verwendung von $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ beschrieben.^{37b}

Oxidative N-O-Bindungsspaltungen zur Darstellung von Nitronen der zweiten Generation

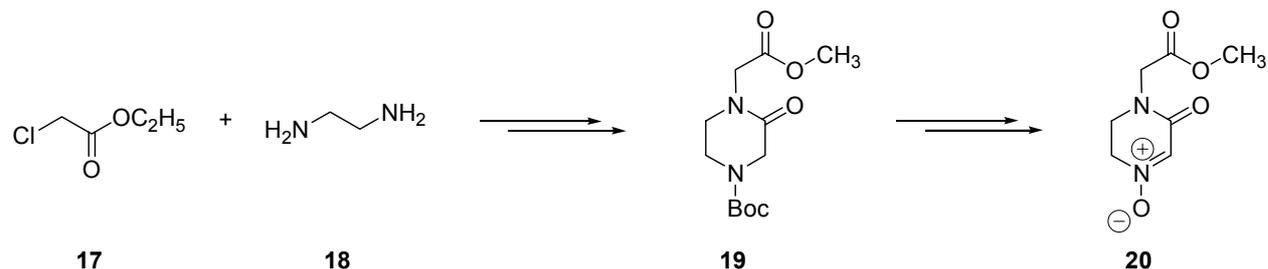
Im Gegensatz zu der reduktiven N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen ist bei der oxidativen Spaltung die Darstellung von Nitronen der zweiten Generation das Ziel. Neben der Verwendung von Davis-Reagenz **10** oder Magnesiummonoperoxyphthalat³⁸ findet die Oxidation unter Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan am häufigsten Anwendung.³⁹ Obschon die Persäure-vermittelte oxidative Ringöffnung an Isoxazolidinen seit ca. vierzig Jahren bekannt ist,⁴⁰ wurden mechanistische Betrachtungen erst im Jahre 1992 von Ali^{41a} vorgestellt und von diesem 1993 weitergehend am Beispiel des Pyrrolidinderivates **11** detailliert untersucht (Schema 11).^{41b} Er konnte zeigen, daß die Orientierung des freien Elektronenpaares am Stickstoff für das mechanistische Verständnis der oxidativen N-O-Bindungsspaltung mittels *meta*-Chlorperbenzoesäure von entscheidender Bedeutung ist. Das *cis*-Isomer **11** ist mit ca. 25 kJ/mol gegenüber dem *trans*-Isomer energetisch begünstigt. Ferner ist eine Inversion sterisch und geometrisch gehindert. Nach Zugabe der *meta*-Chlorperbenzoesäure wird das Aminoxid **12** als Intermediat gebildet, welches sich nachfolgend zum Nitroxoniumsalz **13** umsetzt. Dessen sekundäres bzw. tertiäres Alkoholat abstrahiert das Proton H_b in einem kinetisch kontrollierten Prozeß. Hierbei wird ausschließlich das weniger substituierte Aldonitron **14** gegenüber dem Ketonitron **16** erhalten. Die Bildung des Ketonitrons **16** wird begünstigt, wenn in protischen Lösungsmitteln gearbeitet wird und dadurch das Intermediat **15** in protonierter Form vorliegt. In einem thermodynamisch kontrollierten, säure-katalysierten Prozeß kann dieses tautomerisieren, was überwiegend zur Bildung des Ketonitrons **16** führt.



Schema 11. Mechanismus der oxidativen N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen unter Verwendung von meta-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel nach Ali^{41b}

2.5 Darstellung des cyclischen Nitrons 20 in Lösung

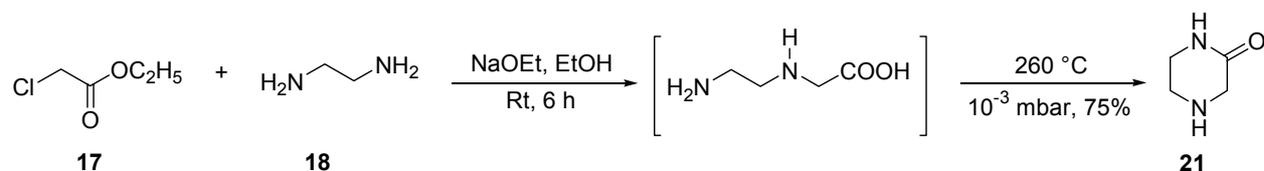
Um die genannten Ziele erreichen zu können, wurde zunächst das Piperazin-2-onitron **20**, ausgehend von Chloressigsäureethylester **17** und Ethylendiamin **18**, in einer fünfstufigen Synthese dargestellt. Dabei galt es, verschiedene Möglichkeiten zur Synthese des Nitrons, die auch eine spätere Darstellung des entsprechenden Dipols am polymeren Träger zulassen sollten, zu erproben und zu optimieren (Schema 12).



Schema 12. Synthesekonzept zur Darstellung des Nitrons **20** in Lösung

Aufbau des Grundgerüsts

Als Grundkörper wurde ein Piperazin-2-on-Baustein **21** gewählt, der, wie in Kapitel 2.1 beschrieben, aufgrund seiner vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten in verschiedensten Bereichen einen leistungsfähigen und interessanten Scaffold darstellt. Dessen Synthese war Bestandteil vieler Untersuchungen von universitären Arbeitsgruppen und industriellen Forschungsbereichen. Es zeigte sich, daß alle publizierten Syntheserouten auf die von Aspinall⁴³ beschriebene Darstellung des unsubstituierten Piperazin-2-ons zurückgriffen. So basieren beispielsweise auch die von Biocept Inc. USA durchgeführten Untersuchungen zur Darstellung des Piperazin-2-ons **21** auf seinen Arbeiten, was aus dem von ihnen jüngst veröffentlichten Patent⁴² hervorgeht. In dieser Arbeit wurde der Piperazin-2-on-Baustein ebenfalls in Analogie zu der von Aspinall⁴³ beschriebenen Synthese ausgehend von Chloressigsäureethylester **17** und Ethylendiamin **18** dargestellt (Schema 13). Dazu wurden 6 Äquivalente des Diamins **18** in Ethanol vorgelegt, der Chloressigsäureethylester **17** bei Raumtemperatur zugegeben und die bei der Reaktion gebildeten Chloridionen durch Zugabe einer Natriummethanolatlösung als Natriumchlorid ausgefällt. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei dieser Reaktionsführung entgegen den Darstellungen von Aspinall⁴³ gleichzeitig der Ethylester zur freien Säure gespalten wurde, was die nachfolgende Cyclisierung zum Piperazin-2-on **21** erheblich erschwerte. Der intramolekulare Ringschluß und die gleichzeitige Isolierung des Heterocyclus gelang erst mittels einer nachfolgenden Feststoffdestillation im Hochvakuum bei 260 °C unter Verwendung einer Crigéeapparatur mit Schliffen der Größe NS 29. Die anschließende Aufreinigung erfolgte durch Umkristallisation, wobei der Heterocyclus **21** in 75% Ausbeute (Lit.:⁴³ 45%) isoliert werden konnte (Schema 13). Um die für die Cyclisierung erforderlichen drastischen Reaktionsbedingungen zu verbessern, wurde versucht, die Säure mittels *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und Ethanol in Toluol in einem Perforator unter Rückfluß zu verestern.⁴⁴ Das gewünschte Produkt konnte jedoch nicht isoliert werden. Ferner konnte der Heterocyclus **21** nicht erhalten werden, wenn die Reaktion nach der Zugabe des Chloressigsäureethylesters **17** sechs Stunden unter Rückfluß statt bei Raumtemperatur geführt wurde.



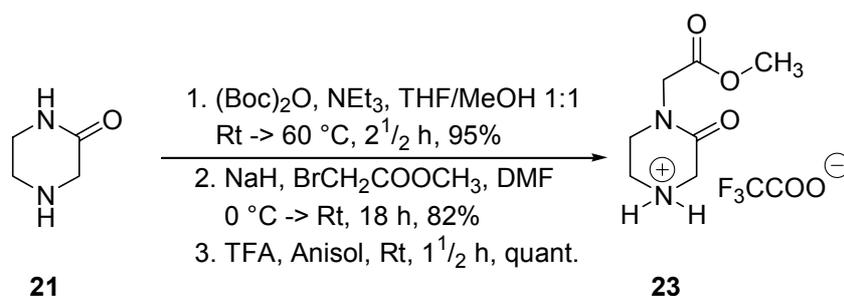
Schema 13. Synthese von Piperazin-2-on **21**

Darstellung des Nitrons **20**

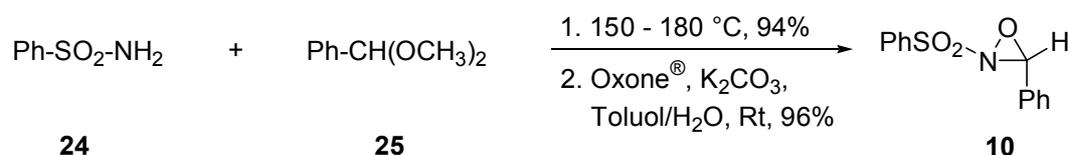
Die nachfolgende Einführung der *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe gelang nach Deprotonierung des Amins unter Verwendung von Triethylamin in Tetrahydrofuran nach Zugabe von Di-*tert.*-butyl-dicarbonat und Methanol unter nachfolgender Erwärmung auf 60 °C (Schema 14).^{20,45} Das 4-*tert.*-Butyloxycarbonyl-piperazin-2-on **22** konnte nach Aufreinigung in einer Ausbeute von 95% isoliert werden (Schema 14). Wurde die Reaktion hingegen bei Raumtemperatur geführt, zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle keinen Umsatz an. Die Einführung der *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe erwies sich aufgrund der Hydrophilie des Produktes nicht als einfache Schutzgruppenmanipulation. So konnte das gewünschte Produkt bei einer Reaktionsführung in einem *tert.*-Butanol/Wassergemisch⁴⁶ nur in einer Rohausbeute von 26% erhalten werden. Anhand der dünnschichtchromatographischen Kontrolle konnte ferner die Bildung von Zersetzungsprodukten bei einer wässrigen Aufarbeitung nachgewiesen werden.

Die Einführung des Essigsäureethylesters gelang in Dimethylformamid unter Einsatz von 1.15 Äquivalenten Natriumhydrid als Base und 1.10 Äquivalenten Bromessigsäuremethylester bei Raumtemperatur. Das gewünschte Produkt **19** konnte nach Reinigung in einer Ausbeute von 82% isoliert werden (Schema 14).

Die nachfolgende Abspaltung der *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe erfolgte mit einer 56%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Anisol (Schema 14). Wurde die Abspaltung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan durchgeführt, konnte das entschützte Derivat nach wässriger Aufarbeitung nur stark verunreinigt in einer Rohausbeute von 25% erhalten werden. Aufgrund der starken Hydrophilie des Produktes ist eine Reinigung des Trifluoressigsäureacetates **23** nicht möglich, so daß dieses ohne weitere Reinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt wurde.

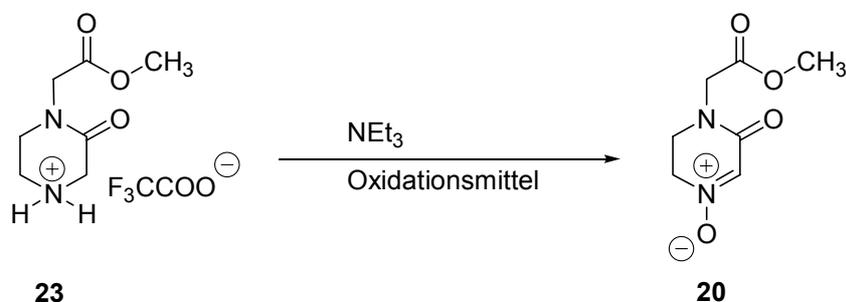
Schema 14. *Synthese des Trifluoroacetates 23*

Zur Darstellung des Nitrons **20** wurden aus den in Kapitel 2.2 vorgestellten Möglichkeiten drei Synthesemethoden derart ausgewählt, daß diese auch im Hinblick auf die spätere Darstellung an einem polymeren Träger Anwendung finden könnten. Zunächst wurde die Synthese unter Verwendung von Davis-Reagenz **10** untersucht.⁴⁷ Dieses ist ausgehend von Benzolsulfonamid **24** und Benzaldehyddimethylacetal **25** in Analogie zu der von Davis beschriebenen Vorgehensweise in 90% Ausbeute über zwei Stufen zugänglich (Schema 15).⁴⁸

Schema 15. *Darstellung des Davis-Reagenzes 10*

Das Nitron **20** konnte ausgehend von dem Trifluoroacetat **23** unter Einsatz von Davis-Reagenz **10** bei einer Reaktionsführung in Chloroform nach chromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 32% isoliert werden (Schema 16, Tabelle 4, Eintrag 1). Wurde die Reaktion in Dichlormethan geführt, so konnte das gewünschte Nitron **20** in vergleichbarer Ausbeute von 34% erhalten werden (Schema 16, Tabelle 4, Eintrag 2). Neben dieser Methode wurde die Oxidation ausgehend von Verbindung **23** mit TPAP/NMO⁴⁹ in verschiedenen Lösungsmitteln und unter Variation der Äquivalente an NMO und TPAP, sowie der Reaktionszeit untersucht (Schema 16, Tabelle 4, Einträge 3 und 4). Die Bildung des gewünschten Nitrons **20** konnte nicht beobachtet werden, während bei der Darstellung unter Verwendung einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung in Gegenwart katalytischer Mengen an Natriumwolframat-dihydrat in Methanol das beste Ergebnis erzielt werden konnte. Nach

Reinigung wurde das gewünschte Nitron **20** in 73% Ausbeute isoliert (Schema 16, Tabelle 4, Eintrag 5). Dieses ist bei Lagerung im Eisfach über mehrere Monate stabil und zeigt keine durch die Lagerung bedingten NMR-spektroskopischen Veränderungen an.



Schema 16. Umsetzung des Trifluoracetates **23** zur Synthese des Nitrons **20**

Tabelle 4. Methoden zur Darstellung des Nitrons **20**

| Eintrag | Oxidationsmittel | Äquivalente | Lösungsmittel | Ausbeute [%] |
|---------|--|-------------|---|--------------|
| 1 | Davis-Reagenz 10 | 2.0 | CHCl ₃ | 32 |
| 2 | Davis-Reagenz 10 | 2.0 | CH ₂ Cl ₂ | 34 |
| 3 | NMO/TPAP | 1.50/0.05 | CH ₂ Cl ₂ /MeCN 5:1 | 0 |
| 4 | NMO/TPAP | 3.30/0.10 | MeCN | 0 |
| 5 | H ₂ O ₂ /Na ₂ WO ₄ | 2.20/0.05 | MeOH | 73 |

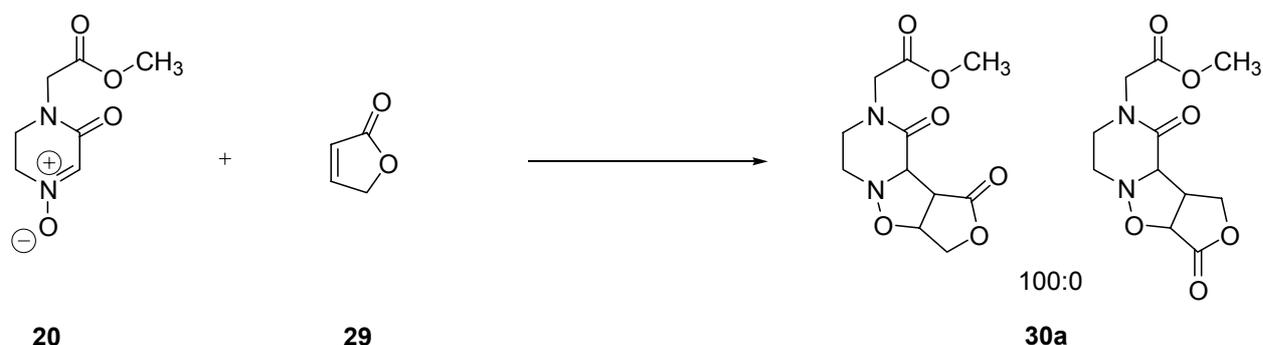
2.6 [3+2] Cycloadditionen mit dem Piperazin-2-on-nitron **20** in Lösung

Nach der erfolgreichen Synthese des Nitrons **20** sollte dieses in [3+2] Cycloadditionen mit Alkenen und Alkinen eingesetzt werden. Hierbei galt es auszuloten unter welchen Bedingungen die [3+2] Cycloadditionen geführt werden können und ferner die Fragen zur Stabilität des verwendeten Nitrons **20**, zum regiochemischen Verlauf der Cycloaddition und zu den Labilitäten der erhaltenen Heterocyclen zu klären. Dazu sollten die [3+2] Cycloadditionen in Analogie zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren, zum einen unter thermischen Bedingungen geführt werden, zum anderen sollten erste Untersuchungen zu einer Lewisäure-katalysierten Umsetzung durchgeführt werden.

2.6.1 Darstellung von Isoxazolidinen mittels thermischer [3+2] Cycloaddition mit dem Piperazin-2-on-nitron 20

Im Hinblick auf die angestrebte Übertragung der Synthesen in Lösung auf die feste Phase sollten die [3+2] Cycloadditionen möglichst unter Rahmenbedingungen geführt werden, die auch Anwendung für das System am polymeren Träger finden könnten. Somit wurden zur Optimierung der Reaktion Lösungsmittel verwendet, in dem Wangharze ein gutes Quellverhalten zeigen und die verschiedene Siedepunkte aufweisen.

Der Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit der [3+2] Cycloaddition kann sehr eindrucksvoll anhand der Untersuchungen für die Umsetzung mit γ -Crotonlacton **29** verdeutlicht werden (Schema 17). Wurde die Reaktion in Chloroform in Gegenwart von 1.0 Äquivalenten an Alken bei Raumtemperatur geführt, so konnte nach 14 Tagen weder dünn-schichtchromatographisch, noch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch eine Umsetzung detektiert werden. Bei analoger Reaktionsführung unter Rückfluß verlief die Reaktion bereits nach 74 Stunden quantitativ (Tabelle 5, Einträge 1 und 2). Ferner konnte gezeigt werden, daß die Zahl der eingesetzten Äquivalente an γ -Crotonlacton **29** Einfluß auf die Reaktionszeit nimmt. So konnte bei Einsatz von 3.0 Äquivalenten an Alken bei einer Reaktionsführung unter Rückfluß in Tetrahydrofuran nach 56 Stunden Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz detektiert werden, während bei der Verwendung von nur 1.0 Äquivalenten γ -Crotonlacton **29** in Chloroform, dessen Siedepunkt mit dem von Tetrahydrofuran vergleichbar ist, eine um 18 Stunden (etwa 30%) längere Reaktionszeit benötigt wurde (Tabelle 5, Einträge 2 und 3). Der Einfluß der Reaktionstemperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit ist aber im Vergleich zu der Zahl der eingesetzten Äquivalente ein größerer, wie die Umsetzungen unter Rückfluß in Gegenwart von jeweils 3.0 Äquivalenten an Alken verdeutlichen. Wurde die Reaktion in Dichlormethan geführt, verlängerte sich die Reaktionszeit um ca. 4 ½ Tage auf 7 Tage (Tabelle 5, Einträge 3 und 4). Die Reaktionen verliefen mit sehr hoher Regioselektivität, was mittels HMBC-Untersuchungen eindeutig belegt werden konnte. In allen Untersuchungen konnte stets das Isoxazolidin **30a** isoliert werden, welches die Carbonylgruppe in der 4 Position trägt (Schema 17).



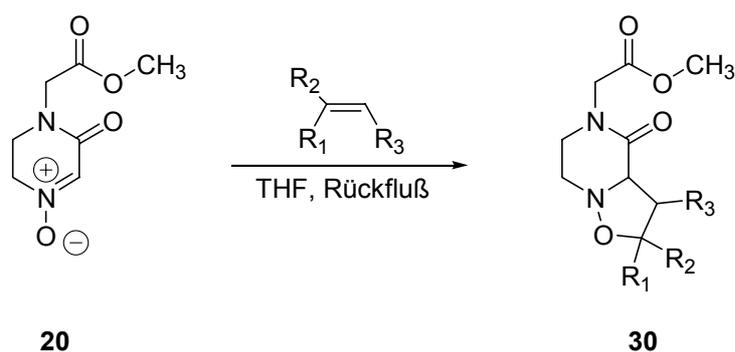
Schema 17. [3+2] Cycloaddition mit γ -Crotonlacton **29**

Tabelle 5. Einfluß der Reaktionstemperatur und der Anzahl der Äquivalente an verwendetem Alken **29** auf die Reaktionsgeschwindigkeit

| Eintrag | Lösungsmittel | Äquivalente an Alken 29 | Reaktions-temperatur [°C] | Umsatz | Reaktions-zeit |
|---------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------|----------------|
| 1 | CHCl ₃ | 1.0 | Raumtemperatur | 0 % | 14 d |
| 2 | CHCl ₃ | 1.0 | Rückfluß | quant. | 74 h |
| 3 | THF | 3.0 | Rückfluß | quant. | 56 h |
| 4 | CH ₂ Cl ₂ | 3.0 | Rückfluß | quant. | 7 d |

Nachfolgend wurden verschieden substituierte Alkene in den [3+2] Cycloadditionen eingesetzt, um die Bandbreite der einsetzbaren Dipolarophile auszuloten. Basierend auf den oben dargestellten Ergebnissen wurde das Nitron **20** in Tetrahydrofuran gelöst und nach der Zugabe von drei Äquivalenten an Dipolarophil unter Rückfluß erhitzt bis die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Es wurden insgesamt zehn Alkene, darunter cyclische wie das bereits vorgestellte γ -Crotonlacton neben zwei verschiedenen *N*-substituierten Maleinimiden, einem 1,1- und einem 1,2-disubstituierten und verschiedenen mono-substituierten Dipolarophilen untersucht. In allen Fällen konnte das gewünschte Isoxazolidin **30** in guten bis sehr guten Ausbeuten (66 bis 90%) nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie isoliert werden (Schema 18, Tabelle 6). Die einzige Ausnahme stellt die Cycloaddition mit Allylcyclohexylamin dar, bei der neben der Bildung des gewünschten Isoxazolidins eine Vielzahl an Nebenprodukten detektiert wurden. Daher konnte der gewünschte Heterocyclus bei einem unvollständigen

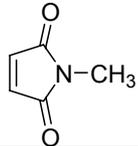
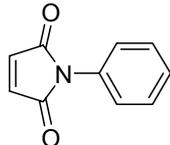
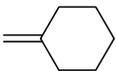
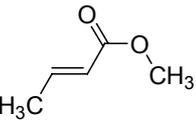
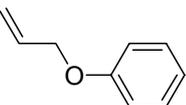
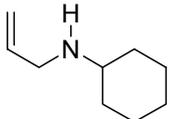
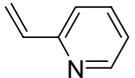
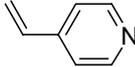
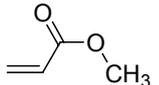
Umsatz von 63% in nur 6% Ausbeute nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie und einer nachfolgenden präparativen RP-HPLC isoliert werden. Im Fall der Cycloadditionen mit Methylcyclohexan (Schema 18, Tabelle 6, Eintrag 4), γ -Crotonlacton (Tabelle 6, Eintrag 3) und Methylcrotonat (Tabelle 6, Eintrag 5) erfolgte die Reinigung ebenfalls mittels präparativer RP-HPLC, da weder die gewünschten Produkte, noch die Nebenprodukte UV-aktiv waren und diese auf dem Dünnschichtchromatogramm mittels diverser Anfärbereagenzien nicht detektiert werden konnten.



Schema 18. [3+2] Cycloadditionen mit dem Nitron **20** zur Darstellung verschieden substituierter Isoxazolidine **30**

2 Allgemeiner Teil

Tabelle 6. Ergebnisse der [3+2] Cycloadditionen mit dem Nitron 20 und verschiedenen Alkenen

| Eintrag | Alken | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Reaktionszeit [h] | Ausbeute [%] |
|---------|---|---|----------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| 1 |  | H | | R ₂ = R ₃ (C=O)NCH ₃ (C=O) | 1 | 66 |
| 2 |  | H | | R ₂ = R ₃ (C=O)NC ₆ H ₅ (C=O) | 2 | 66 |
| 3 |  | H | | R ₂ = R ₃ (CO)OCH ₂ | 56 | 77* |
| 4 |  | R ₁ = R ₂ C ₆ H ₁₀ | | H | 44 ³ / ₄ | 92 |
| 5 |  | CH ₃ | H | COOCH ₃ | 42 | 98* |
| 6 |  | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | H | 27 | 83 |
| 7 |  | CH ₂ NHC ₆ H ₁₁ | H | H | 32 | 6 Umsatzbezogen Umsatz: 63% |
| 8 |  | C ₅ H ₄ N | H | H | 23 | 87 |
| 9 |  | C ₅ H ₄ N | H | H | 22 | 75 |
| 10 |  | COOCH ₃ | H | H | 8 | 86 |

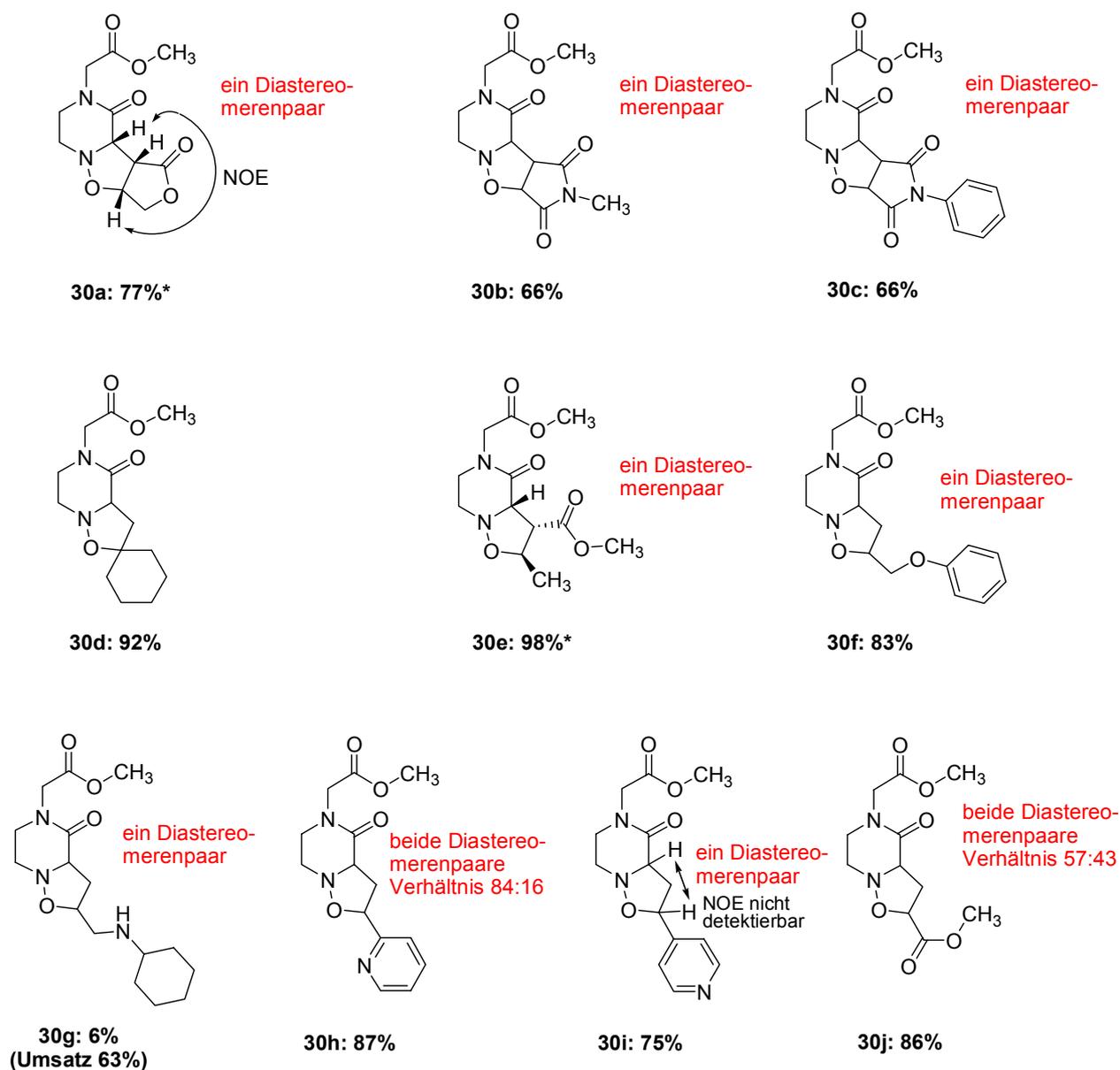
* Die Angaben zu den isolierten Ausbeuten beziehen sich auf eine Reaktionsführung unter Lewisäure-Katalyse. Die ¹H-NMR-Spektren der Rohansätze und deren Rohproduktmengen nach der thermischen Reaktionsführung sind jedoch identisch mit jenen der Lewisäure-katalysierten Durchführung.

Wie anhand der Angaben in Tabelle 6 entnommen werden kann, konnten die Isoxazolidine nach sehr kurzen Reaktionszeiten von ein bis zwei Stunden, wie im Fall der elektronenarmen Maleinimide, isoliert werden, während aber auch, wie beispielsweise im Fall des Methylcyclohexans, relativ lange Reaktionszeiten von bis zu ca. zwei Tagen erforderlich waren. Die [3+2] Cycloadditionen verliefen mit exzellenter Regioselektivität, die mit Hilfe einer Vielzahl an standardisierten 2D-Experimenten, wie $^1\text{H},^1\text{H}$ -Cosy-, HMQC- und HMBC-Untersuchungen eindeutig belegt wurden. Für das 1,2-disubstituierte und für alle monosubstituierten Alkene wurden ausschließlich die 5-substituierten Isoxazolidine erhalten. Diese Ergebnisse stehen mit in der Literatur beschriebenen, vergleichbaren Systemen im Einklang.⁵⁰ Im Falle der Umsetzungen mit Methylcrotonat und γ -Crotonlacton wurde ebenfalls die Bildung eines einzigen Regioisomers beobachtet, wobei der Substituent mit der elektronenziehenden Carbonylgruppe in der 4-Position des Isoxazolidins **30** nach der erfolgten [3+2] Cycloaddition zu finden ist (Schema 19).

Ferner wurden für einige Cycloaddukte NOE-Untersuchungen durchgeführt, mittels derer die Stereochemie eindeutig bestimmt werden konnte. So wurden im Fall der nach der [3+2] Cycloaddition mit γ -Crotonlacton erhaltenen Isoxazolidine ausschließlich die *endo*-Produkte nachgewiesen und isoliert, während die Bildung des Diastereomerenpaares der entsprechenden *exo*-Verbindungen nicht beobachtet werden konnte (Schema 19). Dies gilt ebenso für die Umsetzung mit Methylcrotonat, während die NOE-Experimente im Falle der 4-Vinylpyridin-Cycloaddukte keine eindeutigen Belege für die Bildung eines definierten Diastereomerenpaares lieferten. Anhand der spektroskopischen Daten konnte aber die Bildung eines einzigen Diastereomerenpaares eindeutig belegt werden. In Analogie zu den [3+2] Cycloadditionen mit Allylphenylether, *N*-Methyl- und *N*-Phenylmaleinimid, sowie Allylcyclohexylamin zeigte die ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte und der gereinigten Verbindungen die Bildung eines einzigen Diastereomerenpaares an, bei dem es sich vermutlich um die *endo*-Produkte handelte. Dies stünde mit Arbeiten von Corey in Einklang, der für [3+2] Cycloadditionen von Nitronen mit Maleinimiden ebenfalls eindeutig die Bildung der *endo*-Verbindungen belegen konnte,⁷⁰ während in Analogie de March bei Umsetzungen von verschiedenen Nitronen mit γ -Crotonlacton eine begünstigte Bildung der *endo*-Produkte beobachten konnte.⁵¹

Eine Ausnahme stellen die [3+2] Cycloadditionen mit 2-Vinylpyridin und Methylacrylat dar, bei denen beide Diastereomerenpaare gebildet wurden (Schema 19).

In Analogie zu den Ergebnissen an der festen Phase (Kapitel 2.10.3) konnten bei der Umsetzung mit Methylacrylat die *endo*- und *exo*-Produkte als Mischung in einem Verhältnis von 57:43 isoliert werden, während die bei der Umsetzung mit 2-Vinylpyridin isolierten und durch Flash-Chromatographie voneinander getrennten Diastereomerenpaare in einem Verhältnis von 84:16 erhalten wurden. Dieses Ergebnis unterscheidet sich zu der an der festen Phase durchgeführten Synthese, da bei dieser ausschließlich ein einziges Diastereomerenpaar nachgewiesen und isoliert werden konnte (Kapitel 2.10.3). Dies ist u. U. durch den vergleichsweise sehr geringen Produktanteil bei einer zudem deutlich geringeren Produktmenge bei der Synthese an der festen Phase zu begründen. Schema 19 gibt eine Zusammenstellung der isolierten Isoxazolidine unter Beachtung der Regio- und, falls möglich, der Stereoselektivitäten wieder.



* isolierte Ausbeute bei einer Reaktionsführung unter Lewisäure-Katalyse; Die ^1H -Roh-NMR-analytischen Daten stimmen mit den bei der thermischen Reaktionsführung erhaltenen überein (vgl. Kapitel 4.2.1).

Schema 19. Zusammenstellung der über den Syntheseweg in Lösung dargestellten Isoxazolidine unter Berücksichtigung der Regio- und Stereochemie

2.6.2 Darstellung von Isoxazolidinen durch thermische [3+2] Cycloaddition mit dem Piperazin-2-on-nitron 20

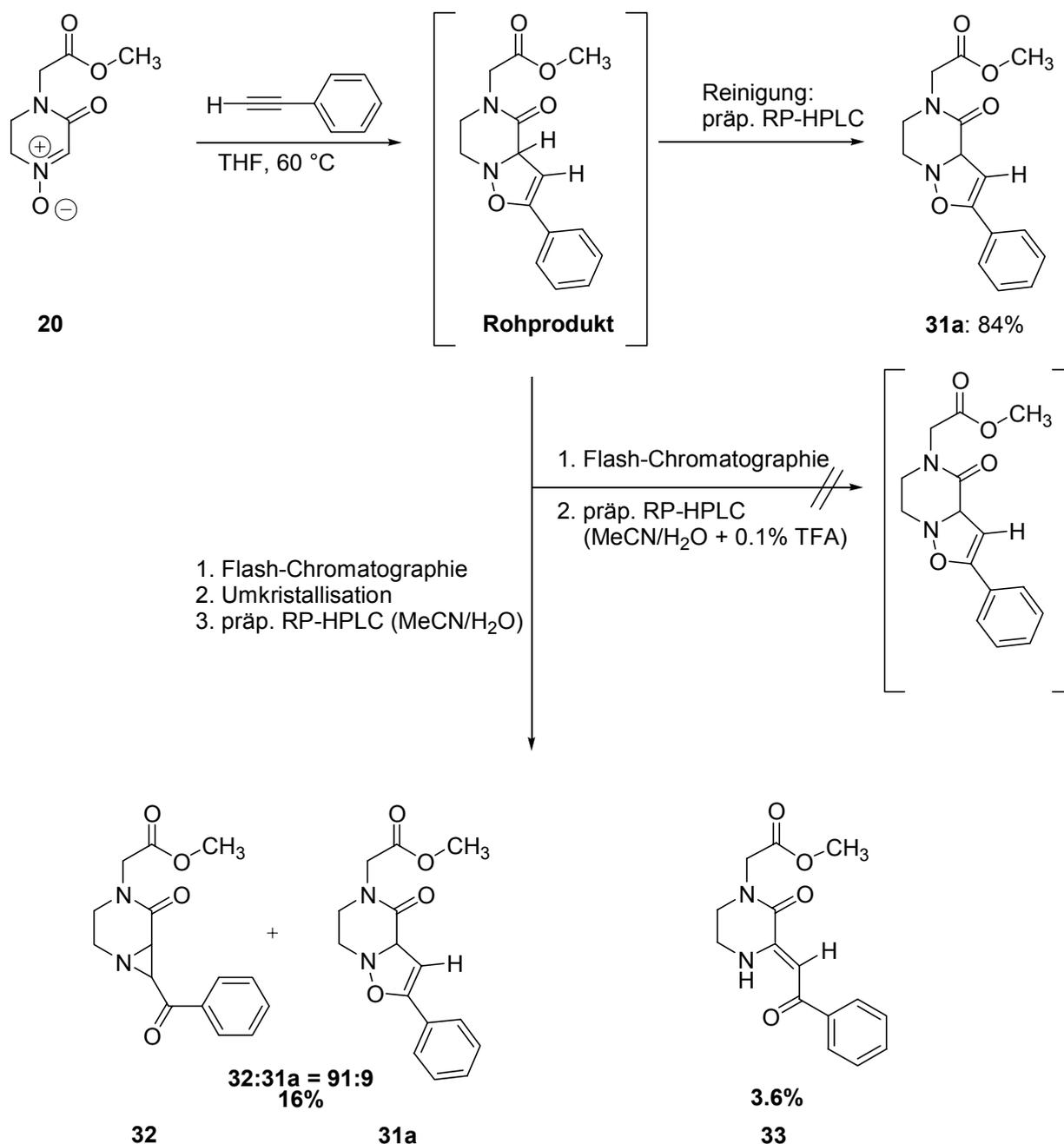
Im Gegensatz zu den intermolekularen [3+2] Cycloadditionen von Nitronen mit Alkenen wird von solchen mit Alkinen in der Literatur vergleichsweise sehr selten

berichtet.⁵² Ursache dessen ist sicherlich, daß Isoxazoline als relativ instabile und aktive Verbindungen bekannt sind, so daß statt der Cycloaddukte häufig Umlagerungsprodukte wie Enamine oder Aziridine isoliert werden.^{53, 71}

Untersuchungen und Optimierungen zur Darstellung und Isolierung von Isoxazolinen am Beispiel der Cycloaddition mit Phenylacetylen

Zur Darstellung des Isoxazolins **31a** wurde das Nitron **20** in Analogie zu den Isoxazolidinsynthesen in Tetrahydrofuran gelöst und nach der Zugabe von Phenylacetylen auf 60 °C erhitzt, bis die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz anzeigte. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht, wonach die Bildung des gewünschten Isoxazolins **31a** durch zwei Dubletts der Protonen H-3 und H-7 bei 5.34 ppm und 5.15 ppm eindeutig nachgewiesen werden konnte (Schema 20). Erste Versuche zur Reinigung erfolgten mittels Flash-Chromatographie unter Verwendung von Flash-Kieselgel, wobei die Bildung von weiteren, neuen Produkten beobachtet werden konnte. Neben einer Vielzahl an weiteren Substanzen konnte eine Hauptfraktion isoliert werden, deren Zusammensetzung gemäß der ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung der des eingesetzten Rohproduktes bei nur noch etwa der Hälfte der eingesetzten Substanzmenge entsprach. Dieser Befund konnte nach analoger Durchführung für das gleiche, aber auch weiterer Derivate, wie das Butinsäureethylester-Cycloaddukt **31c**, reproduziert werden. Erfolgte die Reinigung mittels präparativer RP-HPLC unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure zum Laufmittelgemisch, so konnte das gewünschte Produkt in keiner der erhaltenen Fraktionen nachgewiesen werden (Schema 20). Anhand dieser Untersuchungen konnte zweifelsfrei belegt werden, daß die dargestellten Isoxazoline säurelabil sind. Diese Labilität konnte ferner bestätigt werden, indem das Isoxazolin **31a** zur ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung mit Deuteriochloroform versetzt wurde. Das nach einigen Stunden erneut vermessene Spektrum zeigte eine andere Zusammensetzung gegenüber dem unmittelbar nach dem Ansetzen der Probe erhaltenen an, ein Befund der nicht zu beobachten ist, wenn das verwendete Deuteriochloroform zuvor mit Aluminiumoxid behandelt wurde. Ferner wurde versucht, das Isoxazolin durch Fällung mit Pentan in Aceton zu reinigen. Der gewünschte Heterocyclus konnte nicht in reiner Form isoliert werden.

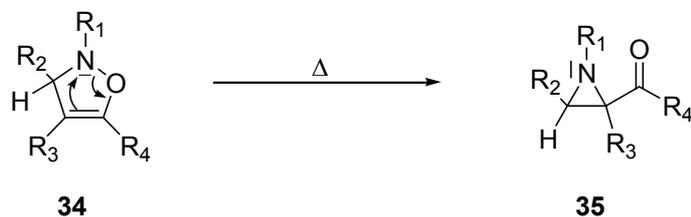
Daher erfolgte im Anschluß eine Reinigung mittels präparativer RP-HPLC ohne Zusatz von Trifluoressigsäure, wonach neben einer Mischung aus dem zum Aziridin umgelagerten Produkt **32** und dem gewünschten Isoxazolin **31a** das aus diesem hervorgegangene Enamin **33** ebenfalls isoliert werden konnte (Schema 20).



Schema 20. Verschiedene Ansätze zur Isolierung des Isoxazolins **31a**

Im Gegensatz zu den Enaminen, die, wie beispielsweise von Freeman oder Eguchi beschrieben, in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster nach Behandlung mit

Säure respektive unter Einwirkung von geringsten Säurespuren gebildet werden,⁷¹ wird die Bildung von Aziridinen, deren Darstellung durch thermische Umlagerung in der Literatur als typische Reaktion der Isoxazoline bekannt ist, ungleich häufiger beobachtet (Schema 21).^{53, 71}



Schema 21. Umlagerung von Isoxazolinen **34** zu Aziridinen **35**

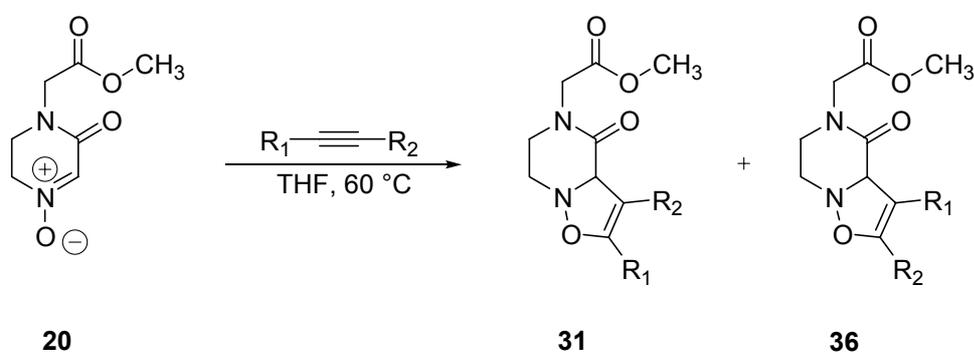
An dieser Stelle sei ferner auf die in Kapitel 2.10.4 beschriebene Untersuchung hingewiesen, anhand derer neben der Säurelabilität eine Thermolabilität der Isoxazoline eindeutig bewiesen werden konnte.

Wurde das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt hingegen ausschließlich mittels präparativer RP-HPLC gereinigt, konnte das Isoxazolin **31a** in 84% Ausbeute isoliert werden (Schemata 20 und 22, Tabelle 7, Eintrag 1).

Neben Phenylacetylen wurden fünf weitere Alkine wie *para*-Brom-phenylacetylen und 2-Ethynylpyridin als Beispiele für aromatisch monosubstituierte Alkine, neben 1-(*N,N*-Dimethylamino)-2-propin als Beispiel für ein aliphatisch monosubstituiertes Derivat, neben Butinsäureethylester und Acetylendicarbonsäuredimethylester als 1,2-disubstituierte Bausteine untersucht (Tabelle 7). Dazu wurde in Analogie zu der Darstellung des Phenylacetylen-Cycloadduktes das Nitron **20** in Tetrahydrofuran vorgelegt und nach Zugabe von mindestens 3 Äquivalenten an Alkin auf 60 °C erhitzt (Schema 22). In Abhängigkeit von der Reaktionszeit und den durch die dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrollen erhaltenen Informationen über den Reaktionsverlauf, wurde die Anzahl an Äquivalenten an Alkin, wie in den jeweiligen Versuchsvorschriften beschrieben, auf bis zu 12 Äquivalente erhöht, um die Bildung von Neben- und Umlagerungsprodukten möglichst zu vermeiden. Anhand der Untersuchungen konnte die erwartete Tendenz, daß die [3+2] Cycloaddition umso schneller verläuft, je elektronenärmer das eingesetzte Alkin ist, bestätigt werden. Die gewünschten Heterocyclen konnten in sehr guten bis befriedigenden Ausbeuten nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC erhalten werden (Tabelle 7, Einträge 1-4). Eine Ausnahme stellt jedoch die 1,3-dipolare Cycloaddition mit Acetylen-

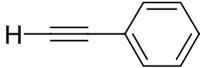
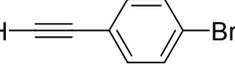
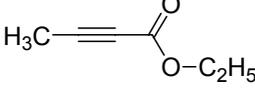
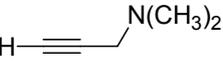
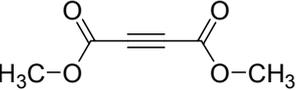
dicarbonsäuredimethylester dar (Tabelle 7, Eintrag 5). Trotz der vergleichsweise sehr kurzen Reaktionszeiten, nach denen ein vollständiger Umsatz detektiert werden konnte, war ein Nachweis des gewünschten Isoxazolins nicht möglich. Bei diesem handelt es sich demnach aufgrund des Substitutionsmusters um ein ausgesprochen labiles Derivat, welches unmittelbar zu einer Vielzahl an weiteren Produkten umlagerte. Auch bei einer Reaktionsführung in Dichlormethan bei verminderter Temperatur konnte das gewünschte Isoxazolin nicht nachgewiesen werden.

Wie anhand der in Tabelle 7 zusammengestellten Ergebnisse entnommen werden kann, verliefen die Reaktionen unter Verwendung der anderen Alkine mit exzellenten Regioselektivitäten zugunsten der 5-substituierten Isoxazoline **31**, was anhand von ^1H -, ^{13}C - und 2D-NMR-spektroskopischen Untersuchungen (^1H , ^1H -Cosy, HMQC) für jedes Isoxazolin belegt wurde, falls eine eindeutige Zuordnung anhand der charakteristischen Dubletts der Protonen H-3 und H-7 nicht möglich war. Im Falle des Butinsäureethylester-Cycloadduktes **31c** (Tabelle 7, Eintrag 3) wurde ferner eine HMBC-Untersuchung durchgeführt, um die angegebene Regiochemie eindeutig zu belegen. Eine Ausnahme stellt die [3+2] Cycloaddition mit *para*-Brom-phenylacetylen dar, bei der neben dem 5-, auch im geringen Anteil das 4-substituierte Isoxazolin im Verhältnis 93:7 erhalten wurde (Tabelle 7, Eintrag 2).



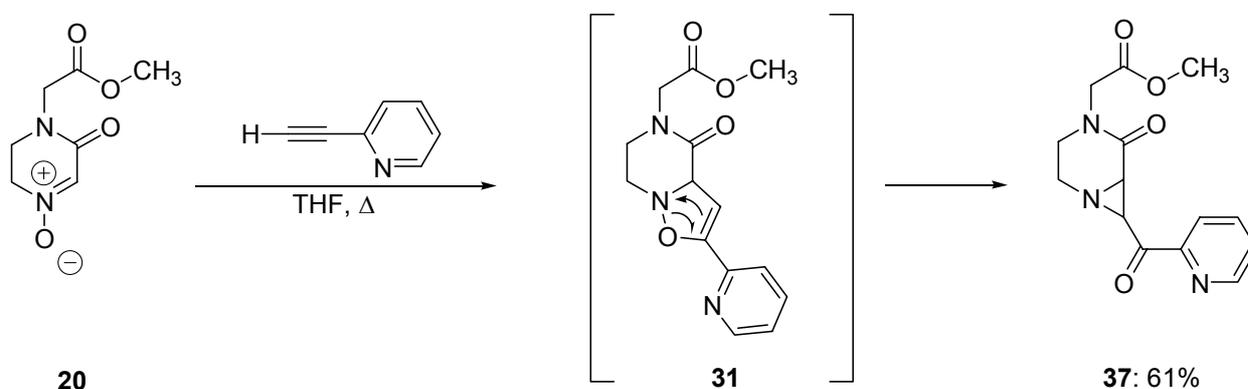
Schema 22. Synthese von Isoxazolinen in Lösung

Tabelle 7. Darstellung von Isoxazolinen mit verschiedenen Alkinen

| Eintrag | Alkin | R ₁ | R ₂ | Reaktionszeit [h] | Regioisomerenverhältnis 31:36 | Ausbeute [%] |
|---------|--|--|----------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------|
| 1 |  | C ₆ H ₅ | H | 10 | 100:0** | 84 |
| 2 |  | 4-Br-C ₆ H ₄ | H | 8 | 93:7** | 57 |
| 3 |  | CH ₃ | COOC ₂ H ₅ | 7 | 100:0* | 66 |
| 4 |  | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | 21 | 100:0** | 46 |
| 5 |  | COOCH ₃ | COOCH ₃ | 80 min | – | – |

* Die Regiochemie wurde mittels HMBC-Untersuchungen eindeutig belegt, während bei den Isoxazolinen** eine eindeutige Zuordnung anhand der ¹H-NMR, ¹³C-NMR bzw. unter Zuhilfenahme von HMQC-Untersuchungen möglich war.

Wie schon bei der [3+2] Cycloaddition mit Acetylendicarbonsäuredimethylester beschrieben, haben die Substituenten einen erheblichen Einfluß auf den Reaktionsverlauf. So ergab die Umsetzung mit 2-Ethynylpyridin als elektronenarmes Dipolarophil statt dem 5-substituierten Isoxazolin **31** ausschließlich das aus diesem durch Umlagerung hervorgegangene Aziridin **37** nach präparativer RP-HPLC in einer isolierten Ausbeute von 61% (Schema 23).



Schema 23. [3+2] Cycloaddition mit 2-Ethynylpyridin

Zusammenfassend kann anhand der Befunde gefolgert werden, daß eine Isolierung der Isoxazoline zunehmend erschwert wird, je stärker der Elektronenzug von einem in 5-Position sich befindlichen Substituenten ausgeprägt ist, der eine Destabilisierung des sich gebildeten Isoxazolins zur Folge hat und dadurch Umlagerungen zu beispielsweise Aziridinen und möglichen Folgeprodukten begünstigt.

2.6.3 Untersuchungen zu Lewisäure-vermittelten [3+2] Cycloadditionen zur Darstellung von Isoxazolidinen und Isoxazolinen in Lösung

Die [3+2] Cycloaddition von Nitronen mit Alkenen und Alkinen ist eine in der organischen Synthese vielfach angewandte Methode zum Aufbau von Fünfring-Heterocyclen. Deren Synthese kann jedoch in den meisten Fällen nicht bei Raum- oder gar tieferen Temperaturen durchgeführt werden, wie dies auch exemplarisch für die [3+2] Cycloaddition von dem im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Piperazin-2-on-nitron **20** mit γ -Crononlacton gezeigt wurde (Kapitel 2.6.1, Tabelle 5). Neben einer Reaktionsführung unter erhöhten Temperaturen sollte die Synthese der gewünschten Heterocyclen bei Einsatz von geeigneten Lewisäuren bei niedrigeren Reaktionstemperaturen und damit unter milderer Reaktionsbedingungen möglich sein, was zweifelsfrei besonders für die Synthese der thermolabilen Isoxazoline ein erstrebenswertes Ziel darstellt.

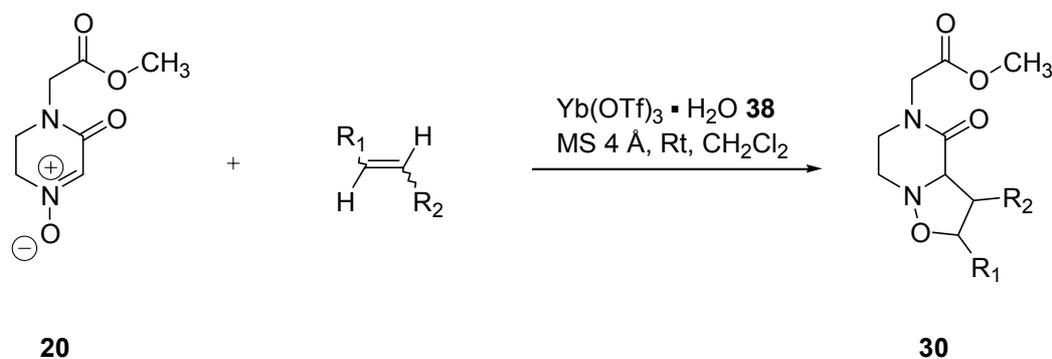
Welche der zahlreichen bekannten Lewisäuren für das jeweilige System die geeignetste darstellt, ist letztlich über das Experiment durch geschicktes Screening zu bestimmen. So sollen die im Rahmen dieses Kapitels vorgestellten Lewisäure-vermittelten Untersuchungen zur Darstellung von Isoxazolidinen und Isoxazolinen lediglich einen ersten Einblick in diese Reaktionsführung bieten.

Lewisäure-vermittelte Darstellung von Isoxazolidinen

In der Literatur ist der erfolgreiche Einsatz von Ytterbiumtrifluormethansulfonat **38** als Lewisäure mehrfach beschrieben, so daß diese auch im Rahmen der Untersuchungen dieser Dissertation Anwendung finden sollte.⁵⁴

Alle [3+2] Cycloadditionen wurden mit dem Piperazin-2-on-nitron **20** unter Verwendung von jeweils 20 mol% Ytterbiumtriflat **38** als Lewisäure in Gegenwart von ge-

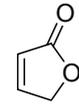
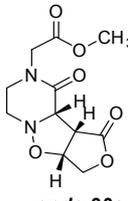
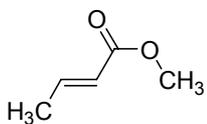
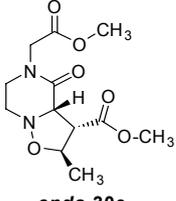
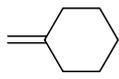
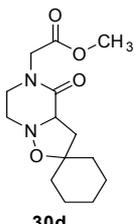
pulvertem Molekularsieb 4 Å bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt. Zur Darstellung der Isoxazolidine **30** wurden γ -Crotonlacton, Methylcrotonat und Methylencyclohexan als Dipolarophile eingesetzt (Schema 24, Tabelle 8, Einträge 1-3).



Schema 24. Lewisäure-katalysierte Darstellung von Isoxazolidinen **30**

Für eine erfolgreiche Lewisäure-katalysierte Synthese ist grundsätzlich die Koordination der Lewisäure an einen der Reaktanden, meist an das Dipolarophil erforderlich, was im Fall des γ -Crotonlactons und Methylcrotonates über die Carbonylgruppe möglich ist. In Analogie zu den thermischen Reaktionsführungen wurden die gewünschten Isoxazolidine **30a** und **30e** nach der Reinigung in 77% bzw. 98% Ausbeute in Form der 4-substituierten Isoxazolidine als Diastereomerenpaar der entsprechenden *endo*-Verbindungen isoliert (Tabelle 8, Einträge 1 und 2). Die unter analogen Bedingungen durchgeführte [3+2] Cycloaddition mit Methylencyclohexan zeigte hingegen nach einer 14-tägigen Reaktionszeit einen Umsatz von 75% an (Tabelle 8, Eintrag 3).

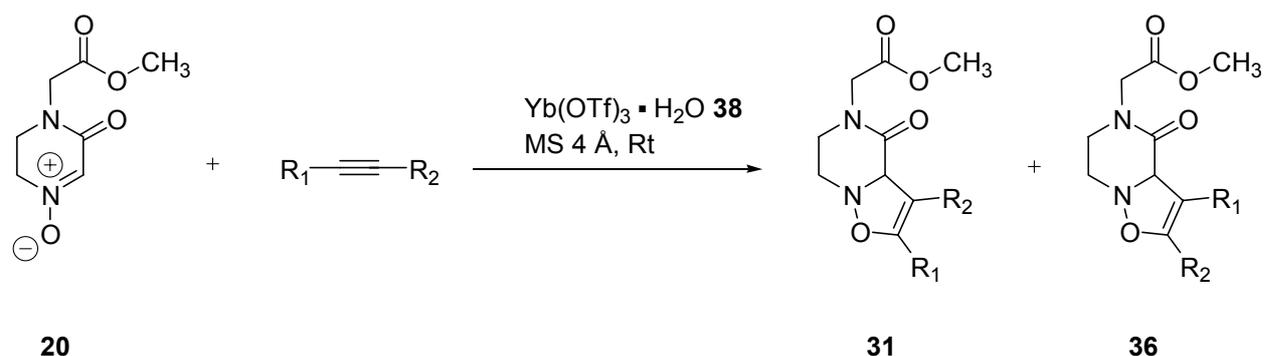
Tabelle 8. Übersicht der mittels einer Lewisäure-katalysierten Reaktionsführung dargestellten Isoxazolidine

| Eintrag | Dienophil | Äquivalente | Reaktionszeit [d] | Lewisäure | Ausbeute [%] | Produkt |
|---------|--|-------------|-------------------|--|--------------|--|
| 1 |  | 3.0 | 4 | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | 77 |  endo-30a |
| 2 |  | 3.0 | 14 | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | 98 |  endo-30e |
| 3 |  | 3.0 | 14 | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | Umsatz: 75* |  30d |

* Die Reaktion wurde nach 14 Tagen abgebrochen. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes zeigte einen Umsatz von 75% an.

Lewisäure-vermittelte Darstellung von Isoxazolidinen

Neben der Darstellung von Isoxazolidinen kommt der Synthese von Isoxazolidinen aufgrund deren bereits beschriebenen Thermolabilität eine besondere Bedeutung zu (Kapitel 2.10.4). In Analogie zu den Synthesen mit Alkenen wurde Ytterbiumtriflat **38** als Lewisäure eingesetzt. Die Reaktionsführung erfolgte bei Raumtemperatur in Gegenwart von jeweils 3 Äquivalenten an Alkin in Dichlormethan oder aber Tetrahydrofuran als Lösungsmittel. Neben Phenylacetylen und Acetylendicarbonsäuredimethylester wurde Butinsäureethylester als Dipolarophil eingesetzt (Schema 25, Tabelle 9, Einträge 1-5).



Schema 25. *Lewisäure-katalysierte Darstellung von Isoxazolinen*

Bei der Umsetzung mit Phenylacetylen in Tetrahydrofuran in Gegenwart von 20 mol% Ytterbiumtriflat zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nach 9 Tagen vollständigen Umsatz an. In Analogie zu der thermischen Reaktionsführung konnte ausschließlich das 5-substituierte Isoxazolin **31a** nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC in 3% Ausbeute isoliert werden. Im Vergleich zu der thermischen Darstellung ist dies ein deutlich schlechteres Resultat, was vermutlich durch die sehr lange Reaktionszeit und die damit verbundene Bildung von Nebenprodukten zu begründen ist. Wurde die Reaktion hingegen in Dichlormethan in Gegenwart von nur 10 mol% Ytterbiumtriflat geführt, so zeigte die dünnschichtchromatographische Kontrolle bereits nach 61 Stunden vollständigen Umsatz an. Nach Reinigung mittels Flash-Chromatographie konnte das 4-substituierte Isoxazolin **36a** in einer Ausbeute von 7% isoliert werden. Ein erster Vergleich der beiden Reaktionsführungen verwundert an dieser Stelle zunächst, da sich die Reaktionszeiten und die Regioselektivität der isolierten Isoxazoline doch erheblich unterscheiden. An dieser Stelle sei auf die in Kapitel 2.6.2 isolierten Umlagerungsprodukte, die beschriebene Bildung von Nebenprodukten und auf die nachgewiesene Säurelabilität der Isoxazoline verwiesen. So ist es nicht auszuschließen, daß bei der Reaktionsführung in Dichlormethan ebenfalls das 5-substituierte Isoxazolin **31a** gebildet wurde, welches sich aber bei der nachfolgenden chromatographischen Reinigung an Flash-Kieselgel im Gegensatz zu dem 4-substituierten Isoxazolin **36a** zersetzte. So sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf verwiesen, daß die Reinigung des bei der Reaktionsführung in Tetrahydrofuran gebildeten 5-substituierten Isoxazolins **31a** mittels präparativer RP-HPLC erfolgte (Tabelle 9, Einträge 1 und 2). Dennoch belegen diese beiden Experimente, daß das Lösungsmittel einen Einfluß auf den regioselektiven Verlauf

der Lewisäure-katalysierten Reaktion nahm.⁵⁵ Des Weiteren sind die bei Einsatz des nicht koordinierenden Alkyls beobachteten Unterschiede der Reaktionsgeschwindigkeiten auf den Wechsel des Lösungsmittels zurückzuführen.

Wurde statt Phenylacetylen Butinsäureethylester, und damit ein koordinierendes Dipolarophil eingesetzt, so zeigten die unter analogen Bedingungen durchgeführten Reaktionen unter Verwendung von jeweils 20 mol% Ytterbiumtriflat in Tetrahydrofuran bereits nach 9 Tagen Reaktionszeit vollständigen Umsatz an, während die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle bei einer Reaktionsführung in Dichlormethan erst nach 12 Tagen vollständigen Umsatz anzeigte. Der Vergleich der beiden Rohprodukte mittels analytischer RP-HPLC zeigte, daß die in Dichlormethan geführte Reaktion trotz längerer Reaktionszeit unter der Bildung von weniger Nebenprodukten verlief. Bei beiden Reaktionen entstand jedoch neben dem gewünschten Isoxazolin **31c** auch das zum Aziridin umgelagerte Produkt **39** im Verhältnis 65:35. Vergleicht man die Lewisäure-katalysierte Reaktionsführung mit der thermischen, so kann das gewünschte Isoxazolin **31c** bei der letzt genannten nicht nur in deutlich kürzeren Reaktionszeiten und besseren Ausbeuten, sondern ebenfalls auch ohne die Bildung des Aziridins **39** geführt werden (Tabelle 9, Einträge 3 und 4 und Tabelle 7, Eintrag 3).

Bei der Umsetzung mit Acetylendicarbonsäuredimethylester in Gegenwart von 20 mol% Ytterbiumtriflat in Dichlormethan zeigte die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle bereits nach 17 Stunden 30 Minuten vollständigen Umsatz an, doch konnte in Analogie zu der thermischen Reaktionsführung kein Produkt charakterisiert und isoliert werden (Tabelle 9, Eintrag 5 und Tabelle 7, Eintrag 5).

2 Allgemeiner Teil

Tabelle 9. Zusammenstellung der mittels Lewisäure-Katalyse durchgeführten Isoxazolinsynthesen

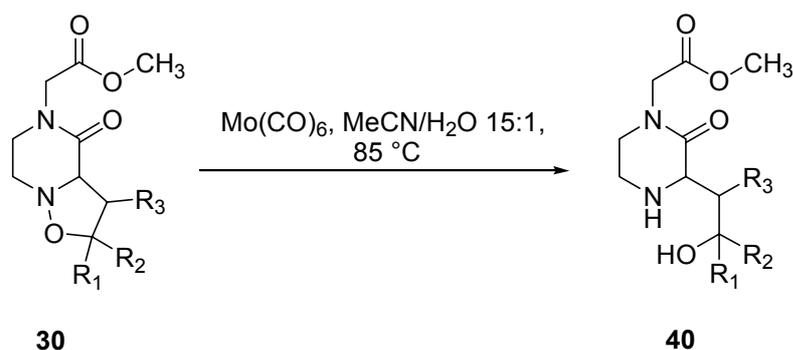
| Eintrag | Dienophil | Äquiva- lente | Lösungs- mittel | Reaktions- zeit | Lewisäure | Ausbeute | Produkt |
|---------|-----------|------------------|---------------------------------|--------------------|--|--|---------|
| 1 | | 3.0 | THF | 9 d | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | 3% | |
| 2 | | 3.0 | CH ₂ Cl ₂ | 61 h | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 10 mol% | 7% | |
| 3 | | 3.0 | THF | 9 d | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | Reinheit des Rohproduktes: 71% | |
| 4 | | 3.0 | CH ₂ Cl ₂ | 12 d | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | Reinheit des Rohproduktes: 91% isolierte Ausb. 14% | |
| 5 | | 3.0 | CH ₂ Cl ₂ | 17 1/2 h | Yb(OTf) ₃ ■ H ₂ O 20 mol% | – | – |

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß sich die [3+2] Cycloadditionen unter Ytterbiumtriflat-Katalyse im Vergleich zu den thermischen Reaktionsführungen durch deutlich längere Reaktionszeiten auszeichnen und im Fall der Isoxazolinsynthesen mit erheblich schlechteren Ausbeuten verlaufen, so daß die hier untersuchte Lewisäure keine Konkurrenz zu den thermischen Reaktionsführungen darstellt. Die Ursache der geringen isolierten Ausbeuten im Fall der Isoxazolinsynthesen war vermutlich das durch die verwendete Lewisäure bedingte saure Reaktionsmilieu, was die Bildung von Zersetzungs- und Umlagerungsprodukten begünstigte (vgl. Kapitel 2.6.2).

2.7 Modifizierung der Isoxazolidine mittels reduktiver N-O-Bindungsspaltung

Wie bereits in Kapitel 2.4 beschrieben, sind in der Literatur für Systeme in Lösung eine Vielzahl an Methoden beschrieben, mittels derer 1,3-Aminoalkohole ausgehend von Isoxazolidinen zugänglich sind. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit bestand darin, Isoxazolidine an der festen Phase darzustellen und diese zu modifizieren, wie beispielsweise durch eine reduktive N-O-Bindungsspaltung. Die Synthesen am polymeren Träger sollten ferner möglichst unter Reaktionsbedingungen realisiert werden, die eine automatisierte Durchführung erlauben. Aufgrund der vorgegebenen Rahmenbedingungen konnten viele der bekannten Synthesemöglichkeiten keine Anwendung finden, wie beispielsweise solche, die den Einsatz hoher Drücke erfordern, wobei ferner die heterogene Reaktionsführung die Anwendung dieser, wohl etablierten Methoden wie die Verwendung von Pd/C in Gegenwart von Wasserstoff,⁵⁶ Pd(OH)₂/C⁵⁷ bzw. Raney-Nickel unter hohem Wasserstoffdruck ausschließt.⁵⁸ Von einer Öffnung der N-O-Bindung mittels Zink in Eisessig wurde aufgrund des einzusetzenden Lösungsmittels Abstand genommen, da das zu verwendende Wangharz in diesem kein ausreichendes Quellverhalten zeigt. Die Bindungsspaltung unter Verwendung von Samariumdiodid wurde aufgrund der Empfindlichkeit des Reagenzes gegenüber Luftsauerstoff im Hinblick auf die angestrebte automatisierte Synthese an der festen Phase ebenfalls als kritisch betrachtet.⁵⁹

Somit wurden erste Versuche zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung unter Verwendung von Molybdänhexacarbonyl in wässrigem Acetonitril bei 85 °C durchgeführt. Es wurden insgesamt sieben N-O-Bindungsspaltungen mit verschiedenen substituierten Isoxazolidinen erprobt. Neben zwei unterschiedlich substituierten Maleinimid-Cycloaddukten **30b** und **30c** wurden das Methylencyclohexan-, das Allylphenylether- sowie das 2- und 4-Vinylpyridin-Cycloaddukt **30d**, **30f**, **30h** und **30i** untersucht. Dazu wurden die Isoxazolidine in Acetonitril und entionisiertem Wasser vorgelegt und nach Zugabe von 0.7 bis 6.0 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl auf 85 °C erhitzt⁶⁰ (Schema 26, Tabelle 10).



Schema 26. Darstellung der 1,3-Aminoalkohole **40** durch reduktive N-O-Bindungsspaltung mittels Molybdänhexacarbonyl

Das Methylencyclohexan-Cycloaddukt **30d** konnte in Gegenwart von 0.7 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl gespalten und der gewünschte 1,3-Aminoalkohol **40a** erhalten werden (Tabelle 10, Eintrag 1). Als sehr schwierig erwiesen sich die Versuche zur Reinigung, da die bei der Reaktion entstandenen Molybdänspezien nicht aus dem Rohprodukt entfernt werden konnten. Erschwert wurden diese Probleme ferner dadurch, daß die gewünschte Verbindung weder UV-aktiv, noch unter Verwendung diverser Anfärbereagenzien dünnschichtchromatographisch detektierbar war. Auch eine Aufreinigung mittels präparativer RP-HPLC war aufgrund des Laufverhaltens nicht möglich.

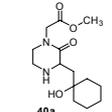
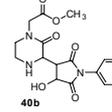
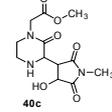
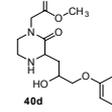
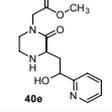
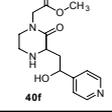
Neben diesem 1,1-disubstituierten Isoxazolidin **30d** wurden am Beispiel von den *N*-Methyl- und *N*-Phenylmaleinimid-Cycloaddukten **30b** und **30c** auch 1,2-disubstituierte Derivate untersucht. Im Fall des *N*-Phenylmaleinimid-Cycloadduktes **30c** konnte unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl binnen 2 Stunden vollständiger Umsatz detektiert und der gewünschte 1,3-Aminoalkohol **40b** nach vielfachen Reinigungsprozeduren (Filtration über Hyflow[®], Flash-Chromatographie und präparative RP-HPLC) in 38% Ausbeute isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 2). Zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung des *N*-Methylmaleinimid-Cycloadduktes **30b** wurde mit bis zu 4.5 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl über 22 Stunden behandelt. Danach konnte der 1,3-Aminoalkohol **40c** bei unvollständigem Umsatz von 92% nach zweimaliger Filtration über Hyflow[®] und nachfolgender präparativer RP-HPLC in einer vergleichbaren Ausbeute von 33% isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 3). Zur Darstellung des 1,3-Aminoalkoholes **40d** wurde das entsprechende Allylphenylether-Cycloaddukt **30f** mit insgesamt 4.0 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl 30 Stunden umgesetzt und nach Hyflow[®]-Filtration, Flash-Chromatographie und nachfolgender präparativer RP-HPLC in 16% Ausbeute isoliert (Tabelle 10,

Eintrag 4). Entgegen diesen Ergebnissen war eine Darstellung des aus dem 2-Vinylpyridin-Cycloaddukt **30h** hervorgehenden 1,3-Aminoalkohols **40e** trotz zahlreicher Untersuchungen, in denen die Reaktionszeiten und die Anzahl der verwendeten Äquivalente an Molybdänhexacarbonyl variiert wurden, nicht möglich. Dieser Befund wurde ebenfalls für die N-O-Bindungsspaltung am 4-Vinylpyridin-Cycloaddukt **30i** erhalten. Dies ist durch das Substitutionsmuster der eingesetzten Isoxazolidine **40e** und **40f** bedingt (Tabelle 10, Einträge 5 und 6). Vermutlich erfolgt in diesen beiden Fällen eine Koordination einer oder mehrerer Molybdänspezien an das Stickstoff-Heteroatom im Pyridinring, was die Bildung einer Vielzahl an Nebenprodukten zur Folge hat.

Wie anhand dieser Beispiele gezeigt werden konnte, wurden die gewünschten 1,3-Aminoalkohole **40** in nur mäßigen Ausbeuten erhalten. Dies ist durch die aufwendigen Reinigungen der 1,3-Aminoalkohole zu erklären, die das wesentliche Problem der Synthese darstellen. So mussten eine Vielzahl an Reinigungsoperationen durchgeführt werden, bis die Produkte auf eine präparative RP-HPLC-Säule aufgetragen, gereinigt und isoliert werden konnten. Auch in der Literatur wurde vielfach von Problemen bei der Reinigung aufgrund der bei der Reaktion gebildeten Molybdänspezien berichtet.⁶¹ Von Carreira wurden beispielsweise Untersuchungen zu einer Abtrennung der Molybdänspezien durch Absorption an Kieselgel beschrieben, was eine Exposition der Reaktionsansätze an der Luft über einen Zeitraum von bis zu zwei Tagen erforderte.⁶¹

2 Allgemeiner Teil

Tabelle 10. Übersicht der dargestellten und angestrebten 1,3-Aminoalkohole durch reduktive N-O-Bindungsspaltung der entsprechenden Isoxazolidine unter Verwendung von Molybdänhexacarbonyl

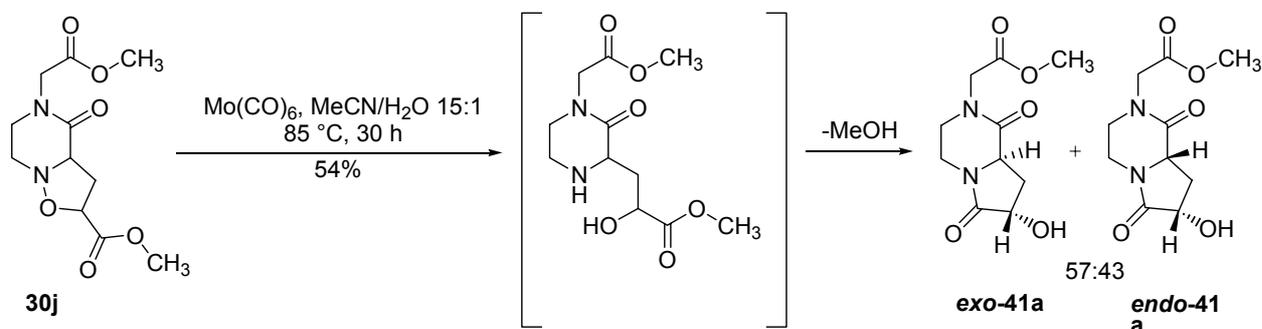
| Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Ausbeute [%] | Produkt |
|---------|---|--|----------------|--------------|---|
| 1 | R ₁ = R ₂ C ₆ H ₁₀ | | H | > 100* |  40a |
| 2 | H | R ₂ = R ₃ (C=O)NC ₆ H ₅ (C=O) | | 38 |  40b |
| 3 | H | R ₂ = R ₃ (C=O)NCH ₃ (C=O) | | 33** |  40c |
| 4 | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | H | 16 |  40d |
| 5 | C ₅ H ₄ N | H | H | – |  40e |
| 6 | C ₅ H ₄ N | H | H | – |  40f |

* Rohprodukt, Ausbeute > 100% aufgrund von Verunreinigungen durch enthaltene Molybdänspezien

** Umsatz 92%

Statt der 1,3-Aminoalkohole **40** war es möglich die entsprechenden anellierte Lactame **41** zu isolieren. Dazu bedarf es einer Esterfunktionalität, die sich in der 5-Position in dem zu spaltenden Isoxazolidin befinden muß, wie am Beispiel des Methylacrylat-Cycloadduktes **30j** gezeigt (Schema 27). Die Triebkraft der Synthese war die Bildung des Lactams nach einem zweistufigen Dominoprozeß, der aus der reduktiven N-O-Bindungsspaltung und einem sich anschließenden intramolekularen Ringschluß bestand (Schema 27).⁶² Das Lactam **41a** konnte nach einer Filtration über Hyflow[®] und nachfolgender Flash-Chromatographie in einer Ausbeute von 54% als Mischung der *exo*- und *endo*-Verbindungen im Verhältnis 57:43 erhalten werden. Im Vergleich zu den aufwendigen Reinigungsoperationen der 1,3-Aminoalkohole **40**, konnte das Lactam **41a** problemlos gereinigt und isoliert werden, was vermutlich dadurch zu begründen ist, daß sich die Molybdänspezien nicht an das Lactam, wohl

aber sehr gut an das sekundäre Amin koordinierten und damit die Reinigung der 1,3-Aminoalkohole deutlich erschweren. Dies erklärt auch die vergleichsweise hohe isolierte Ausbeute des Lactams **41a** nach dem zweistufigen Dominoprozeß gegenüber den erhaltenen Ausbeuten der 1,3-Aminoalkohole nach der reduktiven N-O-Bindungsspaltung (Schema 27).



Schema 27. Darstellung des annellierten Lactams **41a**

2.8 Oxidative N-O-Bindungsspaltungen an Isoxazolidinen

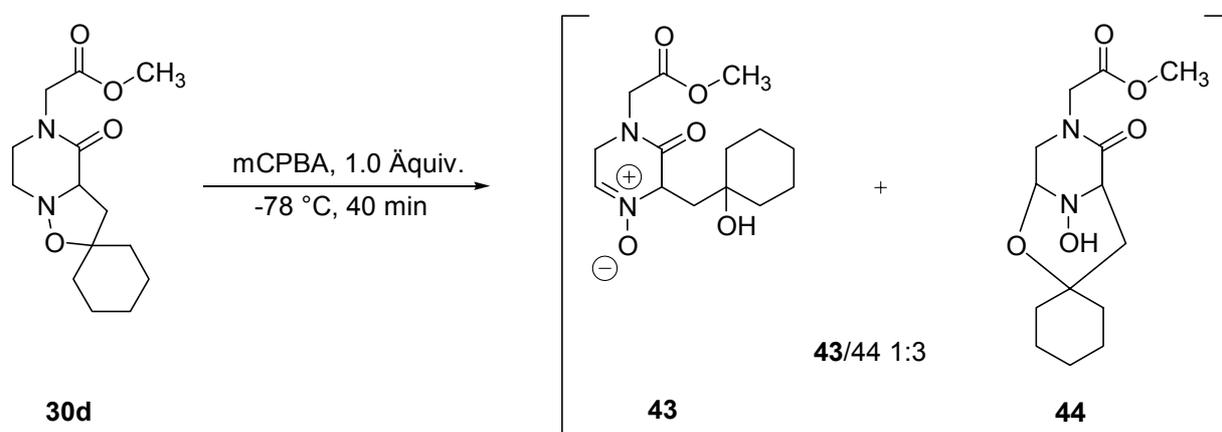
Neben der reduktiven Spaltung der N-O-Bindung an Isoxazolidinen, mittels derer in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster die 1,3-Aminoalkohole oder die entsprechenden Lactamderivate zugänglich sind, ist eine Öffnung auch auf oxidativem Weg denkbar, über den Nitrone der zweiten Generation erhalten werden könnten. Diese stellen wiederum ideale 1,3-Dipole dar und könnten in einer weiteren [3+2] Cycloaddition eingesetzt werden.

Erste Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung für Systeme in Lösung

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten ersten Experimente zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung wurden mit *meta*-Chlorperbenzoesäure als Oxidationsmittel an vier Cycloaddukten erprobt. Die dort eingesetzten Reaktionsparameter sollten eine Übertragung auf die feste Phase ermöglichen. Neben dem Methylcyclohexan-**30d** und Allylphenylether-Cycloaddukt **30f** wurde das *N*-Phenyl- **30c** und das *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt **30b** für erste Untersuchungen eingesetzt.

2 Allgemeiner Teil

Zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung wurde das Methylencyclohexan-Cycloaddukt **30d** in Dichlormethan vorgelegt und nach dem Kühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.0 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigte nach einer Reaktionszeit von 40 Minuten vollständigen Umsatz an. Nach der Aufarbeitung wurde eine stark verunreinigte Mischung aus dem gewünschten Nitron der zweiten Generation **43** und dem aus diesem durch intramolekularen Ringschluß hervorgegangenen Hydroxylaminaddukt **44** erhalten, die gemäß der $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Analyse in einem Verhältnis von 1:3 im erhaltenen Rohprodukt vorlagen. Eine Isolierung war aufgrund des Laufverhaltens weder nach Flash-Chromatographie, noch nach präparativer RP-HPLC möglich (Schema 28, Tabelle 11, Eintrag 1).

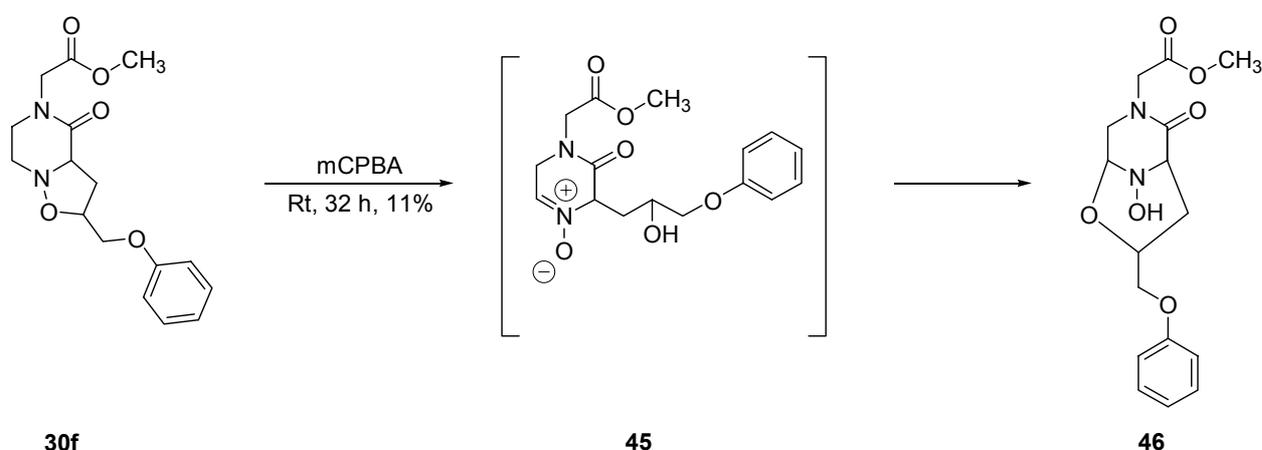


Schema 28. Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung am Isoxazolidin **30d**

Wurde die Reaktion bei höheren Temperaturen durchgeführt, konnte weder das gewünschte Nitron der zweiten Generation **43**, noch das Hydroxylaminaddukt **44** $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der erhaltenen Rohprodukte zeigte die Bildung einer Vielzahl an Nebenprodukten an.

Andere Ergebnisse wurden bei der oxidativen N-O-Bindungsspaltung am Allylphenylether-Cycloaddukt **30f** erhalten, welches bei Behandlung mit 1.0 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ keine Umsetzung zeigte (Schema 29, Tabelle 11, Eintrag 2). Wird die Reaktion unter analogen Bedingungen

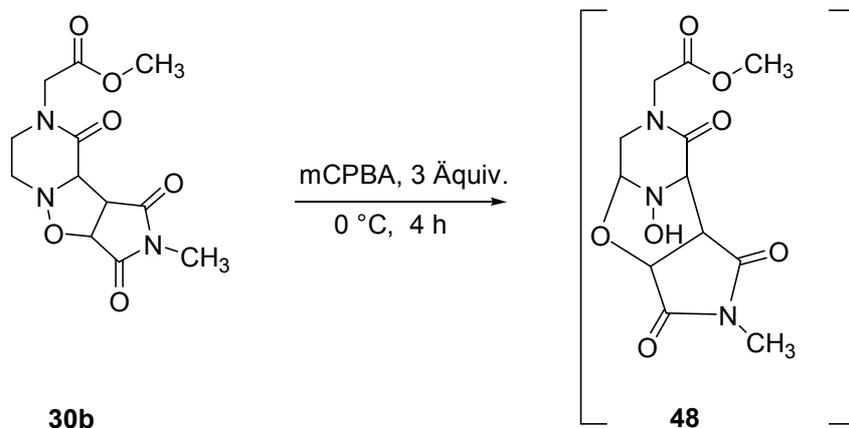
bei 0 °C geführt, so zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nur eine sehr geringe Umsetzung an, die auch bei Erwärmung auf Raumtemperatur nicht verbessert werden kann. Ein vollständiger Umsatz kann bei der Behandlung mit insgesamt 5.0 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure und einer Reaktionszeit von 32 Stunden erreicht werden. Gemäß der ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes konnte ausschließlich das Hydroxylaminaddukt **46** nachgewiesen und nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie und anschließender präparativer RP-HPLC in einer Ausbeute von 11% isoliert werden (Schema 29, Tabelle 11, Eintrag 3).



Schema 29. Oxidative N-O-Bindungsspaltung am Allylphenylether-Cycloaddukt **30f**

Sehr eindrucksvolle Resultate konnten bei den verschiedenen substituierten Maleinimid-Cycloaddukten **30b** und **30c** erhalten werden. So konnte für das *N*-Phenylmaleinimid-substituierte Derivat **30c** nach einer Reaktionszeit von 15 Tagen in Gegenwart von 6.0 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure nur ein Umsatz von 5% erreicht werden, während das *N*-Methylmaleinimid-substituierte-Cycloaddukt **30b** in nur 4 Stunden bei 0 °C mit 3.0 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure vollständig umgesetzt werden konnte (Schema 30, Tabelle 11, Einträge 4 und 5). Dieser Befund ist auf die Abschirmung der N-O-Bindung durch den sterisch anspruchsvollen Phenylsubstituenten zurückzuführen, während die dazu vergleichsweise kleine Methylgruppe einen Angriff der Persäure auf die N-O-Bindung nicht verhinderte. Bei dem *N*-Methylmaleinimid-substituierten Derivat traten jedoch bei der Aufarbeitung weitere Probleme aufgrund der vermutlich starken Hydrophilie der entstandenen Produkte auf. Diese konnten nach der wässrigen Aufarbeitung in einer nur geringen

Substanzmenge, die zudem sehr stark verunreinigt war, isoliert werden. Daher konnte weder ein $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Nachweis von dem Nitron der zweiten Generation, noch von dem Hydroxylaminaddukt erbracht werden, während die massenspektrometrische Untersuchung des Rohproduktes die Bildung eines Produktes mit der gewünschten Molekularmasse anzeigte. Hierbei handelte es sich vermutlich um das Hydroxylaminaddukt **48**, da die IR-spektroskopische Analyse keine für das Nitron der zweiten Generation charakteristische Bande anzeigte. Eine Reinigung wurde aufgrund der starken Verunreinigungen und der nur sehr geringen Substanzmenge nicht durchgeführt. Es konnte ferner gezeigt werden, daß die Reaktion bei Umsetzung mit einem Äquivalent *meta*-Chlorperbenzoesäure auch bei Raumtemperatur keine Umsetzung anzeigte, während die Reaktion nach Zugabe von zwei weiteren Äquivalenten an *meta*-Chlorperbenzoesäure binnen 2 Stunden bei Raumtemperatur vollständig verlief. Im Gegensatz zu der Reaktionsführung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ kann jedoch kein massenspektrometrischer Nachweis für die Bildung eines Produktes mit der gewünschten Masse erbracht werden.

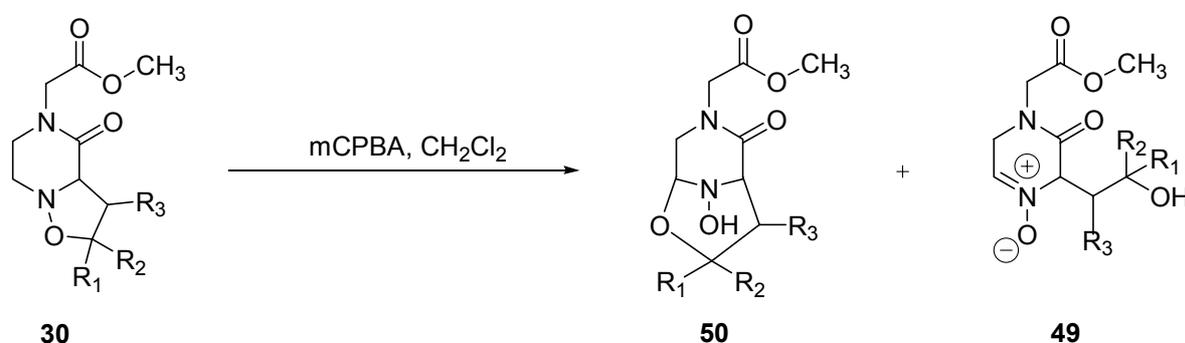


Schema 30. Oxidative N-O-Bindungsspaltung am N-Methylmaleinimid-Cycloaddukt **30b** unter Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure

Diese ersten Untersuchungen verdeutlichen, daß die oxidative N-O-Bindungsspaltung maßgeblich von dem Substitutionsmuster des eingesetzten Isoxazolidins abhängt. So müssen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen, die in der 5-Position ein Heteroatom besitzen, mehr als ein Äquivalent an Persäure eingesetzt werden, um die N-O-Bindung spalten zu können. Dementsprechend konnte ausschließlich die N-O-Bindung des Methylencyclohexan-Cycloadduktes **30d**

in Gegenwart von nur einem Äquivalent des Oxidationsmittels geöffnet werden, während bei den anderen Derivaten bei Einsatz eines Äquivalentes an *meta*-Chlorperbenzoesäure kein Einsetzen der Reaktion, unabhängig von der Reaktionstemperatur, beobachtet werden konnte. Es ist daher vermutlich davon auszugehen, daß sich die Persäure an die jeweiligen Heteroatome des Isoxazolidins koordiniert und somit die oxidative N-O-Bindungsspaltung verhindert. Ferner konnte für das *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt **30b** und das Methylencyclohexan-Cycloaddukt **30d** gezeigt werden, daß bei einer Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur eine verstärkte Bildung von Nebenprodukten erfolgte. Des weiteren wird der Erfolg der oxidativen N-O-Bindungsspaltung von der sterischen Abschirmung der N-O-Bindung maßgeblich beeinflusst.

So konnte in drei von vier untersuchten Isoxazolidinen die N-O-Bindung gespalten und das gewünschte Nitron der zweiten Generation generiert, jedoch nicht isoliert werden. Ursache ist eine Nebenreaktion, in der die Hydroxylgruppe in einer Michael-artigen Addition das Nitron der zweiten Generation **49** angreift und in einem intramolekularen Ringschluß zu dem stabileren Hydroxylaminaddukt **50** umlagert (Schema 31). Diese Problematik ist in der Literatur beschrieben und kann für Derivate mit geeignetem Substitutionsmuster und Konformation vielfach beobachtet werden.⁶³ Im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten Isoxazolidine kann das Nitron der zweiten Generation **49** ausschließlich nach der N-O-Bindungsspaltung am Methylencyclohexan-Cycloaddukt **30d** nachgewiesen werden, was auf einen erschwerten intermolekularen Ringschluß der tertiären Hydroxylgruppe gegenüber den bei den anderen Derivaten generierten sekundären Alkoholen zurückzuführen ist (Tabelle 11).



