

Untersuchungen zur Synthese von Pilocarpin und Isopilocarpin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dimitrula Cougali

aus Mettmann

April 2008

Ausgeführt am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Koreferent: Prof. Dr. T. J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2008

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Dissertation eigenständig und ohne unerlaubter Hilfe verfasst wurde. Alle benutzten Quellen und Hilfsmittel habe ich genau angegeben und ich habe alles kenntlich gemacht, was aus Arbeiten anderer unverändert oder mit Änderungen entnommen wurde.

Düsseldorf, den 30. März 2008

(Dimitrula Cougali)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2003- April 2008 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Ich danke herzlich Herrn Prof. Dr. M. Braun für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die interessante Themenstellung. Besonders bedanke ich mich für die intensive Betreuung und die wertvollen Anregungen.

*Geh nicht nur die glatten Straßen,
geh Wege die noch niemand ging,
damit du Spuren hinterlässt
und nicht bloß Staub.*

(Antoine de Saint-Exupéry)

Για την οικογενεια μου

Σας αγαπω

0. Inhaltsverzeichnis

0.	Inhaltsverzeichnis	1
1.	Einleitung und Problemstellung	8
1.1	Einleitung.....	8
1.2	Pharmakologische Wirkung der Parasympathomimetika.....	9
1.3	Vorkommen und Isolierung des Pilocarpins.....	11
1.4	Aufgabenstellung.....	11
1.5	Literaturbekannte Synthesen.....	12
1.6	Syntheseplanung.....	23
2.	Allgemeiner Teil	25
2.1	C-C-Knüpfungsmethoden zur Darstellung des Pilocarpins 1	25
2.2	Darstellung der Imidazolderivate	26
2.2.1	Metallierung des Imidazols und seiner Derivate in 5-Position -Darstellung von 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-carbaldehyd 54 -.....	26
2.3	Darstellung der Lactonderivate	27
2.3.1	Darstellung der Ethyltetronsäure 83 und ihrer Derivate.....	28
2.4	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Metallierung von Imidazolderivaten	31
2.5	Metathese	34
2.5.1	Einleitung.....	34
2.5.2	Versuche zur Darstellung des Pilocarpins 1 durch Olefinmetathese.....	38
2.6	Darstellung des Pilocarpins über Enolate	43
2.6.1	Einleitung.....	43

0. Inhaltsverzeichnis	2	
2.6.2	Regio- und Stereokontrolle bei der Lithium-Enolat-Bildung.....	44
2.6.3	Stereoselektive Enolataddition.....	47
2.6.4	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Enolate.....	48
2.7	C-C-Kupplungsreaktionen über Imine.....	56
2.8	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Aminoketone.....	59
2.9	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Dithiane.....	64
2.10	C-C-Verknüpfung durch Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung.....	69
2.10.1	Einleitung.....	69
2.10.2	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins 1 unter Anwendung der Suzuki-Kupplung.....	73
2.11	Asymmetrische Hydrierung.....	78
2.11.1	Problematik der asymmetrischen Synthese in der Naturstoffchemie.....	78
2.11.2	Katalyse.....	79
2.11.3	Rhodiumkatalysierte asymmetrische Synthese.....	80
2.11.4	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins 1 via Hydrierung.....	83
3.	Zusammenfassung.....	90
4.	Experimenteller Teil.....	98
4.1	Danksagung.....	98
4.2	Geräte.....	100
4.3	Reagenzien.....	100
4.3.1	Absolute Lösungsmittel.....	100
4.3.2	NMR-spektroskopische Lösungsmittel.....	101

4.4	Allgemeine Anmerkungen zur Reaktionsdurchführung	102
4.4.1	Versuchsaufbau beim Arbeiten unter inerten Bedingungen.....	102
4.4.2	Erzeugung tiefer Temperaturen.....	103
4.5	Käufliche Reagenzien mit Herstellernachweis	103
4.6	Darstellung der Imidazolderivate	104
4.6.1	1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol 75	104
4.6.2	Darstellung von 5-Iod-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol 110	105
4.6.3	Darstellung von Imidazol-Zink-Iodid 105	106
4.7	Darstellung der Lactonderivate	106
4.7.1	Darstellung von 2-Ethyl-acetessigsäureethylester 81	106
4.7.2	Darstellung von 4-Brom-2-Ethyl-acetessigsäureethylester 82	107
4.7.3	Darstellung von 3-Ethyl-4-hydroxy-5 <i>H</i> -furan-2-on 83	107
4.7.4	Darstellung von 4-(Tetra- <i>n</i> -butylammonium)- 3-ethyl-5 <i>H</i> -furan-2-onat 84	108
4.7.5	Darstellung von 3-Ethyl-4-trifluormethansulfonyloxy- 5 <i>H</i> -furan-2-on 77	109
4.7.6	Darstellung von 4-Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran-3-yl- 1,1,2,2,3,3,4,4,4- nonafluorbutan-1-sulfonat 78	109
4.7.7	Darstellung von 4-Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran-3-yl- 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluor-butan-1-sulfonat 78	111
4.7.8	Versuch zur Darstellung von 4-Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran- 3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat 78	112
4.7.9	3-Ethyl-4-trifluormethansulfonyloxy-5 <i>H</i> -furan-2-on 77	112
4.8	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins durch Metallierung des Imidazols und derer Derivate	113
4.8.1	Versuch zur Darstellung von 1,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -Imidazol 86	113
4.8.2	Versuch zur Darstellung von 1,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -Imidazol 86	113
4.8.3	Versuch zur Darstellung von 1,5-Dimethyl-1 <i>H</i> -Imidazol 86	114
4.8.4	Darstellung von 1,5-Dimethyl-2-(phenylthio)-1 <i>H</i> -Imidazol 88	114

4.8.5	Versuch zur Darstellung 1-Methyl-5-(² H ₁)-ethyl-2-(phenylsulfanyl)-1 <i>H</i> -Imidazol 89	115
4.8.6	Versuch zur Darstellung von 2-[1-Methyl-2-(phenylsulfanyl)-1 <i>H</i> -Imidazol-5-yl]-1-phenylethan-1-ol 90	115
4.9	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Ringschluss-Metathese	116
4.9.1	Darstellung von 2-Brommethyl-prop-2-en-1-ol 112	116
4.9.2	Darstellung von 2-(Brommethyl)allylmetacrylat 106	116
4.9.3	Versuch zur Darstellung von 2-(Brommethyl)allylmetacrylat 106	117
4.9.4	Versuch zur Darstellung von 2-(1,3-Dithian-2-yl-methyl)prop-2-en-1-ol 114	118
4.9.5	Darstellung von 2-[(1-Methyl-1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)methyl]prop-2-en-1-yl-2-methyl-prop-2-enoat 107	118
4.9.6	Versuch zur Darstellung von 4-(Brommethyl)-3-methylfuran-2(5 <i>H</i>)-on 124	119
4.9.7	Versuch zur Darstellung von 4-(Brommethyl)-3-methylfuran-2(5 <i>H</i>)-on 124	119
4.10	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Addition-Eliminierungsreaktion mit Enolaten	120
4.10.1	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetat 150	120
4.10.2	Versuch zur Darstellung von 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-carbonsäure 157	121
4.10.3	Darstellung von 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-carbonsäure 157	121
4.10.4	Versuch zur Darstellung von 3-Ethyl-4-(2-hydroxyethyl)furan-2(5 <i>H</i>)-on 156	122
4.10.5	Versuch zur Darstellung von 3-Ethyl-4-(2-hydroxyethyl)furan-2(5 <i>H</i>)-on 156	122
4.10.6	Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155	123
4.10.7	Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetylchlorid 158	123

0. Inhaltsverzeichnis	5	
4.10.8	Versuch zur Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetat 150	124
4.10.9	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-(4-ethyltetrahydro-5-oxofuran-3-yl)acetat 151	124
4.10.10	Versuch zur Darstellung von <i>S-tert</i> -Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)ethanthionat 153	125
4.10.11	Versuch zur Darstellung von <i>S-tert</i> -Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)ethanthionat 153	125
4.10.12	Versuch zur Darstellung von 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-carbaldehyd 155	126
4.11	Versuche zur Darstellung des Pilocarpins über Addition-Eliminierungsreaktion via Imine	126
4.11.1	Darstellung von N-Methyl-ethylamin 159	126
4.11.2	Darstellung von Cynnamylaldehyd 166	127
4.11.3	Darstellung von (<i>E</i>)-N-Ethylidenpropan-2-amin 161	128
4.11.4	Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155	128
4.11.5	Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-tetrahydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 162	129
4.11.6	Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155	129
4.12	Versuche zur Darstellung des Pilocarpins über Dithiane	130
4.12.1	Versuch zur Darstellung von 2-Ethyl(4-ethyl-tetrahydro-5-oxofuran-3-yl)-1,3-dithian-2-carbaldehyd 184a	130
4.12.2	Versuch zur Darstellung von 2-Ethyl(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)-1,3-dithian-2-carbaldehyd 184b	130
4.12.3	Darstellung von 4-(1,3-Dithian-2-yl)-3-ethylfuran-2(<i>5H</i>)-on 187	131
4.12.4	Versuch zur Darstellung von 4-(1,3-Dithian-2-yl)-3-ethyl-dihydrofuran-2(<i>3H</i>)-on 186	131

4.13	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins via Aminoketone	132
4.13.1	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-hydroxypropylcarbammat 171	132
4.13.2	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-oxopropylcarbammat 167	132
4.13.3	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-oxopropylcarbammat 167	133
4.13.4	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-methylallylcarbammat 173	133
4.13.5	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-oxopropylcarbammat 167	134
4.13.6	Umsetzung des Aminoketons mit Elektrophilen.....	135
4.13.7	Versuch zur Darstellung von <i>tert</i> -Butyl[3-(4-ethyl-5oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-2-oxo-propyl]carbammat 175	135
4.13.8	Versuch zur Darstellung von <i>tert</i> -Butyl[3-(4-ethyl-5oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-2-oxo-propyl]carbammat 175	136
4.13.9	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-oxo-4-phenylbutylcarbammat 176	136
4.13.10	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl[2-oxo-3-(5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propyl]carbammat 178	136
4.13.11	Versuch zur Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-oxobutylcarbammat 179	137
4.13.12	Versuch zur Darstellung von <i>tert</i> -Butyl[3-(4-ethyl-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-2-oxo-propyl]carbammat 177	137
4.13.13	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl-2-oxo-4,6-diphenylhex-5-enylcarbammat 180	137
4.13.14	Darstellung von (<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl-2-oxo-4,6-dimethylhex-5-enylcarbammat 181	138
4.13.15	Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-4-hydroxy-2-oxo-4-phenylbutylcarbammat 174	138
4.14	Versuch zur Darstellung des Pilocarpins via Suzuki-Kupplung	139
4.14.1	Darstellung von Allylboronsäure 208	139
4.14.2	Versuch zur Darstellung von Kaliumallyltrifluorborat 205	140
4.14.3	Darstellung von Kaliumallyltrifluorborat 205	140
4.14.4	Darstellung von Kaliumbenzyltrifluorborat 200	141
4.14.5	Allgemeine Arbeitsdurchführung zur Suzuki-Kupplung.....	142
4.14.6	Versuch zur Darstellung von 4-Allyl-3-ethylfuran-2(5 <i>H</i>)-on 206	142
4.14.7	Darstellung von 4-Benzyl-3-ethyl-2(5 <i>H</i>)-furanon 201	142
4.14.8	Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155	143

0. Inhaltsverzeichnis	7
4.15 Hydrierungen	143
4.15.1 Allgemeine Vorschriften zu den Hydrierungsversuchen.....	143
4.15.2 Versuch zur Hydrierung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl) acetsäure 157	144
4.15.3 Darstellung von <i>tert</i> -Butyl-2-(4-ethyl-tetrahydro-5-oxofuran-3yl) acetate 151	144
4.15.4 Darstellung von Homopilopsäure 203	146
4.15.5 Darstellung von 4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2(3 <i>H</i>)-on 202	146
5. Anhang	147
5.1 Abkürzungen	147
5.2 Spektrenanhang	149
6. Literaturverzeichnis	153

1. Einleitung und Problemstellung

1.1 Einleitung

Naturstoffe^[1] sind seit alters her von großer Bedeutung für die Menschen, da es sich bei ihnen oft um Substanzen mit hoher biologischer Wirksamkeit handelt. Sowohl ihre Giftwirkung als auch ihre medizinische Anwendung in Form von Kräutern wurde in der Antike genutzt. Heutzutage finden sie Einsatz in der Nahrung, im Pflanzenschutz und in der Medizin, wobei in der Humanmedizin etwa 100 Naturstoffe als pharmazeutische Wirkstoffe bekannt sind^[1]. Dazu zählen z.B. die Antibiotika, welche überwiegend von Mikroorganismen gebildet werden, die Herzglycoside, deren Wirkung bereits vor dreieinhalbtausend Jahren beschrieben wurde und die Alkaloide. Dieser Stoffklasse gehört das Pilocarpin an, dessen Synthese im Blickpunkt im Rahmen dieser Arbeit steht.

Das Alkaloid Pilocarpin **1** stammt aus den Blättern des südamerikanischen Strauches der Rutaceae-Familie, *Pilocarpus jaborandi*, welcher als Nebenalkaloide Pilosin und Isopilocarpin **2** in seinen Blättern enthält. Bereits im 16. und 17. Jahrhundert erkannten europäische Forscher (Soares, Piso und Marcgrave) die schweiß- und speicheltreibende Wirkung der Blätter des Jaborandi-Strauches, weshalb sie zur Behandlung vieler Krankheiten Einsatz fanden^[2]. Das aus den Blättern des Jaborandi-Strauches isolierte Pilocarpin fand unter anderem Verwendung als Mittel gegen Fieber, Stomatitis, Enterokolitis, Laryngitis, Bronchitis, Pneumonie, Ödeme, Vergiftungen und Neurosen^[2]. Das Pilocarpin wurde 1875 von Hardy und Gerrard unabhängig voneinander aus den Blättern eines Strauches der Rutaceae-Familie isoliert^[3]. Die Strukturaufklärung des Pilocarpins und des Isopilocarpins erfolgte von A. Pinner und H. A. D. Jowett^[4].

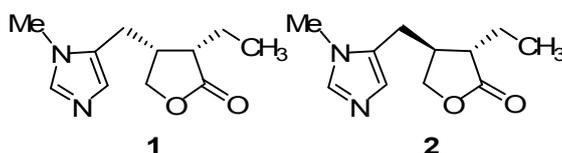


Abbildung 1: **1** (+)-Pilocarpin, **2** (+)-Isopilocarpin

Sie zeigten, dass die Pilocarpinalkaloide aus einem Furanon- und einem Imidazolring bestehen, welche über eine Methylengruppe miteinander verbunden sind.

1.2 Pharmakologische Wirkung der Parasympathomimetika

Pilocarpin, wie auch Muscarin und Nicotin, sind parasympathikomimetisch wirkende Arzneistoffe. Als Parasympathomimetika bezeichnet man Pharmaka, deren Wirkungen über eine Stimulation peripherer Acetylcholinrezeptoren zustande kommen. Dabei unterscheidet man zwischen direkt und indirekt wirkenden Parasympathomimetika. Erstere, zu denen das Pilocarpin zählt, stimulieren unmittelbar die Acetylcholinrezeptoren. Die indirekt wirkenden hemmen die Acetylcholinesterase und aktivieren die Rezeptoren dadurch, dass das Acetylcholin verlangsamt abgebaut wird^[5]. Parasympathomimetika zeichnen sich demnach dadurch aus, dass sie wie Acetylcholin eine hohe Affinität zu den postganglionären Muscarin-Rezeptoren (m-Cholinorezeptoren) oder Nicotin-Rezeptoren (n-Cholinorezeptoren) aufweisen^[6]. Sie bewirken eine Erregung des Parasympathikus, wobei als Transmitter in den Synapsen postganglionärer parasympathischer Nervenfasern das Acetylcholin dient. Acetylcholin ist außerdem der Transmitter in den Synapsen aller zur Skelettmuskulatur führenden motorischen Bahnen. Somit bewirken sie eine Erregung der glatten Muskulatur, üben einen Einfluss auf verschiedene Drüsen, z. B. Schweiß- und Speicheldrüsen, aus und beeinflussen die Herzrhythmusbildung, indem die Erregungsbildung und die Überleitung hemmen^[4].

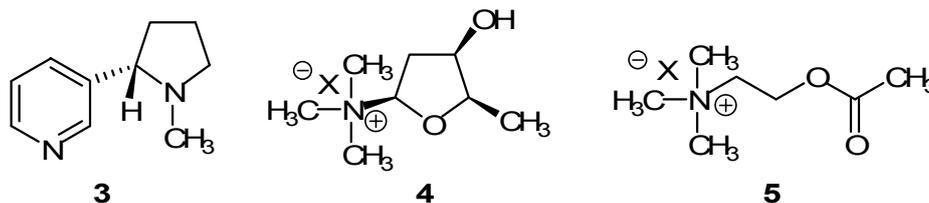


Abbildung 2: Beispiele für Parasympathomimetika: Nicotin 3, Muscarin 4, Acetylcholin 5

Acetylcholin kann durch seine große Flexibilität mit verschiedenen Rezeptortypen in Wechselwirkung treten. Eine Differenzierung zwischen muscarinergem und nicotinergem Wirkung wird durch Veränderung der Struktur des Acetylcholins durch starre Strukturelemente oder durch raumfordernde Substituenten ermöglicht^[4]. Seine Aufgabe besteht darin, Nervenimpulse an den Synapsen weiterzuleiten, weshalb man es als Neurotransmitter bezeichnet. Bei Eintreffen eines Nervenimpulses steigt die Konzentration des Acetylcholins im synaptischen Spalt auf das 50-fache an. Durch die Bindung des Acetylcholins in der postsynaptischen Membran wird die Ionenpermeabilität verändert, so dass es zu einer Erhöhung der Na⁺- und K⁺-Konzentration kommt. Der Na⁺-Strom depolarisiert die postsynaptische Membran und ruft ein Aktionspotential hervor^[7]. Acetylcholin erhöht so die Membranpermeabilität für kleine Kationen. Zusätzlich zu den in Kap. 1.1 bereits erwähnten Effekten werden dadurch blutdrucksenkende, negativ inotrope Effekte am Herzen und pupillenverengende Effekte ausgelöst^[6].

Das Acetylcholin ist jedoch trotz seiner vielfältigen physiologischen Funktionen als Therapeutikum wegen seiner leichten Spaltbarkeit durch Esterasen unbrauchbar. Für therapeutische Zwecke finden daher Parasympathomimetika Einsatz, die wie Acetylcholin die parasymphatischen Rezeptoren erregen, aber langsamer als dieses inaktiviert werden^[8].

Alle Parasympathomimetika weisen eine bestimmte Struktureinheit auf. Sie besitzen neben einem protonierten N-Atom eine Esterfunktion oder eine entsprechende Ethergruppe. Beim Pilocarpin erfolgt im physiologischen Medium eine Protonierung an N (3'), wobei ein mesomeriestabilisiertes Amidinium-Kation entsteht. Der Abstand des cyclischen O-Atoms des Lactonringes zum nächstgelegenen quartären bzw. protonierten N-Atom beträgt im Pilocarpin 5Å. Dies entspricht in etwa der gleichen Entfernung, die die Heteroatome im Acetylcholin einnehmen (Abbildung 3)^[9].

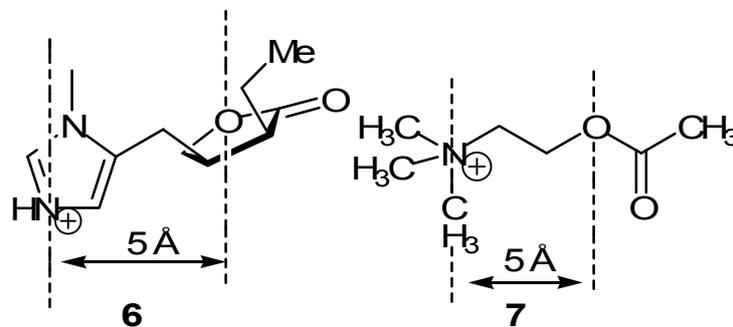


Abbildung 3: Vergleich der Strukturen des protonierten (+)-Pilocarpin 6 und Acetylcholin 7 in physiologischem Medium

Pilocarpin findet in der Augenheilkunde zur Behandlung des grünen Stars (Glaukom) Verwendung. Beim Glaukom^[8] handelt es sich um eine pathologische Steigerung des Augeninnendrucks auf über 26 mm Hg, welche fast immer durch eine Abflussbehinderung des Kammerwassers hervorgerufen wird. Unbehandelt führt das Glaukom zur Erblindung, was die Bedeutung des Pilocarpins unterstreicht. Daher ist eine Synthese zur enantiomerenreinen Darstellung des Pilocarpins von großer Bedeutung (siehe Kap. 1.3). Seine Wirkungsweise besteht darin, dass es wie andere Parasympathomimetika bei lokaler Anwendung am Auge eine Dauerkontraktion des Musculus sphincter pupillae und des Ziliarmuskels auslöst. Das führt einerseits zu einer Verengung der Pupille, andererseits zu einer Senkung des intraokularen Drucks durch Erweiterung der Abflusswege des Kammerwassers. Der Nachteil des Pilocarpins besteht darin, dass durch Kontraktion des Ziliarmuskels das Auge auf den Nahpunkt akkomodiert wird, was zu vorübergehenden Sehstörungen im Sinne einer Kurzsichtigkeit führt (Myopie).

Preobrashenski^[6] zeigte, dass im Pilocarpin die α - und β -Substituenten im γ -Lactonring *cis*-ständig sind und dass der Naturstoff die (2*S*, 3*R*) Konfiguration (2*S*, 3*R*) besitzt. Das thermodynamisch stabilere Isopilocarpin, welches eine geringere physiologische

Aktivität als sein *cis*-Isomer aufweist, in der *trans*-Konfiguration vorliegt, mit der absoluten Konfiguration (2*R*, 3*R*). Bei Behandlung mit Basen oder Hitze kann eine Isomerisierung des *cis*-Isomers in das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer erfolgen.

Untersuchungen von R. F. Borne^[10] zeigen, dass für die Aktivität des Pilocarpins der Lactonring essentiell ist, während der Imidazolring ersetzt werden kann, ohne die Aktivität allzu stark zu mindern.

1.3 Vorkommen und Isolierung des Pilocarpins

Der größte Teil des als Therapeutikum eingesetzten Pilocarpins **1** wird auch heute noch durch Isolierung und Aufreinigung von Pflanzenmaterial gewonnen. Dabei bilden die Blätter des in Brasilien heimischen *Rutacee Pilocarpus pinnatifolius*, die so genannten Jaborandi-Blätter, das Ausgangsmaterial. Die Extraktion erfolgt nach der von F. Chemnetius^[11] beschriebenen Methode. Dabei wird das Pflanzenmaterial zerkleinert, mittels Alkohol extrahiert und mit heißem Paraffin versetzt. Nach Erkalten des Paraffins werden die Alkaloide mit Kondenswasser ausgekocht. Die so erhaltene Lösung wird dann zur Aufreinigung mit Kaliumcarbonat versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdestillieren des Chloroforms kann das Pilocarpin **1** isoliert werden. Der Vorteil dieser Methode im Vergleich zu den bis heute bekannten Synthesemethoden besteht darin, dass das Pilocarpin **1** als nachwachsendes Pflanzenmaterial zur Verfügung steht. Außerdem kann auf diese Weise enantiomerenreines Pilocarpin **1** erhalten werden, welches jedoch mit dem weniger wirksamen Isopilocarpin **2** verunreinigt ist.

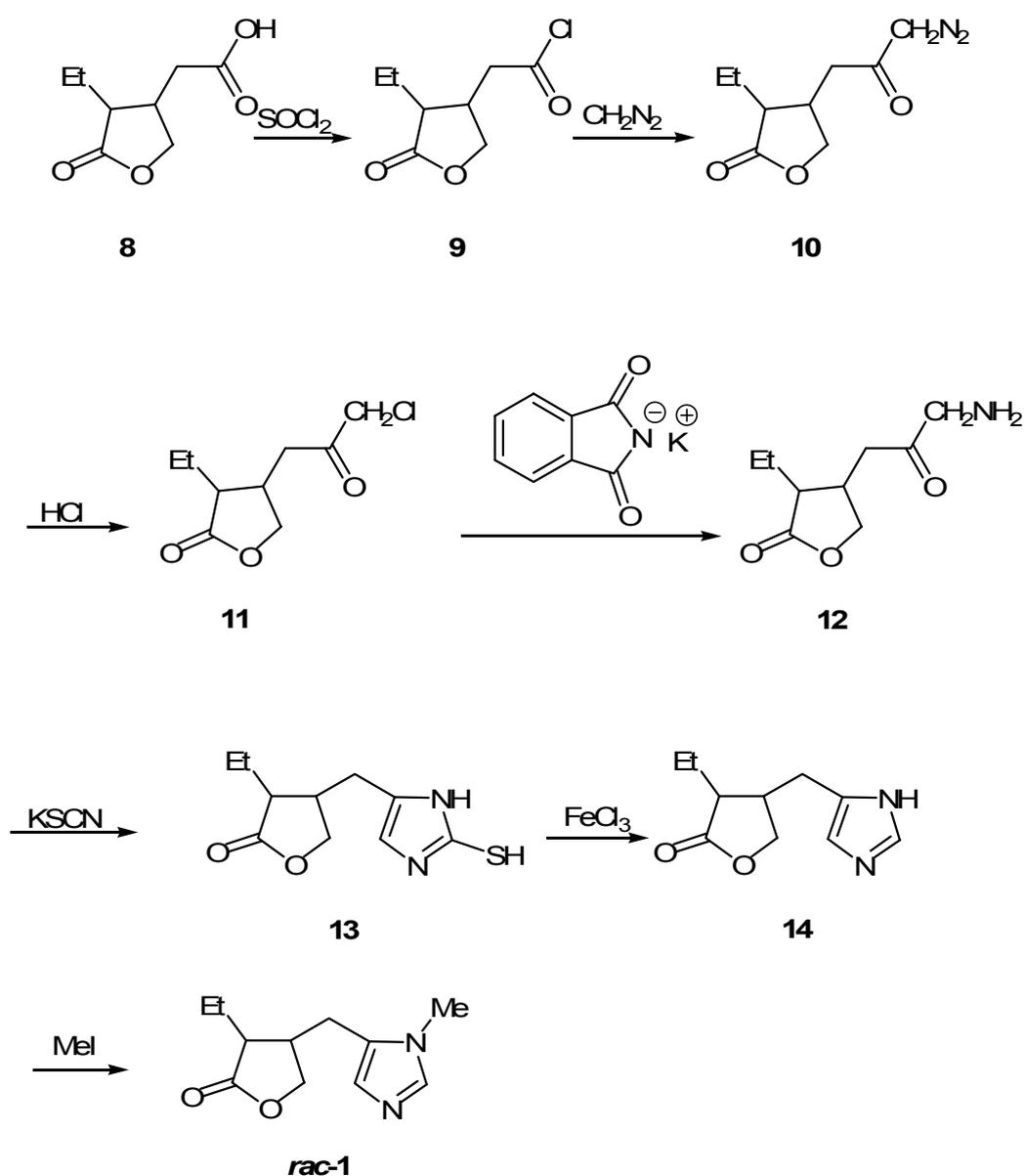
1.4 Aufgabenstellung

Das Pilocarpin wird, wie in Kap. **1.3** erläutert, noch heute durch Extraktion aus den Jaborandi-Sträuchern gewonnen, da die chemischen Synthesen nicht effizient sind. Das liegt zum einen an den geringen Ausbeuten, zum anderen am Fehlen der Stereoselektivität. Das Ziel dieser Arbeit ist es, neue Synthesewege für das Pilocarpin zu untersuchen, wobei es von

Interesse ist, eine Synthese zu entwickeln, in der das Pilocarpin enantiomerenrein und ohne Auftreten des unerwünschten Isopilocarpins erhalten werden kann.

1.5 Literaturbekannte Synthesen

Die erste Totalsynthese des Pilocarpins erfolgte von N.A. Preobrashenski et al^[12] in den dreißiger Jahren (Schema 1) des letzten Jahrhunderts.



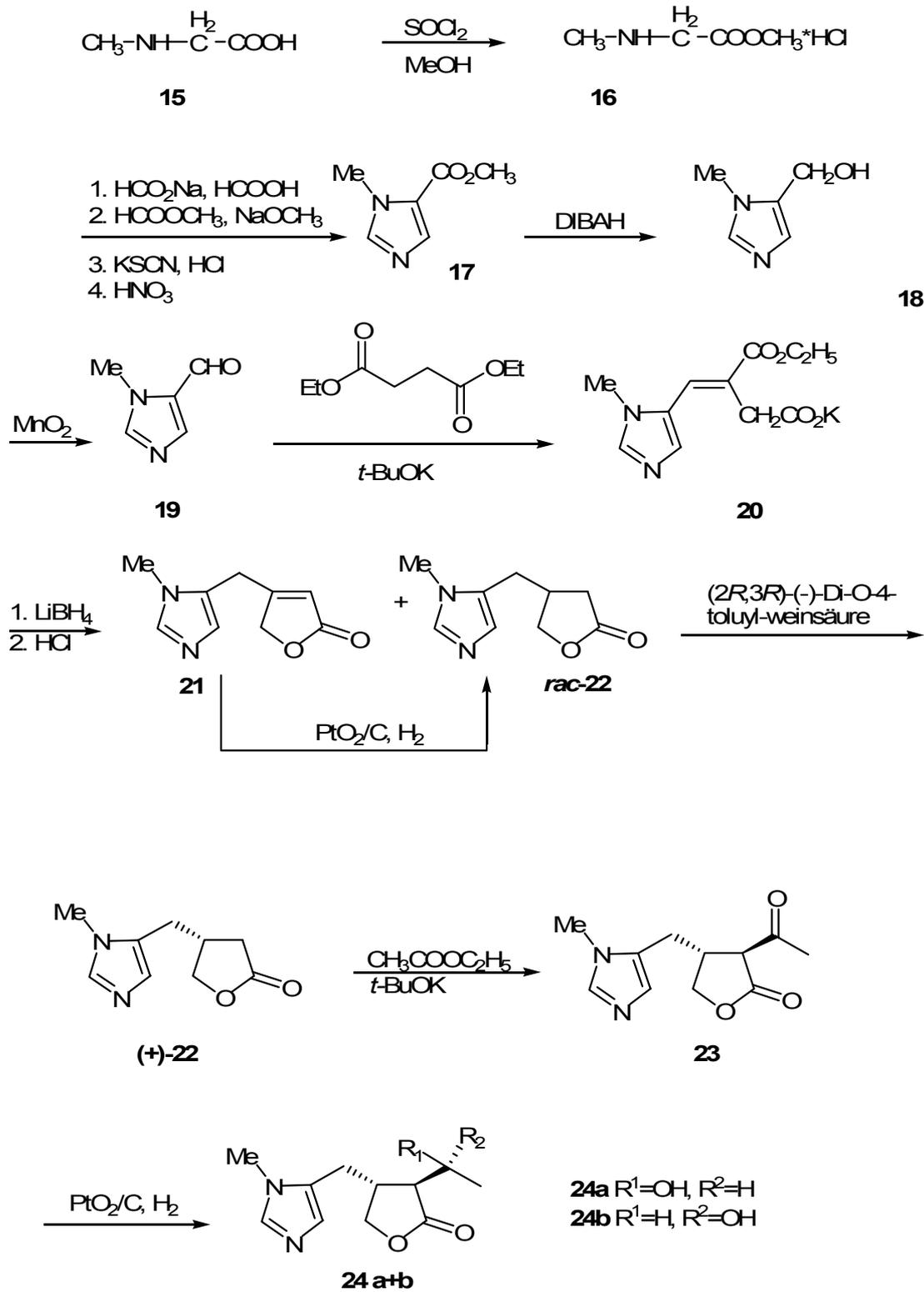
Schema 1: Die erste Totalsynthese des *rac*-Pilocarpins **1**^[12]

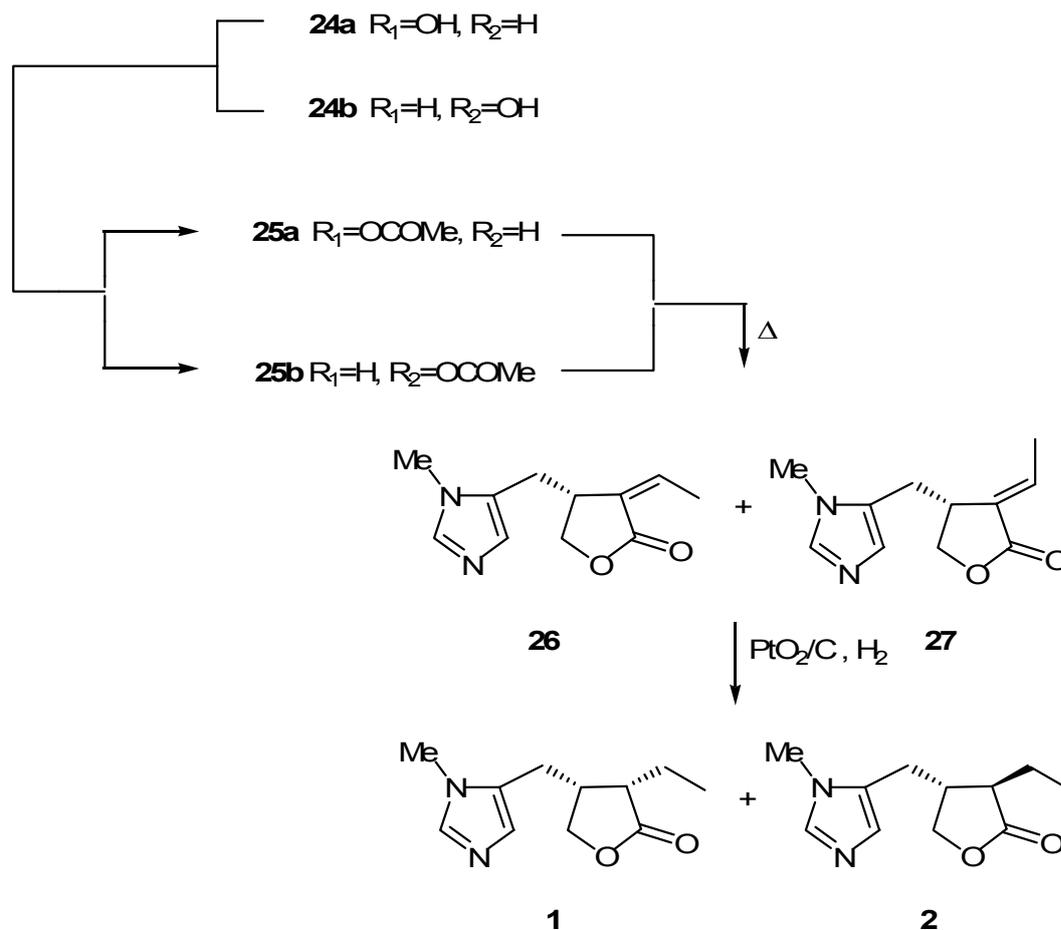
Hierbei wird die Homopilopsäure **8** mit Thionylchlorid in das Säurechlorid **9** überführt, welches anschließend mit Diazomethan zum [Diazomethyl]-homopilopylketon **10** reagiert. Durch anschließende Umsetzung mit Chlorwasserstoff erhält man [Chlormethyl]-homopilopylketon **11**. Dieses wird unter Einwirkung von Kaliumphthalimid in das Amin **12** überführt, welches mit wässriger Kaliumthiocyanat-Lösung in das Pilocarpidinthiol **13** und durch anschließende Oxidation in das Pilocarpidin **14** umgewandelt wird. Durch Methylierung mit Methyljodid erhält man Pilocarpin **1** als racemisches Gemisch.

A. N. Dey^[13] gelang es einerseits die oben erwähnte Synthese zu verbessern und andererseits das racemische Pilocarpin mit Hilfe von *D*- und *L*-Weinsäure in seine Enantiomere zu zerlegen.

In den zuvor erwähnten Synthesen wurde zuerst der Butyrolactonring und anschließend der Imidazolring aufgebaut, wobei alle Synthesen wegen der sehr vielen Schritte, der sehr geringen Ausbeuten und dem Fehlen der Stereoselektivität nicht kommerziell interessant waren. H. Link und K. Bernauer^[14] (Schema **2**) gelang eine Synthese, die zunächst den Imidazolring und im Anschluss daran den Lactonring aufbaute.

Ausgehend von Sarcosin **15** erfolgt eine Veresterung mit Methanol/Thionylchlorid zum Hydrochlorid **16**, welches anschließend nach einer Vorschrift von R. G. Jones^[15] zur Verbindung **17** formyliert wird. Anschließend erfolgt eine Reduktion des Esters mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Carbinol **18**, welches mit Mangandioxid zum Aldehyd **19** oxidiert wird. Über eine Stobbekondensation mit Bernsteinsäurediethylester, wobei Kalium-*t*-butylat als Base dient, gelangt man zum Kaliumsalz **20**, welches sogleich mit Lithiumborhydrid reduziert wird. Durch Zusatz von Salzsäure werden die entstandenen Hydroxysäuren lactonisiert. Man erhält dabei ein Gemisch von *rac*-Pilosin **22** und Dehydropilosin **21**. Beim Hydrieren dieses Gemisches mit Platinkatalysator in Ethanol entsteht *rac*-Pilosin **22**. Enantiomerenreines (+)-Pilosin **22** konnte im Anschluss über das Salz (2*R*,3*R*)-(-)-Di-O-4-toluyl-weinsäure durch eine Racematspaltung erhalten werden. Anschließend wird in das Keton **23** überführt, welches zu den epimeren Alkoholen **24a** und **24b** reduziert wird, die wiederum in die Acetate **25a** und **25b** überführt werden. Durch Pyrolyse zu den Olefinen **26** und **27**, welche zum (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2** in einem Verhältnis von 93:7 hydriert werden.

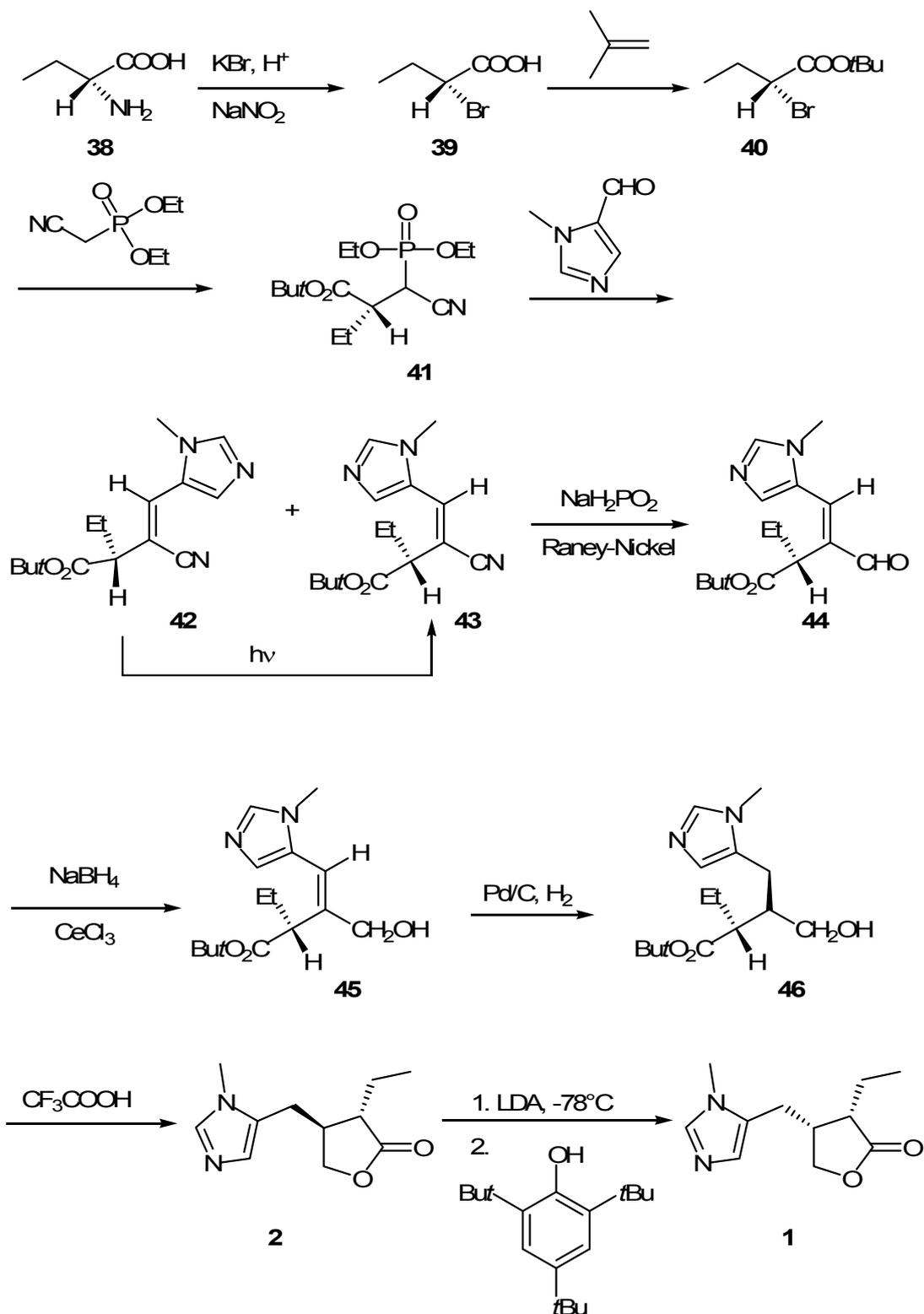




Schema 2: Synthese von Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** nach H. Link und K. Bernauer^[14]

A. Noordam et al.^[16,17] gelang die erste Synthese des diastereomeren- und enantiomerenreinen Pilocarpins (Schema **3**). Dabei gingen sie von L-Histidin **28** aus, aus dem über eine Diazotierung unter Retention der Konfiguration der Alkohol **29** erhalten wurde. Anschließend erfolgte eine Veresterung der Säurefunktion mit Methanol. Der Ester **30** reagierte mit *p*-Nitrophenylsulfonylchlorid zum Di-(*p*-Nitrophenylsulfonyl)-derivat **31**. Dadurch wurde zum einen die Hydroxygruppe zum Sulfonat verestert, so dass sie im nächsten Schritt stereoselektiv unter Waldeninversion zum Bromid umgesetzt werden konnte. Zum anderen wurde die N-3-Position geschützt, so dass eine regioselektive N-Methylierung an N-1 ermöglicht wird. Nach Entschützen der N-3-Position erhält man Verbindung **33**, die mit Dibenzylethylmalonat im nächsten Schritt unter Waldeninversion zum Dicarbonsäureester **34** alkyliert wurde. Anschließend erfolgte eine Hydrolyse des Dicarbonsäureesters **34** zur Dicarbonsäure **35** und eine nachfolgende Decarboxylierung zur Verbindung **36**. Es erfolgte eine selektive Reduktion des Methylesters **36** zur Verbindung **37**, die unter Einwirkung von Säure zu (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2** lactonisierte. Mittels chiraler HPLC konnte ein Verhältnis von 45:55 nachgewiesen werden.

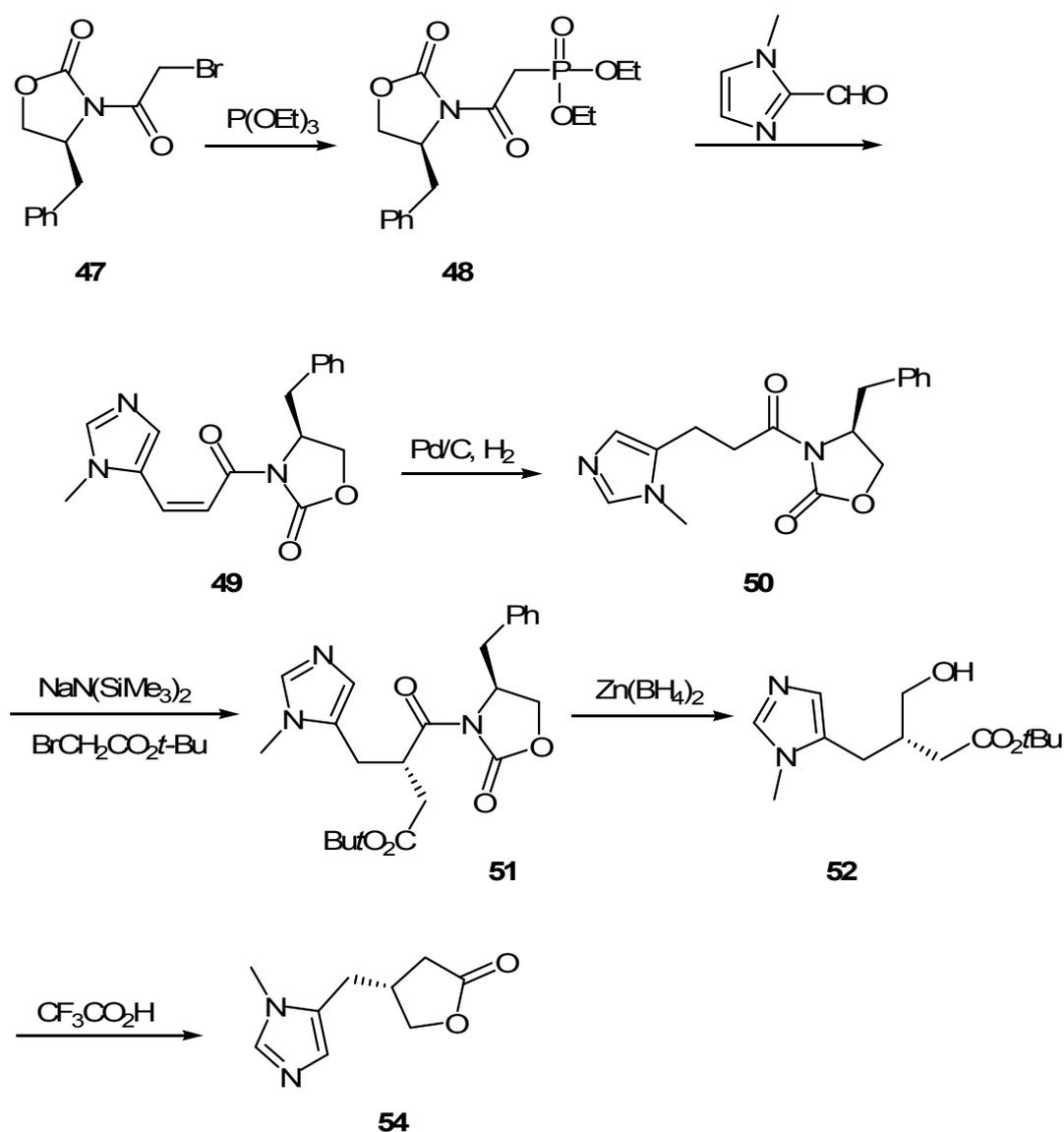
H. Rapaport und R. S. Compagnone^[3] veröffentlichten 1985 erstmals eine Synthese des (+)-Pilocarpins **1**, indem sie eine durch kinetische Protonierung induzierte Isomerisierung des (+)-Isopilocarpins **2** zu (+)-Pilocarpin **1** beschrieben. Die Synthese beginnt mit einer Umsetzung von D-Aminobuttersäure **38** zu (*R*)-2-Brombuttersäure **39** durch eine Deaminobromierung. Eine anschließende Veresterung mit Isobuten liefert Produkt **40**, welches dann zum Cyanophosphat **41** umgesetzt wird. Durch die darauf folgende Wittig-Horner-Reaktion wird das Cyanophosphat zu den Olefinen **42** und **43** umgesetzt, welche in einem *E/Z*-Verhältnis von 40:60 erhalten werden. Da das *Z*-Isomer aufgrund einer sterischen Hinderung nicht reduziert werden kann, wird es photochemisch zum gewünschten *E*-Olefin isomerisiert. Die nun mögliche Reduktion der Cyanofunktion in Anwesenheit der Doppelbindung und der Esterfunktion liefert den α , β -ungesättigten Aldehyd **44**. Dieser wird dann zum Allylalkohol **45** reduziert. Das (+)-Isopilocarpin **2** kann durch eine anschließende Hydrierung und Lactonisierung des Allylalkohols **45** erhalten werden, welches dann durch Deprotonierung und anschließende Re protonierung in (+)-Pilocarpin **1** in einem *E/Z*-Verhältnis von 75:25 isomerisiert werden kann.



Scheme 4: Synthese des (+)-Pilocarpins **1** nach Rapaport et al.^[3]

G. Shapiro und C. Chengzhi^[18] veröffentlichten 1992 eine asymmetrische Syntheseroute zur Darstellung des (+)-Pilosins **53**, welches im Anschluss durch eine vierstufigen Synthese nach H. Link und K. Bernauer^[14] zu (+)-Pilocarpin **1** umgesetzt werden

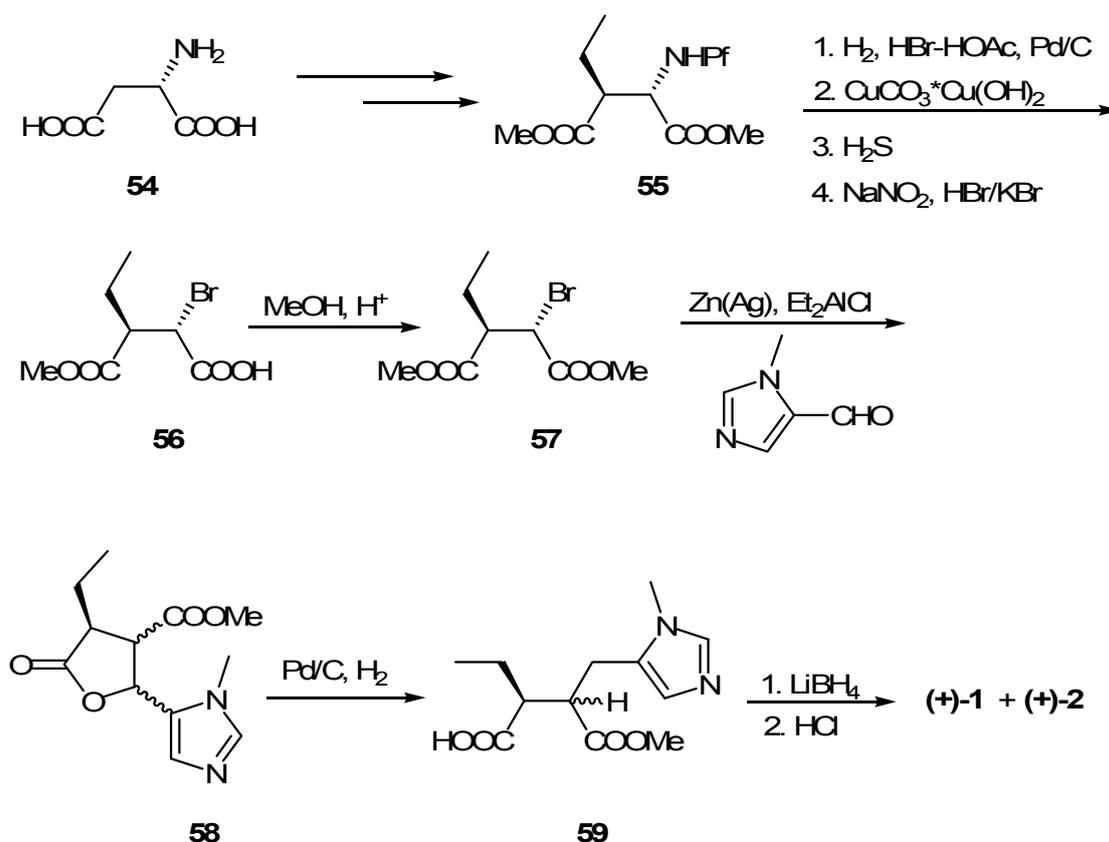
kann (Schema 5). Als Ausgangssubstanz dient das von Evans entwickelte chirale Bromacetyloxazolidinon **47**, welches im ersten Schritt in einer Arbuzov-Reaktion mit Triethylphosphit das Phosphonat **48** liefert. Durch eine darauffolgende Wadsworth-Emmons-Reaktion gelangt man zum Olefin **49**, welches im nächsten Reaktionsschritt zu Verbindung **50** hydriert wird. Nun erfolgt eine Alkylierung mit Bromessigsäure-*tert*-butylester, wodurch Produkt **51** erhalten wird. Durch eine Reduktion der Acyloxazolidinongruppe zum Hydroxyester **52** und anschließende Lactonisierung erhält man (+)-Pilosin **53**, welches wie bereits erwähnt zum (+)-Pilocarpin **1** umgesetzt werden kann^[14].



