

# **Synthese der Pilocarpusalkaloide Pilocarpin und Isopilocarpin**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

**Corinna Bühne**

aus Mettmann

Düsseldorf 2002

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

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Braun**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Martin**

**Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2002**

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1998 bis Juni 2002 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. M. Braun danke ich sehr herzlich für die aktive Betreuung meiner Arbeit, seine stete Unterstützung und Diskussionsbereitschaft, die mir bei der Lösung von theoretischen und praktischen Probleme sehr geholfen hat.

*Ich möchte diese Arbeit meiner Familie und meinen Freunden widmen, die mich während der letzten Jahre stets unterstützt haben.*

*Danke!*

## Inhaltsübersicht:

<b>1.</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>1</b>
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Pharmakologische Wirkung und Anwendung von (+)-Pilocarpin	1
1.3.	Literaturbekannte Synthesen des Pilocarpins	5
1.4.	Aufgabenstellung	15
1.5.	Syntheseplanung	
<b>2.</b>	<b>Hauptteil</b>	<b>18</b>
2.1.	Übergangsmetall-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen	18
2.2.	Lithiierte Imidazole in der Pilocarpin-Synthese	36
2.3.	Die 1,4-Addition (Michael-Addition) als Schlüsselschritt in der Pilocarpin-Synthese	43
<b>3.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>85</b>
<b>4.</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>93</b>
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>151</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang</b>	<b>156</b>
6.1.	Verwendete Abkürzungen	156
6.2.	Spektrenanhang	157
6.3.	Inhaltsverzeichnis	161



# 1. Allgemeiner Teil

## 1.1. Einleitung

Die Blätter der Spezies *Pilocarpus*, insbesondere diejenigen des südamerikanischen Baumes *Pilocarpus jaborandi* wurden schon früh zur Therapie vieler Krankheiten eingesetzt<sup>[1]</sup>. Aufgrund ihrer speichel- und schweißtreibenden Wirkung wurden sie im 16. und 17. Jahrhundert von europäischen Forschern (Soars, Piso, Marcgrave) gemäß der Säftelehre eingesetzt, um die Sekretion erkrankter Personen zu stimulieren und so eine Heilung zu erreichen. Im 19. Jahrhundert wurden zuerst die Blätter des Jaborandi-Baumes und später die isolierten Alkaloide gezielt zur Behandlung von Fieber, Bronchitis, Ödemen, Vergiftungen, Nierenerkrankungen und vielem mehr verabreicht<sup>[1a]</sup>. Das Hauptalkaloid des *Pilocarpus jaborandi* ist das 1875 von G. Harley aus dessen Blättern isolierte Pilocarpin. Bei dem von ihm isolierten Produkt handelte es sich allerdings um ein Gemisch zweier stereoisomerer Komponenten, (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2** (Abb.1). Eine Strukturaufklärung erfolgte in den Jahren 1900-1902 unabhängig voneinander durch A. Pinner und H. A. D. Jowett<sup>[1b]</sup>. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte erst 1966 durch R. K. Hill und S. Barcza<sup>[2]</sup>. Demnach zeigt Pilocarpin **1** an den beiden stereogenen Kohlenstoffatomen des  $\gamma$ -Butyrolactonringes die absolute Konfiguration (3*S*,4*R*). Aufgrund der *cis*-ständigen Substituenten des Lactonringes handelt es sich um das thermodynamisch instabilere Stereoisomer<sup>[3]</sup>.

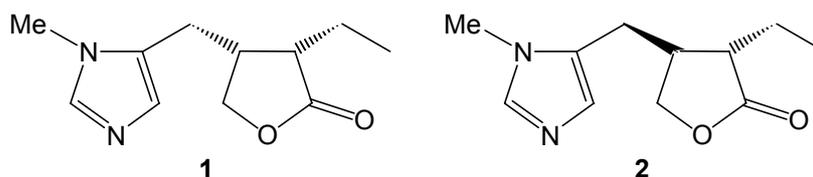
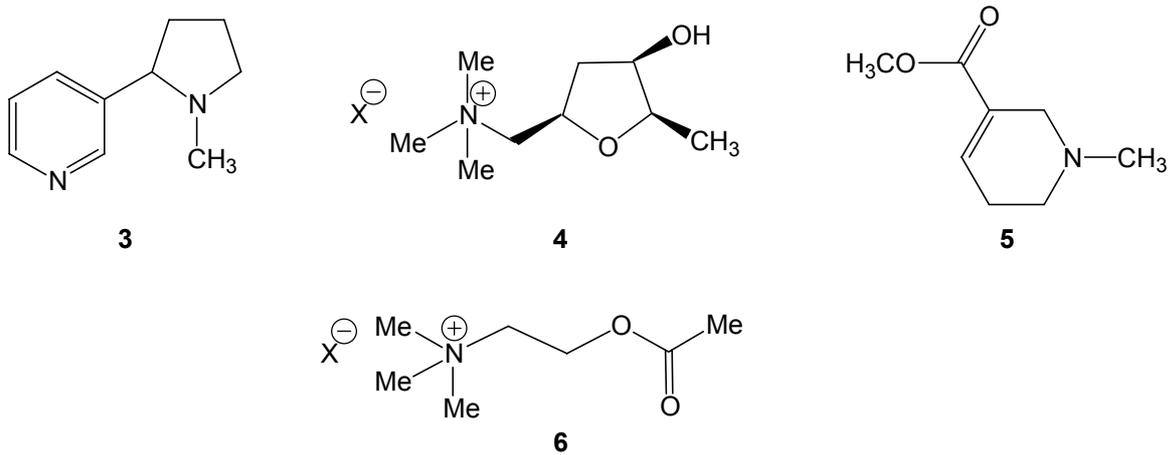


Abbildung 1: (+)-Pilocarpin **1**, (+)-Isopilocarpin **2**

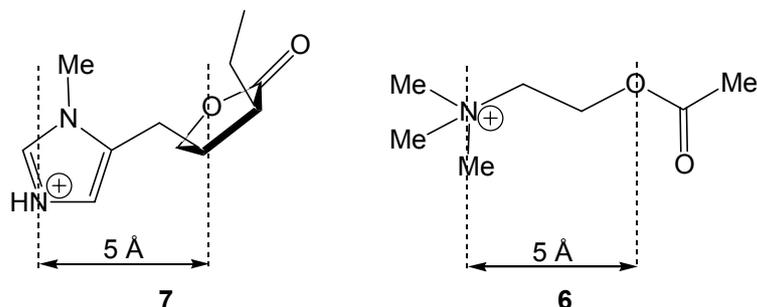
## 1.2. Pharmakologische Wirkung und Anwendung von (+)-Pilocarpin **1**<sup>[4a]</sup>

Pilocarpin gehört pharmakologisch zu den Parasympathomimetika. Diese Gruppe von Wirkstoffen, zu denen eine Vielzahl von Naturstoffen (Nicotin **3**, Muscarin **4**, Arecolin **5**, u.v.m.) zählen, verhalten sich im Körper ähnlich wie der Neurotransmitter Acetylcholin **6**, das heißt sie führen zu einer Erregung der parasympathischen Rezeptoren.



**Abbildung 2:** Beispiele für Parasympathomimetika: Nicotin **3**, Muscarin **4**, Arecolin **5**, Acetylcholin **6**

Acetylcholin wirkt als Neurotransmitter unspezifisch auf alle Cholinrezeptoren. Die Naturstoffe Nicotin und Muscarin hingegen wirken beide selektiv auf unterschiedliche parasympathische Rezeptoren. So wirkt Nicotin nur auf solche Cholinrezeptoren, bei denen es sich um *Ligandengesteuerte Ionenkanäle* handelt, die vor allem im ZNS zu finden sind. Muscarin hingegen wirkt auf diese Rezeptoren nicht. Es aktiviert vielmehr die *G-Proteingekoppelten Cholinrezeptoren* im Bereich der Ganglien und parasympathischen Synapsen. Aus diesem Grund unterscheidet man, je nach Wirkort, zwischen Nicotin- (*n*-Cholinrezeptoren) und Muscarin-Rezeptoren (*m*-Cholinrezeptoren). Bisher konnten insgesamt 5 Muscarin-Rezeptorsubtypen isoliert werden. Allen Muscarinrezeptor-Agonisten, zu denen auch Pilocarpin gehört, ist eine bestimmte Struktureinheit eigen: Sie enthalten in annähernd gleichem Abstand wie in Acetylcholin neben einer kationischen Einheit eine Estergruppe oder eine entsprechende Ethergruppe. Pilocarpin liegt in physiologischem Medium als an N(3') protonierte Form **7** vor. Der Abstand zwischen dem protonierten Stickstoffatom (der kationischen Einheit) und dem Ringsauerstoffatom des Lactonrings (Estergruppe) beträgt wie bei Acetylcholin **6** ca. 5 Å (Abbildung 3) <sup>[4b]</sup>.



**Abbildung 3:** Strukturvergleich von physiologisch aktivem Pilocarpin **7** und Acetylcholin **6**

Untersuchungen von R. F. Borne et al. <sup>[7]</sup> haben gezeigt, daß bei Entfernung des Imidazolrings des Pilocarpins die Wirkung nicht vollständig verloren geht, was die Bedeutung des

Lactonringes für den Wirkmechanismus hervorhebt. Isopilocarpin zeigt die gleichartige physiologische Wirkung wie Pilocarpin, ist aber insgesamt weniger wirksam.

Pilocarpin wird lokal zur Therapie von Glaukomen eingesetzt<sup>[4a]</sup>. Bei einem Glaukom („grüner Star“) kommt es zu einer pathologischen Steigerung des Augeninnendrucks (okuläre Hypertension) auf über 26 mmHg (normal 10-22 mmHg). Diese Erkrankung führt zu einer Schädigung des Sehnervs und zu einer Einschränkung des Gesichtsfeldes, die bei Nichtbehandlung häufig Erblindung nach sich zieht. Nach *Diabetis mellitus* ist das Glaukom in den industrialisierten Ländern die Ursache Nummer zwei für Erblindungen. Dies zeigt, welchen Stellenwert die Forschung auf dem Gebiet der Antiglaucomatosa einnehmen sollte.

Pilocarpin, das unter einer Vielzahl eingetragener Warenzeichen vertrieben wird, bewirkt bei der lokalen Anwendung am Auge eine Dauerkontraktion des *musculus sphincter pupillae* und des Ziliarmuskels. Dadurch wird die Pupille einerseits verengt und andererseits wird durch Erweiterung der Abflußwege der Kammerwasserabfluß erleichtert. Nachteilig wirken sich bei Verwendung von Pilocarpin eine durch die Kontraktion des Ziliarmuskels hervorgerufene vorübergehende Sehstörung im Sinne einer Myotopie und eine Vielzahl andere mögliche Nebenwirkungen, die von vermehrter Tränensekretion bis hin zu Netzhautschäden (bei Langzeitanwendung) reichen, aus. Zusätzlich können auch Nebenwirkungen auftreten, die darauf zurückzuführen sind, daß Pilocarpin nicht spezifisch auf einen Muscarinrezeptor-Subtypen wirkt, sondern alle in gleichem Maße anspricht. So können auch nicht direkt das Auge betreffende Nebenwirkungen wie z. B. Asthma-Anfälle auftreten.

Ein weiteres Anwendungsgebiet des Pilocarpins liegt in der Therapie des Sjögren-Syndroms (eine Form von Kollagenose), wobei durch orale Gaben von Pilocarpin eine Steigerung der Speichel- und Tränensekretion erreicht wird.

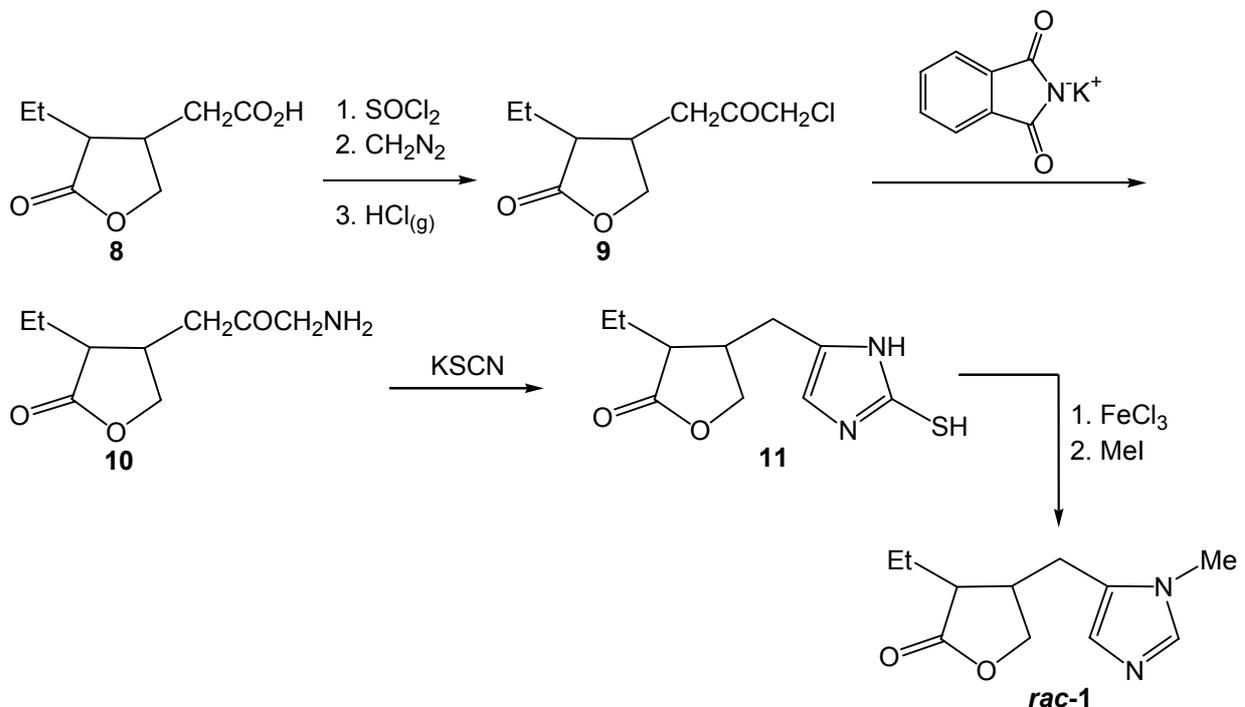
Auch heute noch wird der größte Anteil des als Therapeutikum eingesetzten Pilocarpins **1** durch Isolierung und Aufreinigung von Pflanzenmaterial gewonnen. Die Hauptanbauggebiete für Pflanzen der Spezies *Pilocarpus* liegen in Brasilien. Aufgrund ihres relativ hohen Alkaloidgehaltes dienen insbesondere die Blätter der Spezies *Pilocarpus micophyllus* als Ausgangsmaterial für den Isolationsprozess, der auch heute noch prinzipiell nach der 1928 von F. Chemnetius beschriebenen Methode<sup>[5a]</sup> verläuft. Demnach werden die Alkaloide mittels Alkohol aus dem zerkleinerten Pflanzenmaterial extrahiert und nach dem Konzentrieren mit Paraffin versetzt. Aus der erstarrten Paraffinmasse wird Pilocarpin zusammen mit verwandten Alkaloiden mit dest. Wasser ausgewaschen. Die erhaltene wäßrige Lösung wird zur weiteren Aufreinigung mit Natriumcarbonat basifiziert und anschließend mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Chloroforms kann auf diesem Weg Pilocarpin **1**, allerdings verunreinigt mit Begleitalkaloiden, isoliert werden.

#### 4

Auch die Isolierung und Aufreinigung von Pilocarpin **1** durch Säulenchromatographie auf Kieselgel und Ionenaustauscherharzen ist in der Literatur beschrieben<sup>[5b]</sup>. Die Isolierung des Pilocarpins **1** aus Pflanzenmaterial bietet gegenüber einer synthetischen Darstellung im wesentlichen zwei Vorteile. Das alkaloidhaltige Pflanzenmaterial ist als nachwachsender Rohstoff im Überfluß erhältlich. Zusätzlich liefert die Pflanze ausschließlich (+)-Pilocarpin **1** als enantiomerenreinen Wirkstoff. Aus diesen Gründen ist auch aktuell die Verbesserung der oben beschriebenen Isolierungsverfahren ebenso Gegenstand einer Vielzahl von Patenten, wie Methoden zur Trennung der Verbindungen (+)- und (-)-Pilocarpin **1** und **ent-1**<sup>[6a-c]</sup>, welche durch fraktionierte Kristallisation der Salze der Alkaloidbasen realisiert werden kann<sup>[5b]</sup>.

### 1.3. Literaturbekannte Synthesen des Pilocarpins

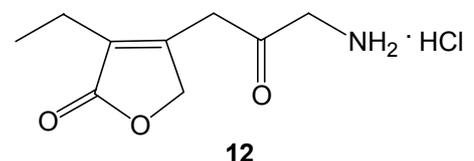
Die erste Totalsynthese des Pilocarpins wurde bereits 1933 von Preobraschenski et al.<sup>[3]</sup> veröffentlicht (Schema 1). Die Synthese erfolgt hier ausgehend von Homopilopsäure **8** durchgeführt, die mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt wird. Durch Reaktion mit Diazomethan kann hieraus das (Diazomethyl)-homopilopylketon hergestellt werden, welches mit Chlorwasserstoff zum (Chlormethyl)-homopilopylketon **9** umgesetzt wird. Unter Einwirkung von Kaliumphthalimid wird dieses in das Amin **10** überführt, aus dem durch Reaktion mit wässriger Kaliumthiocyanat-Lösung Pilocarpidin-2-thiol **11** dargestellt wird. Durch Oxidation kann daraus Pilocarpidin hergestellt werden, welches im letzten Reaktionsschritt durch Methylierung mit Methyljodid zu *rac*-Pilocarpin **rac-1** umgesetzt wird.



**Schema 1:** Erste Totalsynthese von *rac*-Pilocarpin **rac-1** nach Preobraschenski et al. (1933)<sup>[3]</sup>

Die obige Synthese wurde von A. N. Dey<sup>[8]</sup> 1937 wesentlich verbessert. Er führte erstmals eine Racematspaltung mit Hilfe von D- und L-Weinsäure durch, um beide Enantiomere des Pilocarpins zu erhalten.

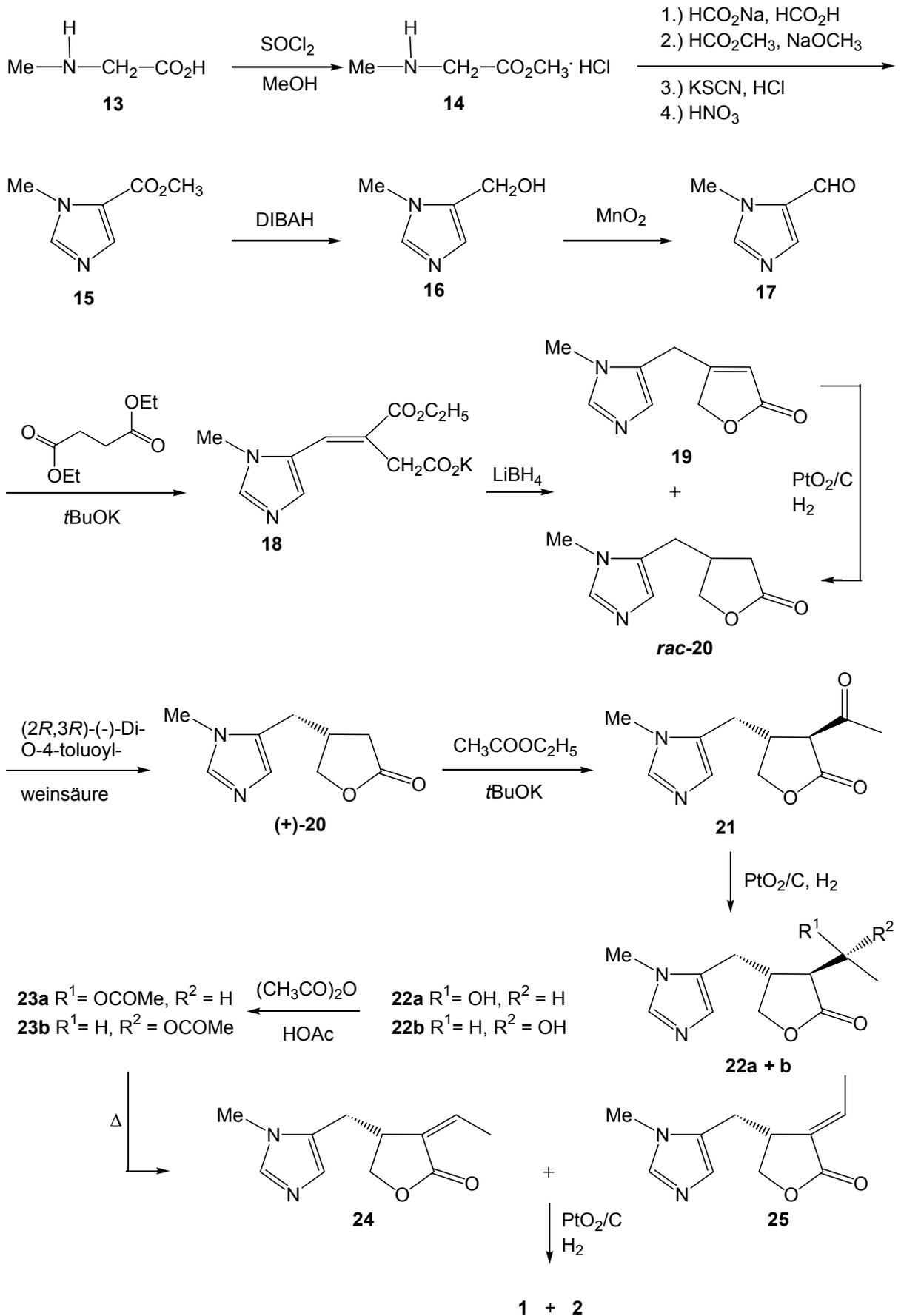
Problematisch an den gezeigten Synthesen ist die geringe Stabilität des *cis*-substituierten Lactonringes gegenüber Isomerisierungen. A. V. Chumachenko et al.<sup>[9,10]</sup> lösten 1972 dieses Problem, indem sie in sechs Syntheseschritten ausgehend von Furfural ein Amin-Hydrochlorid herstellten, das sich von dem von Preobraschenski et al.<sup>[3]</sup> dargestellten Amin **12** dadurch unterscheidet, daß der Lactonring ungesättigt ist.



## 6

Die weitere Umsetzung folgt der von Preobrashenski et al. beschriebenen Synthese. Im letzten Schritt erfolgt dann die Darstellung des Pilocarpins durch Hydrierung. Nahezu zeitgleich wurde eine fast identische Synthese von J. I. DeGraw<sup>[11]</sup> veröffentlicht.

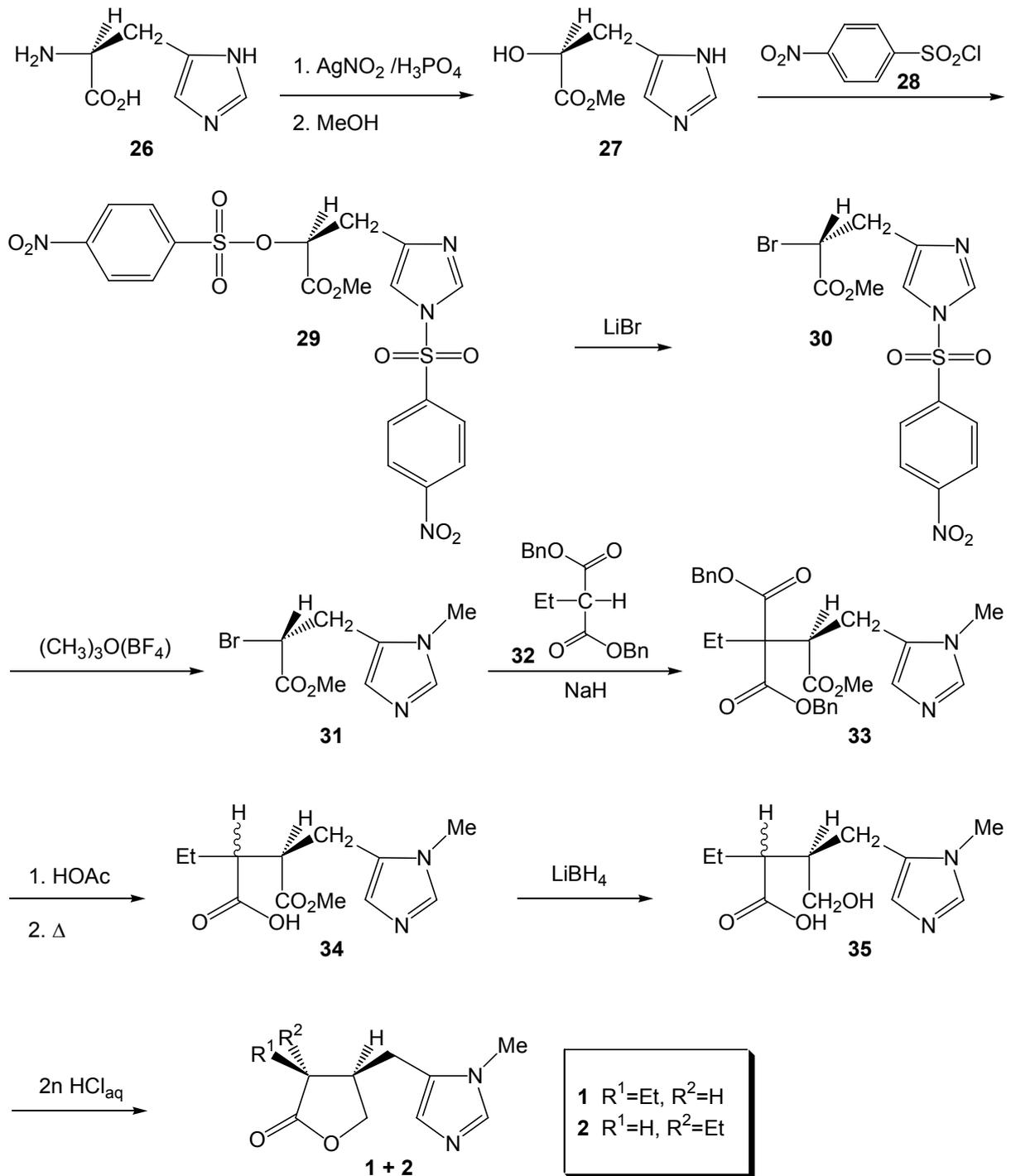
Alle bisher gezeigten Synthesen bauen zuerst den Lactonring des Pilocarpins auf und synthetisieren im Anschluß daran den Imidazolring. Wie bereits erwähnt, birgt diese Strategie immer die Gefahr der Isomerisierung des thermodynamisch instabileren *cis*-Lactonringes zum thermodynamisch stabileren *trans*-Produkt. Daher ist die Wahl der möglichen Reaktionstypen stark eingeschränkt, da Reaktionen, die hohe Temperaturen oder den Einsatz starker Säuren und Basen notwendig machen, nicht eingesetzt werden können. 1972 wurde von H. Link und K. Bernauer<sup>[12]</sup> die erste Synthese entwickelt, die zuerst den Aufbau des Imidazolsystems und daran anschließend die Synthese des Lactonringes des Pilocarpins verfolgt (Schema 2).



**Schema 2:** Synthese des (+)-Pilocarpins nach H. Link und K. Bernauer (1972)<sup>[12]</sup>

Ausgehend von Sarcosin **13** wird mit Methanol/Thionylchlorid das Hydrochlorid **14** dargestellt, das in einer Reaktionsfolge nach einer Vorschrift von R. G. Jones<sup>[13]</sup> zum Ester **15** umgesetzt wird. Die anschließende Reduktion des Esters mit DIBAH führt zum Alkohol **16**, der dann durch Dehydrierung mit aktivem Mangandioxid zum Aldehyd **17** reagiert. Durch Stobbe-Kondensation von **17** mit Bernsteinsäurediethylester bildet sich Verbindung **18**, die mit Lithiumborhydrid reduziert und durch Säurezusatz lactonisiert wird. Man erhält so ein Gemisch von Dehydropilosinin **19** und *rac*-Pilosinin **rac-20**, welches durch Hydrierung vollständig in *rac*-Pilosinin **rac-20** überführt wird. Durch Racematspaltung via Salzbildung mit (2*R*,3*R*)-(-)-Di-O-4-toluoyl-weinsäure erhält man daraus das (+)-Pilosinin **(+)-20**, das nach Überführung in das Keton **21** zu einem Gemisch der epimeren Alkohole **22a** und **22b** reduziert wird. Nach Überführung der Alkohole in die Acetate **23a** und **23b** werden daraus durch Pyrolyse die Olefine **24** und **25** hergestellt. Durch Hydrierung lassen sich laut GC-Analyse (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2** in einem Verhältnis von 93:7 erhalten. Die Gesamtausbeute dieser Synthese beträgt jedoch weniger als 1%.

A. Noordam et al.<sup>[14, 15]</sup> entwickelten die erste Synthese, bei der enantiomerenreines Pilocarpin erhalten werden konnte (Schema 3). Unter Retention der Konfiguration wird ausgehend von L-Histidin **26** durch eine Diazotierung ein Alkohol gebildet, der durch anschließende Veresterung der Säurefunktion in Verbindung **27** überführt wird. Diese reagiert mit *p*-Nitrophenylsulfonylchlorid **28** zum Di-(*p*-nitrophenylsulfonyl)-derivat **29**. Dadurch wird zum einen die N-3-Position geschützt, und zum anderen die Hydroxylgruppe verestert, welche im nächsten Schritt stereoselektiv unter Walden-Umkehr zum Bromid **30** substituiert wird. Nach selektiver Methylierung der N-1-Position und Entschützen der N-3-Position erhält man Verbindung **31**. Die Alkylierung mit Dibenzylethylmalonat **32** verläuft überwiegend unter Walden-Umkehr, wobei jedoch auch zu 40 % eine Racemisierung am C-3-Zentrum eintritt. Die Benzylesterfunktionen der gebildete Verbindung **33** werden mit Essigsäure hydrolysiert. Die anschließende Decarboxylierung führt zu Verbindung **34**. Nach Reduktion des Methylesters in Gegenwart der Carbonsäurefunktion lactonisiert das Produkt **35** unter Einwirkung von Säure laut HPLC in einem Verhältnis von 45:55 zu (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2**.

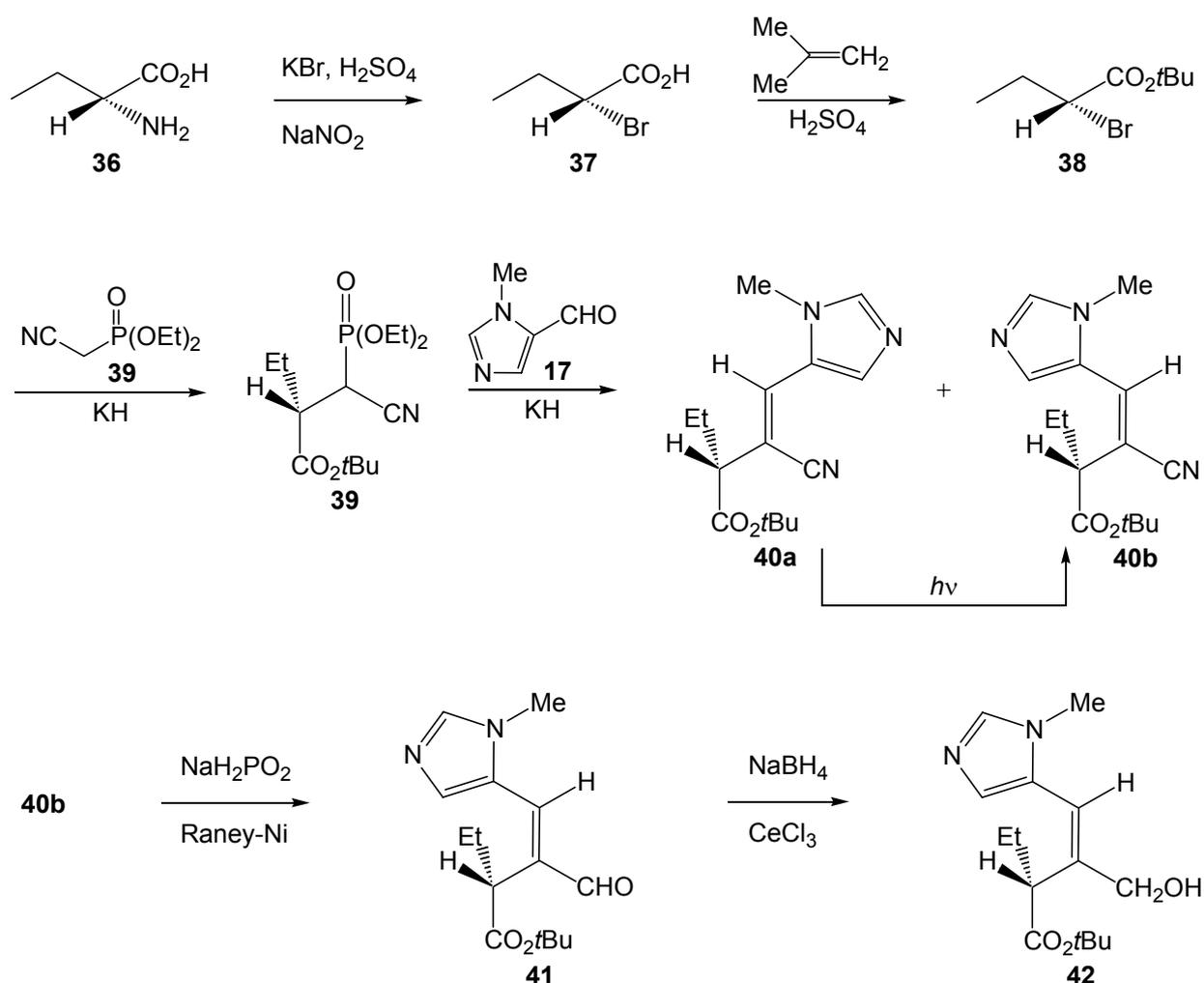


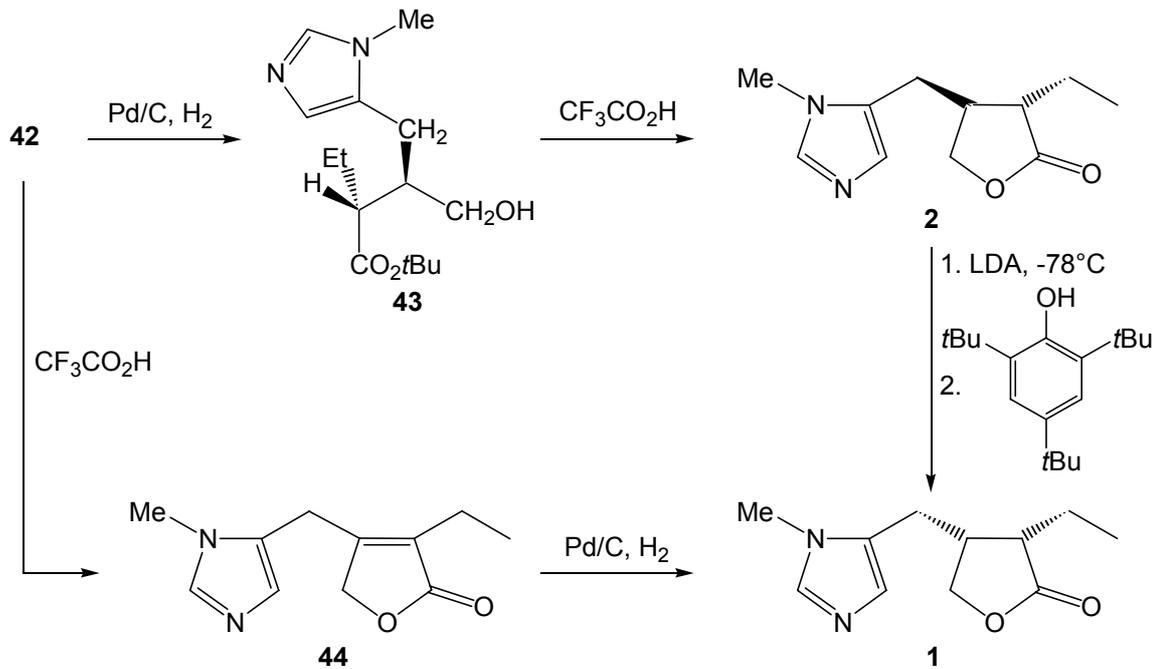
**Schema 3:** Synthese des (+)-Pilocarpin **1** nach A. Noordam (1979-81)<sup>[14,15]</sup>

Eine 1986 von H. Rapoport und R.S. Compagnone<sup>[16]</sup> veröffentlichte Synthese (Schema 4) macht sich die nachträgliche Isomerisierung von (+)-Isopilocarpin **2** zu (+)-Pilocarpin **1** zunutze. Ausgehend von D-2-Aminobuttersäure **36** wird durch eine Deaminobromierung (*R*)-2-Brombuttersäure **37** dargestellt und mit Isobuten geschützt. Mit dem so erhaltenen Ester **38** wird das Cyanophosphat **39** alkyliert und anschließend in einer Wittig-Horner-Reaktion mit dem Aldehyd **17** umgesetzt. Man erhält die Olefine **40a** und **40b** in einem *E/Z*-Verhältnis von 40:60, wobei das unerwünschte, da im folgenden unreaktive *Z*-Isomer, durch photochemische Isomerisierung in das *E*-Isomer umgewandelt werden kann. Durch selektive Reduktion der

Cyanogruppe in Gegenwart des Olefins und der Esterfunktion entsteht der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **41**, der zum Allylalkohol **42** reduziert wird. Die nachfolgende Hydrierung und anschließende Lactonisierung liefert das *trans*-Lacton (+)-Isopilocarpin **2**. Dieses kann durch Deprotonierung mit LDA und anschließende Reprotonierung mit Tri-*tert*-butylphenol zu einem E/Z-Verhältnis von 75:25 isomerisiert werden. Die Isomere (+)-Pilocarpin **1** und (+)-Isopilocarpin **2** können via HPLC getrennt werden.

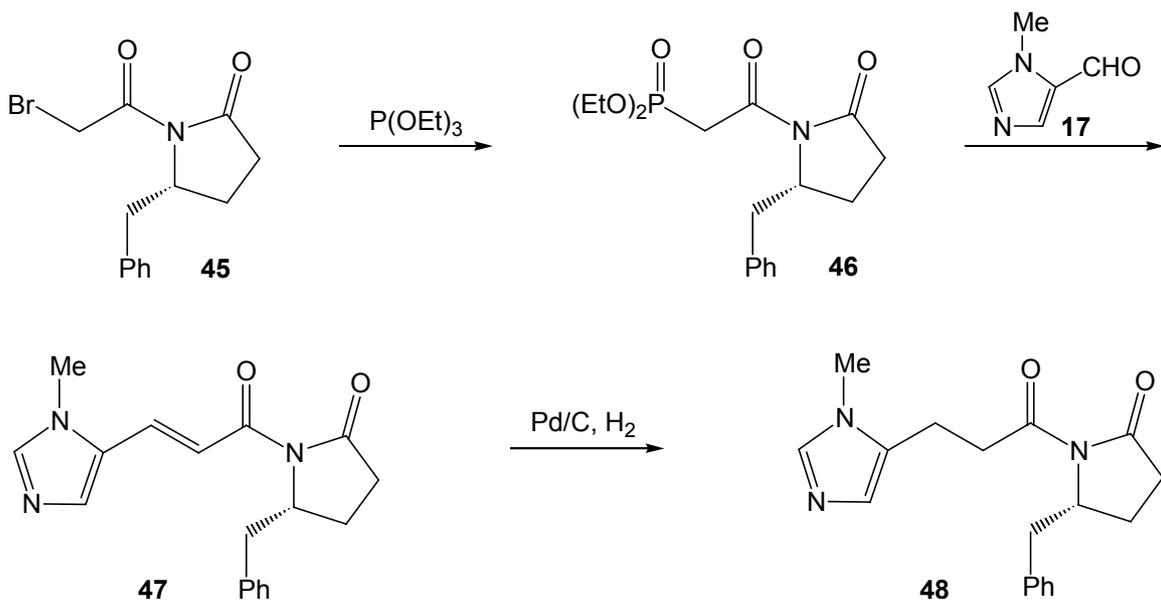
Alternativ hierzu entwickelten sie auch die Möglichkeit, Verbindung **43** zuerst zu lactonisieren, wobei es zu einer Wanderung der Doppelbindung kommt. Dabei entsteht das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **44**, dessen *syn*-Hydrierung ebenfalls zu Pilocarpin, dieses Mal in der racemischen Form *rac-1*, führt.

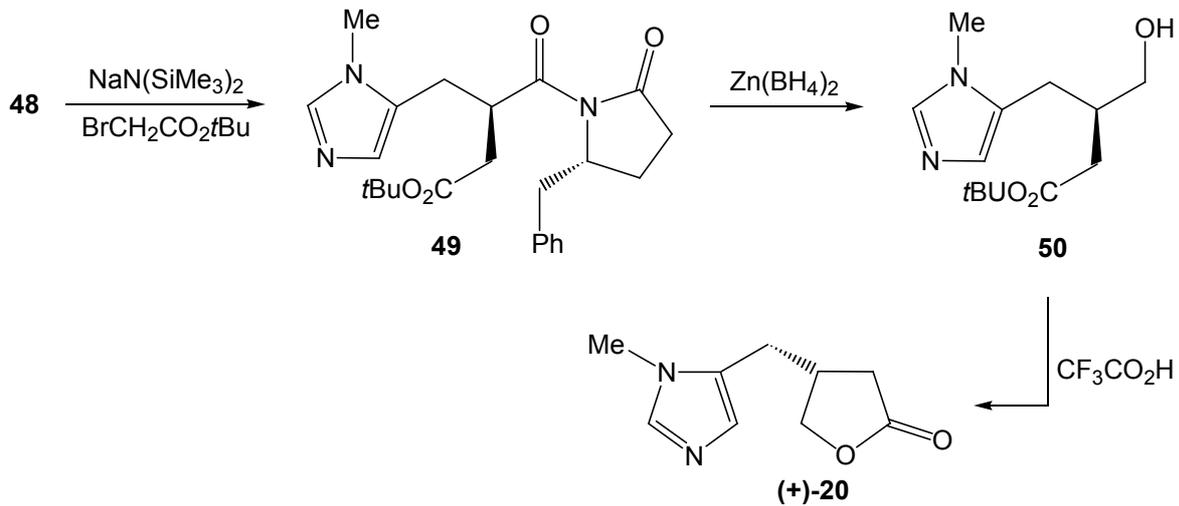




**Schema 4:** Synthese des (+)-Pilocarpin **1** nach Rapoport et al. (1986)<sup>[16]</sup>

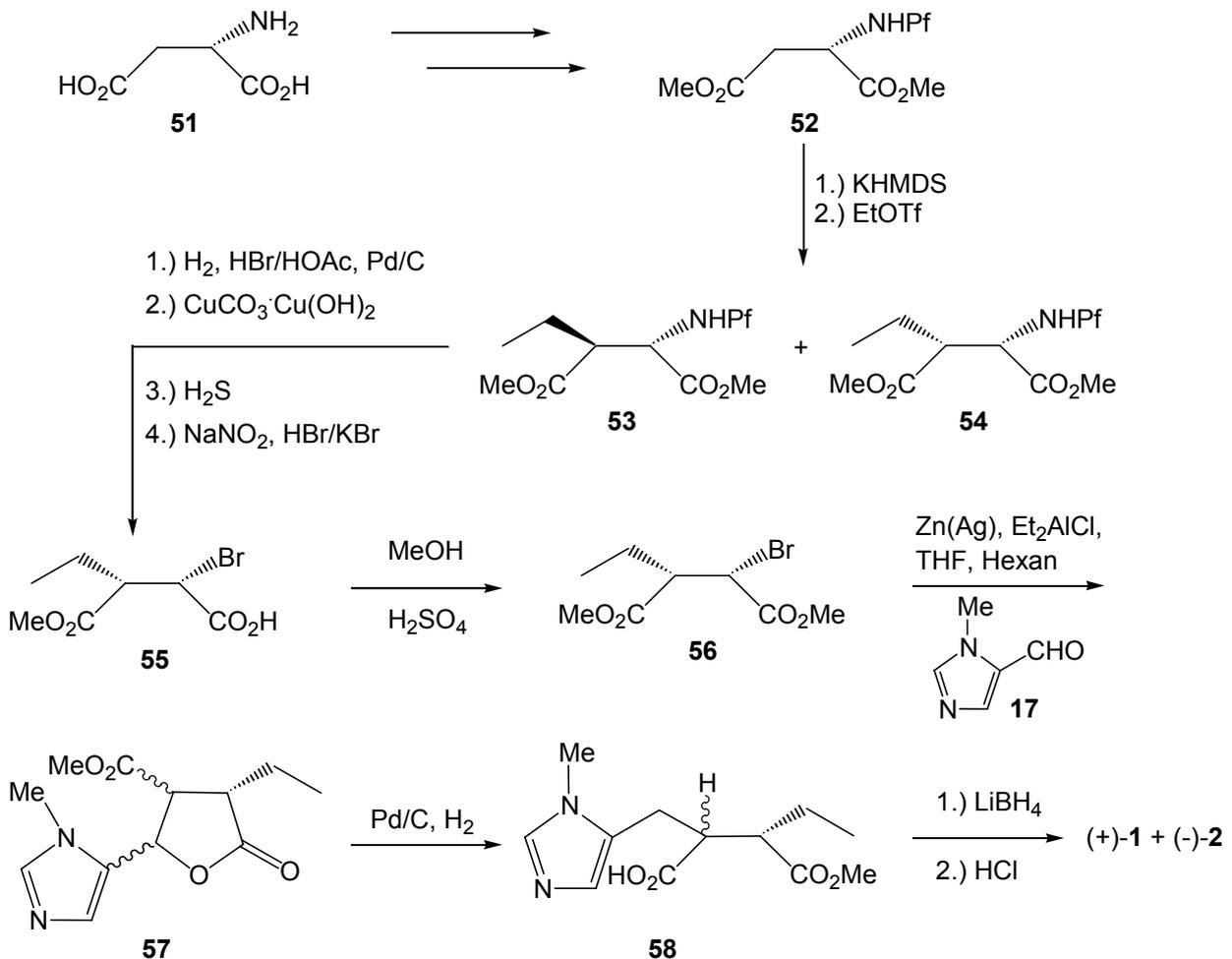
Eine 1992 von G. Shapiro, C. Chengzhi<sup>[17]</sup> veröffentlichte Synthese verwendet als Startmaterial das von Evans<sup>[18]</sup> entwickelte chirale Bromacetyloxazolidinon **45**, welches in einer Arbusov-Reaktion mit Triethylphosphit zum Phosphonat **46** umgesetzt wird. In der anschließenden Wadsworth-Emmons Reaktion bildet sich das *E*-Olefin **47**, das im anschließenden Reaktionsschritt zu **48** hydriert und mit Bromessigsäure-*tert*-butylester alkyliert wird. Die Acyloxazolidinonfunktion der Verbindung **49** wird anschließend in Gegenwart der Esterfunktion selektiv zum Hydroxyester **50** reduziert und lactonisiert. Das erhaltene (+)-Pilosinin (**+**)-**20** wird anschließend in einer vierstufigen Synthese nach H. Link, K. Bernauer<sup>[12]</sup> zu (+)-Pilocarpin **1** umgesetzt.





**Schema 5:** Synthese des (+)-Pilosinin (+)-20 nach Shapiro et al. (1992)<sup>[17]</sup>

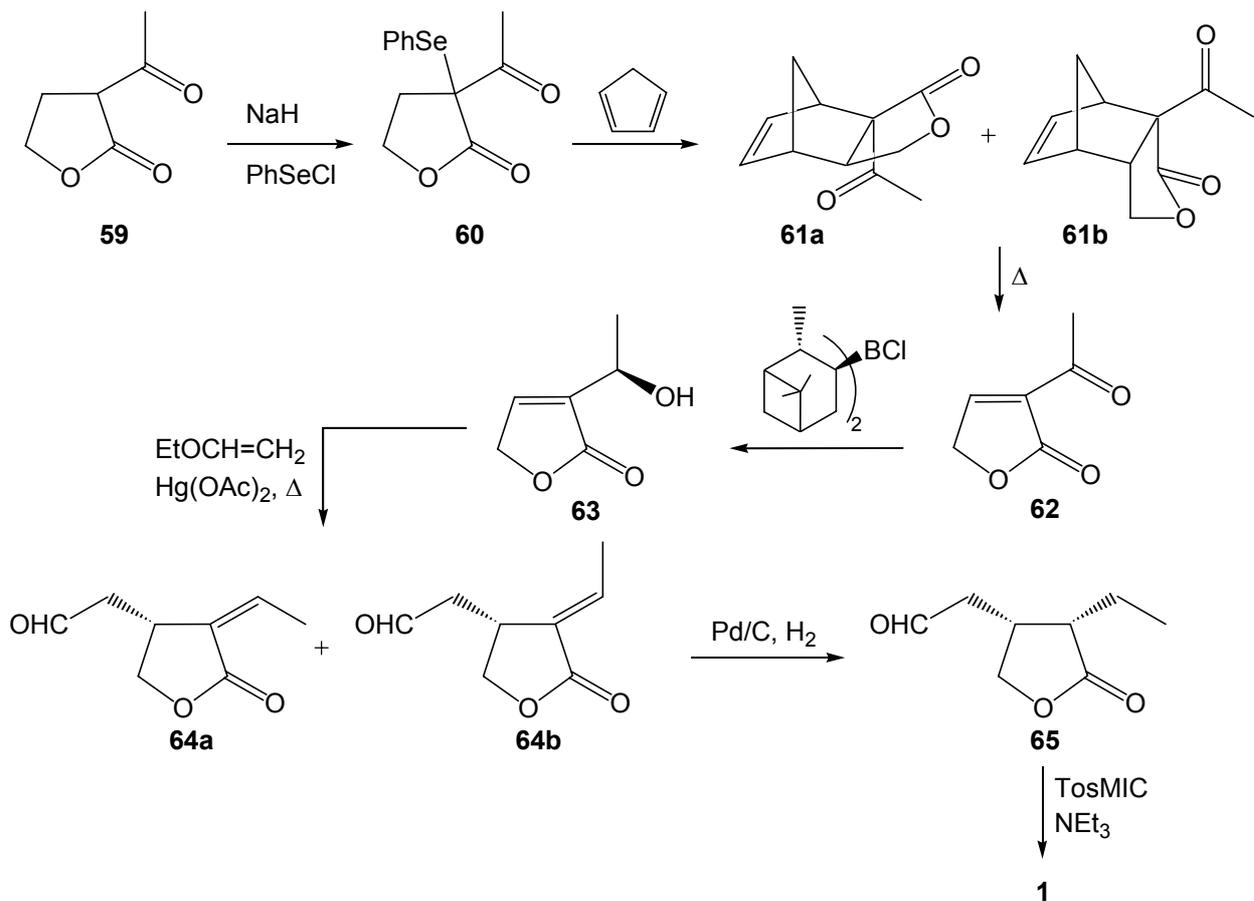
Nach ihrer ersten Pilocarpinsynthese 1986<sup>[16]</sup> veröffentlichten H. Rapoport et al.<sup>[19]</sup> einen zweiten kürzeren und effizienteren Syntheseweg (Schema 6). Die Effizienz dieser Synthese liegt insbesondere in einem günstigen Diastereomerenverhältnis von Pilocarpin zu Isopilocarpin und einer damit verbundenen höheren Gesamtausbeute.