Schema 31. Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung

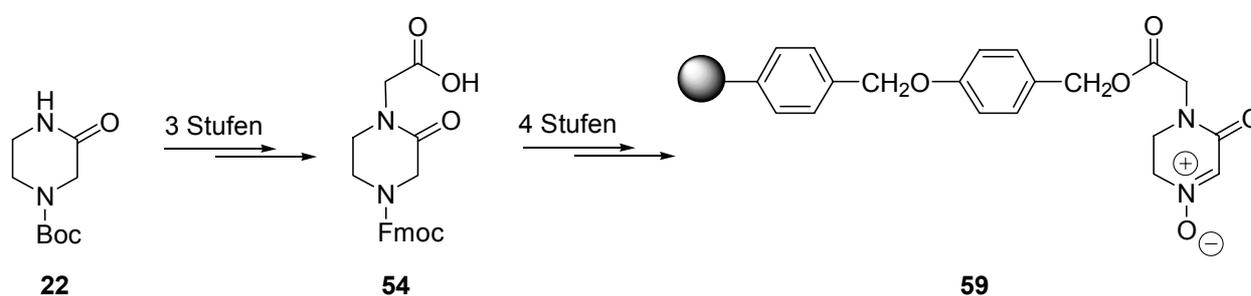
2 Allgemeiner Teil

Tabelle 11. Übersicht der Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung an ausgewählten Isoxazolidinen

| Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Temperatur, Äquiv. mCPBA, Zeit | Umsatz [%] | Verhältnis 50 : 49 |
|---------|---|---|----------------|--|------------|------------------------------|
| 1 | R ₁ = R ₂ C ₆ H ₁₀ | | H | -78 °C, 1.0 Äquiv., 40 min | quant. | 3:1 |
| 2 | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | H | -78 °C, 1.0 Äquiv., 2 h 40 min | 0% | – |
| 3 | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | H | 0 °C, 1.0 Äquiv., 2 h 45 min -> Rt, 9 h, -> + 2.0 Äquiv., 4 h, + 2.0 Äquiv., 16 h | quant. | 100:0 11% 46 |
| 4 | H | R ₂ = R ₃ (CH(CO)) ₂ NC ₆ H ₅ | | 0 °C, 1.0 Äquiv., 3 h -> Rt, 12 h, + 2.0 Äquiv., 20 h, + 3.0 Äquiv., 12.5 d | 5% | – |
| 5 | H | R ₂ = R ₃ (CH(CO)) ₂ NCH ₃ | | 0 °C, 3.0 Äquiv., 4 h | quant. | [100:0] |
| 6 | H | R ₂ = R ₃ (CH(CO)) ₂ NCH ₃ | | 0 °C, 1.0 Äquiv., 30 min -> Rt, 12 h, + 2.0 Äquiv. 2 h | quant. | – |

2.9 Darstellung des polymergebundenen Nitrons 59

Im Rahmen dieser Arbeit wurde angestrebt, eine neue Synthesemethode zur Darstellung eines polymergebundenen cyclischen Nitrons zu entwickeln und dieses nachfolgend an der festen Phase zu modifizieren. Als polymerer Träger sollte ein Harz verwendet werden, das in der Festphasenchemie bereits etabliert und damit vielfach untersucht und angewendet wurde. Andererseits war es im Hinblick auf eine angestrebte spätere automatisierte Durchführung der Synthesen zum Aufbau einer Bibliothek wünschenswert, einen möglichst preisgünstigen polymeren Träger einzusetzen, so daß die Wahl auf ein kommerziell erhältliches Wangharz fiel. Nachdem für das System in Lösung gezeigt werden konnte, daß die Darstellung des Nitrons **20** mit Methoden, die auch eine Anwendung für ein analoges System an der festen Phase ermöglichen sollten, gelangen, galt es das 4-Fmoc-geschützte Carbonsäurederivat **54** zu synthetisieren. Dieser Nitronvorläufer sollte nachfolgend an einen polymeren Träger angebunden und zum polymergebundenen Nitron **59** funktionalisiert werden (Schema 32).

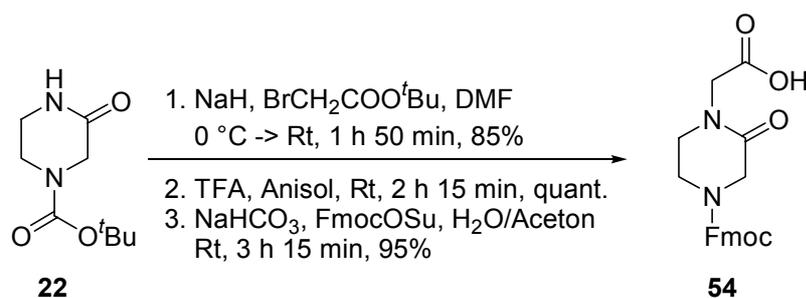


Schema 32. Syntheseroute zur Darstellung des polymergebundenen Piperazin-2-on-nitrons **59**

2.9.1 Darstellung des Nitronvorläufers

Ausgehend von 4-*tert.*-Butyloxycarbonylpiperazin-2-on **22** war der 4-Fmoc-geschützte Baustein **54** in einer dreistufigen Synthese zugänglich. Die Einführung des *tert.*-Butylesters erfolgte in Analogie zu der in Kapitel 2.5 beschriebenen Darstellung von Verbindung **19** durch Deprotonierung des sekundären Amins mit Natriumhydrid und der anschließenden Umsetzung mit Bromessigsäure-*tert.*-butylester in DMF für

1 h 50 min. Das gewünschte Produkt **52** konnte nach Reinigung in 85% Ausbeute isoliert werden. Durch die nachfolgende Behandlung mit einer 56%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Anisol konnte neben der Spaltung des *tert.*-Butylesters zur freien Carbonsäure, über die die spätere Anbindung an den polymeren Träger erfolgen sollte, gleichzeitig die *tert.*-Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe entfernt werden. Das Trifluoracetat **53** wurde in quantitativer Ausbeute isoliert und ohne weitere Reinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt. Zur Einführung der Fmoc-Schutzgruppe wurde das Trifluoracetat **53** in entionisiertem Wasser vorgelegt, das sekundäre Amin durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat freigesetzt, und der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7.5 eingestellt. Nach Zugabe von Aceton als Lösungsmittel und 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-succinimid konnte das Produkt **54** nach 3 h 15 min bei Raumtemperatur und optimierter flash-chromatographischer Reinigung in 95% isoliert werden (Schema 33).



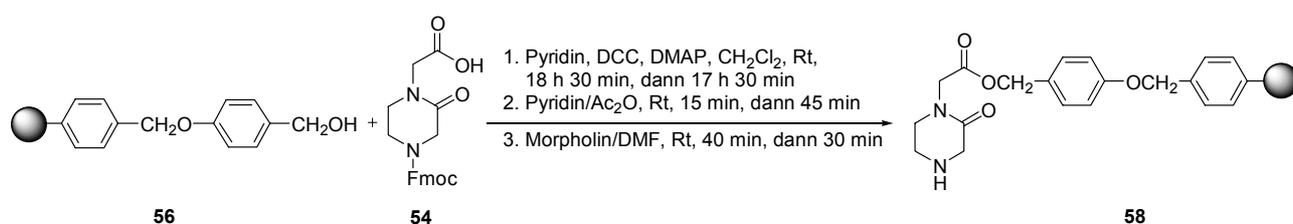
Schema 33. Darstellung des 4-Fmoc-geschützten Derivates **54**

2.9.2 Immobilisierung des Nitronvorläufers an Wangharz

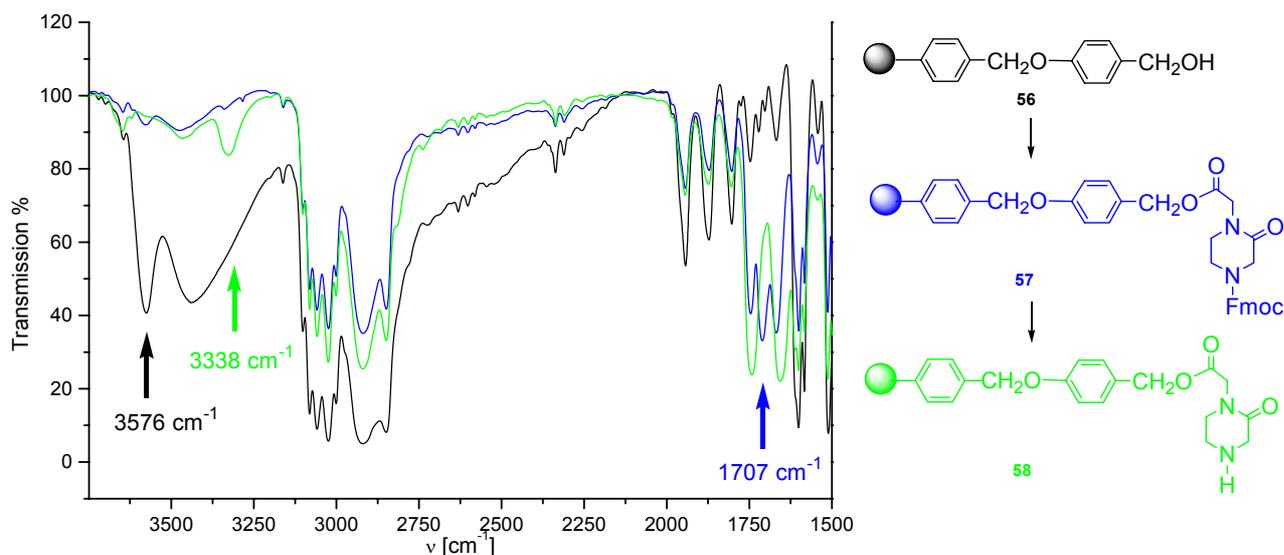
Als polymere Träger wurden Wangharze **56** mit unterschiedlichen Belegungen (0.4 mmol/g bis 0.9 mmol/g) eingesetzt. Die Anbindung des 4-Fmoc-geschützten Carbonsäurederivates **54** erfolgte in Analogie zu den in der Peptidchemie üblichen Bedingungen unter Verwendung von Pyridin als Base in Gegenwart von katalytischen Mengen an Dimethylaminopyridin und Dicyclohexylcarbodiimid in Dichlormethan als Lösungsmittel bei Raumtemperatur. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels IR-spektroskopischer Reaktionskontrolle verfolgt. Diese zeigte nach der ersten Durchführung neben den für die drei Carbonylfunktionalitäten stark ausgeprägten Banden bei 1742 cm⁻¹, 1707 cm⁻¹ und 1661 cm⁻¹ noch eine für die Hydroxyl-

gruppe charakteristische, schwach ausgeprägte Bande bei 3576 cm^{-1} an, so daß die Reaktion in Analogie ein zweites Mal geführt wurde. Danach zeigte die IR-spektroskopische Kontrolle nur noch eine sehr schwach ausgeprägte Bande für nicht umgesetzte Hydroxylgruppen an (Schemata 34 und 35). Dieser Befund konnte mittels elementaranalytischer Untersuchung über den Stickstoffgehalt des immobilisierten Harzes bestätigt werden, wonach ein Umsatz von 95% erreicht werden konnte. Die Reaktionen wurden in einem dem Merrifieldschen Festphasenreaktor² nachempfundenen Reaktionsgefäß mit einem Reaktionsvolumen von 250 ml durchgeführt, durch welches maximale Ansatzgrößen von bis zu 7.0 g Harz ermöglicht wurden (Schema 83).

Nach zweimaligem Cappen der nicht umgesetzten Hydroxylfunktionalitäten mit Pyridin und Essigsäureanhydrid bei Raumtemperatur erfolgte die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe mit Morpholin in Dimethylformamid bei Raumtemperatur. Um eine quantitative Abspaltung der Schutzgruppe zu garantieren, wurde die Reaktion ein zweites Mal geführt (Schema 34). Die IR-spektroskopische Kontrolle des Harzes zeigte neben der Ausbildung der für die Aminfunktionalität charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 3338 cm^{-1} das Verschwinden der für die Fmoc-Schutzgruppe charakteristischen Carbonylschwingungsabsorptionsbande bei 1707 cm^{-1} an (Schema 35).



Schema 34. Darstellung des polymergebundenen Nitronvorläufers **58**



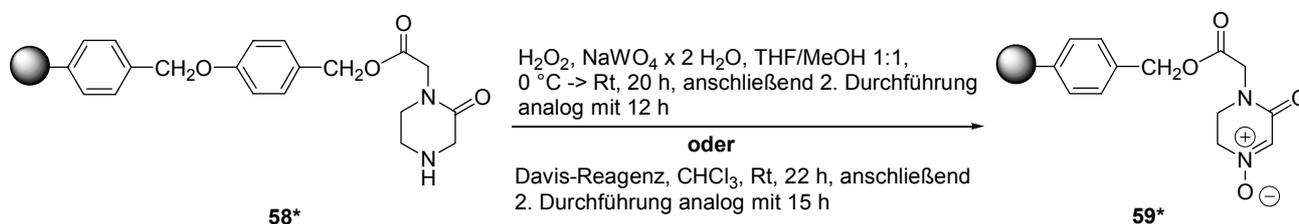
Schema 35. IR-spektroskopische Reaktionskontrollen zur Immobilisierung der Verbindung **57** an Wangharz **56** und der Darstellung des sekundären Amins **58**

2.9.3 Synthese des polymergebundenen Nitrons **59**

Anhand der für das System in Lösung erprobten Synthesen zur Nitrondarstellung ausgehend von dem sekundären Amin **58**, schien die Synthese des polymergebundenen Nitrons **59** unter Verwendung von Davis-Reagenz **10** als Oxidationsmittel eine vielversprechende Möglichkeit für eine erfolgreiche Darstellung am polymeren Träger zu sein, da die Synthese in Dichlormethan bzw. Chloroform als Lösungsmittel geführt wurde. In diesen Lösungsmitteln zeigen Wangharze ein exzellentes Quellverhalten, daß für eine erfolgreiche Durchführung von Synthesen gewährleistet sein muß, damit die am Polymer gebundenen funktionellen Gruppen adressiert werden können. Ein Problem könnten die für das System in Lösung vergleichsweise niedrigen isolierten Ausbeuten von maximal 34% darstellen, während diese im Vergleich zu der Darstellung unter Verwendung einer wässrigen Wasserstoffperoxidlösung in Gegenwart katalytischer Mengen an Natriumwolframat mit 73% mehr als doppelt so gut gelang. Nachteilig bei der Anwendung des Peroxides als Oxidationsmittel ist hingegen die Wahl der Lösungsmittel, da das Quellverhalten von Wangharz in Methanol und Wasser für eine erfolgreiche Reaktionsführung zu gering ist.⁶⁴ Um das Problem des Quellvermögens zu reduzieren, wurde das Harz zur

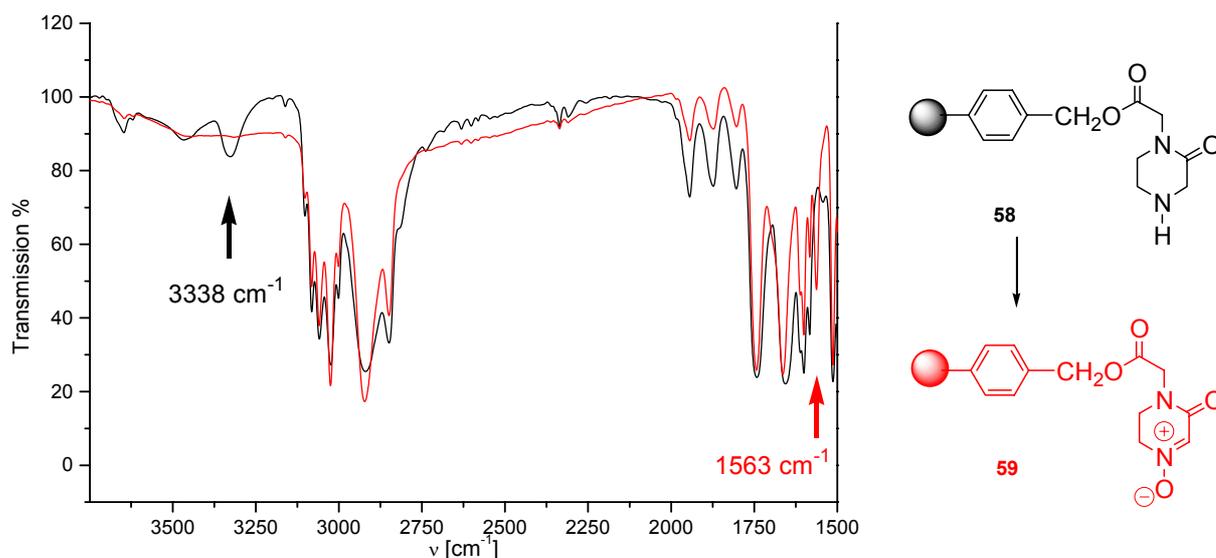
Darstellung des polymergebundenen Nitrons **59** in einem Lösungsmittelgemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol 1:1 [v/v] gequollen und nach Zugabe von 0.05 Äquivalenten Natriumwolframat-dihydrat als Cooxidans im Eisbad gekühlt. Nach der Zugabe von 4.40 Äquivalenten einer 30%igen wässrigen Wasserstoffperoxidlösung lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen (Schema 36). Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes zeigte neben dem vollständigen Zurückbilden der für die Aminfunktionalität charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 3338 cm^{-1} die Ausbildung der für die C=N-Doppelbindung des Nitrons charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 1563 cm^{-1} an. Um eine möglichst quantitative Oxidation zu erhalten, wurde die Reaktion mit einer 12-stündigen Reaktionszeit analog wiederholt, nach der die Valenzschwingungsbande bei 1563 cm^{-1} stärker ausgeprägt war (Schema 37). Die Reaktion wurde in einem zur Durchführung von Festphasensynthesen geeigneten Reaktionsgefäß geführt, in dem das Reaktionsgemisch leicht zu kühlen war (Schema 82). Die Oxidation wurde, limitiert durch das Reaktionsvolumen des verwendeten Reaktionsgefäßes, in Ansatzgrößen von bis zu 6.5 g geführt.

Neben dieser Methode konnte die Darstellung des Nitrons **59** auch durch die Umsetzung mit 4.40 Äquivalenten Davis-Reagenz **10** in Chloroform bei Raumtemperatur realisiert werden. Nach einer 22-stündigen Reaktionsführung wurde die Reaktion ein zweites Mal mit einer 15-stündigen Reaktionszeit geführt, um eine vollständige Oxidation zu garantieren. Der Vergleich der IR-spektroskopischen Kontrollen beider Methoden zeigt eine vollständige Übereinstimmung (Schemata 36 und 37).



* im Folgenden wird der Wang-Linker entsprechend vereinfacht dargestellt

Schema 36. Darstellung des polymergebundenen Nitrons **59**

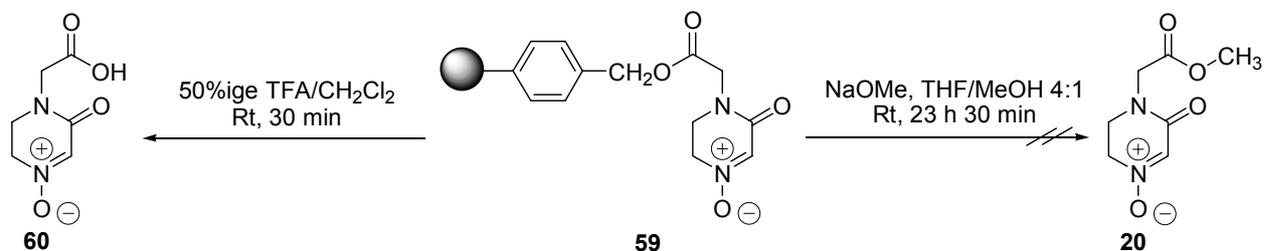


Schema 37. IR-spektroskopische Reaktionskontrolle zur Darstellung des polymergebundenen Nitrons **59**

Untersuchungen zur Abspaltung und Isolierung des Nitrons **59**

Neben der IR-spektroskopischen Kontrolle, die die Bildung des polymergebundenen Nitrons **59** bestätigte, wurden Untersuchungen zur Abspaltung und Isolierung des 1,3-Dipols unternommen. Nach der Abspaltung unter den für das Wangharz üblichen Bedingungen mit einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan⁶⁵ bei Raumtemperatur für 30 min konnte das gewünschte Produkt im erhaltenen Rohprodukt massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Ein ¹H-NMR-spektroskopischer Nachweis und die Isolierung war hingegen nicht möglich, da das gewünschte Nitron **60** nach RP-HPLC-MS-analytischer Untersuchung nur mit 5% in dem aus einer Vielzahl an Substanzen bestehenden Rohprodukt enthalten war (Schema 38). Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigte aufgrund der noch ausgeprägten Carbonylschwingungsabsorptionsbanden für den zu spaltenden Ester bei 1744 cm⁻¹ und des Lactams bei 1662 cm⁻¹ neben der für die C=N-Doppelbindung charakteristischen Bande bei 1563 cm⁻¹ eine unvollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

Auch der Versuch der Abspaltung durch Umesterung mittels Natriummethanolat bei Raumtemperatur in Methanol unter Zugabe von Tetrahydrofuran, um ein ausreichendes Quellen des Harzes zu garantieren, führte nicht zu dem gewünschten Erfolg.⁶⁶ Das Nitron **20** konnte dünnenschichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden (Schema 38).



Schema 38. Untersuchungen zur Abspaltung des polymergebundenen Nitrons **59**

Anhand der bisherigen Untersuchungen konnte die Bildung des Nitrons **59** an der festen Phase mit Hilfe der IR-spektroskopischen Untersuchungen belegt werden, während ein Nachweis des 1,3-Dipols durch Isolierung nach Abspaltung unter den gewählten Abspaltungsbedingungen nur massenspektrometrisch möglich war, da die Reaktionsbedingungen zur Zersetzung führten bzw. Folgereaktionen initiierten. Um eine Aussage über den Umsatz und die Reinheit und damit über die Effizienz der am polymeren Träger durchgeführten Reaktionen treffen zu können, wurde das Nitron **59** in [3+2] Cycloadditionen mit Alkenen eingesetzt. Die erhaltenen Isoxazolidine sollten dann im Gegensatz zu dem Nitron **59** vom polymeren Träger abspaltbar und isolierbar sein.

2.10 [3+2] Cycloadditionen mit dem polymergebundenen Nitron **59**

2.10.1 Optimierungen zur Abspaltung von Isoxazolidinen vom polymeren Träger

Erste Untersuchungen zur [3+2] Cycloaddition mit dem polymergebundenen Nitron **59** sollten mit einem unfunktionalisiertem Dipolarophil geführt werden, um so die Bildung von Nebenprodukten bei der Abspaltung vom polymeren Träger, die durch die Wahl des Alkens bedingt sein könnten, auszuschließen. Als geeignet

schien die Verwendung von Methylencyclohexan, da sich dieses für das System in Lösung in hoher Ausbeute ausschließlich zu dem 5-substituierten Isoxazolidin **30d** umsetzen und in sehr guter Ausbeute isolieren ließ. Außerdem handelt es sich bei diesem um eine Spiroverbindung, so daß die *endo/exo*-Selektivitätsproblematik nicht relevant ist.

Zur Durchführung der [3+2] Cycloaddition wurde das polymergebundene Nitron **59** in einem Festphasenreaktor (Schema 82) in Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von 3.30 Äquivalenten Methylencyclohexan in einem Reaktionsblock der Firma H+P unter Rückfluß erhitzt. Der Verlauf der Reaktion wurde IR-spektroskopisch untersucht, indem in regelmäßigen Abständen ein KBr-Preßling des polymeren Trägers angefertigt und vermessen wurde. Nachdem die für das Nitron charakteristische Valenzschwingungsabsorptionsbande der C=N-Doppelbindung bei 1563 cm^{-1} nach 42 Stunden vollständig zurückgebildet war, wurde das Harz zur Aufarbeitung im Membranpumpenvakuum gewaschen und getrocknet.

Nachfolgend galt es, das Isoxazolidin vom polymeren Träger abzuspalten und zu isolieren. Zunächst wurde die für Wangharz typische und vielfach beschriebene standardisierte saure Abspaltung unter Verwendung einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur angewandt.⁶⁵ Dazu wurde das Harz **61a** in einer Spritze mit Fritte vorgelegt und mit einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan 30 min bei Raumtemperatur mit 180 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler durchmischt. Die Untersuchung des Rohproduktes mittels analytischer RP-HPLC zeigte eine Vielzahl an Substanzen an, so daß ein ¹H-NMR-spektroskopischer Nachweis des gewünschten Isoxazolidins **62** nicht erbracht werden konnte. Die Bildung des Cycloadduktes **62** konnte lediglich massenspektrometrisch belegt werden (Schema 39).

Nachdem das gewünschte Produkt mittels der für Wangharze üblichen Abspaltungsbedingungen nicht isoliert werden konnte, galt es, andere Abspaltungsmethoden zu untersuchen. So wurde in Analogie zu der von Fancelli beschriebenen Durchführung eine basische Abspaltung mittels Natriumhydroxid erprobt.⁶⁷ Dazu wurde das Harz **61a** in *iso*-Propanol und Tetrahydrofuran als Lösungsmittelgemisch gequollen und nach Zugabe einer 1.0 M Lösung von Natriummethanolat in *iso*-Propanol auf 50 °C erhitzt. Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes zeigte bereits nach 6 h einen Rückgang der für die beiden Carbonylgruppen des Isoxazolidins charakteristischen Banden bei 1743 cm^{-1} und 1662 cm^{-1} an. Untersuchungen haben

gezeigt, daß durch eine Verlängerung der Reaktionszeit die Abspaltung nicht verbessert werden und somit eine quantitative Abspaltung vom polymeren Träger nicht realisiert werden konnte. Das gewünschte Produkt **62** war in dem nach der Aufarbeitung erhaltenen Rohprodukt weder massenspektrometrisch, noch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachweisbar (Schema 39).

Ferner wurde eine von Leznoff beschriebene Abspaltung unter Verwendung von Tetrabutylammoniumhydroxid erprobt.⁶⁸ Dazu wurde das polymergebundene Isoxazolidin **61a** bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran vorgelegt und nach Zugabe von Tetrabutylammoniumhydroxid 42 h 30 min gerührt, bis die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle durch das vollständige Zurückbilden der für die Carbonylgruppen charakteristischen Schwingungsabsorptionsbanden eine quantitative Abspaltung anzeigte. Das gewünschte Isoxazolidin **62** konnte nach der Aufarbeitung $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch jedoch nicht nachgewiesen werden (Schema 39).

Nachdem sowohl saure als auch basische Abspaltungen, bei denen die Isoxazolidine in Form ihrer Carbonsäurederivate erhalten worden wären, nicht erfolgreich durchgeführt werden konnten, wurden basische Spaltungen unter sofortiger Veresterung erprobt.

Dazu wurde das Harz **61a** in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Tetrahydrofuran im Verhältnis 1:4 gequollen. Die Zugabe von Tetrahydrofuran war hierbei erforderlich, um ein ausreichendes Quellen des Harzes zu garantieren. Nachfolgend wurden der Reaktionsmischung 1.45 Äquivalente Natriummethanolat zugegeben und die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt.⁶⁶ Die IR-spektroskopische Kontrolle des verbleibenden Harzes zeigte nach 23 Stunden durch das vollständige Zurückbilden der beiden Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1743 cm^{-1} und 1662 cm^{-1} die quantitative Abspaltung des Isoxazolidins vom polymeren Träger an. Nach der Aufarbeitung wurde das Cycloaddukt **30d** in einer Reinheit von 90% erhalten und konnte nach präparativer RP-HPLC in einer Gesamtausbeute von 82% über sechs Stufen am polymeren Träger isoliert werden (Schema 39).

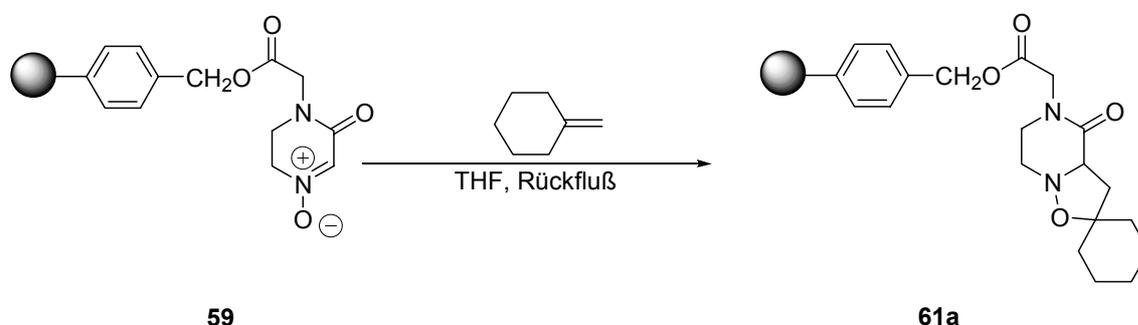
Neben dieser Methode wurde eine weitere von Scheeren und Mitarbeitern beschriebene Abspaltung unter Verwendung von Kaliumcyanid untersucht.⁶⁹ Dazu wurde das Harz **61a** in Benzol/Methanol/Triethylamin 25:5:1 gequollen und nach Zugabe von katalytischen Mengen an Kaliumcyanid auf $62\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Die IR-spektroskopische Kontrolle des verbleibenden Harzes zeigte nach 62 Stunden durch

Ferner konnte das Nitron in einer nachfolgenden 1,3-dipolaren Cycloaddition zu dem Isoxazolidin **61a** umgesetzt und nach Abspaltung in sehr hoher Reinheit erhalten werden. Damit konnte ferner belegt werden, daß die IR-spektroskopischen Reaktionskontrollen nicht nur ein nützliches, sondern vor allem auch ein aussagekräftiges und verlässliches Werkzeug darstellen, das wichtige Informationen und Hinweise über den Verlauf der Reaktion für das untersuchte System liefert.

2.10.2 Untersuchungen zur Reaktionszeitoptimierung

*Optimierung der Reaktionszeiten der [3+2] Cycloaddition anhand der Untersuchungen zur Darstellung des Isoxazolidins **61a** an der festen Phase*

Für eine Vielzahl verschiedenartiger, in der Literatur beschriebener Reaktionen konnte gezeigt werden, daß die Reaktionszeiten für Systeme an der festen Phase aufgrund der heterogenen Reaktionsführung im Vergleich zu jenen in Lösung, wo die vergleichbare Reaktion in einem homogenen System erfolgt, deutlich längerer Reaktionszeiten bedürfen. Im Hinblick auf die geplante automatisierte Durchführung der Synthesen am Polymer und den Vergleich der Leistungsfähigkeit der Methode an der festen Phase gegenüber dem System in Lösung war es ein Ziel, diesen in der Literatur für andere Synthesen vielfach beschriebenen Sachverhalt für das hier beschriebene System zu untersuchen. Hierzu wurde die Cycloaddition mit Methylencyclohexan als ein geeignetes System erachtet und an diesem Beispiel die Reaktionszeit optimiert (Schema 40).



Schema 40. *Optimierung der Reaktionszeit für die [3+2] Cycloaddition am Beispiel der Umsetzung mit Methylencyclohexan*

2 Allgemeiner Teil

Tabelle 12. *Einfluß der Anzahl der Äquivalente an Methylencyclohexan als Dipolarophil auf die Reaktionszeit*

| Eintrag | Anzahl der Äquivalente an Dipolarophil | Molarität der Lösung | Reaktionszeit [h] |
|---------|--|----------------------|-------------------|
| 1 | 3.3 | 0.23 | 42 |
| 2 | 16.5 | 1.93 | 17.5 |
| 3 | 59 | 4.2 | 8.5 |

Während die IR-spektroskopische Untersuchung bei der Umsetzung unter Verwendung von 3.30 Äquivalenten (0.23 M Lösung) Methylencyclohexan in Tetrahydrofuran nach 42 Stunden durch das vollständige Zurückbilden der für die C=N-Doppelbindung des Nitrons **59** charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 1563 cm^{-1} vollständigen Umsatz anzeigte, konnte die Reaktionszeit bei Einsatz von 16.5 Äquivalenten (1.93 M Lösung) an Dipolarophil auf 17 h 30 min, also um 24 h 30 min, reduziert werden (Tabelle 12, Einträge 1 und 2). Bei dem Einsatz von 59 Äquivalenten (4.2 M Lösung, $V_{\text{Lösungsmittel}}/V_{\text{Alken}} 1:1$) Methylencyclohexan zeigte die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle bereits nach 8 h 30 min vollständigen Umsatz an (Tabelle 12, Eintrag 3). Anhand dieser Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß sich potentielle Nachteile eines Reaktionssystems durch die geschickte Variation der Reaktionsparameter im Idealfall als Vorteil erweisen können. So konnte die für eine quantitative Umsetzung erforderliche Reaktionszeit für das System an der festen Phase gegenüber dem in Lösung deutlich unterschritten werden (Festphase: 8 h 30 min; Lösung: 44 h 45 min), indem der Vorteil der Festphasenreaktion, hohe Reagenzienüberschüsse einsetzen zu können, die nach der Reaktion durch einfaches Waschen problemlos entfernt werden können, angewendet wurde.

Nachdem neben der Darstellung des polymergebundenen cyclischen Nitrons **59** an der festen Phase mit hohem Umsatz und hoher Reinheit auch eine erste Darstellung eines Isoxazolidins realisiert wurde, sowie eine geeignete Methode zur Abspaltung der Cycloaddukte gefunden war, galt es die Möglichkeiten und Grenzen des Systems bezüglich der zugänglichen Substratbreite auszuloten.

2.10.3 Darstellung und Isolierung von Isoxazolidinen mittels Festphasensynthese

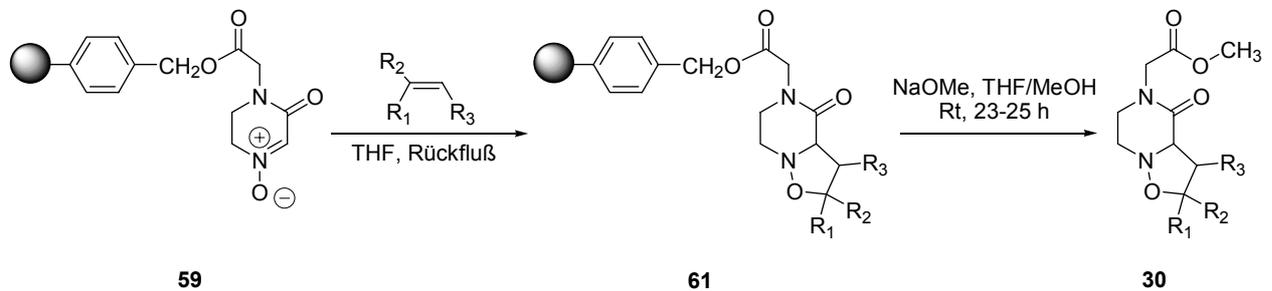
Für die Durchführung der [3+2] Cycloadditionen wurden insgesamt zwölf verschieden substituierte Alkene ausgewählt. Neben drei cyclischen, 1,2-disubstituierten Dipolarophilen (*N*-Methylmaleinimid, *N*-Phenylmaleinimid, γ -Crotonlacton, Tabelle 13, Einträge 1-3) wurden zwei 1,1-disubstituierte (Methylcyclohexan, Methylmethacrylat, Tabelle 13, Einträge 4 und 5), drei aromatische monosubstituierte (2-Vinylpyridin, 4-Vinylpyridin, Allylphenylether, Tabelle 13, Einträge 6 bis 8), sowie vier monosubstituierte aliphatische Dipolarophile (Methylacrylat, Allylcyclohexylamin, *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid, Acrylsäuredimethylamid, Tabelle 13, Einträge 9 bis 12) eingesetzt. Alle Reaktionen wurden manuell unter analogen Reaktionsbedingungen in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel durchgeführt. Dazu wurden 250 mg bis 1.6 g des polymergebundenen Nitrons **59** mit Belegungen von 0.36 mmol/g bis 0.80 mmol/g in einem Festphasenreaktor (Schema 82) nach Zugabe von etwa 16.5 Äquivalenten Alken unter Rückfluß erhitzt (0.65 bis 2.1 M Reaktionslösung). Eine Ausnahme stellt die Umsetzung mit γ -Crotonlacton dar, da bei dessen Umsetzung lediglich 4.40 Äquivalente verwendet wurden. Alle Reaktionen wurden IR-spektroskopisch verfolgt, um durch den vollständigen Rückgang der für die C=N-Doppelbindung charakteristischen Bande bei 1653 cm⁻¹ den Zeitpunkt des vollständigen Umsatzes für jedes System genau ermitteln zu können.

Im Hinblick auf eine spätere automatisierte Durchführung der [3+2] Cycloaddition wurde am Beispiel des *N*-Methylmaleinimid-Cycloadduktes **61b** die Reaktion bei 65 °C ebenfalls in Dioxan (höher-siedendes Lösungsmittel) durchgeführt, da unter Verwendung von Tetrahydrofuran eine ausreichende Kühlleistung des dann zu verwendenden Syntheseroboters nicht gewährleistet werden konnte. Die IR-spektroskopischen Daten stimmten mit denen bei einer Reaktionsführung in Tetrahydrofuran überein.

Durch den Einsatz der Überschüsse an eingesetztem Dipolarophil konnten die [3+2] Cycloadditionen an der festen Phase zur Darstellung der Isoxazolidine **61** unter optimierten Bedingungen geführt werden. So wurden dadurch einerseits die Reaktionszeiten am polymeren Träger deutlich reduziert, wodurch quantitative Umsätze für die Reaktionen an der festen Phase gegenüber jenen in Lösung mit deutlich kürzeren oder aber identischen Zeiten ermöglicht wurden (Tabelle 13).

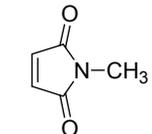
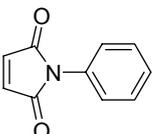
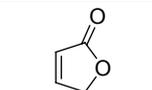
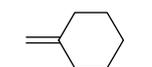
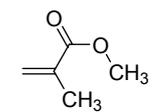
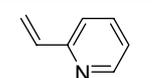
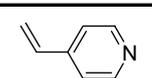
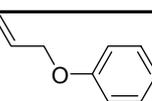
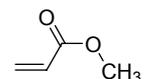
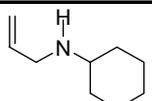
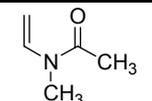
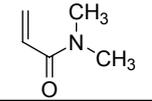
2 Allgemeiner Teil

Ferner bedeutete eine Verringerung der Reaktionszeit eine geringere thermische und mechanische Beanspruchung des Harzes, was in Hinblick auf die angestrebten Synthesesequenzen von bis zu neun Stufen am Polymer von großer Wichtigkeit war.



Schema 41. [3+2] Cycloaddition des polymergebundenen Nitrons **59** mit verschiedenen substituierten Alkenen und Abspaltung der Isoxazolidine **61** vom polymeren Träger

Tabelle 13. Ergebnisse der [3+2] Cycloadditionen mit dem polymergebundenen Nitron 59 und verschiedenen substituierten Alkenen

| Eintrag | Alken | Isoxazolidin polymer- gebunden/ nach Abspaltung | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Reaktions- zeit [h] SPOS/Lösung | Reinheit Rohprodukt [%] | Ausbeute Rohprodukt / isolierte Gesamtausbeute über 6 Stufen [%] |
|---------|---|---|---|---|----------------|---|-------------------------------|--|
| 1 |  | 61b / 30b | H | R ₂ = R ₃ (CH(CO)) ₂ NCH ₃ | | 1 / 1 | 92 | 50 / 28 |
| 2 |  | 61c / 30c | H | R ₂ = R ₃ (CH(CO)) ₂ NC ₆ H ₅ | | 2 / 2 | 0 | 0 / 0 |
| 3 |  | 61d / 30a | H | R ₂ = R ₃ CH(CO)OCH ₂ CH | | 63 ¹ / ₂ [1] / 56 | 0 | 0 / 0 |
| 4 |  | 61a / 30d | R ₁ = R ₂ C ₆ H ₁₀ | | H | 17 ¹ / ₂ / 44 ³ / ₄ | 90 | > 100 / 82 |
| 5 |  | 61e / 30l | COOCH ₃ | CH ₃ | H | 1 / nicht erprobt | 90 | 69 / 37 |
| 6 |  | 61f / 30h | C ₅ H ₄ N | H | H | 3 ¹ / ₄ / 23 | 95 | 80 / 46 |
| 7 |  | 61g / 30i | C ₅ H ₄ N | H | H | 3 / 22 | 95 | 65 / 49 |
| 8 |  | 61h / 30f | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | H | 3 ¹ / ₄ / 27 | 85 | 72 / 40 |
| 9 |  | 61i / 30j | COOCH ₃ | H | H | 1 / 8 | 95 | 99 / 27 |
| 10 |  | 61j / 30g | CH ₂ NHC ₆ H ₁₁ | H | H | 2 / 32 | 12 | quant. / 8 |
| 11 |  | 61k / 30m | NCH ₃ COCH ₃ | H | H | 4 / nicht erprobt | 0 | 0 / 0 |
| 12 |  | 61l / 30n | CON(CH ₃) ₂ | H | H | 1 / nicht erprobt | 0 | 0 / 0 |

[1] Nicht optimierte Reaktionsführung bei Verwendung von 4.40 Äquivalenten an Dipolarophil

Von den zwölf angestrebten Isoxazolidinen konnten acht der gewünschten Derivate nach der Abspaltung vom polymeren Träger erhalten und in Ausbeuten von 8 bis 82% über 6 Stufen isoliert werden, was einer Ausbeute von 66 bis 97% pro Synthesestufe entspricht. Das beste Ergebnis konnte für die Cycloaddition mit Methylencyclohexan (Tabelle 13, Eintrag 4) erhalten werden. Das gewünschte Isoxazolidin **30d** wurde in 82% Gesamtausbeute (dies entspricht einer Ausbeute von 97% pro Stufe) isoliert. Auch die *N*-Methylmaleinimid-, Methylmethacrylat-, 2-Vinylpyridin-, 4-Vinylpyridin-, Allylphenylether-, und Methylacrylat-Cycloaddukte (Tabelle 13, Einträge 1 und 5 bis 9) konnten in sehr guten Reinheiten von > 85% und in Ausbeuten von 27 bis 49% (dies entspricht einer Ausbeute von 80 bis 89% pro Stufe am polymeren Träger) isoliert werden. Das Allylcyclohexylamin-Cycloaddukt (Tabelle 13, Eintrag 10) konnte dagegen lediglich in einer Reinheit von 12% nach Abspaltung vom Polymer erhalten und mit einer Ausbeute von 8% nach präparativer Reinigung mittels RP-HPLC isoliert werden. Der Vergleich mit der Synthese in Lösung bestätigt, daß auch bei dem Weg der traditionellen Synthese eine Vielzahl an Nebenprodukten entstanden sind, und das Isoxazolidin **30g** in nur 6% Ausbeute bei unvollständigem Umsatz und 32-stündiger Reaktionszeit isoliert werden konnte. Nicht isolierbar waren die Cycloaddukte aus *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid und Acrylsäuredimethylamid (Tabelle 13, Einträge 11 und 12) wobei zu betonen ist, daß die Umsetzungen des Nitrons **59** gemäß der IR-spektroskopischen Untersuchungen quantitativ verliefen.

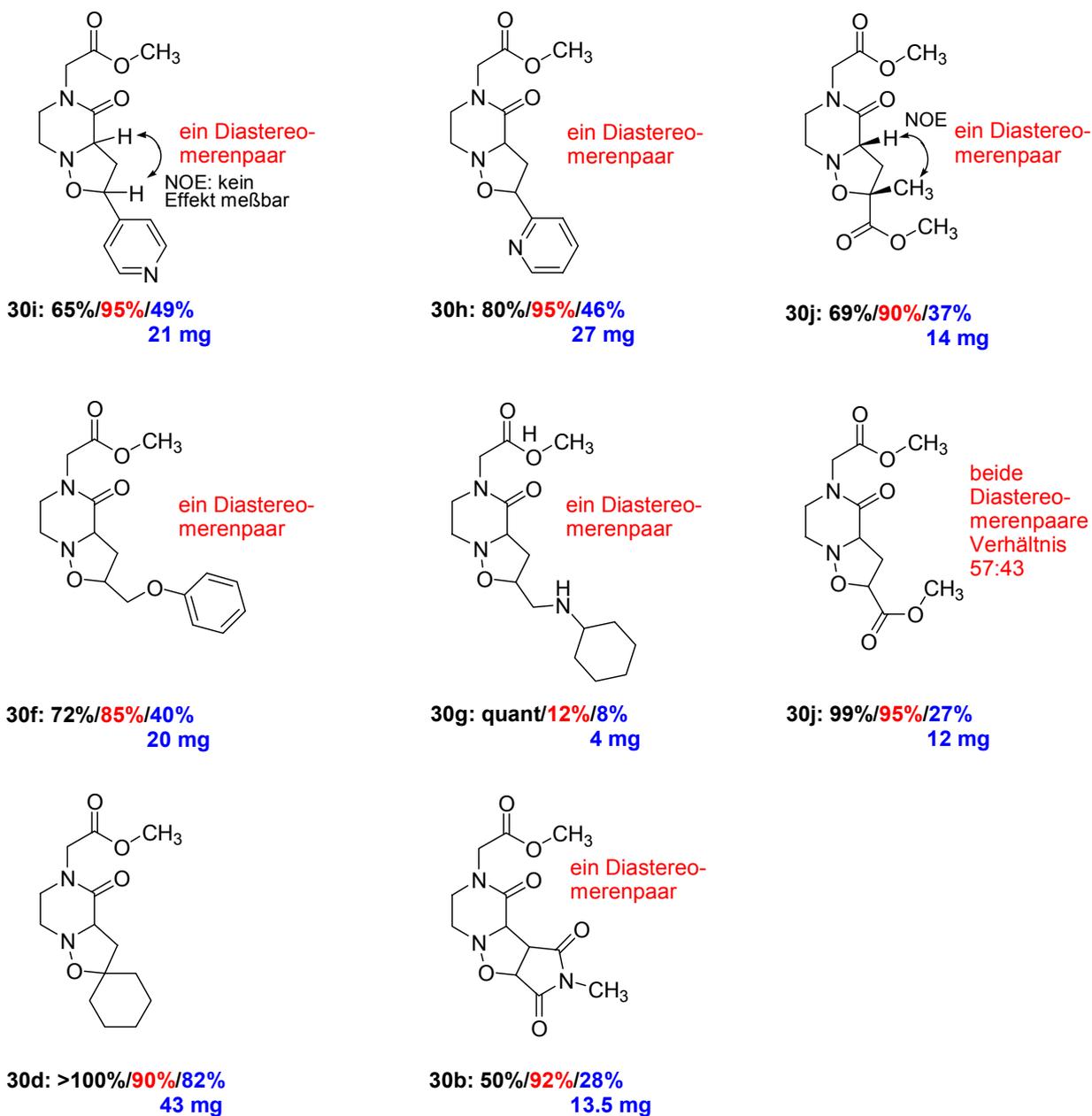
Bei der Cycloaddition mit γ -Crotonlacton (Tabelle 13, Eintrag 3) zeigen die IR-spektroskopischen Reaktionskontrollen durch das Herausbilden einer neuen Carbonylschwingungsabsorptionsbande bei 1725 cm^{-1} die Bildung des gewünschten Isoxazolidins **61d** an. Wie die Untersuchungen zur Abspaltung der Isoxazolidine vom polymeren Träger in Kapitel 2.10.1 zeigten, konnte eine erfolgreiche Abspaltung unter den für Wangharz üblichen Bedingungen mittels 50% Trifluoressigsäure in Dichlormethan jedoch nicht erreicht werden, so daß aufgrund der Spaltung vom Polymer eine Isolierung des Produktes nicht möglich war. Ein analoges Resultat konnte für das *N*-Phenylmaleinimid-Cycloaddukt **61c** (Tabelle 13, Eintrag 2) beobachtet werden. So gelang zwar dessen Synthese am Harz, wie die Untersuchungen zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung in Kapitel 2.11 eindeutig belegen, eine Isolierung konnte aber aufgrund des Substitutionsmusters des Imides im Gegensatz zu dem *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt weder nach der Abspaltung mittels Natriummethanolat, noch unter Verwendung von katalytischen Mengen an

Kaliumcyanid in Gegenwart von Triethylamin in Methanol/Benzol als Lösungsmittelgemisch realisiert werden.

Neben der Ausbeute und der Reinheit stellt sich ferner die Frage der Regioselektivität der erhaltenen Isoxazolidine. In Analogie zu den in Lösung dargestellten Isoxazolidinen wurden ausschließlich die 5-substituierten Regioisomere gebildet, wie es auch für Umsetzungen mit 1,2-di- und monosubstituierten Alkenen zu erwarten ist. Die Bestimmung der Regioisomere erfolgte durch 2D-Experimente, wie $^1\text{H}, ^1\text{H}$ COSY, HMBC- und HMQC-Untersuchungen bzw. durch Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren mit den Daten der in Lösung dargestellten und charakterisierten Isoxazolidine. Mit Hilfe von NOE-Untersuchungen konnte im Fall des Methylmethacrylat-Cycloaddukts **30i** ferner eine eindeutige Aussage über den stereochemischen Verlauf der Reaktion gemacht werden. So konnten ausschließlich die *endo*-Produkte nachgewiesen und isoliert werden, während die entsprechenden *exo*-Verbindungen nicht detektiert werden konnten. Anhand von NOE-Experimenten konnte für das Vinylpyridin-Cycloaddukt **30i** keine eindeutige Aussage getroffen werden, da kein positiver Effekt gemessen werden konnte. Anhand der NMR-Daten steht hingegen zweifelsfrei fest, daß ausschließlich ein einziges Diastereomerenpaar gebildet wurde. In Analogie zeigten die ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten der Allylphenylether-, Allylcyclohexylamin- und *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukte **30f**, **30g** und **30c** ebenfalls nur die Bildung eines einzigen Diastereomerenpaares an, bei denen es sich vermutlich um die *endo*-Produkte handelt. Diese Ergebnisse stehen mit Arbeiten von Corey⁷⁰ in Einklang, der für [3+2] Cycloadditionen mit Maleinimiden ebenso ausschließlich die Bildung eines einzigen Diastereomerenpaares beobachten konnte, bei dem es sich ebenfalls um die *endo*-Produkte handelte. Eine Ausnahme stellt das Methylacrylat-Cycloaddukt **30j** dar, welches in Analogie zu dem System in Lösung als Mischung der *endo*- und *exo*-Produkte im Verhältnis 57:43 isoliert wurde. Das Schema 42 zeigt eine Zusammenstellung der an der festen Phase dargestellten Isoxazolidine unter Berücksichtigung der Regio- und Stereochemie, sowie den Angaben zu den Ausbeuten und Reinheiten der isolierten Rohprodukte, der nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC isolierten Gesamtausbeuten über 6 Stufen an der festen Phase, sowie den isolierten Substanzmengen. Die im Fall des Methylacrylat-Cycloadduktes **30j** zu beobachtende Abweichung zwischen der nach der Abspaltung vom Polymer erhaltenen Rohausbeute

2 Allgemeiner Teil

und der nach der präparativen Reinigung mittels RP-HPLC isolierten Ausbeute ist durch Produktverluste bei der Durchführung der präparativen RP-HPLC zu erklären.



Ausbeute Rohprodukt/Reinheit des Rohproduktes/isolierte Ausbeute über 6 Stufen nach präparativer RP-HPLC
isolierte Substanzmenge

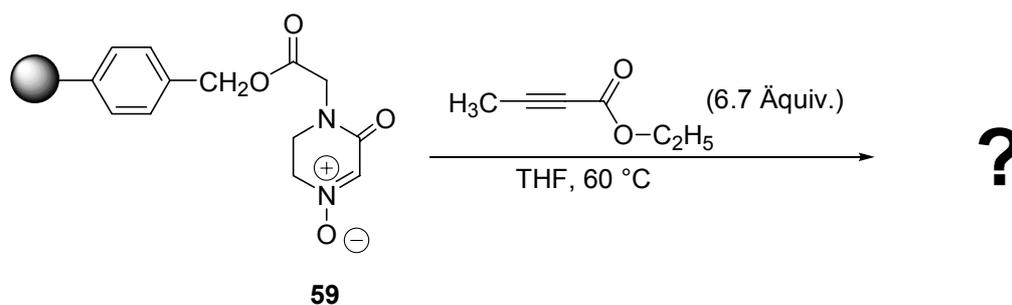
Schema 42. Übersicht der erfolgreich an der festen Phase dargestellten Isoxazolidine unter Berücksichtigung der Regio- und Stereoselektivitäten

Neben der Darstellung von Isoxazolidinen stellt die Synthese von Isoxazolinen eine besondere Herausforderung dar, da diese einerseits in der Literatur nur selten für Systeme in Lösung beschrieben sind und andererseits noch keine Synthese derartiger Heterocyclen an der festen Phase bekannt ist.

2.10.4 Darstellung und Isolierung von Isoxazolinen an der festen Phase

Zur Synthese von Isoxazolinen **63** mit dem polymergebundenen Nitron **59** wurden fünf verschieden substituierte Alkine eingesetzt. Neben drei monosubstituierten aromatischen Dipolarophilen wie Phenylacetylen mit einem unsubstituierten aromatischen Rest, 1-Brom-4-ethinylbenzol mit einem elektronenziehenden Rest und 2-Ethinylpyridin als Beispiel für einen heteroaromatischen, ebenfalls elektronenarmen Substituenten, sollten aliphatisch substituierte Alkine wie 1-Dimethylamino-2-propin als monosubstituiertes Alkin, neben Butinsäureethylester als 1,2-disubstituiertes Alkin Anwendung finden.

Erste [3+2] Cycloadditionen des polymergebundenen Nitrons **59** wurden mit Butinsäureethylester durchgeführt. Die Darstellung wurde in mehreren Synthesen mit Harzen unterschiedlicher Belegung unter Verwendung von jeweils 6.7 Äquivalenten an Alkin durchgeführt. Die Analyse und der Vergleich der IR-spektroskopischen Daten, nach denen in allen Fällen nach 64 h 30 min ein vollständiger Umsatz durch das vollständige Zurückbilden der charakteristischen Bande für die C=N-Doppelbindung des Nitrons bei 1563 cm^{-1} detektiert werden konnte, lieferte hilfreiche Ergebnisse. Der Vergleich der Carbonylschwingungsabsorptionsbanden der verschiedenen Ansätze zeigte während der knapp 65-stündigen Reaktionszeit keinen einheitlichen Verlauf, so daß sich die Lage der Banden folglich auch nach dem vollständigen Umsatz des Nitrons, unabhängig von der Belegung des eingesetzten Harzes und der gewählten Methode der Nitronsynthese unterschieden (Tabelle 14). Diese Befunde deuteten auf die Bildung des gewünschten Isoxazolins hin, doch schien sich dieses im Verlauf der langen Reaktionszeiten zu weiteren Produkten umzulagern (Schema 43).

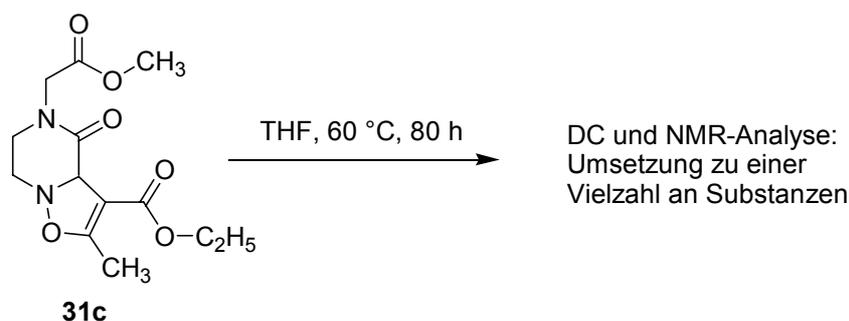


Schema 43. Versuche zur Darstellung eines polymergebundenen Isoxazolins

Tabelle 14. Vergleich der erhaltenen IR-spektroskopischen Daten bei der Umsetzung von Butinsäureethylester mit dem polymergebundenen Nitron **59**

| Synthese des Nitrons 59 mit | Belegung des Harzes [mmol/] | Äquivalente Butinsäureethylester | charakteristische IR-Banden bei vollständigem Umsatz |
|---|-----------------------------|----------------------------------|--|
| Davis-Reagenz | 0.4 | 6.7 | 1743, 1726, 1685 |
| Davis-Reagenz | 0.8 | 6.7 | 1743, 1727, 1663 |
| Na ₂ WO ₄ / H ₂ O ₂ | 0.4 | 6.7 | 1743, 1726, 1661 |
| Na ₂ WO ₄ / H ₂ O ₂ | 0.4 | 6.7 | 1743, 1726, 1661 |
| Na ₂ WO ₄ / H ₂ O ₂ | 0.8 | 6.7 | 1742, 1696, 1670 |
| Na ₂ WO ₄ / H ₂ O ₂ | 0.8 | 6.7 | 1742, 1696, 1670 |

Dieser Befund wurde untermauert, indem das in Lösung dargestellte Isoxazolin **31c** in Tetrahydrofuran vorgelegt und in Analogie zu der [3+2] Cycloaddition an der festen Phase bei 60 °C 80 Stunden gerührt wurde. Die dünnschichtchromatographische und ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte die Bildung einer Vielzahl an Substanzen an (Schema 44).



Schema 44. Untersuchung zur thermischen Stabilität des Isoxazolins **31c**

Für eine erfolgreiche Isolierung der gewünschten Isoxazoline waren die für das System in Lösung gemachten Beobachtungen von entscheidender Bedeutung. Dort konnte gezeigt werden, daß die Cycloaddukte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel aufgrund des schwach sauren Charakters des Silicagels nicht isoliert werden konnten, da durch den Reinigungsprozeß die Bildung von aus den Isoxazolinen hervorgehenden Umlagerungs- und Nebenprodukten beobachtet wurden. Aufgrund der aufgezeigten Säurelabilität konnten zur Abspaltung die für Wangharz üblichen sauren Bedingungen, sei es 50%ige Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder erprobte Abspaltungen in Gegenwart von diversen Scavengern bis hin zur Verwendung von Reagenz K[®], nicht angewendet werden. Die Abspaltungen sollten daher in Analogie zu den Synthesen von Isoxazolidinen unter Verwendung von Natriummethanolat in Methanol und Tetrahydrofuran geführt werden. Aufgrund etwaiger Umesterungen wurde auf eine basische Abspaltung des Isoxazolins **63a** verzichtet.

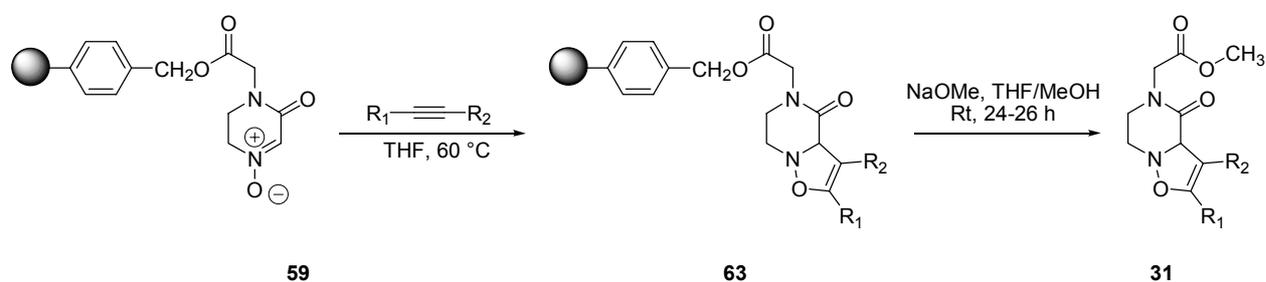
Nachdem anhand der Beobachtungen für die [3+2] Cycloaddition mit Butinsäureethylester ein Nachweis für die Thermolabilität der Isoxazoline erbracht war, konnten die bei der Synthese der Isoxazolidine gesammelten Erfahrungen für die Darstellung der polymergebundenen Isoxazoline genutzt werden. Durch den Einsatz von höheren Überschüssen an Alkin war eine drastische Reduzierung der Reaktionszeiten möglich, was die Bildung von Umlagerungs- und Nebenprodukten sehr stark zurückgedrängte bzw. vollständig verhinderte, wie eindrucksvoll bei den Umsetzungen zur Darstellung des Phenylacetylen-Cycloadduktes **63b** gezeigt werden konnte. Die Synthese des gewünschten Isoxazolins gelang, indem das polymergebundene Nitron **59** in 2.5 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe des gleichen Volumens an Phenylacetylen (122 Äquivalente) bei 60 °C umgesetzt

wurde. Bei dieser Reaktionsführung zeigte die IR-spektroskopische Kontrolle bereits nach 60 Minuten vollständigen Umsatz an. Nach der Abspaltung mittels Natrium-methanolat in Methanol und Tetrahydrofuran als Lösungsmittelgemisch konnte der gewünschte Heterocyclus in 90% Reinheit erhalten und nach präparativer RP-HPLC in 54% Gesamtausbeute über 6 Stufen am polymeren Träger isoliert werden (Schema 45, Tabelle 15, Eintrag 1). Wird die Reaktion hingegen mit 6 Äquivalenten Phenylacetylen geführt, konnte erst nach ca. 63 Stunden ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Bei dieser Reaktionsführung wurde die Bildung einer weiteren, einer Carbonylgruppe zuzuordnenden Bande bei 1725 cm^{-1} beobachtet, die die Bildung von Neben- bzw. Umlagerungsprodukten belegt. Der gewünschte Heterocyclus war unter Einsatz der geringen Anzahl an Äquivalenten nicht isolierbar (Tabelle 15, Eintrag 2).

Bei der Umsetzung mit 1-Brom-4-ethinylbenzol wurde die Cycloaddition unter variierten Reaktionsbedingungen geführt, da es sich bei dem verwendeten Alkin im Gegensatz zu den anderen Dipolarophilen um einen vergleichsweise teuren Feststoff handelt. Für die Reaktion wurde ein Überschuß von 16.40 Äquivalenten Alkin gewählt. Der geringere Überschuß an Alkin konnte aufgrund des elektronenziehenden Bromsubstituenten durch eine im Vergleich zu der Umsetzung mit Phenylacetylen schneller verlaufenden Reaktion kompensiert werden (Kapitel 2.6.2). So zeigte die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle nach 60 Minuten vollständigen Umsatz an. Nach präparativer RP-HPLC wurde das 5- und 4-substituierte Regioisomer im Verhältnis 53:47 erhalten (Tabelle 15, Eintrag 3). Die Darstellung des polymergebundenen Isoxazolins **63e** erfolgte in Analogie zu der Synthese unter Verwendung von Phenylacetylen indem das immobilisierte Nitron **59** in 2.5 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe des gleichen Volumens an 1-(*N,N*-Dimethylamino)-2-propin (136 Äquivalente) bei 60 °C erhitzt wurde. Nach 2 Stunden Reaktionszeit zeigte die IR-spektroskopische Untersuchung vollständigen Umsatz an. Nach der Abspaltung vom polymeren Träger wurde ausschließlich das 5-substituierte Isoxazolin **31d** in 90% Reinheit erhalten und nach präparativer RP-HPLC in einer Gesamtausbeute von 44% über 6 Stufen am Polymer isoliert (Tabelle 15, Eintrag 4).

Wie anhand der untersuchten Beispiele ersichtlich wird, konnten die Isoxazoline nach der Abspaltung vom polymeren Träger in hohen Reinheiten von 90 bis 95% erhalten werden. Unter Berücksichtigung der isolierten Ausbeuten von 23 bis 54% (dies

entspricht einer Ausbeute von 78 bis 90% pro Synthesestufe) über 6 Stufen am Harz (Immobilisierung, Capping, Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, Darstellung des Nitrons, [3+2] Cycloaddition und Abspaltung) konnte die Leistungsfähigkeit der Synthesemethode an der festen Phase verdeutlicht werden. Bei den Umsetzungen mit Phenylacetylen und 1-Dimethylamino-2-propin wurden in Analogie zu den Untersuchungen in Lösung ausschließlich die 5-substituierten Derivate isoliert, während bei der Verwendung von 1-Brom-4-ethinylbenzol eine Mischung aus dem 5- und 4-substituierten Isoxazolin erhalten wurde. Auch hier wurde, sowohl bei den Untersuchungen in Lösung, als auch an der festen Phase, die Bildung des 5-substituierten Derivates begünstigt.

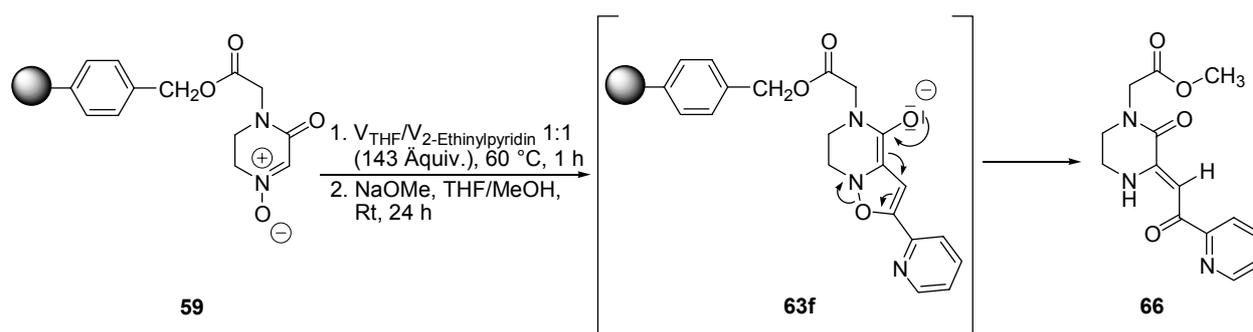


Schema 45. Darstellung polymergebundener Isoxazoline **63** und deren Abspaltung vom polymeren Träger

Tabelle 15. Übersicht der am Polymer synthetisierten und nach der Abspaltung isolierten Isoxazoline

| Eintrag | Alkin | Isoxazolin polymergebunden / nach Abspaltung | Äquivalente | R ₁ | R ₂ | Reinheit Rohprodukt [%] | isolierte Ausbeute [%] | Verhältnis 5- zu 4-substituiertem Regioisomer |
|---------|-------|--|--|--|----------------|-------------------------|------------------------|---|
| 1 | | 63b / 31a | 122 $V_{\text{THF}}/V_{\text{Alkin}} 1:1$ | C ₆ H ₅ | H | 90 | 54 | 100:0 |
| 2 | | 63b / - | 6 | C ₆ H ₅ | H | 0 | 0 | - |
| 3 | | 63c,d / 31b; 36b | 17.4 | BrC ₆ H ₄ | H | 95 | 23 | 53:47 |
| 4 | | 63e / 31d | 136 $V_{\text{THF}}/V_{\text{Alkin}} 1:1$ | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | H | 90 | 44 | 100:0 |

Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Systemen stellt die unter analogen Reaktionsbedingungen geführte [3+2] Cycloaddition unter Verwendung von 2-Ethynylpyridin eine Ausnahme dar. Statt dem gewünschten Isoxazolin **63f** konnte nach der Abspaltung vom polymeren Träger das zu dem vinylogenen Amid umgelagerte Produkt **66** in 92% Reinheit erhalten und nach präparativer RP-HPLC in 36% Ausbeute isoliert werden (Schema 46). Es ist davon auszugehen, daß das Isoxazolin **63f** zunächst an der festen Phase gebildet und nachfolgend aufgrund der basischen Abspaltungsbedingungen zum Enamin **66** umlagerte (Schema 46). An dieser Stelle sei auf die Synthese für das System in Lösung verwiesen (Schema 23). Auch dort konnte nicht das gewünschte Isoxazolin **31**, sondern das zum Aziridin umgelagerte Derivat **37** isoliert werden, was auf die längere Reaktionszeit (4.5 Stunden) und die höhere Reaktionstemperatur (Rückfluß) zurückzuführen ist. Die Bildung des Aziridins konnte nach IR-spektroskopischer Kontrolle für das System an der festen Phase nicht beobachtet werden, da die für das Aziridin charakteristische Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Ketons bei 1696 cm^{-1} nicht detektiert wurde. Anhand der erhaltenen Befunde steht fest, daß das Enamin **66** und das Aziridin **37** gegenüber dem Isoxazolin thermodynamisch begünstigt sind und das gewünschte Isoxazolin daher nicht isoliert werden konnte. So tritt der in C5-Position sich befindliche Pyridin-Substituent mit der Doppelbindung der α,β -ungesättigten Carbonylverbindung in Konjugation, wodurch das vinyloge Amid **66** stabilisiert und seine Bildung begünstigt wird.



Schema 46. *Synthese des vinylogenen Amides 66*

Umlagerungen von Isoxazolinen zu vinylogenen Amidinen sind für Systeme in Lösung vielfach beschrieben. Neben der vorgestellten thermischen Labilität der Isoxazoline

ist auch häufig deren Säurelabilität die Ursache für die Umlagerung, wie von Egushi und Freeman beschrieben.⁷¹

2.11 Reduktive N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen an fester Phase

Eine Synthese an der festen Phase ist besonders dann von großem Interesse, wenn, ausgehend von einer Grundstruktur, eine Vielzahl unterschiedlich substituierter Substanzen durch einfaches Modifizieren binnen kurzer Zeit zugänglich sind. Eine ideale Möglichkeit dies zu realisieren, stellt die Spaltung der N-O-Bindung dar. Neben einer reduktiven Variante, mittels derer 1,3-Aminoalkohole ausgehend von Isoxazolidinen zugänglich sind, die ideale Bausteine für weitere Modifizierungen darstellen, kommt eine oxidative Spaltung in Frage, nach der Nitronen der zweiten Generation ausgehend von Isoxazolidinen darstellbar sind.

Isoxazolidine - Precursoren für 1,3-Aminoalkohole

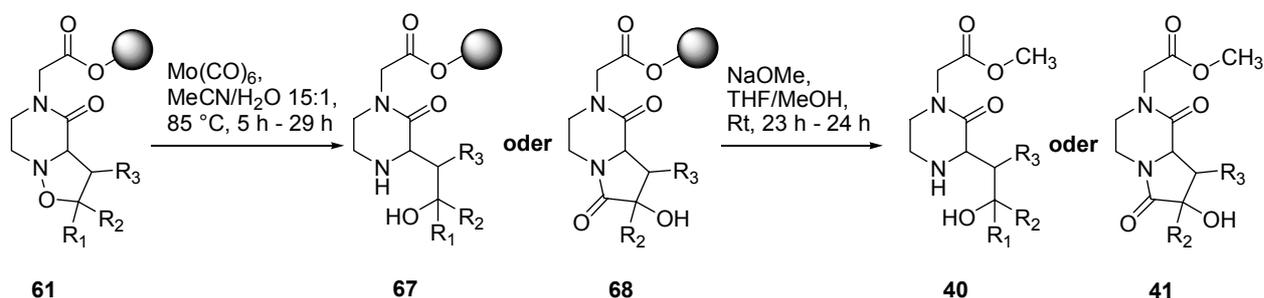
Wie in Kapitel 2.7 für das System in Lösung gezeigt werden konnte, ist eine reduktive Spaltung der N-O-Bindung der Isoxazolidine unter Verwendung von Molybdänhexacarbonyl in wässrigem Acetonitril zur Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen in Analogie zu der von Brandi und Mitarbeitern beschriebenen Vorgehensweise möglich.⁷² Die bei den Synthesen in Lösung gesammelten Erfahrungen sollten nun bei der reduktiven N-O-Bindungsspaltung der polymergebundenen Isoxazolidine Anwendung finden.

Bei den Synthesen kam das in der Literatur und dem erfahrenen Synthetiker schon häufig selbst widerfahrene vielfach bekannte Problem einer Festphasensynthese, nämlich der Mangel einer verlässlichen und aussagekräftigen Methode, mittels derer eine Kontrolle des Reaktionsverlaufes möglich ist, zum tragen. So weisen die Isoxazolidine keine IR-spektroskopisch markante Bande auf, die bei einer weiteren Umsetzung verschwinden und damit das Ende der Reaktion hätte anzeigen können. Im Falle einer erfolgreichen Synthese sollten aber die für das sekundäre Amin und die für die Hydroxylgruppe charakteristischen Banden mittels der IR-spektroskopischen Kontrolle detektierbar sein, so daß zumindest ein Einsetzen der Reaktion nachweisbar wäre.

2 Allgemeiner Teil

Zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung wurde das Harz in einem Gemisch aus Acetonitril/entionisiertem Wasser 15:1 gequollen und nach Zugabe von Molybdänhexacarbonyl unter Rühren auf 85 °C erhitzt. Als problematisch erwies sich, daß die IR-spektroskopischen Kontrollen, unabhängig vom verwendeten Derivat, keine Veränderungen gegenüber den eingesetzten Harzen aufzeigten. Damit konnte das einzig vorhandene analytische Werkzeug, mittels dessen Informationen über den Verlauf der Reaktionen zugänglich gewesen wären, nicht genutzt werden.

Wichtige Anhaltspunkte boten aber die für das entsprechende System in Lösung gefundenen und optimierten Reaktionsparameter. Neben den fünf in Lösung bereits erfolgreich umgesetzten Bausteinen, wie das *N*-Methyl- und *N*-Phenylmaleinimid-, Methylencyclohexan-, Allylphenylether- und Methacrylat-Cycloaddukt wurden die in Lösung nicht erfolgreich geöffneten 2- und 4-Vinylpyridin-Cycloaddukte neben den in Lösung nicht getesteten Methylmethacrylat-, Allylcyclohexylamin-, Acrylsäuredimethylamid- und *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid-Cycloaddukten an der festen Phase untersucht (Schema 47).



Schema 47. Untersuchungen zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung an polymergebundenen Isoxazolidinen **61** mittels Molybdänhexacarbonyl

Tabelle 16. Übersicht zur Molybdänhexacarbonyl-vermittelten N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen

| Eintrag | Isoxazolidin | Äquiv. Mo(CO) ₆ | Reaktionszeit [h] | Reinheit [%] | isolierte Ausbeute [%] über 7 bzw. 8 Stufen | Produkt |
|---------|--------------|----------------------------|-------------------|--------------|---|---------|
| 1 | | 4.90 | 5 | 75 | 25 | |
| 2 | | 5.10 | 5 | 80 | 13 | |
| 3 | | 4.80 | 24 | n.b. | 51%* | |
| 4 | | 7.40 | 29 | 50 | 35 | |
| 5 | | 14.0 | 28 | 85 | 66 | |
| 6 | | 14.10 | 28 | 99 | 31 | |
| 7 | | 7.10 | 3 | – | – | |
| 8 | | 7.30 | 3 1/6 | – | – | |
| 9 | | 14.70 | 29 | – | – | |
| 10 | | 14.40 | 28 | – | – | |
| 11 | | 14.60 | 28 | – | – | |

* Rohausbeute

Wie anhand der in Tabelle 16 zusammengefassten Ergebnisse entnommen werden kann, war die reduktive N-O-Bindungsöffnung an den Maleinimid-Cycloaddukten, wie am Beispiel der *N*-Methyl- und *N*-Phenyl-substituierten Bausteine gezeigt, realisierbar. Die entsprechenden 1,3-Aminoalkohole **40c** und **40b** konnten nach der Abspaltung vom Polymer in Reinheiten von 75% bzw. 80% erhalten und nach präparativer RP-HPLC in 25% bzw. 13% Gesamtausbeute über 7 Stufen (Immobilisierung, Capping, Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, Darstellung des Nitrons, [3+2] Cycloaddition, reduktive N-O-Bindungsspaltung und Abspaltung) isoliert werden. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 82% bzw. 75% pro Synthesestufe am polymeren Träger (Tabelle 16, Einträge 1 und 2). Neben diesen beiden Derivaten konnte die N-O-Bindung unter den gewählten Reaktionsbedingungen auch bei dem Methylencyclohexan-Cycloaddukt erfolgreich gespalten und der 1,3-Aminoalkohol **40a** in einer Rohausbeute von 51% erhalten werden. Aufgrund des Laufverhaltens konnte das Produkt jedoch mittels präparativer RP-HPLC nicht sauber isoliert werden (Tabelle 16, Eintrag 3). Erfolgreich verlief ebenso die Isolierung des aus dem Allylphenylether-Cycloaddukt hervorgehenden 1,3-Aminoalkohols **40d**, der nach Reinigung in 35% Gesamtausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 16, Eintrag 4).

In Analogie zu den für das System in Lösung erhaltenen Ergebnissen, kann in Abhängigkeit von dem in 5-Position sich befindlichen Substituenten im zu spaltenden Isoxazolidin statt der Bildung der 1,3-Aminoalkohole **40** die Umsetzung zu annellierten Lactamen **41** beobachtet werden. Wie bereits in Kapitel 2.8 beschrieben, ist die Triebkraft ein zweistufiger Dominoprozeß, wobei nach der reduktiven N-O-Bindungsspaltung ein intramolekularer Ringschluß unter Ausbildung des Lactams folgt. Letzterer bedarf einer geeigneten funktionellen Gruppe, die sich in der 5-Position in dem zu spaltenden Isoxazolidin befinden muß. Die Lactame können, wie am Beispiel der Methylacrylat- und Methylmethacrylat-Cycloaddukte gezeigt, in hohen Reinheiten von 85% bzw. 99% nach der Abspaltung vom polymeren Träger erhalten und in Gesamtausbeuten von 66% bzw. 31% nach 8 Stufen (Immobilisierung, Capping, Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, Darstellung des Nitrons, [3+2] Cycloaddition, reduktive N-O-Bindungsspaltung, intramolekularer Ringschluß und Abspaltung) isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von 95% bzw. 86% pro Stufe an der Festphase (Tabelle 16, Einträge 5 und 6). Es sei

vermerkt, daß die für das Lactam **exo-41b** angegebene Stereochemie mittels NOE-Experimenten eindeutig belegt werden konnte (Tabelle 16, Eintrag 6).

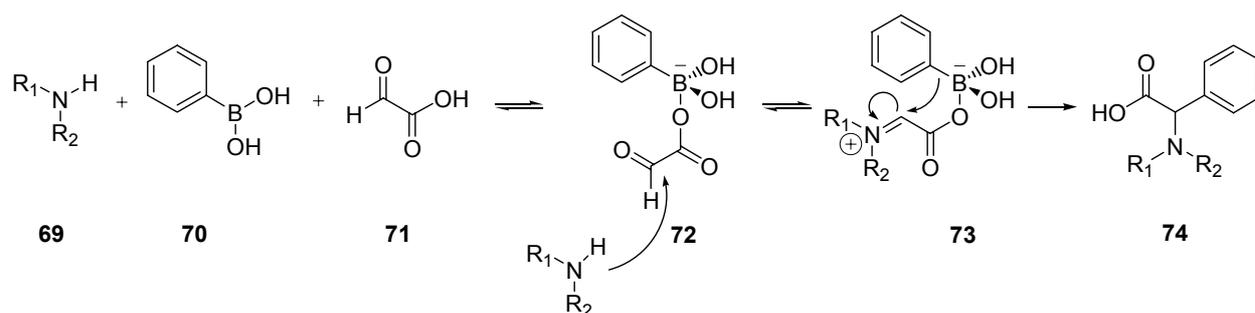
Der Vergleich zu den Synthesen in Lösung zeigt, daß die über den traditionellen Weg dargestellten 1,3-Aminoalkohole bzw. Lactame auch an der festen Phase in befriedigenden bis sehr guten Reinheiten und Ausbeuten isolierbar sind. Entsprechend konnten die in Lösung nicht zugänglichen 1,3-Aminoalkohole, wie anhand der 2- bzw. 4-Vinylpyridin-Cycloaddukte gezeigt, auch an der festen Phase nicht dargestellt werden (Tabelle 16, Einträge 7 und 8). Der Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung am Allylcyclohexylamin-Cycloaddukt konnte ebenfalls nicht erfolgreich durchgeführt werden (Tabelle 16, Eintrag 9), was mit der unter Bildung einer Vielzahl an Nebenprodukten verlaufenden [3+2] Cycloaddition zu begründen ist. Dieser Befund wurde ebenfalls bei den Untersuchungen in Lösung beobachtet und wurde in Kapitel 2.6.1 bereits beschrieben. Gleiches gilt für das Acrylsäure-dimethylamid- und *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid-Cycloaddukt, die nach Abspaltung vom polymeren Träger nicht nachweisbar waren (Tabelle 16, Einträge 10 und 11).

Der Vorteil der Synthesen am polymeren Träger gegenüber jenen in Lösung verdeutlicht sich bei der Isolierung der Produkte. Während die bei der reduktiven Spaltung gebildeten Molybdänspezien vor der Abspaltung des Produktes vom polymeren Träger durch einfaches Waschen entfernt werden konnten, mußten diese bei der Synthese in Lösung aufwendig durch mehrere Reinigungsoperationen wie Fällungen, Flash-Chromatographien mit nachfolgender Reinigung mittels präparativer RP-HPLC von dem gewünschten Produkt abgetrennt werden. Nachteilig für die Synthese am polymeren Träger war hingegen das Fehlen einer analytischen Methode, mittels der der Reaktionsverlauf verfolgt und somit kontrolliert werden konnte.

2.12 Untersuchungen zur Modifizierung der 1,3-Aminoalkohole mittels der Boronsäure-Mannich-Reaktion

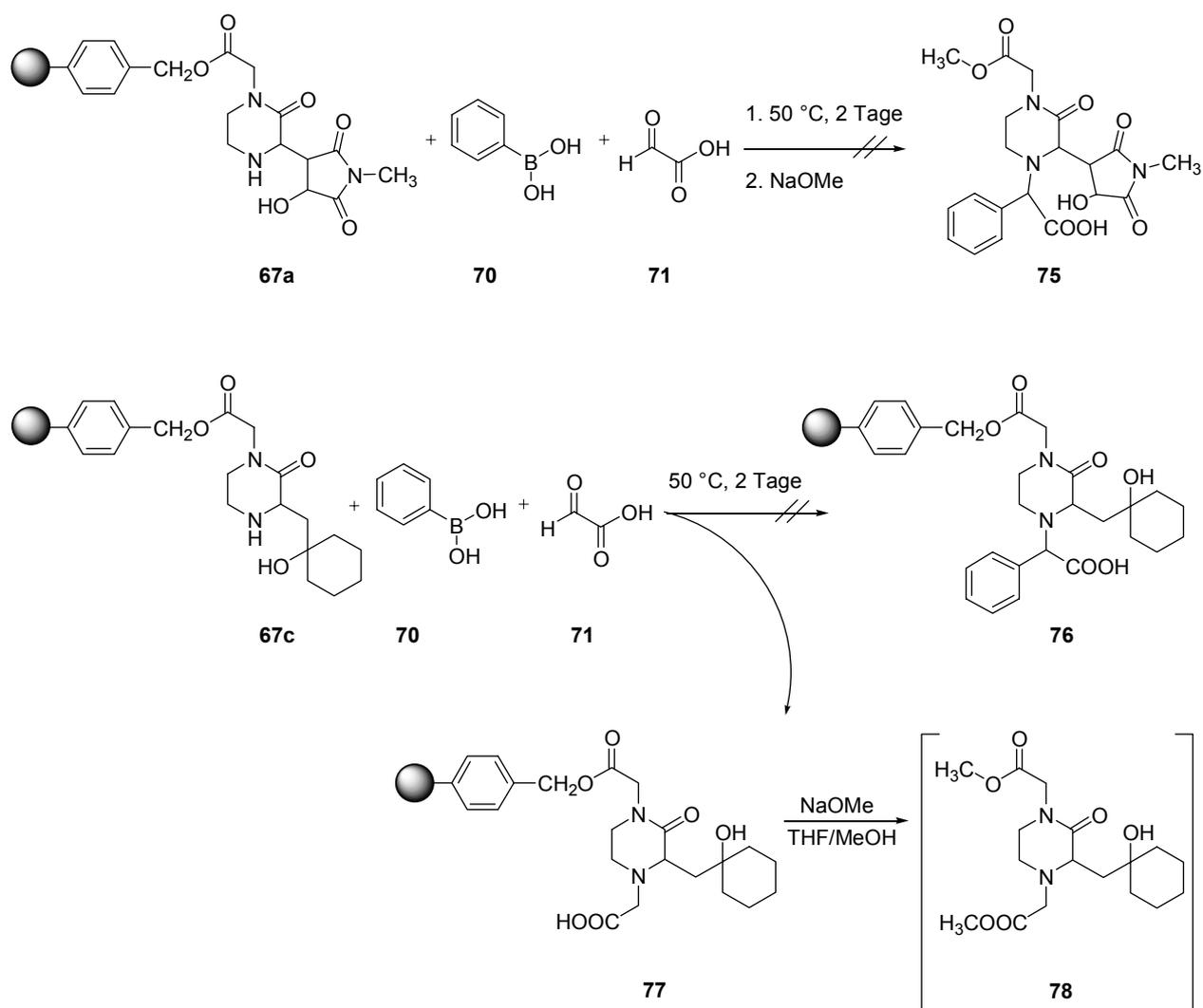
Die nach der reduktiven N-O-Bindungsspaltung erhaltenen 1,3-Aminoalkohole stellen ideale Ausgangsverbindungen für weitere Modifizierungen dar. So kann die Hydroxylgruppe beispielsweise für Umsetzungen in Mitsunobu-Reaktionen genutzt

werden, während die sekundäre Aminfunktion durch Acylierung adressierbar ist. Neben diesen in der Literatur für Reaktionen an der festen Phase mehrfach beschriebenen Synthesen, die auch für das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte System angewandt werden sollten, wurde zunächst eine Modifizierung durch Anwendung der Boronsäure-Mannich-Reaktion erprobt, mit einem sekundären Amin **69**, mit einer Boronsäure **70** und einem α -Hydroxyaldehyden bzw. einem Aldehyden, der in α -Position ein Heteroatom zur Koordination an die Boronsäure trägt. Basierend auf umfangreichen Untersuchungen von Hansen et al.⁷³ konnte gezeigt werden, daß die Verwendung von Glyoxalsäure **71** in der Dreikomponentenreaktion besonders geeignet ist, nicht zuletzt wegen der vielfach bekannten starken Wechselwirkung zwischen trivalenten Boratomen und Carbonsäuren. Basierend auf den Untersuchungen von Hansen et al kann postuliert werden, daß die Reaktion über die Bildung des intermediären tetrakoordinierten Boronat-Komplexes **72** bzw. **73** verläuft (Schema 48).⁷³



Schema 48. Erste mechanistische Vorstellungen zur Boronsäure-Mannich-Reaktion unter Verwendung von Glyoxalsäure nach Hansen et al.⁷³

In Analogie zu den von Hansen et al durchgeführten Synthesen am Beispiel eines acyclischenamins in Lösung⁷⁴ und den Untersuchungen an einem unsubstituierten Piperazin-Derivat an fester Phase⁷³ wurden die in 3-Position substituierten polymergebundenen 1,3-Aminoalkohole **67a** und **67c** mit Phenylboronsäure und Glyoxalsäure in 1,2-Dichlorethan/DMF zwei Tage bei 50 °C umgesetzt und nachfolgend mittels Natriummethanolat vom polymeren Träger gespalten (Schema 49).



Schema 49. Untersuchungen zur Boronsäure-Mannich-Reaktion am Beispiel der 1,3-Aminoalkohole **67a** und **67c** an der festen Phase

Die erhaltenen Rohprodukte wurden mittels analytischer RP-HPLC-MS untersucht, die für beide Fälle die Bildung einer Vielzahl an Substanzen anzeigte. Während in dem für die Umsetzung mit dem 1,3-Aminoalkohol **67a** erhaltenen Rohprodukt kein aus den Reaktanden resultierendes Produkt identifiziert werden konnte, zeigte die RP-HPLC-MS-analytische Untersuchung des aus der Synthese des 1,3-Aminoalkohols **67c** erhaltenen Rohproduktes neben nicht umgesetzten Edukt, die Bildung von Verbindung **78** an. Im Gegensatz zu den von Hansen et al für ein unsubstituiertes, polymergebundenes Piperazin-Derivat beschriebenen Umsetzungen,⁷³ konnte eine erfolgreiche Durchführung der Boronsäure-Mannich-Reaktion an den 1,3-Aminoalkoholen **67a** und **67c**, vermutlich aufgrund der sterischen Abschirmung durch die Substituenten in 3-Position, nicht erreicht werden, was durch

den Nachweis von Verbindung **78** belegt werden kann. Ferner könnte die Hydroxylgruppe der 1,3-Aminoalkohole für das Misslingen der Reaktion mitverantwortlich sein, da die eingesetzte Boronsäure auch mit dieser einen tetrakoordinierten Boronat-Komplex bilden könnte und dann das sekundäre Amin sterisch abschirmen würde.

2.13 Automatisierte Festphasensynthesen

Übertragung der manuell durchgeführten Synthesen auf den Automaten

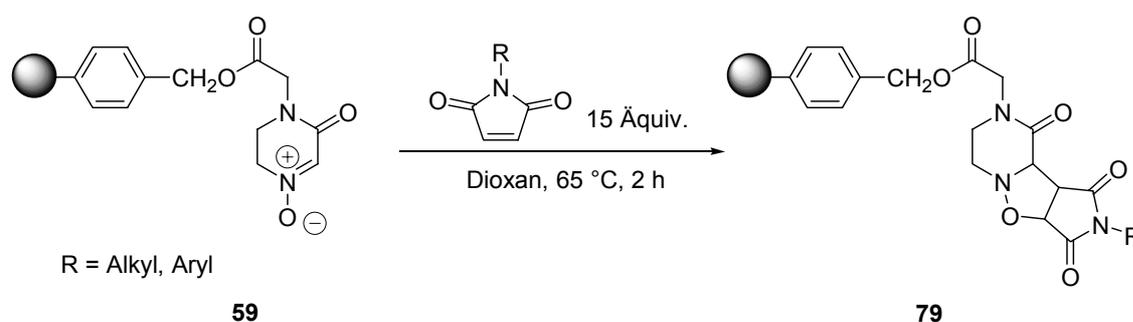
Im folgenden sollen erste automatisierte Isoxazolidinsynthesen mit dem cyclischen polymergebundenen Nitron **59**, N-O-Bindungsspaltungen und weitere Modifizierungen der generierten funktionellen Gruppen beschrieben werden, die bei der BASF AG in Ludwigshafen durchgeführt wurden. An dieser Stelle sei bereits erwähnt, daß die erfolgreich dargestellten Substanzen nach ihrer Reinigung zur Charakterisierung zur Verfügung gestellt wurden und anschließend von der BASF AG auf ihre biologische Wirksamkeit untersucht wurden. Eine elementaranalytische Untersuchung der Substanzen war folglich aufgrund der geringen Substanzmengen und den beabsichtigten nachfolgenden Studien nicht möglich. Über die erhaltenen Ergebnisse zur biologischen Wirksamkeit kann im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht berichtet werden.

2.13.1 Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen mittels automatisierter Synthese ausgehend von dem polymergebundenen Nitron 59

Zur Durchführung der Synthesen wurden 5 g des am polymeren Träger angebondenen Nitrons **59** nach der in Kapitel 2.9 beschriebenen Vorgehensweise dargestellt, welches in einer automatisierten Durchführung mit verschiedenen substituierten Maleinimiden umgesetzt wurde. Eine exakte Übertragung der Reaktionsbedingungen der manuell durchgeführten [3+2] Cycloadditionen in Tetrahydrofuran unter Rückfluß sollte vermieden werden, da unter Umständen eine ausreichende Kühlleistung des Gerätes (Myriad Core System der Firma Mettler

Toledo) nicht gewährleistet werden konnte. Daher mußten die Synthesen analog in Dioxan (höhersiedendes Lösungsmittel), in dem das verwendete Wangharz ebenfalls ein gutes Quellvermögen zeigt, durchgeführt werden. Um eine möglichst problemlose Übertragung der manuell durchgeführten Synthesen auf den Automaten zu gewährleisten, wurde anhand manuell geführter Voruntersuchungen am Beispiel des *N*-Methyl-substituierten Maleinimides **61b** geprüft und nachgewiesen, daß der Wechsel des Lösungsmittels keinen Einfluß auf den Reaktionsverlauf nimmt (Kapitel 2.10.3).

Nachdem die Rahmenbedingungen der manuellen Synthese auf die am Automaten praktikierbaren Bedingungen angepasst werden konnten, wurden zur Durchführung der automatisierten Synthesen jeweils 200 mg Harz in Dioxan gequollen und nach Zugabe von neun verschiedenen *N*-substituierten Maleinimiden bei 65 °C unter Rühren erhitzt (Reaktionsgefäße s. Schema 84). Neben sieben neuen Derivaten (siehe Tabelle 17), wurden die aus den manuellen Untersuchungen bereits bekannten *N*-Methyl- und *N*-Phenyl-substituierten Maleinimide umgesetzt. Da die Reaktionen nicht IR-spektroskopisch verfolgt wurden, wurde die Reaktionszeit gegenüber den manuell geführten Synthesen von einer Stunde auf zwei Stunden erhöht, um einen quantitativen Umsatz für alle [3+2] Cycloadditionen sicherzustellen (Schema 50).