Schema 5: Asymmetrische Synthese des (+)-Pilosins **53**^[18]

H. Rapaport et al^[19] veröffentlichten 1992 einen kürzeren und effizienteren Syntheseweg (Schema 6). Ausgehend von *L*-Asparaginsäure **54** wird 3-Ethylaspartat **55** in einer dreistufigen Synthese hergestellt, welches an seinem

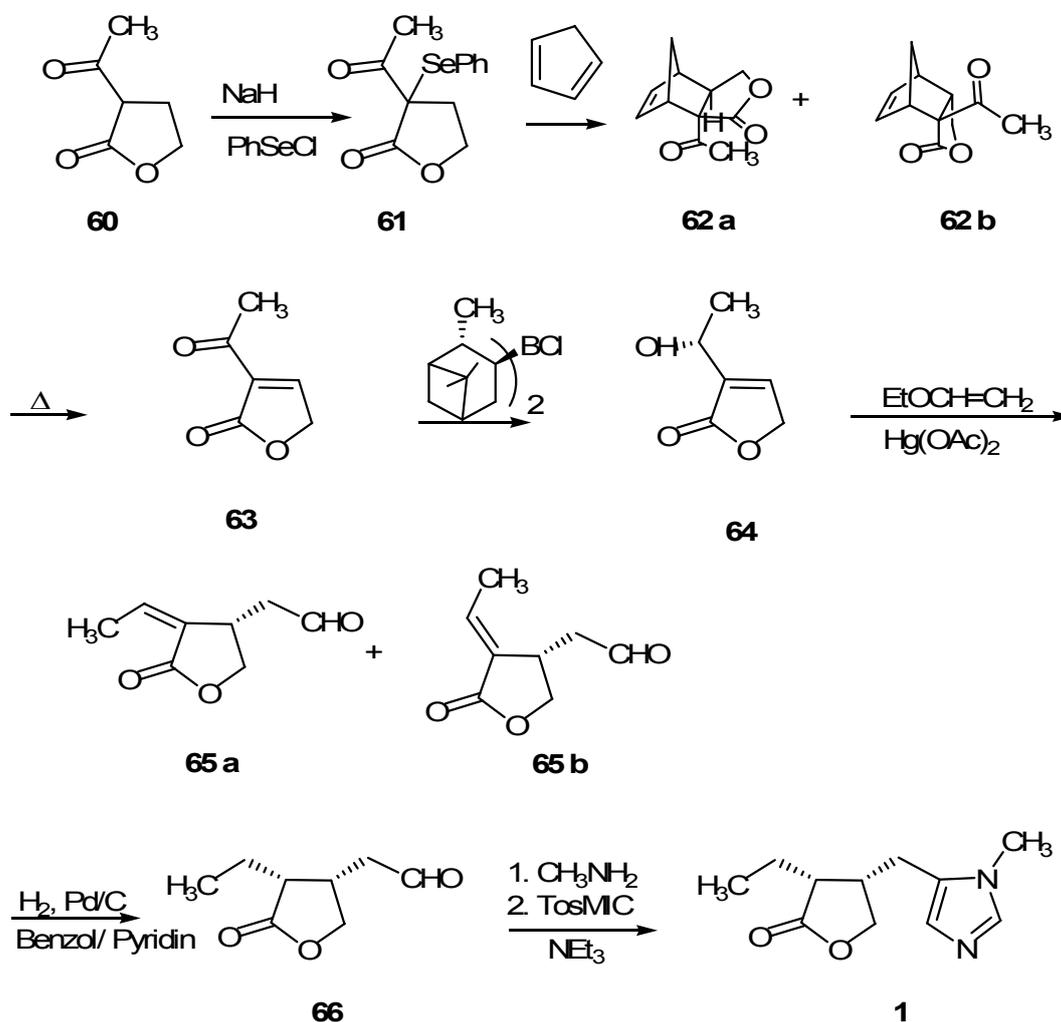
(C3)-Stereozentrum die für das (+)-Pilocarpin **1** benötigte Konfiguration aufweist^[19]. Verbindung **55** wird anschließend in einer Eintopfreaktion über die α -Bromcarbonsäure **56** in den Methylester **57** überführt und mittels einer Reformatzki-Reaktion mit dem Imidazolaldehyd zum Lacton **58** umgesetzt. Die Spaltung des Lactonringes durch Hydrierung liefert Verbindung **59**. (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2** kann durch eine selektive Reduktion in Anwesenheit der Säurefunktion und anschließende Lactonisierung in einem Diastereomerenverhältnis von 91:1 erhalten werden. Eine Umkristallisierung der Hydrochloride dieses Gemisches liefert (+)-Pilocarpin-Hydrochlorid.



Schema 6: Synthese des (+)-Pilocarpins **1** nach Rapaport et al.^[19]

G. Büchi et al.^[20] gelang es als ersten, enantiomerenreines Pilocarpin **1** ohne das unerwünschte Isopilocarpin **2** darzustellen (Schema 7). Ausgehend von 2-Acetylbutyrolacton **60** erhielten sie durch Selenylierung das Selenlacton **61** in 98%iger Ausbeute, welches in Anwesenheit von Cyclopentadien in die endo- und exo-Bicycloketone **62a** und **62b** überführt wurde. Durch Thermolyse konnte daraus das prochirale Enon **63** erhalten werden, welches durch enantioselektive Reduktion zum chiralen Alkohol **64** mit einem e.e. >92% führte. Durch Reaktion mit Ethylvinylether und anschließende Claisenumlagerung des Vinyletherintermediates konnten unter Chiralitätstransfer der *Z*-Aldehyd **65a** und sein *E*-Diastereomer **65b** in einem Verhältnis von 2:1 erhalten werden. Durch *syn*-Hydrierung gelangt man zu Verbindung **66**. Die Reaktion mit Methylamin zum Aldimin und die

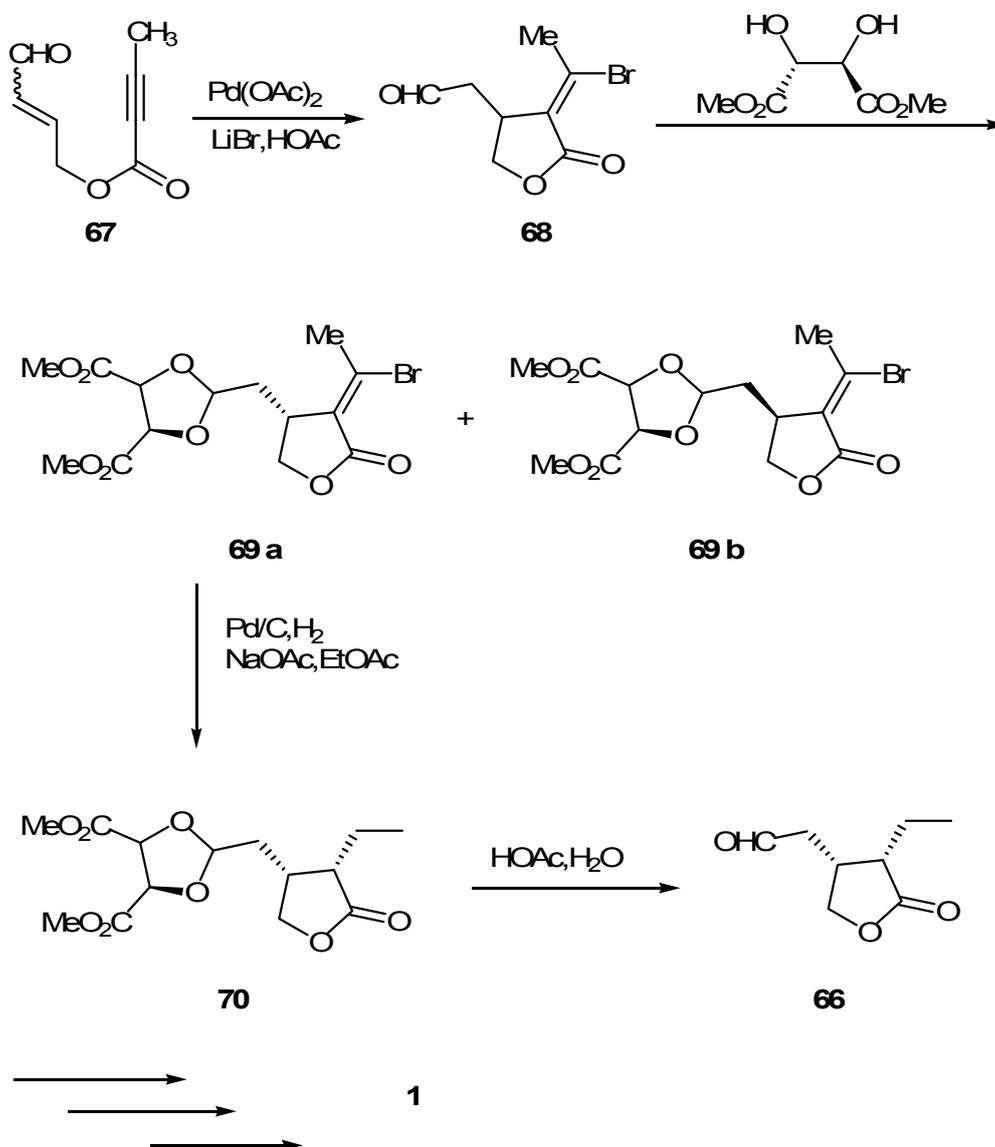
anschließende anionische [3+2]-Cycloaddition-Eliminierungsreaktion mit *p*-Toloylsulfonylmethylisocyanid (TosMic) führt zum (+)-Pilocarpin **1**.



Schema 7: Enantiomerenreine Darstellung des (+)-Pilocarpins **1** nach G. Büchi^[20]

Z. Wang und X. Lu^[21] publizierten 1997 eine alternative Syntheseroute zum Aldehyd **66** (Schema **8**), welcher dann nach der Methode von G. Büchi zum Pilocarpin **1** umgesetzt werden kann (Schema **7**). Zu Beginn steht, ausgehend von Verbindung **67**, eine intramolekulare palladiumkatalysierte Enin-Kupplung, welche das substituierte γ -Lacton **68** mit exocyclischer Doppelbindung in hoher Selektivität als racemisches Gemisch liefert. Zur Trennung des racemischen Gemisches wird Verbindung **68** mit (+)-Weinsäuredimethylester in die diastereomeren Acetale **69a** und **69b** überführt, welche anschließend säulenchromatographisch getrennt werden können. Eine im Anschluss folgende palladiumkatalysierte Hydrierung des Acetals **69a** liefert das enantiomerenreine *trans*-substituierte Lacton **70**, welches durch Hydrolyse mit Essigsäure/Wasser in den Aldehyd **66**

überführt wird. Dieser wird dann nach der Methode von G. Büchi^[20] in das erwünschte Pilocarpin **1** umgesetzt.



Schema 8: Enantiomerenreine Darstellung des Aldehyds **66** nach Z. Wang und X. Lu^[21]

Im Jahre 2002 wurde eine alternative Synthese zur Darstellung des Pilocarpins **1** von Zhang et al^[21a] veröffentlicht, indem sie den Lactonring durch eine Rhodium-katalysierte intramolekulare Alder-En-Reaktion synthetisierten. Ausgehend von kommerziell erhältlicher 2-Butynsäure und (*Z*)-2-Buten-1,4-diol konnte der Zugang zum Furanonderivat **65a** mit einem e.e. > 99% erreicht werden, welcher nach einer Methode von G. Büchi (Schema 7) in das Pilocarpin überführt werden kann.

1.6 Syntheseplanung

Die bisherigen Synthesen des Pilocarpins weisen die gravierenden Nachteile auf, dass sie eine hohe Stufenzahl aufweisen, geringe Ausbeute liefern und Enantiomeren- oder Diastereomergemische bilden. Aus diesen Gründen wird das Pilocarpin heute immer noch durch Extraktion aus den Blättern des Jaborandi-Strauches gewonnen. Es ist daher wünschenswert eine kommerziell interessante Syntheseroute zu entwickeln. Dies kann dadurch realisiert werden, indem man vom linearen Syntheseweg abweicht und eine Methode entwickeln, in der der Imidazol- und Lactonteil getrennt voneinander synthetisiert werden und durch geeignete Knüpfungsreaktionen miteinander verbunden werden. Dies kann retrosynthetisch folgendermaßen erklärt werden:

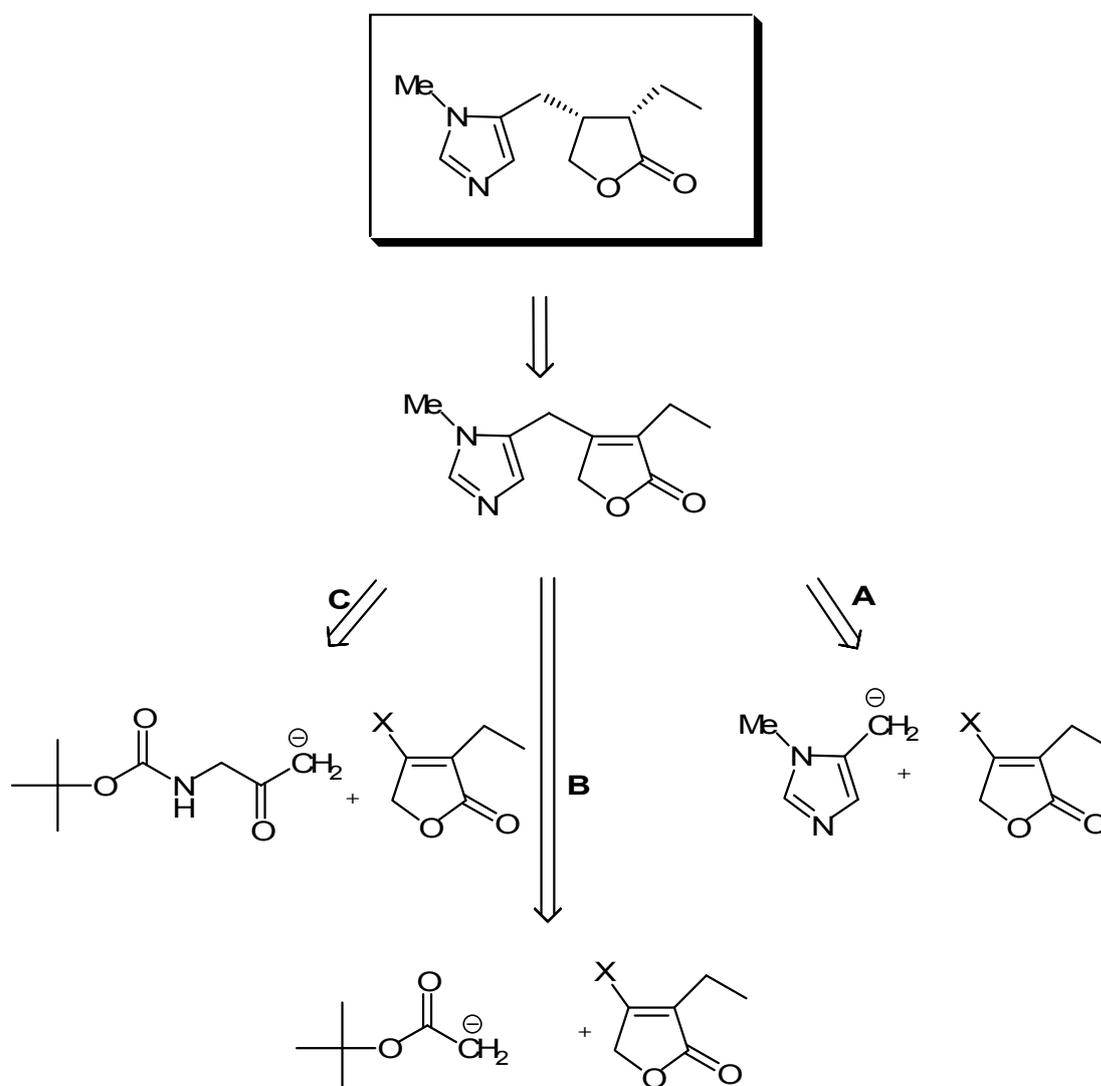


Abbildung 4: Retrosynthetischer Aspekt

Die Retrosynthesewege **A**, **B** und **C** bedienen sich der Tatsache, dass durch die Einführung der Doppelbindung der Zugang zu enantiomerenreinem Pilocarpin **1** ohne das unerwünschte thermodynamisch stabilere Isopilocarpin **2** erfolgen kann. Dies wird dadurch gewährleistet, dass durch eine asymmetrische Hydrierung nur das erwünschte Diastereomer enantiomerenrein entsteht.

Bei den Synthesewegen **B** und **C** steht ebenfalls die Darstellung des Dehydropilocarpins im Mittelpunkt. Ausgehend von Aminoketonen (Weg **C**) oder Estern (Weg **B**) erfolgt eine Kupplung an das Furanonderivat, wodurch nach anschließender Cyclisierung der Zugang zum Dehydropilocarpin ermöglicht wird. Beim Syntheseweg **A** sollte die Kupplung des Imidazolderivates mit dem Furanonderivat den direkten Zugang zu Dehydropilocarpin liefern.

2. Allgemeiner Teil

Ziel dieser Arbeit ist es, wie in der Syntheseplanung (Kap. 1.6) bereits beschrieben, eine enantioselektive Darstellung des Pilocarpins **1** durchzuführen, indem zuerst der Lactonbaustein des Pilocarpins und durch anschließende Cyclisierungsreaktionen der Imidazolteil des Pilocarpins aufgebaut wird. Dazu bieten sich zum einen Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, zum anderen die Michael-Addition an.

Des Weiteren wurde versucht, konvergente Synthesewege zu beschreiten, so dass der Lacton- und Imidazolteil unabhängig voneinander synthetisiert und mit C-C-Kupplungsmethoden aneinander geknüpft werden können.

2.1 C-C-Knüpfungsmethoden zur Darstellung des Pilocarpins **1**

Die 1,4-Kupplungssadditionen erfolgen über die „one-pot-Michael-Alkylierungsreaktion“ sowie über den Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Die Verknüpfung des Imidazolteils mit dem Lactonbaustein (Retrosyntheseweg A in Abbildung 4) zur Darstellung des Pilocarpins **1** sollte mittels Michael-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus erfolgen. Durch eine anschließende asymmetrische Hydrierung sollte der Zugang zu enantiomerenreinem Pilocarpin **1** möglich sein.

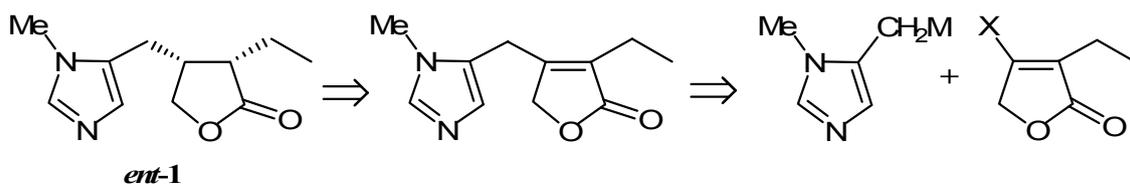


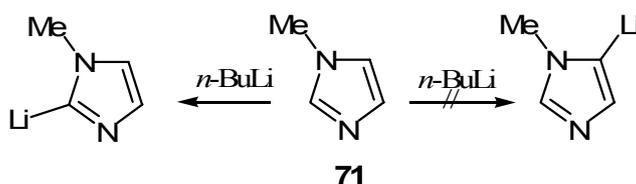
Abbildung 5: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung enantiomerenreinem Pilocarpin **1** durch Michael-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

2.2 Darstellung der Imidazolderivate

2.2.1 Metallierung des Imidazols und seiner Derivate in 5-Position

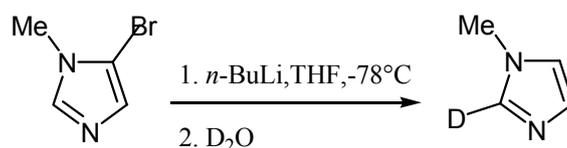
-Darstellung von 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-carbaldehyd 54-

Für die Synthese des Pilocarpins **1** werden Imidazole benötigt, welche an 5-Position lithiiert sind. Da jedoch die 2-Position die acideste Stelle des Moleküls darstellt, ist eine direkte Lithiierung des 1-Methyl-Imidazols in der 5-Stellung nicht möglich (Schema 9)^[22].



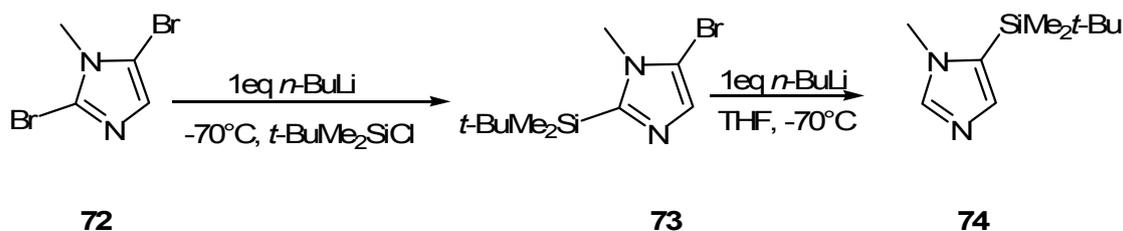
Schema 9: Direkte Lithiierung von 1-Methylimidazol **71**^[22]

C. Bühne^[23] versuchte die Lithiierung in 5-Position durch einen Brom-Lithium-Austausch zu erreichen. Sie konnte durch Deuterierungsversuche zeigen, dass es zur Bildung des 2-Deutero-1-methylimidazols kommt und nicht das erwünschte, in 5-Position deuterierte, Produkt erhalten werden konnte.



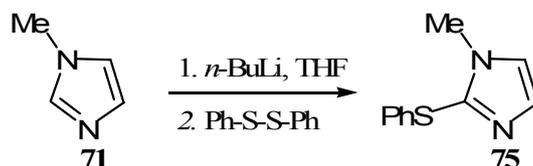
Schema 10: Brom-Lithium-Austausch an 5-Brom-1-methylimidazol^[23]

Schon G. Shapiro und M. Marzi^[24] beschrieben die Wanderung von Position 5 in Position 2 bei Halogen/Metall-Austauschreaktionen. Sie fanden, dass die Wanderung sogar stattfindet, wenn die 2-Position durch Silylschutzgruppen Gruppen substituiert ist (Schema 11). Bei Einsatz der Thiophenolether-Schutzgruppe tritt ebenfalls eine Wanderung ein, jedoch erfolgt sie sehr viel langsamer, so dass diese Schutzgruppe favorisiert wird, um die 5-Position zu substituieren.



Schema 11: Lithiierung des geschützten 1-Methylimidazols^[24]

Die Darstellung des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazol **75** erfolgte somit nach einer Methode von G. Shapiro^[24] (Schema 12). Zu Beginn steht eine Deprotonierung von 1-Methylimidazol **71** mit *n*-Butyllithium und im Anschluss daran eine Umsetzung mit Diphenyldisulfid, so dass man zu Verbindung **75** die in der der in Position 2 die Phenylthio-Schutzgruppe trägt.



Schema 12: Darstellung des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazol **75**^[24]

2.3 Darstellung der Lactonderivate

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zur Synthese des Pilocarpins **1** verschiedene ungesättigte Lactonderivate als Akzeptoren benötigt. Es handelt sich dabei um 2(5*H*)-Furanon und dessen Derivate, dargestellt in Abbildung 6.

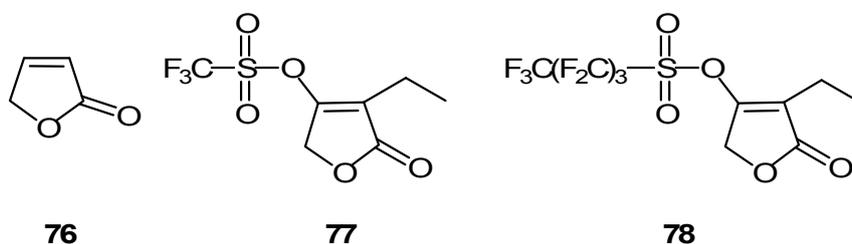


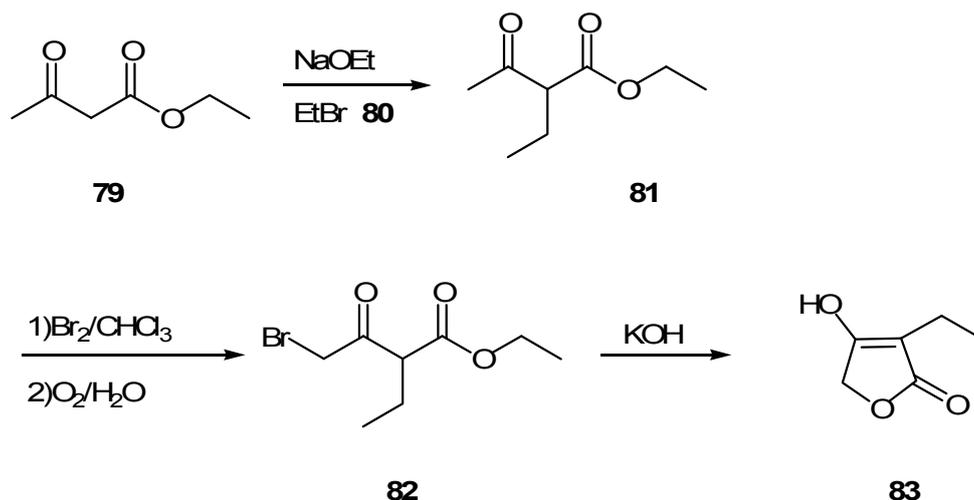
Abbildung 6: Derivate des (5*H*)-Furanons: γ -Crotonlacton **76**, 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl-trifluormethansulfonat **77**, Ethyl-2,5-dihydro-oxofuran-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat **78**,

Die Umsetzung der Lactonderivate erfolgte in einer Michael-Addition unter Verwendung diverser Nucleophiler. Durch die Addition eines Nucleophils (Esterenolate, Imine oder Carbanionen der Dithiane) an kommerziell erhältliches (*5H*)-Furanon **76**, konnte das entstehende Enolat durch eine anschließende C-Alkylierung abgefangen werden. Wurde die Addition eines Nucleophils an ein Lactonderivat durchgeführt, welches mit einer Fluchtgruppe versehen war (Verbindung **77** und **78**), so wurde durch eine anschließende Eliminierung der Fluchtgruppe nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus das ungesättigte System wieder zurückgebildet.

2.3.1 Darstellung der Ethyltetronsäure **83** und ihrer Derivate

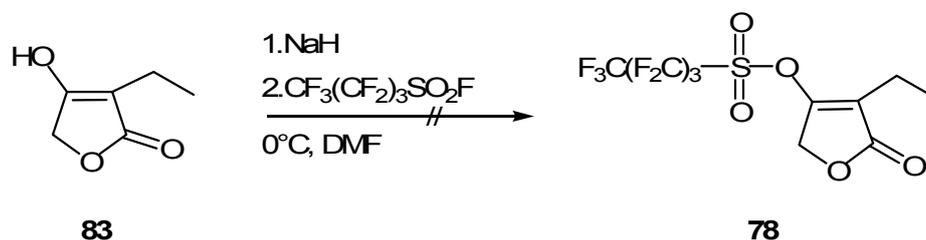
Für die Reaktionen nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus werden die in Abbildung 6 erwähnten Derivate des (*5H*)-Furanons synthetisiert, welche an ihrer 4-Position eine Fluchtgruppe tragen.

Die Darstellung von 3-Ethyl-4-hydroxy-*5H*-furan-2-on (Ethyltetronsäure) **83** erfolgt nach einer modifizierten Vorschrift von A. Svendsen und P. M. Boll^[24a] ausgehend von Acetessigsäureethylester **79**. Zu Beginn der dreistufigen Synthese steht die Darstellung von 2-Ethyl-acetessigsäure-ethylester **81**. Dann wird der Acetessigsäureethylester **81** mit Natriumethanolat in Ethanol zum Natriumacetessigsäureethylester umgesetzt, welcher im Anschluss mit Ethylbromid **80** zum gewünschten Produkt **81** alkyliert wird. Eine anschließende Bromierung liefert zunächst das α -substituierte Produkt, welches sich durch Einleitung von feuchter Luft zum γ -substituierten 4-Brom-2-ethyl-acetessigsäure-ethylester **82** umlagert. Bei der darauf folgenden Destillation werden das gewünschte Produkt **82** und 2-Ethyltetronsäure **83**, welche durch Pyrolyse entsteht, isoliert. Zur vollständigen Überführung in die Ethyltetronsäure wird das Destillat nun durch eine 2.5 molaren Kaliumhydroxidlösung verseift und Substitution des Bromids durch die Hydroxy-Gruppe ergibt das erwünschte Produkt **83**.



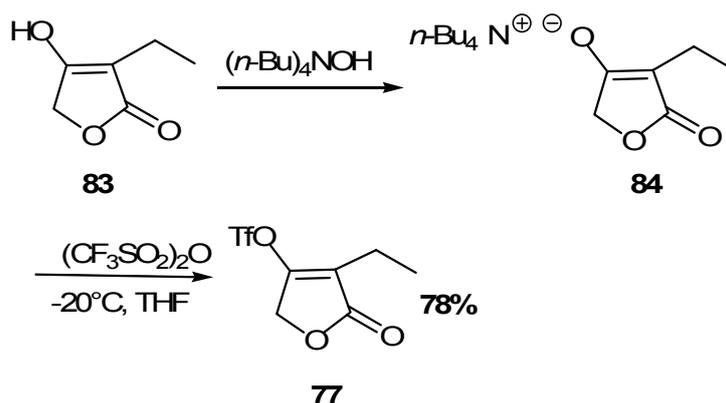
Schema 13: Darstellung der Ethyltetronsäure **83**^[24]

Ausgehend von Ethyltetronsäure **83** wurde versucht, das Nonaflat **78** darzustellen. Dabei wird das Furanonderivat **83**, gelöst in absolutem DMF, mit Natriumhydrid bei 0°C deprotoniert, anschließend mit Nonafluor-1-butansulfonylfluorid umgesetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Bei dieser Reaktion konnte jedoch kein Produkt erhalten werden.



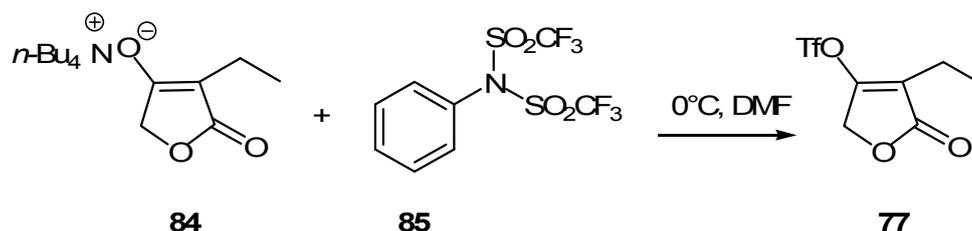
Schema 14: Versuch der Darstellung des Ethyl-2,5-dihydro-oxofuran-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat **78** über die Tetronsäure

Da die Darstellung sowohl des Nonaflates **78** als auch des Triflates **77** somit nicht über die Tetronsäure realisiert werden konnte, musste der Umweg über das quartäre Ammoniumsalz **84** erfolgen. Deshalb wird zur Gewinnung der in Abbildung 6 dargestellten Derivate der Tetronsäure, diese zuerst mit tetra-*n*-Butyl-ammoniumhydroxid-Lösung in das Ammoniumsalz 4-(tetra-*n*-Butylammonium)-3-ethyl-5*H*-furan-2-onat **84** überführt^[29]. Eine anschließende Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei -20°C liefert das gewünschte Produkt **77**^[25] in einer Ausbeute von 78%.



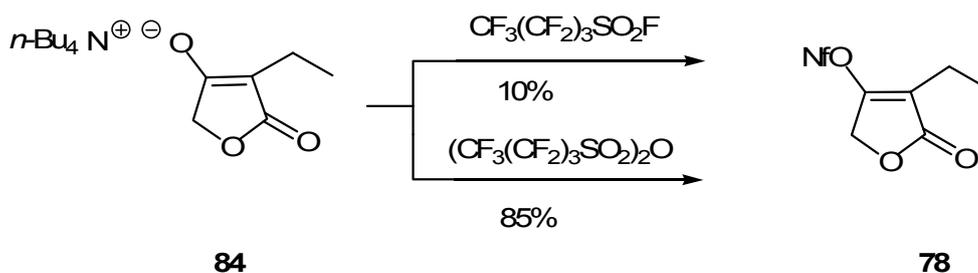
Schema 15: Darstellung des Triflates **77**^[25]

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein neuer Syntheseweg zur Darstellung der Verbindung **77** beschrieben. Ausgehend vom Ammoniumsalz **84** (Schema 16), welches in absolutem Dichlormethan gelöst ist, wird dieses bei 0°C mit *N*-Phenyl-bis-(trifluormethansulfonylimid) **85** umgesetzt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Da das erwünschte Produkt **77** nicht rein isoliert werden konnte und der Umsatz zu gering war, wurde dieser Syntheseweg verworfen.



Schema 16: Darstellung des Derivates **77**

Die Synthese des Furanoderivates **78** konnte ausgehend vom Ammoniumsalz **84** nach zwei Methoden realisiert werden (Schema 17). Dabei wurde zuerst die Möglichkeit verfolgt das Ammoniumsalz **84** mit Nonafluor-1-butansulfonylfluorid bei 0°C in absolutem Dichlormethan umzusetzen. Da dieser Reaktionsweg nur eine Ausbeute von 10% lieferte und eine Aufreinigung des Produktes nur schwer durchzuführen war, wurde dieser Syntheseweg verworfen. Eine Umsetzung des Ammoniumsalzes **84** mit dem Trifluormethansulfonsäureanhydrid bei -20°C in absolutem Dichlormethan lieferte das erwünschte Produkt, welches im Rahmen dieser Arbeit erstmals synthetisiert wurde, in einer Ausbeute von 85%.



Schema 17: Darstellung des Nonaflates **83**

2.4 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Metallierung von Imidazolderivaten

Zur Darstellung des Pilocarpins **1** über einen konvergenten Syntheseweg wurde versucht, über Metallierung von Imidazolderivaten eine Methylgruppe in Position 5 einzuführen. Durch eine anschließende Lithiierung dieser Methylgruppe sollte die C-C-Bindungsknüpfung nach dem Additions-/Eliminierungsmechanismus mit dem Triflat **87** erfolgen.

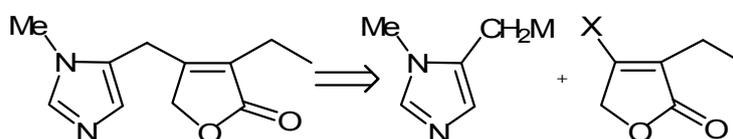
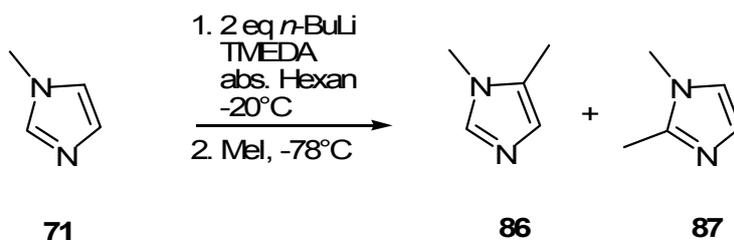
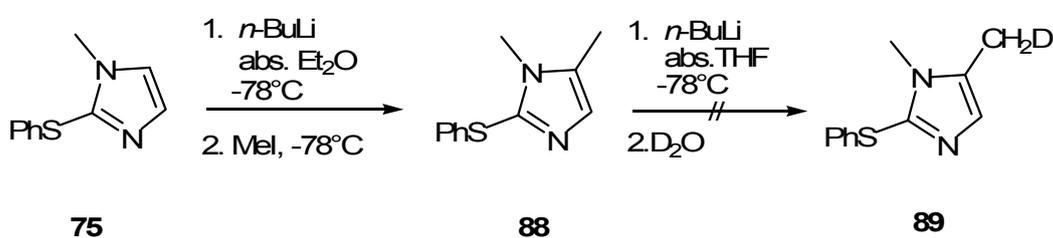


Abbildung 7: Retrosynthetischer Aspekt zur Darstellung des Dehydropilocarpins über eine Additions-/Eliminierungsreaktion

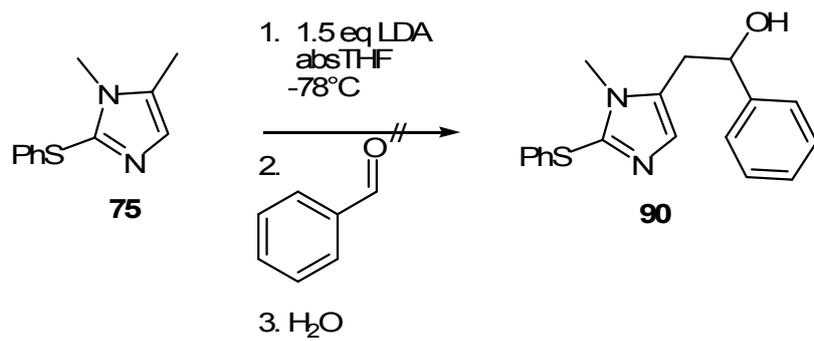
1-Methylimidazol **71**, gelöst in absolutem *n*-Hexan, wird dieses bei -20°C durch Zugabe von *n*-Butyllithium und TMEDA in die lithiierte Spezies überführt. Diese wird anschließend bei dieser Temperatur mit frisch destilliertem Methyljodid versetzt. Nach Aufarbeitung konnte durch massenspektroskopische Untersuchungen gezeigt werden, dass ein Gemisch von methyliertem Produkt in 5- und 2-Position entstanden ist. Der ebenfalls durchgeführte Deuterierungsversuch unter den oben genannten Reaktionsbedingungen spiegelt dieses Ergebnis wieder.

**Schema 18:** Methylierung des 1-Methylimidazols **71**

Um das Metallierungsproblem in 2-Position zu umgehen, wurde die Phenylthio-Schutzgruppe in 2-Position eingeführt. 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol **75**, gelöst in absolutem Diethylether, wurde ebenfalls bei -20°C mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit frisch destilliertem Methyljodid versetzt. Durch massenspektroskopische Untersuchungen konnte eine nicht vollständige Metallierung nachgewiesen werden, wodurch ein Produkt-/Eduktgemisch entstand. Im Anschluss daran wurde das Rohprodukt des Gemisches, gelöst in absolutem Tetrahydrofuran, bei -78°C erneut mit *n*-Butyllithium in die lithiierte Spezies überführt und anschließend mit Deuteriumoxid umgesetzt. Durch massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist, sondern dass die Phenyl-Gruppe des Imidazolderivates durch die Butylgruppe des Metallierungsmittels ersetzt wurde.

**Schema 19:** Versuch der Darstellung des deuterierten Imidazolderivates **89**

Ausgehend von diesen Beobachtungen wurde für dieses System LDA als nicht nucleophile Base verwendet. Dabei wurde das Imidazolderivat **75** bei -20°C mit LDA in die lithiierte Spezies überführt und zum Nachweis der Deprotonierung mit Benzaldehyd als Elektrophil versetzt. Aus massenspektroskopischen Daten ging hervor, dass kein Produkt entstanden ist, sondern der Benzaldehyd zum Benzylalkohol reduziert wurde. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde dieser Syntheseweg zur Darstellung des Dehydropilocarpins verworfen.



Schema 20: Versuch zur Darstellung 2-(1-Methyl-2-(phenylthio)-1-*H*-imidazol-5-yl)-1-phenylethanol **90**

2.5 Metathese

2.5.1 Einleitung

In den letzten Jahren hat sich die Olefinmetathese zu einer wichtigen Methode zur Knüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen erwiesen^[26]. Das aus dem Griechischen stammende Wort Metathese (*meta*: Austausch, *thesis*: Stellung) beschreibt dabei den Austausch von Segmenten zweier Moleküle^[27].



Abbildung 8 zeigt die vielfältigen Typen der Metathese-Reaktion: die Ring-Schluss-Metathese (RCM), die Ring-Öffnungs-Metathese (ROM), die Kreuzmetathese (CM), die Ringöffnungsmetathesepolymerisation (ROMP) und die acyclische Dienmetathesepolymerisation (ADMET).

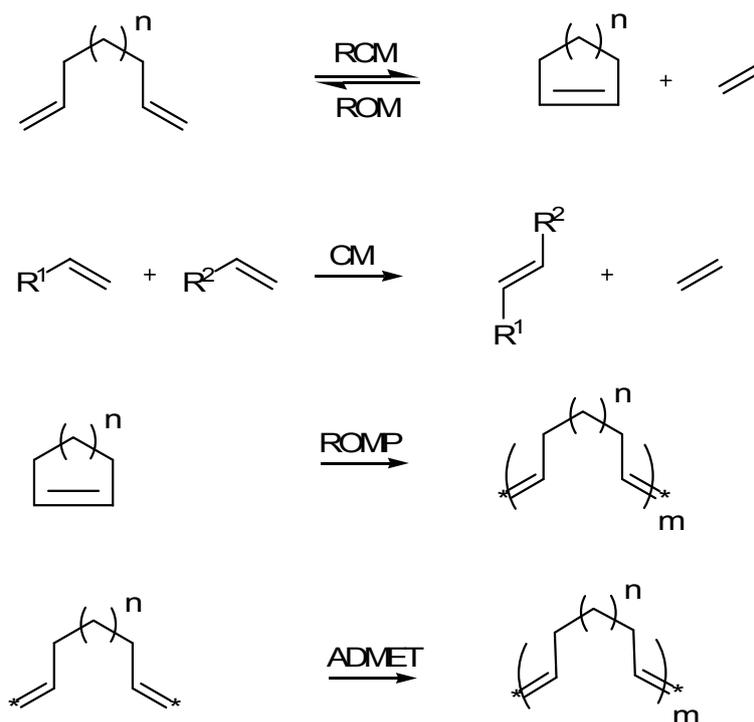


Abbildung 8: Möglichkeiten der Olefinmetathese^[26]

Nachdem erstmals in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts über die katalytische Metathese von Olefinen von Banks und Baley^[28] berichtet wurde, zeigt sich die große Bedeutung der Olefinmetathese darin, dass nun so der Weg zu ungesättigten Verbindungen eröffnet wird, die über andere Synthesewege nicht oder nur schwer zugänglich sind^[28]. Mit

Hilfe der Ringschlussmetathese ist der sonst schwierige Zugang zu großen Ringen möglich. Dies ist insofern von großer Bedeutung, da große Ringe eines der wichtigsten Strukturmerkmale von Naturstoffen und anderen biologisch wirksamen Substanzen sind. Einige Beispiele sind in Abbildung 9 zu sehen.

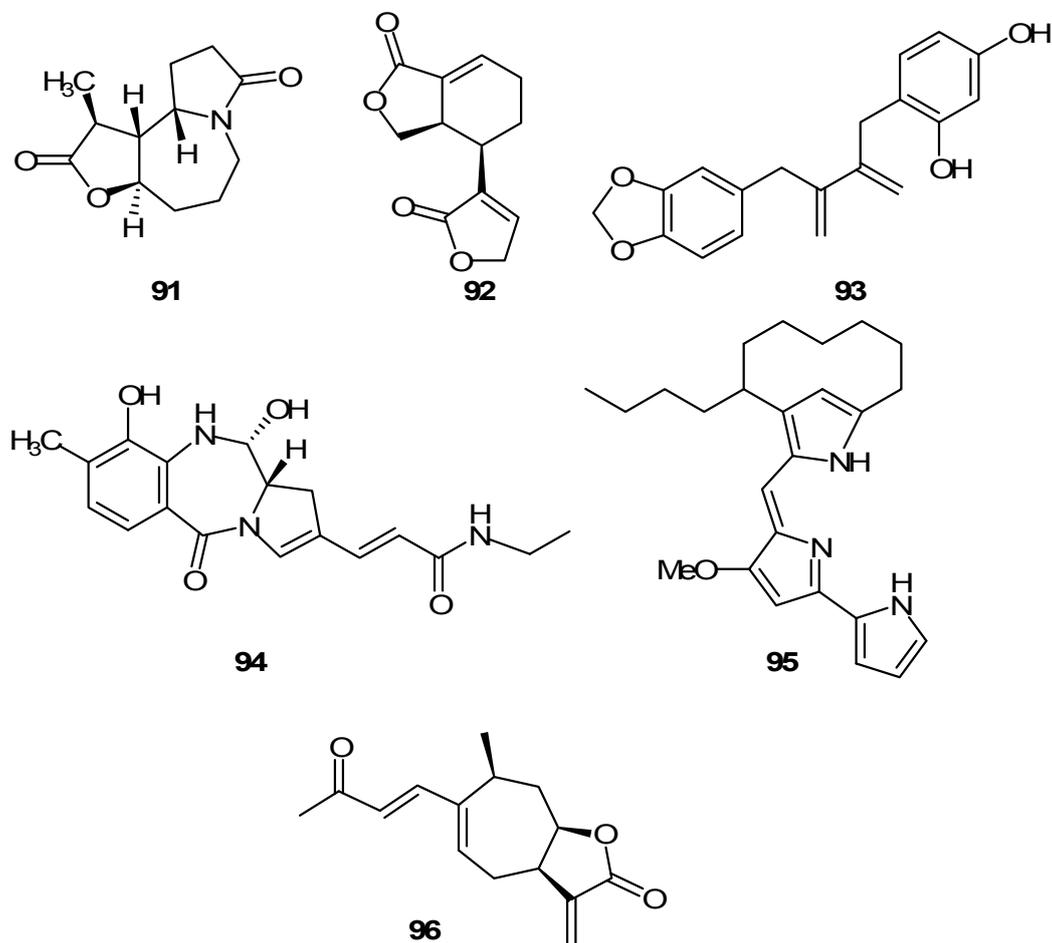
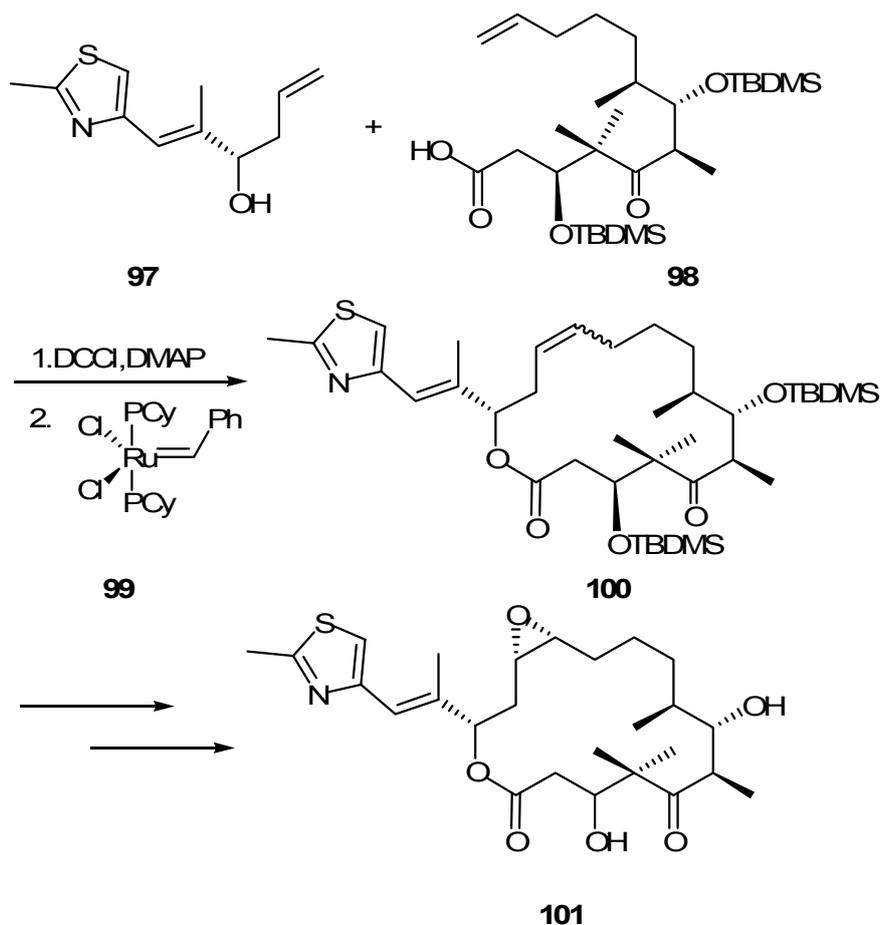


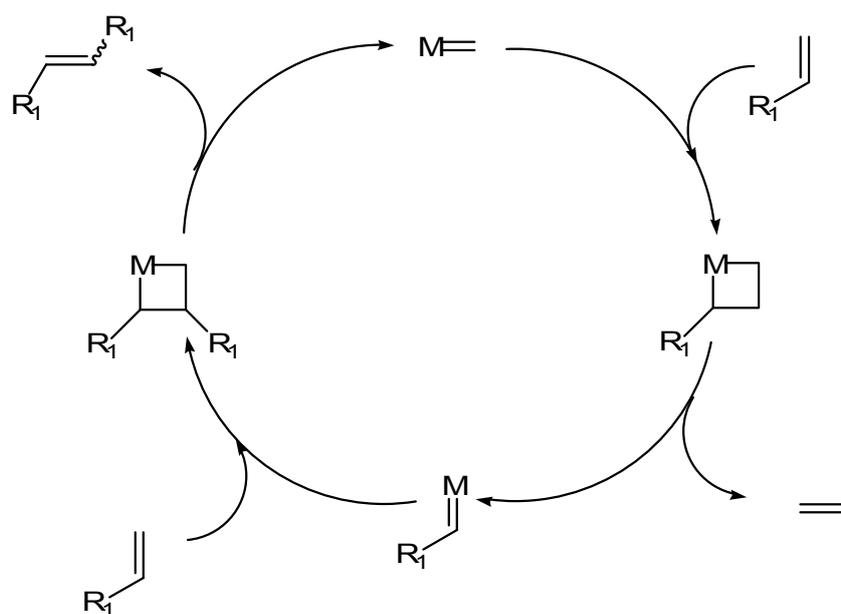
Abbildung 9: Mit Hilfe der Olefinmetathese synthetisierte Naturstoffe: (-)-Stemoamid **91**, (+/-)-Differolid **92**, Anoligna A **93**, (+)-Anthramycin **94**, Streptorubin B **95**, (-)-Dihydroxanthin E **96**^[29]

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für eine Metathesereaktion stellt die Totalsynthese von Epothilon A dar, welches so mit sehr hohen Ausbeuten synthetisiert werden kann. Da Epothilone aufgrund ihrer Fähigkeit, die Zellteilung verhindern zu können, als hocheffiziente Tumormittel gehandelt werden, zeigt sich anhand dieser Synthese erneut die Bedeutung der Metathesereaktion^[30].