**Schema 6:** Synthese des (+)-Pilocarpin 1 nach Rapoport et al. (1990-93)<sup>[19,20]</sup>

Ausgehend von L-Asparaginsäure **51** wird Dimethyl-N-(9-phenylfluoren-9-yl)-aspartat **52** in zwei Stufen hergestellt<sup>[20]</sup>. Dieses wird anschließend zu den diastereomeren 3-Ethylaspartaten **53** und **54** mit einem Diastereomerenverhältnis von 18:1 umgesetzt. Verbindung **53** besitzt an ihrem C(3) Stereozentrum bereits die für Pilocarpin notwendige Konfiguration und wird in einer Eintopfreaktion in die  $\alpha$ -Bromcarbonsäure **55** umgewandelt, die nach Bildung des Methylesters **56** in einer Reformatzki-Reaktion mit 1-Methyl-imidazol-5-carbaldehyd **17** zu dem Lacton **57** reagiert. Durch Hydrierung wird die Bindung zwischen Kohlenstoff und dem Ringsauerstoffatom des Lactons zu **58** gespalten. Nach selektiver Reduktion der Estergruppe in Gegenwart der Säurefunktion mit Lithiumborhydrid kann unter Einwirkung von Säure erneut lactonisiert werden, wobei sich (+)-Pilocarpin **1** und (-)-Isopilocarpin (-)-**2** in einem Diastereomerenverhältnis von 91:9 bilden. Durch Umkristallisation der Hydrochloride kann aus diesem Gemisch reines (+)-Pilocarpin-Hydrochlorid gewonnen werden.

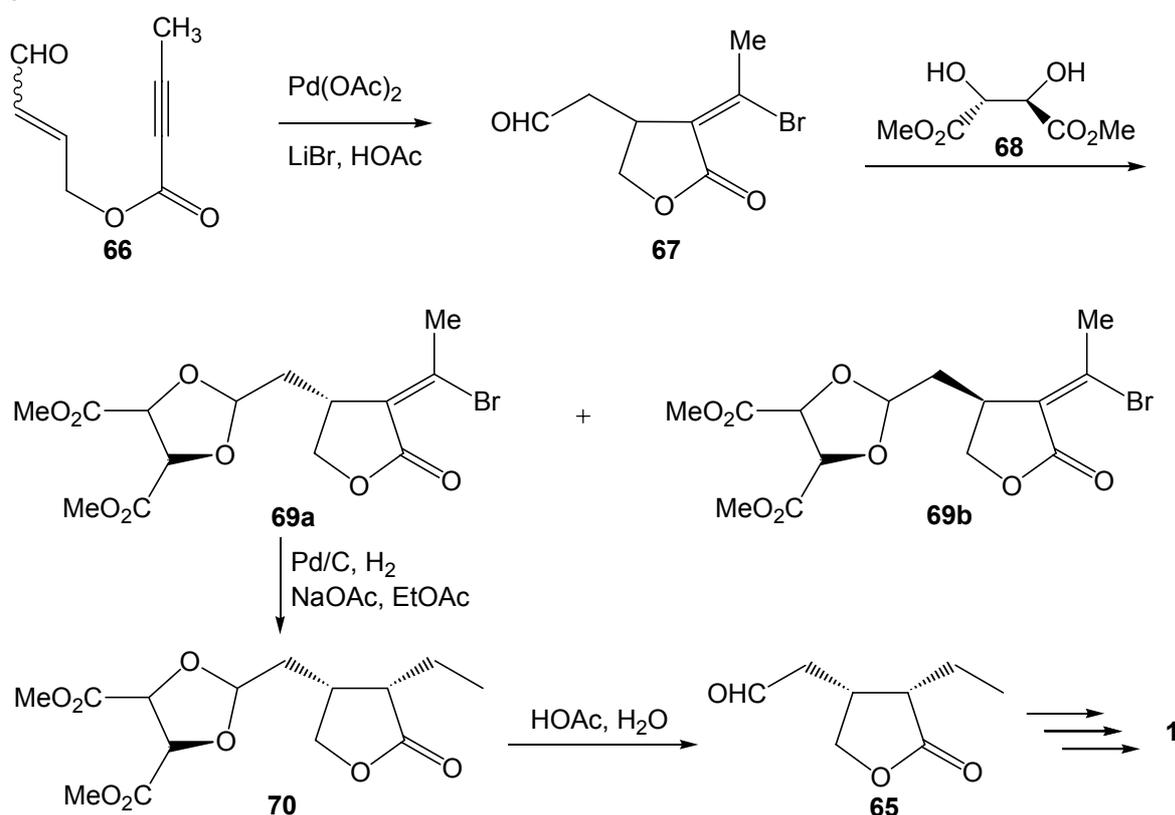
Alle bis hierhin gezeigten Synthesen liefern zwar enantiomerenreines (+)-Pilocarpin **1**, jedoch wird immer auch in großem Maße das unerwünschte (+)-Isopilocarpin **2** gebildet. G. Büchi et al.<sup>[21]</sup> gelang erstmals eine Synthese, nach der (+)-Pilocarpin enantiomerenrein und ohne unerwünschtes Isopilocarpin als Nebenprodukt erhalten werden kann (Schema 7).



**Schema 7:** Darstellung des (+)-Pilocarpin **1** nach G. Büchi (1993)<sup>[21]</sup>

Dabei wird ausgehend von 2-Acetylbutyrolacton **59** durch Selenylierung das Selenolacton **60** gebildet, welches durch oxidative Eliminierung in Gegenwart von Cyclopentadien in die *endo*- und *exo*-Bicycloketone **61a** und **61b** überführt wird. Durch Thermolyse wird aus den Bicyclen das prochirale Enon **62** gebildet. Zur Einführung der Chiralität wird das Enon **62** enantioselektiv zu Verbindung **63** reduziert<sup>[22]</sup>. Verbindung **63** entsteht dabei mit einer optischen Reinheit >92%. Durch Reaktion der Verbindung **63** mit Ethylvinylether und anschließender Claisen-Umlagerung des Vinyletherintermediats kann der (*Z*)-Aldehyd **64a** und das entsprechende (*E*)-Diastereomer **64b** ohne Verlust der Chiralität in einem trennbaren 2:1 Gemisch erhalten werden. Verbindung **65**, aus der (+)-Pilocarpin durch Reaktion mit Methylamin zum Aldimin und anschließende anionische [3+2]-Cycloadditions-Eliminationsreaktion mit TosMIC erhältlich ist, kann durch *syn*-Hydrierung dargestellt werden<sup>[23]</sup>.

Z. Wang und X. Lu<sup>[24]</sup> publizierten 1997 eine alternative Syntheseroute zum Aldehyd **65** (Schema 8), der dann nach der Methode von G. Büchi et al.<sup>[21]</sup> (Schema 7) zum (+)-Pilocarpin **1** umgesetzt wird.



**Schema 8:** Synthese des Pilocarpin **1** nach Z. Wang und X. Lu (1997)<sup>[24]</sup>

Ausgehend von Verbindung **66** wird eine intramolekulare palladiumkatalysierte Enin-Kupplung durchgeführt, die ausschließlich das substituierte  $\gamma$ -Lacton **67** mit (*Z*)-exocyclischer Doppelbindung als racemisches Gemisch liefert. Zur Trennung des racemischen Gemisches wird das Lacton mit (+)-Weinsäuredimethylester **68** zu den diastereomeren Acetalen **69a** und **69b** umgesetzt, die säulenchromatographisch trennbar sind. Nach Hydrierung des erwünschten

Diastereomere **69a** zu Verbindung **70** und nachfolgender Hydrolyse erhält man den Aldehyd **65**, der anschließend nach der Methode von G. Büchi et al.<sup>[21]</sup> (Schema 7) zum (+)-Pilocarpin **1** umgesetzt wird.

Die Firma Merck<sup>[25]</sup> entwickelte eine Synthese für Pilocarpinderivate ausgehend von 5-Formylimidazolderivaten, bei der die Ringschlußreaktion über eine intramolekulare Wittig-Horner-Emmons-Reaktion verläuft.

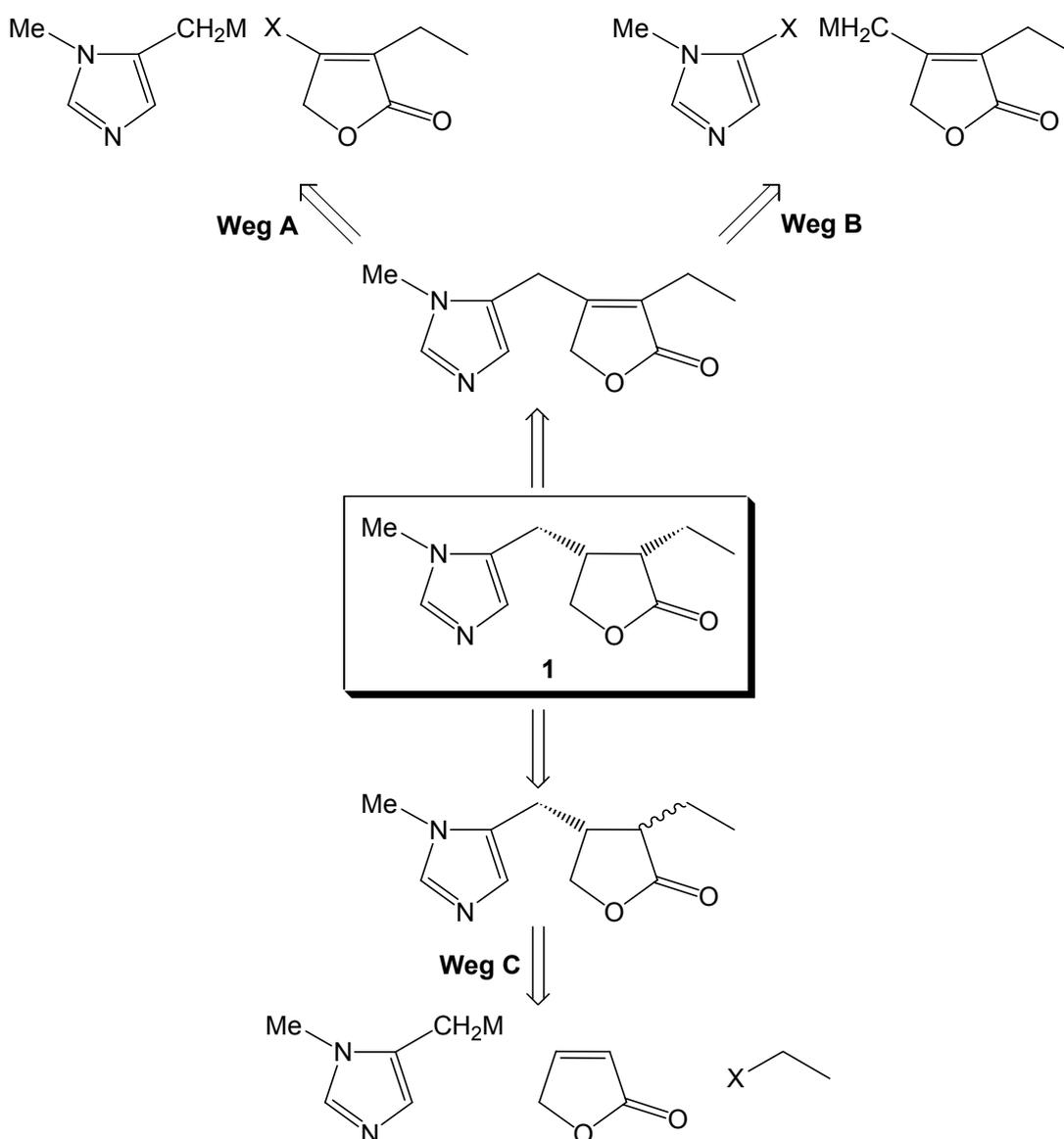
#### 1.4. Aufgabenstellung

Alle bisher veröffentlichten Synthesen des Pilocarpins **1** bedienen sich einer mehr oder weniger linearen Synthesestrategie. Dies bringt einige entscheidende Nachteile mit sich. Insbesondere sinkt durch die meist hohe Stufenzahl solcher linearer Synthesen die Gesamtausbeute der Reaktion meist stark.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es deshalb sein, das bisher in der Literatur im Rahmen der Darstellung von Pilocarpin **1** noch nicht beschriebene Konzept einer konvergenten Synthese zu verwirklichen. Als Schlüsselschritt dieser Synthese sollte eine C-C-Verknüpfungsreaktion eingesetzt werden. Vorteilhaft ist hierbei, daß Imidazol- und Lactonteil des Pilocarpins **1** in getrennten Reaktionssequenzen dargestellt werden könnten, und erst in einem der letzten Reaktionsschritte miteinander gekuppelt werden müßten. Dieses Synthesekonzept sollte letztlich zu erheblich höheren Gesamtausbeuten bei wesentlich geringeren Stufenzahlen führen.

## 1.5. Synthesepaltung

Alle bisher veröffentlichten Synthesen des Pilocarpins **1** verfolgen einen mehr oder weniger linearen Syntheseweg, der im allgemeinen Enantiomeren- oder Diastereomergemische liefert, die aufwendig getrennt werden müssen. Aus diesem Grund sind die Gesamtausbeuten dieser Synthesen bei hohen Stufenzahlen meist sehr niedrig. Es ist daher wünschenswert, einen konvergenten Syntheseweg zu finden, bei dem der Imidazol- und der Lactonteil des Pilocarpins **1** durch eine geeignete Verknüpfungsreaktion miteinander verbunden werden können. Die retrosynthetische Betrachtung des Pilocarpins zeigt diesen Ansatz (Abb. 4):



**Abbildung 4:** Retrosynthetische Ansätze für Pilocarpin **1**

Bei den oben vorgeschlagenen Wegen **A** und **B** wird die Asymmetrie der beiden Kohlenstoffatome des Lactonringes im ersten Schritt aufgehoben. Da Pilocarpin **1** das thermodynamisch instabilere Stereoisomer darstellt<sup>[3]</sup>, gewährleistet diese Strategie Pilocarpin **1** ohne das Auftreten des unerwünschten Isopilocarpins **2** synthetisieren zu können. Dies kann insbesondere durch die Einführung einer Doppelbindung erreicht werden. In einem zweiten Schritt bieten sich prinzipiell zwei Möglichkeiten an. Zum einen kann das Imidazolderivat als Nucleophil, das Lactonderivat als Elektrophil (Weg **A**), zum anderen das Lactonderivat als Nucleophil, das Imidazolderivat als Elektrophil (Weg **B**) gewählt werden.

Synthetisch betrachtet bieten sich als Nucleophile für C-C-Kupplungsreaktionen dieses Typs insbesondere metallorganische Reagenzien wie Stannane (Stille-Reagenzien), Grignard-Reagenzien, zinkorganische Reagenzien (Knochel-Reagenzien) sowie lithiumorganische Reagenzien an. Halogenide oder durch andere Fluchtgruppen, wie z.B. die Trifluormethansulfonsäuregruppe oder die *p*-Toluolsulfonsäuregruppe substituierte Derivate des Imidazols oder des Lactons stellen gute Elektrophile für diese Reaktionen dar. Durch eine nachfolgende *syn*-Hydrierung des Kupplungsproduktes sollte racemisches Pilocarpin **rac-1** zugänglich sein, eine asymmetrische Hydrierung könnte direkt (+)-Pilocarpin **1** liefern.

Der Nachteil dieser Methoden (Wege **A** und **B**) liegt offenbar in der Notwendigkeit, neue Imidazol- und Lactonderivate entwickeln zu müssen. Zwar sind beide Synthesewege in hohem Maße konvergent, jedoch sinkt die Gesamtausbeute mit steigender Stufenzahl bei der Synthese der Einzelbausteine. Günstig wäre es, wenn mindestens einer der Bausteine käuflich oder in einer kurzen Synthese zugänglich wäre. Eine Alternative bietet der retrosynthetische Ansatz **C**. Hier wird im ersten Schritt der Retrosynthese die Stereochemie des Pilocarpins durch Isomerisierung aufgehoben. Das so entstehende Produkt läßt sich in drei Komponenten zerlegen, die einfache, meist käufliche, Synthesebausteine darstellen. Synthetisch bietet sich hier insbesondere die Methodik der 1,4-Addition (*Michael-Addition*) an.

Der Nachteil dieser Methode liegt eindeutig in der Notwendigkeit, das primär entstehende Kupplungsprodukt isomerisieren und das (meist) entstehende Isomeremgemisch trennen zu müssen.

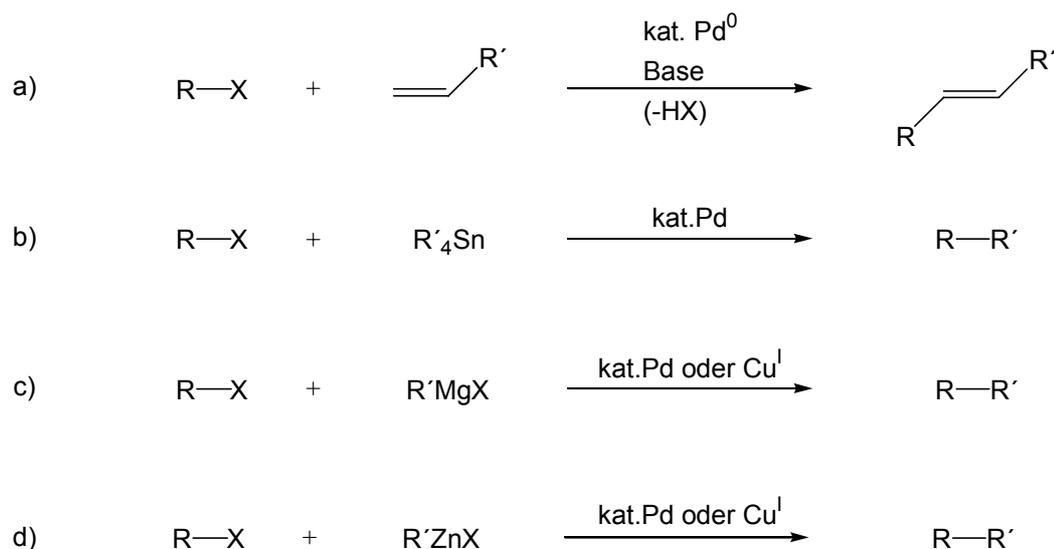
Im Rahmen dieser Arbeit sollen Methoden für alle drei Retrosynthesewege vorgestellt werden.

## 2. Hauptteil

Wie in der Syntheseplanung bereits beschrieben, sollte versucht werden, Imidazol- und Lactonteil des Pilocarpins **1** in einer C-C-Verknüpfungsreaktion miteinander zu verbinden. Zu diesem Zweck bieten sich Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen, aber auch die 1,4-Addition (Michael-Reaktion) an.

### 2.1. Übergangsmetall-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen

Für die Verknüpfung des Imidazolteils und des Lactonbausteins des Pilocarpins entsprechend der Wege **A** und **B** der Retrosynthese (Abbildung 4) via Übergangsmetall-katalysierter C-C-Verknüpfung bieten sich insbesondere Heck-, Stille- und Grignard-Kupplung, sowie die Kupplung via zinkorganische Verbindungen an (Abbildung 5).

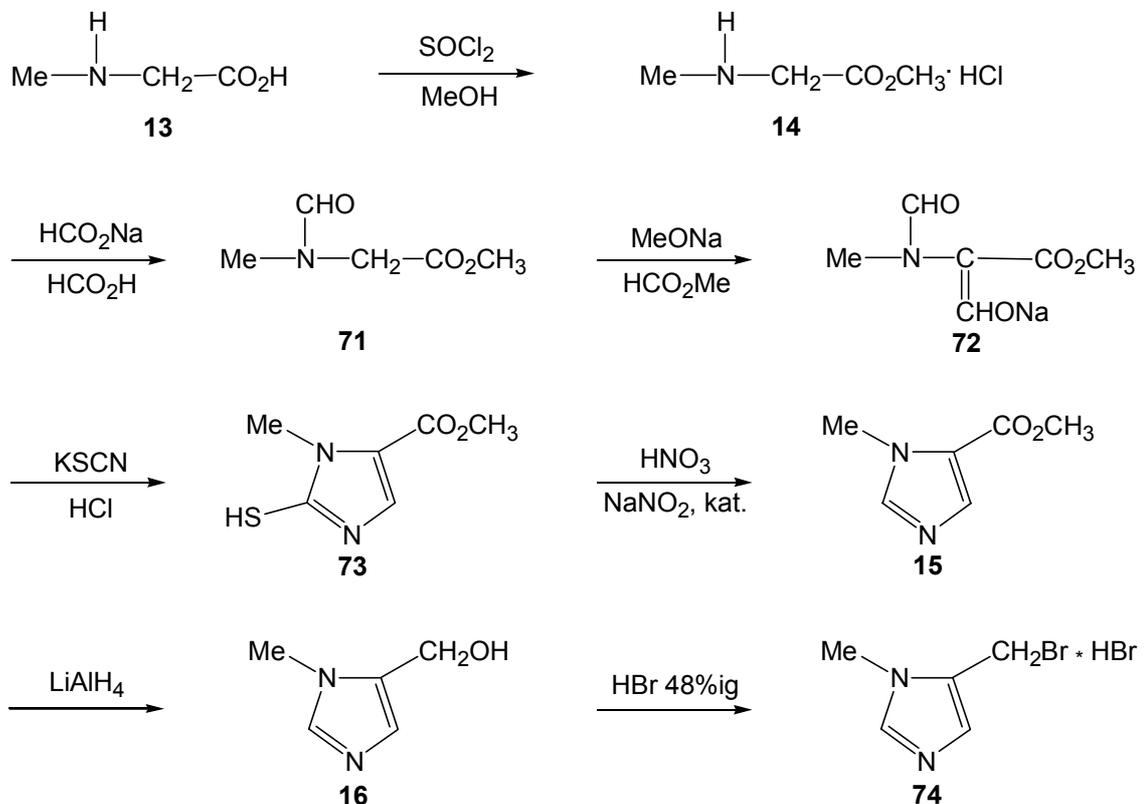


**Abbildung 5:** a) Heck-, b) Stille- und c) Grignard-Kupplung, d) Kupplung via Zinkorganyle

### 2.1.1. Darstellung der Imidazolderivate

Als Ausgangsverbindungen für die Übergangsmetall-katalysierten C-C-Verknüpfungsreaktionen wurden Imidazolderivate dargestellt, die an C(5) mit einer Brommethylgruppe oder einem Bromsubstituenten versehen waren, da diese besonders als Vorstufen für die entsprechenden metallorganischen Verbindungen geeignet waren. Zum anderen waren sie ebenfalls als elektrophile Komponenten in den jeweiligen Reaktionen einsetzbar.

5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromid **74** wurde nach einer Methode von H. Link und K. Bernauer<sup>[12]</sup> ausgehend von kommerziell erhältlichem Sarcosin **13** in einer sechsstufigen Synthese dargestellt (Schema 9).

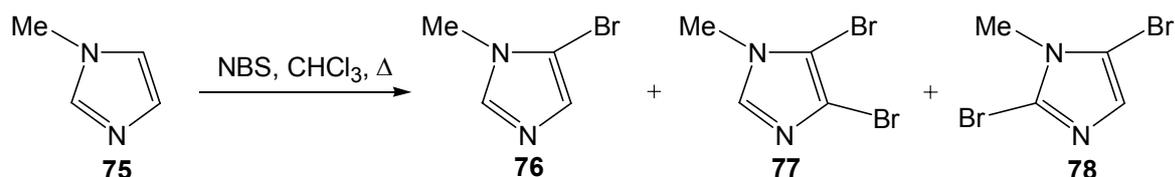


**Schema 9:** Synthese des 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromid **74**<sup>[12]</sup>

Dazu wurde aus Sarkosin **13** durch eine Veresterung mit Methanol/Thionylchlorid *N*-Methylglycinmethylester-Hydrochlorid **14** dargestellt. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung nach einer Methode von R. G. Jones<sup>[13]</sup> zum Ester **15** umgesetzt, wobei das Hydrochlorid **14** zuerst mit Natriumformiat in Ameisensäure durch *N*-Formylierung in den *N*-Formyl-*N*-methylglycinmethylester **71** überführt wurde, der anschließend in einer Claisen-Reaktion mit Methylformiat zum Natriumenolat **72** umgesetzt wurde. Die Zyklisierung zum (1-Methyl-2-thio-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester **73** erfolgte durch Zugabe von Kaliumthiocyanat und Salzsäure. Nach der altbekannten Methode der Salpetersäureoxidation<sup>[26]</sup> erfolgte unter

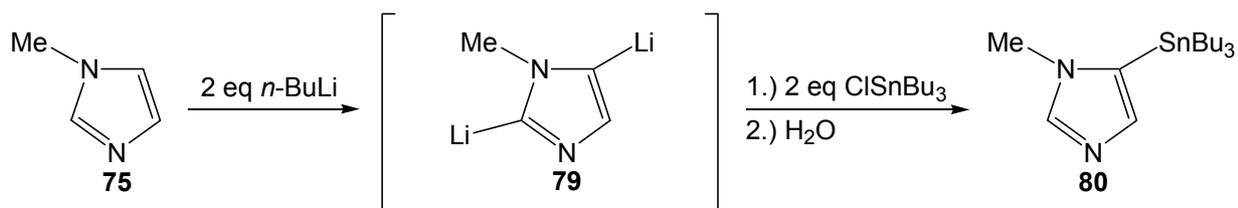
Einwirkung geringer Mengen Natriumnitrit die Oxidation der Verbindung **73** zum (1-Methyl-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester **15**, der nach einer Vorschrift von R. G. Jones und K. C. McLaughlin<sup>[27]</sup> mit Lithiumaluminiumhydrid zu 5-Hydroxymethyl-1-methylimidazol **16** reduziert wurde. Der Alkohol **16** konnte in einer Gesamtausbeute von 29 % über fünf Stufen erhalten werden. Die nachfolgende Umsetzung mit Bromwasserstoff lieferte ausgehend vom Alkohol **16** 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromid **74** in einer Ausbeute von 89 %.

Die Synthese des 5-Brom-1-methylimidazols **76** konnte nach einer Vorschrift von M. El Borai et al.<sup>[28]</sup> in nur einer Stufe ausgehend von käuflichem *N*-Methylimidazol **75** realisiert werden (Schema 10). Dazu wurde dieses in der Siedehitze mit *N*-Bromsuccinimid in Chloroform bromiert. Bei der Reaktion entstand ein Produktgemisch aus 5-Brom-1-methylimidazol, sowie den 4,5- und 2,5-Dibrom-1-methylimidazolen **77**, **78**. Das Produktgemisch erwies sich als schwer trennbar. So mußte einer Grobtrennung durch Destillation eine säulenchromatographische Feinreinigung angeschlossen werden, was zu hohen Ausbeuteverlusten führte.



**Schema 10:** Darstellung des 5-Brom-1-methylimidazol **76**<sup>[28]</sup>

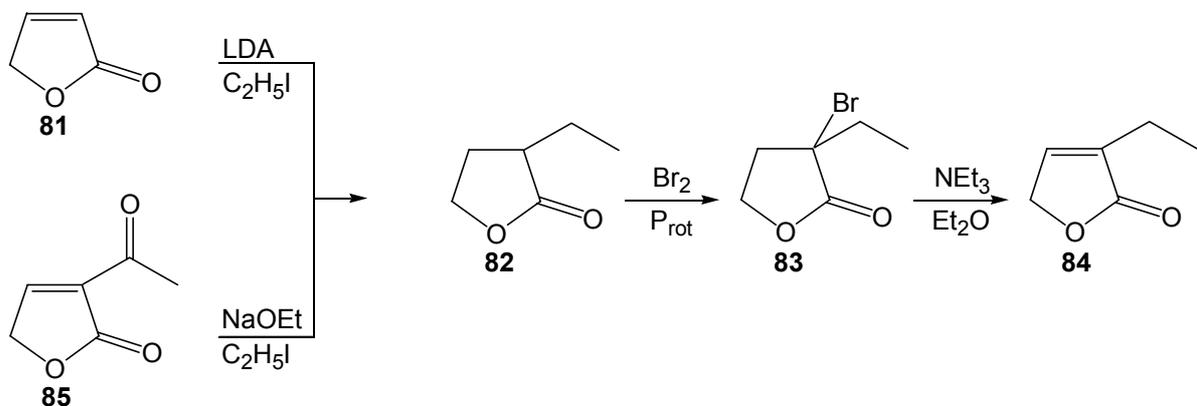
Für die Durchführung der Stille-Kupplung wurde 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazol **80** dargestellt (Schema 11). Dieses war nach einer Vorschrift von K. Gaare et al.<sup>[29]</sup> aus käuflichem *N*-Methylimidazol **75** in nur einer Stufe erhältlich. *N*-Methylimidazol **75** wurde dazu mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend mit zwei Äquivalenten Tributylzinnchlorid umgesetzt. Durch wäßrige Aufarbeitung wurde die Tributylzinn-Gruppe in 2-Position abgespalten. Das Produkt konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 47 % erhalten werden.



**Schema 11:** Synthese des 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazol **80** nach K. Gaare et al.<sup>[29]</sup>

### 2.1.2. Darstellung der Lactonderivate

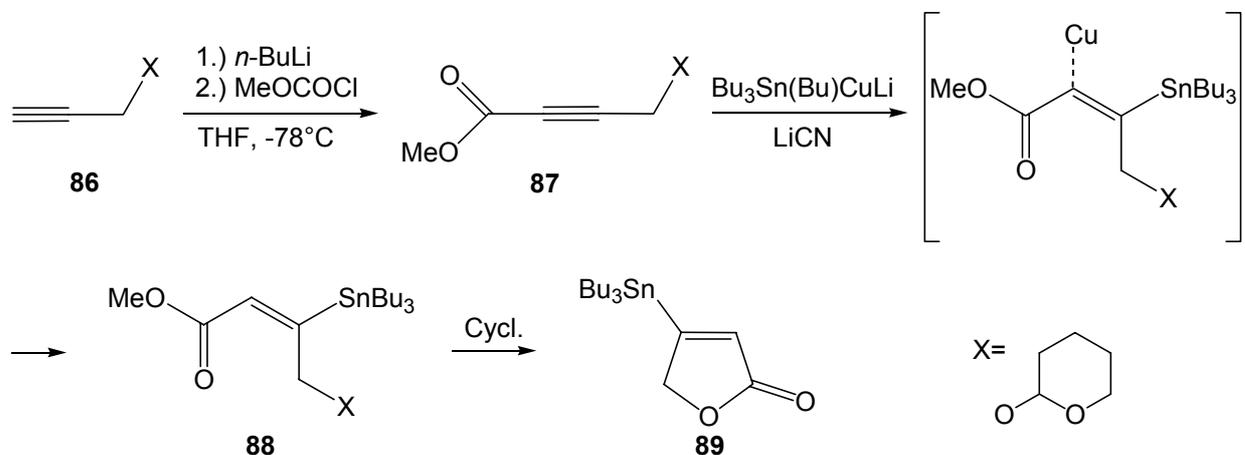
Im Falle der Heck-Reaktion eignet sich insbesondere 3-Ethyl-2(5*H*)-furanon **84** als Kupplungsreagenz, das in einer dreistufigen Synthese (Schema 12) zugänglich ist. Dabei wird 2(5*H*)Furanon **81** mit Ethyliodid und Lithiumdiisopropylamid als Base zu **82** alkyliert<sup>[30]</sup>. Diese Verbindung ist ebenfalls durch Alkylierung von  $\alpha$ -Acetyl- $\gamma$ -butyrolacton **85** mit Natriumethanolat als Base erhältlich<sup>[31]</sup>.  $\alpha$ -Ethyl- $\gamma$ -butyrolacton **82** wird in  $\alpha$ -Position zur Carbonylfunktion mit Brom/Phosphor<sub>rot</sub> zu 3-Brom-3-ethylfuran-2-on **83** bromiert und anschließend mit Triethylamin in Diethylether zu 3-Ethyl-2(5*H*)-furanon **84** dehydrobromiert<sup>[32]</sup>, um das ungesättigte System zu erhalten. Nach dieser Synthese ist das Produkt in einer Gesamtausbeute von 37 % erhältlich.



**Schema 12:** Synthese des 3-Ethyl-2(5*H*)-furanon **84**

3-Ethyl-2(5*H*)furanon **84** wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht dargestellt. Als Modell diente kommerziell erhältliches 2(5*H*)-Furanon **81**.

Bei der Stille-Kupplung werden Organozinnverbindungen als Kupplungsreagenzien eingesetzt. Das entsprechende Stannan, 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon **89**, ist durch eine Synthese von Reginato et al.<sup>[33]</sup> erhältlich (Schema 13).



**Schema 13:** Darstellung des 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanon **89**<sup>[33]</sup>

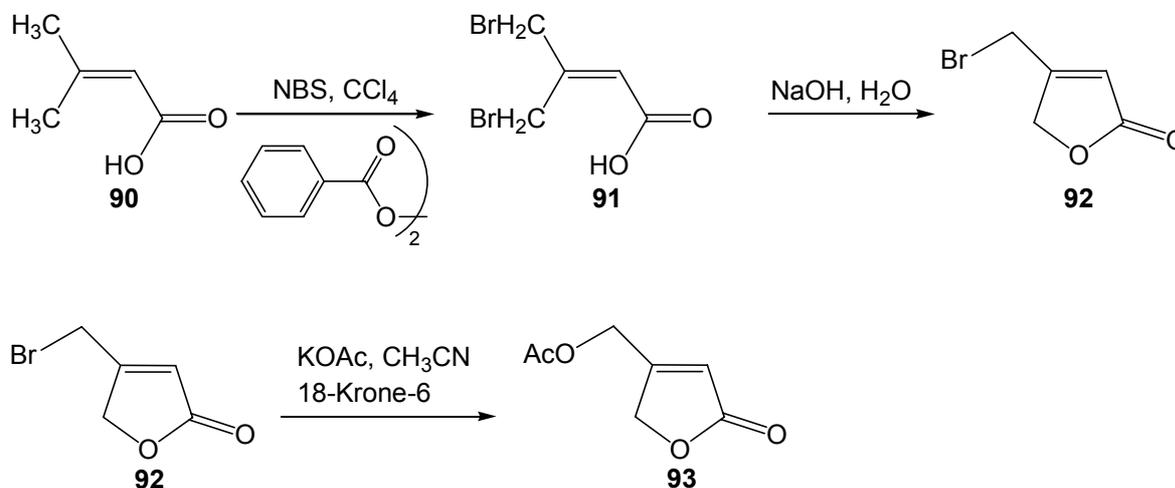
Im ersten Schritt erfolgt eine Reaktion des mit THP geschützten Propargylalkohols **86** mit Methylchlorformiat zum  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -acetylenester **87**. Dieser wird durch stereospezifische *cis*-Addition eines Zinn-Kupferreagenzes an die Dreifachbindung zum  $\gamma$ -Stannyl-(*E*)-allylhydroxyester **88** umgesetzt, der im Anschluß zum Lacton **89** cyclisiert wird.

Auch das Lacton **89** wurde im Rahmen der durchgeführten Arbeiten nicht dargestellt, sondern durch käufliche Modells-substanzen (im wesentlichen Tributylvinylstannan) ersetzt.

Als elektrophile Kupplungskomponenten wurden 4-Brommethyl-2(5*H*)furanon **92** und 4-Acetoxymethyl-2(5*H*)furanon **93** dargestellt:

Ausgehend von Dimethylacrylsäure **90** war 4-Brommethyl-2(5*H*)furanon **92** in 2 Stufen nach einer Vorschrift von R. K. Boeckmann jr. und S. S. Ko<sup>[34]</sup> erhältlich (Schema 14). Dazu wurde Dimethylacrylsäure **90** in Tetrachlorkohlenstoff mit *N*-Bromsuccinimid und Benzoylperoxid als Radikalstarter zweifach zur 3,3-Bis(brommethyl)-acrylsäure **91** bromiert. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung in einer Gesamtausbeute von 51 % zum Lacton **92** umgesetzt. Da sich das Produkt als nicht lagerstabil erwies, wurde es vor Gebrauch jeweils säulenchromatographisch gereinigt.

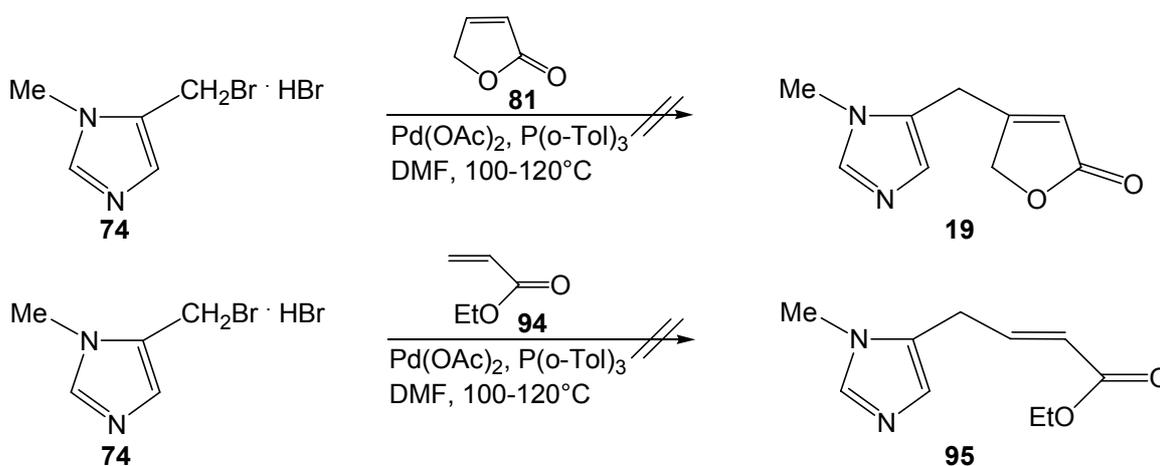
Durch Umsetzung des 4-Brommethyl-2(5*H*)furanons **92** mit Kaliumacetat konnte nach Vorschriften von K. Tabake et al.<sup>[35]</sup> und E. Lattermann et al.<sup>[36]</sup> das lagerstabile Acetat **93** in einer Ausbeute von 61 % hergestellt werden.



**Schema 14:** Darstellung des 4-Brommethyl-2(5*H*)furanon **92** und des Acetats **93**

### 2.1.3. C-C-Bindungsbildung durch Heck-Reaktion

Die Heck-Reaktion stellt eine gute Methode zur Addition von Aryl-, Benzyl- und Vinyl-halogeniden, bzw. deren Triflaten unter Palladium-Katalyse an Doppelbindungen dar<sup>[37-40]</sup>. Diese Reaktion wurde bereits in Vorarbeiten auf ihre Eignung zur Darstellung des Pilocarpins **1** untersucht<sup>[41]</sup>. Dazu wurden Modellreaktionen durchgeführt, bei denen 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromid **74** in DMF als Lösungsmittel und Pd[(P(*o*-Tol)<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] als Katalysator mit käuflichem 2(5*H*)-Furanon **81** oder Acrylsäureethylester **94** als olefinische Komponente umgesetzt wurden (Schema 15). Die notwendige Base wurde dabei umfassend variiert.



**Schema 15:** Durchgeführte Heck-Modellreaktionen

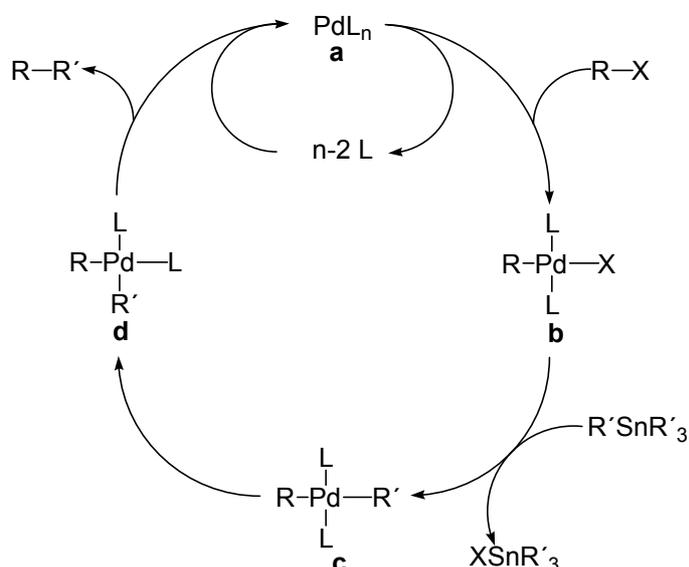
Unter den gewählten Reaktionsbedingungen konnte in keinem Fall das erwartete Reaktionsprodukt erhalten werden. Dies wurde insbesondere auf die beobachtete Reaktion zwischen der zugesetzten Base und 5-Brommethyl-1-methylimidazol **74** zurückgeführt. Um dieses Problem zu umgehen, wurden im folgenden Kupplungsreaktionen gewählt, die den Einsatz einer Base unnötig machen.

### 2.1.4. Untersuchungen zur Anwendung der Stille-Kupplung bei der Synthese des Pilocarpins 1

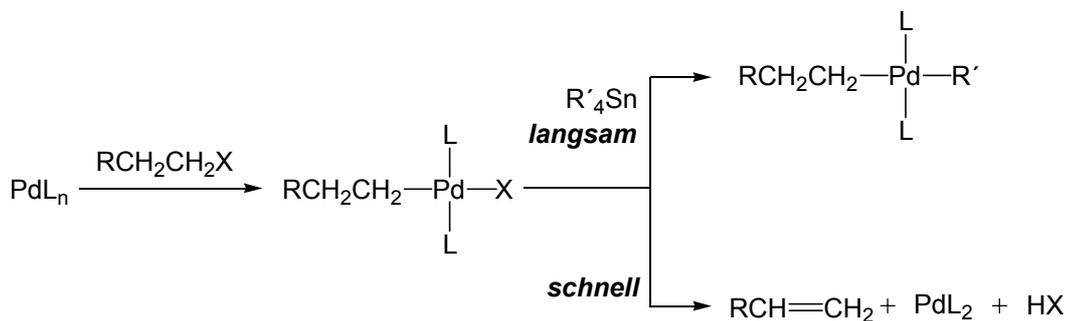
Mittels Stille-Kupplung lassen sich Aryl- oder Benzylhalogenide und -triflate unter Palladium-Katalyse mit Organozinnreagenzien im Sinne einer C-C-Kupplungsreaktion umsetzen. Im allgemeinen werden hierzu symmetrische Tetraalkylstannane oder auch Stannane des Typs  $\text{Bu}_3\text{SnR}$  oder  $\text{Me}_3\text{SnR}$  eingesetzt<sup>[42,43]</sup>. Für die Synthese des Pilocarpins **1** liegt der Vorteil der Stille-Kupplung gegenüber der Heck-Reaktion darin, daß sie ohne Zusatz einer Base verläuft. Neben den bereits erwähnten Aryl- und Benzylhalogeniden und -triflaten lassen sich auch andere Elektrophile wie Säurechloride, Allylhalogenide und -acetate, Vinylhalogenide und -triflate sowie  $\alpha$ -Halogenketone und -ester in der Stille-Kupplung einsetzen, sofern sie kein  $\beta$ -ständiges Wasserstoffatom besitzen. Da die Stille-Kupplung eine große Anzahl funktioneller Gruppen toleriert, stellt sie eine sehr allgemein anwendbare Methode zur C-C-Vernüpfung dar. Bei Verwendung unsymmetrischer Organozinnverbindungen des Typs  $\text{Bu}_3\text{SnR}$  oder  $\text{Me}_3\text{SnR}$  ist die Übertragung von R (z. B. Vinyl- oder Benzyl-) gegenüber einer Methyl- oder Butylübertragung bevorzugt. Da, wie J. K. Stille<sup>[42]</sup> gezeigt hat, bei Verwendung unpolarer Lösungsmittel keine Reaktion eintritt, müssen hochpolare Lösungsmittel wie *N*-Methylpyrrolidon (NMP) oder Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) eingesetzt werden. Überraschenderweise läßt sich die Ausbeute der Reaktion durch Erhöhung des Sauerstoffanteils in der Reaktionsatmosphäre erheblich steigern. Die Ausbeute der Reaktion ist außerdem in erheblichem Maße von der Wahl des Katalysators abhängig. Häufig verwendete Katalysatoren sind Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , Benzylchlorobis(triphenylphosphin)-palladium(II)  $[\text{BnClPd}(\text{PPh}_3)_2]$  und Dichlorobis(triphenylphosphin)palladium(II)  $[\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$ .

Trotz unvollständig aufgeklärtem Reaktionsmechanismus sind einige Zwischenstufen der Reaktion dokumentiert. Allgemein unterscheidet man zwischen der direkten Kupplung und der carbonylierenden Kupplung, bei der in Gegenwart von Kohlenmonoxid ein Keton gebildet wird. Im folgenden ist die derzeit gängige Vorstellung vom Mechanismus der direkten Kupplung wiedergegeben<sup>[43]</sup>.

Im ersten Schritt des Mechanismus erfolgt eine oxidative Addition der Halogenid- bzw. Triflatkomponente an die Palladiumspezies **a**, von der gleichzeitig zwei Liganden abgespalten werden. Es bildet sich der

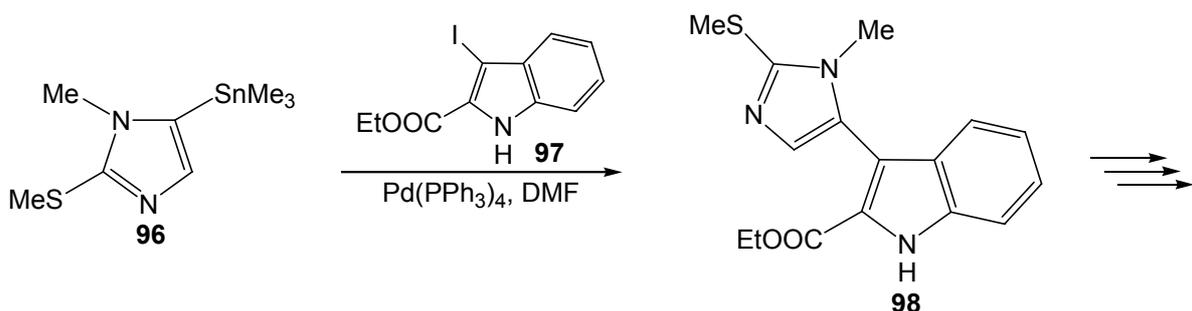


Palladiumkomplex **b**, welcher einer Transmetallierung unterworfen wird, wobei die Übertragung eines Restes  $R'$  von der Organozinnverbindung auf den Palladiumkomplex stattfindet. Die sich dabei bildende Spezies **c** geht durch *trans/cis*-Isomerisierung in den Komplex **d** über, aus welchem durch reduktive Eliminierung unter gleichzeitiger Anlagerung zweier Liganden  $L$  die katalytisch aktive Spezies **a** zurückgebildet wird. Die Transmetallierung stellt insgesamt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dieses Katalysezyklus dar. Aus diesem Grund eignen sich Substrate mit einem  $\beta$ -ständigen H-Atom nicht zur Reaktion, da die Geschwindigkeit der  $\beta$ -Eliminierung gegenüber der Transmetallierung sehr viel größer ist. Substrate mit einem  $\beta$ -ständigen H-Atom bilden unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen fast ausschließlich das Eliminierungsprodukt<sup>[43]</sup> (Schema 16).



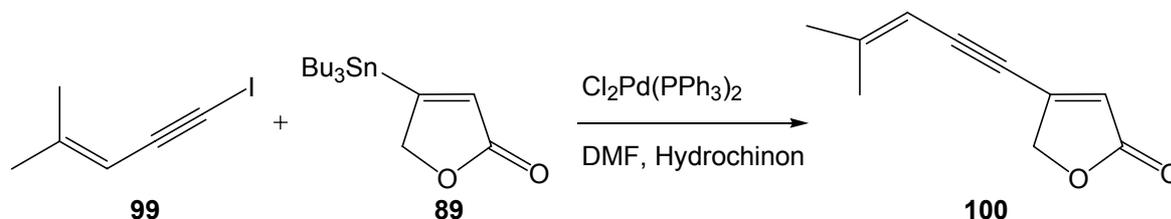
**Schema 16:** Konkurrenz zwischen Transmetallierung und Eliminierung<sup>[43]</sup>

In Totalsynthesen von Imidazol enthaltenden Naturstoffen, wie die des Grossularins-1 und -2<sup>[44]</sup> wird die Stille-Kupplung gerne als Methode zur C-C-Verknüpfung angewandt. Im Falle des Grossularins-1 und -2 (Schema 17) wird das Imidazolderivat **96** unter Verwendung von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator und *N,N'*-Dimethylformamid als Lösungsmittel zur Reaktion eingesetzt.



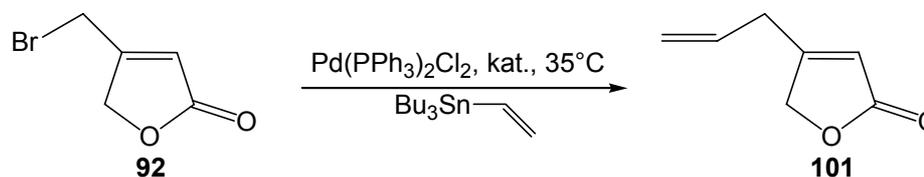
**Schema 17:** Schlüsselschritt der Synthese des Grossularin-1 und -2<sup>[44]</sup>

In der Literatur sind weitere Anwendungen der Stille-Kupplung unter Beteiligung von in 4- oder 5-Position stannylierten Imidazolen<sup>[45,46]</sup> und anderer Heterocyclen<sup>[47]</sup> beschrieben. Ebenfalls literaturbekannt ist die Reaktion des 4-Tributylstannyl-2(5*H*)-furanons **89** (Schema 18) als Organozinnreagenz mit Iodalkinen unter  $[Cl_2Pd(PPh_3)_2]$ -Katalyse in DMF als Lösungsmittel<sup>[48]</sup>.



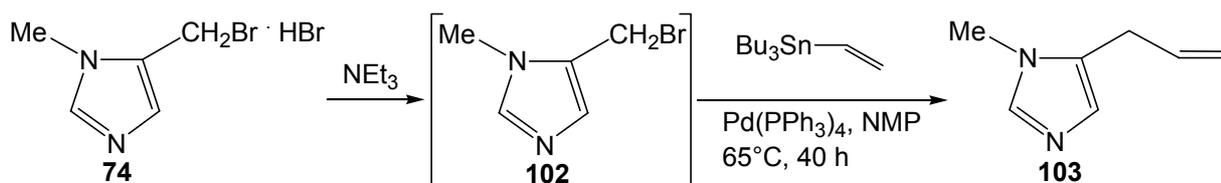
**Schema 18:** 4-Tributylstannylfuran-2-(5H)-on **57** in der Stille-Kupplung<sup>[48]</sup>

E. Lattmann und H. M. R. Hoffmann<sup>[36]</sup> haben des weiteren gezeigt, daß 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92** in C-C-Kupplungsreaktionen mit Stannanen reagiert. Sie setzten dazu das Furanon **92** mit Tributylvinylstannan und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  als Katalysator um. Sie konnten so Verbindung **101** in einer Ausbeute von 84 % erhalten (Schema 19).



**Schema 19:** Stillekupplung von Lacton **92** mit Tributylvinylstannan<sup>[36]</sup>

In Vorarbeiten<sup>[41]</sup> wurde bereits die Verwendung des 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromids **74** als elektrophile Komponente untersucht. Dabei wurde 5-Brommethyl-1-methylimidazol **102** durch Verwendung eines Äquivalentes Base aus dem Hydrobromid freigesetzt und *in situ* mit Tributylvinylstannan in NMP als Lösungsmittel und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  als Katalysator zu 1-Methyl-5-allylimidazol **103** umgesetzt (Schema 20).

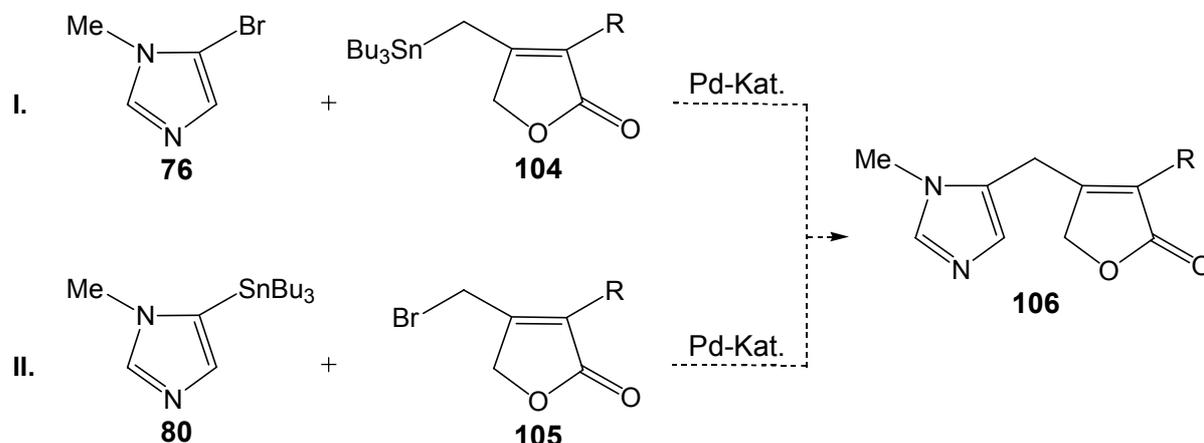


**Schema 20:** Reaktion von 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromid **74** mit Tributylvinylstannan

Unter den beschriebenen Bedingungen konnte keine Reaktion beobachtet werden. Da bei den Untersuchungen zur Heck-Reaktion ebenfalls Schwierigkeiten bei Verwendung des 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromids **74** in Verbindung mit Basen auftraten, wurde dieser Reaktionsweg nicht weiter verfolgt.