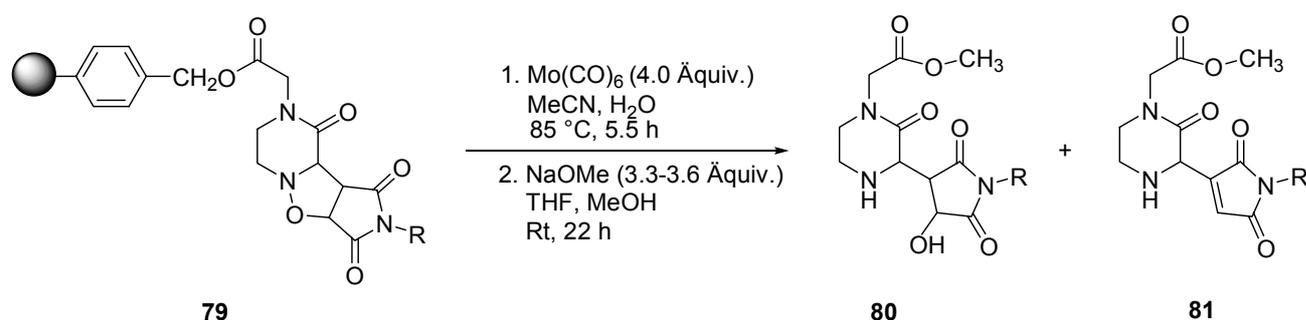
Schema 50. Automatisierte [3+2] Cycloaddition des polymergebundenen Nitrons **59** mit ausgewählten *N*-substituierten Maleinimiden

Wie anhand der Ergebnisse bei der manuellen Synthese gezeigt wurde, konnte eine Abspaltung der Maleinimid-Cycloaddukte in Abhängigkeit von dem jeweiligen Substitutionsmuster nicht garantiert werden. Daher wurden die polymergebundenen Cycloaddukte nachfolgend ohne vorherige Testabspaltung in Analogie zu den

2 Allgemeiner Teil

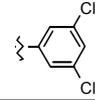
manuell angewandten Reaktionsbedingungen mit Molybdänhexacarbonyl in wässrigem Acetonitril zur reduktiven Spaltung der N-O-Bindung umgesetzt (Schema 51). Ein wesentlicher Unterschied zu der manuellen Synthese bestand in der sich anschließenden Waschoperation, die sich bei der automatisierten Synthese auf die Verwendung von insgesamt 15 ml Lösungsmittel pro Reaktionsansatz unter Einsatz von Acetonitril, Tetrahydrofuran und Wasser beschränkte. Ferner wurden die Harze nach den Waschooperationen im Vergleich zu der manuellen Synthese anders getrocknet. Während die polymeren Träger bei der manuellen Synthese bis zu vier Stunden getrocknet wurden, beschränkten sich die Trocknungszeiten bei der automatisierten Synthese auf 30 Sekunden.

Nachfolgend wurden jedem Reaktionsansatz 50 mg Harz für eine Testabspaltung nach dem bereits mehrfach beschriebenen Verfahren (NaOMe, MeOH/THF) entnommen, um Hinweise über die einzelnen Reaktionsabläufe erhalten zu können. Auch hier wurde die Aufarbeitung im Vergleich zur manuellen Synthese variiert. Während die Lösungsmittel bei der manuellen Durchführung am Rotationsverdampfer mit einer Wasserbadtemperatur von 20 °C unter vermindertem Druck entfernt wurden, wurde im Rahmen der automatisierten Synthese eine Zentrifuge mit einer Betriebstemperatur von 60 °C eingesetzt. Ferner wurden die erhaltenen Rückstände entgegen den manuellen Durchführungen nicht durch Extraktion aufgereinigt. Die so erhaltenen Rohprodukte wurden mittels analytischer RP-HPLC mit nachgeschaltetem Massendetektor (EI) auf ihre Zusammensetzung und Reinheit überprüft. Eine Aufreinigung wurde, wie sich anhand der geringen eingesetzten Harzmengen vermuten lässt, nicht angestrebt.



Schema 51. *Automatisierte reduktive N-O-Bindungsspaltung an N-substituierten-Maleinimid-Cycloaddukten 79*

Tabelle 17. Übersicht der eingesetzten *N*-substituierten Maleinimide und der nach der *N*-O-Bindungsspaltung und Abspaltung vom polymeren Träger erhaltenen Produkte

| Eintrag | R | Produktanteil 1,3-Amino- alkohol 80 [%] | Anteil Dehydrat- isierungsprodukt 81 [%] | Gesamtanteil der Verbindungen 80 und 81 im erhaltenen Rohprodukt [%] | Verhältnis 80 : 81 [%] |
|---------|---|--|---|--|---|
| 1 | ξ -CH ₃ | 31 | 25 | 56 | 55:45 |
| 2 | ξ -CH ₂ CH ₃ | 36 | 26 | 62 | 58:42 |
| 3 | ξ -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 48 | 27 | 75 | 64:36 |
| 4 | ξ -  | 57 | 24 | 81 | 70:30 |
| 5 | ξ -  | 31 | 39 | 70 | 44:56 |
| 6 | ξ -  | 41 | 24 | 65 | 63:37 |
| 7 | ξ -  | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | ξ -  | 90 | 0 | 90 | 100:0 |
| 9 | ξ -  | 45 | 34 | 79 | 57:43 |

Wie aus Tabelle 17 entnommen werden kann, wurden in den nach der Abspaltung vom polymeren Träger erhaltenen Rohprodukten neben den gewünschten 1,3-Aminoalkoholen **80** die aus diesen hervorgegangenen Dehydratisierungsprodukte **81** nachgewiesen. Ihr Anteil betrug, bezogen auf den gewünschten 1,3-Aminoalkohol, 30 bis 45%, bei dem *N*-benzyl-substituierten System war das durch Kondensation hervorgegangene Derivat sogar mit 56% die Majorkomponente (Tabelle 17, Eintrag 5), während bei dem 3,5-dichlorphenyl-substituierten System ausschließlich der 1,3-Aminoalkohol nachweisbar war (Tabelle 17, Eintrag 8).

Der Vergleich mit den manuell geführten Synthesen zeigt, daß die Dehydratisierungsprodukte ausschließlich bei den automatisiert geführten Reaktionen beobachtet wurden. Ihre Bildung ist auf die drastischeren Bedingungen bei der

Aufarbeitung zurückzuführen. Während bei der manuell geführten Synthese das Lösungsmittel nach der Abspaltung, in Gegenwart von überschüssiger Base, am Rotationsverdampfer mit einer Wasserbadtemperatur von 20 °C entfernt wurde (milde Bedingungen), wurde das Lösungsmittel im Rahmen der automatisierten Synthese, ebenfalls in Gegenwart von überschüssiger Base, bei deutlich höheren Temperaturen von 60 °C mittels einer Zentrifuge entfernt, wodurch die Dehydratisierung eingeleitet wurde.

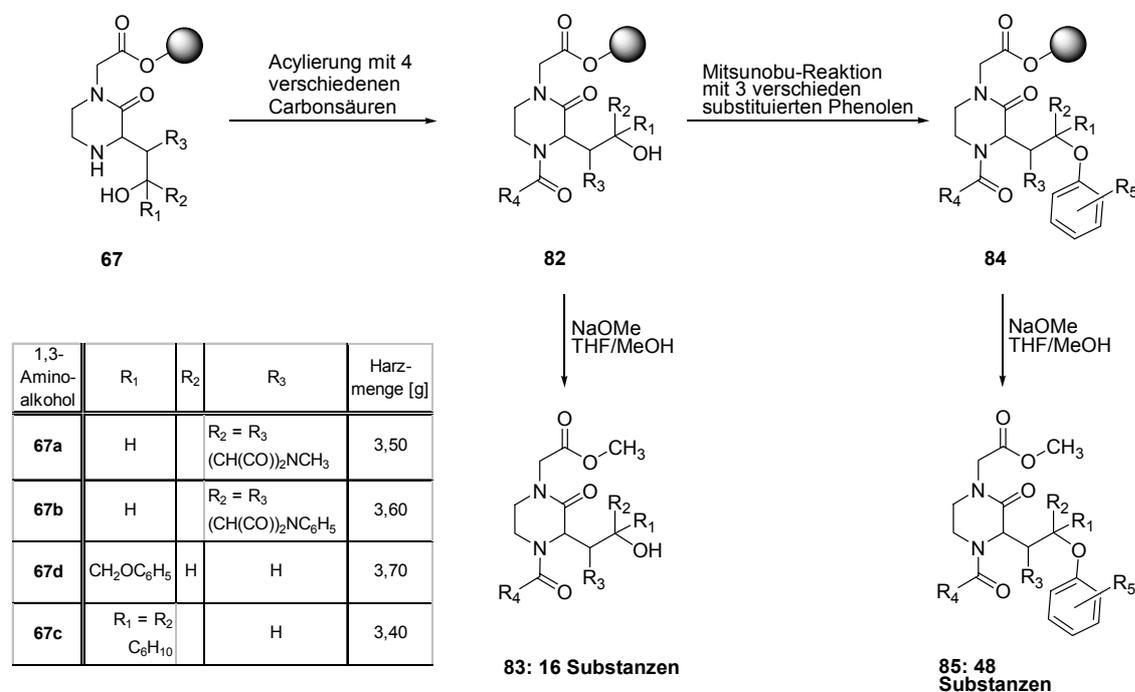
Neben diesem Befund ist mit Ausnahme des 4-bromphenyl-substituierten Systems festzustellen (Tabelle 17, Eintrag 7), daß in allen Fällen die reduktive N-O-Bindungsspaltung erfolgreich verlief und die gewünschten Produkte **80** bzw. die aus diesen aufgrund der gewählten Bedingungen bei der Aufarbeitung hervorgegangenen Derivate **81** in Reinheiten von 56% im Falle des *N*-methyl-substituierten Derivates (Tabelle 17, Eintrag 1) bis zu 90% im Falle des 3,5-dichlorphenyl-substituierten 1,3-Aminoalkohols erhalten werden konnten (Tabelle 17, Eintrag 8). Bei den angegebenen Reinheiten sei vermerkt, daß es sich bei den zugrundeliegenden Substanzen um Rohprodukte handelt, die ausschließlich durch Einengen des Lösungsmittels und ohne nachfolgende Extraktion erhalten und mittels analytischer RP-HPLC untersucht wurden.

2.13.2 Automatisierte Acylierungen an fester Phase zum Aufbau von Substanzbibliotheken

Die polymergebundenen 1,3-Aminoalkohole stellen aufgrund ihrer beiden unterschiedlich adressierbaren funktionellen Gruppen ideale Bausteine dar, mittels derer der Aufbau einer Substanzbibliothek in kürzester Zeit möglich ist. Ausgehend von den vier mittels manueller Synthese dargestellten 1,3-Aminoalkoholen **67a – 67d** sollte zunächst das sekundäre Amin acyliert und nachfolgend die Hydroxyfunktionalität für Umsetzungen in einer Mitsunobu-Reaktion genutzt werden (Schema 52). Wie die Acylierung,⁷⁵ ist auch die Mitsunobu-Reaktion an fester Phase bereits an anderen Systemen vielfach beschrieben.⁷⁶

Die 1,3-Aminoalkohole wurden mit jeweils vier verschiedenen Carbonsäuren und die erhaltenen acylierten Bausteine im folgenden mit jeweils drei unterschiedlich substituierten Phenolen in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt. Um die 64 Zielver-

bindungen nach der Abspaltung vom polymeren Träger in ausreichenden Mengen isolieren, charakterisieren und auf ihre biologische Wirksamkeit testen zu können, wurden die polymergebundenen 1,3-Aminoalkohole **67** in Gesamtmengen von jeweils 3.4 g – 3.7 g synthetisiert (Schema 52).



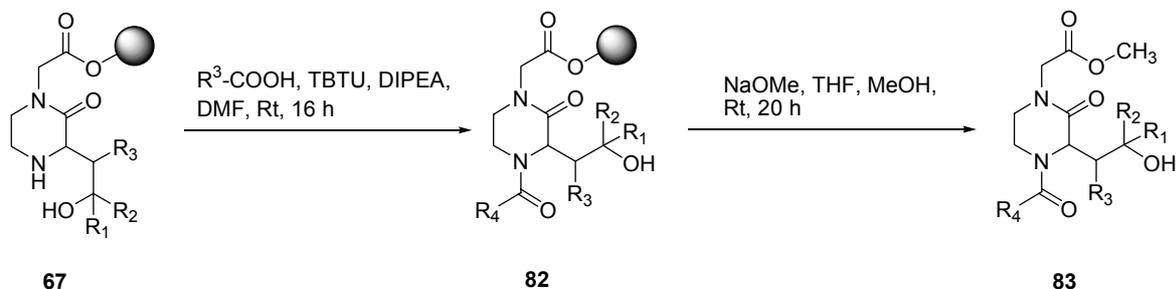
Schema 52. Übersicht der durchgeführten automatisierten Festphasensynthese mit den mittels manueller Synthese dargestellten 1,3-Aminoalkoholen

Acylierung des sekundären Amins der 1,3-Aminoalkohole mittels automatisierter Festphasensynthese

Zur Synthese der aus 64 Verbindungen bestehenden Bibliothek, ausgehend von den vier 1,3-Aminoalkoholen **67a** – **67d**, wurden jeweils 200 mg des gleichen Harzes in jeweils 16 Reaktionsgefäßen in Dimethylformamid gequollen (Schema 53). Jeweils vier Gefäße wurden zur Acylierung mit der gleichen Carbonsäure versetzt. Neben 4-Methylvaleriansäure und *meta*-Tolylessigsäure (aliphatische Carbonsäuren) wurden 6-Chlornicotinsäure und *meta*-Fluorbenzoesäure (aromatische Carbonsäuren) eingesetzt. Nach der Zugabe von TBTU und DIPEA wurden die Reaktionslösungen 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Harze nachfolgend gewaschen und getrocknet.

2 Allgemeiner Teil

Zur Abspaltung der acylierten Produkte **82** wurde jeweils eine der vier identischen Harzproben in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von Natriummethanolat 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurden die Reaktionslösungen vom Polymer getrennt, das Harz jeweils mit 1.0 ml Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate in einer Zentrifuge bei 60 °C eingeengt (Schema 53).



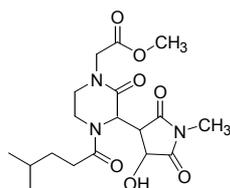
Schema 53. *Acylierung des sekundären Amins der 1,3-Aminoalkohole **67**, sowie die Abspaltung der acylierten Produkte vom polymeren Träger*

Die erhaltenen Rückstände wurden nachfolgend in gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen, mit Dichlormethan unter Verwendung eines Myriad Alex Roboters extrahiert und das Lösungsmittel bei 60 °C in einer Zentrifuge entfernt.

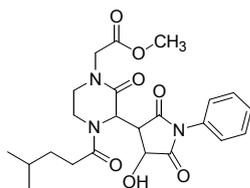
Die Extraktion erwies sich wegen der in einigen Reaktionsproben nicht realisierbaren Phasentrennung als sehr langwierig und problematisch, so daß Produktverluste nicht zu vermeiden waren. So sei bereits an dieser Stelle erwähnt, daß daher bei den weiteren automatisierten Synthesen auf eine Extraktion verzichtet wurde. Damit musste jedoch in Kauf genommen werden, daß auch Natriumsalze in den erhaltenen Rohprodukten enthalten waren, die durch präparative RP-HPLC abgetrennt werden mussten.

Wie anhand der in Schema 54 zusammengestellten Ergebnisse deutlich wird, konnte in 12 von 16 Synthesen das gewünschte acylierte Produkt **83** nach der Extraktion in Reinheiten von 31 bis 92% erhalten und nach präparativer RP-HPLC in Gesamtausbeuten von 3 bis 11% über 8 Stufen am Harz isoliert werden, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 65 bis 76% pro Stufe entspricht. Aufgrund der durch die Extraktion bedingten Produktverluste sei angemerkt, daß die tatsächlich erhaltenen Ausbeuten besser als die angegebenen sein sollten. Eine Steigerung sollte ferner möglich sein, wenn die hier angewandten, nicht optimierten Reaktionsbedingungen, derart modifiziert werden würden, daß quantitative Umsätze erreicht werden würden,

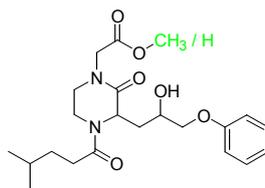
was z.B. schon durch eine Verlängerung der Reaktionszeit oder einer Erhöhung der Äquivalente an Säure und an TBTU möglich sein sollte. So verlief, mit Ausnahme der Darstellung von Verbindung **83e** bei der ein quantitativer Umsatz zu verzeichnen ist, alle Reaktionen mit Umsätzen von 59 bis bestenfalls 91% (Schema 54). Außer den unvollständigen Umsätzen konnte ein weiteres Problem beobachtet werden. Neben den bei den Abspaltungen zum Methylester veresterten Verbindungen konnten in vier Fällen auch die bei der Abspaltung nicht veresterten acylierten Verbindungen mittels analytischer RP-HPLC-MS-Untersuchung nachgewiesen werden (Schema 54). Die in den Lösungsmitteln enthaltenen Wasserspuren aufgrund unzureichender Trocknung des Harzes führten vermutlich nach der Zugabe des Natrium-methanolates zu der Bildung von Natriumhydroxid, wodurch neben den bei der Abspaltung veresterten Derivaten auch die entsprechenden Säuren gebildet wurden. Ihr Anteil war im Vergleich zu den veresterten Derivaten mit maximal 20% relativ klein. Eine Ausnahme stellte jedoch Verbindung **83c** dar, bei der nahezu eine 1:1-Mischung aus dem veresterten und nicht veresterten Derivat erhalten wurde. Es sei ausdrücklich vermerkt, daß die in Schema 54 angegebenen Ausbeuten nicht umsatzkorrigiert sind und sich ausschließlich auf die bei der Abspaltung veresterten Derivate beziehen. Im Fall der Verbindungen **83c** und **83d** wurde jedoch eine Mischung aus dem veresterten und nicht veresterten Derivat aufgrund des Laufverhaltens bei der präparativen RP-HPLC isoliert.



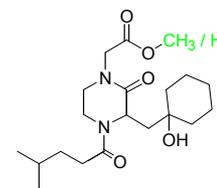
83a: 88% / 75% / 7%



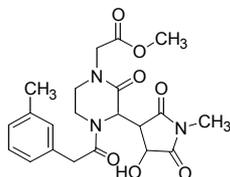
83b: 0%; ausschließlich Edukt detektierbar: 24%



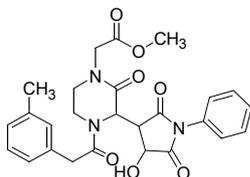
83c: 77%* / 72% / 5%
52% : 48%



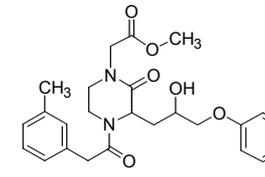
83d: 91%* / 31% / 8%
91% : 9%



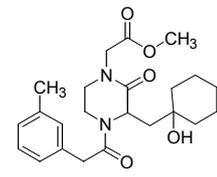
83e: quant / 80% / 8%



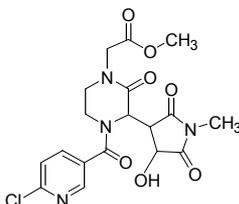
83f: 0%; ausschließlich Edukt detektierbar: 23%



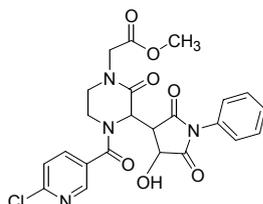
83g: 75%* / 92% / 5%
100% : 0%



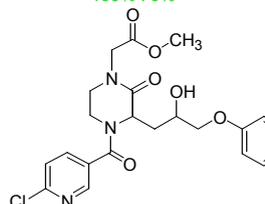
83h: 66% / 41% / 4%



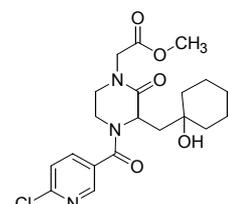
83i: 75% / 35% / 3%



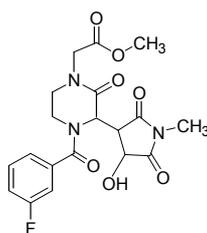
83j: 0%; ausschließlich Edukt detektierbar: 28%



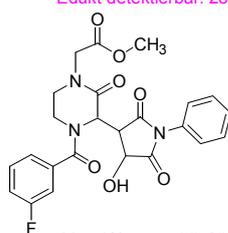
83k: 67% / 58% / 3%



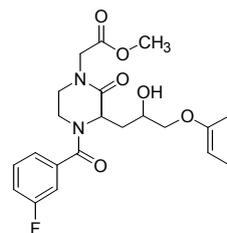
83l: 62% / 43% / 7%



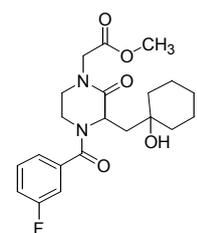
83m: 59% / 86% / 3%



83n: 0%; ausschließlich Edukt detektierbar: 95%



83o: 74%* / 74% / 11%
100% : 0%



83p: 70% / 43% / 9%

Umsatz / Reinheit des Rohproduktes* / isolierte Gesamtausbeute an acyliertem Produkt nach präparativer RP-HPLC über 8 Stufen; Produktanteil an Ester und Säure im isolierten Produkt; das acylierte Produkt war in der analytischen RP-HPLC-MS nicht detektierbar, hingegen ausschließlich das Edukt [%]

*: verestertes Produkt und Carbonsäurederivat im Rohprodukt detektierbar

Schema 54. Zusammenstellung der angestrebten und isolierten acylierten Verbindungen

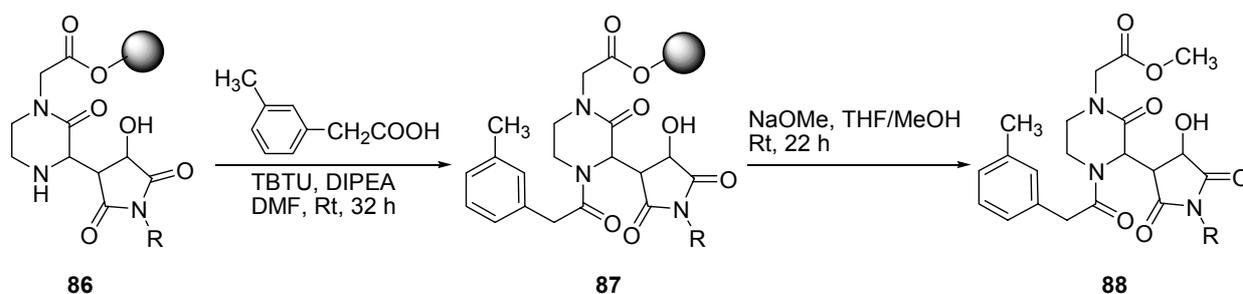
Die im Schema 54 dargelegten Ergebnisse verdeutlichen, daß eine erfolgreiche Acylierung unter den angewandten Bedingungen maßgeblich von dem eingesetzten 1,3-Aminoalkohol **67** abhängig ist. So konnte bei der Umsetzung des aus dem *N*-Phenylmaleinimid-Cycloaddukt hervorgehenden 1,3-Aminoalkohols **67b** in keinem Fall das gewünschte acylierte Produkt **83** nachgewiesen bzw. isoliert werden. In den analytischen RP-HPLC-MS-Untersuchungen wurde ausschließlich nicht umgesetzter 1,3-Aminoalkohol detektiert, der in Anteilen von 23 bis 95% in den Rohprodukten enthalten war. Ursache hierfür ist der sterisch anspruchsvolle Phenylsubstituent, der das sekundäre Amin derart abschirmte, daß eine Umsetzung nicht möglich war.

Wurde der Phenyl- durch den kleineren Methylsubstituenten ersetzt, konnten die acylierten Produkte **83a**, **83e**, **83i**, **83m** in Reinheiten von 35 bis 86% im Rohprodukt nachgewiesen und nach präparativer RP-HPLC in 3 bis 8% Gesamtausbeute isoliert werden. Dieser Befund konnte auch für die Umsetzungen mit dem aus dem Methylencyclohexan-Cycloaddukt hervorgehenden 1,3-Aminoalkohol **67c** festgestellt werden. Der ebenfalls sterisch anspruchsvolle große Cyclohexylrest erlaubte zwar eine Acylierung des sekundären Amins in allen untersuchten Fällen, doch konnten die Produkte **83d**, **83h**, **83l**, **83p** nur in geringen Reinheiten von 31 bis 43% erhalten werden. In Analogie zu dem aus dem *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt hervorgehenden 1,3-Aminoalkohol **67a** verliefen die Acylierungen mit dem aus dem Allylphenylether-Cycloaddukt hervorgehenden 1,3-Aminoalkohol **67d** in guten bis exzellenten Reinheiten von 58 bis 92% und isolierten Ausbeuten von 3 bis 11%.

Neben dem sterischen Anspruch des eingesetzten 1,3-Aminoalkohols der über den Erfolg der Synthese entschied, nahm ferner auch der sterische Anspruch des verwendeten Carbonsäurederivates Einfluß auf den Reaktionsverlauf, wie an den acylierten Produkten **83a**, **83e**, **83i**, **83m** verdeutlicht werden kann. Wurde beispielsweise 6-Chlornicotinsäure eingesetzt, konnte das acylierte Produkt **83i** in 35% Reinheit erhalten werden, während bei der Umsetzung mit *meta*-Fluorbenzoesäure das gewünschte acylierte Produkt **83m** in 86% Reinheit in dem Rohprodukt nachgewiesen wurde.

Neben den Acylierungen, bei denen die manuell synthetisierten 1,3-Aminoalkohole **67a** – **67d** eingesetzt wurden, wurden nach analoger Vorgehensweise, jedoch einer doppelten Reaktionszeit von 32 Stunden, die in Kapitel 2.13.1 mittels automatisierter Festphasensynthese dargestellten 1,3-Aminoalkohole **86** umgesetzt, die durch reduktive N-O-Bindungsspaltung von verschiedenen *N*-substituierten Maleinimid-Cycloaddukten **79** dargestellt wurden. Diese Acylierungen wurden ausschließlich mit *meta*-Tolylessigsäure durchgeführt (Schema 55).

2 Allgemeiner Teil

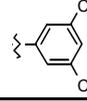


Schema 55. Untersuchungen zur Acylierung mit *meta*-Tolyllessigsäure an aus verschiedenen *N*-substituierten Maleinimid-Cycloaddukten hervorgehenden 1,3-Aminoalkoholen

Mit Hilfe dieser Syntheseriehe konnte eine Aussage darüber getroffen werden, ob der Syntheseweg des 1,3-Aminoalkohols (manuell oder unter Verwendung des Syntheseroboters) Einfluß auf die Reinheiten und Ausbeuten der erhaltenen Produkte nimmt. So wurde beispielsweise das Produkt **83e** sowohl ausgehend von über den manuellen, als auch über den automatisierten Weg dargestellten 1,3-Aminoalkohol **67a** bzw. **86** synthetisiert (Schemata 53 und 55, Tabelle 18, Eintrag 1). Das acylierte Produkt **83e** konnte bei der manuellen Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **67a** und der nachfolgenden automatisierten Acylierung nach der Abspaltung vom polymeren Träger in 80% Reinheit erhalten werden, während bei der Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **86** mittels [3+2] Cycloaddition und reduktiver N-O-Bindungsspaltung am Automaten das gewünschte Produkt **83e** gemäß der analytischen RP-HPLC-MS-Untersuchung in einer Reinheit von nur 34% erhalten werden konnte. Dieser Befund kann auf nicht optimierte und unzureichende Waschprozesse am Automaten, vermutlich insbesondere bei der Darstellung des 1,3-Aminoalkohols, zurückgeführt werden. Ferner wurde im Fall der automatisierten Synthese die Acylierung in dem gleichen Reaktionsgefäß wie auch die Darstellung des 1,3-Aminoalkohols durchgeführt, so daß an der Glaswand anhaftende Molybdänspezien bei der Acylierung zugegen waren, die bei der anschließenden Abspaltung des acylierten Produktes mit in die Spalllösung gelangten, die nachfolgend nicht durch Extraktion aufgereinigt wurde. Zur Optimierung wäre ein Umfüllen des Harzes in ein anderes Reaktionsgefäß und eine Verbesserung des Waschprozesses anzustreben. Ferner konnte gezeigt werden, daß durch die

Verdopplung der Reaktionszeit von 16 Stunden auf 32 Stunden der 1,3-Aminoalkohol **86** vollständig umgesetzt werden konnte (Schema 55, Tabelle 18, Eintrag 1).

Außerdem war es möglich, die in diesem Kapitel bereits beschriebenen sterischen Einflüsse von den am eingesetzten 1,3-Aminoalkohol sich befindlichen Substituenten zu untermauern, die für das Gelingen bzw. Misslingen der Acylierung verantwortlich sind (Tabelle 18).

| Eintrag | R | Umsatz [%] | Produktanteil des acylierten Produktes im Rohprodukt[%] | isolierte Ausbeute des acylierten Produktes [%] |
|---------|---|------------|---|---|
| 1 | $\zeta\text{-CH}_3$ | quant. | 34 | 2 |
| 2 | $\zeta\text{-CH}_2\text{CH}_3$ | quant. | 27 | 3 |
| 3 | $\zeta\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 65 | 35 | 3 |
| 4 | $\zeta\text{-}$  | > 95 | < 5 | – |
| 5 | $\zeta\text{-}$  | > 95 | < 5 | – |
| 6 | $\zeta\text{-}$  | > 95 | < 5 | – |
| 7 | $\zeta\text{-}$  | > 95 | < 5 | – |
| 8 | $\zeta\text{-}$  | 71 | 0 | – |
| 9 | $\zeta\text{-}$  | 95 | 0 | – |

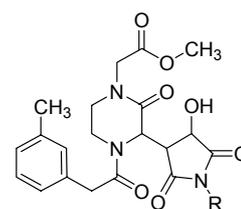


Tabelle 18. Übersicht der acylierten Produkte von den nach der automatisierten Synthese erhaltenen 1,3-Aminoalkoholen mit *meta*-Tolyllessigsäure

Bei kleinen, sterisch wenig anspruchsvollen *N*-methyl- oder *N*-ethyl-substituierten Maleinimiden zeigte die analytische RP-HPLC-MS-Untersuchung der Rohprodukte die vollständige Umsetzung der 1,3-Aminoalkohole **86** zu den entsprechenden acylierten Derivaten **88** an, die in Gesamtausbeuten von 2% bzw. 3% über sieben Stufen am polymeren Träger isoliert werden konnten (Tabelle 18, Einträge 1 und 2). Bei sterisch anspruchsvollen Maleinimiden, wie im Falle des *meta*-Dichlorphenylmaleinimides, konnte kein Acylierungsprodukt mittels der RP-HPLC-MS-Unter-

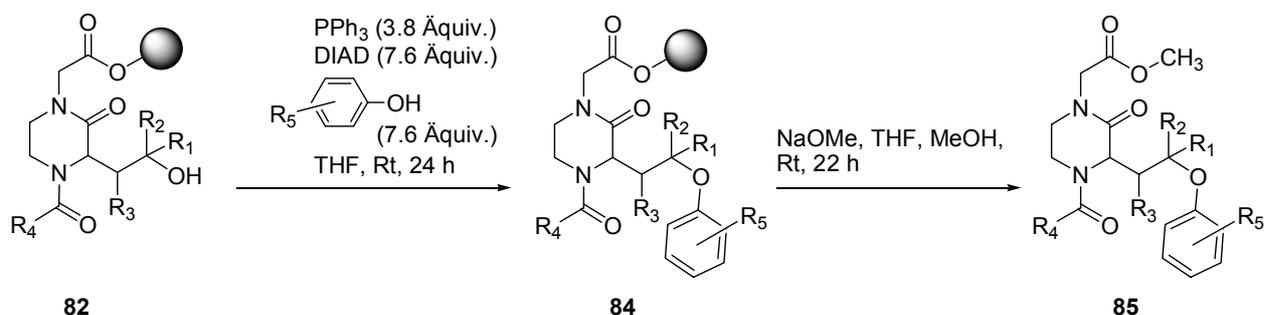
suchung nachgewiesen werden. In diesem Falle konnte der 1,3-Aminoalkohol in 2% Gesamtausbeute nach präparativer RP-HPLC isoliert werden (Tabelle 18, Eintrag 8). Bei dem 3-chlor-4-methylphenyl-substituierten Maleinimid konnte ebenfalls nur der 1,3-Aminoalkohol mittels analytischer RP-HPLC-MS-Analyse detektiert werden. Von einer Reinigung des sich aus zahlreichen Substanzen zusammensetzenden Rohproduktes wurde abgesehen, da der 1,3-Aminoalkohol nach der analytischen RP-HPLC-MS-Untersuchung nur mit 5% im Rohprodukt enthalten war und eine präparative Trennung aufgrund des Laufverhaltens nicht möglich war (Tabelle 18, Eintrag 9).

Bei den cyclohexyl-, phenyl-, *para*-bromphenyl- und benzyl-substituierten Maleinimid-basierten 1,3-Aminoalkoholen konnte neben dem 1,3-Aminoalkohol **80** das gewünschte acylierte Produkt **88** mittels analytischer RP-HPLC-MS detektiert werden (Tabelle 18, Einträge 4-7). In den Rohprodukten waren eine große Vielzahl an weiteren Produkten enthalten. Von einer Isolierung wurde abgesehen, da der Anteil der gewünschten Produkte laut RP-HPLC-MS-analytischer Untersuchung < 5% betrug und eine Trennung der Verbindungen aufgrund deren Laufverhalten nicht möglich war. Bei dem propyl-substituierten Maleinimid wurde eine Mischung aus dem acylierten Produkt und dem 1,3-Aminoalkohol im Verhältnis 65:35 erhalten. Nach präparativer RP-HPLC konnte das acylierte Produkt in einer Ausbeute von 3% über sieben Stufen am polymeren Träger isoliert werden (Tabelle 18, Eintrag 3).

2.13.3 Automatisierte Mitsunobu-Reaktionen an der festen Phase

Zur Durchführung der Mitsunobu-Reaktion^{76,77} mittels automatisierter Synthese wurden die im Schema 54 zusammengestellten, noch am Polymer gebundenen, 16 Substanzen eingesetzt. Wie in Kapitel 2.13.2 ausführlich beschrieben, lag jede polymergebundene Verbindung jeweils dreimal in einem separaten Reaktionsgefäß vor, so daß nachfolgend mit jeweils drei verschiedenen substituierten Phenolen umgesetzt werden konnte. Neben *meta*-Fluorphenol und 4-Chlor-3-methylphenol, wurde 3-Hydroxyphenyltrifluoromethan eingesetzt. Nach der Zugabe des Alkohols, von Triphenylphosphin und von DIAD wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wurde das Harz gewaschen. Zur Abspaltung wurde das Harz in

Tetrahydrofuran und Methanol gequollen und nach Zugabe von Natriummethanolat 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (Schema 56). Anschließend wurde die Reaktionslösung vom polymeren Träger getrennt, das Harz einmal mit 1.0 ml Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate bei 60 °C in einer Zentrifuge eingengt (Schema 56).

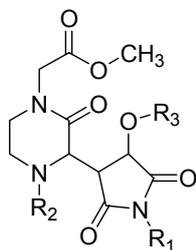


Schema 56. Mitsunobu-Reaktion und Abspaltung vom polymeren Träger mittels automatisierter Synthese

Die erhaltenen Rohprodukte wurden mittels analytischer RP-HPLC-MS untersucht (Tabellen 19 und 20). Von den 48 angestrebten Produkten konnten lediglich fünf der gewünschten Verbindungen nachgewiesen und isoliert werden. Diese basieren alle auf dem Allylphenylether-substituierten Cycloaddukt **83** (Tabelle 20, Einträge 25, 32-35). So konnte für keines der *N*-Methyl- bzw. *N*-Phenylmaleinimid-substituierten Derivate **83** das gewünschte Mitsunobu-Produkt **85** nachgewiesen werden, was durch die sterisch stark abgeschirmten Hydroxylgruppen zu erklären ist (Tabelle 19, Einträge 1-24). Gleiches gilt für die sterisch stark abgeschirmte, vor allem aber tertiäre und dadurch noch unreaktivere Hydroxylgruppe der Cyclohexyl-substituierten Verbindungen **83** (Tabelle 20, Einträge 37-48).

2 Allgemeiner Teil

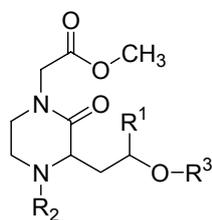
Tabelle 19. Ergebnisse zum Versuch der automatisierten Mitsunobu-Reaktion unter Einsatz der aus den N-methyl- und N-phenyl-substituierten 1,3-Aminoalkoholen nach Acylierung hervorgegangenen Verbindungen



Mitsunobu-Produkt 85

| Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Produkt | Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Produkt |
|---------|-----------------|----------------|----------------|---------|---------|----------------|----------------|----------------|---------|
| 1 | CH ₃ | | | | 13 | | | | |
| 2 | CH ₃ | | | | 14 | | | | |
| 3 | CH ₃ | | | | 15 | | | | |
| 4 | CH ₃ | | | | 16 | | | | |
| 5 | CH ₃ | | | | 17 | | | | |
| 6 | CH ₃ | | | | 18 | | | | |
| 7 | CH ₃ | | | | 19 | | | | |
| 8 | CH ₃ | | | | 20 | | | | |
| 9 | CH ₃ | | | | 21 | | | | |
| 10 | CH ₃ | | | | 22 | | | | |
| 11 | CH ₃ | | | | 23 | | | | |
| 12 | CH ₃ | | | | 24 | | | | |

Tabelle 20. Ergebnisse zur automatisierten Mitsunobu-Reaktion unter Einsatz der aus den Allylphenylether- und Methylcyclohexan-substituierten 1,3-Aminoalkoholen hervorgegangenen N-acylierten Verbindungen

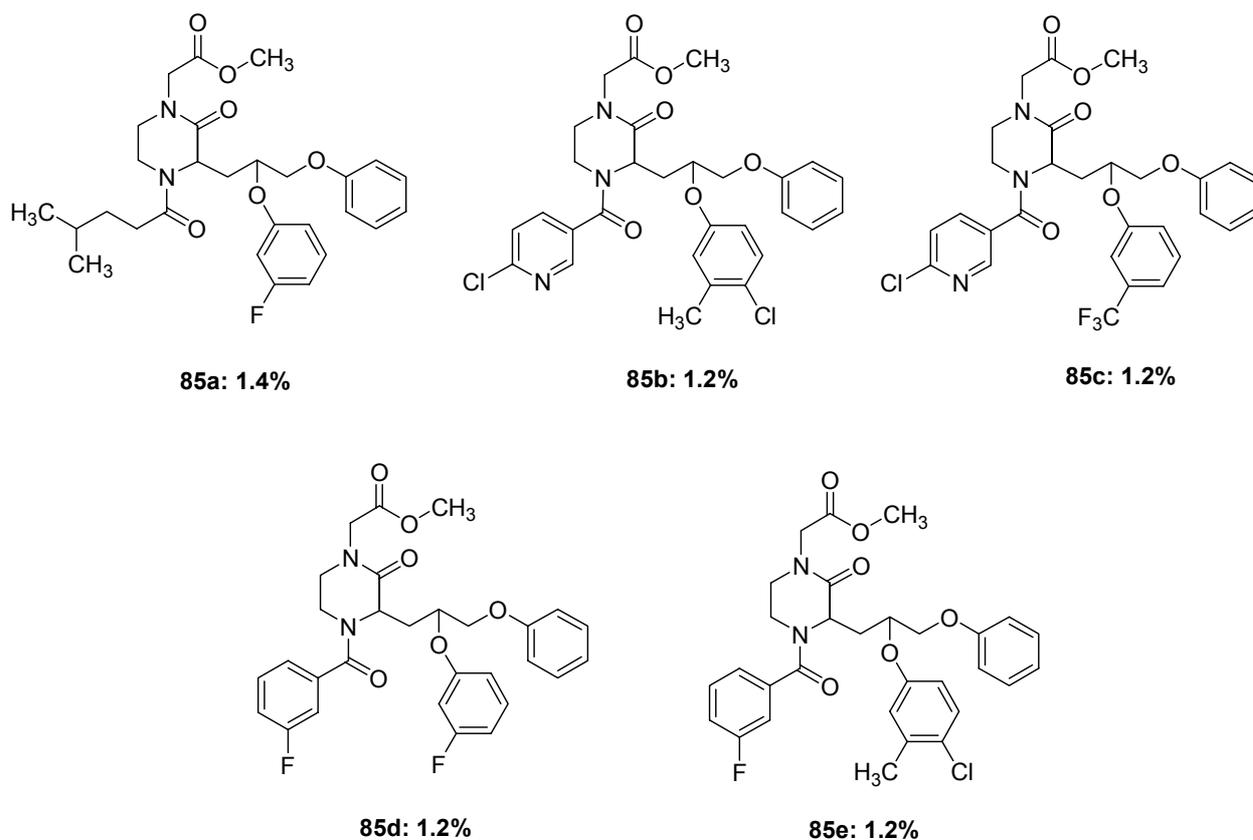


Mitsunobu-Produkt 85

| Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Produkt | Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Produkt |
|---------|----------------|----------------|----------------|---------|---------|----------------|----------------|----------------|---------|
| 25 | | | | 1.4% | 37 | | | | ☹ |
| 26 | | | | ☹ | 38 | | | | ☹ |
| 27 | | | | ☹ | 39 | | | | ☹ |
| 28 | | | | ☹ | 40 | | | | ☹ |
| 29 | | | | ☹ | 41 | | | | ☹ |
| 30 | | | | ☹ | 42 | | | | ☹ |
| 31 | | | | ☹ | 43 | | | | ☹ |
| 32 | | | | 1.2% | 44 | | | | ☹ |
| 33 | | | | 1.2% | 45 | | | | ☹ |
| 34 | | | | 1.2% | 46 | | | | ☹ |
| 35 | | | | 1.2% | 47 | | | | ☹ |
| 36 | | | | ☹ | 48 | | | | ☹ |

2 Allgemeiner Teil

Die erfolgreich dargestellten Produkte **85a** – **85e** konnten nach präparativer RP-HPLC in Gesamtausbeuten von 1.2% bis 1.4% über 9 Stufen am Polymer in einer Menge von jeweils etwa einem Milligramm isoliert werden, was einer Ausbeute von 62% pro Stufe am polymeren Träger entspricht (Schema 57). Zur Optimierung der Mitsunobu-Reaktionen wäre neben der Variation der Diazoverbindung auch ein Wechsel des Lösungsmittels anzustreben. So beschrieb Tsunoda⁷⁸ bei der Verwendung von 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidin als Azokomponente bessere Ausbeuten, während Richter et al. bei einer Reaktionsführung in *N*-Methylmorpholin statt in Tetrahydrofuran bessere Resultate erhalten konnte.⁷⁹

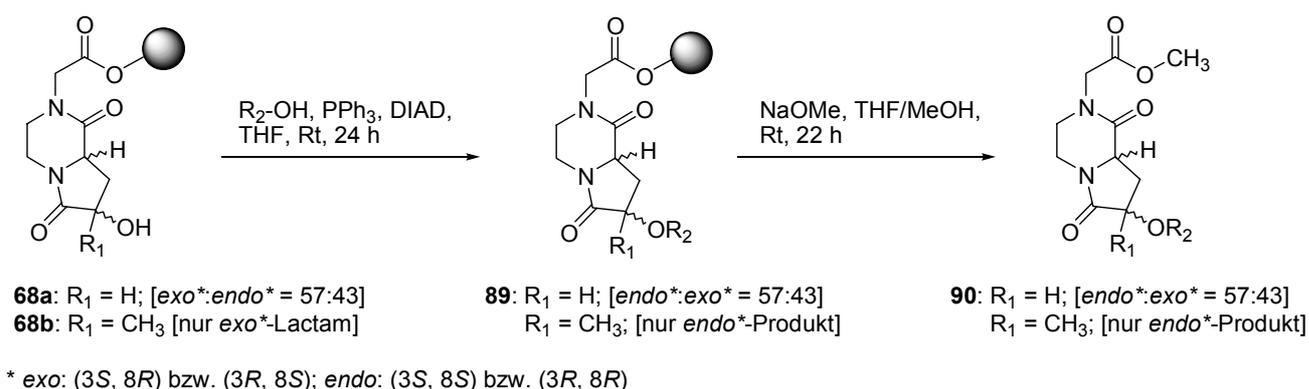


Schema 57. Erfolgreich isolierte veretherte Produkte

Modifizierung anellierter Lactame mittels Mitsunobu-Reaktion unter automatisierter Reaktionsführung

Wie in Kapitel 2.7 beschrieben, können neben 1,3-Aminoalkoholen auch Lactame durch reduktive N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen und nachfolgender *in-situ* Cyclisierung dargestellt werden. Im folgenden sollten die manuell synthetisierten

polymergebundenen Lactame **68a** und **68b**, wovon jeweils 1.0 g eingesetzt wurde, in einer automatisierten Mitsunobu-Reaktion derivatisiert werden (Schema 58). Dazu wurden von jedem Harz jeweils 250 mg in einem Reaktionsgefäß vorgelegt (Schema 84), in Tetrahydrofuran gequollen und anschließend mit jeweils einem der vier unterschiedlich substituierten Phenole versetzt. Neben den bereits eingesetzten Alkoholen 4-Chlor-3-methylphenol, *meta*-Fluorphenol und *meta*-Hydroxyphenyltrifluoromethan wurde ferner 3-Acetylphenol ausgewählt. Nach Zugabe von Triphenylphosphin und Diisopropylazodicarboxylat (DIAD) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wurden die Harze gewaschen und getrocknet. Zur Abspaltung wurde jede Probe in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von Natriummethanolat 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wurden die Reaktionslösungen vom Polymer abgetrennt, das Harz jeweils einmal mit 2.0 ml Methanol gewaschen und die vereinigten Filtrate in einer Zentrifuge bei 60 °C eingengt (Schema 58).



Schema 58. Mitsunobu-Reaktion mit polymergebundenen Lactamen und nachfolgende Abspaltung vom Harz

Basierend auf den analytischen RP-HPLC-MS Untersuchungen der erhaltenen Rohprodukte konnte bei allen Reaktionen ein vollständiger Umsatz detektiert und in sieben der acht geführten Reaktionen das gewünschte Mitsunobu-Produkt isoliert werden (Schema 59). Diese wurden einerseits, wie erwartet, in Form der bei der Abspaltung veresterten Verbindungen erhalten, andererseits wurden aber auch die nicht veresterten Produkte nachgewiesen. Dies kann auf die kurzen Trockenzeiten der Harze und auf die bei den Abspaltungen verwendeten Lösungsmittel in p. a. Qualität zurückgeführt werden, die ohne weitere Reinigung und Trocknung

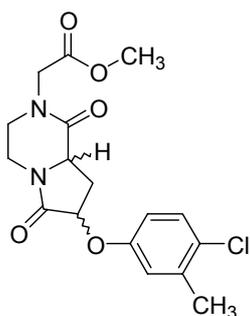
eingesetzt wurden. Die in den Harzen bzw. in den Lösungsmitteln enthaltenen Wasserspuren waren nach der Zugabe des Natriummethanolates vermutlich für die Bildung von Natriumhydroxid verantwortlich, wodurch neben den bei den Abspaltungen veresterten Derivaten auch die entsprechenden Säuren gebildet wurden. Ihr Anteil war im Vergleich zu den veresterten Derivaten mit bis zu 33% vergleichsweise gering.

Wie anhand der in den Schemata 58 und 59 zusammengestellten Angaben entnommen werden kann, konnten die von dem Lactam **68a** [*exo* : *endo* = 57:43 mit *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*); *endo* (3*S*, 8*S*) und (3*R*, 8*R*)] abgeleiteten Mitsunobu-Produkte **90** in den isolierten Rohprodukten in exzellenten Reinheiten von > 96% erhalten werden. Die angegebenen Reinheiten wurden durch Integration der Signale von veresterten und nicht veresterten Derivaten im Verhältnis zu allen anderen Peaks der entstandenen Substanzen aus den Diagrammen der analytischen RP-HPLC-MS-Untersuchungen bestimmt. Nach der präparativen Reinigung konnten die bei den Abspaltungen veresterten Mitsunobu-Produkte **90** als Mischung der beiden Diastereomerenpaare [*endo* : *exo* = 57:43 mit *endo* (3*S*, 8*S*) und (3*R*, 8*R*); *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)] in sehr guten Ausbeuten von 16 bis 20% über neun Stufen am polymeren Träger isoliert werden, was einer durchschnittlichen Ausbeute von 82 bis 84% pro Stufe entspricht (Schema 59).

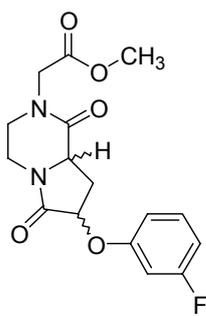
Wurde das annellierte Lactam **68b** [*exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)] eingesetzt, so konnten die bei den Abspaltungen veresterten und nicht veresterten Mitsunobu-Produkte **90** im Rohprodukt in geringen Reinheiten von 10 bis 20% erhalten und die veresterten Produkte nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC in Ausbeuten von 5 bis 16% über neun Stufen am polymeren Träger isoliert werden [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*)]. Dies entspricht einer Ausbeute von 72 bis 82% pro Stufe (Schema 59). Die vergleichsweise schlechteren Ausbeuten und Reinheiten sind auf sterische Gründe zurückzuführen. Während bei dem Lactam **68a** ein sekundärer Alkohol zur Reaktion gebracht wurde, musste bei dem annellierten Lactam **68b** ein tertiärer, und damit ein ungleich unreaktiverer und sterisch deutlich abgeschirmter Alkohol adressiert werden. So konnte im Falle der Umsetzung von dem polymergebundenen Lactam **68b** mit *meta*-Hydroxyphenyltrifluoromethan das gewünschte Mitsunobu-Produkt **90g** nicht nachgewiesen werden, was einerseits durch die vergleichsweise unreaktive und sterisch abgeschirmte tertiäre Hydroxylgruppe des annellierten Lactams **68b** und andererseits durch den stark

elektronenziehenden Substituenten, der die Reaktivität des eingesetzten Phenols herabsetzt, begründet werden kann. Die Isolierung der drei anderen gewünschten Produkte **90e**, **90f** und **90h** war dagegen möglich.

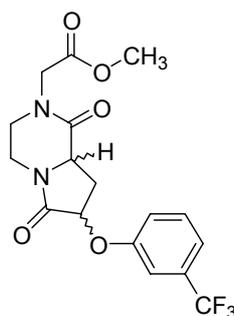
Als Mischung der beiden Diastereomerenpaare [*endo* : *exo* = 57:43 mit *endo*: (3*S*, 8*S*) und (3*R*, 8*R*); *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)] wurden isoliert:



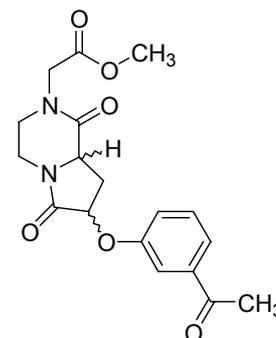
90a: 96% / 18%
endo : *exo* = 57:43



90b: 99% / 16%
endo : *exo* = 57:43

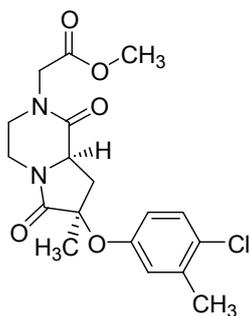


90c: 96% / 16%
endo : *exo* = 57:43

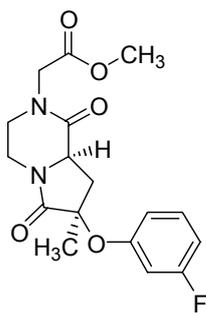


90d: 99% / 20%
endo : *exo* = 57:43

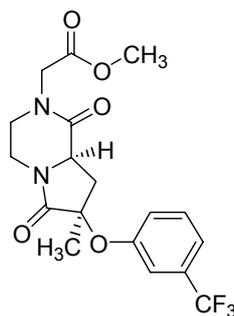
Als Enantiomerenpaar [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*)] wurden isoliert:



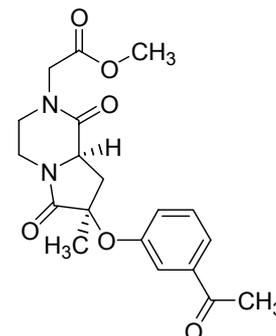
90e: 20% / 5%
ausschließlich *endo*



90f: 10% / 16%
ausschließlich *endo*



90g: 0% / 0%



90h: 20% / 9%
ausschließlich *endo*

Reinheit des Rohproduktes / isolierte Gesamtausbeute nach präparativer RP-HPLC über 9 Stufen

Schema 59. Zusammenstellung der aus den Lactamen **68a** und **68b** nach der automatisierten Festphasensynthese dargestellten Mitsunobu-Produkte

2.14 Oxidative N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen an der festen Phase, ein Ausblick

Nachdem für das System in Lösung erste Untersuchungen zur *meta*-Chlorperbenzoesäure-vermittelten oxidativen N-O-Bindungsspaltung zum Nitron der zweiten Generation durchgeführt worden waren, sollten diese exemplarisch auf die feste Phase übertragen werden. Für erste Untersuchungen wurde das Methylencyclohexan- **61a** und das Allylphenylether-Cycloaddukt **61h** herangezogen. Als problematisch erwies sich bei beiden Derivaten die Kontrolle des Reaktionsverlaufes, da die IR-spektroskopische Analyse der umgesetzten Harze keine Veränderungen gegenüber den eingesetzten Harzen anzeigte. An dieser Stelle soll zunächst auf die N-O-Bindungsspaltung des Methylencyclohexan-Cycloadduktes eingegangen werden.

In Analogie zu den für das System in Lösung erhaltenen Ergebnissen wurde die Reaktion stets bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Dichlormethan unter Verwendung verschiedener Überschüsse an Oxidationsmittel und unter Variation der Reaktionszeiten durchgeführt (Tabelle 21). Nach der oxidativen N-O-Bindungsspaltung erfolgte die Abspaltung vom polymeren Träger mittels Natriummethanolat in Methanol und Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur, um Hinweise über den Verlauf der Reaktion zu erhalten. Die Analyse der nach der Abspaltung erhaltenen Rohprodukte zeigte in allen Fällen vollständigen Umsatz an. Statt dem gewünschten Nitron der zweiten Generation wurde jedoch bei allen durchgeführten Reaktionen das Hydroxylaminaddukt **44** erhalten, das neben einer Vielzahl an weiteren Verbindungen in dem Rohprodukt enthalten war (Schema 60).

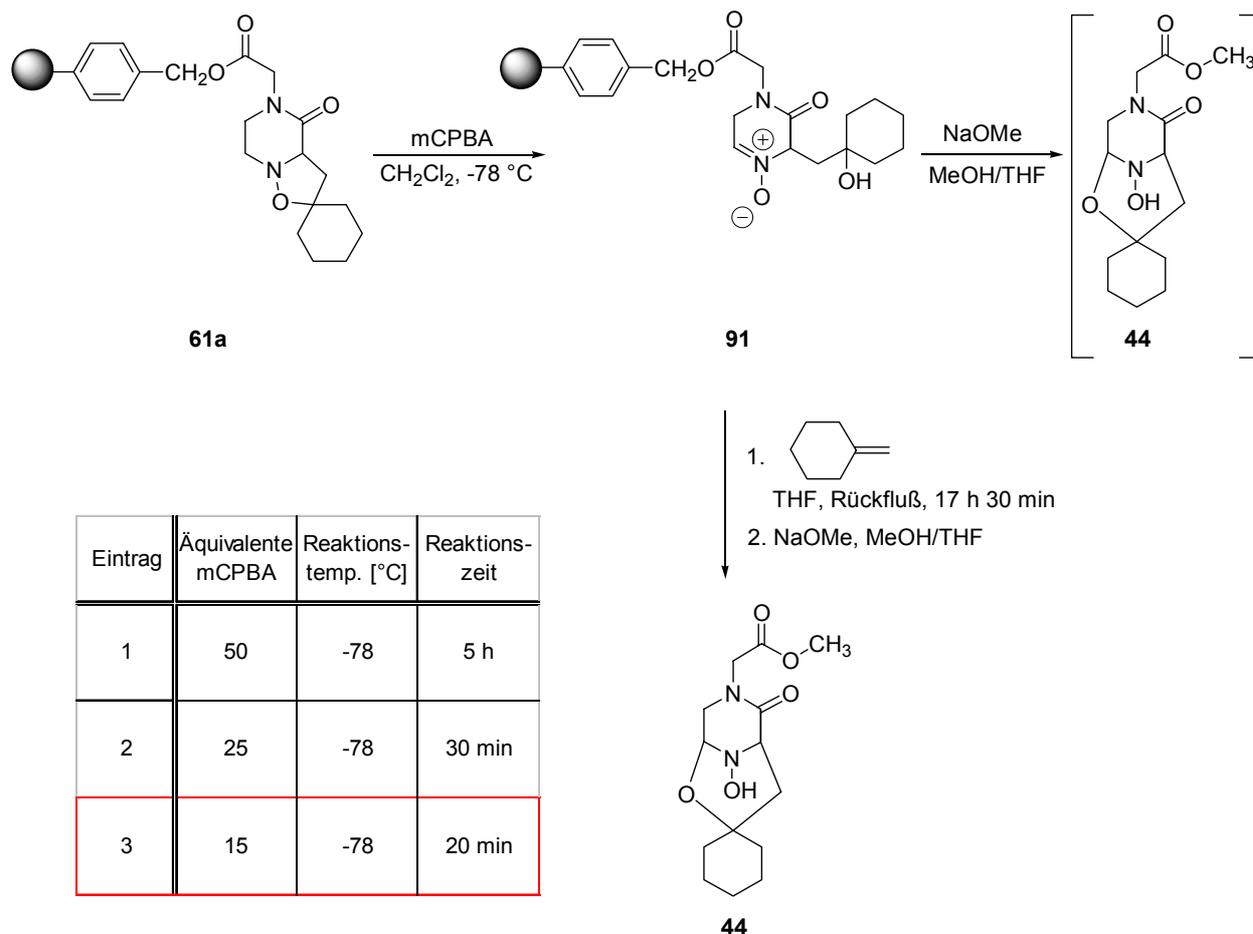


Tabelle 21. Auszug der zur N-O-Bindungsspaltung am Derivat **61a** erprobten Reaktionsbedingungen

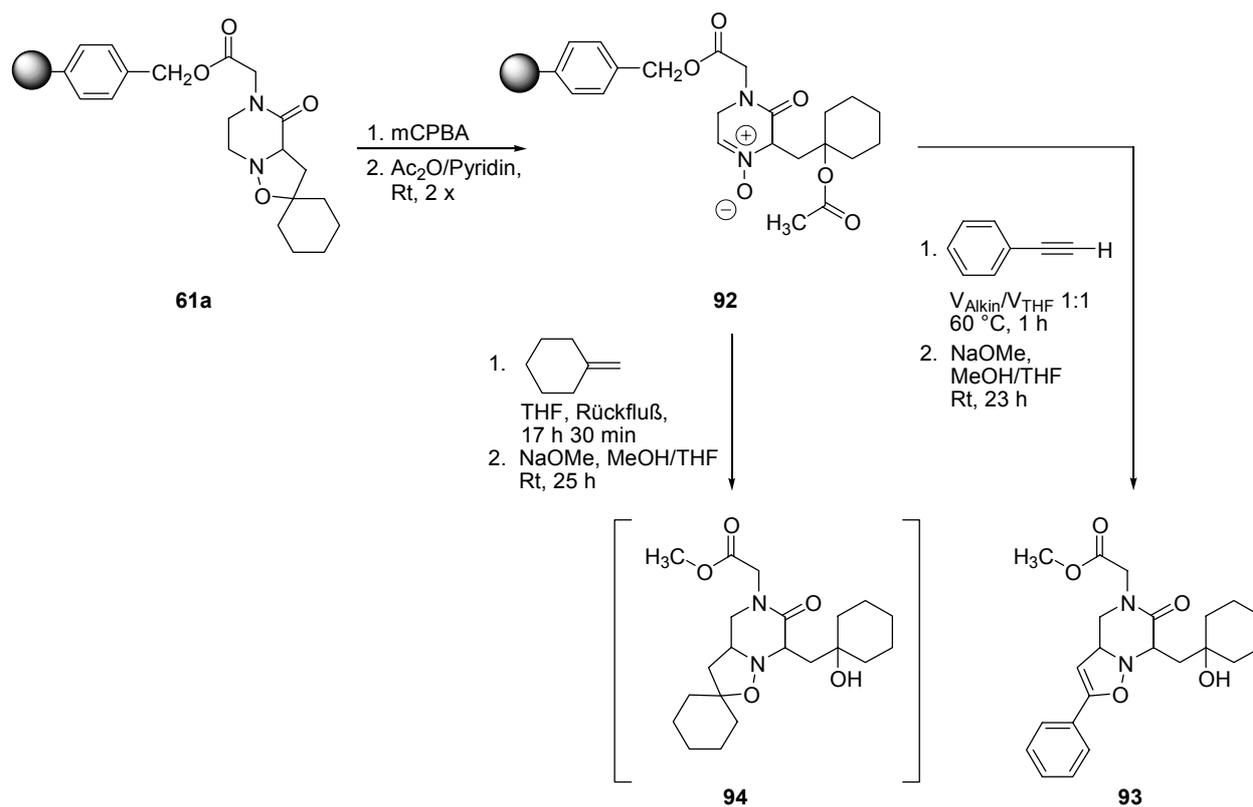
Schema 60. Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure am Beispiel des Methylcyclohexan-Cycloadduktes an der festen Phase

Wird hingegen nach der Behandlung mit *meta*-Chlorperbenzoesäure der Versuch einer weiteren [3+2] Cycloaddition mit Methylcyclohexan durchgeführt, so wird ebenfalls das Hydroxylaminaddukt **44** nach der Abspaltung vom polymeren Träger in einer Reinheit von 90% erhalten. Nach der Durchführung einer präparativen RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens konnte das Hydroxylaminaddukt **44** jedoch in keiner der erhaltenen Fraktionen nachgewiesen werden (Schema 60).

Anhand der Ergebnisse konnte belegt werden, daß die oxidative Spaltung der N-O-Bindung erfolgreich durchgeführt und das Nitron der zweiten Generation erhalten werden konnte, welches bei der Abspaltung mittels Natriummethanolat zu dem Hydroxylamin **44** und weiteren Verbindungen reagierte. Die Bildung des Hydroxylamins **44** verläuft besser, wenn man vor der basischen Abspaltung

thermisch behandelt. Damit konnte neben der in der Literatur beschriebenen Säurelabilität der Nitrone der zweiten Generation auch eine Labilität gegenüber Basen und thermischer Behandlung bewiesen werden. Nicht geklärt werden konnte, inwieweit die Bildung zum Hydroxylaminaddukt **44** bereits bei der oxidativen Öffnung der N-O-Bindung als Nebenreaktion verläuft.

Um eine erfolgreiche [3+2] Cycloaddition mit dem Nitron der zweiten Generation erreichen zu können, musste der intramolekulare Ringschluß verhindert werden. Dazu wurde die nach der oxidativen N-O-Bindungsspaltung erhaltene Hydroxylgruppe durch zweimalige Behandlung mit Essigsäureanhydrid/Pyridin geschützt und nachfolgend in einer [3+2] Cycloaddition mit Phenylacetylen in Analogie zu den erfolgreich durchgeführten Isoxazolinsynthesen mit dem polymergebundenen Nitron der zweiten Generation **92** umgesetzt. Nach der Abspaltung unter Verwendung von Natriummethanolat in Methanol und Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur konnte das gewünschte Produkt **93** zu 6% im erhaltenen Rohprodukt nachgewiesen werden. Die Isolierung gelang mittels präparativer RP-HPLC in 9% Gesamtausbeute über 9 Stufen am Polymer. Dies entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 77% pro Stufe bei einer Synthesesequenz, die mit zwei Oxidationen und vier Stufen unter thermischer Beanspruchung (–78 °C bis Rückfluß in THF) hohe Ansprüche an den verwendeten polymeren Träger stellte (Schema 61).

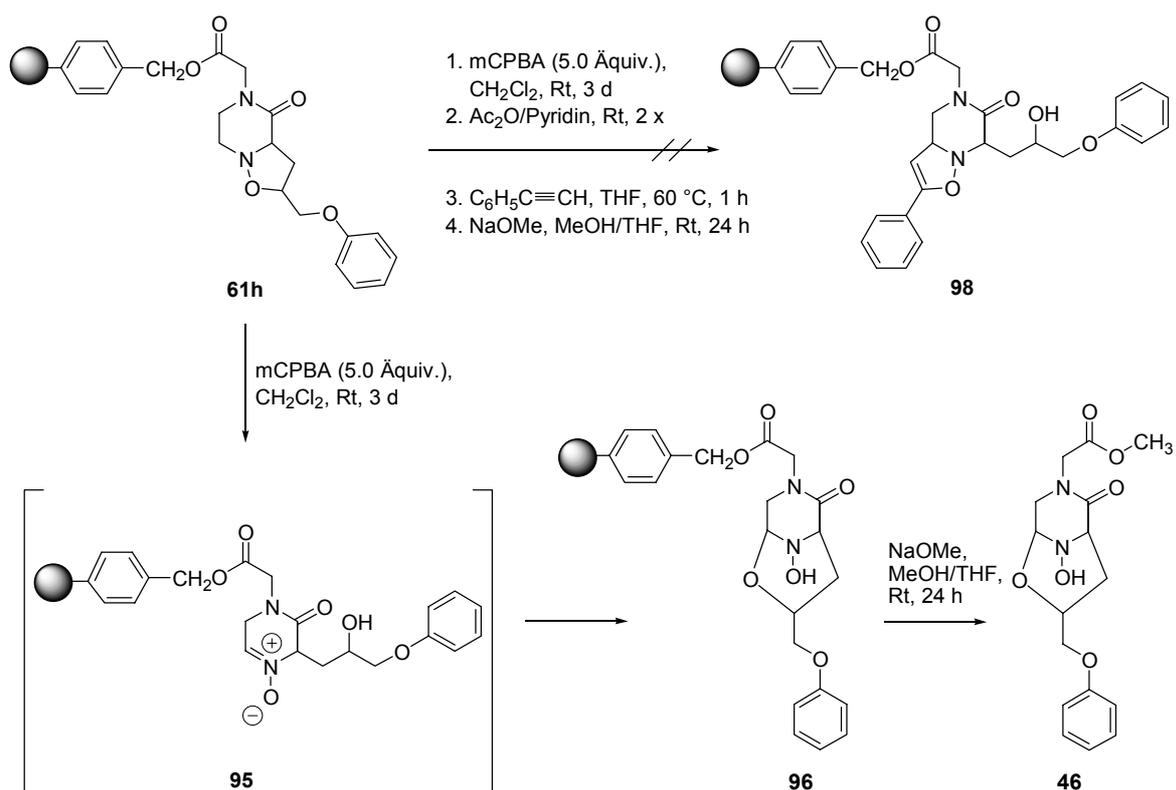


Schema 61. Erste Untersuchungen zur [3+2] Cycloaddition mit dem Nitron der zweiten Generation **92** zur Darstellung eines Isoxazolidins **94** und Isoxazolins **93** der zweiten Generation

Wird das geschützte Nitron der zweiten Generation **92** hingegen in Analogie zu den optimierten Bedingungen für die 1,3-dipolare Cycloaddition mit dem polymergebundenen Piperazin-2-on-nitron **59** mit Methylencyclohexan (64 Äquivalente, Tetrahydrofuran, Rückfluß, 17 Stunden 30 Minuten) umgesetzt, so kann das gewünschte Isoxazolidin **94** im erhaltenen Rohprodukt mittels massenspektrometrischer Analyse eindeutig nachgewiesen werden, während ein Nachweis mittels ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung nicht erbracht werden konnte. Aufgrund der im Rohprodukt enthaltenen Vielzahl an Produkten, deren Laufverhalten und der sehr schwachen Absorption des gewünschten Produktes mußte von einer Reinigung mittels präparativer RP-HPLC abgesehen werden (Schema 61).

In Analogie zu der Darstellung des auf dem Methylencyclohexan-Cycloaddukt **61a** basierenden Isoxazolins der zweiten Generation **93** wurde das polymergebundene Isoxazolidin **61h** umgesetzt (Schema 62). Die oxidative N-O-Bindungsspaltung

erfolgte in Analogie zu der Synthese in Lösung in Gegenwart von 5 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure bei Raumtemperatur, da bei niedrigeren Reaktions-temperaturen keine Umsetzung detektiert werden konnte. Anschließend wurde mit Essigsäureanhydrid und Pyridin behandelt. Zum Versuch der [3+2] Cycloaddition wurde mit Phenylacetylen umgesetzt und nachfolgend mittels Natriummethanolat in Methanol und Tetrahydrofuran vom polymeren Träger abgespalten. Es konnte ausschließlich das zum Hydroxylaminaddukt umgelagerte Produkt **46** in 25% Reinheit erhalten und nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC in 9% Gesamtausbeute isoliert werden. Die Bildung des gewünschten Isoxazolins **98** konnte nicht beobachtet werden. In Analogie zu den Untersuchungen für das System in Lösung und den für das Methylencyclohexan-Cycloaddukt **61a** erhaltenen Befunden mußte die Bildung des Umlagerungsproduktes **46** unmittelbar nach der Öffnung der N-O-Bindung erfolgt sein (Schema 62).



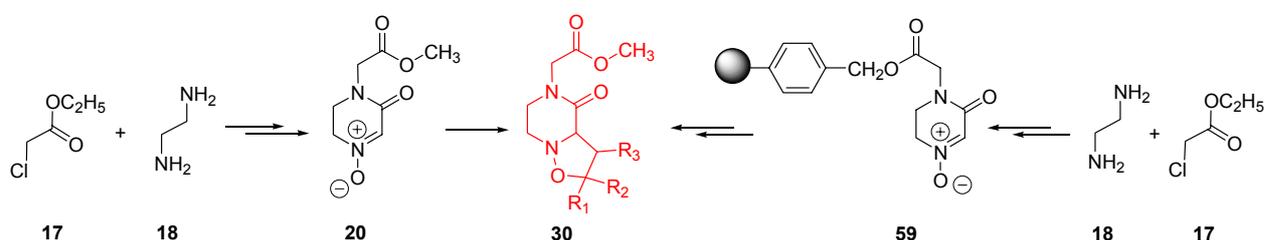
Schema 62. Untersuchung zur oxidativen N-O-Bindungsöffnung am Allylphenylether-Cycloaddukt **61h** und der Versuch der Darstellung des Isoxazolins der zweiten Generation

Um die Bildung der Hydroxylaminaddukte zu verhindern, muß die bei der Öffnung der N-O-Bindung gebildete Hydroxylgruppe unmittelbar geschützt werden, um so den intramolekularen Ringschluß zu vermeiden. Dies könnte durch eine Reaktionsführung in Essigsäureanhydrid bei tiefen Temperaturen realisierbar sein.

2.15 Synthesen in Lösung versus Festphasensynthese – ein Vergleich

Um die Leistungsfähigkeit der Synthesen an der festen Phase beurteilen zu können, ist ein Vergleich mit jenen über den traditionellen Weg in Lösung erforderlich.

So können die Isoxazolidine **30** bei der Synthese in Lösung über eine 6-stufige Synthese erhalten werden (insgesamt notwendige Chromatographien: vier), während über den Weg an der festen Phase insgesamt 11 Stufen erforderlich sind (insgesamt ebenfalls vier Chromatographien notwendig: drei zur Darstellung des 4-Fmoc-geschützten Derivates **54** und eine abschließende Chromatographie nach der Abspaltung vom polymeren Träger). In Tabelle 22 sind die Ausbeuten der sowohl in Lösung als auch an der festen Phase dargestellten Isoxazolidine gegenübergestellt, jeweils ausgehend von den gleichen Edukten Chloressigsäureethylester **17** und Ethylendiamin **18**. Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die isolierten Heterocyklen mit der gleichen Regio- und Stereochemie (Ausnahme: 2-Vinylpyridin-Cycloaddukt **30h**, Tabelle 22, Eintrag 6) und in vergleichbaren Ausbeuten trotz der deutlich längeren Sequenz an der festen Phase isoliert werden konnten (Schema 63, Tabelle 22).



Schema 63. Übersicht der Isoxazolidinsynthesen in Lösung und an fester Phase

2 Allgemeiner Teil

Tabelle 22. Vergleich der Ausbeuten der in Lösung und an der festen Phase dargestellten Isoxazolidine **30**

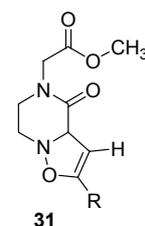
| Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | System Lösung isolierte Gesamt- ausbeute [%] nach 6 Stufen | SPOS Roh- und isolierte Gesamtausbeute [%] nach 11 Stufen |
|---------|-----------------------------------|--|---|---|--|
| 1 | H | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | 36 | (42) 23 |
| 2 | R ₁ = R ₂ = | C ₅ H ₁₀ | H | 40 | (58) 48 |
| 3 | H | CH ₂ NHC ₆ H ₁₁ | H | 3 | (7) 5 |
| 4 | H | R ₂ = R ₃ = | (C=O)NCH ₃ (C=O) | 28 | (29) 16 |
| 5 | H | R ₂ = R ₃ = | (C=O)NC ₆ H ₅ (C=O) | 28 | —* |
| 6 | H | 2-C ₅ H ₄ N | H | 37 | (46) 27 |
| 7 | H | 4-C ₅ H ₄ N | H | 32 | (38) 28 |
| 8 | H | CO ₂ CH ₃ | H | 37 | (57) 16 |

Eintrag 6: System in Lösung: Zwei Diastereomerenpaare 84:16, 73% bzw. 14%; SPOS: Ein Diastereomerenpaar. * Isoxazolidin konnte dargestellt, aber nicht abgespalten werden.

In Analogie zu den Isoxazolidinen konnten die Isoxazoline **31** sowohl an der festen Phase als auch in Lösung in vergleichbaren Ausbeuten und Regioselektivitäten isoliert werden (Tabelle 23).

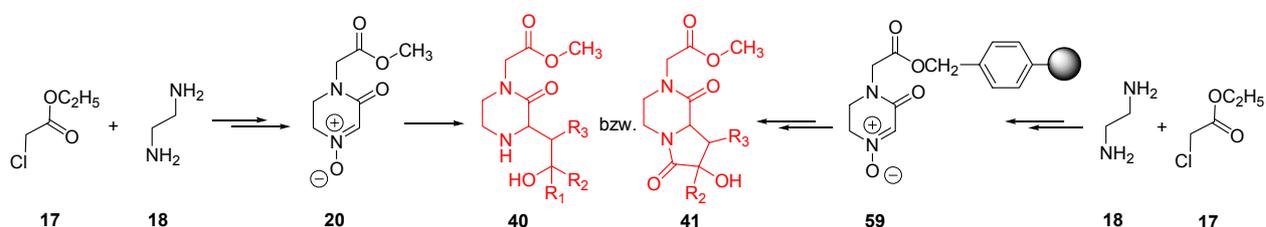
Tabelle 23. Vergleich der Ausbeuten der in Lösung und an der festen Phase dargestellten Isoxazoline **31**

| Eintrag | R | System Lösung isolierte Gesamt- ausbeute [%] nach 6 Stufen | SPOS Roh- und isolierte Gesamtausbeute [%] nach 11 Stufen |
|---------|--|---|--|
| 1 | C ₆ H ₅ | 36 | (58) 31 |
| 2 | 4-BrC ₆ H ₄ * | 25 | (17) 13 |
| 3 | CH ₂ N(CH ₃) ₂ | 20 | (32) 26 |



* Regioselektivität System in Lösung: 93:7, SPOS: 53:47.

Der Vorteil der Synthesen an der festen Phase wird bei der Darstellung der 1,3-Aminoalkohole **40** bzw. der annellierten Lactame **41** besonders deutlich. Während die mittels Festphasensynthese dargestellten Produkte nach der Abspaltung vom Polymer nach einmaliger Reinigung mittels präparativer RP-HPLC isoliert werden konnten, war eine Isolierung der identischen Produkte über den Weg in Lösung nur nach mehrfachen aufwendigen Reinigungsoperationen möglich, die ebenfalls alle eine präparative RP-HPLC einschlossen. Ferner sei vermerkt, daß über den Weg in Lösung im Vergleich zu der Festphasensynthese eine zusätzliche chromatographische Reinigung der Isoxazolidine erforderlich war. Auch der Vergleich der isolierten Ausbeuten bestätigt die Leistungsfähigkeit der Synthesemethode an der festen Phase (Schema 64, Tabelle 24).



Schema 64. Darstellung der 1,3-Aminoalkohole **40** bzw. der Lactame **41** in Lösung und an der festen Phase

Tabelle 24. Vergleich der Ausbeuten der in Lösung und an der festen Phase dargestellten 1,3-Aminoalkohole **40** und annellierten Lactame **41**

| Eintrag | R ₁ | R ₂ | R ₃ | System Lösung isolierte Gesamt- ausbeute [%] nach 7 Stufen | SPOS Roh- und isolierte Gesamtausbeute [%] nach 12 Stufen |
|---------|-----------------------------------|--|---|---|--|
| 1 | H | CH ₂ OC ₆ H ₅ | H | 6 | (58) 20 |
| 2 | R ₁ = R ₂ = | C ₅ H ₁₀ | H | * | (51) 30 |
| 3 | H | R ₂ = R ₃ = | (C=O)NCH ₃ (C=O) | 9 | (58) 15 |
| 4 | H | R ₂ = R ₃ = | (C=O)NC ₆ H ₅ (C=O) | 11 | (27) 8 |
| 5 | H | 2-C ₅ H ₄ N | H | – | – |
| 6 | H | 4-C ₅ H ₄ N | H | – | – |
| 7 | CO ₂ CH ₃ | H | H | 20 | (51) 38 |
| 8 | CO ₂ CH ₃ | CH ₃ | H | nicht durchgeführt | (32) 18 |

* Ausbeute >100% aufgrund von Verunreinigungen durch Molybdänspezien

2 Allgemeiner Teil

Die Effizienz des Konzeptes der Synthese an der festen Phase konnte weiterhin durch nachfolgende automatisierte Synthesen bestätigt werden, mittels derer ausgehend von nur wenigen Bausteinen diversifizierte Produkte nach nur einer präparativen RP-HPLC isoliert werden konnten (Tabelle 25).

Tabelle 25. Exemplarischer Auszug der an der festen Phase dargestellten Isoxazolidine und 1,3-Aminoalkohole und deren Acylierung

| Alken | | | Edukt | R ₄ | CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ - | | | | acylierte Produkte |
|-------|----------------|----------------|-------|----------------|---|--------------|-------------|--------------|--------------------|
| | (50) [92] 28 | (100) [75] 25 | | | (88) [75] 7 | (100) [80] 8 | (75) [35] 3 | (59) [86] 3 | |
| | (72) [85] 40 | (>100) [50] 35 | | | (77) [72] 5 | (75) [92] 5 | (67) [58] 3 | (74) [74] 11 | |
| | (>100) [90] 82 | (51) | | | (91) [31] 8 | (66) [41] 4 | (62) [43] 7 | (70) [43] 9 | |

(Rohprodukt nach der Abspaltung von der festen Phase) [Reinheit des Rohproduktes] **isolierte Gesamtausbeute nach präparativer RP-HPLC**

2.16 Untersuchungen zu den Konformationen der dargestellten Piperizin-2-on-Heterocyclen

Bei der Suche nach Wirkstoffen ist neben dem Substitutionsmuster und der „richtigen“ Stereochemie vielfach auch die Konformation von wesentlicher Bedeutung. Im Folgenden sollen, basierend auf den NMR-spektroskopischen Daten, Vorschläge zu den Konformationen der dargestellten Piperizin-2-on-Heterocyclen vorgestellt werden.

Als markant treten die Signale der Methylengruppe des Linkers (NCH₂COOCH₃) in Erscheinung, die bei dem Nitron **20**, aber auch bei dem 4-Fmoc-geschützten Baustein **54** im ¹H-NMR als breite Singulets bei etwa 4.2 ppm in Erscheinung treten. Die Signale der Methylengruppe der bicyclischen Isoxazolidine **30** und Isoxazoline

31, aber auch der Lactame **41** ergeben hingegen zwei Dubletts bei 4.3 ppm bzw. 4.1 ppm mit einer ^2J -Kopplungskonstanten von jeweils etwa 17 Hz. Diese Beobachtung trifft ferner auf die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten bicyclischen Aziridine **37** und **39** zu, während wiederum bei dem Enamin **66** in Analogie zu den monocyclischen Derivaten die Methylengruppe als Singulett auftritt. Weiterhin unterscheidet sich die Aufspaltung und Signallage der Protonen, sowie die Signale der Kohlenstoffatome der $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Gruppe des Piperazin-2-on-Grundkörpers der mono- und bicyclischen Derivate in den ^1H - bzw. ^{13}C -NMR-Spektren. Während die Lage der Signale der detektierten Protonen als Multiplett, teilweise aber auch als markante ddd in den ^1H -NMR-Spektren der Isoxazolidine **30** in Abhängigkeit von den eingesetzten Dipolarophilen im Bereich von 4.2 bis 3.1 ppm erheblich variieren, ein Befund der im Übrigen auch für die Lactamderivate **41** beobachtet werden kann, werden die entsprechenden Signale bei den monocyclischen Piperazin-2-on-Derivaten wie z.B. bei den Verbindungen **19**, **23**, aber auch dem Nitron **20**, als zwei z.T. sehr breit ausgeprägte, charakteristische Triplets detektiert. Entsprechend sind im Fall der monocyclischen Piperazin-2-on-Derivate die in den ^{13}C -NMR-Spektren detektierten mitunter sehr breiten Signale bei etwa 40 und 48 ppm markant (wie z.B. im Fall des 4-Fmoc-geschützten Bausteins **54**, wobei das Nitron **20** eine Ausnahme darstellt), während diese Signale im Fall der bicyclischen Verbindungen als scharfe Signale auftreten. Diese Befunde deuten auf das Vorhandensein von Konformationsisomeren und von Rotameren im Fall der monocyclischen Derivate und auf die Ausbildung einer Vorzugskonformation im Fall der bicyclischen Derivate hin (Isoxazolidine **30**, Isoxazoline **31** und Lactame **41**). Vermutlich liegt auch das Nitron **20** in einer Vorzugskonformation vor, die sich aufgrund der sich im 6-Ring befindlichen C=N -Doppelbindung einstellt.

Es sei ferner erwähnt, daß der Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Isoxazolidine **30** mit jenen der Isoxazoline **31** neben der bei beiden Derivaten auftretenden identischen charakteristischen Aufspaltung der Signale der Methylengruppe des Linkers einen Unterschied in der Signallage der Protonen der $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Gruppe zeigen. Diese shiften im Fall der Isoxazoline **31** im Gegensatz zu den Isoxazolidinen **30** nur sehr geringfügig. Die Signallage ist in Analogie zu den Isoxazolidinen von dem Substitutionsmuster der eingesetzten Dipolarophile abhängig. Während bei den 5-substituierten Alkinen die vier Protonen der $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Gruppe bei etwa 3.5 ppm als Multiplett in den ^1H -NMR-Spektren nachgewiesen werden können, shiften diese im

Fall des elektronenarmen 1,2-bisubstituierten Butinsäureethylester-Cycloadduktes **31c** geringfügig. Sie können im Bereich von 3.65 bis 3.35 ppm detektiert werden.

An dieser Stelle sei auf den in Kapitel 2.6.1 bereits ausführlich diskutierten regio-selektiven Verlauf der [3+2] Cycloaddition verwiesen, der im Fall von mono-substituierten und 1,1-disubstituierten Alkenen ausschließlich zu den 5-substituierten Isoxazolidinen **30** führt, während bei Einsatz von 1,2-disubstituierten Dienophilen die entsprechend 4-substituierten Isoxazolidine **30** gebildet und isoliert werden. Dies konnte anhand von ^1H -, ^{13}C und 2D-Experimenten eindeutig belegt werden. Im Fall der [3+2] Cycloadditionen mit Alkinen wurden in Analogie zu den [3+2] Cycloadditionen mit Alkenen unter Verwendung von monosubstituierten Dipolarophilen die 5-substituierten Produkte (Ausnahme: Das 1-Brom-4-ethinylbenzol-Cycloaddukt, bei dem die beiden Regioisomere **31b** bzw. **36b** isoliert wurden), bei Einsatz von 1,2-disubstituierten Alkinen die entsprechend 4-substituierten Isoxazoline erhalten. Im Fall der monosubstituierten Alkine können die entsprechenden Regioisomere anhand der Signallage der Protonen H-3 und H-7 bzw. H-8 eindeutig charakterisiert werden. Für die 5-substituierten Isoxazoline können die Protonen H-3 und H-7 als Dublett im Bereich 4.9 bis 5.5 ppm detektiert werden, während im Fall der 4-substituierten Isoxazoline das Proton H-8 als Singulett im Bereich >7 ppm nachgewiesen werden kann. Entsprechend ist für den Nachweis der Regiochemie bei Einsatz von 1,2-disubstituierten Alkinen die Messung von HMBC-Spektren erforderlich.

Neben der Regiochemie ist bei der [3+2] Cycloaddition mit Alkenen die Frage der Stereochemie ein wesentlicher Aspekt, der im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe von NOE-Untersuchungen geklärt werden konnte. Am Beispiel der γ -Crotonlacton- und Methylmethacrylat-Cycloaddukte **30a** und **30l** konnten eindeutige Kern-Overhauser-Effekte gemessen werden. So konnte ein NOE-Effekt zwischen den Protonen H-3 und H-8 im Fall des γ -Crotonlacton-Cycloadduktes **30a** und zwischen dem Proton H-3 und jenen der CH_3 -Gruppe im Methylmethacrylat-Cycloaddukt **30l** ermittelt werden, was die selektive Bildung der *endo*-Isoxazolidine eindeutig bestätigt, während die entsprechenden *exo*-Produkte nicht beobachtet werden konnten (Abbildung 1).

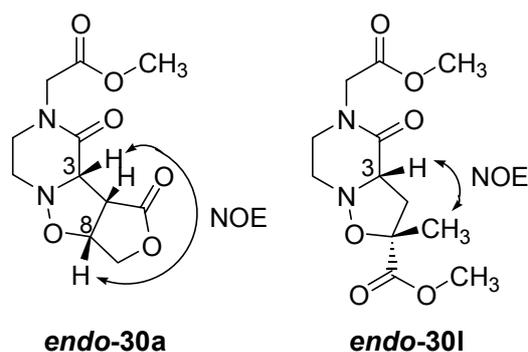
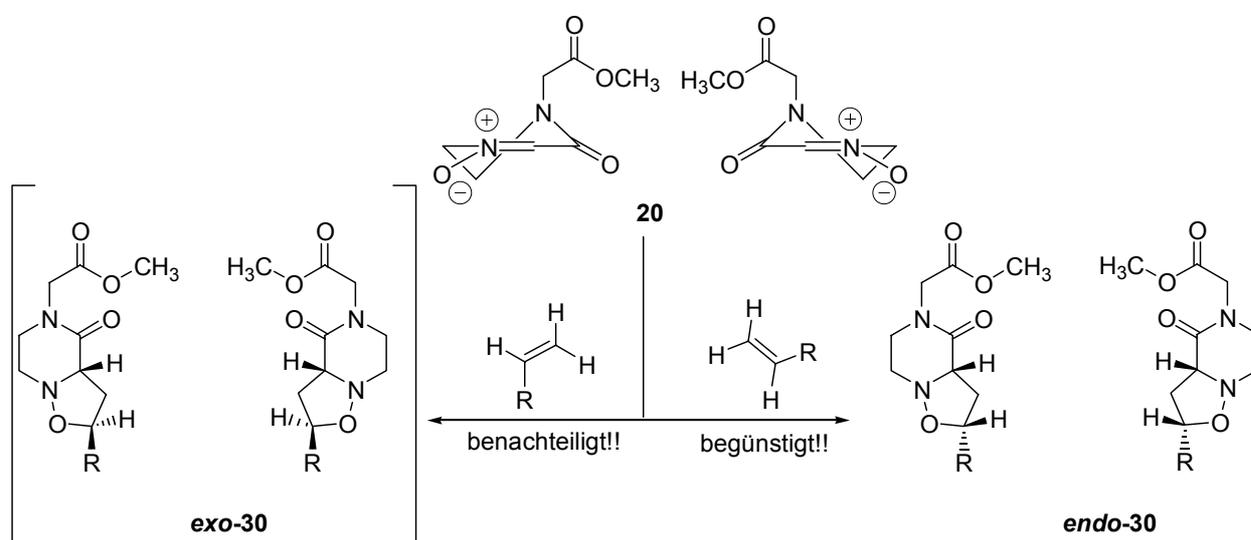


Abbildung 1. NOE-Untersuchungen an Isoxazolidinen

Eine Ausnahme stellt neben dem 2-Vinylpyridin-Cycloaddukt **30h** das Methylacrylat-Cycloaddukt **30j** dar. Bei diesen wurde eine Mischung aus den *endo*- und *exo*-Isoxazolidinen isoliert, was zweifelsfrei anhand der doppelten Signalsätze im ^{13}C -NMR- bzw. im ^1H -NMR-Spektrum belegt werden konnte, während bei allen anderen dargestellten Isoxazolidinen jeweils nur ein einziger Signalsatz erhalten wurde. Zusammenfassend ist festzustellen, daß die Bildung eines Enantiomerenpaares, nämlich das der *endo*-Derivate favorisiert wird, was die NOE-Untersuchungen am Beispiel der Cycloaddukte **30a** und **30l** eindeutig belegen (Abbildung 2).

Abbildung 2. Übergangszustände der [3+2] Cycloaddition mit dem Piperazin-2-on-nitron **20**

Dieser Befund steht mit Untersuchungen von Heaney und Mitarbeitern⁵ im Einklang, die im Jahr 2003 veröffentlicht wurden. Diese Autoren beobachteten ebenfalls die

2 Allgemeiner Teil

Bildung der *endo*-Isoxazolidine in [3+2] Cycloadditionen von Phenylvinylsulfon mit Piperazin-2-on-nitronen und konnten anhand von NOE-Messungen die Regioselektivität belegen.

Die Untersuchungen von Heaney und Mitarbeitern basieren auf drei Isoxazolidinen, die im Gegensatz zu dem im Rahmen dieser Dissertation eingesetzten System in der 3-Position einen Methyl- bzw. einen Phenylsubstituenten und in der 5-Position eine Methylgruppe tragen. Wie auch bei den von Heaney und Mitarbeitern⁵ untersuchten Systemen deuten die ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen für die im Rahmen dieser Dissertation untersuchten bicyclischen Systeme (Isoxazolidine, Isoxazoline, Lactame) auf die Ausbildung einer Vorzugskonformation hin, während keine Anhaltspunkte für eine Equilibrierung zwischen verschiedenen Konformeren erhalten werden konnten. Mögliche Konformationen für die von Heaney und Mitarbeitern dargestellten Isoxazolidine sind in Abbildung 3 aufgeführt.⁵ Die Autoren erachten Konformer C als das für ihr untersuchtes System einzig mögliche, da in dieser Konformation die Substituenten in der 3- und 5-Position eine äquatoriale Position einnehmen (Abbildung 3).