Schema 21: Synthese von Epothilon A **101** durch Metathesereaktion^[30]

Im Jahre 1971 wurde der Mechanismus der Olefinmetathese von Y. Chauvin und L. Herisson veröffentlicht, welcher in Schema 22 dargestellt wird^[27].



Schema 22: Metathesezyklus^[27]

Im ersten Schritt erfolgt eine [2+2]-Cycloaddition des Metallcarbens und des Olefins, wobei ein Metallcyclobutanintermediat entsteht, welches im Anschluss unter Bildung von Ethylen und dem neu entstandenen Metallcarben gespalten wird. Das Metallalkyliden reagiert dann mit einem weiteren Olefin unter erneuter [2+2]-Cycloaddition zum nächsten Metallcyclobutanintermediat, welches sich anschließend zum Zielalken und zum Ausgangsmetallcarben zersetzt. Somit ist der Katalysezyklus geschlossen^[27].

Im Jahre 1980 wurde von R. R. Schrock der erste Katalysator entwickelt, welcher in der Lage war, die Metathesereaktion zu katalysieren. Dabei handelte es sich um einen Tantal-Alkyliden-Komplex ($[\text{Ta}(=\text{CHC}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}(\text{PMe}_3)(\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2]$), mit dem die Metathese von *cis*-2-Penten realisiert wurde^[27]. Der 1992 von R. H. Grubbs entwickelte Ruthenium-Carben-Komplex war nicht nur befähigt, Norbornen zu polymerisieren, sondern er war auch in protischen Lösungsmitteln stabil^[29]. Von diesem Ergebnis angetrieben, wurde die Forschung zur Entwicklung von Katalysatoren, welche zur Metathesereaktion befähigt sind vorangetrieben. Abbildung 10 zeigt einige dieser Metall-Carben-Komplexe, welche sich von Carbenoiden des Grubbs- oder Schrock-Typs ableiten.

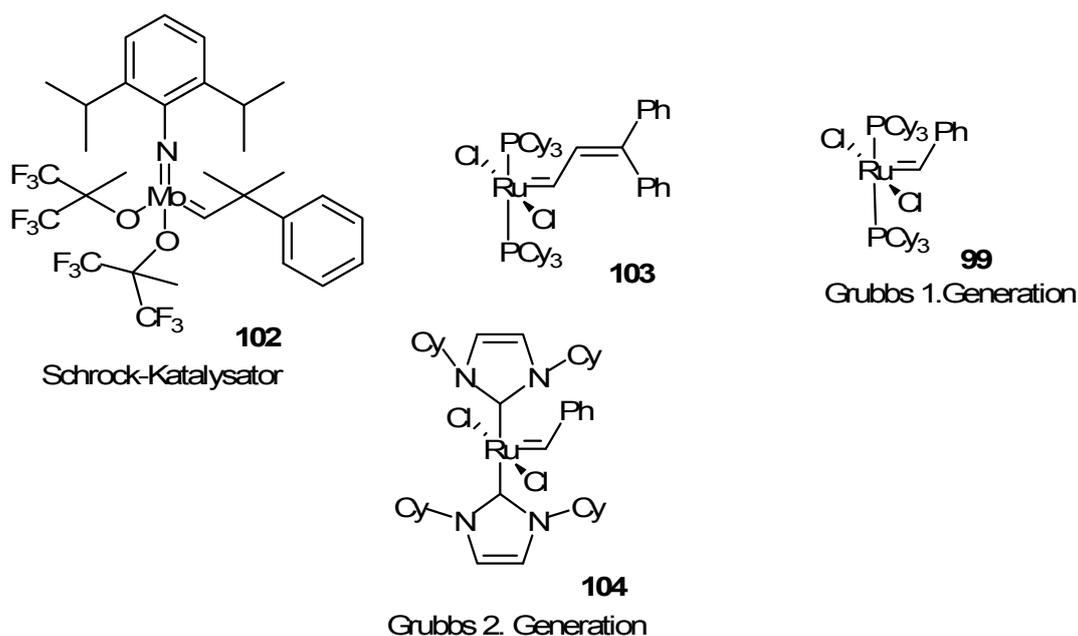
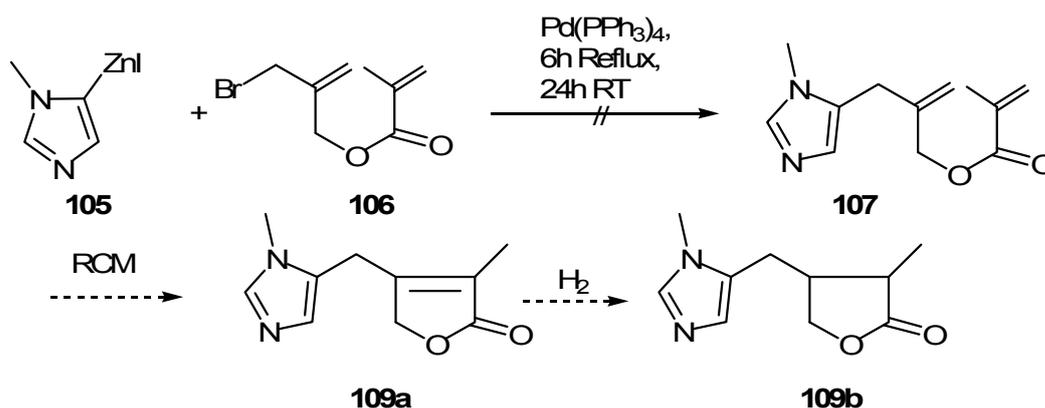


Abbildung 10: Beispiele einiger Metall-Carben-Komplexe^[29] des Schrock- oder Grubbs-Typs

2.5.2 Versuche zur Darstellung des Pilocarpins 1 durch Olefinmetathese

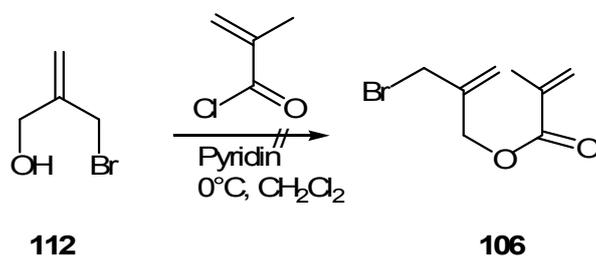
Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht, das Pilocarpin **1** über eine Alkenmetathese darzustellen. Als Modellsystem diente dabei der Ester **109b** der Methylnmetacrylsäure, welcher durch eine Negishi-Kupplung an das Zinkreagenz **105** geknüpft werden sollte (Schema 23).



Schema 23: Versuch zur Darstellung der Verbindung **109b** über eine Ringschlußmetathese

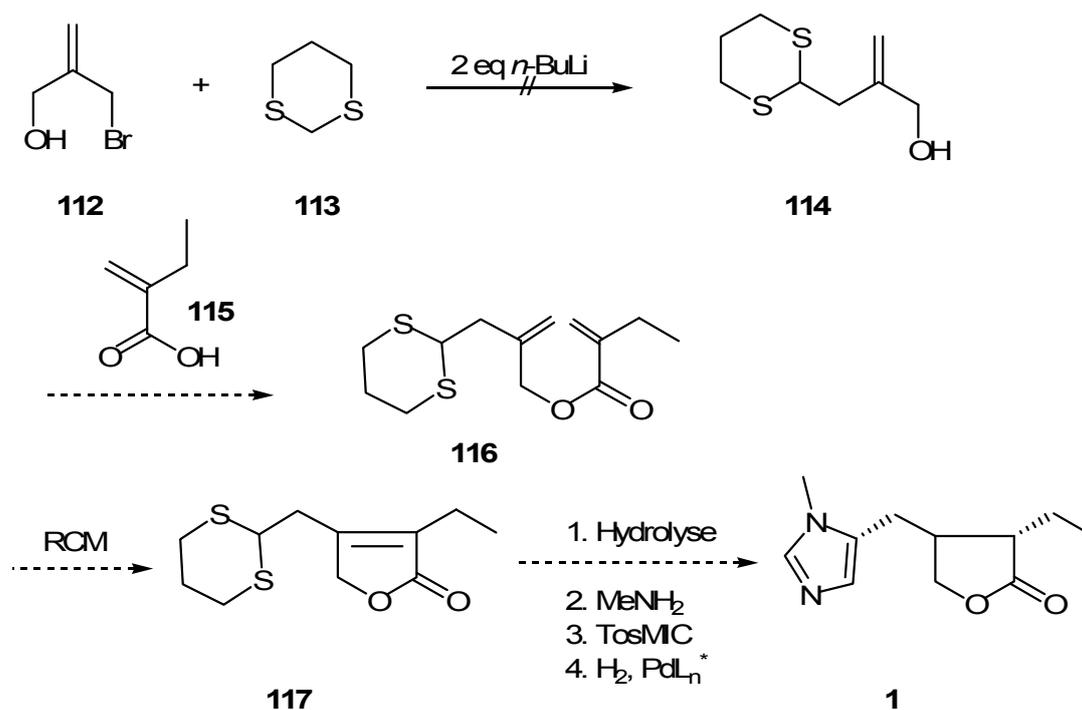
Am Anfang steht dabei die Darstellung des 5-Iod-1-methylimidazols **110**, was in einer „one-pot-Reaktion“ realisierbar ist. Ausgehend von 1-Methylimidazol **71** erfolgt eine Metallierung mit 2.4 eq. *n*-Butyllithium bei -20°C . Als Lösungsmittel dient dabei absolutes THF. Das erhaltene Dilithiumsalz wird dann mit elementarem Iod in Verbindung 2,5-Diodimidazol überführt, welche in situ selektiv zum 5-Iod-1-methylimidazol **110** umgesetzt^[31] wird. Das erhaltene Iodimidazolderivat **110** wird dann mit aktiviertem Zink, nach einer Methode von Knochel, zum Zinkreagenz **105** umgesetzt^[32]. Das entstandene Zinkreagenz **105** wird ohne Aufreinigung in der darauffolgenden Reaktion eingesetzt. Die C-C-Bindungsbildung des Zinkreagenzes **105** mit dem Ester **106** sollte über eine palladiumkatalysierte Negishi-Kupplungsreaktion erfolgen. Dabei wird das Imidazolderivat **105** mit der Verbindung **106** unter $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -Katalyse sechs Stunden unter Rückfluss erwärmt, was jedoch nicht zum erwünschten Kupplungsprodukt führte. Eine anschließende Olefinmetathese sollte das erwünschte Derivat **109a** liefern.

verestert werden. Spektroskopische Daten zeigten, dass das erwünschte Produkt auf diesem Wege nicht darstellbar war.



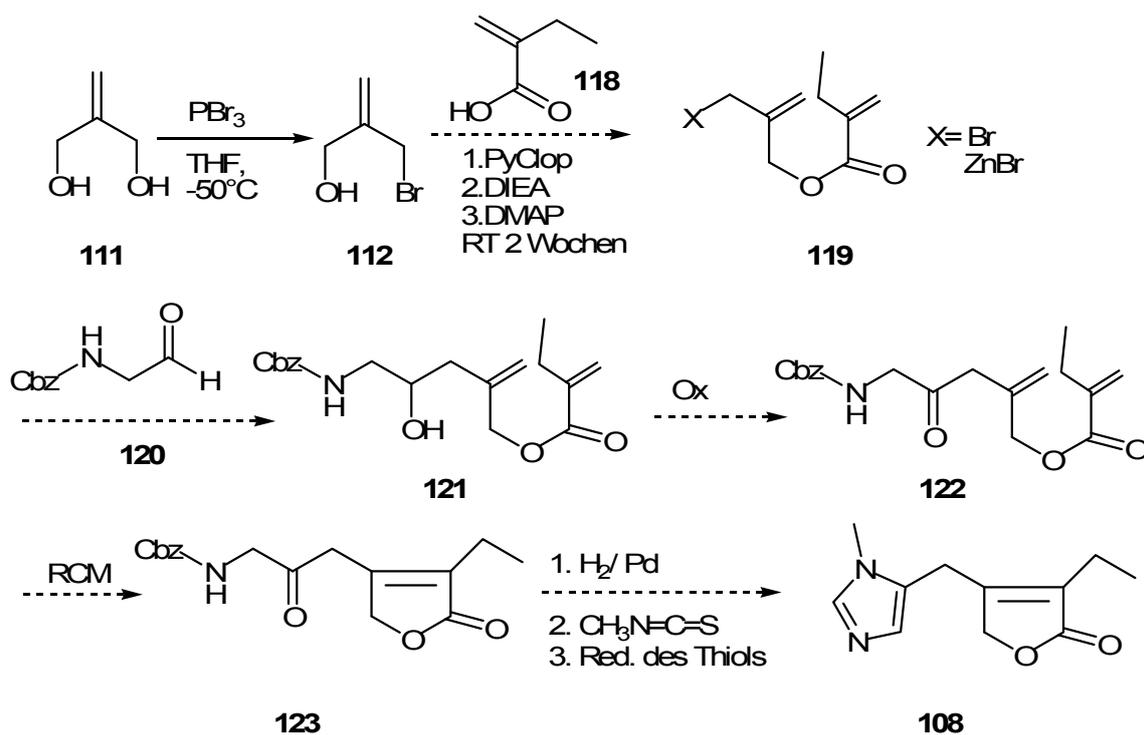
Schema 26: Versuch zur Darstellung des Dimethylenesters **106**

Zur Darstellung des Pilocarpins **1** mit Hilfe der Ringschluss-Metathese wurde ein weiterer Syntheseweg eingeschlagen (Schema **29**). Hierzu wurde versucht, die Verbindung **112** an das Dithian **113** zu kuppeln. Eine anschließende Veresterung mit Ethylmetacrylsäure **115** sollte Verbindung **116** liefern. Nach anschließender Ringschluss-Metathese sollte zum Dithianderivat **117** führen. Dieses könnte durch saure Hydrolyse, Überführung ins Imin, welches durch eine Cyclisierung mit TosMic erfolgen sollte, Dehydropilocarpin liefern. Asymmetrische Hydrierung sollte zu enantiomerenreinem Pilocarpin **1** führen. Käufliches 1,3-Dithian **113** wurde in THF bei -78°C mit 2 eq. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) in das Lithiumsalz überführt. Aus spektroskopischen Daten konnte jedoch nachgewiesen werden, dass keine C-C-Bindungs-Knüpfung mit dem Bromalkohol **112** erfolgt, was dazu führte, dass dieser Syntheseweg verworfen werden musste.



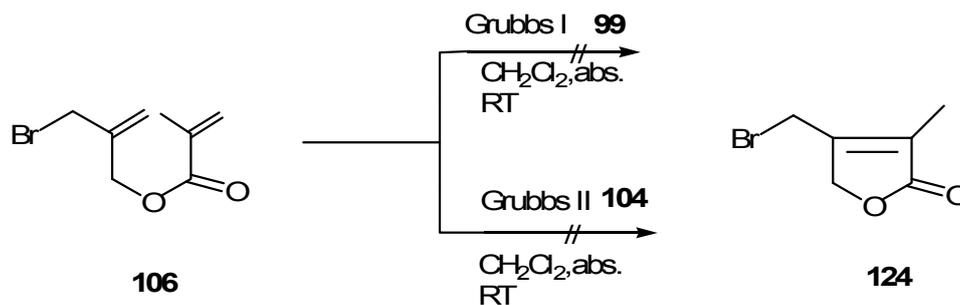
Schema 27: Versuch zur Darstellung des Pilocarpins **1** mittels RCM

Ein weiterer Syntheseweg zur Darstellung des Pilocarpins **1** beinhaltet die Addition eines aus **119** generierten Zinkreagenzes an den N-geschützten α -Aminoaldehyd **120** (Abbildung 30). Eine darauffolgende Oxidation des Alkohols **121** sollte das Aminoketon **122** liefern, welches durch eine Ringschluss-Metathese Verbindung **123** ergeben sollte. Hydrierung mit Palladium/Kohlenstoff, Umsetzung mit Methylthioisocyanat und anschließende Reduktion des Thiols sollte das Dehydropilocarpin **108** liefern, was aber im Rahmen dieser Arbeit nicht aufgrund der in Schema 29 ermittelten Ergebnisse nicht weiter untersucht wurde.



Schema 28: Synthese zur Darstellung des Dehydropilocarpins **108**

Für einen Modellversuch der Ringschluss-Metathese (Schema 29) diene der Ester **106**. Dieser wurde sowohl mit dem Grubbs I-Katalysator **99** als auch mit dem Grubbs II-Katalysator **104** in abs. THF 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung konnte durch spektroskopische Messungen gezeigt werden, dass kein Ringschluss zur Verbindung **124** stattgefunden hat. Es wird vermutet, dass das Bromid durch das Ruthenium komplexiert wird, wodurch der Ringschluss benachteiligt wird. Da am Modellsystem keine Ringschluss-Metathese erfolgt ist, ist dieser Syntheseweg zur Darstellung des Pilocarpins **1** unbrauchbar und wurde somit nicht mehr weiter verfolgt.



Schema 29: Modellversuch zur Ringschluss-Metathese

Alle getesteten Synthesewege zur Darstellung des Pilocarpins **1** durch Metathese-Ringschlussreaktion mussten verworfen werden, da sie nicht zum erwünschten Ziel führen. Wie gezeigt werden konnte, war schon am Modellsystem kein Ringschluss realisiert worden. Mögliche Gründe wären- wie schon erwähnt- eine Komplexierung des Metalls durch das Bromid, so dass dadurch ein stabiler Metallkomplex entsteht, der nicht zur Reaktion gebracht werden konnte.

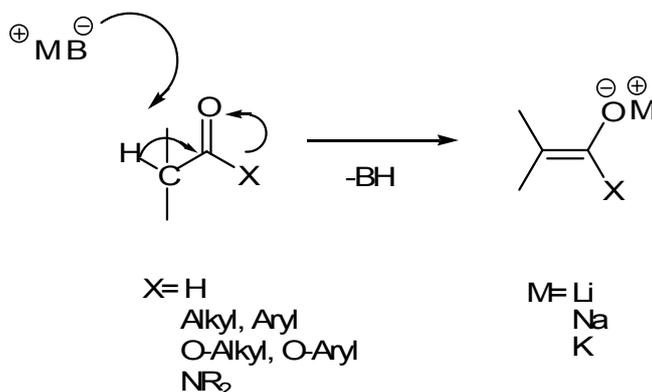
2.6 Darstellung des Pilocarpins über Enolate

2.6.1 Einleitung

Organische Reaktionen, welche über Enolat-Ionen verlaufen, wurden erstmals in den 50iger Jahren des vorletzten Jahrhunderts beschrieben^[33a]. Folgende C-C-Knüpfungsmethoden in α -Stellung zu Carbonylgruppen zählen zu den wichtigsten Reaktionen zum Aufbau von Kohlenstoffgerüsten^[34]

- Aldolkondensation
- Mannich-Reaktion
- Perkin-Synthese
- Knoevenagel-Kondensation
- Michael-Addition

Aldehyde, Ketone, Carbonsäureester, Carbonsäureamide und Imine reagieren an ihrem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatom als Elektrophile. Enthalten sie jedoch in α -Position zu ihrer Carbonylgruppe bzw. zur ihrer Imin-Gruppe ein Wasserstoffatom, so können sie auch zu Nucleophilen werden. Dies liegt darin begründet, dass dieses Proton CH-acide ist und somit leicht durch starke Basen abgespalten werden kann, wobei die konjugierten Basen (Enolate) entstehen^[35].



Schema 30: Bildung von Enolaten^[35]

Ob eine Base die CH-acide Verbindung quantitativ deprotoniert hängt vom „Deprotonierungsgleichgewicht“ ab. Dabei wird die CH-acide Komponente zu einem überwiegenden Teil von der Base (LDA) deprotoniert, wenn der pK_a -Wert der CH-Säure kleiner als der pK_a -Wert der konjugierten Säure (Diisopropylamin) des Reagenzes ist. Heute wird als Standardmethode zur Durchführung von Enolatreaktionen die Deprotonierung mit

einer Lithiumamidbase wie z. B. LDA (Lithiumdiisopropylamid) erreicht^[36]. Der Vorteil der Enolate liegt in ihrer Vielseitigkeit: Sie sind nicht nur zur Knüpfung von C-C-Bindungen befähigt, sondern können auch am Sauerstoffsatom alkyliert werden. Ferner ist auch die Möglichkeit zur Transmetallierung zu anderen Metall-enolaten gegeben^[37].

Nach der Einführung von LDA **126** als starker Base zur Deprotonierung von Carbonylverbindungen durch R. Levine^[38] in den 50iger Jahren des letzten Jahrhunderts wurde eine Vielzahl von Lithium-Basen beschrieben. Zu den wichtigsten, welche befähigt sind, Carbonylverbindungen zu deprotonieren, zählen LICA **127**^[39], LTMP **128**^[40] und LOBA **129**^[41], welche sich insbesondere dadurch auszeichnen, dass sie aufgrund ihrer Sperrigkeit zur regioselektiven Deprotonierung befähigt sind^[33a] (Abbildung 11) und nicht nucleophil sind.

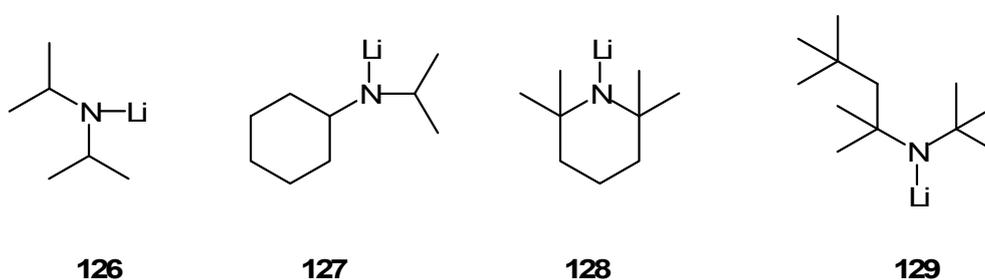
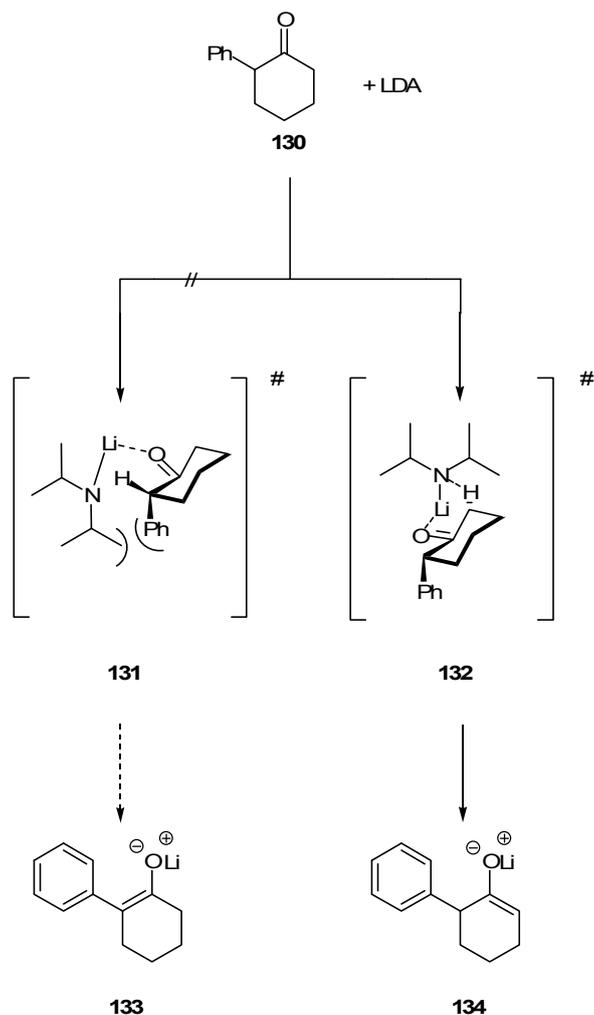


Abbildung 11: Lithiumamidbasen: LDA **126**, LICA **127**^[39], LTMP **128**^[40] und LOBA **129**^[41]

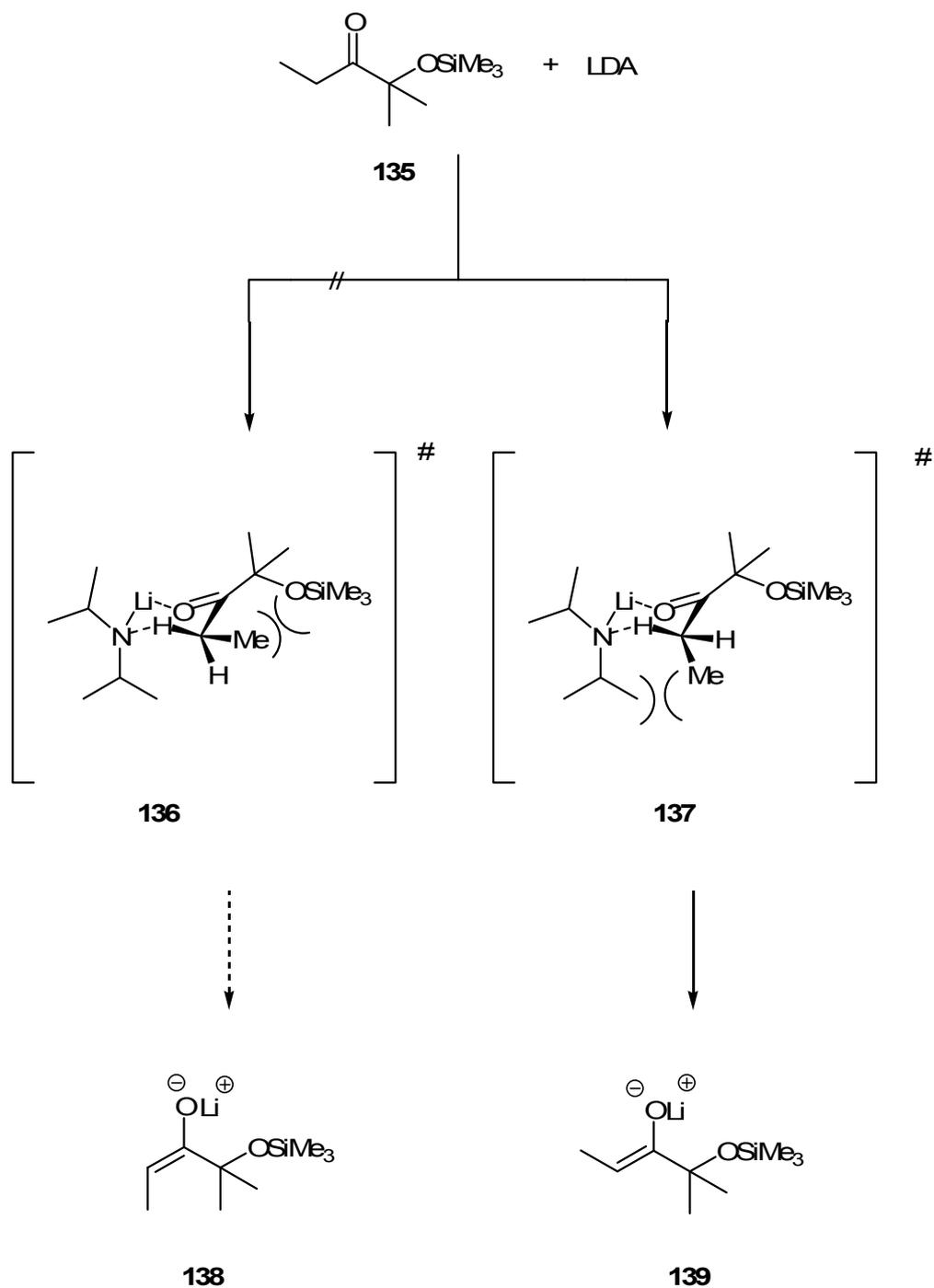
2.6.2 Regio- und Stereokontrolle bei der Lithium-Enolat-Bildung

Aus unsymmetrischen Ketonen oder deren Aza-Analoga, welche sowohl am C_{α} als auch am $C_{\alpha'}$ acide Protonen besitzen, leiten sich regioisomere Enolate ab. Durch die Wahl der Reaktionsbedingungen kann jedoch der Zugang zu regioselektiven Enolaten gewährleistet werden^[35]. Die Deprotonierung von 2-Phenylcyclohexanon **130** (Schema 31) liefert bei einem geringen Überschuss von LDA das kinetisch kontrollierte Enolat **134**, da beim Enolat **133** die sterische Wechselwirkung zu einem energiereicheren Übergangszustand **131** führen würde^[35].



Schema 31: Regioselektive Darstellung von Lithiumenolaten^[35]

Da LDA mit Carbonylverbindungen über sechsgliedrige sesselförmige Übergangszustände zum Enolat reagieren, kann auch durch die Wahl des Eduktes die Stereochemie des Enolates bestimmt werden. So reagieren ungehinderte aliphatische Ketone mit LDA zu mehr *E*- als *Z*-Enolat. Besitzt die Carbonylgruppe jedoch einen sperrigen Rest, so reagiert LDA stereoselektiv zum *Z*-Enolat (Schema 32). Durch die sterische Wechselwirkung wird der Übergangszustand **136**, der zum *E*-Enolat **138** führen würde, so stark destabilisiert, dass die Deprotonierung nur über den Übergangszustand **137** erfolgen kann^[35].



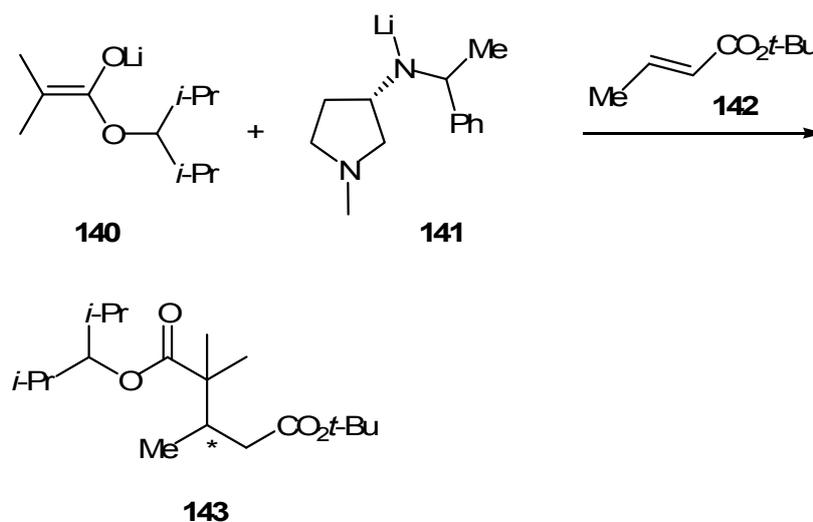
Schema 32: Stereoselektive Bildung des *Z*-Enolates **139**^[35]

Auch kann durch die Wahl der Amidbase die Selektivität bestimmt werden. So reagieren ungehinderte Ketone mit sterisch anspruchsvollen Basen wie z.B. LTMP **128** stereoselektiv zum *E*-Enolat, da der Übergangszustand welcher zum *Z*-Enolat führt, destabilisiert wird^[39].

2.6.3 Stereoselektive Enolataddition

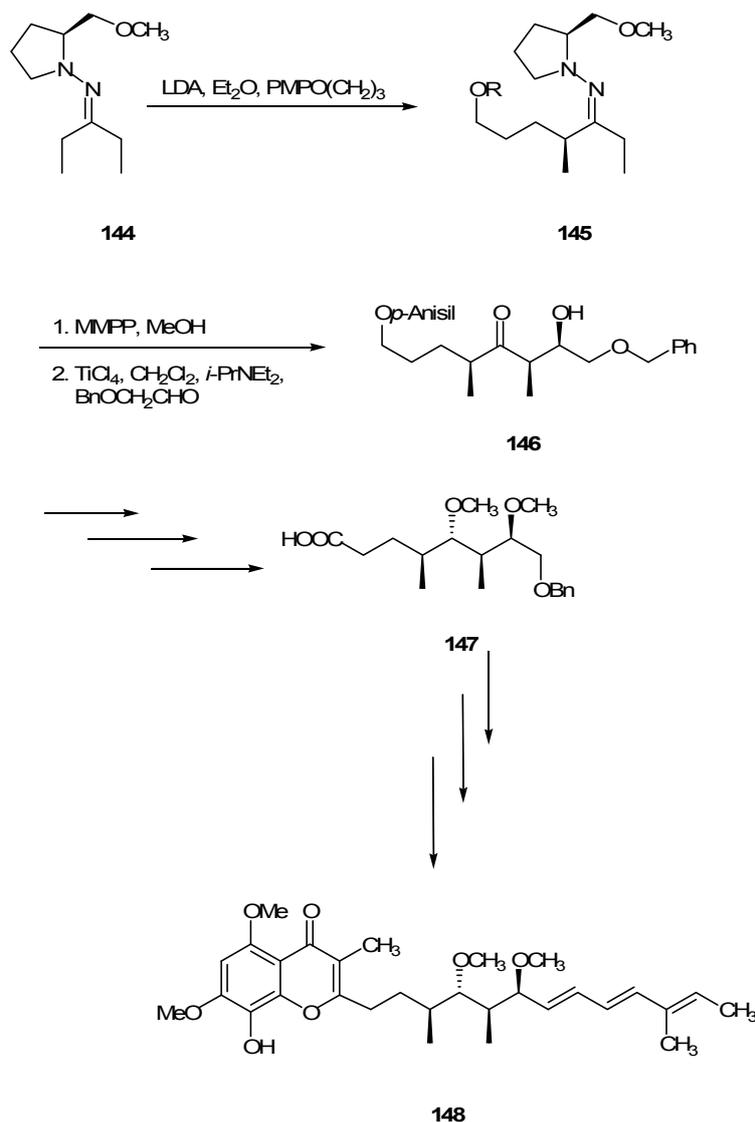
In den letzten Jahren wurde die stereoselektive C-C-Bindungsknüpfung von Carbonylnucleophilen an α , β -ungesättigte System untersucht. Die bis dato erwähnten Beispiele beschränkten sich jedoch auf die Addition stabilisierter Enolate wie z. B. Enolate von Malonaten, Cyanoacetaten und Acetoacetate, da die Reaktion mit nicht stabilen Enolaten zu Nebenreaktionen führen, wie z.B. Protonentransfer, unvollständige Kondensation und gleichzeitige 1,2-Addition^[42]. Es wurden bisher einige diastereoselektive- und enantioselective Reaktionen der konjugierten Addition entwickelt, in denen die Lithiumenolate zu chiralen Diethern^[43], Aminen^[44], Lithiumalkoxiden^[45] und Lithiumamiden^[46] umgesetzt werden.

K. Tomioka et al.^[42] gelang die Addition des Lithiumenolates **140** an (*E*)-*tert*-Butylcrotonat **142**. Unter Verwendung der chiralen Lithium-Verbindung **141** erfolgt eine Aggregatbildung des Enolates mit dem Lithiumamid. Diese Aggregate dienen als chirale Auxiliare und ermöglichen somit den Zugang zum Ester **143** mit einem e.e. von 76%.



Schema 33: Enantioselective Addition des Lithiumenolates **143**^[42]

D. Enders et al. gelang eine diastereoselektive- und enantioselective Totalsynthese des Produktes **147**, welches ein Fragment zur Synthese des Stigmatellin A **148** darstellt^[47a]. Einer der Schlüsselschritte zur Synthese des Produktes **147** ist eine Titan-unterstützte *syn*-diastereoselektive Aldol-Addition^[47].



Schema 34: Diastereoselektive- und enantioselective Synthese des Stigmatellin A **148**^[47,47a]

2.6.4 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Enolate

Zur Darstellung des Pilocarpins wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht das Dehydropilocarpin zu synthetisieren (Abbildung 13). Ausgehend vom Furanonderivat **150** gelangt man durch Abspaltung der *tert*-Butylschutzgruppe zum Säurederivat **157** (Schema 36), welches durch Reduktion in den Aldehyd **155** (Abbildung 12) überführt werden sollte. Eine anschließende Cyclisierung mit TosMic sollte das Dehydropilocarpin liefern, welches dann durch asymmetrische Hydrierung das Pilocarpin **1** ergeben sollte.

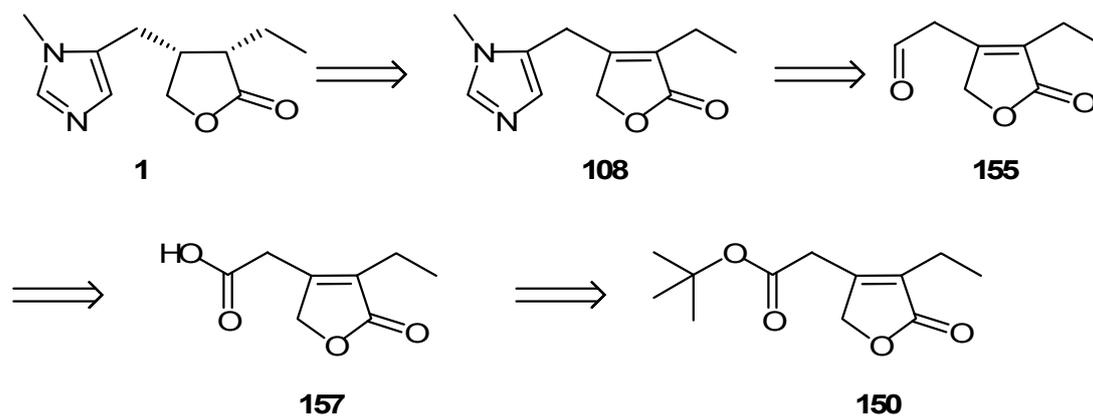
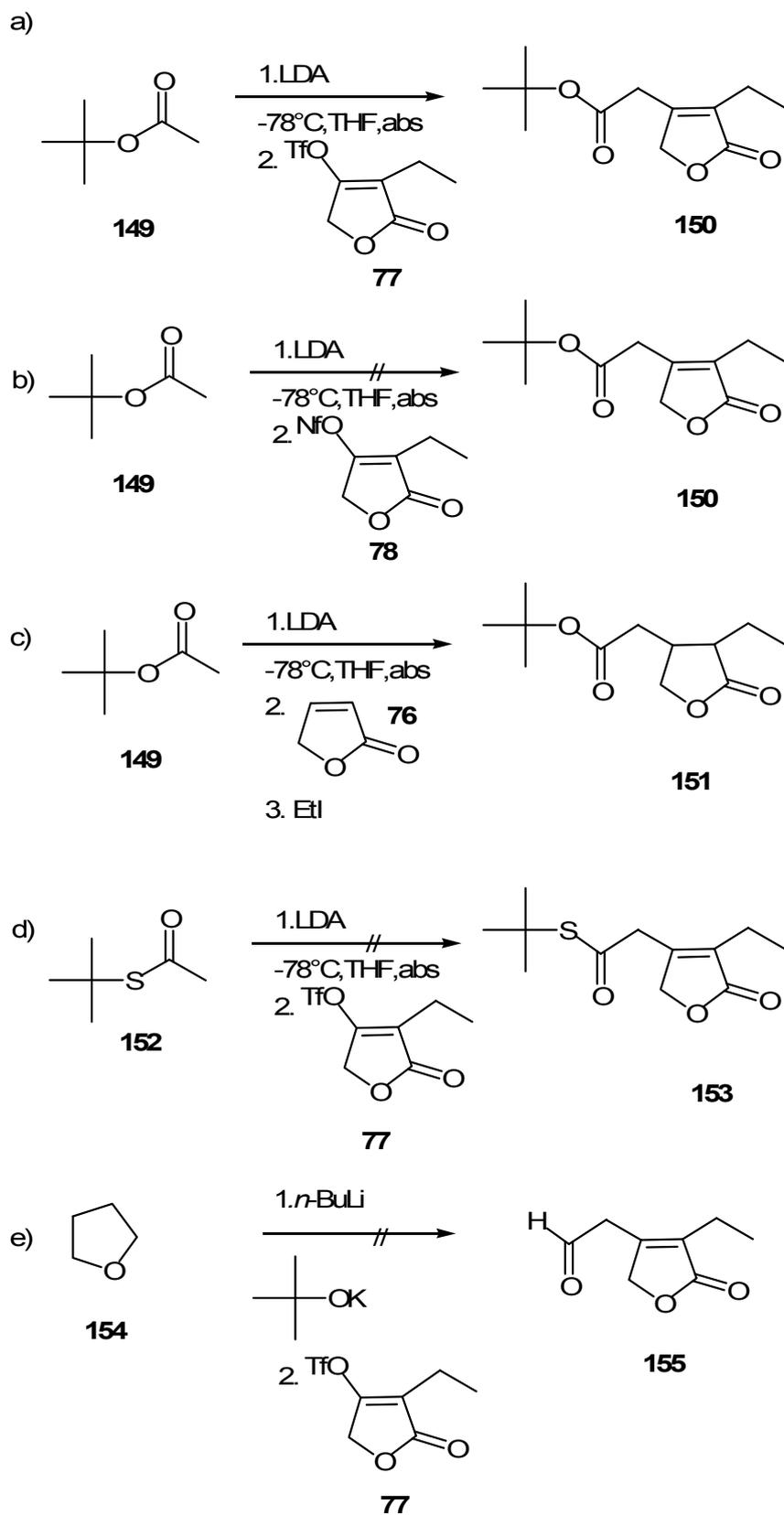


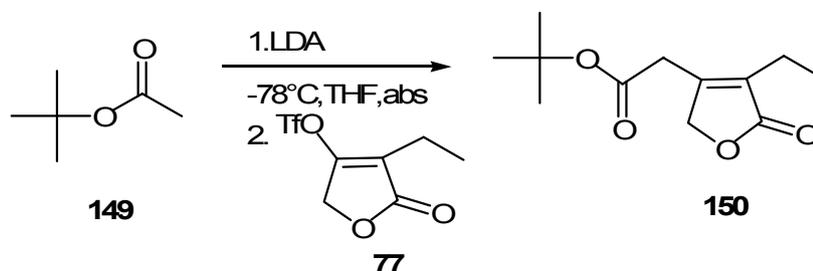
Abbildung 12: Retrosynthese des Dehydropilocarpins **108**

Die C-C-Knüpfungsmethoden zur Darstellung des Esters **150** erfolgten dabei nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus (Schema **35**).



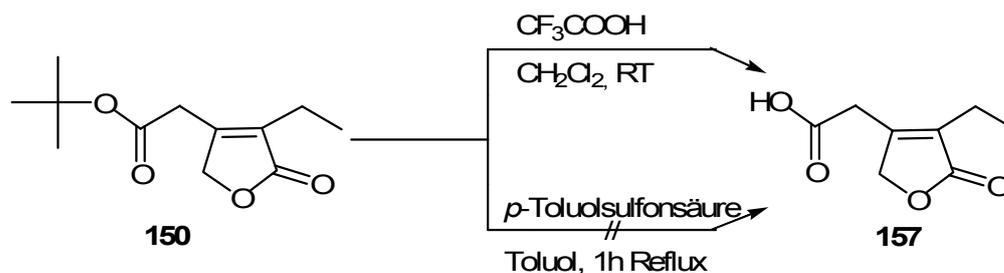
Schema 35: C-C-Knüpfungsreaktionen über Enolate zur Darstellung der Pilocarpinvorstufen **150**, **151**, **153**, **155**

Im Syntheseweg a) werden der Essigsäure-*tert*-Butylesters **149** zu einer LDA-Lösung in absolutem THF bei -78°C gegeben. Das entstehende Enolat wird und mit dem Furanoderivate **77** zur Reaktion gebracht. Der Ester **150** konnte so erstmals, nach säulenchromatographischer Reinigung in Essigsäureethylester/*n*-Hexan (5:3), in einer Ausbeute von 59 % erhalten werden.



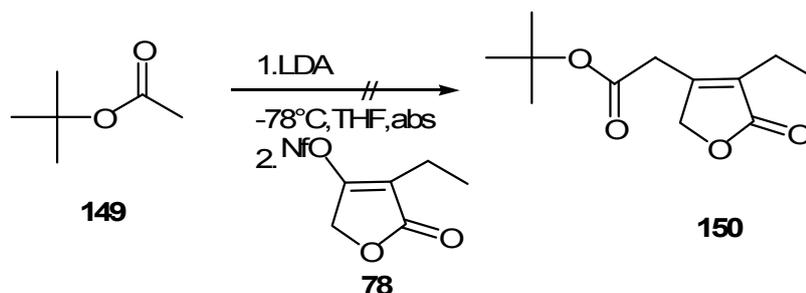
Schema 36: Darstellung des Esters **150**

Anschließend erfolgte die Entfernung der *tert*-Butylschutzgruppe, welche nach zwei unterschiedlichen Methoden durchgeführt werden sollte. Zum einen wurde das Furanoderivat **150** mit *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, wobei als Lösungsmittel Toluol diente. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten konnte jedoch gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist. Aus diesem Grunde wurde der Ester **150**, gelöst in Dichlormethan, mit Trifluoressigsäure versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Säure **157** konnte im Rahmen dieser Arbeit erstmals mit einer Rohausbeute von 100% dargestellt werden.



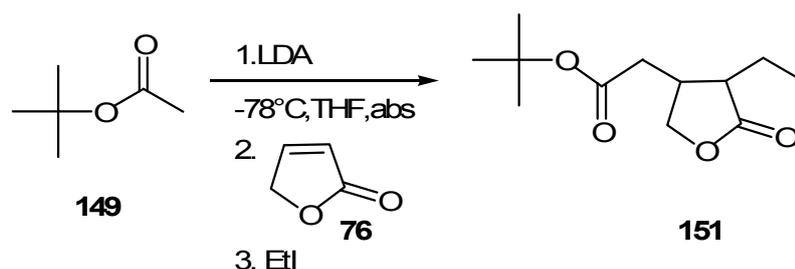
Schema 37: Darstellung des Furanoderivates **157**

Zum anderen wurde versucht, den Ester **150** zu synthetisieren, indem man Essigsäure-*tert*-Butylester unter den obigen Bedingungen mit dem Nonaflat **78** als Elektrophil umsetzte. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Daten konnte jedoch gezeigt werden, dass das gewünschte Kupplungsprodukt nicht entstanden ist (Syntheseweg b)).



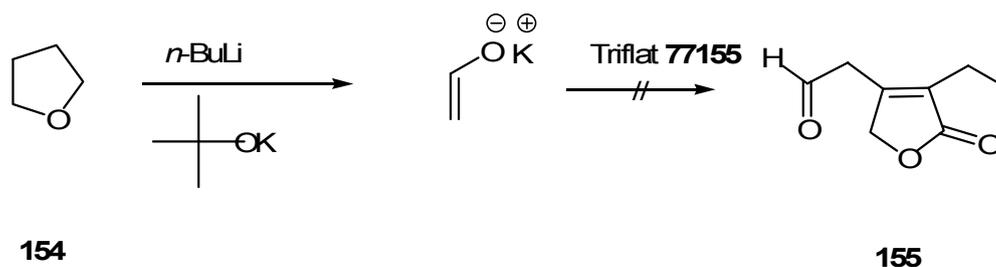
Schema 38: Versuch zur Darstellung des Ester **150**

Ein weiterer Syntheseweg (Schema **34** Syntheseweg **c**) beschreibt die Umsetzung des Essigsäure-*tert*-Butylesters **149** nach der „one-pot-Michael-Alkylierungsreaktion“, wobei Verbindung **151** isoliert werden konnte. Dabei werden Essigsäure-*tert*-Butylesters **149** zu einer LDA-Lösung in absolutem THF bei -78°C hinzugegeben. Anschließend wird das Enolat mit γ -Crotonlacton **76** und Ethyliodid zur Reaktion gebracht. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung in (Ethylacetat/ *n*-Hexan 1:10) konnte das Produkt **151** erstmals in einer Ausbeute von 54% synthetisiert werden.



Schema 39: Darstellung von Verbindung **151** nach der „one-pot-Michael-Alkylierungsreaktion“

Syntheseweg **e** (Schema **34**) beschreibt den Versuch zur Darstellung des Aldehyds **155** ausgehend von Tetrahydrofuran **154** durch C-C-Bindungsknüpfung mit dem Triflat **77** nach dem Additions-Eliminierungsmechanismus. Dabei wird eine *N*-Butyllithium-Lösung vorgelegt und mit Kalium-*tert*-butylats umgesetzt, so dass nachdem auf -40°C erwärmt wurde, Tetrahydrofuran in das Enolat übergehen kann. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit dem Triflate **77** versetzt. Durch Massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Kupplungsprodukt nicht entstanden ist.



Schema 40: Versuch zur Darstellung des Aldehyds **155**

In der folgenden Abbildung ist der Retrosyntheseweg zur Darstellung des Dehydropilocarpins ausgehend von der Säure **157** beschrieben (Abbildung 13).