Aufgrund der oben beschriebenen literaturbekannten Synthesen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die in Schema 21 dargestellten Reaktionswege I. und II. entwickelt und auf ihre Anwendbarkeit in Bezug auf die Synthese des Pilocarpins **1** hin untersucht. Dazu wurden

für alle Reaktionen vergleichbare Reaktionsbedingungen gewählt: 2 mol% des Palladiumkatalysators wurden unter Stickstoffatmosphäre in DMF gelöst und mit der Halogenkomponente versetzt. Nach Bildung des luftstabilen Substrat-Katalysator-Komplexes wurde die Organozinnkomponente unter Luftatmosphäre hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für 12-72 h auf 90°C erhitzt oder für 24 h bei Raumtemperatur gerührt.



**Schema 21:** Mögliche Varianten der Stille-Kupplung

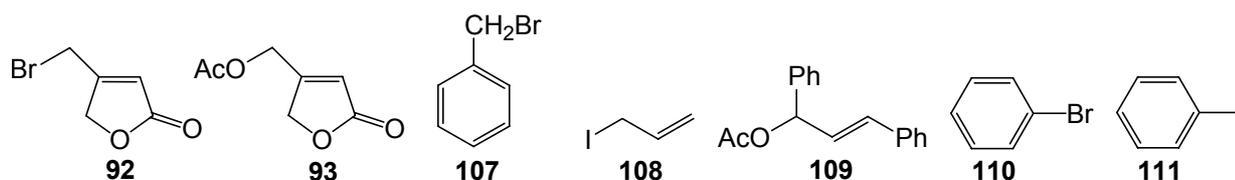
**Weg I.:** Hier sollte die Eignung des 5-Brom-1-methylimidazols **76** als Elektrophil in der Stille-Kupplung getestet werden. Dazu wurde unter den beschriebenen Bedingungen Tributylvinylstannan **112** als Modellsubstanz für die Organozinnkomponente **104** eingesetzt. Da in keinem der Fälle eine Reaktion zu beobachten war, wurde auch dieser Reaktionsweg verworfen.

**Weg II.:** In der Literatur ist die Stille-Kupplung an C(5) stannylierter Imidazole bereits beschrieben<sup>[44]</sup>. Daher wurde diesem Ansatz besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die durchgeführten Versuche sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

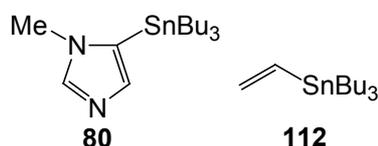
Tabelle 1: Durchgeführte Kupplungsreaktionen mit 5-Tributylstannyl-1-methylimidazol **80**

Nr.	Stannan	R-X	Katalysator	Lösungsmittel	Bedingungen	Erfolg
1	<b>80</b>	<b>92</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	90°C, 24 h	-
2	<b>80</b>	<b>107</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 30 h	-
3	<b>80</b>	<b>110</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 72 h	✓
4	<b>80</b>	<b>111</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 72 h	✓
5	<b>112</b>	<b>92</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 30 h	-
6	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 72 h	-
7	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
8	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NMP	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
9	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	THF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
10	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Dioxan	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
11	<b>80</b>	<b>93</b>	Pd(dba) <sub>2</sub>	DMF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
12	<b>80</b>	<b>109</b>	Pd(dba) <sub>2</sub>	DMF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-

## R-X:



## Stannane:



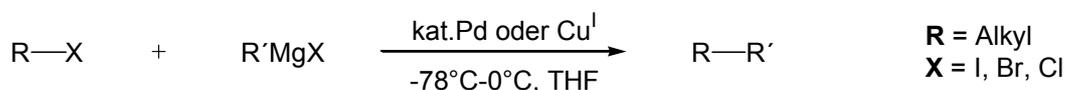
Die direkte Kupplung 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazols **80** mit 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92** (Nr.1) lieferte nicht das gewünschte Produkt. Da in der Literatur berichtet wird, daß die Stille-Kupplung stark vom verwendeten Katalysator abhängig ist<sup>[4b]</sup>, wurde in den weiteren Versuchen der Katalysator [Cl<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] verwendet, der gegenüber [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] den Vorteil besitzt, daß er luftstabil ist. Trotz Änderung des Katalysatorsystems konnte auch mit Benzylbromid **107** (Nr.2) keine Reaktion beobachtet werden. Mit Brombenzol **110** und Iodbenzol **111** konnte hingegen unter den gleichen Reaktionsbedingungen eine Kupplung erreicht werden (Nr. 3, 4). Um zu untersuchen, ob 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eine Stille-Kupplung eingeht, wurde die bereits von E. Lattmann und H. M. R. Hoffmann<sup>[36]</sup> (Schema 18) beschriebene Kupplung des 4-Brommethyl-2(5H)-furanons **92** mit Tributylvinylstannan unter den in der Testreihe angewandten Bedingungen durchgeführt. Auch diese Reaktion brachte nicht das gewünschte Resultat. Da diese literaturbekannte Reaktion kein Produkt lieferte, wurden die Reaktionsbedingungen überarbeitet. Die Variation der

Reaktionsbedingungen führte jedoch auch nicht zu den gewünschten Produkten. So wurde insbesondere die Kupplung zwischen 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazol **80** und Allyliodid **108** (Nr. 6), welches als Modell für 4-Brommethyl-2(5*H*)-furanon **92** diene, genauer auf den Einfluß des Lösungsmittels und des Katalysators untersucht. Da das entstehende Produkt laut Literatur<sup>[49]</sup> luftempfindlich ist, mußte hierbei unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet werden. Bei der Variation des Lösungsmittels (Nr. 7-10) wurden die bei der Stille-Kupplung gängigen Lösemittel DMF, NMP, THF und Dioxan eingesetzt. Bei keinem der Versuche konnte das Produkt isoliert werden. Auch die Variation der Abgangsgruppe von Halogen zu Acetat lieferte kein Produkt (Nr. 11,12).

Insgesamt konnte gezeigt werden, daß sich die Stille-Kupplung durchaus eignet, 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazol **80** mit Halogenbenzolen zu kuppeln, daß die Kupplung mit Benzylhalogeniden, Allylhalogeniden und -acetaten jedoch nicht möglich scheint. Die C-C-Verknüpfung durch Stille-Kupplung wurde daher nicht weiter verfolgt.

### 2.1.5. C-C-Verknüpfung durch Übergangsmetall-katalysierte Grignard-Kupplung

Die Grignard-Kupplung stellt eine weitere Methode zur C-C-Verknüpfung dar.

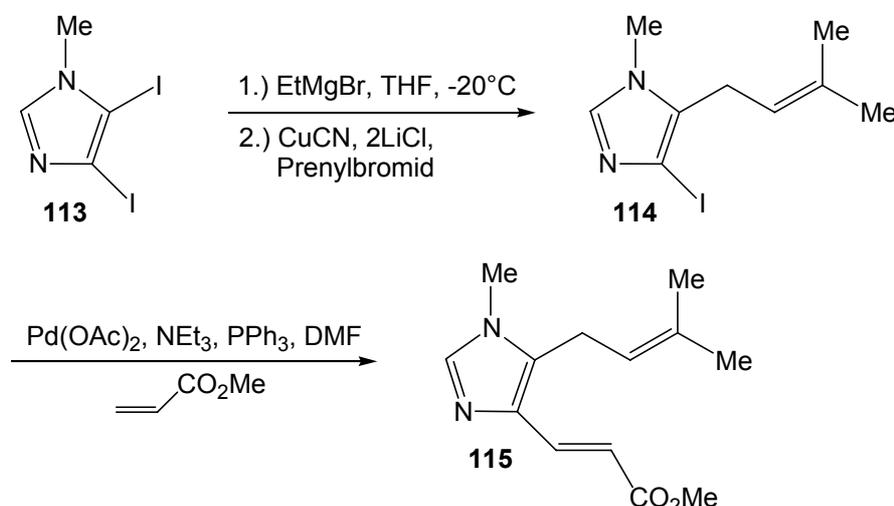


**Schema 22:** Grignard-Kupplung mit Halogenalkanen<sup>[50]</sup>

Allgemein werden bei der Grignard-Kupplung magnesiumorganische Verbindungen mit Aldehyden, Ketonen, Carbonsäureestern oder auch Halogenalkanen und -alkenen sowie deren Tosylaten umgesetzt<sup>[51]</sup>. Für die Synthese des Pilocarpins **1** sollte sich insbesondere die Kupplung mit halogenierten Verbindungen eignen. Diese Reaktion läßt sich im Falle der Reaktion mit Alkylhalogeniden durch Kupfer<sup>I</sup>- oder Palladium<sup>0</sup>-Verbindungen katalysieren<sup>[50]</sup>.

Unter den Bedingungen der Kupfer-Katalyse werden meist  $\text{CuCl}_2/2\text{LiCl}$  oder  $\text{Cu}(\text{CN})_2/2\text{LiCl}$  in THF als Katalysatorsysteme eingesetzt<sup>[52]</sup>. Diese bilden die löslichen Cuprate  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , bzw.  $\text{Li}_2\text{Cu}(\text{CN})_4$ , die *in situ* zusammen mit dem Grignard-Reagenz die reaktionsauslösende Spezies bilden, welche sich als Elektronenmangelverbindung carbenartig in die C-X-Bindung (X = -I, -Br, -Cl, -OTos) einschleibt<sup>[53]</sup>. Bei Verwendung der Kupfer-Katalyse ist vorteilhaft, daß es im allgemeinen nicht zur Bildung unerwünschter Homodimere kommt. Als Palladiumkatalysator wird meist Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  verwendet. Beide Varianten, also Kupfer- und Palladium-Katalyse werden unter inerten Bedingungen und tiefen Temperaturen ( $-78^{\circ}\text{C}$  bis  $0^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführt.

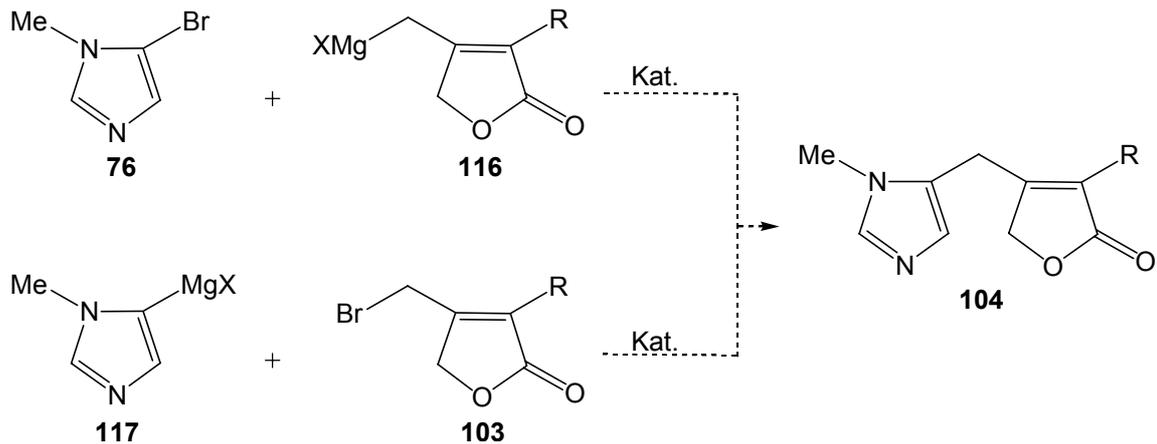
Die Grignard-Kupplung wurde bereits 1998 von R. Benhida et al.<sup>[54]</sup> zur Synthese des Fungierins **115**, einem aus *Miscanthus sacchariflorus* isolierten Imidazolderivat, eingesetzt (Schema 23).



**Schema 23:** Synthese von Fungierin **115** nach R. Benhida et al.<sup>[54]</sup>

Ausgehend von 1-Methyl-4,5-diodimidazol **113** wird im ersten Schritt in einer Kupfer-katalysierten Grignard-Reaktion in 5-Position eine Prenylseitenkette eingeführt, wobei auch in erheblichem Anteil eine Reaktion in 4-Position eintritt. In einer nachfolgenden Heck-Reaktion wird die Verbindung **114** anschließend zum Fungerin **115** umgesetzt.

Die Synthese des Pilocarpins via Grignard-Kupplung eröffnet, ähnlich wie der Syntheseweg über die Stille-Kupplung, beide Möglichkeiten der Reaktionsführung (Schema 24):

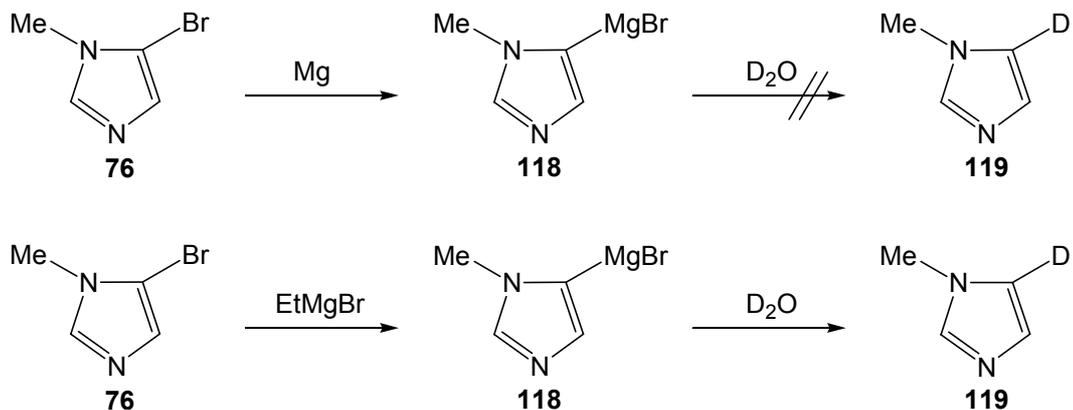


**Schema 24:** Möglichkeiten der Reaktionsführung bei der Grignard-Kupplung

Zu diesem Zweck wurden sowohl Versuche durchgeführt, 5-Brom-1-methylimidazol **76** in ein Grignard-Reagenz zu überführen, als auch solche, die 5-Brom-1-methylimidazol **76** als Elektrophil nutzten.

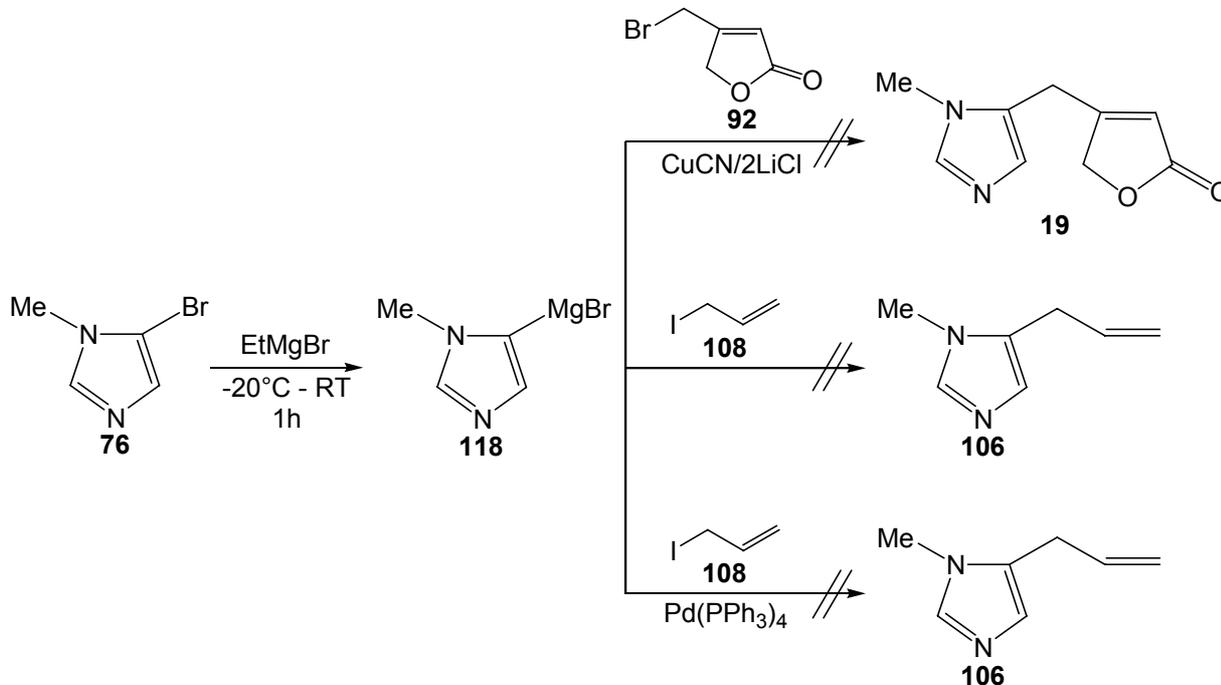
Es zeigte sich, daß Verbindung **76** mittels elementarem Magnesium in Anlehnung an eine Reaktionsvorschrift von R. Effenberger et al.<sup>[55]</sup> nicht in das entsprechende Grignard-Reagenz **117** überführt werden konnte.

Eine Umsetzung des 5-Brom-1-methylimidazols **76** mit Etylmagnesiumbromid nach der Reaktionsvorschrift von R. Benhida et al.<sup>[54]</sup> lieferte einen Umsatz zur Magnesiumverbindung **118** von 50 %, was durch Deuterierungsexperimente gezeigt werden konnte (Schema 25).



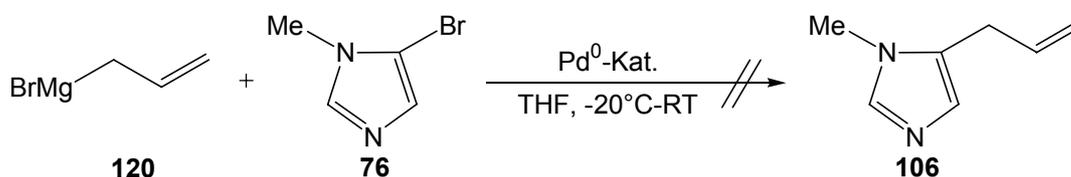
**Schema 25:** Bildung des Grignard-Reagenzes aus **76**

Das gebildete Grignard-Reagenz **118** wurde mit 4-Brommethyl-2(5*H*)-furanon **92** unter Kupfer-Katalyse (CuCN/2LiCl) in Analogie zu der Vorschrift von R. Benhida et al.<sup>[54]</sup> umgesetzt. Bei der Reaktion konnte jedoch in keinem Fall das gewünschte Produkt erhalten werden. Vielmehr zeigten sich Hinweise auf ein mögliches Koordinationsprodukt des Imidazols an Kupfer. Auch die Umsetzung des Grignard-Reagenzes mit Allyliodid lieferte sowohl ohne, als auch mit 10 mol% des Palladium-Katalysators Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> nicht das gewünschte Produkt (Schema 26).



**Schema 26:** Umsetzungen des Grignard-Reagenzes **118**

Der Einsatz des 5-Brom-1-methylimidazols **76** als Elektrophil in der Grignard-Reaktion wurde in einer Modellreaktion mit käuflichem Allylmagnesiumbromid **120** getestet (Schema 27). Die Reaktion des Allylmagnesiumbromids **120** mit 5-Brom-1-methylimidazol **76** wurde unter Palladium-Katalyse durchgeführt. Auch bei dieser Testreaktion konnte kein Produkt erhalten werden.



**Schema 27:** 5-Brom-1-methylimidazol **120** als Elektrophil in der Grignard-Reaktion

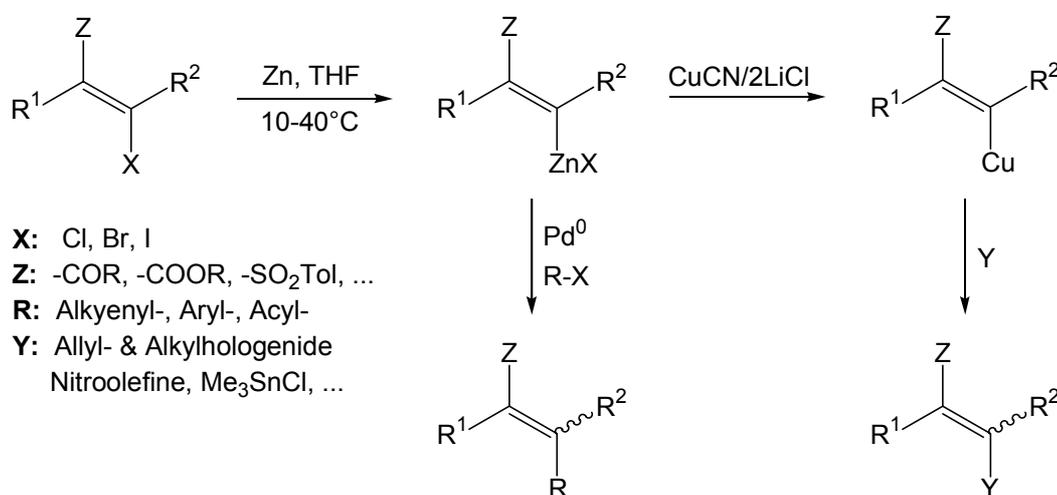
Der Ansatz, Pilocarpin **1** durch eine Grignard-Kupplung darzustellen, wurde aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht weiter verfolgt.

### 2.1.6. Zinkorganische Reagenzien in der C-C-Verknüpfung

Zinkorganische Reagenzien tolerieren in größerem Maße als alle bisher vorgestellten metallorganischen Verbindungen die Anwesenheit verschiedenartiger funktioneller Gruppen. Einen umfassenden Überblick hierüber liefert ein Übersichtsartikel von P. Knochel und R. D. Singer<sup>[56]</sup>. So können bei der Darstellung zinkorganischer Verbindungen nahezu alle funktionellen Gruppen mit Ausnahme von Hydroxyl-, Nitro- und Azidgruppen im Molekül vorhanden sein, was die Darstellung hochfunktionalisierter nucleophiler Reagenzien erlaubt.

Ähnlich wie Grignard-Reagenzien können Zinkorganyle durch direkte Insertion aktivierten Zinks in organische Halogenide dargestellt werden. Zum Anderen bietet sich die Darstellung durch Ummetallierung von Magnesium- oder Lithiumorganyle an.

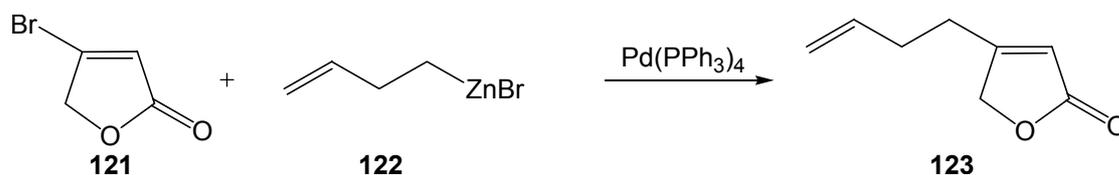
Zinkorganische Verbindungen können in Analogie zu Grignard-Reagenzien sowohl unter Palladium- als auch unter Kupfer-Katalyse reagieren. Daneben finden auch andere Übergangsmetalle wie Titan, Platin und Nickel Anwendung in entsprechenden Katalysatorsystemen<sup>[56]</sup>. Bei Durchführung von Substitutionsreaktionen (Schema 28) mit reaktiven organischen Halogeniden und Säurechloriden werden im allgemeinen Kupfer-Katalysatoren eingesetzt, bei C-C-Kupplungsreaktionen mit Alkenyl- oder Arylhalogeniden findet hingegen meist die Palladium-Katalyse Anwendung<sup>[57]</sup>.



**Schema 28:** Reaktionen zinkorganischer Verbindungen mit organischen Halogeniden<sup>[57]</sup>

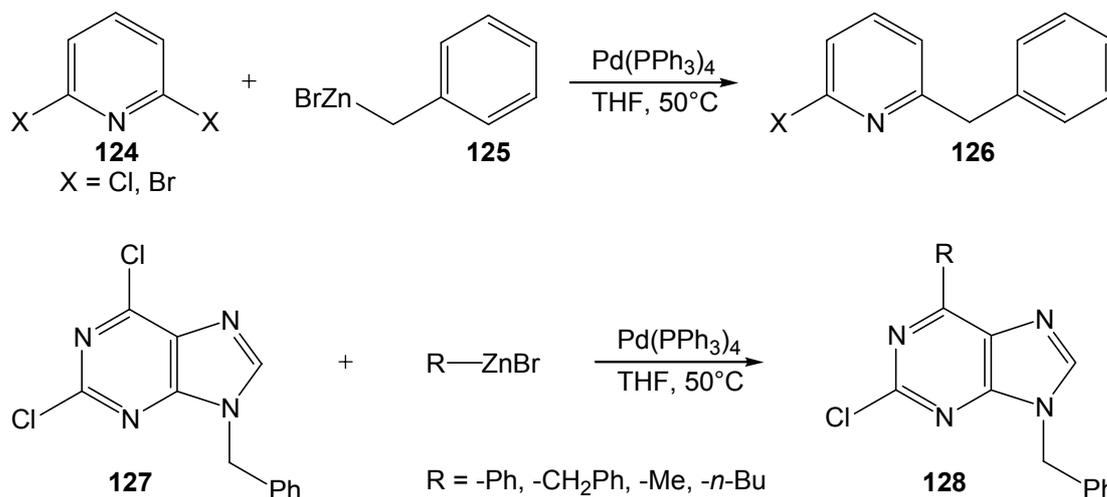
In der Literatur ist die Reaktion des 4-Brom-2(5*H*)-furanons **121** in einer Palladium-katalysierten C-C-Verknüpfung mit 3-Butenylzinkbromid beschrieben<sup>[58]</sup> (Schema 29). M. Kobayashi und E. Negishi konnten auf diese Weise Ausbeuten bis zu 80 % erreichen.

34



**Schema 29:** 4-Brom-2(5H)-furanon **121** als Elektrophil in der C-C-Verknüpfung<sup>[58]</sup>

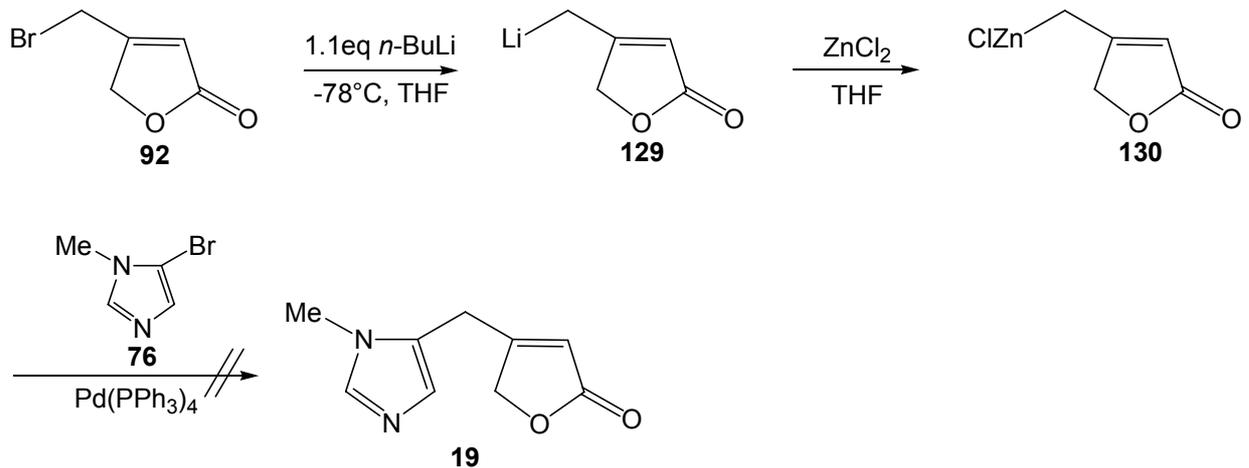
Auch der Einsatz von Stickstoffheterozyklen als Elektrophil ist vielfach beschrieben<sup>[59,60]</sup> (Schema 30). Hierbei wird fast ausschließlich unter Palladium-Katalyse gearbeitet.



**Schema 30:** Heterozyklen als Elektrophile<sup>[59,60]</sup>

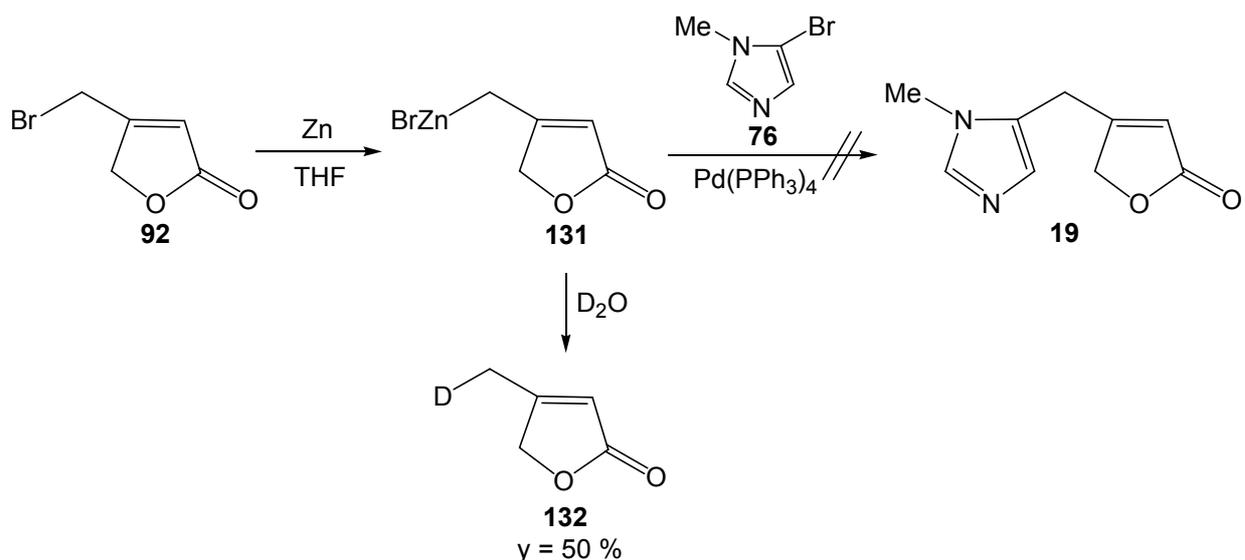
So wurde von M. Kumada et al.<sup>[59]</sup> die Mono- und Dibenzilyierung von 2,6-Dichlor- und 2,6-Dibrompyridin **124** unter Palladiumkatalyse durchgeführt, wobei Ausbeuten bis zu 60 % an monobenzyliertem Produkt erreicht wurden. L.-L. Gundersen et al. setzten benzylsubstituierte 2,6-Dichlorpurine **127** unter Palladium-Katalyse mit zinkorganischen Reagenzien um, wobei je nach übertragenem Rest **R** Ausbeuten von 50 bis 75 % erhalten werden konnten.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Synthese des Pilocarpins **1** wurde zunächst versucht, 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92** in eine zinkorganische Verbindung zu überführen. Dazu wurde 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92** bei -78°C durch Brom-Lithiumaustausch in die lithiierte Spezies **129** überführt (Schema 31)<sup>[56]</sup>, welche durch Zusatz wasserfreien Zinkchlorids zu der zinkorganischen Verbindung **130** ummetalliert wurde. Das entstehende Reagenz wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 5-Brom-1-methylimidazol **76** und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in THF gegeben. Bei der Reaktion konnte kein Produkt erhalten werden. Vielmehr wurde 5-Brom-1-methylimidazol **76** zurückgewonnen, wohingegen das Lacton unter den Reaktionsbedingungen offenbar zerstört wurde.



**Schema 31:** Darstellung des Zinkreagenzes **130** durch Ummetallierung und nachfolgende Reaktion mit 5-Brom-1-methylimidazol **76**

Um einen Brom-Lithium-Austausch zu umgehen, wurde im folgenden versucht, die zinkorganische Verbindung **131** durch direkte Insertion aktivierten elementaren Zinks zu erreichen (Schema 32). Dabei wurde die Aktivierung des Zinks nach P. Knochel<sup>[57]</sup> mit 1,2-Dibromethan und Trimethylchlorsilan gewählt. Der Reaktionsansatz wurde nach Bildung des Zinkorganyls geteilt. Zum einen wurde der Reaktionsansatz mit Deuteriumoxid gequenched, um die Menge an gebildeter Verbindung **132** zu überprüfen, zum anderen wurde Verbindung **131** mit 5-Brom-1-methylimidazol **76** und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> in THF versetzt. Die Deuterierung ergab, daß 50 % des 4-Brommethyl-2(5H)-furanons **92** in das entsprechende Zinkreagenz überführt werden konnten, die Reaktion mit 5-Brom-1-methylimidazol **76** lieferte hingegen kein Produkt.

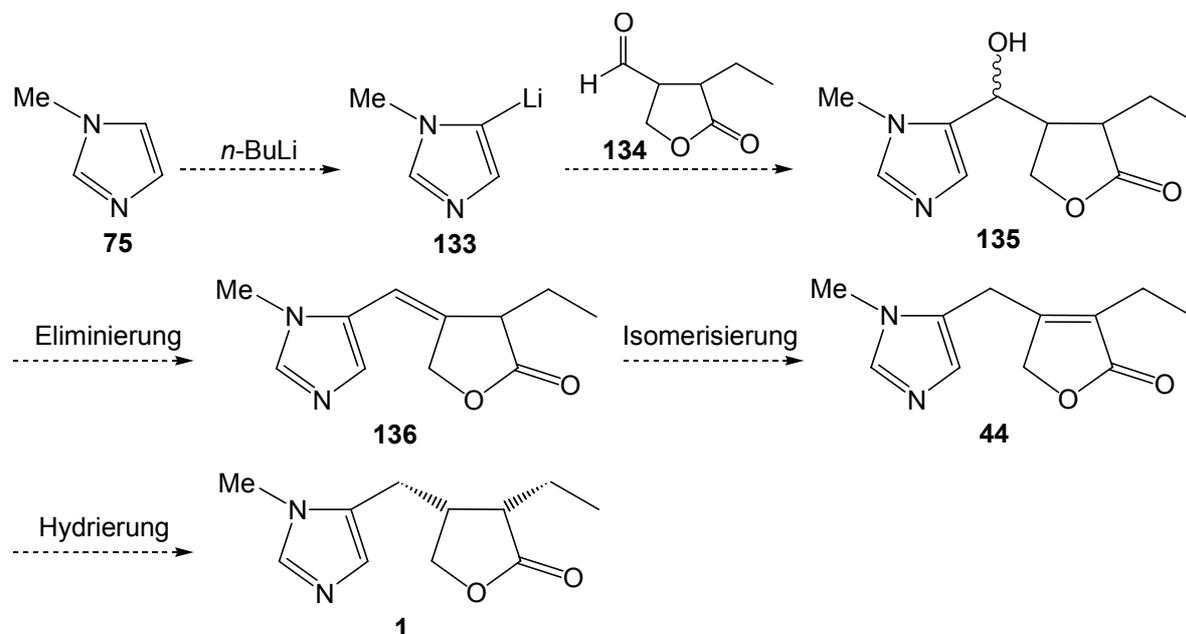


**Schema 32:** Darstellung des Zinkreagenzes **131** durch Insertion elementaren Zinks und nachfolgende Reaktion mit D<sub>2</sub>O und 5-Brom-1-methylimidazol **76**

Auf dem Gebiet der C-C-Verknüpfung via zinkorganischer Reagenzien wurden im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Versuche durchgeführt.

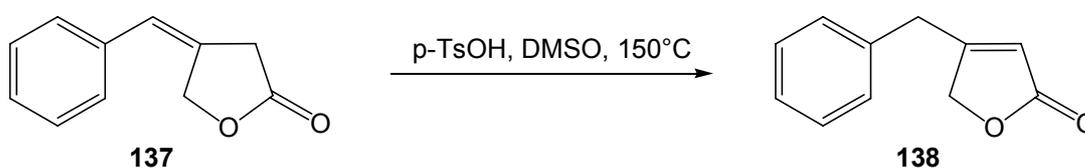
## 2.2. Lithiierte Imidazole in der Pilocarpin-Synthese

Die Addition lithiumorganischer Verbindungen an Carbonylverbindungen ist seit langem bekannt und eine probate Methode zur Bildung neuer C-C-Bindungen<sup>[61a,b]</sup>. Betrachtet man die Synthese des Pilocarpins unter dem Gesichtspunkt, die  $\sigma$ -Bindung zwischen dem Imidazol- und Lactonring durch eine Addition des Imidazols an die Aldehydfunktion des 4-Carbaldehyd-3-ethylidihydrofuran-2-ons **134** zu knüpfen, so ergibt sich der folgende mögliche Syntheseweg:



**Schema 33:** Mögliche Synthese für Pilocarpin **1**

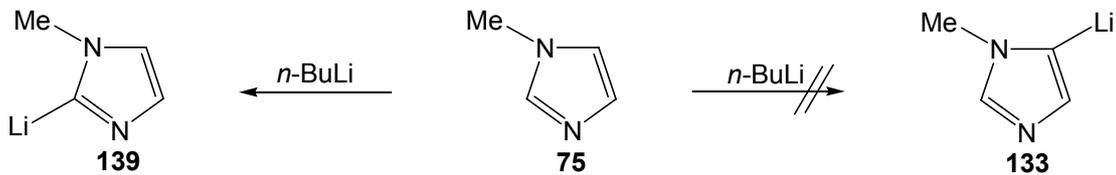
Dieser Syntheseweg macht einerseits die gezielte Lithiierung des Imidazols in 5-Position und andererseits die Entwicklung, bzw. Verbesserung der bekannten Synthesen des 3-Ethylidihydrofuran-2-on-4-carbaldehyds **134** notwendig. Die nachfolgende Eliminierung der Hydroxylgruppe in der Seitenkette von Imidazolsystemen ist in der Literatur<sup>[62]</sup> ebenso beschrieben, wie die reduktive Entfernung der Hydroxylgruppe. Diese sollte direkt zu Pilocarpin **1** führen<sup>[2]</sup>. So berichteten H. Azadi et al.<sup>[63]</sup> im Rahmen ihrer Untersuchungen zu neuen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika über die Eliminierung der Hydroxylgruppe nach Überführung in eine Phenylthioetherfunktion durch Reduktion mit Tributylzinnhydrid. Die nachfolgende Umlagerung der *exo*- in eine endocyclische Doppelbindung wird in der Literatur ebenfalls, allerdings nur für carboaromatische Systeme, beschrieben (Schema 34)<sup>[64]</sup>. Sie kann beispielsweise durch Erhitzen der Verbindung **137** unter Einwirkung von *p*-Toluolsulfonsäure erreicht werden.



**Schema 34:** Verschiebung der *exo*-zyklischen Doppelbindung<sup>[64]</sup>

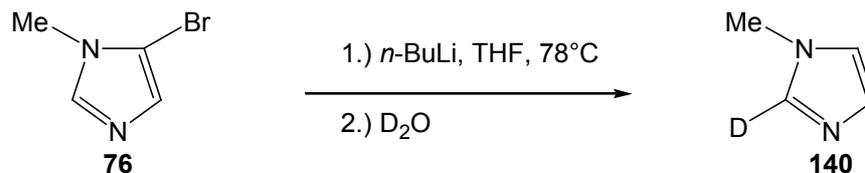
### 2.2.1. Das Problem der Lithiierung des Imidazols in 5-Position

Für die Synthese des Pilocarpins **1** werden in 5-Position lithiierte Imidazole benötigt. Bei der direkten Lithiierung von Imidazolen stellt sich das Problem, daß nicht die 5-Position sondern vielmehr die 2-Position die acideste Stelle des Moleküls darstellt. Aus diesem Grund führt die Lithiierung immer zu der Lithiumspezies **139** (Schema 35)<sup>[65]</sup>.



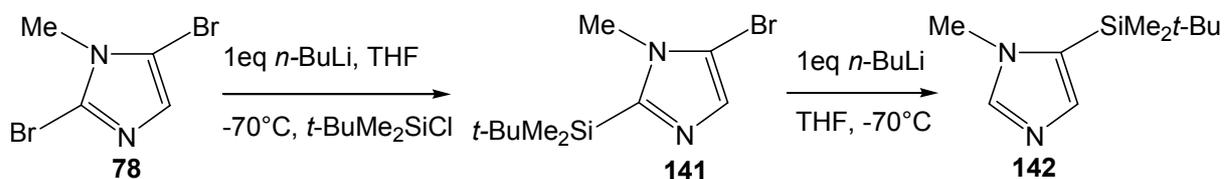
**Schema 35:** Direkte Lithiierung von *N*-Methylimidazol **75**

Auch der Versuch, die Lithiierung in 5-Position durch Brom-Lithium-Austausch zu erreichen, führte nicht zum gewünschten Produkt. Durch Deuterierungsversuche ließ sich nachweisen, daß es zur Bildung des 2-Deutero-1-methylimidazols **140** kommt (Schema 36).



**Schema 36:** Brom-Lithium-Austausch an 5-Brom-1-methylimidazol **76**

In der Literatur wird dieses Phänomen ebenfalls beschrieben. G. Shapiro und M. Marzi<sup>[66]</sup> beobachteten den Effekt der Wanderung von Substituenten sogar bei der Lithiierung von in 2-Position durch sperrige Gruppen geschützten 1-Methylimidazolen (Schema 37).

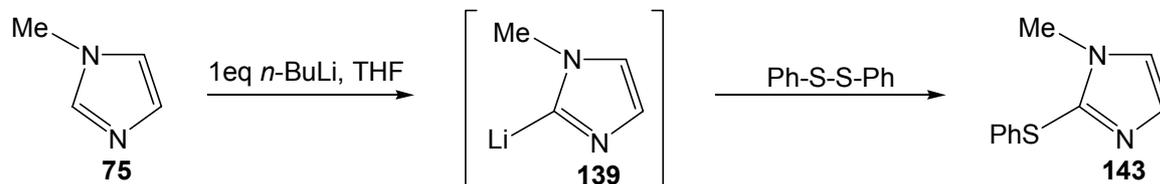


**Schema 37:** Lithiierung geschützten 1-Methylimidazols **141**<sup>[66]</sup>

Sie konnten zeigen, daß die Wanderung von Substituenten auch bei Verwendung der Thiophenoether-Schutzgruppe auftritt, hier allerdings sehr viel langsamer abläuft. Aus diesem Grund favorisierten sie die Thiophenoether-Schutzgruppe in ihren weiteren Versuchen, eine Substitution in 5-Position zu erreichen.

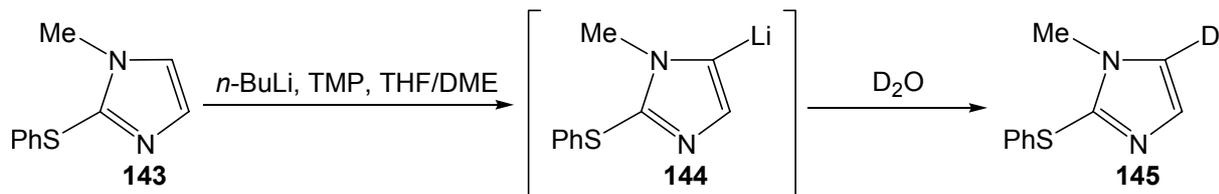
In Anlehnung an die Vorschrift von G. Shapiro<sup>[66]</sup> wurde 1-Methylimidazol zuerst in 2-Position durch die Einführung eines Thiophenoether-Substituenten geschützt. Dies konnte durch

Reaktion des 1-Methylimidazols **75** mit einem Äquivalent *n*-Butyllithium in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  und anschließende Behandlung mit Diphenyldisulfid erreicht werden (Schema 38). 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazol **143** konnte dabei in einer Ausbeute von 89 % nach fraktionierter Destillation im Hochvakuum erhalten werden.



**Schema 38:** Darstellung des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazols **143**

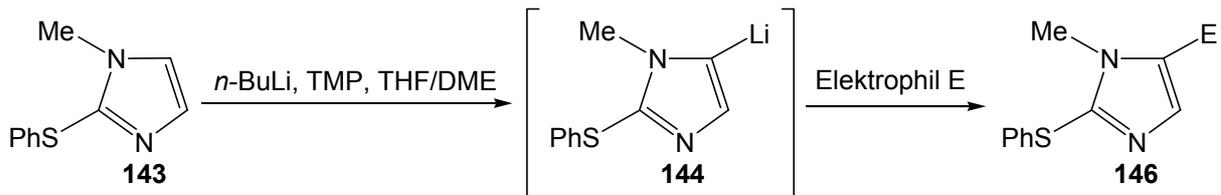
Das so erhaltene 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazol **143** konnte unter den von G. Shapiro<sup>[66]</sup> beschriebenen Bedingungen in 5-Position lithiiert werden. Dazu wurde 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazol **143** in einem Lösungsmittelgemisch von THF und DME (2:1) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von LTMP, dargestellt aus äquivalenten Mengen *n*-Butyllithium und Tetramethylpiperidon, deprotoniert. Der Nachweis der vollständigen Lithiierung konnte durch Deuterierung erbracht werden (Schema 39).



**Schema 39:** Lithiierung des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazols **143**

### 2.2.2. Umsetzungen des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazols **143** mit Elektrophilen

Unter den oben beschriebenen Bedingungen sollte versucht werden, das 5-Lithio-1-methyl-2-thiophenyl-imidazol **143** mit unterschiedlichen Elektrophilen umzusetzen. Dabei wurden die entsprechenden Reagenzien analog der Vorschrift von G. Shapiro<sup>[66]</sup> bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zu der Lösung des Nucleophils gegeben (Schema 40). Die durchgeführten Versuche sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.



**Schema 40:** Umsetzungen des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazols **143** mit Elektrophilen

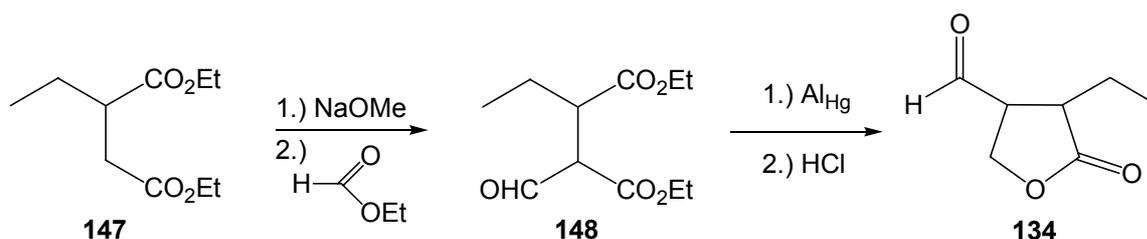
**Tabelle 2:**

Nr.	Elektrophil	Umsatz
1	Benzylbromid <b>107</b>	-
2	4-Brommethyl-2(5H)furanon <b>92</b>	-
3	Allylbromid <b>108</b>	-
4	Allylbromid <b>108</b> + DMPU	-
5	Benzaldehyd	✓, >80 %
6	2,3-Epoxybutan	-
7	Styroloxid	✓, < 5 %
8	Styroloxid + DMPU	✓, < 5 %

Die in Tabelle 2 aufgeführten Versuche machen deutlich, daß die Lithiumspezies **144** nicht geeignet scheint, mit Alkylhalogeniden zu reagieren (Nr. 1-4). Dabei brachte auch die Verwendung eines Hilfsreagenzes keine Verbesserung. Auch die Addition der Lithiumspezies an Epoxide (Nr. 6-8) lieferte nur mäßige Ergebnisse. Einzig die Addition des 5-Lithio-1-methyl-2-thiophenyl-imidazols **144** an Carbonylfunktionen sollte einen aussichtsreichen Weg zur Synthese des Pilocarpins **1** darstellen. Wie bereits beschrieben, machte dies die Synthese des 3-Ethyl-dihydrofuran-2-on-4-carbaldehyds **134** notwendig.

### 2.2.3. Darstellung des 3-Ethyl-dihydrofuran-2-on-4-carbaldehyds **134**

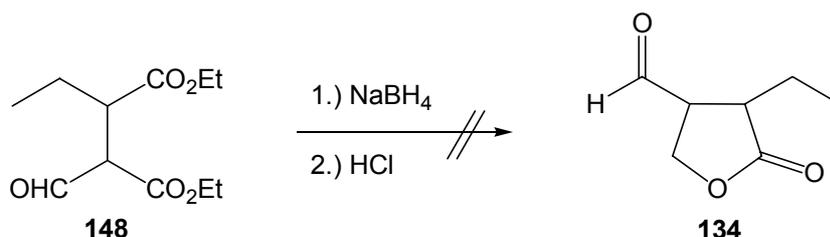
Die Darstellung des Aldehyds **134** wurde erstmals von Preobrashenski et al.<sup>[67]</sup> beschrieben (Schema 41). Ausgehend von Ethylbernsteinsäurediethylester **147** erfolgt eine Formylierung mit Ethylformiat und Natriummethanolat zu Verbindung **148**. Es schließt sich die Reduktion der Aldehydfunktion in Gegenwart der Esterfunktionen mit amalgamiertem Aluminium an, nach der die saure Hydrolyse der Estergruppen eine spontane Lactonisierung zum gewünschten Produkt **134** ermöglicht.



**Schema 41:** Synthese von des 3-Ethyl-dihydrofuran-2-on-4-carbaldehyds **134** nach Preobrashenski<sup>[67]</sup>

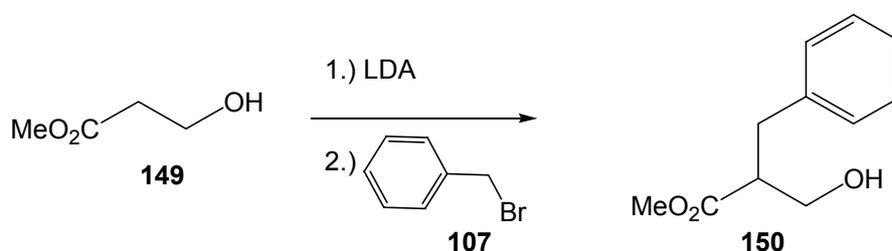
Alternativ zu der Reduktion der Aldehydgruppe mit amalgamiertem Aluminium wird von Preobrashenski et al.<sup>[67]</sup> auch die Reduktion mit Raney-Nickel unter 100 bar Wasserstoffdruck bei einer Temperatur von 120°C beschrieben.

Der von Preobrashenski beschrittene Syntheseweg sollte im Rahmen dieser Arbeit verbessert werden, um den Aldehyd **134** in deutlich höheren Ausbeuten und unter praktikableren Bedingungen zu erhalten. Als Alternative zu der Reduktion mit amalgamiertem Aluminium wurde die Reduktion mit Natriumborhydrid, gefolgt von saurer Aufarbeitung, durchgeführt (Schema 42). Die Darstellung des 2-Formyl-3-ethylbernsteinsäurediethylesters **148** nach der Methode von Preobrashenski gelang in guten Ausbeuten, eine Reduktion konnte mit Natriumborhydrid jedoch nicht erreicht werden. Da die apparativen Möglichkeiten eine Reduktion unter den angegebenen Druckverhältnissen nicht zuließen, wurde nach alternativen Synthesewegen gesucht.