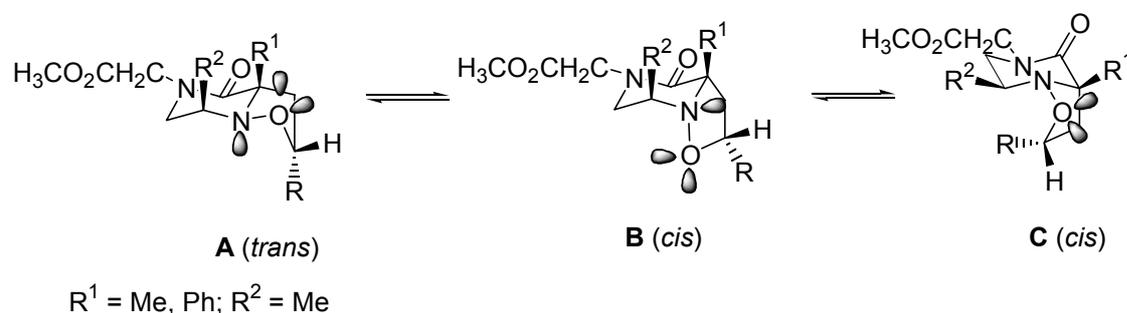


Abbildung 3. Mögliche Konformationen der Piperazin-2-on-basierenden Isoxazolidine

Für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Systeme kann eine analoge Schlußfolgerung nicht gezogen werden, da sich weder in der 3-, noch in der 5-Position ein Substituent befindet. Ferner ist aber zu berücksichtigen, daß das Konformer A aufgrund seiner 1,2-gauche- bzw. aufgrund der 1,3-diaxialen Wechselwirkungen und das Konformer B wegen der dort auftretenden 1,3-diaxialen Wechselwirkungen gegenüber dem Konformer C benachteiligt sind, weil diese destabilisierenden Wechselwirkungen im Fall von Konformer C nicht beobachtet werden können.

Grundsätzlich kommt als stabilste Konformation neben dem Sessel die Wannen und Twistform in betracht. Um eine Aussage darüber treffen zu können welche der Konformationen vorliegt, ist es erforderlich die Kopplungskonstanten der Protonen der CH₂-CH₂-Gruppe des Piperazin-2-Grundgerüsts zu betrachten.

Im Fall der Isoxazolidine **30** können die jeweiligen geminalen Kopplungen (²J (H-5, H-5') bzw. ²J (H-6, H-6')) mit Kopplungskonstanten von >10 Hz detektiert werden, während die entsprechenden Kopplungskonstanten der beiden vicinalen Kopplungen mit deutlich <10 Hz ermittelt wurden. Die vicinalen Kopplungen, die neben Substituenteneinflüssen wesentlich vom Molekülbau und damit von den Bindungslängen bzw. den Bindungswinkeln beeinflusst werden, geben hier einen wesentlichen Hinweis auf die Konformation, wenn man diese mit dem von Heaney und Mitarbeitern untersuchten Isoxazolidin **104** vergleicht.⁵ Bei diesem konnte für das Proton H-6 neben einer geminalen auch eine vicinale ³J (a, a) Kopplung mit Kopplungskonstanten von 12.2 Hz bzw. 10.7 Hz ermittelt werden. Damit ergibt sich ein wesentlicher Unterschied zu den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Systemen, wie am Beispiel des *N*-Phenylmaleinimid-Cycloadduktes **30c** vergleichend dargestellt (Abbildung 4). Die für die Isoxazolidine **30** beschriebenen Befunde treffen analog auch auf die annellierte Lactame **41** und der aus diesen durch Mitsunobu-Reaktion hervorgehenden Derivate **90** zu.

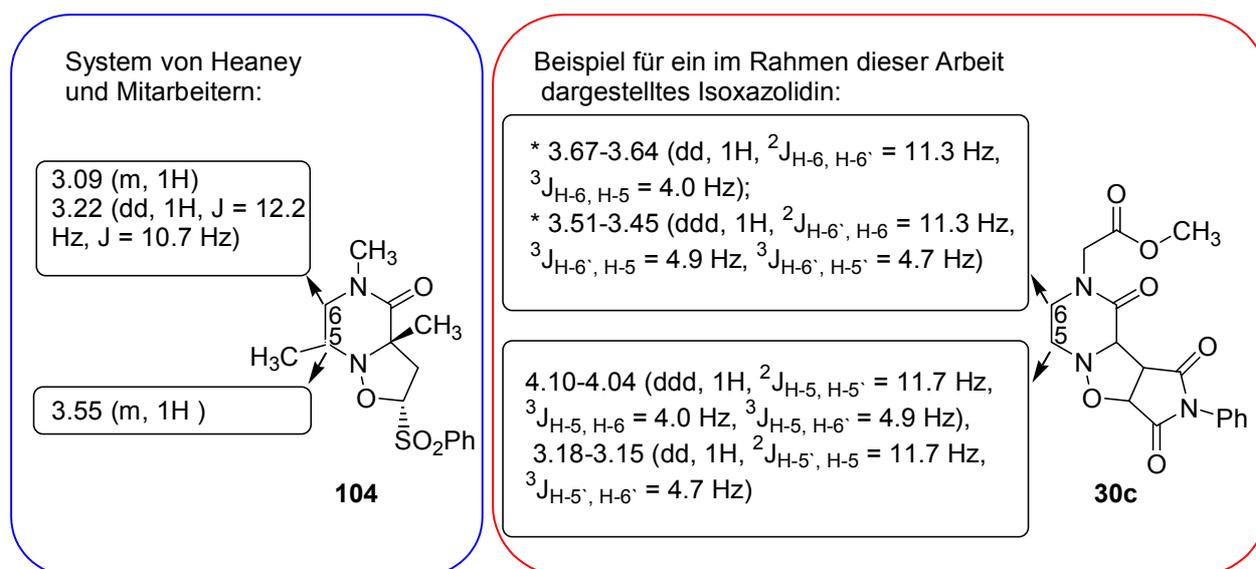


Abbildung 4. Vergleich von Kopplungskonstanten unterschiedlich substituierter Isoxazolidine

Anhand der diskutierten Befunde ist davon auszugehen, daß die Isoxazolidine **30**, die Lactame **41**, sowie die Verbindungen **90** eine Vorzugskonformation einnehmen bei der es sich vermutlich nicht um eine Sesselkonformation handelt. Es kann damit postuliert werden, daß diese Derivate in einer Twistform vorliegen, weil mit großer Sicherheit ferner auch keine Wannenkonformation besteht, da die Twistform gegenüber dieser energetisch begünstigt sein sollte.

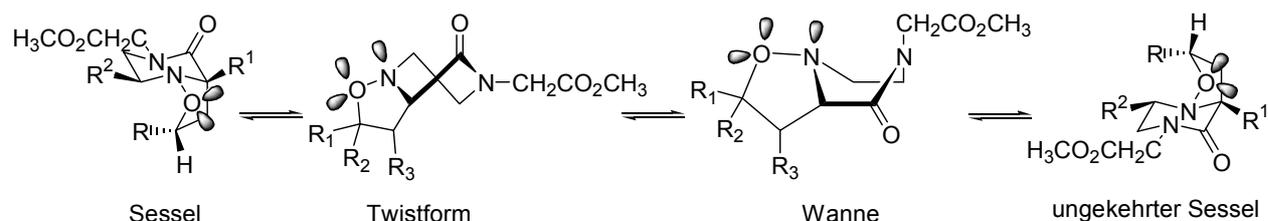


Abbildung 5. Mögliche Konformationen der Isoxazolidine **30**

Bei den Isoxazolidinen **31** kann hingegen anhand der Kopplungskonstanten der Protonen der CH₂-CH₂-Gruppe des Piperazin-2-Grundgerüsts keine Aussage über eine mögliche Konformation getroffen werden, da die zugehörigen Protonen stets als Multipletts in Erscheinung treten. Auffällig ist aber der bereits diskutierte Befund, daß die Signale im ¹H-NMR-Spektrum nur geringfügig shiften und im Bereich von 3.65 ppm bis 3.35 ppm auftreten, ein Befund der im Vergleich zu den Isoxazolidinen **30** oder zu den Lactamen **41** auf ein flexibleres System hinweist. So kann im Fall der Isoxazolidine **31** eine Sesselkonformation nicht ausgeschlossen werden, die dem von Heaney und Mitarbeitern untersuchten System entspricht (Abbildungen 3 und 5).

Unterschiede gegenüber den bicyclischen Derivaten ergeben sich hingegen bei den 1,3-Aminoalkoholen **40** und den aus diesen gebildeten acylierten Produkten **83**. Bei den 1,3-Aminoalkoholen **40** können die Signale der Methylengruppe des Linkers (NCH₂COOCH₃) entsprechend den bicyclischen Derivaten als zwei Dubletts mit ²J-Kopplungskonstanten von etwa 17 Hz detektiert werden, doch sind die Protonen des Piperazin-2-on-Grundgerüsts, wie auch jene Protonen der nach der N-O-Bindungsspaltung in der 3-Position sich befindlichen Seitenkette meist nur in Form von breit ausgeprägten Signalen detektierbar. Dieser Befund wird auch bei den acylierten Derivaten **83** beobachtet. Anhand der Befunde der analytischen RP-HPLC-MS-Untersuchungen der acylierten Produkte **83** kann zweifelsfrei entnommen

werden, daß zwei Produkte mit identischer Masse aber unterschiedlichen Retentionszeiten gebildet wurden, bei denen es sich um Rotamere handelt. Dies lässt vermuten, daß die 1,3-Aminoalkohole **40** im Gegensatz zu den bicyclischen Derivaten keine definierte Konformation einnehmen und somit vermutlich ein schnelles Equilibrieren von mindestens zwei Konformationen beobachtet wird.

Die Beobachtungen verdeutlichen, daß zur Ausbildung einer definierten Vorzugskonformation ein bicyclisches System vorliegen sollte, wie dies bei den Isoxazolidinen **30**, Isoxazolinen **31** oder aber Lactamen **41** bzw. **90** der Fall ist.

3 Zusammenfassung und Ausblick

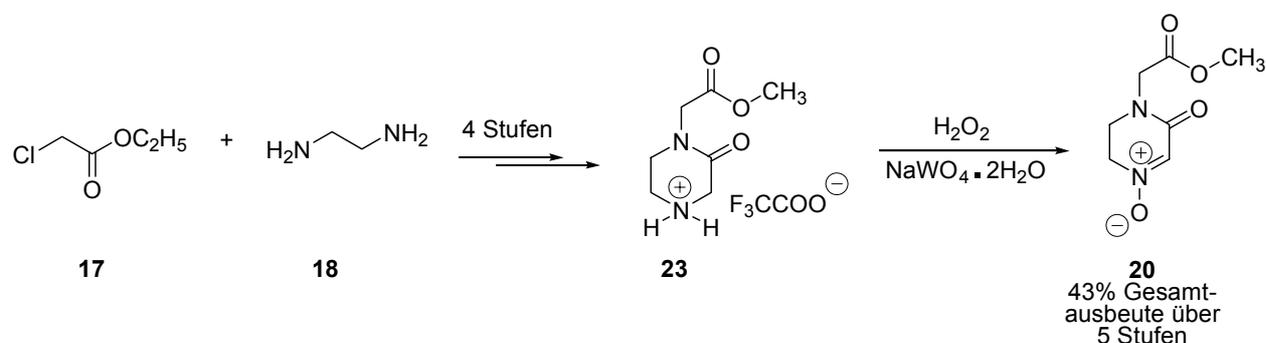
Zusammenfassung

Am Anfang dieser Dissertation stand die Entwicklung und Anwendung von Synthesemethoden zur Darstellung des polymergebundenen cyclischen Nitrons **59**, ausgehend von einem immobilisierten sekundären Amin (Schemata 36 und 72).

Die Umsetzung von Nitron **59** in [3+2] Cycloadditionen mit Alkenen und Alkinen führte zu einer Vielzahl polymergebundener Isoxazoline und Isoxazolidine, die nach N-O-Bindungsspaltung im Rahmen des Aufbaus von Piperazin-2-on-Bibliotheken modifiziert wurden (Schemata 77 und 79). Um dieses neue Synthesekonzept an der festen Phase realisieren zu können, war die Darstellung und Umsetzung von Nitron **20** über den traditionellen Weg in Lösung unabdingbar (Schemata 12, 65 bis 67).

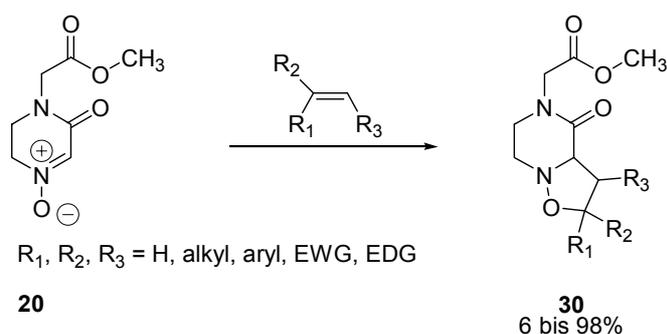
Als Grundbaustein wurde ein Piperazin-2-on-Scaffold ausgewählt, welches sich durch eine hohe biologische Aktivität in diversen Bereichen der medizinischen Chemie, wie auch im Pflanzenschutz auszeichnet (vgl. Kapitel 2.1).

Die Synthese des Piperazin-2-on-nitrons **20** in Lösung gelang in einer fünfstufigen Synthese ausgehend von Chloressigsäureethylester **17** und Ethylendiamin **18** in einer Gesamtausbeute von 43% (Schema 65). Der Schlüsselschritt der Sequenz stellte die Darstellung des Nitrons **20** dar, wobei Methoden angewandt werden mussten, die einen späteren Einsatz an der festen Phase erlauben sollten. Die besten isolierten Ausbeuten (~73%) konnten unter Verwendung von Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen an Natriumwolframat erzielt werden (Schema 65).



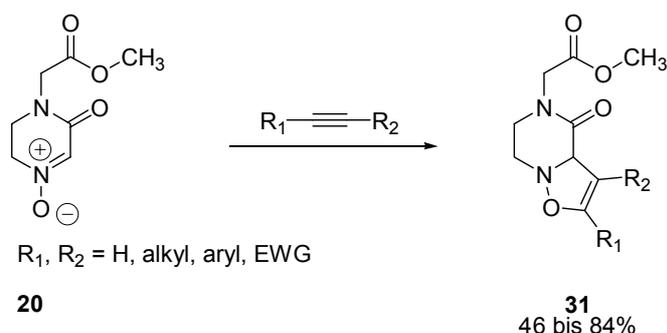
Schema 65. Darstellung des Piperazin-2-on-nitrons **20** in Lösung

Das Piperazin-2-on-nitron **20** wurde nachfolgend in thermischen [3+2] Cycloadditionen mit zehn verschiedenen substituierten Alkenen zu den gewünschten Isoxazolidinen in sehr guten Regio- und Diastereoselektivitäten umgesetzt. So konnte in allen untersuchten Systemen nur ein einziges Regioisomer nachgewiesen und in acht von zehn Fällen nur ein einziges Diastereomerenpaar isoliert werden (Schema 66).



Schema 66. Darstellung der Isoxazolidine **30** in Lösung

Des weiteren wurde das Nitron **20** in [3+2] Cycloadditionen mit Alkinen zur Darstellung von Isoxazolidinen **31** eingesetzt, die nach optimierter Durchführung und dem Ausloten der Reinigungsbedingungen in guten Ausbeuten und Regioselektivitäten isoliert werden konnten (Schema 67).

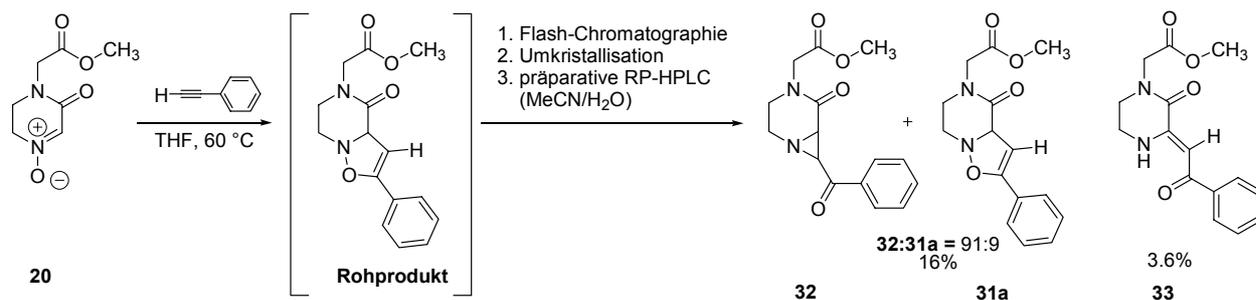


Schema 67. Darstellung der Isoxazolidine **31** in Lösung

Anhand der Untersuchungen in Lösung konnten wichtige Eigenschaften der Isoxazolidine, wie deren Tendenz aufgrund ihrer Thermo- bzw. Säurelabilität zu Aziridinen oder Enaminen umzulagern, erarbeitet werden, um die Synthesbedingungen derart zu optimieren, daß die Bildung ungewünschter Umlagerungs- und Nebenprodukte vermieden werden konnte. Erfolgte die Reinigung der Roh-

3 Zusammenfassung und Ausblick

Produkte beispielsweise nicht ausschließlich unter neutralen Bedingungen mittels präparativer RP-HPLC, so konnten statt der gewünschten Isoxazoline ferner die aus diesen hervorgegangenen Umlagerungsprodukte isoliert werden, wie am Beispiel der [3+2] Cycloaddition mit Phenylacetylen in Schema 68 dargestellt. Eine Ausnahme bildet die Umsetzung mit 2-Ethynylpyridin, bei der die Umlagerung zum Aziridin aufgrund des Substitutionsmusters nicht zurückgedrängt werden konnte.

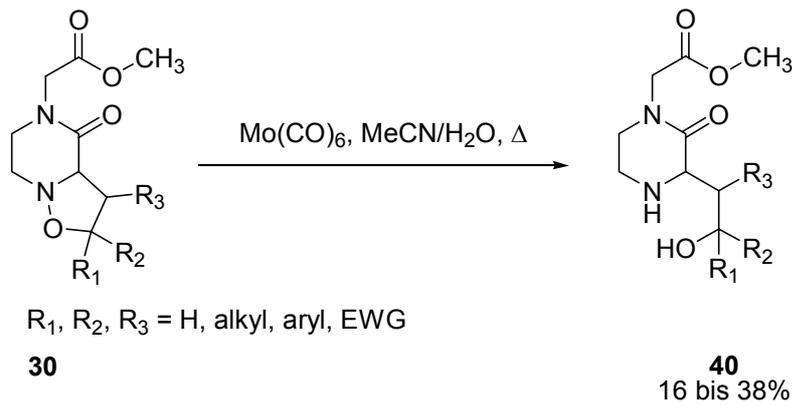


[a] Bei ausschließlicher Reinigung des Rohproduktes mittels präparativer RP-HPLC (MeCN/H₂O) wird das Isoxazolin **31a** in 84% Ausbeute isoliert. Die Bildung der Umlagerungsprodukte **32** und **33** konnte dabei nicht beobachtet werden.

Schema 68. Optimierung der Isoxazolinsynthese dargestellt am Beispiel des Phenylacetylen-Cycloadduktes **31a**

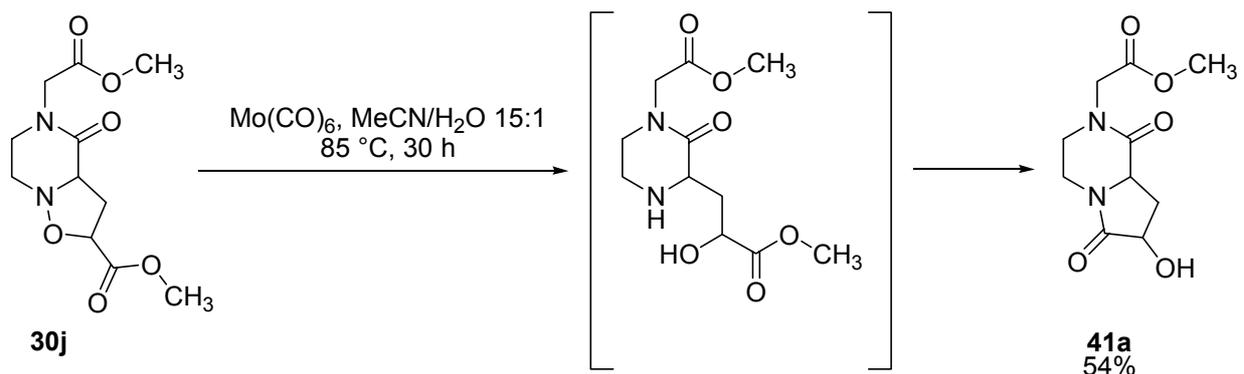
Neben thermisch geführten [3+2] Cycloadditionen mit Alkenen und Alkinen wurden Lewisäure-katalysierte Umsetzungen mit Ytterbiumtriflat durchgeführt, wobei jedoch deutlich längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden mußten. Ferner wurden die gewünschten Produkte in Abhängigkeit von dem eingesetzten Dipolarophil teilweise in erheblich geringeren Ausbeuten isoliert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Modifizierung der erhaltenen Isoxazolidine, um so eine größere Produktbreite bei der späteren Übertragung auf den polymeren Träger zu ermöglichen. Dies konnte durch eine reduktive Molybdänhexacarbonyl-vermittelte N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen realisiert werden, die wiederum weitere Optionen zur Diversifizierung bieten. In Lösung wurden sieben Isoxazolidine untersucht, wobei fünf N-O-Bindungen der entsprechenden Moleküle erfolgreich gespalten werden konnten (Schemata 26 und 69). Als aufwendig erwiesen sich jedoch die mehrfachen Reinigungsoperationen zur Abtrennung der Molybdänspezien, die bei dem System an fester Phase nicht auftraten.



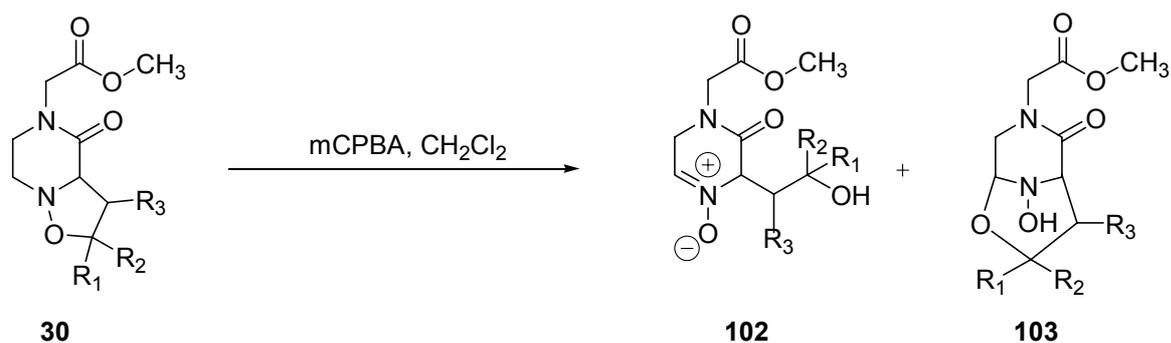
Schema 69. Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen **40** in Lösung

Neben den 1,3-Aminoalkoholen **40** konnten bei entsprechender Substitution des Isoxazolidins annellierte Lactame **41** isoliert werden, die in einem zweistufigen Dominoprozeß, bestehend aus der reduktiven N-O-Bindungsspaltung und einem nachfolgenden intramolekularen Ringschluß, gebildet wurden (Schema 70).



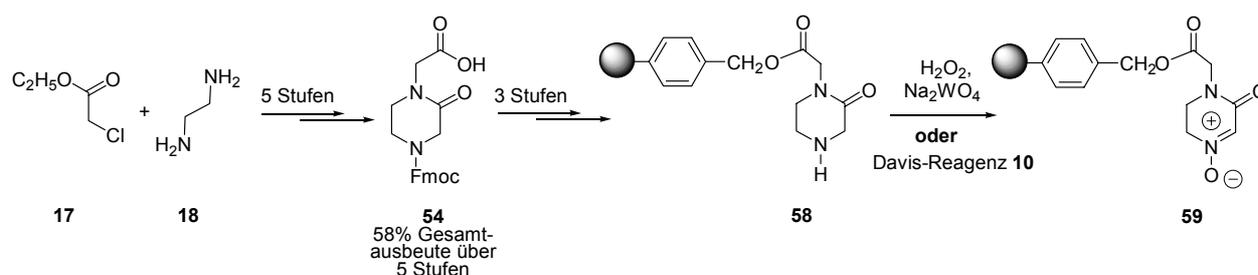
Schema 70. Darstellung des annellierten Lactams **41a** mittels Mo(CO)_6 -vermittelter N-O-Bindungsspaltung am Beispiel des Methylacrylat-Cycloadduktes **30j**

Neben der reduktiven, wurden erste Untersuchungen zur oxidativen *meta*-Chlorperbenzoesäure-vermittelten N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen mit dem Ziel der Darstellung von Nitronen der zweiten Generation **102** durchgeführt. In Abhängigkeit des Substrates wurden neben den gewünschten 1,3-Dipolen **102** die durch intramolekularen Ringschluß gebildeten Hydroxylaminaddukte **103** isoliert, die häufig als einzige Produkte der oxidativen N-O-Bindungsspaltung nachgewiesen und isoliert werden konnten (Schema 71).



Schema 71. Oxidative N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinen

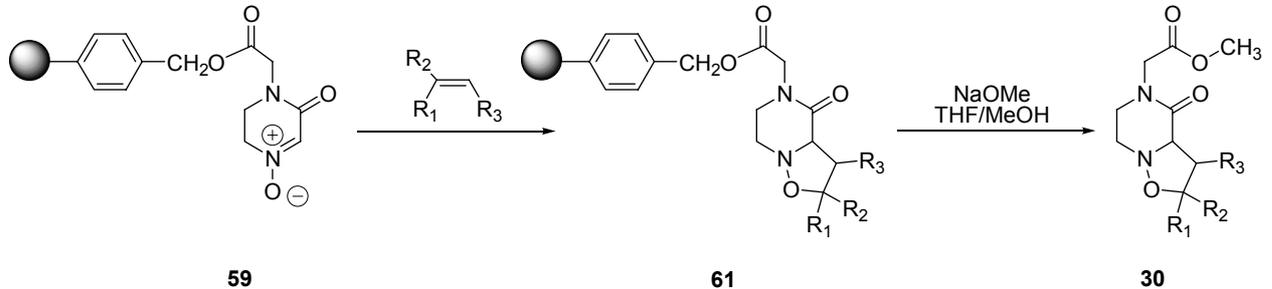
Basierend auf den für das System in Lösung erzielten Ergebnissen erfolgte die Darstellung des an Wangharz immobilisierten cyclischen Nitrons **59**. Dazu wurde zunächst der zur Anbindung an die feste Phase geeignete Nitronvorläufer **54** in einer fünfstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 58% dargestellt. Nach der Immobilisierung dieses geschützten Amins an Wangharz wurde das sekundäre Amin **58** freigesetzt, welches nachfolgend zum polymergebundenen Nitron **59** funktionalisiert wurde. Dieser Schlüsselschritt konnte in Analogie zu dem System in Lösung unter jedoch modifizierten Bedingungen mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen an Natriumwolframat oder aber mittels Davis-Reagenz **10** realisiert werden (Schema 72).



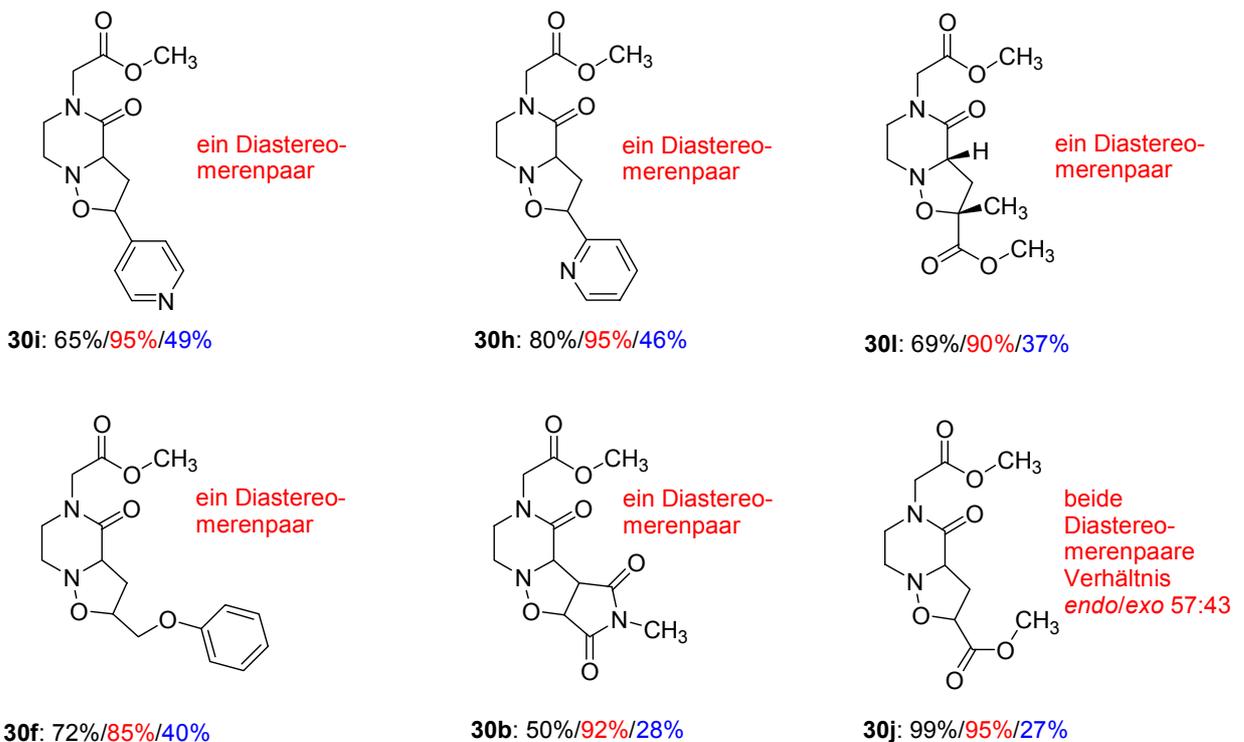
Schema 72. Darstellung des an Wangharz immobilisierten Piperazin-2-on-nitrons **59**

Das immobilisierte Nitron **59** wurde unter Einsatz von 12 verschiedenen substituierten Alkenen zu Isoxazolidinen umgesetzt, die unter thermischen Reaktionsführungen in Gegenwart von 16-17 Äquivalenten Dipolarophil dargestellt und nach Abspaltung mittels Natriummethanolat in Reinheiten von über 85% erhalten wurden. Die gewünschten Isoxazolidine wurden nach der Reinigung durch präparative RP-HPLC in Analogie zu dem System in Lösung mit exzellenten Regio- und Diastereo-

selektivitäten in Ausbeuten von 27 bis 82% über 6 Stufen am polymeren Träger isoliert. Von 12 erprobten Cycloadditionen konnten in neun Fällen das gewünschte Isoxazolidin erhalten werden (Schema 73).



Auszug der mittels Festphasensynthese dargestellten Isoxazolidine:

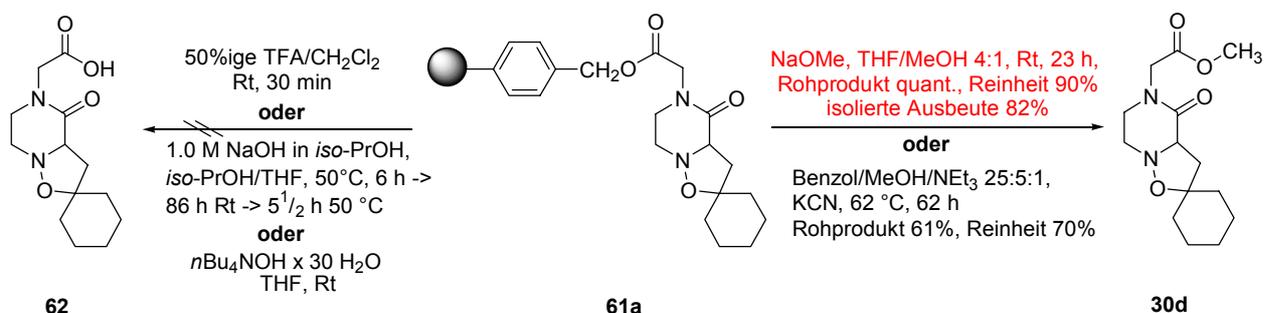


Ausbeute Rohprodukt/Reinheit des Rohproduktes/isolierte Ausbeute über 6 Stufen nach präparativer RP-HPLC

Schema 73. Synthese von Isoxazolidinen an der festen Phase

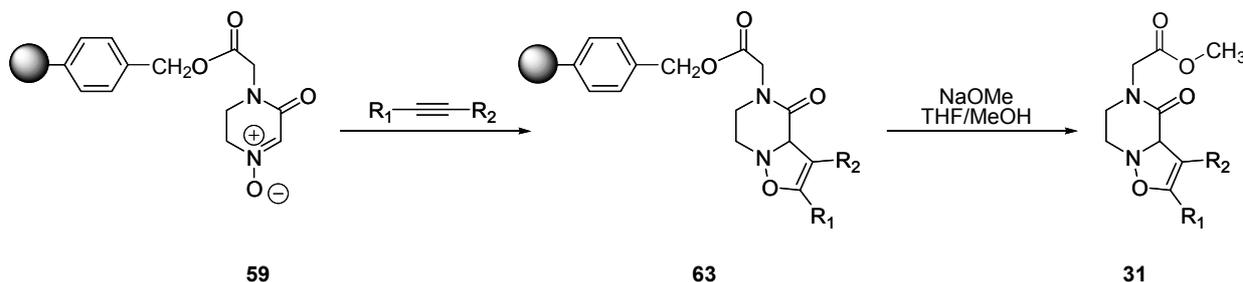
Die Abspaltung der Heterocyclen stellte eine besondere Herausforderung dar, da bei Anwendung sämtlicher Säure-vermittelter Abspaltungsmethoden die gewünschten Produkte nicht erhalten werden konnten, wie am Beispiel des Methylencyclohexan-Cycloadduktes gezeigt (Schema 74). Unter basischen Bedingungen konnte dagegen die Abspaltung erfolgreich durchgeführt werden, wobei das beste Resultat unter Verwendung von Natriummethanolat bei Raumtemperatur erreicht wurde (Schema 74).

3 Zusammenfassung und Ausblick

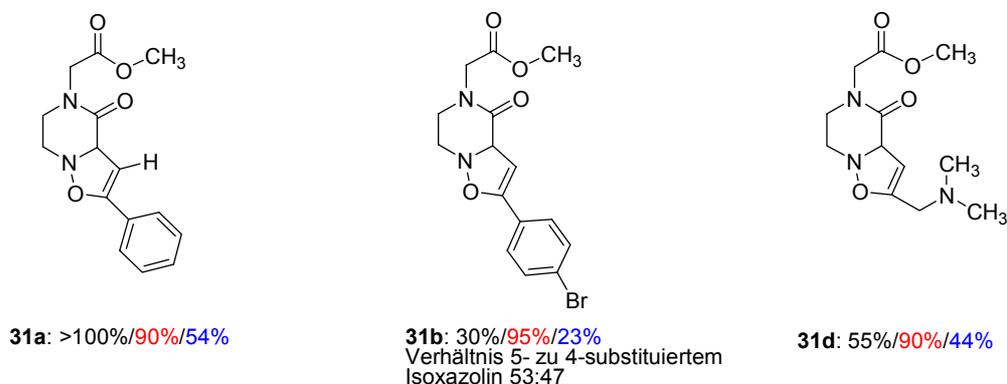


Schema 74. Untersuchungen zur Abspaltung polymergebundener Isoxazolidine am Beispiel des Methylencyclohexan-Cycloadduktes **61a**

Erstmalig gelang in dieser Arbeit die Darstellung und Isolierung von Isoxazolidinen über den Weg an der festen Phase. Basierend auf umfangreichen Untersuchungen in Lösung und der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die feste Phase, u. a. durch die Verwendung hoher Überschüsse an Dipolarophil, konnten die gewünschten Isoxazolidine in sehr guten Reinheiten von 90 bis 95%, guten Regio-selektivitäten und Gesamtausbeuten von 23 bis 54% über 6 Stufen an der festen Phase isoliert werden (Schema 75).



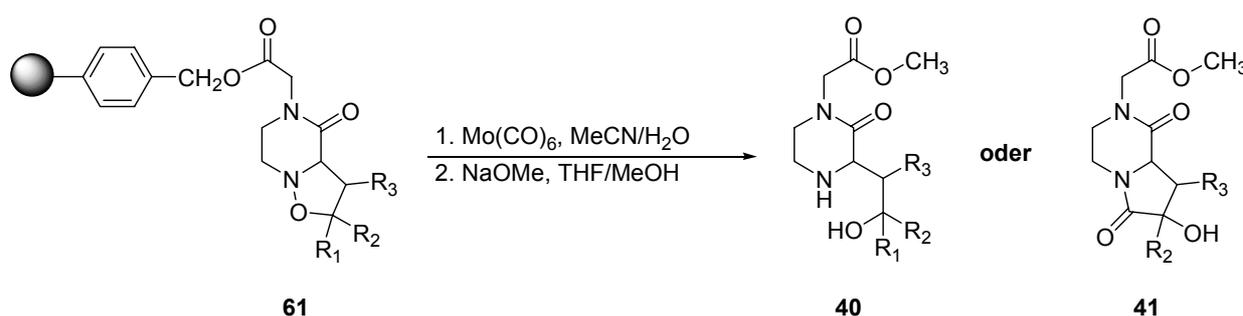
Mittels Festphasensynthese dargestellte Isoxazolidine:



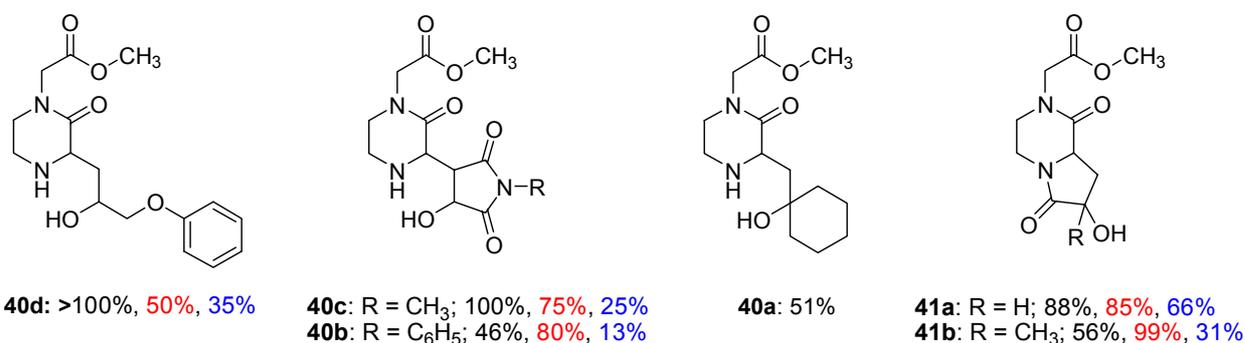
Ausbeute Rohprodukt/Reinheit des Rohproduktes/isolierte Ausbeute über 6 Stufen nach präparativer RP-HPLC

Schema 75. Darstellung von Isoxazolidinen an der festen Phase

Um den Aufbau einer Substanzbibliothek zu ermöglichen, wurde ausgehend von einem oder wenigen Bausteinen eine flexible Synthese möglichst diversifizierter Produkte angestrebt, um so die Vorteile der Festphasensynthese effektiv zu nutzen. Daher wurden die polymergebundenen Isoxazolidine in einer Molybdänhexacarbonyl-vermittelten reduktiven N-O-Bindungsspaltung zu 1,3-Aminoalkoholen bzw. annellierten Lactamen umgesetzt, die wiederum die Option zu weiteren Modifizierungen bieten. In sechs von elf untersuchten Systemen konnte die N-O-Bindung erfolgreich geöffnet und die 1,3-Aminoalkohole bzw. annellierten Lactame in Reinheiten von 50 bis 99% erhalten und nach präparativer RP-HPLC in Ausbeuten von 13 bis 66% über sieben bzw. acht Stufen am polymeren Träger isoliert werden (Schema 76). Bei dieser Reaktion erwies sich der Einsatz der Festphasensynthese als vorteilhaft, da die mehrfachen aufwendigen Reinigungsoperationen in Lösung zur Abtrennung der Molybdänspezies durch einfache Waschoperationen ersetzt werden konnten.



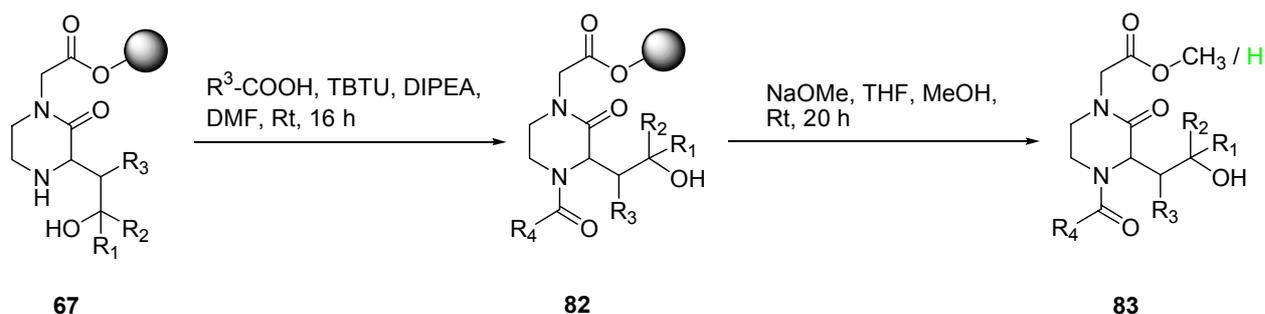
Mittels Festphasensynthese dargestellte 1,3-Aminoalkohole und annellierte Lactame



Ausbeute Rohprodukt / Reinheit des Rohproduktes / isolierte Ausbeute über 7 bzw. 8 Stufen nach präparativer RP-HPLC

Schema 76. Mo(CO)_6 -vermittelte N-O-Bindungsspaltung an fester Phase

Die 1,3-Aminoalkohole wurden nachfolgend bei der BASF AG in Ludwigshafen zum Aufbau einer Substanzbibliothek mittels automatisierter Festphasensynthese eingesetzt. Nach der Acylierung der sekundären Amine sollten die Hydroxylgruppen mittels Mitsunobu-Reaktionen adressiert werden. Dazu wurden die 1,3-Aminoalkohole **67a – 67d** in vier parallelen Ansätzen mit jeweils vier verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt und die erhaltenen acylierten Derivate nachfolgend mit drei verschiedenen substituierten Phenolen verethert. In allen Fällen, mit Ausnahme des sterisch sehr anspruchsvollen *N*-Phenylmaleinimid-substituierten Derivates **67b**, konnten die gewünschten *N*-acylierten Produkte nach der Abspaltung vom polymeren Träger über präparative RP-HPLC isoliert und charakterisiert werden, bei zumeist unvollständigen Umsätzen. Im Gegensatz zu den manuell geführten Reaktionen konnten neben den bei der Abspaltung vom polymeren Träger veresterten Produkten, auch die entsprechenden Carbonsäurederivate nachgewiesen werden. Dies ist auf Wasserspuren in den eingesetzten Lösungsmitteln, die drastischeren Aufarbeitungsbedingungen (Zentrifuge, 60 °C) und die im Rahmen der automatisierten Synthesen erfolgten verkürzten Waschoperationen und kürzeren Trocknungszeiten zurückzuführen (Schema 77).

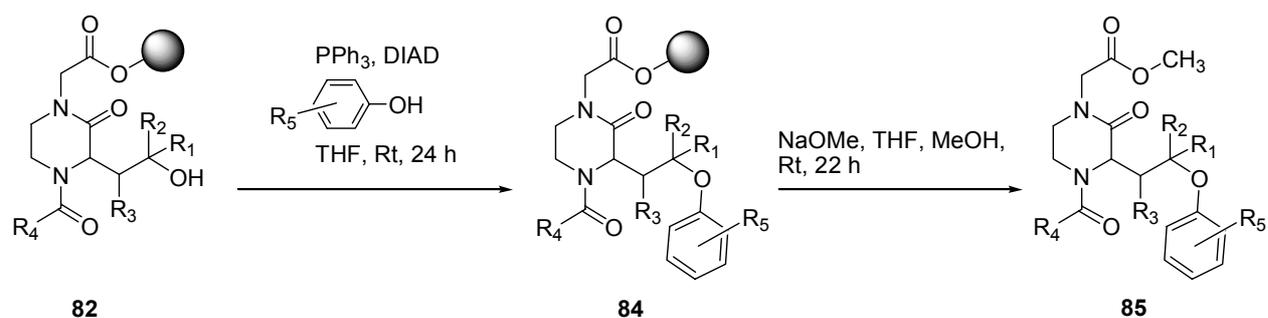


| 1,3-Amino- alkohol \ R ₄ | | | | |
|--|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | (88) [75] 7 | (100) [80] 8 | (75) [35] 3 | (59) [86] 3 |
| | (77) [72] 5 | (75) [92] 5 | (67) [58] 3 | (74) [74] 11 |
| | (91) [31] 8 | (66) [41] 4 | (62) [43] 7 | (70) [43] 9 |

(Umsatz; schwarz: ausschließlich verestertes Produkt, grün: Nachweis des nach der Abspaltung veresterten Produktes und des Carbonsäurederivates) [Reinheit gemäß analytischer RP-HPLC-MS] isolierte Ausbeute nach präparativer RP-HPLC

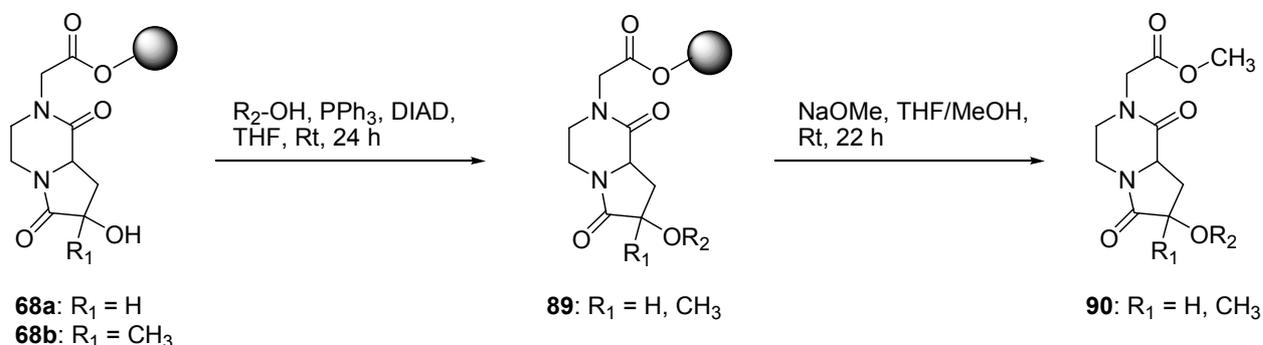
Schema 77. Übersicht der mittels automatisierter Festphasensynthese erfolgreich isolierten *N*-acylierten Derivate

Die sich anschließenden Mitsunobu-Reaktionen der acylierten Derivate verliefen aus sterischen Gründen weniger erfolgreich. So konnten nur in fünf der 48 durchgeführten Synthesen die gewünschten Produkte isoliert werden. Die erfolgreichen Darstellungen lassen sich alle auf Umsetzungen mit dem Allylphenylether-Cycloaddukt **61h** zurückführen (Schema 78).



Schema 78. Mitsunobu-Reaktionen mittels automatisierter Festphasensynthese

Neben den 1,3-Aminoalkoholen **67** wurden auch die annellierte Lactame **68a** und **68b** in automatisiert geführten Mitsunobu-Reaktionen an der festen Phase modifiziert. Die erhaltenen Produkte **90a – 90d** konnten im Fall des sterisch weniger anspruchsvollen sekundären Alkohols **68a** in Reinheiten von über 96% und in Gesamtausbeuten von 16 bis 20% nach neun Stufen am polymeren Träger isoliert werden. Die gewünschten Produkte **90e, 90f und 90h** im Fall des tertiären Alkohols **68b** konnten dagegen aufgrund des größeren sterischen Anspruches nur in Reinheiten von 10 bis 20% und in Ausbeuten von 5 bis 16% nach neun Stufen am polymeren Träger isoliert werden (Schema 79).

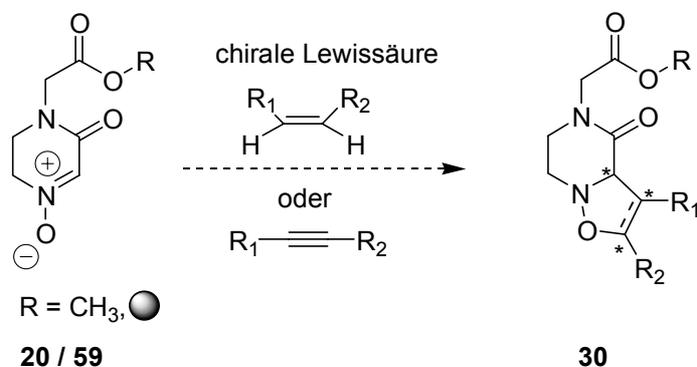


Schema 79. Übersicht der mittels Mitsunobu-Reaktion modifizierten Lactame in einer automatisierten Festphasensynthese

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sowohl in Lösung als auch an der festen Phase die Darstellung des Nitrons **20** respektive **59** in guten Ausbeuten gelang. Auch die nachfolgenden [3+2] Cycloadditionen, die reduktive N-O-Bindungsspaltung, sowie die weiteren Modifikationen der erhaltenen 1,3-Aminoalkohole bzw. annellierten Lactame konnten erfolgreich durchgeführt werden.

Ausblick

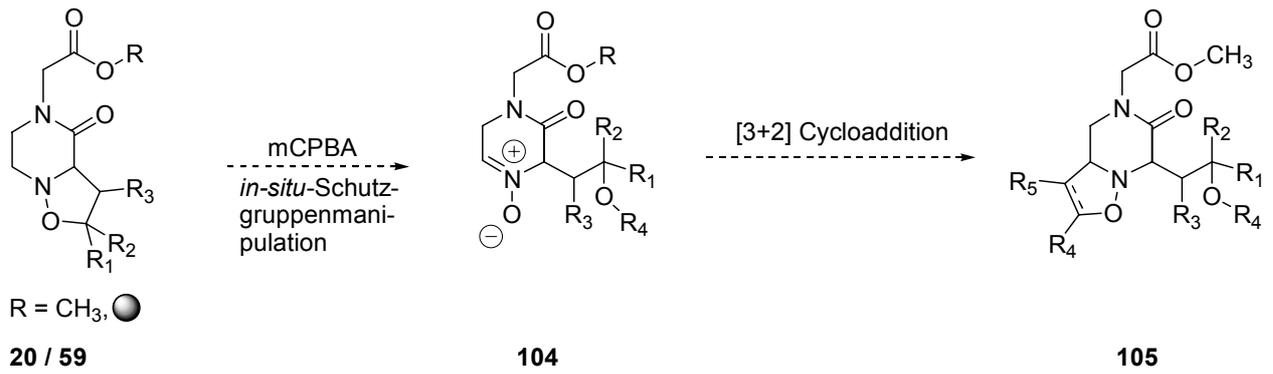
Nachdem die Synthesen von Isoxazolidinen und Isoxazolinen sowohl in Lösung als auch an der festen Phase unter einer thermischen Reaktionsführung zuverlässig in guten Ausbeuten und mit sehr guten Regio- und Diastereoselektivitäten realisiert werden konnten, ist eine enantioselektive Reaktionsführung (-> Metallsalz- / Liganden-Screening) anzustreben.⁸⁰ Dies würde das vorgestellte Synthesekonzept sowohl in Lösung als auch an der festen Phase erweitern, um es z. B. im Rahmen von Wirkstoffsynthesen anzuwenden. Dies stellt im Hinblick auf die beschriebene Bedeutung des Piperazin-2-on-Scaffolds ein sehr erstrebenswertes Ziel dar.



Schema 80. *Enantioselektive [3+2] Cycloadditionen*

Des weiteren könnten die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung optimiert werden, indem Methoden entwickelt werden, um die vielfach beobachtete Bildung der Hydroxylaminaddukte zugunsten der Nitrone der zweiten Generation zu vermeiden. Dies könnte beispielsweise durch ein *in-situ* Schützen der Hydroxylfunktionalität während der oxidativen N-O-Bindungsspaltung oder durch eine Reaktionsführung in Gegenwart von 1,4-Benzo-chinon⁸¹ möglich sein (Schema 81). Ein erster Erfolg zur Synthese eines Nitrons der zweiten Generation an der festen Phase, sowie dessen weitere Umsetzung in einer nachfolgenden [3+2] Cycloaddition konnte in einer 10-stufigen Synthese bereits im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt werden (Schema 81).

3 Zusammenfassung und Ausblick



Schema 81. Darstellung von Nitronen der zweiten Generation und deren Umsetzung in einer nachfolgenden [3+2] Cycloaddition

4. Experimenteller Teil

4.1. Allgemeine Arbeitstechniken

4.1.1 Meßgeräte und Hilfsmittel

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach *Dr. Totoli* der Firma *Büchi* gemessen und sind unkorrigiert.

NMR-Spektroskopie

Die Aufnahmen der ^1H -NMR und ^{13}C -NMR Kernresonanzspektren erfolgten bei Raumtemperatur mit folgenden Geräten:

200 MHz- ^1H -NMR- und 50.3 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren mit einem *Bruker-AC200*, 400 MHz- ^1H -NMR- und 100.6 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren mit einem *Bruker-AC400*, 500 MHz- ^1H -NMR- und 125.7 MHz- ^{13}C -NMR-Spektren mit einem *Bruker-DRX500*. ^1H - ^1H -COSY-, HMBC-, NOE- und HMQC-Spektren wurden mit einem *Bruker-ARX400*- bzw. einem *Bruker-DRX500*-Gerät aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan angegeben, wobei die Protonenrestsignale der jeweiligen deuterierten Lösungsmittel als interne Standards verwendet wurden. Die Multiplizitäten der Kohlenstoffatome wurden über DEPT-Experimente bestimmt.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden zum einen mit einem *Perkin-Elmer* Spektrometer 881 als ATR (Attenuated Total Reflectance) aufgenommen. Zum anderen wurde ein *Perkin-Elmer* FT-IR Spektrometer 1760X für das Messen von Spektren fester Substanzen in einer KBr-Phase, für Spektren gelöster Substanzen in einer Flüssigkeitsküvette mit

4 Experimenteller Teil

Natriumchlorid-Fenstern der Firma *Perkin-Elmer* und für Aufnahmen von Ölen und Flüssigkeiten zwischen NaCl-Platten verwendet. Des weiteren wurde das FT-IR Spektrometer Magna 750 der Firma *NICOLET* für die Messungen von Spektren fester Substanzen in einer KBr-Phase eingesetzt.

Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie von niedriger wie auch von hoher Auflösung wurde mit folgenden Geräten durchgeführt:

EI-Massenspektren: *Varian* CH 7A, MAT 311A und MAT 711.

FD-Massenspektren: *Finnigan* MAT 95 SQ.

Die Proben wurden über einen Direkteinlaß gemessen und bei einem Ionisierungspotential von 70 eV durch Elektronenstoß (EI) ionisiert. Die Signalintensitäten sind in Klammern in Prozent angegeben.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden zum einen von dem mikroanalytischen Labor des Fachbereichs Chemie und Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz mit einem CHN-Gerät Vario El der Firma *Heraeus*, zum anderen am Institut für Chemie an der Technischen Universität Berlin unter Verwendung eines Elementar Vario El der Firma *Analytik Jena* durchgeführt.

4.1.2. Lösungsmittel und Reagenzien

Alle für Reaktionen in Lösung und für manuell durchgeführte Festphasensynthesen eingesetzten absolutierten Lösungsmittel wurden in „*pro analysi*“ Qualität nach in der Literatur⁸² üblichen Verfahren getrocknet: Tetrahydrofuran und Benzol über Kalium/Benzophenon, Dichlormethan, Triethylamin und Pyridin über Calciumhydrid, Ethanol über Natrium/Diethylphthalat und Chloroform über Phosphorpentoxid. Ethylendiamin wurde drei Tage unter Lichtausschluß über Natriumhydroxid gelagert

und nach dem Abdekantieren der überstehenden Lösung über Natrium getrocknet. Dimethylformamid über Molekularsieb wurde mit der Qualität „*pro analysi*“ von *Fluka* in einer mit Septum verschlossenen Flasche bezogen, mittels Kanüle unter Argondruckausgleich entnommen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Acetonitril und Methanol wurden in „*HPLC-Grade*“ und Dioxan in „*pro analysi*“ Qualität ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die für die automatisierten Synthesen verwendeten Lösungsmittel wurden in „*pro analysi*“ Qualität ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Zur Extraktion, zur Hyflo-Filtration und zur chromatographischen Aufreinigung (Flash- und Unterdruck-Chromatographie) wurden Lösungsmittel technischer Qualität eingesetzt, die wie folgt gereinigt wurden: Petrolether (40-70 °C), Pentan und Dichlormethan wurden über Phosphorpentoxid, Essigester über Kaliumcarbonat und Diethylether über Kaliumhydroxid/Kupfer(I)chlorid destilliert. Aceton und Methanol wurden destilliert. Zur analytischen RP-HPLC und zur Säulenchromatographie mittels RP-HPLC wurde käufliches Acetonitril und Wasser in der Qualität „*HPLC-Grade*“ der Firma *Fisher Scientific* eingesetzt.

Das für die Reaktionen an der festen Phase eingesetzte Wangharz (Wangharz SS) wurde von *Advanced ChemTech* (ACT) in Belegungen von 0.4 mmol/g, 0.78 mmol/g, 0.8 mmol/g und 0.9 mmol/g der Korngrößen 100-200 mesh, 1% DVB bezogen. Des Weiteren wurde Wangharz der Belegung 0.78 mmol/g der Korngrößen 100-200 mesh, 1% DVB von *novabiochem* eingesetzt.

Trifluoressigsäure der Qualität „spectrophotometric grade“ wurde von *Aldrich*, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-succinimid von *novabiochem* und Natriummethanolat von *Merck* bezogen.

Kaliumbromid zur Anfertigung von Preßlingen wurde in der entsprechenden Qualität für die IR-Spektroskopie von *Merck* bezogen und vor Gebrauch bei ca. 750 °C im Hochvakuum für 10 h getrocknet.

Deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden von der *Deutero GmbH* bezogen. Deuteriochloroform wurde zur Entfernung von Säurespuren vor

Gebrauch über eine Kartusche mit neutralem Aluminiumoxid (MN-Aluminiumoxid, neutral, *Machery-Nagel*) filtriert und sofort eingesetzt.

4.1.3 Arbeitstechniken für Reaktionen an fester Phase und in Lösung

A. Reaktionen in Lösung und an fester Phase bei manueller Reaktionsführung

Reaktionen in Lösung

Soweit nicht anders beschrieben, wurden alle Reaktionen unter Argon-Überdruck-Atmosphäre durchgeführt.

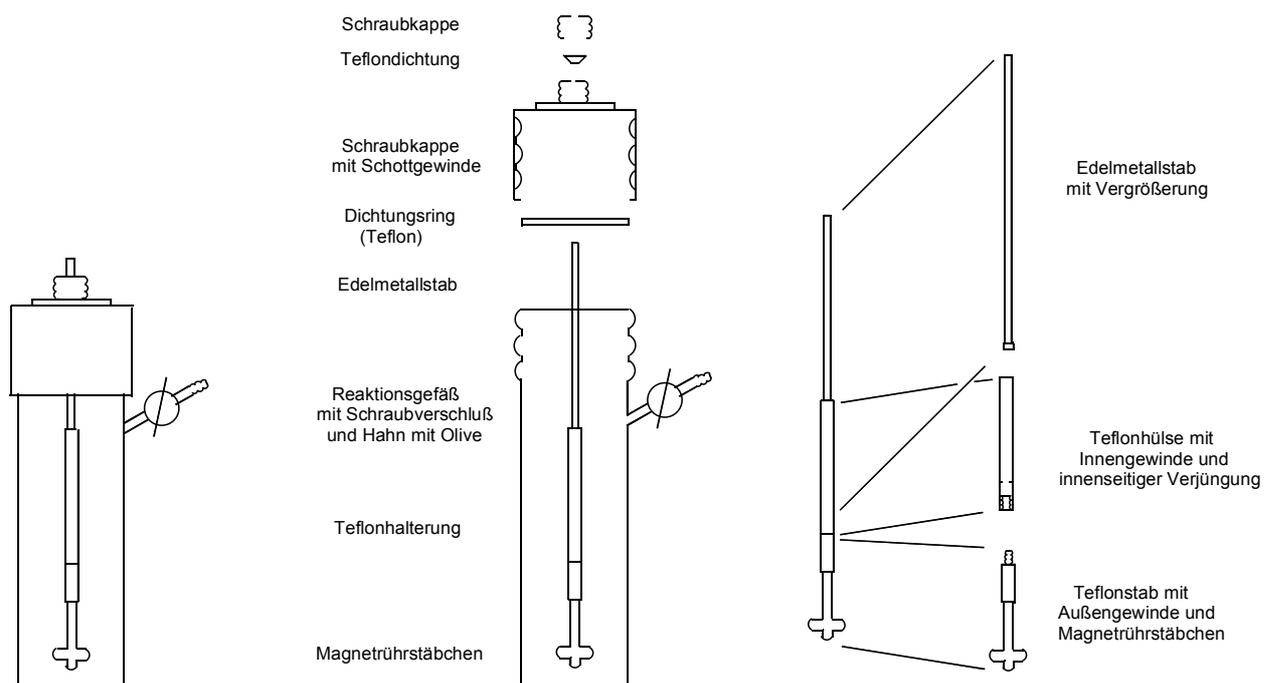
Zur Entfernung von Feststoffen wurden die entsprechenden Suspensionen über Hyflo Super Cel[®] (Fluka) mittels Unterdruck filtriert.

Reaktionen an fester Phase bei manueller Reaktionsführung

Alle Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, unter Argon-Überdruck-Atmosphäre in silanisierten Reaktionsgefäßen durchgeführt. Zum Silanisieren wurden die Reaktionsgefäße (Schemata 82 und 83) 15 min mit einer 20%igen Lösung von Dichlordimethylsilan in Dichlormethan und im Anschluß 15 min mit Methanol behandelt und diese abschließend mindestens 2 h auf 120 °C erwärmt.

Die Untersuchungen zur sauren Abspaltung der an den polymeren Träger angebondenen Produkte wurden in Spritzenreaktoren der Firma *Separtis* mit Fritten von 20 µm in der Qualität „*analytical grade*“ mit einem Reaktionsvolumen von 6 ml oder 15 ml durchgeführt (Schema 83). Die Spritzenreaktoren wurden auf einem *IKA* Horizontalschüttler 260 basic angebracht und mit 150 l/min bis 200 l/min durchmischt. Als vorteilhafter erwies sich allerdings ein an kommerziell erhältlichen Zellkulturflaschen orientierter Reaktor (Schema 82), da hierdurch unter Argon-Überdruck-Atmosphäre bei tiefen und erhöhten Temperaturen gearbeitet werden konnte. Diese Reaktoren wurden für alle manuell geführten Reaktionen, die nicht bei Raumtemperatur geführt wurden, und die Abspaltungen unter Verwendung von

Natriummethanolat eingesetzt. Mit einem Reaktionsvolumen von 180 ml und einer Gesamthöhe von 20 cm, einer Höhe bis zu dem Hahn von 15 cm bei einem Durchmesser von 4 cm werden Reaktionen ermöglicht, bei denen bis zu 6.5 g Harz eingesetzt werden konnten. In diesen Festphasenreaktoren wird das Harz nicht geschüttelt, sondern vergleichbar den Zellen in Kulturflaschen, gerührt. Um die mechanische Beanspruchung des Harzes zu minimieren, ist der Rührer an einer speziellen Konstruktion befestigt und rührt „schwebend“ in der Reaktionslösung (Schema 82). Das Reaktionsgefäß ist in seiner Größe so angepaßt, daß es in einem *Variomag* Reaktionsblock Typ 6.4 von H+P verwendet werden kann, mittels dessen die Reaktionen bei erhöhten Temperaturen bzw. unter Rückfluß durchgeführt wurden. In das Reaktionsgefäß ist zum Verschließen und zum Aufhängen des „Rührsystems“ ein Schott-Gewinde GL32 eingebaut worden. Außerdem befindet sich im oberen Teil ein PTFE-Hahn NS14.5 mit Olive, so daß unter Argonatmosphäre gearbeitet werden kann.



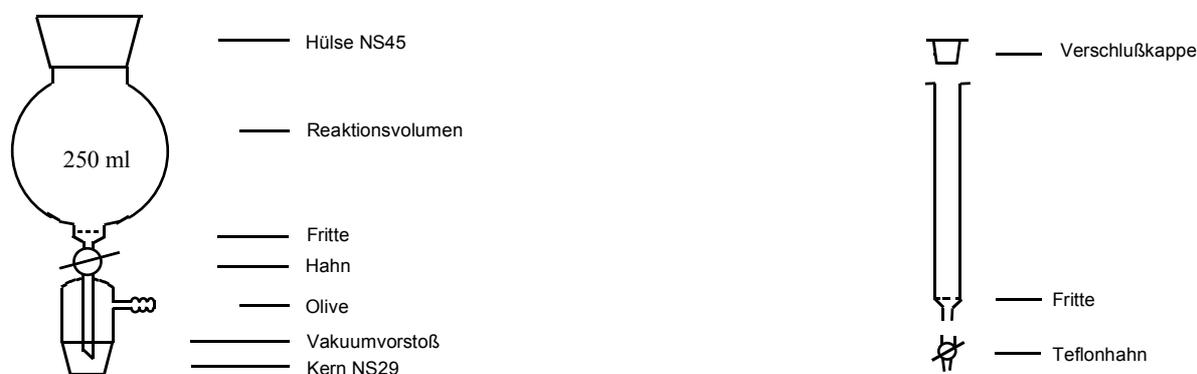
Schema 82. *Reaktionsgefäß für Synthesen an fester Phase unter thermischer Reaktionsführung oder zur Abspaltung vom polymeren Träger*

Für die Durchführung der Waschprozeduren wurden die Harze in Abhängigkeit von der eingesetzten Menge in Spritzenreaktoren der Firma *Septis* mit einem Reaktionsvolumen von 6 ml bzw. 15 ml und mit Fritten der Porengröße 20 μm in

4 Experimenteller Teil

„analytical grade“ Qualität oder in Fritten der Porosität 2 mit einem Durchmesser von 3.6 cm überführt und im Membranpumpenvakuum gewaschen. Die Harze wurden nachfolgend, wie bei den Versuchen vermerkt, im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Für Reaktionen bei Raumtemperatur (bis zu 7.0 g Wangharz), wie z. B. die Immobilisierung oder die Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe, wurde das in Schema 83 abgebildete, dem Merrifieldschen Festphasenreaktor² nachempfundene, silanisierte Reaktionsgefäß verwendet, welches an einem GFL 3005 Kreisschüttler der Gesellschaft für Labortechnik mbH angebracht und mit 150-200 U/min geschüttelt wurde.



Schema 83. *Reaktionsgefäße für Synthesen an der festen Phase bei Raumtemperatur*

Bestimmung der Belegung mittels elementaranalytischen Untersuchungen

Bei den elementaranalytischen Untersuchungen zur Bestimmung des Stickstoffanteils wurden stets auch die Ausgangsharze als Nullprobe berücksichtigt. Mittels der so erhaltenen Werte wurden die Umsätze der Reaktionen und die Belegungen der Harze berechnet.

Die Reaktionskontrollen der am polymeren Träger durchgeführten Reaktionen wurden durch IR-spektroskopische Untersuchungen geführt. Hierbei wird das Harz in einer KBr-Phase als Preßling vermessen.

Chromatographische Methoden

Flash-Chromatographien wurden an Kieselgel der Firma *ICN Biomedicals GmbH* (32-63 μm , 60 Å) oder der Firma *Baker* (30-60 μm) oder an *Florisil* (140-200 mesh) der Firma *Aldrich* durchgeführt. Für die Unterdruck-Chromatographien wurde Kieselgel der Firma *ICN Biomedicals GmbH* (63-200 μm , 60 Å) oder der Firma *Baker* (63-200 μm) eingesetzt.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgelplatten der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F₂₅₄) verwendet. Folgende Detektionsmethoden kamen zur Anwendung:

UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm für Aromaten.

Kaliumpermanganat-Lösung (1.25 g Kaliumpermanganat und 6.25 g Natriumcarbonat in 250 ml entionisiertem Wasser) als Tauchreagenz, wobei die Entwicklung durch vorsichtige Wärmeeinwirkung erfolgte.

Seebach-Reagenz (1.0 g Cer(II)sulfat, 2.50 g Molybdätophosphorsäure und 4 ml konzentrierte Schwefelsäure in 96 ml entionisiertem Wasser) als Tauchreagenz, wobei die Entwicklung durch vorsichtige Wärmeeinwirkung erfolgte.

Die analytischen RP-HPLC-Untersuchungen wurden mit der Pumpe *Bio-Tek System 525* von der Firma *Bio-Tek* mit vorgeschaltetem Entgaser, einem Diodenarraydetektor 545V der Firma *Bio-Tek* und einem Autosampler 565 der Firma *Kontron Instruments* betrieben. Als Säulenmaterial wurde eine Reversed-Phase Luna 5 μ C18 Säule (250•4.6 mm) der Firma *Phenomenex*[®] verwendet. Die angegebenen Reinheiten der analytischen RP-HPLC beziehen sich, falls nicht anders beschrieben, auf die Wellenlänge 210 nm. Die für die jeweiligen Verbindungen charakteristischen Retentionszeiten R_t sind entsprechend vermerkt.

Die präparativen RP-HPLC-Trennungen wurden an einer Anlage mit einer L-6200 Intelligent Pump und einem L-4200 UV-Detektor der Firma *Merck-Hitachi* durchgeführt. Als Säulenmaterial wurde eine Reversed Phase LUNA 10 μ -Prep C18 Säule (250•50 mm) der Firma *Phenomenex*[®] eingesetzt. Die Detektion wurde, falls nicht anders beschrieben, bei einer Wellenlänge von 210 nm durchgeführt. Die für die jeweiligen Verbindungen mit R_T angegebenen charakteristischen Retentionszeiten sind entsprechend vermerkt.

4 Experimenteller Teil

Sonstiges

Molekularsieb (4 Å) wurde sowohl in gepulverter, als auch gekörnter Form vor Benutzung bei ca. 750 °C im Hochvakuum getrocknet.

Tieftemperaturreaktionen wurden in einem Trockeneis/Aceton Kältebad durchgeführt.

B. Reaktionen an fester Phase bei automatisierter Reaktionsführung

Die für die automatisierten Festphasensynthesen verwendeten Lösungsmittel wurden in „pro analysi“ Qualität ohne weitere Reinigung und Trocknung eingesetzt. Die Reaktionen wurden IR-spektroskopisch nicht verfolgt bzw. kontrolliert. Ferner wurde bei den Durchführungen auf eine Inertgas-Atmosphäre verzichtet.

Reaktionen im kleinen Maßstab mit bis 250 mg Harz wurden in einem Myriad Core System der Firma *Mettler Toledo* durchgeführt (Schema 84). Eine Ausnahme stellten die Untersuchungen zur [3+2] Cycloaddition mit verschiedenen *N*-substituierten Maleinimiden dar, die unter Verwendung des Myriad Discoverer 3000 der Firma *Mettler Toledo* durchgeführt wurden.



Schema 84. *Myriad Core System der Firma Mettler Toledo mit zugehörigen Reaktionsgefäßen*

Zu den automatisierten Extraktionen wurde der Roboter Myriad Alex der Firma *Mettler Toledo* eingesetzt.

Die Filtrate wurden mit Hilfe der Vakuumzentrifuge Beta-RCV der Firma *Christ* mit dem Kondensator Alpha 2-4 der Firma *Christ* bei 60 °C zur Trockene eingengt.

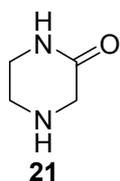
Chromatographische Methoden

Die analytischen RP-HPLC-Untersuchungen wurden mit der Anlage Agiland Series 1100 der Firma *Agiland* mit Massendetektor 1100 MSD der Firma *Agiland* durchgeführt. Als Säulenmaterial wurde eine Chromolith Speed ROD RP-18e 50•4.6 mm Säule der Firma *Merck* verwendet. Die Retentionszeiten R_t sind für die jeweiligen Verbindungen vermerkt.

Die Reinigungen erfolgten mittels präparativer RP-HPLC unter Einsatz der Anlage Thermo Finnigan Aqua der Firma *Finnigan* mit Massendetektor unter Verwendung einer Purospher® STAR RP-18 endcapped (3µm) 85•10 mm Säule der Firma *Merck*. Die für die jeweiligen Verbindungen charakteristischen Retentionszeiten R_T sind entsprechend vermerkt.

4.2 Versuche zu Kapitel 2.5

Darstellung von Piperazin-2-on **21**



In einem 2 l Dreihalskolben mit Tropftrichter werden in Analogie zu der von Aspinall⁴³ beschriebenen Vorgehensweise 160 g (2.66 mol, 6.0 Äquivalente) Ethylendiamin **18** in 500 ml abs. Ethanol vorgelegt und 54.4 g (0.44 mol, 1.0 Äquivalente) Chloressigsäureethylester **17** in 200 ml abs.

Ethanol bei Raumtemperatur binnen 4 h langsam zugegeben. Nach beendeter Zugabe lässt man die Reaktionslösung 2 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden 200 ml einer 2.20 M Natriummethanolatlösung (0.44 mol, 1.0 Äquivalente) zugegeben. Ausfallendes Natriumchlorid wird über eine Fritte im Membran-

4 Experimenteller Teil

pumpenvakuum abgesaugt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Nach Lagern über Nacht im Kühlschrank wird erneut ausgefallenes Natriumchlorid abgesaugt. Überschüssiges Ethylendiamin wird im Schnüffelvakuum bei 140 °C Ölbadtemperatur entfernt und die verbleibende Reaktionsmischung in einen 100 ml Einhalskolben mit der Schliffgröße NS 29 überführt. Das Produkt wird mittels einer Feststoffdestillation in einer Crigéeapparatur mit Schliffgrößen von NS 29 im Hochvakuum bei einer Ölbadtemperatur von 260 °C als gelber Feststoff destilliert. Dieser wird durch Umkristallisation gereinigt. Dazu wird der erhaltene Feststoff mit 90 ml Aceton versetzt und 1 h 30 min unter Rückfluß erhitzt. Schließlich werden der Lösung 400 ml Pentan zugesetzt. Die Suspension wird 2 h im Kühlschrank gekühlt. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und mit 300 ml Pentan gewaschen.

Ausbeute: 33.1 g (75%, 0.33 mol, Lit.⁴³ 45%) **21**, blaß gelber Feststoff, Schmp. 132 °C (Lit.⁴³ 136 °C korrigiert), $R_f = 0.28$ (Methanol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.42 (br s, 1H, NH-C=O), 3.42 (s, 2H, O=C-CH₂-NH), 3.30-3.24 (m, 2H, CH₂), 2.96-2.91 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 5.4 Hz, CH₂), 1.75 (br s, 1H, NH).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.5 (C=O), 49.6, 42.7, 42.2 (CH₂).

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3264 (NH), 2883, 1651 (C=O), 1497, 1466, 1411, 1343, 1133, 931.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3261 (NH), 3160, 3039, 2874, 1646 (C=O), 1496, 1464, 1409, 1337, 1314, 1273, 1252, 1205, 1132, 1122, 1015, 987, 968, 927, 876, 796, 686, 656.

IR (CH₂Cl₂): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 1673 (C=O), 1489, 1332.

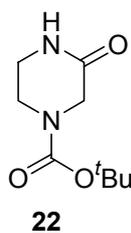
MS (FD) m/z (%): 101.4 (M⁺+1, 12.7), 100.4 (M⁺, 100).

MS (EI, 80 °C) m/z (%): 101 (M⁺+1, 8), 100 (M⁺, 100), 71 (36), 57 (12).

HR-MS (C₄H₈N₂O): ber.: 100.0636 gef.: 100.0629

C₄H₈N₂O (100.06): ber.: C 47.99, H 8.05, N 27.98

 gef.: C 48.07, H 8.09, N 27.90

Darstellung von 4-tert.-Butyloxycarbonylpiperazin-2-on **22**

12.0 g (0.12 mol, 1.0 Äquivalente) Piperazin-2-on **21** werden in einer 10%igen Lösung von Triethylamin (0.12 mol, 1.0 Äquivalente) in Tetrahydrofuran vorgelegt und die Suspension 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 32.70 g (0.15 mol, 1.25 Äquivalente) Di-tert.-butyl-dicarbonat zugegeben. Nach 20-minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 60.6 ml Methanol zugefügt, die Reaktionslösung weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend auf 60 °C erwärmt. Nach 2 h und 25 min zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit jeweils 150 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit je 120 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nachfolgend werden die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit jeweils 120 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der verbleibende gelbe Rückstand (13.5 g) wird mittels Unterdruck-Chromatographie (Ø der Säule 5.5 cm, Füllhöhe 8 cm) mit Pentan/Aceton 1:1 → Aceton gereinigt.

Ausbeute: 22.8 g (95%, 0.11 mol) **22**, weißer Feststoff, Schmp. 155 °C, $R_f = 0.28$ (Pentan/Aceton 1:1), $R_f = 0.80$ (Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.64 (br s, 1H, NH), 4.00 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 3.58-3.52 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 4.8$ Hz, CH₂), 3.33-3.27 (m, 2H, CH₂), 1.40 (s, 9H, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.42 (br s, 1H, NH), 4.01 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 3.57-3.55 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 5.2$ Hz, CH₂), 3.33-3.29 (m, 2H, CH₂), 1.41 (s, 9H, CH₃).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.6 (C=O), 153.8 (O-C=O), 80.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 47.3, 40.9, 39.7 (CH₂), 28.2 (CH₃).

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3313 (NH), 3196, 2980, 2971, 2934, 2886, 1693 (C=O, Boc), 1664 (C=O, Piperazin-2-on), 1498, 1400, 1365, 1339, 1283, 1244, 1173, 1130, 1100, 1077, 1002, 977, 952, 877, 834, 816, 773, 760, 726, 642.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3266 (NH), 2976, 2953, 2876, 1690 (C=O, Boc), 1665 (C=O), 1490, 1451, 1414, 1366, 1340, 1293, 1240, 1209, 1170, 1132, 1097, 1068, 1011, 987, 963, 918, 867, 767, 702.

4 Experimenteller Teil

IR (CH₂Cl₂): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3407 (NH), 1679 (br, C=O), 1368, 1336, 1168, 1131, 993.

MS (FD): m/z (%): 201.6 (M⁺+1, 40.9), 200.5 (M⁺, 100).

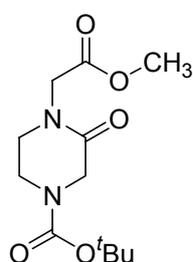
MS (EI, 120 °C) m/z (%): 201 (M⁺+1, 2), 200 (M⁺, 8), 145 (60), 144 (26), 127 (24), 100 (Pizerazin-2-on, 72), 57 (C(CH₃)₃⁺, 100).

HR-MS (C₉H₁₆N₂O₃): ber.: 200.1161 gef.: 200.1163

C₉H₁₆N₂O₃ (200.24): ber.: C 53.98, H 8.05, N 13.99

gef.: C 53.93, H 8.14, N 13.87

Darstellung von 1-Methoxycarbonylmethyl-4-tert.-butyloxycarbonylpiperazin-2-on **19**



19

In einem 500 ml Dreihalskolben werden 12.70 g (63.0 mmol, 1.0 Äquivalente) **22** in 280 ml Dimethylformamid gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nachfolgend werden 1.73 g (73.0 mmol, 1.15 Äquivalente) Natriumhydrid im Argongegenstrom zugegeben, 1 h unter Eiskühlung gerührt und anschließend 6.60 ml (69.0 mmol, 1.10 Äquivalente) Bromessigsäuremethylester mittels einer Spritze zugegeben. Nach weiterem 20-minütigem Rühren unter Eiskühlung lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 18 h werden der Reaktionslösung zur Aufarbeitung 10 ml Methanol, 10 ml entionisiertes Wasser und 180 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben. Die wässrige Phase wird einmal mit 250 ml und dreimal mit jeweils 140 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeengt. Verbleibendes Dimethylformamid wird nachfolgend unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 55 °C binnen 2 h entfernt. Es verbleiben 13.4 g einer orangefarbenen Flüssigkeit, die mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Aceton 4:1 → Pentan/Aceton 2:1 als Laufmittel gereinigt wird.

Ausbeute: 14.16 g (82%, 52.0 mmol) **19**, weißer Feststoff. Schmp. 57 °C, R_f = 0.60 (Pentan/Aceton = 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.15 (s, 2H, NCH₂COOCH₃), 4.11 (s, 2H, O=C-CH₂-N), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.69-3.66 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 5.5 Hz, CH₂), 3.42-3.39 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 5.5 Hz, CH₂), 1.44 (s, 9H, CH₃).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.16 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.13 (s, 2H, $\text{O=C-CH}_2\text{-N}$), 3.83 (s, 3H, CH_3), 3.72-3.67 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 5.8$ Hz, CH_2), 3.48-3.40 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 5.8$ Hz, CH_2), 1.46 (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.0 (C=O), 166.3 (C=O), 153.7 (C=O), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.2 (C=O-O $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 48.0 (CH_2), 47.5 (CH_2), 40.0 (br, CH_2), 28.2 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$). Die beobachtete Signalverbreiterung bei 40.0 ppm resultiert aus dem Vorliegen von Rotameren.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2988, 2954, 2874, 1758 (C=O, Ester), 1692 (C=O, Boc), 1654 (C=O, Piperazin-2-on), 1493, 1480, 1422, 1367, 1337, 1322, 1293, 1239, 1133, 1099, 1073, 1011, 990, 979, 965, 868, 771.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3487, 2976, 2954, 2876, 1750 (C=O, Ester), 1696 (C=O, Boc), 1661 (C=O, Piperazin-2-on), 1491, 1451, 1416, 1366, 1339, 1293, 1240, 1209, 1169, 1131, 1096, 1010, 987, 963, 865, 768, 703.

MS (FD) m/z (%): 273.7 ($\text{M}^+ + 1$, 17.9), 272.6 (M^+ , 100).

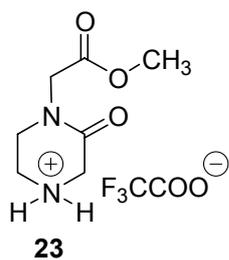
MS (EI, 90 °C) m/z (%): 272 (M^+ , 1), 216 (12), 172 (20), 157 (8), 113 (16), 85 (8), 57 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$, 100).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 272.1372 gef.: 272.1377

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (272.30): ber.: C 52.93, H 7.40, N 10.29

gef.: C 52.90, H 7.34, N 10.15

Darstellung des Trifluoracetates **23**



Zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe werden 10.42 g (38 mmol, 1.0 Äquivalente) **19** in 86 ml Anisol vorgelegt und mit einer Spritze langsam 48.2 ml (0.626 mol, 16.50 Äquivalente) Trifluoressigsäure zugegeben. Nach 90 min zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz des Eduktes an. Zur Aufarbeitung werden der Reaktionslösung 85 ml Toluol zugegeben und nachfolgend 140 ml Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Dann wird die Reaktionslösung sechsmal mit jeweils 85 ml Toluol codestilliert und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das mit Toluol und Salzen verunreinigte Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

4 Experimenteller Teil

Ausbeute des Rohproduktes: 14.77 g (108 %, 38 mmol) **23**, hellgelber Feststoff, Schmp. 112 °C, $R_f = 0.01$ (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 4.12 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.81 (s, 2H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.68 (s, 3H, CH_3), 3.63-3.58 (m, 2H, CH_2), 3.48-3.43 (m, 2H, CH_2).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_2O): δ [ppm] = 4.30 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.01 (s, 2H, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.81-3.75 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 3.42$ Hz, CH_2), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.67-3.61 (t, 2H, $^3J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 3.42$ Hz, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50.3 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 169.9 (C=O), 163.1 (C=O), 161.3 (q, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 36.1$ Hz, F_3CCOO^-), 52.9 (C=O- OCH_3), 48.7, 45.6, 45.1, 41.6 (CH_2). Die Signale des Kohlenstoffatoms der CF_3 -Gruppe können nicht detektiert werden.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3017, 2965, 2828, 2767, 2676, 2594 (NH_2^+), 2491, 1752 (C=O, Ester), 1672 ($\text{F}_3\text{CC}=\text{O}$), 1659 (C=O, Piperazin-2-on), 1504, 1483, 1472, 1428, 1402, 1354, 1296, 1261, 1230, 1203, 1193, 1169, 1143, 1080, 1021, 837, 799, 723, 685, 515.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3006, 2960, 1747 (C=O, Ester), 1668 (br, C=O, Trifluoracetat, Piperazin-2-on), 1500, 1438, 1350, 1200, 1132, 1002, 835, 799, 722.

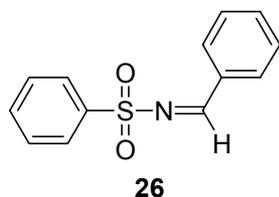
MS (FD) m/z (%): 173.6 ($\text{M}^+ + 1$, 44.2), 172.5 (M^+ , 100).

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 172 ($\text{M}^+ - \text{F}_3\text{CCOOH}$, 92), 113 (F_3CCOO^- , 12), 102 (40), 85 (100), 69 (40), 56 (88), 57 (32), 51 (24).

HR-MS ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$): ber.: 172.0847 gef.: 172.0844

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$ (286.21).

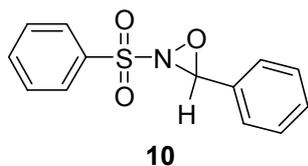
Darstellung des Sulfonimins **26**



In Analogie zu der von F. A. Davis⁸³ beschriebenen Darstellung erfolgt die Synthese des Sulfonimins **26** ausgehend von 15.72 g (100 mmol, 1.0 Äquivalente) Benzolsulfonamid **24** und 15.19 g (100 mmol, 1.0 Äquivalente) Benzaldehyddimethylacetal **25**. Der Umsatz der Reaktion beträgt 94%.

Ausbeute: 22.32 g (91%, 91 mmol) **26**, weißer Feststoff.

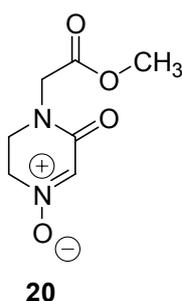
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{SO}_2\text{N}$ (245.3).

Darstellung von 2-Benzsulfonyl-3-phenyl-oxaziridin, Davis-Reagenz **10**

Die Synthese des Davis-Reagenzes **10** erfolgt in Analogie zu der von Davis^{48b} beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von 4.0 g (16.3 mmol, 1.0 Äquivalente) Sulfonylamin **26** gelöst in 160 ml Toluol, 19.0 g (137.5 mmol, 8.4 Äquivalente) Kaliumcarbonat gelöst in 100 ml entionisiertem Wasser und 16.0 g (26.1 mmol, 1.6 Äquivalente) Oxone[®] (2 KHSO₅ • KHSO₄ • K₂SO₄) gelöst in 120 ml entionisiertem Wasser.

Ausbeute: 4.1 g (96%, 15.71 mmol, Lit.^{48b} 95%) **10**, weißer Feststoff, Schmp.^{48b} 96-98 °C, R_f = 0.69 (Methanol).

C₁₃H₁₁NO₃S (261.0).

Synthese von Piperazin-2-on-nitron **20**

Variante A: Darstellung mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumwolframat

In einem 100 ml Kolben werden 5.0 g (12.95 mmol, 1.0 Äquivalente) Trifluoracetat **23** in 50 ml Methanol vorgelegt, und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 5.37 ml (14.20 mmol, 1.1 Äquivalente) Triethylamin auf einen Wert von 7.5 eingestellt, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Anschließend werden 0.29 g (0.65 mmol, 0.05 Äquivalente) Natriumwolframatdihydrat zugegeben. Nachfolgend wird das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Mit einer Spritze werden über einen Zeitraum von 10 min 3.92 ml (28.50 mmol, 2.2 Äquivalente) einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Man lässt 15 min bei 0 °C rühren und entfernt im Anschluß das Kältebad. Der Reaktionsverlauf wird mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt. Nachdem diese nach 2 h 45 min vollständigen Umsatz anzeigt, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand nachfolgend in 40 ml Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 40 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Im Anschluß wird die wässrige Phase vierzehnmal mit jeweils 80 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum zur Trockene ein-

4 Experimenteller Teil

geengt. Man erhält 5.78 g eines gelben Öls. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/Methanol 80:1 als Eluens.

Ausbeute: 1.76 g (73%, 9.45 mmol) **20**, weißer Feststoff, Schmp. 78 °C, $R_f = 0.68$ (Methanol), $R_{f \text{ Amin}} = 0.34$ (Methanol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.17 (s, 1H, N=CH), 4.23 (s, 2H, CH₂), 4.19-4.13 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 6.35 Hz, CH₂), 3.78-3.72 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 6.35 Hz, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.6 (C=O), 159.3 (C=O), 128.4 (C=N), 58.7 (CH₂), 52.3 (CH₃), 46.9, 43.8 (CH₂).

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3059, 2991, 1758 (C=O, Ester), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1574 (C=N), 1488, 1457, 1432, 1399, 1365, 1349, 1339, 1305, 1282, 1250, 1214, 1171, 1131, 1085, 1023, 986, 970, 932, 884, 845, 722, 694.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2925, 1739 (C=O, Ester), 1646 (C=O, Piperazin-2-on), 1560 (C=N), 1481, 1435, 1406, 1357, 1274, 1202, 1082, 989, 931, 838, 717, 687.

MS (EI, 60 °C) m/z (%): 186 (M⁺, 78), 127 (M⁺-CO₂CH₃, 100), 116 (14), 69 (86), 56 (40), 51 (42).

MS (FD) m/z (%): 187.7 (M⁺+1, 9), 186.7 (M⁺, 100).

HR-MS (C₇H₁₀N₂O₄): ber.: 186.0640 gef.: 186.0639

C₇H₁₀N₂O₄ (186.17): ber.: C 45.16%, H 5.41%, N 15.04%

gef.: C 45.09%, H 5.48%, N 15.17%

*Variante B: Synthese unter Verwendung von Davis-Reagenz **10** in Chloroform*

Alternativ kann die Darstellung des Nitrons **20** unter Verwendung von Davis-Reagenz **10** als Oxidationsmittel erfolgen. Dazu werden in einem 100 ml Kolben 1.0 g (2.59 mmol, 1.0 Äquivalente) Trifluoracetat **23** in 15 ml Chloroform vorgelegt, und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 1.08 ml (2.85 mmol, 1.10 Äquivalente) Triethylamin auf einen Wert von 7.5 eingestellt. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Anschließend werden 1.35 g (5.18 mmol, 2.0 Äquivalente) Davis-Reagenz **10** zugegeben. Nach 7 h Reaktionsdauer zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung des Rohproduktes (3.61 g, gelbe Flüssigkeit) erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/Methanol 80:1 als Eluens.