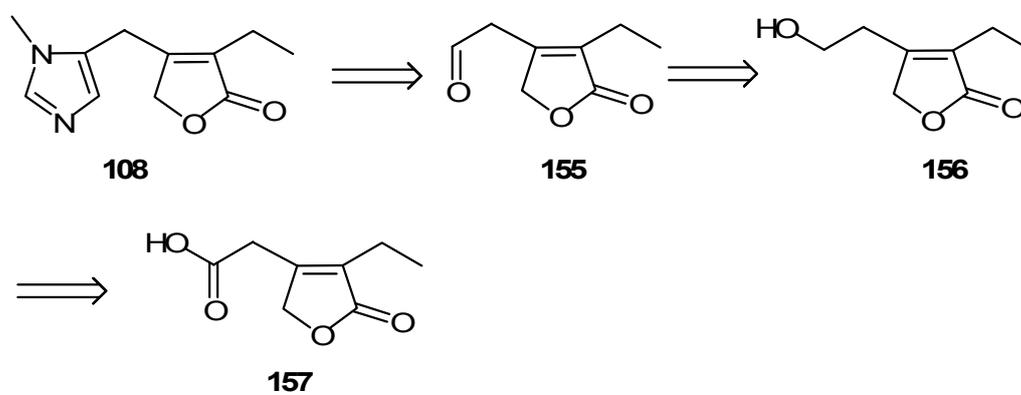
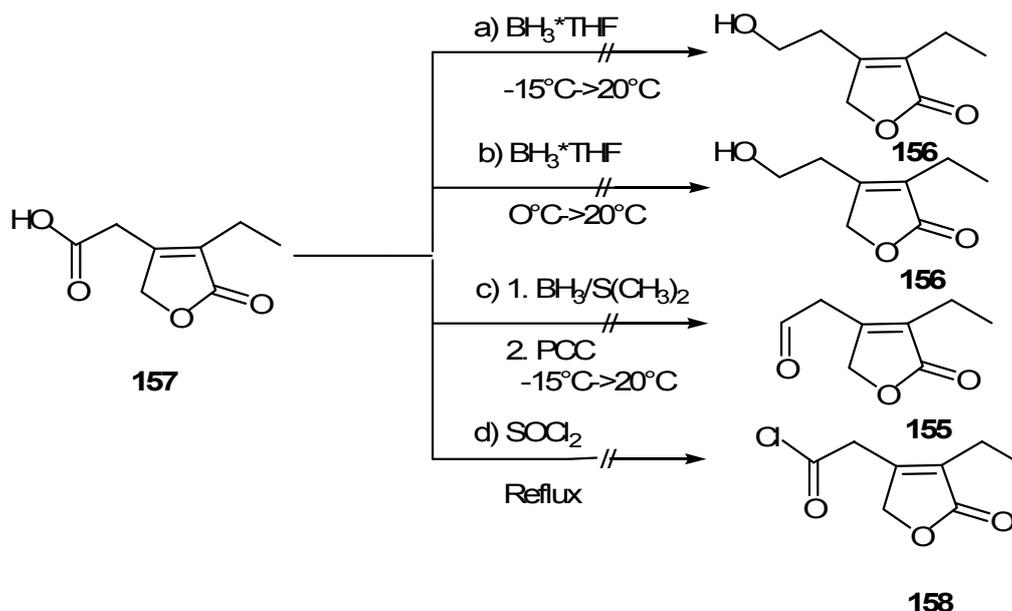


Abbildung 13: Retrosynthese zur Darstellung des Dehydropilocarpins **108**

Wie aus Schema **41** hervorgeht, wurden zur Synthese des Dehydropilocarpins mehrere Synthesewege beschriftet. Ausgehend von Syntheseweg **a)** und **b)** (Schema **41**) sollte die Reduktion der Säure **157** zum Alkohol **156** erfolgen, welcher im Anschluss zum Aldehyd **155** oxidiert werden sollte. Eine anschließende Überführung in das Imin und die darauffolgende Cyclisierung mit TosMic sollte das gewünschte Dehydropilocarpin **108** ergeben. Syntheseweg **c)** sollte den direkten Zugang zum Aldehyd **155** liefern, welcher wie beschrieben (Abbildung **14**) in das Dehydropilocarpin überführt werden sollte. Durch Syntheseweg **d)** sollte die Darstellung des Aldehyds **155** über eine Rosemund-Reduktion erfolgen.



Schema 41: Versuch zur Reduktion der Säure **155** zum Aldehyden oder Alkohol

Weg **a)** beschreibt die Reduktion der Säure **157** zum Alkohol **156** in Anlehnung an eine Vorschrift von A. Kende und P. Fludzinski^[48]. Ausgehend von Verbindung **157** wird diese in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst, auf -15°C gekühlt und mit dem Boran/THF-Komplex umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Aus massenspektroskopischen Daten ist ersichtlich, dass der gewünschte Alkohol nicht entstanden ist.

In Anlehnung an eine Vorschrift von E. Lattmann und H. M. R. Hoffmann^[49] erfolgt die Umsetzung der Säure **157** mit dem Boran/THF-Komplex bei 0°C , wobei als Lösungsmittel absolutes Tetrahydrofuran dient (Schema **41** Syntheseweg **b)**). Durch massenspektroskopische Daten konnte auch hier gezeigt werden, dass der gewünschte Alkohol nicht entstanden ist.

Der Versuch zur Darstellung des Aldehyds **155** erfolgt über eine vorangehende Reduktion mit Borandimethylsulfid und einer in situ Oxidation mit PCC zum Aldehyd **155** (Schema **41** Syntheseweg **c)**). Dabei wird zu Beginn die Säure **157** in absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit einem Äquivalent einer 1 molaren Borandimethylsulfid-Lösung versetzt. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt und die Lösung zu einer separaten PCC-Lösung in absolutem Dichlormethan mittels Doppelkanüle gegeben und erneut eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Durch massenspektroskopische Daten konnte gezeigt werden, dass der gewünschte Aldehyd nicht entstanden ist.

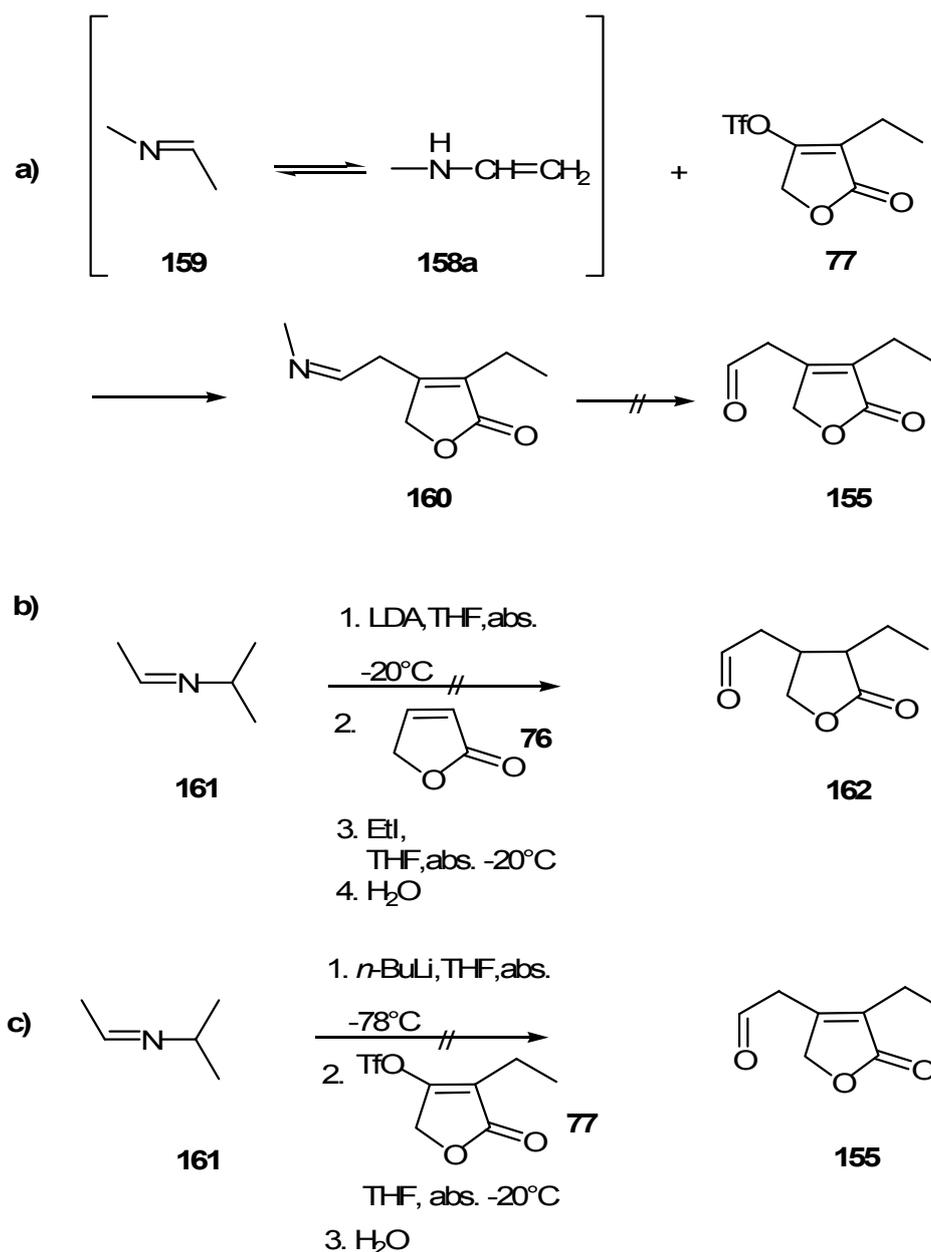
Der Versuch zur Darstellung des Säurechlorids **158** (Schema **41** Weg **d**) erfolgt ausgehend von Säure **157**, welche in Thionylchlorid 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt wird. Massenspektroskopische Daten konnten die Darstellung des gewünschten Produktes ausschließen.

Da im Rahmen dieser Arbeit die Darstellung des Aldehyds **155** auf diesem Wege nicht verwirklicht werden konnte, wurde dieser Syntheseweg zur Darstellung des Dehydropilocarpins verworfen und ein weiterer Syntheseweg eingeschlagen.

2.7 C-C-Kupplungsreaktionen über Imine

C-C-Knüpfungen in α -Stellung zur Carbonylgruppe spielen in der organischen Synthese eine wichtige Rolle. Die klassische Carbonylchemie solcher Reaktionen ist verbunden mit diversen Problemen wie aldolartige Selbstkondensation, schwierige Kontrolle der Regiochemie, Folgereaktionen der gewünschten Produkte und mangelnde Reaktivität. Die Einführung maskierter Lithiumenolate, wie z. B. von metallierten Iminen als Enolatäquivalenten, hat stark zur Lösung dieses Problems beigetragen^[50].

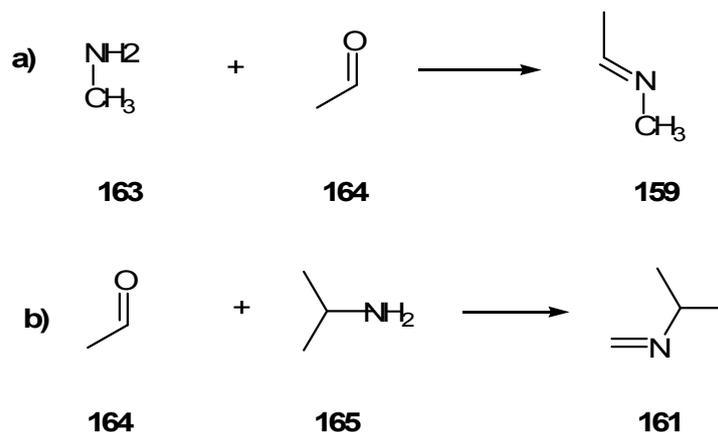
Wie aus Abbildung 13 (Retrosynthese) zu entnehmen ist, wird zur Darstellung des Pilocarpins **1** der Aldehyd **155** benötigt. Neben der bereits beschriebenen Umsetzung mit Enolaten sollte der Zugang zum Aldehyd durch Kondensation mit Iminen, welche Azaanaloga zu den Carbonylverbindungen darstellen, ermöglicht sein.



Schema 42: Versuch zur Darstellung des Aldehyds **155** durch Iminkondensation

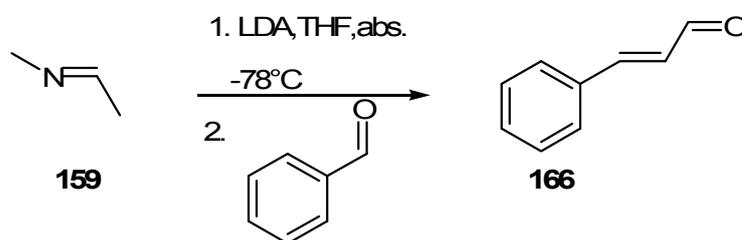
Für die Kondensationsreaktionen werden die Imine **159** und **161** benötigt (Schema **42**), welche als Enamine mit den Akzeptoren **76** und **77** reagieren sollten. Zur Darstellung der Verbindung **159** (Schema **43**, Reaktionsweg **a**) wird eine Methylamin-Lösung **163** mit frisch destilliertem Acetaldehyd **164** zur Reaktion gebracht und 1 Stunde bei -15°C gerührt. Eine anschließende Destillation lieferte das erwünschte Produkt **159**.

Zur Darstellung des Imins **161** (Schema **43**, Reaktionsweg **b**) wird Isopropylamin **165** in *o*-Xylol gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung wird frisch destillierter Acetaldehyd **164** hinzuge tropft und 1 Stunde bei 0°C nachgerührt. Nachdem auf Raumtemperatur erwärmt wurde, kann das Produkt **161** durch Destillation erhalten werden.



Schema 43: Darstellung der benötigten Imine

Als Modellsystem dient die Enaminkondensation des Imins **187** mit Benzaldehyd **193** (Schema **56**). Das Imin **187** wird, in absolutem THF gelöst, mit Benzaldehyd zur Reaktion gebracht. Nach Hydrolyse mit 10%iger Salzsäure und Extraktion mit Ethylacetat konnte das gewünschte Produkt **166** erstmals durch Enaminkondensation als farbloses Öl in einer Ausbeute von 45% erhalten werden.



Schema 44: Darstellung des Zimtaldahyds **166** durch Enaminkondensation

Im Anschluss daran sollte das Imin **159** als Enamin mit dem Triflat **77** zur Reaktion gebracht werden. Nach beendeter Reaktion erfolgte eine Hydrolyse mit 10%iger Salzsäure und Extraktion mit Ethylacetat. Durch massenspektroskopische Daten konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist (Schema **42**, Reaktionsweg **a**)).

Des weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit das Imin **161** sowohl nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit dem Triflat **77** umgesetzt als auch nach der „one-pot-Michael-Addition“ mit dem Crotonlacton **76** und anschließender Ethylierung zur Reaktion gebracht (Schema **42**, Reaktionsweg **b**) und **c**)). Bei der „one-pot-Michael-Addition“ (Schema **42**, Weg **b**)) wird das Imin **161** in eine auf -20°C gekühlte LDA-Lösung in absolutem THF überführt und mit dem Crotonlacton **76** und Ethyliodid zur Reaktion gebracht. Nach Hydrolyse mit 10%iger Salzsäure und Extraktion mit Ethylacetat konnte

durch massenspektroskopische Untersuchungen gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

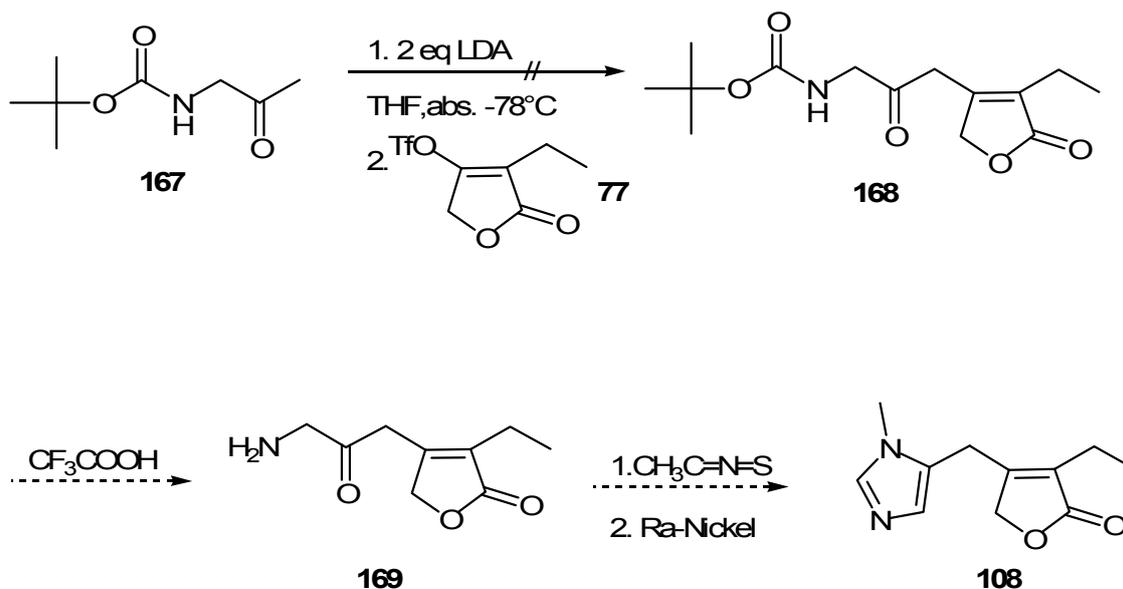
Nach Reaktionsweg **c)** erfolgt die Umsetzung des Imins **161** nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Dabei wird das Imin **161** zu einer auf -20°C gekühlten LDA-Lösung in absolutem THF gespritzt und mit dem Triflat **77** zur Reaktion gebracht. Es folgt eine Hydrolyse mit 10%iger Salzsäure und Extraktion mit Ethylacetat. Durch massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

Da der erwünschte Aldehyd **155** durch Iminkondensation nicht erhalten werden konnte, wurde diese Möglichkeit der Darstellung verworfen.

2.8 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Aminoketone

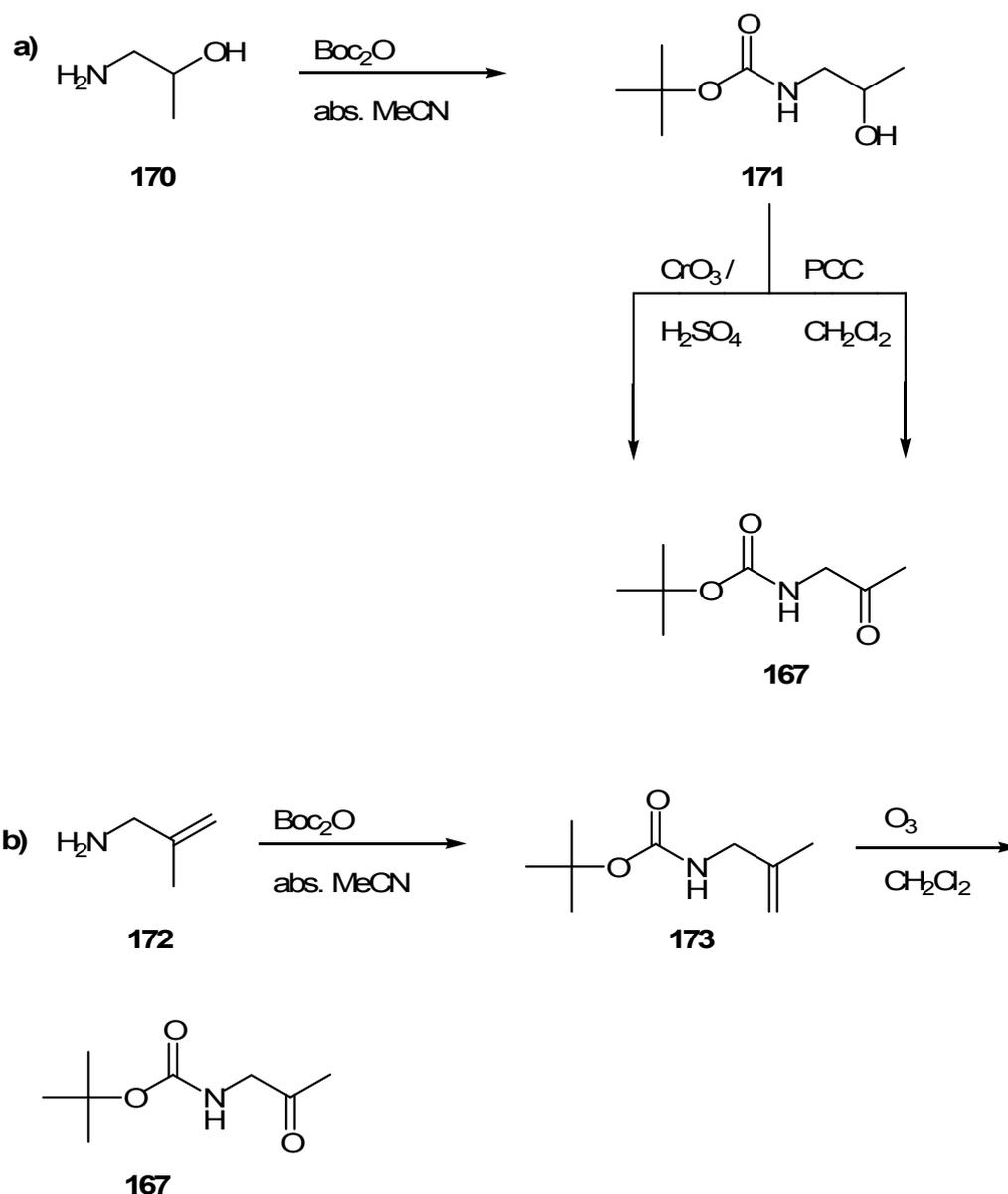
α -Aminoketone stellen in der organisch chemischen Synthese wichtige Reagenzien dar, da sie sowohl nucleophile als auch elektrophile Reaktionszentren besitzen, und sich dadurch zur Darstellung heterocyclischer Verbindungen als sehr nützlich erweisen.^[51] In den siebziger Jahren wurden erstmals sterisch gehinderte Amidbasen entdeckt, welche sich ausgezeichnet dazu eignen, Lithiumenolate von Carbonylprecursoren darzustellen. Somit wurde eine Methode entwickelt, mit welcher Dianionen von α -Aminoketonen als Alternative zu Esterenolaten die Aldolkondensation zur stereokontrollierten Knüpfung von C-C-Bindungen eingehen können^[52].

Motiviert durch diese Ergebnisse wird ein weiterer Syntheseweg zur Darstellung des Pilocarpins **1** über Aminoketone besprochen. Diese sollen nach Überführung in das Dianion an das Triflat gekoppelt werden, was in Schema **45** dargestellt ist. Eine anschließende Entfernung der Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure soll die erwünschte Verbindung **169** liefern, welche dann durch Cyclisierung mit Methylthioisocyanat und anschließende Reduktion der Thiogruppe Dehydropilocarpin **108** ergeben soll. Durch anschließende asymmetrische Hydrierung soll diese Verbindung in das Pilocarpin **1** überführt werden.



Schema 45: Versuch zur Darstellung des Dehydropilocarpins **108** über Kupplungsreaktion des Triflates **77**

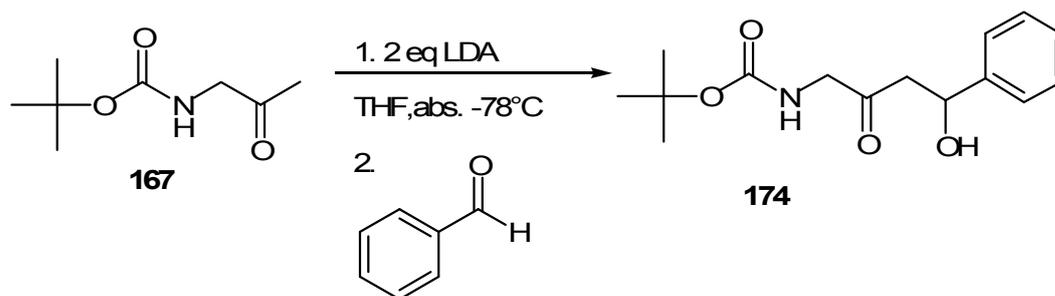
Zu Beginn stand die Synthese des Aminoketons **167**, welche auf zwei verschiedene Weisen realisiert wurde, wie aus Schema **46** hervorgeht. Ausgehend von Aminoalkohol **170** erfolgt eine quantitative Umsetzung mit BOC-Anhydrid in absolutem Dichlormethan zum Aminoalkohol **171**, welcher darauf über unterschiedliche Synthesewege zum Keton **167** oxidiert wird. Zum einen erfolgt in Anlehnung an eine Vorschrift von H. Wehrli^[53] die Umsetzung des Alkohols **171** mit einer 8 N Chromoxid-Schwefelsäure-Lösung in Aceton zum Keton **167** in einer Ausbeute von 52%. Aufgrund dieser geringen Ausbeute wurde ein weiterer Syntheseweg zur Erzeugung des Ketons eingeschlagen. Dabei wird der Aminoalkohol **171** mit frisch hergestelltem PCC in absolutem Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach anschließender Destillation konnte das erwünschte Produkt **167** in einer Ausbeute von 61% erhalten werden.



Schema 46: Darstellung der Verbindung **167**^[53, 53a]

Zur Darstellung des Aminoketons **167** wurde, wie aus Schema **46** (Syntheseweg **b**) hervorgeht, 2-Methylallylamin **200** in absolutem Dichlormethan mit BOC-Anhydrid quantitativ zu Verbindung **173** umgesetzt. Eine anschließende Ozonolyse liefert den gewünschten Aminoketon **167** in einer Ausbeute von 40%.

Als Modellsystem für die Kupplungsreaktion, diente die Umsetzung des Aminoketons **195** mit Benzaldehyd (Schema **47**).



Schema 47: Darstellung von Verbindung **174**

Zu Beginn erfolgt eine Metallierung des Aminoketons **167** mit 2 Äquivalenten LDA bei -78°C in absolutem THF. Im Anschluss wird die metallierte Spezies mit Benzaldehyd (Hexan 1:10) konnte die Verbindung **174** erstmals in einer Ausbeute von 75% synthetisiert werden. Zur Optimierung der Ausbeute wurden die Synthesebedingungen, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, variiert.

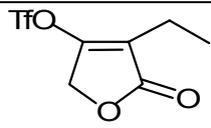
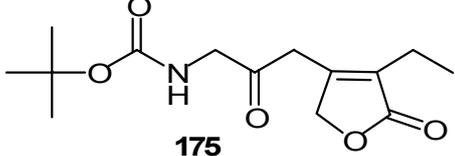
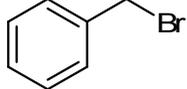
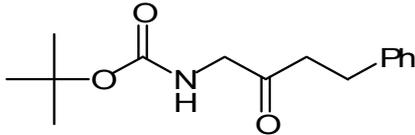
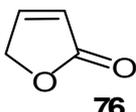
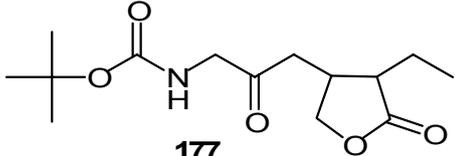
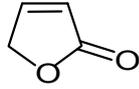
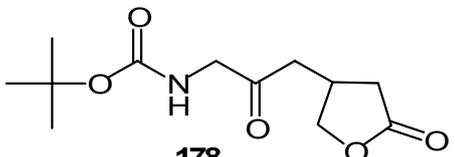
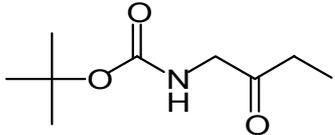
Rührzeit zur Metallierung [h]	T Zugabe des Benzaldehyds [°C]	Rührzeit nach Zugabe des Nucleophils [h]	Ausbeute	Base	Additiv
3.5	-78	1	56%	2 eq LDA	/
3.5	-78	24	49%	2 eq LDA	/
2 bei 0°C	-20	1	45%	2 eq LDA	/
3 bei 0°C	-78	1	39%	2 eq LDA	/
3.5 bei -20°C	-20	1	12%	1 eq Buli, 1 eq LDA	/
3	-20	1	14%	2 eq LDA	LiCl
3	-20	24	kein Umsatz	2 eq LDA	CsCl
3	-20	24	kein Umsatz	2 eq LDA	TMEDA
3	-78	3	kein Umsatz	2 eq BuLi	
3	-78	24	75%	2 eq LDA	Mg
3	-20	24	21%	LICA/BuLi	/

Tabelle 1: Versuchsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **202**

Durch Deuterierungsversuche konnte gezeigt werden, dass die Metallierung des Aminoketonsystems sich als problematisch erwiesen hat, so dass dieser Ansatzweg zur Synthese des Pilocarpins **1** verworfen wurde.

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit das Aminoketon **167** mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt, was in Tabelle 2 dokumentiert ist. Die Metallierung der Verbindung **167** erfolgt dabei mit 2 Äquivalenten LDA bei -20°C . Auch die darauf folgende Umsetzung

mit dem Elektrophil erfolgte bei -20°C . Der Nachweis der gebildeten Produkte erfolgte nach Aufarbeitung über GC/MS-Analyse. Eine weitere Aufreinigung der entstandenen Produkte erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht.

Elektrophil	Additive	Katalysator	Umsatz
 77	/	/	kein Umsatz  175
	/	/	20%  176
1.  76 2. 	/	/	kein Umsatz  177
 76	/	/	kein Umsatz  178
CH_3I	/	/	kein Umsatz  179

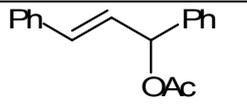
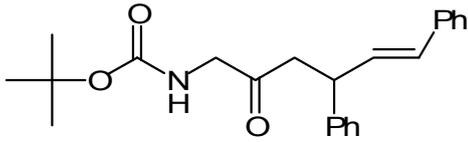
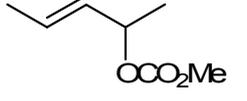
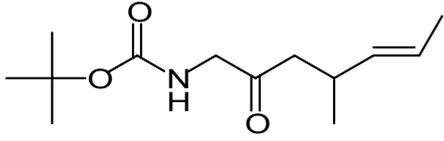
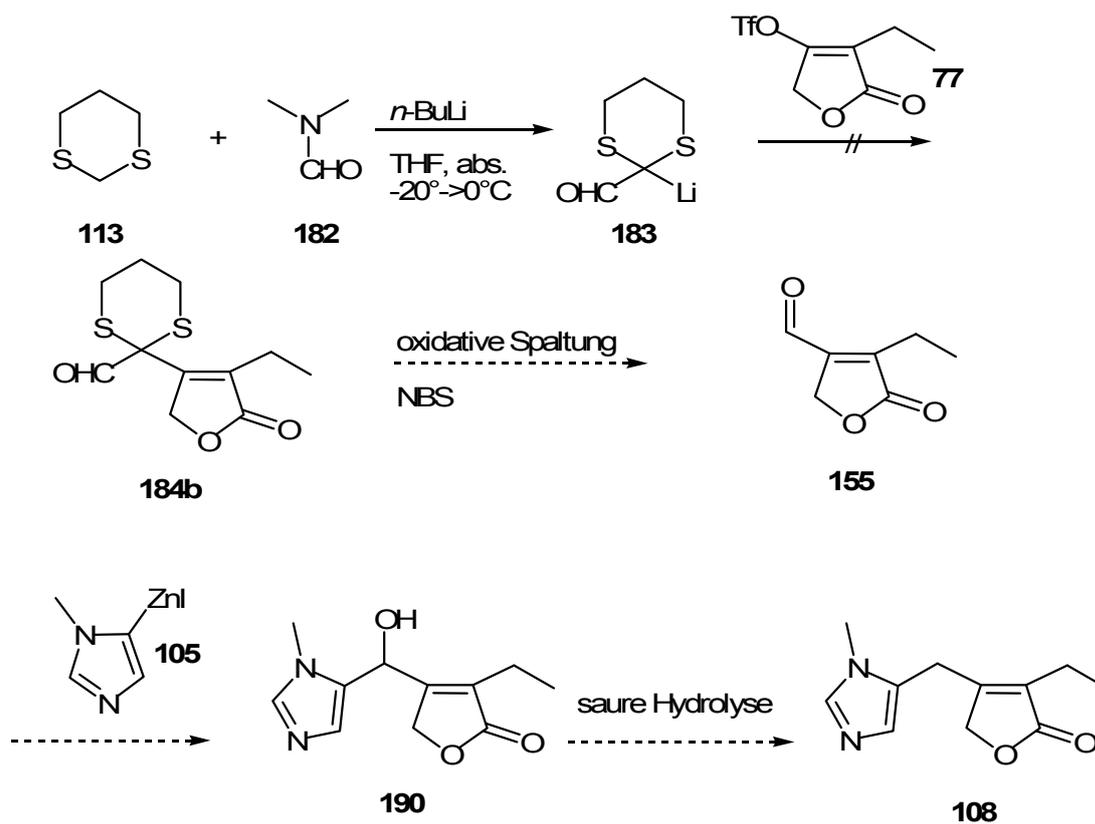
	LiCl	Pd/(<i>R</i>)-BINAP	17%  180
	LiCl	Pd/(<i>R</i>)-BINAP	48%  181

Tabelle 2: Umsetzung des Aminoketons **167** mit verschiedenen Elektrophilen

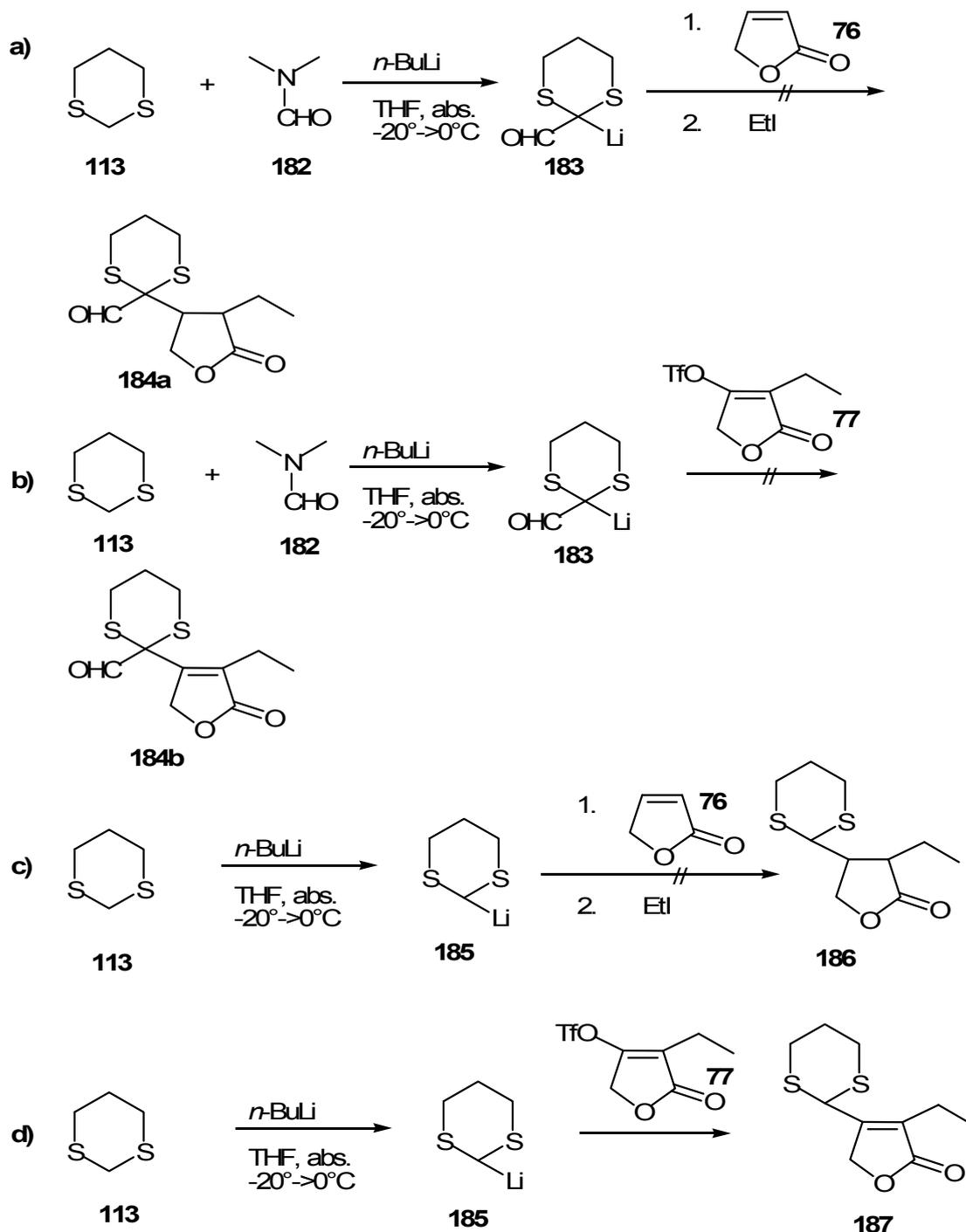
2.9 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Dithiane

Eine Möglichkeit zur Darstellung des Pilocarpins **1** ist, wie in der Retrosynthese bereits erwähnt, die Hydrierung des Dehydropilocarpins. Aus diesem Grunde steht die Darstellung des Aldehyds **155** im Vordergrund; diese wird über verschiedene Syntheserouten verwirklicht.



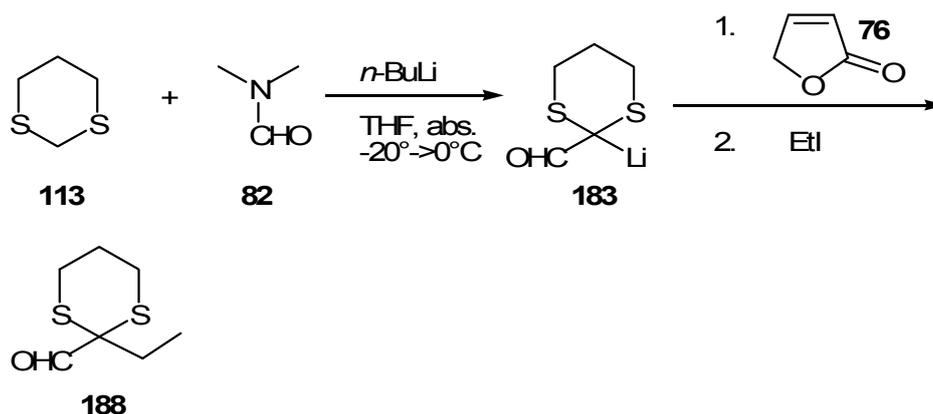
Schema 48: Versuch zur Darstellung des Dehydropilocarpins **108** über das 1,3-Dithian

Ein möglicher Syntheseweg besteht darin, den gewünschten Aldehyd **155** über Kupplungsreaktionen mit Dithian **113** zu generieren (Schema **48**).



Schema 49: Versuche zur Darstellung der Dithianderivate

Die Darstellung sowohl nach Syntheseweg **a)** als auch nach Weg **c)** erfolgt nach der „one-pot-Michael-Alkylierungsreaktion“. Nach Syntheseweg **a)** wird das Dithian **113**, in absolutem THF gelöst, mit *n*-Butyllithium in die lithiierte Spezies **183** überführt und mit DMF versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit dem Lacton **76** und Ethyliodid zur Reaktion gebracht. Durch massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Kupplungsprodukt nicht entstanden ist, sondern eine Ethylierung am Dithianring stattgefunden hat (Schema **50**).

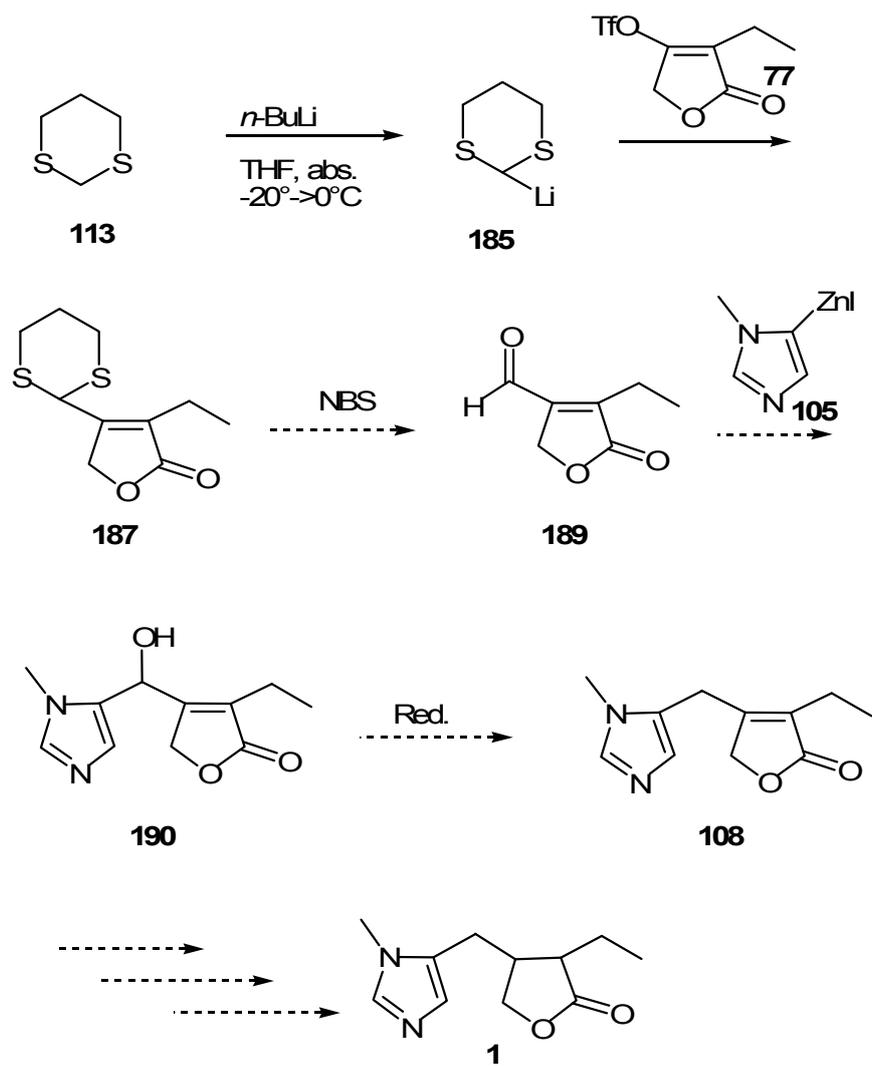


Schema 50: Produkt der „one-pot-Michael-Alkylierungsreaktion“

Reaktionsweg **b)** erfolgt nach dem Additions-Eliminierungsmechanismus, wobei hier ebenfalls das Dithian **113** durch *n*-Butyllithium in die metallierte Spezies **183** überführt wird. Eine anschließende Umsetzung der lithiierten Spezies mit dem Triflat **77** bei -78°C lieferte nicht das erwünschte Produkt.

Es erfolgte ebenfalls im Rahmen dieser Arbeit die Umsetzung des Dithians **113** nach der „one-pot-Michael-Alkylierungsreaktion“ wie im Schema **49** beschrieben (Syntheseweg **c)**). Zu Beginn steht die Metallierung mit *n*-Butyllithium. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit γ -Crotonlacton **76** und Ethyliodid versetzt. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

Die Umsetzung des Dithians **113** mit dem Triflat **77** nach Reaktionsweg **d)** (Schema **49**) erfolgt nach dem Additions-Eliminierungsmechanismus. Zu Beginn erfolgt die Überführung in die lithiierte Spezies **185** mit *n*-Butyllithium bei -20°C . Nachdem 2.5 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit dem Triflat **77** zur Reaktion gebracht und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Durch massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt im Rahmen dieser Arbeit erstmals in einer Ausbeute von 33 % synthetisiert werden konnte. Eine weitere Umsetzung des Produktes erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht. Wie aus Schema **51** hervorgeht, könnte durch eine anschließende Reduktion des Dithianderivats **113** mit NBS der Zugang zum Aldehyd **189** ermöglicht werden. Dieser könnte dann im Anschluss mit dem Imidazolderivat **105** und darauffolgender Reduktion der Hydroxygruppe das Dehydropilocarpin **108** liefern. Durch asymmetrische Hydrierung wäre somit der Zugang zum erwünschten Pilocarpin **1** gegeben.



Schema 51: Möglicher Syntheseweg zur Darstellung des Pilocarpins **1**

2.10 C-C-Verknüpfung durch Pd-katalysierte Suzuki-Kupplung

2.10.1 Einleitung

Die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Elektrophilen mit Metallorganyle hat sich als eine herausragende Methoden zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen erwiesen, da sie eine Vielzahl von funktionellen Gruppen toleriert, wodurch ein breites Anwendungsspektrum gewährleistet werden kann. In den letzten zwei Dekaden des zwanzigsten Jahrhunderts wurde eine Vielzahl von palladiumkatalysierten Kupplungsmethoden entwickelt (Abbildung 14)^[54].

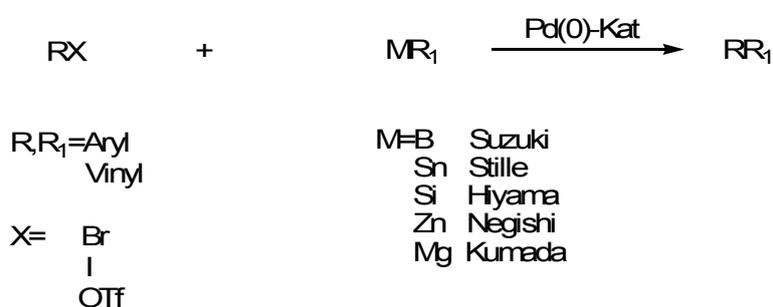


Abbildung 14: einige Beispiele für palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen^[54]

Obwohl alle Metallorganyle sich prinzipiell für die Kreuzkupplungsreaktionen eignen, findet die Kupplung mit Zinn (Stille-Kupplung) und mit Borderivaten (Suzuki-Kupplung) in der präparativen organischen Chemie den größten Anwendungsbereich, da hierbei eine große Menge funktionelle Gruppen toleriert wird. Darüber hinaus bietet der Einsatz von Organoboranen zusätzlich den Vorteil, dass sie über eine Vielzahl von Synthesemöglichkeiten zugänglich sind, nichtübertragbare Gruppen können an das Metall gebunden werden, die anorganischen Koppelprodukte sind ungiftig und können leicht abgetrennt werden^[55].

Die Suzuki-Reaktion stellt eine Kreuzkupplungsreaktion dar, bei der Organoborverbindungen (meist Boronsäuren) mit einem Aryl-, Alkenyl- oder Alkynylhalogenid umgesetzt werden^[56]. Der Mechanismus, welcher eng mit dem der Stille-Kupplung verwandt ist, lässt sich wie folgt beschreiben^[57]:

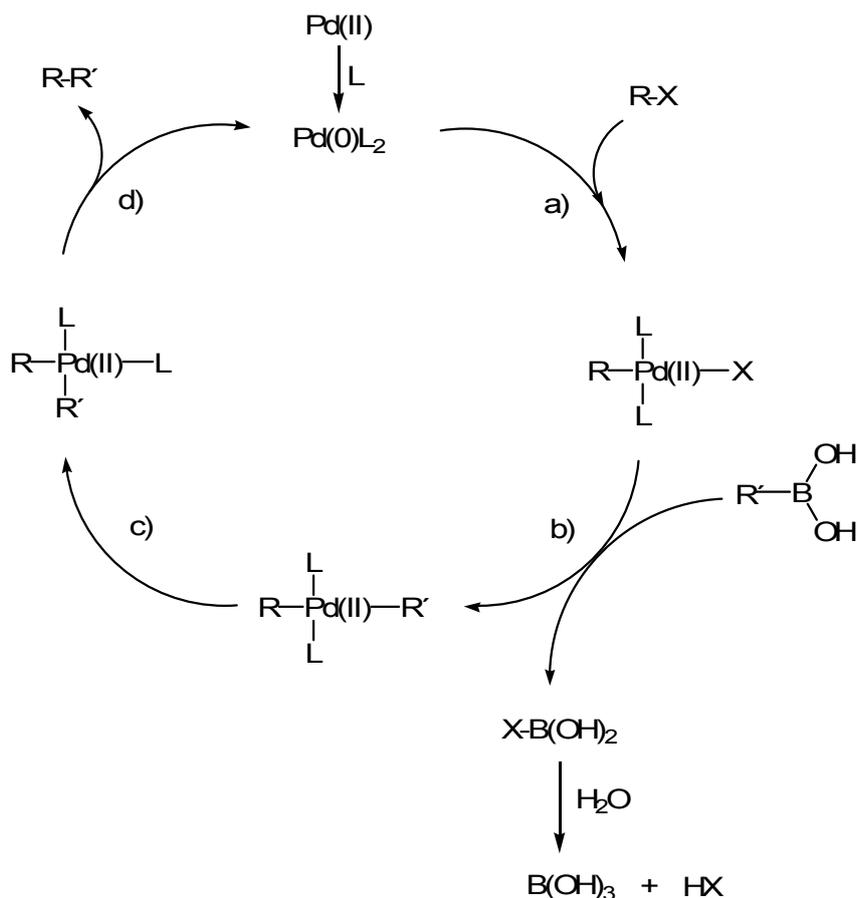


Abbildung 15: Mechanismus der Suzuki-Kreuzkupplung^[57]

Im ersten Schritt findet eine oxidative Addition (a) des Alkylhalogenids statt, wobei das Halogenid mit dem Palladium(0)komplex unter Bildung der Palladium(II)-Spezies reagiert. Im Anschluss daran erfolgt eine Transmetallierung (b), in welcher der organische Rest der Boronsäure auf das Palladium übertragen wird und somit der Palladium(II)-Komplex entsteht. Der Palladium(II)-Komplex unterliegt dann einer *cis/trans*-Isomerisierung (c). Zum Schluss entsteht durch eine reduktive Eliminierung (d) das Substitutionsprodukt und der Katalysator wird zum Pd(0)-Komplex regeneriert^[56].

Die Suzuki-Kreuzkupplung zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass der Zugang zu hochkomplexen Strukturen, welche oftmals in diversen Naturstoffen vorhanden sind, ermöglicht wird, die sonst nur schwer zugänglich sind. Außerdem können mit Hilfe der Suzuki-Kreuzkupplung viele Naturstoffsynthesen industriell realisiert werden, die bis dato aufgrund der hohen Anzahl an Zwischenstufen innerhalb der Totalsynthese kommerziell nicht attraktiv waren. In der folgenden Abbildung sind einige biologisch wirksame Natur- und Wirkstoffe dargestellt, welche mittels Suzuki-Kupplung erzeugt werden können^[58].