**Schema 42:** Reduktion des 2-Formyl-3-ethylbernsteinsäurediethylesters **148**

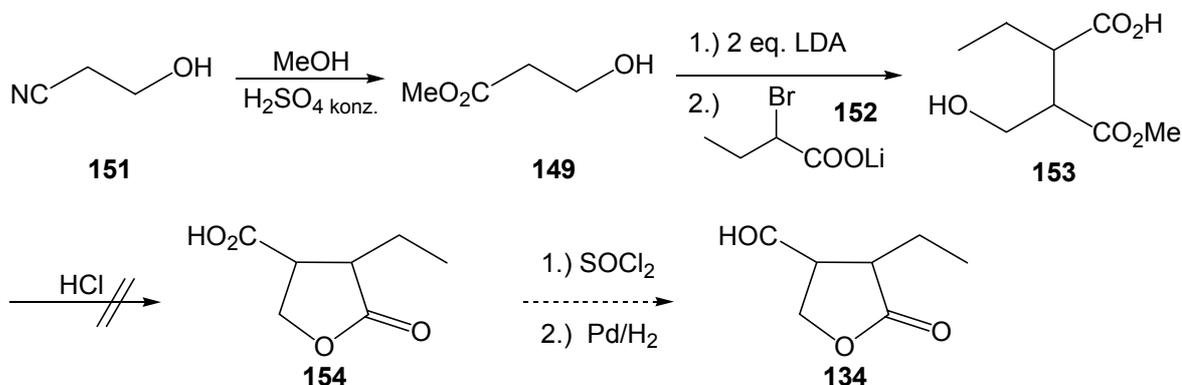
Ein alternativer Syntheseweg wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von N. P. Peet et al.<sup>[68]</sup> entwickelt. Sie konnten ausgehend von 3-Hydroxypropionsäure **149** den 2-(Hydroxymethyl)-3-phenylpropionsäuremethylester **150** nach Deprotonierung des Methylesters in  $\alpha$ -Position durch eine Substitutionsreaktion mit Benzylbromid **107** darstellen (Schema 43).



**Schema 43:** Synthese von 2-(Hydroxymethyl)-3-phenylpropionsäuremethylesters **150**<sup>[68]</sup>

Diese Methode wurde bereits 1973 von J. H. Herrmann und R. H. Schlessinger<sup>[69]</sup> beschrieben, die auch Allylbromid oder mit funktionellen Gruppen substituierte Halogenide zur Kupplung einsetzen. S. Das et al.<sup>[70]</sup> zeigten außerdem, daß sich auch bromierte Ester als Halogenkomponente in dieser Reaktion eignen.

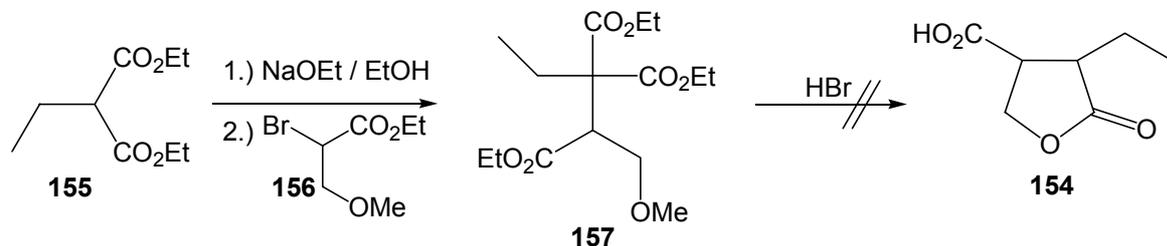
Aufgrund der Literaturergebnisse wurde der folgende Syntheseweg für den 3-Ethyl-dihydrofuran-2-on-4-carbaldehyd **134** entwickelt (Schema 44):



**Schema 44:** Synthese der 3-Ethyl-dihydrofuran-2-on-4-carbonsäure **154**

Dabei wurde 3-Hydroxypropionsäuremethylester **149** nach Literatur<sup>[71]</sup> aus 3-Hydroxy-propionitril **151** dargestellt. Dieser wurde mit 2 Äquivalenten LDA deprotoniert und mit dem Lithiumsalz der 2-Brombuttersäure **152** in Anlehnung an eine Vorschrift von N. Petraghani und M. Yonashiro<sup>[72]</sup> zur Reaktion gebracht. Nach saurer Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **154**, aus welchem der Aldehyd **134** nach Überführung in das entsprechende Säurechlorid durch Rosenmund-Reduktion zugänglich sein sollte, nicht isoliert werden.

Die Darstellung der Säure **154** auf einem alternativen Syntheseweg in Anlehnung an Vorschriften von V. L. Heasley et al.<sup>[73]</sup> und R. W. Woodard<sup>[74]</sup>, ausgehend von 2-Brom-3-methoxy-propionsäuremethylester **156** und Ethyldiethylmalonat **155**, lieferte ebenfalls nicht das gewünschte Produkt **154** (Schema 45).



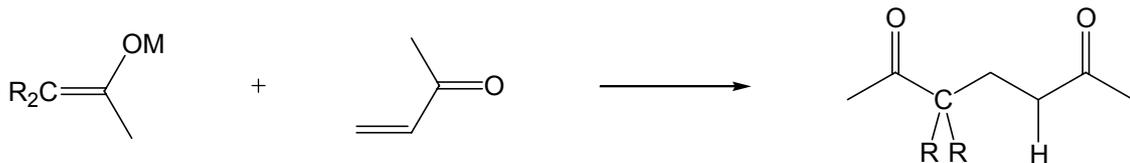
**Schema 45:** Darstellung der 3-Ethyl-dihydrofuran-2-on-4-carbonsäure **154**

Obwohl im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden konnte, daß eine Addition des 5-Lithio-1-methyl-2-thiophenyl-imidazols **143** an eine Carbonylkomponente gute Ausbeuten liefert (siehe Tabelle 2), konnte Pilocarpin **1** auf diesem Wege analog zu Schema 33 nicht dargestellt werden. Grund hierfür waren die Schwierigkeiten, den benötigten Aldehyd **134** in einer kurzen, effizienten Synthese zu erhalten.

## 2.3. Die 1,4-Addition (*Michael-Addition*) als Schlüsselschritt in der Pilocarpin-Synthese

### 2.3.1. Die Michael-Addition

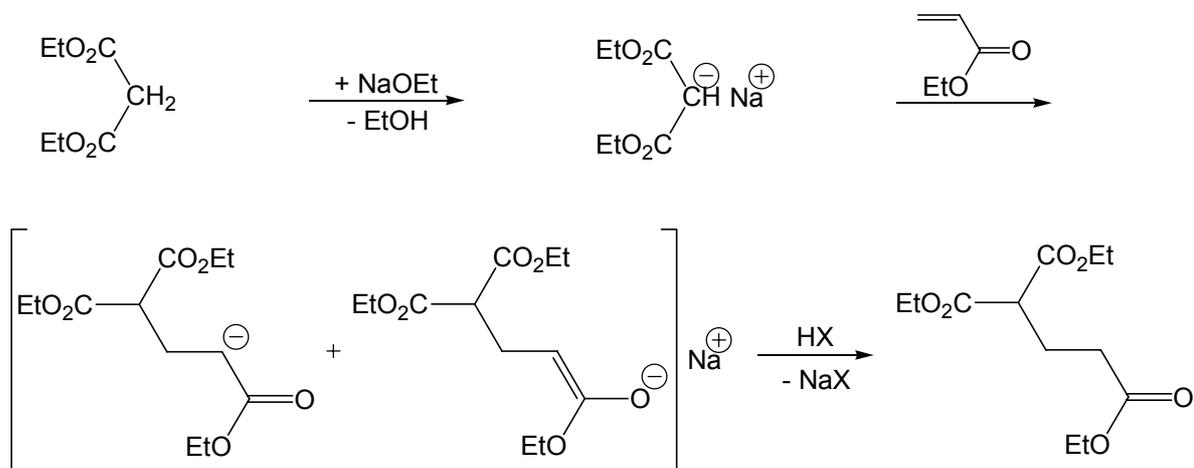
Unter der klassischen Michael-Addition versteht man die Addition von Enolat-Anionen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen (Schema 46)<sup>[75]</sup>. Dieser Reaktionstyp wurde erstmals 1887 von M. Michael<sup>[76]</sup> beschrieben.



**Schema 46:** Die klassische Michael-Addition<sup>[75]</sup>

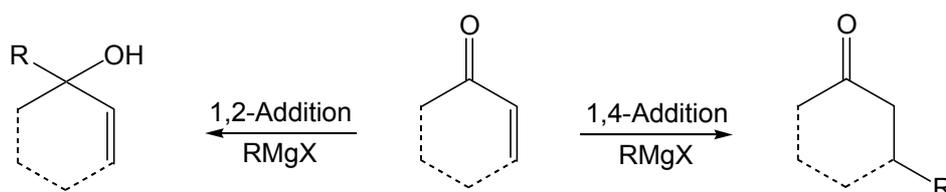
Heute verbreiteter ist die Definition der Michael-Addition als 1,4-Addition von Carbanionen an durch elektronenziehende Gruppen Z substituierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen, die häufig auch als "Michael-artige" Reaktionen bezeichnet werden<sup>[77]</sup>. Dabei eignen sich insbesondere Malonester, Cyanessigester,  $\beta$ -Ketoester, Aldehyde, Ketone und acide Kohlenwasserstoffverbindungen als C-H-acide Komponente. Als elektronenziehende Substituenten der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Verbindungen werden im allgemeinen Aldehyd-, Keto-, Ester-, Amid-, Nitril-, Nitro- oder Sufonylgruppen verwendet.

Die Michael-Addition stellt als Brutto-Reaktion formal eine Addition an eine C-C-Doppelbindung dar, obwohl die angesprochenen C-H-aciden Verbindungen an einfache C-C-Doppelbindung nicht addieren. Dies lässt sich durch die Betrachtung des Reaktionsmechanismus erklären:



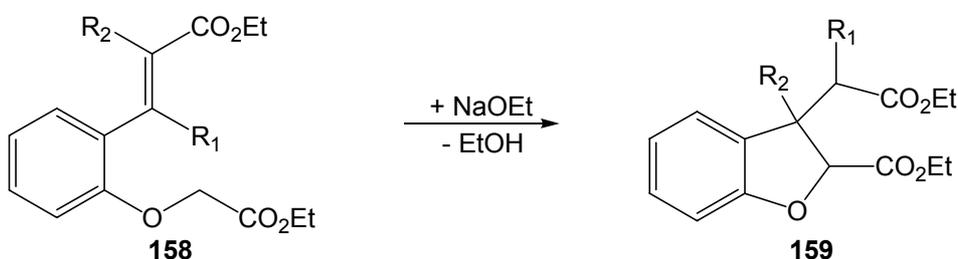
**Schema 47:** Mechanismus der Michael-Addition<sup>[77]</sup> am Beispiel der Reaktion von Diethylmalonats mit Etyhlacrylat

Dabei greift das Nucleophil, das durch Zugabe einer Base zu der CH-aciden Verbindung erzeugt wird, immer das  $\beta$ -C-Atom des Michael-Akzeptors an, da das so gebildete Anion durch Delokalisation der negativen Ladung stabilisiert wird. Im nachfolgenden Reaktionschritt wird das Anion durch Protonierung oder Folgereaktionen abgefangen<sup>[78]</sup>. Folgereaktionen können hierbei Alkylierungen mit Alkyl- oder Arylhalogeniden<sup>[79]</sup>, Aldolreaktionen<sup>[80]</sup> mit Aldehyden oder auch Rückbildungen des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Systems unter Reeliminierung<sup>[81]</sup> einer Abgangsgruppe sein (s. u.). Als Nebenreaktion zur 1,4-Addition beobachtet man die kinetisch begünstigte 1,2-Addition an die C-O-Doppelbindung (Abbildung 6), die insbesondere bei  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden auftritt. Unter thermodynamischen Bedingungen wird häufig das 1,4-Additionsprodukt bevorzugt gebildet<sup>[77]</sup>. Da es sich bei der Michael-Reaktion<sup>[77]</sup> um eine reversible Reaktion handelt, kann auch die Retro-Michael-Addition stattfinden. Durch Wahl der Reaktionsbedingungen kann gesteuert werden, ob die Additions- oder die Retro-Reaktion bevorzugt wird. Eine weitere beobachtete Nebenreaktion ist die Polymerisation der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Edukte.



**Abbildung 6:** Konkurrenz zwischen 1,4- und 1,2-Addition

Die Michael-Addition stellt eine der herausragendsten und am vielfältigsten anwendbaren Methoden der C-C-Verknüpfung dar. So kann neben der intermolekularen Reaktion auch die intramolekulare Michael-Reaktion durchgeführt werden, die den Aufbau komplexer carbo- und heterocyclischer Ringsysteme erlaubt (Schema 48), wie sie besonders bei der Synthese von Naturstoffen häufig von Interesse sind<sup>[82]</sup>. So lassen sich mit Hilfe der Michael-Addition beispielsweise Cumarine des Typs **159** synthetisieren.



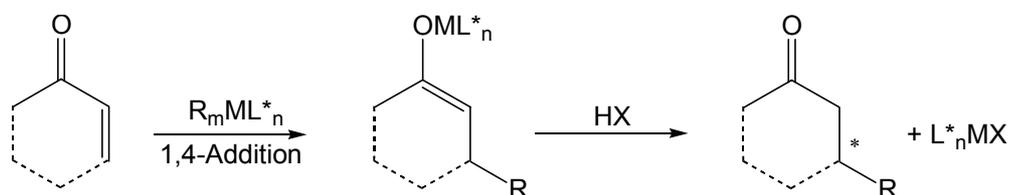
**Schema 48:** Darstellung von Cumarinen durch Michael-Addition<sup>[82]</sup>

### 2.3.2. Stereochemische Kontrolle bei der 1,4-Addition

Stereochemisch verläuft die Michael-Addition im allgemeinen als *trans*-Addition, wobei das thermodynamisch stabilere Isomer gebildet wird.

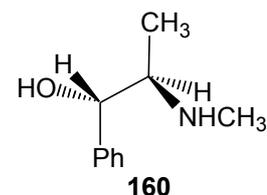
Enthalten sowohl der Michael-Akzeptor als auch des Nucleophil je ein Stereozentrum, oder finden Folgereaktionen (Alkylierung, Aldol, o.ä.) statt, so kommt es im allgemeinen zur Bildung von Diastereomeren (einfache Diastereoselektivität). Bei Addition von Enolaten läßt sich durch Betrachtung der Geometrie des Übergangszustandes bei kinetisch kontrollierten 1,4-Additionen voraussagen, welches Produkt entsteht.<sup>[83]</sup>

Neben der Kontrolle der Diastereoselektivität kann durch Einsatz chiraler Reagenzien zusätzlich eine Enantioselektivität erzielt werden. Eine ausführliche Übersicht zu diesem Thema findet sich bei N. Krause<sup>[84]</sup>. Die Enantioselektivität wird dabei durch einen chiralen Liganden  $L^*$  gesteuert, der die Stereochemie bei der Addition des Nucleophils kontrolliert (Abbildung 7).

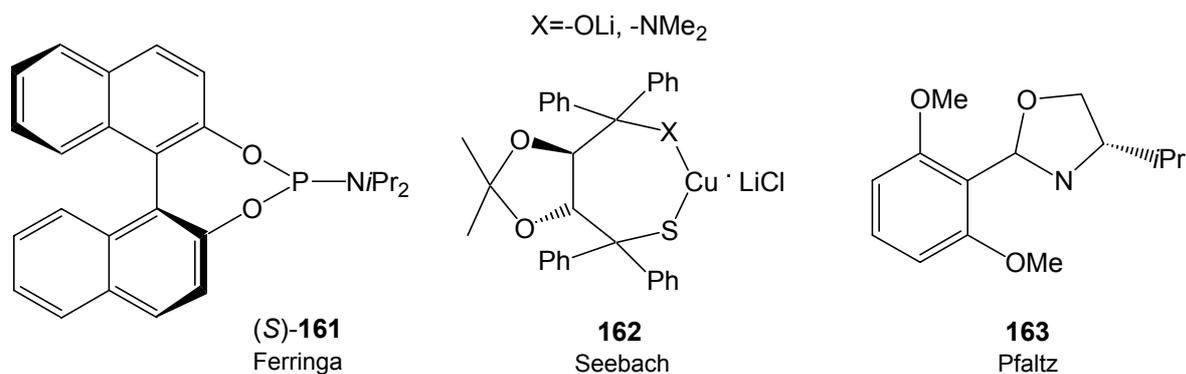


**Abbildung 7:** Schematische Darstellen der enantioselektiven 1,4-Addition

Eine klassische Methode der enantioselektiven 1,4-Addition stellt die Verwendung chiraler Cuprate des Typs  $RCu(L^*)Li$  dar. Ein dabei häufig verwendeter chiraler Ligand ist (+)-Ephedrin **160**. Problematisch ist bei dieser Methode, daß das Cuprat in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden muß. In den vergangenen Jahren wurden allerdings eine Vielzahl von Methoden publiziert, die es ermöglichen die 1,4-Addition mit guten Enantioselektivitäten bei gleichzeitig hohen Diastereoselektivitäten katalytisch und mehr oder weniger unabhängig vom verwendeten Akzeptor-Substrat, durchzuführen.



Eine der verbreitetsten Methoden ist die Verwendung von Kupferkatalysatoren. Als Liganden werden meist Binaphthalen-<sup>[85]</sup> **161**, TADDOL-<sup>[86,87]</sup> **162** und Oxazolin-Derivate<sup>[84]</sup> **163** (Abbildung 8) verwendet. Organolithium-, Organozink- und Grignardreagenzien stellen die größte Gruppe der verwendeten Nucleophile dar.

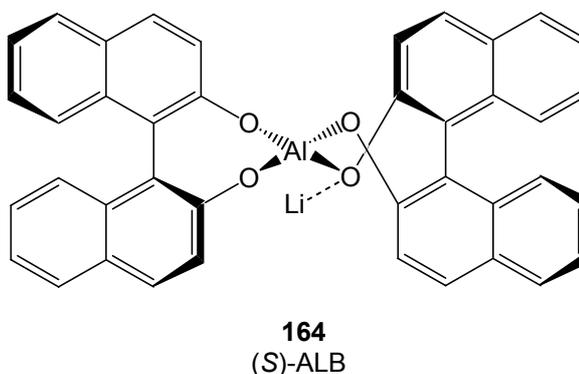


**Abbildung 8:** Beispiele für in der Kupfer-katalysierten 1,4-Addition eingesetzte chirale Liganden

Für diese Art der 1,4-Addition eignen sich insbesondere zyklische und azyklische Enone, ungesättigte Lactone sowie Nitroolefine und -cumarine als Akzeptor-Substrate. Problematisch erweist sich die Verwendung der cyclischen 5-Ring-Akzeptoren. So wird bei Cyclopentenon trotz guter Enantioselektivitäten eine extrem niedrige chemische Ausbeute beobachtet, 2(5*H*)-Furanon **81** hingegen liefert bei guten chemischen Ausbeuten nur unbefriedigende Enantioselektivitäten<sup>[84]</sup>.

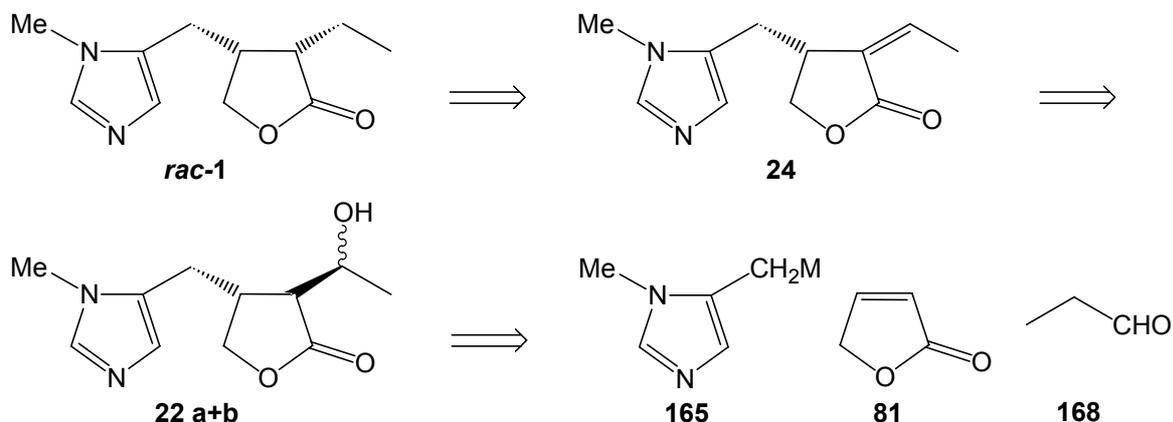
Auch die Verwendung von Nickel- Cobalt- und Rhodiumkatalysatoren, sowie Alkalimetall-, Aluminium- und Titankatalysatoren wird in der Literatur eingehend beschrieben<sup>[84]</sup>. Diese Varianten der enantioselektiven 1,4-Addition sind aber meist stark substratspezifisch bezüglich Nucleophil und Akzeptor.

Eine weitere Katalysator-Spezies, die Heterobimetall-Katalysatoren wie beispielsweise das (*S*)-ALB **164**, die im wesentlichen von M. Shibasaki<sup>[88,89]</sup> beschrieben werden, liefert neben exzellenten chemischen Ausbeuten auch hohe Enantiomerenüberschüsse. Durch ihre Anwendbarkeit mit einer großen Bandbreite von Nucleophilen, eignet sich die Methode gut zur Synthese von Naturstoffen, wie zum Beispiel der Prostaglandine.





Seitenkette liefern, aus denen ebenfalls durch *syn*-Hydrierung racemisches Pilocarpin **rac-1** zugänglich sein sollte.



**Schema 51:** Retrosynthetischer Ansatz für die Darstellung des Pilocarpins **1** durch “one-pot” Michael/Aldol-Reaktion

Wie aus den retrosynthetischen Ansätzen ersichtlich ist, wird für alle drei möglichen Reaktionswege nur eine Art von Imidazol-Derivat benötigt. Als Lactonkomponente eignet sich sowohl für die “one-pot” Michael/Alkylierungs-Reaktion, als auch für die “one-pot” Michael/Aldol-Reaktion das käufliche 2(5*H*)-Furanon **81**. Die Lactonderivate des Typs **167**, die in der 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Reaktion eingesetzt werden, können aus einfachen Vorstufen synthetisiert werden. Die Synthesen für die Imidazol- und Lactonderivate werden in den folgenden Kapiteln **2.3.4.** und **2.3.5.** besprochen.

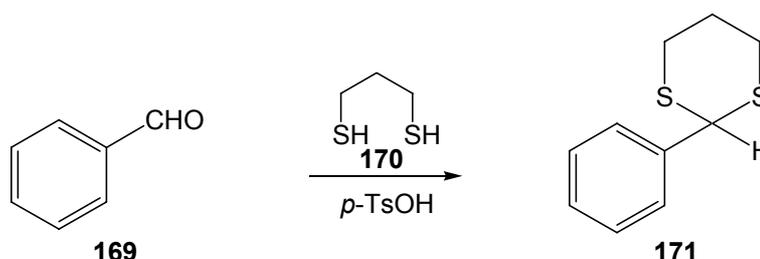
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle oben beschriebenen Methoden der 1,4-Addition durchgeführt. Die dabei erzielten Ergebnisse sind in den Kapiteln **2.3.6. – 2.3.10.** beschrieben.

### 2.3.4. Darstellung von Nukleophilen mit umgepolter Reaktivität

In der 1,4-Addition werden Kohlenstoff-Nukleophile benötigt, die mit entsprechenden Elektrophilen (Michael-Akzeptoren) reagieren. Als Kohlenstoff-Nukleophile eignen sich hierzu insbesondere Alkalimetall<sup>[90]</sup> und zinkorganische Verbindungen<sup>[56]</sup>, sowie Organocuprate<sup>[91,92]</sup>. Auf die Schwierigkeiten, Zinkorganyle und Cuprate des Imidazols darzustellen und zur Reaktion zu bringen, wurde bereits in Kapitel 2.1. berichtet. Aus diesem Grunde wurde im Rahmen der Untersuchungen zur 1,4-Addition ein anderer Weg eingeschlagen.

Durch Darstellung entsprechender Carbonyl-Verbindungen und Umsetzung mit Thiolen können Reagenzien mit umgepolter Reaktivität synthetisiert werden, wie sie von D. Seebach<sup>[93]</sup> beschrieben wurden. Diese eignen sich in hervorragendem Maße zur 1,4-Addition an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen und wurden in der Literatur bereits eingehend und sehr erfolgreich zur Synthese vieler Naturstoffe, vor allem der Verbindungsklasse der Lignane, eingesetzt<sup>[94,95]</sup>.

Als Modellsystem wurde das bereits in der Literatur beschriebene<sup>[96a,b]</sup> und zur 1,4-Addition an offenkettige Michaelssysteme eingesetzte<sup>[97a-c]</sup> 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** synthetisiert. Es ist in einer einfachen Synthese aus käuflichem Benzaldehyd **169** durch Acetalisierung mit 1,3-Propanedithiol **170** in Chloroform unter Einwirkung katalytischer Mengen Säure zugänglich. Die Synthese (Schema 52) konnte mit einer Ausbeute von 99 % nach Umkristallisation durchgeführt werden.

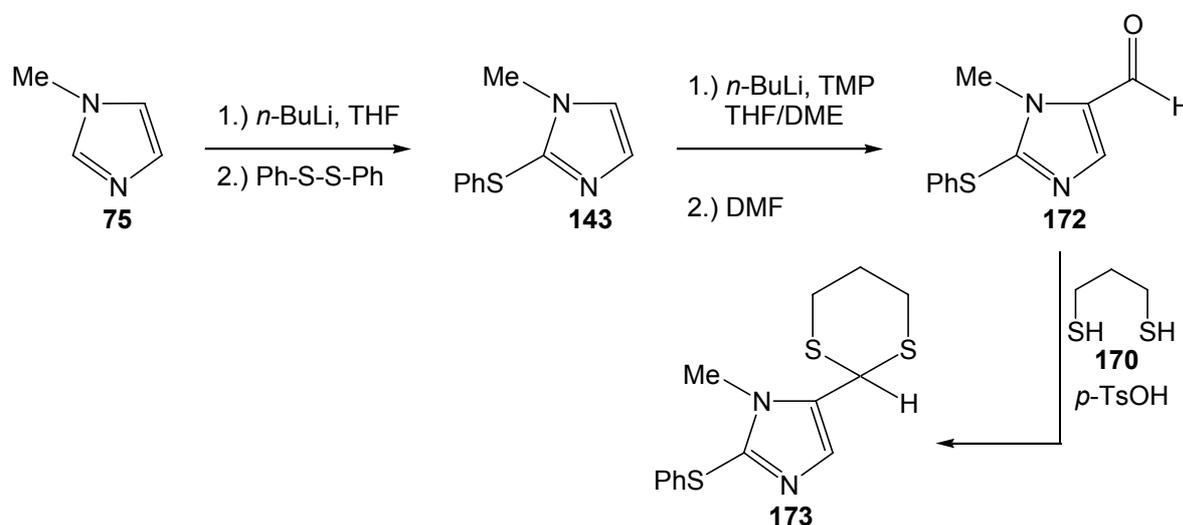


**Schema 52:** Darstellung des 2-Phenyl-[1,3]-dithians **171**

Die Darstellung vergleichbarer Thioacetale des Imidazols machte zunächst die Synthese entsprechender Aldehyde notwendig, die anschließend zu Thioacetalen umgesetzt werden konnten.

Nach einer Methode von G. Shapiro<sup>[98]</sup> wurde in einer zweistufigen Synthese der in 2-Position mit der Thiophenyl-Schutzgruppe versehene Aldehyd **172** dargestellt (Schema 53). Die Synthese des geschützten 1-Methylimidazols **143** wurde ausgehend von käuflichem 1-Methylimidazol **75** geführt. Dieses wurde mit *n*-BuLi bei  $-78^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und mit Diphenyldisulfid umgesetzt. Das entstehende Produkt wurde im Hochvakuum fraktioniert

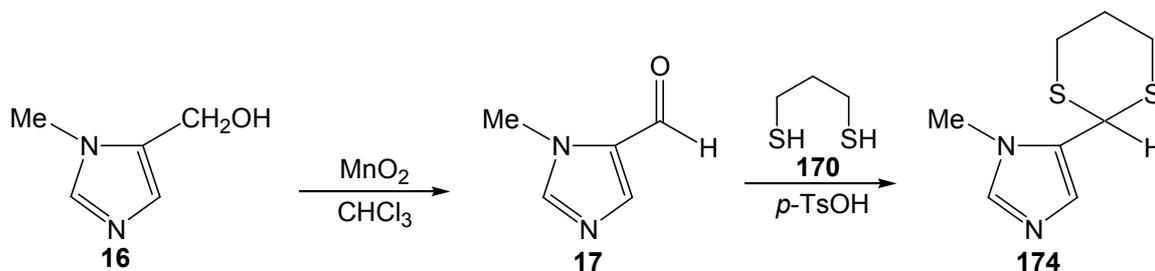
destilliert und war in einer Ausbeute von 89 % erhältlich. Die Deprotonierung des 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazols **143** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit LTMP in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/DME 2:1 und anschließender Reaktion des Anions mit *N,N'*-Dimethylformamid führte zum Aldehyd **172**. Dieser konnte laut  $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchung mit 97 % Umsatz erhalten werden und wurde im folgenden ungereinigt eingesetzt. Eine säulenchromatographische Feinreinigung lieferte den Aldehyd **172** in einer Ausbeute von 88 % als hoch kristallinen intensiv gelben Feststoff. Es zeigte sich, daß die Umsätze bei der Darstellung des Aldehyds **172** stark von der exakten Zusammensetzung des Lösungsmittelgemischs und der Temperaturkontrolle während der Reaktion abhing. Schon geringe Abweichungen führten zu einem dramatischen Ausbeuteverlust. Nachteilig wirkte sich besonders die Sensibilität gegenüber der Ansatzgröße aus. So zeigte sich, daß die Reaktion bei einer Ansatzgröße von 10 mmol die größtmögliche Ausbeute lieferte. Eine Ansatzvergrößerung oder Verkleinerung lieferte drastische Einbußen bezüglich der Ausbeute. Ausgehend vom Aldehyd **172** konnte erstmals nach der für Benzaldehyd bereits beschriebenen Methode unter Einwirkung von 1.1 Äquivalenten *p*-Toluolsulfonsäure unter Entfernung des bei der Reaktion entstehenden Wassers mittels Molekularsieb 4 Å das cyclischen Thioacetal **173** dargestellt werden. Es konnte aus Diethylether in Form feiner farbloser Nadeln kristallisiert werden und war in einer Ausbeute von 78 % nach säulenchromatographischer Reinigung erhältlich. Bei guten Reaktionsumsätzen (>90 %) konnte das Produkt auch durch Umkristallisation aus Methanol erhalten werden.



**Schema 53:** Darstellung des 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazols **173**

Der Vorteil der oben gezeigten Synthese liegt klar in ihrer geringen Stufenzahl und damit in einer hohen Gesamtausbeute von 67 % ausgehend von 1-Methylimidazol **75**. Nachteilig wirkt sich jedoch aus, daß dieser Syntheseweg für eine Anwendung im größeren Maßstab aus oben genannten Gründen ungeeignet scheint. Daher wurde auch das ebenfalls in der Literatur bisher nicht beschriebene zyklische Thioacetal **174** entwickelt, welches aus dem bereits zur Darstellung des 5-Brommethyl-1-methylimidazol-Hydrobromids **74** benötigten Alkohol **16** in 3

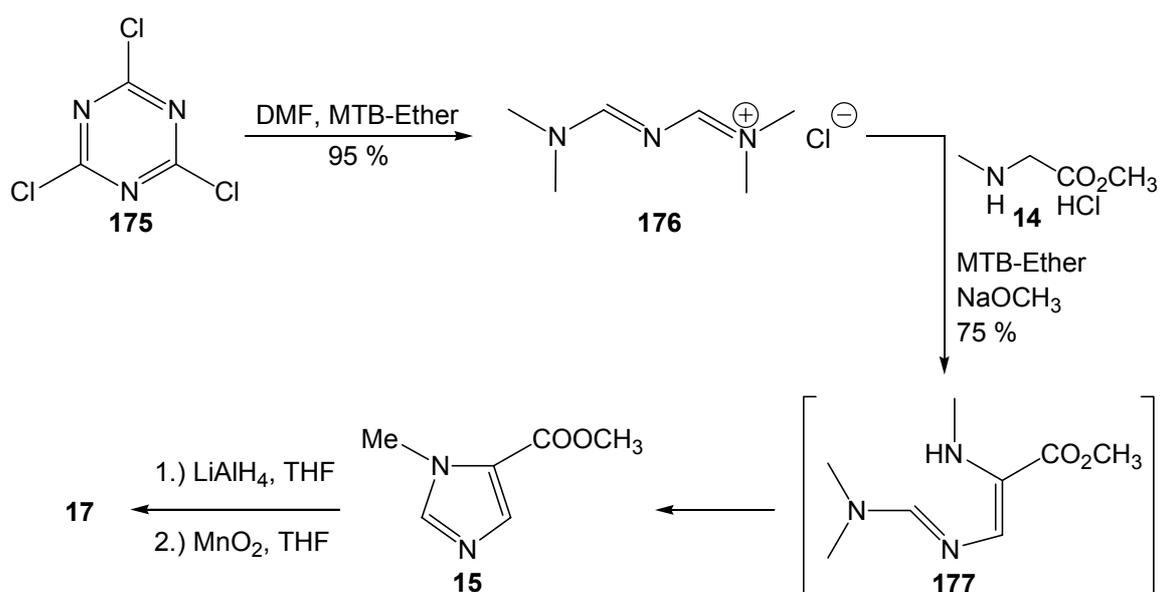
Stufen zugänglich war (Schema 54). Dazu wurde der Alkohol **16** zunächst nach einer Methode von H. Rapoport et al.<sup>[20]</sup> in einer Ausbeute von 88 % mit aktiviertem Mangandioxid in Chloroform zum (1-Methyl-5-imidazolyl)-carbaldehyd **17** oxidiert und anschließend analog der oben vorgestellten Methode zum cyclischen Thioacetal **174** umgesetzt, welches nach Umkristallisation aus Diethylether in Form farbloser Kristalle in 84 % Ausbeute erhalten werden konnte.



**Schema 54:** Darstellung des 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-imidazols **174**

Auf diesem Reaktionsweg gelang erstmalig die Synthese des Thioacetals **174** ausgehend vom Alkohol **16** in einer Gesamtausbeute von 74 %. Die Synthese des Alkohols **16** (Schema 9, s. Seite 19) umfaßt jedoch insgesamt fünf Stufen, die eine Gesamtausbeute von nur 29 % liefern. Damit ergibt sich eine Ausbeute über alles von 21 %. Der Vorteil dieser Methode liegt allerdings darin, daß die Möglichkeit besteht, auch große Mengen des Thioacetals **174** darstellen zu können.

In der Literatur wird zudem eine von R. Kirchlechner et al.<sup>[99]</sup> stammende alternative Syntheseroute zum (1-Methyl-5-imidazolyl)-carbaldehyd **17** beschrieben, mit deren Hilfe laut Literatur ebenfalls größere Mengen des Aldehyds synthetisiert werden können (Schema 55).



**Schema 55:** Darstellung des Aldehyds **17** nach Kirchlechner et al.<sup>[99]</sup>

Ausgehend von Cyanurchlorid **175**, welches durch Reaktion mit DMF in [3-(Dimethylamino)-2-azaprop-2-enyliden]-dimethylammoniumchlorid **176** umgewandelt wird, wird durch Kondensation mit Sarcosinmethylester **14** das postulierte Intermediat **177** gebildet. Durch Eliminierung von Dimethylamin bildet sich hieraus der Ester **15**, der mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **16** reduziert und ohne Isolierung des Produktes anschließend mit Mangandioxid zum Aldehyd **17** oxidiert wird. Die Synthese nach Kirchlechner liefert den Aldehyd **17** ausgehend von Cyanurchlorid **175** in einer Gesamtausbeute von 47 %.

### 2.3.5. Darstellung der benötigten Lactonderivate

Bei Anwendung der 1,4-Addition bei der Synthese des Pilocarpins **1** werden als Akzeptorsysteme ungesättigte Lactonderivate benötigt. Dabei handelt es sich um 2(5*H*)-Furanon **81** und dessen Derivate. Wie bereits unter **2.3.3.** gezeigt, kann die 1,4-Addition prinzipiell auf zwei unterschiedlichen Wegen geführt werden:

Nach Addition eines Nucleophils (Carbanionen der Dithiane **173** und **174**) an kommerziell erhältliches 2(5*H*)-Furanon **81**, kann das entstehenden Enolat durch anschließende Aldolreaktion oder durch Reaktion mit einem Alkyl- oder Arylhalogenid abgefangen werden.

Durch die Addition eines Carbanions der Dithiane **173** oder **174** an ein mit einer Fluchtgruppe substituiertes Derivat des 2(5*H*)-Furanons des Typs **167** wird das ungesättigte System durch Eliminierung dieser Fluchtgruppe zurückbildet (Additions-Eliminierungs-Mechanismus).

Für Reaktionen nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus wurden Derivate des 2(5*H*)-Furanons **81** synthetisiert, die in 4-Position durch Fluchtgruppen substituiert waren.

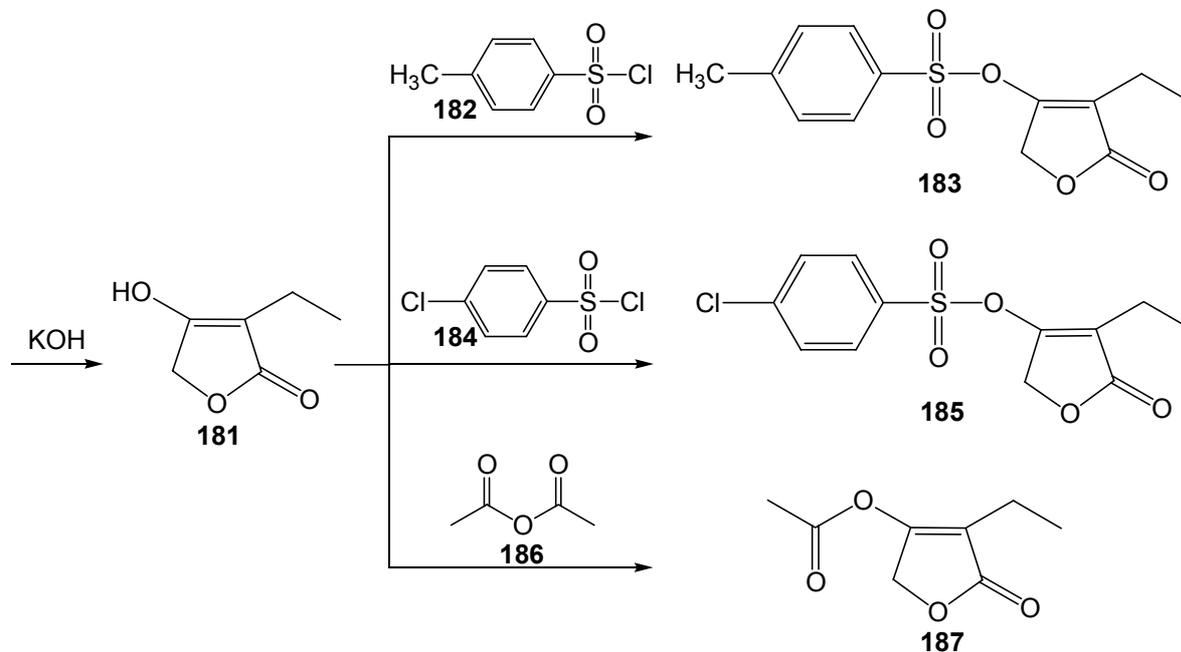
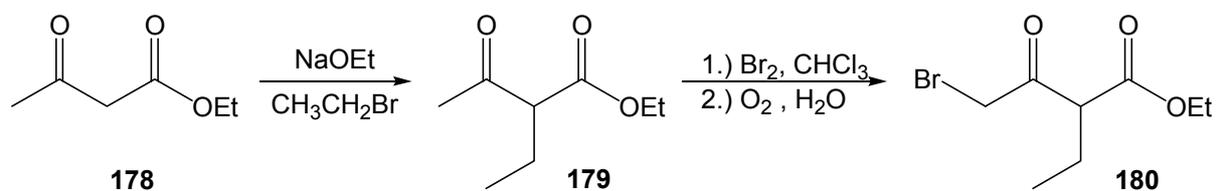
Ausgehend von Acetessigsäureethylester **178** war 3-Ethyltetronsäure **181** in einer dreistufigen Synthese<sup>[100]</sup> (Schema 56) zugänglich. Im ersten Schritt erfolgte eine Deprotonierung des Acetessigsäureethylesters **178** in 2-Position, gefolgt von einer Ethylierung mit Ethylbromid. Der entstandene 2-Ethylacetessigsäureethylester **179** wurde anschließend bromiert und in einer Cyclisierungsreaktion zu 3-Ethyltetronsäure **181** umgesetzt.

Durch Veresterungen mit entsprechenden Säurehalogeniden oder -anhydriden, waren hieraus die in 4-Position durch Fluchtgruppen substituierten Derivate des Typs **167** erhältlich. So konnte das Tosylat **183** durch eine literaturbekannte Umsetzung<sup>[101]</sup> der 3-Ethyltetronsäure **181** mit Tosylchlorid **182** in einer Ausbeute von 89 % gewonnen werden.

In Anlehnung an diese Synthese konnte erstmals das bis dato nicht literaturbekannte *p*-Chlorbenzolsulfonat **185** durch Reaktion der 3-Ethyltetronsäure **181** mit *p*-Chlorbenzolsulfonsäurechlorid **184** in Pyridin dargestellt werden. Nach Umkristallisation aus Cyclohexan/Benzol konnte **185** in einer Ausbeute von 85 % als kristaliner farbloser Feststoff isoliert werden.

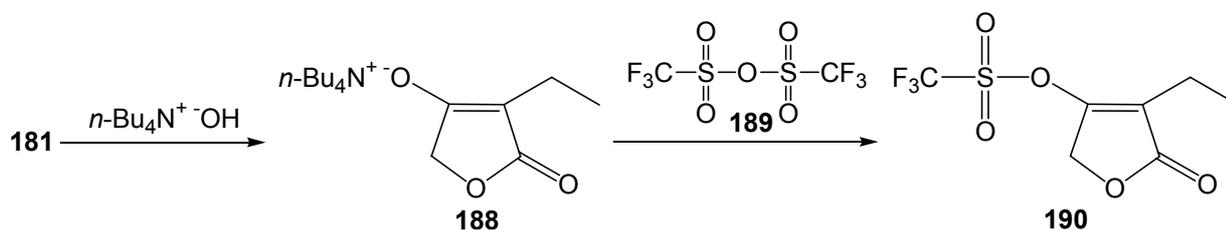
Durch Veresterung von **181** mit Acetanhydrid war auch das Acetat **187** nach einer Vorschrift von A. S. Wengel und T. Reffstrup<sup>[102]</sup> in einer Ausbeute von 88 % zugänglich.

54



**Schema 56:** Synthese in 4-Position substituierter 3-Ethyltetronsäurederivate<sup>[101,102]</sup>

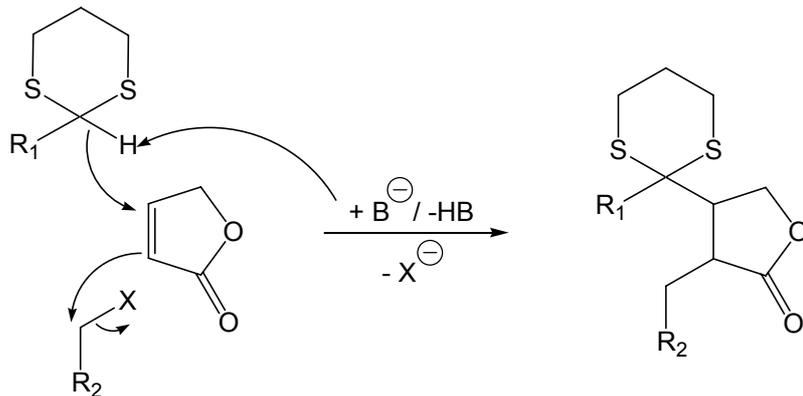
Das entsprechende Triflat **190** konnte auf diesem Weg nicht direkt aus 3-Ethyltetronsäure **181** erhalten werden, sondern mußte über das quaternäre Ammoniumsalz **188** hergestellt werden (Schema 57)<sup>[103]</sup>. Dazu wurde **181** mit Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid-Lösung behandelt und der resultierende Feststoff, Verbindung **188**, mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid umgesetzt. Das Triflat **190** konnte in einer Gesamtausbeute von 49 % dargestellt werden.



**Schema 57:** Darstellung des 3-Ethyl-4-trifluormethansulfonyl-2(5*H*)-furanons **190**<sup>[103]</sup>

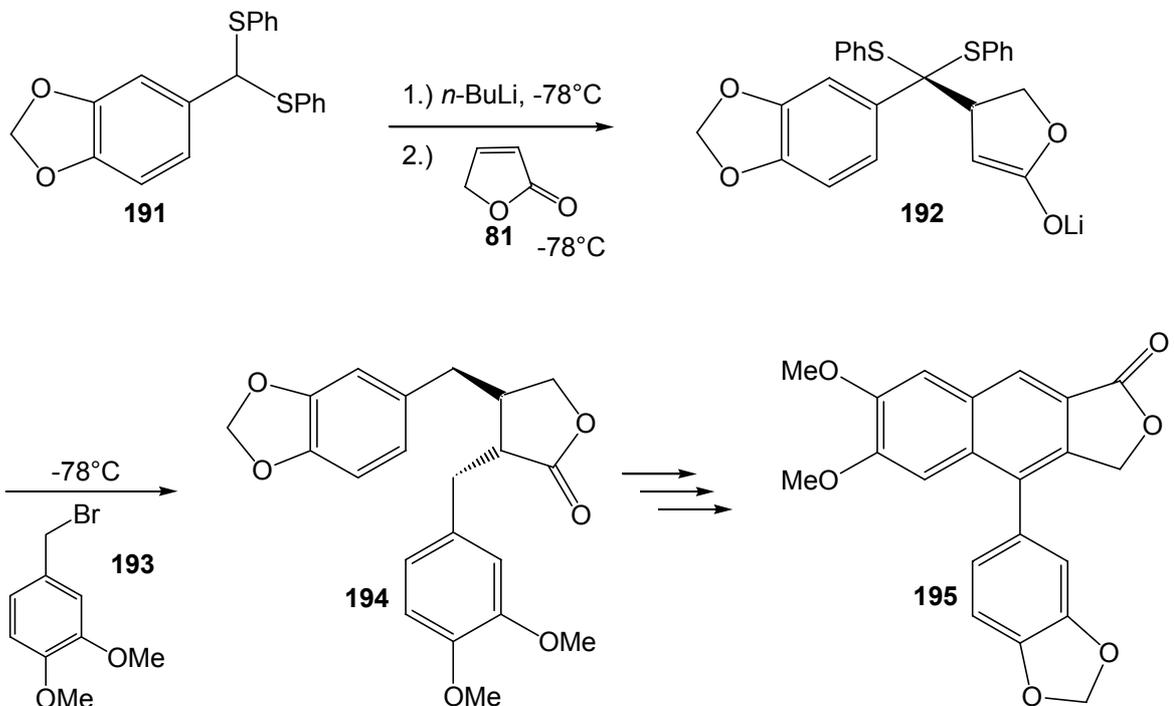
### 2.3.6. Darstellung des Pilocarpins **1** durch "one-pot" Michael/Alkylierungs-Reaktion

Bei der "one-pot" Michael/Alkylierungs-Reaktion ist es möglich, in einer Drei-Komponenten-Kupplungsreaktion (Abbildung 9) sowohl die 1,4-Addition am Michael-System durchzuführen, als auch einen weiteren Substituenten in 3-Position einzuführen.



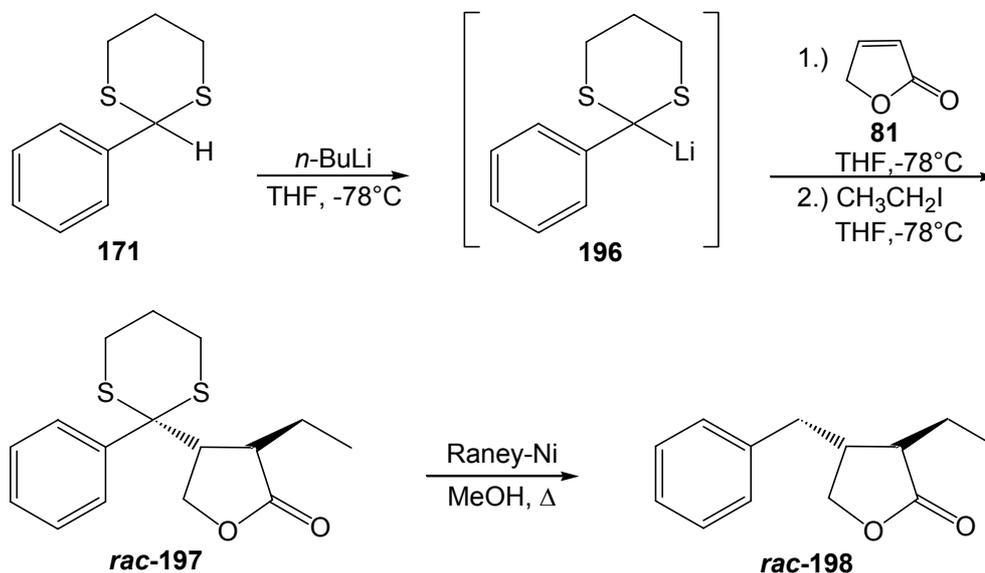
**Abbildung 9:** Das Konzept der Drei-Komponenten-Kupplung

Dieses Konzept wurde bereits bei der Synthese des Retrojusticidins B **195** (Schema 58)<sup>[79]</sup> und einer Vielzahl anderen Lignane angewandt.



**Schema 58:** Darstellung des Retrojusticidins B **195** durch "one-pot" Michael/Arylierungs-Reaktion<sup>[79]</sup>

Als Modellreaktion für die 1,4-Addition mit anschließender Alkylierung des entstehenden Enolates wurde zunächst 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 2(5*H*)-Furanon **81** als Michael-Akzeptor und Ethyliodid als Alkylierungsmittel umgesetzt (Schema 59). Für das beschriebene System ist die Reaktion in dieser Weise in der Literatur noch nicht beschrieben<sup>[104]</sup>.

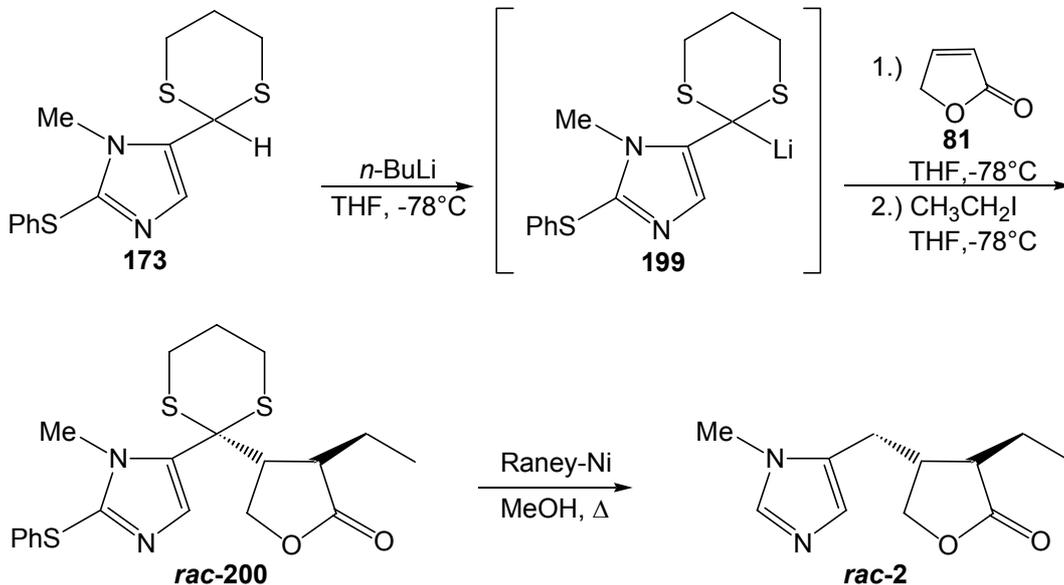


**Schema 59:** „one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion zur Darstellung von *rac*-**198**

Dazu wurde 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** zunächst unter Stickstoffatmosphäre in THF gelöst und bei  $-78^\circ\text{C}$  mit  $n\text{-BuLi}$  deprotoniert. Das gebildete Kohlenstoff-Nucleophil **196** wurde anschließend mit einer Lösung von 2(5*H*)-Furanon **81** in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  versetzt. Nach 2.5 Stunden wurde das bei der Reaktion entstandene Enolat durch Zugabe von Ethyliodid in THF bei ebenfalls  $-78^\circ\text{C}$  abgefangen. Der Reaktionsansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei der Reaktion diastereoselektiv das *trans*-substituierte Produkt entstand, welches nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 81 % erhalten werden konnte. Das Kupplungsprodukt *rac*-**197** wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von E. Eich et al.<sup>[95]</sup> mit Raney-Nickel in Methanol unter Erhitzen zum racemischen *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on *rac*-**198** reduziert und war so in einer Ausbeute von 95 % zugänglich.