Ausbeute: 154 mg (32%, 0.83 mmol) **20**. Die analytischen Daten entsprechen den in Variante A beschriebenen Angaben.

*Variante C: Synthese unter Verwendung von Davis-Reagenz **10** in Dichlormethan*

In Analogie zu Variante B werden 1.0 g (2.59 mmol, 1.0 Äquivalente) Trifluoracetat **23** in Dichlormethan vorgelegt, und der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von 1.08 ml (2.85 mmol, 1.1 Äquivalente) Triethylamin auf einen Wert von 7.5 eingestellt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 1 h gerührt und anschließend im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nachfolgend werden der Reaktionslösung 1.35 g (5.18 mmol, 2.0 Äquivalente) Davis-Reagenz **10** zugegeben und nach 5-minütiger Reaktionszeit bei 0 °C auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 5 h bei Raumtemperatur zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung werden dem Reaktionsansatz 4 ml Pentan zugegeben, wodurch das bei der Synthese gebildete Imin als weißer Feststoff ausfällt. Dieses wird abfiltriert, viermal mit jeweils 40 ml Pentan gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/Methanol 80:1 als Eluens.

Ausbeute: 164 mg (34%, 0.88 mmol) **20**. Die analytischen Daten stimmen mit den unter Variante A beschriebenen Angaben überein.

*Variante D: Versuch der Darstellung des Nitrons **20** unter Verwendung katalytischer Mengen TPAP und NMO als Cooxidanz in Dichlormethan/Acetonitril 5:1*

In einem 100 ml Einhalskolben werden 1.27 g (3.29 mmol, 1.0 Äquivalente) Trifluoracetat **23** in 20 ml Dichlormethan vorgelegt, und das Amin durch Zugabe von 1.40 ml (3.62 mmol, 1.10 Äquivalente) Triethylamin freigesetzt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird die Lösung mit einer Kanüle in einen weiteren 100 ml Kolben überführt, in dem 0.49 g (4.94 mmol, 1.50 Äquivalente) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid **27**, 59 mg (0.17 mmol, 0.05 Äquivalente) Tetrapropylammoniumperruthenat **28** und 2.50 g Molekularsieb (Pulver, 4 Å) vorgelegt werden. Nach Zugabe von 4 ml Acetonitril wird die schwarze Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt neben der Bildung zahlreicher Substanzen nach einer Reaktionszeit von 42 h vollständigen Umsatz an. Das gewünschte Nitron **20** kann nicht nachgewiesen werden. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in

4 Experimenteller Teil

Ethylacetat aufgenommen und im Membranpumpenvakuum über Hyflow[®] filtriert. Das Lösungsmittel wird anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird erneut in Ethylacetat aufgenommen, im Membranpumpenvakuum über Hyflow[®] filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat/Methanol 15:1 → 10:1 → Methanol als Eluens. Das gewünschte Produkt **20** kann nicht isoliert werden.

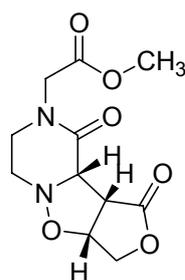
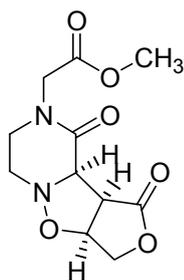
*Variante E: Versuch der Darstellung des Nitrons **20** unter Verwendung von katalytischen Mengen an TPAP und NMO als Cooxidanz in Acetonitril*

In Analogie zu Variante D werden 1.0 g (2.59 mmol, 1.0 Äquivalente) Trifluoracetat **23** in 20 ml Acetonitril und 0.70 g Molekularsieb (Pulver, 4 Å) vorgelegt und das Amin durch Zugabe von 1.08 ml (2.85 mmol, 1.10 Äquivalente) Triethylamin freigesetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 1.0 g (5.70 mmol, 2.20 Äquivalente) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid **27** und nach weiteren 10 min 58 mg (0.13 mmol, 0.05 Äquivalente) Tetrapropylammoniumperruthenat **28** zugegeben. Nach 2 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle vollständigen Umsatz an, während das gewünschte Nitron **20** nicht nachgewiesen werden kann. Da die Darstellung des Nitrons **20** über die Bildung des Hydroxylamins verläuft, werden der Reaktionslösung nach weiteren 2 h 0.51 g (2.86 mmol, 1.10 Äquivalente) *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid **27** und nach weiteren 18 h 58 mg (0.13 mmol, 0.05 Äquivalente) Tetrapropylammoniumperruthenat **28** zugegeben. Nach insgesamt 46 h Reaktionszeit, das gewünschte Nitron **20** kann dünnschichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Unterdruck-Chromatographie mit Ethylacetat → Methanol als Eluens gereinigt. Nach ¹H-NMR-analytischer Untersuchung der erhaltenen Fraktionen kann das gewünschte Produkt **20** nicht nachgewiesen werden.

4.2.1 Versuche zu Kapitel 2.6.1

Untersuchungen zur Darstellung des Isoxazolidins **30a** unter Variation der Reaktionstemperatur, des Lösungsmittels und der Anzahl an Äquivalenten an Dipolarophil

Variante A: Reaktionsführung bei Raumtemperatur

**30a**

In Analogie zu der allgemeinen Versuchsvorschrift 1 werden unter Variation der Temperatur 171 mg (0.92 mmol) Nitron **20** in 5.0 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 0.07 ml (0.92 mmol, 1.0 Äquivalente) γ -Crotonlacton **29** bei Raumtemperatur gerührt. Die

dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 14 d Reaktionszeit keinen Umsatz des Eduktes an. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingengt. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytische Untersuchung des Rohansatzes zeigt neben nicht umgesetzten Nitron **20** und dem Dipolarophil **29** keine Produkte.

Variante B: Thermische Reaktionsführung in Chloroform

In Analogie zu der allgemeinen Versuchsvorschrift 1 werden unter Variation des Lösungsmittels 342 mg (1.84 mmol) Nitron **20** in 10.0 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 0.13 ml (1.84 mmol, 1.0 Äquivalente) γ -Crotonlacton **29** unter Rückfluß erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 74 h vollständigen Umsatz des Eduktes an. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytischen Daten stimmen mit dem bei der Lewis-säure-katalysierten Reaktionsführung erhaltenen Rohprodukt überein.

Variante C: Thermische Reaktionsführung in Tetrahydrofuran

In Analogie zu der allgemeinen Versuchsvorschrift 1 werden 170 mg (0.91 mmol) Nitron **20** in 5.0 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.20 ml (2.73 mmol, 3 Äquivalente) γ -Crotonlacton **29** unter Rückfluß erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 56 h vollständigen Umsatz an.

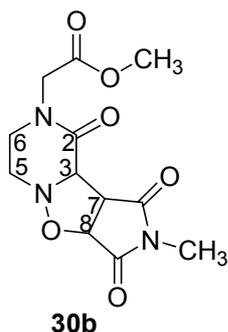
Variante D: Thermische Reaktionsführung in Dichlormethan

In Analogie zu der allgemeinen Versuchsvorschrift 1 werden unter Variation des Lösungsmittels 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 10.0 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von 0.28 ml (4.03 mmol, 3.0 Äquivalente) γ -Crotonlacton **29** unter Rückfluß erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 7 d vollständigen Umsatz des Eduktes an. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 450 mg eines dunkelbraunen Öls. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytischen Daten stimmen mit den bei der Lewisäure-katalysierten Reaktionsführung erhaltenen überein.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu [3+2] Cycloadditionen von Alkenen mit dem Nitron **20** zur Darstellung der Isoxazolidine für Systeme in Lösung (AAV 1)

Zur Darstellung der Isoxazolidine wird das Nitron **20** in Tetrahydrofuran gelöst und die Reaktionslösung nach Zugabe von 3.0 Äquivalenten des Dipolarophils unter Rückfluß erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt, der verbleibende Rückstand im Hochvakuum getrocknet und im Eisfach gelagert. Die Aufreinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie oder mittels präparativer RP-HPLC unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser. Im Fall der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC wird das Lösungsmittel der erhaltenen Fraktionen unter vermindertem Druck entfernt und verbleibendes Wasser durch Gefriertrocknung über Nacht sublimiert.

Darstellung des Isoxazolidins **30b**



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 150 mg (0.81 mmol) Nitron **20** in 4.5 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 269 mg (2.42 mmol, 3.0 Äquivalente) *N*-Methylmaleinimid unter Rückfluß erhitzt. Das Verfärben der zunächst gelben Reaktionslösung nach orange zeigt neben der dünnschicht-

chromatographischen Kontrolle vollständigen Umsatz an. Nach 1 h Reaktionszeit wird aufgearbeitet und mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Ethylacetat 4:1 zunächst überschüssiges Alken, anschließend mit Ethylacetat als Eluens das Produkt von der Säule eluiert.

Ausbeute: 158 mg (66%, 0.53 mol) **30b**. gelber amorpher Feststoff, Schmp. 175 °C, $R_f = 0.44$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.80 (d, 1H, $^3J_{\text{H-8, H-7}} = 7.5$ Hz, H-8), 4.21 (br s, 1H, H-3), 4.16 (d, 1H, $^2J = 17.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.12 (d, 1H, $^2J = 17.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.09 (d, 1H, $^3J_{\text{H-7, H-8}} = 7.5$ Hz, H-7), 4.06-4.00 (dt, 1H, $^2J_{\text{H-6, H-6}'} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.0$ Hz, H-6), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.61-3.57 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-5, H-5}'} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.0$ Hz, H-5), 3.45-3.39 (dt, 1H, $^2J_{\text{H-5}, \text{H-5}'} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5}, \text{H-6}} = 4.9$ Hz, H-5'), 3.14-3.11 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-6}, \text{H-6}'} = 11.8$ Hz, $^3J_{\text{H-6}, \text{H-5}} = 4.9$ Hz, H-6'), 3.04 (s, 3H, N- CH_3).

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.7 (C=O), 174.4 (C=O), 168.7 (C=O), 166.7 (C=O), 75.2 (C-8), 65.9 (C-3), 52.4 (COOCH_3), 52.1 (C-7), 48.6 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 46.1 (C-6), 43.2 (C-5), 25.3 (N- CH_3). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H , $^1\text{H-COSY}$ - und HMQC -Spektren.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3013, 2989, 2982, 2957, 2932, 2880, 1751 (C=O, Ester), 1703 (br, 2 C=O, Imid), 1659 (C=O, Piperazin-2-on), 1487, 1438, 1413, 1385, 1366, 1360, 1347, 1330, 1318, 1289, 1282, 1267, 1246, 1215, 1180, 1148, 1136, 1082, 1059, 1034, 1001, 976, 967, 943, 935, 890, 796, 772, 738, 725, 697, 609, 574, 516, 496, 464.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 1746 (C=O, Ester), 1704 (br, 2 C=O, Imid), 1655 (C=O, Piperazin-2-on), 1491, 1436, 1405, 1385, 1365, 1349, 1291, 1214, 1183, 1136, 1085, 1064, 1037, 998, 967, 875, 777, 724.

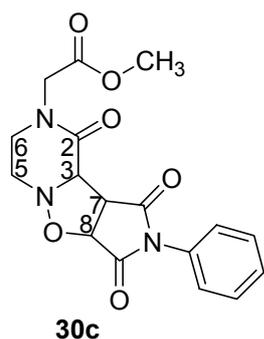
MS (EI, 150 °C) m/z (%): 298 ($\text{M}^+ + 1$, 10), 297 (M^+ , 64), 238 (52), 210 (30), 158 (42), 123 (30), 84 (38), 69 (54), 56 (100).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$): ber.: 297.0960 gef.: 297.0961

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ (297.27): ber.: C 48.49, H 5.09, N 14.14

gef.: C 48.37, H 5.14, N 14.05

Synthese des Isoxazolidins **30c**



Zur Darstellung des Isoxazolidins **30c** gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 4.0 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.70 g (4.02 mmol, 3.0 Äquivalente) *N*-Phenylmaleinimid, gelöst in 1 ml Tetrahydrofuran, umgesetzt. Die gelbe Lösung färbt sich im Verlauf der 2-stündigen Reaktionszeit orange. Die Reinigung des nach der Aufarbeitung erhaltenen gelben Feststoffes erfolgt mittels Flash-Chromatographie. Dazu wird das Rohprodukt in Tetrahydrofuran gelöst, auf Kieselgel aufgezogen und mit Pentan/Ethylacetat 2:1 → 1:1 → Ethylacetat als Laufmittel getrennt.

Ausbeute: 320 mg (66%, 0.89 mmol) **30c**, gelbes Öl, das nach Lagerung im Eisfach zu einem amorphen gelben Feststoff erstarrt, Schmp. 85 °C, $R_f = 0.54$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.49-7.46 (m, 2H, H-aromat), 7.42-7.39 (m, 1H, H-aromat), 7.31 (d, 2H, $^3J = 7.5$ Hz, H-aromat), 4.95 (d, 1H, $^3J_{\text{H-8, H-7}} = 7.5$ Hz, H-8), 4.35 (br d, 1H, H-3), 4.26 (d, 1H, $^3J_{\text{H-7, H-8}} = 7.5$ Hz, H-7), 4.19 (d, 1H, $^2J = 17.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.13 (d, 1H, $^2J = 17.3$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.10-4.04 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H-5, H-5'}} = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6}} = 4.0$ Hz, $^3J_{\text{H-5, H-6'}} = 4.9$ Hz, H-5), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.67-3.64 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-6, H-6'}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H-6, H-5}} = 4.0$ Hz, H-6), 3.51-3.45 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H-6', H-6}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{H-6', H-5}} = 4.9$ Hz, $^3J_{\text{H-6', H-5'}} = 4.7$ Hz, H-6'), 3.18-3.15 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-5', H-5}} = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{H-5', H-6'}} = 4.7$ Hz, H-5').

$^{13}\text{C-}$ und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.0 (C=O), 173.6 (C=O), 168.8 (C=O, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 166.7 (C=O, Piperazin-2-on), 131.2 (q, C-aromat), 129.3 (*ortho*-C), 129.1 (*para*-C), 126.4 (*meta*-C), 75.2 (C-8), 66.3 (C-3), 52.6 (COOCH_3), 52.1 (C-7), 48.7 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 46.1 (C-6), 43.2 (C-5). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H , $^1\text{H-COSY}$ - und HMQC-Spektren.

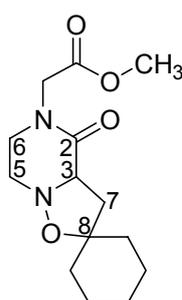
IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2953, 1721 (br, C=O, Ester, Imid), 1656 (C=O, Piperazin-2-on), 1597, 1495, 1438, 1389, 1350, 1250, 1206, 1069, 1024, 939, 869, 769, 733, 710, 693, 602.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2954, 1742, (C=O, Ester), 1718 (C=O, Imid), 1654 (C=O, Piperazin-2-on), 1494, 1457, 1436, 1387, 1350, 1279, 1250, 1203, 1147, 1069, 1024, 868, 769, 733, 710, 693.

MS (EI, 180 °C) m/z (%): 360 ($\text{M}^+ + 1$, 20), 359 (M^+ , 100), 300 (16), 272 (12), 211 (50), 184 (17), 173 (29), 158 (44), 125 (32), 119 (26), 56 (38).

HR-MS (C₁₇H₁₇N₃O₆): ber.: 359.1116 gef.: 359.1118
 C₁₇H₁₇N₃O₆ (359.34): ber.: C 56.82, H 4.77, N 11.69
 gef.: C 57.01, H 4.61, N 11.43

Darstellung des Isoxazolidins **30d**



30d

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.48 ml (4.02 mmol, 3.0 Äquivalente) Methylencyclohexan zum Rückfluß erhitzt. Nach 44 h 45 min zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz des Eduktes an.

Die Reinigung von 150 mg (von insgesamt 444 mg des erhaltenen gelben Öls) erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure. Eine Trennung mittels Flash-Chromatographie kann nicht erfolgreich realisiert werden, da bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der Nachweis des Produktes durch UV-Detektion nicht möglich und ein Anfärben mit einer Kaliumpermanganatlösung nur bei sehr hoher Konzentration des Isoxazolins **30d** zu realisieren ist, während dieses bei Verwendung anderer Anfärbereagenzien nicht detektiert werden kann. Ausbeute: 128 mg (92%) **30d**.

Gelbes Öl, R_f = 0.62 (Methanol), R_t = 9.08 min (Acetonitril/Wasser 30:70 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure, Luna RP-C18), R_T = 69 min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.70 (br m, 1H, H-3), 4.56 (d, 1H, ²J_{CH, CH} = 17.4 Hz, NCH₂COOCH₃), 4.03-3.99 (m, 1H, H-6), 3.86 (d, 1H, ²J_{CH, CH} = 17.4 Hz, NCH₂COOCH₃), 3.80-3.76 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.66-3.63 (m, 1H, H-5'), 3.45-3.42 (m, 1H, H-6'), 2.70-2.66 (dd, 1H, ²J_{H-7, H-7'} = 13.1 Hz, ³J_{H-3, H-7} = 8.20 Hz, H-7), 2.63-2.60 (dd, 1H, ²J_{H-7, H-7'} = 13.1 Hz, ³J_{H-3, H-7'} = 3.45 Hz, H-7'), 1.78-1.75 (m, 2H, CH₂-cyclohexyl), 1.70-1.64 (m, 4H, CH₂-cyclohexyl), 1.45-1.42 (m, 4H, CH₂-cyclohexyl).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.1 (C=O, Ester), 165.6 (C=O, Piperazin-2-on), 87.7 (C-8), 62.0 (C-3), 52.4 (COOCH₃), 48.4 (NCH₂COOCH₃), 47.2 (C-6), 42.0 (C-5), 36.1, 35.9, 24.5, 23.6 (C-7, CH₂-cyclohexyl). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ¹H, ¹H-COSY- und HMQC-Spektren.

4 Experimenteller Teil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2937, 2860, 1750 (C=O, Ester), 1669 (C=O, Piperazin-2-on), 1489, 1450, 1408, 1348, 1291, 1185, 1140, 996, 826, 720.

MS (FD) m/z (%): 282 (M^+ , 12), 187 (46), 95 (12), 69 (100), 56 (20), 51 (68).

MS (EI, 100 °C) m/z (%): 282 (M^+ , 22), 188(6), 187 (100), 171 (4), 158 (4), 125 (4), 56 (10).

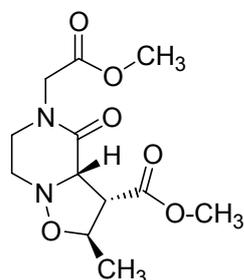
HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$): ber.: 282.1579 gef.: 282.1581

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (282.34): ber.: C 59.56, H 7.85, N 9.92

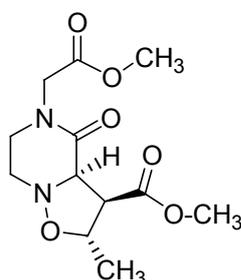
gef.: C 59.59, H 7.81, N 9.83

Wird die Reaktion unter identischen Reaktionsbedingungen, jedoch bei 60 °C durchgeführt, zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nach 6 d und 7 h vollständigen Umsatz an. Nach analoger Reinigung des Rohproduktes wird das Isoxazolidin **30d** in identischer Ausbeute isoliert.

Darstellung des Cycloadduktes **30e**

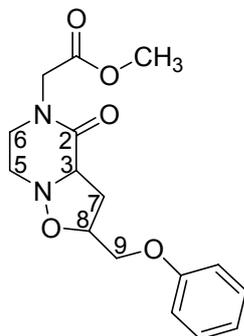


30e



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 300 mg (1.61 mmol) Nitron **20** in 10.0 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 484 mg (4.83 mmol, 3.0 Äquivalente) Methylcrotonat unter Rückfluß erhitzt. Nach 42 h zeigt die

dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz des Eduktes an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 492 mg eines roten Öls. Die ¹H-NMR-analytischen Daten des erhaltenen Rohproduktes und dessen Untersuchungen mittels analytischer RP-HPLC zeigen eine vollständige Übereinstimmung zu dem bei der Lewissäure-katalysierten Reaktionsführung erhaltenen Rohprodukt (vgl. Kapitel 4.2.3).

Synthese des Cycloadduktes **30f****30f**

In Analogie zu der allgemeinen Versuchsvorschrift 1 werden 350 mg (1.88 mmol) Nitron **20** in 7.50 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.77 ml (5.64 mmol, 3.0 Äquivalente) Allylphenylether 27 h unter Rückfluß erhitzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie mit Ethylacetat → Aceton als Eluens.

Ausbeute: 530 mg (83%, 1.65 mmol) **30f**, beiger Feststoff, Schmp. 101 °C, $R_f = 0.44$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.30-7.22 (m, 2H, *meta*-H), 6.97-6.88 (m, 3H, *ortho*- und *para*-H), 4.65-4.56 (m, 1H, H-8), 4.23 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}, \text{CH}'} = 17.6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.15-4.04 (m, 2H, H-3, H-9), 4.04 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}', \text{CH}} = 17.6$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.95-3.88 (dd, 1H, $^3J_{\text{H-9}, \text{H-8}} = 4.4$ Hz, $^2J_{\text{H-9}, \text{H-9}'} = 9.9$ Hz, H-9'), 3.77-3.65 (m, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.39-3.29 (m, 3H, H-5', H-6, H-6'), 2.82-2.69 (ddd, 1H, $^2J_{\text{H-7}, \text{H-7}'} = 12.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, H-7), 2.61-2.48 (m, 1H, $^2J_{\text{H-7}, \text{H-7}'} = 12.7$ Hz, H-7').

^{13}C - und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.03 (C=O), 169.02 (C=O), 158.6 (q, C-aromat), 129.5 (*meta*-C), 121.1 (*para*-C), 114.7 (*ortho*-C), 75.2 (C-8), 69.2 (C-9), 63.2 (C-3), 52.3 (COOCH_3), 48.0 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 47.7 (C-6), 44.2 (C-5), 35.9 (C-7). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H , ^1H -COSY- und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2952, 2870, 1747 (C=O, Ester), 1653 (C=O, Piperazin-2-on), 1599, 1587, 1490, 1450, 1404, 1363, 1341, 1291, 1242, 1214, 1180, 1079, 1037, 994, 890, 813, 756, 694.

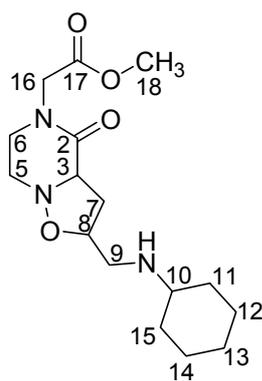
IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2956, 2931, 1730 (C=O, Ester), 1649 (C=O, Piperazin-2-on), 1600, 1584, 1491, 1456, 1437, 1402, 1351, 1342, 1331, 1295, 1264, 1247, 1185, 1175, 1161, 1156, 1116, 1095, 1079, 1067, 1055, 1040, 1011, 997, 976, 957, 900, 886, 847, 815, 809, 796, 743, 694, 622, 589, 511.

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 321 ($\text{M}^+ + 1$, 16), 320 (M^+ , 100), 233 (28), 213 (16), 187 (18), 158 (70), 125 (60), 107 (24), 81 (18), 77 (36), 56 (74).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 320.1372 gef.: 320.1377

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (320.35): ber.: C 59.99, H 6.29, N 8.74
gef.: C 59.76, H 6.25, N 8.66

Darstellung des Isoxazolidins **30g**



30g

Gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 1 werden 300 mg (1.61 mmol) des Nitrons **20** in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach der Zugabe von 0.70 ml (4.83 mmol, 3.0 Äquivalente) Allylcyclohexylamin unter Rückfluß erhitzt. Nach 32 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle keine weitere Umsetzung an. Die Reinigung des Rohproduktes (712 mg, braunes Öl) erfolgt durch Flash-Chromatographie mit Pentan/Ethylacetat 4:1 → Ethylacetat → Aceton → Methanol als

Laufmittel. Es werden 138 mg einer Mischung aus noch schwach verunreinigtem Cycloaddukt und nicht umgesetzten Nitron **20** isoliert.

Die weitere Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm. Dazu werden 72 mg der Produktfraktion auf die Säule aufgetragen und mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens gereinigt. Das Isoxazolidin **30g** wird nach 63 min, nicht umgesetztes Nitron **20** mit Acetonitril unter Zusatz von 0.1% TFA von der Säule eluiert. Nach dem Einengen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Gefriertrocknung verbleiben 10 mg des Cycloadduktes **30g** und 58 mg (37%) des Nitrons **20**.

Ausbeute: 10 mg (6%, bei 63% Umsatz), gelbes Öl **30g**, $R_f = 0.76$ (MeOH), $R_t = 5.50$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), $R_T = 63$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.64 (br m, 1H, H-8), 4.19 (d, 1H, $^2J = 17.10$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.11 (br m, 1H, H-3), 4.04 (d, 1H, $^2J = 17.10$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.82 (br m, 1H, H-7), 3.74 (s, 3H, COOCH_3), 3.55 (br m, 1H, H-5), 3.41 (br m, 1H, H-5'), 3.23-3.18 (m, 2H, H-6, H-7'), 3.08 (br m, 2H, H-6', H-10), 2.79 (br m, 1H, H-9), 2.42 (br m, 1H, H-9'), 2.14 (br m, 2H, CH_2 -cyclohexyl), 1.86-1.84 (m, 2H, CH_2 -cyclohexyl), 1.69-1.66 (m, 1H, CH_2 -cyclohexyl), 1.52 (br m, 2H, CH_2 -cyclohexyl), 1.30-1.20 (m, 3H, CH_2 -cyclohexyl). Das Proton des sekundären Amins ist nicht detektierbar.

^{13}C -und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.1 (C=O), 168.9 (C=O), 72.3 (C-8), 61.9 (C-3), 57.8 (C-10), 52.4 (C-18), 48.3 (C-16), 47.2 (C-6), 46.9 (C-5), 43.5 (C-7), 37.6 (C-9), 29.3, 29.0 (C-11, C-15), 24.9 (C-13), 24.5 (C-12, C-14). Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von ^1H - ^1H -COSY- und HMQC-Spektren.

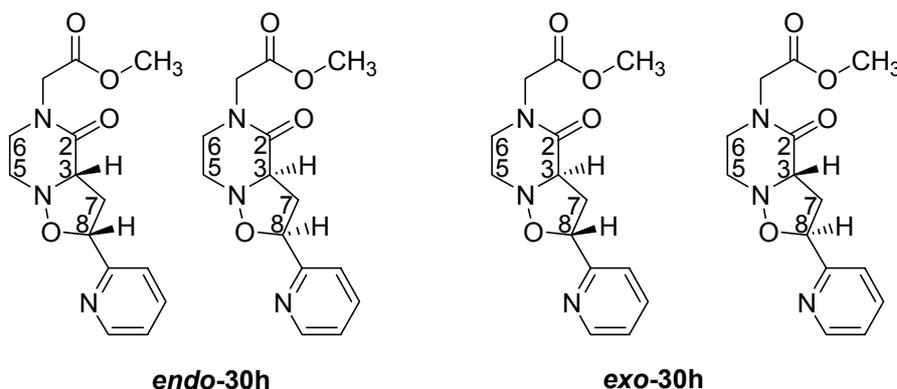
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2938, 2858, 1749 (C=O, Ester), 1658 (C=O, Piperazin-2-on), 1492, 1450, 1406, 1347, 1289, 1200, 1178, 1131, 828, 798, 719.

MS (EI, 150 °C) m/z (%): 324 ($M^+ - 1$, 6), 212 (4), 205 (14), 185 (20), 184 (8), 149 (8), 142 (26), 138 (22), 125 (20), 112 (52), 96 (16), 83 (72), 68 (30), 60 (46), 55 (100).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$): ber.: 324.1923 gef.: 324.1927

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ (325.41).

Synthese der Cycloaddukte *endo*- und *exo*-30h



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 5.0 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.43 ml

(4.03 mmol, 3.0 Äquivalente) 2-Vinylpyridin unter Rückfluß erhitzt. Das Verfärben der zunächst gelben Reaktionslösung nach orange zeigt das Einsetzen der Reaktion an. Nach 23 h zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, und das erhaltene rot-braune Rohprodukt nachfolgend mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Mit Pentan/Aceton 4:1 als Eluens wird zunächst überschüssiges Alken von der Säule eluiert, während nach dem Wechsel des Laufmittels auf Aceton die beiden Diastereomerenpaare ***endo*-30h** und ***exo*-30h** von der Säule eluiert werden.

Ausbeute: 285 mg (73%, 0.98 mmol) ***endo*-30h** [(3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)], gelbes Öl, R_f = 0.57 (Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.53 (d, 1H, $^3J = 4.88$ Hz, *ortho*-H), 7.73-7.64 (m, 1H, *para*-H), 7.48 (d, 1H, $^3J = 7.80$ Hz, *meta*-H), 7.23-7.16 (m, 1H, *meta*-H), 5.21-5.12 (m, 1H, $^3J = 8.30$ Hz, H-8), 4.28 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.26-4.18 (dd, 1H, $^3J = 6.34$ Hz, $^3J_{\text{H, H}} = 6.80$ Hz, H-3), 4.01 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.90-3.78 (m, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 3.60-3.39 (m, 2H, H-

4 Experimenteller Teil

6, H-6`), 3.35-3.09 (m, 2H, H-7, H-5`), 2.76-2.62 (ddd, 1H, $^3J = 6.80$ Hz, $^3J = 8.30$ Hz, $^2J = 13.3$ Hz, H-7`).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.3 (C=O, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 169.0 (C=O, Piperazin-2-on), 159.1 (q, C-aromat), 149.1 (*ortho*-C), 137.0 (*para*-C), 122.9 (*meta*-C), 121.2 (*meta*-C), 80.6 (C-8), 63.9 (C-3), 52.3 (COOCH_3), 48.6 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 48.2 (C-6), 44.2 (C-5), 40.4 (C-7).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 1746 (C=O, Ester), 1646 (C=O, Piperazin-2-on), 1592, 1489, 1437, 1405, 1345, 1210, 1182, 994, 947, 779, 750.

MS (EI, 130 °C) m/z (%): 291 (M^+ , 18), 184 (28), 170 (20), 125 (24), 122 (56), 108 (100), 97 (28), 69 (24), 56 (56).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$): ber.: 291.1219 gef.: 291.1221

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (291.31): ber.: C 57.72, H 5.88, N 14.42

gef.: C 57.93, H 6.07, N 14.09

Ausbeute: 54 mg (14%, 0.19 mmol) **exo-30h** [(3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*)], gelbes Öl, $R_f = 0.27$ (Aceton).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.44 (d, 1H, $^3J = 4.88$ Hz, *ortho*-H), 7.63-7.54 (dd, 1H, $^3J = 7.80$ Hz, $^3J = 7.82$ Hz, *para*-H), 7.39 (d, 1H, $^3J = 7.82$ Hz, *meta*-H), 7.12-7.05 (m, 1H, *meta*-H), 5.27-5.20 (m, 1H, $^3J = 4.88$ Hz, H-8), 4.23 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.21-4.14 (m, 1H, H-3), 4.13 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.83-3.72 (m, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.52-3.33 (m, 3H, H-5', H-6, H-6`), 3.21-3.07 (m, 1H, H-7), 2.98-2.85 (m, 1H, H-7`).

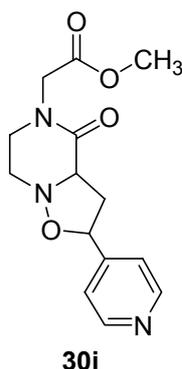
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.0 (C=O, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 168.8 (C=O, Piperazin-2-on), 160.3 (q, C-aromat), 147.7 (*ortho*-C), 138.5 (*para*-C), 123.1 (*meta*-C), 121.1 (*meta*-C), 77.8 (C-8), 63.4 (C-3), 52.4 (COOCH_3), 48.2 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 48.1 (C-6), 44.2 (C-5), 40.5 (C-7).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2954, 1747 (C=O, Ester), 1654 (C=O, Piperazin-2-on), 1591, 1570, 1491, 1473, 1437, 1404, 1364, 1344, 1291, 1213, 1182, 1152, 1046, 994, 835, 780, 751.

MS (EI, 140 °C) m/z (%): 292 ($\text{M}^+ + 1$, 8), 291 (M^+ , 24), 274 (12), 273 (20), 260 (12), 185 (92), 184 (56), 125 (30), 117 (32), 108 (100), 56 (26).

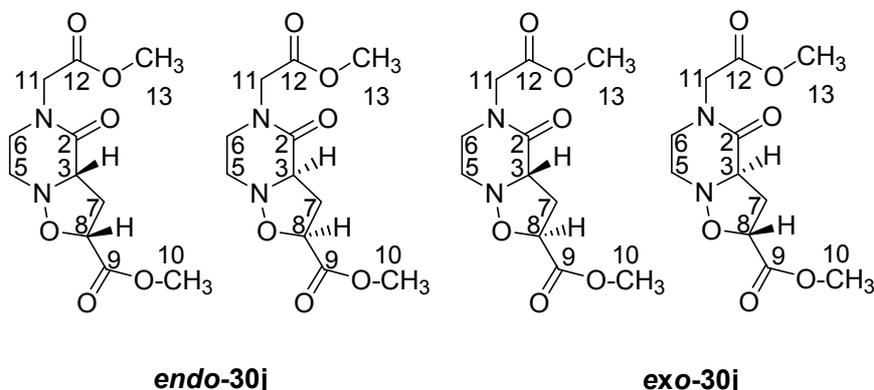
HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$): ber.: 291.1219 gef.: 291.1223

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (291.31).

Darstellung des Isoxazolidins **30i**

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 200 mg (1.07 mmol) Nitron **20** in 5.0 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 0.35 ml (3.22 mmol, 3.0 Äquivalente) 4-Vinylpyridin unter Rückfluß erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 22 h vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Aceton 4:1 als Eluens gereinigt.

Ausbeute: 233 mg (75%, 0.80 mmol) **30i**, gelbes Öl, $R_f = 0.24$ (Aceton). Die analytischen Daten stimmen mit dem an der festen Phase isolierten Isoxazolidin **30i** überein.

Synthese der Cycloaddukte *endo*- und *exo*-**30j**

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 1 werden 300 mg (1.61 mmol) Nitron **20** in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe

von 0.43 ml (4.84 mmol, 3.0 Äquivalente) Methylacrylat 8 h unter Rückfluß erwärmt, bis die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Ethylacetat 4:1 → Ethylacetat → Aceton → Methanol als Eluens.

Ausbeute: 375 mg (86%, 1.38 mmol) Mischung der *endo*- und *exo*-Verbindungen **endo-30j** und **exo-30j** im Verhältnis 57:43 [*endo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*); *exo*: (3*S*, 8*S*) und (3*R*, 8*R*)], gelbes Öl. Eine Trennung der beiden Diastereomerenpaare mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens konnte nicht realisiert werden. $R_f = 0.69$ (MeOH).

4 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.67-4.65 (t, 1H, $^3\text{J} = 6.85$ Hz, H-8), 4.61-4.56 (dd, 1H, $^3\text{J} = 9.00$ Hz, $^3\text{J} = 7.90$ Hz, H-8), 4.24-4.19 (m, 2H, H-11, beide Isomere), 4.13-4.03 (m, 4H, H-11', beide Isomere, H-3, beide Isomere), 3.87-3.82 (ddd, 1H, $^3\text{J} = 3.20$ Hz, $^3\text{J} = 3.85$ Hz, $^2\text{J} = 15.60$ Hz, H-5), 3.78 (s, 3H, H-10), 3.76 (s, 3H, H-10), 3.74 (s, 6H, H-13, beide Isomere), 3.69-3.63 (m, 1H, H-5), 3.53-3.48 (m, 2H, H-6, beide Isomere), 3.45-3.41 (m, 3H, H-5', H-6', H-6''), 3.26-3.22 (m, 1H, H-5), 3.04-3.01 (m, 1H, H-7), 2.93-2.90 (m, 2H, H-7', beide Isomere), 2.72-2.68 (m, 1H, H-7).

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.9, 171.6 (C=O, C-9, beide Isomere), 168.9 (C=O, C-12, beide Isomere), 168.8, 167.9 (C=O, C-2, beide Isomere), 75.8, 74.3 (C-8, beide Isomere), 63.6, 62.5 (C-3, beide Isomere), 52.6, 52.4 (C-10, C-13, beide Isomere), 48.6, 48.2 (C-6, beide Isomere), 47.8, 47.7 (C-11, beide Isomere), 44.4, 43.6 (C-5, beide Isomere), 37.5, 37.3 (C-7, beide Isomere). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ - und HMQC -Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 2852, 1743 (br, C=O, Ester), 1653 (br, C=O, Piperazin-2-on), 1490, 1438, 1405, 1365, 1345, 1290, 1269, 1211, 1181, 1107, 1010.

MS (EI, 90 °C) m/z (%): 272 (M^+ , 44), 213 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 26), 185 (44), 158 (68), 125 (100), 84 (26), 70 (30), 56 (100).

HR-MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 272.1008 gef.: 272.1009

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (272.26): ber.: C 48.53, H 5.92, N 10.29

gef.: C 48.31, H 5.75, N 10.37

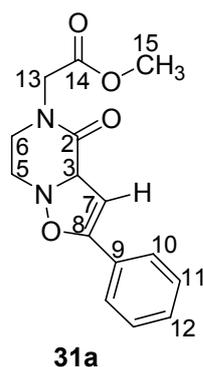
4.2.2 Versuche zu Kapitel 2.6.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur [3+2] Cycloaddition eines Alkins mit dem Nitron 20 zur Darstellung eines Isoxazolins für Systeme in Lösung (AAV 2)

Zur Darstellung eines Isoxazolidins wird das Nitron **20** in Tetrahydrofuran gelöst, und die Reaktionslösung nach Zugabe von drei Äquivalenten des Dipolarophils auf 60 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt, der verbleibende Rückstand im Hochvakuum getrocknet und im Eisfach gelagert. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC, wobei die Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm über eine Luna RP-

C18-RP Säule mit Acetonitril/Wasser ohne Zusatz von Trifluoressigsäure als Eluens erfolgt. Das Lösungsmittel der erhaltenen Fraktionen wird unter vermindertem Druck entfernt und verbleibendes Wasser durch Gefriertrocknung über Nacht sublimiert.

Darstellung von Isoxazolin 31a und den durch Umlagerungen aus diesem hervorgehenden Aziridin 32 und Enamin 33



Variante A: Synthese des Isoxazolins 31a

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden 200 mg (1.07 mmol) des Nitrons **20** in 14.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.33 ml (3.22 mmol, 3.0 Äquivalente) Phenylacetylen zur Reaktion gebracht. Nach 6 h und 40 min werden weitere 0.33 ml (3.22 mmol, 3.0 Äquivalente) des Alkins zugegeben. Nach insgesamt 10-stündiger Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Kontrolle

vollständigen Umsatz an.

Die Reinigung des Rohproduktes (430 mg, gelbes Öl) erfolgt durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 50:50, wobei 160 mg auf die Säule aufgetragen werden.

Ausbeute: 97 mg (84%) **31a**.

Gelbes Öl, $R_f = 0.46$ (Ethylacetat), $R_t = 10.0$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 71$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.53-7.51 (dd, 2H, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{H-11, H-12}} = 1.9$ Hz, *meta*-H), 7.36 (d, 1H, $^3J_{\text{H-11, H-12}} = 1.9$ Hz, *para*-H), 7.34 (d, 2H, $^3J_{\text{H-10, H-11}} = 4.3$ Hz, *ortho*-H), 5.34 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3, H-7}} = 2.2$ Hz, H-7), 5.15 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3, H-7}} = 2.2$ Hz, H-3), 4.25 (d, 1H, $^2J_{\text{H-13, H-13'}} = 17.50$ Hz, H-13), 4.09 (d, 1H, $^2J_{\text{H-13, H-13'}} = 17.50$ Hz, H-13'), 3.74 (s, 3H, C-15), 3.59-3.56 (m, 1H, H-5), 3.55-3.53 (m, 1H, H-6), 3.52-3.50 (m, 1H, H-6'), 3.49-3.46 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.9 (C=O, C-14), 167.0 (C=O, C-2), 154.0 (C-8), 129.5 (*para*-C), 128.5 (*ortho*-C), 127.9 (C-9), 125.7 (*meta*-C), 93.6 (C-7), 69.5 (C-3), 52.4 (C-15), 50.2 (C-6), 48.0 (C-13), 43.7 (C-5). Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte anhand von $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ - und HMQC-Spektren. Anhand dieser Untersuchungen und der Kopplungen zwischen H-3 und H-7 im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann die Bildung des 5-substituierten Isoxazolins eindeutig bewiesen werden. Das 4-substituierte Isoxazolin wird nicht nachgewiesen.

4 Experimenteller Teil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2951, 2855, 1748 (C=O, Ester), 1660 (C=O, Piperazin-2-on), 1487, 1447, 1404, 1339, 1322, 1291, 1212, 1181, 1020, 771, 719, 692.

MS (FD) m/z (%): 289.7 ($M^+ + 1$, 17.0), 288.6 (M^+ , 100).

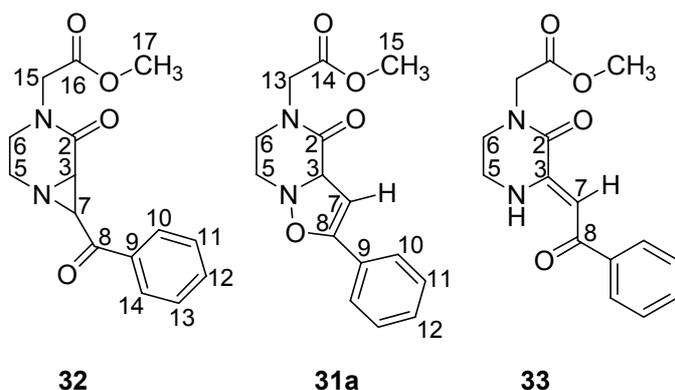
MS (EI, 70 °C) m/z (%): 288 (M^+ , 10), 260 (12), 215 (14), 201 (100), 183 (24), 159 (14), 145 (20), 131 (12), 105 (36), 69 (14), 56 (52).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$): ber.: 288.1110 gef.: 288.1112

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288.30): ber.: C 62.49, H 5.59, N 9.72

gef.: C 62.53, H 5.61, N 9.60

Variante B: Synthese des Isoxazolins 31a und dessen nachfolgende Umlagerung zu den Produkten 32 und 33



Die Synthese erfolgt gemäß Variante A, wonach analog 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 4.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.44 ml (4.02 mmol, 3.0 Äquivalente) Phenylacetylen unter Rückfluß zur Reaktion gebracht werden. Die

dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 5 h vollständigen Umsatz des Eduktes an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verbleiben 523 mg eines gelben Öls. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes zeigt die Bildung des Isoxazolidins **31a** an. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat \rightarrow Methanol als Eluens. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung und die dünnschichtchromatographische Kontrolle der erhaltenen Fraktionen zeigt die Bildung neuer Substanzen an. Es verbleiben 173 mg eines gelben Öls, deren Zusammensetzung laut $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung der eingesetzten Rohsubstanz entspricht.

Der weitere Versuch der Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 50:50 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure über eine Luna RP-C18-Säule. Dazu werden 64 mg des isolierten Substanzgemisches auf die Säule aufgetragen. Nach Gefriertrocknung werden alle erhaltenen Produktfraktionen

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht. Es werden Mischungen aus einer Vielzahl an Zersetzungsprodukten isoliert, die sich beim Versuch der Reinigung gebildet haben. Zur Durchführung einer variierten Reinigung werden 93 mg der nach der Flash-Chromatographie erhaltenen Produktmischung umgefällt. Dazu wird das Produkt in 2 ml Aceton aufgenommen, langsam mit Pentan versetzt, bis eine Trübung der Lösung zu beobachten ist und über Nacht im Eisbad gekühlt. Es fällt ein gelber Feststoff aus. Das gewünschte Produkt ist $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachweisbar. Die überstehende Lösung wird abdekantiert, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verbleiben 62 mg eines gelben Öls.

Die weitere Reinigung von 30 mg erfolgt mit Hilfe einer präparativen RP-HPLC über eine Luna RP-C-18-Säule mit Acetonitril/Wasser 50:50. Nach 69 min wird eine Mischung aus dem Aziridin **32** und dem Cycloaddukt **31a** im Verhältnis 10:1 erhalten. Nach 73 min wird das Enamin **33** als Umlagerungsprodukt von der Säule eluiert.

Ausbeute: 18 mg (16%) als Mischung des Aziridins **32** und des Cycloadduktes **31a** im Verhältnis 10:1, gelbes Öl, $R_f = 0.56$ (Ethylacetat), $R_t = 10.30$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 69$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.96 (d, 2H, $^3J = 6.65$ Hz, *ortho*-H, **32**), 7.53 (m, 3H, $^3J = 7.25$ Hz, *para*-H, **32**, H-aromat, **31a**), 7.45-7.42 (dd, 1H, $^3J = 7.45$ Hz, $^3J = 7.30$ Hz, *meta*-H, **32**), 7.36-7.35 (m, 4H, *meta*-H, **32**, H-aromat, **31a**), 5.43 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3, H-7}} = 2.44$ Hz, H-7, **31a**), 5.15 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3, H-7}} = 2.44$ Hz, H-3), 4.29 (d, 1H, $^2J_{\text{H-15, H-15}'} = 17.35$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, **32**), 4.24 (d, 1H, $^2J_{\text{H-13, H-13}'} = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, **31a**), 4.09 (d, 1H, $^2J_{\text{H-13, H-13}'} = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, **31a**), 3.97 (d, 1H, $^2J_{\text{H-15, H-15}'} = 17.35$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, **32**), 3.78-3.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, **32**), 3.74 (s, 6H, COOCH_3 , **32**, **31a**), 3.60-3.44 (m, 7H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, **32**, **31a**), 3.30 (br d, 1H, Aziridin), 3.21 (br d, 1H, Aziridin).

$^{13}\text{C-}$ und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 197.8 (C=O, C-8, **32**), 168.9 (COOCH_3 , **32**, **31a**), 168.6 (C=O, C-2, **31a**), 168.3 (C=O, C-2, **32**), 136.5 (C-9, **32**), 133.0 (*para*-C, **32**), 129.4 (*para*-C, **31a**), 128.4 (*ortho*-C, **32**), 128.3 (*ortho*-C, **31a**), 128.1 (*meta*-C, **32**), 127.9 (C-9, **31a**), 125.4 (*meta*-C, **31a**), 93.4 (C-7, **31a**), 52.1 (COOCH_3 , **32**, **31a**), 50.0 (br, C-6, **32**, **31a**), 47.9 (C-7, **32**), 47.7 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, **32**, **31a**), 44.1 (br, C-5, **32**, **31a**), 43.5 (C-3, **32**). Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte anhand von ^1H , $^1\text{H-COSY}$ - und HMQC-Spektren. Die zu dem Isoxazolin korrespondierenden Signale der Kohlenstoffatome C-3 und C-8 können

4 Experimenteller Teil

wegen dem zu geringen Anteil an der Substanzmenge nicht detektiert werden. Deren Signale sind aber bereits in Variante A zugeordnet.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3359, 2954, 2928, 1748 (C=O, Ester), 1685 (C=O, C-8, **32**), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1596, 1580, 1491, 1449, 1439, 1404, 1366, 1345, 1283, 1212, 1182, 1002, 752, 693.

MS (EI) m/z (%): 289 ($M^+ + 1$, 38), 288 (M^+ , 8), 287 ($M^+ - 1$, 12), 260 (10), 201 (24), 187 (8), 105 (100), 97 (10), 77 (38).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$): ber.: 289.1188 gef.: 289.1175

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288.30).

Ausbeute: 4 mg (3.6%) **33**, gelbes Öl, $R_f = 0.58$ (Ethylacetat), $R_t = 10.90$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 73$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.7 (br s, 1H, NH), 7.95-7.94 (d, 2H, $^3J = 7.05$ Hz, *meta*-H), 7.51-7.42 (m, 3H, $^3J = 6.60$ Hz, $^3J = 7.50$ Hz, *para*-H, *ortho*-H), 6.79 (s, 1H, H-7), 4.29 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 3.75-3.62 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

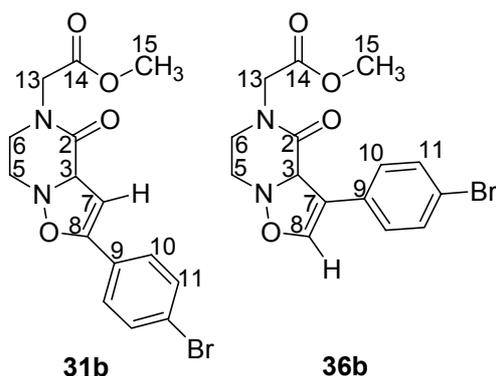
$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 191.2 (C=O, C-8), 168.5 (COOCH_3), 160.2 (C=O, C-2), 149.4 (C-3), 139.2 (q, C-aromat), 131.4 (*para*-C), 128.1 (*ortho*-C), 127.2 (*meta*-C), 92.1 (C-7), 52.3 (COOCH_3), 48.9 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 46.6, 38.5 (C-5, C-6). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H , $^1\text{H-COSY}$ - und HMQC -Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2951, 1747 (C=O, Ester), 1670 (br, 2 C=O, (C=O)-C-aromat, Piperazin-2-on), 1610, 1584, 1553, 1475, 1448, 1437, 1404, 1345, 1316, 1305, 1261, 1213, 1176, 1058, 1019, 1000, 965, 756, 725.

MS (EI) m/z (%): 289 ($M^+ + 1$, 8), 288 (M^+ , 20), 287 ($M^+ - 1$, 44), 259 (8), 201 (14), 131 (18), 115 (6), 105 (100), 102 (8), 77 (70), 69 (14), 68 (8), 56 (72), 51 (14).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$): ber.: 288.1110 gef.: 288.1112

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (288.30).

Synthese der Isoxazoline **31b** und **36b**

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden 0.10 g (0.54 mmol) Nitron **20** in 7.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.29 g (3.22 mmol, 6.0 Äquivalente) 1-Brom-4-ethinylbenzol zur Reaktion gebracht. Nach 6 h 30 min werden weitere 50 mg (0.55 mmol, 1.0 Äquivalente) Alkin zugegeben. Nach insgesamt 8 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromato-

graphische Kontrolle vollständigen Umsatz an.

Zur Reinigung des Rohproduktes (443 mg, oranger Feststoff) mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 60:40 werden 81 mg des erhaltenen Feststoffes auf eine Luna RP-C18-Säule aufgetragen. Nach 63.0–72.0 min wird eine Mischung des 5-substituierten Isoxazolidins **31b** und des 4-substituierten Produktes **36b** im Verhältnis 93:7 von der Säule eluiert. Ausbeute: 20 mg (57%) **31b** und **36b** im Verhältnis 93:7, oranges Öl.

Analytische Daten der Verbindung **31b**:

R_f = 0.44 (Ethylacetat), R_t = 4.99 (Acetonitril/Wasser 70:30, Luna RP-C18).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.48 (d, 2H, $^3J = 8.80$ Hz, H-aromat), 7.36 (d, 2H, $^3J = 8.8$ Hz, H-aromat), 5.44 (d, 1H, $^3J_{\text{H-7, H-3}} = 2.44$ Hz, H-7), 5.12 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3, H-7}} = 2.44$ Hz, H-3), 4.24 (d, 1H, $^2J_{\text{H-13, H-13'}} = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.09 (d, 1H, $^2J_{\text{H-13'}, \text{H-13}} = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.53-3.43 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$).

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.9 (C=O, C-14), 166.8 (C=O, C-2), 153.1 (C-8), 131.9 (C-aromat), 131.7 (C-aromat), 129.8 (C-aromat), 127.8 (C-aromat), 126.8 (C-9), 123.6 (C-aromat-Br), 94.4 (C-7), 69.5 (C-3), 52.4 (COOCH_3), 50.2 (C-6), 48.0 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 43.6 (C-5).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2953, 2854, 1749 (C=O, Ester), 1658 (C=O, Piperazin-2-on), 1587, 1487, 1438, 1400, 1341, 1288, 1212, 1180, 1071, 1008, 820.

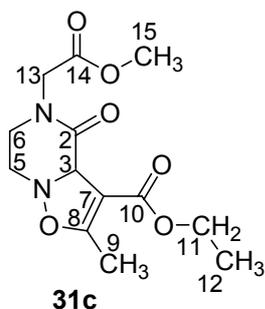
MS (EI, 170 °C) m/z (%): 370 (17), 369 (99), 368 (18), 367 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 365 (24), 340 (48), 338 (48), 281 (48), 279 (48), 187 (22), 185 (96), 183 (100), 157 (20), 155 (20), 56 (68).

4 Experimenteller Teil

HR-MS (C₁₅H₁₆N₂O₄Br): ber.: 367.0292 gef.: 367.0291

C₁₅H₁₅N₂O₄Br (367.20).

Darstellung des Isoxazolins 31c



Zur Darstellung des Isoxazolins **31c** werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 150 mg (0.81 mmol) Nitron **20** in 5.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.28 ml (2.42 mmol, 3.0 Äquivalente) 2-Butinsäureethylester zur Reaktion gebracht. Nach 7 h zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an.

Die Reinigung von 155 mg des Rohproduktes (350 mg eines gelben Öls) erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 über eine Luna RP-C18-Säule. Ausbeute: 66 mg (66%) **31c**.

Gelbes Öl, $R_f = 0.46$ (Ethylacetat), $R_t = 4.24$ min (Acetonitril/Wasser 50:50, Luna RP-C18), $R_t = 5.20$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_t = 8.33$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), $R_T = 61$ min.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.08 (br m, 1H, H-3), 4.31 (d, 1H, $^2J_{H-13, H-13'} = 17.3$ Hz, H-13), 4.23-4.18 (q, 2H, $^3J_{H-11, H-12} = 7.05$ Hz, H-11), 3.95 (d, 1H, $^2J_{H-13, H-13'} = 17.3$ Hz, H-13'), 3.95-3.93 (m, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H, H-15), 3.66-3.54 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.19-3.10 (dt, 1H, $^2J_{H-5, H-5'} = 12.7$ Hz, $^3J_{H-5, H-6} = 2.93$ Hz, H-5'), 2.21 (s, 3H, H-9), 1.30-1.27 (t, 3H, $^3J_{H-12, H-11} = 7.05$ Hz, H-12).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.1 (C=O, C-14), 167.0 (C=O, C-2 und C-8), 165.8 (C=O, C-10), 102.9 (C-7), 66.1 (C-3), 60.1 (C-11), 52.3 (C-15), 50.4 (C-6), 48.5 (C-13), 43.1 (C-5), 14.3 (C-12), 12.1 (C-9). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ¹H-¹H-COSY-, HMBC-, HMQC- und NOE-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2953, 1746, (C=O, COOMe), 1696 (C=O, COOEt), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1486, 1436, 1403, 1363, 1340, 1296, 1205, 1180, 1127, 1098, 1064, 974, 766, 701, 661.

MS (FD) m/z (%): 299.7 (M⁺+1, 13.5), 298.6 (M⁺, 100), 202.5 (17.7).

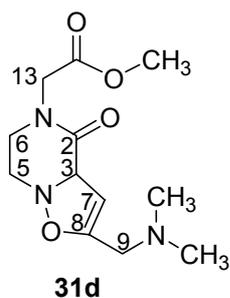
MS (EI, 100 °C) m/z (%): 299 (M⁺+1, 2), 298 (M⁺, 9), 283 (13), 270 (25), 253 (14), 225 (22), 211 (100), 168 (16), 165 (15), 123 (23), 81 (24), 56 (44).

HR-MS (C₁₃H₁₈N₂O₆): ber.: 298.1164 gef.: 298.1166

$C_{13}H_{18}N_2O_6$ (298.30): ber.: C 52.35, H 6.08, N 9.39
gef.: C 52.61, H 6.21, N 9.16

Erfolgt die Reinigung hingegen mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Ethylacetat 1:1 → Ethylacetat → Methanol, so zeigen die dünnschichtchromatographischen und 1H -NMR-analytischen Untersuchungen aller erhaltenen Fraktionen die Entstehung neuer Produkte an, deren Bildungen auf die durchgeführte Reinigungsoperation zurückzuführen sind. Eine Reinigung ist mittels dieser Methode nicht möglich und muß, wie oben beschrieben, mit Hilfe einer präparativen RP-HPLC durchgeführt werden.

Darstellung des Isoxazolins 31d



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden 80 mg (0.43 mmol) Nitron **20** in 5.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.14 ml (1.29 mmol, 3.0 Äquivalente) 1-(*N,N*-Dimethylamino)-2-propin, gelöst in 4.0 ml Tetrahydrofuran, unter Rückfluß zur Reaktion gebracht. Nach 2 h, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt keinen Umsatz des Eduktes an, werden 0.14 ml (1.29 mmol, 3.0 Äquivalente) des Alkins zugegeben und es wird erneut unter Rückfluß erhitzt. Nach weiteren 9 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle unvollständigen Umsatz an, so daß weitere 0.28 ml (2.58 mmol, 6.0 Äquivalente) Dipolarophil zu der Reaktionslösung gegeben werden. Nach insgesamt 21 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 96 mg eines braunen Öls, wovon 60 mg zur Reinigung mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens auf eine Luna RP-C18-Säule aufgetragen werden. Ausbeute: 33 mg (46%) **31d**.

Gelbes Öl, R_f = 0.78 (Ethylacetat), R_t = 3.89 min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), R_T = 47 min.

4 Experimenteller Teil

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.99 (br s, 1H, H-7), 4.96 (br s, 1H, H-3), 4.19 (d, 1H, ²J_{H-13, H-13'} = 17.30 Hz, NCH₂COOCH₃), 4.12 (d, 1H, ²J_{H-13', H-13} = 17.30 Hz, NCH₂COOCH₃), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.65-3.61 (m, 1H, H-5), 3.53-3.48 (m, 1H, H-6), 3.46-3.42 (m, 1H, H-6'), 3.39-3.35 (m, 1H, H-5'), 3.17 (d, 1H, ²J_{H-9, H-9'} = 14.10 Hz, H-9), 3.12 (d, 1H, ²J_{H-9', H-9} = 14.10 Hz, H-9'), 2.34 (s, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.7 (C=O), 166.8 (C=O), 152.4 (C-8), 97.6 (C-7), 68.2 (C-3), 53.6 (C-9), 52.1 (COOCH₃), 50.0 (C-6), 47.9 (NCH₂COOCH₃), 44.7 (N(CH₃)₂), 43.3 (C-5). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ¹H-¹H-COSY- und HMQC-Spektren.

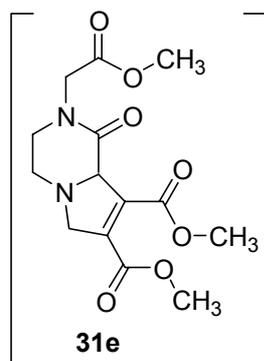
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2953, 2856, 2782, 1745 (C=O, Ester), 1644 (C=O, Piperazin-2-on), 1487, 1439, 1405, 1363, 1342, 1293, 1211, 1179, 1138, 1079, 995, 946, 848, 800, 753, 720.

MS (EI, 110 °C) m/z (%): 269 (M⁺, 2), 241 (2), 211 (8), 182 (14), 137 (2), 81 (6), 69 (10), 58 (100), 55 (4).

HR-MS (C₁₂H₁₉N₃O₄): ber.: 269.1375 gef.: 269.1377

C₁₂H₁₉N₃O₄ (269.30).

Versuch der Darstellung des Isoxazolins 31e



Variante A:

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift **2** werden 400 mg (2.15 mmol) Nitron **20** in 25 ml Dichlormethan mit 0.79 ml (2.42 mmol, 3.0 Äquivalente) Acetylendicarbonsäuredimethylester zur Reaktion gebracht. Nach 4 h zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Mit Hilfe NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchungen des Rohproduktes kann das gewünschte Isoxazolin **31e** nicht nachgewiesen werden.

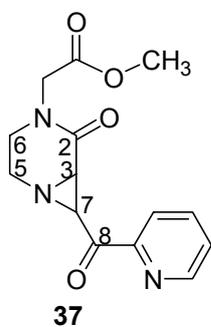
Nachfolgend wird versucht, ein bei der Reaktion entstandenes Produkt durch Flashchromatographische Reinigung mit Pentan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel zu isolieren. Dabei kann die auf die Säule aufgetragene Produktmenge zurück gewonnen werden, doch belegt die dünnschichtchromatographische und ¹H-NMR-analytische Unter-

suchung der erhaltenen Produktfraktionen eine durch die Reinigung bedingte Produktzersetzung.

Variante B:

In Analogie zu Variante A werden 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 6 ml Tetrahydrofuran mit 0.50 ml (4.03 mmol, 3.0 Äquivalente) Acetylendicarbonsäuredimethylester zur Reaktion gebracht. Nach 80 min zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt **31e** kann mittels NMR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Um ein bei der Reaktion entstandenes Nebenprodukt zu isolieren, wird eine Reinigung mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 durchgeführt. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytische Untersuchung der erhaltenen Produktfraktionen zeigt die Bildung neuer Substanzen an, die bei der Reinigungsoperation entstanden sind.

Darstellung des Aziridins **37**



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 2 werden 80 mg (0.43 mmol) Nitron **20** in 5 ml Tetrahydrofuran mit 0.15 ml (1.49 mmol, 3.50 Äquivalente) 2-Ethynylpyridin zur Reaktion gebracht. Nach 2.5 h, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt unvollständigen Umsatz an, werden weitere 0.15 ml (1.49 mmol, 3.50 Äquivalente) des Alkins zu der orangefarbenen Lösung gegeben. Nach weiteren 2 h Reaktionszeit unter Rückfluß wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytische Untersuchung zeigt noch nicht umgesetztes Edukt an, so daß nach Zugabe von 4 ml Tetrahydrofuran und 0.3 ml (2.97 mmol, 6.90 Äquivalenten) Alkin 1 h unter Rückfluß erhitzt wird. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytische Reaktionskontrolle zeigt vollständigen Umsatz an.

Zur Reinigung des Rohproduktes werden 76 mg der insgesamt erhaltenen 238 mg auf eine Luna RP-C18-Säule aufgetragen und mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens gereinigt. Ausbeute: 24 mg (61%) **37**.

4 Experimenteller Teil

Rotes Öl, $R_f = 0.46$ (Ethylacetat), $R_t = 4.44$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.71 (d, 1H, $^3\text{J} = 3.80$ Hz, *ortho*-H), 8.06 (d, 1H, $^3\text{J} = 7.90$ Hz, *meta*-H), 7.87-7.83 (m, 1H, *para*-H), 7.53-7.50 (m, 1H, *meta*-H), 5.01 (d, 1H, $^3\text{J} = 2.35$ Hz, H-Aziridin), 4.35 (d, 1H, $^2\text{J} = 17.50$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.03 (d, 1H, $^2\text{J} = 17.50$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 3H, COOCH_3), 3.74-3.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.43-3.40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.16 (d, 1H, $^3\text{J} = 2.35$ Hz, H-Aziridin).

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 194.2 (C=O, Keton), 169.1 (C=O), 166.0 (C=O), 152.7 (q, C-aromat), 149.1 (*ortho*-C), 137.1 (*para*-C), 127.8 (*meta*-C), 122.5 (*meta*-C), 52.4 (COOCH_3), 48.5 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 43.9, 42.6 (beide s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 41.7, 35.7 (beide t). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ - und HMQC -Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2954, 2874, 1746, (C=O, Ester), 1696 (C=O, Keton), 1656 (C=O, Piperazin-2-on), 1584, 1495, 1439, 1405, 1364, 1339, 1313, 1270, 1213, 1181, 1130, 1065, 1012, 995, 923, 843, 800, 779, 743, 719, 673.

MS (EI, 140 °C) m/z (%): 289 (M^+ , 40), 261 ($\text{M}^+ - 28$, 82), 260 (78), 216 (38), 211 (38), 202 (100), 160 (24), 146 (32), 79 (62), 78 (76), 69 (54), 56 (90).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$): ber.: 289.1062 gef.: 289.1067
 $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (289.29).

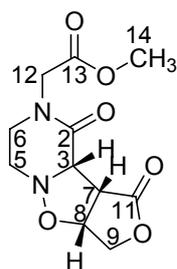
4.2.3 Versuche zu Kapitel 2.6.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Lewisäure-katalysierten [3+2] Cycloaddition zur Darstellung von Isoxazolidinen (AAV 3)

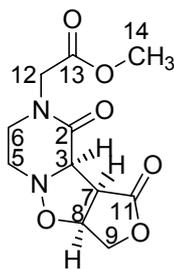
In einem 50 ml Einhalskolben werden 170 mg (20 mol%) Ytterbiumtrifluormethansulfonat-monohydrat **38** und 400 mg ausgeheiztes Molekularsieb (Pulver, 4 Å) in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 3.0 Äquivalenten Alken und 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20** in 3 ml Dichlormethan mit einer Spritze wird die Reaktion mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über Hyflow[®] abgesaugt und wie in den jeweiligen Versuchen beschrieben gewaschen und extrahiert. Anschließend wird die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-

lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt wie in den jeweiligen Versuchen beschrieben.

Darstellung des Isoxazolidins **30a** mittels Lewisäure-Katalyse



30a



In einem 50 ml Einhalskolben werden 200 mg (20 mol%) Ytterbiumtrifluormethansulfonat-monohydrat **38** und 400 mg ausgeheiztes Molekularsieb (Pulver, 4 Å) in 6.0 ml Dichlormethan vorgelegt und 2 h 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 406 mg (4.84 mmol, 3.0 Äquivalente)

γ -Crotonlacton **29** werden 300 mg (1.61 mmol) Nitron **20** in 4 ml Dichlormethan mit einer Spritze zugegeben. Nach 95 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur, die dünn-schichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt vollständigen Umsatz des Eduktes an, werden der Reaktionslösung 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-lösung zugegeben, die Reaktionslösung nach 10-minütigem Rühren über Hyflow[®] abgesaugt, und die wässrige Phase nach Phasentrennung dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Es verbleiben 560 mg eines gelben Feststoffes.

Die Reinigung von 60 mg des Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens. Eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie ist nicht möglich, da das Produkt weder UV-aktiv ist, noch unter Verwendung diverser Anfärbereagenzien detektierbar ist. Ausbeute: 36 mg (77%) **30a** [(3*S*, 7*S*, 8*R*) und (3*R*, 7*R*, 8*S*)].

Gelber Feststoff, Schmp. 160 °C, R_f -Wert: Das Produkt ist nicht detektierbar, R_t = 3.49 min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), R_T = 48 min.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.97-4.89 (dddd, 1H, ³J_{H-8, H-7} = 7.28 Hz, ³J_{H-8, H-9} = 5.5 Hz, ³J_{H-8, H-9'} = 1.9 Hz, ⁴J_{H-8, H-3} = 1.2 Hz, H-8), 4.53-4.39 (m, 2H, ³J_{H-9, H-8} = 5.5 Hz, ³J_{H-9', H-8} = 1.9 Hz, H-9, H-9'), 4.29 (d, 1H, ²J_{H-12, H-12'} = 17.08 Hz, H-12), 4.25

4 Experimenteller Teil

(d, 1H, $^3J_{H-3, H-7} = 2.44$ Hz, H-3), 4.07-3.93 (m, 2H, H-6, H-7), 3.96 (d, 1H, $^2J_{H-12, H-12'} = 17.08$ Hz, H-12'), 3.73 (s, 3H, H-14), 3.52-3.43 (m, 2H, H-5, H-5'), 3.16-3.07 (ddd, 1H, $J = 1.96$ Hz, $J = 4.40$ Hz, $J = 5.36$ Hz, H-6').

^{13}C - und DEPT(50.3)-NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 175.5 (C=O, C-11), 168.5 (C=O, C-13), 166.7 (C=O, C-2), 75.4 (C-8), 74.2 (C-9), 66.6 (C-3), 52.2 (C-14), 51.6 (C-7), 48.5 (C-12), 46.2 (C-5), 43.3 (C-6). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H , ^1H -COSY-, HMBC- und HMQC-, sowie NOE-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2956, 1774 (C=O, C-11), 1747 (C=O, Ester), 1653 (C=O, Piperazin-2-on), 1492, 1437, 1405, 1374, 1349, 1212, 1180, 1058, 999, 965.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2982, 2969, 2949, 1774 (C=O, C-11), 1742 (C=O, Ester), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1502, 1461, 1399, 1389, 1380, 1359, 1338, 1295, 1219, 1207, 1189, 1149, 1075, 1054, 987, 944, 934, 902, 836, 731, 724, 575, 530, 491.

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 270 ($\text{M}^+ + 1$, 60), 211 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 100), 183 (24), 158 (44), 125 (20), 123 (16), 56 (66), 55 (26).

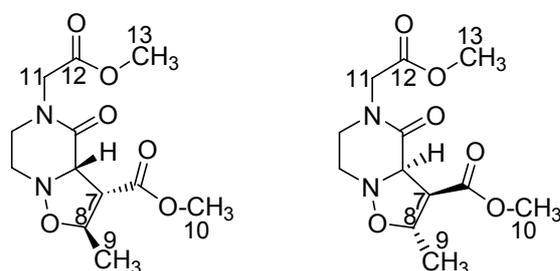
MS (FD) m/z (%): 270.6 (M^+ , 100), 186.5 (3).

HR-MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 270.0851 gef.: 270.0853

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (270.24): ber.: C 48.89, H 5.22, N 10.36

gef.: C 48.70, H 5.43, N 9.92

Darstellung des Cycloadduktes 30e



30e

In einem 50 ml Einhalskolben werden 200 mg (20 mol%) Ytterbiumtriflat-mono-hydrat **38** und 400 mg ausgeheiztes Molekularsieb (Pulver, 4 Å) in 6.0 ml Dichlormethan vorgelegt und 2 h 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von

484 mg (4.84 mmol, 3.0 Äquivalente) Methylcrotonat werden 300 mg (1.61 mmol) Nitron **20** in 4 ml Dichlormethan mit einer Spritze zugegeben. Die Reaktion wird mittels dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle verfolgt, die nach 14 d Reaktionszeit bei Raumtemperatur vollständigen Umsatz des Eduktes anzeigt. Zur Aufarbeitung werden der Reaktionslösung 20 ml gesättigte Natriumhydrogen-

carbonatlösung zugegeben, die Reaktionslösung nach 10-minütigem Rühren über Hyflow[®] abgesaugt, und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verbleiben 500 mg eines rötlichen Öls.

Die Reinigung von 65 mg des Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens.–Eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie ist nicht möglich, da das Produkt weder UV-aktiv ist, noch unter Verwendung diverser Anfärbereagenzien detektierbar ist. Ausbeute: 60 mg (98%) **30e** [(3*S*, 7*S*, 8*R*) und (3*R*, 7*R*, 8*S*)].

Gelbes Öl, R_f -Wert: Das Produkt ist nicht detektierbar, $R_t = 4.59$ min (Acetonitril/Wasser 30:70), $R_t = 3.65$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 48$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.54-4.52 (m, 1H, H-8), 4.39 (d, 1H, $^3J_{\text{H-3, H-7}} = 10.05$ Hz, H-3), 4.22 (d, 1H, $^2J_{\text{H-11, H-11}'} = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.97 (d, 1H, $^2J_{\text{H-11, H-11}'} = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$) 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 3.63-3.58 (m, 1H, H-6), 3.56-3.53 (m, 1H, H-5), 3.38-3.35 (m, 1H, H-5'), 3.32 (d, 1H, $^3J_{\text{H-7, H-3}} = 10.05$ Hz, H-7), 3.21- 3.18 (m, 1H, H-6'), 1.34 (d, 3H, $^3J_{\text{H-9, H-8}} = 6.00$ Hz, H-9).

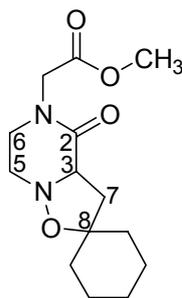
$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.5 (C=O), 168.5 (C=O), 166.2 (C=O), 76.7 (C-8), 67.6 (C-3), 58.5 (C-7), 52.2 (COOCH_3), 52.0 (COOCH_3), 47.6 (C-11), 47.1 (C-6), 44.9 (C-5), 18.4 (C-9). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von $^1\text{H-}^1\text{H-COSY}$ - und HMQC -Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 1735 (C=O), 1655 (C=O), 1640 (C=O), 1491, 1436, 1404, 1373, 1344, 1292, 1277, 1201, 1179, 1103, 1078, 1037, 998, 974, 938.

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 286 (M^+ , 24), 255 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$, 20), 211 (58), 199 (26), 183 (50), 158 (100), 127 (16), 123 (30), 69 (30), 56 (66).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 286.1164 gef.: 286.1165
 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (286.29).

Darstellung des Isoxazolidins 30d



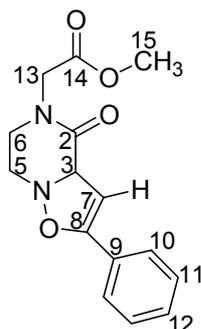
30d

In einem 50 ml Einhalskolben werden 170 mg (20 mol%) Ytterbiumtrifluormethansulfonat-monohydrat **38** und 400 mg ausgeheiztes Molekularsieb (Pulver, 4 Å) in 3 ml Dichlormethan vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.48 ml (4.02 mmol, 3.0 Äquivalente) Methylencyclohexan und 250 mg (1.34 mmol) Nitron **20**, gelöst in 3 ml Dichlormethan, wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 14 d, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt keine weitere Umsetzung an, wird aufgearbeitet. Dazu wird die Reaktionslösung über Hyflow[®] abgesaugt, mit Dichlormethan (15 ml, 4 x) gespült und die organische Phase mit 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird nachfolgend dreimal mit jeweils 20 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Ausbeute: 271 mg, oranges Öl. Die ¹H-NMR-analytische Untersuchung des Rohproduktes zeigt neben der Bildung des Isoxazolidins **30d** (75%) noch nicht umgesetztes Edukt **20** (25%) an.

Darstellung der regioisomeren Isoxazoline 31a und 36a in Abhängigkeit von dem verwendeten Lösungsmittel unter Verwendung von Phenylacetylen und Ytterbiumtrifluormethansulfonat

Variante A: Lewisäure-vermittelte [3+2] Cycloaddition mit Phenylacetylen in Tetrahydrofuran



31a

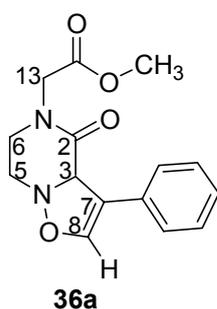
In einem 50 ml Einhalsrundkolben werden 50 mg (0.27 mmol) Nitron **20**, 150 mg Molekularsieb (Pulver, 4 Å) und 33 mg (20 mol%) Ytterbiumtrifluormethansulfonat-monohydrat **38** in 5 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden mit einer Spritze 0.09 ml (0.81 mmol, 3.0 Äquivalente) Phenylacetylen zugegeben. Die dünnschichtchromatographische

Reaktionskontrolle zeigt nach 9 d vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung über Hyflow[®] filtriert, mit Tetrahydrofuran (10 ml, 5 x) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und dreimal mit jeweils 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Es werden 54 mg eines gelben Öls erhalten.

Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70.

Ausbeute: 2 mg (3%, 0.01 mmol) **31a**, gelbes Öl, $R_f = 0.46$ (Ethylacetat), $R_t = 10.0$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 71$ min. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in Kapitel 4.2.2 angegebenen überein.

Variante B: Lewissäure-vermittelte [3+2] Cycloaddition mit Phenylacetylen in Dichlormethan



In Analogie zu der von Jørgensen^{54d} et al. beschriebenen Durchführung werden in einem 50 ml Einhalsrundkolben 400 mg Molekularsieb (Pulver, 4 Å) und 100 mg (10 mol%) Ytterbium-trifluormethansulfonat-monohydrat **38** in 8 ml Dichlormethan vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0.53 ml (4.84 mmol, 3.0 Äquivalente) Phenylacetylen und nachfolgend 300 mg (1.61 mmol) Piperazin-2-on-nitron **20** in 8 ml Dichlormethan mit der Spritze zugegeben. Nach 61 h zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung über Hyflow[®] filtriert, mit Tetrahydrofuran (15 ml, 5 x) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 620 mg eines dunkelroten Öls. Die Reinigung erfolgt mittels zweimaliger Flash-Chromatographie mit Methanol/Ethylacetat 1:100 → 1:20 → Methanol bzw. Methanol/Ethylacetat 1:10 als Eluens.

Ausbeute: 34 mg (7%, 0.01 mmol) **36a**, gelbes Öl, $R_f = 0.41$ (Methanol/Ethylacetat 1:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.52-7.47 (m, 3H, H-aromat, CH), 7.35-7.31 (m, 4H, H-aromat, CH), 4.37-4.28 (d, 1H, $^2J_{H-13, H-13'} = 17.56$ Hz, NCH₂COOCH₃), 4.21

4 Experimenteller Teil

(d, 1H, $^2J_{H-13}$, $H-13$ = 17.56 Hz, NCH_2COOCH_3), 4.08-4.00 (m, 1H, CH_2-CH_2), 3.76-3.71 (m, 1H, CH_2-CH_2), 3.65 (s, 3H, $COOCH_3$), 3.60-3.48 (m, 1H, CH_2-CH_2), 3.20-3.11 (ddd, 1H, J = 2.44 Hz, J = 4.80 Hz, J = 12.20 Hz, CH_2-CH_2).

^{13}C - und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 168.6 (C=O), 167.2 (C=O), 136.1 (q, C-aromat), 128.8 (*para*-C), 128.2 (*ortho*-C), 126.0 (*meta*-C), 111.8 (C-7), 69.2, 64.6 (C-3, C-8), 52.0 ($COOCH_3$), 48.4 (C-6), 47.5 (NCH_2COOCH_3), 43.1 (C-5).

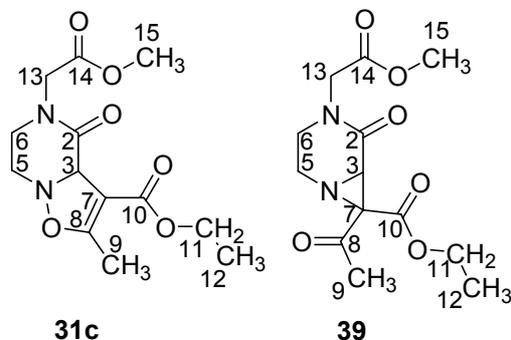
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2953, 1747 (C=O, Ester), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1490, 1448, 1437, 1404, 1338, 1291, 1213, 1182, 1082, 1014, 947, 815, 763, 699.

MS (EI, 140 °C) m/z (%): 288 (M^+ , 34), 287 (M^+-1 , 100), 265 (12), 259 (8), 201 (10), 186 (14), 127 (26), 105 (54), 97 (10), 81 (14), 77 (30), 69 (24), 56 (44).

HR-MS ($C_{15}H_{15}N_2O_4$): ber.: 287.1031 gef.: 287.1031

$C_{15}H_{16}N_2O_4$ (288.30).

Untersuchungen zur Ytterbiumtrifluormethansulfonat-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition unter Verwendung von Butinsäureethylester in verschiedenen Lösungsmitteln



Variante A: Reaktionsführung in Tetrahydrofuran

In Analogie zu Variante A wird die Reaktion in Tetrahydrofuran durchgeführt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 9 d vollständige Umsetzung an. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß der in Variante A beschriebenen Vorgehensweise.

Ausbeute: 95 mg, dunkelgelbes Öl. Die 1H -NMR-analytische Untersuchung des Rohproduktes zeigt, daß eine Mischung des Isoxazolins **31c** und Aziridins **39** im Verhältnis 65:35 in einer Reinheit von 71% (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18-Säule) erhalten wird.

Variante B: Reaktionsführung in Dichlormethan

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 3 werden in einem 50 ml Einhalskolben 50 mg (0.27 mmol) Nitron **20**, 33 mg (0.05 mmol, 20 mol%) Ytterbiumtrifluormethansulfonat-monohydrat **38** und 150 mg Molekularsieb (Pulver, 4 Å) in 5 ml

Dichlormethan vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden dem Reaktionsgemisch 0.10 ml (0.81 mmol, 3.0 Äquivalente) Butinsäureethylester mit einer Spritze zugegeben und die Reaktion dünnschichtchromatographisch verfolgt, die nach 12 d vollständige Umsetzung anzeigt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung über Hyflow[®] abfiltriert, viermal mit je 10 ml Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es verbleiben 100 mg eines dunkelgelben Öls (Reinheit 91%, gemäß analytischer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 als Eluens). Die Reinigung erfolgt durch präparative RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens.

Ausbeute: 11 mg (14%, 0.04 mmol) einer Mischung des Isoxazolins **31c** und des Aziridins **39** im Verhältnis 65:35, gelbes Öl, $R_f = 0.46$ (Ethylacetat), $R_t = 5.20$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 77$ min.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.08 (br s, 1H, H-3, **31c**), 4.32 (d, 1H, ²J_{H-13, H-13'} = 17.3 Hz, H-13, **31c**), 4.29-4.18 (m, 7H, H-11, **31c**, H-3, H-6, H-6', H-11, H-11', **39**), 4.24 (d, 1H, ²J_{H-13, H-13'} = 16.10 Hz, H-13, **39**), 4.23-4.15 (d, 1H, ²J_{H-13', H-13} = 16.10 Hz, H-13', **39**), 3.95 (d, 1H, ²J_{H-13', H-13} = 17.3 Hz, H-13', **31c**), 3.96-3.94 (m, 1H, H-5, **31c**), 3.74 (s, 3H, H-15, **39**), 3.72 (s, 3H, H-15, **31c**), 3.67-3.53 (m, 4H, H-6, **31c**, H-5, H-5', **39**), 3.22-3.13 (dt, 1H, ²J_{H-5, H-5'} = 12.5 Hz, ³J_{H-5, H-6} = 2.93 Hz, H-5', **31c**), 2.21 (s, 3H, H-9, **31c**), 2.00 (s, 3H, H-9, **39**), 1.32-1.25 (t, 3H, ³J_{H-12, H-11} = 7.05 Hz, H-12, **31c**, t, 3H, ³J = 7.32 Hz, H-12, **39**).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 196.1 (C-8, **39**), 169.5 (C-14, **39**), 168.9 (C-14, **31c**), 168.3 (C-2, **39**), 166.8 (C-2 und C-8, **31c**), 165.5 (C-10, **31c**), 163.6 (C-10, **39**), 105.5 (C-7, **39**), 102.7 (C-7, **31c**), 65.9 (C-3, **31c** und **39**), 61.1 (C-11, **39**), 59.9 (C-11, **31c**), 52.3 (C-15, **31c**), 52.1 (C-15, **39**), 50.2 (C-6, **31c**), 48.5 (C-13, **31c**), 48.3 (C-13, **39**), 46.0 (C-6, **39**), 42.9 (C-5, **31c**), 38.9 (C-5, **39**), 27.8 (C-9, **39**), 14.1 (C-12, **39**), 13.7 (C-12, **31c**), 12.1 (C-9, **31c**).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2982, 2956, 1747 (br, 4 C=O, COOCH₃ **31c** und **39**, COOCH₂CH₃, **31c** und **39**), 1703 (C=O, C-8, **39**), 1676 (C=O, Piperazin-2-on **31c** und **39**), 1616, 1571, 1485, 1465, 1438, 1405, 1358, 1342, 1298, 1262, 1183, 1129,

4 Experimenteller Teil

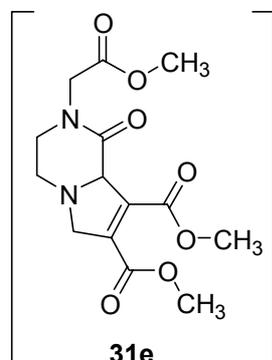
1101, 1053, 1015, 974, 905, 849, 787, 765, 750, 734, 730, 722, 710, 703, 681, 677, 673, 668, 663, 661, 657, 654.

MS (EI, 140 °C) m/z (%): 299 ($M^+ + 1$, 8), 298 (M^+ , 28), 283 ($M^+ - \text{CH}_3$, 84), 253 ($M^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_3$, 34), 237 (100), 225 ($M^+ - \text{COOCH}_2\text{CH}_3$, 16), 211 (40), 123 (20), 56 (40).

HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 298.1165 gef.: 298.1166

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (298.30).

Versuch der Lewissäure-vermittelten [3+2] Cycloaddition zur Synthese des Isoxazolins **31e** unter Verwendung von Acetylendicarbonsäuredimethylester

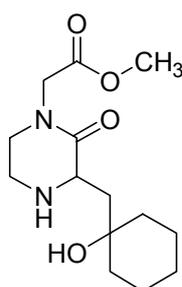


In einem 100 ml Einhalskolben werden 267 mg (20 mol%) Ytterbiumtrifluormethansulfonat-monohydrat **38** und 400 mg ausgeheiztes Molekularsieb (Pulver, 4 Å) in 15 ml Dichlormethan vorgelegt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.77 ml (6.29 mmol, 3.0 Äquivalente) Acetylendicarbonsäuredimethylester und 390 mg (2.10 mmol) Nitron **20** in 10 ml Dichlormethan wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach 17.5 h, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt vollständigen Umsatz an, wird die Reaktionslösung zur Aufarbeitung über Hyflow[®] abgesaugt, mit Dichlormethan (15 ml, 4 x) gewaschen und die vereinigten organischen Phasen mit 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nachfolgend wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 25 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das gewünschte Produkt kann weder NMR-spektroskopisch, noch massenspektrometrisch nachgewiesen werden. In Analogie zu der thermischen Reaktionsführung wird versucht, ein bei der Reaktion entstandenes Produkt durch flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel zu isolieren. Dabei kann eine durch die Reinigung bedingte Produktzersetzung beobachtet werden, die durch die dünnschichtchromatographische und ¹H-NMR-analytische Untersuchung der erhaltenen Produktfraktionen nachweisbar ist.

4.3 Versuche zu Kapitel 2.7

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur N-O-Bindungsspaltung von Isoxazolidinen in Lösung mittels Molybdänhexacarbonyl zur Darstellung von 1,3-Aminoalkoholen (AAV 4)

Zur Darstellung der 1,3-Aminoalkohole **40** wird das Isoxazolidin **30** in Acetonitril/Wasser 15:1 (v/v) vorgelegt und nach Zugabe von Molybdänhexacarbonyl auf 85 °C erhitzt. Die Reaktion wird mittels dünnschichtchromatographischer Kontrolle verfolgt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über Hyflow[®] abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingeeengt, und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Die erhaltene Produktfraktion wird nachfolgend mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm mit Acetonitril/Wasser ohne Zusatz an Trifluoressigsäure gereinigt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels im Vakuum wird überschüssiges Wasser durch Gefriertrocknung über Nacht entfernt.

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 40a (Vorstufe: Methylencyclohexan-Cycloaddukt)**40a**

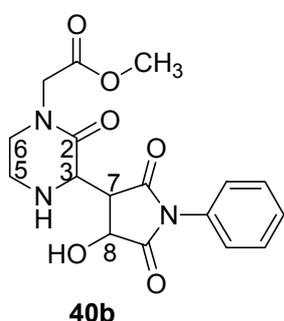
In einem 50 ml Rundkolben werden 30 mg (0.11 mmol) **30d** in 15.0 ml Acetonitril und 1.0 ml entionisiertem Wasser vorgelegt und mit 19.6 mg (0.07 mmol, 0.70 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl bei 85 °C umgesetzt. Nach 20 min hat sich die Reaktionsmischung von gelb nach schwarz verfärbt, was das Einsetzen der Reaktion anzeigt.

Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 3 h vollständigen Umsatz an. Man lässt die Suspension auf Raumtemperatur abkühlen und filtriert über Hyflow[®] ab. Es wird mit 80 ml Acetonitril nachgespült und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 45 mg eines gelben Öls. Die Untersuchung des Rohproduktes mittels analytischer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 bzw. 70:30 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure zeigt eine

4 Experimenteller Teil

Reihe von Nebenprodukten an. Die Reinheit des isolierten Rohproduktes ist aufgrund vorhandener Molybdänspezies deutlich geringer als bei dem an fester Phase dargestellten identischen 1,3-Aminoalkohol **40a**. Aufgrund des Laufverhaltens ist eine saubere Isolierung des Produktes mittels präparativer RP-HPLC nicht möglich. Die massenspektrometrischen und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten stimmen mit dem über den Weg an der festen Phase dargestellten 1,3-Aminoalkohol **40a** überein.

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **40b** (Vorstufe: N-Phenylmaleinimid-Cycloaddukt)



Variante A:

100 mg (0.28 mmol) des Isoxazolidins **30c** werden in 7.50 ml Acetonitril und 0.50 ml entionisiertem Wasser vorgelegt. Nachfolgend werden der Lösung 220 mg (0.83 mmol, 3.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zugesetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Anschließend wird die Reaktionslösung über Hyflow[®] abgesaugt, das Filter mit 200 ml Acetonitril gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingeeengt. Es verbleiben 166 mg eines braun-gelben Öls. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Pentan → Ethylacetat → Methanol als Eluens. Es verbleiben 70 mg (64%, Reinheit 60%, $R_f = 6.05$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)) eines gelbes Öls das nachfolgend mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 als Laufmittelgemisch getrennt wird.

Ausbeute: 41 mg (38%, 0.11 mmol) **40b**, amorpher Feststoff, Schmp.: 71 °C; $R_f = 0.40$ (Ethylacetat), $R_T = 63$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.59 (d, 2H, $^3J = 7.50$ Hz, H-aromat), 7.46-7.29 (m, 2H, H-aromat), 7.11-7.08 (m, 1H, H-aromat), 4.99 (br m, 1H, H-3), 4.33 (m, 1H, H-7), 4.21 (br m, 3H, NH, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.79 (s, 3H, COOCH_3), 3.69 (br m, 2H, H-5, H-8), 3.44-3.42 (m, 1H, H-6), 3.32 (m, 2H, H-5', H-6'). Das Signal der Hydroxylgruppe ist nicht detektierbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.7 (C=O), 169.1 (C=O), 168.4 (C=O), 166.7 (C=O), 138.0 (C_{quart}), 129.0 (C-aromat), 124.4 (C-aromat), 119.8 (C-aromat), 71.0 (C-3), 55.5 (C-7), 52.7 (COOCH_3), 51.6 (C-8), 48.7 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 47.4 (C-6),

36.7 (C-5). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H , ^1H -COSY- und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3490 (OH), 3308 (NH), 3140, 3085, 2955, 2928, 1744, (C=O, Ester), 1712 (br, 2 C=O, Imid), 1666 (C=O, Piperazin-2-on), 1599, 1550, 1495, 1444, 1364, 1342, 1304, 1256, 1213, 1179, 1136, 1107, 1081, 1028, 985, 953, 910, 870, 842, 808, 760, 694, 666.

MS (EI, 190 °C) m/z (%): 362 ($\text{M}^+ + 1$, 12), 361 (M^+ , 62), 320 (100), 233 (28), 158 (68), 125 (64), 93 (38), 77 (42), 56 (78).