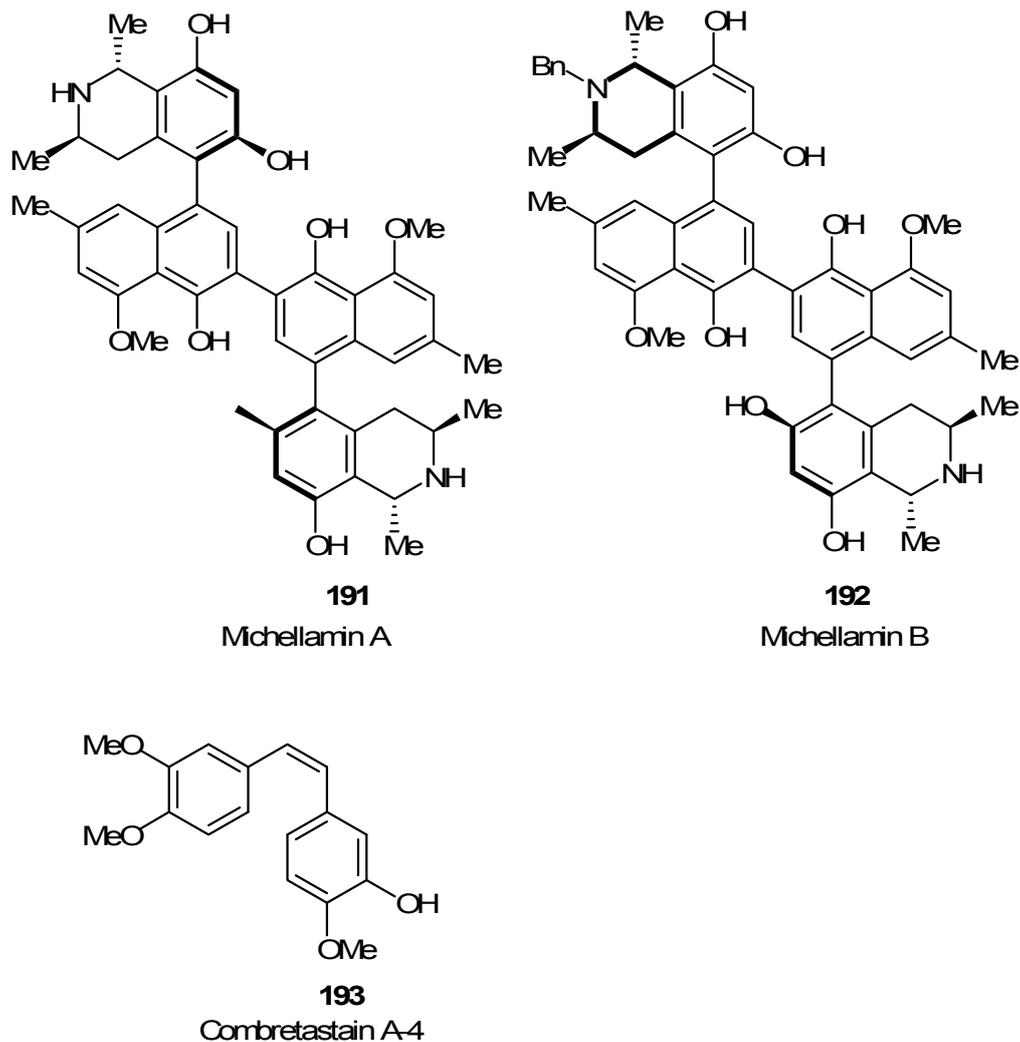
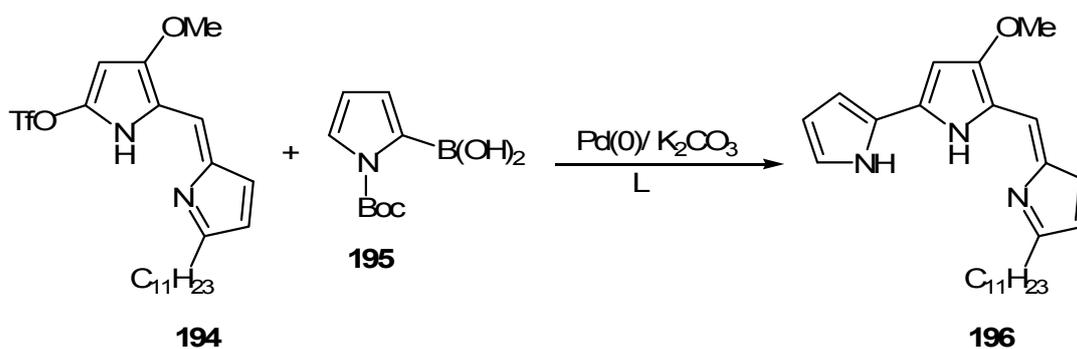


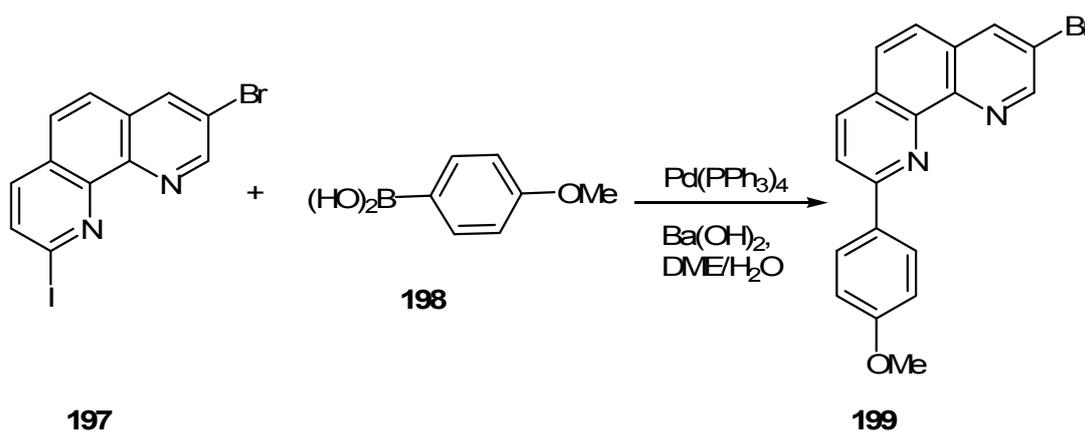
Abbildung 16: Auswahl einiger biologisch wirksamer Naturstoffe, welche durch eine Suzuki-Kupplung zugänglich sind^[58]

Ein weiteres eindrucksvolles Beispiel für die Anwendung der Suzuki-Kreuzkupplung innerhalb der Wirkstoffsynthese stellt die Herstellung des Prodigiosins dar, welches aufgrund seiner Fähigkeit die T-Zellen zu inhibieren von klinischem Interesse ist. Die bis dato publizierte Totalsynthese ist durch eine Vielzahl von Reaktionsschritten gekennzeichnet. R. D'Alessio und A. Rossi gelang mittels der Suzukireaktion eine elegante Methode zur Kreuzkupplung zweier Pyrrolringe, um zum gewünschten Produkt Prodigiosin **196** zu gelangen, was in der Literatur als ungewöhnlich galt^[58].



Schema 52: Darstellung von Undecylprodigiosin **196** unter Anwendung der Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion^[58]

Die Vielseitigkeit der Suzuki-Kupplung wird auch in der Darstellung des Phenanthrolin-Derivates **199** demonstriert. Hier werden die unterschiedlichen Reaktivitäten der Iod- und Bromsubstituenten innerhalb der Suzuki-Kreuzkupplung ausgenutzt^[58].

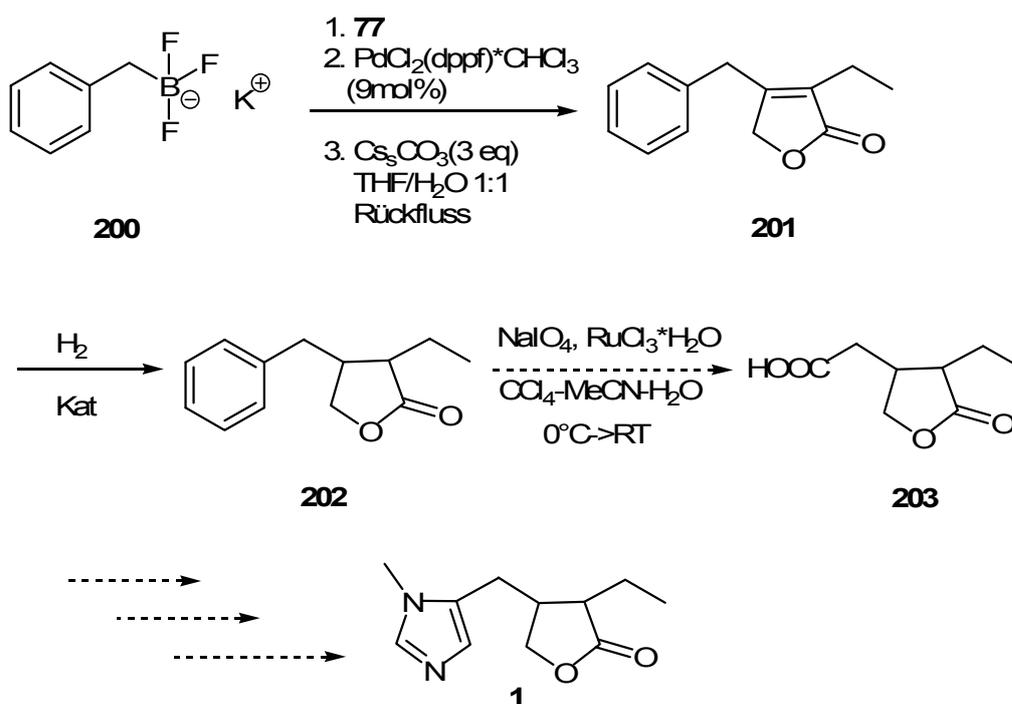


Schema 53: Darstellung des Phenanthrolin-Derivates **199**^[58]

2.10.2 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins **1** unter Anwendung der Suzuki-Kupplung

Da sich die palladiumkatalysierte Kreuzkupplung von Elektrophilen mit Metallorganen als eine herausragende Methode zur Bildung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen erwiesen hat, wurden im Rahmen dieser Arbeit versucht, das Pilocarpin **1** mittels dieser C-C-Knüpfungsmethode darzustellen.

G. A. Molander und T. Ito^[55] beschrieben bereits die Vorteile der palladiumkatalysierten Kreuzkupplung unter Verwendung von Boraten, welche im Vergleich zu den korrespondierenden Boronsäuren eine größere Nucleophilie besitzen, zudem sind sie Luft- und Wasserstabil^[55]. Angespornt durch diese Ergebnisse erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Suzuki-Kreuzkupplung unter Verwendung von Boraten, wobei als Modellsystem das Benzylborat **200** dient (Schema 54).

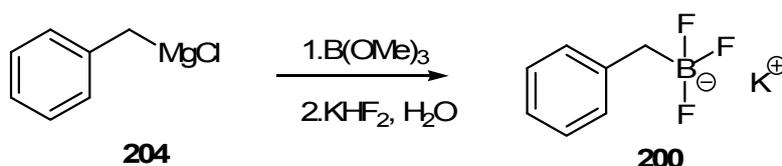


Schema 54: Darstellung des Pilocarpins **1** unter Verwendung der Suzuki-Kreuzkupplung

Dabei wird das Phenylborat **200** mit dem Triflat **77** zur Reaktion gebracht, wobei das Furan-derivat **201** isoliert werden kann. Eine anschließende Hydrierung ergibt das gesättigte Produkt **202**. Die erschöpfende Oxidation der Phenylgruppe zur Carboxylgruppe durch eine

Ruthenium-katalysierte Natriumperiodat-Oxidation wurde bereits von G. Zhu und X. Lu beschrieben^[60].

Zu Beginn des Syntheseweges steht die Darstellung des Trifluorboratderivates **200**, welche in Schema **55** dargestellt ist^[61]. Kommerziell erhältliches Trimethylborat, wird in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine Benzylmagnesiumchlorid-Lösung **204** (1.0 M in Diethylether) hinzugegeben. Anschließend wird die erhaltene Boronsäure in situ mit Kaliumhydrogenfluorid in das Borat **200** überführt, welches mit einer Ausbeute von 97% erhalten werden konnte.



Schema 55: Darstellung des Trifluorborates **200**^[61]

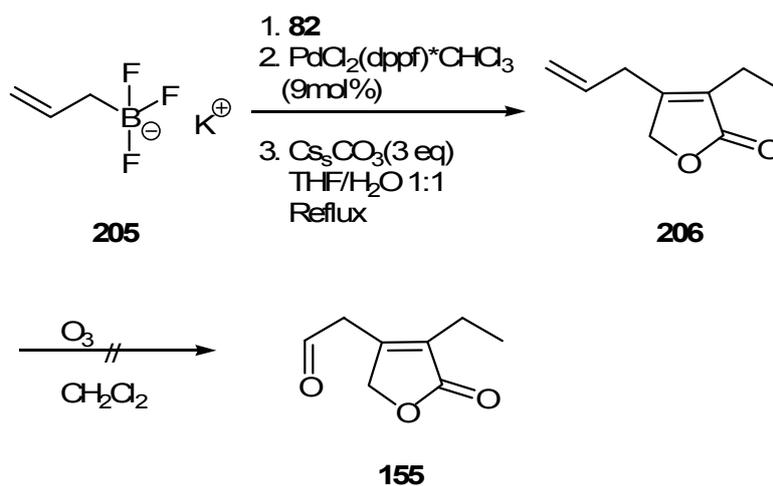
Im Anschluss darauf erfolgt die Umsetzung des Kaliumbenzyltrifluorborats **200** unter Verwendung von Cäsiumcarbonat als Base und $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ als Katalysator- mit dem Furanon-Derivat **77**. Als Lösungsmittel dient dabei ein sauerstofffreies Wasser/THF-Gemisch im Verhältnis 1:1. Das gewünschte Produkt **201** konnte in einer Ausbeute von 35% erhalten werden. In Tabelle **3** sind die unterschiedlichen Reaktionszeiten aufgelistet.

t/h	Ausbeute/%
18	8
24	11
36	35
48	Zu viele Nebenprodukte

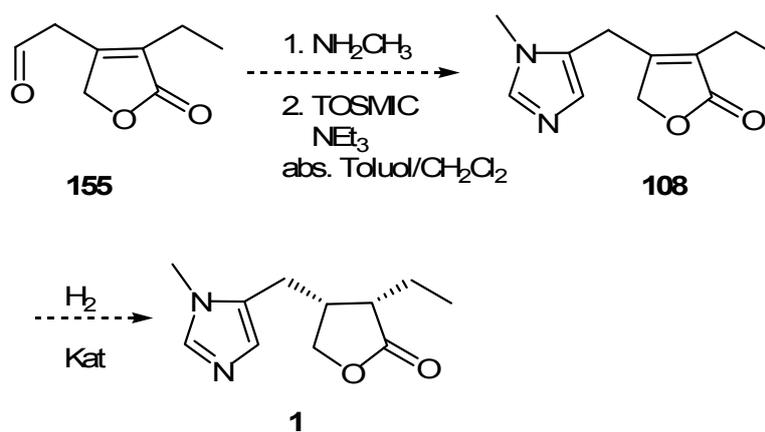
Tabelle 3: Auflistung der unterschiedlichen Reaktionszeiten der Suzuki-Kupplung

Aus der Tabelle **3** wird ersichtlich, dass durch Erhöhung der Reaktionszeit zwar die Ausbeute gesteigert werden kann, jedoch stieg der Anteil der Nebenprodukte überproportional an.

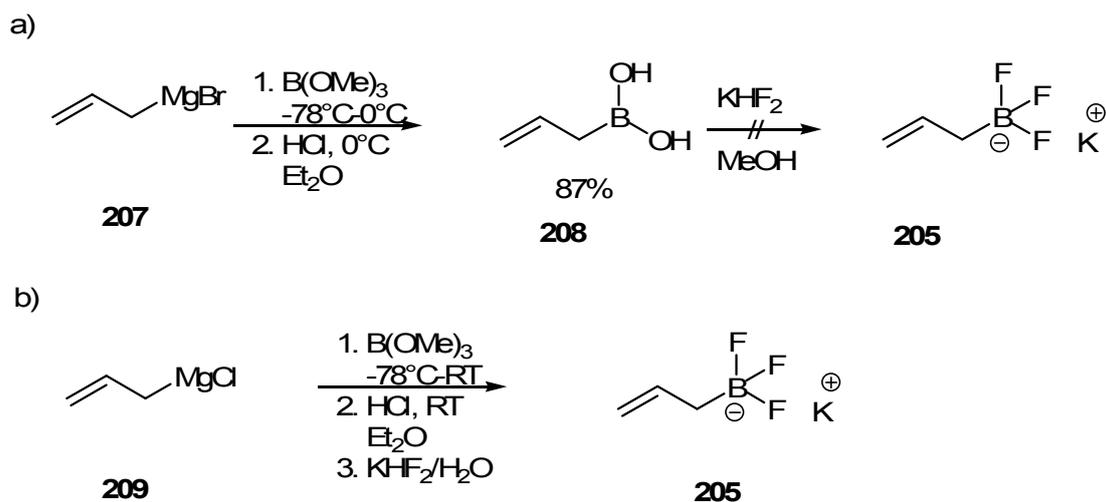
Zur Darstellung des Pilocarpins **1** wurde mittels der Suzuki-Kreuzkupplung versucht, den Aldehyd **155** zu synthetisieren (Schema **56**).

**Schema 56:** Versuch zur Darstellung des Aldehyds **155**

Eine anschließende Überführung des Aldehyds **155** mit Methylamin in das Imin und die darauffolgende Cyclisierung mit TosMic sollte das Dehydropilocarpin **108** ergeben, welches anschließend asymmetrisch zum Pilocarpin **1** hydriert werden sollte.

**Schema 57:** Versuch zur Darstellung des Pilocarpins **1**

Am Anfang steht die Synthese des Allyltrifluorborats **205**, welche nach zwei unterschiedlichen Synthesewegen erfolgte.



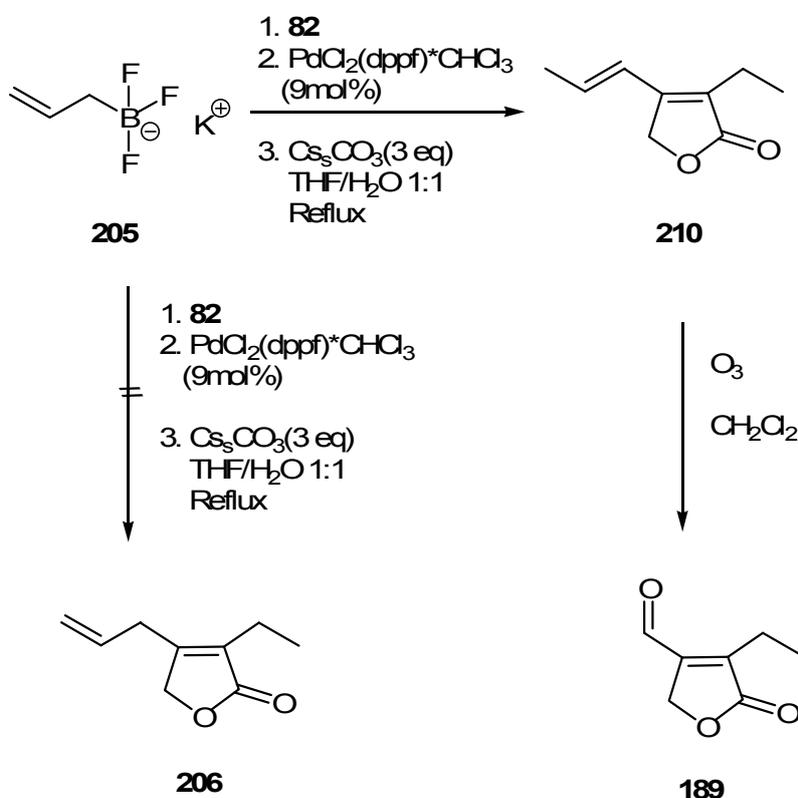
Schema 58: Darstellung des Kaliumallyltrifluorborates **205**^[55,61,62]

In Anlehnung an eine Vorschrift von G. A. Molander und T. Ito ^[72] sollte beim Syntheseweg **a)** die Darstellung des Kaliumallyltrifluorborates **205** über die Isolierung der Allylboronsäure **208** erfolgen. Ausgehend von einer kommerziell erhältlichen Allylmagnesiumbromid-Lösung **207** (1 M in Diethylether) wurde diese mit Trimethylborat bei -78°C umgesetzt. Als Lösungsmittel diente dabei absoluter Diethylether. Nachdem auf 0°C erwärmt wurde, versetzte man die Reaktionslösung mit 3N Salzsäure und konnte die gewünschte Allylboronsäure **208** nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von 87% erhalten. Eine anschließende Umsetzung der Allylboronsäure **208** mit Kaliumhydrogendifluorid in Anlehnung an eine Vorschrift von E. Vedejs^[61] in Methanol führte nicht zum erwünschten Produkt.

Ohne Isolierung der Säure **208** ist diese Reaktion jedoch erfolgreich, wie im Folgenden beschrieben (Schema **58 b)**) und es konnte das Kaliumallyltrifluorborat **205** erhalten werden. Zur Darstellung des Kaliumsalzes **205** nach Syntheseweg **b)**^[62] wurde eine Allylmagnesiumchlorid-Lösung **209** (2 M in Tetrahydrofuran) analog der Darstellung von Verbindung **200** mit Trimethylborat bei -78°C umgesetzt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz bei 0°C mit Kaliumhydrogendifluorid zur Reaktion gebracht. Die entstandene Allylboronsäure **208** konnte somit in situ zum gewünschten Produkt **205** in einer Ausbeute von 43% umgesetzt werden.

Das erhaltene Kaliumsalz **205** konnte nun, wie in Schema **56** beschrieben, einer Suzuki-Kreuzkupplung unterworfen werden. Dabei wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. Analog der oberen Reaktionsdurchführung (Schema **56**) wurde das Kaliumallyltrifluorborat **205** mit dem Furanonderivat, der Base und dem Palladiumkatalysator $\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{CHCl}_3$ zur Reaktion gebracht. Als Lösungsmittel diente wiederum ein 1:1 THF / Wasser-Gemisch. Da der Katalysator sauerstoffempfindlich ist,

erfolgt auch hier eine Entgasung mit Stickstoff. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist, sondern das thermodynamisch stabilere Isomer sich gebildet hat, was durch die anschließende Umsetzung mit Ozon bewiesen werden konnte.



Schema 59: Darstellung des Aldehyds **189** durch Suzuki-Kreuzkupplung und anschließender Ozonolyse

Tabelle 4 zeigt die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, die bei der Suzuki-Kupplung angewendet wurden.

Base	Furanonderivat	Additiv	t/h	Produkt
Cs_2CO_3	Triflat 82	-	18	210
Cs_2CO_3	Triflat 82	-	36	210
Cs_2CO_3	Triflat 82	2.5 eq LiCl	36	210
$\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$	Triflat 82	-	36	keine Reaktion
K_2CO_3	Triflat 82	-	36	keine Reaktion
Cs_2CO_3	Nonafat 83	-	36	210
Cs_2CO_3	Triflat 82	-	1(Mikrowelle)	keine Reaktion

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen zur Durchführung der Suzuki-Kreuzkupplung

2.11 Asymmetrische Hydrierung

2.11.1 Problematik der asymmetrischen Synthese in der Naturstoffchemie

Naturstoffe stellen noch heute eine große Herausforderung für den Synthesechemiker dar, da oft stereoselektive und regioselektive Aspekte beachtet werden müssen^[1]. Als Stereoisomere werden Isomere mit gleicher Atomsequenz bezeichnet, sich aber in der räumlichen Anordnung der Atome unterscheiden. Es wird dabei zwischen Diastereomeren und Enantiomeren unterschieden. Erstere besitzen unterschiedliche physikalische und chemische Eigenschaften, die letztgenannten Enantiomere besitzen identische physikalische und chemische Eigenschaften. Werden Enantiomere jedoch in eine chirale Umgebung gebracht, entstehen diastereomere Verbindungen, welche sich nicht wie Bild und Spiegelbild verhalten und deshalb unterschiedliche physikalische Eigenschaften besitzen. Der lebende Organismus stellt eine chirale Umgebung dar, da er auf enantiomerenreinen Zuckern und Aminosäuren basiert. Somit ist die Grundlage dafür gegeben, dass Enantiomere eine unterschiedliche Wirkungsweise auf den chiralen Organismus ausüben.

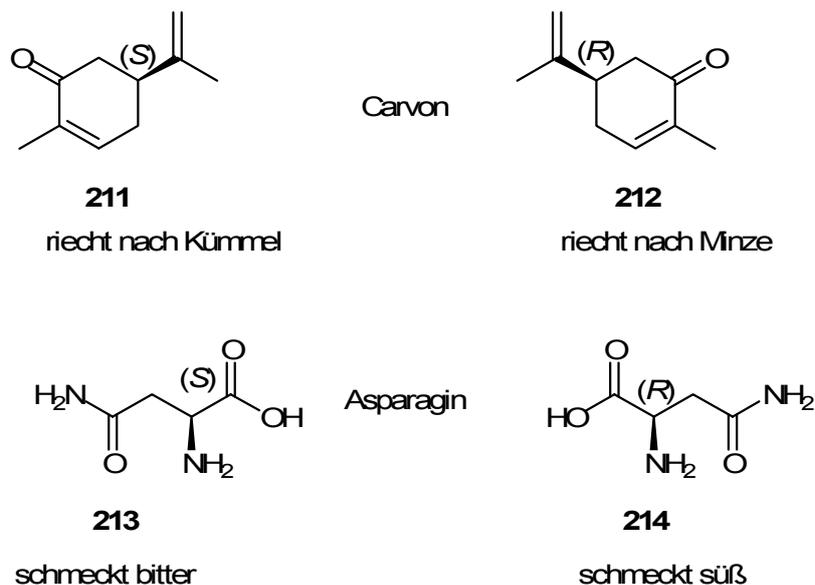


Abbildung 17: unterschiedliche physiologische Wirkungen einiger Naturstoffe^[63]

Ein besonders tragischer Fall für die unterschiedliche Wirkungsweise der Enantiomere stellt das Thalidomid dar, welches unter dem Handelsnamen Contergan[®] auf den Markt gebracht wurde. Da jedoch der enantiomerenreiner Wirkstoff unter physiologischen Bedingungen racemisieren kann, d. h. sich im Körper in ein racemisches Gemisch umwandeln kann, wie dies beim Thalidomid der Fall ist^[64], wäre diese Tragödie dennoch nicht vermeidbar gewesen, hätte man das (*R*)-Enantiomer verabreicht.

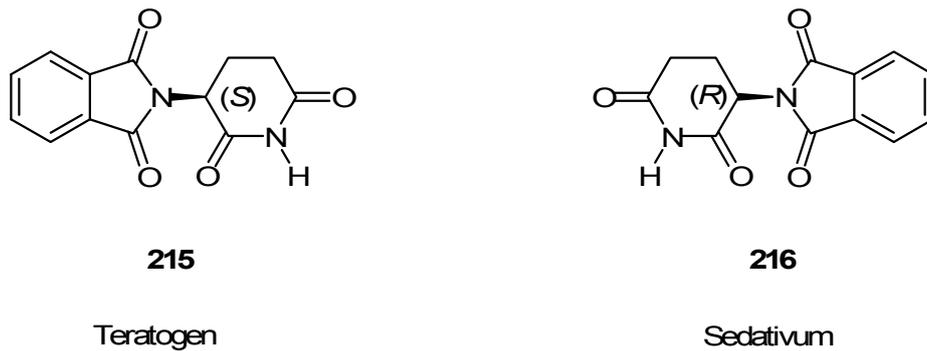


Abbildung 18: Thalidomid als Wirkstoff des Contergans[®][65]

Dennoch ist die asymmetrische Synthese, bei der ein oder mehrere stereogene Zentren aufgebaut werden, ein wichtiger und unverzichtbarer Weg zur Darstellung enantiomerenreiner Wirkstoffe. Ihr Erfolg zeichnet sich dadurch aus, dass der Zugang zu Wirkstoffen mit naturidentischer Struktur gegeben ist.

2.11.2 Katalyse

Die Hydrierung verläuft, obwohl sie eine exotherme Reaktion darstellt, ohne Katalysator sogar bei erhöhten Temperaturen mit geringer Geschwindigkeit. Daraus kann man folgern, dass die unkatalysierte Reaktion eine sehr hohe Aktivierungsenergie besitzen muss^[67]. Die Funktion des Katalysators besteht nun darin, die Aktivierungsenergie soweit herabzusetzen, dass die Reaktion sogar bei Raumtemperatur verläuft. Diese Fähigkeit des Katalysators wird als Aktivität bezeichnet und als „*turnover frequency*“ (tof= Stoffmenge Produkte/Stoffmenge Katalysator* Zeit) oder „*turnover number*“ (ton=Stoffmenge Produkte/Stoffmenge Katalysator) bezeichnet^[66]. Eine katalysierte Reaktion verläuft dabei nach einem anderen Mechanismus, bei dem die Aktivierungsenergie geringer ist^[82]. Der Katalysator selbst stellt einen Stoff da, der an einer chemischen Reaktion teilnimmt, ohne selbst verbraucht zu werden. Er beeinflusst die Reaktion, in dem er neue Reaktionswege ermöglicht und damit die Geschwindigkeit erhöht, hat jedoch keinen Einfluss auf das thermodynamische Gleichgewicht. Somit kann eine thermodynamisch ungünstige Reaktion trotz Katalysator nicht ablaufen^[67]. Bei der Katalyse wird zwischen homogener und heterogener Katalyse unterschieden. Bei der homogenen Katalyse liegen Katalysator und Substrat in einer Phase vor. Bei der heterogenen Hydrierung liegen Reaktanden und Katalysator in verschiedenen Phasen vor^[35].

2.11.3 Rhodiumkatalysierte asymmetrische Synthese

Die homogene asymmetrische Hydrierung prochiraler Olefine gehört zu den bedeutendsten und erfolgreichsten Reaktionen zur Darstellung einer Vielzahl enantiomerenreiner Verbindungen^[69]. Die Aktivierung von molekularem Wasserstoff durch Metallionen oder Komplexe in homogener Lösung ist seit langem bekannt. Im Jahre 1966 publizierten Wilkinson et al.^[70] den Rhodiumkomplex $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$ (Wilkinson Katalysator), welcher in der Lage ist, bei Raumtemperatur und unter Normaldruck eine Vielzahl ungesättigter Verbindungen, welche Doppel- oder Dreifachbindungen enthalten, zu hydrieren. Der von ihnen entwickelte Hydrierkatalysator ermöglicht in homogenen Systemen ähnlich hohe Reaktionsgeschwindigkeiten wie die bis dahin bekannten heterogenen Katalysatoren. Die folgende Abbildung **19** beschreibt den Mechanismus der rhodiumkatalysierten Hydrierung^[71].

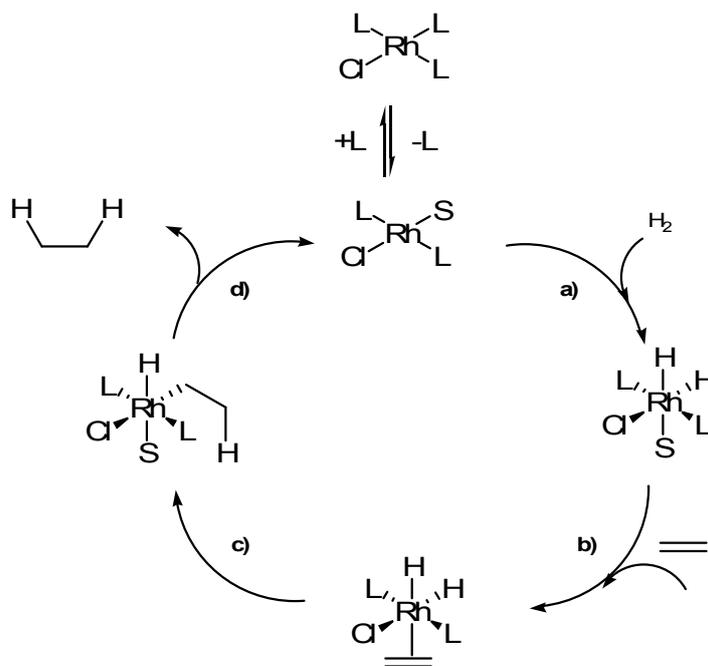
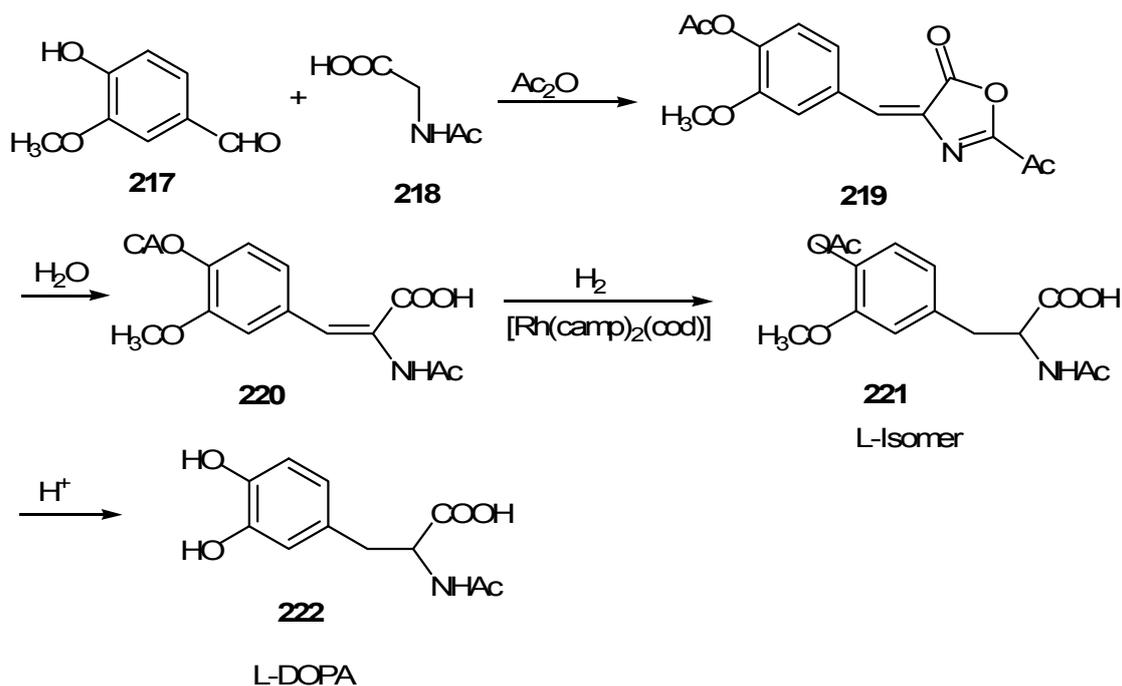


Abbildung 19: Katalysezyklus der Alkenhydrierung mit dem Wilkinson-Komplex^[71]

Zu Beginn des Katalysezyklus steht die Addition von Wasserstoff **a)** (Abbildung **19**), welcher kovalent an die Katalysatoroberfläche gebunden wird. Erst dann erfolgt die Koordination des Alkens **b)**, wobei das Alken reversibel als π -Komplex an den Katalysator gebunden wird. Nun findet die geschwindigkeitsbestimmende β -H-Insertion statt **c)**. Zuletzt wird der Katalysatorkomplex durch die reduktive Eliminierung des Alkans regeneriert **d)**^[35, 71].

Für die organische Synthese ist es wünschenswert, enantiomerenreine chirale Katalysatoren zu entwickeln, mit deren Hilfe Wasserstoff enantioselectiv an Olefine addieren kann. Dabei ist für das Auftreten von Enantioselectivität entscheidend, dass sich das ungesättigte Substrat so an das Katalysatorzentrum bindet, dass sich ein Komplex definierter Stereostruktur bilden kann. Dies wird dann gewährleistet, wenn das Substrat zwei Bindungen zum Metall ausbilden kann; Das Olefin wird als π -Donor an das Metall gebunden und über ein Heteroatom, welches sich sehr nahe an dieser Doppelbindung befindet, zusätzlich als σ -Donor^[35].

Asymmetrische Phosphinliganden nehmen in der Entwicklung neuer Übergangsmetall-katalysierter enantioselectiver Synthesen eine entscheidende Rolle ein^[72]. Angetrieben von der Entdeckung, dass eine hohe Dosis L-DOPA zur Behandlung des Parkinson-Syndroms wirkungsvoll eingesetzt werden kann^[73], entwickelten 1968 L. Horner^[73a] und W. S. Knowles^[74] den ersten homogenen asymmetrischen Katalysator, indem sie den Wilkinson-Komplex durch chirale tertiäre Phosphine wie z. B. $P(C_6H_5)(n-C_3H_7)(CH_3)$ modifizierten.



Schema 60: Monsanto-Prozess zur Darstellung von L-DOPA 222^[75]

Der Durchbruch gelang erstmals Kagan et al.^[76], denen es gelang mit DIOP einen C_2 -chiralen Phosphin-Liganden zu entwickeln. Dieser DIOP-Rh(I)-Komplex katalysiert die enantioselective Hydrierung von α -(Acylamino)acrylsäuren und -estern und liefert die gewünschten Verbindungen mit einem Enantiomerenüberschuss von 80%. Solche α -Aminosäuren stellen entscheidende Zwischenprodukte bei der Synthese vieler biologisch

aktiver Substanzen dar, da ihr Einsatz in peptidischen und peptidomimetischen Arzneistoffen viele Vorteile bietet. Dazu zählen z.B. die biologische Verträglichkeit oder der leichte Transport im lebenden Organismus^[72].

Heutzutage können eine Vielzahl natürlicher und nichtnatürlicher Aminosäuren mittels chiraler Phosphin-Rhodium-Katalysatoren mit einem Enantiomerenüberschuss von >90% dargestellt werden (Abbildung 20)^[77].

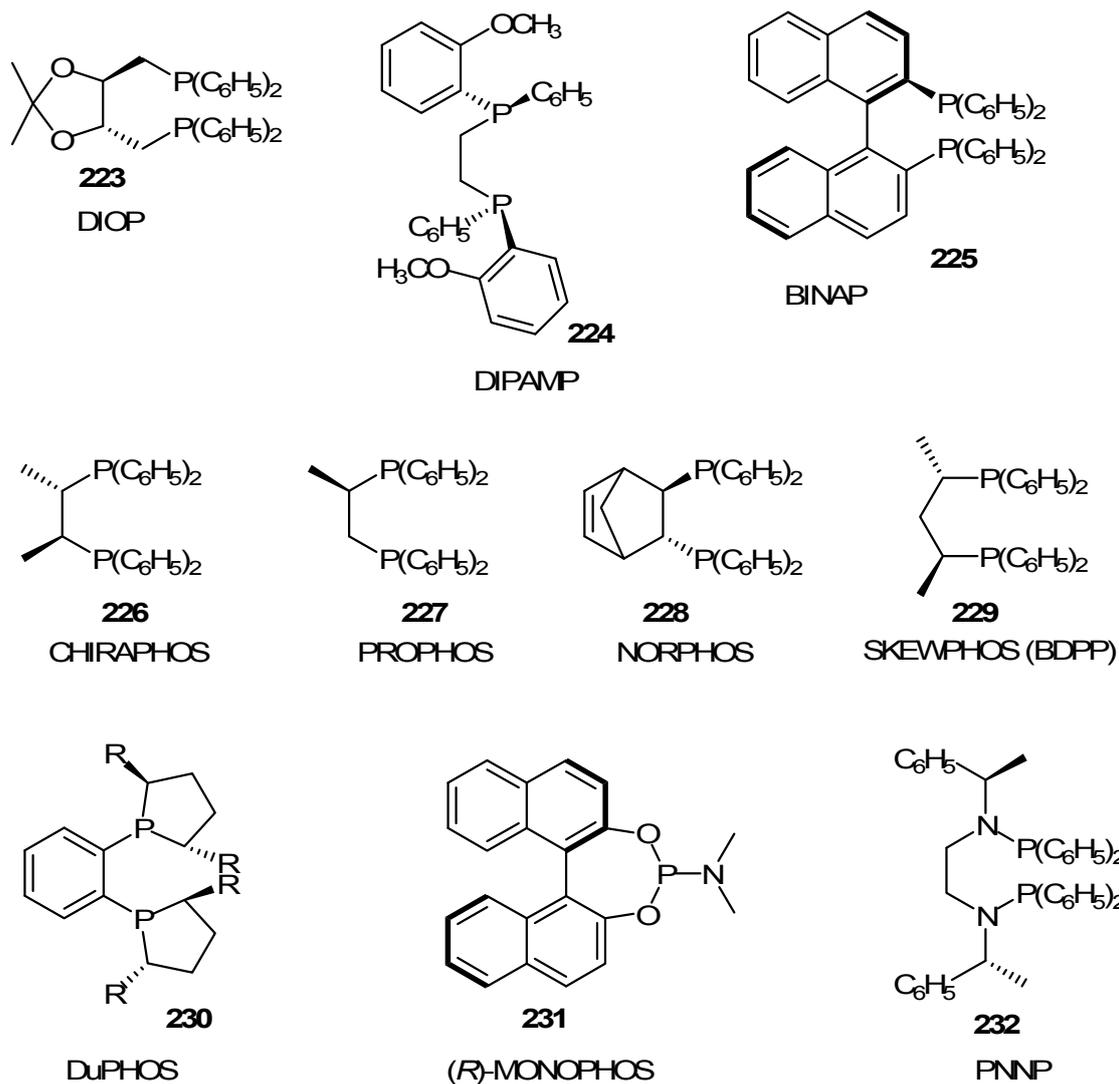
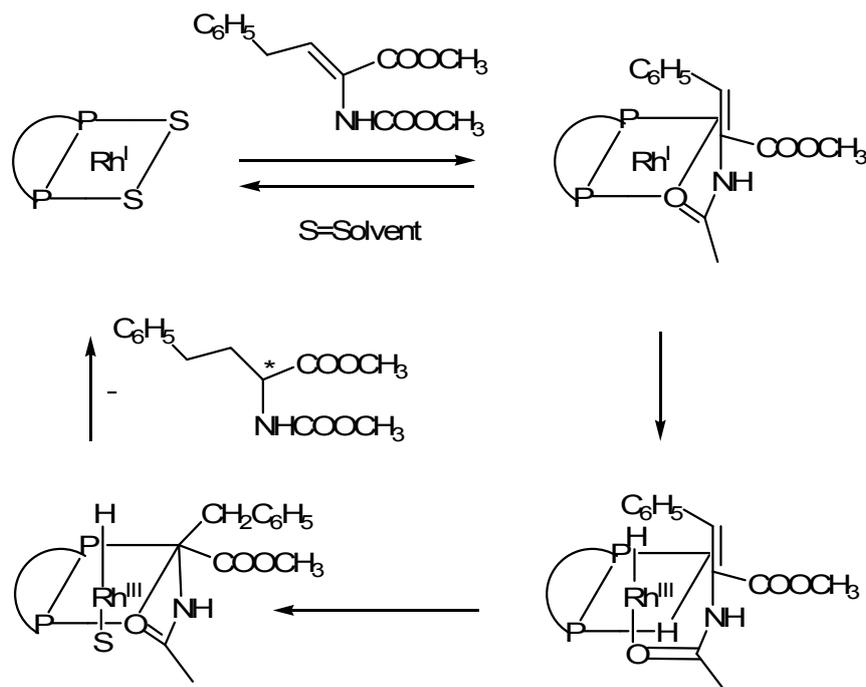


Abbildung 20: chirale Phosphor-Liganden^[77]

Die Aufklärung des Mechanismus der Rhodium-katalysierten Hydrierung erfolgte 1974 durch J. Halpern^[78] und J. M. Braun^[79] durch NMR-spektroskopische Messungen (Schema 61)^[77].

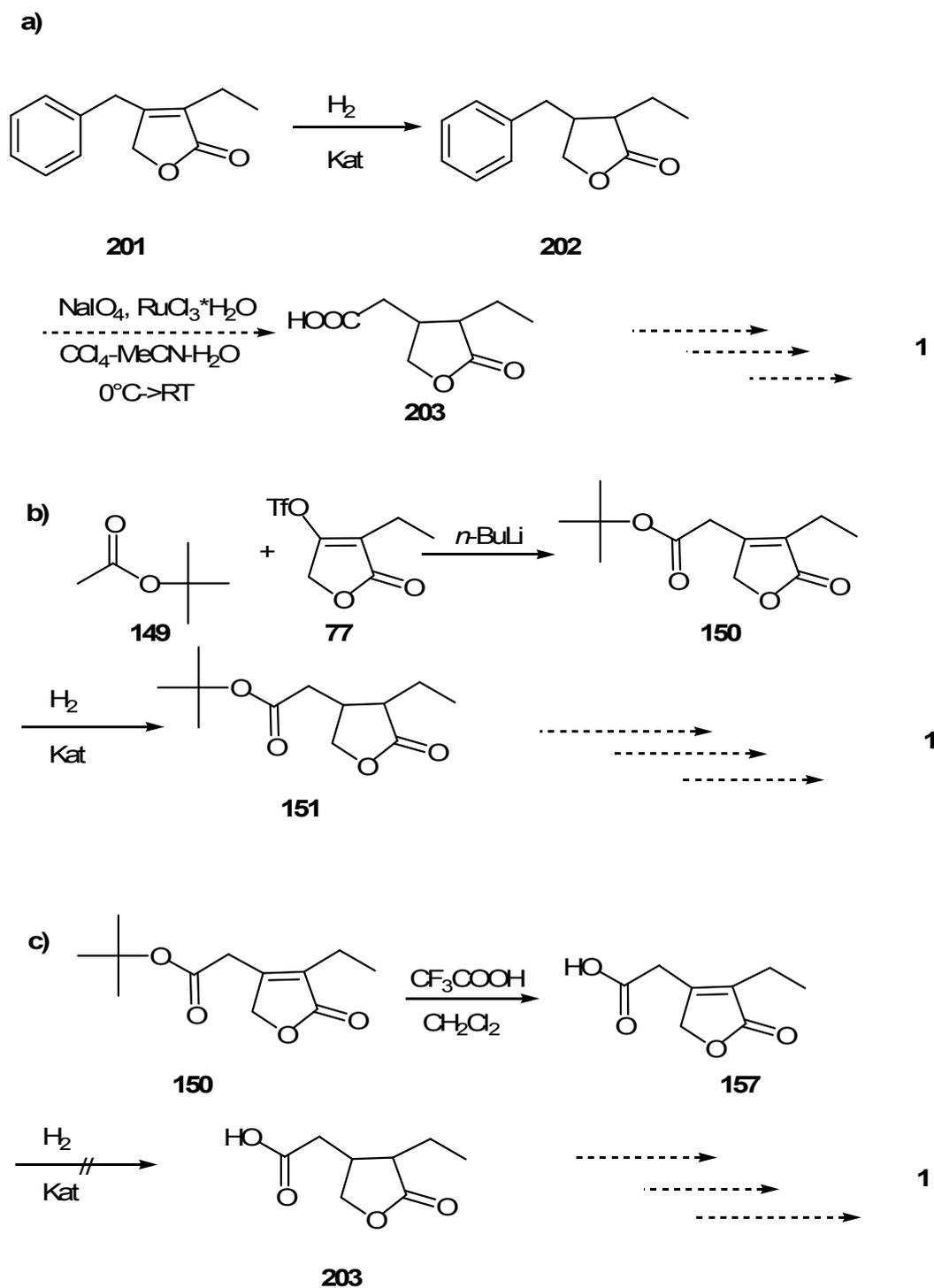


Schema 61: Mechanismus der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung^[77]

Zu Beginn dissoziiert von dem Zentralatom Rh(I) in einer reversiblen Reaktion das Lösungsmittel S ab, wodurch zwei freie Koordinationsstellen entstehen. An diese kann das Olefin unter Bildung des Rhodium-Chelat-Komplexes koordinieren. In dem neu gebildeten Chelat-Komplex ist die olefinische Doppelbindung über eine π -Bindung und der Sauerstoff der Carbonylgruppe über eine σ -Donor-Bindung an das Rhodium (I)-Zentrum gebunden. Wasserstoff wird dann an das Metall addiert, wodurch sich das Rhodium (III)-Dihydrid-Intermediat bildet. Die beiden Wasserstoffatome werden im Anschluss an das koordinierte Olefin unter Bildung des fünfgliedrigen Rh(III)-Chelat-Alkyl-Übergangszustandes übertragen. Durch anschließende reduktive Eliminierung wird das gewünschte Produkt freigesetzt^[91].

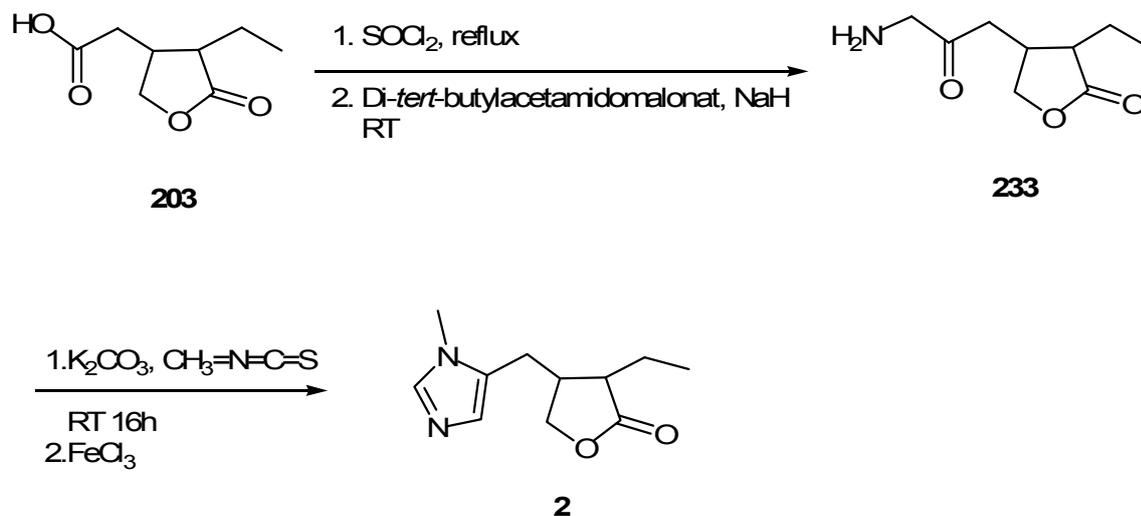
2.11.4 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins 1 via Hydrierung

Zur Darstellung des Pilocarpins **1** via Hydrierung wurden im Rahmen dieser Arbeit mehrere Synthesewege eingeschlagen (Schema **62**).



Schema 62: Darstellung des Pilocarpins **1** durch Hydrierung

Sowohl bei Syntheseweg **a)** als auch Weg **c)** war es Ziel, Homopilopsäure **203** durch unterschiedliche Methoden darzustellen. Diese kann dann, wie schon 1973 von J. I. DeGraw beschrieben in Isopilocarpin **2** überführt werden^[6], welches anschließend zu Pilocarpin **1** isomerisiert werden kann^[3].