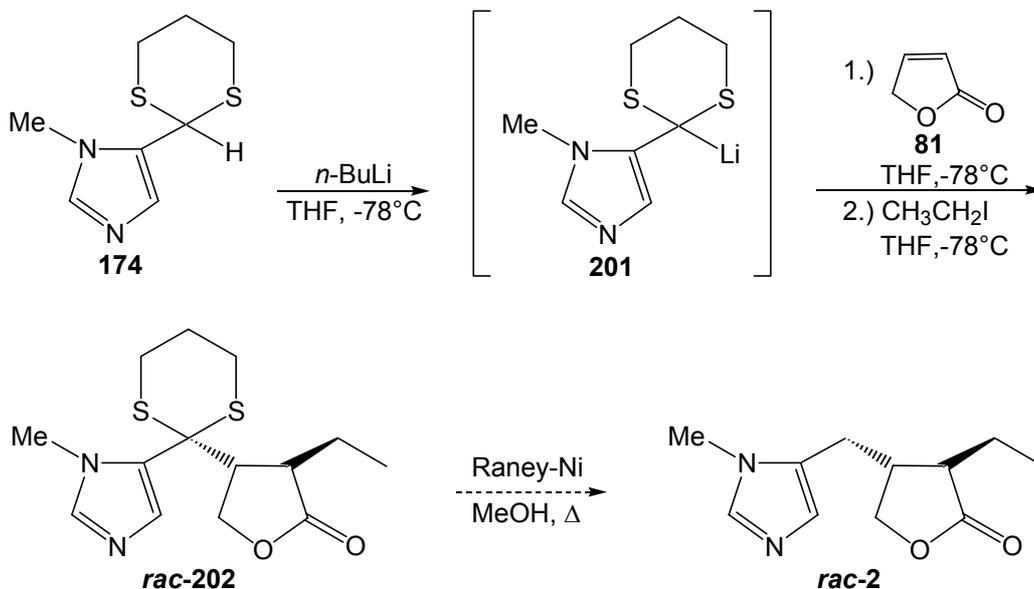
Unter den für das Modellsystem optimierten Bedingungen der Michael/Alkylierungs-Reaktion wurde 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylthioimidazol **173** ebenfalls mit 2(5*H*)-Furanon **81** und Ethyliodid umgesetzt (Schema 60). Auch hier wurden alle Reaktionsschritte bei  $-78^\circ\text{C}$  durchgeführt. Für die Deprotonierung erwies sich eine Reaktionszeit von 2.5 Stunden als notwendig. Kürzere Reaktionszeiten führten nicht zu einer vollständigen Deprotonierung des Thioacetals **173**. Die nachfolgende Umsetzung erfolgte analog der für das Modellsystem beschriebenen Methode. Das primäre Kupplungsprodukt *rac*-**200** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 76 % erhalten werden. Die nachfolgende

Reduktion mit Raney-Nickel in Methanol unter Erhitzen führte zu einer Reduktion der Thioacetalgruppe und zum anderen zur reduktiven Abspaltung der Thiophenyl-Schutzgruppe. Die Reduktion lieferte in einer Ausbeute von maximal 43 % diastereoselektiv *rac*-Isopilocarpin **rac-2**, das mit verdünnter Salzsäure in das entsprechende Hydrochlorid überführt wurde.



**Schema 60:** Darstellung von *rac*-Isopilocarpin **rac-2**

Auch das in 2-Position ungeschützte 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methylimidazol **174** wurde unter identischen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Schema 61).



**Schema 61:** Synthese des *rac*-202

Die Schwierigkeit dieser Reaktion lag darin, daß das gebildete Anion des Thioacetal **174** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in THF nicht löslich war. Bei der nachfolgenden 1,4-Addition an 2(5H)-Furanon **81** entstand hieraus ein lösliches Enolat, welches mit Ethyliodid

abgefangen wurde. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch. Das Produkt konnte als farbloser Feststoff erhalten werden. Eine nachfolgende Reduktion mit Raney-Nickel, die ebenfalls zu *rac*-Isopilocarpin **rac-2** führen würde, wurde nicht durchgeführt.

Die 1,4-Addition mit anschließender Alkylierung eröffnete erstmals seit 1933 (erste Total-synthese des Pilocarpins **1** von Preobrashenski<sup>[3]</sup>) die Möglichkeit, Imidazol- und Lactonteil des Pilocarpins **1** in einer C-C-Verknüpfungsreaktion miteinander zu verbinden. Problematisch erschien hier allerdings noch, daß auf diesem Weg die C-C-Verknüpfung ausschließlich das *trans*-Produkt in racemischer Form lieferte. Die Synthese des Pilocarpins **1** macht auf diesem Weg eine nachträgliche Isomerisierung des entstandenen *rac*-Isopilocarpins **rac-2** zum *rac*-Pilocarpin **rac-1** notwendig. Trotzdem stellt die erarbeitete Methode einen hervorragenden Weg zu den natürlich vorkommenden *trans*-substituierten *Pilocarpus*-Alkaloiden dar. Vorteilhaft erweist sich hier vor allem die Möglichkeit durch Variation der Kupplungskomponenten mit geringem Aufwand eine hohe Anzahl an Kupplungsprodukten (Verbindungsbibliothek) zu synthetisieren.

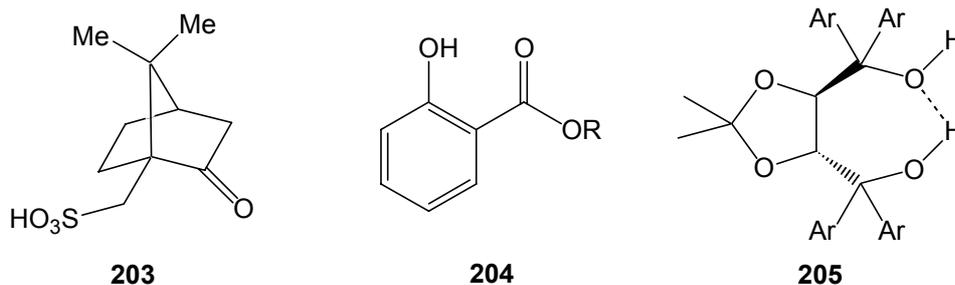
### 2.3.7. Isomerisierung des *rac*-Isopilocarpins *rac*-2 zu *rac*-Pilocarpin *rac*-1

Die Isomerisierung des *rac*-Isopilocarpins *rac*-2 zu *rac*-Pilocarpin *rac*-1 sollte durch eine Überführung des Lactons in ein Esterenolat, welches anschließend stereoselektiv protoniert wird, möglich sein.

Um eine stereoselektive Protonierung zu erreichen, müssen dabei grundlegend folgende Bedingungen gegeben sein<sup>[105]</sup>:

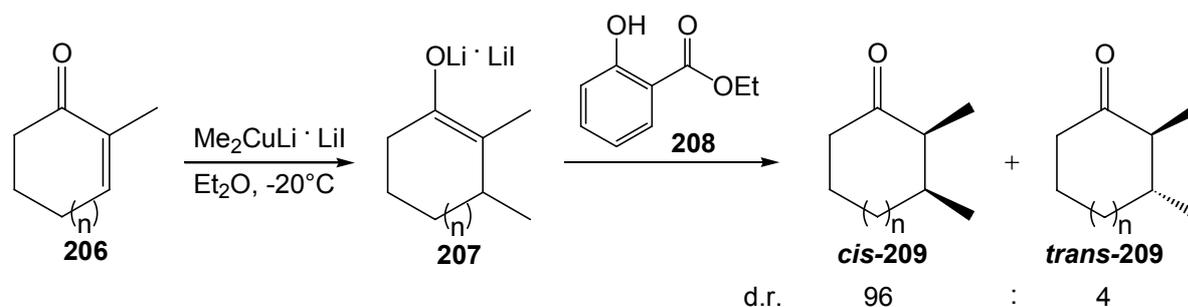
- ⇒ Die Acidität der Protonenquelle muß größer sein, als die Acidität des Protonierungsproduktes, um eine vollständige Protonierung des Enolates zu erreichen.
- ⇒ Die Protonierungsreaktion muß selektiv unter C-Protonierung verlaufen.
- ⇒ Die Protonenquelle muß zu jedem Zeitpunkt der Protonierung in großem Überschuß vorhanden sein, damit es nicht zu einer Wechselwirkung zwischen Enolat und Protonierungsprodukt kommt.
- ⇒ Eine Epimerisierung des Produktes bei der Aufarbeitung (z. B. durch basische Metallsalze) muß verhindert werden.

Als Protonierungsmittel für Esterenolate bieten sich insbesondere gesättigte Natriumsulfatlösung, 10 %ige Salzsäure und Camphersulfonsäure **203** an<sup>[106]</sup>. Aber auch die Verwendung von Salicylaten **206**<sup>[105,106]</sup> und TADDOLen **205**<sup>[107]</sup> (Abbildung 10) wurde, allerdings an Lithium-Ketonenolaten, eingehend untersucht. Werden Esterenolate mit Wasser protoniert, so erhält man annähernd das thermodynamische *cis:trans*-Verhältnis, welches im allgemeinen stark auf der Seite des *trans*-Produktes liegt<sup>[106]</sup>.

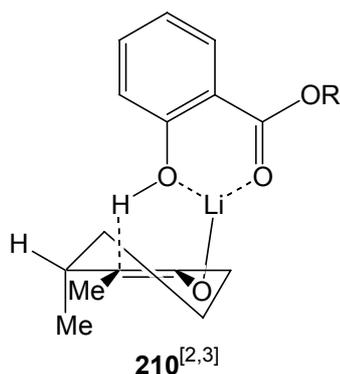


**Abbildung 10:** Substanzen für die stereoselektive Enolat-Protonierung

N. Krause et al.<sup>[105]</sup> fanden heraus, daß ein bei der 1,4-Addition entstandenes Lithiumenolat des Typs **207** durch Salicylate, beispielsweise das Ethylsalicylat **208**, hoch diastereoselektiv protoniert werden kann (Schema 62).



**Schema 62:** 1,4-Addition von Organocupraten an 2-Methyl-2-cycloalkenone **206**



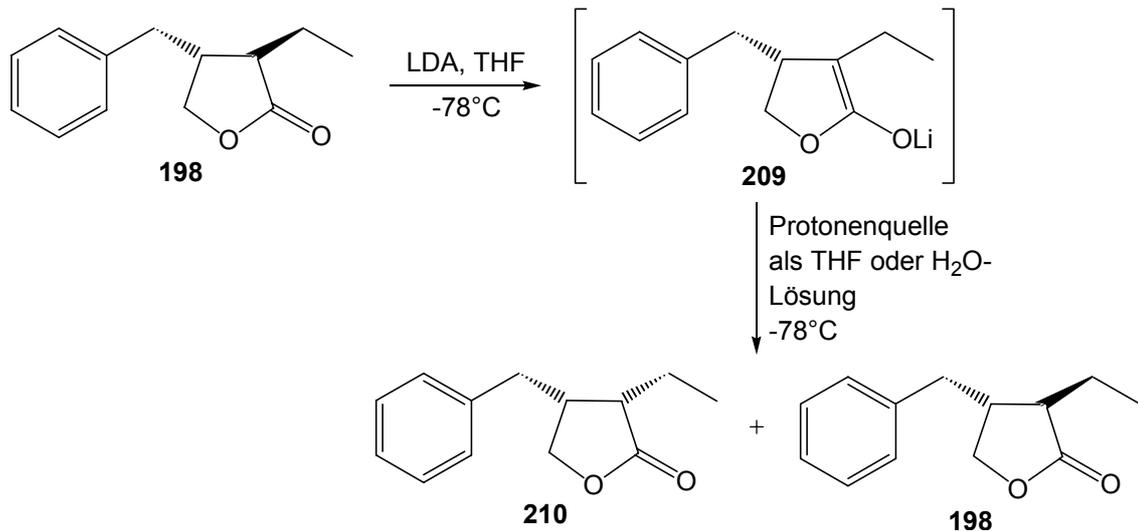
Die Stereoselektivität der Protonierungsreaktion ist bei Verwendung substituierter Phenole als Protonenquelle stark vom Phenol-Substituenten abhängig. Donorsubstituierte Phenole liefern dabei hauptsächlich **trans-209**, wohingegen bei Verwendung durch Akzeptoren substituierter Phenole in der Hauptsache **cis-209** gebildet wird. Nach N. Krause et al.<sup>[105]</sup> ist dieser Effekt auf die Bildung eines vergleichsweise starren Chelatkomplexes zwischen dem Lithiumatom des Enolats und dem Substituenten des Phenols zurückzuführen.

Diese Erklärung wird durch die Tatsache gestützt, daß der oben beschriebene Effekt bei *ortho*-substituierten Phenolen, bei denen die beschriebene Chelatisierung besonders günstig ist, stark ausgeprägt ist.

Problematisch bei all diesen Protonierungsreaktionen ist jedoch, daß die für ein Substrat optimierten Bedingungen nicht auf ein anderes Substrat übertragbar sind. Bis heute gibt es keine einheitliche Methode, die auf unterschiedliche Substrate angewandt, vergleichbare Selektivitäten liefert.

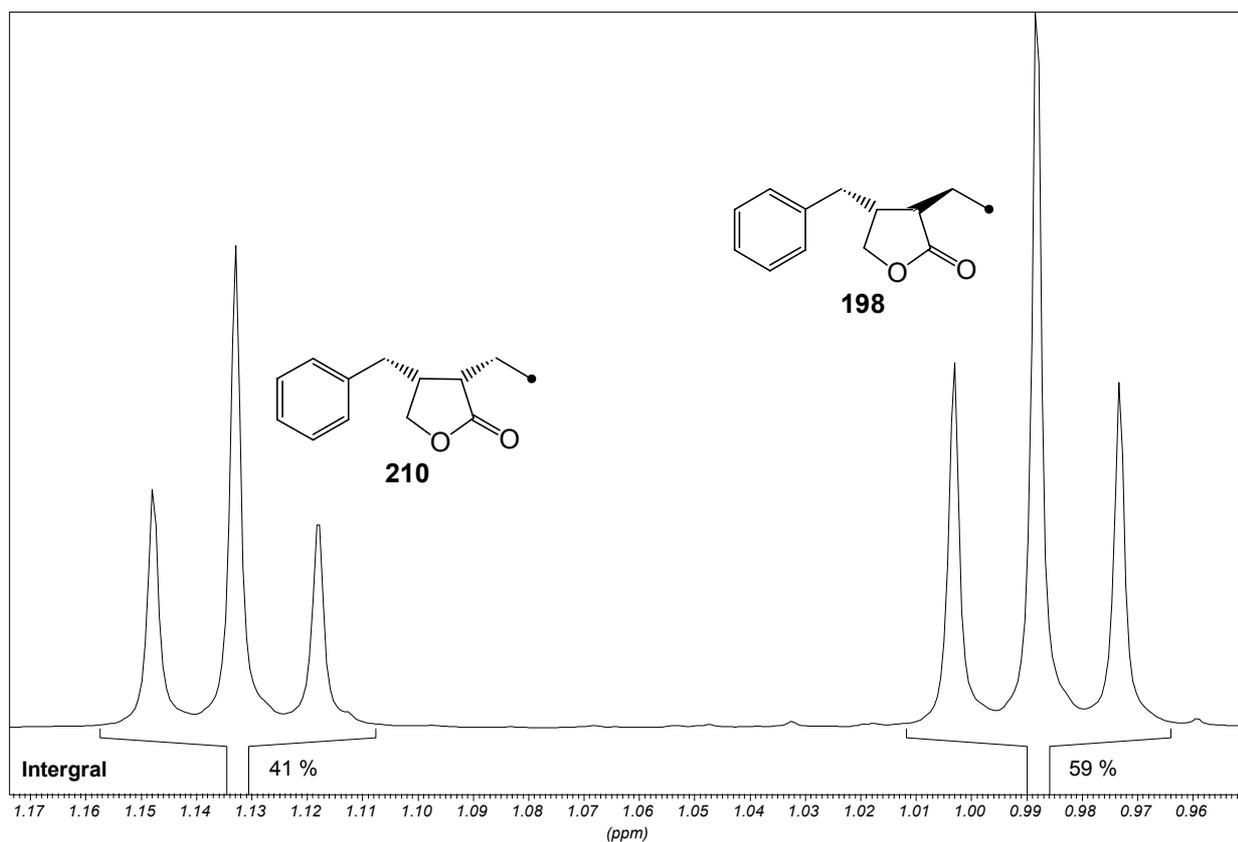
H. Rapoport et al.<sup>[16]</sup> bedienen sich bereits 1986 der Isomerisierung des Isopilocarpins **2** um daraus Pilocarpin **1** darzustellen (siehe Schema 4). Als Protonierungsreagenz verwendeten sie 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol und konnten so ein *cis:trans*-Verhältnis von 75:25 erreichen.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse wurde die Isomerisierung zuerst am Modellsystem 4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198** untersucht (Schema 63).



**Schema 63:** Isomerisierung des *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-ons **198**

Dazu wurde Verbindung **198** mit einem Äquivalent LDA bei  $-78^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und bei der gleichen Temperatur mit 5 ml einer wässrigen Lösung, bzw. mit 10 mmol des in THF, abs. gelösten Protonierungsmittels versetzt. Die verwendeten Protonenquellen sind in der Tabelle 2 angegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde der Grad der Isomerisierung (Diastereomerenverhältnis) durch Vergleich des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Reaktionsgemischs mit den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** und *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198** bestimmt. Hierzu wurden in allen Fällen die Integralflächen der Signale der  $\text{CH}_3$ -Struktureinheit des Ethylsubstituenten betrachtet (Abbildung 11). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Eine Abtrennung organischer Protonenquellen vor der Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgte nur in den in der Tabelle durch “ \* ” angezeigten Fällen.



**Abbildung 11:** Beispiel für die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (Nr.5, Tabelle 2)

**Tabelle 2:** Isomerisierung des *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-ons **198**

Nr.	t[h] (Deprot.)	Protonenquelle	Methode	T[°C]	d.r. (cis:trans)
1	1	10 %ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78	29 : 71
2	2	10%ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78	24 : 76
3	1, 2eq LDA	10 %ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78	28 : 72
4	2, 2eq LDA	10%ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78	27 : 72
5	1	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol*	B	-78	41 : 59
6	2	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol*	B	-78	13 : 87
7	1	Eisessig	A	-78	31 : 69
8	2	Eisessig	A	-78	11 : 89
9	1	Ethylsalicylat	B	-78	27 : 73
10	1	Camphersulfonsäure	B	-78	18 : 82

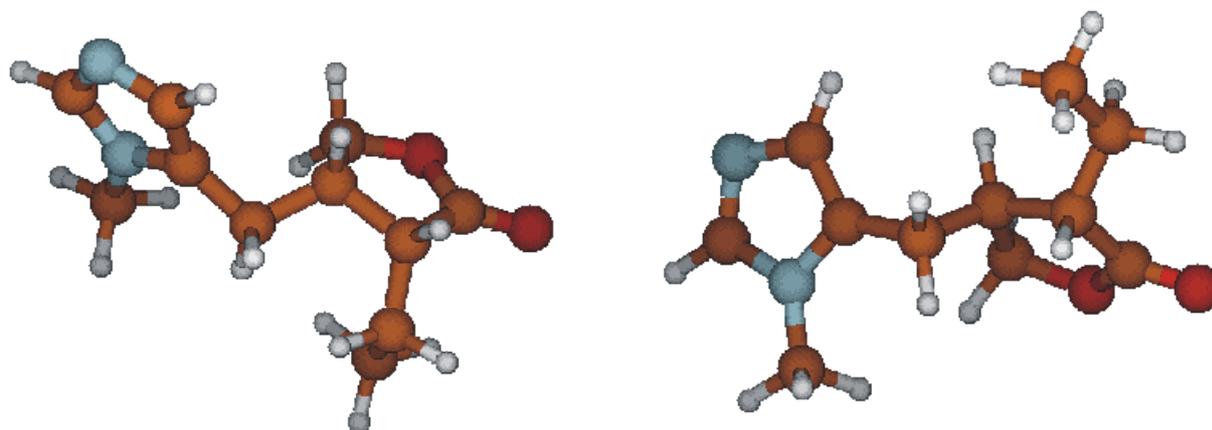
Methoden:

**A:** Protonierung durch 5 ml der (wässrigen) Lösung.

**B:** Protonierung durch 10 mmol der in 5 ml THF, abs. gelösten Protonenquelle.

Betrachtet man die Versuche Nr. 1 bis Nr. 4, bei denen die Reprotonierung mit 10%iger Salzsäure durchgeführt wurde, so stellt man fest, daß weder die Verdoppelung der Reaktionszeit, noch die Erhöhung der Konzentration des Deprotonierungsmittels zu einer signifikanten Änderung des Diastereomerenverhältnisses führt. Vielmehr verschlechterte sich dieses durch die Verlängerung der Reaktionszeit. Dieser Effekt wurde auch bei den Reprotonierungsversuchen mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol und Eisessig beobachtet. Eine Variation der Konzentration des Deprotonierungsmittels schien aufgrund der Ergebnisse der Versuche Nr. 1 bis Nr. 4 unsinnig. Insgesamt zeigte sich deutlich, daß einzig die Isomerisierung durch Reprotonierung des Lithiumenolates mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol zu einem akzeptablen Diastereomerenverhältnis führt.

Um einen Einblick in die energetischen Verhältnisse des Pilocarpins **1** und des Isopilocarpins **2** zu erhalten, wurden zunächst die Bildungswärmen der Isomere durch AM1-Berechnungen ermittelt. Dabei konnte für das *cis*-Isomer (Pilocarpin **1**) eine Bildungswärme von  $\Delta_b H = -43.918 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  errechnet werden. Für das *trans*-Isomer (Isopilocarpin **2**) wurde  $\Delta_b H = -47.975 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  berechnet. Damit ergibt sich ein Differenz von  $\Delta\Delta_b H = 4.051 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , um deren Betrag die Bildung des *trans*-Isomers energetisch günstiger ist. Bei der AM1-Rechnung handelt es sich um ein semiempirisches Verfahren, bei dem im wesentlichen die Parameter des zu berechnenden Systems an experimentell gewonnene Daten von Referenzsystemen angepaßt werden<sup>[109]</sup>. Eine andere Methode, das *ab-initio*-Verfahren, stellt hingegen ein rein quantentheoretisches Verfahren dar, daß keinerlei Anleihen am Experiment macht. Mit Hilfe einer *Gaussian* Berechnung (STO-6-31G\*) wurden die Grundzustandsenergien der beiden Isomere bei Bildung aus den Atomen berechnet. Dabei ergab sich für das *cis*-Isomer (Pilocarpin **1**) eine Grundzustandsenergie von  $E = -684.4948146 \text{ HF}$  berechnet, für das *trans*-Isomer (Isopilocarpin **2**) wurde  $E = -684.5001552 \text{ HF}$  ermittelt. Damit ergibt sich ein Differenz von  $\Delta E = 0.0053406 \text{ HF}$ , was einer Energiedifferenz von  $3.351 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  entspricht. Aus der Optimierung der Molekülgeometrie ergaben sich zudem die in Abbildung 13 dargestellten Strukturen des Pilocarpins **1** und des Isopilocarpins **2**. Die angegebenen Berechnungen wurden freundlicherweise von K. Schaper durchgeführt.



**Abbildung 12:** Optimierte Strukturen des Pilocarpins **1** und des Isopilocarpins **2**

Für die Isomerisierung des *rac*-Isopilocarpins **rac-2** zu *rac*-Pilocarpin **rac-1** wurden die am Modellsystem erarbeiteten Ergebnisse als Grundlage genutzt. Da Pilocarpin **1** als Hydrochlorid käuflich ist, wurden die Isomerisierungsversuche überwiegend ausgehend von Pilocarpin **1** durchgeführt.

Dabei wurde das Hydrochlorid des Pilocarpins **1** zuerst mit 2 Äquivalenten LDA umgesetzt, um zum einen das Hydrochlorid zu neutralisieren und zum anderen das Lithiumenolat des Pilocarpins zu bilden. Es zeigte sich aus Versuchen, das Enolat mit Wasser zu protonieren, was zur Einstellung des thermodynamischen *cis/trans*-Verhältnisses führen sollte, daß die Deprotonierung nicht vollständig war. Durch Verwendung zweier Äquivalente LTMP als Deprotonierungsmittel konnte innerhalb einer Stunde die vollständige Deprotonierung erreicht werden. Es wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Protonierungsversuche durchgeführt.

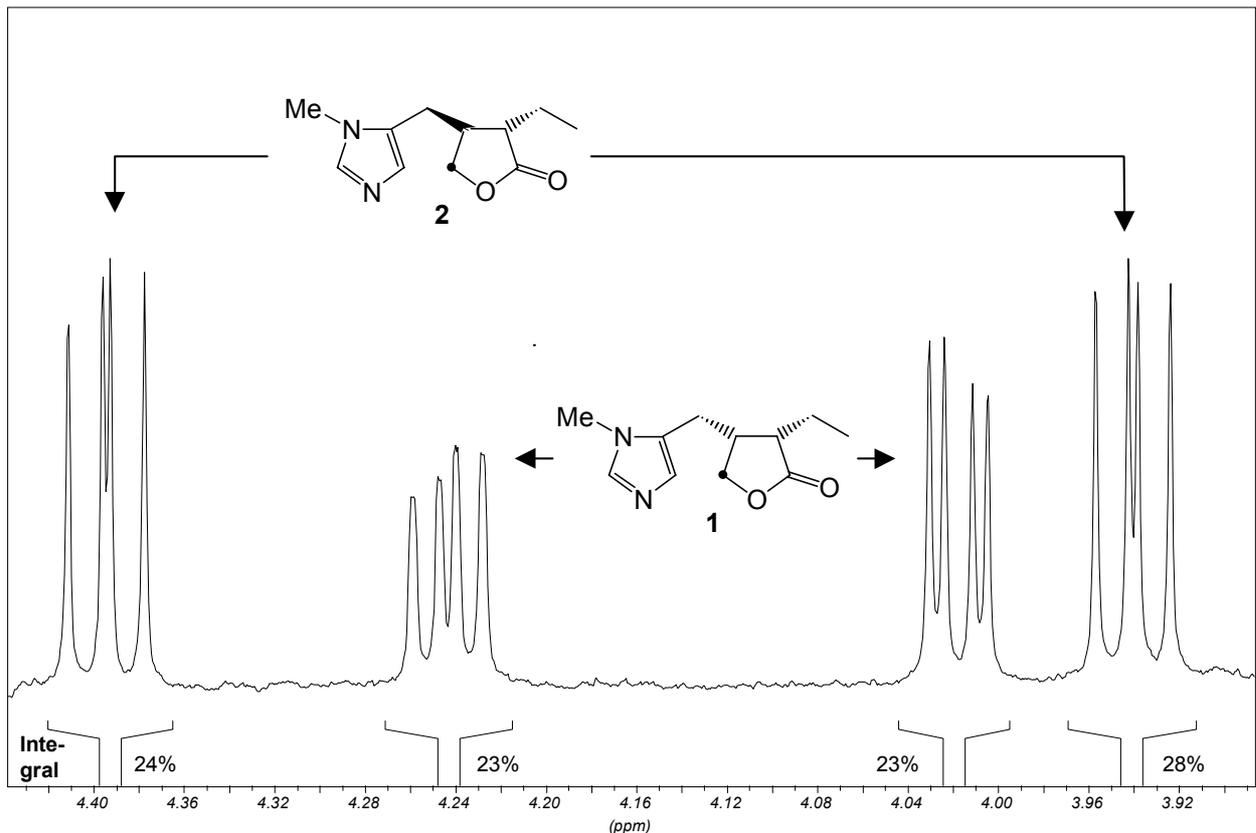
**Tabelle 3:** Isomerisierung des Pilocarpins **1**

Nr.	Protonenquelle	Methode	T[°C]	d.r. (cis:trans)
1	10 %ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78	48:52
2	10%ige HCl <sub>aq</sub>	A	-30	
3	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol	B	-78	57:43
4	<i>tert</i> -Butylmercaptan	B	-78	11:89
5	( <i>R</i> )-1,1,2-Triphenylethandiol	C	-78	51:49
6	Mandelsäure	B	-78	44:56
7	Ethylsalicylat	B	-78	44:56
8	Hexadecyl-3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxybenzoat	B	-78	43:57
9	sat. Na <sub>2</sub> SO <sub>4aq</sub>	A	0	47:53

Methoden:

- A:** Protonierung durch 5 ml der wässrigen Lösung.
- B:** Protonierung durch 10 mmol der in 5 ml THF, abs. gelösten Protonenquelle.
- C:** Protonierung durch 5 mmol der in 5 ml THF, abs. gelösten Protonenquelle.

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses erfolgte durch Vergleich der Integralflächen der Signale der CH<sub>2</sub>-Struktureinheiten des Lactonringes in *rac*-Isopilocarpin **rac-2** und *rac*-Pilocarpin **rac-1** (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Beispiel zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses anhand der Integrale der CH<sub>2</sub>-Gruppen des Lactonringes

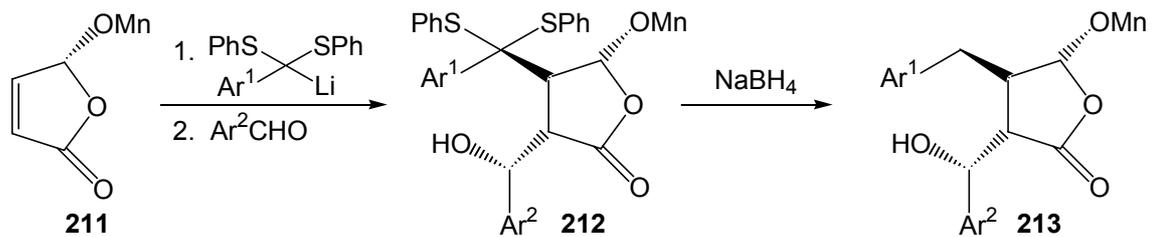
Es zeigte sich, daß die Reprotonierung des Enolates mit 2,6-Di-*tert*-butylphenol (Nr. 3) mit **d.r. = 57:43** (*cis:trans*) das günstigste Diastereomerenverhältnis lieferte. Durch Reprotonierung mit *tert*-Butylmercaptan (Nr. 4) konnte nahezu die Einstellung des thermodynamischen Verhältnisses beobachtet werden, was die Vollständigkeit der Deprotonierung nochmals bestätigte. Die in der Literatur als besonders effiziente diastereoselektive Protonierungsmittel beschriebenen Salicylate lieferten hier keine herausragenden Diastereoselektivitäten (Nr. 7), die auch nicht durch Einsatz von Hydroxysäuren, wie der Mandelsäure (Nr. 6) erzielt werden konnten. In keinem Fall wurden Diastereomerenverhältnisse beobachtet, die annähernd dem

von H. Rapaport et al.<sup>[16]</sup> publizierten Diastereomerenverhältnis von d.r. = 75:25 (*cis:trans*) entsprachen.

Eine Trennung von Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** durch präparative Dünnschichtchromatographie oder Säulenchromatographie konnte aufgrund des nahezu identischen Laufverhaltens der beiden Komponenten im Rahmen dieser Arbeit nicht realisiert werden.

### 2.3.8. Stereochemische Kontrolle bei der “one-pot” Michael/Alkylierungs-Reaktion

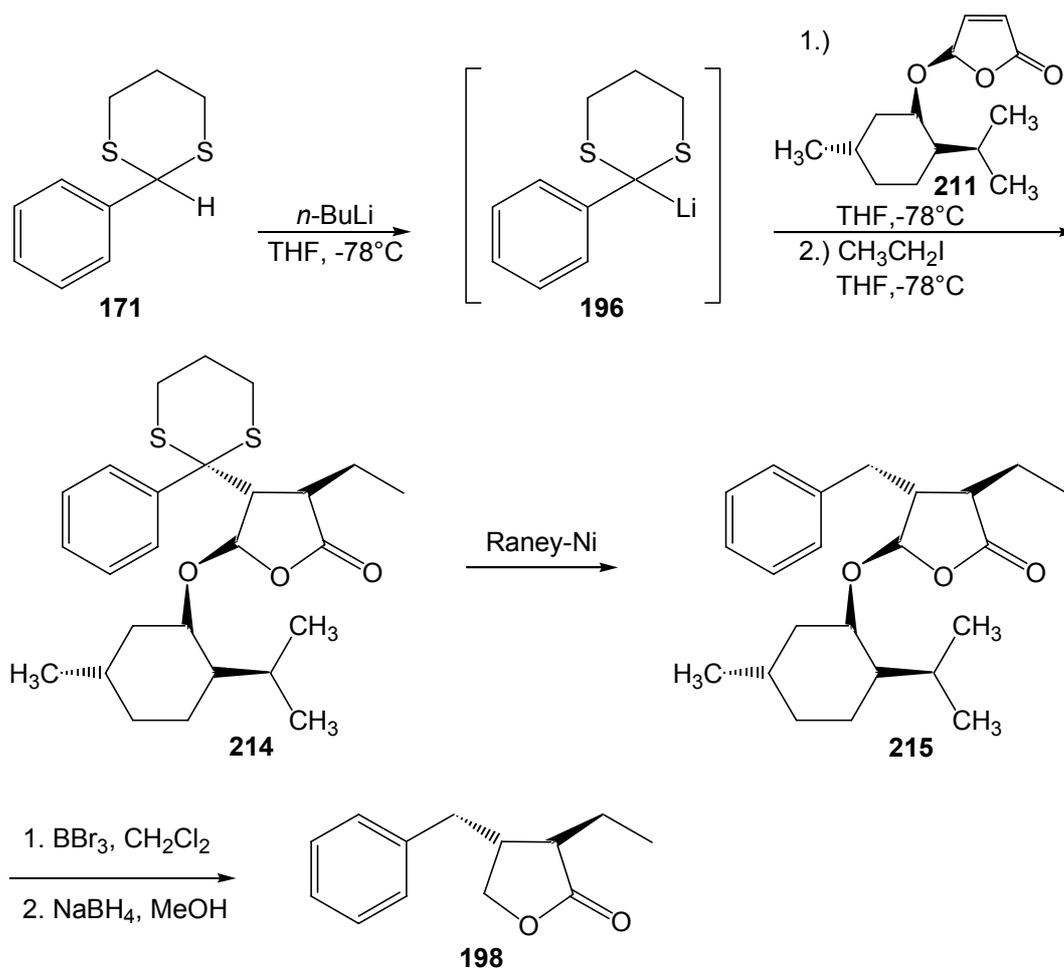
Bei dem unter 2.2.6. gezeigten Ansatz der “one-pot” Michael/Alkylierungs-Reaktion konnte gezeigt werden, daß bei der Reaktion zwar diastereoselektiv das *trans*-substituierte Produkt entstand, dieses jedoch in racemischer Form vorlag. In der Literatur wird die 1,4-Addition an durch eine Menthoxygruppe substituiertes 2(5*H*)-Furanon **81** beschrieben<sup>[110]</sup>. A. Pelter et al. setzten (*R*)-(-)-5[(1*R*)-Menthoxy]-2(5*H*)-furanon **211** in einer “one-pot” Michael/Aldol-Reaktion zur Synthese von Lignanenein (Schema 64).



**Schema 64:** Stereoselektive Synthese von Lignanvorstufen nach A. Pelter et al.<sup>[110]</sup>

Sie konnten zeigen, daß durch den Menthoxy substituenten bei der Reaktion nur ein Produkt gebildet wird. Dabei stehen im Produkt alle benachbarten Substituenten jeweils *trans* zueinander. Dies wurde ebenfalls von B. L. Feringa et al. beschrieben<sup>[111-113]</sup>.

Die “one-pot” Michael/Alkylierungs-Reaktion mit (*R*)-(-)-5[(1*R*)-Menthoxy]-2(5*H*)-furanon **211** wurde am Modellsystem 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** unter den Bedingungen, die bereits für die 1,4-Addition an unsubstituiertes 2(5*H*)-Furanon **81** optimiert wurden, durchgeführt (Schema 65). Dazu wurde 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** unter Stickstoffatmosphäre in THF, abs. gelöst und bei -78°C mit *n*-BuLi deprotoniert. (*R*)-(-)-5[(1*R*)-Menthoxy]-2(5*H*)-furanon **211** wurde getrennt unter Stickstoffatmosphäre in THF, abs. gelöst und auf -78°C vorgekühlt. Die Lösung des Anions wurde anschließend mit der Lösung des Furanons versetzt und die Reaktion durch Zugabe von Ethyliodid abgebrochen. Das Kupplungsprodukt **214** wurde säulenchromatographisch gereinigt und konnte in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden. Die nachfolgende Entschwefelung liefert das in 5 Position menthoxy-substituierte *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **215** in quantitativem Umsatz.



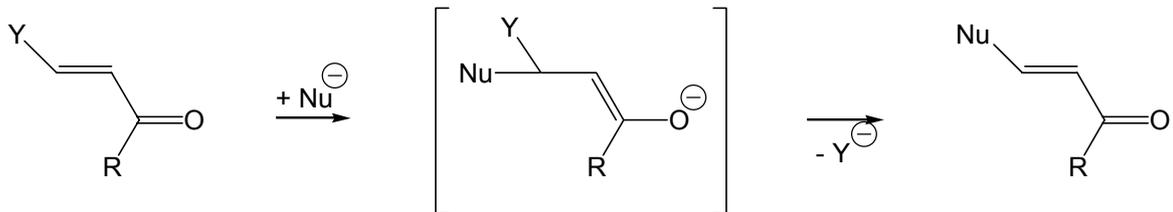
**Schema 65:** „one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion mit dem chiralen Furanon **211**

Die Abspaltung der Menthoxygruppe nach der in der Literatur standardmäßig beschriebenen Methode<sup>[114a-d]</sup> mit 2 Äquivalenten Kaliumhydroxid und 8 Äquivalenten Natriumbortetrahydrid in Ethanol stellte sich als ungeeignet dar, um *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198** zu synthetisieren. Dabei wurde sowohl bei der Umsetzung von **214**, als auch ausgehend von **215** ausschließlich das entsprechende Edukt zurück gewonnen.

Die Abspaltung der Menthoxygruppe konnte nach einer Vorschrift von G. Grossmann und U. Séquin<sup>[115]</sup> realisiert werden. Dazu wurde Verbindung **215** mit Bortribromid behandelt, um die Methoxygruppe zu entfernen. Eine anschließende Reduktion mit Natriumbortetrahydrid lieferte hier allerdings nicht das gewünschte Produkt *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198**, so daß bei der Reaktion ausschließlich das Halbacetal zurückgewonnen wurde.

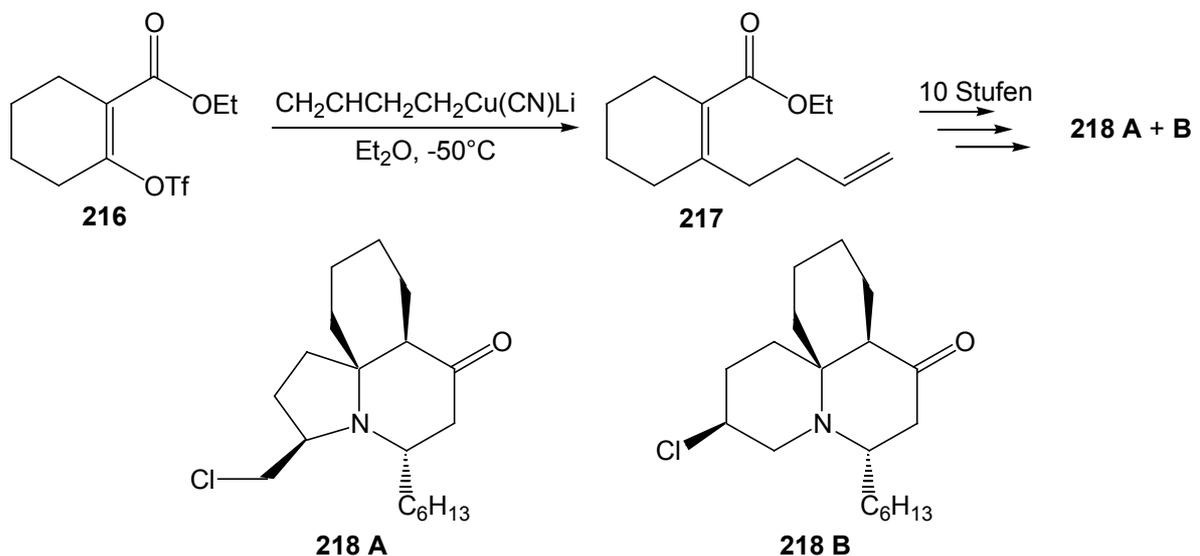
### 2.3.9. 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Bei Michael-Akzeptoren, die in 4-Position eine Abgangsgruppe tragen, kann es unter den Bedingungen der Michael-Addition nach Addition des Nucleophils zu einer Rückbildung des konjugierten Systems unter Abspaltung der Abgangsgruppe kommen (Abbildung 14).



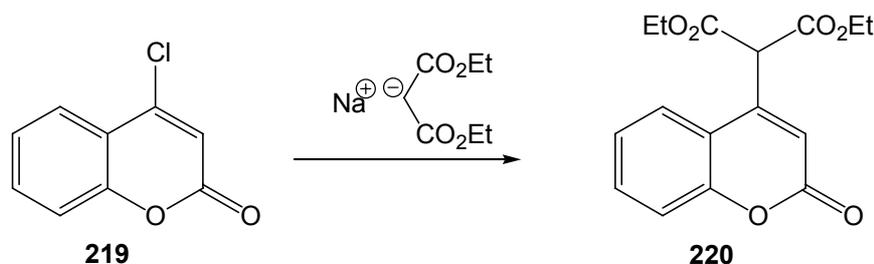
**Abbildung 14:** Additions-Eliminierungs-Mechanismus bei der 1,4-Addition

Diese Art der Reaktionsführung wurde bereits bei verschiedenen Naturstoffsynthesen angewandt. So nutzen J. Fields Liu und C. H. Heathcock<sup>[116]</sup> diese Variante der Michael-Addition bei der Synthese der Naturstoffe (±)-Cylindricin A und B (Schema 66). Ausgehend vom Ester **216** führten sie eine 1,4-Addition unter Eliminierung der Triflat-Abgangsgruppe mit einem Cuprat als Nucleophil durch.



**Schema 66:** Michael-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus bei der Synthese des (±)-Cylindricins A und B **218 A + B**

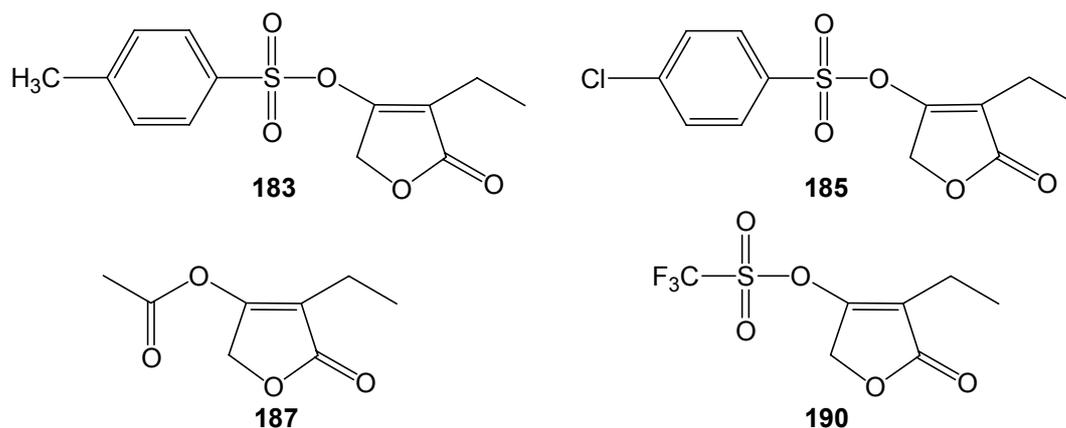
Ebenfalls nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus verläuft eine von S. Cecchi et al. publizierte 1,4-Addition von Natriumdiethylmalonat an das mit Chlor substituierte Lacton **219** (Schema 67)<sup>[81]</sup>.



**Schema 67:** 1,4-Addition von Natriumdiethylmalonat

Wie bereits beschrieben (Schema 50, Seite 47), sollte sich die 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus zur Darstellung des Pilocarpins **1** heranziehen lassen. Dabei würde die Möglichkeit eröffnet, das ungesättigte System durch *syn*-Hydrierung in racemisches Pilocarpin **rac-1** oder durch asymmetrische Hydrierung in enantiomerenreines (+)- oder (-)-Pilocarpin **1** / **ent-1** zu überführen.

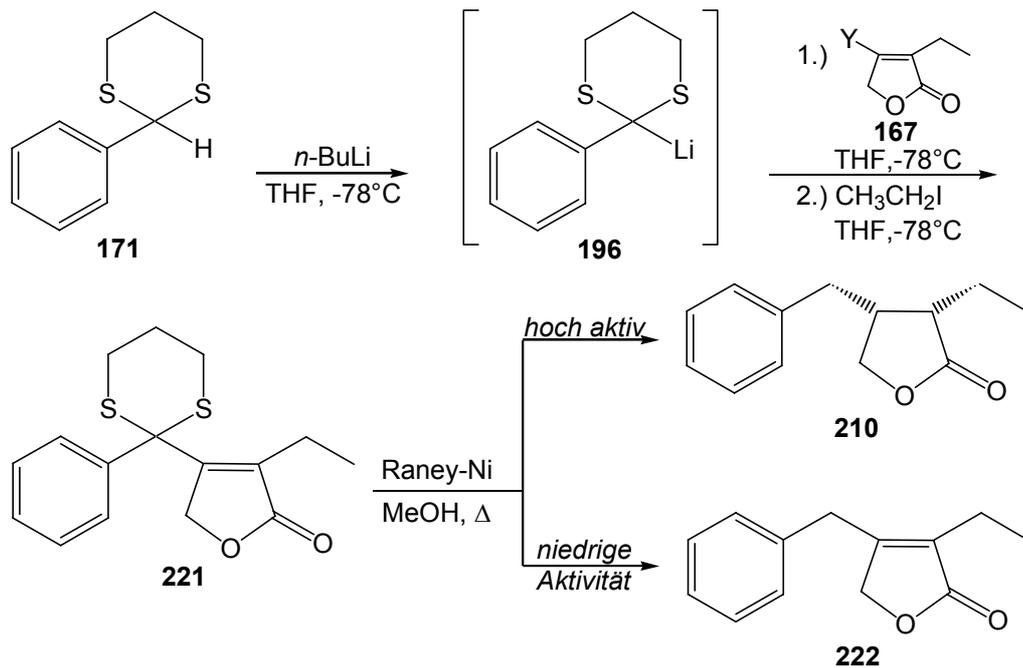
Als Modellreaktion wurde die 1,4-Addition des 2-Phenyl-[1,3]-dithians **171** an die ungesättigten in 4-Position substituierten Lactone **183**, **185**, **187** und **190** (Abbildung 15) unter jeweils identischen Bedingungen untersucht.



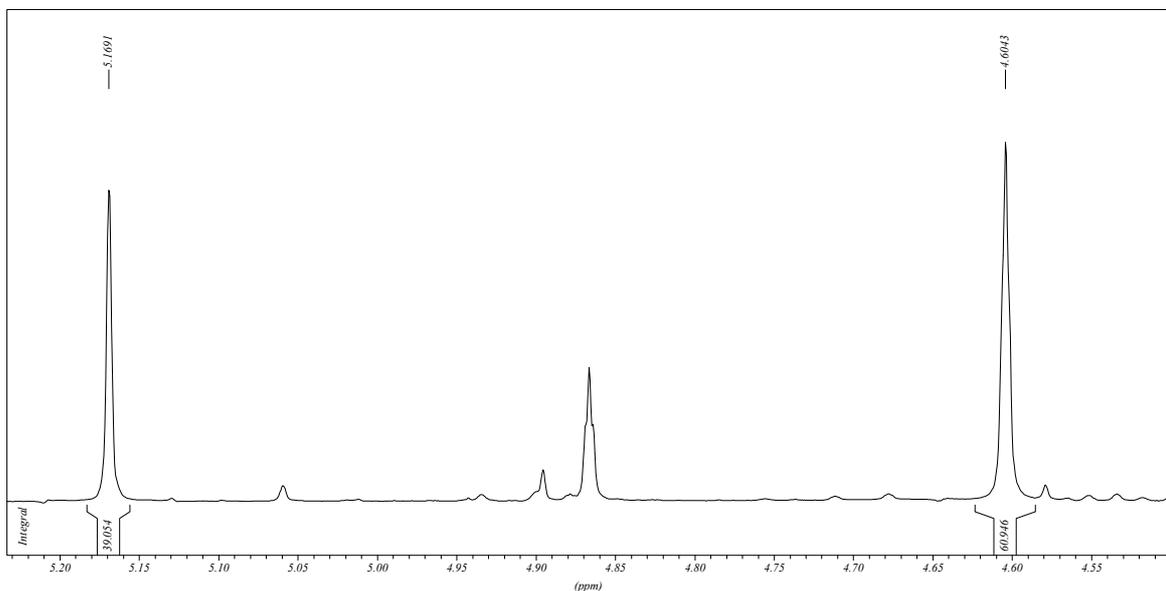
**Abbildung 15:** Lactone für die 1,4-Addition unter anschließender Reeliminierung

Dazu wurde 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** unter Stickstoffatmosphäre in THF, abs. gelöst und anschließend mit einem leichten Unterschuss an *n*-BuLi bei  $-78^{\circ}\text{C}$  deprotoniert (Schema 68). Die Reaktionszeit der Deprotonierung betrug dabei 2.5 Stunden. Die Lactonkomponente wurde ebenfalls unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, in THF, abs. gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Die Lösung des Lactons wurde anschließend zu der Lösung des Anions getropft und der Reaktionsansatz über Nacht auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erfolgte die Umsatzkontrolle im Rohprodukt durch Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des 2-Phenyl-[1,3]-dithians **171** und des Produktes **221**. Die nachfolgende Entschwefelung führte je nach Aktivitätsstufe des verwendeten Raney-Nickels zu der ungesättigten Verbindung **222** (niedrige Aktivität) oder zu Verbindung **210**, welche bei Verwendung frisch hergestellten und

hoch reaktiven Raney-Nickels durch Entschwefelung bei gleichzeitiger Hydrierung der Doppelbindung erhalten werden konnte.