HR-MS ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$): ber.: 361.1273 gef.: 361.1272

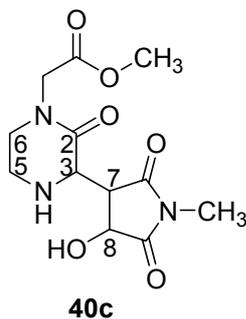
$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (361.35): ber.: C 56.51, H 5.30, N 11.63

gef.: C 56.22, H 5.41, N 11.84

Variante B:

In Analogie zu der von Ley und Mitarbeitern^{72,84} beschriebenen Vorgehensweise werden 309 mg (1.17 mmol, 8.40 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl in 7.0 ml wasserfreiem Acetonitril vorgelegt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur werden 50 mg (0.14 mmol) des Isoxazolidins **30c**, gelöst in 1.5 ml wasserfreiem Acetonitril, mit einer Spritze zu der schwarzen Reaktionslösung gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend werden dem Reaktionsansatz 1.0 ml entionisiertes Wasser zugegeben, wobei ein Farbwechsel der Reaktionslösung nach braun zu beobachten ist. Die Reaktionslösung wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand anschließend in 2.5 ml Acetonitril aufgenommen und das Gemisch über Kieselgel und nachfolgend über Hyflow[®] filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand in Dichlormethan/Ether 5:1 (15 ml) aufgenommen und erneut über Hyflow[®] abgesaugt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 69 mg eines hellgelben Öls. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Rohproduktes zeigt neben dem vollständigen Umsatz des Eduktes die Bildung zahlreicher Nebenprodukte an. Der 1,3-Aminoalkohl **40b** kann weder ^1H -NMR-spektroskopisch, noch dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden.

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **40c** (Vorstufe: N-Methylmaleinimid-Cycloaddukt)



80 mg (0.27 mmol) des Isoxazolidins **30b** werden in 7.50 ml Acetonitril und 0.50 ml entionisiertem Wasser vorgelegt. Nach Zugabe von 213.1 mg (0.81 mmol, 3.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl wird das Reaktionsgemisch auf 85 °C erhitzt. Nach 3 h und 30 min Reaktionszeit werden weitere 106.6 mg (0.40 mmol) Molybdänhexacarbonyl zugegeben. Nach 22 h

Reaktionszeit lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen und saugt über Hyflow[®] ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Zur weiteren Reinigung wird der Rückstand in 2 ml Methanol aufgenommen. Die bei der Reaktion gebildeten Molybdänspezien werden durch Zugabe von 10 ml Diethylether gefällt und anschließend erneut über Hyflow[®] abgesaugt. Es verbleiben 69 mg eines gelben Feststoffes.

Die weitere Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Laufmittelgemisch unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm. Nach 39 min wird der gewünschte 1,3-Aminoalkohol **40c**, nach 48.5 min noch vorhandenes Edukt **30b** von der Säule eluiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels und dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 6 mg (8%) des Eduktes **30b** in Form eines farblosen Öls und 26 mg (33%, bei 92% Umsatz, 0.09 mmol) des 1,3-Aminoalkohols **40c**.

Hellgelbes Öl, R_f : nicht detektierbar, $R_t = 2.97$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), $R_T = 39$ min.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 6.23 und 5.54 (br s, 2H, OH, NH), 4.73-4.59 (m, 1H, H-3), 4.47-4.35 (br m, 1H, H-7), 4.28 (d, 1H, $^2J_{H-9, H-9'}$ = 17.56 Hz, H-9), 4.12 (d, 1H, $^2J_{H-9', H-9}$ = 17.56 Hz, H-9'), 4.10-3.96 (m, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, COOCH₃), 3.78 (br m, 1H, H-8), 3.64-3.50 (br m, 2H, H6, H6'), 3.45-3.35 (br m, 1H, H5'), 2.99 (s, 3H, N-CH₃).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CD₃CN): δ [ppm] = 173.3 (C=O), 171.5 (C=O), 170.1 (C=O), 169.6 (C=O), 73.0 (C-3), 56.2 (C-7), 52.3 (COOCH₃), 51.8 (C-8), 48.8 (C-9), 47.6 (C-6), 37.8 (C-5), 22.5 (N-CH₃). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ¹H,¹H-COSY- und HMQC-Spektren. Die Bestimmung der Signale ist aufgrund der langen Relaxationszeit der Kohlenstoffatome C-3, C-5, C-6 und C-7

erschwert, so auch die Zuordnung der zugehörigen Protonen. Deren Signale sind sehr breit und die Integration meist deutlich kleiner als eins.

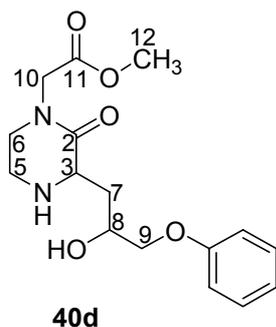
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3457 (OH), 3324 (NH), 2925, 1747 (C=O, Ester), 1707 (C=O, Imid), 1674 (C=O, Imid), 1653 (C=O, Piperazin-2-on), 1492, 1439, 1411, 1383, 1364, 1283, 1216, 1182, 1044.

MS (EI, 150 °C) m/z (%): 299 (M^+ , 14), 211 (14), 137 (18), 95 (20), 81 (48), 69 (100), 57 (24).

HR-MS ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$): ber.: 299.1117 gef.: 299.1112

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ (299.28).

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **40d** (Vorstufe: Allylphenylether-Cycloaddukt)



150 mg (0.47 mmol) des Isoxazolidins **30f** werden in 5.0 ml Acetonitril und 0.30 ml entionisiertem Wasser gelöst. Anschließend werden 247 mg (0.94 mmol, 2.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zugegeben und die Suspension unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle keinen weiteren

Umsatz an. Es werden weitere 247 mg (0.94 mmol, 2.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zugegeben. Nach 30 h Reaktionszeit lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen, und saugt die gelbe Suspension über Hyflow[®] ab. Es wird mit 20 ml Acetonitril nachgespült und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Es werden 100 mg eines braunen Öls erhalten. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat → Aceton → Methanol als Laufmittel. Es verbleiben 67 mg (44%) des 1,3-Aminoalkohols **40d** in Form eines verunreinigten gelben Öls. Zur weiteren Reinigung wird eine präparative RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm mit Acetonitril/Wasser 40:60 als Eluens durchgeführt.

Ausbeute: 24 mg (16%, 0.07 mmol) **40d**, gelbes Öl, R_f = 0.88 (Ethylacetat), R_t = 2.55 min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), R_T = 57 min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.28-7.24 (m, 2H, *meta*-H), 6.95-6.90 (m, 3H, 3J = 7.45 Hz, 3J = 8.55 Hz, *ortho*-H, *para*-H), 4.24 (br m, 1H, H-8) 4.15 (d, 1H,

4 Experimenteller Teil

$^2J_{\text{H-10}, \text{H-10}'} = 17.75 \text{ Hz}$, H-10), 4.11 (d, 1H, $^2J_{\text{H-10}, \text{H-10}'} = 17.75 \text{ Hz}$, H-10'), 3.97-3.92 (m, 3H, H-6, H-9, H-9'), 3.74 (s, 3H, H-12), 3.61-3.59 (m, 1H, H-6'), 3.29-3.16 (m, 5H, H-3, H-5, H-5', NH, OH), 2.18-2.16 (m, 1H, H-7), 2.04 (br m, 1H, H-7').

^{13}C -und Dept(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.2 (2 C=O, C-2, C-11), 158.7 (q, C-aromat), 129.4 (*meta*-C), 120.9 (*para*-C), 114.6 (*ortho*-C), 71.8 (C-9), 68.3 (C-8), 57.9 (C-3), 52.4 (COOCH_3), 49.3 (C-6), 48.6 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 42.0 (C-5), 35.4 (C-7). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H - ^1H -COSY-, und HMQC-Spektren.

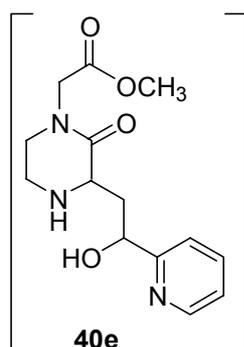
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3310 (NH), 2953, 2928, 2869, 1747 (C=O, Ester), 1642 (C=O, Piperazin-2-on), 1598, 1586, 1456, 1437, 1403, 1367, 1341, 1292, 1243, 1213, 1179, 1154, 1114, 1097, 1041, 1018, 994, 967, 891, 815, 756, 693. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande kann nicht detektiert werden.

MS (EI, 110 °C) m/z (%): 323 ($\text{M}^+ + 1$, 8), 322 (M^+ , 38), 228 (78), 185 (72), 171 (68), 149 (48), 143 (72), 141 (30), 125 (42), 102 (42), 94 (94), 69 (44), 59 (100), 56 (96).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 322.1528 gef.: 322.1522

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (322.36).

Versuch der Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 40e (Vorstufe: 2-Vinylpyridin-Cycloaddukt)



Zu 20 mg (0.07 mmol) des Isoxazolidins **30h** werden 2.50 ml Acetonitril, 0.17 ml entionisiertes Wasser und nachfolgend 12.7 mg (0.05 mmol, 0.70 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl gegeben und anschließend unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 h zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle neben dem vollständigen Umsatz des Eduktes die Bildung zahlreicher weiterer Produkte an. Man lässt die Reaktionslösung auf Raum-

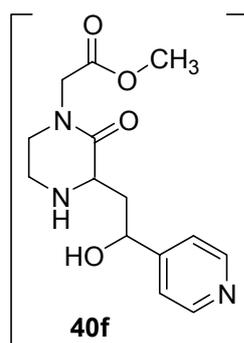
temperatur abkühlen, und saugt die Suspension über Hyflow[®] ab. Es wird mit 20 ml Acetonitril nachgespült und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in Acetonitril aufgenommen, ein weiteres Mal analog filtriert und nachfolgend über einen Titan PTFE-Spritzenfilter gereinigt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingengt. Es werden 19 mg eines gelben Öls erhalten. Gemäß der ^1H -NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen

Untersuchung des Rohproduktes ist der gewünschte 1,3-Aminoalkohol **40e** nicht entstanden. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigt die Bildung zahlreicher Produkte an.

Die Reaktion wird unter identischen Bedingungen unter Variation der Äquivalente an Molybdänhexacarbonyl wiederholt. Bei Verwendung von 36.3 mg (0.14 mmol, 2.0 Äquivalente), 54.4 mg (0.21 mmol, 3.0 Äquivalente), 72.5 mg (0.28 mmol, 4.0 Äquivalente) und 108.8 mg (0.41 mmol, 6.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle in allen Fällen nach 90 min vollständigen Umsatz an. Nach analoger Aufarbeitung und analytischer Untersuchung der erhaltenen Rohprodukte kann kein Produkt nachgewiesen werden. Die dünnschichtchromatographische Prüfung der erhaltenen Rohprodukte zeigt die Bildung einer Vielzahl an Produkten an.

Auch durch die Variation der Reaktionszeit auf bis zu 6 h 30 min bei analoger Versuchsdurchführung unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten Molybdänhexacarbonyl ist der 1,3-Aminoalkohol **40e** weder massenspektrometrisch, noch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachweisbar.

Versuch der Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **40f** (Vorstufe: 4-Vinylpyridin-Cycloaddukt)



Zu 50 mg (0.17 mmol) des Isoxazolidins **30i** werden 2.50 ml Acetonitril, 0.17 ml entionisiertes Wasser und nachfolgend 90.75 mg (0.34 mmol, 2.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl gegeben und anschließend unter Rückfluß erhitzt. Nach 23 h, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt noch nicht umgesetztes Edukt an, werden 45.35 mg (0.17 mmol, 1.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zugegeben und weiter-

hin unter Rückfluß erhitzt. Nach insgesamt 31 h Reaktionszeit zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle neben der Bildung zahlreicher weiterer Produkte vollständigen Umsatz an. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird die Suspension über Hyflow[®] abgesaugt, mit 20 ml Acetonitril nachgespült und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der 1,3-Aminoalkohol **40f** kann weder mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie noch massen-

^1H , $^2\text{J}_{\text{H-10}, \text{H-10}} = 17.50 \text{ Hz}$, H-10', *exo*), 3.73 (s, 3H, COOCH_3 , *exo*), 3.73 (s, 3H, COOCH_3 , *endo*), 3.63-3.53 (m, 2H, H-6, *endo*, H-6, *exo*), 3.43-3.27 (m, 4H, H-5, *exo*, H-5', *exo*, H-6', *endo*, H-6', *exo*), 2.95-2.89 (m, 1H, H-7, *endo*), 2.48-2.44 (m, 1H, H-7, *exo*), 2.41-2.39 (m, 1H, H-7', *exo*), 2.05-1.95 (m, 1H, H-7', *endo*). Die Signale der Hydroxylgruppen können nicht detektiert werden.

^{13}C - und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.4 (C=O, C-9, *endo*), 173.3 (C=O, C-9, *exo*), 169.0 (C=O, C-11, *exo*), 168.9 (C=O, C-2, C-11, *endo*), 168.1 (C=O, C-2, *exo*), 69.9 (C-8, *exo*), 69.5 (C-8, *endo*), 55.9 (C-3, *exo*), 53.8 (C-3, *endo*), 52.5 (C-12, *exo*), 52.4 (C-12, *endo*), 48.3 (C-10, *endo*), 48.2 (C-10, *exo*), 47.2 (C-6, *endo*, C-6, *exo*), 37.2 (C-5, *exo*), 36.9 (C-5, *endo*), 32.8 (C-7, *endo*), 31.0 (C-7, *exo*). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H - ^1H -COSY-, und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2951, 1742 (C=O, Ester), 1652 (br, C=O, Lactam, Piperazin-2-on), 1490, 1434, 1406, 1364, 1340, 1274, 1210, 1178, 1108, 1081, 981, 916. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande kann nicht detektiert werden.

MS (EI, 130 °C) m/z (%): 243 ($\text{M}^+ + 1$, 12), 242 (M^+ , 70), 224 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 36), 214 (54), 185 (52), 155 (100), 127 (34), 125 (34), 83 (32), 56 (68).

HR-MS ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 242.0902 gef.: 242.0905

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (242.24): ber.: C 49.58, H 5.83, N 11.57

gef.: C 49.47, H 5.87, N 11.54

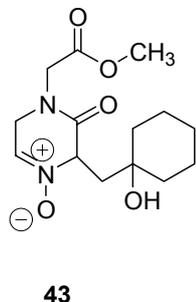
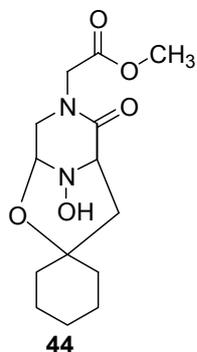
Variante B:

In Analogie zu Variante A werden 143 mg (0.53 mmol) der Diastereomerenmischung der Isoxazolidine **endo-30j** und **exo-30j** in 5.0 ml Acetonitril und 0.30 ml entionisiertem Wasser mit 97 mg (0.37 mmol, 0.7 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zur Reaktion gebracht. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 4 h Reaktionszeit keine Umsetzung an, so daß weitere 180 mg (0.69 mmol, 1.40 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl zugegeben werden. Nach weiteren 5 h bei 85 °C und dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird über Hyflow[®] abgesaugt, mit 20 ml Acetonitril nachgespült, das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Die ^1H -NMR-analytische Untersuchung belegt, daß das Edukt in reiner Form reisoliert werden kann.

Ausbeute: 135 mg (98%, 0.50 mmol) des Eduktes **endo-30j** und **exo-30j**, farbloses Öl.

4.4 Versuche zu Kapitel 2.8

Oxidative N-O-Bindungsspaltung am Isoxazolidin **30d** zur Darstellung des Nitrons der zweiten Generation **43** in Lösung



In Analogie zu der von Ali^{41b} beschriebenen Arbeitsvorschrift werden 30 mg (0.11 mmol) **30d** in 4.0 ml Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nachfolgend werden 26.2 mg (0.11 mmol, 1.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 4.0 ml Dichlormethan binnen 10 min mit

einer Spritze zugegeben. Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt nach 40 min vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung wird die kalte Reaktionslösung in 15 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung eingegossen und 30 min stark durchmischt. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die organische Phase dreimal mit jeweils 10 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nachfolgend werden die vereinigten wässrigen Phasen dreimal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 50 mg eines weißen Feststoffes. Die IR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes zeigt bei 1576 cm⁻¹ eine für die C=N-Doppelbindung charakteristische Schwingungsabsorptionsbande und die für das N-Oxid markante Bande bei 897 cm⁻¹ an, was die Bildung des Nitrons der zweiten Generation **43** belegt. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt neben charakteristischen Signalen für *meta*-Chlorbenzoesäure bei 7.96-7.86 ppm ein Multiplett, das dem Proton H-5 des Nitrons der zweiten Generation **43** zugeordnet werden kann, während ein Triplet bei 5.38-5.32 ppm (³J_{H-5, H-6} = 5.86 Hz, H-5) die Bildung des Hydroxylaminadduktes **44** eindeutig belegt. Gemäß der ¹H-NMR-spektroskopischen Analyse liegen das Nitron der zweiten Generation **43** und das Hydroxylaminaddukt **44** im Verhältnis 1:3 vor. Die Derivate **43** bzw. **44**, die eine identische Masse aufweisen, können ferner massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3073, 2930, 2860, 2549, 1749 (C=O), 1697 (C=O, eine weitere Carbonylschwingungsabsorptionsbande ist überlagert), 1596, 1576 (C=N), 1477,

1428, 1416, 1363, 1304, 1263, 1221, 1144, 1140, 1075, 912, 897 (N-Oxid), 852, 808, 749, 721, 668, 652.

MS (EI, 130 °C) m/z (%): 298 (M⁺, 2), 297 (M⁺-1, 6), 277 (32), 216 (M⁺-C₆H₉, 36), 198 (M⁺-C₆H₁₀OH, 44), 166 (24), 156 (*meta*-Chlorbenzoesäure, 84), 139 (100), 123 (30), 111 (48), 99 (36), 81 (46), 75 (30), 69 (24), 55 (36).

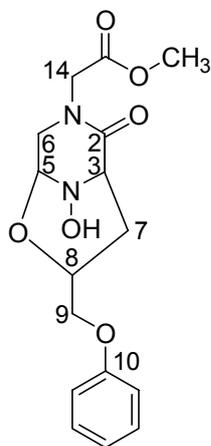
HR-MS (C₁₄H₂₁N₂O₅): ber.: 297.1450 gef.: 297.1459

C₁₄H₂₂N₂O₅ (298.34).

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Rohproduktes zeigt eine Vielzahl an Verbindungen an. Dieser Befund wird durch Untersuchungen mittels analytischer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure über eine Luna RP-C18-Säule bestätigt. Nach Reinigungsversuchen mittels Flash-Chromatographie mit Ethylacetat → Methanol als Eluens bzw. alternativ mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure können die Produkte **43** und **44** in keiner der erhaltenen Fraktionen nachgewiesen werden.

Läßt man die Reaktionslösung auf höhere Temperaturen aufwärmen, zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle die Bildung einer Vielzahl weiterer Nebenprodukte an.

Untersuchungen zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung unter Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure am Allylphenylether-Cycloaddukt **30f**



46

Zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung werden 50 mg (0.16 mmol) **30f** in 3.0 ml Dichlormethan gelöst, im Eisbad auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 35 mg (0.16 mmol, 1.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 2.0 ml Dichlormethan versetzt. Nach 2 h 45 min zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nur einen sehr geringen Umsatz an, so dass das Eisbad entfernt wird. Nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt keine weitere Umsetzung an, werden der Reaktionslösung weitere 70 mg

4 Experimenteller Teil

(0.31 mmol, 2.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 3.0 ml Dichlormethan zugegeben. Nach weiteren 4 h werden erneut 70 mg (0.31 mmol, 2.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 3.0 ml Dichlormethan zugesetzt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt, bis die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nach insgesamt 32 h vollständigen Umsatz anzeigt. Zur Aufarbeitung werden der Reaktionsmischung 3 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt und die wässrige Phase anschließend fünfzehnmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Reinigung des Rohproduktes (40 mg) erfolgt mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Essigsäureethylester 8:1 → Essigsäureethylester → Aceton → Methanol als Eluens. Es werden 19 mg des zum Hydroxylamin **46** umgelagerten Produktes in Form eines verunreinigten gelben Öls erhalten, das nachfolgend mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 als Laufmittelgemisch erneut gereinigt wird.

Ausbeute: 6 mg (11%, 0.02 mmol) **46**, farbloses Öl, $R_f = 0.58$ (Essigsäureethylester), 0.70 (Aceton), $R_t = 7.44$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_T = 75$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36-7.22 (m, 4H, *ortho*-H, *meta*-H), 6.96-6.84 (m, 1H, *para*-H), 5.60 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H-5), 4.76-4.74 (br m, 1H, H-3), 4.66 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, NCH_2COOMe), 3.99-3.85 (m, 3H, H-6, H-9, H-9'), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 3.73 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz, NCH_2COOMe), 3.63-3.61 (m, 1H, H-6'), 2.17-2.04 (m, 2H, H-7, H-7'). Das Proton H-8 ist, wie auch das Signal für die Hydroxylgruppe, nicht detektierbar.

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.1 (C=O, Ester), 168.4 (C=O, C-2), 157.1 (C-10), 129.4, 126.2, 116.1 (alle C_{aromat}), 92.1 (C-5), 77.2 (C-8), 70.5 (C-9), 68.5 (C-3), 52.6 (COOCH_3), 52.5 (C-6), 47.4 (C-14), 36.5 (C-7). Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von $^1\text{H-}^1\text{H-}$ COSY und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3325, 2955, 2926, 1740 (C=O, Ester), 1665 (C=O, C-2), 1599, 1588, 1495, 1438, 1370, 1225, 1177, 1043, 756, 694.

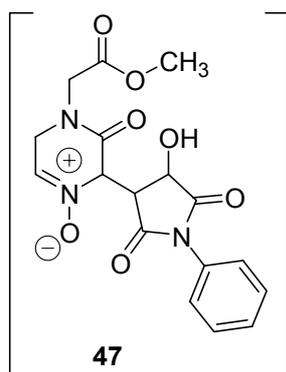
MS (EI, 120 °C) m/z (%): 337 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 213 (6), 139 (100), 128 (4), 111 (32), 94 (36), 75 (20), 51 (8).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 337.1399 gef.: 337.1412

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (336.35).

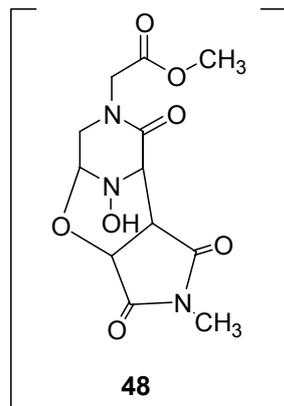
Wird die Reaktion in Analogie bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 1.0 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure geführt und nach 2 h 40 min aufgearbeitet, zeigt die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes neben *meta*-Chlorbenzoesäure ausschließlich nicht umgesetztes Isoxazolidin **30f** an.

Versuch der oxidativen N-O-Bindungsspaltung am *N*-Phenylmaleinimid-Cycloaddukt **30c**



Zum Versuch der oxidativen N-O-Bindungsspaltung werden 100 mg (0.28 mmol) **30c** in 5 ml Dichlormethan vorgelegt, im Eisbad auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und nachfolgend mit 65 mg (0.28 mmol, 1.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 3.0 ml Dichlormethan versetzt. Nach 3 h wird das Eisbad entfernt. Da die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle nach 12 h keinen Umsatz anzeigt, werden dem Reaktionsansatz weitere 125 mg (0.55 mmol, 2.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure und nach 20 h abermals 186 mg (0.83 mmol, 3.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure zugegeben. Nach insgesamt 15-tägiger Reaktionszeit werden der Reaktionslösung zur Aufarbeitung 3 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die wässrige Phase zehnmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes (93 mg eines bräunlichen Feststoffes) zeigt, daß eine Mischung aus dem eingesetzten Isoxazolidin **30c** als Hauptbestandteil (85 %) neben *meta*-Chlorbenzoesäure (10 %) und Zersetzungsprodukten (5 %) erhalten wurde. Das gewünschte Nitron der zweiten Generation **47** oder das zum Hydroxylamin umgelagerte Produkt kann nicht nachgewiesen werden.

Versuche zur *meta*-Chlorperbenzoesäure-vermittelten N-O-Bindungsspaltung am *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt **30b**



Variante A: Reaktionsführung bei niedriger Reaktionstemperatur

Zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung werden 30 mg (0.10 mmol) **30b** in 5 ml Dichlormethan vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 60 mg (0.30 mmol, 3.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 2.0 ml Dichlormethan zugegeben und 4 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung werden der Reaktionsmischung 10 ml gesättigte

Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, und die wässrige Phase anschließend siebenmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Als Rohprodukt werden 13 mg eines viskosen, gelben Öls erhalten. Aufgrund der Vielzahl an Verbindungen im Rohprodukt und der geringen isolierten Produktmenge, konnte das gewünschte Nitron der zweiten Generation oder ein aus diesem hervorgehendes Umlagerungsprodukt mit Hilfe der ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchung nicht nachgewiesen werden, während die massenspektrometrische Analyse die Bildung eines Produktes mit der gewünschten Molekularmasse anzeigt. Bei diesem handelt es sich vermutlich um das zum Hydroxylamin umgelagerten Produkt **48**, da die IR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes keine für das Nitron der zweiten Generation charakteristische Bande anzeigt.

Rohprodukt: 13 mg (41%, 0.04 mmol), stark verunreinigtes gelbes Öl.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: = 3460, 3369, 2955, 2925, 2872, 2854, 1786, 1744 (C=O, Ester), 1701 (C=O, Imid, eine Carbonylschwingungsabsorptionsbande ist überlagert), 1655 (C=O, Piperazin-2-on), 1603, 1487, 1436, 1409, 1381, 1366, 1283, 1213, 1182, 1137, 1120, 1072, 1025, 973.

MS (EI, 180 °C) m/z (%): 313 (M⁺, 5), 299 (10), 297 (100), 281 (20), 279 (18), 268 (15), 261 (10), 238 (90), 228 (10), 211 (60), 158 (70), 125 (40), 123 (38), 112 (30), 99 (45), 91 (24), 83 (24), 69 (24), 56 (95).

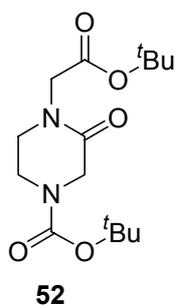
HR-MS (C₁₂H₁₅N₃O₇): ber.: 313.0909 gef.: 313.0911

C₁₂H₁₅N₃O₇ (313.27).

Variante B: Reaktionsführung bei Raumtemperatur

Es werden 130 mg (0.44 mmol) **30b** in 5.0 ml Dichlormethan vorgelegt, im Eisbad auf 0 °C gekühlt und anschließend 98 mg (0.44 mmol, 1.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 3.0 ml Dichlormethan zugegeben. Nach 30 min unter Eiskühlung lässt man die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 12 h, die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt keinen Umsatz an, werden weitere 196 mg (0.88 mmol, 2.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 5.0 ml Dichlormethan zugegeben. Nach weiteren 2 h werden der Reaktionsmischung zur Aufarbeitung 3 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die wässrige Phase fünfzehnmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die Untersuchung des Rohproduktes (77 mg) mittels analytischer RP-HPLC über eine LUNA RP-C18-Säule zeigt eine Vielzahl an Verbindungen an. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Flash-Chromatographie mit Pentan/Essigsäureethylester 8:1 → Essigsäureethylester → Methanol als Eluens. Das gewünschte Produkt kann in keiner der erhaltenen Fraktionen mittels ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung nachgewiesen werden.

4.5.1 Versuche zu Kapitel 2.9.1

Darstellung von 1-*tert.*-Butyloxycarbonylmethyl-4-*tert.*-butyloxycarbonylpiperazin-2-on **52**

In einem 250 ml Dreihalskolben werden 7.80 g (39 mmol, 1.0 Äquivalente) **22** in 180 ml Dimethylformamid gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nachfolgend werden 1.0 g (43 mmol, 1.1 Äquivalente) Natriumhydrid im Argongegenstrom zugegeben, die Reaktionslösung wird 1 h unter Eiskühlung gerührt und anschließend werden 5.17 ml (43 mmol, 1.1 Äquivalente) Bromessigsäure-*tert.*-butylester mit einer Spritze binnen 15 min zugegeben. Nach weiterem 20-minütigem Rühren unter Eiskühlung lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 1 h 50 min hat sich die Reaktionslösung von gelb nach rot gefärbt.

4 Experimenteller Teil

Die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle zeigt vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung werden der Reaktionslösung 6 ml Methanol und 25 ml entionisiertes Wasser zugegeben, wobei sich die Lösung wieder gelb färbt. Nachfolgend werden 40 ml gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben und die wässrige Phase einmal mit 250 ml und dreimal mit jeweils 170 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nachfolgend mit 130 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen erneut mit 190 ml Ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Verbleibendes Dimethylformamid wird nachfolgend im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 38 °C entfernt. Es verbleiben 10.80 g einer hochviskosen gelben Flüssigkeit, die mittels Flash-Chromatographie mit Pentan/Aceton 4:1 als Eluens gereinigt werden.

Ausbeute: 10.40 g (85%, 33.08 mmol) **52**, weißer Feststoff, Schmp. 88 °C, R_f = 0.81 (Pentan/Aceton 1:1).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.10 (s, 2H, N-CH₂-COO^tBu), 4.03 (s, 2H, (OC)-CH₂-N), 3.70-3.64 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 4.88 Hz, CH₂), 3.41-3.36 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 4.88 Hz, CH₂), 1.44 (s, 18H, CH₃).

¹³C-NMR (125.7 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.6 (C=O), 166.2 (C=O), 153.7 (C=O), 82.3 (C(CH₃)₃), 80.8 (C(CH₃)₃), 48.8 (CH₂), 47.8 (br, CH₂), 47.5 (CH₂), 40.0 (br, CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃). Die beobachteten Signalverbreiterungen bei 47.8 ppm und 40.0 ppm resultieren aus dem Vorliegen von Rotameren.

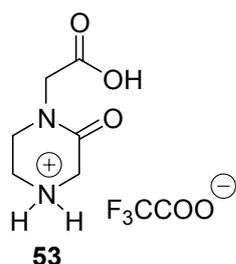
IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2984, 2939, 2877, 1744 (C=O, Ester), 1687 (br, C=O, Boc, Piperazin-2-on), 1493, 1481, 1467, 1422, 1370, 1342, 1325, 1294, 1241, 1211, 1166, 1097, 1066, 1015, 1009, 979, 967, 875, 855, 768, 746, 585, 518.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2978, 2933, 1742 (C=O, Ester), 1700 (C=O, Boc), 1662 (C=O, Piperazin-2-on), 1489, 1454, 1417, 1366, 1338, 1293, 1239, 1157, 1131, 1096, 1008, 985, 964, 855, 768, 746.

MS (EI, 100 °C) m/z (%): 314 (M⁺, 2), 241 (12), 202 (20), 157 (52), 112 (12), 85 (28), 57 (C(CH₃)₃⁺, 100).

HR-MS (C₁₅H₂₆N₂O₅): ber.: 314.1841 gef.: 314.1843

C₁₅H₂₆N₂O₅ (314.38): ber.: C 57.31, H 8.33, N 8.91
gef.: C 57.41, H 8.32, N 8.83

Synthese des Trifluoracetates **53**

Zur Darstellung des Trifluoracetates **53** werden in einem 250 ml Einhalskolben 10.40 g (38 mmol, 1.0 Äquivalente) **52** in 86 ml Anisol gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit 48.20 ml Trifluoressigsäure binnen 20 min versetzt (56%ige Lösung von Trifluoressigsäure in Anisol). Die dünnschichtchromatographische

Reaktionskontrolle zeigt nach 2 h 15 min vollständigen Umsatz an. Zur Aufarbeitung werden der Reaktionslösung 85 ml Toluol zugesetzt und 120 ml Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C entfernt. Nachfolgend wird siebenmal mit jeweils 85 ml Toluol codestilliert und im Anschluß bis zur Trockene im Vakuum getrocknet. Das mit Toluol und Salzen verunreinigte Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.

Ausbeute: 14.77 g (135%, 38 mmol) **53**, gelbes, hochviskoses Öl. R_f Amin = 0.31 (Methanol).

¹H-NMR (500 MHz, D₂O): δ [ppm] = 4.06 (br s, 1H, N-CH₂-COOH), 3.95 (br s, 1H, N-CH₂-COOH), 3.79 (s, 2H, (OC)-CH₂-N), 3.57-3.55 (m, 2H, CH₂), 3.44-3.41 (t, 2H, ³J_{CH₂, CH₂} = 5.80 Hz, CH₂).

¹³C-NMR (50.3 MHz, D₂O): δ [ppm] = 173.9 (C=O), 166.5 (C=O), 165.1 (q, ²J_{C,F} = 35.7 Hz, F₃C_{COO}⁻), 118.5 (q, ¹J_{C,F} = 291 Hz, F₃C_{COO}⁻), 50.8, 46.8, 46.7, 42.5 (CH₂).

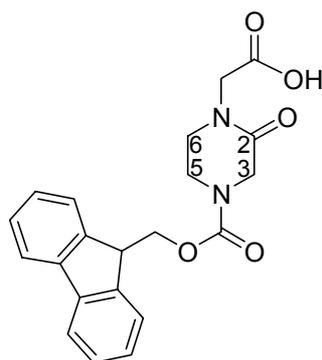
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2984, 2838, 2675, 2598, 2500, 1736 (C=O, Säure), 1668 (br, C=O, Piperazin-2-on), 1502, 1461, 1420, 1371, 1351, 1304, 1235, 1198, 1156, 1138, 1083, 977, 901, 838, 798, 723. Eine Carbonylschwingungsabsorptionsbande ist überlagert.

MS (EI, 190 °C) m/z (%): 158 (M⁺-F₃CCOOH, 100), 141 (M⁺-F₃CCOOH, -OH⁻, 20), 113 (F₃COO⁻, 18), 85 (84), 69 (18), 57 (C(CH₃)₃⁺, 92), 56 (48), 51 (30).

HR-MS (C₆H₁₀N₂O₃): ber.: 158.0691 gef.: 158.0693

C₈H₁₁N₂O₅F₃(272.18).

Darstellung von Verbindung **54**, ausgehend von dem Trifluoracetat **53**



54

Zur Darstellung von Verbindung **54** werden 14.77 g (38 mmol, 1.0 Äquivalente) Trifluoracetat **53** in 160 ml entionisiertem Wasser vorgelegt und das Amin durch vorsichtige Zugabe (starke Gasentwicklung) von 10.60 g Natriumhydrogencarbonat freigesetzt. Nachdem der pH-Wert der Lösung auf einen Wert von 7.5 eingestellt ist, werden der trüben Lösung 160 ml Aceton und nachfolgend 12.49 g (39.90 mmol, 1.05 Äquivalente) 9-Fluorenylsuccinimid zugegeben. Nach 3 h 15 min zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Der Reaktionslösung werden 200 ml einer gesättigten Kaliumhydrogensulfatlösung zugesetzt, nach dessen Zugabe ein weißer Niederschlag ausfällt. Ferner scheidet sich ein Öl ab. Die Reaktionsmischung wird 30 min kräftig gerührt und nachfolgend 10 min stehen gelassen. Das sich aus der Emulsion abgeschiedene zähflüssige Öl wird in einen 1000 ml Scheidetrichter dekantiert. Der Niederschlag wird abfiltriert. Eine vorherige Abtrennung des Öles ist erforderlich, da dieses die Poren des Filters bei der Filtration verschließt. Die filtrierte Reaktionslösung wird nachfolgend in den Scheidetrichter überführt und gemeinsam mit dem Öl zehnmal mit jeweils 150 ml Dichlormethan extrahiert. Im Anschluß wird der abfiltrierte Niederschlag zweimal mit jeweils 60 ml Dichlormethan aufgeschlämmt, gut durchmischt und abfiltriert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Zur Reinigung wird das Rohprodukt in 100 ml Ethylacetat aufgenommen, auf 40 g Kieselgel aufgezogen und mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Dazu werden zunächst Nebenprodukte mit Pentan/Ethylacetat 5:1 (4000 ml) und nach dem Wechsel des Laufmittels auf Ethylacetat das Produkt **54** von der Säule (Ø 5.5 cm, Länge 20 cm) eluiert.

Ausbeute: 13.70 g (95%, 36.10 mmol) **54**, weißer amorpher Feststoff, Schmp. 66 °C, $R_f = 0.52$ (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.30 (br s, 1H, OH), 7.75 (d, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, H-aromat, H-4 Fmoc), 7.54 (d, 2H, $^3J = 6.8$ Hz, H-aromat, H-1 Fmoc), 7.42-7.26 (m, 4H, H-aromat, H-2 Fmoc, H-3 Fmoc), 4.46 (br d, 2H, CH_2CH), 4.25-4.18 (t, 1H, $^3J_{\text{CH}, \text{CH}_2} = 6.3$ Hz, CH_2CH), 4.18 (s, 4H, N- CH_2 -COOH, O=C- CH_2 -N), 3.71 (br m, 1H,

CH₂-CH₂), 3.58 (br m, 1H, CH₂-CH₂), 3.40 (br m, 1H, CH₂-CH₂), 3.30 (br m, 1H, CH₂-CH₂).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.85 (d, 2H, ³J = 7.48 Hz, H-aromat, H-4 Fmoc), 7.59 (d, 2H, ³J = 7.27 Hz, H-aromat, H-1 Fmoc), 7.39-7.36 (t, 2H, ³J = 7.35 Hz, H-aromat), 7.31-7.28 (t, 2H, ³J = 7.35 Hz, H-aromat), 4.35 (d, 2H, ³J_{CH₂, CH} = 6.10 Hz, CH₂CH), 4.27-4.24 (t, 1H, ³J_{CH, CH₂} = 6.10 Hz, CH₂CH), 3.89 (br s, 4H, N-CH₂-COOH, (OC)-CH₂-N), 3.52 (br m, 2H, CH₂-CH₂), 3.29 (br m, 2H, CH₂-CH₂).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.1 (C=O), 166.4 (C=O), 154.4 (C=O), 143.4 (q, C-aromat, 2C), 141.1 (q, C-aromat, 2C), 127.6 (C-3, Fmoc, 2C), 127.0 (C-2, Fmoc, 2C), 124.7 (C-1, Fmoc, 2C), 119.9 (C-4, Fmoc, 2C), 67.9 (br, CH₂CH), 48.2 (br, CH₂), 47.3 (CH₂), 47.1 (CH₂), 47.0 (t, CH₂-CH), 40.4 (br, CH₂). Die beobachteten Signalverbreiterungen bei 40.4 ppm, 48.2 ppm und 67.9 ppm resultieren aus dem Vorliegen von Rotameren.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3403, 3065, 3040, 2974, 2941, 2895, 2726, 2597, 2528, 1742 (C=O, Säure), 1707 (C=O, Fmoc), 1661 (C=O, Piperazin-2-on), 1478, 1481, 1451, 1430, 1367, 1341, 1325, 1293, 1235, 1130, 1018, 970, 882, 760, 741, 671, 621, 568, 509.

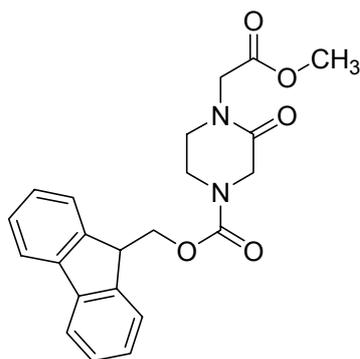
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3457, 3065, 3040, 3116, 2947, 2889, 1703 (br, C=O, Säure, Fmoc), 1654 (C=O, Piperazin-2-on), 1499, 1478, 1451, 1431, 1365, 1343, 1325, 1293, 1236, 1206, 1185, 1132, 1018, 973, 855, 836, 800, 759, 741, 723.

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 381 (M⁺+1, 16), 380 (M⁺, 36), 364 (M⁺+1 -OH, 24), 363 (M⁺-OH, 98), 307 (26), 178 (100).

HR-MS (C₂₁H₂₀N₂O₅): ber.: 380.1372 gef.: 380.1376

C₂₁H₂₀N₂O₅ (380.40): ber.: C 66.31, H 5.30, N 7.36

gef.: C 66.27, H 5.35, N 7.39



55

Wird der ausfallende Niederschlag statt mit Dichlormethan analog mit Methanol aufgeschlämmt, so wird neben der gewünschten Carbonsäure **54** der entsprechende Methylester **55** erhalten.

Ausbeute: 0.14 g (1%, 0.35 mmol) **55**, weißer Feststoff, R_f = 0.55 (Methanol).

4 Experimenteller Teil

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.75 (d, 2H, ³J = 6.84 Hz, H-aromat, H-4 Fmoc), 7.55 (d, 2H, ³J = 6.84 Hz, H-aromat, H-1 Fmoc), 7.44-7.27 (m, 4H, H-aromat), 4.48 (br s, 2H, CH₂CH), 4.30-4.23 (t, 1H, ³J_{CH, CH₂} = 6.34 Hz, CH₂CH), 4.18 (s, 2H, CH₂), 4.16 (s, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃), 3.63 (br s, 2H, CH₂-CH₂), 3.42 (br s, 2H, CH₂-CH₂).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.1 (C=O), 168.7 (C=O), 154.4 (C=O), 143.4 (q, C-aromat, 2C), 141.1 (q, C-aromat, 2C), 127.6 (C-3, Fmoc, 2C), 127.0 (C-2, Fmoc, 2C), 124.7 (C-1, Fmoc, 2C), 119.9 (C-4, Fmoc, 2C), 67.9 (br, CH₂CH), 52.3 (CH₃), 48.1 (br, CH₂), 47.3 (CH₂), 47.1 (CH₂), 47.0 (CH₂-CH), 40.5 (br, CH₂). Die beobachteten Signalverbreiterungen bei 67.9, 48.1 und 40.5 ppm resultieren aus dem Vorliegen von Rotameren.

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 395 (M⁺+1, 8), 394 (M⁺, 34), 363 (M⁺-OCH₃, 100), 307 (26), 294 (52), 178 (98).

C₂₂H₂₂N₂O₅ (394.42).

4.5.2 Versuche zu Kapitel 2.9.2

Anbindung der Verbindung 54 an die feste Phase

Zur Anbindung an die Festphase werden in einem Schüttelreaktor 7.0 g (6.30 mmol) Wangharz **56** (0.9 mmol/g) vorgelegt. Man lässt das Harz dreimal in Dichlormethan (75 ml, 10 min) quellen und entfernt das Lösungsmittel anschließend im Membranpumpenvakuum. Nachfolgend werden 60 ml Dichlormethan, 3.42 g (8.99 mmol, 1.43 Äquivalente) **54** in 50 ml Dichlormethan, 0.73 ml (8.99 mmol, 1.43 Äquivalente) Pyridin, 38.5 mg (0.32 mmol, 0.05 Äquivalente) Dimethylaminopyridin in 15 ml Dichlormethan und 1.86 g (9.45 mmol, 1.50 Äquivalente) Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Dichlormethan zugegeben und nachfolgend bei 130 U/min auf einem GFL 3005 Kreisschüttler geschüttelt. Nach 18 h 30 min, die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle zeigt keine Veränderungen auf, wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (30 ml, 4 x), Methanol (30 ml, 4 x), Dichlormethan (30 ml, 4 x), Methanol (30 ml, 4 x), Dichlormethan (35 ml, 4 x), Methanol (30 ml, 4 x),

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3326 (NH), 3082, 3059, 3024, 2918, 2849, 1943, 1872, 1803, 1743 (C=O, Linker), 1660 (C=O, Piperazin-2-on), 1600, 1583, 1513, 1492, 1451, 1376, 1338, 1312, 1238, 1170, 1114, 1068, 1027, 965, 905, 823, 757, 695, 621, 535.

CHN-Analyse (Wangharz; Ausgangsbelegung 0.8 mmol/g): ber.: N: 1.96
 gef.: N: 1.84

Die für die Vorstufen bestimmten elementaranalytischen Daten werden bestätigt. In Analogie zu den beschriebenen Reaktionsbedingungen sind Wangharze mit den Ausgangsbelegungen 0.4 mmol/g, 0.78 mmol/g und 0.8 mmol/g modifizierbar.

4.5.3 Versuche zu Kapitel 2.9.3

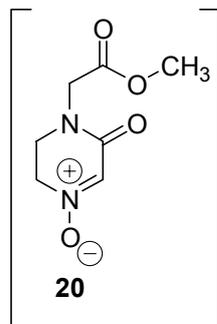
Darstellung von polymergebundenem Piperazin-2-on-nitron 59

Variante A: Darstellung mittels Wasserstoffperoxid und Natriumwolframat

In einem Festphasenreaktor werden 6.50 g (5.27 mmol) Harz **58** (0.81 mmol/g) vorgelegt und nach Zugabe von 30 ml Tetrahydrofuran und 33 ml Methanol 20 min gequollen. Nachfolgend werden unter Rühren 0.16 g (0.26 mmol, 0.05 Äquivalente) Natriumwolframat-dihydrat zugegeben. Die Reaktionslösung wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach einstündigem Rühren werden mit einer Spritze 1.15 ml (22.88 mmol, 4.40 Äquivalente) einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung binnen 5 min zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 15 min bei 0 °C gehalten und nach dem Entfernen des Kältebades 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird in eine Fritte (Porengröße 2, Ø 5.5 cm) überführt, der Überstand im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit entionisiertem Wasser (20 ml, 30 x), Methanol (20 ml, 40 x), entionisiertem Wasser (20 ml, 10 x), Methanol (20 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (20 ml, 20 x) gewaschen und 3 h im Membranpumpenvakuum getrocknet. Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes zeigt neben dem vollständigen Zurückbilden der für die Aminbande charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 3338 cm^{-1} die Ausbildung der für die C=N-Bindung charakteristische Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 1563 cm^{-1} an. Die Reaktion wird unter analogen Bedingungen, jedoch mit einer 12-stündigen Reaktionszeit nach dem Entfernen des Kältebades wiederholt. Die IR-

Der beschriebenen Versuchsdurchführung folgend sind auch Wangharze der Ausgangsbelegungen 0.78 mmol/g und 0.8 mmol/g umgesetzt worden.

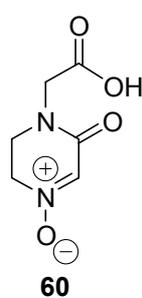
Versuche zur Abspaltung des Nitrons **59**



Variante A: Abspaltung mittels Natriummethanolat

Zur Abspaltung werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 300 mg (0.21 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen. Nach Zugabe von 28.0 mg (0.52 mmol, 2.47 Äquivalente) Natriummethanolat wird 23 h 30 min gerührt und das Harz anschließend in einen Spritzenreaktor überführt. Die erhaltene Lösung wird im Membranpumpenvakuum abgetrennt und das Harz nachfolgend mit Methanol (2 ml, 40 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird anschließend in 3 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen, die wässrige Phase achtmal mit jeweils 8 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 17 mg eines gelben Öls. Das Nitron **20** kann dünnschichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

Variante B: Abspaltung unter Verwendung von Trifluoressigsäure



Zur Abspaltung werden 160 mg (0.06 mmol) Harz **59** (0.36 mmol/g) in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 µm Fritte) vorgelegt und mit 4 ml einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan [v/v] versetzt. Dabei ist eine Verfärbung des Harzes von farblos nach rot zu beobachten. Bei Raumtemperatur wird 30 min mit 160 l/min auf einem IKA Horizontal-schüttler 260 basic durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (2 ml, 30 x) ge-

waschen und 2 h getrocknet. Das erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird dreimal mit jeweils 15 ml Dichlormethan codestilliert und nachfolgend im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 11 mg eines blaß gelben Feststoffes, dessen massenspektrometrische Untersuchung die Bildung des Nitrons **60** bestätigt [HR-MS ($C_6H_8N_2O_4$): ber.: 172.0484, gef.: 172.0482]. Die Untersuchung des Rohproduktes mittels analytischer RP-HPLC über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure → Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min als Eluens mit nachgeschaltetem Massendetektor zeigt die Bildung des Nitrons **60** (Produktanteil 5%) neben einer Vielzahl anderer Substanzen an. Ein 1H -NMR-spektroskopischer Nachweis des gewünschten Derivates **60** ist aufgrund der starken Verunreinigungen nicht möglich. Die Durchführung einer präparativen RP-HPLC ist aufgrund der geringen Menge an Rohsubstanz und der geringen Reinheit nicht möglich.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt schwach ausgeprägte Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1744 cm^{-1} für den zu spaltenden Ester und bei 1662 cm^{-1} für die Lactam Bande des Piperazin-2-on-Grundgerüsts neben der für die C=N-Doppelbindung charakteristischen Bande bei 1563 cm^{-1} an. Die Abspaltung vom polymeren Träger verläuft somit unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht vollständig.

4.6.1 Versuche zu Kapitel 2.10.1 und 2.10.2

Darstellung des polymergebundenen Isoxazolidins 61a

Variante A:

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 500 mg (0.36 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) in 5 ml Tetrahydrofuran mit 0.14 ml (1.18 mmol, 3.30 Äquivalente) Methylencyclohexan zur Reaktion gebracht. Nach 42 h Reaktionszeit zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt und nachfolgend im Membranpumpenvakuum mit entionisiertem Wasser (4 ml, 30 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 30 x) und Dichlormethan (4 ml, 40 x) gewaschen und 4 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 535 mg, oranges Harz **61a**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3083, 3059, 3024, 2931, 2911, 2848, 1944, 1873, 1804, 1746 (C=O, Linker), 1656 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1492, 1452, 1345, 1265, 1169, 1113, 1068, 1027, 965, 905, 825, 757, 735, 696, 535.

CHN-Analyse (Wangharz; Ausgangsbelegung 0.8 mmol/g): ber.: N: 1.87
 gef.: N: 1.83

Variante B:

1.50 g (1.07 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) werden in Übereinstimmung zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 in 7.5 ml Tetrahydrofuran mit 2.12 ml (17.64 mmol, 16.50 Äquivalente) Methylencyclohexan umgesetzt. Nach 17.5 h zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in eine Fritte überführt, mit entionisiertem Wasser (5 ml, 40 x), Tetrahydrofuran (5 ml, 30 x) und Dichlormethan (5 ml, 60 x) gewaschen und 5 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.60 g, oranges Harz **61a**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes zeigt die in Variante A angegebenen Banden.

Variante C:

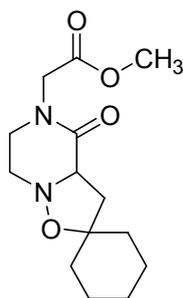
Werden in Analogie zu Variante A 500 mg (0.36 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) in 2.5 ml Tetrahydrofuran mit 2.5 ml (20.80 mmol, 58.6 Äquivalente) Methylencyclohexan umgesetzt ($V_{\text{Lösungsmittel}}/V_{\text{Alken}}$ 1:1), zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle nach 8.5 h vollständigen Umsatz an. Das Harz wird gemäß der in Variante A beschriebenen Vorgehensweise in einen Spritzenreaktor überführt, gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 536 mg, oranges Harz **61a**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung liefert ein zu Variante A identisches Spektrum.

Die Reaktionen können unter analogen Bedingungen mit Harzen der Ausgangsbelegungen 0.69 mmol/g und 0.80 mmol/g durchgeführt werden. Die IR-spektroskopischen Daten stimmen mit den obigen überein.

Abspaltung und Isolierung des Isoxazolidins 30d



30d

Variante A: Abspaltung unter Verwendung von Natriummethanolat

Zur Abspaltung werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 400 mg (0.27 mmol) Harz **61a** (0.67 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen. Nach Zugabe von 21.0 mg (0.39 mmol, 1.45 Äquivalente) Natriummethanolat wird 23 h gerührt und das Harz anschließend in einen Spritzenreaktor überführt.

Die erhaltene Lösung wird im Membranpumpenvakuum abgetrennt und der polymere Träger wird nachfolgend mit Methanol (2 ml, 40 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) und Dichlormethan (2 ml, 40 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird anschließend in 8 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen, die wässrige Phase sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Trocknung im Hochvakuum verbleiben 94 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 120%, Reinheit 90%, $R_t = 9.08$ min (Acetonitril/Wasser 30:70 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure, Luna RP-C18), 5.28 min (Acetonitril/Wasser 40:60 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure, Luna RP-C18)).

Die Reinigung von 66 mg erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure über eine Luna RP-C18 Säule. Ausbeute: 43 mg (82%) **30d**.

Gelbes Öl, $R_f = 0.62$ (Methanol), $R_T = 69$ min.

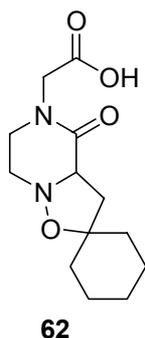
Die $^1\text{H-NMR}$ -analytischen und massenspektrometrischen Daten stimmen mit dem über den Syntheseweg in Lösung dargestellten Isoxazolidin **30d** überein.

Variante B: Abspaltung unter Verwendung von Kaliumcyanid

In Analogie zu der von Scheeren und Mitarbeitern⁶⁹ beschriebenen Versuchsdurchführung werden in einem Festphasenreaktor 350 mg (0.22 mmol) Harz **61a** (0.63 mmol/g) in einer Mischung aus 5.0 ml Benzol, 1.0 ml Methanol und 0.20 ml Triethylamin 20 min gequollen. Nach Zugabe von 4.0 mg (0.06 mmol, 0.04 Äquivalente) Kaliumcyanid wird auf 62 °C unter Rühren erhitzt. Nach 62 h zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle durch das vollständige Zurückbilden der charakteristischen Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1743 cm^{-1} und

1662 cm^{-1} die quantitative Abspaltung des Isoxazolidins **30d** an. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 15 x) und Dichlormethan (2 ml, 20 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Dem Filtrat werden 10 ml entionisiertes Wasser und 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase zehnmal mit jeweils 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 42 mg (Rohprodukt: 61%, Reinheit 70%) eines gelben Öls. Aufgrund der nach Variante A isolierten besseren Ausbeute, der höheren Reinheit des Rohproduktes und der kürzeren Reaktionszeit ist von einer weiteren Reinigung abgesehen worden.

Variante C: Abspaltung unter Verwendung von Trifluoressigsäure



Zur Abspaltung werden 250 mg (0.17 mmol) Harz **61a** (0.67 mmol/g) in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 μm Fritte) vorgelegt und mit 2.8 ml einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan [v/v] versetzt. Das Harz wird bei Raumtemperatur 30 min mit 180 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler 260 basic durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt, das Harz mit Dichlormethan (2 ml,

60 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird dreimal mit jeweils 35 ml Dichlormethan codestilliert und nachfolgend im Hochvakuum getrocknet.

Es verbleiben 50 mg eines gelben Öls, dessen Untersuchung mittels analytischer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure über eine Luna RP-C18-Säule eine Vielzahl an Substanzen anzeigt. Das gewünschte Isoxazolidin **62** kann mittels $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung aufgrund starker Verunreinigungen nicht nachgewiesen werden, während die massenspektrometrische Analyse die Bildung des Isoxazolidins **62** bestätigt. [HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$) ber.: 268.1423, gef.: 268.1431]. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt durch das Zurückbilden der für die Carbonylgruppen charakteristischen Absorptionsschwingungsbanden eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

4 Experimenteller Teil

Variante D: Abspaltung unter Verwendung von Natriumhydroxid

Zur Abspaltung werden in Analogie zu der von Fancelli beschriebenen Versuchsvorschrift⁶⁷ 380 mg (0.25 mmol) Harz **61a** (0.67 mmol/g) in einem Festphasenreaktor in 1.5 ml *iso*-Propanol und 1.5 ml Tetrahydrofuran 10 min gequollen und mit 3.5 ml einer 1.0 M Lösung von NaOH in *iso*-Propanol versetzt. Die Reaktionslösung wird nachfolgend auf 50 °C erhitzt. Die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle zeigt nach 6 h einen deutlichen Rückgang der Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1743 cm⁻¹ und 1662 cm⁻¹ an. Eine vollständige Abspaltung des Isoxazolidins kann auch nach einer weiteren Reaktionszeit von 86 h bei Raumtemperatur und 5 h 30 min bei 50 °C nicht beobachtet werden. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt, das Harz mit entionisiertem Wasser (2 ml, 5 x) und Dichlormethan (2 ml, 50 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Nach der Trennung der beiden Phasen des Filtrates wird der pH-Wert der wässrigen Phase durch Zugabe von 2 N Salzsäure auf einen Wert von 1.0 eingestellt und nachfolgend fünfundzwanzigmal mit jeweils 15 ml Diethylether und zehnmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Nach dem Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum verbleiben 12 mg eines gelben Öls. Das gewünschte Isoxazolidin **62** kann weder massenspektrometrisch, noch ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.

Variante E: Abspaltung unter Verwendung von Tetrabutylammoniumhydroxid

Zur Abspaltung werden in Analogie zu der von Leznoff und Mitarbeitern beschriebenen Versuchsvorschrift⁶⁸ 370 mg (0.25 mmol) Harz **61a** (0.67 mmol/g) in einem Festphasenreaktor in 4.0 ml Tetrahydrofuran 15 min gequollen und mit 2.0 ml einer 0.50 M Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid x 30 H₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur gerührt, bis die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle nach 42 h 30 min die quantitative Abspaltung des Isoxazolidins durch das vollständige Zurückbilden der Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1743 cm⁻¹ und 1662 cm⁻¹ anzeigt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x), Methanol (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 25 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Dichlormethan (2 ml, 40 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck auf 10 ml eingeeengt. Nachfolgend wird der pH-Wert mit 2 N

Salzsäure auf einen Wert von 2.0 eingestellt. Die wässrige Phase wird fünfzehnmal mit jeweils 10 ml Diethylether und zwanzigmal mit jeweils 8 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 338 mg einer Mischung aus einem roten Öl und eines weißen Feststoffes. Das Rohprodukt wird in 8 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 40 ml Diethylether überschichtet und im Kühlschrank 2 h gelagert. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, dreimal mit jeweils 20 ml Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Das gewünschte Produkt **62** ist ¹H-NMR-spektroskopisch weder im Niederschlag, noch im Filtrat nachweisbar.

4.6.2 Versuche zu Kapitel 2.10.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Isoxazolidinen an der festen Phase (AAV 5) in Tetrahydrofuran

In einem Festphasenreaktor werden 1.60 g Harz **59** (0.80 mmol/g) in 10 ml Tetrahydrofuran 15 min gequollen und nach der Zugabe von 21.14 mmol (16.50 Äquivalente) des Alkens in einem Reaktionsblock der Firma H+P unter Rühren mit 280 U/min unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktion wird IR-spektroskopisch verfolgt. Dazu werden dem Reaktionsansatz jeweils 5 mg Harz entnommen. Dieses wird in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 µm Fritte) überführt und nachfolgend im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 5 x) und Dichlormethan (2 ml, 3 x) gewaschen. Nach 15-minütigem Trocknen im Membranpumpenvakuum wird ein KBr-Preßling angefertigt und vermessen. Nachdem die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle durch das vollständige Zurückbilden der für die C=N-Bindung charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande bei 1563 cm⁻¹ vollständigen Umsatz anzeigt, wird das Polymer in eine Fritte (Porengröße 2, Ø 5.5 cm) oder einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe D, 15 ml mit 20 µm Fritte; Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 µm Fritte) überführt und wie in

4 Experimenteller Teil

der jeweiligen Versuchsvorschrift beschrieben gewaschen und anschließend im Membranpumpenvakuum 1.5 - 6 h getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Isoxazolidinen vom polymeren Träger mittels Natriummethanolat (AAV 6)

Zur Abspaltung der polymergebundenen Cycloaddukte wird das jeweilige Harz in einem Festphasenreaktor 15 min in 4 ml Tetrahydrofuran und nach Zugabe von 1 ml Methanol weitere 10 min gequollen ($V_{\text{Tetrahydrofuran}}/V_{\text{Methanol}}$ 4:1). Anschließend wird Natriummethanolat (Feststoff) zugegeben und die Reaktionslösung 23-25 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 μm Fritte) überführt und wie in den jeweiligen Versuchen vermerkt, gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 8 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen, die wässrige Phase sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wird das erhaltene Rohprodukt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser (isokratisches Laufmittelgemisch) über eine Luna RP-C18 Säule gereinigt (Detektion bei $\lambda = 210 \text{ nm}$). Das verbleibende Polymer wird 2-3 h im Membranpumpenvakuum getrocknet. Nachfolgend wird ein KBr-Preßling angefertigt, und die Abspaltung der Isoxazolidine vom polymeren Träger mittels IR-spektroskopischer Kontrolle auf ihre Vollständigkeit durch das quantitative Zurückbilden der charakteristischen Carbonylbanden bei etwa 1660 cm^{-1} für die Lactambande des Piperazin-2-on-Grundgerüsts und der für den zu spaltenden Ester charakteristischen Bande bei ca. 1742 cm^{-1} überprüft. Die Abspaltung verläuft, soweit nicht anders vermerkt, vollständig.

Darstellung des polymergebundenen Isoxazolidins 61b

Variante A:

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.60 g (1.28 mmol) Harz **59** (0.80 mmol/g) in 10.0 ml Tetrahydrofuran mit 2.35 g (21.12 mmol, 16.50 Äquivalente) *N*-Methylmaleinimid zur Reaktion gebracht. Nach einstündiger Reaktionszeit zeigt die IR-spektroskopische Kontrolle ein vollständiges Zurückbilden der für die C=N-Bindung charakteristische Valenzschwingungsabsorptionsbande des Nitrons bei 1563 cm^{-1} und die Bildung einer neuen, breit ausgeprägten Bande bei 1717 cm^{-1} an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 60 x) gewaschen und anschließend 2 h getrocknet.

Ausbeute: 1.882 g, gelbes Harz **61b**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2974, 2846, 1944, 1874, 1804, 1747 (C=O, Linker), 1717 (br, C=O, Imid), 1663 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1381, 1349, 1287, 1170, 1065, 1028, 965, 907, 822, 757, 697, 536.

Die Reaktion gelingt bei analoger Durchführung mit Harzen der Ausgangsbelegungen 0.69 mmol/g und 0.80 mmol/g.

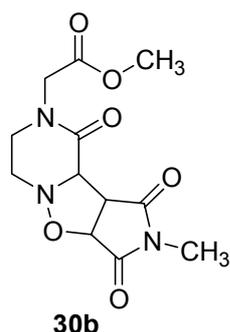
Variante B:

160 mg (0.11 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) werden 5 min in 3.5 ml Dioxan gequollen und nach Zugabe von 0.21 g (1.87 mmol, 17.0 Äquivalente) *N*-Methylmaleinimid auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle zeigt nach 1 h vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Dioxan (2 ml, 4 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen und anschließend 1.5 h getrocknet.

Ausbeute: 171 mg, gelbes Harz **61b**.

Die IR-spektroskopischen Daten stimmen mit den in Variante A erhaltenen überein.

Abspaltung und Isolierung des Cycloadduktes 30b



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61b** (0.66 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 13.0 mg (0.24 mmol, 1.45 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h gerührt. Das Harz wird

4 Experimenteller Teil

dann in einen Spritzenreaktor überführt und nachfolgend mit Tetrahydrofuran (2 ml, 5 x), Methanol (2 ml, 5 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 5 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in 10 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und sechsmal mit jeweils 7 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat, dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 24 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 50%, Reinheit 92%, $R_t = 6.25$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18 Säule.

Ausbeute: 13.5 mg (28%, 0.05 mmol) **30b**, farbloses Öl, $R_f = 0.44$ (Ethylacetat), $R_T = 52$ min. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytischen und massenspektrometrischen Daten stimmen mit dem über den Syntheseweg in Lösung dargestellten Isoxazolidin **30b** überein.

Synthese des polymergebundenen Isoxazolidins 61c

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.60 g (1.28 mmol) Harz **59** (0.80 mmol/g) in 10.0 ml Tetrahydrofuran mit 3.68 g (21.25 mmol, 16.60 Äquivalente) *N*-Phenylmaleinimid zur Reaktion gebracht. Nach einstündiger Reaktionszeit zeigt die IR-spektroskopische Kontrolle ein vollständiges Zurückbilden der für die C=N-Bindung charakteristischen Valenzschwingungsabsorptionsbande des Nitrons bei 1563 cm^{-1} und die Ausbildung einer für die Imidschwingungen charakteristischen, breit ausgebildeten Bande bei 1725 cm^{-1} an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x) gewaschen und dann 2.5 h getrocknet.

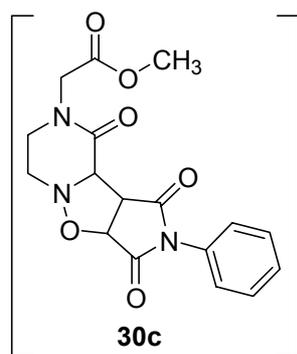
Ausbeute: 1.82 g, gelbes Harz **61c**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 3000, 2975, 2943, 2907, 2845, 1950, 1875, 1800, 1750 (C=O, Linker), 1725 (br, C=O, Imid), 1664 (C=O, Piperazin-2-on),

1601, 1584, 1513, 1493, 1451, 1382, 1356, 1246, 1172, 1066, 1026, 907, 824, 756, 695, 540.

Bei Verwendung von Harzen der Belegung 0.71 mmol/g gelingt die Reaktion bei analoger Durchführung. Es werden identische IR-spektroskopische Daten erhalten.

Versuche zur Abspaltung und Isolierung des Cycloaddukts **30c**



Variante A:

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden 346 mg (0.22 mmol) Harz **61c** (0.63 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 18.0 mg (0.33 mmol, 1.52 Äquivalente) Natriummethanolat 25 h gerührt. Dabei ist eine Farbveränderung des Polymers von gelb nach orange zu beobachten. Das Harz wird anschließend in einen Spritzenreaktor überführt und nachfolgend mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung und in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum verbleiben 50 mg eines hellgelben Öls.

Das gewünschte Produkt **30c** kann weder ¹H-NMR-spektroskopisch, massenspektrometrisch, dünnschichtchromatographisch, noch mittels analytischer RP-HPLC nachgewiesen werden. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

Variante B:

In einem Festphasenreaktor werden gemäß einer nach Scheeren et al.⁶⁹ variierten Versuchsvorschrift 250 mg (0.16 mmol) Harz **61c** (0.63 mmol/g) in einer Mischung aus 5 ml Benzol, 1 ml Methanol und 0.2 ml Triethylamin 20 min gequollen. Nach Zugabe von 4 mg (0.06 mmol, 0.04 Äquivalente) Kaliumcyanid wird auf 80 °C unter Rühren erhitzt. Nach 4 h zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle keine Umsetzung an. Nach insgesamt 21 h Reaktionszeit wird das Polymer in einen

4 Experimenteller Teil

Spritzenreaktor überführt, nachfolgend mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand in 5 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung aufgenommen, achtmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 20 mg eines gelben Öls.

Das gewünschte Produkt **30c** kann weder $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch, dünnschichtchromatographisch, noch mittels analytischer RP-HPLC nachgewiesen werden. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

Darstellung des polymergebundenen Isoxazolidins 61d

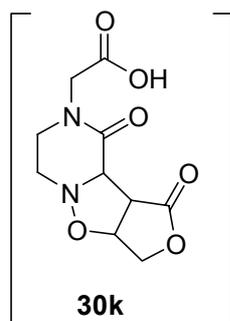
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 500 mg (0.36 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) in 24.0 ml Tetrahydrofuran gequollen und mit 135 mg (1.60 mmol, 4.44 Äquivalente) γ -Crotonlacton umgesetzt. Nach 16 h zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle keinen Umsatz an, während nach 39 h bei 1725 cm^{-1} eine neue Carbonylschwingungsabsorptionsbande, die der Carbonylfunktionalität des Lactons zugeordnet werden kann, detektiert wird. Nach insgesamt 63.5 h zeigt die IR-spektroskopische Kontrolle durch das vollständige Zurückbilden der für die C=N-Doppelbindung des Nitrons **59** charakteristischen Bande bei 1563 cm^{-1} quantitativen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt, mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen und anschließend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 525 mg, gelbes Harz **61d**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2923, 2851, 1944, 1873, 1743 (C=O, Linker), 1725 (C=O, Lacton), 1662 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1375, 1308, 1223, 1172, 1113, 1067, 1028, 907, 826, 757, 698, 538.

Unter analogen Reaktionsbedingungen sind Harze mit den Ausgangsbelegungen 0.36 mmol/g verwendbar. Die IR-spektroskopischen Daten stimmen mit obigen überein.

Versuch zur Abspaltung und Isolierung des Isoxazolidins 30k



Zur Abspaltung werden 160 mg (0.06 mmol) Harz **61d** (0.35 mmol/g) in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 μ m Fritte) vorgelegt und mit 3 ml einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan [v/v] versetzt. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur 50 min mit 200 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler 260 basic durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (2 ml, 30 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Die Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes (26 mg eines orangen Öls) mittels analytischer RP-HPLC über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure \rightarrow Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min als Eluens zeigt die Bildung einer Vielzahl an Substanzen an, die massenspektrometrisch mit Hilfe des nachgeschalteten Massendetektors 1100 MSD analysiert werden. Das gewünschte Isoxazolin **30k** kann massenspektrometrisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt durch das Zurückbilden der für die Carbonylgruppen charakteristischen Banden eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

Darstellung des polymergebundenen Isoxazolidins 61e

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.0 g (0.80 mmol) Harz **59** (0.80 mmol/g) in 6.5 ml Tetrahydrofuran mit 1.42 ml (13.25 mmol, 16.56 Äquivalente) Methylmethacrylat umgesetzt. Nach 1 h, die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle zeigt vollständigen Umsatz an, wird das Harz in eine Fritte überführt und im

4 Experimenteller Teil

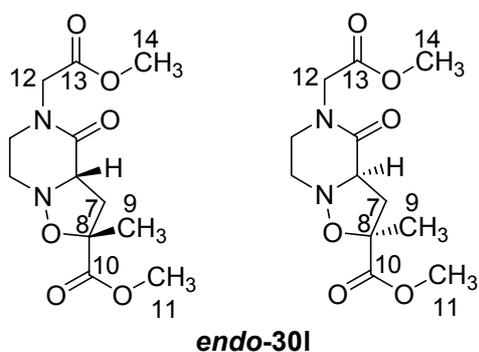
Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (15 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (15 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (10 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (10 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (15 ml, 20 x) gewaschen. Anschließend wird das Polymer 5 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.07 g, hellgelbes Harz **61e**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 3000, 2973, 2922, 2850, 1945, 1874, 1804, 1745 (C=O, Linker), 1664 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1373, 1349, 1291, 1246, 1172, 1113, 1067, 1028, 907, 824, 758, 697, 539.

Die identischen IR-spektroskopischen Daten werden ferner bei der Verwendung von Harz der Belegung 0.69 mmol/g erhalten.

Abspaltung und Isolierung des Isoxazolidins **30l**



Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 folgend werden 250 mg (0.17 mmol) Harz **61e** (0.66 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 25.0 mg (0.46 mmol, 2.75 Äquivalente) Natrium-methanolat 24 h 30 min gerührt. Dann wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, nach-

folgend im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 40 x) gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und siebenmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum 33 mg eines hellgelben Öls (Rohprodukt: 69%, Reinheit 90%, $R_t = 2.82$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18)).

Die Reinigung von 26 mg des Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18 Säule.-Ausbeute: 14 mg (37%) **30l** [*endo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)].

Farbloses Öl, $R_f = 0.33$ (Ethylacetat), 0.69 (Methanol), $R_T = 56$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.20 (d, 1H, $^2J = 17.58$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.21-4.13 (dd, 1H, $^3J = 7.32$ Hz, $^3J = 8.30$ Hz, H-3), 4.05 (d, 1H, $^2J = 17.58$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 3H, COOCH_3), 3.74 (s, 3H, COOCH_3), 3.60-3.43 (m, 2H, H-

5, H-5`), 3.37-3.31 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.07-2.96 (dd, 1H, $^3J = 7.32$ Hz, $^2J = 13.18$ Hz, H-7), 2.66-2.55 (dd, 1H, $^3J = 8.30$ Hz, $^2J = 13.18$ Hz, H-7'), 1.54 (s, 3H, CH₃).

¹³C- und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.5 (C=O, C-10), 168.8 (C=O, C-13), 167.6 (C=O, C-2), 83.2 (C-8), 64.0 (C-3), 52.8 (C-14), 52.4 (C-11), 48.4 (C-6), 47.7 (C-12), 44.4 (C-5), 43.1 (C-7), 24.8 (C-9). Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte anhand von ¹H-¹H-COSY-, HMBC-, NOE- und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3459, 2955, 1745 (C=O, C-13), 1662 (C=O, COOCH₃), 1640 (C=O, Piperazin-2-on), 1486, 1437, 1406, 1368, 1344, 1290, 1255, 1212, 1181, 1116, 989, 898, 841, 795, 755.

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 286 (M⁺, 38), 227 (42), 185 (100), 184 (46), 158 (46), 125 (60), 97 (38), 56 (97).

HR-MS (C₁₂H₁₈N₂O₆): ber.: 286.1164 gef.: 286.1166
C₁₂H₁₈N₂O₆ (286.28).

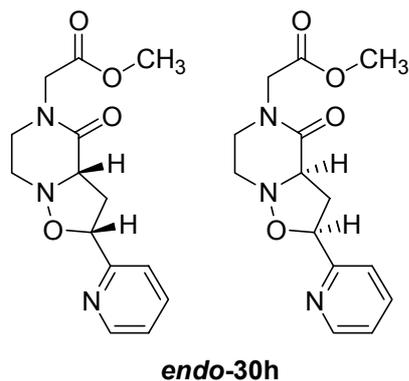
Synthese des polymergebundenen Isoxazolidins 61f

Wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 beschrieben werden 300 mg (0.21 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) in 5.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.39 ml (3.52 mmol, 16.78 Äquivalente) 2-Vinylpyridin umgesetzt. Nach 5 h 25 min zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird nachfolgend in eine Fritte überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Anschließend wird das Polymer 6 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 318 mg, gelbes Harz **61f**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3082, 3059, 3025, 3001, 2973, 2923, 2850, 1944, 1874, 1804, 1745 (C=O, Linker), 1662 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1584, 1513, 1493, 1452, 1379, 1352, 1291, 1241, 1219, 1172, 1113, 1067, 1028, 907, 825, 758, 697, 539.

Abspaltung und Isolierung des Cycloadduktes *endo-30h*



Zur Abspaltung des am Polymer gebundenen Isoxazolidins werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 315 mg (0.21 mmol) Harz **61f** (0.66 mmol/g) in 4.8 ml Tetrahydrofuran und 1.2 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 16.4 mg (0.30 mmol, 1.46 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h 30 min gerührt. Das Harz wird nachfolgend in einen

Spritzenreaktor überführt, mit Methanol (2 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen und das erhaltene Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und siebenmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum 47 mg eines hellgelben Öls (Rohprodukt: 80%, Reinheit 95%, $R_t = 3.21$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 über eine Luna RP-C18 Säule.

Ausbeute: 27 mg (46%, 0.09 mmol) *endo-30h*, gelbes Öl, $R_f = 0.57$ (Aceton), $R_T = 43$ min. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytischen Daten stimmen mit denen des über den Syntheseweg in Lösung dargestellten Isoxazolidins *endo-30h* überein.

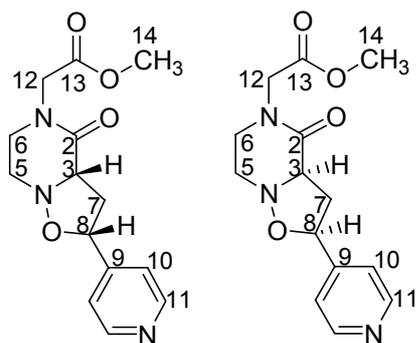
Darstellung des polymergebundenen Isoxazolidins **61g**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 750 mg (0.52 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 5.0 ml Tetrahydrofuran mit 0.92 ml (8.57 mmol, 16.56 Äquivalente) 4-Vinylpyridin umgesetzt. Nach 3 h wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Nachfolgend wird das Polymer 4 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 802 mg, gelbes Harz **61g**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3081, 3058, 3023, 2979, 2949, 2878, 2839, 1943, 1874, 1801, 1754 (C=O, Linker), 1670 (C=O, Piperazin-2-on), 1600, 1583, 1513, 1491, 1452, 1345, 1290, 1243, 1169, 1061, 1026, 905, 820, 744, 705, 678.

Abspaltung des Isoxazolidins **30i** von der festen Phase



endo-30i

Zur Abspaltung des an der festen Phase dargestellten Isoxazolidins werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61g** (0.64 mmol/g) in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 13.9 mg (0.26 mmol, 1.60 Äquivalente) Natrium-methanolat 24 h 15 min gerührt. Das Harz wird nach-

folgend in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und sechsmal mit jeweils 8 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum 31 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 65%, Reinheit 95%, $R_t = 3.63$ (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung von 28 mg des Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18 Säule.-Ausbeute: 21 mg (49%) **30i** [(3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)].

Hellgelbes Öl, $R_f = 0.24$ (Aceton), $R_T = 36$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.79-8.76 (dd, 2H, $^3J = 6.82$ Hz, $^4J = 1.54$ Hz, *ortho*-H), 7.79 (d, 2H, $^3J = 6.82$ Hz, *meta*-H), 5.41-5.33 (dd, 1H, $^3J = 5.86$ Hz, $^3J = 4.40$ Hz, H-8), 4.36 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.16-4.10 (dd, 1H, $^3J = 2.92$ Hz, $^3J = 8.30$ Hz, H-3), 4.05-3.93 (m, 1H, H-5), 4.04-3.95 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 3H, CH_3), 3.67-3.46 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.35-3.21 (m, 2H, H-7, H-5'), 2.66-2.52 (ddd, 1H, $^3J = 5.86$ Hz, $^3J = 8.30$ Hz, $^2J = 14.10$ Hz, H-7').

4 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.9 (C=O, C-13), 168.6 (C=O, C-2), 160.5 (C_{quart}), 143.3 (*ortho*-C), 123.0 (*meta*-C), 75.8 (C-8), 63.1 (C-3), 52.4 (COOCH_3), 48.5 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 47.4 (C-6), 43.6 (C-5), 41.8 (C-7). Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte anhand von ^1H - ^1H -COSY-, HMBC-, NOE- und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2954, 2855, 1748 (C=O, Ester), 1655 (C=O, Piperazin-2-on), 1600, 1560, 1491, 1438, 1412, 1364, 1345, 1290, 1214, 1182, 1067, 994, 815.

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 292 (M^++1 , 12), 291 (M^+ , 100), 274 (44), 204 (28), 158 (68), 125 (76), 106 (40), 69 (44), 56 (92).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$): ber.: 291.1219 gef.: 291.1221

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (291.31): ber.: C 57.72, H 5.88, N 14.42
gef.: C 57.81, H 6.01, N 14.25

Darstellung des polymergebundenen Isoxazolidins 61h

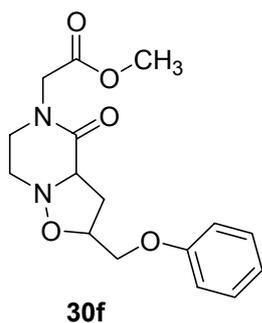
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.60 g (1.28 mmol) Harz **59** (0.80 mmol/g) in 10.0 ml Tetrahydrofuran nach Zugabe von 2.84 g (21.14 mmol, 16.50 Äquivalente) Allylphenylether zur Reaktion gebracht. Nachdem die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle nach 3 h 15 min vollständigen Umsatz durch die Rückbildung der C=N Absorptionsschwingungsbande des Nitrons bei 1563 cm^{-1} anzeigt, wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Dichlormethan (2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 2.5 h getrocknet.

Ausbeute: 1.97 g, gelbes Harz **61h**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 3000, 2973, 2912, 2845, 1945, 1870, 1800, 1748 (C=O, Linker), 1663 (C=O, Piperazin-2-on), 1600, 1585, 1513, 1493, 1452, 1380, 1354, 1242, 1172, 1067, 1028, 906, 824, 756, 697, 537.

Die Reaktion ist auch unter Verwendung von Harzen der Belegung 0.71 mmol/g realisierbar. Die IR-spektroskopische Untersuchung zeigt ein identisches Ergebnis.

Abspaltung und Isolierung des Isoxazolidins **30f**



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61h** (0.65 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 13.0 mg (0.24 mmol, 1.48 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h gerührt. Dann wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, nachfolgend im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 40 x) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum 36 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 72%, Reinheit 85%, $R_t = 5.40$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18 Säule, wobei zunächst Nebenprodukte und nach dem Wechsel des Laufmittels auf Acetonitril das gewünschte Produkt von der Säule eluiert wird.

Ausbeute: 20 mg (40%, 0.06 mmol) **30f**, farbloses Öl, $R_f = 0.44$ (Ethylacetat), $R_T = 38$ min. Die $^1\text{H-NMR}$ -analytischen und massenspektrometrische Daten stimmen mit dem über den Syntheseweg in Lösung dargestellten Isoxazolidin **30f** überein.

Synthese des polymergebundenen Cycloadduktes **61i**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.0 g (0.71 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) in 6.5 ml Tetrahydrofuran mit 1.06 ml (11.71 mmol, 16.50 Äquivalente) Methylacrylat umgesetzt. Nachdem die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle nach 1 h Reaktionszeit vollständigen Umsatz anzeigt, wird das Harz in eine Fritte überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (15 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (15 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (10 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (10 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (15 ml, 15 x) gewaschen. Anschließend wird das Polymer 4 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.06 g, hellgelbes Harz **61i**.

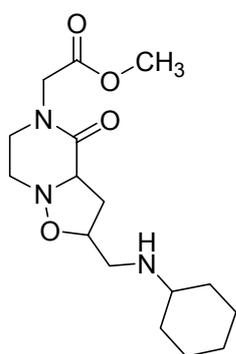
Darstellung des polymergebundenen Cycloadduktes 61j

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.0 g (0.69 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 6.5 ml Tetrahydrofuran mit 1.69 ml (11.7 mmol, 16.96 Äquivalente) Allylcyclohexylamin umgesetzt. Nach 2 h wird das Harz in eine Fritte überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (15 ml, 25 x), entionisiertem Wasser (15 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (10 ml, 15 x), entionisiertem Wasser (10 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (15 ml, 20 x) gewaschen. Anschließend wird das Polymer 4.5 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.10 g, gelbes Harz **61j**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3309 (NH), 3082, 3059, 3025, 2924, 2850, 1944, 1873, 1804, 1747 (C=O, Linker), 1661 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1349, 1291, 1241, 1171, 1113, 1066, 1028, 906, 823, 757, 698, 538.

Abspaltung und Isolierung des Isoxazolidins 30g



30g

Zur Abspaltung werden 250 mg (0.15 mmol) Harz **61j** (0.61 mmol/g) in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 23.2 mg (0.43 mmol, 2.83 Äquivalente) Natrium-methanolat 24 h 15 min gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, mit Tetrahydrofuran (2 ml, 25 x), Methanol (2 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 25 x), Methanol (2 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 25 x) im

Membranpumpenvakuum gewaschen und das Filtrat zur Trockene unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum 48 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: quant., Reinheit 12%, $R_t = 5.12$ min (Acetonitril/Wasser 50:50, Luna RP-C18)).

Die Reinigung erfolgt mittels präparativer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens.

4 Experimenteller Teil

Ausbeute: 4 mg (8%, 0.01 mmol), gelbes Öl **30g**. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Daten stimmen mit denen des über den Syntheseweg in Lösung dargestellten Isoxazolidins **30g** überein.

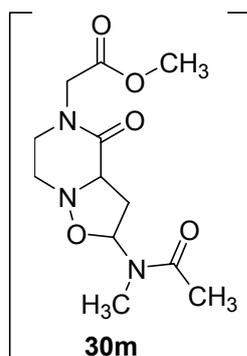
Versuch der Darstellung des polymergebundenen Cycloadduktes **61k**

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 werden 1.0 g (0.69 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 7.0 ml Tetrahydrofuran mit 1.21 ml (11.70 mmol, 16.96 Äquivalente) *N*-Methyl-*N*-vinylacetamid umgesetzt. Nach 4 h wird das Harz in eine Fritte überführt, im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (15 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (15 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (10 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (10 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (15 ml, 20 x) gewaschen und anschließend 5 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.06 g, gelbes Harz **61k**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3000, 2973, 2918, 2847, 1746 (C=O, Linker), 1662 (br, C=O, Amid, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1407, 1374, 1343, 1290, 1242, 1171, 1066, 1028, 907, 823, 758, 698, 539.

Versuch der Abspaltung des Isoxazolidins **30m**



Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 folgend, werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61k** (0.65 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 23.2 mg (0.43 mmol, 2.63 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen. Anschließend wird das erhaltene Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und sechsmal mit jeweils 6 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im Hochvakuum 51 mg eines gelben Öls.

Ein Nachweis des gewünschten Produktes **30m** mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen und massenspektrometrischen Untersuchungen ist nicht möglich. Die Untersuchung des Rohproduktes mittels analytischer RP-HPLC (Luna RP-C18 Säule mit Acetonitril/Wasser 50:50 als Eluens) zeigt eine Vielzahl an Substanzen an.

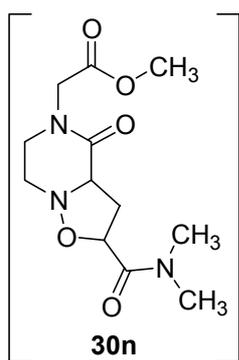
Versuch der Darstellung von Verbindung **61I** an der festen Phase

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 folgend, werden 1.0 g (0.69 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 6.5 ml Tetrahydrofuran mit 1.21 ml (11.70 mmol, 16.96 Äquivalente) Acrylsäuredimethylamid umgesetzt. Nach 1 h wird das Harz in eine Fritte überführt, im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (15 ml, 15 x), entionisiertem Wasser (15 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (10 ml, 15 x), entionisiertem Wasser (10 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (15 ml, 15 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen und nachfolgend 4 h getrocknet.

Ausbeute: 1.05 g, gelbes Harz **61I**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 3000, 2974, 2914, 2847, 1746 (C=O, Linker), 1657 (br, C=O, Amid, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1420, 1242, 1171, 1066, 1028, 906, 823, 758, 697, 539.

Versuch der Abspaltung des Isoxazolidins **30n**



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61I** (0.65 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 21.0 mg (0.39 mmol, 2.39 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h 30 min gerührt. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt, nachfolgend mit Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x), Methanol (2 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x) und

Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen und das Filtrat zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat verbleiben nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Trocknen im

Hochvakuum 28 mg eines farblosen Öls. Ein Nachweis des gewünschten Produktes **30n** mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen ist nicht möglich. Die Analyse des Rohproduktes mittels analytischer RP-HPLC (RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70 als Eluens) zeigt eine Vielzahl an Substanzen an.

4.6.3 Versuche zu Kapitel 2.10.4

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Isoxazolinen an der festen Phase (AAV 7)

In einem Festphasenreaktor werden 270 mg (0.19 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 2.50 ml Tetrahydrofuran 15 min gequollen und nach der Zugabe von 2.50 ml (22.80 mmol, 122 Äquivalente) Alkin in einem Reaktionsblock der Firma H+P unter Rühren mit 280 U/min auf 60 °C erwärmt. Die Reaktion wird IR-spektroskopisch verfolgt. Dazu werden dem Reaktionsansatz in 15-minütigen Abständen jeweils 5 mg Harz entnommen, in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit einer Fritte der Porengröße von 20 μm) überführt und nachfolgend im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) und Dichlormethan (2 ml, 5 x) gewaschen. Nach 15-minütigem Trocknen im Membranpumpenvakuum wird ein KBr-Preßling angefertigt und vermessen. Nachdem die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle durch das vollständige Zurückbilden der für die C=N-Bindung charakteristische Valenzschwingungsabsorptionsbande des Nitrons **59** bei 1563 cm^{-1} vollständigen Umsatz anzeigt, wird das Polymer in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit einer Fritte der Porengröße 20 μm) überführt, wie in der jeweiligen Versuchsvorschrift beschrieben gewaschen und im Membranpumpenvakuum 3 h getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von Isoxazolinen vom polymeren Träger mittels Natriummethanolat (AAV 8)

Zur Abspaltung der polymergebundenen Cycloaddukte werden in Analogie zu dem in der Literatur beschriebenen Verfahren⁶⁶ das jeweilige Harz **63** in einem Festphasenreaktor 15 min in 4 ml Tetrahydrofuran und nach Zugabe von 1 ml Methanol weitere 10 min gequollen ($V_{\text{Tetrahydrofuran}}/V_{\text{Methanol}}$ 4:1). Anschließend wird Natriummethanolat (Feststoff) zugegeben und die Reaktionslösung 24-26 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird anschließend in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit einer Fritte der Porengröße 20 μm) überführt und wie in den jeweiligen Versuchen beschrieben gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt, der Rückstand in 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase zehnmal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum wird das erhaltene Rohprodukt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser als isokratisches Laufmittelgemisch über eine Luna RP-C18-Säule unter Verwendung einer Detektionswellenlänge von 210 nm gereinigt. Das verbleibende Polymer wird 2-3 h im Membranpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wird ein KBr-Preßling angefertigt und die Abspaltung der Isoxazoline vom polymeren Träger mittels IR-spektroskopischer Kontrolle auf ihre Vollständigkeit durch das quantitative Zurückbilden der charakteristischen Carbonylbanden bei 1660 cm^{-1} für die Lactam Bande des Piperazin-2-on-Grundgerüsts und der für den zu spaltenden Ester markanten Bande bei 1742 cm^{-1} überprüft. Die Abspaltung verläuft, soweit nicht anders vermerkt, vollständig.

Versuche zur Darstellung des Isoxazolins 63a an der festen Phase

Variante A:

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 1.0 g (0.71 mmol) Harz **59** (0.71 mmol/g) in 30 ml Tetrahydrofuran gequollen und mit 0.55 ml (4.80 mmol, 6.76 Äquivalente) Butinsäureethylester bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Reaktion gebracht. Nach 64 h 30 min zeigt die IR-spektroskopische Kontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird

4 Experimenteller Teil

in eine Fritte überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Tetrahydrofuran (10 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (10 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (10 ml, 20 x), Dichlormethan (15 ml, 25 x) und Tetrahydrofuran (20 ml, 30 x) gewaschen und 3 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.08 g, gelbes Harz **63a**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2923, 2849, 1944, 1873, 1803, 1742 (C=O, Linker), 1696 (C=O, Ester), 1670 (br, C=O, Piperazin-2-on und Carbonylbanden der aus dem Isoxazolin hervorgehenden umgelagerten Produkte), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1357, 1300, 1220, 1172, 1027, 964, 906, 824, 758, 697, 539.

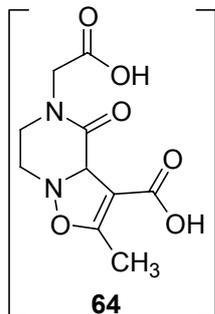
Variante B:

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 250 mg (0.09 mmol) Harz **59** (0.36 mmol/g) in 20 ml Tetrahydrofuran gequollen und mit 0.07 ml (0.60 mmol, 6.67 Äquivalente) Butinsäureethylester bei 60 °C zur Reaktion gebracht. Nach 64 h 30 min zeigt die IR-spektroskopische Kontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 30 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 50 x) gewaschen und 4 h getrocknet.