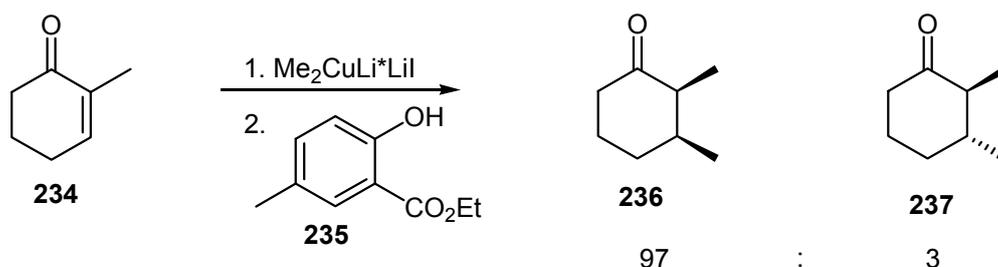


Schema 63: Darstellung des Pilocarpins über Homopilopsäure **203**^[6]

Die Isomerisierung von *rac*-Isopilocarpin zu *rac*-Pilocarpin wurde von C. Böhne beschrieben^[23]. Durch Überführung des Lactons in ein Esterenolat, welches anschließend stereoselektiv protoniert wird, konnte C. Böhne ein Diastereomerenverhältnis d.r von 57:43 (*cis/trans*) erreichen. Um eine stereoselektive Protonierung erreichen zu können, müssen folgende Faktoren erfüllt sein^[80]:

- Die Acidität des Protonendonors muss größer sein als die Acidität des zu protonierenden Substrates, damit eine vollständige Protonierung des Enolates gewährleistet ist
- Es muss eine selektive C-Protonierung erfolgen
- Protonenquelle muss im Überfluss vorhanden sein, damit eine Wechselwirkung zwischen Enolat und Protonierungsprodukt verhindert wird
- Bei der Aufarbeitung des Produktes muss eine Epimerisierung verhindert werden

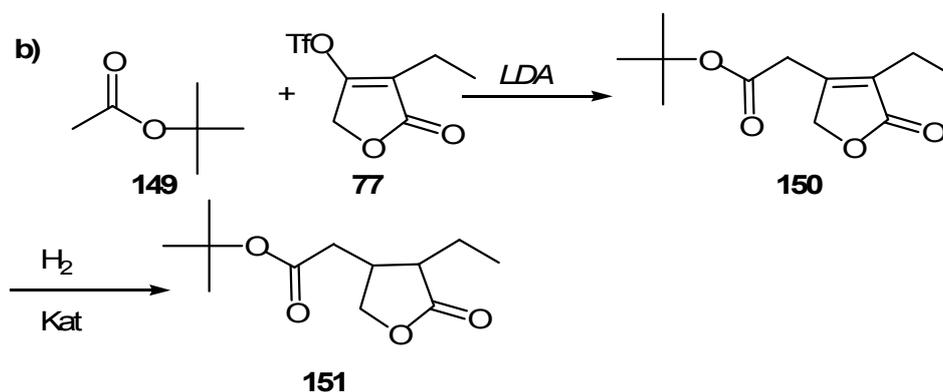
Für die Protonierung an Lithiumenolaten bieten sich als Protonierungsmittel Natriumsulfatlösung, 10%ige Salzsäurelösung und Camphersulfonsäure an.^[81] N. Krause gelang die diastereoselektive Protonierung von Ketoenolaten durch Verwendung von Salicylaten^[80]. Er zeigte, dass bei der 1,4-Addition von Organocupraten an Cycloalkanone ein *cis/trans*-Verhältnis von 97:3 erreicht werden kann.



Schema 64: 1,4-Addition von Organocupraten^[80]

Im Jahre 1986 gelang H. Rapaport et al^[3] die Darstellung von Pilocarpin **1** durch Isomerisierung von Isopilocarpin **2** in einem *cis/trans*-Verhältnis von 75:25. Sie verwendeten dabei als Protonierungsreagenz 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol^[82].

Aufgrund dieser Forschungsergebnisse wurden im Rahmen dieser Arbeit neue Synthesewege zur Hydrierung des ungesättigten Lactonderivates für die Darstellung der Homopilopsäure entwickelt (Schema **62**). Syntheseweg **b**) beschreibt dabei die Darstellung des ungesättigten Lactonderivates **151** ausgehend von *tert*-Butylester **149**.



Schema 65: Darstellung der Verbindung **151**

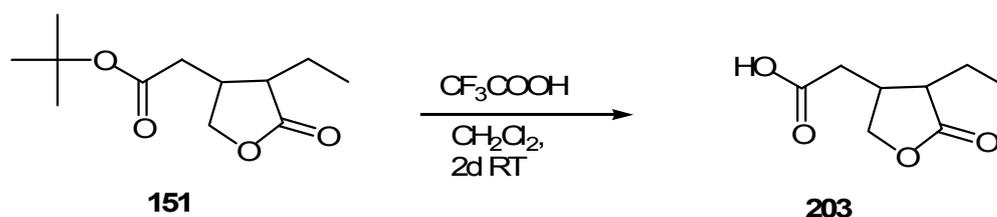
Das erhaltene Furanonderivat **150** wird anschließend durch Hydrierung in die gesättigte Verbindung **151** überführt, wobei unterschiedliche Reaktionsbedingungen untersucht wurden (Tabelle 5).

150/ mmol	Kat/ mol%	Katalysator	Ligand/ mol%	t/ d	p/ bar	Lösungsmittel	Umsatz
1.36	10	Pd/C	-	7	1	Ethanol	59%
1.58	3.3	Pd/C	-	3	50	Ethanol	64%
0.2	47	Pd/C	-	1	40	Dioxan	-
0.16		Pt	-	1	40	Ethanol	-
2.80	10	Pd/C	-	1	1	Ethanol	37%
0.40	14	Pd/C	-	7	1	Ethanol	57%
1.90	12	Pd/C	-	4	1	Ethanol	-
4.40	1.3	Pd/C	-		1	Ethanol	59%
4.40	1.06	Pd/C	-	2	1	Ethanol	17%
0.5	0.55	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>R</i>)-Monophos 0.02	4	80	Methanol	-
0.5	0.55	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>S,S</i>)-Me- Duphos 0.05	3	80	Methanol	-
0.5	1.28	Pd(OH) ₂	-	2	1	Ethanol	72%

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen zur Hydrierung des Esters **150**

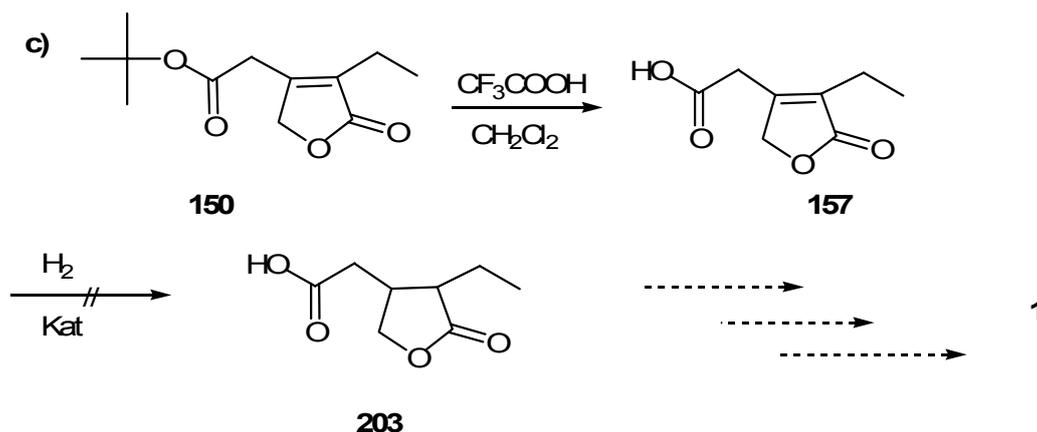
Der Ester **150** wurde unter verschiedenen Bedingungen mit Hydrierkatalysatoren umgesetzt. Dazu wird Verbindung **150** in 10 ml des absolutierten Lösungsmittels gelöst.

Eine anschließende Umsetzung mit Trifluoressigsäure liefert quantitativ die Homopilopsäure **203** (Schema 76).



Schema 66: Darstellung der Homopilopsäure **203**

Analog zu den oben beschriebenen Bedingungen erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Hydrierung der Säure **157**, welche ausgehend von Verbindung **150** durch die Michael-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus und anschließende Entfernung der *tert*-Butylschutzgruppe durch Trifluoressigsäure zugänglich war.



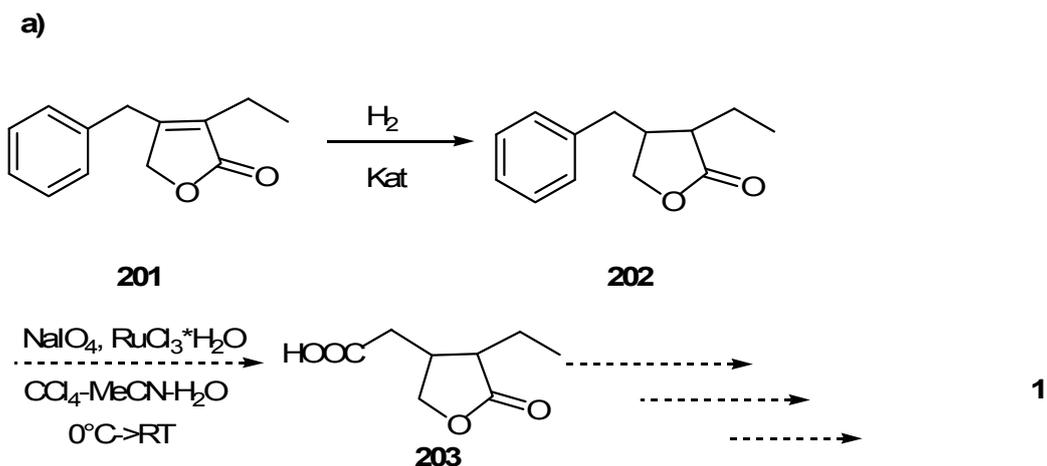
Schema 67: Versuch zur Darstellung Homopilopsäure **203** durch Hydrierung

Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen zum Versuch der Darstellung der Homopilopsäure **203** sind in Tabelle 6 aufgelistet. Es konnte jedoch kein Umsatz beobachtet werden.

157/ mmol	Kat/ Mol%	Katalysator	t/ d	p/ bar	Lösungsmittel	Umsatz
0.42	2	Pd/C	7	1	Ethanol	-
0.22	21	Pd/C	3	50	Ethanol	-
0.2	100	Pd/C	1	40	Ethanol	-

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen zum Versuch der Darstellung der Homopilopsäure **203** durch Hydrierung

Des Weiteren erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Hydrierung der Verbindung **201**, welche ausgehend von Verbindung **200** durch eine Suzuki-Kreuzkupplung zugänglich ist (Schema 55). Die Hydrierung der Verbindung **202** erfolgte analog zu den bereits erwähnten Reaktionsbedingungen, welche in Tabelle 7 zu sehen sind.



Schema 68: Darstellung der Verbindung **203** durch Hydrierung

Die Reaktionsbedingungen, welche im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, sind in Tabelle 7 aufgelistet.

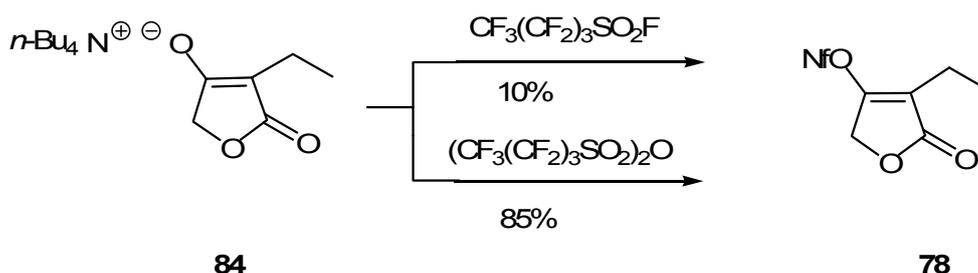
201/ mmol	Kat/ mol%	Katalysator	Ligand/ mol%	t/ d	p/ bar	Lösungsmittel	Umsatz
1.00	10	Pd/C	-	1	10	Ethanol	23%
1.00	10	Pd/C	-	5	50	Ethanol	47%
0.2	46	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>R</i>)-Monophos 0.02	7	50	Methanol	16%
15.00	2.5	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>R</i>)-Monophos 0.02	4	80	Methanol	12%
2.80	10	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>S,S</i>)-Me- Duphos 0.05	2	50	Ethanol	-
0.16	160	Rh/C	-	2	50	Ethanol	9%

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **202**

Verbindung **202** konnte so erstmals durch eine Übergangsmetallkatalysierte Kreuzkupplung (Schema 55) und anschließende Hydrierung des Kupplungsproduktes erhalten werden. Die Isolierung der Verbindung **202** und weitere Umsetzung zur Homopilopsäure **203** durch erschöpfende Oxidation erfolgte im Rahmen dieser Arbeit nicht, da sie, wie erwähnt, bereits beschrieben ist^[60].

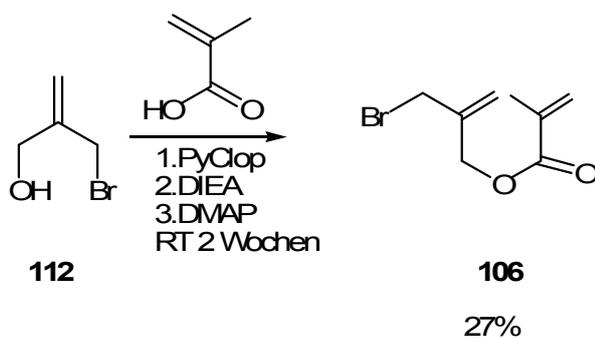
3. Zusammenfassung

Zur geplanten Synthese des Pilocarpins wurden ungesättigte Lactonderivate benötigt, welche als Akzeptormoleküle für die C-C-Knüpfungsbindung dienten. Zu Beginn dieser Arbeit stand daher die Synthese der benötigten Imidazol- und Lactonderivate. Dabei gelang erstmals die Darstellung des Furanonderivates **78** in zwei Varianten mit einer Ausbeute von bis zu 85%.



Schema 67: Darstellung Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat **78**

Ein weiterer Syntheseweg zur Darstellung des Pilocarpins sollte die Alkenmetathese sein. Als Modellsystem diente dabei der Ester **106** der Methacrylsäure, welcher ausgehend von Bromalkohol **112** im Rahmen dieser Arbeit erstmals mit einer Ausbeute von 27% synthetisiert werden konnte (Schema **68**).



Schema 68: Darstellung von 2-(Brommethyl)allylmetacrylat **106**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls die Möglichkeit einer linearen Synthese untersucht, in der zuerst der Lacton-Baustein und durch anschließende Cyclisierungsreaktionen der Imidazol-Teil des Pilocarpins synthetisiert werden konnte; dies geht wie aus dem Retrosyntheschema hervor (Abbildung **21**).

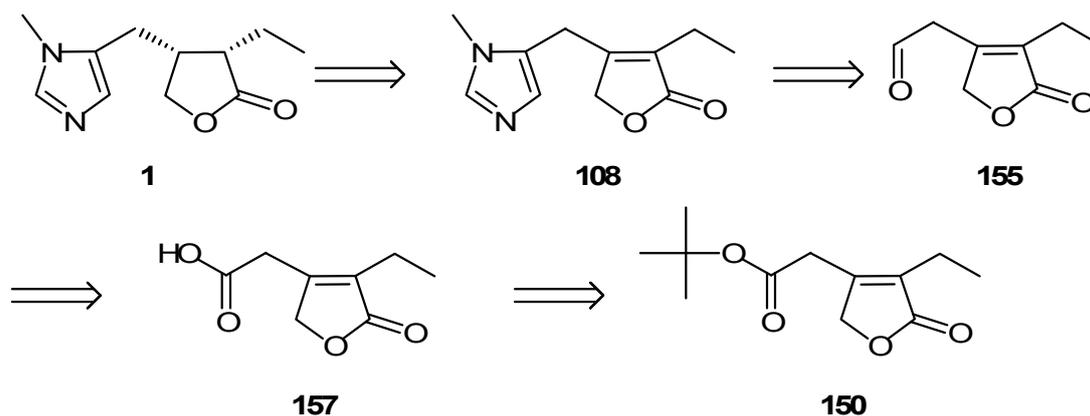
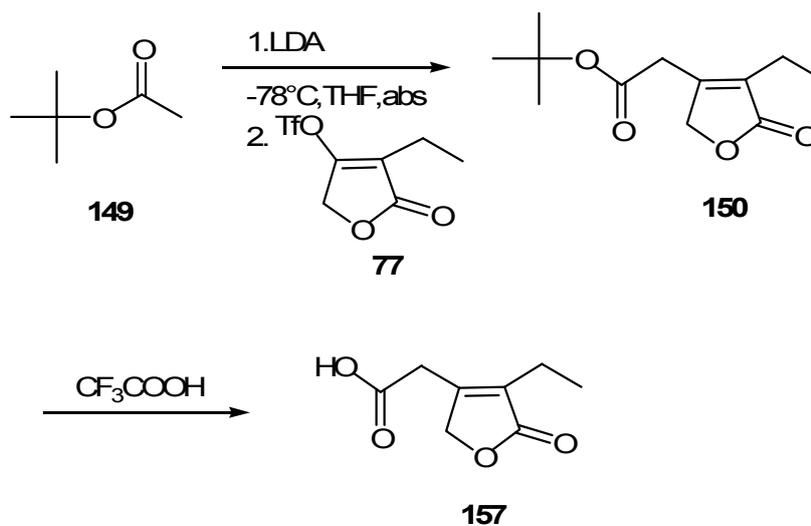


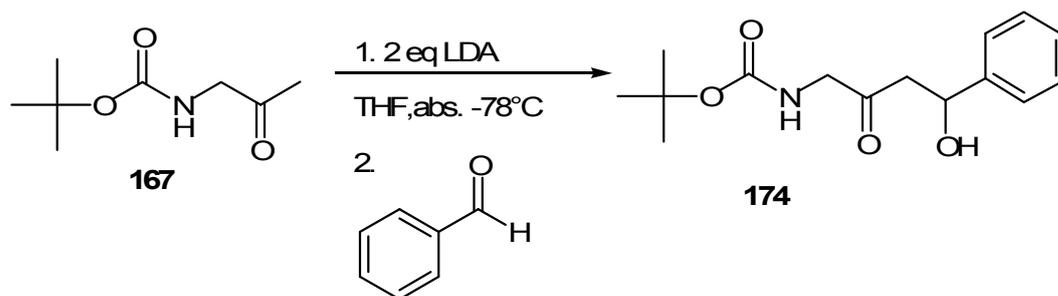
Abbildung 21: Retrosynthetischer Ansatz zur Darstellung des Pilocarpins **1**

Wie aus Abbildung 21 und Schema 69 hervorgeht, stand zu Beginn des Syntheseweges die Darstellung des Esters **150**, welcher im Rahmen dieser Arbeit erstmals in einer Ausbeute von 59% dargestellt werden konnte. Eine anschließende Umsetzung mit Trifluoressigsäure lieferte quantitativ die bis dato noch nicht synthetisierte Säure **157**.



Schema 69: Darstellung des Furanoderivates **157**

Als Modellsystem zur Darstellung des Pilocarpins via Aminoketone wurde im Rahmen des linearen Syntheseweges die Synthese der Verbindung **174** mit einer Ausbeute von 56% verwirklicht (Schema 70). Durch die Zweifachmetallierung des Ketons **167** wurde gezeigt, dass dieses als neues Syntheseäquivalent eines α -Aminoketon-Enolates geeignet ist.



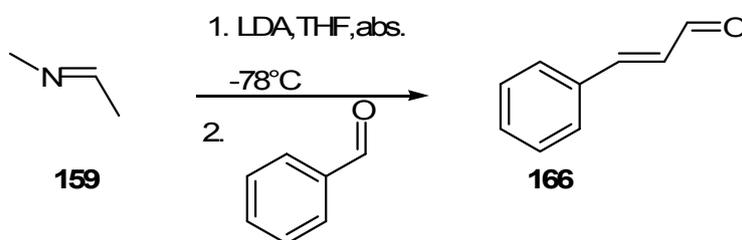
Schema 70: Darstellung von Verbindung **174**

Als Modellsystem erfolgte des Weiteren die Umsetzung des Aminoketones **174** mit diversen Elektrophilen. Die entstehenden Produkte, welche erstmals synthetisiert werden konnten, sind in Tabelle **8** aufgelistet. Der Nachweis erfolgte durch massenspektroskopische Untersuchungen.

Elektrophil	Additive	Katalysator	Produkt
	/	/	 176
	LiCl	Pd/(<i>R</i>)-BINAP	 180
	LiCl	Pd/(<i>R</i>)-BINAP	 181

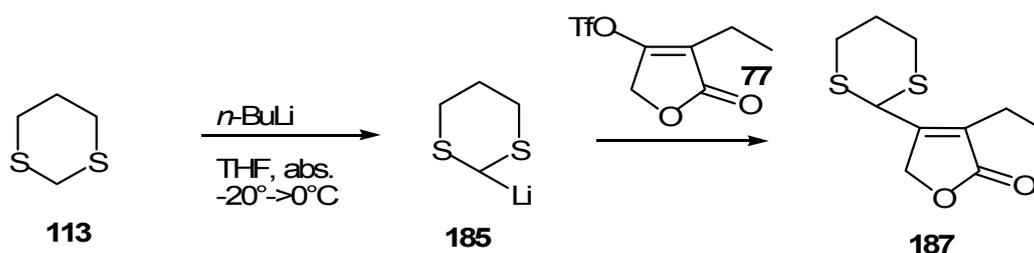
Tabelle 8: Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Produkte **176**, **180**, **181** ausgehend von N-geschützten Aminoacetone

Als Modellsystem zur Darstellung des erforderlichen Aldehyds **155** wurde die Kondensation des metallierten Imins **159** mit Benzaldehyd **83** durchgeführt (Schema 71). Die Bildung des Zimtaldehyds **166** zeigt, dass das metallierte Imin ein Syntheseäquivalent des Acetaldehyd-Enolats darstellt.



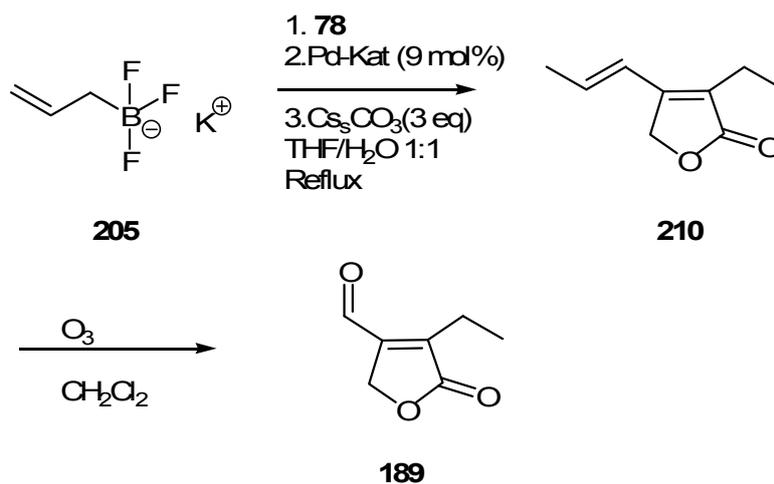
Schema 71: Darstellung des Zimtaldehyds **166** via Iminkondensation

Auch konnte im Rahmen dieser Arbeit erstmals das Dithian-Derivat **113** mit einer Ausbeute von 33 % dargestellt werden (Schema 72). Eine weitere Umsetzung der Verbindung **187** (Schema 78) stellt einen vielversprechenden Weg zur Synthese des Pilocarpins **1** dar.



Schema 72: Darstellung der Verbindung **187**

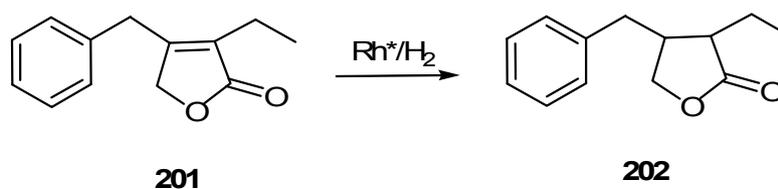
Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Suzuki-Kreuzkupplung des Allyltrifluorborates mit dem Triflat **77** oder Nonaflat **78** lieferte das thermodynamisch stabilere Isomer **210**, welches, wie aus Schema 78 hervorgeht, eine äußerst vielversprechende Vorstufe zur Synthese des Pilocarpins **1** darstellt.



Schema 73: Darstellung des Aldehyds **189**

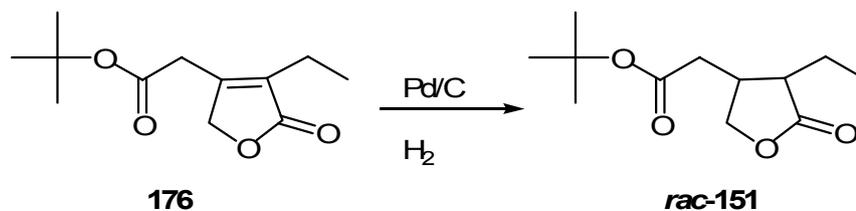
Zur Darstellung des Pilocarpins **1** wurde ein weiteres Syntheseprinzip beschrieben. Dabei sollte die Darstellung des Pilocarpins **1** über die Synthese der Homopilopsäure **203** erfolgen (Schema 73). Diese kann dann nach einer Methode von N.A. Preobrashenski^[12] in Pilocarpin **1** überführt werden.

Es konnte erstmals die asymmetrische Hydrierung der Verbindung **201** mit einem Umsatz von 16% realisiert werden, was den Zugang zu enantiomerenreiner *cis*-substituierter Homopilopsäure ermöglicht. Als Katalysator-Precursor diente Rh(COD)₂BF₄ und als Liganden fand (*R*)-Monophos Einsatz. Die Enantiomerenreinheit des Produktes **202** wurde allerdings wegen des geringen Umsatzes nicht bestimmt.



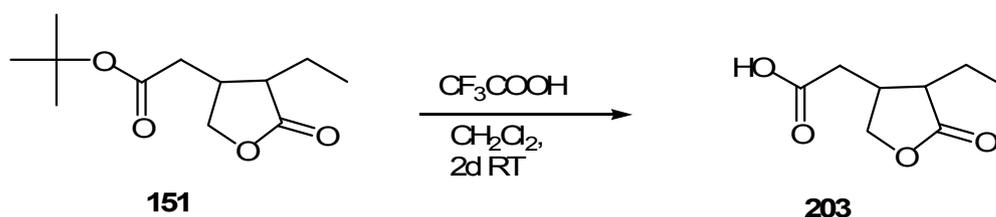
Schema 74: Asymmetrische Hydrierung der Verbindung **201**

Ferner konnte im Rahmen dieser Arbeit ist erstmals die Hydrierung der Verbindung **176** mit einem Umsatz von 72% erreicht werden.



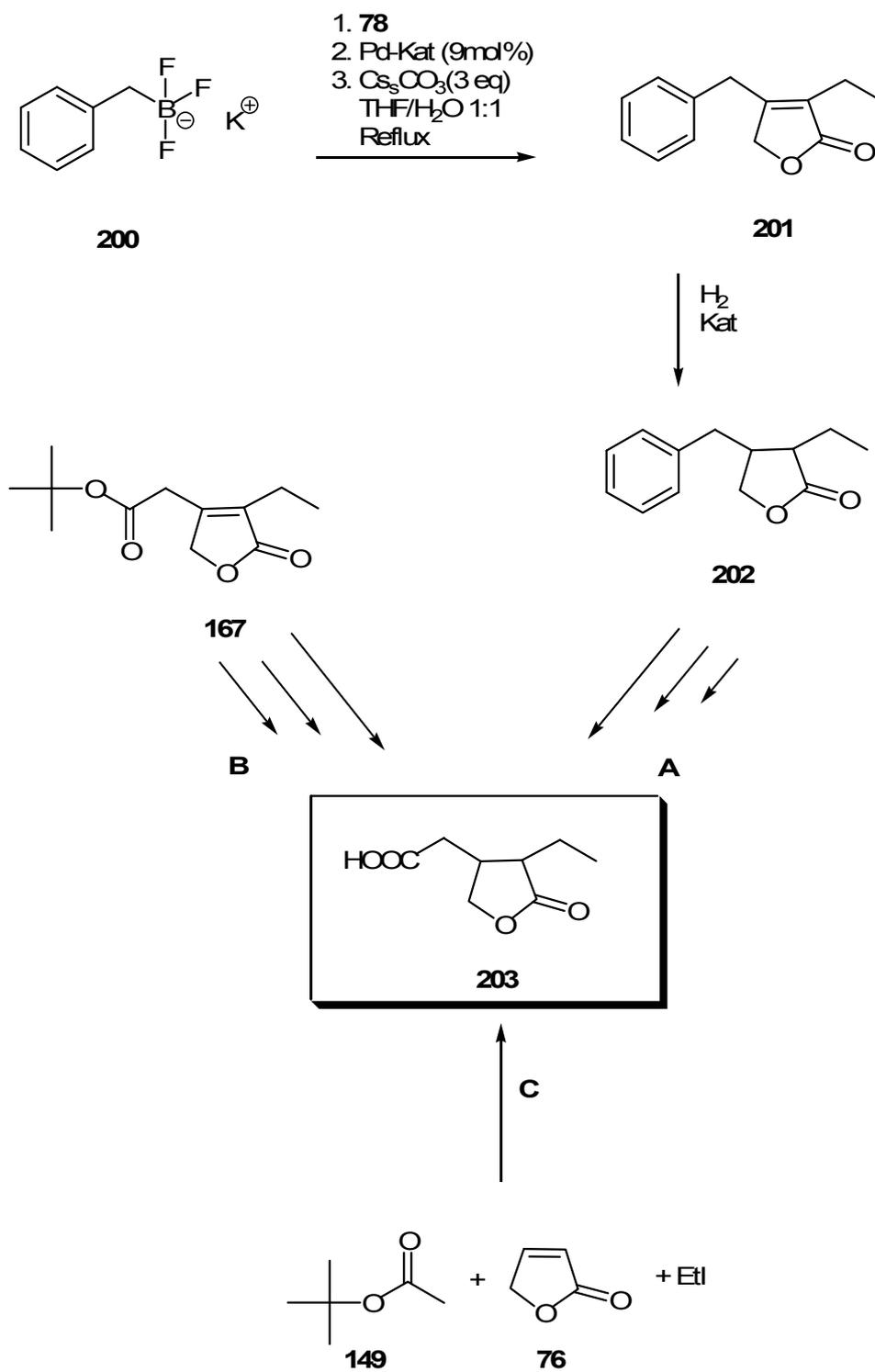
Schema 75: Darstellung der Verbindung **151** durch Hydrierung

Eine anschließende Umsetzung mit Trifluoressigsäure liefert quantitativ die racemische Homopilopsäure **203** (Schema 76).



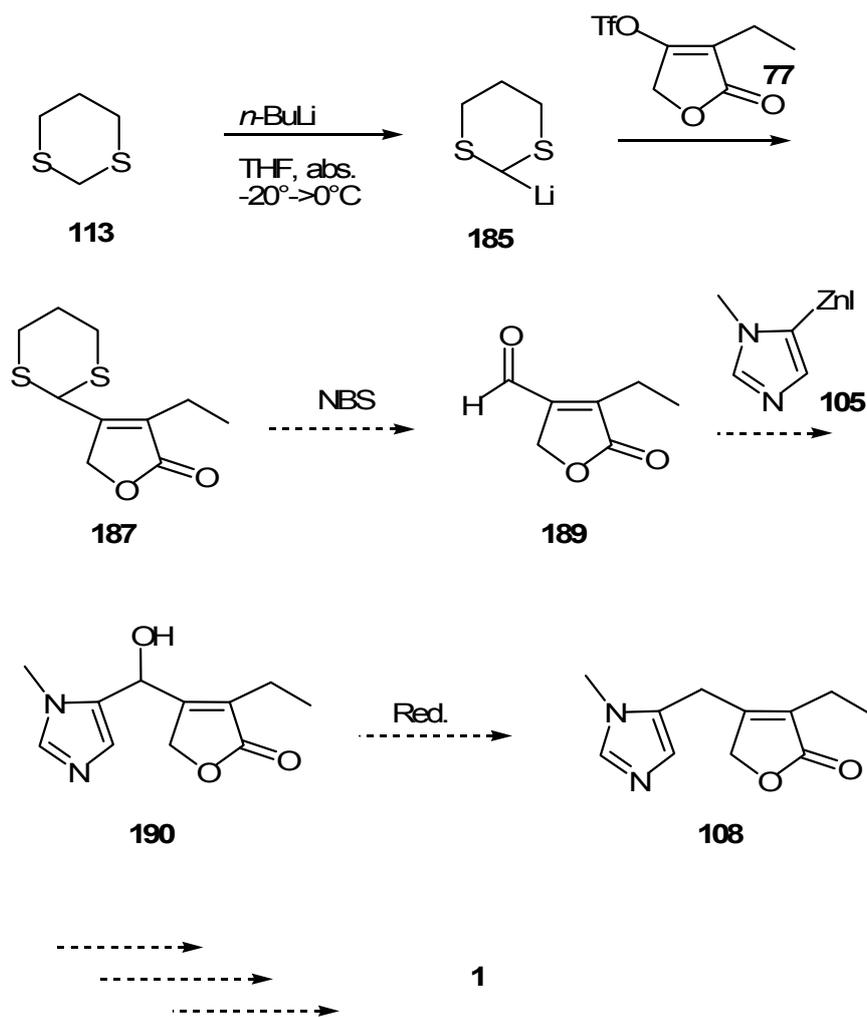
Schema 76: Darstellung der Homopilopsäure **203**

Im Rahmen dieser Arbeit ist es somit gelungen, mehrere Synthesewege zur Darstellung der *cis*-substituierten Homopilopsäure **203** zu entwickeln (Schema 77, Syntheseweg **A** und **B**). Ausgehend vom Borat **200** (Syntheseweg **A**) konnte die Verbindung **201** erstmals im Rahmen dieser Arbeit via Kreuz-Kupplung erhalten werden. Anschließend erstmals beschriebene Hydrierung der Verbindung **201** liefert das ungesättigte Furanonderivat **202** mit einem Umsatz von 47%. Erschöpfende Ruthenium-katalysierte Oxidation dieser Verbindung **202** mittels Natriumperiodat ermöglicht den Zugang zur Homopilopsäure^[60]. Die Darstellung der *cis*-substituierten Homopilopsäure **203** durch Syntheseweg **B** erfolgt nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus des *tert*-Butylesters mit dem Triflatderivat **77**, wobei der Zugang zur Verbindung **167** ermöglicht wird, welche in Pilocarpin überführt werden kann. Ebenfalls gelang der Zugang zur *trans*-substituierten Isopilopsäure **203** mittels „one-pot-Michael-Addition“ des Esters **167** mit dem Lacton **76** und anschließender Ethylierung in einer Ausbeute von 54% (Schema 77, Syntheseweg **C**).



Schema 77: Darstellung der Isomere der Pilopsäure **203**

Ein für die Zukunft sehr vielversprechender Syntheseweg zur Darstellung von enantiomerenreinem Pilocarpin ist in Schema 78 dargestellt. Wie aus diesem Schema 78 hervorgeht, könnte durch eine anschließende Reduktion des Dithianderivats **113** mit NBS der Zugang zum Aldehyd **189** ermöglicht werden. Dieser könnte dann im Anschluss mit dem Imidazolderivat **105** und darauffolgender Reduktion der Hydroxygruppe das Dehydropilocarpin **108** liefern. Durch asymmetrische Hydrierung wäre somit der Zugang zum erwünschten Pilocarpin **1** gegeben.



Schema 78: Synthese von Pilocarpin **1**

4. Experimenteller Teil

4.1 Danksagung

Zu Beginn möchte ich gerne folgenden Menschen für ihre tatkräftige und stete Unterstützung Danken, ohne diese die Anfertigung dieser Arbeit nicht halb soviel Spaß gemacht hätte.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich stets in all meinen Entscheidungen unterstützt und gefördert haben. Σας αγαπω

Meinem kleinen Sonnenschein, Pascal Cougalis, danke ich für die Freude und Liebe, die er mir jeden Tag schenkt. Schön, dass es Dich gibt.

Wolfgang Kotter danke ich für die gute Zusammenarbeit und den Spaß in unserem gemeinsamen Labor. Außerdem danke ich für die anregenden Diskussionen, sowohl chemischer als auch nicht chemischer Natur und für die kritische Durchsicht meiner Arbeit.

Sabine Houben danke ich für die tatkräftige Unterstützung für die Darstellung meiner Edukte und die etlichen Suzuki-Kupplungen.

Hey Tassi, dir danke ich für die ständige Bereitstellung meiner Flugtickets, mit denen ich dem Alltagsstress entfliehen konnte und am Strand neue Energie tanken konnte. Bist eine tolle Freundin.

Stefan Lachenicht danke ich für die Lösung etlicher Computerprobleme und für die gute Zusammenarbeit.

Unseren Nachbarn Alexander Mixa und Dirk Schneider danke ich dafür, dass beide stets ein Ohr für mich frei hatten und für die gute Freundschaft, die sich im Laufe unseres Studiums entwickelt hat.

Dr. Thorsten Meier möchte ich ganz besonders für die gute Nachbarschaft und für die ständigen chemischen und auch nicht chemischen Diskussionen bedanken. Außerdem danke ich ihm für die Durchsicht meiner Arbeit.

Dr. Alenka Dimec danke ich für die gute Freundschaft und für den Halt, den sie mir häufig gegeben hat.

Okan Coscun danke ich für die Freundschaft, die sich während unserer kurzen Zusammenarbeit entwickelt hat.

Michael Sigloch danke ich für die gute Labornachbarschaft und den Spaß, den wir miteinander hatten.

Thosten Dietrich, Brigitte Richrath und Sebastian Schlecht danke ich für die gute Zusammenarbeit und den Spaß, den wir in der kurzen Zeit hatten.

Panos Meletis und Mesut Fidan danke ich für die ständige Bereitstellung an kühlen Getränken und den Spaß durch die ständigen Auseinandersetzungen.

Ebenfalls möchte ich hier allen ehemaligen Laborkollegen für die gute Zusammenarbeit danken.

Auch möchte ich mich bei etlichen Praktikanten für die Darstellung organischer Substanzen bedanken. Namentlich erwähnen möchte ich hier meine Vertiefungsstudenten Natascha Frickel, Panos Meletis, Anette Schmidt und Christoph Müller.

Bei Herrn Eric Schönstein möchte ich mich für die Bereitstellungen etlicher Kaffees danken.

Ich danke außerdem allen Beteiligten für die spektroskopische Vermessung meiner synthetisierten Verbindungen. Vor allem möchte ich Herrn P. Behm für seine Bemühungen, Frau I. Menzel und Frau D. Koschel für die Aufnahme meiner IR-Spektren. Herrn Dr. P. Thomas und Herrn R. Bürgel danke ich für die Aufnahme meiner Massenspektren.

4.2 Geräte

Schmelzpunkte:	B-540 Melting Point, Fa. Büchi Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte in offenen Kapillaren.
¹H-NMR- Spektren:	Bruker DRX 500 (500MHz) Bruker DRX 200 (200MHz)
¹³C-NMR-Spektren:	Varian DXR 500 (125 Mhz)
¹⁹F-NMR-Spektren:	Varian DXR 500 (200 Mhz)
Chromatographie:	DC: Merck Aluminiumfolien, Kieselgel 60 G Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 (0.040-0.063 nm)
DC:	Merck Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator, Kieselgel 60, F ₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm)
Der Nachweis der Substanzen erfolgt über UV-Licht (254 nm), in der Iodkammer oder mit Molybdätophosphorsäurelösung (10%ig in Ethanol).	
MS:	VARIAN MAT 311A (EI, 70 eV)
IR:	Bruker Vector 22

4.3 Reagenzien

4.3.1 Absolute Lösungsmittel

Methanol und Ethanol werden pro Liter mit fünf Gramm Magnesium versetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wird mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt, abdestilliert und über Molekularsieb 3 Å gelagert.

Diethylether und THF werden zur Vortrocknung und zur Fällung der Peroxide über Kaliumhydroxid gelagert. Anschließend werden sie nach Einpressen von Natriumdraht und

Zugabe von Benzophenon im Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt, bis eine Blaufärbung die Bildung von Ketylradikalen und somit eine Abwesenheit von Wasser zeigte. Bei Bedarf erfolgt eine Destillation in einen Vorratskolben, der mit einer Serumkappe versehen ist.

n-Hexan und Toluol werden ebenfalls über Natrium getrocknet und mit Benzophenon versehen.

Triethylamin wird mit Calciumhydrid versetzt und einen Tag gerührt. Es wird dann abfiltriert, anschließend destilliert und über Molekularsieb 3 Å gelagert.

Dimethoxyethan (DME) wird über Natriumdraht mit Benzophenon so lange erhitzt, bis eine Blaufärbung die Abwesenheit von Wasser anzeigt.

Chloroform und Dichlormethan werden über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und abdestilliert.

Acetonitril wird mit Phosphorpentoxid versetzt, sechs Stunden zum Sieden erhitzt und danach abdestilliert. Nach dreimaliger Wiederholung dieser Prozedur wird das Acetonitril sechs Stunden über Kaliumcarbonat zum Sieden erhitzt, abdestilliert und über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt.

4.3.2 NMR-spektroskopische Lösungsmittel

Für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen werden folgende Lösungsmittel verwendet:

Deuteriochloroform (Merck) wird zur Stabilisierung mit Blattsilber über Molekularsieb 4 Å unter Lichtausschluss gelagert.

D₆-Dimethylsulfoxid

Deuteriumoxid (Merck)

D₆-Methanol

D₄-Acetonitril

4.4 Allgemeine Anmerkungen zur Reaktionsdurchführung

4.4.1 Versuchsaufbau beim Arbeiten unter inerten Bedingungen

Zur Durchführung der Reaktionen unter sauerstoff- und feuchtigkeitsfreien Bedingungen wird eine kombinierte Stickstoff-Vakuuminie verwendet. Dabei wird die Reaktionsapparatur über einen Vakuumschlauch an die Linie angeschlossen, so dass man die Apparatur unter reinen Stickstoff, der aus einer Stickstoffleitung über einen mit Siliconöl beschickten Blasenähler und über einen mit Sicapent® (P_4O_{10} auf Trägermaterial mit Feuchtigkeitsindikator, Merck) gefüllten Trockenturm in die Stickstoff-Vakuuminie geführt wird oder unter ein Hochvakuum von 0.008 bis zu 0.03 mbar setzen kann. Ein Quecksilbersperrventil dient zur Aufrechterhaltung eines konstanten Überdrucks und verhindert zudem das Eindringen von Wasser- und Sauerstoff in die Apparatur.

Glasgeräte, Spritzen und Kanülen werden im Trockenschrank bei ca 110°C getrocknet und bei Bedarf an die Stickstoff-Vakuuminie angeschlossen. Man füllt im Stickstoffgegenstrom Magnetrührstab, sowie feste und hochsiedende Substanzen ein und sekuriert anschließend die Apparatur, worunter man das abwechselnde Anlegen eines Hochvakuums und das anschließende Belüften mit Stickstoff versteht. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt.

Lösungen, Lösungsmittel und flüssige Reagenzien werden mittels Kanülen und Spritzen durch eine Serumkappe nach dem Sekurieren hinzugegeben. Zur Überführung von Flüssigkeiten aus einem Kolben in den anderen verwendet man Doppelkanülen. Dabei wird an den Kolben ein Stickstoffüberdruck und an das Reaktionsgefäß ein leichter Unterdruck angelegt.

Das Messen von Innentemperaturen erfolgt mit einem Pt-100 Widerstandsthermometer mit Einstechfühler der Firma Ebro. Dieser wird durch die Serumkappe eingeführt.

Für die säulenchromatographische Aufreinigung mit *n*-Hexan wird dieses vorher über eine 40 cm-Füllkörperkolonne unter Atmosphärendruck von den niedrig siedenden Verunreinigungen abdestilliert.

4.4.2 Erzeugung tiefer Temperaturen

Temperaturen zwischen -20°C und 0°C werden mittels Eis-Kochsalzgemischen in Dewargefäßen erzeugt. Zur Erzeugung von Temperaturen von 0°C bedient man sich eines Eisgemisches, welches mit Wasser versetzt wird, um eine bessere Wärmeleitfähigkeit zu erreichen. Temperaturen bis -20°C werden mit Hilfe von Eis-Kochsalzgemischen im Verhältnis 1:3 erzeugt. Temperaturen bis hinab von -78°C erhält man durch ein Aceton-Trockeneisgemisch. Temperaturen unter -78°C werden mittels eines Gemisches von flüssigem Stickstoff und *n*-Pentan erzeugt.

4.5 Käufliche Reagenzien mit Herstellernachweis

Acetaldehyd (Fluka), Acetessigsäureethylester (Fluka), Allylamin (Fluka), Allylbromid (Fluka), Allylmagnesiumbromid (1 M in Diethylether) (Fluka), (+/-)-1-Amino-2-Propanol (Fluka), Ammoniumchlorid (Fluka), Benzaldehyd (Fluka), Benzylbromid (Fluka), Benzylmagnesiumchlorid 1 M in Diethylether (Fluka), Binap (Strem), Di-*tert*-butyl-dicarbonat (Sigma/Aldrich), Boran-Dimethylsulfid 2M in THF (Fluka), Boran-THF-Komplexes 1M in THF (Fluka), Bortribromid (Fluka), Brom (Fluka), tetra-*n*-Butylammoniumhydroxid-Lösung 40%ig in Wasser (Fluka), Cäsiumcarbonat wasserfrei (Fluka), Cäsiumhydroxid Monohydrat (Fluka), Chlortrimethylsilan (Sigma/Aldrich), Chrom(VI)-oxid (Fluka), 1,2-Dibromethan (Sigma/Aldrich), Diisopropylamin (Fluka), Diisopropylethylamin (DIEA) (Fluka), Dimethylaminoaceton (Fluka), N,N-Dimethylformamid (Fluka), Dimethylsulfid (Fluka), Diphenyldisulfid (Fluka), 1,3-Dithian (Fluka), DMAP (Merck), (*S,S*)-Me-Duphos (Strem), Essigsäure-*tert*-Butylester (Fluka), Ethylbromid (Fluka), Ethyliodid (Fluka), Grubbs I Katalysator (Fluka), Grubbs II- Katalysator (Fluka), Iod (Fluka), Isopropylamin (Fluka), N-Isopropylcyclohexylamin (Fluka), Kaliumcarbonat wasserfrei (Fluka), Kaliumhydrogendifluorid (Fluka), Kaliumhydroxid (Fluka), Kalium-*tert*-butylat (Fluka), Lithiumchlorid wasserfrei (Fluka), Magnesium-Späne (Fluka), Magnesiumsulfat, wasserfrei (Fluka), Methacrylsäure (Fluka), Methacrylsäurechlorid (Fluka), Methylamin-Lösung 40%ig in Wasser (Fluka), 2-Methylen-1,3-propandiol (Fluka), 1-Methylimidazol (Fluka), Methyliodid (Fluka), (*R*)-Monophos (Strem), Natriumborhydrid (Fluka), Natriumhydrid (Fluka), Natriumsulfat, wasserfrei (Fluka), *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) (Sigma/Aldrich), Nonafluorbutan-1-sulfonsäureanhydrid (Sigma/Aldrich), N-Phenyl-bis-(trifluormethansulfonimid) (Sigma/Aldrich), Pd(OH)₂/C 5%ig (Alfa Aesar), Pd(PPh₃)₄ (Alfa Aesar), Pd/C 10%ig (Fluka), PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ (Alfa Aesar), Phosphortribromid (Fluka), 1,3-Propandithiol (Fluka), *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (Fluka), *R*(-)-5[(1*R*)-Menthylloxy]-2-(5*H*)furanon (Aldrich), Raney-Nickel 10%ig in H₂O (Fluka), Rh(COD)₂BF₄,

Rh/C 5%ig (Sigma/Aldrich), *S*-*tert*-Butylthioacetat (Fluka), Thionylchlorid (Fluka), TMEDA (Sigma/Aldrich), Trifluoessigsäure (Acros Organics), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (Sigma/Aldrich), Trimethylborat (Fluka), Zinkstaub (Fluka), γ -Crotonlacton (Fluka)

4.6 Darstellung der Imidazolderivate

4.6.1 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol 75^[23]

Nach einer Vorschrift von C. Bühne^[23] werden in einem 500 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlínie und einem 250 ml-Tropftrichter mit Druckausgleich 8.2 g (0.1 mol) 1-Methylimidazol **71** in 200 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man über den Tropftrichter 62.5 ml (0.1 mol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) so zu, dass die Innentemperatur nicht über -70°C steigt und lässt zur vollständigen Deprotonierung noch 15 Minuten bei dieser Temperatur rühren. In einem separaten Kolben werden 22 g (0.1 mol) Diphenylsulfid sekuriert und in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und zu dem Reaktionsgemisch getropft, wobei die Temperatur -70°C nicht überschreitet. Die Lösung wird eine Stunde bei -78°C gerührt, bevor dann auf Raumtemperatur erwärmt wird. Anschließend erfolgen eine Zugabe von 240 ml 10%iger Salzsäure und eine Trennung der Phasen. Die wässrige Phase wird dann dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Dann wird die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat versetzt und dreimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert und als farbloses Produkt erhalten.

Ausbeute: 15.62 g (83%)

Lit.^[23]: 41%

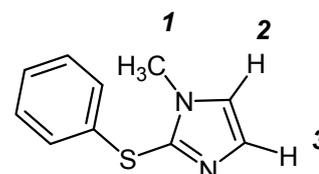
Sdp: 116-118°C /0.02 mbar

Lit.^[23]: 118-120°C /0.02 mbar

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃/ TMS) δ / ppm:

3.69 (s, 1H, -N-CH₃¹)

7.23-7.29 (m, 7H, H_{Ar})



4.6.2 Darstellung von 5-Iod-1-methyl-1*H*-imidazol 110

Nach einer Vorschrift von K. G. Holden^[31] werden in einem 500 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit einem Magnetrührstab, einer Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie 15.09 ml (0.1 mol) TMEDA vorgelegt, in 30 ml abs. THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 60.9 ml (0.1 mol) *n*-Buthyllithium (1.6 M in Hexan) hinzugespritzt. Innerhalb 20 Minuten werden dann 3.18 ml (0.04 mol) 1-Methylimidazol **71** hinzugegeben. Nachdem die Hälfte der Lösung hinzugespritzt wurde, entfernt man das Eisbad und lässt 1h bei Raumtemperatur rühren. Nun wird die Lösung mit 60 ml abs. THF versetzt und auf -65°C gekühlt. In einem separaten 250 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit einem Magnetrührstab, einer Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie Kolben werden 15.23g (0.06 mol) Iod in 70 ml abs. THF gelöst. Die Iod-Lösung wird mittels Doppelkanüle so zur Imidazol-Lösung gegeben, dass die Innentemperatur -20°C nicht überschreitet. Anschließend wird innerhalb 2h auf 0°C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nun wird das Reaktionsgemisch mit 7ml Methanol und 35ml gesättigter Natriumchloridlösung versetzt. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten Natriumsulfit-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel entfernt. Es erfolgt dann eine säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/ Methanol/ Ammoniumhydroxid 88:10:2) über Kieselgel.