**Schema 68:** 1,4-Addition unter anschließender Reeliminierung



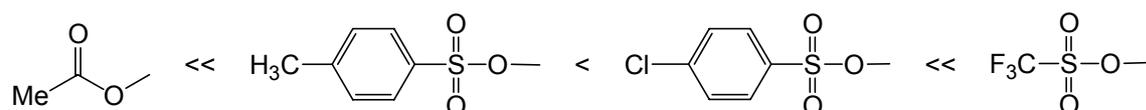
**Abbildung 17:** Umsatzbestimmung durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie am Beispiel des Rohproduktspektrums der Umsetzung mit *p*-Chlorbenzolsulfonat **185**

Dabei wurden die Integrale des Dithian-Protons (Singulett bei  $\delta = 5.2$  ppm, 1 H, 0.2 mmol Überschuß) für das Edukt und das Signal der Methylengruppe des Lactonringes (Singulett bei  $\delta = 4.6$  ppm, 2 H) für das Produkt herangezogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

**Tabelle 4:** Umsätze bei der 1,4-Addition mit Reeliminierung der Abgangsgruppe Y

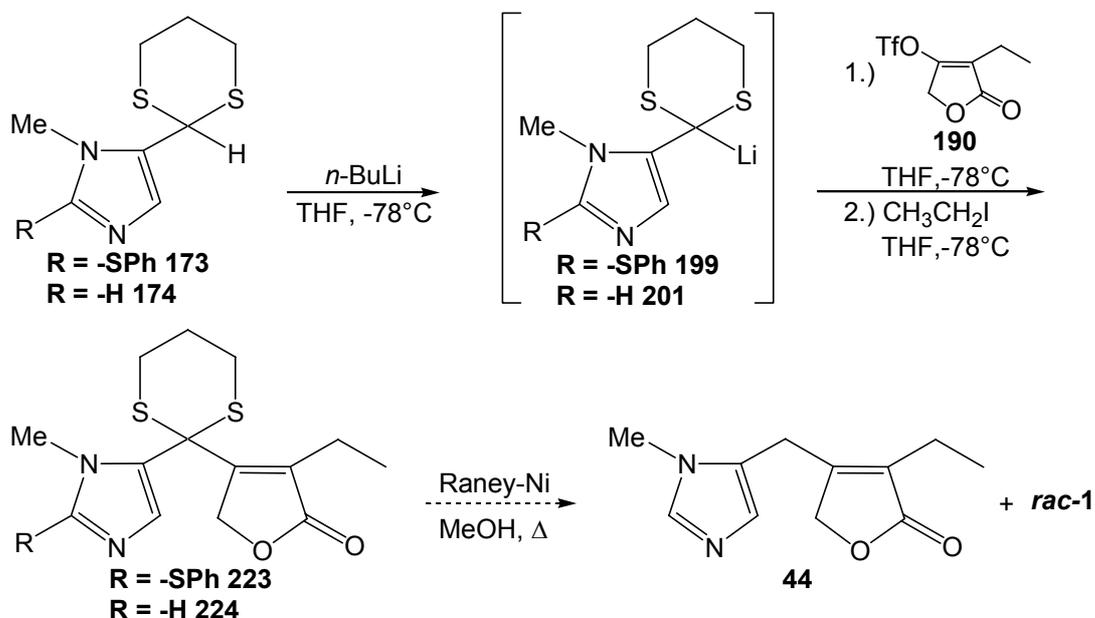
Nr.	Y	Umsatz
1	Acetat <b>187</b>	0.4 %
2	Tosylat <b>183</b>	40 %
3	<i>p</i> -Chlorbenzolsulfonat <b>185</b>	47 %
4	Triflat <b>190</b>	70 % n. SC

Aufgrund der Ergebnisse lassen sich die Fluchtgruppen nach ihrer Tendenz als Abgangsgruppe zu fungieren, ordnen:



Die Tendenz läßt sich dadurch erklären, daß einerseits die Stabilität des Anions der Fluchtgruppe nach rechts zunimmt, andererseits die Nucleophilie und damit die Tendenz, in einem erneuten Angriff auf das Michael-System als Nucleophil zu dienen, abnimmt.

Aufgrund der oben gezeigten Ergebnisse wurde für die Umsetzung des 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanylimidazols **173** das Triflat **190** eingesetzt. Dabei wurde unter exakt gleichen Bedingungen gearbeitet, wie für das Modellsystem 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** beschrieben (Schema 69).

**Schema 69:** 1,4-Additionen der Dithiane **173** und **174** nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Es zeigte sich, daß das 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanylimidazol **173** unter den Bedingungen des Additions-Eliminierungs-Mechanismus keine zufriedenstellenden Umsätze lieferte. Unter den oben beschriebenen Bedingungen konnte kein Produkt isoliert werden.

Durch Variation der Reaktionsbedingungen und Verwendung des 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methylimidazols **174** konnte nach Säulenchromatographie ein Gemisch zweier Imidazolderivate erhalten werden, die jedoch weder getrennt noch eindeutig identifiziert werden konnten. Eine nachfolgende Entschwefelung wurde nicht durchgeführt.

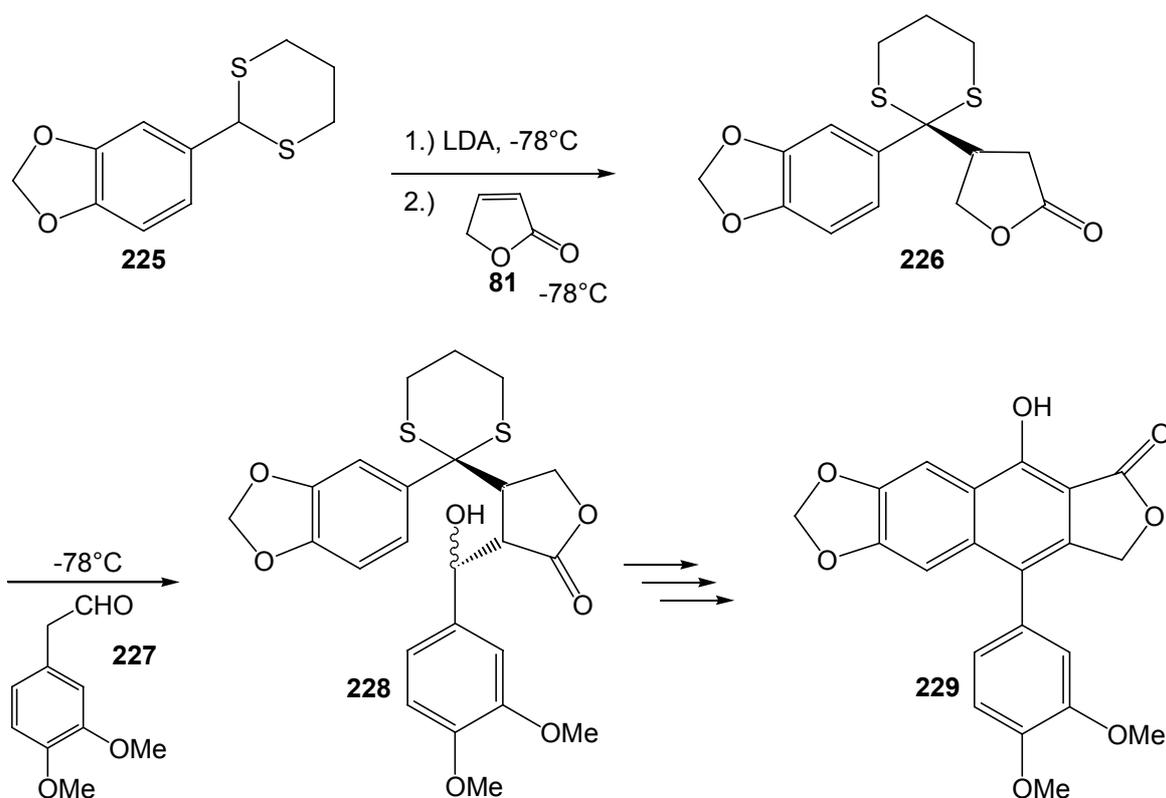
Die 1,4-Addition unter Rückbildung des ungesättigten Systems des Michael-Akzeptors durch Eliminierung einer Abgangsgruppe nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus eignet sich hervorragend zur Umsetzung des 2-Phenyl-[1,3]-dithians **171**. Dabei erwies sich insbesondere die Substitution der Ethyltetronsäure **181** durch Sulfonate als Abgangsgruppen als besonders wirkungsvoll.

Die Ergebnisse, die für das Modellsystem erhalten wurden, konnten jedoch nicht auf das Zielsystem übertragen werden. Sowohl das 5-[1,3]Dithian-2-yl-1-methylimidazol **174**, als auch das in 2-Position geschützte 5-[1,3]Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol **173** scheinen nicht geeignet, im Sinne einer 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus zu reagieren. Das eigentliche Ziel dieser Synthese, das Dehydropilocarpin **44** darzustellen, um in einer *syn*-Hydrierung racemisches Pilocarpin *rac-1*, bzw. durch asymmetrischen Hydrierung Pilocarpin **1** erhalten zu können, konnte auf diesem Wege nicht erreicht werden.

Einen alternativen Syntheseweg hierzu stellt die "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion dar, die im Folgenden untersucht werden sollte.

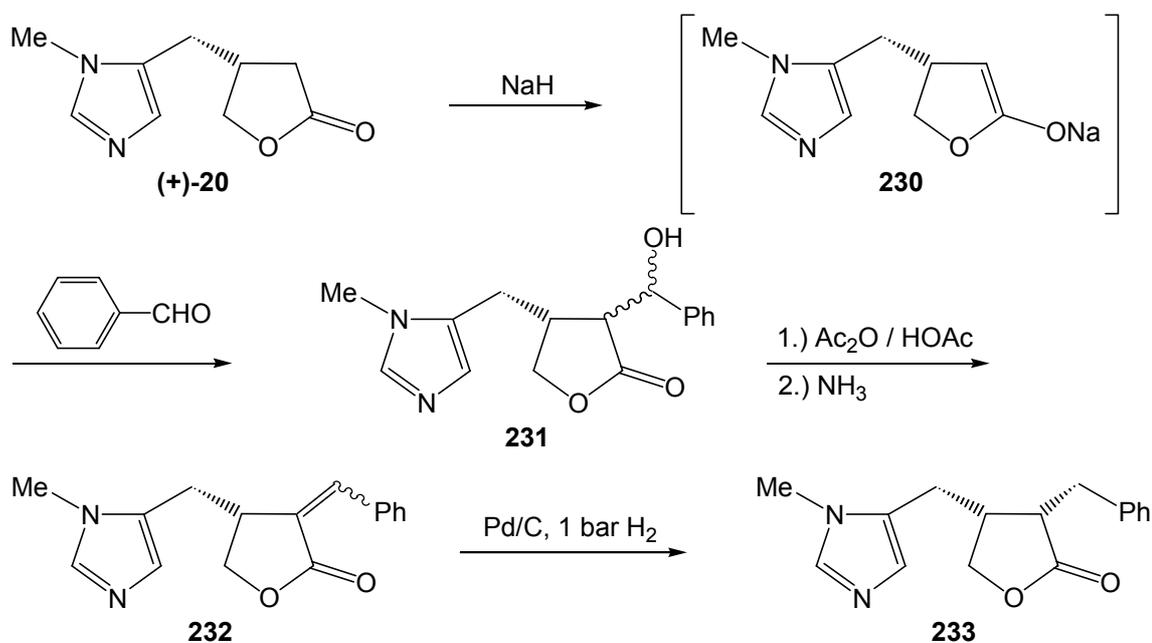
### 2.3.10. Darstellung des Pilocarpins 1 durch "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion

Die Michael-Addition mit anschließender Aldol-Reaktion ist eine weit verbreitete Methode zur Synthese von Naturstoffen. Ein spezieller Fall dieser Reaktion, die *Robinson-Anellierung* wird häufig zur Synthese von Steroiden und Terpenen eingesetzt<sup>[75]</sup>. Auch in der Synthese der Gruppe der Lignane findet die Michael-Addition mit anschließender Aldol-Reaktion ihre Anwendungen. Allerdings wird hierbei oft die Michael-Addition zuerst unter Isolierung des 1,4-Additionsproduktes nach Protonierung des Enolates durchgeführt, worauf eine erneute Enolat-Bildung mit anschließender Aldolreaktion folgt (Schema 70)<sup>[105]</sup>.



**Schema 70:** "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion in der Lignansynthese

In der Synthese der *Pilocarpus*-Alkaloide wurde die Einführung der Seitenkette in 3-Position des Lactonringes bereits durch Bildung des Enolates und anschließende Aldolreaktion verwirklicht (Schema 71)<sup>[117,62]</sup>.



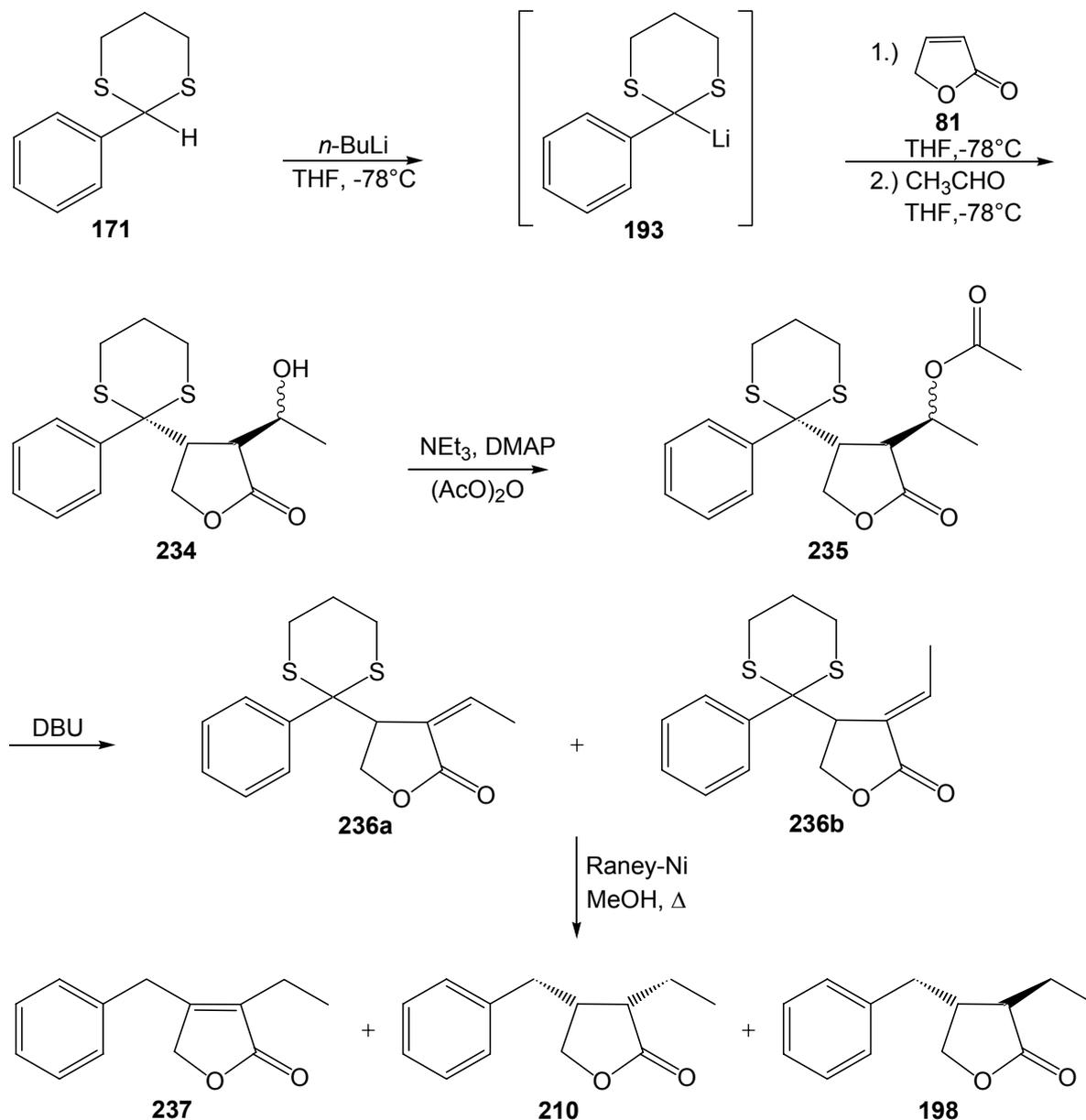
**Schema 71:** Darstellung des Pilosins **233**<sup>[117,62]</sup>

Die Überführung der Hydroxylgruppe in ein entsprechendes Acetat und die nachfolgende basische Eliminierung führt zu *exo*-zyklischen Doppelbindungen<sup>[62,12]</sup>. Die Hydrierung solcher Systeme ist in der Literatur ausgiebig beschrieben und wurde bereits in der Synthese des Pilocarpins **1** eingesetzt (siehe Schemata 2 und 7)<sup>[12,21]</sup>.

Dieser Synthesansatz sollte sich hervorragend eignen, um in einer "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion mit anschließender Eliminierung der Hydroxylgruppe racemisches Pilocarpin **rac-1** durch eine *syn*-Hydrierung darzustellen. Auch in diesem Fall wurden die Reaktionsbedingungen zuerst am Modellsystem 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** getestet (Schema 72).

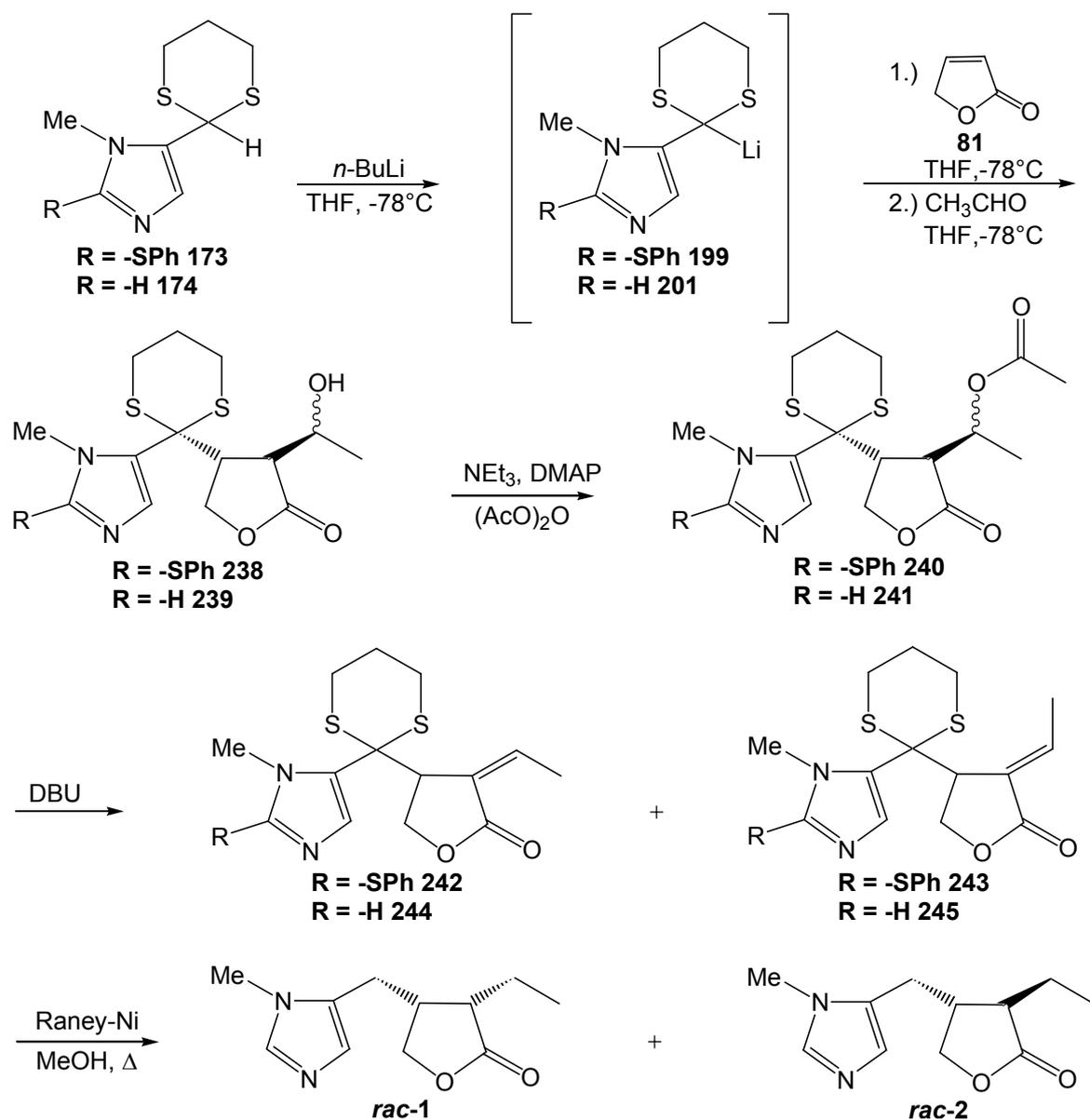
Dazu wurde die 1,4-Addition in der bereits beschriebenen Art durchgeführt und das entstehende Enolat durch Zugabe frisch destillierten Acetaldehyds in einer Aldol-Reaktion umgesetzt. Der entstehende Alkohol **234** entstand dabei in Form zweier diastereomerer Enantiomerenpaare, die nicht getrennt wurden. Die anschließende Eliminierung der Hydroxylgruppe erfolgte durch Reaktion des Alkohols mit Acetanhydrid unter basischer Katalyse mit DMAP und Triethylamin und anschließende basische Eliminierung mit DBU. Die isomeren Verbindungen **236a** und **236b** entstanden dabei laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie in einem Verhältnis von 64:36 und wurden ebenfalls nicht getrennt. Die anschließende Reaktion mit Raney-Nickel führte zu einer Reduktion des Thioacetals bei gleichzeitiger Hydrierung der *exo*-zyklischen Doppelbindung. Dabei entstanden die Produkte **210** und **198** in einem *cis:trans*-Verhältnis von d.r. = 64:36. Daneben wurde auch eine Verschiebung der Doppelbindung unter Bildung von Verbindung **237**, welche identisch war mit dem Produkt aus der Michael-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus, beobachtet. Die Zusammensetzung des Produktgemischs schien dabei von Art der Reaktionsbedingungen (Menge und Aktivität des Raney-

Nickels, Dauer und Temperatur bei der Reduktion) abhängig zu sein. Das Produkt **237** eröffnet den Weg durch eine *syn*-Hydrierung diastereoselektiv das gewünschte *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** darzustellen, bzw. in einer asymmetrischen Hydrierung enantioselektiv (+)- oder (-)-*cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** zu synthetisieren.



**Schema 72:** "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion am Beispiel des 2-Phenyl-[1,3]-dithians **171**

Analog hierzu wurden die Umsetzungen von 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methylimidazol **174** und 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanylimidazol **173** nach der oben für das Modellsystem beschriebenen Methode durchgeführt (Schema 73).



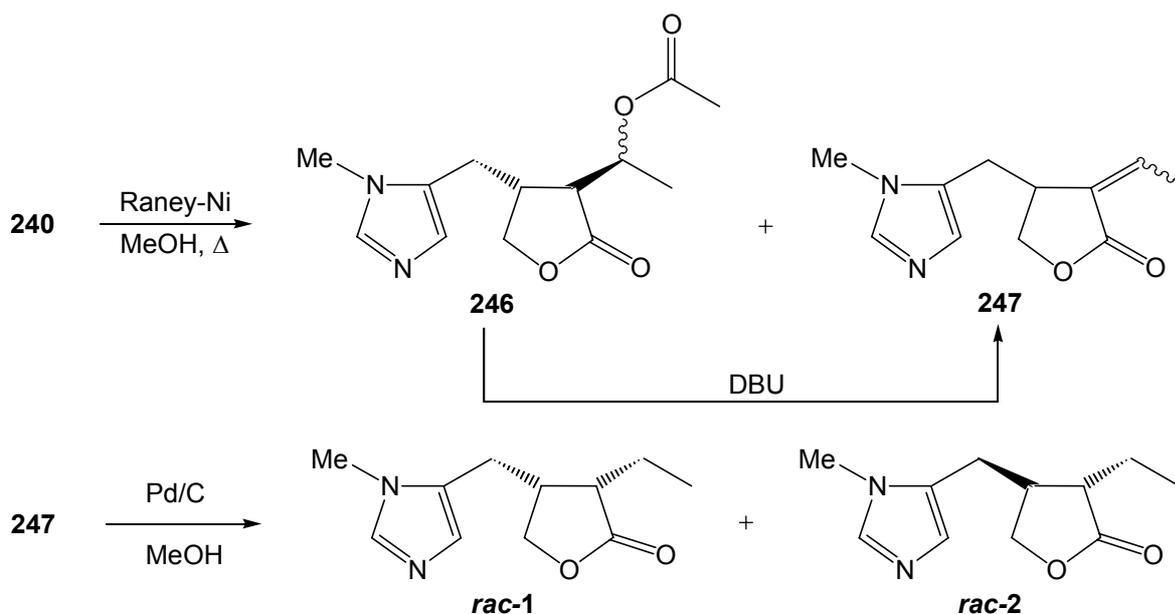
**Schema 73:** Darstellung des Pilocarpins **1** durch "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion

Die Umsetzung lieferte ausgehend vom Dithian **174** das Aldolprodukt **239** in einer Ausbeute von 45 % und einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 67:33. Die Diastereomere wurden nicht getrennt. Die nachfolgende Reaktion mit Acetanhydrid, DMAP und Triethylamin lieferte das Acetat **241** in nahezu quantitativem Umsatz, welches ohne Aufreinigung mit DBU basisch eliminiert wurde. Auch diese Umsetzung verlief nahezu quantitativ und lieferte die isomeren Verbindungen **244** und **245** in einem Verhältnis von d.r. = 72:28. Die Isomere wurden ebenfalls nicht getrennt. Die nachfolgende Reduktion mit Raney-Nickel lieferte ein Gemisch von Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** im Verhältnis von nahezu 50:50. Problematisch erwies sich hier, daß eine Aufreinigung der Produkte **244** und **245** vor der Reduktion durch Säulenchromatographie nicht möglich war und so eine vollständige Entfernung des DBUs nicht gewährleistet war. Da unter basischen Bedingungen jedoch eine Isomerisierung des Pilocarpins **1** zum Isopilocarpin **2** stattfindet, wurde im folgenden der Reaktionsweg über das in 2-Position

geschützte Dithian **173** gewählt, da diese aufgrund der Schutzgruppe den Vorteil boten, daß sie sehr viel einfacher zu reinigen waren und so eine Abtrennung des DBUs vor der Reduktion möglich war.

Die "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion konnte ausgehend von **173** in 49 % Ausbeute durchgeführt werden. Die dabei erhaltenen diastereomeren Alkohole **238** wurden nicht getrennt und nach der obigen Methode mit Acetanhydrid, DMAP und Triethylamin zu den entsprechenden Acetaten **240** umgesetzt. Durch Eliminierung der Acetatgruppe mittels DBU konnten die Verbindungen **242** und **243** dargestellt werden, die vor der Reduktion durch Säulenchromatographie gereinigt wurden. Die nachfolgende Reduktion mit Raney-Nickel führte allerdings nicht zu den gewünschten Produkten Piloarpin **1** und Isopiloarpin **2**. Bei der Reaktion wurde vielmehr ein nicht trennbares Produktgemisch erhalten, dessen Einzelkomponenten durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nicht identifiziert werden konnten.

Um dennoch auf dem beschriebenen Weg der "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion zu den gewünschten Produkten zu gelangen, wurden die Acetate **240** vor der Eliminierung der Acetatgruppe mittels DBU mit Raney-Nickel hydriert (Schema 74). Dabei wurde ein Produktgemisch der entschwefelten Acetate **246** und der bereits eliminierten Verbindungen **247** erhalten. Um eine vollständige Eliminierung zu erreichen, wurde dieses Produktgemisch mit DBU behandelt. Eine nachfolgende *syn*-Hydrierung der *exo*-zyklischen Doppelbindung mit Palladium auf Aktivkohle in Methanol bei Wasserstoff-Normaldruck lieferte ein Produktgemisch aus racemischem Isopiloarpin *rac-2* und racemischem Piloarpin *rac-1* im Verhältnis d.r.(*cis*:*trans*) = 59:41.

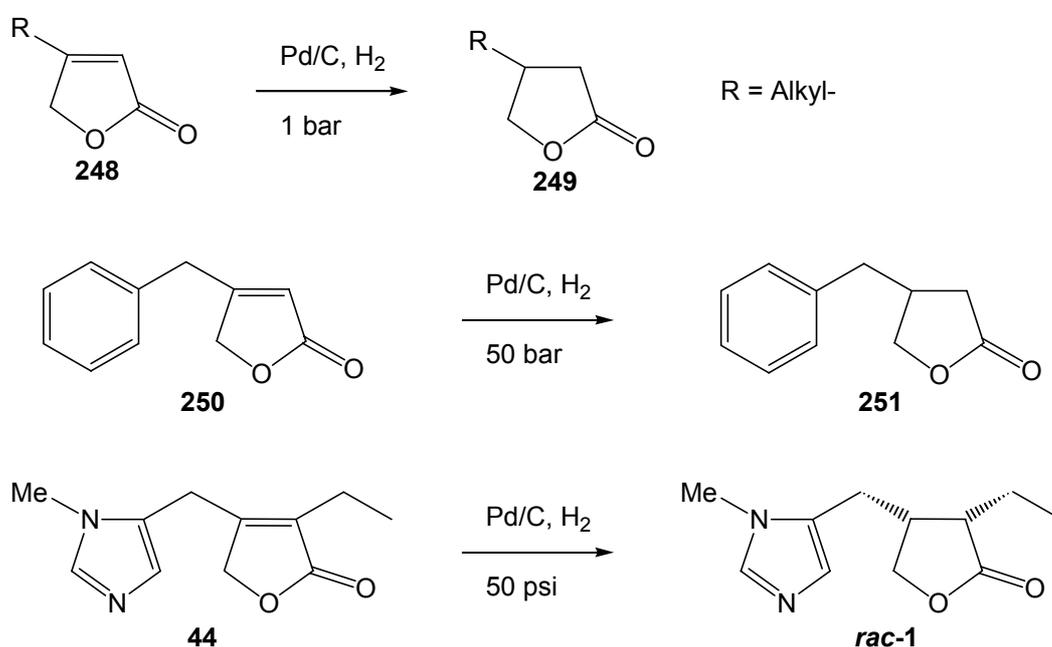


**Schema 74:** Synthese des Piloarpins **1** durch *syn*-Hydrierung

Mit Hilfe der "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion ist es gelungen, auch die gewünschten *cis*-konfigurierten Produkte *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** und das Zielmolekül Pilocarpin **1** in racemischer Form darzustellen. Das bei der Synthese des *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** entstandene Produkt **222** eröffnete zudem die Möglichkeit in einer nachfolgenden asymmetrischen Hydrierung auch die enantiomerenreinen Verbindungen zu erhalten.

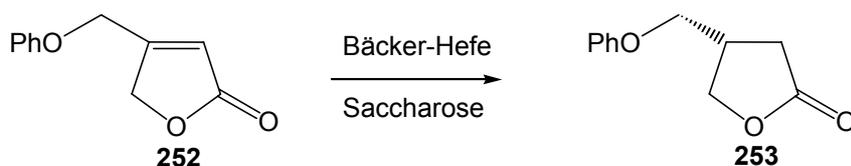
### 2.3.11. Hydrierung des 4-Benzyl-3-ethyl-2(5H)-furanons **222**

Die *syn*-Hydrierung der Verbindung **222** sollte unter den in der Literatur beschriebenen Bedingungen <sup>[118,119,16]</sup> möglich sein (Schema 75). Bourguignon et al. <sup>[118]</sup> beschrieben dabei die Hydrierung von in 4-Position durch Alkylreste substituierten 2(5H)-Furanonen (**248**) an Palladium auf Aktivkohle unter Normaldruck-Bedingungen. Zur Hydrierung identischer Systeme mit Benzylsubstituenten (**250**) wählten St. Kamlage et al. <sup>[119]</sup> ebenfalls Palladium/Aktivkohle, allerdings unter einem Wasserstoffüberdruck von 50 bar. H. Rapoport <sup>[16]</sup> zeigte, daß auch die Hydrierung von Dehydropilocarpin **44** unter diesen Bedingungen möglich ist und racemisches Pilocarpin *rac*-**1** liefert.



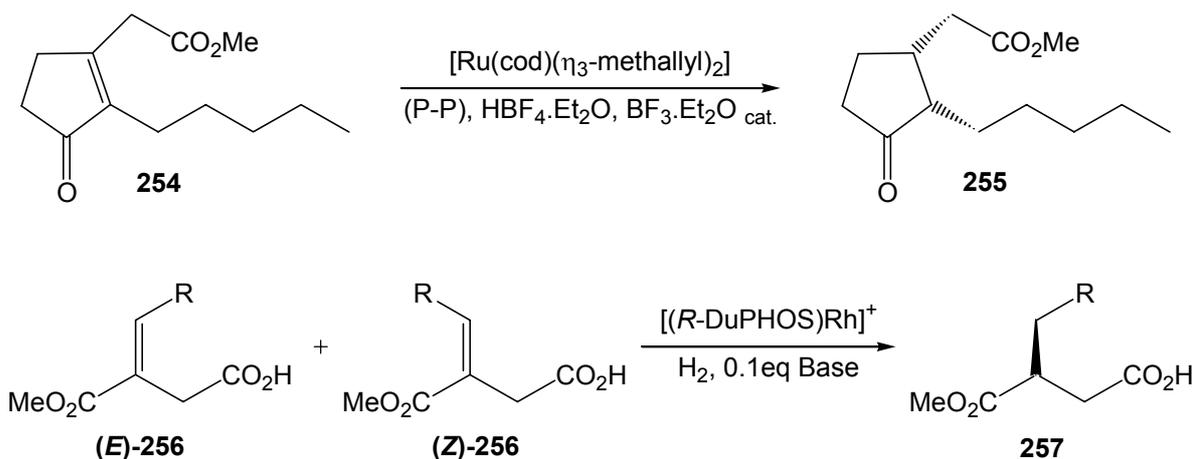
**Schema 75:** *syn*-Hydrierung substituierter 2(5H)-Furanone<sup>[118,119,16]</sup>

In der Literatur finden sich auch Methoden zur asymmetrischen Hydrierung von 2(5H)-Furanonen und anderen Systemen mit drei- und vierfach substituierten Doppelbindungen. So wurde von K. Takabe et al. <sup>[35]</sup> Bäcker-Hefe als Reduktionsmittel zur enantioselektiven Hydrierung von 3-Benzoyloxymethyl-2(5H)-furanon **252** eingesetzt. Sie konnten so **253** mit einem Enantiomerenüberschuß von 95 % erhalten (Schema 76).



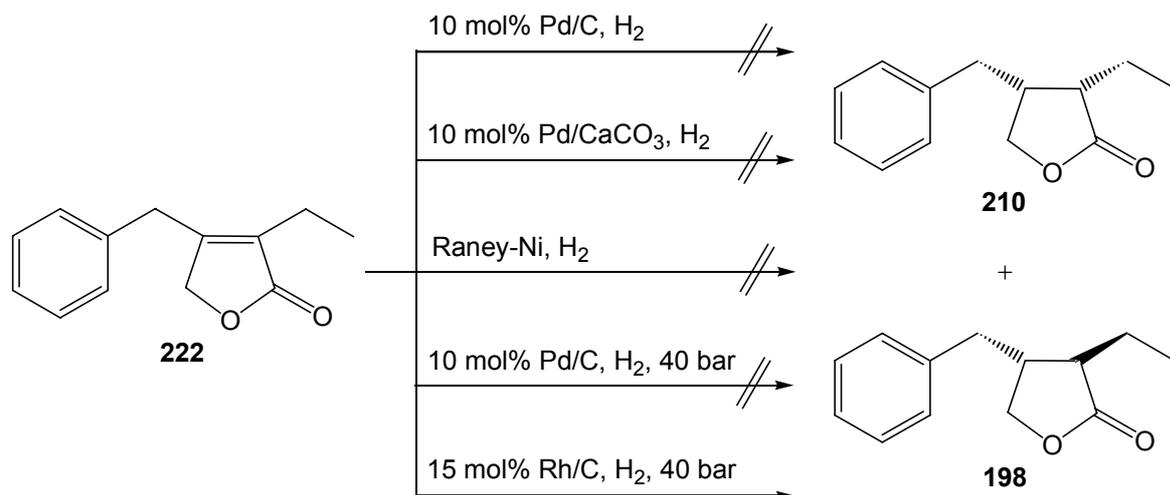
**Schema 76:** Asymmetrische Hydrierung mittels Bäcker-Hefe nach K. Takabe et al. <sup>[35]</sup>

D. A. Dobbs et al.<sup>[120]</sup> publizierten die asymmetrische Hydrierung vinyloger  $\beta$ -Oxoester **254** mittels Rutheniumkatalysatoren mit Diphosphanliganden zu den entsprechenden Methylhydrojasmonaten **255**. Auch Y. Moritani et al.<sup>[121]</sup> verwendeten diese Liganden, allerdings setzten sie Rhodium als Zentralatom bei der asymmetrischen Hydrierung  $\beta$ -substituierter Itaconate **256** zu entsprechend substituierten Succinaten **257** ein (Schema 77). Dabei stellte sich heraus, daß insbesondere bei Verwendung von  $[(R,R)\text{-}(\text{Me-DuPHOS})\text{Rh}]^+$ , bzw.  $[(S,S)\text{-}(\text{Me-DuPHOS})\text{Rh}]^+$  als Katalysatorsystem hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt werden können.



**Schema 77:** Asymmetrische Hydrierung mittels Ruthenium- und Rhodiumkatalysatoren<sup>[120, 121]</sup>

Die Hydrierung des 4-Benzyl-3-ethyl-2(5*H*)-furanons **222** (Schema 78) wurde zunächst in Analogie zu den von Bourguignon et al.<sup>[118]</sup> beschriebenen Versuchen unter Normaldruckbedingungen an Palladium/Aktivkohle (10 mol% Pd) sowie an Palladium auf Calciumcarbonat (10 mol% Pd) in Methanol durchgeführt. Unter den gewählten Bedingungen konnte keine Hydrierung beobachtet werden. Auch eine nachträgliche Hydrierung mit Raney-Nickel unter Wasserstoffatmosphäre lieferte nicht das gewünschte Ergebnis. Da von St. Kamlage et al.<sup>[8]</sup> berichtet wird, daß bei der Hydrierung substituierter 2(5*H*)-Furanone mit dreifach substituierter Doppelbindung unter Wasserstoffüberdruck gearbeitet werden muß, wurden diese Bedingungen auch auf die Hydrierung des 4-Benzyl-3-ethyl-2(5*H*)-furanons **222** übertragen. Die Hydrierung unter Wasserstoffüberdruck bei 40 bar an Palladium/Aktivkohle in Methanol (10 mol% Pd) lieferte ausschließlich das Edukt **222** zurück. Durch Wahl von Rhodium auf Aktivkohle als Katalysator und Einsatz von 15 mol% Rh in Methanol konnte eine Hydrierung bei 40 bar Wasserstoffdruck erreicht werden. Die isomeren Verbindungen *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** und *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198** konnten so in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 64:36 erhalten werden.



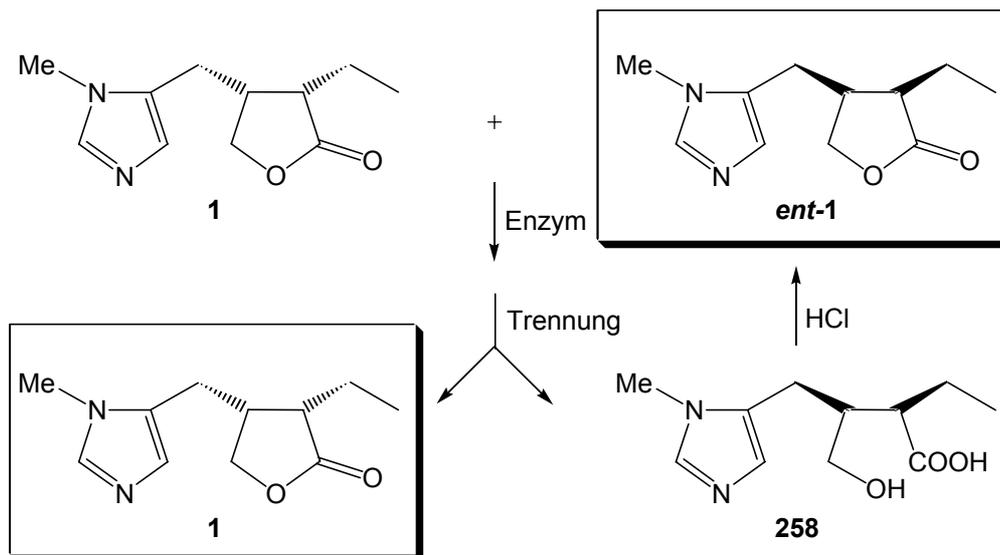
**Schema 78:** Hydrierung des 4-Benzyl-3-ethyl-2(5H)-furanons **222**

Eine asymmetrische Hydrierung wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, sollte aber in der Zukunft einen aussichtsreichen Syntheseweg zu enantiomerenreinen 3,4-disubstituierten Furan-2-onen bieten.

### 2.3.12. Schlußbemerkung und Ausblick

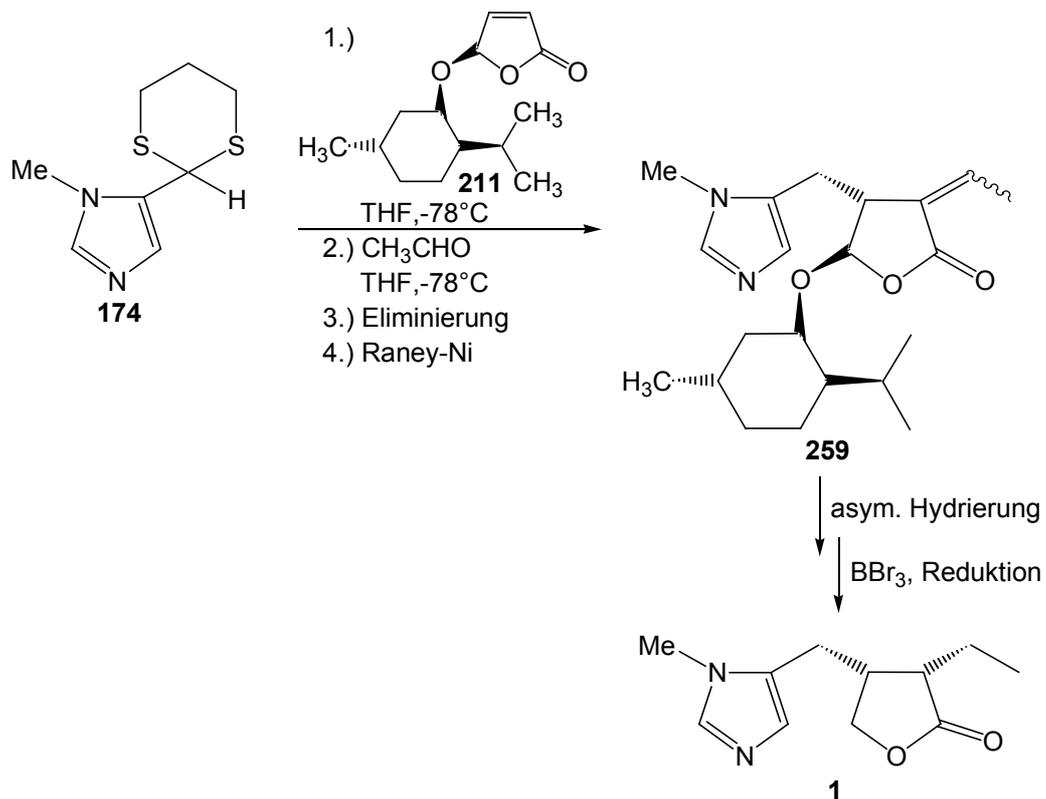
Die in dieser Arbeit vorgestellten Synthesewege zu den Pilocarpusalkaloiden Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** stellen die ersten konvergenten Synthesen zu Pilocarpusalkaloiden dar. Problematisch erweist sich noch, daß im allgemeinen Gemische von Pilocarpin und Isopilocarpin erhalten werden, die ihrerseits beide Komponenten in racemischer Form enthalten. Dieses Problem sollte zukünftig auf zwei verschiedenen Wegen zu lösen sei:

Durch eine Enantiomerentrennung, beispielsweise mittels eines Enzyms, sollte es möglich sein, (+)-Pilocarpin **1** und (-)-Pilocarpin **ent-1** voneinander zu trennen. Hierzu könnten Enzyme eingesetzt werden, die in der Lage sind, selektiv bei einem der beiden Enantiomere die Esterbindung des Lactonringes zu öffnen (Schema 79). Das dabei erhaltene Gemisch aus Lacton und Säure sollte leicht trennbar sein. Durch erneute Lactonisierung der Säurekomponente könnten auf diesem Weg beide Enantiomere in nur einer Synthese erhalten werden.



**Schema 79:** Mögliche enzymatische Enantiomerentrennung von (+)-Pilocarpin **1** und (-)-Pilocarpin **ent-1**

Ein weiterer vielversprechender Ansatz könnte darin liegen die Michael-Addition mit anschließender Aldoladdition an (*R*)-(-)-5[(1*R*)-Menthoxy]-2(5*H*)-furanon **211** durchzuführen und in einer asymmetrischen Hydrierung des nach Eliminierung der Hydroxygruppe entstehenden ungesättigten Systems Pilocarpin **1** enantiomerenrein darzustellen (Schema 80).



**Schema 80:** Möglicher Syntheseweg zu enantiomerenreinem Pilocarpin **1**

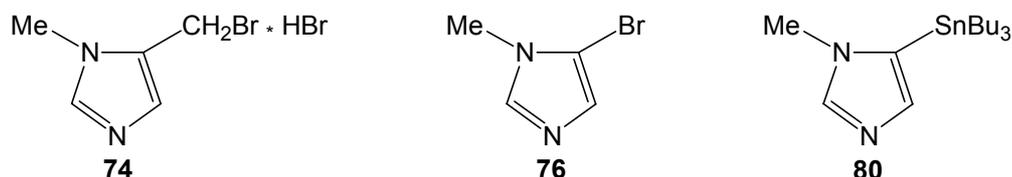
Zur Realisierung dieses Syntheseweges muß zuvor eine Optimierung des in Schema 65 gezeigten Syntheseweges und eine Übertragung auf die Synthese des Pilocarpins durchgeführt werden.

Mit Hilfe eines der oben gezeigten Ansätze sollte es zukünftig möglich sein Pilocarpin **1** auch enantiomerenrein zu erhalten.

### 3. Zusammenfassung

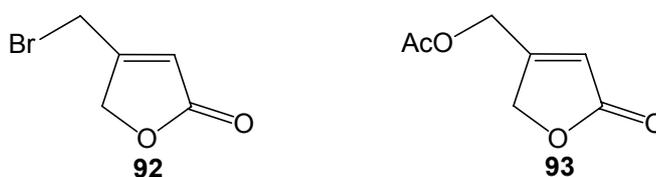
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es erstmals seit Beginn der Forschung auf dem Gebiet der Pilocarpinsynthese (1933) gelungen, einen konvergenten Syntheseweg zu entwickeln, der es erlaubt, Imidazol- und Lactonteil der Pilocarpusalkaloide getrennt voneinander zu synthetisieren, und in einer C-C-Verknüpfungsreaktion miteinander zu verbinden.

Zunächst wurde die Möglichkeit untersucht, die C-C-Verknüpfung durch eine Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktion zu erzielen. Dabei lagen die Schwerpunkte insbesondere auf Heck-, Stille- und Grignard-Kupplung sowie der Kupplung mit Hilfe zinkorganischer Verbindungen. Die Darstellung entsprechender metallorganischer Reagenzien machte die Synthese geeigneter Imidazolderivate notwendig. Als Ausgangsverbindungen wurden 5-Brommethyl-1-methyl-imidazol-Hydrobromid **74**<sup>[12]</sup> und 5-Brom-1-methyl-imidazol **76**<sup>[28]</sup> (Abbildung 18) in Analogie zu literaturbekannten Synthesen aus käuflichen Vorstufen synthetisiert. Verbindung **74** wurde nach einer Methode von H. Link und K. Bernauer in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von Sarcosin **13** in einer Gesamtausbeute von 26 % dargestellt. Die Umsetzung von *N*-Methylimidazol **75** mit *N*-Bromsuccinimid lieferte 5-Brom-1-methyl-imidazol **76** als eines von drei Produkten. Als Edukt in der Stillekupplung wurde 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazol **80** (Abbildung 18) eingesetzt, welches nach einer Methode von K. Gaare et al.<sup>[29]</sup> in einer Ausbeute von 47% erhalten werden konnte.



**Abbildung 18:** 5-Brommethyl-1-methyl-imidazol-Hydrobromid **74**<sup>[12]</sup> und 5-Brom-1-methyl-imidazol **76**<sup>[28]</sup>, 1-Methyl-5-tributylstannyl-imidazol **80**<sup>[29]</sup>

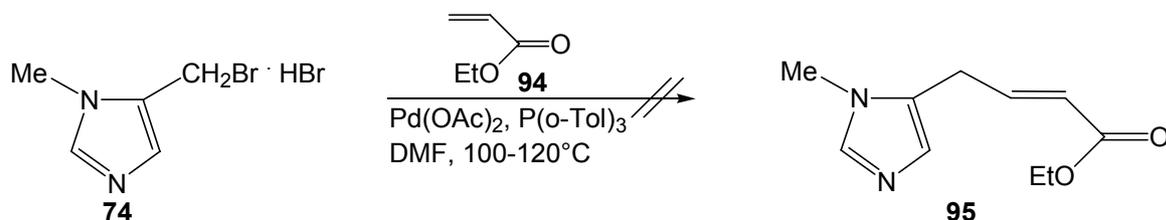
Entsprechende elektrophile Kupplungskomponenten wurden ebenfalls nach literaturbekannten Synthesen dargestellt. So konnte ausgehend von Dimethylacrylsäure das 4-Brommethyl-2(5*H*)-furanon **92**<sup>[34]</sup> in einer Ausbeute von 51 % dargestellt werden, welches anschließend teilweise zum Acetat **93**<sup>[35]</sup> in 61 % Ausbeute umgesetzt wurde (Abbildung 19).



**Abbildung 19:** 4-Brommethyl-2(5*H*)-furanon **92** und Acetat **93**

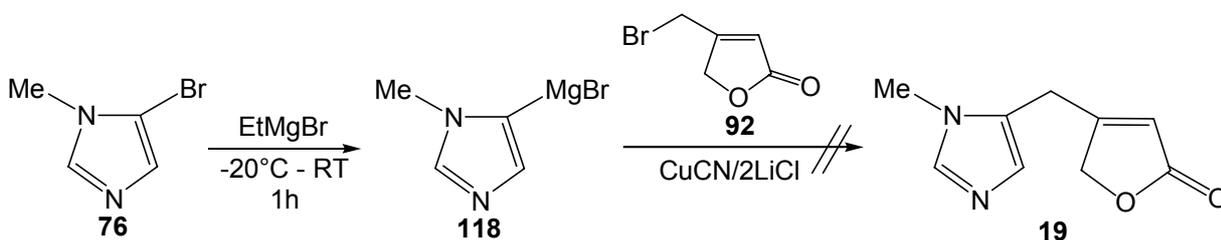
Neben den synthetisierten elektrophilen Kupplungskomponenten wurden auch eine Vielzahl käuflicher Aryl-, Benzyl- und Allylhalogenide in den Übergangsmetall-katalysierten C-C-Verknüpfungen eingesetzt.

Mit Hilfe der Heck-Reaktion konnte auch bei Verwendung von Standardreagenzien, wie Acrylsäureestern als Olefinkomponente, ausgehend vom Hydrobromid **74** in keinem der untersuchten Fälle eine Kupplungsreaktion beobachtet werden (Schema 81).



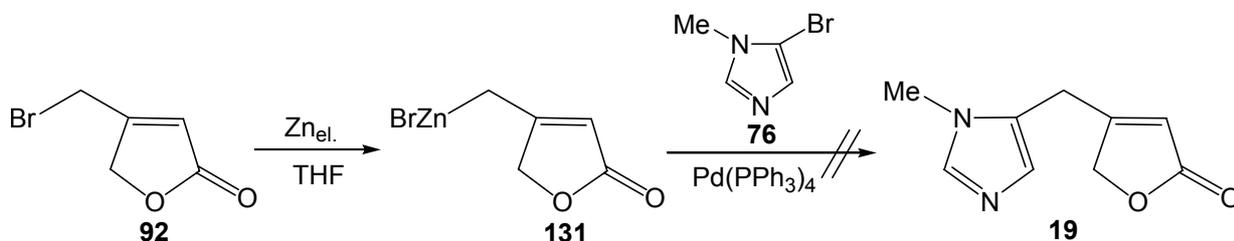
**Schema 81:** 5-Bromomethyl-1-methyl-imidazol-Hydrobromid **74** in der Heck-Kupplung

Auch die Grignard-Kupplung und die Kupplung mit Hilfe zinkorganischer Verbindungen lieferten in keinem Falle ein Kupplungsprodukt, auch wenn die Existenz der metallorganischen Spezies durch Deuterierungsexperimente nachgewiesen werden konnte. Dabei gelang die Darstellung des Grignard-Reagenzes **118** durch Umsetzung von 5-Brom-1-methylimidazol **76** mit Ethylmagnesiumbromid (Schema 82).