Ausbeute: 260 mg, gelbes Harz **63a**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2926, 2850, 1945, 1873, 1803, 1743 (C=O, Linker), 1726 (C=O, Ester), 1685 (br, C=O, Piperazin-2-on und Carbonylbanden der aus dem Isoxazolin hervorgehenden umgelagerten Produkte), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1362, 1173, 1113, 1067, 1028, 907, 842, 826, 756, 698, 538. Die Lagen der detektierten Carbonylschwingungsabsorptionsbanden unterscheiden sich aufgrund von Umlagerungsreaktionen gegenüber den in Variante A beobachteten, wo ein Harz mit der doppelten Belegung eingesetzt worden ist.

Versuche zur Abspaltung des Isoxazolins **64** vom polymeren Träger unter Verwendung von Trifluoressigsäure und Scavengern



Variante A: Versuch der Abspaltung unter Verwendung von Triethylsilan und Wasser als Scavenger

Zur Abspaltung in Analogie zu der von Ettmayer et al beschriebenen Versuchsdurchführung⁸⁵ werden 224 mg (0.08 mmol) Harz **63a** (0.34 mmol/g) in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit einer Fritte der Porengröße 20 μm) vorgelegt und mit 5 ml einer Lösung von 2%

Triethylsilan und 8% entionisiertem Wasser in Trifluoressigsäure [v/v/v] versetzt. Das Harz wird bei Raumtemperatur 2 h 30 min mit 150 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler 260 basic durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt, das Harz mit Dichlormethan (2 ml, 30 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Anschließend werden dem Rückstand 50 ml Dichlormethan zugesetzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, und das Rohprodukt im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 23 mg eines rotbraunen amorphen Feststoffes. Dessen Untersuchung mittels analytischer RP-HPLC über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure \rightarrow Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min als Eluens zeigt die Bildung einer Vielzahl an Substanzen an, die massenspektrometrisch mit Hilfe des an die analytische RP-HPLC gekoppelten Massendetektors 1100 MSD analysiert werden. Das gewünschte Isoxazolin **64** oder ein entsprechendes Umlagerungsprodukt kann massenspektrometrisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt zwei breite, stark ausgeprägte Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1741 cm^{-1} (Linker) und 1674 cm^{-1} (Piperazin-2-on) an, die eine unvollständige Abspaltung vom polymeren Träger belegen. Nach einer erneuten Abspaltung unter analogen Bedingungen ist ein massenspektrometrischer und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Nachweis des gewünschten Produktes nicht möglich. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt keine Veränderungen gegenüber dem nach der ersten Abspaltung erhaltenen Spektrum.

4 Experimenteller Teil

Variante B: Versuch der Abspaltung unter Verwendung von Reagenz K[®] als Scavenger

Zur Abspaltung werden 405 mg (0.27 mmol) Harz **63a** (0.67 mmol/g) in einer 10 ml Teflonspritze mit einer Fritte der Porengröße 20 μm vorgelegt und mit 8 ml Reagenz K[®] (Lösung aus 5% entionisiertem Wasser, 5% Thioanisol, 5% Phenol, 2.5% Ethandithiol in Trifluoressigsäure) versetzt.⁸⁶ Das Harz wird bei Raumtemperatur 1 h 35 min mit 180 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler 260 basic durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt, das Harz mit Dichlormethan (4 ml, 40 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 63 mg eines gelben Öls. Dessen Untersuchung mittels analytischer RP-HPLC über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure \rightarrow Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min als Eluens zeigt die Bildung einer Vielzahl an Substanzen an, die massenspektrometrisch mit Hilfe des an die RP-HPLC gekoppelten Massendetektors 1100 MSD analysiert werden. Das gewünschte Isoxazolin **64** oder ein entsprechendes Umlagerungsprodukt kann massenspektrometrisch und ¹H-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt zwei stark ausgeprägte Banden bei 1742 cm^{-1} und 1668 cm^{-1} an. Die Abspaltung vom polymeren Träger verläuft nicht vollständig.

Bei analoger Vorgehensweise mit 225 mg (0.08 mmol) Harz **63a** (0.34 mmol/g) und einer Reaktionszeit von 2 h 40 min und einer modifizierten Waschoption des Harzes mit Methanol (2 ml, 50 x), Dichlormethan (2 ml, 15 x), Methanol (2 ml, 20 x) und Dichlormethan (2 ml, 25 x) kann das gewünschte Produkt mittels analoger RP-HPLC-MS und ¹H-NMR-spektroskopischer Analyse nicht nachgewiesen werden. Die Abspaltung verläuft gemäß IR-spektroskopischer Untersuchung unvollständig. Nach einer erneuten Abspaltung unter analogen Bedingungen ist ein Nachweis des gewünschten Produktes **64** wiederum nicht möglich. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt keine Veränderungen gegenüber dem nach der ersten Abspaltung erhaltenen Spektrum.

Darstellung des Isoxazolins **63b** und Abspaltung von der festen Phase

Variante A: Cycloaddition mit Phenylacetylen und Natriummethanolat-vermittelte Abspaltung von der festen Phase

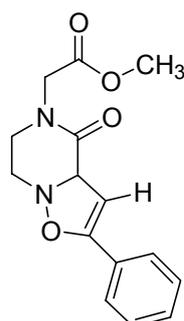
[3+2] Cycloaddition

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 270 mg (0.19 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 2.50 ml Tetrahydrofuran gequollen und mit 2.50 ml (22.76 mmol, 122 Äquivalente) Phenylacetylen ($V_{\text{Alkin}}/V_{\text{Lösungsmittel}}$ 1:1) zur Reaktion gebracht. Nach 60 min zeigt die IR-spektroskopische Kontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (2 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 2 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 2 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 4 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 2 x) und Dichlormethan (2 ml, 80 x) gewaschen und 3 h getrocknet.

Ausbeute: 290 mg, gelbes Harz **63b**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 3001, 2921, 2850, 1944, 1874, 1805, 1744 (C=O, Linker), 1666 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1492, 1452, 1380, 1355, 1301, 1265, 1241, 1218, 1171, 1113, 1070, 1027, 964, 906, 824, 758, 696, 537.

Abspaltung des Isoxazolins **31a** von der festen Phase mittels Natriummethanolat



31a

Zur Abspaltung werden 285 mg (0.18 mmol) Harz **63b** (0.64 mmol/g) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 14.80 mg (0.27 mmol, 1.48 Äquivalente) Natriummethanolat 25 h 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum abfiltriert und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x),

Methanol (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x) gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt und der Rückstand in 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen. Die wässrige Phase wird elfmal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

4 Experimenteller Teil

werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt.

Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 73 mg eines hellgelben Öls (Rohprodukt: 139%, Reinheit 90%, $R_t = 10.0$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18)).

62 mg des Rohproduktes werden durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 50:50 über eine Luna RP-C18-Säule gereinigt. Ausbeute: 24 mg (54%) **31a**.

Gelbes Öl, $R_f = 0.46$ (Ethylacetat), $R_T = 71$ min. Die ^1H -, ^{13}C -NMR- und IR-spektroskopischen, sowie massenspektrometrischen Daten stimmen mit denen des in Lösung dargestellten Derivates **31a** überein.

Variante B: Cycloaddition mit Phenylacetylen und Trifluoressigsäure-vermittelte Abspaltung von der festen Phase

[3+2] Cycloaddition

Werden in Analogie zu Variante A 200 mg (0.07 mmol) Harz **59** (0.36 mmol/g) in 20 ml Tetrahydrofuran mit 0.05 ml (0.48 mmol, 6.0 Äquivalente) Phenylacetylen zur Reaktion gebracht, zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle nach 16 h Reaktionszeit die für die beiden Carbonylgruppen des Isoxazolins **63b** charakteristischen Carbonylschwingungsabsorptionsbanden bei 1744 cm^{-1} und 1664 cm^{-1} an, die neben der für die C=N-Doppelbindung des Nitrons bei 1563 cm^{-1} stark ausgeprägt sind. Nach 39 h Reaktionszeit wird eine weitere, stark ausgeprägte Bande bei 1725 cm^{-1} beobachtet, deren Intensität bis zum vollständigen Umsatz nach 62 h 30 min deutlich zunimmt, während die Banden bei 1744 cm^{-1} und 1664 cm^{-1} , verglichen mit der Bande bei 1725 cm^{-1} , nur noch sehr schwach detektierbar sind. Der Vergleich der IR-spektroskopischen Daten mit jenen nach Variante A erhaltenen bestätigt die Bildung des Isoxazolins **63b**, welches sich im Verlauf der Reaktion zu mindestens einer weiteren Verbindung umsetzt, der die Bande bei 1725 cm^{-1} zuzuordnen ist.

Ausbeute: 205 mg, gelbes Harz **63b**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2923, 2850, 1943, 1872, 1803, 1744 (C=O), 1725 (C=O), 1665 (C=O), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1224, 1173, 1068, 1028, 907, 758, 698, 540.

Versuch zur Abspaltung unter Verwendung von Trifluoressigsäure

Zur Abspaltung werden 180 mg (0.06 mmol) Harz **63b** (0.33 mmol/g) in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit einer Fritte der Porengröße 20 μm) vorgelegt und mit 4 ml einer 50%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan [v/v] versetzt. Das Harz wird bei Raumtemperatur 30 min mit 150 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler 260 basic durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Dichlormethan (2 ml, 20 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet. Die Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes (18 mg eines orangen Öls) mittels analytischer RP-HPLC über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure \rightarrow Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min als Eluens zeigt die Bildung einer Vielzahl an Substanzen an, die massenspektrometrisch mit Hilfe des der analytischen RP-HPLC nachgeschalteten Massendetektors 1100 MSD analysiert werden. Das gewünschte Isoxazolin **31a** kann massenspektrometrisch und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt durch das Zurückbilden der für die Carbonylgruppen charakteristischen Banden eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

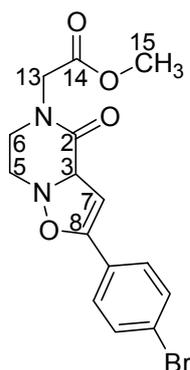
Synthese der Cycloaddukte 63c und 63d an der festen Phase

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend, werden 270 mg (0.19 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von 587 mg (3.24 mmol, 17.40 Äquivalente) 1-Brom-4-ethinylbenzol auf 60 °C erwärmt. Nach 60 min zeigt die IR-spektroskopische Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 40 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

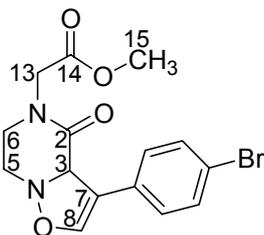
Ausbeute: 312 mg, gelbes Harz **63c/d**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2923, 2850, 1944, 1875, 1803, 1746 (C=O, Linker), 1667 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1584, 1513, 1493, 1452, 1354, 1302, 1243, 1222, 1171, 1068, 1028, 1009, 907, 824, 758, 699, 539.

Abspaltung der Isoxazoline 31b und 36b von der festen Phase



31b



36b

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 werden 310 mg (0.19 mmol) Harz **63c/d** (0.61 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 16.1 mg (0.30 mmol, 1.57 Äquivalente) Natrium-methanolat 24 h gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt

und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x) gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 6 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Nach dem Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum verbleiben 21 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 30% Reinheit 95%, 5-substituiertes Isoxazolin: $R_t = 4.99$ (Acetonitril/Wasser 70:30, Luna RP-C18), 4-substituiertes Isoxazolin $R_t = 4.77$ min (Acetonitril/Wasser 70:30, Luna RP-C18)).

Die Reinigung erfolgt durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 60:40 über eine Luna RP-C18-Säule. Nach 64-67 min wird ein Gemisch des 4- und 5-substituierten Isoxazolins im Verhältnis 91:9 (7 mg), nach 67-72 min ein Gemisch aus dem 4- und 5-substituierten Isoxazolin im Verhältnis 11:89 (9 mg) von der Säule eluiert. Die Verhältnisse wurden anhand der ^1H -NMR-spektroskopischen Daten ermittelt. Damit ist das 4- bzw. das 5-substituierte Isoxazolin im Verhältnis 47:53 entstanden.

Ausbeute des 5-substituierten Isoxazolins **31b**: 8.5 mg (12%, 0.02 mmol), gelbes Öl, $R_f = 0.44$ (Ethylacetat).

Die ^1H - und ^{13}C -NMR spektroskopischen Daten stimmen mit denen für das System in Lösung isolierten Isoxazolin **31b** überein.

Ausbeute des 4-substituierten Isoxazolins **36b**: 7.5 mg (11%, 0.02 mmol), gelbes Öl, $R_f = 0.47$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.84 (d, 2H, $^3J = 8.35$ Hz, H-aromat), 7.59 (d, 2H, $^3J = 8.35$ Hz, H-aromat), 7.49 (s, 1H, H-8), 7.25 (s, 1H, H-3), 4.30 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.00 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.79-3.75 (m, 4H, H-5, COOCH_3), 3.54-3.51 (m, 2H, H-6, H-6'), 3.37-3.34 (m, 1H, H-5').

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.0 (C=O), 167.7 (C=O), 140.1 (C-7), 135.2 (q, C-aromat), 132.0 (C-aromat), 129.8 (C-aromat), 128.7 (C-8), 127.4 (C-aromat-Br), 78.2 (C-3), 52.4 (COOCH_3), 52.2 (C-6), 47.9 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 40.5 (C-5). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2952, 2924, 2852, 1749 (C=O, Ester), 1653 (C=O, Piperazin-2-on), 1585, 1488, 1437, 1399, 1345, 1284, 1209, 1181, 1135, 1071, 1008, 999, 833.

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 370 (12), 369 (48), 368 (18), 367 ($M^+ + 1$, 48), 187 (32), 185 (98), 183 (100), 91 (68), 56 (22).

HR-MS ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$): ber.: 367.0292 gef.: 367.0293

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$ (367.20).

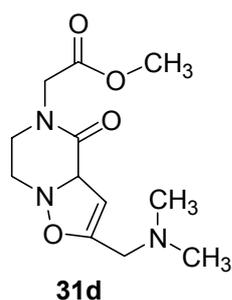
Darstellung des Cycloadduktes 63e an der festen Phase

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 250 mg (0.17 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 2.5 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von 2.50 ml (23.5 mmol, 136 Äquivalente) 1-Dimethylamino-2-propin ($V_{\text{Alkin}}/V_{\text{Lösungsmittel}}$ 1:1) auf 60 °C erwärmt. Nach 2 h zeigt die IR-spektroskopisch Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 35 x) gewaschen und nachfolgend 4 h getrocknet.

Ausbeute: 264 mg, gelbes Harz **63e**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 3001, 2974, 2923, 2851, 1946, 1876, 1804, 1747 (C=O, Linker), 1667 (C=O, Piperazin-2-on), 1613, 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1356, 1300, 1243, 1171, 1067, 1028, 907, 823, 757, 698.

Abspaltung des Isoxazolins 31d von der festen Phase



Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 folgend, werden 260 mg (0.17 mmol) Harz **63e** (0.65 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 20.5 mg (0.38 mmol, 2.23 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 25 x), Methanol (2 ml, 25 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingengt, der Rückstand in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase sechsmal mit jeweils 8 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 25 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 55%, Reinheit 90%, $R_t = 3.89$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung erfolgt durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18-Säule.

Ausbeute: 20 mg (44%, 0.07 mmol) **31d**, gelbes Öl, $R_f = 0.78$ (Ethylacetat), $R_T = 47$ min. Die $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und IR-spektroskopischen, sowie die massenspektrometrischen Daten stimmen mit denen des in Lösung dargestellten Derivates überein.

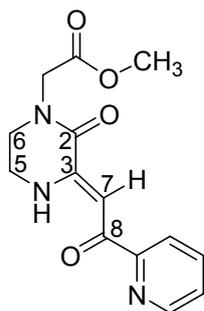
Darstellung von Verbindung 63f

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 werden 250 mg (0.17 mmol) Harz **59** (0.69 mmol/g) in 2.5 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von 2.50 ml (24.70 mmol, 143 Äquivalente) 2-Ethynylpyridin ($V_{\text{Alkin}}/V_{\text{Lösungsmittel}} 1:1$) auf 60 °C erwärmt. Nach 60 min zeigt die IR-spektroskopisch Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz an. Das Harz wird in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 40 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 269 mg, gelbes Harz **63f**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3060, 3025, 2975, 2914, 2847, 1948, 1885, 1808, 1748 (C=O, Linker), 1671 (br, C=O, CH-(C=O)-C-aromat, Piperazin-2-on), 1612, 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1381, 1356, 1243, 1171, 1066, 1028, 906, 823, 758, 697.

Abspaltung des Enamins **66** von der festen Phase



66

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 8 werden 265 mg (0.17 mmol) Harz **63f** (0.64 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 32.6 mg (0.60 mmol, 3.55 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x) gewaschen.

Nachfolgend wird das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt, der

Rückstand in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase sechsmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Nach Trocknen im Hochvakuum verbleiben 37 mg eines gelben Öls (Rohprodukt: 75%, Reinheit 92%, $R_f = 8.62$ (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung von 29 mg des erhaltenen Rohproduktes erfolgt durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 60:40 über eine Luna RP-C-18-Säule. Ausbeute: 14 mg (36%) **66**.

Gelbes Öl, $R_f = 0.14$ (Ethylacetat), $R_f = 0.61$ (Methanol), $R_T = 98$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.78 (br. s, 1H, NH), 8.65 (d, 1H, $J = 4.38$ Hz, *ortho*-H), 8.03 (d, 1H, $J = 7.82$ Hz, *meta*-H), 7.83-7.75 (m, 1H, *para*-H), 7.38-7.32 (m, 1H, *meta*-H), 7.37 (s, 1H, H-7), 4.30 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.75 (s, 3 H, COOCH_3), 3.73-3.60 (m, 4H, H-5, H-5', H-6, H-6'). Der Nachweis des sekundären Amins erfolgte durch D_2O -Austausch und nachfolgender $^1\text{H-NMR}$ -analytischer Untersuchung.

^{13}C - und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 190.3 (C=O, C-8), 168.7 (C=O), 160.0 (C=O), 155.3, 150.6 (beide q, C-3, C-aromat), 149.0 (*ortho*-C), 136.7 (*para*-C), 125.7 (*meta*-C), 121.7 (*meta*-C), 92.1 (C-7), 52.5 (COOCH_3), 49.0

4 Experimenteller Teil

(NCH₂COOCH₃), 46.7, 38.9 (C-5, C-6). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2952, 1747 (C=O, Ester), 1671 (br, C=O, CH-(C=O)-C-aromat, Piperazin-2-on), 1612, 1589, 1572, 1555, 1476, 1441, 1406, 1346, 1310, 1277, 1246, 1213, 1175, 1088, 1067, 1043, 994, 966, 871, 810, 769, 751, 720.

MS (EI, 120 °C) m/z (%): 290 (M⁺+1, 18), 289 (M⁺, 70), 288 (M⁺-1, 10), 260 (10), 216 (14), 211 (80), 188 (20), 183 (22), 160 (18), 133 (18), 91 (100), 78 (28), 56 (34).

HR-MS (C₁₄H₁₅N₃O₄): ber.: 289.1062 gef.: 289.1065

C₁₄H₁₅N₃O₄ (289.29).

4.7 Versuche zu Kapitel 2.11

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur reduktiven N-O-Bindungsspaltung an Isoxazolidinderivaten mittels Mo(CO)₆ an der festen Phase (AAV 9)

In einem Festphasenreaktor werden in Analogie zu dem von Cicchi und Brandi⁷² beschriebenen Verfahren 1.90 g (1.39 mmol) Harz **61** (0.73 mmol/g) 15 min in 19.50 ml Acetonitril und 1.30 ml entionisiertem Wasser ($V_{\text{Acetonitril}}/V_{\text{Wasser}}$ 15:1) gequollen. Nach Zugabe von 2.68 g (10.15 mmol, 7.40 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl wird der Reaktionsansatz in einem Reaktionsblock der Firma H+P unter Rühren mit 300 U/min unter Rückfluß bei 85 °C erhitzt. Nach 29 h Reaktionszeit lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen, überführt das Harz in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe D, 15 ml mit einer Fritte der Porengröße von 20 µm) und entfernt die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum. Das Harz wird wie in den jeweiligen Versuchsdurchführungen beschrieben gewaschen und nachfolgend 4 h im Membranpumpenvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung von 1,3-Aminoalkoholen vom polymeren Träger mittels Natriummethanolat (AAV 10)

Zur Abspaltung der polymergebundenen 1,3-Aminoalkohole werden 240 mg (0.16 mmol) Harz **67** (0.65 mmol/g) in einem Festphasenreaktor 15 min in 4 ml Tetrahydrofuran und nach Zugabe von 1 ml Methanol ($V_{\text{Tetrahydrofuran}}/V_{\text{Methanol}}$ 4:1) weitere 10 min gequollen. Nach Zugabe von 22.9 mg Natriummethanolat (0.42 mmol, 2.70 Äquivalente, Feststoff) wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit einer Fritte der Porengröße von 20 μm) überführt und im Membranpumpenvakuum wie in den jeweiligen Versuchen beschrieben gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase sechsmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser (isokratisches Laufmittelgemisch) unter Verwendung einer Luna RP-C18-Säule. Die Detektion erfolgt bei einer Wellenlänge von 210 nm.

Das verbleibende Polymer wird 2-3 h im Membranpumpenvakuum getrocknet. Sodann wird ein KBr-Preßling angefertigt und die Abspaltung der Isoxazolidine vom polymeren Träger mittels IR-spektroskopischer Kontrolle auf ihre Vollständigkeit durch das quantitative Zurückbilden der charakteristischen Carbonylbanden bei 1660 cm^{-1} für die Lactambande des Piperazin-2-on-Grundgerüsts und der für den zu spaltenden Ester markanten Bande bei 1742 cm^{-1} überprüft. Die Abspaltung verläuft, soweit nicht anders vermerkt, vollständig.

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols **67a** an der festen Phase (Vorstufe: *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt)

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 1.76 g (1.31 mmol) Harz **61b** (0.74 mmol/g) in 19.5 ml Acetonitril und 1.30 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 1.67 g (6.33 mmol, 4.90 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 5 h

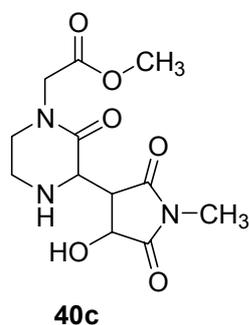
4 Experimenteller Teil

zur Reaktion gebracht. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (4 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 25 x), Methanol (4 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 15 x), Methanol (4 ml, 15 x), Acetonitril (4 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 25 x), Methanol (4 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 15 x), Methanol (4 ml, 15 x), Acetonitril (4 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 1.77 g, schwarzes Harz **67a**.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3082, 3059, 3025, 2920, 2848, 1943, 1879, 1746 (C=O, Linker), 1710 (2 C=O, Amid), 1660 (C=O, Piperazin-2-on), 1601, 1583, 1513, 1493, 1452, 1382, 1355, 1283, 1171, 1066, 1028, 964, 906, 823, 758, 697, 538. Die für die Hydroxyfunktionalität und das sekundäre Amin charakteristischen Banden können nicht detektiert werden. Nach IR-spektroskopischer Untersuchung werden identische Ergebnisse bei der Verwendung von Harzen der Belegungen 0.64 mmol/g und 0.66 mmol/g erhalten.

Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40c** von der festen Phase



Zur Abspaltung werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 250 mg (0.16 mmol) Harz **67a** (0.64 mmol/g) gequollen und nach Zugabe von 31.6 mg (0.59 mmol, 3.60 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x),

Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan und 5 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase sechsmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 48 mg eines hellgelben Öls (Rohprodukt: quant., Reinheit 75%, $R_t = 2.97$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 unter Verwendung einer Luna RP-C18-Säule. Die Detektion erfolgt bei einer Wellenlänge von 256 nm.

Ausbeute: 12 mg (25%, 0.04 mmol) des 1,3-Aminoalkohols **40c**, gelbes Öl, R_f : nicht detektierbar, da die Verbindung weder UV-aktiv ist, noch durch Anfärbereagenzien sichtbar gemacht werden kann, $R_T = 39$ min. Die analytischen Daten stimmen mit denen des in Lösung dargestellten 1,3-Aminoalkohols **40c** überein.

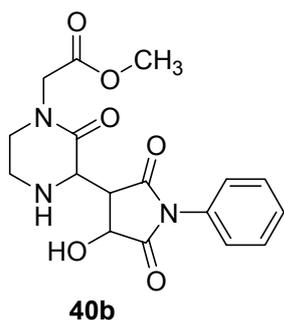
Darstellung des polymergebundenen 1,3-Aminoalkohols **67b** (Vorstufe: *N*-Phenylmaleinimid-Cycloaddukt)

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 1.76 g (1.25 mmol) Harz **61c** (0.71 mmol/g) in 19.5 ml Acetonitril und 1.3 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 1.67 g (6.33 mmol, 5.10 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 5 h zur Reaktion gebracht. Nachfolgend lässt man die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abkühlen und überführt das Harz in einen Spritzenreaktor. Die Reaktionslösung wird im Membranpumpenvakuum abgetrennt und das Harz mit Acetonitril (4 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 25 x), Methanol (4 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 10 x), Methanol (4 ml, 10 x), Acetonitril (4 ml, 10 x), Methanol (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 25 x), Methanol (4 ml, 25 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 15 x), Methanol (4 ml, 15 x), Acetonitril (4 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 1.77 g, schwarzes Harz **67b**.

Bei der Verwendung von Harzen der Belegungen 0.62 mmol/g und 0.63 mmol/g werden nach IR-spektroskopischer Untersuchung identische Ergebnisse erhalten.

Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40b** von der Festphase



Zur Abspaltung werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 286 mg (0.18 mmol) Harz **67b** (0.63 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 36.2 mg Natriummethanolat (0.67 mmol, 3.70 Äquivalente) 24 h bei Raumtemperatur

4 Experimenteller Teil

gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 29 mg (Rohprodukt: 46%, Reinheit 80%, $R_t = 2.89$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18), $R_t = 6.05$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)) eines hellgelben Öls. Die Reinigung von 25 mg des erhaltenen Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 unter Verwendung einer Luna RP-C18-Säule, wobei bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert wird. Ausbeute: 7 mg (13%) **40b**. Farbloses Öl, $R_T = 63$ min. Die analytischen Daten stimmen mit denen des in Lösung dargestellten 1,3-Aminoalkohols **40b** überein.

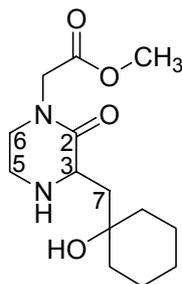
Synthese des polymergebundenen 1,3-Aminoalkohols 67c (Vorstufe: Methylencyclohexan-Cycloaddukt)

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 1.80 g (1.35 mmol) Harz **61a** (0.75 mmol/g) in 19.50 ml Acetonitril und 1.30 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 1.71 g (6.48 mmol, 4.80 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 24 h zur Reaktion gebracht. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 30 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 20 x), Acetonitril (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 25 x), Methanol (4 ml, 25 x), Acetonitril (4 ml, 25 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 1.81 g, schwarzes Harz **67c**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes zeigt im Vergleich zu dem eingesetzten Harz **61a** keine Veränderung an.

Identische analytische Ergebnisse werden bei der Verwendung von Harzen der Belegungen 0.67 mmol/g erhalten.

Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40a** von der festen Phase**40a**

Zur Abspaltung werden in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 200 mg (0.15 mmol) Harz **67c** (0.75 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 29.20 mg Natriummethanolat (0.54 mmol, 3.60 Äquivalente) 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum abfiltriert und das Harz nachfolgend mit Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x), Methanol (2 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan und 6 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase sechsmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 22 mg eines farblosen Öls (Rohprodukt: 51%).

Die Zusammensetzung des Rohproduktes wird mittels analytischer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 30:70 untersucht. Aufgrund des Laufverhaltens ist eine saubere Isolierung des Produktes mittels präparativer RP-HPLC nicht möglich, so daß auf eine Reinigung verzichtet wird. Die IR-spektroskopische Untersuchung des verbleibenden Harzes zeigt eine vollständige Abspaltung vom polymeren Träger an.

Ausbeute des Rohproduktes: 22 mg (51%, 0.08 mmol) **40a**, gelbes Öl, R_f : nicht detektierbar, da das Produkt keine UV-Aktivität aufweist und unter Verwendung von Anfärbereagenzien nicht detektiert werden kann.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OH): δ [ppm] = 4.21 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.15-4.06 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-3), 3.70-3.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.68 (s, 3H, CH_3), 3.52-3.49 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.42-3.36 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.06-1.92 (m, 1H, H-7), 1.84- 1.67 (m, 1H, H-7'), 1.65-1.23 (m, 10H, $\text{CH}_2\text{-cyclohexyl}$). Die Protonen für das sekundäre Amin und die Hydroxyfunktionalität können nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (50.3 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 173.7 (C=O), 170.9 (C=O), 72.8 (q), 56.3 (C-3), 52.7 (CH_3), 50.3, 49.7, 40.6, 40.1, 37.8, 23.2, 23.1 (alle CH_2).

4 Experimenteller Teil

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3359 (NH), 2935, 2858, 1936 (C=O; Mo(CO)_x), 1745 (C=O, Ester), 1675 (br, C=O, Piperazin-2-on), 1497, 1439, 1409, 1369, 1348, 1294, 1183, 1135, 839, 800, 722. Die für die Hydroxyfunktionalität charakteristische Bande kann nicht detektiert werden.

MS (EI, 150 °C) m/z (%): 284 (M⁺, 8), 266 (M⁺-18, 20), 199 (20), 171 (100), 143 (38), 99 (16), 81 (12), 69 (32), 56 (22), 51 (16).

HR-MS (C₁₄H₂₄N₂O₄): ber.: 284.1736 gef.: 284.1731
C₁₄H₂₄N₂O₄ (284.36).

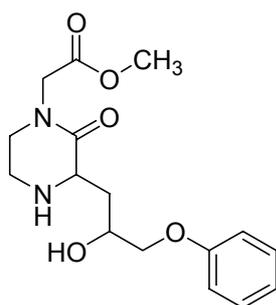
Herstellung des 1,3-Aminoalkohols 67d an der festen Phase (Vorstufe: Allylphenylether-Cycloaddukt)

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 1.89 g (1.38 mmol) Harz **61h** (0.73 mmol/g) in 19.5 ml Acetonitril und 1.3 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 2.68 g (10.15 mmol, 7.40 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 29 h zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (5 ml, 20 x), Acetonitril (5 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (5 ml, 20 x), Methanol (5 ml, 10 x), Acetonitril (5 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (5 ml, 10 x), Methanol (5 ml, 10 x), Acetonitril (5 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (5 ml, 10 x), Methanol (5 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (5 ml, 10 x), Methanol (5 ml, 10 x), Acetonitril (5 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (5 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 3 h 30 min getrocknet.

Ausbeute: 1.94 g, schwarzes Harz **67d**.

Bei der Verwendung von Harzen der Belegung 0.65 mmol/g werden nach IR-spektroskopischer Untersuchung identische Ergebnisse erhalten.

Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols 40d von der festen Phase



40d

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 werden 240 mg (0.16 mmol) Harz **67d** (0.65 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 22.9 mg (0.42 mmol, 2.70 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen

Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase sechsmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 67 mg eines farblosen Öls (Rohprodukt: 130%, Reinheit 50%, $R_t = 2.55$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18), $R_t = 7.46$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18)).

Die Reinigung von 60 mg des erhaltenen Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 40:60 unter Verwendung einer Luna RP-C18-Säule mit einer Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm. Ausbeute: 16 mg (35%) **40d**. Farbloses Öl, $R_f = 0.88$ (Ethylacetat), $R_T = 57$ min. Die analytischen Daten stimmen mit denen des in Lösung dargestellten 1,3-Aminoalkohols **40d** überein.

Darstellung der polymergebundenen annellierten Lactame *exo-68a* und *endo-68a* (Vorstufe: Methylacrylat-Cycloaddukt)

Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 1.0 g (0.75 mmol) Harz **61i** (0.75 mmol/g) in 16 ml Acetonitril und 1.28 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 2.78 g (10.53 mmol, 14.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 28 h zur Reaktion gebracht. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 10 x), Methanol (4 ml, 20 x), Acetonitril (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 10 x), Methanol (4 ml, 10 x), Acetonitril (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 10 x), Acetonitril (4 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 2 h 30 min getrocknet.

Ausbeute: 1.0 g, schwarzes Harz **68a**.

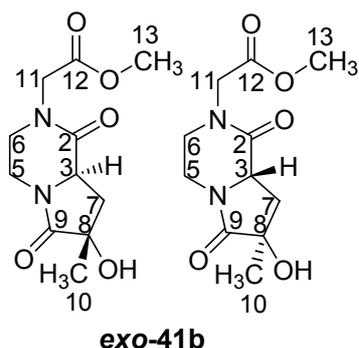
Darstellung des annellierten Lactams **exo-68b** an der festen Phase (Vorstufe: Methylmethacrylat-Cycloaddukt)

In Analogie zur allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 1.0 g (0.75 mmol) Harz **61e** (0.75 mmol/g) in 16 ml Acetonitril und 1.28 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 2.78 g (10.53 mmol, 14.10 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 28 h zur Reaktion gebracht. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 10 x), Methanol (4 ml, 20 x), Acetonitril (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 10 x), Methanol (4 ml, 10 x), Acetonitril (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Methanol (4 ml, 10 x), Acetonitril (4 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x) gewaschen und nachfolgend 2 h 30 min getrocknet.

Ausbeute: 1.0 g, schwarzes Harz **68b**.

Bei der Verwendung von Harzen der Belegung 0.65 mmol/g werden nach IR-spektroskopischer Untersuchung identische Ergebnisse erhalten.

Abspaltung des annellierten Lactams **exo-41b** von der festen Phase



Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 folgend, werden 258 mg (0.17 mmol) Harz **68b** (0.65 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 47.8 mg (0.89 mmol, 5.30 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 16 mg eines farblosen Öls

4 Experimenteller Teil

(Rohprodukt: 56%, Reinheit 99%, $R_t = 2.88$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)).

Die Reinigung von 9 mg des erhaltenen Rohproduktes erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 unter Verwendung einer Luna RP- C18-Säule unter Detektion bei einer Wellenlänge von 210 nm. Ausbeute: 5 mg (31%) **exo-41b** [(3*R*, 8*S*) und (3*S*, 8*R*)].

Farbloses Öl, $R_f = 0.70$ (Ethylacetat), $R_T = 37$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.37-4.34 (dd, 1H, $^3J = 7.90$ Hz, $^3J = 6.85$ Hz, H-3), 4.32-4.29 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 17.55$ Hz, H-11), 4.16-4.11 (ddd, 1H, $^3J = 2.60$ Hz, $^3J = 3.40$ Hz, $^2J = 13.25$ Hz, H-5), 4.03-4.00 (d, 1H, $^2J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 17.55$ Hz, H-11'), 3.75 (s, 3H, H-13), 3.64-3.58 (ddd, 1H, $^3J = 2.35$ Hz, $^3J = 3.40$ Hz, $^2J = 12.80$ Hz, H-6), 3.44-3.38 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.62-2.57 (dd, 1H, $^3J = 7.90$ Hz, $^2J = 13.90$ Hz, H-7), 2.21-2.17 (dd, 1H, $^3J = 6.85$ Hz, $^2J = 13.90$ Hz, H-7'), 1.46 (s, 3H, H-10). Das Proton der Hydroxylgruppe kann nicht detektiert werden.

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.6 (C-9), 168.9 (C-12), 168,8 (C-2), 75.0 (C-8), 54.8 (C-3), 52.5 (C-13), 48.3 (C-11), 47.3 (C-6), 37.4 (C-7), 37.3 (C-5), 24.3 (C-10). Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte anhand von $^1\text{H-}^1\text{H-COSY-}$, HMBC-, NOE- und HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2956, 2930, 1740 (C=O, Ester), 1675 (C=O, Lactam), 1655 (C=O, Piperazin-2-on), 1488, 1436, 1365, 1340, 1275, 1209, 1180, 1113, 1076, 1004, 988, 953. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande kann nicht detektiert werden.

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 256 (M^+ , 32), 228 (100), 185 (68), 169 (38), 125 (22), 99 (23), 83 (24), 56 (48).

HR-MS ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 256.1059 gef.: 256.1051
 $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (256.26).

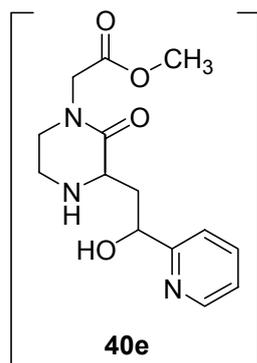
Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 67e an der festen Phase (Vorstufe: 2-Vinylpyridin-Cycloaddukt)

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 folgend, werden 245 mg (0.16 mmol) Harz **61f** (0.66 mmol/g) in 4.80 ml Acetonitril und 0.32 ml entionisiertem Wasser gequollen und mit 303 mg (1.15 mmol, 7.10 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 3 h zur Reaktion

gebracht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und mit Acetonitril (2 ml, 35 x), Aceton (2 ml, 35 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Aceton (2 ml, 30 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Aceton (2 ml, 30 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Aceton (2 ml, 30 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 25 x) im Membranpumpenvakuum gewaschen und 2 h getrocknet.

Ausbeute: 243 mg, schwarzes Harz **67e**.

Versuch der Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40e**



In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 werden 240 mg (0.16 mmol) Harz **67e** (0.66 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 33.4 mg (0.62 mmol, 3.90 Äquivalente) Natriummethanolat 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 12 x), Methanol (2 ml, 12 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 10 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 12 mg eines gelben Öls. Der 1,3-Aminoalkohol **40e** kann weder massenspektrometrisch, noch mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Die Analyse mittels analytischer RP-HPLC über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 als Eluens zeigt die Bildung einer Vielzahl an Produkten an.

Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung des polymergebundenen 1,3-Aminoalkohols **67f** (Vorstufe: 4-Vinylpyridin-Cycloaddukt)

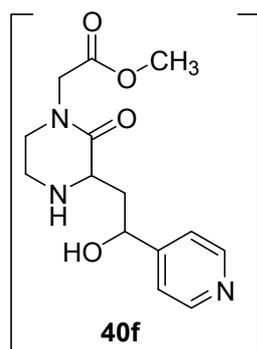
Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61g** (0.64 mmol/g) in 4.80 ml Acetonitril und 0.32 ml entionisiertem Wasser vorgelegt und nach Zugabe von 309 mg (1.17 mmol, 7.30 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 3 h

4 Experimenteller Teil

10 min zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (2 ml, 40 x), Aceton (2 ml, 40 x), Acetonitril (2 ml, 40 x), Aceton (2 ml, 40 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Aceton (2 ml, 30 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen und anschließend 2 h getrocknet.

Ausbeute: 254 mg, schwarzes Harz **67f**.

Versuch der Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40f**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 werden 249 mg (0.16 mmol) Harz **67f** (0.64 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 46.1 mg (0.85 mmol, 5.30 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Harz wird nachfolgend in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 8 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Anschließend wird der Rückstand in 15 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 25 mg eines gelben Öls. Der 1,3-Aminoalkohol **40f** kann weder massenspektrometrisch, noch mit Hilfe von $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen nachgewiesen werden.

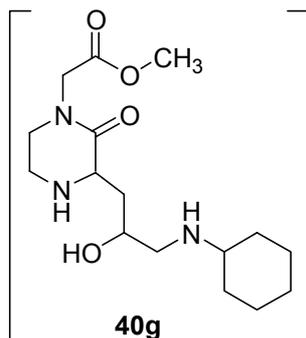
Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung des polymergebundenen 1,3-Aminoalkohols **67g** (Vorstufe: Allylcyclohexylamin-Cycloaddukt)

Wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 beschrieben, werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61j** (0.63 mmol/g) in 8.0 ml Acetonitril und 0.64 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 618 mg (2.34 mmol, 14.70 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 29 h zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen der

Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (2 ml, 40 x), Aceton (2 ml, 40 x), Acetonitril (2 ml, 40 x), Aceton (2 ml, 40 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Aceton (2 ml, 30 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen und 2 h getrocknet.

Ausbeute: 253 mg, schwarzes Harz **67g**.

Versuch der Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40g**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 werden 248 mg (0.16 mmol) Harz **67g** (0.63 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 34.5 mg (0.64 mmol, 4.10 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum

mit Methanol (2 ml, 12 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 12 x), Methanol (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt und der Rückstand in 12 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen. Nachfolgend wird die wässrige Phase siebenmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 3 mg eines gelben Öls. Der 1,3-Aminoalkohol **40g** kann mit Hilfe $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung des polymergebundenen 1,3-Aminoalkohols **67h** (Vorstufe: Acrylsäuredimethylamid-Cycloaddukt)

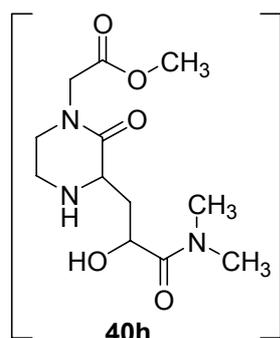
Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 folgend, werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **611** (0.65 mmol/g) in 8.0 ml Acetonitril und 0.69 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 617 mg (2.34 mmol, 14.40 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 28 h zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membran-

4 Experimenteller Teil

pumpenvakuum mit Acetonitril (2 ml, 40 x), Aceton (2 ml, 40 x), Acetonitril (2 ml, 40 x), Aceton (2 ml, 40 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Aceton (2 ml, 30 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen und 2 h getrocknet.

Ausbeute: 256 mg, braunes Harz **67h**.

Versuch der Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40h**



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 werden 254 mg (0.17 mmol) Harz **67h** (0.65 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 35.3 mg (0.65 mmol, 4.0 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 12 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 12 x), Methanol (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 9 mg eines gelben Öls. Der 1,3-Aminoalkohol **40h** kann massenspektrometrisch und ¹H-NMR-spektroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die RP-HPLC-analytische Untersuchung des Rohproduktes über eine Luna RP-C18-Säule mit Acetonitril/Wasser 40:60 als Eluens zeigt die Bildung zahlreicher Substanzen an.

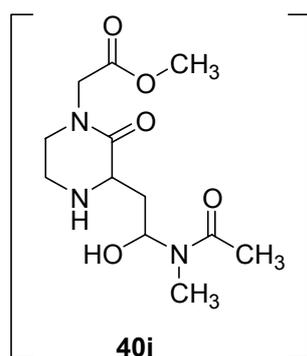
Versuch der reduktiven N-O-Bindungsspaltung zur Darstellung des polymergebundenen 1,3-Aminoalkohols **67i** (Vorstufe: N-Methyl-N-vinylacetamid-Cycloaddukt)

Wie in der allgemeinen Arbeitsvorschrift 9 beschrieben, werden 250 mg (0.16 mmol) Harz **61i** (0.65 mmol/g) in 6.0 ml Acetonitril und 0.48 ml entionisiertem Wasser gequollen und nach Zugabe von 615 mg (2.33 mmol, 14.60 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl 28 h zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird das Harz in einen Spritzenreaktor

überführt und im Membranpumpenvakuum mit Acetonitril (2 ml, 35 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x), Methanol (2 ml, 35 x), Acetonitril (2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 30 x), Acetonitril (2 ml, 30 x), Methanol (2 ml, 30 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x) gewaschen und 3 h getrocknet.

Ausbeute: 251 mg, schwarzes Harz **67i**.

Versuch der Abspaltung des 1,3-Aminoalkohols **40i**

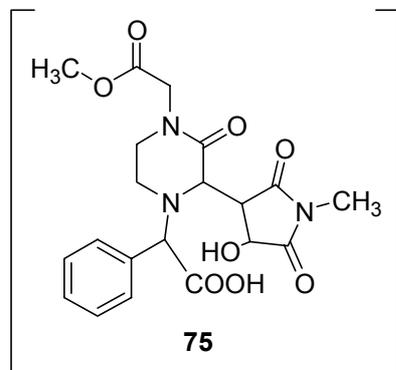


Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 werden 246 mg (0.16 mmol) Harz **67i** (0.65 mmol/g) in 4 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 34.6 mg (0.64 mmol, 4.0 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt und im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x),

Methanol (2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol (2 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in 10 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen. Nachfolgend wird die wässrige Phase sechsmal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 11 mg eines gelben Öls. Der 1,3-Aminoalkohol **40i** kann mit Hilfe ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchungen nicht nachgewiesen werden.

4.8 Versuche zu Kapitel 2.12

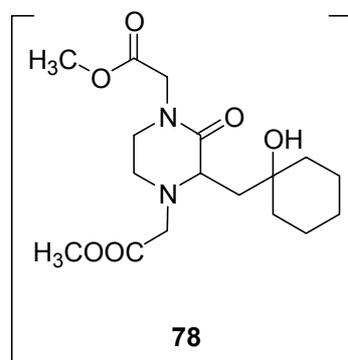
Versuch der Darstellung von Verbindung 75 (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol des *N*-Methylmaleinimid-Cycloadduktes)



In Analogie zu der von Hansen und Mitarbeitern beschriebenen Versuchsvorschrift⁷³ werden 200 mg (0.15 mmol) Harz **67a** (0.74 mmol/g) in 1.20 ml 1,2-Dichlorethan vorgelegt und nach Zugabe einer Lösung von 244 mg (2.0 mmol, 13.30 Äquivalente) Phenylboronsäure **70** und 184 mg (2.0 mmol, 13.3 Äquivalente) Glyoxalsäure-monohydrat **71** in 0.8 ml DMF, bei 50 °C für 2 Tage erhitzt. Anschließend

wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit DMF (2 ml, 5 x), Dichlormethan (2 ml, 5 x), DMF (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), DMF (2 ml, 5 x) und Dichlormethan (2 ml, 5 x) gewaschen und 2 Stunden getrocknet. Zur Abspaltung wird das Harz in Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 24.30 mg (0.45 mmol, 3.0 Äquivalente) Natriummethanolat 25 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 10 x), und Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x) gewaschen. Zur Abspaltung und für den Waschprozeß wurden Lösungsmittel in p. a. Qualität ohne weitere Reinigung und Trocknung verwendet. Das Filtrat wird in einer Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels analytischer RP-HPLC mit einem nachgeschalteten Massendetektor über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit dem Gradienten Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure → Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min untersucht. Das HPLC-Diagramm zeigte eine Vielzahl an Verbindungen an. Es konnte kein Produkt identifiziert werden.

Arbeiten zur Boronsäure-Mannich-Reaktion mit dem 1,3-Aminoalkohol **67c** (Vorstufe: Methylencyclohexan-Cycloaddukt)



Die Durchführung erfolgte in Analogie zum Versuch der Darstellung von Verbindung **75** unter Verwendung von 200 mg (0.15 mmol) Harz **67c** (0.75 mmol/g).

Die analytische RP-HPLC-MS-Untersuchung des erhaltenen Rohproduktes zeigte eine Vielzahl an Verbindungen an. Neben nicht umgesetztem 1,3-Aminoalkohol **40a**, dessen Anteil am Produktgemisch 29%

betrug, konnte die Verbindung **78** nachgewiesen werden, die mit 15% in dem isolierten Rohprodukt enthalten war (1,3-Aminoalkohol/Verbindung **78** 66:34). Eine Reinigung mittels präparativer RP-HPLC wurde aufgrund des geringen Anteils der Verbindung **78** im Rohprodukt nicht durchgeführt. Das gewünschte Produkt **76** konnte nicht nachgewiesen werden.

4.9.1 Versuche zu Kapitel 2.13.1

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die automatisierte [3+2] Cycloaddition mit dem Harz **59** und *N*-substituierten Maleinimiden (AAV 11)

200 mg (0.16 mmol) Harz **59** (0.78 mmol/g) werden in einem Reaktionsgefäß mit Fritte vorgelegt, durch Zugabe von Dioxan (3 ml, 1 min, 1 x) gequollen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Harz getrocknet (0.5 min). Nachfolgend werden 1.0 ml Dioxan, 2.75 ml (2.34 mmol, 15.0 Äquivalente) einer 0.85 M Lösung des *N*-substituierten Maleinimides in Dioxan zugegeben und die Reaktionslösung 2 h auf 65 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (0.5 min) und mit Tetrahydrofuran (3 ml, 1 min, 1 x) gewaschen und abschließend getrocknet (0.33 min). Die Waschprozedur wird analog wiederholt (2 x).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur automatisierten reduktiven N-O-Bindungsspaltung polymergebundener Isoxazolidinderivate mittels Molybdänhexacarbonyl (AAV 12)

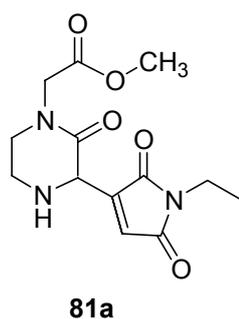
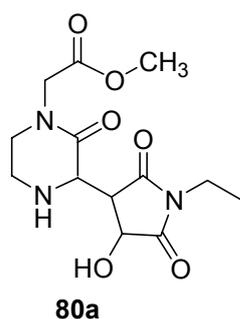
In einem Reaktionsgefäß mit Fritte werden die gemäß der allgemeinen Versuchsvorschrift 11 in der automatisierten [3+2] Cycloaddition dargestellten Harze **79** vorgelegt und durch Zugabe von Acetonitril (3 ml, 1 min, 1 x) gequollen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (0.5 min) und nachfolgend mit 3.30 ml Acetonitril und 0.20 ml entionisiertem Wasser versetzt. Nach Zugabe von 164 mg (0.62 mmol, 4.0 Äquivalente) Molybdänhexacarbonyl wird 3 h auf 85 °C erhitzt. Weil eine ausreichende Kühlleistung des Gerätes nicht gewährleistet werden kann, wird die Reaktionslösung anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nachfolgend werden der Reaktionsmischung 1.50 ml Acetonitril und 0.10 ml entionisiertes Wasser zugegeben. Nachfolgend wird weitere 2.5 h bei 85 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (1.0 min), mit Acetonitril (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen und getrocknet (0.5 min). Nach analoger Wiederholung der Waschprozedur wird das Harz erneut mit Acetonitril (3 ml, 1 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Tetrahydrofuran (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min) und schließlich mit Methanol (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen und getrocknet (0.5 min).

Zur Abspaltung werden jedem Reaktionsansatz 50 mg (0.03 mmol – 0.04 mmol) Harz (0.65 – 0.72 mmol/g) entnommen, in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.50 ml Methanol gequollen (5 min) und nach Zugabe von 6.3 mg (0.12 mmol, 3.33 - 3.64 Äquivalente) Natriummethanolat 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung entfernt und das Harz mit Methanol (1.0 ml, 4 min, 1 x) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden in einer Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene eingengt. Aufgrund der erhöhten Temperaturen beim Einengen des Lösungsmittels werden im Gegensatz zu der manuellen Synthese (Wasserbadtemperatur des Rotationsverdampfers von 20 °C) neben den 1,3-Aminoalkoholen **80** die entsprechenden Dehydratisierungsprodukte **81** gebildet, die in Anteilen von bis zu 56% neben den 1,3-Aminoalkoholen **80** entstehen.

Die erhaltenen Rohprodukte werden mittels einer analytischen RP-HPLC mit gekoppeltem Massendetektor über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule (Firma

Merck, Darmstadt) mit Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure → Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min durchgeführt. Eine Reinigung der Rohprodukte wird aufgrund der geringen eingesetzten Harzmenge nicht durchgeführt.

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 80a und des Dehydratisierungsproduktes 81a (Vorstufe: *N*-Ethylmaleinimid-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis 1,3-Aminoalkohol/Dehydratisierungsprodukt 58% : 42%

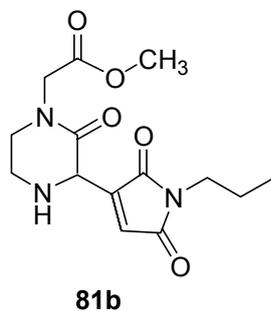
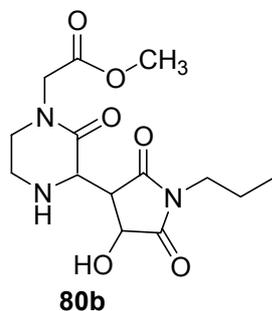
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3456 (OH), 3308 (NH), 2954, 1746 (C=O, Ester), 1701 (C=O), 1679 (C=O), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1442, 1409, 1349, 1207, 1180, 1132, 836, 801, 769, 722.

MS (EI, 210 °C) m/z (%): 313 (M^+ , 42), 295 (M^+-18 , 100), 250 (28), 235 (18), 211 (30), 208 (24), 194 (20), 171 (22), 143 (26), 81 (24), 85 (28), 69 (38), 56 (56).

HR-MS ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$): ber.: 313.1273 gef.: 313.1277

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (313.31).

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 80b und des Dehydratisierungsproduktes 81b (Vorstufe: *N*-Propylmaleinimid-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis 1,3-Aminoalkohol/Dehydratisierungsprodukt 64% : 36%

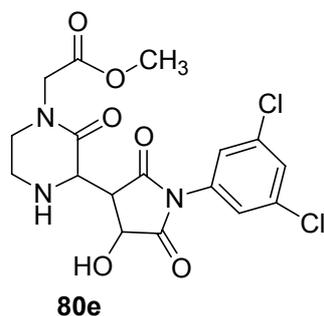
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3305 (br, NH), 2961, 2937, 2877, 1746 (C=O, Ester), 1700 (C=O), 1675 (C=O), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1439, 1406, 1344, 1206, 1181, 1132, 993, 801, 767, 721.

MS (EI, 190 °C) m/z (%): 327 (M^+ , 100), 309 (M^+-18 , 60), 265 (28), 251 (36), 240 (16), 211 (36), 181 (18), 125 (18), 102 (28), 99 (30), 56 (32).

HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$): ber.: 327.1430 gef.: 327.1433

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ (327.34).

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 80e (Vorstufe: *meta*-Di-chlorphenylmaleinimid-Cycloaddukt)



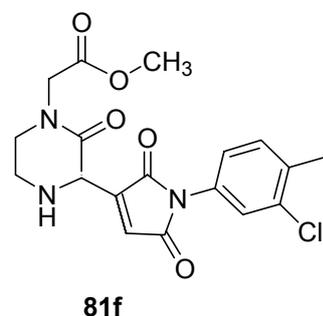
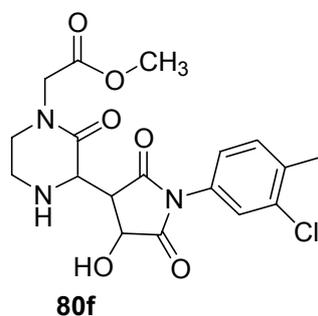
Rohprodukt: Verhältnis 1,3-Aminoalkohol/Dehydratisierungsprodukt 100% : 0%

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3455 (OH), 3315 (NH), 3185, 3082, 2954, 1747 (C=O, Ester), 1690 (br, 2 C=O, Imid), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1588, 1544, 1487, 1443, 1412, 1366, 1306, 1209, 1182, 1136, 1114, 994, 985, 927, 844, 801, 763, 723, 670.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}_2$ (430.34).

Die ^1H -NMR-spektroskopischen und massenspektrometrischen Daten sind in Kapitel 4.9.2 angegeben.

Darstellung des 1,3-Aminoalkohols 80f und des Dehydratisierungsproduktes 81f (Vorstufe: 3-Chlor-4-methylphenylmaleinimid-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis 1,3-Aminoalkohol/Dehydratisierungsprodukt 57% : 43%

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3455 (OH), 3308 (NH), 3105, 2955, 1747 (C=O, Ester), 1681 (C=O), 1657 (C=O, Piperazin-2-on, eine weitere Carbon-

ylschwingungsabsorptionsbande ist überlagert), 1606, 1537, 1498, 1439, 1390, 1357, 1303, 1206, 1181, 1136, 1051, 998, 956, 827, 801, 763, 722.

MS (EI, 230 °C) m/z (%): 411 ($\text{M}^+ + 2$, 4), 409 (M^+ , 10), 393 (38), 391 ($\text{M}^+ - 18$, 100), 355 (20), 250 (60), 224 (46), 205 (32), 196 (18), 143 (16), 141 (46), 106 (16), 85 (18), 69 (26), 57 (38), 56 (42).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$): ber.: 409.1040 gef.: 409.1053

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$ (409.87).

4.9.2 Versuche zu Kapitel 2.13.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur automatisierten Acylierung der Aminofunktionalität der 1,3-Aminoalkohole an der festen Phase (AAV 13)

In einem Reaktionsgefäß mit Fritte werden 200 mg (0.13 mmol – 0.14 mmol) Harz **67** (0.67 mmol/g – 0.71 mmol/g) in Dimethylformamid (2 ml, 1 min, 1 x) gequollen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Harz getrocknet (0.5 min). Nachfolgend werden 1.30 ml Dimethylformamid, 0.56 ml (0.28 mmol, 2.0 – 2.10 Äquivalente) einer 0.50 M Lösung der Carbonsäure in Dimethylformamid, 0.56 ml (0.28 mmol, 2.0 – 2.10 Äquivalente) einer 0.50 M Lösung von TBTU in Dimethylformamid und 0.80 ml (0.56 mmol, 3.90 – 4.20 Äquivalente) einer 0.70 M Lösung von DIPEA in Dimethylformamid zugegeben. Nach 16 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur unter Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Harz getrocknet (0.5 min). Das Polymer wird mit Dimethylformamid (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Tetrahydrofuran (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Methanol (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), erneut mit Methanol (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dichlormethan (3 ml, 2 min, 2 x) gewaschen und abschließend getrocknet (0.5 min).

Zur Abspaltung wird das Harz in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Methanol gequollen (5 min) und nach Zugabe von 26.1 mg (0.48 mmol, 3.40 - 3.60 Äquivalente) Natriummethanolat 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum abfiltriert und das Harz mit Methanol (1.0 ml, 5 min, 1 x) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden in einer Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene eingengt.

Mit Hilfe des Roboters Myriad Alex werden die Rückstände in jeweils 2 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen, nach Zugabe von 3.0 ml Dichlormethan durchmischt (2 x) und die organische Phase nach Phasentrennung abgetrennt. Die Extraktion wird zwei weitere Male analog wiederholt. Die vereinigten organischen Phasen werden bei 60 °C in einer Vakuumzentrifuge zur Trockene eingengt.

Die erhaltenen Rohprodukte werden mittels einer analytischen RP-HPLC mit nachgeschaltetem Massendetektor über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit dem Gradienten Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure →

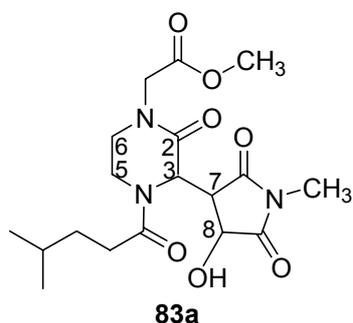
Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min untersucht.

Bei den Abspaltungen und Waschoperationen werden Lösungsmittel in p. a. Qualität ohne weitere Reinigung und Trocknung verwendet. Die in den Lösungsmitteln vorhandenen Wasserspuren haben nach der Zugabe des Natriummethanolates die Bildung von Natriumhydroxid zur Folge, wodurch neben den bei der Abspaltung veresterten Derivaten auch die entsprechenden Säuren entstehen. Die Säurederivate werden mit geringfügig kleineren Retentionszeiten vor den veresterten Derivaten in den RP-HPLC-Chromatogrammen detektiert. Ferner wird in einigen Fällen nicht umgesetzter 1,3-Aminoalkohol nach sehr kurzen Retentionszeiten eluiert. Die Verhältnisse von nicht umgesetztem 1,3-Aminoalkohol und den bei den Abspaltungen acylierten, veresterten Derivaten bzw. den acylierten, nicht veresterten Derivaten werden durch Integration der mittels der analytischen RP-HPLC erhaltenen Peaks ermittelt und sind für die jeweiligen Verbindungen entsprechend vermerkt. Die angegebenen Reinheiten der Rohprodukte werden durch Integration der Peaks der entsprechenden Signale der 1,3-Aminoalkohole und der acylierten Säure- und Esterderivate im Verhältnis zu der Integration aller anderen Signale der entstandenen Substanzen aus dem Diagramm der analytischen RP-HPLC-Untersuchung ermittelt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit nachgeschaltetem Massendetektor über eine Purospher® STAR RP-18-Säule mit Acetonitril/Wasser unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure als Eluens mit folgendem Gradienten: 0 min: 80% Wasser → 3 min: 50% Wasser → 10 min: 20% Wasser → 13 min bis 16 min: 0% Wasser. Die acylierten Produkte werden gemäß den RP-HPLC-Chromatogrammen als reine Verbindungen isoliert, während die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Produktfraktionen jedoch bei manchen Produkten schwache Verunreinigungen von bis zu 10% aufzeigen.

Aufgrund der geringen Anteile der nicht umgesetzten 1,3-Aminoalkohole und der acylierten Säurederivate in den erhaltenen Rohprodukten im Vergleich zu den veresterten Derivaten werden bei der Durchführung der präparativen RP-HPLCs ausschließlich die bei der Abspaltung veresterten Derivate isoliert. In einigen Fällen ist die isolierte Substanzmenge nicht ausreichend, um eine aussagekräftige Interpretation der vermessenen ¹³C-NMR-Spektren zu treffen.

Acylierung der Aminofunktionalität mit 4-Methylvaleriansäure zur Darstellung von Verbindung **83a** (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol **67a**, dargestellt aus dem *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt **61b**)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol

88% : 0% : 12%

Reinheit: 75%

Ester: $R_t = 2.21$ min, $R_t = 2.28$ min (Rotamere)

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 0.53$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 4 mg (7%, 0.01 mmol) **83a** als Mischung der Rotamere im Verhältnis 60:40, oranges Öl, R_f : nicht detektierbar, da die Verbindungen keine UV-Aktivität zeigen und ein Anfärben der Substanzen im Dünnschichtchromatogramm erfolglos bleibt.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.80-4.18 (m, 3H, H-3, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.11-3.80 (m, 2H, H-5, H-7), 3.76 (s, 3H, COOCH_3), 3.75 (br m, 1H, H-8), 3.65-3.26 (m, 3H, H-5', H-6, H-6'), 3.00 (br s, 3H, N- CH_3), 2.43-2.39 (m, 2H, CH_2), 1.62-1.53 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, CH_2), 0.92-0.91 (m, 6H, CH_3). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

^{13}C - und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.7 (C=O), 176.3 (C=O), 167.3 (C=O), 70.7 (C-3), 54.4 (C-7), 52.7 (COOCH_3), 52.5 (C-8), 48.6 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 48.5 (C-6), 33.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 31.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 27.8 (CH-CH_3), 25.0 (N- CH_3), 22.3 (CH-CH_3), 22.2 (CH-CH_3). Die Signale der weiteren Carbonylgruppen und von Kohlenstoffatom C-5 können nicht detektiert werden, da die isolierte Substanzmenge nicht ausreicht. Die Bestimmung von C-5 kann auch mit Hilfe eines HMQC-Spektrums nicht realisiert werden.

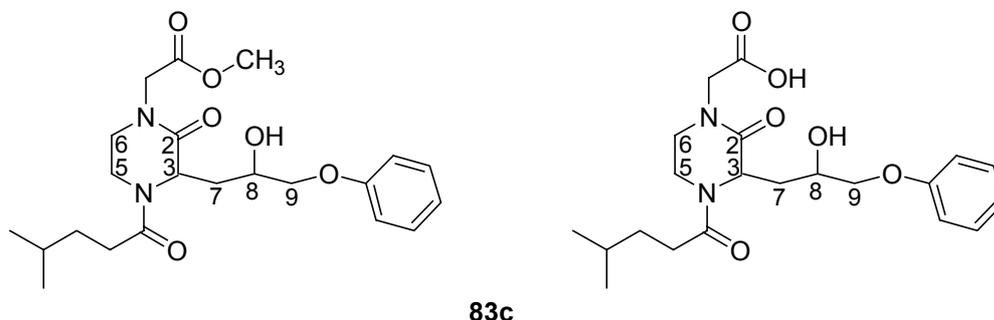
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3459 (OH), 2955, 2957, 2871, 1747 (C=O, Ester), 1709 (br, 2 C=O, Imid), 1648 (br, 2 C=O, Piperazin-2-on, Amid), 1494, 1437, 1384, 1367, 1346, 1285, 1214, 1183, 1138, 1084, 1045, 963.

MS (EI, 250 °C) m/z (%): 398 ($\text{M}^+ + 1$, 20), 298 (28), 281 (100), 270 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6\text{NO}_3$, 58), 214 (36), 194 (16), 171 (40).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$): ber.: 398.1927 gef.: 398.1930

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ (397.40).

Acylierung der Aminofunktionalität mit 4-Methylvaleriansäure zur Darstellung von Verbindung 83c (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67d, dargestellt aus dem Allylphenylether-Cycloaddukt 61h)



Rohprodukt: Verhältnis Ester und Säure/1,3-Aminoalkohol 77% : 23%

Reinheit: 72%

Ester: $R_t = 3.07$ min,

Säure: $R_t = 2.76$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 1.92$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die acylierten Derivate isoliert.

Ausbeute: 3 mg (5%, 0.01 mmol) **83c** als Mischung des bei der Abspaltung veresterten Derivates und des nicht veresterten Bausteins im Verhältnis 52:48, hellgelbes Öl, R_f Ester = 0.69 (Ethylacetat), R_f Säure = 0.40 (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29-7.26 (m, 2H, *meta*-H), 6.98-6.88 (m, 3H, *ortho*-H, *para*-H), 4.31-4.21 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.11-4.02 (m, 3H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-9, H-9'), 3.99-3.91 (m, 3H, H-5, H-6, H-8), 3.76 (s, 1.6H, COOCH_3), 3.66-3.61 (m, 2H, H-3, H-5'), 3.37-3.15 (m, 1H, H-6'), 2.55-2.23 (m, 3H, CH_2 , H-7), 2.12-2.03 (m, 1H, H-7'), 1.61-1.51 (m, 3H, CH_3CH , CH_2), 0.93-0.84 (m, 6H, CH_3). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

^{13}C -und Dept(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.5 (COOH), 173.7 (2 x C=O), 170.5 (C=O), 168.9 (2 x C=O), 159.2, 158.5 (beide q, C-aromat), 129.6, 129.5 (beide *meta*-C), 121.1, 121.0 (beide *para*-C), 114.6, 114.5 (beide *ortho*-C), 70.9, 69.8 (beide C-9), 66.4, 66.2 (beide C-8), 53.25, 53.20 (beide C-3), 52.5 (COOCH_3), 48.6, 48.4 (beide $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 48.3, 48.0 (beide C-6), 40.1, 40.0 (beide C-5), 36.0,

4 Experimenteller Teil

35.9 (beide C-7), 33.9 (CH₂-CH₂), 31.2 (CH₂-CH₂), 27.9 (CH-CH₃), 22.37 (CH-CH₃), 22.32 (CH-CH₃). Die Signale des aliphatischen Restes sind überlagert.

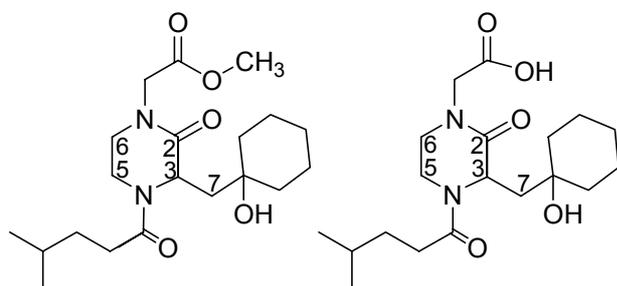
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2955, 2927, 2871, 1740 (C=O, Ester), 1651 (C=O, Piperazin-2-on), 1622 (C=O, Amid, die anderen Absorptionsbanden der Carbonylfunktionalitäten sind überlagert), 1600, 1493, 1456, 1425, 1367, 1343, 1291, 1245, 1216, 1185, 1131, 1082, 1044, 967, 826, 756, 720, 693. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande kann nicht detektiert werden.

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 421 (M⁺+1, 32), 402 (18), 313 (80), 211 (16), 171 (100), 71 (20), 57 (38).

HR-MS (C₂₂H₃₃N₂O₆): ber.: 421.2338 gef.: 421.2331

C₂₂H₃₂N₂O₆ (420.50).

Acylierung der Aminofunktionalität mit 4-Methylvaleriansäure zur Darstellung von Verbindung 83d (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67c, dargestellt aus dem Methylencyclohexan-Cycloaddukt 61a)



83d

Rohprodukt: Verhältnis Ester und Säure/1,3-Aminoalkohol 91% : 9%

Reinheit: 31%

Ester: R_t = 3.25 min

Säure: R_t = 3.02 min

Nach der Reinigung mittels präparativer

RP-HPLC werden ausschließlich die acylierten Derivate isoliert.

Ausbeute: 4 mg (8%, 0.01 mmol) **83d**, als Mischungen der bei der Abspaltung veresterten Derivate und der nicht veresterten Bausteine im Verhältnis 91:9, hellgelbes Öl, R_f: nicht detektierbar, da die Verbindungen keine UV-Aktivität zeigen und Versuche die Substanzen anzufärben ohne den gewünschten Erfolg bleiben.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.74-4.71 (m, 1H, H-3), 4.59 (d, 1H, ²J = 17.75 Hz, NCH₂COOCH₃), 4.26-4.10 (m, 1H, CH₂), 4.14 (d, 1H, ²J = 17.75 Hz, NCH₂COOCH₃), 4.00-3.87 (m, 1H, CH₂), 3.83-3.76 (m, 4H, CH₂, COOCH₃), 3.69-3.65 (m, 1H, CH₂), 3.52-3.36 (m, 1H, CH₂), 2.39-2.31 (m, 3H, CH₂, CH-(CH₃)₂), 1.85-1.49 (m, 13H, CH₂, H-7, H-7', CH₂-cyclohexyl), 0.96-0.88 (m, 6H, CH-(CH₃)₂). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

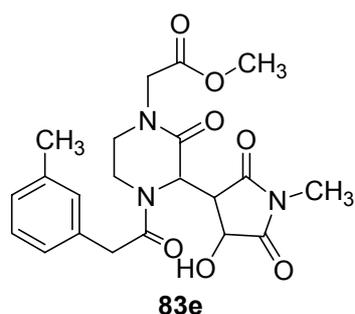
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2951, 2937, 2868, 1753 (C=O), 1660 (br, C=O, weitere Carbonylbanden sind überlagert), 1449, 1368, 1276, 1201, 1134, 1047, 965, 830, 799, 720, 706. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande ist nicht detektierbar.

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 383 ($M^+ + 1$, 32), 365 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 16), 270 (20), 171 (100), 69 (16).

HR-MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 383.2545 gef.: 383.2533

$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (382.50).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Tolylessigsäure zur Darstellung von Verbindung 83e (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67a, dargestellt aus dem *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt 61b)



Rohprodukt: Es wird ausschließlich das veresterte Derivat detektiert.

Reinheit: 80%

Ester: $R_t = 2.32$ min, $R_t = 2.37$ min

Nach Durchführung der präparativen RP-HPLC wird das veresterte Derivat isoliert.

Ausbeute: 5 mg (8%, 0.01 mmol) **83e** als Mischung der Rotamere im Verhältnis 60:40, gelbes Öl, $R_f = 0.38$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.23-7.20 (m, 1H, H-aromat), 7.11-6.99 (m, 3H, H-aromat), 4.68-4.55 (m, 1H, H-3), 4.42-3.75 (m, 8H, H-5, H-5', H-6, H-7, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-N}$), 3.78 (br m, 1H, H-8), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 3.37-3.13 (m, 1H, H-6), 3.01 (s, 3H, N- CH_3), 2.33 (s, 3H, C- CH_3). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

^{13}C - und DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.3 (C=O), 170.9 (C=O), 168.7 (C=O), 167.9 (C=O), 139.0 (q, C-aromat), 133.4 (q, C-aromat), 129.19, 129.09, 128.2, 125.4 (alle C-aromat), 70.5 (C-3), 54.7 (C-7), 52.7 (COOCH_3), 52.5 (C-8), 48.5 (C-9), 48.1 (C-6), 41.2 ($\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})\text{-N}$), 40.6 (C-5), 25.1 (N- CH_3), 21.4 (C- CH_3). Ein Kohlenstoffatom einer Carbonylfunktionalität ist überlagert. Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

4 Experimenteller Teil

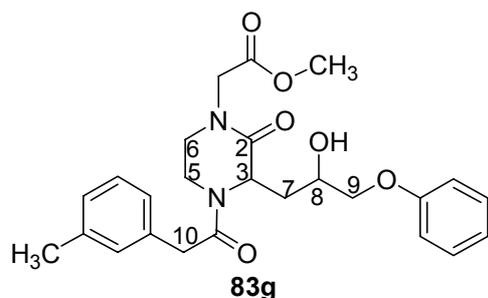
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3454 (OH), 2955, 2925, 2870, 2854, 1745 (C=O, Ester), 1706 (br, 2 C=O, Imid), 1645 (br, 2 C=O, Piperazin-2-on, Amid), 1492, 1437, 1380, 1364, 1350, 1284, 1212, 1181, 1138, 1084, 1070, 1044, 972, 963, 767, 706, 693.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 432 ($M^+ + 1$, 6), 431 (M^+ , 16), 304 ($M^+ - 127$, 36), 281 (24), 171 (36), 132 (74), 105 (100), 57 (20).

HR-MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$): ber.: 431.1692 gef.: 431.1699

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7$ (431.40).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Tolylessigsäure zur Darstellung von Verbindung **83g** (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol **67d**, dargestellt aus dem Allylphenylether-Cycloaddukt **61h**)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol 62.5% : 12.5% : 25%

Reinheit: 92%

Ester: $R_t = 3.10$ min

Säure: $R_t = 2.76$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 1.92$ min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die acylierten veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 3 mg (5%, 0.01 mmol) **83g**, blaß gelbes Öl, $R_f = 0.72$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.29-7.20 (m, 3H, *meta*- H_{benzyl} , H-aromat), 7.10-7.03 (m, 3H, H-aromat), 6.99-6.88 (m, 3H, $^3J = 7.30$ Hz, $^3J = 7.90$ Hz, *ortho*- H_{benzyl} , *para*- H_{benzyl}), 4.23 (d, 1H, $^2J = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.08-4.06 (dd, 1H, $^2J = 8.55$ Hz, $^3J = 4.90$ Hz, H-9), 3.97-3.82 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-5, H-8, H-9'), 3.80 (s, 1H, H-10), 3.79 (s, 1H, H-10'), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 3.64-3.50 (m, 2H, H-3, H-5'), 3.22-3.16 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.27-2.22 (m, 1H, H-7), 2.07-2.02 (m, 1H, H-7'). Das für die Hydroxygruppe charakteristische Proton kann nicht detektiert werden.

^{13}C -und Dept(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.2 (C=O), 168.9 (C=O), 168.7 (C=O), 158.6 (C_{quart}), 139.1 (C_{quart}), 133.6 (C_{quart}), 129.6 (*meta*- C_{phenyl}), 129.5 (*meta*- C_{phenyl}), 129.17, 129.10, 128.3, 125.4 (alle C-aromat), 121.0 (*para*- C_{phenyl}), 114.6 (*ortho*- C_{phenyl}), 114.5 (*ortho*- C_{phenyl}), 71.1 (C-9), 66.2 (C-8), 53.4 (C-3), 52.5

(COOCH₃), 48.2 (NCH₂COOCH₃), 47.4 (C-6), 41.2 (C-10), 40.4 (C-5), 36.0 (C-7), 21.4 (C-aromat-CH₃). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

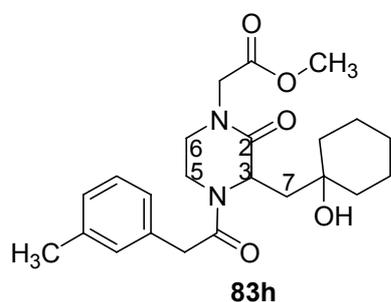
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2953, 2925, 2871, 1747 (C=O, Ester), 1652 (br, C=O, Piperazin-2-on, die Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Amides ist überlagert), 1600, 1588, 1492, 1449, 1365, 1342, 1291, 1245, 1214, 1181, 1106, 1093, 1042, 966, 827, 758, 693. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande ist nicht detektierbar.

MS (EI, 190 °C) m/z (%): 454 (M⁺, 6), 436 (20), 347 (70), 316 (30), 275 (20), 211 (18), 171 (100), 121 (54), 105 (82), 85 (34), 71 (42), 57 (70).

HR-MS (C₂₅H₃₀N₂O₆): ber.: 454.2103 gef.: 454.2100

C₂₅H₃₀N₂O₆ (454.50).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Tolylessigsäure zur Darstellung von Verbindung 83h (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67c, dargestellt aus dem Methylencyclohexan-Cycloaddukt 61a)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol
66% : 0% : 34%

Reinheit: 41%

Ester: R_t = 3.05 min

1,3-Aminoalkohol: R_t = 1.75 min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC

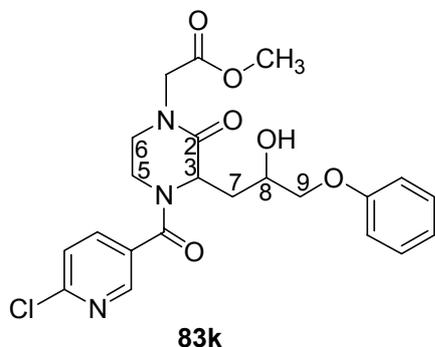
werden ausschließlich die acylierten Derivate isoliert.

Ausbeute: 2 mg (4%, 0.005 mmol) **83h**, hellgelbes Öl, R_f = 0.61 (Ethylacetat).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.22-7.13 (m, 1H, H-aromat), 7.17-7.05 (m, 3H, H-aromat), 4.49-4.85 (m, 1H, H-3), 4.22-4.03 (m, 2H, CH₂), 3.97-3.72 (m, 6H, CH₂, CH₂(C=O)-N, COOCH₃), 3.64-3.36 (m, 1H, CH₂), 3.20-2.95 (m, 1H, CH₂), 2.41-2.27 (m, 1H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.75-1.25 (m, 12H, H-7, H-7', 5 CH₂-cyclohexyl). Das für die Hydroxygruppe charakteristische Proton kann nicht detektiert werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3406, 2931, 2861, 1752 (C=O, Ester), 1651 (br, C=O, Piperazin-2-on, die Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Amides ist überlagert), 1448, 1364, 1302, 1276, 1202, 1132, 1048, 965, 901, 831, 799, 769, 720, 693.

Acylierung der Aminofunktionalität mit 6-Chlornicotinsäure zur Darstellung von Verbindung 83k (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67d, dargestellt aus dem Allylphenylether-Cycloaddukt 61h)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol 67% : 0% : 33%

Reinheit: 58%

Ester: $R_t = 2.69$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 1.90$ min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden die acylierten veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 2 mg (3%, 0.004 mmol) **83k**, rotbraunes Öl, $R_f = 0.53$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.53 (br s, 1H, H-Pyridin), 7.81 (d, 1H, $^3J = 7.25$ Hz, H-Pyridin), 7.46 (br s, 1H, H-Pyridin), 7.30-7.25 (m, 2H, *meta*-H), 6.98-6.90 (m, 3H, $^3J = 7.90$ Hz, *ortho*-H, *para*-H), 4.33-3.92 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-3, H-5, H-5', H-8, H-9, H-9'), 3.83- 3.70 (m, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 3.32 (br s, 1H, H-6'), 2.34 (br s, 1H, H-7), 2.26-2.22 (m, 1H, H-7'). Das für die Hydroxygruppe charakteristische Proton kann nicht detektiert werden.

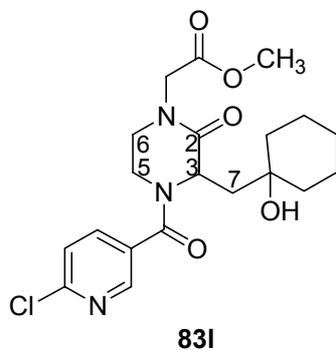
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3416 (OH), 2954, 2927, 2874, 1745 (C=O, Ester), 1701 (C=O), 1650 (C=O, Piperazin-2-on), 1599, 1586, 1492, 1455, 1437, 1364, 1340, 1290, 1244, 1215, 1182, 1106, 1079, 1020, 961, 757, 693.

MS (EI, 230 °C) m/z (%): 461 (M^+ , 8), 348 (26), 337 (20), 316 (62), 310 (24), 281 (58), 255 (36), 211 (56), 185 (20), 171 (100), 140 (96), 123 (56), 97 (26), 85 (42), 71 (52), 57 (84).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$): ber.: 461.1353 gef.: 461.1371

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$ (461.90).

Acylierung der Aminofunktionalität mit 6-Chlornicotinsäure zur Darstellung von Verbindung 83I (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67c, dargestellt aus dem Methylen cyclohexan-Cycloaddukt 61a)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol

62% : 0% : 38%

Reinheit: 43%

Ester: $R_t = 2.55$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 1.75$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die acylierten Derivate isoliert.

Ausbeute: 4 mg (7%, 0.01 mmol) **83I**, blaß gelbes Öl, $R_f = 0.66$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.48-8.46 (m, 1H, H-aromat), 7.78-7.76 (m, 1H, H-aromat), 7.46-7.40 (m, 1H, H-aromat), 4.50-3.91 (m, 5H, H-3, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, CH_2), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 3.68-3.57 (m, 1H, CH_2), 2.44-2.17 (m, 1H, CH_2), 1.80-1.52 (m, 12H, H-7, H-7', 5 CH_2 -cyclohexyl). Das für die Hydroxygruppe charakteristische Proton kann nicht detektiert werden.

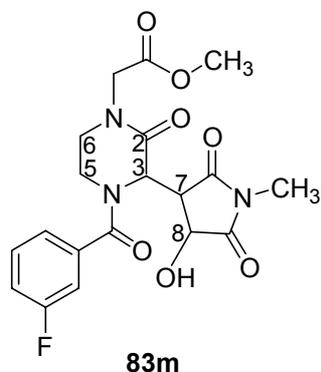
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2935, 2962, 1751 (br, C=O, Ester), 1654 (br, C=O, Piperazin-2-on, eine Carbonylschwingungsabsorptionsbande ist überlagert), 1587, 1452, 1365, 1300, 1275, 1216, 1203, 1156, 1131, 1107, 1020, 963, 842, 799, 769, 720. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande ist nicht detektierbar.

MS (EI, 230 °C) m/z (%): 423 (M^+ , 2), 382 (4), 364 (10), 270 (16), 171 (100), 91 (10).

HR-MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$): ber.: 423.1560 gef.: 423.1576

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$ (423.90).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Fluorbenzoesäure zur Darstellung von Verbindung 83m (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67a, dargestellt aus dem *N*-Methylmaleinimid-Cycloaddukt 61b)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol

59% : 0% : 41%

Reinheit: 86%

Ester: $R_t = 1.99$ min, $R_t = 2.10$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 1.73$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 2 mg (3%, 0.005 mmol) **83m** als Mischung der Rotamere im Verhältnis 60:40, gelbes Öl, $R_f = 0.31$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.50-7.42 (m, 1H, H-aromat), 7.25-7.15 (m, 3H, H-aromat), 4.71 (d, 1H, $^3J = 6.34$ Hz, H-3), 4.47 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.35-4.11 (m, 2H, H-7, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.97-3.61 (m, 4H, H-5, H-6, H-6', H-8), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.26-3.17 (m, 1H, H-5'), 3.03 (s, 3H, N- CH_3). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

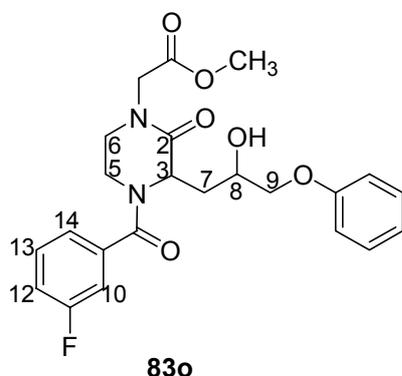
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3473 (OH), 2955, 2925, 2869, 2854, 1744 (C=O, Ester), 1705 (br, 2 C=O, Imid), 1642 (C=O, Piperazin-2-on, die Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Amides ist überlagert), 1584, 1493, 1438, 1378, 1363, 1282, 1284, 1210, 1185, 1131, 1081, 1042, 963, 912, 883, 800, 789, 751, 670.

MS (EI, 210 °C) m/z (%): 421 (M^+ , 4), 403 (6), 294 (12), 280 (24), 171 (8), 124 (8), 123 (100), 115 (10), 95 (36), 57 (14).

HR-MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}$): ber.: 421.1285 gef.: 421.1288

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}$ (421.40).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Fluorbenzoesäure zur Darstellung von Verbindung 83o (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67d, dargestellt aus dem Allylphenylether-Cycloaddukt 61h)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol
70% : 4% : 26%

Reinheit: 74%

Ester: $R_t = 2.88$ min

Säure: $R_t = 2.63$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 1.92$ min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC

werden ausschließlich die acylierten veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 7 mg (11%, 0.02 mmol) **83o**, oranges Öl, $R_f = 0.63$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.43 (br m, 1H, H-13), 7.30-7.26 (m, 3H, $^3J = 7.90$ Hz, *meta*-H, H-10), 7.20-7.14 (m, 2H, $^3J = 7.65$ Hz, H-12, H-14), 6.99-6.91 (m, 3H, $^3J = 7.30$ Hz, $^3J = 7.90$ Hz, *ortho*-H, *para*-H), 4.26 (d, 1H, $^2J = 17.50$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.12 (m, 2H, $^2J = 17.50$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-8), 4.05-3.92 (m, 2H, H-9, H-9'), 3.84 (br m, 1H, H-5), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 3.76-3.72 (m, 1H, H-3), 3.70 (br m, 2H, H-5, H-6), 3.25 (br m, 1H, H-6'), 2.35 (br m, 1H, H-7), 2.25-2.20 (m, 1H, H-7'). Das für die Hydroxygruppe charakteristische Proton kann nicht detektiert werden.

^{13}C -und Dept(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.8 (C=O), 168.7 (br, 2 C=O), 162.7 ($^1J_{\text{C,F}} = 245$ Hz, F-C-aromat), 158.5 (C_{quart}), 136.0 ($^3J_{\text{C,F}} = 6.9$ Hz, (C=O)-C-aromat), 130.9 ($^3J_{\text{C,F}} = 7.8$ Hz, C-13), 129.6 ($^2J_{\text{C,F}} = 16.2$ Hz, C-10), 129.5 (*meta*-C), 122.5 ($^4J_{\text{C,F}} = 2.8$ Hz, C-14), 121.1 (*para*-C), 117.8 ($^2J_{\text{C,F}} = 21.3$ Hz, C-12), 114.6 (*ortho*-C), 71.0 (C-9), 66.6 (C-8), 53.9 (C-3), 52.6 (COOCH_3), 48.4 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 48.1 (C-6), 41.4 (C-5), 35.4 (C-7). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von ^1H - ^1H -COSY-, und HMQC-Spektren.

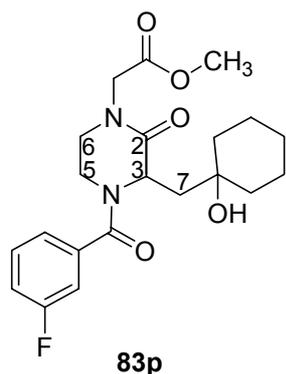
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3411 (OH), 2953, 2929, 2874, 1748 (C=O, Ester), 1653 (br, C=O, Piperazin-2-on, die Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Amides ist überlagert), 1599, 1586, 1492, 1446, 1424, 1368, 1339, 1291, 1269, 1246, 1215, 1183, 1136, 1079, 1045, 965, 882, 801, 756, 693.

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 445 ($\text{M}^+ + 1$, 28), 427 ($\text{M}^+ - 18$, 22), 337 (44), 293 (24), 171 (14), 123 (100), 95 (18).

HR-MS (C₂₃H₂₆N₂O₆F): ber.: 445.1774 gef.: 445.1771

C₂₃H₂₅N₂O₆F (444.50).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Fluorbenzoesäure zur Darstellung von Verbindung 83p (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 67c, dargestellt aus dem Methylencyclohexan-Cycloaddukt 61a)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure/1,3-Aminoalkohol

70% : 0% : 30%

Reinheit: 43%

Ester: R_t = 2.79 min

1,3-Aminoalkohol: R_t = 1.75 min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 5 mg (9%, 0.01 mmol) **83p**, farbloses Öl, R_f = 0.56 (Ethylacetat).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70-7.61 (m, 1H, H-aromat), 7.46-7.40 (m, 1H, H-aromat), 7.35-7.27 (m, 1H, H-aromat), 7.22-7.12 (m, 1H, H-aromat), 4.47-4.43 (m, 1H, H-3), 4.40-4.24 (m, 1H, CH₂), 4.17-4.03 (m, 2H, CH₂), 3.97-3.89 (m, 1H, CH₂), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 2.58-2.43 (m, 1H, CH₂), 2.29-2.20 (m, 1H, CH₂), 1.83-1.65 (m, 5H, H-7, 2 CH₂-cyclohexyl), 1.57-1.45 (m, 7H, H-7', 3 CH₂-cyclohexyl). Das für die Hydroxygruppe charakteristische Proton kann nicht detektiert werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3072, 2937, 2864, 1771 (C=O), 1753 (C=O, Ester), 1653 (C=O, Piperazin-2-on), 1586, 1484, 1442, 1387, 1365, 1300, 1272, 1202, 1132, 1047, 963, 941, 798, 757, 719, 706. Die für die Hydroxygruppe charakteristische Bande ist nicht detektierbar.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 406 (M⁺, 4), 389 (M⁺-17, 16), 388 (M⁺-18, 24), 294 (10), 123 (100), 95 (40), 84 (10), 69 (8).

HR-MS (C₂₁H₂₇N₂O₅F): ber.: 406.1903 gef.: 406.1910

C₂₁H₂₇N₂O₅F (406.50).

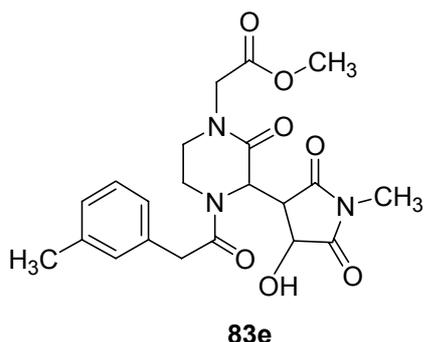
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur automatisierten Acylierung der Aminofunktionalität von N-substituierten-Maleinimid-1,3-Aminoalkoholen an der festen Phase (AAV 14)

In einem Reaktionsgefäß mit Fritte wird das nach der automatisierten N-O-Bindungsspaltung verbleibende Harz **86** in Dimethylformamid (3 ml, 1 min, 1 x) gequollen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Harz getrocknet (0.5 min). Dieser Vorgang wird nachfolgend analog wiederholt. Dann werden 1.30 ml Dimethylformamid, 0.62 ml (0.31 mmol, 2.0 Äquivalente) einer 0.50 M Lösung der *meta*-Tolylelessigsäure in Dimethylformamid, 0.62 ml (0.31 mmol, 2.0 Äquivalente) einer 0.50 M Lösung von TBTU in Dimethylformamid und 0.89 ml (0.62 mmol, 4.0 Äquivalente) einer 0.70 M Lösung von DIPEA in Dimethylformamid zugegeben. Nach 32 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (0.5 min), mit Dimethylformamid (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Tetrahydrofuran (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Methanol (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), erneut mit Methanol (3 ml, 1 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dichlormethan (3 ml, 2 min, 2 x) gewaschen und abschließend getrocknet (0.5 min). Zur Abspaltung wird das Harz **87** in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.50 ml Methanol gequollen (5 min) und nach Zugabe von 29.5 mg (0.54 mmol, 3.50 Äquivalente) Natriummethanolat 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum abfiltriert und das Harz mit Methanol (1.0 ml, 5 min, 1 x) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden in einer Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene eingeengt.