Ausbeute: 5.92 g (72%) **Lit.^[31]:** 65 %

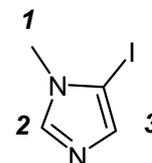
Smp.: 103°C **Lit.^[31]:** 104-105°C

DC: Ethylacetat/ Methanol/ Ammoniumhydroxid (88:10:2)

R_F= 0.44 **Lit.^[31]:** 0.4

¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

3.58 (s, 3H, N-CH₃¹)
 7.09 (s, 1H, C=CH³-N=C)
 7.58 (s, 1H, N=CH²-N-CH₃)



4.6.3 Darstellung von Imidazol-Zink-Iodid 105

Nach einer Vorschrift von Rozema^[32] werden in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.599 g (0.945 mmol) Zinkstaub vorgelegt und in 20 ml abs. THF aufgeschlemmt. Zu dieser Suspension werden 0.02 g (0.1 mmol) 1,2-Dibromethan zugespritzt und 30 min unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird auf <50°C gekühlt, Chlortrimethylsilan wird zugespritzt und für 5 min gerührt. Es wird erneut unter Rückfluss erhitzt und in der Siedehitze wird 0.65 g (3.15 mmol) des Imidazolderivates **113** mittels Doppelkanüle hinzugegeben. Dann wird 1 h unter Rückfluss erhitzt und zwei Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird vom Zink abdekantiert und vom Lösungsmittel entfernt, wobei ein gelber Feststoff erhalten wird. Dieser wird ohne weitere Aufarbeitung in der darauffolgenden Reaktion eingesetzt.

4.7 Darstellung der Lactonderivate

4.7.1 Darstellung von 2-Ethyl-acetessigsäureethylester **81**^[24a]

In einem 2-l-Dreihalskolben, welcher mit einem Rückflusskühler, Tropftrichter und Magnetührstab ausgestattet ist, werden 184 g (1.45 mol) Acetessigsäureethylester **80** vorgelegt. Zu dieser Lösung werden über einen Tropftrichter 700 ml einer frisch hergestellten Natriumethanolatlösung (34.5 g Natrium in 700 ml abs. Ethanol) getropft. Anschließend wird auf 70°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 163 g (1.5 mol) Ethylbromid hinzugegeben und 4 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Dann wird vom Alkohol entfernt und der Rückstand wird mit 600 ml Eiswasser versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird über eine 30 cm lange verspiegelte Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 179.76 g (79%)

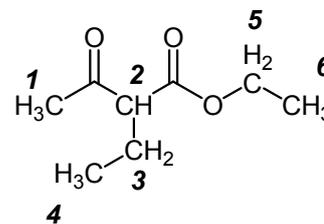
Lit.^[83]: 72-82%

Sdp: 95-100°C / 48 mbar

Lit.^[84]: 82-83°C / 9 mbar

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ / TMS), δ / ppm:

0.72-0.76	(t,	3H,	CH ₃ ⁴ CH ₂ CH), J=7.52 Hz
1.07-1.14	(t,	3H,	CH ₃ ⁶ CH ₂ -O-C=O), J=7.15 Hz
1.63-1.78	(m,	2H,	C=O-CHCH ₂ ³ CH ₃)
2.05	(s,	3H,	CH ₃ ¹ -C=O-CH)
3.14-3.22	(t,	1H,	CH ₃ -C=O-CH ²), J=7.40 Hz
3.97-4.08	(m,	2H,	CH ₃ CH ₂ ⁵ -O-C=O)

**4.7.2 Darstellung von 4-Brom-2-Ethyl-acetessigsäureethylester **82**^[24a]**

In einem 2 l-Dreihalskolben mit Magnetrührstab und Tropftrichter und werden 97.7 g (0.73 mol) 2-Ethyl-acetessigsäureethylester **81** in 300 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Eiskühlung 117 g (0.73 mol) Brom, welches in 100 ml Chloroform gelöst ist, langsam über einen Tropftrichter zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und es wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird über eine Glasfritte 4h feuchte Luft eingeleitet. Die Lösung wird anschließend über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und es wird vom Lösungsmittel befreit. Es erfolgt eine fraktionierte Destillation des Rohproduktes im Vakuum.

Ausbeute: Die Ausbeute kann nicht angegeben werden, da ein Teil der Substanz zur Tetronsäure **83** pyrolysiert.

Sdp: 104-106°C / 56 mbar

Lit^[85]: 100°C (22 mbar)

4.7.3 Darstellung von 3-Ethyl-4-hydroxy-5H-furan-2-on **83^[24a]**

In einem 1l-Einhalskolben, ausgestattet mit Magnetrührstab und Tropftrichter, werden 60.54 g (0.38 mol) 4-Brom-2-ethyl-acetessigsäureethylester **82** zu einer eisgekühlten 2.5 N Kaliumhydroxidlösung getropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit 200 ml Diethylether versetzt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit einer 4M Salzsäurelösung angesäuert, so dass der pH-Wert <1 wird. Nun wird die wässrige Phase mit jeweils dreimal 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert.

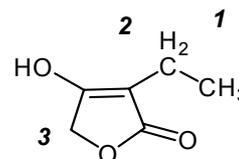
Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit, wobei ein gelbes Öl erhalten wird. Dieses wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute: 3.78 g (22%) **Lit.^[86]:** 34% inklusive Bromierung

Smp: nicht bestimmt **Lit.^[24a, 86]:** 0°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ / TMS), δ/ ppm: □

1.02-1.12	(t, 3H,	CH ₃ ¹ CH ₂ C=C-OH)
2.16-2.23	(q, 2H,	CH ₃ CH ₂ ² C=C-OH)
4.61	(s, 2H,	C=C-CH ₂ ³ -O-C=O)



4.7.4 Darstellung von 4-(Tetra-*n*-butylammonium)-3-ethyl-5*H*-furan-2-onat **84**^[25]

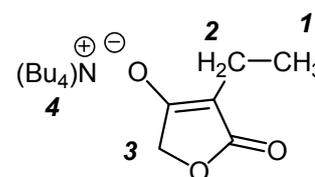
In einem 250 ml-Einhalskolben mit Magnetrührstab werden 3.24 g (0.03 mol) 3-Ethyl-4-hydroxy-5*H*-furan-2-on **83** in 9.47 g (0.03 mol) tetra-*n*-butylammoniumhydroxidlösung (40%ig in Wasser) gelöst und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet. Der Feststoff wird dann mit heißem Essigester aufgenommen, abfiltriert und nachgewaschen.

Ausbeute: 17.44 g (79%) **Lit.^[25]:** 89%

Smp.: 140°C **Lit.^[25]:** 140°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃ / TMS), δ/ ppm: □

0.94-1.02	(m, 15H,	CH ₃ ¹ CH ₂ , N-((CH ₂) ₃ CH ₃ ⁴) ₄
1.34-1.68	(m, 16H,	N-(CH ₂ CH ₂ ⁴ CH ₂ ⁴) ₄
3.17-3.25	(m, 8H,	N-(CH ₂ ⁴ CH ₂ CH ₂) ₄
4.16	(s, 2H,	C=C-CH ₂ ³ -O-C=O)



4.7.5 Darstellung von 3-Ethyl-4-trifluormethansulfonyloxy-5H-furan-2-on ⁷⁷[87]

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 109.77 g (0.30 mol) 4-(tetra-*n*-Butylammonium)-3-ethyl-5H-furan-2-onat **84** vorgelegt, sekuriert und in 400 ml abs. Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird nun mittels einem Eis/Kochsalzgemisch auf -15°C gekühlt. In einem separaten 250 ml-Zweihalskolben, welcher mit einem Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen ist, werden 50 ml (0.30 mol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid vorgelegt, sekuriert und in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Das Anhydrid wird dann mittels Doppelkanüle bei -15°C zur ersten Lösung hinzugegeben. Nachdem zwei Stunden bei -15°C nachgerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird dann in Hexan aufgenommen und jeweils dreimal mit 50 ml Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit verdünnter Salzsäure und dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird anschließend im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 59.66 g (78%)

Lit.^[87]: 29%

Sdp: 102°C-104°C bei 12 mbar

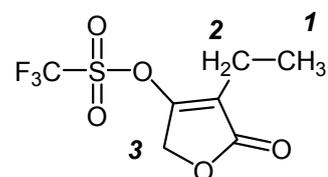
Lit.^[87]: 38°C bei 0.01 torr

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ / TMS), δ/ ppm: □

1.11-1.14 (t, 3H, CH₃¹CH₂C=C-O-S)

2.30-2.35 (q, 2H, CH₃CH₂²C=C-O-S)

4.85 (s, 2H, C=C-CH₂³-O-C=O)



4.7.6 Darstellung von 4-Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4 - nonafluorbutan-1-sulfonat **78**

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.7mmol (0.63g) 4-(tetra-*n*-Butylammonium)-3-ethyl-5H-furan-2-onat **84** vorgelegt, sekuriert und in 40 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird nun mittels einem Eis/Kochsalzgemisch auf -15°C gekühlt. In einem separaten

50 ml- Zweihalskolben, welcher mit einem Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie versehen ist, werden 1.7 mmol (1.00g) Nonafluorbutan-1-sulfonsäureanhydrid vorgelegt, sekuriert und in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Das Anhydrid wird dann mittels Doppelkanüle bei -15°C zur ersten Lösung hinzugegeben. Nachdem zwei Stunden bei -15°C nachgerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird dann in *n*-Hexan aufgenommen und jeweils dreimal mit 50 ml *n*-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit verdünnter Salzsäure und dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch (Ethylacetat) aufgereinigt und kann als braunes Öl erhalten werden.

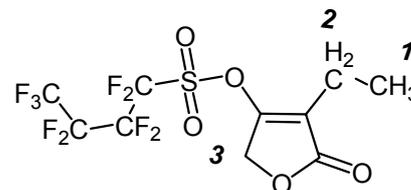
Ausbeute: 0.59g (85%)

DC: Ethylacetat

R_F: 0.82

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ / TMS), δ/ ppm: □

1.13-1.16	(t,	3H,	CH ₃ ¹ CH ₂ C=C-O-S), J=7.56 Hz
2.33-2.37	(q,	2H,	CH ₃ CH ₂ ² C=C-O-S), J=9.56 Hz
4.88	(s,	2H,	C=C-CH ₂ ³ -O-C=O)



¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃ / TMS), δ/ ppm: □

11.8	(s,	1C,	C ¹ H ₃ CH ₂ C=C-O-S)
16.7	(s,	1C,	CH ₃ C ² H ₂ C=C-O-S)
66.9	(s,	C,	C=C-C ³ H ₂ -O-C=O)
122.2	(s,	2C,	C=C-CH ₂ -O-C=O)
160.6	(s,	4C,	S-(CF ₂) ₃ CF ₄)
170.3	(s,	1C,	C=C-CH ₂ -O-C=O)

¹⁹F-NMR (500 MHz, CDCl₃ / TMS), δ/ ppm: □

-126.20	(s,	2F,	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CF ₂ -)
-121.11	(s,	2F,	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CF ₂ -)
-108.83	(s,	2F,	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CF ₂ -)
-81.03	(s,	3F,	CF ₃ (CF ₂) ₃)

MS m/z (EI, 70 eV): 411 (0.6%) M^+ , 219 (21.8%) $(CF)_3CF_3^+$, 127 (100%) $C_6H_7O^+$

$C_{10}H_8F_9SO_5$ ($M=411.22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

	berechnet	gemessen
%C	29.21	29.28
%H	1.96	1.79

IR cm^{-1} (Film): 2986, 2943, 2887, 1998, 1783, 1700, 1438, 1204, 1145, 1047, 966, 834, 785, 736

4.7.7 Darstellung von 4-Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat 78

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 3.08g (8 mmol) der Verbindung **84** vorgelegt, in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.43 ml (8 mmol) Nonafluor-1-butansulfonylfluorid hinzugegeben. Anschließend wird 24h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird vom Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in Hexan aufgenommen und mit Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es wird nun vom Lösungsmittel befreit. Das braune Öl wird anschließend säulenchromatographisch (Ethylacetat) auf Kieselgel gereinigt. Aufgrund zu geringer Ausbeute und starker Verunreinigungen wurde diese Darstellungsmethode verworfen.

Ausbeute: 0.17 g (10%)

4.7.8 Versuch zur Darstellung von 4-Ethyl-2.5-dihydro-oxofuran-3-yl-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorbutan-1-sulfonat **78**

In Anlehnung einer Vorschrift von M. Willis^[88] werden in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie 1.9 eq (0.04 mol) Natriumhydrid vorgelegt und in 50 ml abs. DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. In einem separaten 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 3.0 g (0.02 mol) Tetronsäure **83** vorgelegt und in 50 ml abs. DMF gelöst. Die Tetronsäure **83** wird dann mittels Doppelkanüle zum Hydrid gegeben, so dass die Temperatur 0°C nicht überschreitet und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 1.3 eq Nonafluor-1-butansulfonylfluorid (0.03 mol) bei 0°C hinzugespritzt. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wird es anschließend mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert. Dann wird der Reaktionsansatz jeweils dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, vom Feststoff abfiltriert und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.7.9 3-Ethyl-4-trifluormethansulfonyloxy-5H-furan-2-on **77**

In einem sekurierten 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und Serumkappe werden 1.04 g (2.8 mmol) des Ammoniumsalzes **84** in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. In einem separaten 50 ml Zweihalskolben mit Magnetührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und Serumkappe werden 1.01 g (2.8 mmol) N-Phenyl-bis-(trifluormethansulfonimid) **85** in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst und mittels einer Doppelkanüle bei 0°C zu der Ammoniumsalz-Lösung hinzuge tropft. Anschließend wird der Reaktionsansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann vom Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird nun säulenchromatographisch (Ethylacetat) aufgereinigt. Da das Produkt nicht rein isoliert werden konnte, wurde dieser Ansatzweg zur Herstellung des Triflates **77** verworfen.

4.8 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins durch Metallierung des Imidazols und derer Derivate

4.8.1 Versuch zur Darstellung von 1,5-Dimethyl-1*H*-Imidazol 86

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 3.58 ml (23.9 mmol) TMEDA vorgelegt, in 10 ml abs. Hexan gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 15.1 ml (24.1 mmol) *n*-Butyllithium und 0.8 ml (10.1 mmol) frisch destilliertes 1-Methylimidazol **71** hinzugegeben. Dann wird dreißig Minuten bei -20°C und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird auf -78°C gekühlt und es werden 0.7 ml (10.6 mmol) Methyljodid hinzugegeben. Es wird nun 1h bei 15°C gerührt. Anschließend wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert und anschließend mit jeweils dreimal 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass ein Gemisch von Produkten entstanden ist.

4.8.2 Versuch zur Darstellung von 1,5-Dimethyl-1*H*-Imidazol 86

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.79 ml (11.95 mmol) TMEDA vorgelegt, in 10 ml abs. Hexan gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 7.55 ml (12.08 mmol) *n*-Butyllithium und 0.4 ml (5.02 mmol) frisch destilliertes 1-Methylimidazol **71** hinzugegeben. Dann wird dreißig Minuten bei -20°C und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird auf -78°C gekühlt und es werden 1 ml D₂O hinzugegeben. Es wird nun 1h bei 15°C gerührt. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass eine Metallierung an Position 2 und an Position 5 erfolgt ist.

4.8.3 Versuch zur Darstellung von 1,5-Dimethyl-1*H*-Imidazol 86

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.79 ml (11.95 mmol) TMEDA vorgelegt, in 10 ml abs. Diethylether gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2.4 eq. (12.08 mmol) *n*-Butyllithium und 0.4 ml (5.02 mmol) frisch destilliertes 1-Methylimidazol **71** hinzugegeben. Dann wird dreißig Minuten bei -20°C und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird auf -78°C gekühlt und es werden 0.33 ml (5.27 mmol) Methyljodid hinzugegeben. Es wird dann 1 Stunde bei 15°C gerührt. Anschließend wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit jeweils dreimal 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass ein Gemisch von Produkten entstanden ist.

4.8.4 Darstellung von 1,5-Dimethyl-2-(phenylthio)-1*H*-Imidazol 88

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.95g (5 mmol) **75** vorgelegt, in 10 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3.13 ml (5 mmol) *n*-Butyllithium hinzugegeben. Dann wird 2.5 h bei -78°C gerührt. Nun werden 0.3 ml (5 mmol) Methyljodid hinzugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit jeweils dreimal 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es wird nun vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass ein Produkt/Edukt-Gemisch entstanden ist, wobei das gewünschte Produkt nicht isoliert werden konnte.

4.8.5 Versuch zur Darstellung 1-Methyl-5-(²H₁)-ethyl-2-(phenylsulfanyl)-1*H*-Imidazol **89**

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.30 g (1.49 mmol) des Imidazolderivates **88** vorgelegt, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden anschließend 1.25 eq. (1.6 ml) *n*-Butyllithium (1.6 M in THF) über eine Spritze hinzugegeben und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird über einen Zeitraum von einer Stunde auf -20°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur mit 1 ml D₂O versetzt. Nachdem eine Stunde bei -20°C nachgerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit jeweils dreimal 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist, sondern eine Substitution des Phenylrestes durch den Butylrest erfolgt ist.

4.8.6 Versuch zur Darstellung von 2-[1-Methyl-2-(phenylsulfanyl)-1*H*-Imidazol-5-yl]-1-phenylethan-1-ol **90**

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.33 g (1.62 mmol) **75** vorgelegt, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden anschließend 1.5 eq. (1.21 ml) LDA-Lösung (2M in THF) mittels einer Spritze hinzugegeben. Es wird über einen Zeitraum von drei Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Im Anschluss werden bei -20°C 0.17 g (1.62 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd über eine Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert. Nun wird mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch massenspektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass keine Metallierung stattgefunden hat, sondern der Benzaldehyd zum Benzylalkohol reduziert und das LDA oxidiert wurde.

4.9 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Ringschluss-Metathese

4.9.1 Darstellung von 2-Brommethyl-prop-2-en-1-ol **112**

Nach einer Vorschrift von M. Nishizawa^[33] werden in einem 100 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit einem Magnetrührstab, einer Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie 4 g (0.04 mol) 2-Methylen-1,3-propandiol **111** in 40 ml abs. THF gelöst und auf -50°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man mittels einer Spritze 1.89 ml (0.02 mol) Phosphortribromid hinzu und lässt 1h bei -50°C rühren. Anschließend wird mit 5 ml destilliertem Wasser hydrolysiert und das Reaktionsgemisch wird jeweils mit dreimal 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es wird nun vom Lösungsmittel befreit. Anschließend erfolgt eine fraktionierte Destillation im Hochvakuum, wobei das gewünschte Produkt als klares Öl erhalten wird.

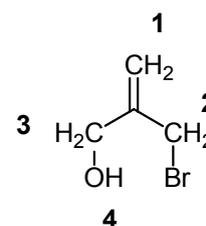
Ausbeute: 2.49g (42%)

Lit.^[33]: 53 %

Sdp.: 25-30°C bei 0.032 mbar

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

4.02	(s,	2H,	-BrCH ₂ ² C=CH ₂)
4.20	(s,	2H,	-OHCH ₂ ³ C=CH ₂)
5.27	(s,	1H,	CH ₂ C=CH ₂ ¹)
5.23	(s,	1H,	CH ₂ C=CH ₂ ¹)



4.9.2 Darstellung von 2-(Brommethyl)allylmetacrylat **106**

Es werden in einem 50 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit einem Magnetrührstab, einer Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie 0.05 ml (0.6 mmol) Methacrylsäure, 0.26 g (0.6 mmol) PyClop und 0.1 g (0.6 mmol) Verbindung **112** in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung tropft man mittels einer Spritze 0.23 ml (1.2 mmol) DIEA hinzu. Die Lösung wird bei Raumtemperatur drei Tage gerührt.

Anschließend werden eine Spatelspitze DMAP hinzugegeben und es wird vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden zwei Spatelspitzen DMAP hinzugegeben und lässt drei Tage bei Raumtemperatur rühren. Es werden erneut zwei Spatelspitzen DMAP hinzugegeben und lässt anschließend vier Tage bei Raumtemperatur rühren. Die Lösung wird dann vom Lösungsmittel befreit. Das braune Öl wird anschließend säulenchromatographisch (Ethylacetat) auf Kieselgel gereinigt.

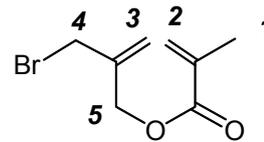
Ausbeute: 0.03 g (28%)

DC: Ethylacetat

R_F: 0.7

¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

2.09	(s,	3H,	CH ₂ CCH ₃ ¹)
4.31	(s,	2H,	BrCH ₂ ⁴ CCH ₂ CH ₂)
4.87	(s,	2H,	BrCH ₂ CCH ₂ ⁵ -O)
5.35-5.39	(dd,	2H,	BrCH ₂ CCH ₂ ³), J=9.03
5.57	(dd,	1H,	CH ₂ ² CC=O)
6.28	(dd,	1H,	CH ₂ ² CC=O)



4.9.3 Versuch zur Darstellung von 2-(Brommethyl)allylmetacrylat 106

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 790 mg (5.2 mmol) des **112** vorgelegt und in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.1 eq. (0.47 ml) Pyridin hinzugegeben und auf 0°C gekühlt. In einem weiteren 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.55 g (5.2 mmol) des Säurechlorids vorgelegt und in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst. Mittels Doppelkanüle wird das Säurechlorid bei 0°C zum Alkohol getropft. Anschließend wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.9.4 Versuch zur Darstellung von 2-(1,3-Dithian-2-yl-methyl)prop-2-en-1-ol **114**

Es werden in einem 50 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit einem Magnetrührstab, einer Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminie 0.120g (1 mmol) 1,3-Dithian vorgelegt, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.25 ml (2 mmol) *n*-Butyllithium so hinzugegeben, dass die Innentemperatur -70°C nicht überschreitet und es wird für zwei Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend wird der Bromalkohol **112** bei -78°C hinzugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur gekommen ist, wird mit einer gesättigten NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es wird nun vom Lösungsmittel befreit. Durch ^1H -NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.9.5 Darstellung von 2-[(1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl]prop-2-en-1-yl-2-methylprop-2-enoat **107**

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminie werden 51.1 mg (0.23 mmol) des Esters **106** und 19.95 mg (5 mol%) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vorgelegt und in 20 ml abs. THF gelöst. In einem separaten 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuuminie werden 60 mg (0.23 mmol) des Zinkreagenzes **105** vorgelegt, in 20 ml abs. THF gelöst und mittels Doppelkanüle zur Allylbromid-Lösung **106** getropft. Es wird anschließend 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es wird nun vom Lösungsmittel befreit. Durch ^1H -NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.9.6 Versuch zur Darstellung von 4-(Bromethyl)-3-methylfuran-2(5H)-on 124

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 36 mg (0.1 mmol) des Esters **109** vorgelegt und in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. In einem weiteren 25 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 4 mg (0.005 mmol) des Grubbs I Katalysators **99** vorgelegt und in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Der Ester wird anschließend mittels Doppelkanüle zur Katalysatorlösung getropft und es wird 24 Stunden bei RT gerührt. Dann wird vom Lösungsmittel entfernt. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.9.7 Versuch zur Darstellung von 4-(Bromethyl)-3-methylfuran-2(5H)-on 124

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 100 mg (0.4 mol) des Esters **109** vorgelegt und in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst. In einem weiteren 10 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0,034 g (0,04 mol) des Grubbs II- Katalysators **104** vorgelegt, in 4ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Zu dieser Suspension werden in der Siedehitze in einem Zeitraum von 2-3 h die Lösung des Esters mittels Doppelkanüle hinzuge tropft. Anschließend wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird dann am Rotationsverdampfer entfernt. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins über Addition-Eliminierungsreaktion mit Enolaten

4.10.1 Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetat **150**

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5.2 mmol frisch hergestelltes LDA in 25 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 5.2 mmol (0.73 ml) *tert*-Butylacetat **149** hinzugespritzt. Anschließend wird 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 5.2 mmol (1.33 g) des Triflatderivates **77** bei -78°C mittels Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur gebracht, mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Nun wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (Ethylacetat/*n*-Hexan 5:3) gereinigt. Das erwünschte Produkt konnte somit als braunes Öl erhalten werden.

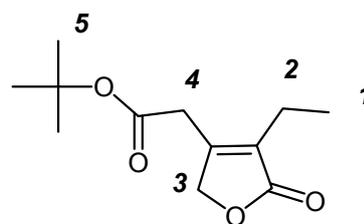
Ausbeute: 0.37 g (59%)

DC Ethylacetat/*n*-Hexan 5:3

R_F: 0.79

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

0.93-0.96	(t,	3H,	CH ¹ ₃ ,	J=7.56 Hz)
1.36	(s,	9H	O-C(CH ⁵ ₃) ₃	
2.05-2.09	(q,	2H,	CH ² ₂ CH ₃ ,	J=7.67 Hz)
3.38	(s,	2H,	=CCH ⁴ ₂ C=O)	
4.43	(s,	2H	-C=CCH ³ ₂ O)	



¹³C{¹H}-NMR (125 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

13.29	(s,	1C,	CH ₂ CH ₃)
14.40	(s,	1C	CH ₂ CH ₃)
27.9	(s,	3C	O-C(CH ₃) ₃)
36.5	(s,	1C,	=CCH ₂ C=O-O)
74.0	(s,	1C,	-C=CCH ₂ -O)
82.5	(s,	1C,	O-C(CH ₃) ₃)
166.0	(s,	2C,	C=CCH ₂ -O)

181.0	(s,	1C,	=CCH ₂ C=O-O)
202.9	(s,	1C,	=CCH ₂ O-C=O)

MS m/z (EI, 70 eV): 227 (5.9%) M⁺, 170 (21.9%) C₈H₉O₄⁺, 57 (100%) C₄H₉⁺

C₁₂H₁₈O₄ (M=226.27 g*mol⁻¹)

	berechnet	gemessen
%C	63.70	63.49
%H	8.02	8.23

IR cm⁻¹ (Film): 2981, 2937, 2879, 1731, 1155, 1061, 949, 846, 761

4.10.2 Versuch zur Darstellung von 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-carbonsäure 157

In einem 100 ml Einhalskolben mit Magnetrührstab und Rückflusskühler werden 0.26 g (1.14 mmol) **150** vorgelegt und in 20 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung werden 0.1 eq (0.016 g) *p*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird vom Lösungsmittel entfernt. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

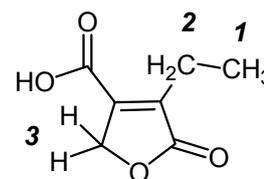
4.10.3 Darstellung von 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-carbonsäure 157

In einem 25 ml-Kolben werden 100 mg (0.44 mmol) des Esters **179** vorgelegt und in 10 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 5 ml Trifluoressigsäure gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 100% RP

¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

0.99-1.06	(t,	3H,	CH ₃ ¹ CH ₂ C=C), J=7.78 Hz
2.07.2.19	(q,	2H,	CH ₃ CH ₂ ² C=C)
3.54	(s,	1H,	C=CCH ₂ ³ O-C=O)
4.66	(s,	1H,	C=CCH ₂ ³ O-C=O)
10.30	(s,	1H,	COOH)



MS m/z (EI, 70 eV): 126 (78%) C₇H₉O₂⁺, 111 (100%) C₆H₇O₂⁺, 43 (30%) CO₂

4.10.4 Versuch zur Darstellung von 3-Ethyl-4-(2-hydroxyethyl)furan-2(5H)-on 156

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.41 g (2.5 mmol) **157** vorgelegt und mittels eines Eis/Kochsalzgemisches auf -18°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden über eine Spritze 2.5 ml (2.5 mmol) des Boran-THF-Komplexes (1M in THF) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über einen Zeitraum von 10 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wird mit einem Gemisch von dest. Wasser und Essigsäure im Verhältnis 1:1 hydrolysiert und mit jeweils dreimal 25 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.5 Versuch zur Darstellung von 3-Ethyl-4-(2-hydroxyethyl)furan-2(5H)-on 156

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.11 g (0.65 mmol) der Säure **157** vorgelegt und mittels 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden über eine Spritze 1 ml (0.98 mmol) des Boran-THF-Komplexes (1M in THF) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Im Anschluss wird solange Essigsäure hinzugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtbar ist. Es wird vom Lösungsmittel entfernt. Anschließend werden 50 ml einer eisgekühlten gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugegeben. Nun wird mit jeweils dreimal 25 ml

Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.6 Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155

In einem sekurierten 100 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Rückflusskühler, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.13 g (0.76 mmol) **15** vorgelegt und in 20 ml absolutes THF gelöst. Mittels Spritze werden 0.07 ml (0.76 mmol) Boran-Dimethylsulfid (2 Molar in THF) hinzugegeben. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abkondensiert und das Reaktionsgemisch wird in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst. In einem separaten sekurierten 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Rückflusskühler, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 1.1 eq (0.86 mol) PCC in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung wird dann das Boroxin getropft und 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 50 ml Diethylether zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Es wird vom Feststoff abfiltriert und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.7 Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetylchlorid 158

In einem sekurierten 25 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Rückflusskühler, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.04 g (0.24 mmol) **15** vorgelegt und in 0.07 g (0.60 mmol) frisch destilliertes Thionylchlorid gelöst. Das Reaktionsgemisch wird nun zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.8 Versuch zur Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetat 150

In einem sekurierten 200 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und Serumkappe werden 2 mmol frisch hergestellte LDA-Lösung vorgelegt und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.1 g (1 mmol) *tert*-Butylacetat **178** zugespritzt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0.4 g (1 mmol) des Nonaflatderivates **83** bei -78°C zu der Reaktionslösung gespritzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird dann mit 30 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert, mit jeweils dreimal 50 ml Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Feststoff abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel entfernt. Aus ¹H-NMR-spektroskopischen Daten konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.9 Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4-ethyltetrahydro-5-oxofuran-3-yl)acetat 151

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 ml (10 mmol) einer LDA-Lösung (2M in THF) vorgelegt, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1.35 ml (10 mmol) *tert*-Butylacetat mittels Kanüle hinzugegeben und 2h gerührt. Dann werden bei -78°C 0.70 ml (10 mmol) γ -Crotonlacton **76** über eine Spritze hinzugegeben und 2h bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend werden 0.80 ml (10 mmol) frisch destilliertes Ethyliodid zugespritzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit jeweils dreimal 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gesammelt und über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) liefert das gewünschte Produkt.

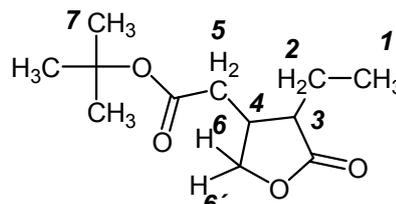
Ausbeute: 1.34 (54%)

DC: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1

R_F: 0.33

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

0.99-1.02	(t,	3H,	CH ₃ ¹ CH ₂), J=8.66
1.44	(s,	9H,	C(CH ₃) ₃ ⁷ -O-C=O)
2.01-2.03	(m,	2H,	CH ₃ CH ₂ ²)
2.17-2.21	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CH ³ C=O)
2.29-2.34	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCH ⁴ CH ₂)
2.60-2.62	(m,	2H,	CHCHCH ₂ ⁵ -C=O-O-C(CH ₃) ₃)
3.85-3.88	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCHCH ⁶ H-O-C=O)
3.97-3.99	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCHCH ^{6'} -O-C=O)



MS m/z (EI, 70 eV): 172 (11.5%) C₈H₁₁O₄⁺, 113 (23.9%) C₆H₉O₂⁺, 57 (100%) C₄H₉⁺

4.10.10 Versuch zur Darstellung von *S-tert*-Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)ethanethionat 153

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 10 mmol (5 ml) frisch hergestelltes LDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 10 mmol (1.35 ml) Thioester zugespritzt. Anschließend wird 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 10 mmol (2.52 g) des Triflatderivates **77** bei -78°C mittels Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur gebracht, mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR-spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.11 Versuch zur Darstellung von *S-tert*-Butyl-2-(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)ethanethionat 153

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2.5 mmol frisch hergestelltes LDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 2.5 mmol (0.33 g) *tert*-Butylthioacetat zugespritzt. Anschließend wird 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 2.5

mmol (0.63 g) des Triflates **77** bei -78°C mittels Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über einen Zeitraum von 3 Stunden auf -20°C erwärmt. Dann wird mit 10 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.10.12 Versuch zur Darstellung von 4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-carbaldehyd 155

In einem sekurierten 250-ml Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 3.90 ml (6.25 mmol) *n*-Butyllithium in 10 ml destilliertem Hexan vorgelegt und mittels einem Gemisch von flüssigem Stickstoff und Pentan auf -100°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden mittels Doppelkanüle 1.5 eq. (6.25 mmol) Kalium-*tert.*-butylat, gelöst in 50 ml abs. THF, tropfenweise bei -100°C zur *n*-Butyllithium-Lösung gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf -40°C aufgetaut und 2 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird das Triflat **77** bei -40°C hinzugespritzt. Die Lösung wird über Nacht bis auf Raumtemperatur aufgetaut, mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert und mit jeweils dreimal 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.11 Versuche zur Darstellung des Pilocarpins über Addition-Eliminierungsreaktion via Imine

4.11.1 Darstellung von N-Methyl-ethylamin 159^[89]

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe, Rückflusskühler mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie und einem mit Kühlmantel versehenen Tropftrichter werden 38.5 g (0.5 mol) 40%ige Methylamin-Lösung in Wasser vorgelegt und auf -20°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.5 mol (28.23 ml) frisch destillierter Acetaldehyd **164** zugetropft und eine Stunde bei -15°C nachgerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Scheidetrichter mit einem 1:1-Gemisch von Kaliumcarbonat und Kaliumhydroxid

ausgeschüttelt und 15 min stehen gelassen. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die Aldiminschicht wird über Kaliumcarbonat und Kaliumhydroxid zwei Stunden getrocknet. Nachdem vom Kaliumcarbonat und Kaliumhydroxid abdekantiert wurde, erfolgt eine fraktionierte Destillation, wobei das Produkt als klare Lösung erhalten wurde

Ausbeute: 14.65 g (51%)

Lit.^[89]: 55%

Sdp: 26°C-28°C

Lit.^[89]: 28-29°C

4.11.2 Darstellung von Cynnamylaldehyd 166

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und mit Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.57 g (10 mmol) des Imins **159** in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dazu werden 5ml (10 mmol) LDA-Lösung hinzugegeben und 1.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zu dieser Suspension werden dann 1.06 g (10 mmol) frisch destillierter Benzaldehyd zugespritzt und 1.5 Stunden bei -78°C nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei -30°C mit 10%iger Salzsäure hydrolysiert und mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.68g (45%)

Smp.: 246°C

Lit.^[90a]: 247-248°C

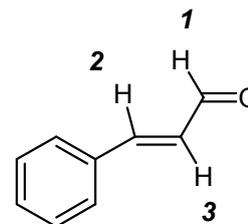
DC Hexan/Ethylacetat 1:1

R_F: 0.6

¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

7.07-7.78 (m, 7H, H_{Ar}, CH²=CH³-CO)

9.88 (s, 1H, CH¹O)



4.11.3 Darstellung von (*E*)-*N*-Ethylidenpropan-2-amin **161**^[70b]

Nach einer Vorschrift von R. R. Fraser^[70b] werden in einem 500 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab und Tropftrichter 29.55 g (0.5 mol) des Isopropylamin **165** in 40 ml *o*-Xylol gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 8 g Magnesiumsulfat hinzugegeben, um das entstehende Wasser abzufangen. Zu dieser Suspension werden dann 22.03 g (0.5 mol) frisch destillierter Acetaldehyd **164** zugetropft und 1 Stunde bei 0°C nachgerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wird vom Magnesiumsulfat abfiltriert und fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 37.30 g (88%)

Lit.^[89]: 50%

Sdp: 56°C-62°C

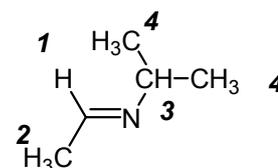
Lit.^[89]: 55-58°C

¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

0.94-0.97 (s, 9H, CH₃², CH(CH₂⁴)₂)

1.72 (s, 1H, CH³(CH₂)₂)

7.49-7.53 (m, 1H, N=CH¹-CH₃)



4.11.4 Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd **155**

In einem sekurierten 25 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 10 ml absolutes THF vorgelegt, auf -20°C gekühlt und mit 0.35 ml (0.7 mmol) LDA-Lösung versetzt. Zu dieser Lösung werden dann 0.9 eq (0.63 g) des Imins **161** bei -20°C hinzugegeben und 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dem Reaktionsgemisch werden dann bei -20°C 0.18 g (0.7 mmol) des Triflatderivates **77** mittels Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und im Anschluss mit 10 ml einer 10%igen Salzsäurelösung hydrolysiert. Nun erfolgt eine dreimalige Extraktion mit jeweils 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.11.5 Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-tetrahydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 162

In einem sekurierten 10 ml-Zweihalskolben mit Magnetührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 10 ml absolutes THF vorgelegt, auf -20°C gekühlt und mit 5 ml (10 mmol) LDA-Lösung versetzt. Zu dieser Lösung werden dann 0.85 g (10 mmol) des Imins **161** bei -20°C hinzugegeben und 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Zu dem Reaktionsgemisch werden dann bei -20°C 0.7 ml (10 mmol) γ -Crotonlacton **77** mittels Spritze hinzugegeben. Nachdem zwei Stunden bei -20°C nachgerührt wurden, werden 0.8 ml (10 mmol) frisch destilliertes Ethyliodid über eine Spritze hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und im Anschluss mit 10 ml einer 10%igen Salzsäurelösung hydrolysiert. Nun erfolgt eine dreimalige Extraktion mit jeweils 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.11.6 Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155

In einem 25 ml-Einhalskolben mit Magnetührstab werden 0.06 g (1 mmol) des Imins **161** vorgelegt. Anschließend wird mittels einer Spritze 0.26 g (1 mmol) des Triflates **77** zugegeben und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10%iger Salzsäure hydrolysiert und mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass kein Produkt entstanden ist, sondern das Triflat **77** zur Tetronsäure **83** hydrolysiert wurde.

4.12 Versuche zur Darstellung des Pilocarpins über Dithiane

4.12.1 Versuch zur Darstellung von 2-Ethyl(4-ethyl-tetrahydro-5-oxofuran-3-yl)-1,3-dithian-2-carbaldehyd 184a^[90]

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.6 g (5 mmol) 1,3-Dithian **113** vorgelegt, sekuriert und in 20 ml absolutem THF gelöst. Nachdem auf -30°C gekühlt wurde, werden 3.15 ml (5 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) über eine Spritze hinzugegeben und 1 Stunde bei dieser Temperatur nachgerührt. Nun werden zu dem Reaktionsgemisch 1.4 ml (20 mmol) DMF hinzugespritzt und weitere zwei Stunden bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 0°C gekühlt und zwölf Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Nun wird das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt und es erfolgt eine Zugabe von 0.35 ml (5 mmol) γ -Crotonlacton **76**. Nachdem das Gemisch zwei Stunden bei -78°C gerührt wurde, wird es auf -20°C aufgewärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird das Gemisch erneut auf -78°C gekühlt, bei dieser Temperatur mit 0.4 ml (5 mmol) frisch destilliertem Ethyliodid versetzt, über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und im Anschluss weitere zwei Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf ein 10 ml Gemisch von Wasser/Eis geschüttelt. Nun erfolgt eine dreimalige Extraktion mit jeweils 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit einer 2N Salzsäurelösung und 10%iger Natriumhydroxidlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch ¹H-NMR spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.12.2 Versuch zur Darstellung von 2-Ethyl(4-ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)-1,3-dithian-2-carbaldehyd 184b

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.03 g (0.25 mmol) 1,3-Dithian **113** vorgelegt, sekuriert und in 10 ml absolutem THF gelöst. Nachdem auf -30°C gekühlt wurde, werden 0.42 ml (0.25 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan) über eine Spritze hinzugegeben und 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Nun werden zu dem Reaktionsgemisch 0.07 ml (1 mmol) DMF hinzugespritzt und weitere zwei Stunden bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf 0°C gekühlt und zwölf Stunden im Kühlschrank aufbewahrt. Nun erfolgt eine Zugabe von 0.13 g (0.5 mmol) des Triflates **77**. Nachdem das Gemisch drei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt hat, wird es auf ein 10 ml Gemisch von Wasser/Eis geschüttelt. Nun erfolgt eine dreimalige Extraktion mit jeweils 50 ml Diethylether. Die vereinigten

organischen Phasen werden dann mit einer 2N Salzsäurelösung und 10%iger Natriumhydroxidlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.12.3 Darstellung von 4-(1,3-Dithian-2-yl)-3-ethylfuran-2(5H)-on **187**

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 mmol (0.60 g) 1,3-Dithian **113** vorgelegt, dreimal sekuriert, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 5 mmol (3.12 ml) *n*-Butyllithium über eine Spritze hinzugegeben. Anschließend wird der Reaktionsansatz zur vollständigen Deprotonierung 2.5 Stunden bei -20°C nachgerührt. Nun werden 5 mmol (1.30 g) des Triflates **77** mittels einer Spritze so zugegeben, dass die Temperatur -20°C nicht übersteigt. Das rotbraune Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert, mit jeweils dreimal 50 ml Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt konnte nicht säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

Ausbeute: 1.15 g (RP)

MS m/z (EI, 70 eV): 230 (100%) M^+ , 124 (18%) $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$, 106 (20%) $\text{C}_3\text{H}_6\text{S}_2$

4.12.4 Versuch zur Darstellung von 4-(1,3-Dithian-2-yl)-3-ethyl-dihydrofuran-2(3H)-on **186**

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5 mmol (0.60 g) 1,3-Dithian **113** vorgelegt, dreimal sekuriert, in 20 ml abs. THF gelöst und auf -20°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 5 mmol (3.12 ml) *n*-Butyllithium über eine Spritze hinzugegeben. Anschließend wird der Reaktionsansatz 2.5 Stunden bei -20°C gerührt. Nun werden 5 mmol (0.35 ml) γ -Crotonlacton **76** mittels einer Spritze so zugegeben, dass die Temperatur -20°C nicht übersteigt. Das beigefarbene Reaktionsgemisch wird 3 h bei -20°C gerührt. Anschließend werden mittels Spritze bei -20°C 5 mmol (0.40 ml) frisch destilliertes Ethyliodid hinzugegeben. Das

Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wird mit 20 ml dest. Wasser hydrolysiert, mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.13 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins via Aminoketone

4.13.1 Darstellung von *tert*-Butyl-2-hydroxypropylcarbammat 171

Nach einer Vorschrift von Y. Basel^[53a] werden in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie 1.09g (5 mmol) Boc-Anhydrid vorgelegt und in 30 ml abs. Acetonitril gelöst. In einem weiteren 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 0.38 g (5 mmol) des Aminoalkohols **170** in 20 ml abs. Acetonitril gelöst. Diese Lösung wird dann via Doppelkanüle zu der Anhydrid-Lösung gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vom Lösungsmittel entfernt. Das Produkt konnte als farbloses Öl erhalten werden und wurde ohne weitere Aufreinigung in die darauffolgende Stufe eingesetzt.

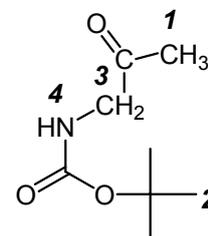
Ausbeute: 0.871 g (100%) RP

Lit.^[53a]: 100%

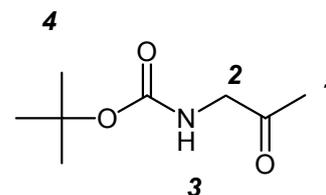
4.13.2 Darstellung von *tert*-Butyl-2-oxopropylcarbammat 167

Nach einer Vorschrift von H Wehrli^[53] werden in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab 6.97 g (0.04 mol) *tert*-butyl-2-hydroxypropylcarbammat **171** in 100 ml Aceton gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 11 ml einer 8N Chrom(VI)-Oxid-Lösung in Schwefelsäure gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die grüne Lösung wird über Kieselgel, welches aufgeschlemmt in Chloroform ist, abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Das gelbliche Öl wird dann fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 3.5 g (52%)

Sdp.: 83-89°C (0.03 mbar)**Lit.^[91]:** 80-85°C (0.1 torr)**¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:**4.84 (s, 2H, N-CH₂¹C=O)7.7-7.9 (m, 4H, H_{Ar})**4.13.3 Darstellung von tert-Butyl-2-oxopropylcarbamat 167**

Es werden in einem 500 ml-Zweihalskolben, welcher ausgestattet ist mit einem Magnetrührstab, einer Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuulinie 19.16 g (0.1 mol) des Aminoalkohols **171** vorgelegt und in 100 ml abs. Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 35.53 g (0.16 mol) frisch hergestelltes PCC hinzugegeben und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über Kieselgel, welches in Dichlormethan aufgeschlämmt wurde, abfiltriert. Anschließend erfolgte eine fraktionierte Destillation im Hochvakuum.

Ausbeute: 11.50 g (61%)**Sdp.:** 69°C /0.034 mbar**Lit^[92]:** 65°C/ 0.02 mbar**¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:**1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃-O-C=O)2.12 (s, 3H, NH-CH₂C(=O)-CH₃¹)3.95-3.98 (d, 2H, NH-CH₂²C=O), J=4.76 Hz5.21 (s, 1H NH-CH₂C=O), J=12.61 Hz**4.13.4 Darstellung von tert-Butyl-2-methylallylcarbamat 173**

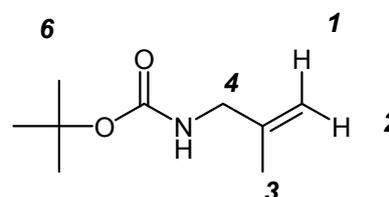
In einem sekurierten 100 ml Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe, und Abgang zur Stickstoff-Vakuuum-Linie werden 1.09 g (5 mmol) Boc-Anhydrid vorgelegt und in 30 ml abs. Acetonitril gelöst. In einem separaten 50 ml Zweihalskolben, welcher ebenfalls

sekuriert wurde, werden 0.35 g (5 mmol) 2-Methylallylamin in 20 ml abs. Acetonitril gelöst. Anschließend wird das Allylamin **172** über eine Doppelkanüle zu dem Anhydrid getropft. Das Reaktionsgemisch wird dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird vom Lösungsmittel befreit und das Produkt kann als hellgelbes Öl erhalten werden. Das entstandene Produkt wurde ohne Aufreinigung in der darauffolgenden Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 0.85 g (RP)

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

1.40	(s,	9H,	C(CH ₃ ⁶) ₃ -O-C=O)
1.68	(s,	3H,	NH-CH ₂ C-CH ₃ ³)
3.61-3.62	(d,	2H,	NH-CH ₂ ⁴ C-CH ₃), J=5.67 Hz
4.67-4.79	(d,	2H	NH-CH ₂ C=CH ₂ ^{1,2}), J=12.61 Hz



4.13.5 Darstellung von *tert*-Butyl-2-oxopropylcarbammat **167**

In einem Ozonolyse-Rohr werden 1.712 g (10 mmol) der Allylverbindung **173** vorgelegt und in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach beendigter Ozonolyse werden 5ml Dimethylsulfid zur Lösung hinzugespritzt. Es wird vom Lösungsmittel entfernt und Hochvakuum fraktioniert destilliert.

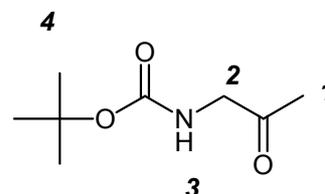
Ausbeute: 0.63 g (40%)

Sdp.: 83-89°C (0.03 mbar)

Lit^[92]: 65°C/ 0.02 mbar

¹H-NMR (200 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

1.39	(s,	9H,	C(CH ₃ ⁴) ₃ -O-C=O)
2.12	(s,	3H,	NH-CH ₂ C(=O)-CH ₃ ¹)
3.95-3.98	(d,	2H,	NH-CH ₂ ² C=O), J=4.76 Hz
5.21	(s,	1H	NH-CH ₂ C=O), J=12.61 Hz



4.13.6 Umsetzung des Aminoketons mit Elektrophilen

AAV1: In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2 eq frisch hergestelltes LDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1 eq des Aminoketons hinzugespritzt und 2.5 h bei -20°C gerührt. Anschließend werden 1 eq des Elektrophils via Spritze zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nachdem der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde, erfolgt die Hydrolyse mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung. Dann wird das Reaktionsansatz mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Nun wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

AAV2: Addition des Elektrophils mit anschließender Alkylierung

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2 eq frisch hergestelltes LDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1 eq des Aminoketons hinzugespritzt und 2.5 h bei -20°C gerührt. Anschließend werden 1 eq des Elektrophils via Spritze zu dem Reaktionsgemisch gegeben und 2.5 Stunden bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschließend wird auf -78°C gekühlt und bei dieser Temperatur 1 eq des Alkylierungsmittels zugespritzt. Nachdem der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde, erfolgt die Hydrolyse mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung. Dann wird das Reaktionsansatz mit jeweils dreimal 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Nun wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

4.13.7 Versuch zur Darstellung von *tert*-Butyl[3-(4-ethyl-5oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-2-oxo-propyl]carbammat **175**

Analog **AAV 1** werden 1.06 g (86.1 mmol) des Aminoketons **167** mit 1.53 g (6.1 mmol) des Triflates **77** zur Reaktion gebracht. Nachdem der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt wurde, erfolgt die Hydrolyse mit einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung. Dann wird das Reaktionsansatz mit jeweils dreimal 25 ml

Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.13.8 Versuch zur Darstellung von *tert*-Butyl[3-(4-ethyl-5oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-2-oxo-propyl]carbammat **175**

Analog **AAV1** werden 0.173 g (1 mmol) des Aminoketons **176** mit 0.41 g (1 mmol) des Nonaflatderivates **78** zur Reaktion gebracht. Durch massenspektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.13.9 Darstellung von *tert*-Butyl-2-oxo-4-phenylbutylcarbammat **176**

Analog **AAV1** werden 0.34 g (2 mmol) der Verbindung **167** mit 0.34 g (2 mmol) frisch destilliertes Benzylbromid zur Reaktion gebracht. Durch massenspektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt entstanden ist. Eine weitere Aufreinigung erfolgte nicht.

MS m/z (FAB, 70 eV): 289 (6%) M^+Na , 264 (5%) $\text{M}^+ + 1$, 208 (19.9%) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}^+$,
164 (34.1%) $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}^+$, 91 (46%) C_7H_7^+ , 57 (100%) C_4H_9^+

4.13.10 Darstellung von *tert*-Butyl[2-oxo-3-(5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propyl]carbammat **178**

Analog **AAV1** werden 0.17 g (1 mmol) des Aminoketons **167** mit 0.07 ml (1 mmol) γ -Crotonlacton zur Reaktion gebracht. Durch massenspektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.13.11 Versuch zur Darstellung von *tert*-Butyl-2-oxobutylcarbammat 179

Nach AAV1 werden 0.17 g (1 mmol) Verbindung **167** mit 0.06 g (1 mmol) Methyljodid zur Reaktion gebracht. Aus massenspektroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.13.12 Versuch zur Darstellung von *tert*-Butyl[3-(4-ethyl-5-oxo-tetrahydrofuran-3-yl)-2-oxo-propyl]carbammat 177

Analog AAV2 werden 0.17 g (1 mmol) der Verbindung **167** mit 0.08 g (1 mmol) γ -Crotonlacton **76** zur Reaktion gebracht. Die anschließende Alkylierung erfolgt mit 0.16 g (1 mmol) frisch destilliertem Ethyljodid. Durch massenspektroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist.