**Schema 82:** Bildung des Grignard-Reagenzes und Umsetzung mit **92**

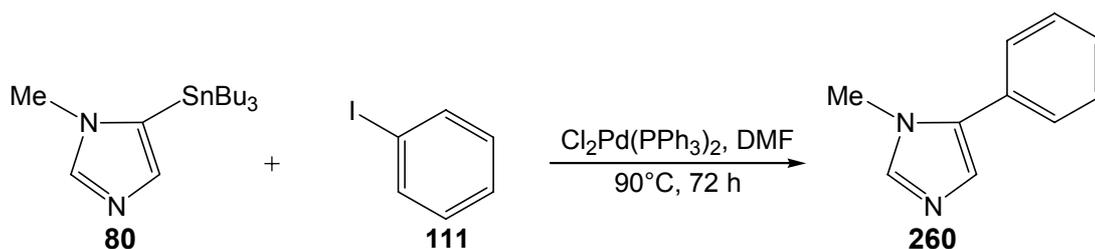
Die Darstellung des Knochel-Reagenzes **131** konnte durch Insertion von aktiviertem elementarem Zink ausgehend von 4-Bromomethyl-2(5H)-furanon **92** erreicht werden (Schema 83).



**Schema 83:** Synthese des Knochel-Reagenzes **131** und Umsetzung mit **76**

Unter den angewandten Kupplungsreaktionen konnte einzig mit Hilfe der Stille-Kupplung eine C-C-Verknüpfung erreicht werden, auch wenn die Reaktion des Stannans **80** ausschließlich mit

Arylhalogeniden erfolgreich war (Schema 84). Eine Kupplung mit Allyl- oder Benzylhalogeniden konnte nicht erreicht werden.

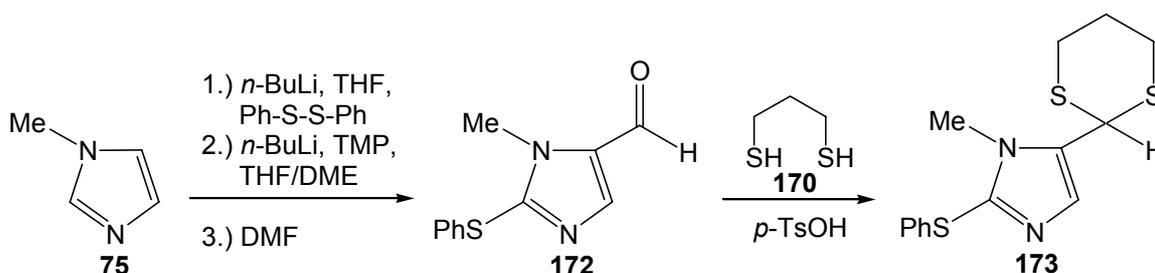


**Schema 84:** Stille-Kupplung von **80** mit Iodbenzol **111**

Da mit Hilfe keiner der beschriebenen Übergangsmetall-katalysierten C-C-Verknüpfungsreaktionen die Synthese des Pilocarpins **1** oder eines seiner Derivate möglich war, wurde im folgenden ein anderer Syntheseansatz verfolgt, der die 1,4-Addition (*Michael-Addition*) als Schlüsselschritt in der Synthese nutzte.

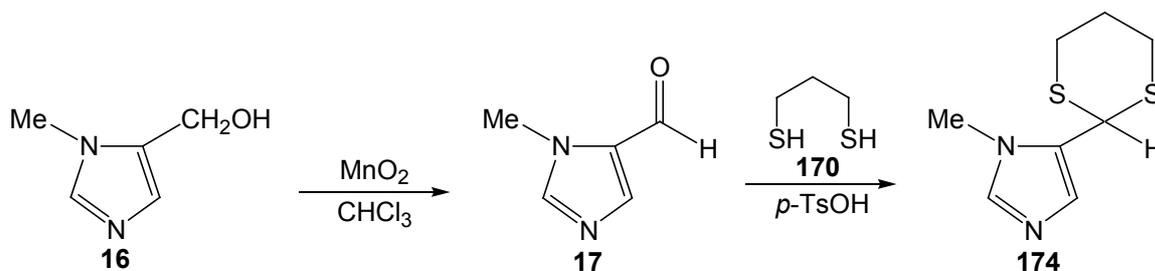
Als Nukleophile für die Michael-Addition wurden dabei Nukleophile mit umgepolter Reaktivität verwendet, die durch Umsetzung von Aldehyden mit 1,3-Propandithiol **170** erhältlich waren. 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171**<sup>[96a,b]</sup> war in einer Ausbeute von 99 % aus Benzaldehyd **169** zugänglich und wurde zur Optimierung der Reaktionsbedingungen aller durchgeführten Synthesen als Modellsubstanz verwendet.

In Anlehnung an diese Synthese wurden die bisher noch nicht in der Literatur beschriebenen Thioacetale **173** und **174** dargestellt. Dabei war Verbindung **173** in einer dreistufigen Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem *N*-Methylimidazol **75** als kristalliner farbloser Feststoff in einer Gesamtausbeute von 67 % erhältlich (Schema 85).



**Schema 85:** Synthese des 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazols **173**

Ausgehend von 5-Hydroxymethyl-1-methylimidazol **16** konnte erstmals das ebenfalls kristalline Thioacetal **174** in einer zweistufigen Synthese in einer Gesamtausbeute von 74 % dargestellt werden (Schema 86).



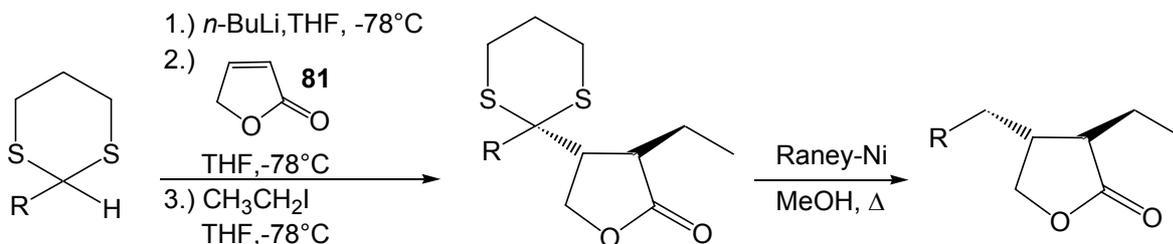
**Schema 86:** Darstellung des 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-imidazols **174**

Zur Synthese der Pilocarpusalkaloide Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** wurden in der vorliegenden Arbeit im wesentlichen drei Konzepte der 1,4-Addition verfolgt, die mit den Nucleophilen **171**, **173** und **174** bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurden:

- ⇒ „one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion
- ⇒ 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus
- ⇒ „one-pot“- Michael/Aldol-Reaktion

*„one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion:*

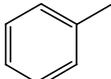
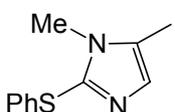
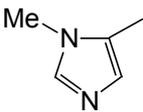
Mit Hilfe dieser Reaktion ist es möglich, in nur einem Reaktionsschritt sowohl eine C-C-Verknüpfung als auch die Einführung einer Alkylseitenkette zu erreichen. Die „one-pot“-Michael/Alkylierungs-Reaktion wurde mit allen drei Dithianen nach dem folgenden allgemeinen Reaktionsschema durchgeführt (Schema 87):



**Schema 87:** „one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion mit anschließender Reduktion der Schwefelschutzgruppen

In allen Fällen wurde als Michael-System das käufliche 2(5*H*)-Furanon **81** verwendet, als Alkylierungsreagenz diente Ethyliodid. Alle bei dieser Reaktion dargestellten primären Kupplungsprodukte sind bisher noch nicht beschrieben worden und konnten hier erstmals synthetisiert werden. Dabei wurden in allen Fällen gute Ausbeuten erzielt. Die Abspaltung der Thioacetalschutzgruppe erfolgte in allen Fällen unter reduktiven Bedingungen mit Raney-Nickel. Eine Übersicht über die durchgeführten Reaktionen, Produkte und Ausbeuten gibt die nachfolgende Tabelle 5.

Tabelle 5:

R=	Edukt	Kupplungs- produkt	Ausbeute	Reduktions- produkt
	<b>171</b>	<b>rac-197</b>	81 %	<b>rac-198</b>
	<b>173</b>	<b>rac-200</b>	76 %	<b>rac-2</b>
	<b>174</b>	<b>rac-202</b>		-----

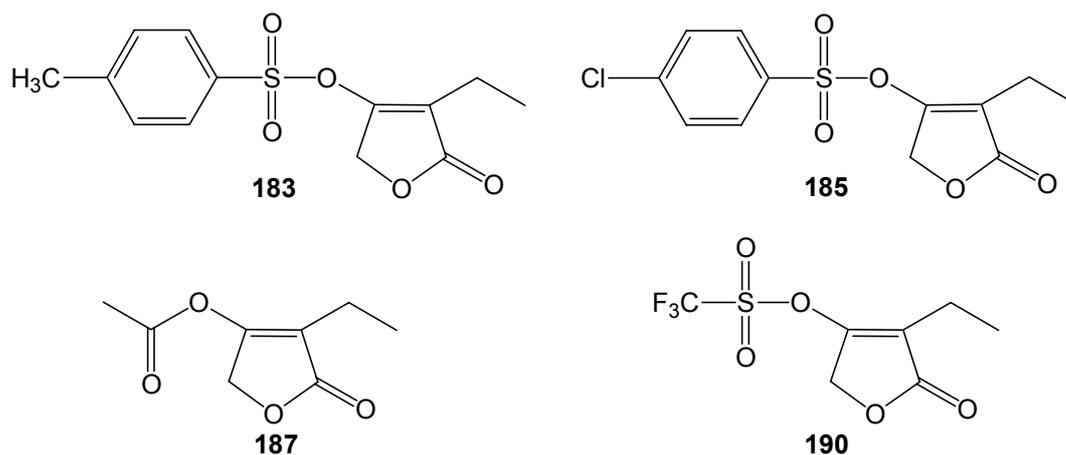
Da bei der durchgeführten Reaktion immer das *trans*-konfigurierte Produkt, also Isopilocarpin **rac-2** entsteht, wurde eine anschließende Isomerisierung des **rac-2** zu *rac*-Pilocarpin **rac-1** durchgeführt. Dabei erwies sich unter allen getesteten Protonierungsmitteln die Verwendung von 2,6-Di-*tert*-butylphenol mit einem resultierenden Diastereomerenverhältnis von d.r.(*cis:trans*) = 57:43 als am besten geeignet.

Damit wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit Hilfe der „one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion erstmals seit 1933 (erste Pilocarpinsynthese von Preobrashenski<sup>[3]</sup>) das Konzept einer konvergenten Synthese erarbeitet, die es erlaubt sowohl Pilocarpin **1** als auch Isopilocarpin **2** in racemischer Form in einer C-C-Verknüpfungsreaktion aus einer leicht zugänglichen Imidazolkomponente und einem kommerziell erhältlichen Lactonbaustein zu synthetisieren.

Am Modellsystem **171** konnte außerdem gezeigt werden, daß durch die Verwendung chiraler Derivate des 2(5*H*)-Furanons, beispielsweise des (*R*)(-)-5[(1*R*)-Menthoxy]-2(5*H*)-furanons **211**, die Möglichkeit besteht, die Stereochemie bei der „one-pot“- Michael/Alkylierungs-Reaktion zu steuern.

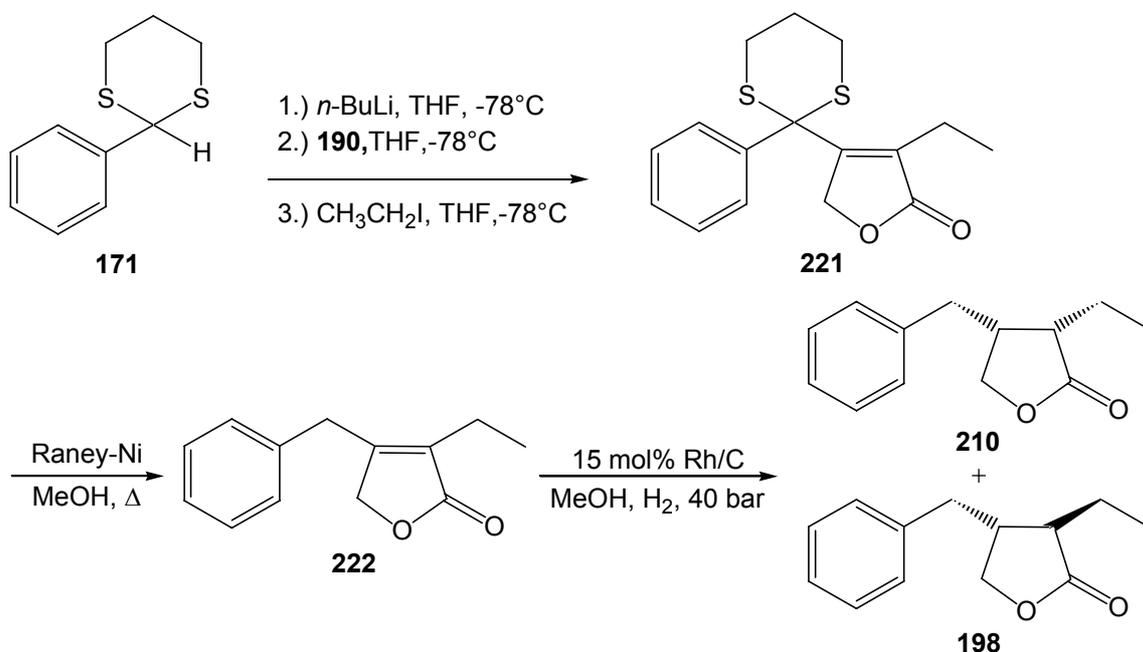
#### 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus:

Da ausschließlich Pilocarpin **1** von kommerziellem Interesse ist, sollte durch das Konzept der 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus die Möglichkeit eröffnet werden, durch eine Hydrierung des bei der Reaktion zurückgebildeten Michael-Akzeptors ausschließlich das *cis*-konfigurierte Produkt zu erhalten. Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bereits für das Modellsystem verwirklicht werden. Dazu wurden die in 4-Position durch Fluchtruppen substituierten 2(5*H*)-Furanone **183**, **185**, **187** und **190** (Abbildung 20) ausgehend von 3-Ethyltetronsäure durch Veresterung mit entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden oder -anhydriden synthetisiert. Die 2(5*H*)-Furanone **183**, **187** und **190** wurden dabei nach Literaturvorschriften<sup>[101-103]</sup> dargestellt. Das *p*-Chlorbenzolsulfonat **185** konnte hingegen im Rahmen dieser Arbeit erstmalig synthetisiert werden.



**Abbildung 20:** Lactonderivaten für die 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Bei der Umsetzung des Dithians **171** mit den vier Lactonderivaten **183**, **185**, **187** und **190** unter identischen Bedingungen (Schema 89) ergab für das Triflat **190** mit einer isolierten Ausbeute von 70 % das beste Ergebnis. Diese Reaktion stellt gleichzeitig die erste beschriebene 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus mit einem zyklischen Thioacetal als Nukleophil dar. Die anschließende *syn*-Hydrierung der C-C-Doppelbindung des Michael-Akzeptors gelang mit 15 mol% Rhodium auf Aktivkohle bei einem Wasserstoffüberdruck von 40 bar im Autoklaven, wobei in geringem Umfang eine Isomerisierung des Produktes **210** beobachtet wurde.

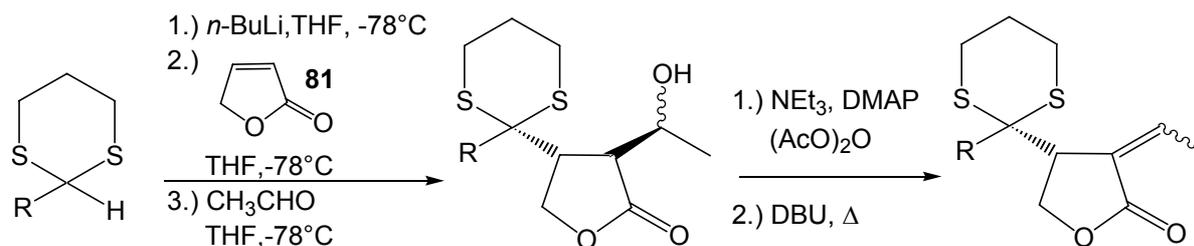


**Schema 89:** Umsetzung des Dithians **171** nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

Die für das Modellsystem erarbeiteten Ergebnisse konnten im Rahmen der durchgeführten Arbeiten nicht auf das Zielsystem übertragen werden, so daß auf diesem Weg die Synthese des Pilocarpins **1** nicht möglich war.

„one-pot“- Michael/Aldol-Reaktion:

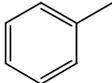
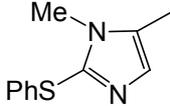
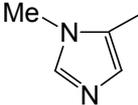
Durch Umsetzung der Dithiane **171**, **173** und **174** mit dem Michael-Akzeptor 2(5H)-Furanon **81** und Abfangen des entstandenen Enolates mit Acetaldehyd konnte erstmals für alle drei Dithiane die „one-pot“- Michael/Aldol-Reaktion realisiert werden (Schema 90). Durch Überführung der Aldolprodukte in die entsprechenden Acetate und deren anschließende Eliminierung konnten Systeme mit *exo*-zyklischen Doppelbindungen synthetisiert werden, die durch *syn*-Hydrierung in die entsprechenden *cis*-konfigurierten Kupplungsprodukte überführt werden konnten.



**Schema 90:** „one-pot“- Michael/Aldol-Reaktion mit anschließender Eliminierung der entstandenen Hydroxylgruppe

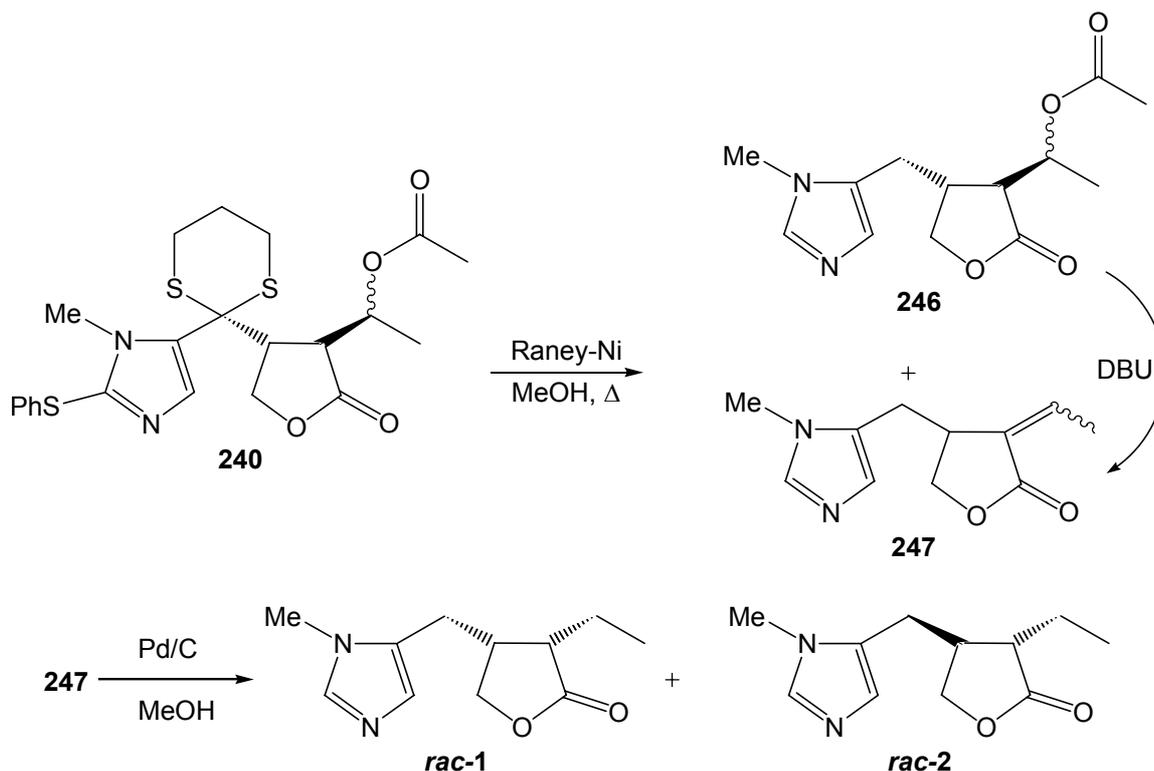
Die durchgeführten Reaktionen, Edukte, Produkte und Ausbeuten sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

**Tabelle 6:**

R=	Edukt	Kupplungs- produkt	Ausbeute	Eliminierungs- produkte
	<b>171</b>	<b>234</b>	78 %	<b>236, 237</b>
	<b>173</b>	<b>238</b>	49 %	<b>242, 243</b>
	<b>174</b>	<b>239</b>	45 %	<b>244, 245</b>

Die Entschwefelung der Eliminierungsprodukte **236**, **237** führte gleichzeitig zu einer Hydrierung der *exo*-zyklischen Doppelbindung. Dabei entstanden die Produkte **210** und **198** in einem Diastereomerenverhältnis von d.r.(*cis:trans*) = 64:36. Dieser Effekt wurde ebenfalls bei der Umsetzung der Eliminierungsprodukte **244**, **245** beobachtet, die Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** in einem Diastereomerenverhältnis von d.r.(*cis:trans*) = 50:50 lieferte. Da bei der Hydrierung mit Raney-Nickel *syn*-Hydrierung erfolgt, muß hier nachträglich eine Isomerisierung des primären Produktes erfolgt sein. Dies läßt sich dadurch erklären, daß eine vollständige Abtrennung der

Basen vor der Entschwefelung nicht gewährleistet war. Dieses Problem konnte für die Reaktion ausgehend vom Dithian **173** minimiert werden, indem bereits die dargestellten Acetate entschwefelt wurden und erst nachträglich die Eliminierung der Acetate durchgeführt wurde (Schema 91). Im Anschluß an die Eliminierung erfolgte eine *syn*-Hydrierung der *exo*-zyklischen Doppelbindung mit Palladium auf Aktivkohle bei Wasserstoff-Normaldruck. Auf diesem Weg konnten Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** in einem Diastereomerenverhältnis von d.r.(*cis:trans*) = 59:41 erhalten werden.



**Schema 91:** Synthese des Pilocarpins **1** durch *syn*-Hydrierung

Durch Variation der Base bei der Eliminierung und damit einer möglicherweise besseren Abtrennung vor der Hydrierung, sollte es in Zukunft möglich sein, das Diastereomerenverhältnis bei *syn*-Hydrierung noch deutlich zu verbessern.

Die dargestellten Ergebnisse lassen hoffen, daß es in Zukunft durch Optimierung der dargestellten konvergenten Synthesansätze möglich sein wird, die Pilocarpusalkaloide Isopilocarpin **2** und vor allem Pilocarpin **1** nicht nur diastereomerenrein, sondern auch enantiomerenrein darzustellen.

## 4. Experimenteller Teil

Ich möchte den folgenden Personen für die Anfertigung von Spektren und für ihre stete Unterstützung herzlich danken. Ohne sie wäre diese Arbeit in ihrer jetzigen Form wohl nicht möglich gewesen:

NMR:

Herrn P. Behm, Frau M. Beuer, Dipl.Chem. Anahita Hessamian-Alinejad, Dr. Jaykumar Rahematpura, Dr. Daniel Ridder und dem NMR-Team des Instituts für Anorganische Chemie und Strukturchemie I der HHU-Düsseldorf.

IR:

Frau I. Menzel

Masse:

Herrn R. Bürgel, Dr. P. Thommes

Herrn E. Schönstein gilt mein besonderer Dank für die technische Unterstützung und so manche Kanne Kaffee.

Dipl.Chem. Andreas Hohmann und Dipl.Chem. Thorsten Meier möchte ich herzlich für die schonungslose und kritische Durchsicht dieses Manuskriptes danken.

Herrn Dr. Klaus Schaper danke ich für die Durchführung einiger Rechnungen.

Meinen Kollegen, Freunden und meiner Familie danke ich für ihre Geduld, die Unterstützung in jeglicher Form und ihr stetes Bemühen, mich immer neu zu motivieren (der ist für euch Jungs!!!).

Meinen Praktikanten C. Franzisket, St. T. Lachenicht und P. Taureg gilt mein Dank für ihre Mitarbeit an den beschriebenen Forschungsarbeiten, ebenso wie Fr. S. Houben für ihre Bemühungen.

## 4.1. Geräte

<b><sup>1</sup>H-NMR:</b>	BRUKER DRX-500	(500 MHz)
	VARIAN VXR-300	(300 MHz)
	BRUKER DRX-200	(200 MHz)
	VARIAN EM-390	(90 MHz)
<b><sup>13</sup>C-NMR:</b>	BRUKER DRX-500	(175 MHz), Waltz-Entkopplung
	BRUKER DRX-200	(50 MHz), Waltz-Entkopplung

Sofern nicht anders angegeben wurden die Spektren in Deuteriochloroform als Lösungsmittel aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in  $\delta$ -Werten [ppm] relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard ( $\delta = 0$  ppm) angegeben. Spektren in Deuteriumoxid wurden auf TSP-d<sub>4</sub> ( $\delta = 0$  ppm) referenziert.

Kopplungskonstanten  $J$  wurden in [Hz] angegeben, die Multiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multipllett).

**IR:** PERKIN-ELMER 1420  
BRUKER Vector 22

Charakteristische Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  [cm<sup>-1</sup>] angegeben.

**MS:** VARIAN MAT 311A (EI, 70 eV)

**FP:** BÜCHI B-540

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte in offenen Glaskapillaren.

**EA:** PERKIN-ELMER CHNS/O-Analyzer 2400  
Institut für Pharmazeutische Chemie (HHU-Düsseldorf)

**DC:** MERCK Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator, Kieselgel 60, F<sub>254</sub> (Schichtdicke 0.2 mm)

Der Substanznachweis wurde mittels UV-Licht (254 nm), Ioddampf oder Molybdatophosphorsäurelösung ( $\omega \approx 10\%$  in Ethanol) durchgeführt.

**SC:** MERCK Kieselgel 60 (0.04 – 0.063 mm)  
MACHEREY-NAGEL Kieselgel 60 (0.02 – 0.05 mm)

## 4.2. Allgemeine Anmerkungen zur Reaktionsdurchführung

### 4.2.1. Allgemeines Verfahren bei Arbeiten unter inerten Bedingungen

Viele der nachfolgend beschriebenen Reaktionen mußten unter sauerstoff- und fuchtigkeitsfreien Bedingungen durchgeführt werden. Dazu wurde eine kombinierte Vakuum-Stickstoff-Linie verwendet, mit deren Hilfe eine angeschlossene Apparatur entweder mit Stickstoff versorgt oder mit einer zweistufigen Ölpumpe verbunden werden konnte.

Stickstoff der Reinheit 5.0 wurde dabei aus einer Stahlbombe über einen mit Silikonöl beschickten Blasenähler und einen mit Sicapent<sup>®</sup> (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub> auf Trägermaterial mit Feuchtigkeitsindikator, MERCK) gefüllten Trockenturm in die Vakuum-Stickstoff-Linie geführt. Dabei wurde durch ein Quecksilbersperrventiel die Aufrechterhaltung eines konstanten Überdrucks ermöglicht (ca. 4 cm Füllhöhe ⇒ ca. 30 mbar).

Glasgeräte, Spritzen und Kanülen wurden im Trockenschrank bei 100°C getrocknet und bei Bedarf direkt an die Vakuum-Stickstoff-Linie angeschlossen. Im Stickstoffgegenstrom wurden ein Magnetrührstab, sowie feste und hochsiedende Substanzen in die Reaktionsapparatur eingefüllt, bevor diese sekuriert wurde, das heißt, daß abwechselnd eine Hochvakuum unter gleichzeitigem Ausheizen der Apparatur mit einem Heißluftfön angelegt wurde, bevor die Apparatur mit Stickstoff belüftet wurde. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt.

Flüssige Reagenzien, Lösungsmittel und Lösungen wurden mittels Spritzen und Kanülen durch ein auf einen Normschliff der Apparatur aufgesetztes Serumkappe nach dem Sekurieren zugegeben. Um Flüssigkeiten aus einem Kolben in Reaktionsgefäße zu überführen, wurden Metallkanülen (Doppelkanülen) verwendet. Dabei wurde die zu überführende Flüssigkeit durch Stickstoffüberdruck in das Reaktionsgefäß getropft.

Innentemperaturen wurden mit einem Pt-100 Widerstandsthermometer der Firma EBRO gemessen, deren Einstechfühler durch ein Septum eingeführt wurde.

### 4.2.2. Temperaturkontrolle

Bei Reaktionen, die über längere Zeiträume konstante Temperaturen über Raumtemperatur erforderten, wurde die Temperatur des Heizbades durch ein an das Heizmedium angeschlossenes Kontaktthermometer der Firma IKA kontrolliert.

Reaktionen, die unter Raumtemperatur durchgeführt wurden, machten den Einsatz von Kältebädern notwendig, die in ca. 25 cm tiefen Dewargefäßen hergestellt wurden. Dabei wurden Temperaturen bis -20°C durch Eis/Kochsalz-Gemische erzeugt. Tiefere Temperaturen bis -78°C konnten mit Hilfe eines Aceton-Trockeneisbades erreicht werden.

### 4.2.3. Lösungsmittel und Reagenzien

**A:** Absolute Lösungsmittel

*Diethylether* und *THF* wurden zur Vortrocknung und Fällung von Peroxiden für einige Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluß erhitzt und anschließend destilliert. Nach Einpressen von Natriumdraht und Zugabe von Benzophenon wurde im Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt, bis die Bildung von Ketylradikalen (Blaufärbung) die Abwesenheit von Wasser indizierte.

*n-Hexan* und *Toluol* wurden ebenfalls über Natrium getrocknet, eine Vortrocknung über Kaliumhydroxid war jedoch nicht notwendig.

*Methanol* wurde pro Liter mit fünf Gramm Magnesiumspänen versetzt und nach Abklingen der Reaktion für mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt, abdestilliert und anschließend über Molekularsieb 4 Å gelagert.

*Ethanol* wurde pro Liter vorsichtig mit 7 g Natrium versetzt. Nach Auflösung wurden 27 g Phthalsäurediethylester zugesetzt und das Gemisch für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend erfolgte eine Destillation des Ethanols auf Molekularsieb 4 Å.

*N,N'-Dimethylformamid* (DMF) und *Triethylamin* wurden mit Calciumhydrid versetzt und für einen Tag gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel vom Calciumhydrid destilliert und anschließend über Molekularsieb 4 Å aufbewahrt.

*Dichlormethan*, *Chloroform* und *Tetrachlorkohlenstoff* wurden unter Stickstoffatmosphäre einige Stunden über Calciumhydrid zum Sieden erhitzt und bei Bedarf frisch destilliert, bzw. nach Destillation über Molekularsieb 4 Å gelagert.

*N-Methylpyrrolidon* (NMP) p.a. wurde über Molekularsieb 4 Å getrocknet und unter Licht- und Sauerstoffausschluß gelagert.

*Dimethoxyethan* (DME) wurde über Natriumdraht mit Benzophenon als Wasser-Indikator so lange erhitzt, bis eine Blaufärbung die Abwesenheit von Wasser indizierte.

**B:** Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie und die Chromatographie

Die folgenden Lösungsmittel wurden für die NMR-Spektroskopie verwendet:

*Deuteriochloroform* (MERCK) wurde zur Stabilisierung mit Blattsilber über Molekularsieb 4 Å unter Lichtausschluß gelagert.

*D<sub>6</sub>-Dimethylsulfoxid* wurde ebenfalls über Molekularsieb 4 Å gelagert.

Deuteriumoxid (MERCK)

Die zur Säulenchromatographie als Eluenten benutzten Lösungsmittel technischer Qualität *n*-Hexan, Chloroform, Dichlormethan und Essigester wurden vor Verwendung durch Destillation von Verunreinigungen durch hochsiedende Anteile gereinigt.

**C:** käufliche Reagenzien mit Herstellernachweis

*n*-Butyllithium 1.6m in *n*-Hexan (MERCK & ALDRICH), Deuteriochloroform (MERCK), Deuteriumoxid (ALDRICH), 2,6-Di-*tert*-butylphenol (FLUKA),  $\gamma$ -Crotonolacton (2(5H)-Furanon), (FLUKA), 1-Methylimidazol (ALDRICH), , 1,3-Propanedithiol (FLUKA), *tert*-Butylmercaptan (FLUKA), Thiophenol (FLUKA), Raney-Ni- unter H<sub>2</sub>O 10% (FLUKA), Ni-Al-Legierung (MERCK), Pd / C 10% (MERCK), RCH-Pd/C 10% (ALDRICH), Rhodium/C 5% (LANCASTER & JANSSEN), Platin(IV)-oxid·H<sub>2</sub>O (JANSSEN), 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin TMP (ALDRICH), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (ALDRICH), ( $\pm$ )-2-Brombuttersäure (ALDRICH), (*R*)-5-[(1*R*)-Menthyloxy]-2(5*H*)-furanon (ALDRICH), *p*-Toluolsulfonsäure·H<sub>2</sub>O (ALDRICH), (*R*)-(+)-Styroloxid (ALDRICH), Allyltributylzinn (ALDRICH), Tributyl-vinylstannan (FLUKA), 2,3-Epoxybutan (MERCK), 1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1*H*)-pyrimidon NMP (MERCK), Diphenyldisulfid (MERCK), 4-(Dimethylamino)-pyridin DMAP (MERCK), 1.5-Diasabicyclo(5.4.0)-undec-5-en DBU (MERCK), 3-Hydroxypropionitril (MERCK), Triethylamin (RIEDEL-DE-HAËN), Kaliumthiocyanat (RIEDEL-DE-HAËN), Magnesiumsulfat, wasserfrei (GRÜSSING), Natriumsulfat, wasserfrei (J.T.BAKER), Bezophenon (ACROS), Ethyliodid (ACROS), Ethylformiat (FLUKA), Natriumcarbonat (RIEDEL-DE-HAËN), Kaliumcarbonat (RIEDEL-DE-HAËN), Kaliumhydroxid (ROTH), Natriumhydroxid (J.T.BAKER)

### 4.3. Darstellung von Imidazol-Derivaten für Pd-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen

#### 4.3.1. N-Methylglycinmethylester-Hydrochlorid 14

Entsprechend Literatur<sup>[13]</sup> wurden in einem 2 l-Dreihalskolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, Rückflußkühler und Innenthermometer 900 ml abs. Methanol vorgelegt und auf -5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 237 ml (3.36 mol) frisch destilliertes Thionylchlorid zugetropft und anschließend mit 267 g (3.00 mol) kristallinem Sarkosin **13** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei einer Innentemperatur von 40°C gerührt, bevor die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingeeengt wurde. Das Produkt wurde als leicht gelblicher, hygroskopischer Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufarbeitung in der folgenden Reaktion eingesetzt wurde.

**Ausbeute:** maximal 417 g (100% d. Th.)

#### 4.3.2. N-Formyl-N-methylglycinmethylester 71

Nach einer Vorschrift von R. G. Jones<sup>[13]</sup> wurden 417 g (3 mol) des rohen N-Methylglycinmethylester-Hydrochlorids **14** unter Erwärmen auf 80°C in 375 ml 98%iger Ameisensäure gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine heiße Lösung von 255 g (3.3 mol) Natriumformiat in 300 ml 98%iger Ameisensäure hinzu gegeben. Das beim Abkühlen des Reaktionsgemisches ausfallende Natriumchlorid wurde abfiltriert. Über einen Zeitraum von ca. zwei Stunden wurde die Reaktionslösung portionsweise mit insgesamt 675 ml Essigsäureanhydrid versetzt und nach Abklingen der heftigen Reaktion für 30 Minuten auf 70°C erhitzt. Nach der Entfernung überschüssiger Ameisen- und Essigsäure im Wasserstrahlvakuum, wurde die zurückbleibende Flüssigkeit mit 1 l Aceton versetzt. Das dabei erneut ausfallende Natriumchlorid wurde abfiltriert die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

**Ausbeute:** 244.6 g (62.2 %)

Lit.<sup>[13]</sup>: 39 %

**Kp:** 64-65°C/0.04 mbar

Lit.<sup>[13]</sup>: 97-100°C/4 Torr

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt sich eine Verdopplung der Linien, was auf das Vorliegen zweier Isomere hinweist, die sich durch die cis- oder trans-Konfiguration der Estergruppe zum aldehydischen Proton unterscheiden. Die Isomere A und B liegen im Verhältnis 1:2 vor.

Isomer A		Isomer B	
2.93 ppm	3H, s	3.06 ppm	-N(CH <sub>3</sub> )
3.94 ppm	3H, s	3.76 ppm	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
4.03 ppm	2H, s	4.11 ppm	-CH <sub>2</sub> -
8.05 ppm	1H, s	8.12 ppm	-CHO

**4.3.3. (1-Methyl-2-thio-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester-Hydrochlorid 73**

Entsprechend Literatur<sup>[13]</sup> wurden 240 g (1.83 mol) *N*-Formyl-*N*-methylglycinmethylester **71** und 330 g (5.5 mol) Methylformiat in einem 2 l-Dreihalskolben mit KPG-Rührer und Innenthermometer vorgelegt und mit einem Eisbad gekühlt. Eine Suspension von 102 g (1.89 mol) Natriummethanolat in Toluol, abs. wurde portionsweise so zugegeben, daß die Innentemperatur 15°C nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und der Reaktionskolben anschließend über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 1 l dest. Wasser versetzt und gründlich im Scheidetrichter geschüttelt, wobei der ausgefallene Feststoff in Lösung ging. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt. Unter Eiskühlung wurden dann 330 ml 2 N Salzsäure zugegeben, bevor 203 g (2.1 mol) kristallines Kaliumthiocyanat zugegeben wurde. Die erhaltene Lösung wurde für zwei Stunden auf 50-70°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur belassen und anschließend im Eisbad gekühlt, um ein vollständiges Ausfallen des Produktes zu erreichen. Das Produkt wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Um die Ausbeute der Reaktion zu steigern, wurde die Mutterlauge auf ca. 1/3 ihres ursprünglichen Volumens eingeeengt und zur Kristallisation des Produktes im Kühlschrank aufbewahrt. Der hierbei ausfallende Feststoff wurde ebenfalls abfiltriert, gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 238 g (75.7 %)Lit.<sup>[13]</sup>: 72 %**Fp:** 189°CLit.<sup>[13]</sup>: 190°C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.38 ppm	1H, bs	-SH
3.69 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
3.78 ppm	3H, s	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7.81 ppm	1H, s	=CH-N=

**4.3.4. (1-Metyl-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester 15**

Analog Literatur<sup>[13]</sup> wurde eine Lösung aus 127 ml einer 68%igen Salpetersäure in 370 ml dest. Wasser in einem Becherglas unter Eiskühlung mit einem Magnetrührstab gerührt. Nach Zugabe von 1 g Natriumnitrit wurden portionsweise 117 g (0.68 mol) (1-Methyl-2-thio-5-imidazolyl)-ameisen-säuremethylester-Hydrochlorid **73** so zugegeben, daß die Temperatur der Lösung 35°C nicht überschritt. Nach einer kurzen Induktionsphase schäumte die Reaktionslösung dabei stark auf. Nach beendeter Zugabe wurde so lange weiter gerührt, bis keine nitrosen Gase mehr entstanden. Anschließend wurde portionsweise ein Überschuß an Natriumcarbonat zu der Reaktionslösung gegeben und das Produkt anschließend viermal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt konnte als kristalliner Feststoff erhalten werden.

**Ausbeute:** 79.3 g (83 %)

Lit.<sup>[13]</sup>: 82-86 %

**Fp:** 56°C

Lit.<sup>[13]</sup>: 56-57°C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.86 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
3.92 ppm	3H, s	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7.55 ppm	1H, s	=CH-N=
7.73 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

**4.3.5. 5-(Hydroxymethyl)-1-methylimidazol 16<sup>[27]</sup>**

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Stickstoffanschluß wurden 7.36 g (0.19 mol) Lithiumaluminiumhydrid unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung in 250 ml Diethylether, abs. suspendiert. Zu dieser Suspension wurden portionsweise insgesamt 21 g (0.15 mol) kristalliner (1-Metyl-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester **15** gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde für weitere 30 Minuten im Eisbad gerührt, bevor der Reaktionsansatz mit 18.5 ml dest. Wasser hydrolysiert wurde. Die entstandenen Hydroxidniederschläge wurden abfiltriert und der

erhaltene Feststoff in heißem Methanol suspendiert. Die Suspension wurde mit festem CO<sub>2</sub> versetzt und anschließend erneut abfiltriert. Der Niederschlag wurde insgesamt dreimal in heißem Methanol ausgekocht. Anschließend wurden die vereinigten Ether- und Methanolphasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in wenig heißem Ethanol, abs. aufgenommen und mit etwas Diethylether, abs. versetzt, wobei das Produkt kristallisierte. Nach Filtration wurde das Produkt mit Diethylether, abs. gewaschen und getrocknet.

**Ausbeute:** 12.8 g (78 %)

Lit.<sup>[27]</sup>: 88 %

**Fp:** 115°C

Lit.<sup>[27]</sup>: 113-114°C

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.65 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
4.54 ppm	2H, s	-CH <sub>2</sub> OH
6.06 ppm	1H, bs	-CH <sub>2</sub> OH
6.74 ppm	1H, s	=CH-N=
7.29 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

**4.3.6. 5-(Brommethyl)-1-methylimidazol-Hydrobromid 74**

Entsprechend einer Vorschrift von S. K. Dahlhäuser<sup>[31]</sup> wurden 2.01 g (18 mmol) 5-(Hydroxymethyl)-1-methylimidazol **16** in 11.5 ml 48%igen wäßrigen Bromwasserstofflösung gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erhitzte man für eine weitere Stunde zum Sieden. Der überschüssige Bromwasserstoff wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand in wenig Ethanol, abs. aufgenommen. Das Produkt konnte durch Zugabe von Diethylether, abs. auskristallisiert werden. Nach dem Abfiltrieren wurde das Produkt mit Diethylether, abs. gewaschen und getrocknet. Das Produkt konnte als hellbrauner kristalliner Feststoff erhalten werden.

**Ausbeute:** 4.08 g (89%)

Lit.<sup>[31]</sup>: 80 %

**Fp:** 152°C

Lit.<sup>[31]</sup>: 151°C

102

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O / TSP-d<sub>4</sub>):**

3.92 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
4.75 ppm	2H, s	-CH <sub>2</sub> Br
7.47 ppm	1H, s	=CH-N=
8.71 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

**4.3.7. 5-Brom-1-methylimidazol 76 <sup>[28]</sup>**

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Magnetrührstab und aufgesetzem Rückflußkühler wurden 50 g (0.61 mol) *N*-Methylimidazol **75** in 400 ml Chloroform, abs. gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit insgesamt 133 g (0.73 mol) *N*-Bromsuccinimid versetzt. Die Reaktion trat dabei spontan ein. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde der Reaktionsansatz mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumcarbonat versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit soviel dest. Wasser versetzt, daß sich der vorhandene Feststoff gerade löste. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde im Vakuum bei 8 mbar fraktioniert destilliert. Da das Produkt durch Destillation nur zu ca. 95 % rein erhalten werden konnte, erfolgte anschließend eine säulenchromatographische Feinreinigung des destillierten Produktes.

**Ausbeute:** 31 g (31 %) nach Destillation

**Kp:** 73°C / 8 mbar

Lit. <sup>[28]</sup>: 97-100°C/4 Torr

**DC:** Hexan/Essigester 1:5, R<sub>f</sub>=0.28

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.61 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
7.01 ppm	1H, s	=CH-N=
7.52 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):**

38.65 ppm	-N(CH <sub>3</sub> )
109.77 ppm	=CH-N=
135.67 ppm	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-
144.34 ppm	-N(CH <sub>3</sub> )-C(Br)=

#### 4.3.8. 1-Methyl-(5-tributylstannyl)-imidazol 80<sup>[29]</sup>

Nach einer Vorschrift von Undheim<sup>[29]</sup> wurden in einem sekurierten 100 ml-Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie 3.58 ml (23.9 mmol) TMEDA in 10 ml *n*-Hexan, abs. vorgelegt und bei -20°C mit 15.1 ml (24.15 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Im Anschluß wurden 0.8 ml (10.05 mmol) frisch destilliertes *N*-Methylimidazol, gelöst in 10 ml *n*-Hexan, abs. zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei -20°C und anschließend noch weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Abkühlung auf -20°C wurden 6.7 ml (24.8 mmol) Tributylzinnchlorid zu getropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Nach Zugabe von 5 ml Essigester und 5 ml dest. Wasser wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 5 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel gereinigt.

**Ausbeute:** 1.50 g (46.4 %)

**DC:** Essigester:Methanol 96:4, R<sub>f</sub>=0.53

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

0.90 ppm	12H, t, <i>J</i> =7.6 Hz	-Sn(-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
1.09-1.12 ppm	6H, m	-Sn(-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
1.31-1.37 ppm	6H, m	-Sn(-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
1.50-1.56 ppm	6H, m	-Sn(-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
3.86 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
7.01 ppm	1H, s	=CH-N=
7.61 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

#### 4.4. Darstellung der für die Pd-katalysierten C-C-Verknüpfungsreaktionen benötigten Lactonderivate

##### 4.4.1. 3,3-Di-(brommethyl)-acrylsäure **91**<sup>[34]</sup>

25 g (0.25 mol) 3,3-Dimethylacrylsäure **90** wurden in einem 1 l-Dreihalskolben mit Magnetrührstab und aufgesetztem Rückflußkühler vorgelegt und in 500 ml Tetrachlormethan, abs. gelöst. Die Reaktionslösung wurde unter Rückfluß erhitzt, wobei über einen Zeitraum von drei Stunden insgesamt 1 g Benzoylperoxid zugegeben wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für eine weitere Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und die erhaltene Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält das Rohprodukt als viskoses, leicht gelbliches Öl, das ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

**Ausbeute:** 70 g Rohprodukt

##### 4.4.2. 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92**<sup>[34]</sup>

70 g der ungereinigten 3,3-Di-(brommethyl)-acrylsäure **91** wurden innerhalb von 30 Minuten mit einer Lösung von 70 g (1.75 mol) Natriumhydroxid in 200 ml dest. Wasser versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt.

Das Rohprodukt wurde im Vakuum fraktioniert destilliert. Das Produkt wurde bei 4°C aufbewahrt, färbte sich jedoch trotzdem binnen weniger Tage braun ein. Vor der Verwendung wurde das Produkt jeweils frisch säulenchromatographisch gereinigt.

**Ausbeute:** 22.47 g (56.8 % über 2 Stufen nach SC)      Lit<sup>[34]</sup>: 66 %

**Kp:** 93-95°C / 0.083 mbar

**DC:** Hexan:Essigester 2:1, R<sub>f</sub>=0.35

##### <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

4.19 ppm	2H, s	-C=C-CH <sub>2</sub> Br
5.00 ppm	2H, m	-C=C-CH <sub>2</sub> -O-
6.18 ppm	1H, m	-C=CH-C(O)-

#### 4.4.3. 4-Acetoxymethyl-2(5H)furanon **93**<sup>[35,36]</sup>

3.01 g (17 mmol) des 4-Brommethyl-2(5H)-furanons **92** wurden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 2.50 g (25.5 mmol) Kaliumacetat und 21 mg (5 mol%) 18-Krone-6 versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 60°C gerührt. Nach Abfiltrieren des Niederschlages wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

**Ausbeute:** 1.62 g (61 %)

Lit<sup>[35,36]</sup>: 47 %

**Kp:** 93-95°C / 0.083 mbar

**DC:** Hexan:Essigester 1:2, R<sub>f</sub>=0.54

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

2.14 ppm	3H, s	-C(O)O-CH <sub>3</sub>
4.84-4.85 ppm	2H, m	-CH <sub>2</sub> -C(O)O-CH <sub>3</sub>
4.98 ppm	2H, m	-C=C-CH <sub>2</sub> -O-
6.03-6.05 ppm	1H, m	-C=CH-C(O)-

## 4.5. Darstellung der Palladium-Katalysatoren

### 4.5.1. Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)<sup>[122]</sup>

In einem 250 ml-Dreihalsolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 1 g (5.6 mmol) Palladium(II)-chlorid und 7.34 g (28 mmol) Triphenylphosphin vorgelegt und sekuriert. Anschließend wurden 70 ml DMSO, abs. hinzugegeben und die Feststoffe darin suspendiert. Das Gemisch wurde solange auf ca. 150°C erhitzt, bis eine klare Lösung entstand. Nach Entfernen des Heizmediums wurden innerhalb einer Minute 1.1 ml (23 mmol) Hydrazinhydrat zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde in mit einem Wasserbad gekühlt, bis ein intensiv gelber Feststoff ausfiel. Nach zweistündigem Rühren wurde der Feststoff inert über ein Schlenkrohr abfiltriert und je zwei mal mit je 20 ml Ethanol, abs. und Diethylether, abs. gewaschen. Der zitronengelbe Feststoff wurde im Stickstoffstrom über Nacht getrocknet und bei -18°C unter Stickstoffatmosphäre gelagert.

### 4.5.2. Dichlorobis(triphenylphosphin)-palladium<sup>[123]</sup>

In einem 500 ml-Kolben wurden 1.24 g (7 mmol) Palladium(II)-chlorid und 0.82 g (14 mmol) Natriumchlorid in 40 ml Methanol gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und der erhaltene braune Feststoff wurde in 200 ml Ethanol aufgenommen. Nach Zugabe von 3.67 g (14 mmol) kristallinem Triphenylphosphin kam es spontan zur Bildung eines hell gelben Niederschlags. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit dest. Wasser, Ethanol und abschließend mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Der erhaltene Katalysator war luftstabil und wurde bei -18°C gelagert.

**Ausbeute:** 4.65 g (95%)

Lit.<sup>[123]</sup>: 95%

## 4.6. Versuche zur C-C-Verknüpfung durch Stille-Kupplung

### AAV 1: Allgemeine Versuchsvorschrift zur Durchführung der Stille-Kupplung

Eine Apparatur bestehend aus einem 25 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührkern und aufgesetztem Rückflußkühler wurde sekuriert. Im Stickstoffgegenstrom wurde der Katalysator in den Kolben eingebracht und in 5 ml eines hochsiedenden Lösungsmittels gelöst. Anschließend wurden je 1 mmol der Stannan- und der Halogenid-Komponente zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über einen Zeitraum zwischen einem und drei Tagen auf 90°C erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der Rückstand <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Die durchgeführten Versuche sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1:** Durchgeführte Kupplungsreaktionen mit 5-Tributylstannyl-1-methylimidazol **80**

Nr.	Stannan	R-X	Katalysator	Lösungsmittel	Bedingungen	Erfolg
1	<b>80</b>	<b>92</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	DMF	90°C, 24 h	-
2	<b>80</b>	<b>107</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 30 h	-
3	<b>80</b>	<b>110</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 72 h	✓
4	<b>80</b>	<b>111</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 72 h	✓
5	<b>112</b>	<b>92</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 30 h	-
6	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	90°C, 72 h	-
7	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DMF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
8	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	NMP	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
9	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	THF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
10	<b>80</b>	<b>108</b>	Cl <sub>2</sub> Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Dioxan	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
11	<b>80</b>	<b>93</b>	Pd(dba) <sub>2</sub>	DMF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-
12	<b>80</b>	<b>109</b>	Pd(dba) <sub>2</sub>	DMF	RT, 24 h, N <sub>2</sub>	-

#### 4.6.1. 1-Methyl-5-phenylimidazol

##### A:

Analog **AAV1** wurden 369 mg (1 mmol) 1-Methyl-(5-tributylstannyl)-imidazol **80** mit 157 mg (1 mmol) Brombenzol **110** und 70 mg (0.1 mmol ⇒ 10 mol%) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> unter den in Tabelle 1 angegebenen Bedingungen umgesetzt.