Die erhaltenen Rohprodukte werden mittels einer analytischen RP-HPLC mit nachgeschaltetem Massendetektor über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule (Merck, Darmstadt) mit dem Gradienten Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure → Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min untersucht. Die angegebenen Produktanteile werden durch Integration der Peaks der bei den jeweiligen Versuchen genannten Verbindungen im Verhältnis zu der Integration aller anderen Signale der entstandenen Substanzen aus dem Diagramm der analytischen RP-HPLC-Untersuchung der Rohprodukte ermittelt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit nachgeschaltetem Massendetektor über eine Purospher® STAR RP-18-Säule (Merck, Darmstadt) mit Acetonitril/Wasser unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure als Eluens mit folgendem Gradienten: 0 min: 80% Wasser → 3 min: 50% Wasser → 10 min: 20% Wasser → 13 min bis 16 min: 0% Wasser. Die acylierten Produkte werden gemäß den RP-HPLC-Chromatogrammen als reine Verbindungen isoliert, während die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Produktfraktionen jedoch schwache Verunreinigungen von bis zu 10% aufzeigen.

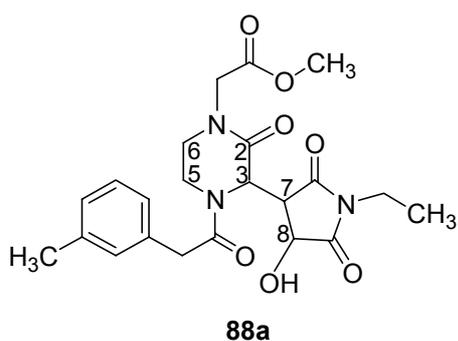
Acylierung der Aminofunktionalität mit meta-Tolylessigsäure zur Darstellung von Verbindung 83e (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 86, dargestellt aus dem N-Methylmaleinimid-Cycloaddukt 79)



Rohprodukt: Es werden ausschließlich die acylierten Diastereomerenpaare detektiert. $R_t = 2.31$ min, $R_t = 2.37$ min, Produktanteil 34%. Diese werden nach der präparativen Reinigung mittels RP-HPLC isoliert.

Ausbeute: 1 mg (2%, 0.002 mmol) **83e** als Mischung der Rotamere, rotes Öl. Die analytischen Daten stimmen mit den in Kapitel 4.9.2 angegebenen überein.

Acylierung der Aminofunktionalität mit meta-Tolylessigsäure zur Darstellung von Verbindung 88a (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 86, dargestellt aus dem N-Ethylmaleinimid-Cycloaddukt 79)



Rohprodukt: Es werden ausschließlich die acylierten Derivate als Mischung der Rotamere im Verhältnis 63:37 detektiert, $R_t = 2.47$ min, $R_t = 2.54$ min, Produktanteil 27%. Diese werden nach der präparativen Reinigung mittels RP-HPLC isoliert.

Ausbeute: 2 mg (3%, 0.004 mmol) **88a**, als Mischung der Rotamere im Verhältnis 63:37, rot-

4 Experimenteller Teil

braunes Öl, $R_f = 0.32$ (Ethylacetat).

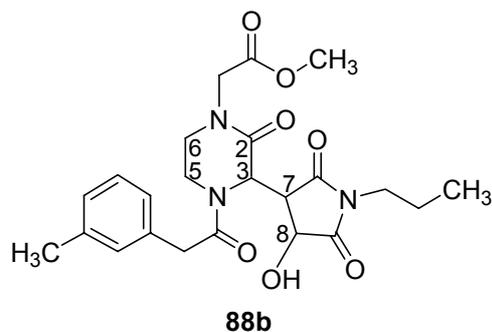
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.21-7.18 (m, 1H, H-aromat), 7.10-7.04 (m, 3H, H-aromat), 4.55-4.42 (m, 1H, H-3), 4.34-3.51 (m, 9H, H-5, H-5', H-6, H-7, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-8, $\text{CH}_2(\text{CO})\text{-N}$), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 3.30-3.14 (m, 1H, H-6'), 3.02-2.94 (q, 3H, $^3J = 8.30$ Hz, CH_2CH_3), 2.32 (s, 3H, C- CH_3), 1.20-1.12 (s, 3H, $^3J = 8.30$ Hz, CH_2CH_3). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3460 (OH), 2954, 2926, 2874, 1744 (C=O, Ester), 1704 (br, 2 C=O, Imid), 1652 (br, 2 C=O, Piperazin-2-on, Amid), 1491, 1443, 1406, 1378, 1350, 1294, 1225, 1182, 1141, 1086, 971, 835, 765, 705, 694.

MS (EI, 225 °C) m/z (%): 445 (M^+ , 22), 304 (42), 297 (34), 171 (36), 132 (88), 105 (100), 57 (18).

HR-MS ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$): ber.: 445.1849 gef.: 445.1851
 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$ (445.48).

Acylierung der Aminofunktionalität mit *meta*-Tolylessigsäure zur Darstellung von Verbindung 88b (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 86, dargestellt aus dem *N*-Propylmaleinimid-Cycloaddukt 79)



Rohprodukt: Verhältnis acyliertes Produkt/1,3-Aminoalkohol 65% : 35%. Produktanteil 35%

Acyliertes Produkt: $R_t = 2.67$ min

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 2.73$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC wird ausschließlich das acylierte Derivat isoliert.

Ausbeute: 2 mg (3%, 0.004 mmol) **88b**, als Mischung der Rotamere im Verhältnis 63:37, gelb-rotes Öl, $R_f = 0.40$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.21-7.17 (m, 1H, H-aromat), 7.09-7.04 (m, 3H, H-aromat), 4.59-4.41 (m, 1H, H-3), 4.33-3.44 (m, 9H, H-5, H-5', H-6, H-7, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-8, $\text{CH}_2(\text{CO})\text{-N}$), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 3.32-2.93 (m, 3H, H-6', $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.32 (s, 3H, C- CH_3), 1.65-1.54 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.92-0.82 (t, 3H, $^3J = 6.34$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Die für die Hydroxygruppen charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

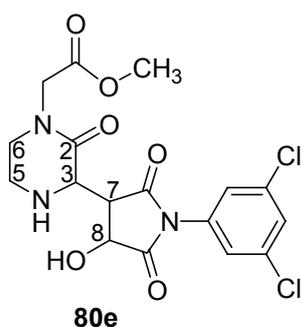
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3461 (OH), 2957, 2926, 2874, 2855, 1746 (C=O, Ester), 1705 (br, 2 C=O, Imid), 1653 (br, 2 C=O, Piperazin-2-on, Amid), 1492, 1439, 1405, 1364, 1349, 1211, 1141, 1079, 970, 895, 766, 706, 693.

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 460 ($M^{+}+1$, 6), 459 (M^{+} , 22), 441 ($M^{+}-18$, 12), 309 (52), 304 (38), 171 (26), 132 (100), 105 (84), 56 (16).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$): ber.: 459.2005 gef.: 459.2000

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7$ (459.48).

Versuch der Acylierung der Aminofunktionalität mit meta-Tolyllessigsäure (Vorstufe: 1,3-Aminoalkohol 86, dargestellt aus dem meta-Di-chlorphenyl-maleinimid-Cycloaddukt 79)



Rohprodukt: Das acylierte Produkt kann mittels analytischer RP-HPLC-MS nicht nachgewiesen werden. Es werden ausschließlich der 1,3-Aminoalkohol und das entsprechende Dehydratisierungsprodukt im Verhältnis 60:40 detektiert, Eduktanteil 29%.

1,3-Aminoalkohol: $R_t = 2.74$ min

Dehydratisierungsprodukt: $R_t = 3.22$ min

Nach präparativer RP-HPLC wird ausschließlich der 1,3-Aminoalkohol isoliert.

Ausbeute: 1 mg (2%, 0.002 mmol) **80e**, gelbes Öl, $R_f = 0.13$ (Ethylacetat), 0.81 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.57 (d, 2H, $^4J = 1.96$ Hz, H-aromat), 7.09 (dd, 1H, $^4J = 1.96$ Hz, $^4J = 1.96$ Hz, H-aromat), 4.98 (d, 1H, $^3J = 8.78$ Hz, CH), 4.30 (d, 1H, $^3J = 8.78$ Hz, CH), 4.22 (br m, 3H, CH, CH_2), 3.81 (s, 3H, COOCH_3), 3.77-3.61 (m, 3H, CH_2), 3.47-3.24 (m, 1H, CH_2). Die für das sekundäre Amin und die Hydroxygruppe charakteristischen Protonen können nicht detektiert werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3455 (OH), 3313 (NH), 2954, 2926, 2854, 1746 (C=O, Ester), 1696 (br, 2 C=O, Imid), 1647 (C=O, Piperazin-2-on), 1589, 1543, 1496, 1443, 1413, 1365, 1344, 1306, 1266, 1215, 1181, 1113, 994, 956, 927, 847, 802, 765, 671.

MS (EI, 230 °C) m/z (%): 433 ($M^{+}+4$, 10), 431 ($M^{+}+2$, 64), 430 ($M^{+}+1$, 20), 429 (M^{+} , 96), 415 (14), 413 (38), 251 (56), 240 (28), 223 (66), 211 (26), 180 (32), 163 (62), 161 (100), 125 (24), 83 (26), 71 (32), 57 (56).

HR-MS (C₁₇H₁₇N₃O₆Cl₂): ber.: 429.0494 gef.: 429.0491

C₁₇H₁₇N₃O₆Cl₂ (430.30).

4.9.3 Versuche zu Kapitel 2.13.3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu automatisierten Synthesen zur Mitsunobu-Reaktion von *N*-acylierten- γ -Alkoholen an der festen Phase (AAV 15)

In einem Reaktionsgefäß mit Fritte werden 200 mg (0.13 mmol – 0.14 mmol) Harz **82** (0.67 mmol/g – 0.71 mmol/g) nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur automatisierten Acylierung von 1,3-Aminoalkoholen an der festen Phase umgesetzt. Dazu wird das Harz durch Zugabe von Tetrahydrofuran (2 ml, 5 min, 1 x) gequollen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (0.5 min) und nachfolgend mit 0.20 ml Tetrahydrofuran, 0.90 ml (1.40 mmol, 7.65 bzw. 7.57 Äquivalente) einer 1.50 M Lösung eines Phenolderivates in Tetrahydrofuran und 1.40 ml (0.70 mmol, 3.79 bzw. 3.83 Äquivalente) einer 0.50 M Lösung von Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 min gerührt und nach Zugabe von 1.17 ml (1.40 mmol, 7.65 bzw. 7.57 Äquivalente) einer 1.20 M Lösung von DIAD in Tetrahydrofuran 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (0.5 min), mit Dimethylformamid (3 ml, 3 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dimethylformamid (3 ml, 3 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Tetrahydrofuran (3 ml, 3 min, 3 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), abwechselnd mit Methanol, Dichlormethan und Methanol (3 ml, 3 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dichlormethan, Methanol und Dichlormethan (3 ml, 3 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dichlormethan (3 ml, 3 min, 2 x) gewaschen und abschließend getrocknet (0.5 min).

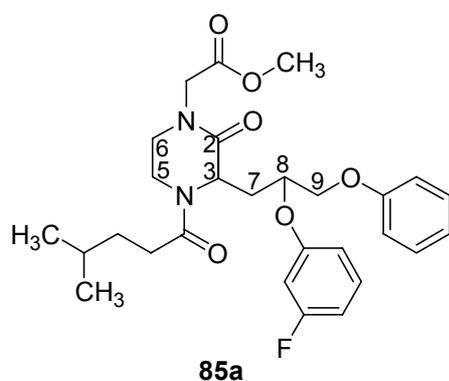
Zur Abspaltung wird das Harz in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Methanol gequollen (5 min) und nach Zugabe von 18.9 mg (0.35 mmol, 2.50 - 2.60 Äquivalente) Natriummethanolat 22 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktionslösung im Vakuum entfernt, und das Harz mit Methanol (2.0 ml, 5 min, 1 x)

gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden in einer Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene eingengt.

Die erhaltenen Rohprodukte werden mittels einer analytischen RP-HPLC mit nachgeschaltetem Massendetektor über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit dem Gradienten Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure → Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min durchgeführt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit gekoppeltem Massendetektor über eine Purospher® STAR RP-18-Säule mit Acetonitril/Wasser unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure als Eluens mit folgendem Gradienten: 0 min: 80% Wasser → 3 min: 50% Wasser → 10 min: 20% Wasser → 13 min bis 16 min: 0% Wasser. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Produkte zeigen schwache Verunreinigungen von bis zu 10% auf.

Verethern der Hydroxyfunktionalität des *N*-acylierten 1,3-Aminoalkohols **83c** mit *meta*-Fluorphenol zur Darstellung von Verbindung **85a** mittels Mitsunobu-Reaktion

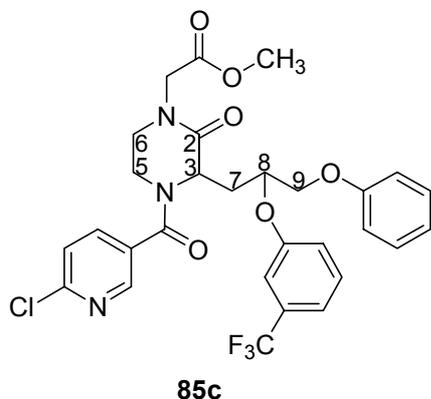


Ausbeute: 1 mg (1.4%, 0.002 mmol) **85a**, schwach verunreinigtes hellgelbes Öl, $R_f = 0.68$ (Ethylacetat), $R_t = 3.96$ min, Produktanteil im Rohprodukt 4%.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 (br s, 1H, H-aromat), 7.30-7.12 (m, 3H, H-aromat), 6.98-6.83 (m, 4H, H-aromat), 6.73-6.63 (m, 1H, H-aromat), 4.27 (d, 1H, ²J = 17.08 Hz, NCH₂COOCH₃), 4.25 (d, 1H, ²J = 17.08 Hz, NCH₂COOCH₃), 4.06-3.96 (m, 3H, H-5, H-9, H-9'), 3.87-3.79 (m, 1H, H-8), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.72-3.53 (m, 2H, H-3, H-5'), 3.35-3.16 (m, 2H, H-6, H-6'), 2.60-2.09 (m, 4H, CH₂, H-7, H-7'), 1.59-1.46 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 1.27-1.19 (m, 2H, CH₂), 0.89-0.80 (m, 6H, CH₃).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2956, 2927, 2871, 1747 (C=O, Ester), 1720 (C=O), 1654 (C=O, Piperazin-2-on), 1600, 1490, 1468, 1403, 1385, 1375, 1341, 1285, 1243, 1182, 1137, 1107, 1042, 970, 917, 829, 757, 692.

Verethern der Hydroxyfunktionalität des *N*-acylierten 1,3-Aminoalkohols 83k mit 3-Hydroxyphenyltrifluoromethan zur Darstellung von Verbindung 85c mittels Mitsunobu-Reaktion



Ausbeute: 1 mg (1.2%, 0.002 mmol) **85c**, gelb-rotes Öl, $R_f = 0.63$ (Ethylacetat), $R_t = 3.90$ min, Produktanteil im Rohprodukt 9%.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): Wegen der geringen Substanzmenge ist eine eindeutige Zuordnung der Signale nicht möglich.

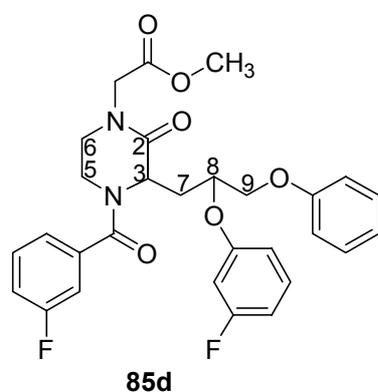
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 2925, 2854, 1743 (C=O, Ester), 1684 ($\text{N}(\underline{\text{C}}=\text{O})\text{C}$ -aromat), 1652 (C=O, Piperazin-2-on), 1599, 1586, 1492, 1453, 1437, 1376, 1328, 1243, 1208, 1181, 1128, 1107, 1080, 1066, 966, 838, 801, 758, 723, 699.

MS (EI, 230 °C) m/z (%): 514 ($\text{M}^+ + 2\text{-OC}_6\text{H}_5$, 24), 512 ($\text{M}^+ - \text{OC}_6\text{H}_5$, 10), 480 (4), 478 (8), 444 (8), 352 (4), 350 (12), 312 (12), 310 (24), 281 (6), 211 (22), 142 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{NOCl} + 2$, 32), 140 ($\text{C}_6\text{H}_3\text{NOCl}$, 100), 112 (10), 91 (8), 69 (10), 57 (16).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{ClF}_3$): ber.: 512.1200 gef.: 512.1200

$\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{ClF}_3$ (606.00).

Verethern der Hydroxyfunktionalität des *N*-acylierten 1,3-Aminoalkohols 83o mit *meta*-Fluorphenol zur Darstellung von Verbindung 85d mittels Mitsunobu-Reaktion



Rohprodukt: Verhältnis Mitsunobuprodukt/Edukt/nicht verestertes Edukt 15% : 24% : 61%

Produktanteil 18%

Mitsunobuprodukt: $R_t = 3.77$ min

Edukt: $R_t = 2.87$ min

Nicht verestertes Edukt: $R_t = 2.61$ min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC wird ausschließlich das Mitsunobuprodukt isoliert.

Ausbeute: 1 mg (1.2%, 0.002 mmol) **85d**, rotes Öl, $R_f = 0.59$ (Ethylacetat).

4 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): Wegen der nicht ausreichenden Substanzmenge ist eine eindeutige Zuordnung der Signale nicht realisierbar.

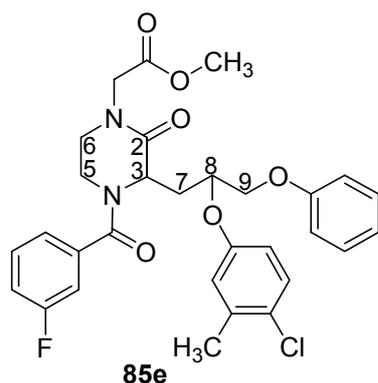
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 2925, 2870, 2854, 1676 (br, C=O, die beiden weiteren Carbonylschwingungsabsorptionsbanden sind überlagert), 1491, 1442, 1377, 1242, 1207, 1183, 1135, 1081, 1046, 967, 841, 801, 756, 724, 694.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 507 (M^+ -OCH₃, 2), 445 (8), 427 (32), 293 (16), 211 (20), 171 (8), 155 (10), 123 (86), 95 (22), 85 (28), 71 (30), 69 (40), 57 (56), 51 (100).

HR-MS ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_2$): ber.: 507.1731 gef.: 507.1739

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_2$ (538.55).

Verethern der Hydroxyfunktionalität des *N*-acylierten 1,3-Aminoalkohols **83o** mit 4-Chlor-3-methylphenol zur Darstellung von Verbindung **85e** mittels Mitsunobu-Reaktion



Rohprodukt: Verhältnis Mitsunobuprodukt/Edukt/nicht verestertes Edukt 33.3% : 33.3% : 33.3%

Produktanteil 18%

Mitsunobuprodukt: $R_t = 4.09$ min

Edukt: $R_t = 2.88$ min

Nicht verestertes Edukt: $R_t = 2.63$ min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC wird ausschließlich das Mitsunobuprodukt isoliert.

Ausbeute: 1 mg (1.2%, 0.002 mmol) **85e**, gelb-rotes Öl, $R_f = 0.71$ (Ethylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): Wegen der geringen Substanzmenge ist eine eindeutige Zuordnung der Signale nicht realisierbar.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2955, 2925, 2854, 1681 (br, C=O, die beiden weiteren Carbonylschwingungsabsorptionsbanden sind überlagert), 1493, 1442, 1377, 1240, 1209, 1183, 1136, 1045, 969, 843, 802, 755, 725.

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 461 (M^+ -C₇H₇O, 14), 427 (14), 368 (6), 211 (12), 137 (12), 123 (100), 95 (26), 83 (30), 81 (48), 69 (96), 55 (64).

HR-MS ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{ClF}$): ber.: 461.1279 gef.: 461.1287

$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{ClF}$ (569.03).

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Durchführung automatisierter Synthesen zur Mitsunobu-Reaktion mit den polymergebundenen annellierten Lactamen 68a und 68b (AAV 16)

Es werden 250 mg Harz (**68b**: 0.18 mmol, 0.73 mmol/g; **68a**: 0.19 mmol, 0.74 mmol/g) in einem Reaktionsgefäß mit Fritte vorgelegt, durch Zugabe von Tetrahydrofuran (2 ml, 5 min, 1 x) gequollen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Harz getrocknet (0.5 min). Nachfolgend werden 0.20 ml Tetrahydrofuran, 0.93 ml (1.40 mmol, 7.57 bzw. 7.65 Äquivalente) einer 1.50 M Lösung des Phenolderivates in Tetrahydrofuran, 1.40 ml (0.70 mmol, 3.79 bzw. 3.83 Äquivalente) einer 0.5 M Lösung von Triphenylphosphin in Tetrahydrofuran zugegeben und 15 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung nach Zugabe von 1.17 ml (1.40 mmol, 7.57 bzw. 7.65 Äquivalente) einer 1.20 M Lösung von Diisopropylazodicarboxylat in Tetrahydrofuran 24 h bei Raumtemperatur unter Rühren zur Reaktion gebracht. Nachfolgend wird die Reaktionslösung im Vakuum entfernt, das Harz getrocknet (0.5 min) und mit Dimethylformamid (3 ml, 3 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dimethylformamid (3 ml, 3 min, 2 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Tetrahydrofuran (3 ml, 3 min, 3 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), abwechselnd mit Methanol, Dichlormethan und Methanol (3 ml, 3 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), abwechselnd mit Dichlormethan, Methanol und Dichlormethan (3 ml, 3 min, 1 x) gewaschen, getrocknet (0.5 min), mit Dichlormethan (3 ml, 3 min, 2 x) gewaschen und abschließend getrocknet (0.5 min). Zur Abspaltung wird das Harz in 2.0 ml Tetrahydrofuran und 0.5 ml Methanol gequollen (5 min) und nach Zugabe von 24.9 mg (0.46 mmol, 2.50 Äquivalente) Natriummethanolat 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Vakuum abfiltriert und das Harz mit Methanol (2.0 ml, 5 min, 1 x) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden in einer Vakuumzentrifuge bei 60 °C zur Trockene eingengt.

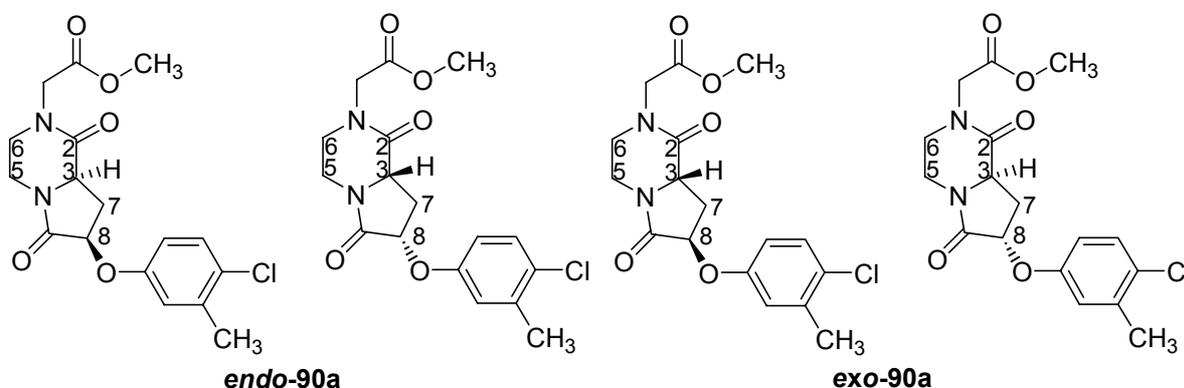
Die erhaltenen Rohprodukte werden mittels analytischer RP-HPLC mit einem nachgeschalteten Massendetektor über eine Chromolith Speed ROD RP-18e-Säule mit dem Gradienten Acetonitril/Wasser 5:95 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure → Acetonitril/Wasser 100:0 unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure binnen 5 min untersucht.

4 Experimenteller Teil

Bei den Abspaltungen und Waschoperationen werden Lösungsmittel in p. a. Qualität ohne weitere Reinigung und Trocknung verwendet. Die in den Lösungsmitteln vorhandenen Wasserspuren haben nach der Zugabe des Natriummethanolates die Bildung von Natriumhydroxid zur Folge, wodurch neben den bei der Abspaltung veresterten Derivaten auch die entsprechenden Säuren entstehen. Die Säurederivate werden mit geringfügig kleineren Retentionszeiten vor den veresterten Derivaten in den RP-HPLC-Chromatogrammen eluiert. Die anhand der analytischen HPLC-Diagramme ermittelten Verhältnisse von den veresterten Derivaten und den nicht veresterten Derivaten sind für die jeweiligen Verbindungen entsprechend vermerkt. Die angegebenen Reinheiten der Rohprodukte werden durch Integration der entsprechenden Signale der Säure- und Esterderivate im Verhältnis zu der Integration aller anderen Peaks der entstandenen Substanzen aus dem Diagramm der analytischen RP-HPLC-Untersuchung ermittelt.

Die Reinigung der Rohprodukte erfolgt mittels präparativer RP-HPLC mit gekoppeltem Massendetektor über eine Purospher® STAR RP-18-Säule mit Acetonitril/Wasser unter Zusatz von 0.1% Trifluoressigsäure als Eluens mit folgendem Gradienten: 0 min: 80% Wasser → 3 min: 50% Wasser → 10 min: 20% Wasser → 13 min bis 16 min: 0% Wasser. Die auf dem anellierten Lactam **68b** basierenden Mitsunobu-Produkte können gemäß den RP-HPLC-Chromatogrammen und den ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen der Produktfraktionen nur schwach verunreinigt (10%) isoliert werden. Aufgrund der kleinen Anteile und den damit verbundenen geringen Substanzmengen der Säurederivate in den erhaltenen Rohprodukten im Vergleich zu den veresterten Derivaten wird bei der Durchführung der präparativen RP-HPLCs von einer Isolierung der bei der Abspaltung nicht veresterten Derivate abgesehen.

Mitsunobu-Reaktion mit 4-Chlor-3-methylphenol zur Darstellung von Verbindung 90a (Vorstufe: Anelliertes Lactam 68a, dargestellt aus dem Methylacrylat-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure 72% : 28%

Reinheit: 96%

Ester: $R_t = 2.75$ min, $R_t = 2.83$ min

Säure: $R_t = 2.50$ min und $R_t = 2.59$ min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 12 mg (18%, 0.03 mmol) **endo-90a** und **exo-90a** als Mischung der beiden Diastereomerenpaare im Verhältnis 57:43 [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*); *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)], hellgelbes Öl, $R_f = 0.28$ (Ethylacetat), 0.84 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.24 (br s, H-aromat), 7.20 (br s, H-aromat), 6.89-6.87 (m, H-aromat), 6.82-6.74 (m, H-aromat, beide Diastereomerenpaare), 5.01-4.92 (t, 1H, $^3J = 8.78$ Hz, H-8), 4.86-4.81 (dd, 1H, $^3J = 6.34$ Hz, $^3J = 6.84$ Hz, H-8, beide Diastereomerenpaare), 4.52-4.45 (t, 1H, $^3J = 7.72$ Hz), 4.32-4.11 (m, 3H, H-5, beide Diastereomerenpaare, H-3, beide Diastereomerenpaare), 4.26 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.23 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.08 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.02 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 6H, COOCH_3 , beide Diastereomerenpaare), 3.70-3.57 (m, 2H, H-6, beide Diastereomerenpaare), 3.50-3.30 (m, 4H, H-5', H-6', beide Diastereomerenpaare), 3.15-2.95 (m, 1H, H-7), 2.69-2.45 (m, 2H, H-7, H-7'), 2.29 (s, 6H, CH_3 , beide Diastereomerenpaare), 2.24-2.13 (m, 1H, H-7').

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 168.6 (C=O), 168.4 (C=O), 168.3 (C=O), 168.0 (C=O), 155.8 (O-C-aromat), 155.6 (O-C-aromat), 137.1 ($\underline{\text{C}}$ -aromat- CH_3 , beide Diastereomerenpaare), 129.5

4 Experimenteller Teil

(C-aromat-Cl, beide Diastereomerenpaare), 127.4 (C-aromat), 127.2 (C-aromat), 118.4 (C-aromat), 118.2 (C-aromat), 114.5 (C-aromat), 114.3 (C-aromat), 75.5, 75.0 (C-8, beide Diastereomerenpaare), 55.6, 53.8 (C-3, beide Diastereomerenpaare), 52.4 (NCH₂COOCH₃, beide Diastereomerenpaare), 48.2 (NCH₂COOCH₃, beide Diastereomerenpaare), 47.1 (C-6, beide Diastereomerenpaare), 37.1, 36.9 (C-5, beide Diastereomerenpaare), 30.9, 30.1 (C-7, beide Diastereomerenpaare), 20.1 (CH₃, beide Diastereomerenpaare). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

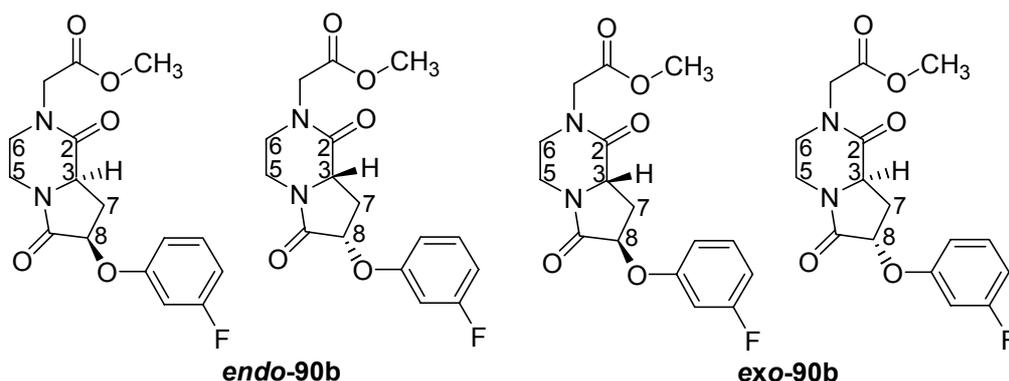
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2951, 2929, 1748 (C=O, Ester), 1708 (C=O, Lactam), 1664 (C=O, Piperazin-2-on), 1481, 1437, 1405, 1364, 1341, 1284, 1242, 1213, 1173, 1044.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 368 (M⁺+2, 35), 367 (M⁺+1, 20), 366 (M⁺, 100), 277 (14), 225 (20), 197 (32), 165 (26), 137 (16), 56 (14).

HR-MS (C₁₇H₁₉N₂O₅Cl): ber.: 366.0982 gef.: 366.0987

C₁₇H₁₉N₂O₅Cl (366.80).

Mitsunobu-Reaktion mit *meta*-Fluorphenol zur Darstellung von Verbindung 90b (Vorstufe: Anelliertes Lactam 68a, dargestellt aus dem Methacrylat-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure 67% : 33%

Reinheit: 99%

Ester: R_t = 2.26 min, R_t = 2.34 min

Säure: R_t = 1.98 min und R_t = 2.09 min

Nach der Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 10 mg (16%, 0.03 mmol) **endo-90b** und **exo-90b** als Mischung der beiden Diastereomerenpaare im Verhältnis 57:43 [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*); *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)], oranges Öl, $R_f = 0.23$ (Ethylacetat), 0.76 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.82-6.67 (m, 8H, H-aromat), 5.06-4.97 (dd, 1H, $^3J = 9.28$ Hz, $^3J = 8.78$ Hz, H-8), 4.91-4.86 (dd, 1H, $^3J = 6.34$ Hz, $^3J = 6.82$ Hz, H-8), 4.54-4.47 (t, 1H, $^3J = 7.32$ Hz, H-3), 4.35-4.08 (m, 3H, H-5 beider Diastereomerenpaare, H-3), 4.25 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.22 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.13 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.09 (d, 1H, $^2J = 17.08$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 6H, COOCH_3 , beide Diastereomerenpaare), 3.71-3.57 (m, 2H, H-6, beide Diastereomerenpaare), 3.51-3.34 (m, 4H, H-5', H-6', beide Diastereomerenpaare), 3.18-3.04 (m, 1H, H-7), 2.64-2.50 (m, 2H, H-7, H-7'), 2.30-2.15 (m, 1H, H-7').

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.8, 169.4, 168.6, 168.3, 168.0, 165.7, 160.8, 158.5, 153.3, 158.1 (C=O, C-aromat-F, C-aromat-O, beider Diastereomerenpaare), 130.3, 130.1, 111.7, 111.1, 109.2, 108.7, 103.9, 103.3 (C-aromat), 75.4 (C-8), 74.7 (C-8), 55.6 (C-3), 53.8 (C-3), 52.4 (COOCH_3 , beide Diastereomerenpaare), 48.3 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, beide Diastereomerenpaare), 47.1 (C-6), 47.0 (C-6), 37.5 (C-5), 37.0 (C-5), 30.8 (C-7), 30.0 (C-7). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren. Die (C,F)-Kopplungen können nicht eindeutig zugeordnet werden.

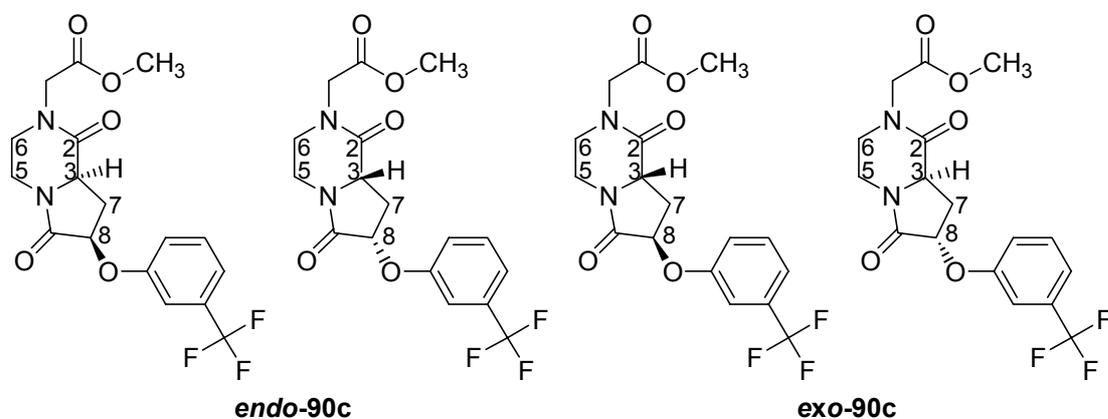
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2954, 2931, 2856, 1746 (C=O, Ester), 1708 (C=O, Lactam), 1663 (C=O, Piperazin-2-on), 1612, 1593, 1489, 1437, 1365, 1342, 1313, 1281, 1265, 1213, 1180, 1139, 1076, 967, 774, 682.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 337 ($M^+ + 1$, 19), 336 (M^+ , 100), 249 (22), 224 (24), 197 (60), 165 (20), 137 (20), 56 (20).

HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$): ber.: 336.1121 gef.: 336.1122

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ (336.32).

Mitsunobu-Reaktion mit *meta*-Hydroxyphenyltrifluoromethan zur Darstellung von Verbindung 90c (Vorstufe: Anelliertes Lactam 68a, dargestellt aus dem Methylacrylat-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure 80% : 20%

Reinheit: 96%

Ester: $R_t = 2.74$ min, $R_t = 2.81$ min

Säure: $R_t = 2.48$ min und $R_t = 2.57$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 11 mg (16%, 0.03 mmol) **endo-90c** und **exo-90c**, Mischung der beiden Diastereomerenpaare im Verhältnis 57:43 [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*); *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)], hellgelbes Öl, $R_f = 0.33$ (Ethylacetat), 0.85 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.41 (br s, H-aromat), 7.37 (br s, H-aromat), 7.27-7.21 (m, H-aromat beide Diastereomerenpaare), 5.12-5.03 (dd, 1H, $^3J = 8.30$ Hz, $^3J = 8.78$ Hz), 4.97-4.92 (dd, 1H, $^3J = 6.34$ Hz, $^3J = 6.84$ Hz, H-8, beide Diastereomerenpaare), 4.56-4.48 (dd, 1H, $^3J = 7.32$ Hz, $^3J = 7.80$ Hz), 4.36-3.97 (m, 3H, H-3, beide Diastereomerenpaare, H-5, beide Diastereomerenpaare), 4.28 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.26 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.15 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.09 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 6H, COOCH_3 , beide Diastereomerenpaare), 3.76-3.57 (m, 2H, H-6, beide Diastereomerenpaare), 3.51-3.35 (m, 4H, H-5', H-6', beide Diastereomerenpaare), 3.20-3.05 (m, 1H, H-7), 2.66-2.57 (m, 2H, H-7, H-7'), 2.34-2.18 (m, 1H, H-7').

$^{13}\text{C-}$ und DEPT(135)-NMR (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.6 (C=O), 169.2 (C=O), 168.6 (C=O), 168.4 (C=O), 168.3 (C=O), 167.9 (C=O), 157.3 (O-C-aromat), 157.2 (O-C-aromat), 130.0 (2C, C-aromat), 120.8, 119.0, 118.7, 118.6, 112.8, 112.6

(C-aromat, beide Diastereomerenpaare), 75.4, 74.8 (C-8, beide Diastereomerenpaare), 55.5, 53.8 (C-3, beide Diastereomerenpaare), 52.4 (COOCH₃, beide Diastereomerenpaare), 48.2 (NCH₂COOCH₃, beide Diastereomerenpaare), 47.1, 47.0 (C-6, beide Diastereomerenpaare), 37.1, 37.0 (C-5, beide Diastereomerenpaare), 30.7, 30.1 (C-7, beide Diastereomerenpaare). Die quartären Kohlenstoffatome C-aromat-CF₃ und CF₃ können aufgrund ihrer geringen Signalintensität nicht detektiert werden. Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

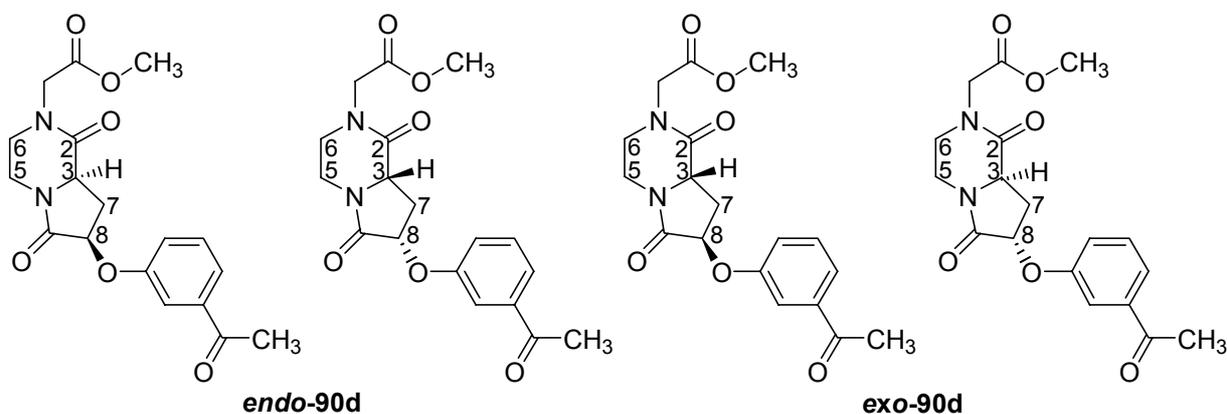
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2955, 2868, 1748 (C=O, Ester), 1709 (C=O, Lactam), 1664 (C=O, Piperazin-2-on), 1593, 1492, 1449, 1438, 1365, 1329, 1284, 1217, 1169, 1124, 1065, 999, 986, 928, 888, 797, 793, 737, 724, 699, 659.

MS (EI, 160 °C) m/z (%): 387 (M⁺+1, 20), 386 (M⁺, 100), 299 (48), 224 (22), 197 (82), 56 (30).

HR-MS (C₁₇H₁₇N₂O₅F₃): ber.: 386.1089 gef.: 386.1090

C₁₇H₁₇N₂O₅F₃ (386.33).

Mitsunobu-Reaktion mit 3-Acetylphenol zur Darstellung von Verbindung 90d (Vorstufe: Anelliertes Lactam 68a, dargestellt aus dem Methylacrylat-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure 74% : 26%

Reinheit: 99%

Ester: R_t = 2.07 min, R_t = 2.12 min

Säure: R_t = 1.81 min und R_t = 1.90 min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

4 Experimenteller Teil

Ausbeute: 13 mg (20%, 0.04 mmol) **endo-90d** und **exo-90d**, Mischung der beiden Diastereomerenpaare im Verhältnis 57:43 [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*); *exo*: (3*S*, 8*R*) und (3*R*, 8*S*)], oranges Öl, $R_f = 0.17$ (Ethylacetat), 0.76 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.62-7.57 (m, 4H, H-aromat), 7.42-7.37 (m, 2H, H-aromat), 7.24-7.21 (m, 2H, H-aromat), 5.14-5.10 (t, 1H, $^3J = 8.55$ Hz, H-8), 4.98-4.96 (dd, 1H, $^3J = 7.05$ Hz, $^3J = 6.85$ Hz, H-8), 4.54-4.51 (t, 1H, $^3J = 7.45$ Hz, H-3), 4.34-4.21 (m, 3H, H-3, H-5 beider Diastereomerenpaare), 4.27-4.24 (d, 1H, $^2J = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.21 (d, 1H, $^2J = 17.70$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.16 (d, 1H, $^2J = 17.70$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.12 (d, 1H, $^2J = 17.30$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.76 (s, 6H, COOCH_3 , beide Diastereomerenpaare), 3.73-3.61 (m, 2H, H-6, beide Diastereomerenpaare), 3.49-3.38 (m, 4H, H-5', H-6', beide Diastereomerenpaare), 3.18-3.14 (m, 1H, H-7), 2.69-2.62 (m, 2H, H-7, H-7'), 2.60 (s, 3H, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.59 (s, 3H, $\text{C}=\text{OCH}_3$), 2.28-2.21 (m, 1H, H-7').

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.8 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 198.3 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 170.1 ($\text{C}=\text{O}$), 169.6 ($\text{C}=\text{O}$), 168.8 ($\text{C}=\text{O}$), 168.69 ($\text{C}=\text{O}$), 168.62 ($\text{C}=\text{O}$), 168.2 ($\text{C}=\text{O}$), 157.6 (O-C-aromat), 157.5 (O-C-aromat), 138.5 (q, C-aromat), 138.4 (q, C-aromat), 129.95, 129.91, 122.6, 122.4, 121.5, 121.0, 115.1, 114.4 (C-aromat), 75.6 (C-8), 74.8 (C-8), 55.8 (C-3), 54.1 (C-3), 52.6 (COOCH_3 , beide Diastereomerenpaare), 48.5 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 48.4 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 47.3 (C-6), 47.2 (C-6), 37.3 (C-5), 37.2 (C-5), 31.0 (C-7), 30.3 (C-7), 26.72 ($\text{C}=\text{OCH}_3$), 26.70 ($\text{C}=\text{OCH}_3$). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.**

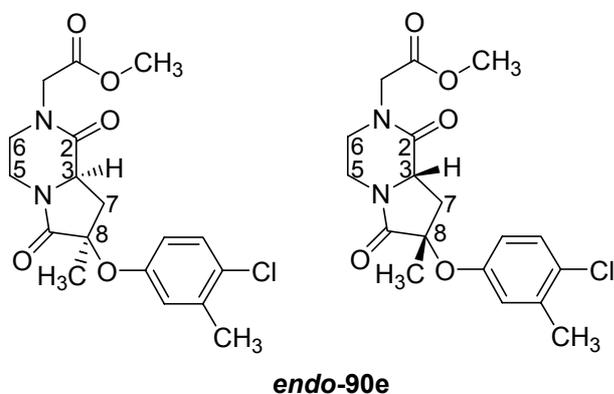
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2982, 2954, 1747 ($\text{C}=\text{O}$, Ester), 1708 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1662 (br, $\text{C}=\text{O}$, Piperazin-2-on, die Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Ketons ist überlagert), 1583, 1485, 1437, 1361, 1342, 1271, 1213, 1181, 1108, 1068, 923, 793, 688.

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 361 ($\text{M}^+ + 1$, 22), 360 (M^+ , 100), 273 (22), 225 (32), 224 (28), 197 (64), 165 (22), 137 (24), 136 (42), 121 (68), 103 (26), 93 (28), 76 (30), 56 (24).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 360.1321 gef.: 360.1322

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (360.37).

Mitsunobu-Reaktion mit 4-Chlor-3-methylphenol zur Darstellung von Verbindung 90e (Vorstufe: Anelliertes Lactam 68b, dargestellt aus dem Methylmethacrylat-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Es wird nur das veresterte Derivat detektiert.

Reinheit: 20%

Ester: $R_t = 2.78$ min

Ausbeute: 3 mg (5%, 0.01 mmol) **90e** als Enantiomerenpaar [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*)], oranges Öl, $R_f = 0.33$ (Ethylacetat), 0.73 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.16 (br s, 1H, H-aromat), 6.93-6.75 (m, 2H, H-aromat), 4.33-4.11 (m, 2H, H-3, H-5), 4.22 (d, 1H, $^2J = 17.58$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.01 (d, 1H, $^2J = 17.58$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.63-3.50 (m, 1H, H-6), 3.39-3.29 (m, 2H, H-5', H-6'), 3.02-2.82 (m, 1H, H-7), 2.30 (s, 3H, C-aromat- CH_3), 2.22-2.12 (m, 1H, H-7'), 1.55 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)$).

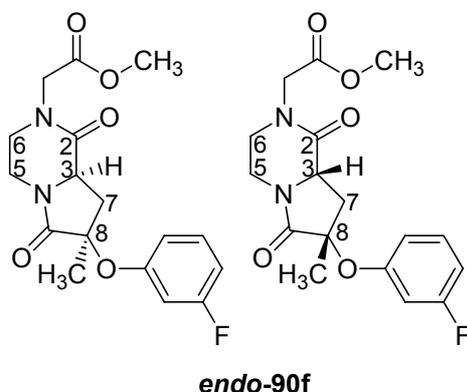
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2980, 2953, 2929, 2872, 1747 (C=O, Ester), 1707 (C=O, Lactam), 1664 (C=O, Piperazin-2-on), 1595, 1574, 1479, 1438, 1406, 1375, 1365, 1343, 1278, 1239, 1213, 1180, 1121, 1050, 1008, 966, 915, 891, 723, 696, 666.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 382 ($\text{M}^+ + 2$, 6), 380 (M^+ , 18), 278 (36), 277 (78), 239 (100), 211 (18), 151 (36), 142 (32), 77 (24), 69 (22), 57 (24), 55 (18).

HR-MS ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$): ber.: 380.1138 gef.: 380.1132

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}$ (380.83).

Mitsunobu-Reaktion mit *meta*-Fluorphenol zur Darstellung von Verbindung 90f (Vorstufe: Anelliertes Lactam 68b, dargestellt aus dem Methylmethacrylat-Cycloaddukt)



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure 97% : 3%

Reinheit: 10%

Ester: $R_t = 2.31$ min

Säure: $R_t = 2.01$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 10 mg (16%, 0.03 mmol) **90f** als

Enantiomerenpaar [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*)], oranges Öl, $R_f = 0.24$ (Ethylacetat), 0.71 (Methanol).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.84-6.57 (m, 4H, H-aromat), 4.34-4.06 (m, 4H, NCH₂COOCH₃, H-3, H-5), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.67-3.57 (m, 1H, H-6), 3.44-3.22 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.96-2.89 (m, 1H, H-7), 2.26-2.15 (m, 1H, H-7'), 1.58 (s, 3H, CH₃).

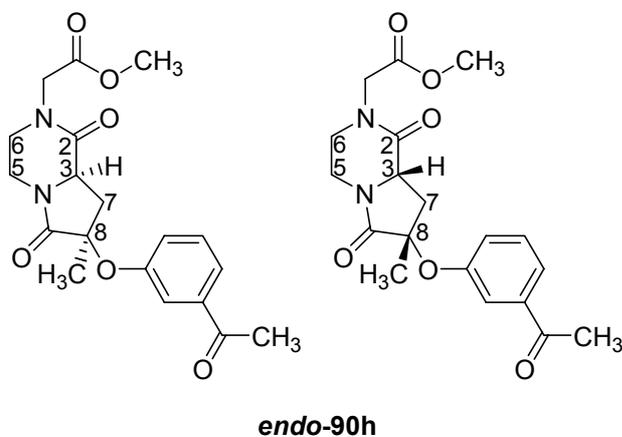
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2982, 2934, 1743 (C=O, Ester), 1709 (C=O, Lactam), 1665 (C=O, Piperazin-2-on), 1592, 1486, 1446, 1375, 1340, 1321, 1262, 1214, 1181, 1133, 1106, 1034, 1010, 988, 967, 913, 760.

MS (EI, 200 °C) m/z (%): 350 (M⁺, 2), 239 (42), 238 (54), 237 (100), 223 (6), 209 (20), 178 (16), 151 (28), 112 (14), 82 (10), 71 (12), 57 (26), 56 (36), 55 (20).

HR-MS (C₁₇H₁₉N₂O₅F): ber.: 350.1277 gef.: 350.1270

C₁₇H₁₉N₂O₅F (350.35).

**Mitsunobu-Reaktion mit 3-Acetylphenol zur Darstellung von Verbindung 90h
(Vorstufe: Anelliertes Lactam 68b, dargestellt aus dem Methylmethacrylat-Cycloaddukt)**



Rohprodukt: Verhältnis Ester/Säure
71% : 29%

Reinheit: 20%

Ester: $R_t = 2.11$ min
Säure: $R_t = 1.85$ min

Nach Reinigung mittels präparativer RP-HPLC werden ausschließlich die veresterten Derivate isoliert.

Ausbeute: 6 mg (9%, 0.02 mmol) **90h** als Enantiomerenpaar [*endo*: (3*R*, 8*R*) und (3*S*, 8*S*)], hellgelbes Öl, $R_f = 0.21$ (Ethylacetat), 0.75 (Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.69-7.56 (m, 1H, H-aromat), 7.52-7.28 (m, 2H, H-aromat), 7.21-7.02 (m, 1H, H-aromat), 4.41 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.35-4.13 (m, 2H, H-3, H-5), 4.01 (d, 1H, $^2J = 17.56$ Hz, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.92-3.83 (m, 1H, H-6), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.51-3.32 (m, 2H, H-5', H-6'), 2.65-2.58 (m, 2H, H-7, H-7'), 2.56 (s, 3H, COCH_3), 1.56 (s, 3H, $\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)$).

$^{13}\text{C-}$ und **DEPT(135)-NMR** (50.3 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 197.8 ($(\text{CO})\text{CH}_3$), 172.2 (C=O), 168.5 (C=O), 168.0 (C=O), 154.6 (O-C-aromat), 137.9 (C_{quart}), 129.7, 125.3, 123.0, 116.9 (C-aromat), 81.2 (C-8), 53.6 (C-3), 52.3 (COOCH_3), 48.1 ($\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 47.0 (C-6), 37.0 (C-5), 33.9 (C-7), 26.4 (CO-CH_3), 21.7 (CH_3). Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von HMQC-Spektren.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2982, 2955, 2935, 2879, 1745 (C=O, Ester), 1709 (C=O, Lactam), 1683 (br, C=O, Piperazin-2-on, die Carbonylschwingungsabsorptionsbande des Ketons ist überlagert), 1596, 1583, 1484, 1437, 1375, 1363, 1341, 1269, 1214, 1182, 1145, 1107, 1081, 1010, 991, 967, 920, 799, 692.

MS (EI, 220 °C) m/z (%): 375 ($\text{M}^+ + 1$, 4), 374 (M^+ , 8), 239 (100), 223 (30), 211 (12), 151 (28), 121 (20), 57 (12).

HR-MS ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$): ber.: 374.1477 gef.: 374.1472

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (374.40).

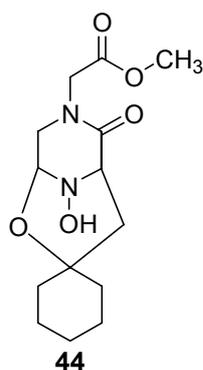
4.10 Versuche zu Kapitel 2.14

Darstellung des Nitrons der zweiten Generation 91

Zur Darstellung des Nitrons der zweiten Generation werden 260 mg (0.17 mmol) Harz **61a** (0.67 mmol/g) in 5.0 ml Dichlormethan 20 min gequollen und nachfolgend auf -78 °C abgekühlt. Anschließend werden 0.45 g (15.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure, gelöst in 5 ml Dichlormethan, zugegeben und 20 min gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit Dichlormethan (2 ml, 30 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x), Dichlormethan (2 ml, 40 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 50 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 50 x) gewaschen und 6 h getrocknet. Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes **91** zeigt keine Veränderungen gegenüber dem eingesetzten Harz **61a**. Dieses wird für die weiteren Umsetzungen genutzt.

Dieser Befund kann bei weiteren Untersuchungen zur N-O-Bindungsspaltung bei Reaktionstemperaturen von -78 °C unter Verwendung von 50 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure und einer Reaktionszeit von 5 h bzw. unter Einsatz von 25 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure bei einer Reaktionszeit von 30 min bestätigt werden. Weitere Umsetzungen haben gezeigt, dass eine Erhöhung der Äquivalente an Oxidationsmittel und längere Reaktionszeiten von bis zu 5 h keinen Einfluß auf die Produktbildung nehmen.

Untersuchungen zur Abspaltung des Nitrons der zweiten Generation von der festen Phase



Gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden 100 mg (0.07 mmol) Harz **91** (0.66 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 10.4 mg Natrium-methanolat (0.19 mmol, 2.92 Äquivalente) 25 h 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum abgesaugt und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Methanol

(2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) und Methanol (2 ml, 20 x) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan und 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Es verbleiben 20 mg eines farblosen Öls, dessen Untersuchung mittels analytischer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18-Säule die Bildung mehrerer Substanzen anzeigt. Die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung zeigt bei 5.31-5.29 ppm ein für das H-5-Proton charakteristisches Triplet des Hydroxylaminadduktes **44** an, während das Nitron der zweiten Generation **43** nicht nachgewiesen werden kann. Nach präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18-Säule kann das Produkt **44** in keiner der erhaltenen Fraktionen nachgewiesen werden.

Weg A:

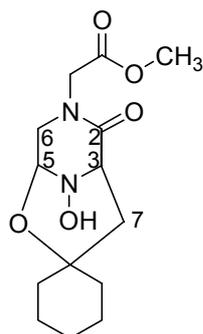
[3+2] Cycloaddition mit dem Nitron der zweiten Generation ohne vorherige Acetylierung

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 folgend werden 146 mg (0.10 mmol) Harz **91** (0.67 mmol/g) 25 min in 5 ml Tetrahydrofuran gequollen und mit 1.0 ml (8.32 mmol, 83 Äquivalente) Methylencyclohexan unter Rückfluß erhitzt. Nach 17 h 30 min wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 2 x), Dichlormethan (2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 2 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) und Dichlormethan (2 ml, 30 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 145 mg, oranges Harz **99**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes zeigt keine Veränderungen zu dem Harz **91** an.

Abspaltung nach oxidativer N-O-Bindungsspaltung und [3+2] Cycloaddition mit Methylencyclohexan



44

In Analogie zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 werden 145 mg (0.10 mmol) Harz **99** (0.66 mmol/g) in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol gequollen und nach Zugabe von 11.9 mg Natriummethanolat (0.22 mmol, 2.20 Äquivalente) 25 h 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 5 x), Methanol (2 ml, 5 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 5 x), Dichlormethan (2 ml, 2 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 5 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 5 x), Methanol (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 15 x) und Dichlormethan (2 ml, 20 x) gewaschen. Das erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 15 ml Dichlormethan und 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase siebenmal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.

Es verbleiben 30 mg eines farblosen Öls (Rohprodukt: quant., Reinheit 90% gemäß analytischer RP-HPLC (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)). Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes zeigt die Bildung des Hydroxylaminadduktes **44** an, während das Nitron der zweiten Generation **43** nicht nachgewiesen werden kann. Nach präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18-Säule kann das Hydroxylaminaddukt **44** in keiner der erhaltenen Fraktionen nachgewiesen werden.

Analytische Daten der Verbindung **44** (Rohprodukt):

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.31-5.29 (t, 1H, $^3J = 6.85$ Hz, H-5), 5.12 (br s, 1H, OH), 4.06-3.91 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$, H-6, H-3), 3.87-3.76 (m, 1H, H-6'), 3.66 (s, 3H, COOCH_3), 2.16-1.66 (m, 12H, H-7, H-7', H-alkyl).

$^{13}\text{C-NMR}$: Eine eindeutige Zuordnung der Kohlenstoffatome ist nicht möglich.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 3354 (OH), 2926, 2854, 1749 (C=O, Ester), 1659 (C=O, Piperazin-2-on), 1437, 1363, 1261, 1181, 1084, 1016, 766, 703.

MS (EI, 150 °C) m/z (%): 297 (M⁺-1, 8), 281 (M⁺-OH, 30), 263 (10), 181 (18), 166 (12), 140 (36), 123 (16), 102 (22), 99 (28), 95 (46), 81 (68), 71 (36), 56 (84), 41 (100).

HR-MS (C₁₄H₂₁N₂O₅): ber.: 297.1450 gef.: 297.1459

C₁₄H₂₂N₂O₅ (298.34).

Weg B:

Acylierung der Hydroxygruppe nach Darstellung des Nitrons der zweiten Generation

Zur Acylierung werden 160 mg (0.11 mmol) Harz **91** (0.66 mmol/g) in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 µm Fritte) nach der Zugabe von 4 ml Pyridin/Essigsäureanhydrid 3:1 ([v]/[v]) 45 min bei 150 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler 260 basic durchmischt. Nachfolgend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt, das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 15 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 15 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) gewaschen und 3 h getrocknet.

Die Reaktion wird nachfolgend ein zweites Mal unter analogen Bedingungen wiederholt, wobei die Reaktionszeit auf 22 min reduziert wird.

IR (Preßling, KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3082, 3059, 3025, 2923, 2850, 1745 (C=O, Linker), 1668 (br, 2 C=O, Ester, Piperazin-2-on), 1601, 1584, 1513, 1493, 1452, 1372, 1216, 1172, 1067, 1028, 907, 823, 759, 697, 541.

Es wird ein gelbes Harz erhalten.

[3+2] Cycloaddition mit dem Nitron der zweiten Generation **92 und Phenylacetylen nach vorheriger Acetylierung der Hydroxygruppe**

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 7 folgend werden 160 mg (0.10 mmol) Harz **92** (0.65 mmol/g) 25 min in 2.5 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von

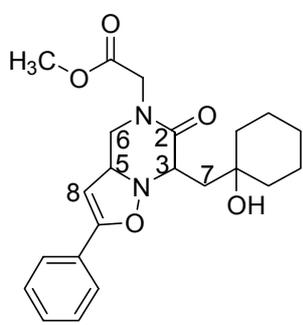
4 Experimenteller Teil

2.5 ml (22.76 mmol, 219 Äquivalente) Phenylacetylen ($V_{\text{Alkin}}/V_{\text{Lösungsmittel}} 1:1$) zur Reaktion gebracht. Nach 58 min wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt, und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x), Dichlormethan (2 ml, 30 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 25 x), Dichlormethan (2 ml, 25 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 30 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 170 mg, gelbes Harz **100**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes **100** zeigt keine Veränderungen gegenüber dem eingesetzten Harz an.

Abspaltung von **93**



93

Zur Abspaltung werden 165 mg (0.10 mmol) Harz **100** (0.62 mmol/g) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol vorgelegt und nach Zugabe von 18.5 mg (0.34 mmol, 3.35 Äquivalente) Natriummethanolat 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und der polymere Träger mit Tetrahydrofuran (2 ml, 15 x), Methanol (2 ml, 15 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x) gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockene eingengt, der Rückstand in 4 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase achtmal mit jeweils 4 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

Nach dem Trocknen im Hochvakuum verbleiben 43 mg (Rohprodukt: 105%, Reinheit 6%, $R_t = 23.15$ min (Acetonitril/Wasser 40:60, Luna RP-C18)) eines gelben Öls, das nach Lagern im Eisfach zu einem gelben Feststoff erstarrt.

Die Reinigung erfolgt durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 70:30 über eine Luna RP-C18-Säule.

Ausbeute: 3.5 mg (9%, 0.01 mmol) **93**, schwach verunreinigtes (15%) gelbes Öl, $R_f = 0.58$ (Ethylacetat), 0.92 (Methanol), $R_T = 53$ min.

Die Reinigung erfolgt durch präparative RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 70:30 über eine Luna RP-C18-Säule.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.77-7.36 (m, 3H, H-aromat), 7.14-7.10 (m, 2H, H-aromat), 4.37 (br m, 2H, H-8, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 4.19 (br m, 2H, H-3, $\text{NCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.85-3.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-Piperazin-2-on}$), 3.80 (s, 3H, COOCH_3),

2.96-2.83 (m, 2H, CH₂-CH-Piperazin-2-on), 2.30 (br m, 2H, H-7, H-7'), 1.66-1.44 (m, 10H, H-cyclohexyl).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 2931, 2857, 1747 (C=O, Ester), 1675 (C=O, Piperazin-2-on), 1545, 1514, 1449, 1440, 1407, 1368, 1314, 1299, 1204, 1183, 1068, 1034, 989, 819, 657.

MS (EI, 170 °C) m/z (%): 401 (M⁺+1, 8), 384 (10), 295 (6), 277 (10), 178 (52), 177 (10), 149 (16), 120 (28), 102 (100), 91 (34), 81 (50), 55 (100), 51 (28).

HR-MS (C₂₂H₂₉N₂O₅): ber.: 401.2076 gef.: 401.2087

C₂₂H₂₈N₂O₅ (400.47).

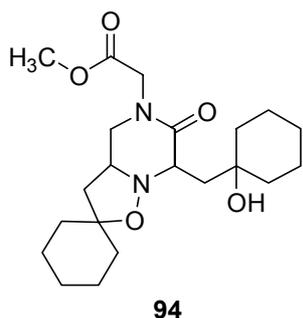
[3+2] Cycloaddition mit dem Nitron der zweiten Generation **92** und Methylencyclohexan nach vorheriger Acetylierung der Hydroxygruppe

Der allgemeinen Arbeitsvorschrift 5 folgend werden 203 mg (0.13 mmol) Harz **92** (0.65 mmol/g) 20 min in 5.0 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von 1.0 ml (8.32 mmol, 64 Äquivalente) Methylencyclohexan zur Reaktion gebracht. Nach 17 h 30 min wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Harz mit Tetrahydrofuran (2 ml, 50 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 20 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 50 x), entionisiertem Wasser (2 ml, 10 x), Dichlormethan (2 ml, 15 x), Tetrahydrofuran (2 ml, 20 x) und Dichlormethan (2 ml, 40 x) gewaschen und nachfolgend 3 h getrocknet.

Ausbeute: 215 mg, dunkelgelbes Harz **101**.

Die IR-spektroskopische Untersuchung des Harzes **101** zeigt keine Veränderungen im Vergleich zu dem polymeren Träger **92** an.

Abspaltung und Versuch der Isolierung von **94**



Zur Abspaltung werden 215 mg (0.13 mmol) Harz **101** (0.61 mmol/g) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift 6 in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol vorgelegt und nach Zugabe von 22.3 mg (0.41 mmol, 3.15 Äquivalente) Natriummethanolat 25 h bei Raumtemperatur gerührt.

4 Experimenteller Teil

Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und das Polymer mit Tetrahydrofuran (2 ml, 10 x), Methanol (2 ml, 20 x), Dichlormethan (2 ml, 2 x), Methanol (2 ml, 10 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 2 x) gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird anschließend in 15 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen und die wässrige Phase achtmal mit jeweils 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingengt.

Nach dem Trocknen des Rückstandes im Hochvakuum verbleiben 21 mg (Rohprodukt: 41%) eines gelben Öls. Die analytische RP-HPLC Untersuchung mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18-Säule zeigt eine Vielzahl an Verbindungen an, so daß von einer Reinigung des Rohproduktes abgesehen wird.

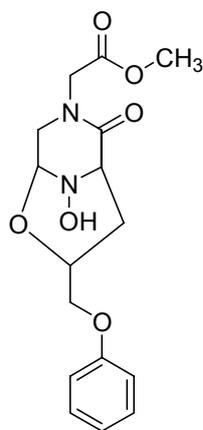
Eine Zuordnung des gewünschten Derivates **94** mittels $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung ist nicht möglich, wohingegen die Bildung von **94** massenspektrometrisch eindeutig belegt werden kann.

MS (EI, 150 °C) m/z (%): 394 ($\text{M}^+ + 1$, 1), 216 (4), 200 (12), 182 (12), 149 (4), 140 (12), 123 (4), 95 (6), 81 (8), 71 (100), 57 (12).

HR-MS ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$): ber.: 394.2467 gef.: 394.2451

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ (394.51).

Untersuchung zur oxidativen N-O-Bindungsspaltung des Allylphenylether-Cycloadduktes **61h** und dessen weitere Modifizierung an der festen Phase



46

Zur oxidativen Öffnung der N-O-Bindung werden 500 mg (0.33 mmol) Harz **61h** (0.65 mmol/g) in 5 ml Dichlormethan 10 min gequollen und nach Zugabe von 365 mg (1.63 mmol, 5.0 Äquivalente) *meta*-Chlorperbenzoesäure in 5.0 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Nachfolgend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit Methanol (2 ml, 30 x), Dichlormethan (2 ml, 30 x), Methanol (2 ml, 20 x) und Dichlormethan (2 ml, 20 x) gewaschen und anschließend 3 h getrocknet.

Zur Acylierung wird das erhaltene Harz in einem Spritzenreaktor (Isolute SPE column der Firma Separtis, Größe C, 6 ml mit 20 µm Fritte) mit 4 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:3 ([v]/[v]) 45 min bei 150 l/min auf einem IKA Horizontalschüttler durchmischt. Anschließend wird die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum abgetrennt, das Harz mit Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x), Dichlormethan (4 ml, 20 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 10 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 15 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 15 x), Dichlormethan (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 10 x), Dichlormethan (4 ml, 20 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 20 x) gewaschen und 3 h getrocknet. Nachfolgend wird die Acylierung ein weiteres Mal unter analogen Bedingungen mit einer 20-minütigen Reaktionszeit durchgeführt.

Zu der nachfolgenden [3+2] Cycloaddition werden 480 mg (0.31 mmol) Harz (0.64 mmol/g) 10 min in 4 ml Tetrahydrofuran gequollen und nach Zugabe von 4 ml (0.04 mol, 117 Äquivalente) Phenylacetylen eine Stunde unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, im Membranpumpenvakuum mit Tetrahydrofuran (4 ml, 30 x), entionisiertem Wasser (4 ml, 10 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 30 x), Dichlormethan (4 ml, 30 x), Tetrahydrofuran (4 ml, 25 x), Dichlormethan (4 ml, 25 x) und Tetrahydrofuran (4 ml, 30 x) gewaschen und im Membranpumpenvakuum 4 h getrocknet.

Ausbeute: 480 mg, oranges Harz.

Zur Abspaltung vom polymeren Träger werden 480 mg (0.27 mmol) Harz (0.56 mmol/g) gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift in 4.0 ml Tetrahydrofuran und 1.0 ml Methanol vorgelegt und nach Zugabe von 51 mg (0.94 mmol, 3.5 Äquivalente) Natriummethanolat 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Harz in einen Spritzenreaktor überführt, die Reaktionslösung im Membranpumpenvakuum entfernt und der polymere Träger mit Methanol (2 ml, 40 x) und Tetrahydrofuran (2 ml, 40 x) gewaschen. Das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt, der Rückstand in 3 ml gesättigter Natriumchloridlösung aufgenommen, und die wässrige Phase achtmal mit jeweils 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt.

Es verbleiben 81 mg (Rohprodukt: 40%, Reinheit 25%, $R_t = 3.60$ min (Acetonitril/Wasser 30:70, Luna RP-C18)) eines gelben Öls, dessen Reinigung

4 Experimenteller Teil

mittels präparativer RP-HPLC mit Acetonitril/Wasser 30:70 über eine Luna RP-C18-Säule erfolgt.

Ausbeute: 20 mg (0.06 mmol, 9%) **46**, farbloses Öl.

Die analytischen Daten stimmen mit dem in Lösung dargestellten Produkt **46** überein.

5 Anhang

5.1 Verwendete Abkürzungen

| | |
|----------|---|
| Ø | Durchmesser |
| AAV | allgemeine Arbeitsvorschrift |
| abs. | absolut |
| Äquiv. | Äquivalent(e) |
| Aromat. | aromatisch |
| ber. | berechnet |
| Boc | <i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl |
| br | breit |
| COSY | correlated spectroscopy |
| δ | chemische Verschiebung |
| d | Dublett, bei Reaktionszeiten: Tag(e) |
| DCC | <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid |
| dd | doppeltes Dublett |
| ddd | Dublett doppelter Dubletts |
| DEPT | distortionless enhancement by polarization transfer |
| DIAD | Diisopropyl azodicarboxylat |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| DMAP | Dimethylaminopyridin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EDT | Ethandithiol |
| Et | Ethyl |
| FD | Feld-Desorption |
| Fmoc | 9-Fluorenylmethoxycarbonyl |
| gef. | gefunden |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde(n) |
| HMBC | heteronuclear multiple bond correlation |
| HMQC | heteronuclear multiple quantum coherence |
| HPLC | high pressure liquid chromatography |
| HR-MS | high resolution mass spectroscopy |
| <i>i</i> | <i>iso</i> |

| | |
|---------------|---|
| IR | Infrarotspektroskopie, Infrarot-Spektrum |
| nJ | Kopplungskonstante (n = Zahl der die Kopplung vermittelnden Bindungen) |
| konz. | Konzentriert |
| l/min | Längeneinheiten pro Minute |
| Lit. | Literatur |
| m | Multipllett |
| M | molar |
| M^+ | Molekül-Ion |
| mCPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Me | Methyl |
| min | Minuten |
| NMR | magnetische Kernresonanz |
| NMO | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid |
| NOE | Kern-Overhauser-Effekt |
| Ph | Phenyl |
| ppm | parts per million |
| q | Quartett |
| quant. | quantitativ |
| quart. | quartär |
| R_f | Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie) |
| RP | reverse phase |
| R_t | Retentionsfaktor (analytische RP-HPLC) |
| R_T | Retentionsfaktor (präparative RP-HPLC) |
| R_t | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| SPOS | solid phase organic synthesis |
| t | Reaktionszeit, NMR-Spektroskopie: Triplet |
| T | Temperatur |
| tert. | tertiär |
| TBTU | 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborat |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| THF | Tetrahydrofuran |
| $\tilde{\nu}$ | Wellenzahl |

5.2 Literaturverzeichnis

- ¹ a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436-2488; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288-2337; b) J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19-46; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 17-42; c) J. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555-600; d) A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449-472; e) B. Agnew, R. F. Sevice, M. Enserink, D. Normile, E. Marshal, C. Sander, M. R. Reich, *Science* **2000**, *287*, 1951-1981; f) 24 e.
- ² R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.
- ³ a) H. An, P. D. Cook, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3311-3340; b) C. M. Baldino, *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 89-103; c) D. L. Boger, J. Desharnais, K. Capps, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4270-4309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4138-4176.
- ⁴ a) D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509; b) T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325-3344; c) D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2569-2594; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174-1196.
- ⁵ a) B. Zaleska, R. Socha, M. Karelus, E. Szneler, J. Grochowski, P. Serda, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2334-2337; b) Z. Zhu, B. McKittrick, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7479-7482; c) K. E. Nelson, M. Levy, S. L. Miller, *Biochemistry* **2000**, *39*, 3868-3871; d) F. Heaney, J. Fenlon, P. McArdle, D. Cunningham, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1122-1132.
- ⁶ a) C. J. Dinsmore, J. H. Hutchinson, T. M. Williams PCT Int. Appl. WO 99 09, 985 (Cl. A61 K31/495), **1999**, GB Appl. 98/975, **1998**; b) B. Baudoin, N. Dereu, Y. El-Ahmad, P. Jimonet, A. Le Brun PCT Int. Appl. WO 99 41, 242 (Cl. C07D241/08), **1999**, U.S. Appl. PV 81, 602, **1998**; c) N. J. Anthony, T. M. Ciccarone, C. J. Dinsmore, R. P. Gomez, T. M. Williams, G. D. Hartman U. S. 5,856,326 (Cl. 514-252; A61 K31/ 495) **1999**, U. S. Appl. 470, 690, **1995**; d) A. Benjahad, R. Benhaddou, R. Granet, M. Kaouadji, P. Krausz, S. Piekarski, F. Thomason, C. Bosgiraud, S. Delebassée, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9545-9548.
- ⁷ a) T. P. Burkholder, M. E. Kudlacz, Le Tieu-Binh PTC Int. Appl. WO 96 28,441 (Cl. C07D403/06), **1996**; U. S. Appl. 404, 788, **1995**; b) M. Matsuo, D. Hagiwara, H. Miyake PTC Int. Appl. WO 96 37,488 (Cl. C07D403/06), **1996**; GB Appl.95/10, 600, **1995**; c) T. P. Burkholder, Le Tieu-Binh, E. M. Kudlacz PTC Int. Appl. WO 96 32,385 (Cl. C07D241/04), **1996**; U. S. Appl. 421, 719, **1995**.
- ⁸ a) C. E. Farmitalia, J. Kokai, T. Koho JP 61, 167, 686 [86, 167, 686] (Cl. C07D457/02) **1986**, GB Appl. 85/1,078, **1985**; b) K. Schoenafinger, R. Beyerle, W. Schindler Eur. Pat. Appl. 3, 817, 198, **1988**; c) W. C. Lumma, W. S. Saari U. S. 4, 163, 849 (Cl. 544-357; A61 K31/495), **1979**, Appl. 887, 693, **1978**.
- ⁹ K. L. Yu, G. Rajakumar, L. K. Srivastava, R. K. Misha, R. Johnson, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1430-1436.
- ¹⁰ S. Maignan, J. P. Guilloteau, Y. M. Choi-Sledeski, M. R. Becker, W. R. Ewing, H. W. Pauls, A. P. Spada, V. Mikol, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 685-690.
- ¹¹ S. Kitamura, H. Fukushi, T. Miyawaki, M. Kawamura, Z. Terashita, H. Sugihara, T. Naka, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *9*, 258-267.
- ¹² S. Herrero, A. Salgado, M. T. García-López, R. Herranz, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4899-4902.
- ¹³ a) J. J. Tufariello in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, (Hrsg.: A. Padwa), Wiley-Interscience, **1984**, 83-168; b) A. Padwa, W. H. Pearson in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry towards Heterocycles and Natural Products*,

(Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **2002**; c) A. Goti, M. Cacciarini, F. Cardona, F. M. Cordero, A. Brandi, *Org. Lett.* **2001**, *9*, 1367-1369.

¹⁴ a) E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3331-3341; b) E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1957-1959.

¹⁵ a) A. C. Cope, A. C. Haven Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4896-4903; b) O. H. Wheeler, P. H. Gore, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3363-4336; c) J. A. Robi, J. R. Hwu, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5913-5916.

¹⁶ a) S.-I. Murahashi, H. Mitsui, T. Watanabe, S. Zenki, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1049-1052; b) T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 549-551; c) W. R. Bowman, R. D. Davies, A. M. Z. Slawin, G. S. Sohal, R. B. Titman, D. J. Wilkins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 155-161; d) W. Oppolzer, J. Deerberg, O. Tamura, *Helvetica Chimica Acta* **1994**, *77*, 554-560.

¹⁷ a) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4743-4748; b) ausgehend von acyclischen Hydroxylaminen: S. A. Ali, S. M. A. Hashmi, M. N. Siddiqui, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 14917-14928; c) Darstellung mittels elektrochemischer Oxidation, ausgehend von einem acyclischen Hydroxylamin: T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 549-551.

¹⁸ a) A. Goti, S. Cicchi, V. Fedi, L. Nannelli, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-3125; b) S. A. Ali, S. M. A. Hashmi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2699-2703.

¹⁹ S.-I. Murahashi, H. Mitsui, T. Shiota, T. Tsuda, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1990**, *95*, 1736-1744.

²⁰ R. C. Bernotas, G. Adams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7339-7342.

²¹ a) Y. Yu, M. Ohno, S. Eguchi, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4965-4968; b) R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316-1318, c) S. I. Murahashi, T. Shiota, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.

²² a) S. W. Baldwin, B. G. Young, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6819-6822; b) R. Curci, M. Fiorentino, L. Troisi, J. Edwards, R. Pater, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758-4760.

²³ a) A. E. McCaig, R. H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3939-3942; b) W. W. Zajak, T. R. Walters, M. G. Darcy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856-5860.

²⁴ a) F. Pisaneschi, C. D. Monica, F. M. Cordero, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5711-5714; b) S. Kobayashi, R. Akiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9211-9214; c) W. J. Haap, D. Kaiser, T. B. Walk, G. Jung, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3705-3724; d) G. Desimoni, G. Faita, A. Galbiati, D. Pasini, P. Quadrelli, F. Rancati, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 333-337; e) D. S. Tan, M. A. Foley, B. R. Stockwell, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9073-9087; f) O. Tamura, S. Yoshida, H. Sugita, N. Mita, Y. Uyama, N. Morita, M. Ishiguro, T. Kawasaki, H. Ishibashi, M. Sakamoto, *Synlett* **2000**, 1553-1556; g) O. Tamura, N. Mita, T. Okabe, T. Yamaguchi, C. Fukushima, M. Yamashita, Y. Morita, N. Morita, H. Ishibashi, M. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2602-2610; h) G. Faita, A. Paio, P. Quadrelli, F. Rancati, P. Seneci, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1265-1269.

²⁵ R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403-419.

²⁶ R. Huisgen, H. Seidl, I. Bruning, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1102-1116.

²⁷ a) R. Sustmann, R. Schubert, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2739-2742; b) K. N. Houk, J. Sims, R. E. Duke, R. W. Strozier, J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301; c) I. Flemming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Weinheim, Verlag Chemie, **1979**; d) P. N. Confalone, E. M. Huie in *Organic Reactions*, (Hrsg. A. S. Kende), Vol. 36, Wiley, **1988**, 1-173; e) R. Brückner, *Reaktionsmechanismen, Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Heidelberg, Spektrum Verlag, **1996**.

- ²⁸ a) S. Kobayashi, K. A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **2002**; b) Y. Hu, K. N. Houk, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8239-8243; c) S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5911-5920; d) 55 a; e) 13 b.
- ²⁹ a) R. Alibés, F. Busque, P. de March, M. Figueredo, J. Font, T. Parella, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10857-10878; b) R. Herrera, A. Nagarajan, M. A. Morales, F. Méndez, H. A. Jiménez-Vázquez, L. G. Zepeda, J. Tamariz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1252-1263; c) S. A. Ali, S. M. A. Hashmi, *J. Chem. Perkin Trans. 2* **1998**, 2699-2703; d) M. Joucla, D. Gree, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2315-2322.
- ³⁰ a) G. B. Muallen, J. J. Tufariello, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3638-3639; b) P. DeShong, W. Li, J. W. Kennigton, H. L. Ammon, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1364-1373.
- ³¹ a) J. J. Tufariello, J. P. Tette, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3866-3869; b) 56 b.
- ³² a) O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikushi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi, M. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544-8551; b) N. Langlois, F. Rakotondrandany, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2437-2448.
- ³³ a) T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4004-4005; b) A. Budzińska, W. Sas, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2021-2030; c) W. Oppolzer, J. I. Grayson, *Helvetica Chimica Acta* **1980**, *63*, 1706-1710.
- ³⁴ M. Boruah, D. Konwar, *J. Chem. Research (S)* **2000**, 232-233.
- ³⁵ a) G. E. Keck, S. Fleming, D. Nickell, P. Weider, *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 281-286; b) S. B. King, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5089-5090.
- ³⁶ a) N. A. LeBel, N. D. Ojha, J. R. Menke, R. J. Newland, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2896-2898; b) P. G. Wuts, Y. W. Jung, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5989-5994; c) J. Marcus, J. Brussee, A. v. d. Gen, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2513-2517; d) 36 b.
- ³⁷ a) M. Nitta, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 877-878; b) M. Nitta, A. Yi, T. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 991-994; c) P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, D. Simoni, *Synthesis* **1987**, 276-278; d) B. M. Trost, L. Li, S. D. Guile, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8745-8747; e) S. Aoyagi, R. Tanaka, M. Naruse, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8397-8406; f) F. J. Duff, V. Vivien, R. H. Wightman, *Chem. Commun.* **2000**, 2127-2128.
- ³⁸ A. B. Homes, A. B. Hughes, A. L. Smith, *Synlett* **1990**, 47-48 und dort zitierte Literatur.
- ³⁹ a) G. Broggini, G. Zecchi, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1431-1434; b) P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Milán, A. Alvarez-Larena, J. F. Pinella, E. Molins, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2979-2988.
- ⁴⁰ a) J. J. Tufariello, G. B. Muallen, J. J. Tegeler, E. J. Trybulski, S. E. Wong, S. A. Ali, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435-2442; b) N. A. LeBel, M. E. Post, D. J. Huang, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1819-1823; c) N. A. LeBel, L. A. Spurlock, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1337-1339.
- ⁴¹ a) S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3219-3222; b) S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4339-4354.
- ⁴² A. P. Patron, A. Pervin, Biocept Inc. *US 6433134*, **2002**, 28 S..
- ⁴³ S. R. Aspinall, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1202-1204.
- ⁴⁴ a) *Organikum*, 19. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) T. Eicher, L. F. Tietze, *Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 1. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**.
- ⁴⁵ a) E. Ponnusamy, U. Fotadar, A. Spisni, D. Fiat, *Synthesis* **1996**, 48-49; b) J. M. Kane, A. A. Carr, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3019-3020.
- ⁴⁶ O. Keller, W. E. Keller, G. v. Look, G. Wersin, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 160-170.

- ⁴⁷ S. Cicchi, J. Nunes Jr., A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 419-421.
- ⁴⁸ a) F. A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I. J. Turchi, W. H. Watson, J. S. Chen, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000-2005; b) F. A. Davis, S. Chattopadhyay, J. C. Towson, S. Lal, T. Reddy, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2087-2089.
- ⁴⁹ B. Hinzen, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perk. I* **1997**, 1907-1908.
- ⁵⁰ a) K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909; b) J. J. Tufariello in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, (Hrsg.: A. Padwa), 1. Aufl., Wiley-Interscience, **1984**, 83-168.
- ⁵¹ a) D. A. Perarnau, P. de March, M. Figueredo, J. Font, A. Soria, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4267-4274; b) F. Busqué, P. de March, M. Figueredo, J. Font, M. Monsalvatje, A. Virgili, Á. Álvarez-Larena, J. F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8578-8585; c) M. Closa, P. de March, M. Figueredo, J. Font, A. Soria, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16803-16816; d) S. A. Ali, J. H. Khan, M. I. M. Wazeer, H. P. Perzanowski, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5979-5986.
- ⁵² R. C. Bernotas, J. S. Sabol, L. Sing, D. Friedrich, *Synlett*, **1999**, 653-655.
- ⁵³ a) D. St. C. Black, R. F. Crozier, V. C. Davis, *Synthesis*, **1975**, 205-221; b) D. Seebach, I. M. Lyapkalo, R. Dahinden, *Helvetica Chimica Acta* **1999**, *82*, 1829-1842; c) T. Eicher, S. Hauptmann, *Chemie der Heterocyclen, Struktur, Reaktionen und Synthesen*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**; d) R. Huisgen, K. Niklas, *Heterocycles* **1984**, *1*, 21-26; e) E. Lopez-Calle, W. Eberbach, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 301-302.
- ⁵⁴ a) S. Minakata, T. Ezoe, K. Nakamura, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5205-5208; b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227-2302; c) S. Kobayashi, M. Kawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5840-5841; d) A. I. Sanchez-Blanco, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7923-7926.
- ⁵⁵ a) J. Tanaka, S. Kanemasa, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 899-905; b) L. R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2265-2272.
- ⁵⁶ a) J. J. Tufariello, J. P. Tette, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3866-3869; b) A. R. Ritter, M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4602-4611.
- ⁵⁷ a) O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikushi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi, M. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544-8551; b) N. Langlois, F. Rakotondradany, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2437-2448.
- ⁵⁸ a) T. Koizumi, H. Hirai, E. Yoshii, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4004-4005; b) A. Budzińska, W. Sas, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2021-2030.
- ⁵⁹ a) J. D. White, P. R. Blankemore, E. A. Korf, A. F. T. Yokochi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 413-415; b) B. Westermann, A. Walter, U. Flörke, H.-J. Altenbach, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375-1378; c) N. R. Natale, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5009-5012; d) G. A. Molander in *Organic Reactions*, (Hrsg. L. A. Paquette), John Wiley & Sons, **1994**, 211-367; e) G. E. Keck, T. T. Wagner, S. F. McHardy, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11755-11772; f) P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693-2698; g) G. E. Keck, S. F. McHardy, T. T. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7419-7422; h) X. Gu, D. P. Curran in *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Hrsg. M. Beller, C. Bolm), Wiley, Weinheim, **1998**, 425-438.
- ⁶⁰ Die erste reduktive N-O-Bindungsspaltung an einem polymergebundenen Isoxazolidin wurde unter variierten Bedingungen und aufgrund des Substitutionsmusters von Cordero und Brandi, sowie deren Mitarbeitern, mit nur mäßigem Erfolg vorgestellt, vgl. 24 a.

- ⁶¹ a) A. Guarna, A. Guido, A. Goti, A. Brandi, F. De Sarlo, *Synthesis* **1989**, 175-178; b) B. M. Trost, L. S. Chupak, T. Lübbers, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1732-1740; c) F. M. Cordero, A. Brandi, S. Cristilli, F. De Sarlo, G. Viti, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12713-12726; d) J. W. Bode, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6410-6424; e) H. Miyabe, C. Ushiro, M. Ueda, K. Yamakawa, T. Naito, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 176-185.
- ⁶² A. Goti, V. Fedi, L. Nannelli, F. De Sarlo, A. Brandi, *Synlett* **1997**, 577-579; b) 24a.
- ⁶³ a) S. A. Ali, H. A. Al-Muallem, *Tetrahedron* **1993**, *33*, 7373-7384; b) S. Baskaran, H. G. Aurich, F. Biesemeier, K. Harms, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12249-12264; c) S. M. A. Hashmi, S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1255-1256; d) Bisher konnten de March und Mitarbeiter das bislang einzige Beispiel einer [3+2] Cycloaddition mit einem Nitron der dritten Generation realisieren: 39 b.
- ⁶⁴ R. Santini, M. C. Griffith, M. Qi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951-8954.
- ⁶⁵ a) F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091-2157; b) S. S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328-1333; c) B. A. Bunin, *The Combinatorial Index*, Academic Press, London, **1998**; d) C. Mathé, C. Périgaud, G. Gosselin, J. L. Imbach, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8547-8550; e) *Advanced ChemTech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry*, Advanced ChemTech, Louisville, Kentucky, **1998**.
- ⁶⁶ a) G. Bhalay, P. Blaney, V. H. Palmer, A. D. Baxter, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8375-8378; b) C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7227-7230; c) R. Frenette, R. W. Friesen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9177-9180; d) S. Chamoin, S. Houldsworth, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4175-4178.
- ⁶⁷ D. Fancelli, M. C. Fagnola, D. Severino, A. Bedeschi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2311-2314.
- ⁶⁸ T. M. Fyles, C. C. Leznoff, J. Weatherston, *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 1031-1041.
- ⁶⁹ G. J. Kuster, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3613-3616.
- ⁷⁰ E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9616-9617.
- ⁷¹ a) Y. Yu, M. Ohno, S. Eguchi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 823-832; b) J. P. Freeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 241-261; c) 53 a; Andere Umlagerungsprodukte werden in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des Isoxazolins erhalten, wie am Beispiel von 3-Methyl- Δ^4 -Isoxazolinen von Eguchi, Winterfeldt und Padwa gezeigt: d) E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3196-3204; e) A. Padwa, M. Meske, Z. Ni, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 89-106.
- ⁷² S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351-3354.
- ⁷³ N. Schlienger, M. R. Bryce, T. K. Hansen, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10023-10030.
- ⁷⁴ T. K. Hansen, N. Schlienger, B. S. Hansen, P. H. Andersen, M. R. Bryce, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3651-3654.
- ⁷⁵ a) P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527-4554; b) S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385-15443; c) S. E. Gibson, N. Guillo, M. J. Tozer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 585-615.
- ⁷⁶ a) B. C. Hamper, D. R. Duskesherer, M. S. South, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3671-3674; b) V. Krchňák, Z. Flegelová, A. S. Weichsel, M. Lebl, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6193-6196; c) R. Devraj, M. Cushman, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9368-9373; d) T. A. Rano, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3789-3792; e) L. S. Richter, T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6193-6196.
- ⁷⁷ O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28.

- ⁷⁸ T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1639-1642.
- ⁷⁹ L. S. Richter, T. R. Gadek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4705-4706.
- ⁸⁰ Bisher sind nur Lewisäure-katalysierte [3+2] Cycloadditionen mit einem acyclischen polymergebundenen Nitron und einem Alken unter Verwendung von Ytterbiumtriflat bekannt: S. Kobayashi, R. Akiyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9211-9214.
- ⁸¹ S. M. A. Hashmi, S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12959-12972.
- ⁸² D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratorial Chemicals* **1998**, Wiley-VCH Weinheim.
- ⁸³ F. A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I. J. Turchi, W. H. Watson, J. Shyong, M. Chen, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000-2005.
- ⁸⁴ a) D. J. Dixon, S. V. Ley, D. J. Reynolds, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1621-1636; b) M. Nitta, T. Kobayashi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1401-1406.
- ⁸⁵ P. Etmayer, D. France, J. Gounarides, M. Jarosinski, M. S. Martin, J. M. Rondeau, M. Sabio, S. Topiol, B. Weidmann, M. Zurini, K. W. Bair, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 971-980.
- ⁸⁶ a) *The Fine Art of Solid Phase Synthesis Novabiochem® 2002/3 Catalog*, Novabiochem, **2002**; b) F. D. T. Lung, C. R. King, P. P. Roller, *Letters in Peptide Science*, **1999**, *6*, 45-49; c) J. W. Perich, N. J. Ede, S. Eagle, A. M. Bray, *Letters in Peptide Science*, **1999**, *6*, 91-97; d) L. F. Bonewald, L. Bibbs, S. A. Kates, A. Khatri, J. S. McMurray, K. F. Medzihradzsky, S. T. Weintraub, *J. Peptide Res.*, **1999**, *53*, 161-169.

5.3 Spektren