4.13.13 Darstellung von (*E*)-*tert*-Butyl-2-oxo-4,6-diphenylhex-5-enylcarbammat 180

Analog der Vorschrift von T. Meier^[93] werden in einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie 13 mg (0.02 mmol) Binap, 2 eq LiCl (100 mg) und 5 mg (1 mol%) Pd vorgelegt und sekuriert. Anschließend werden 0.25 g (1 mmol) der Allylverbindung hinzugegeben. Anschließend werden nach in einem separaten 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 2 eq frisch hergestelltes LDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.173 g (1 mmol) des Aminoketons **167** gegeben und 3.5 Stunden bei -20°C gerührt. Anschließend wird die Enolat-Lösung bei -20°C mittels Doppelkanüle zu der Allylverbindung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 0°C erwärmt und dann mit 20 ml einer 0°C gekühlten Pufferlösung (pH=7) hydrolysiert. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit jeweils dreimal 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Aus massenspektroskopischen Daten konnte das gewünschte Produkt identifiziert werden. Eine weitere Aufreinigung erfolgte nicht.

MS m/z (FAB, 70 eV): 365 (4%) M⁺, 249 (8%) C₁₈H₁₇O⁺, 193(16.3%) C₁₅H₁₃⁺, 89 (34.5%) C₇H₆⁺, 57 (60%) C₄H₉⁺

4.13.14 Darstellung von (*E*)-*tert*-Butyl-2-oxo-4,6-dimethylhex-5-enylcarbammat **181**^[93]

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 13 mg (0.02 mmol) Binap, 2 eq LiCl (100 mg) und 5 mg (1 mol%) Pd vorgelegt und sekuriert. Anschließend werden 0.25 g (1 mmol) der Allylverbindung hinzugegeben. Anschließend werden in einem separaten 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie 2 eq frisch hergestelltes LDA in 20 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 0.173 g (1mmol) des Aminoketons **167** gegeben und 3.5 Stunden bei -20°C gerührt. Anschließend wird die Enolat-Lösung bei -20°C mittels Doppelkanüle zu der Allylverbindung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 0°C erwärmt und dann mit 20 ml einer 0°C gekühlten Pufferlösung (pH=7) hydrolysiert. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit jeweils dreimal 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Aus Massenspektroskopischen Daten konnte das gewünschte Produkt identifiziert werden. Eine weitere Aufreinigung erfolgte nicht.

MS m/z (EI, 70 eV): 241 (1.7%) M⁺, 142 (100%) C₆H₈NO₃⁺, 98(80.5%) C₅H₈NO⁺, 69 (30.3%) C₅H₁₀⁺, 57 (60%) C₄H₉⁺

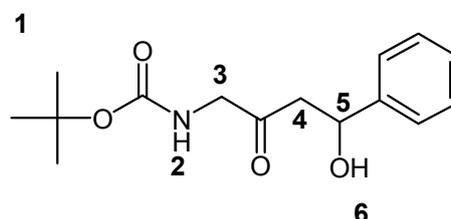
4.13.15 Darstellung von *tert*-Butyl-4-hydroxy-2-oxo-4-phenylbutylcarbammat **174**

Nach AAV1 werden 0.34 g (2 mmol) des Aminoketons **167** mit 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd zur Reaktion gebracht. Es erfolgte eine säulenchromatographische Aufreinigung (Ethylacetat/*n*-Hexan 7:3). Das noch auf der Kieselgelsäule verbliebene Produkt wird anschließend mit MeOH heruntergespült. Das erwünschte Produkt kann in Form eines Öles isoliert werden konnte.

Ausbeute: 0.5g (56%)

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

1.44	(s,	9H,	C(CH ₃ ¹) ₃ -O-C=O)
2.75-2.95	(m,	2H,	C=OCH ₂ ⁴ CH-OH)



4.09	(s,	2H,	NH-CH ₂ ³ C=O)
5-17-5.33	(m,	2H,	NH ² -CH ₂ , OCH ₂ CH ⁵ -OH)
7.21-7.46	(m,	5H,	H _{Ar})

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

26.96	(s,	3C,	C(CH ₃) ₃ -O-C=O)
47.88	(s,	1C,	C=OCH ₂ CH-OH)
50.06	(s,	1C,	NH-CH ₂ C=O)
69.05	(s,	1C,	C(CH ₃) ₃ -O-C=O)
124.55-127.61	(s,	5C,	C _{Ar})
141.71	(s,	1C,	O=CCH ₂ CH-OH)
154.73	(s,	1C,	C(CH ₃) ₃ -O-C=O)
204.75	(s,	1C,	O=CCH ₂ CH-OH)

MS m/z (EI, 70 eV): 222 (3.1%) C₁₁H₁₂NO₄⁺, 162 (3.3%) C₉H₁₁O₂⁺, 107 (3.6%) C₇H₇O⁺, 55 (100%) C₄H₉⁺

4.14 Versuch zur Darstellung des Pilocarpins via Suzuki-Kupplung

4.14.1 Darstellung von Allylboronsäure 208

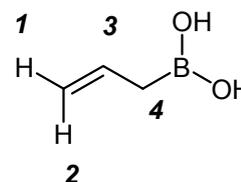
In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie werden 5.2 g (0.05 mol) Trimethylborat vorgelegt, in 150 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 52 ml (0.05 mol) Allylmagnesiumbromid **207** bei -78°C zugespritzt und drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf 0°C erwärmt und das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff mit 150 ml 3N HCl (0.15 mol) versetzt und 1h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird dann mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Es wird nun vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 3.70 g (87%)

Lit.^[94]: 40-60%

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3/TMS), δ / ppm:

1.20-1.21	(d,	2H,	${}_{2}(\text{OH})\text{B}-\text{CH}_2{}^4\text{CH}$)
4.89-5.28	(m,	2H,	$\text{CH}_2{}^{1,2}=\text{CH}-\text{CH}_2$)
5.70-5.93	(m,	1H,	$\text{CH}_2=\text{CH}^3-\text{CH}_2$)

**4.14.2 Versuch zur Darstellung von Kaliumallyltrifluorborat 205**

In einem 100 ml-Einhalskolben mit Magnetrührstab werden 3.4 g (0.04 mol) der Allylboronsäure **208** in 50 ml Methanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 28 ml einer 4.5 Molaren Kaliumhydrogenfluorid-Lösung vorsichtig hinzugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird der entstandene Feststoff abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Durch $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Messungen konnte gezeigt werden, dass das erwünschte Produkt nicht entstanden ist.

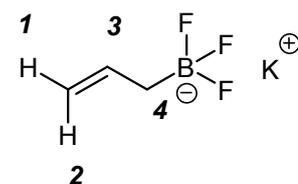
4.14.3 Darstellung von Kaliumallyltrifluorborat 205

Nach einer Vorschrift von R. A. Batey^[62] werden in einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie 5.7 ml (0.05 mol) Trimethylborat (1M in Diethylether) vorgelegt, in 50 ml abs. Diethylether gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden mittels Spritze 50 ml (0.05 mol) Allylmagnesiumbromid **207** (1M in Diethylether) hinzugegeben und zwei Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in einen Kolben mit 75 ml einer 2 N Salzsäure-Lösung überführt und 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase jeweils dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dann über Magnesiumsulfat getrocknet und abfiltriert. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit. Dann werden 37 ml einer 3.5 Molaren Kaliumhydrogenfluorid-Lösung in Wasser zu der organischen Phase gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz 12 Stunden bei 0°C aufbewahrt. Nun wird der Feststoff abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Das Produkt konnte in Form weißer Kristalle erhalten werden.

Ausbeute: 3.10 g (43%)**Lit.^[62]:** 76%

¹H-NMR (500 MHz, D₂O)

1.20	(s,	2H,	CH ₂)
4.74	(s,	1H,	CH)
4.83	(s,	1H,	CH)

**4.14.4 Darstellung von Kaliumbenzyltrifluorborat 200**

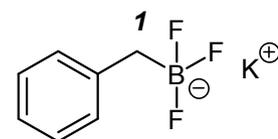
Nach einer Vorschrift von E. Vedejs^[61] werden in einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuum-Linie 9.3 g (0.09 mol) Trimethylborat (1M in Diethylether) vorgelegt, in 60 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden mittels Spritze 60 ml (0.06 mol) Benzylmagnesiumchlorid **204** (1M in Diethylether) hinzugegeben und 20 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird auf 0°C abgekühlt und es werden im Stickstoffgegenstrom über einen Pulvertrichter 28.2 g (0.36 mol) Kaliumhydrogendifluorid hinzugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von einer Stunde mit 48 ml dest. Wasser versetzt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird jeweils 2x mit 70 ml Aceton vom ausgefallenen Feststoff abdekantiert. Die vereinigten Flüssigkeiten werden vereinigt und zur Trockne eingengt. Der erhaltene Feststoff wird nun 4 h im Hochvakuum getrocknet, anschließend in heißem Aceton aufgenommen und mit Diethylether versetzt wobei das gewünschte Produkt ausfällt.

Ausbeute: 11.43 g (97%) **Lit.^[61]:** 82%

Smp.: 295°C **Lit.^[61]:** 296°C

¹H-NMR (200 MHz,, CD₃OD), δ/ ppm:

1.64	(s,	2H,	CH ₂ ¹ BF ₃)
6.84-7.04	(m,	5H,	H _{Ar})



4.14.5 Allgemeine Arbeitsdurchführung zur Suzuki-Kupplung

AAV 3: In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-Vakuüm-Linie werden 1 eq des Kaliumborates, 3eq Cäsiumcarbonat, 11 Molprozent des Palladiumkatalysators und 1 eq des Furanderivates in einem 1:1 Lösungsmittelgemisch von THF und entgastem dest. Wasser gelöst und diverse Stunden unter Rückfluss erhitzt.

4.14.6 Versuch zur Darstellung von 4-Allyl-3-ethylfuran-2(5H)-on 206

Analog **AAV 3** werden 0.14 g (1 mmol) Kaliumallyltrifluorborat, 0.26 g (1 mmol) Triflat **82** oder 0.41g (1 mmol) Nonaflat **78**, 0.98 g (3 mmol) Cäsiumcarbonat, 0.07 g (0.09 mmol) PdCl₂(dppf)*CHCl₃ in jeweils 10 ml eines THF / dest Wasser-Gemisches gelöst und 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Durch ¹H-NMR-spektroskopischen Messungen konnte gezeigt werden, dass das gewünschte Produkt nicht entstanden ist, sondern das thermodynamisch stabilere Isomer sich gebildet hat, was aus der anschließenden Umsetzung mit Ozon bewiesen werden konnte.

Base	Furanonderivat	Additiv	t/h	Umsatz
Cs ₂ CO ₃	Triflat	/	18	210
Cs ₂ CO ₃	Triflat	/	36	210
Cs ₂ CO ₃	Triflat	2.5 eq LiCl	36	210
CsOH*H ₂ O	Triflat	/	36	keine Reaktion
K ₂ CO ₃	Triflat	/	36	keine Reaktion
Cs ₂ CO ₃	Nonaflat	/	36	keine Reaktion

4.14.7 Darstellung von 4-Benzyl-3-ethyl-2(5H)-furanon 201

Analog **AAV3** werden 0.88 g (4.4 mmol) Kaliumbenzyltrifluorborat **200**, 4.35 g (mmol) Cäsiumcarbonat, 1.15 g (4.4 mmol) Triflat **82**, 0.32 g (0.4 mmol) PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ vorgelegt und in 50 ml abs. THF gelöst. Zu dieser Suspension werden 50 ml entgastes Wasser zugespritzt und 36 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch, wobei als Laufmittel Chloroform verwendet wird.

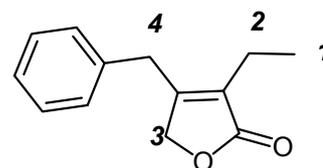
Ausbeute: 0.31 g (35%)

DC: Chloroform

R_F: 0.3

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

1.11-1.14	(t,	3H,	CH ₃ ¹ CH ₂ C=C), J=7.88 Hz
2.35-2.39	(q,	2H,	CH ₃ CH ₂ ² C=C), J=6.83 Hz
3.72	(s,	2H,	Ar-CH ₂ ⁴ C=C)
4.51	(s,	2H,	C=CCH ₂ ³ O-C=O)
7.11-7.32	(m,	5H	H _{Ar})



4.14.8 Versuch zur Darstellung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetaldehyd 155

In einem Ozonolyse-Rohr werden 0.04 g (0.2 mmol) des Furanderivates **206** vorgelegt und in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst. Nach beendigter Ozonolyse werden 5ml Dimethylsulfid zur Lösung zugespritzt. Es wird vom Lösungsmittel. Aus massenspektroskopischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass nicht das erwünschte Produkt entstanden ist, sondern das thermodynamisch stabilere Isomer sich bei der Suzuki-Kupplung gebildet hat.

4.15 Hydrierungen

4.15.1 Allgemeine Vorschriften zu den Hydrierungsversuchen

AAV4: In einem 50 ml Zweihalskoben wird die zu hydrierende Verbindung in 20 ml des absoluten Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung wird dann der Hydrierkatalysator gegeben. Die Suspension wird an eine Hydrieranlage angeschlossen, unter Verwendung von Wasserstoff sekuriert und über einem Wasserstoffdruck von 1014 mmbar 1 Woche bei Raumtemperatur gerührt.

AAV5: Es werden die zu hydrierende Verbindung in eine Teflonhülse, welche mit einem Magnetrührstab versehen ist, überführt und in 30 ml des absoluten Lösungsmittels gelöst. Dazu wird dann der Hydrierkatalysator gegeben. Die Mischung wird in den Autoklaven gelegt und an eine Hydrieranlage angeschlossen. Der Autoklave wird mittels Wasserstoff sekuriert. Anschließend wird Wasserstoff eingepresst. Die Lösung wird dann über Wasserstoff gerührt.

4.15.2 Versuch zur Hydrierung von 2-(4-Ethyl-2,5-dihydro-5-oxofuran-3-yl)acetsäure **157**

Es wird Verbindung **157** mit Wasserstoff zur Reaktion gebracht. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind der Tabelle **9** zu entnehmen.

157/ Mmol	Kat/ Mol%	Katalysator	t/ d	p/ bar	Lösungsmittel	Umsatz	Säure/ mmol
0.42	2	Pd/C	7	1	Ethanol	-	0.42
0.22	21	Pd/C	3	50	Ethanol	-	0.22
0.2	100	Pd/C	1	40	Ethanol	-	0.2

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen zum Versuch der Darstellung der Homopilopsäure **203** durch Hydrierung

4.15.3 Darstellung von *tert*-Butyl-2-(4-ethyl-tetrahydro-5-oxofuran-3yl)acetate **151**

Es wird Verbindung **150** mit Wasserstoff zur Reaktion gebracht. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind der Tabelle **10** zu entnehmen.

150/ mmol	Kat/ mol%	Katalysator	Ligand/ mol%	t/ d	p/ bar	Lösungsmittel	Umsatz
1.36	10	Pd/C	-	7	1	Ethanol	59%
1.58	3.3	Pd/C	-	3	50	Ethanol	64%
0.2	47	Pd/C	-	1	40	Dioxan	-

0.16		Pt	-	1	40	Ethanol	-
2.80	10	Pd/C	-	1	1	Ethanol	37%
0.40	14	Pd/C	-	7	1	Ethanol	57%
1.90	12	Pd/C	-	4	1	Ethanol	-
4.40	1.3	Pd/C	-		1	Ethanol	59%
4.40	1.06	Pd/C	-	2	1	Ethanol	17%
0.5	0.55	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>R</i>)-Monophos 0.02	4	80	Methanol	-
0.5	0.55	Rh(COD) ₂ BF ₄	(<i>S,S</i>)-Me- Duphos 0.05	3	80	Methanol	-
0.5	1.28	Pd(OH) ₂	-	2	1	Ethanol	72%

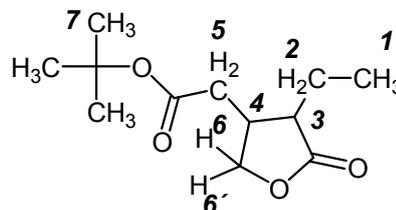
Tabelle 10: Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **175** durch Hydrierung

DC: *n*-Hexan/Ethylacetat 10:1

R_F: 0.29

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

0.96-0.99	(t,	3H,	CH ₃ ¹ CH ₂), J=8.66
1.44	(s,	9H,	C(CH ₃) ₃ ⁷ -O-C=O)
2.08-2.18	(m,	2H,	CH ₃ CH ₂ ²)
2.29-2.30	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CH ³ C=O)
2.39-2.41	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCH ⁴ CH ₂)
2.60-2.62	(m,	2H,	CHCHCH ₂ ⁵ -C=O-O-C(CH ₃) ₃)
3.68-3.72	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCHCH ⁶ H-O-C=O)
4.27-4.32	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCHCH ^{6'} -O-C=O)



MS m/z (EI, 70 eV): 172 (28%) C₈H₁₁O₄⁺, 57 (100%) C₄H₉⁺

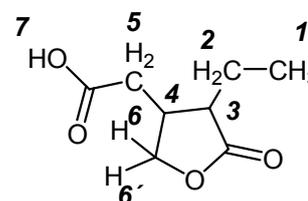
4.15.4 Darstellung von Homopilopsäure **203**

In einem 25 ml-Kolben werden 100 mg (0.44 mmol) des Esters **151** vorgelegt und in 10 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 5 ml Trifluoressigsäure gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 100% RP

¹H-NMR (500 MHz,, CDCl₃/TMS), δ/ ppm:

0.98-1.01	(t,	3H,	CH ₃ ¹ CH ₂), J=6.67
2.17-2.27	(m,	4H,	CH ₂ ² , CH ³ , CH ⁴)
2.63-2.65	(m,	2H,	CHCHCH ₂ ⁵ -C=O-O-C(CH ₃) ₃)
3.89-3.95	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCHCH ⁶ H-O-C=O)
4.14-4.19	(m,	1H,	CH ₃ CH ₂ CHCHCH ^{6'} -O-C=O)
10.12	(s,	1H,	COOH ⁷)



4.15.5 Darstellung von 4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2(3H)-on **202**

Verbindung **201** wird mit Wasserstoff zur Reaktion gebracht. Die unterschiedlichen Reaktionsbedingungen sind der Tabelle **8** zu entnehmen.

201/ Mmol	Kat/ mol%	Katalysator	Ligand/ mol%	t/ d	p/ bar	Lösungsmittel	Umsatz
1.00	10	Pd/C	-	1	10	Ethanol	23%
1.00	10	Pd/C	-	5	50	Ethanol	47%
0.2	46	Rh(COD) ₂ BF ₄	(R)- Monophos 0.02	7	50	Methanol	16%
15.00	2.5	Rh(COD) ₂ BF ₄	(R)- Monophos 0.02	4	80	Methanol	12%
2.80	10	Rh(COD) ₂ BF ₄	(S,S)-Me- Duphos 0.05	2	50	Ethanol	-
0.16	160	Rh/C	-	2	50	Ethanol	9%

Tabelle 11: Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Verbindung **202** durch Hydrierung

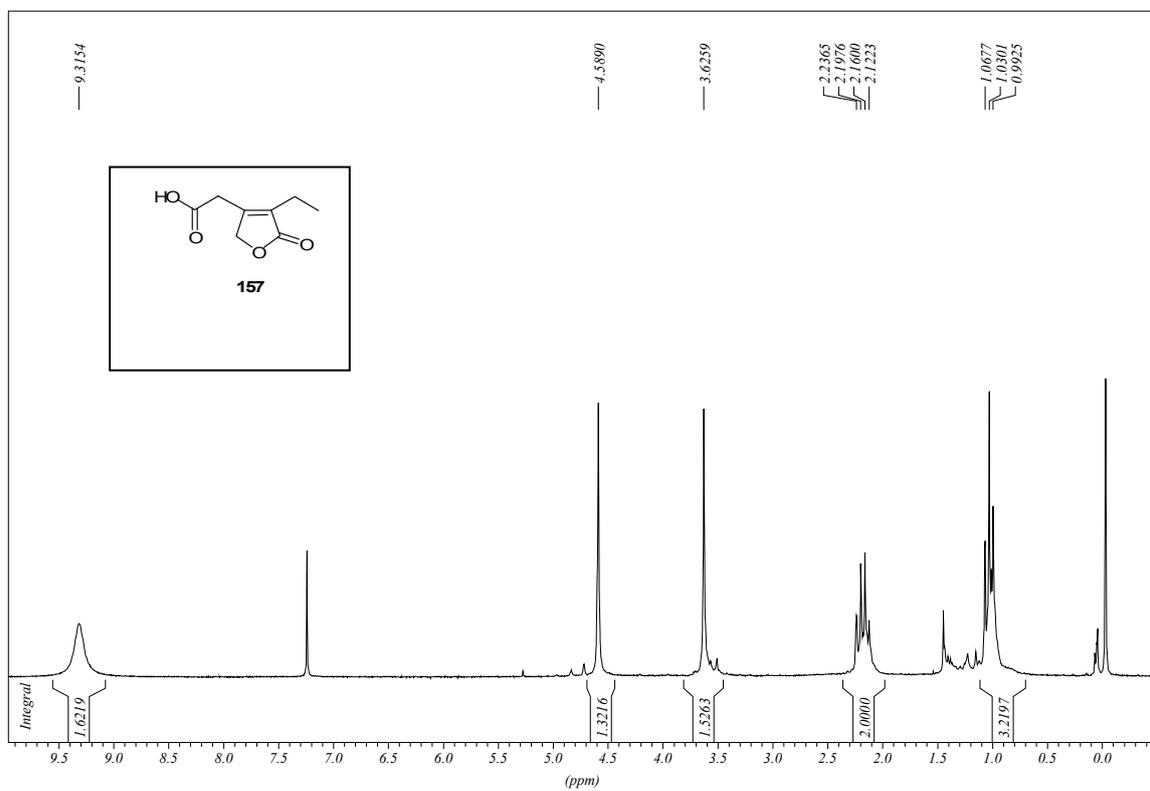
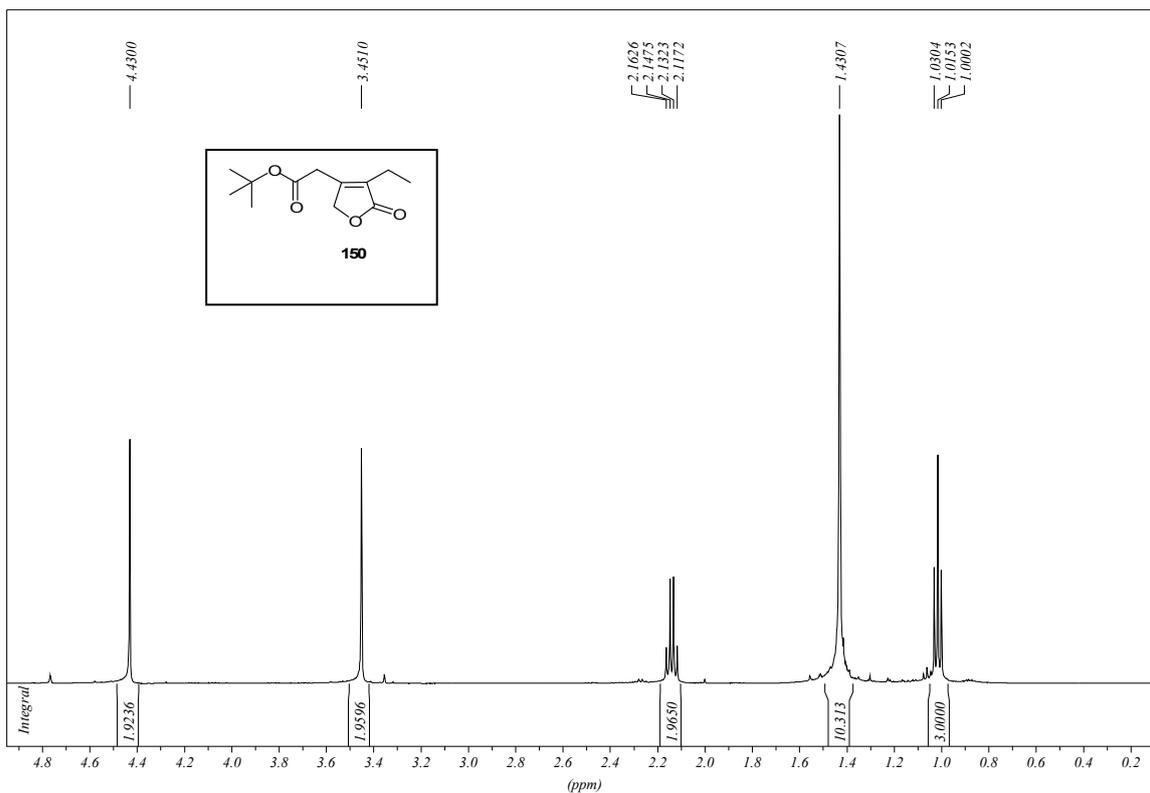
5. Anhang

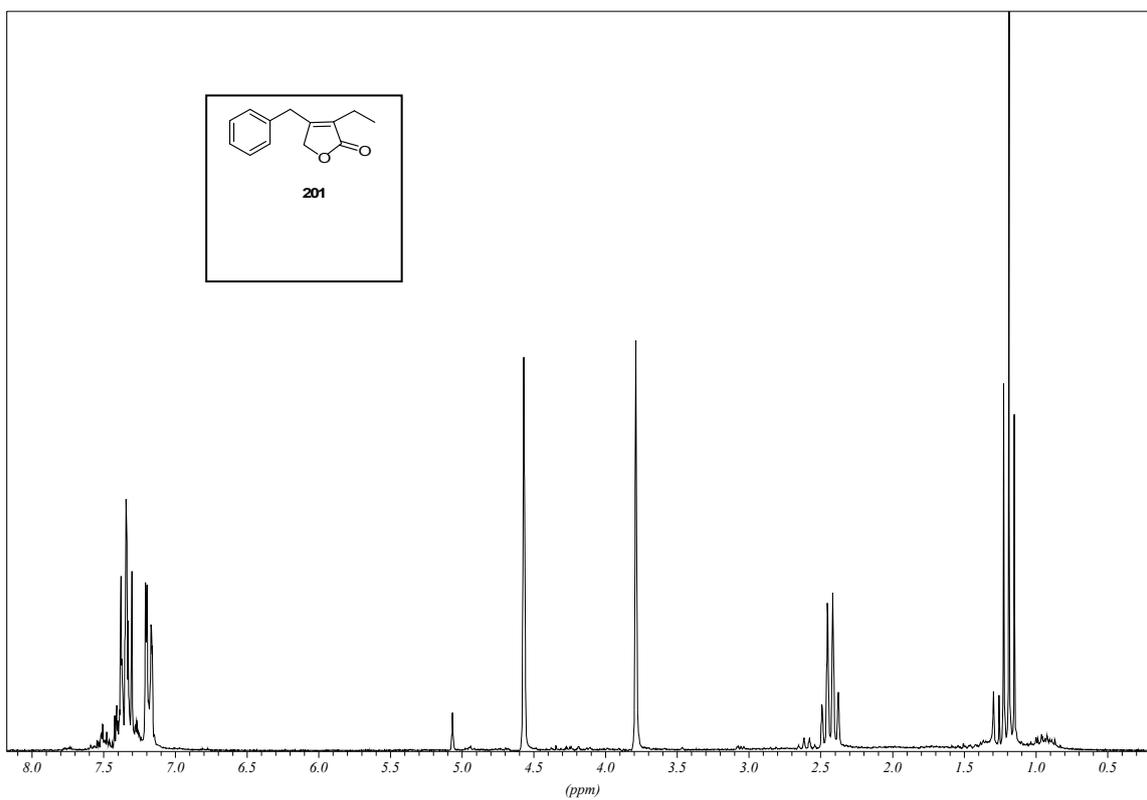
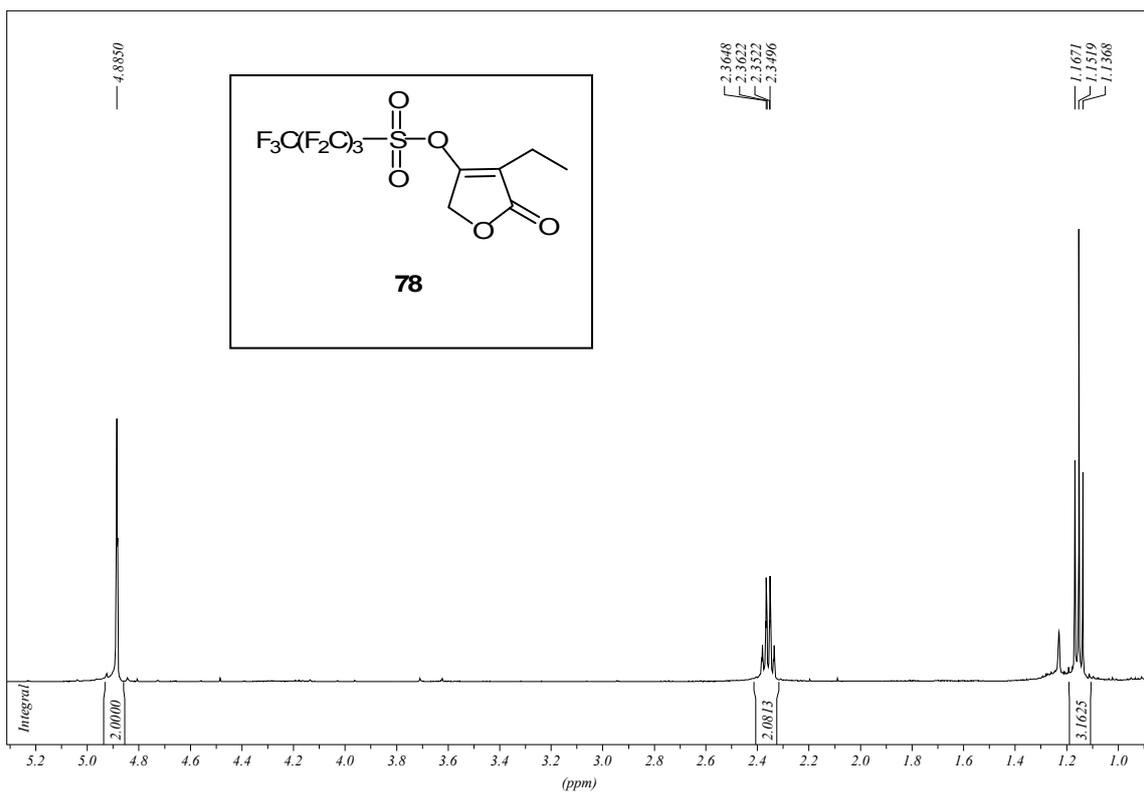
5.1 Abkürzungen

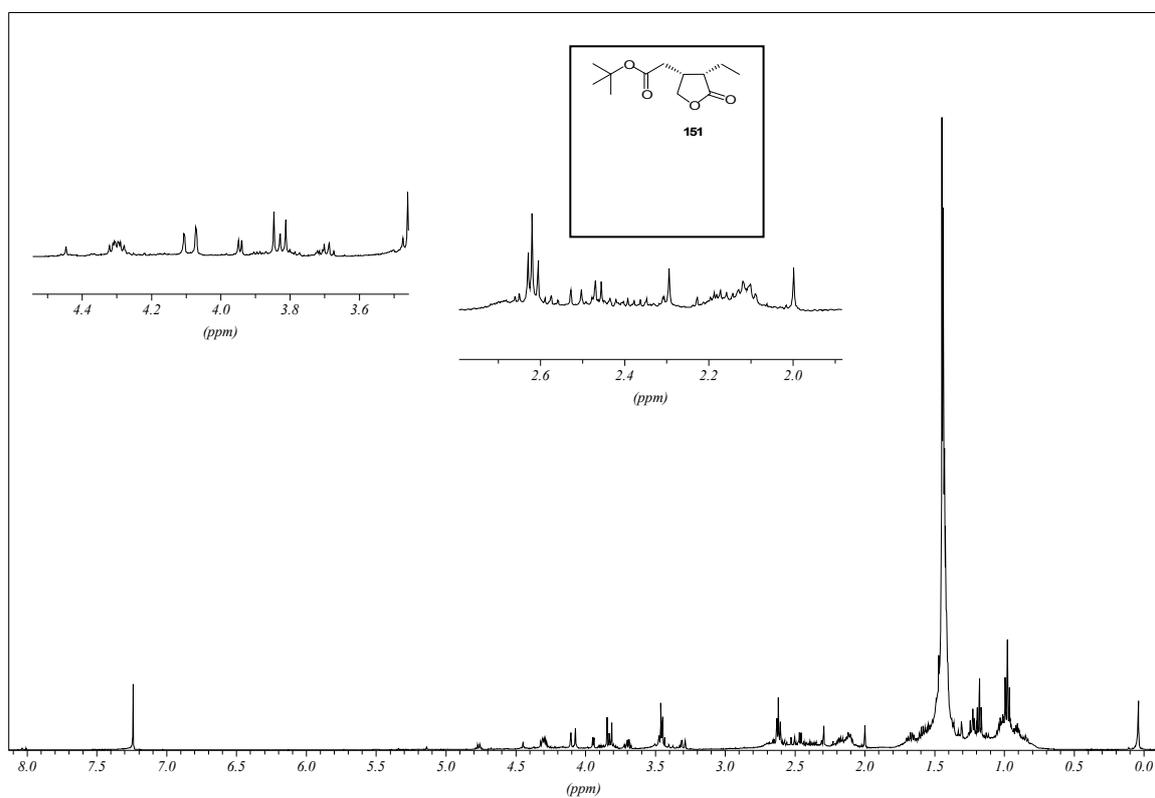
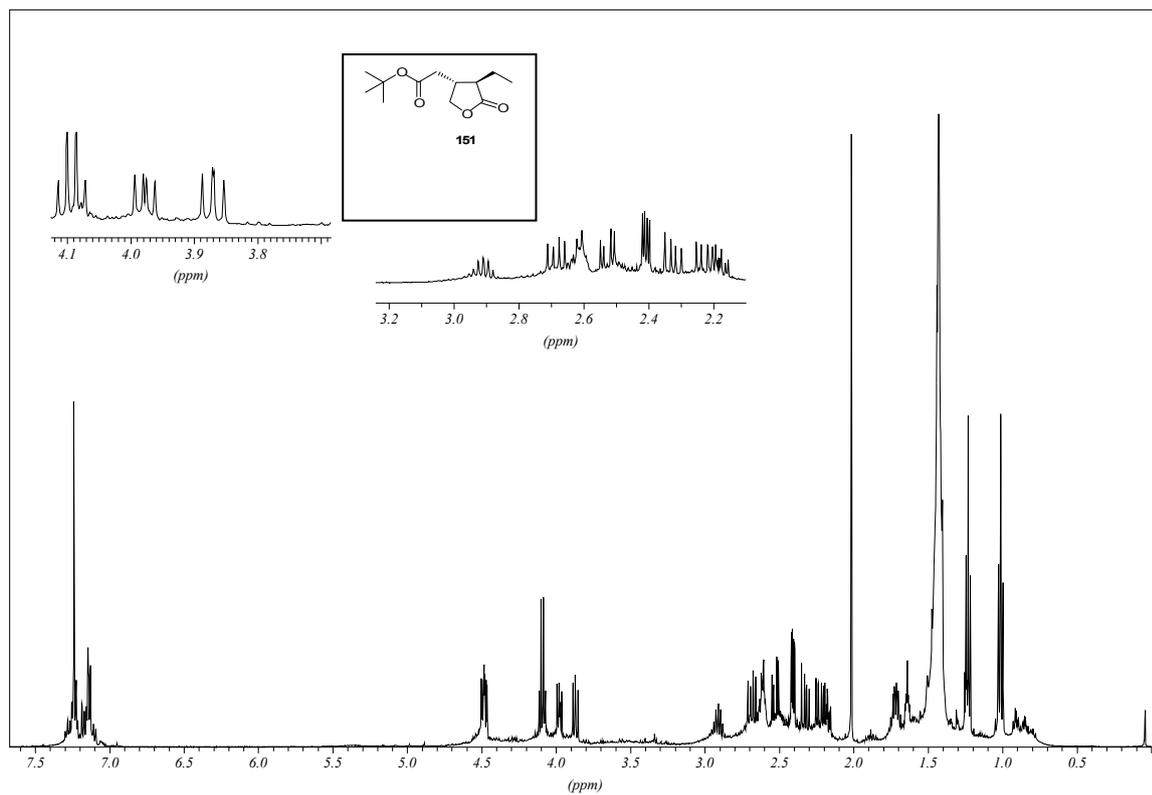
a	Axial
abs.	absolut
Binap	(2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
BOC	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
cod	Cyclooctadien
d	Tag
dest.	destilliert
d.r.	distereomeric excess, Diastereomerenüberschuß
DIEA	Diisopropylethylamin
Diop	O-Isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butan
DIPAMP	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-Bis[(2-methoxyphenyl)phenylphosphino]ethan
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyetan
DMF	Dimethylformamid
dppf	1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen
DUPHOS	Bis(2,5-dimethylphospholano)benzene
e	Äquatorial
e.e.	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
ent	Enantiomer
epi	Epimer
eq	Äquivalente
f	folgende
h	Stunde
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HSAB	Hard and Soft Acids and Bases
J	Kopplungskonstante
Kap	Kapitel
LDA	Lithiumdiisopropylamid
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LICA	Lithium isopropylcyclohexylamide
Lit	Literatur
LOBA	<i>t</i> -octyl- <i>t</i> -butylamid
LTMP	Lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidin

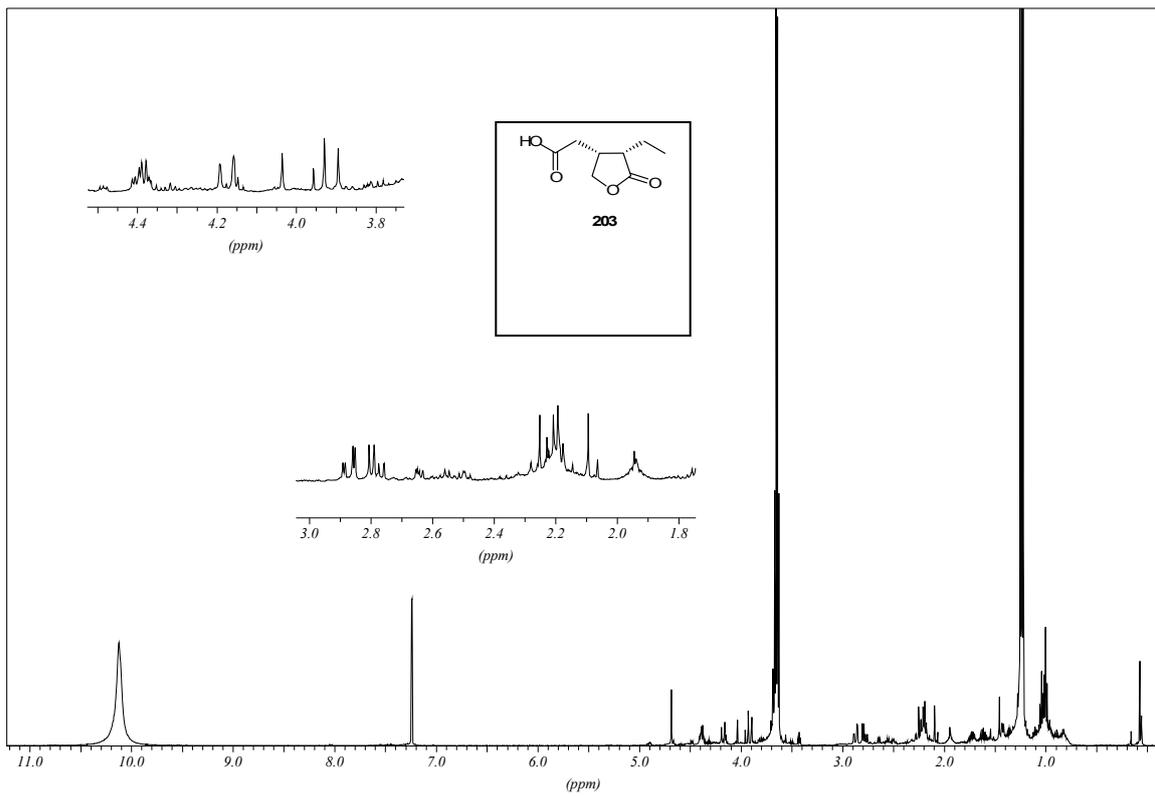
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Multiplett
M	Molar
MMPP	Methyl phenyl <i>n</i> -propylphosphin
Monophos	3,5-Dioxa-4-phosphacyclohepta[2,-a;3,4-a']dinaphthalen-4-yl)dimethylamin
N	Normale
NaBH ₄	Natriumborhydrid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>o</i> -	ortho
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenol
PyClop	Chlortris(pyrrolidin-1-yl)phosphoniumhexafluorophosphat
q	Quartett
rac	racemisch
Ra-Nickel	Raney-Nickel
s	Singulett
Sdp	Siedepunkt
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	tetra-Methylethylen-diamin
TosMic	Tosylmethylisicyanid
z. B.	zum Beispiel

5.2 Spektrenanhang









6. Literaturverzeichnis

- [1] G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag, 1. Auflage **1992**, 1f
- [2] F. C. Czygan, *Biogene Arzneistoffe*, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, Wiesbaden, **1989**, 226 f.
- [3] R. S. Compagnone, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1713-1719
- [4] G. Wagener, *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, VEB Verlag Berlin, 3. Auflage **1981**, 344 f.
- [5] C.-J. Estler, *Pharmakologie und Toxikologie*, Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 3. Auflage, **1992**
- [6] J. I. DeGraw, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 967-972
- [7] L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 4. Auflage **1996**
- [8] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkung*, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 7. Auflage **1996**, 301 f.
- [9] H. J. Roth, H. Tenner, *Pharmazeutische Chemie III: Arzneistoffe*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage **1994**, 304 f.
- [10] R. F. Borne, H. Y. Aboul-Enein. I. W. Walters, J. Hicks, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 245-247
- [11] F. Chemnetius, *J. Prakt. Chem.* **1928**, 118, 20-24
- [12] N.A. Preobrashenski, A. F. Wompe, W. A. Preobrashenski, M. N. Schtschikina, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 1536-1541
- [13] A. N. Dey, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1057-1065
- [14] H. Link, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1053-1062
- [15] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 644-647

- [16] A. Noordam, L. Maat, H. C. Beyerman, *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1979**, *98*, 467 f.
- [17] A. Noordam, L. Maat, H. C. Beyerman, *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1981**, *100*, 441-446
- [18] G. Shapiro, C. Chengzhi, *Tetrahedron* **1992**, *33*, 2447-2450
- [19] P. Gmeiner, P. L. Feldman, M. Y. Chu-Moyer, H. Rapaport, *J. Org. Chem* **1990**, *55*, 3068-3074
- [20] D. A. Horne, B. Fugmann, K. Yakushijin, G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62-64
- [21] Z. Wang, X. Lu, *Tetrahedron Lett* **1997**, *38*, 5213-5216
- [21a] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198-8199
- [22] F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1911**, *99*, 668-682
- [23] C. Bühne, *Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf* **2002**
- [24] G. Shapiro, M. Marzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3401-3404
- [24a] A. Svendson, P. M. Boll, *Tetrahedron*, 29,4251 (**1973**)
- [25] A. S. Wengel, T. Reffstrup, *Tetrahedron*, 35, 2181 (**1979**)
- [26] a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29 b) J.-L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-167; c) M. Leconte, J. M. Basset, F. Quingnard, C. Larroche, *Mechanistic Aspects of the Olefin Metathesis Reaction. In reactions of Coordinated Ligands*, P. S. Braterman, New York, **1986**; d) R. H. Grubbs, Alkene and Alkyne Metathesis Reactions, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Oxford **1982**, *8*, 54, 499-551; e) T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1903-1912; f) R. H. Grubbs, D. Carr, P. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3478-3483; g) T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 11592-1594; h) R. H. Grubbs, P. Burk, D. Carr, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265-3267
- [27] Kungl. Vetenskapsakademien, **2005**, 1-12
- [28] W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH,

- 1999**, 134-169
- [29] M. Mori, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 121-135
- [30] T. Wirth, *Syntheseplanung - aber wie?*, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg-Berlin **1998**
- [31] K. G. Holden, M. N. Mattson, K. H. Cha, H. Rapaport, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5913-5918
- [32] M. J. Rozema, A. W. Kruger, B. D. Rohde, B. Shelat, L. Bhagavatula, J. J. Tien, W. Zhang, R. F. Henry, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4419-4425
- [33] M. Nishizawa, K. Adachi, Y. Hayashi, *J. Chem. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1637-1638 Nishizawa
- [33a] C. H. Heathcock, *Modern Synthetic Methods 1992*, Verlag Helvetica Chimica Acta **1992**
- [34] D. Seebach, *Angew. Chem* **1998**, 100, 1685-1715
- [35] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **1996**
- [37] H. Matsubara, L. Maeda, H. Sugiyama, I. Ryu, *Synthesis* **2007**, 18, 2901-2912
- [38] a) M. Hamell, R. Levine, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 162; b) R. Levine, *Chem. Rev.* **1954**, 54, 467
- [39] M. W. Rathke, A. Lindner, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2318
- [40] M. W. Rathke, R. Kow, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6854
- [41] E. J. Corey, A. W. Gross, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 495
- [42] N. Duguet, A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, K. Tomioka, *Organic Letters* **2006**, 8, 25, 5745-5748
- [43] M. Iguchi, H. Doi, S. Hata, K. Tomioka, *Chem. Pharm. Bull* **2004**, 52, 125-129

- [44] K. Yasuda, M. Shindo, K. Koda, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6343-6346
- [45] T. Kumamoto, S. Aoki, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1431-1432
- [46] E. Juaristi, A. K. Beck, J. Hansen, T. Matt T. Mukhopadhyay, M. Simson, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1271-1290
- [47] D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 8, 1302-1309
- [47a] a) G. Höfle, B. Kunze, C. Zorin, H. Reichenbach, *Liebigs Ann.* **1984**, 1833; b) B. Kunze, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1987**, 40, 258; c) B. Kunze, T. Kemmer, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiotics* **1984**, 37, 454
- [48] A. S. Kende, P. Fludzinski, *Organic Synthesis* **1986**, 64, 104-107
- [49] A. Lettmann, H. M. R. Hoffmann, *Synthesis* **1995**, 155-163
- [50] E. J. Corey, D. Enders, *Chem. Ber.*, 111, 1337-1361 (**1978**)
- [51] H. Yinglin, H. Hongwen, *Synthesis* **1990**, 615-618
- [52] G. C. Gullikson, M. A. Khan, J. A. Walters, R. G. Baughman, D. E. Lewis, *Synthesis* **2005**, 17, 2906-2912
- [53] H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 7, 202, 1915-1918
- [53a] [Y. Basel, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6368-6380
- [54] A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4350-4386
- [55] G. A. Molander, T. Ito, *Organic Letters* **2001**, 3, 3, 393-396
- [56] N. Krause, *Metallorganische Chemie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **1996**
- [57] A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985-6986
- [58] A. Suzuki, *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, 576, 147-168

- [60] G. Zhu, X. Lu, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 7, 1657-1666
- [61] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3020-3027
- [62] R. A. Batey, A. N. Thadani, D. V. Smil, A. J. Lough, *Synthesis* **2000**, 7, 990-998
- [63] A. N. Collins, G. N. Shldrake, J. Cosby, *Chirality in Industry*, Wiley, Chichester **1992**
- [64] K. Roth, *Chemie in unserer Zeit* **2005**, 39, 112
- [65] J. Hasenjäger, *Dissertation der Universität Paderborn* **2005**
- [67] Morrison/Boyd, *Lehrbuch der org. Chemie*, Verlag Chemie, 2. Auflage **1978**, 1ff
- [66] B. Bosnich, *Asymmetric catalysis*, Dordrecht, **1986**
- [69] M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9375-9376
- [70] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *Inorg. Phys. Theor.* **1966**,
- [71] a) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH-Verlag, 1. Auflage **1995**; b) J. Halpern, T. Okamoto, A. Zakhariiev, *J. Mol. Catal.* **1976**, 2, 65
- [72] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125-10138
- [73] W. S. Knowless, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096-2107
- [73a] L. Horner, H. Siegel, H. B. the, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 1034; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.
- [74] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445; Nobel-Vortrag: b) W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998.
- [75] W. S. Knowles, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2096

- [76] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481
- [77] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, **1994**
- [78] a) J. Halpern, *Science* **1982**, *217* 401-407; b) J. Halpern, *Asymmetric Synthesis* **1985**, *5* 41-69; c) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* 1746-1754
- [79] a) J. A. Ramsden, T. D. Claridge, J. M. Brown, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2469-2471; b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *21* 1877-1880; c) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 613-615; d) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* 3040-3048; e) J. M. Brown, B. A. Murrer, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21* 581-584; f) J. M. Brown, L. Pasteur, *J. Org. Chem.* **1982**, *47* 2722-2730; g) J. M. Brown, B. A. Murrer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1982**, 489-497; h) J. M. Brown, P. A. Chaloner, G. A. Morris, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 320; j) J. M. Brown, I. Cutting, A. P. James, *Bull. Soc. chim. Fr.* **1988**, *2* 211-217; i) J. M. Brown, D. Parker, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 342.
- [80] N. Krause, S. Ebert, A. Haubrich, *Liebigs Ann./ Recueil* **1992**, 2409-2418
- [81] S. Hünig in *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, Vol E21d, Thieme Stuttgart, **1995**, 3851-3911
- [82] R. S. Compagnone, H. Rapaport, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1713-1719
- [83] M. Conrad, L. Schmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 1043
- [84] H. Goldschmidt, V. Scholz, *Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 633
- [85] P. J. Strang, W. Treptow, *Synthesis* **1980**, 283
- [86] E. B. Reid, R. B. Fortenbaugh, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 572
- [87] P. H. Mühlenbrock, *Diplomarbeit Universität Düsseldorf* **1990**
- [88] M. C. Willis, G. N. Brace, I. P. Holmes, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 407-410
- [89] A. Shaik, H. Oelschläger, *Arch. Pharm* **1984**, 216-219

- [89] Fraser, Chuaqui, Offermanns, *J. of Organometallics Chemistry* **1981**, 206, 131-138
- [90] S. R. Wilson, J. Mathew, *Synthesis* **1980**, 625-626
- [90a] Baruah, Mukulesh, Prajapati, Dipak, Sandhu, Jagir, *Synth. Comm.*, 28, 22, 4157-4164 (1998)
- [91] V. V. Kytareva, E. A. Shchupac, V. L. Karnatsevich, N. L. Bazyakina, O. N. Suvorova, *Russ. Chem. Bl.*, 54, 6, **2005**, 1535-1536
- [92] D. Obrecht, H. Karajiannis, C. Lehmann, P. Schonholzer, C. Spiegler, K. Miiller, *Helvetica Chimica Acta* **1995**, 78, 703-714
- [93] T. Meier, *Dissertation an der Universität Düsseldorf* **2006**
- [94] A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985-6986