**108**

**B:**

Analog **AAV1** wurden 369 mg (1 mmol) 1-Methyl-(5-tributylstannyl)-imidazol **80** mit 204 mg (1 mmol) Iodbenzol **111** und 70 mg (0.1 mmol  $\Rightarrow$  10 mol%)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  unter den in Tabelle 1 angegebenen Bedingungen umgesetzt.

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS):**

3.72 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
7.08 ppm	1H, s	=CH-N=
7.35-7.42 ppm	5H, m	H <sub>Ph</sub>
8.17 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

## 4.7. Versuch der Synthese des Pilocarpins 1 durch Grignard-Kupplung

### 4.7.1. Synthese von 5-Deutero-1-methylimidazol 119<sup>[54]</sup>

In einem Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 322 mg (2 mmol) 5-Brom-1-methylimidazol **76** vorgelegt und in 5 ml THF, abs. gelöst. Die Reaktionslösung wurde auf -20°C abgekühlt und bei dieser Temperatur mit 0.67 ml (0.25 mmol) Ethylmagnesiumbromid-Lösung (3 M in Diethylether) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei -20°C gerührt, bevor 1 ml Deuteriumoxid zugesetzt wurde. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur wurden 5 ml dest. Wasser zugesetzt und das Reaktionsgemisch mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

**Umsatz:** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte ein 1:1 Gemisch aus Edukt und dem in 5-Position deuterierten Produkt.

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

3.66ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
7.03 ppm	1H, s	=CH-N=
7.41 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

### 4.7.2. Versuch der Synthese von 19 durch Grignard-Kupplung

**A:** nach R. Effenberger et al.<sup>[55]</sup>

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührstab und aufgesetzem Rückflußkühler wurden 73 mg (3.0 mmol) Magnesiumpulver vorgelegt und mit Iod geätzt. Das Magnesiumpulver wurde mit 10 ml THF, abs. überschichtet und tropfenweise mit 483 mg (3 mmol) 5-Brom-1-methylimidazol **76** versetzt. Das Gemisch wurde anschließend für 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, bevor 443 mg (2.5 mmol) 4-Brommethyl-2(5H)furanon, gelöst in 2 ml THF, abs. zugetropft wurden. Das Reaktionsgemisch wurde weitere drei Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf 20 ml einer 0.5 N wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

**Umsatz:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte keine Hinweise auf mögliches Produkt.

**B:** nach R. Benhida et al.<sup>[54]</sup>

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 322 mg (2.0 mmol) 5-Brom-1-methylimidazol **76** vorgelegt, sekuriert und in 10 ml THF, abs. gelöst. Die Lösung wurde bei 0°C tropfenweise mit 0.75 ml (2.25 mmol) Ethylmagnesiumbromid-Lösung (3 M in Diethylether) versetzt und über einen Zeitraum von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. In einem separaten Kolben wurden 179 mg (2.0 mmol) Kupfer<sup>I</sup>cyanid und 170 mg (4.0 mmol) Lithiumchlorid in 5 ml THF, abs. gelöst. Diese Lösung wurde bei 0°C zu der Lösung des Grignardreagenzes getropft und für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 443 mg (2.5 mmol) 4-Brommethyl-2(5H)furanon **92**, gelöst in 2 ml THF, abs. zugetropft und der Reaktionsansatz zwei Stunden gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser abgebrochen wurde. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Umsatz:** Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte keine Hinweise auf mögliches Produkt. Bei der Reaktion wurde das Lacton **92** zurückgewonnen, Signale, die auf ein mögliches Imidazolderivat hinweisen, konnten im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes nicht identifiziert werden.

#### 4.7.3. Versuch der Darstellung des 5-Allyl-1-methylimidazols **106** durch Grignard-Kupplung

**A:**

In einem 25 ml-Zweihalskolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 161 mg (1.0 mmol) 5-Brom-1-methylimidazol **76** vorgelegt, sekuriert und in 3 ml THF, abs. gelöst. Die Lösung wurde bei -20°C tropfenweise mit 0.67 ml (2.0 mmol) Ethylmagnesiumbromid-Lösung (3 M in Diethylether) versetzt und über einen Zeitraum von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Abkühlung auf -78°C wurden 168 mg (1.0 mmol) Allyliodid **108** zu der Lösung des Grignardreagenzes getropft. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von dest. Wasser abgebrochen. Das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**B:**

Analog zu Variante **A** wurde 1 mmol des Grignardreagenzes **118** dargestellt. In einem separaten Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 116 mg (0.1 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> vorgelegt, sekuriert, in 3 ml THF, abs. gelöst und bei -78°C mit 168 mg (1 mmol) Allyliodid **108** versetzt. Die Lösung des Grignardreagenzes wurde via Doppelkanüle zu dieser Lösung getropft. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu Variante **A**.

**C:**

In einem Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 161 mg (1.0 mmol) 5-Brom-1-methylimidazol **76** und 63 mg (0.05 mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> vorgelegt, sekuriert und in 5 ml THF, abs. gelöst. Diese Lösung wurde bei -20°C tropfenweise mit 1.5 ml (1.5 mmol) Allylmagnesiumbromid-Lösung **120** (1 M in Diethylether) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und analog zu Variante **A** aufgearbeitet.

**Umsatz:** Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der nach Varianten **A**, **B** und **C** dargestellten Rohprodukte zeigte keinerlei Hinweise auf das gewünschte Produkt **106**.

## 4.8. Versuche zur Synthese des Pilocarpins 1 mit zinkorganischen Reagenzien

### 4.8.1. Darstellung des Zinkreagenzes 130 durch Ummetallierung und anschließende Reaktion mit 76

In Anlehnung an Versuchsvorschriften von P. Knochel et al.<sup>[56,57]</sup> wurden in einem 25 ml-Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 265 mg (1.5 mmol) 4-Brommethyl-2(5*H*)-furanon **92** vorgelegt und sekuriert. Der Feststoff wurde in 3 ml THF, abs. gelöst und bei -78°C mit 1 ml (1.6 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt, wobei eine Verfärbung nach gelbgrün zu beobachten war. In einem separaten Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 273 mg (2 mmol) Zinkchlorid im Ölpumpenvakuum durch Aufschmelzen entwässert und anschließend in 3 ml THF, abs. gelöst. Diese Lösung wurde bei -78°C durch eine Doppelkanüle tropfenweise zur Lösung des Furanons gegeben. Nach 15 Minuten wurde der Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. In einem dritten Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 161 mg (1 mmol) 5-Brom-1-methyl-imidazol **76** und 63 mg (5 mol%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> vorgelegt und nach dem Sekurieren in 2 ml THF, abs. gelöst. Die Lösung des Zinkreagenzes wurde via Doppelkanüle zu dieser Lösung hinzugefügt und das Reaktionsgemisch wurde für 6 Stunden auf 60°C erhitzt. Die Reaktion wurde nach dem Abkühlen durch Zugabe einer Mischung von Diethylether und wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen der etherischen Lösung am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopisch untersucht.

**Umsatz:** Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte sich reines 5-Brom-1-methyl-imidazol **76**. Signale, die ein mögliches Produkt kennzeichnen würden, wurden nicht gefunden.

### 4.8.2. Darstellung des Zinkreagenzes 130 durch direkte Insertion von elementarem Zink

In einem 25 ml-Dreihalskolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 588 mg (9.0 mmol) elementares Zink vorgelegt, sekuriert und anschließend in 1 ml THF, abs. suspendiert. Nach Zugabe von 56 mg (0.3 mmol) 1,2-Dibromethan wurde das Gemisch dreimal mittels Heißluftgebläse zum Sieden erhitzt. Anschließend wurden 44 mg (0.4 mmol) Trimethyl-chlorsilan zugegeben. Nach 10 Minuten wurde eine Lösung von 531 mg (3.0 mmol)

4-Brommethyl-2(5H)furanon **92** in 2 ml THF, abs. zu der Suspension des aktivierten Zinks getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 3 ml THF, abs. verdünnt und das überschüssige Zink sedimentiert.

#### 4.8.3. Nachweis des Zinkreagenzes und Reaktion mit 5-Brom-1-methyl-1H-imidazol **76**<sup>[56,57]</sup>

##### A: Nachweis des Zinkreagenzes

3 ml der unter **4.8.2.** dargestellten Lösung des Zinkreagenzes **130** wurde mit 1 ml Deuteriumoxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 ml dest. Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt.

**Umsatz:** Laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum lag ein 1:1 Gemisch von deuterierter Verbindung **132** und nicht umgesetztem 4-Brommethyl-2(5H)-furanon **92**, was darauf schließen läßt, daß die Reaktionslösung 50% der theoretische zu erwartenden Menge an Zinkreagenz **130** enthielt.

##### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

2.14 ppm	2H, m	-C=C-CH <sub>2</sub> D
4.73 ppm	2H, m	-C=C-CH <sub>2</sub> -O-
5.85 ppm	1H, m	-C=CH-C(O)-

##### B: Reaktion mit **76**

In einem 25 ml-Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 161 mg (1 mmol) 5-Brom-1-methyl-1H-imidazol **76** und 63 mg (5 mol%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> vorgelegt und nach dem Sekurieren in 4 ml THF, abs. gelöst. Zu dieser Lösung wurden 3 ml der unter **4.8.2.** dargestellten Lösung des Zinkreagenzes **130** zugegeben und das Reaktionsgemisch für drei Stunden auf 50°C erhitzt und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Durch Zugabe von 5 ml dest. Wasser wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt mit Essigester extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer wurde das erhaltene Produkt <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht.

**Umsatz:** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte keine Signale, die ein mögliches Produkt ennzeichnen würden.

## 4.9. Lithiierte Imidazole im der Synthese des Pilocarpins 1

### 4.9.1. Brom-Lithiumaustausch an 5-Brom-1-methylimidazol 76

In einem 25 ml-Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie 322 mg (2.0 mmol) 5-Brom-1-methylimidazol **76** bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in 10 ml THF, abs. gelöst und mit 1.25 ml (2.0 mmol) einer *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor 1 ml Deuteriumoxid zugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, mit 10 ml dest. Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt.

**Umsatz:** Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigt neben Resten von **76** in 2-Position deuteriertes Produkt **140**.

#### $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ / TMS):

3.63 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
6.91 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=
7.43 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

#### AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von **144** mit Elektrophilen

Ein 25 ml-Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurde sekuriert und anschließend mit einem Lösungsmittelgemisch von 4 ml THF, abs. und 2 ml DME, abs. beschickt und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das Lösungsmittelgemisch wurde zuerst mit 0.19 ml (1.1 mmol) TMP und anschließend mit 0.63 ml (1.0 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. In einem separaten Kolben wurden 190 mg (1.0 mmol) 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol **143** vorgelegt, sekuriert und in 2 ml THF, abs. und 1 ml DME, abs. gelöst. Diese Lösung wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zu der Lösung des LTMP mittels Doppelkanüle getropft. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor 1 mmol des Elektrophils zugegeben wurde. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt, mit 5 ml dest. Wasser versetzt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Es erfolgte eine Umsatzbestimmung durch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte.

Die durchgeführten Versuche und die dabei beobachteten Umsätze sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt:

**Tabelle 2:**

Nr.	Elektrophil	Umsatz
1	Benzylbromid <b>107</b>	-
2	4-Brommethyl-2(5H)furanon <b>92</b>	-
3	Allylbromid <b>108</b>	-
4	Allylbromid <b>108</b> + DMPU	-
5	Benzaldehyd	✓, >80 %
6	2,3-Epoxybutan	-
7	Styroloxid	✓, < 5 %
8	Styroloxid + DMPU	✓, < 5 %

#### 4.9.2. Darstellung von (1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-phenyl-methanol

Analog **AAV 2** wurde die Lösung des 5-Lithio-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol **144** mit 106 mg (1.0 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd umgesetzt.

**Umsatz:** laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum >80 %

#### $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ / TMS):

3.49 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
5.83 ppm	1H, s	-CH(OH)-Ph
6.73 ppm	1H, s	=CH-N=
7.06-7.32 ppm	5H, m	H <sub>Ph</sub>

## 4.10. Darstellung von 4-Ethyl-5-oxo-terahydrofuran-3-carbonsäure 154

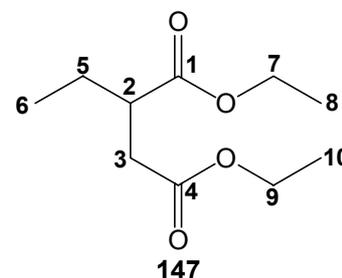
### 4.10.1. Ethylbernsteinsäurediethylester 147 <sup>[67]</sup>

5.68 g (0.236 mol) Natrium wurden in 100 ml Ethanol, abs. gelöst und mit 44 g (0.246 mol) Malonsäurediethylester versetzt. Die Reaktionslösung wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor 48 g (0.246 mol) 2-Brombuttersäureethylester zugegeben wurden und das Reaktionsgemisch für 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Der ausfallende Niederschlag wurde nach dem Abkühlen abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde zu 300 ml einer 20 %igen Salzsäurelösung gegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde anschließend im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der erhaltene Feststoff wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus 100 ml Ethanol und 250 ml Chloroform gelöst und nach Zugabe von 5 g *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat für 12 Stunden am Wasserabscheider erhitzt, bis kein weiteres Wasser mehr abgeschieden wurde. Die erhaltene organische Lösung wurde mit dest. Wasser, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und abschließend nochmals mit dest. Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum fraktioniert destilliert.

**Ausbeute:** 42.35 g (85 %)

Lit.<sup>[67]</sup>: 72 %

**Kp:** 104°C / 8 mbar



#### <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

0.93 ppm	3H, t, <i>J</i> =7.6 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (6)
1.25, 1.26 ppm	6H, 2t, <i>J</i> =7.3 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (8, 10)
1.59-1.72 ppm	2H, 2m	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (5)
2.42 ppm	1H, dd, <i>J</i> =15.8 Hz, <i>J</i> =5.0 Hz	-CHH-C(O)O- (3)
2.79 ppm	1H, dd, <i>J</i> =15.8 Hz, <i>J</i> =9.5 Hz	-CHH-C(O)O- (3)
2.75-2.80 ppm	1H, m	-CH- (2)
4.11-4.22 ppm	4H, m	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> (7, 9)

#### 4.10.2. 2-Ethyl-3-formylbernsteinsäurediethylester 148<sup>[67]</sup>

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab und aufgesetztem Rückflußkühler wurden 1.6 g (30 mmol) Natriummethanolat vorgelegt und in 12 ml Toluol, abs. suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 5 g (25 mmol) Ethylbernsteinsäurediethylester **147** und 3 g (40 mmol) Ethylformiat gegeben und das Reaktionsgemisch für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf 20 ml Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase durch Zugabe von Schwefelsäure, konz. auf pH=3 angesäuert und mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt das Produkt als farbloses viskoses Öl, welches vor der weiteren Umsetzung nicht gereinigt wurde.

**Rohproduktausbeute:** 2.82 g (49 %)

#### 4.10.3. 3-Hydroxypropionsäuremethylester 149

21 g (0.3 mol) 3-Hydroxypropionitril **151** wurden in einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab und aufgesetztem Rückflußkühler vorgelegt und in 40 ml Methanol, abs. gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit 4 ml Schwefelsäure, konz. versetzt und für drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit festem Natriumcarbonat neutralisiert und der dabei entstehende Feststoff mit 200 ml dest. Wasser gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde mit insgesamt 250 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt das Rohprodukt als viskoses, leicht gelbliches Öl, das im Vakuum fraktioniert destilliert wurde.

**Ausbeute:** 2.27 g (7.3 %)

**Kp:** 68°C / 9.5 mbar

**<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

2.58 ppm	2H, t, $J=6.0$ Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH
3.28 ppm	1H, t, $J=6.0$ Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH
3.71 ppm	3H, s	-C(O)OCH <sub>3</sub>
3.86 ppm	2H, dt, $J=6.0$ Hz, 6.0 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH

**4.10.4. 4-Ethyl-5-oxo-terahydrofuran-3-carbonsäure 154****A:**

In einem sekurierten 50 ml-Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 1.012 g (10 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, abs. vorgelegt und bei 0°C mit 6.25 ml (10 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Die Lösung wurde für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, bevor sie auf -78°C abgekühlt wurde. Nach Zugabe von 0.52 g (5 mmol) 3-Hydroxypropionsäuremethylester **149** wurde die Reaktionslösung für 40 Minuten auf -50°C erwärmt.

In einem separaten Kolben mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie wurden 48 mg (6 mmol) Lithiumhydrid vorgelegt, sekuriert und in 5 ml THF, abs. suspendiert. Die Suspension wurde auf 0°C gekühlt und mit 0.835 g (5 mmol) 2-Brombuttersäure versetzt. Nach 40 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -78°C abgekühlt und mit der Lösung des Esterenolates versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde während drei Stunden auf -20°C erwärmt und anschließend mit 10 ml einer wäßrigen gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Durch Zugabe von verdünnter Salzsäure wurde pH=2 eingestellt und das Reaktionsgemisch mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeengt.

**Umsatz:** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes ließ keinerlei Signale erkennen, die auf ein mögliches Produkt hinwiesen.

**B:**

230 mg (1 mmol) des rohen  $\alpha$ -Ethyl- $\alpha'$ -formylbernsteinsäurediethylesters **148** wurden in 3 ml Methanol gelöst und bei 0°C portionsweise mit 151 mg (4 mmol) Natriumbortetrahydrid versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für eine Stunde bei 0°C gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 ml einer 10 %igen Salzsäure hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

**Umsatz:** Neben Signalen des Eduktes ließ das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes keinerlei Signale erkennen, die auf ein mögliches Produkt hinwiesen.

**C:**

In einem 100 ml-Zweihalskolben wurden 230 mg (10 mmol) Natrium in 30 ml Ethanol, ans. gelöst. Zu der Lösung des Natriumethanolates wurden 1.88 g (10 mmol) Ethylmalonsäurediethylester **155** gegeben. Die Reaktionslösung wurde eine Stunde bei Raumtemperatur

gerührt, mit 2.11 g (10 mmol) Ethyl-2-brom-3-methoxypropanoat **156** versetzt und anschließend 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und die erhaltene Lösung eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 15 ml einer 48 %igen wäßrigen Bromwasserstoff-Lösung versetzt und 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeeengt und der resultierende Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

**Umsatz:** In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der durch Säulenchromatographie erhaltenen Fraktionen konnte das gewünschte Produkt nicht identifiziert werden.

## 4.11. Darstellung von Reagenzien mit umgepolter Reaktivität

### 4.11.1. 2-Phenyl-[1,3]-dithian 171

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und aufgesetztem Soxhlett-Extraktor, beladen mit Molekularsieb 4 Å, wurden 5.30 g (50 mol) Benzaldehyd **169** und 0.95 g (10 mol-%) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 150 ml Chloroform, abs. gelöst und mit 8.1 g (75 mmol) Propan-1,3-dithiol **170** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzte man die Lösung mit 50 ml einer 2 N Natronlauge. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Produktaufreinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Methanol, wobei das Produkt in Form langer, farbloser Nadeln erhalten werden konnte.

**Ausbeute:** 9.71g (98.8 %)

**DC:** *n*-Hexan/Essigester, 6:1,  $R_f=0.58$

**Fp:** 72°C

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

1.90-1.99 ppm	1H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CHH-CH <sub>2</sub> -S-
2.21-2.15 ppm	1H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CHH-CH <sub>2</sub> -S-
2.91 ppm	2H, ddd, $J=14.5$ Hz, 4.1 Hz, 3.2 Hz	S-CHH-CH <sub>2</sub> -CHH-S-
3.06 ppm	2H, ddd, $J=14.5$ Hz, 12.3 Hz, 2.2 Hz	-S-CHH-CH <sub>2</sub> -CHH-S-
5.17 ppm	1H, s	-CH(S-) <sub>2</sub>
7.28-7.48 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>

### 4.11.2. 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol 143<sup>[98]</sup>

In einem sekurierten 500 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und Rückflußkühler mit Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und 250 ml-Tropftrichter mit Druckausgleich wurden 8.2 g (0.1 mol) 1-Methylimidazol **75** in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. Über den Tropftrichter tropfte man 62.5 ml (0.1 mol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) so zu, daß die Innentemperatur -70°C nicht überstieg. Zur vollständigen Lithierung wurde noch 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem separaten Schlenkkolben wurden 22 g (0.1 mol) Diphenyldisulfid sekuriert und in 10 ml Tetrahydrofuran, abs. gelöst. Diese Lösung wurde ebenfalls so zum Reaktionsgemisch getropft, daß die Innentemperatur -70°C nicht überschritt. Der Reaktionsansatz wurde eine Stunde bei -78°C gerührt, bevor er auf Raumtemperatur

erwärmt wurde. Nach Zugabe von 80 ml 10%iger Salzsäure wurden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen, die wäßrige Phase wurde mit Kaliumcarbonat basifiziert und dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum über eine 30 cm-Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert, wobei man das Produkt als nahezu farbloses Öl erhielt.

**Ausbeute:** 7.85 g (83 % d. Th.)

**Kp:** 118-120°C /  $3.0\text{-}2.8 \cdot 10^{-2}$  mbar

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.61 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
7.06-7.25 ppm	7H, m	H <sub>Ar</sub>

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

33.83 ppm	-CH <sub>3</sub>	129.22 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>
123.86 ppm	=N-CH=	130.14 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
126.51 ppm	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=	134.92 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
127.89 ppm	-N-C(S)=N-	137.94 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>

#### 4.11.3. 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-carbaldehyd **172**<sup>[98]</sup>

In einem sekurierten 100 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden 6.25 ml (10 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) so zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 1.90 g (10 mmol) 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol **143** in 20 ml 1,2-Dimethoxyethan, abs. und 40 ml Tetrahydrofuran, abs. getropft, daß die Innentemperatur -70°C nicht überstieg. Nach 1 Stunde wurden 0,78 ml *N,N'*-Dimethylformamid zugegeben und das Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von 3 Stunden auf -30°C aufgewärmt. Bei dieser Temperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Extraktion mit Essigester, Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat, Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man ein intensiv gelb gefärbtes Öl, welches beim Abkühlen spontan kristallisierte.

Das Rohprodukt konnte in der nachfolgenden Synthese direkt eingesetzt werden. Eine Feinreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**Ausbeute:** Rohprodukt: 2.13 g (97.5 %)

122

Reinprodukt: 1.92 g (88 %)

Lit<sup>[98]</sup>: 85 %

DC: Diethylether / *n*-Hexan, 15:1 R<sub>f</sub>=0.47

Fp: 61°C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.91 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
7.19-7.30 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>
7.78 ppm	1H, s	=N-CH=
9.67 ppm	1H, s	-CHO

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

33.43 ppm	-N-CH <sub>3</sub>	133.37 ppm	-N-C=N-
128.55 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>	143.53 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>
129.61 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C	149.80 ppm	-N(CH <sub>3</sub> )-C=CH-
130.22 ppm	=N-CH=	178.25 ppm	-C=O
131.65 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C		

**IR (KBr-Preßling):**

3060, 2798, 2731, 1669, 1463, 1266, 1328, 1155, 790, 756

**MS (EI, 70 eV):**

218 (100, M<sup>+</sup>), 190 (10.7), 148 (10.5), 121 (25.2), 109 (16.8), 91 (34.5), 77 (17.4), 55 (18.5), 51 (13.8), 32 (17.5)

**4.11.4. 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol 173**

2.0 g (9.16 mmol) 1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-carbaldehyd **172** und 1.90 g (1.1 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurden in einem 250 ml-Dreihals-kolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und aufgesetztem Soxhlett-Extraktor, beladen mit Molekularsieb 4Å, in 150 ml Chloroform, abs. gelöst und mit 1.37 ml (1.48 g, 13.74 mmol) Propan-1,3-dithiol **170** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung mit 50 ml einer 3 N Natronlauge versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösung filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

In Abhängigkeit vom Umsatz wurde das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt, wobei das Produkt in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle erhalten werden konnte.

**Ausbeute:** 2.21 g (78 % d. Th.) nach SC  
**DC:** Diethylether / *n*-Hexan, 15:2  $R_f=0.57$   
**Fp:** 124°C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS):**

1.90-1.98 ppm	1H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CHH-CH <sub>2</sub> -S-
2.13-2.19 ppm	1H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CHH-CH <sub>2</sub> -S-
2.93 ppm	2H, ddd, $J=14.5$ Hz, 5.0 Hz, 3.2 Hz	S-CHH-CH <sub>2</sub> -CHH-S-
3.02 ppm	2H, ddd, $J=14.5$ Hz, 11.7 Hz, 2.7 Hz	-S-CHH-CH <sub>2</sub> -CHH-S-
3.69 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
5.18 ppm	1H, s	-CH(S-) <sub>2</sub>
7.13-7.27 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>
7.29 ppm	1H, s	=N-CH=

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS):**

24.90 ppm	-N-CH <sub>3</sub>	128.18 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
31.33 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-, 2C	129.29 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
31.92 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	129.64 ppm	-N-CH=C-
40.67 ppm	-S-C-S-	132.26 ppm	-N-C=N-
126.71 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>	134.41 ppm	-N-CH=C-
		139.44 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>

**IR (KBr-Preßling):**

2933, 2903, 2825, 1579, 1479, 1450, 1275, 1024, 772, 739, 698, 687

**MS (EI, 70 eV):**

308 (100, M<sup>+</sup>), 233 (90.0), 203 (11.5), 201 (24.1), 125 (13.1), 121 (12.7), 99 (14.1), 98 (13.6), 93 (26.5), 91 (33.8), 77 (12.4), 71 (13.1), 45 (22.0), 42 (24.5), 41 (14.3), 32 (61.3), 31 (24.2)

**C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (M=308.49 g·mol<sup>-1</sup>)**

	berechnet	gefunden
% C:	54.51	54.26
% H:	5.23	5.36
% N:	9.08	9.05

**4.11.5. (1-Methyl-5-imidazolyl)-carbaldehyd 17<sup>[20,123]</sup>**

1.50 g (13.4 mmol) 5-(Hydroxymethyl)-1-methylimidazol **16** wurden zusammen mit 7.48 g (86.4 mmol) aktiviertem Mangan(IV)-oxid in 50 ml Chloroform suspendiert und für 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wurde über Cellite 577 abfiltriert und die erhaltene Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach dem Abkühlen konnte das Produkt in Form farbloser Kristalle erhalten werden. Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt.

**Ausbeute:** 1.33 g (88%) RP-Ausbeute

Lit.<sup>[123]</sup>: 95%

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

3.96 ppm	3H, s	-N(CH <sub>3</sub> )
7.63 ppm	1H, s	=CH-N=
7.79 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-
9.78 ppm	1H, d, <i>J</i> =1 Hz	-CHO

**4.11.6. 5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-imidazol 174**

1.33 g (12.0 mmol) (1-Methyl-5-imidazolyl)-carbaldehyd **17** und 2.74 g (1.2 eq) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat wurden in einem 250 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Serumkappe und aufgesetztem Soxhlett-Extraktor, beladen mit Molekularsieb 4 Å, in 150 ml Chloroform, abs. gelöst und mit 3.38 ml (5.20 g, 48.1 mmol) Propan-1,3-dithiol **170** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde die Lösung mit 50 ml einer 3 N Natronlauge versetzt. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase nochmals mit 50 ml einer 3 N Natronlauge nachgewaschen und anschließend mit Magnesium-sulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Produkt wurde als farbloses, hochviskoses Öl erhalten, das nach längerem Stehen bei Raumtemperatur kristallisierte. Das Produkt konnte aus Diethylether umkristallisiert werden.

**Ausbeute:** 2.02 g (84 % d. Th.)

**Fp:** 124°C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

1.90-1.99 ppm	1H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CHH-CH <sub>2</sub> -S-
2.14-2.20 ppm	1H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CHH-CH <sub>2</sub> -S-
2.93 ppm	1H, ddd <i>J</i> =14.5 Hz, 4.7 Hz, 3.3 Hz	-S-CHH-CH <sub>2</sub> -CHH-S-
3.03 ppm	1H, ddd, <i>J</i> =14.5 Hz, 11.8 Hz, 2.5 Hz	-S-CHH-CH <sub>2</sub> -CHH-S-
3.75 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
5.24 ppm	1H, s	-CH(S-) <sub>2</sub>
7.13 ppm	1H, s	-N-CH=C-
7.39 ppm	1H, s	-N-CH=N-

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

24.99 ppm	-N-CH <sub>3</sub>	40.06 ppm	-S-C-S-
31.48 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-, 2C	128.93 ppm	-N-CH=C-
32.07 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	129.02 ppm	-N-CH=N-
		139.05 ppm	-N-CH=C-

**IR (KBr-Preßling):**

3081, 2954, 2902, 1649, 1542, 1499, 1409, 1264, 1225, 1108, 931

**MS (EI, 70 eV):**

200 (57.2, M<sup>+</sup>), 190 (32.7), 164 (26.3), 147 (47.5), 126 (80.9), 106 (18.7), 101 (49.9), 74 (100), 59 (52.3), 45 (32.5), 41 (87.4)

## 4.12. Darstellung substituierter Ethyltetronsäurederivate

### 4.12.1. Essigsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester **187**<sup>[102]</sup>

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler mit aufgesetztem Trockenrohr und Serumkappe wurden 2 g (16 mmol) 3-Ethyltetronsäure **181** und 6 ml (6.48 g, 63.5 mmol) Acetanhydrid **186** mit einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 25 ml Chloroform verdünnt, die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

**Ausbeute:** 2.4 g (88 %)

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

1.12-1.13 ppm	3H, t, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2.28 ppm	2H, q, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2.32 ppm	3H, s	H <sub>3</sub> C-COO-
5.06 ppm	2H, s	-C=C-CH <sub>2</sub> -O-

### 4.12.2. *p*-Chlorbenzolsulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester **185**

2 g (16 mmol) 3-Ethyltetronsäure **181** wurden in einem 100 ml-Zweihalskolben mit Magnetührstab und aufgesetztem Trockenrohr in 6 ml Pyridin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 3.2 g (15 mmol) *p*-Chlorbenzolsulfonylchlorid **184** gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend destillierte man das Pyridin ab. Nach dem Abkühlen wurde der verbleibende Feststoff in 40 ml Wasser suspendiert, abfiltriert und mit wenig Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde der Feststoff aus Cyclohexan / Benzol (10:1) umkristallisiert. Man erhielt das Produkt in Form farbloser Kristalle.

**Ausbeute:** 3.96 g (85% d. Th.)

**Fp:** 113 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

0.95 ppm	3H, t, <i>J</i> =7.6 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2.09 ppm	2H, q, <i>J</i> =7.6 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4.87 ppm	2H, s	-C=C-CH <sub>2</sub> -O-
7.63 ppm	2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz	H <sub>Ar</sub>
7.93 ppm	2H, d, <i>J</i> =8.8 Hz	H <sub>Ar</sub>

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

11.55 ppm	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	132.99 ppm	C <sub>Ar</sub> -Cl
15.77 ppm	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	142.59 ppm	C <sub>Ar</sub> -SO <sub>3</sub> -
67.08 ppm	-C(Et)=C-CH <sub>2</sub> -O-	160.85 ppm	-C=C(Et)-CO-
119.81 ppm	-C=C(Et)-CO-	171.19 ppm	-C=O
129.61, 130.29 ppm	<i>o</i> - & <i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , je 2C		

**IR (KBr-Preßling):**

3098, 2984, 2937, 2878, 1770, 1690, 1584, 1397, 1187,

**MS (EI, 70 eV):**

302 (6) [M<sup>+</sup>], 177 (36), 175 (100), 159 (1), 111 (72), 75 (21)

**C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>5</sub>S (M=302.73 g·mol<sup>-1</sup>)**

	berechnet	gefunden
% C:	47.61	47.53
% H:	3.66	3.79

**4.12.3. Trifluormethansulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester 190<sup>[103]</sup>**

In einem sekurierten 250 ml-Dreihalskolben mit Septum, Magnetrührkern, Tropftrichter mit Druckausgleich und Kühlmantel, sowie Rückflußkühler mit Abgang zur Stickstofflinie wurden 11.79 g (32 mmol) Tetrabutylammonium-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydro-3-furanolat in 150 ml Dichlormethan, abs. suspendiert und auf -15°C gekühlt. Über den Tropftrichter wurde eine auf -15°C vorgekühlte Lösung von 6.05 ml (9.13 g, 32 mmol) Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 20 ml Dichlormethan, abs. zugetropft, wobei sich eine intensiv rote Farbe ausbildete. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei -15°C gerührt und anschließend über Nacht (für 12 Stunden) bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Einengen des Reaktionsgemisches am Rotationsverdampfer wurde der halb feste Rückstand mehrmals mit *n*-Hexan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden kurz mit verdünnter,

128

eiskalter Salzsäure und danach mit Wasser gewaschen. Die verbleibende organische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde im Vakuum über eine 20 cm-Vigreuxkolonne fraktioniert destilliert.

**Ausbeute:** 4.05 g (49%)

**Kp:** 107°C (12 mbar)

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

1.18 ppm	3H, t, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2.39 ppm	2H, q, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
4.90 ppm	2H, s	-C=C-CH <sub>2</sub> -O-

#### 4.13. Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Durchführung der 1,4-Addition und der nachfolgenden Reduktion der Dithiane

##### AAV 3: 1,4-Addition mit anschließender Ethylierung

In einem 100 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden 4.2 mmol der Dithiankomponente vorgelegt, sekuriert und anschließend in 20 ml Tetrahydrofuran, abs. gelöst. Die Lösung wurde auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit insgesamt 2.5 ml (4 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Zur vollständigen Deprotonierung wurde für 2.5 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor 4 mmol der Lactonkomponente, gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran, abs. zutropft wurden. Nach weiteren 2.5 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wurde das bei der Reaktion entstandene Enolat durch Zugabe von 625 mg (4 mmol) Ethyliodid abgefangen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit destilliertem Wasser versetzt und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung nach Filtration am Rotationsverdampfer eingengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

##### AAV 4: 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus

4.2 mmol der Dithiankomponente wurden in einem 100 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstoff-Linie und Serumkappe vorgelegt, sekuriert und anschließend in 20 ml Tetrahydrofuran, abs. gelöst. Die Lösung wurde auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt und tropfenweise mit insgesamt 2.5 ml (4 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Zur vollständigen Deprotonierung wurde für 2.5 Stunden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. 4 mmol der Lactonkomponente wurden getrennt sekuriert, in 2 ml Tetrahydrofuran, abs. gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  vor gekühlt. Die Lactonlösung wurde zur Lösung des Anions bei  $-78^{\circ}\text{C}$  hinzu getropft. Danach wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der Reaktionsansatz wurde mit dest. Wasser versetzt und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Durch  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte wurde eine Umsatzbestimmung durchgeführt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**AAV 5: 1,4-Addition an das chirale 2(5H)-Furanon 211**

In einem 50 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden 2.1 mmol der Dithiankomponente vorgelegt, sekuriert und anschließend in 10 ml Tetrahydrofuran, abs. gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit insgesamt 1.25 ml (2 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Zur vollständigen Deprotonierung wurde für 2.5 Stunden bei -78°C gerührt. In einem zweiten 50 ml-Kolben wurden 477 mg (2 mmol) (*R*)-(-)-5[(1*R*)-Menthyloxy]-2(5*H*)-furanon **211** vorgelegt, sekuriert und ebenfalls in 10 ml THF, abs. gelöst. Die Furanon-Lösung wurde auf -78°C gekühlt und via Doppelkanüle zu der Lösung des Dithiananions getropft. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei -78°C wurde das bei der Reaktion entstandene Enolat bei dieser Temperatur durch Zugabe von 2 mmol Alkyljodid abgefangen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit dest. Wasser versetzt und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**AAV 6: 1,4-Addition mit anschließender Aldolreaktion**

In einem 50 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden 1.1 mmol der Dithiankomponente vorgelegt, sekuriert und anschließend in 10 ml Tetrahydrofuran, abs. gelöst. Die Lösung wurde auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit insgesamt 0.63 ml (1 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt. Zur vollständigen Deprotonierung wurde für 2.5 Stunden bei -78°C gerührt, bevor 84 mg (1 mmol) 2(5*H*)-Furanon **81**, gelöst in 2 ml Tetrahydrofuran, abs. zugetropft wurden. Nach weiteren 2.5 Stunden bei -78°C wurde das bei der Reaktion entstandene Enolat durch Zugabe eines Überschusses (ca. 1 ml) frisch destillierten Acetaldehyds abgefangen. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, mit dest. Wasser versetzt und anschließend dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung nach Filtration am Rotationsverdampfer eingeeengt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**AAV 7: Reduktive Entfernung der Schwefel-Schutzgruppen mit Raney-Ni<sup>[95]</sup>**

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Magnetührstab und aufgesetztem Rückflußkühler mit Trockenrohr wurden ca. 30 ml einer Suspension von Raney-Nickel in Wasser (10 %ig) vorgelegt. Das überstehende Wasser wurde abdekantiert und der Rückstand zur Entfernung von Restwasser dreimal in technischem Methanol suspendiert und vom Methanol abdekantiert, bevor abschließend noch einmal mit Methanol, abs. gewaschen wurde. Unter Rühren wurde die zu entschwefelnde Komponente, gelöst in 50 ml Methanol, abs. zu der Raney-Nickel-Suspension gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für ca. 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dabei erfolgte in regelmäßigen Abständen eine Umsatzkontrolle durch Dünnschichtchromatographie. Nach beendeter Reaktion wurde die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und das Raney-Nickel sedimentiert. Die Reaktionslösung wurde im Falle der Phenylderivate über Cellite filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Im Falle der Imidazolderivate wurde die Lösung durch einen Mikrofilter filtriert. Die so erhaltenen Lösungen wurden am Rotationsverdampfer eingengt.

Die Aufreinigung erfolgte nach unterschiedlichen Methoden:

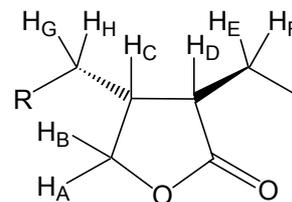
A: Im Falle der Phenylderivate wurde das Rohprodukt zur Entfernung von Nickelspuren mit Salzsäure aufgenommen und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Filtration am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine Feinreinigung erfolgte (falls erforderlich) säulenchromatographisch.

B: Die Imidazolderivate wurden zur Entfernung von Nickelspuren ebenfalls in Salzsäure aufgenommen. Abweichend von obiger Methode wurden die Lösungen anschließend mit festem Natriumcarbonat basifiziert, um das mit Salzsäure gebildete Hydrochlorid der Imidazolderivate zu zerstören. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit 25 ml einer 10 %igen Salzsäure extrahiert, wobei man das gereinigte Imidazol-Hydrochlorid zurück erhielt. Die abgetrennte wäßrige Phase wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Eine weitere Aufreinigung erfolgte nicht.

#### 4.14. Produkte der 1,4-Addition

Hinweis zur Auswertung der NMR-Spektren:

Die Benennung der Protonen der 1,4-Additionsprodukte und aller davon ausgehend dargestellten Produkte wurde entsprechend der Indizierung nach der nebenstehenden Abbildung durchgeführt.



##### 4.14.1. *trans*-3-Ethyl-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 197

Analog **AAV 3** wurden 825 mg (4.2 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 336 mg (4 mmol) 2(5*H*)-Furanon **81** zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**Ausbeute:** 1.01 g (81 %)

**DC:** *n*-Hexan/Essigester, 6:1  $R_f=0.3$

**Fp:** 87°C

##### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

0.78 ppm	3H, t, $J=7.4$ Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>3</sub>
1.29-1.98 ppm	2H, 2 m	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>3</sub>
2.64-2.76 ppm	5H, m	H <sub>C</sub> , -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-
2.83 ppm	1H, 4 Linien, $^3J=5.8$ Hz	H <sub>D</sub>
4.19 ppm	1H, dd, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=9.9$ Hz	H <sub>A</sub>
4.58 ppm	1H, dd, $^3J=9.9$ Hz, $^3J=5.4$ Hz	H <sub>B</sub>
7.30-7.99 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>

##### <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

10.28 ppm	-CH <sub>3</sub>	62.05 ppm	-S-C-S-
23.88 ppm	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	67.37 ppm	-C-H <sub>A</sub> H <sub>B</sub>
24.72 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	127.88 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>
27.02 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	129.07 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
27.09 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	129.42 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
42.19 ppm	-C-H <sub>D</sub>	139.12 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>
51.53 ppm	-C-H <sub>C</sub>	178.56 ppm	C=O

**IR:**

3063, 2964, 2906, 2875, 1770, 1470, 1442, 1383, 1310, 1173, 1096, 1025, 907, 892, 797, 758, 708

**MS:**

308 (23.8, M<sup>+</sup>), 195 (100), 164 (7.9), 128 (10.6), 121 (27.8), 115 (10.6), 77 (7.0), 74 (8.1), 41 (11.3), 32 (48.6)

**C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>** (M=308.46 g·mol<sup>-1</sup>)

	berechnet	gefunden
% C:	62.30	62.18
% H:	6.54	6.62

**4.14.2. *trans*-3-Ethyl-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydrofuran-2-on 200**

Analog **AAV 3** wurden 1234 mg (4.2 mmol) 5-[1,3]Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol **173** mit 336 mg (4 mmol) 2(5*H*)-Furanon **81** zur Reaktion gebracht. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**Ausbeute:** 1.275 g (76 % d. Th.)

**DC:** Diethylether/*n*-Hexan, 10:1 R<sub>f</sub>=0.2

**Fp:** 135°C nach Kristallisation aus Diethylether

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

0.78 ppm	3H, t, <i>J</i> =7.4 Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>3</sub>
1.31-1.51 ppm	2H, 2 m	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>3</sub>
1.84-2.08 ppm	2 H, 2m	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-
2.70-3.00 ppm	6H, m	H <sub>C</sub> , H <sub>D</sub> , -S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-
3.85 ppm	1H, m	H <sub>A</sub>
4.65 ppm	1H, m	H <sub>B</sub>
7.19-7.30 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>
7.54 ppm	1H, s	-N-CH=C-

134

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS):

10.72 ppm	-CH <sub>3</sub>	127.58 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>
24.18 ppm	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	129.16 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
24.73 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	129.78 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
27.77 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	132.02 ppm	-N-CH=C-
28.01 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	134.06 ppm	-N-C=N-
34.72 ppm	-C-H <sub>D</sub>	135.94 ppm	-N-CH=C-
47.76 ppm	-C-H <sub>C</sub>	143.04 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>
54.75 ppm	-S-C-S-	178.25 ppm	-C=O
67.35 ppm	-C-H <sub>A</sub> H <sub>B</sub>		

IR:

2964, 2908, 1759, 1582, 1477, 1439, 1383, 1265, 1183, 1037, 991, 741, 706, 688

MS:

420 (34.1, M<sup>+</sup>), 307 (100), 233 (17.2), 109 (5.7), 91 (8.2), 77 (5.9), 41 (10.0), 32 (42.8)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$  (M=420.61 g·mol<sup>-1</sup>)

	berechnet	gefunden
% C:	57.11	56.90
% H:	5.75	5.81
% N:	6.66	6.60

#### 4.14.3. 3-Ethyl-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-2(5H)-furanon 221

A:

Analog **AAV 4** wurden 825 mg (4.2 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 681 mg (4 mmol) Essigsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester **187** zur Reaktion gebracht. Die Umsatzbestimmung erfolgte durch Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Rohproduktes wie unter 2.3.9. beschrieben.

**Umsatz:** 0.4 %

B:

Analog **AAV 4** wurden 825 mg (4.2 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 1130 mg (4 mmol) Toluol-4-sulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester **183** zur Reaktion gebracht. Die Umsatzbestimmung erfolgte durch Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Rohproduktes wie unter 2.3.9. beschrieben.

**Umsatz:** 40 %

C:

Analog **AAV 4** wurden 825 mg (4.2 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 1210 mg (4 mmol) *p*-Chlorbenzolsulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester **185** zur Reaktion gebracht. Die Umsatzbestimmung erfolgte durch Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Rohproduktes wie unter 2.3.9. beschrieben.

**Umsatz:** 47 %

D:

Analog **AAV 4** wurden 825 mg (4.2 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 1041 mg (4 mmol) Trifluormethansulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester **190** zur Reaktion gebracht. Die Umsatzbestimmung erfolgte durch Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums des Rohproduktes. Die Aufreinigung des Produktes erfolgte säulenchromatographisch.

**Ausbeute:** 572 mg (70 %)

**DC:** *n*-Hexan/Essigester, 6:1  $R_f=0.2$

**Fp:** 87°C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

1.00 ppm	3H, t, <sup>3</sup> J=7.5 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1.99-2.10 ppm	2H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-
2.47 ppm	2H, q, J=7.5 Hz	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
2.75-2.87 ppm	4H, m	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-
4.60 ppm	2H, s	-O-CH <sub>2</sub> -C=C(Et)-
7.34-7.44 ppm	3H, m	<i>p,m</i> -H <sub>Ar</sub>
7.85-7.87 ppm	5H, m	<i>o</i> -H <sub>Ar</sub>

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):**

12.75 ppm	-CH <sub>3</sub>	128.94 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
18.52 ppm	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	129.02 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
23.90 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	133.91 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>
28.90 ppm	-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-	138.84 ppm	-O-CH <sub>2</sub> -C=C(Et)-
56.93 ppm	-S-C-S-	157.83 ppm	-O-CH <sub>2</sub> -C=C(Et)-
70.94 ppm	-O-CH <sub>2</sub> -C=	178.56 ppm	C=O
128.52 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>		

136

**IR:**

3031, 2967, 2916, 1752, 1485, 1437, 1338, 1280, 1112, 1099, 1033, 946, 776, 740

**MS:**

306 (47.0, M<sup>+</sup>), 232 (20.1), 231 (15.7), 199 (12.5), 188 (10.0), 187 (26.7), 186 (21.8), 155 (68.6), 142 (13.6), 141 (19.8), 121 (17.9), 115 (14.4), 105 (33.3), 91 (100), 77 (26.3), 74 (9.5), 65 (20.4), 41 (18.6), 32 (122.7)

#### 4.14.4. **3-Ethyl-5-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 214**

Analog **AAV 5** wurden 412 mg (2.1 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 477 mg (2 mmol) (*R*)-(-)-5-[(1*R*)-Menthyloxy]-2(5*H*)-furanon **211** umgesetzt, und das entstandene Enolat mit 313 mg (2 mmol, 0.16 ml) Ethyliodid umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**Ausbeute:** 0.61 g (66 % d. Th.)

**DC:** *n*-Hexan/Dichlormethan, 5:2 R<sub>f</sub>=0.2

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS), δ(ppm):**

0.71-0.94 (16H, m), 1.10-1.17 (1H, m), 1.26-1.34 (2H, m), 1.58-1.63 (2H, m), 2.44-2.45 (1H, m), 2.63-2.79 (4H, m), 2.80-2.82 (1H, m), 3.41 (1H, dt, *J*=4.1 Hz, *J*=10.7 Hz), 5.82 (1H, s), 7.29-7.98 (5H, m)

**<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS), δ(ppm):**

178.38, 129.62 (2C), 128.97 (2C), 127.80, 100.28, 77.56, 58.96, 47.66, 43.13, 39.42, 34.35, 31.33, 27.10, 26.93, 26.86, 25.46, 25.26, 24.57, 22.83, 22.23, 20.96, 15.28, 10.95

**IR:**

3058, 2956, 2923, 2870, 1780, 1456, 1444, 1361, 1310, 1173, 1101, 950, 909, 756, 710

**MS:**

462 (3.9, M<sup>+</sup>), 278 (0.8), 250 (3.0), 195 (9.8), 176 (4.9), 128 (1.5), 121 (2.9), 99 (4.5), 91 (10.0), 69 (33.6), 56 (100), 42 (43.1), 32 (20.7)

**4.14.5. 3-(1-Hydroxyethyl)-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 234**

Analog **AAV 6** wurden 215 mg (1.1 mmol) 2-Phenyl-[1,3]-dithian **171** mit 84 mg (1 mmol) 2(5*H*)-Furanon **81** und 1 ml Acetaldehyd umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**Ausbeute:** 244 mg (75 % d. Th.)

**DC:** *n*-Hexan/Diethylether, 1:10  $R_f=0.68$

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS),  $\delta(\text{ppm})$ , 2 Isomere (insgesamt 40H):**

0.84 (3H, d,  $J=6.4$  Hz,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.4$  Hz,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ), 1.71 (1H, m,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ), 1.78-1.91 (4H, m,  $\text{H}_D$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ), 2.10 (1H, m,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ), 2.57-2.64 (8H, m,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ), 2.79-2.90 (4H, m,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ), 3.54-3.60 (1H, m,  $\text{H}_C$ ), 3.93-3.99 (1H, m,  $\text{H}_C$ ), 4.13 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz,  $J=9.9$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 4.17 (1H, dd,  $J=8.2$  Hz,  $J=9.4$  Hz,  $\text{H}_A$ ), 4.54 (1H, dd,  $J=9.9$  Hz,  $J=4.3$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 4.64 (1H, dd,  $J=9.4$  Hz,  $J=3.4$  Hz,  $\text{H}_B$ ), 7.23-7.93 (10H, m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ )

**$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS),  $\delta(\text{ppm})$ , 2 Isomere (insgesamt 32C):**

20.61, 21.09, 24.96, 24.99, 27.25, 27.27, 27.42, 27.57, 48.59, 48.98, 49.28, 51.55, 62.72, 62.90, 68.44, 68.50, 69.25, 69.47, 128.35, 128.38, 129.53 (2C), 129.54 (2C), 129.75 (2C), 129.94 (2C), 139.59, 139.61, 176.83, 178.88

**IR:**

3417, 2976, 2898, 1738, 1485, 1426, 1309, 1199, 1024, 991, 903, 881, 795, 718, 702

**MS:**

324 (14.3,  $\text{M}^+$ ), 195 (100), 164 (10.3), 163 (17.3), 179 (24.1), 129 (6.0), 121 (47.8), 115 (32.1), 107 (12.8), 105 (12.9), 97 (16.0), 95 (13.0), 91 (13.2), 77 (14.7), 69 (49.4), 57 (26.5), 55 (27.8), 45 (38.9), 43 (65.1), 41 (43.6), 32 (20.3)

**4.14.6. 3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methylimidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydrofuran-2-on 239**

Analog **AAV 6** wurden 220 mg (1.1 mmol) 5-[1,3]Dithian-2-yl-1-methylimidazol **174** mit 84 mg (1 mmol) 2(5*H*)-Furanon **81** und 1 ml Acetaldehyd umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte säulenchromatographisch auf Kieselgel.

**Ausbeute:** 147 mg (45 % d. Th.)

**DC:** Essigester/Methanol, 10:1  $R_f=0.08$

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS):**

Eine eindeutige Zuordnung der NMR-Signale war nicht möglich. Als charakteristische Signale zur Identifizierung wurden folgende Signale herangezogen:

1.18 (3H, d,  $J=6.3$  Hz,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ), 1.25 (3H, d,  $J=6.3$  Hz,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ), 3.82 (3H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3.83 (3H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 7.20 (1H, s,  $-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ ), 7.25 (1H, s,  $-\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ ), 7.36 (1H, s,  $-\text{N}-\text{CH}=\text{C}-$ ), 7.41 (1H, s,  $-\text{N}-\text{CH}=\text{C}-$ )

**MS:**

328 (19.2,  $\text{M}^+$ ), 211 (13.9), 199 (100), 181 (8.5), 152 (10.7), 136 (10.1), 126 (13.6), 125 (27.8), 121 (8.5), 119 (10.6), 109 (20.0), 88 (10.0), 86 (57.8), 84 (96), 81 (11.9), 72 (30.7), 71 (25.5), 69 (17.3), 57 (56.8), 55 (20.6), 49 (17.1), 45 (25.4), 44 (26.8), 43 (40.9), 32 (26.1)

**4.14.7. 3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydrofuran-2-on 238**

Analog **AAV 6** wurden 1050 mg (3.1 mmol) 5-[1,3]Dithian-2-yl-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol) **173** mit 252 mg (3 mmol) 2(5H)-Furanon **81** und 3 ml Acetaldehyd umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie von Überschuß des Dithians **173** abgetrennt und als Diastereomeregemisch in die nachfolgende Eliminierungsreaktion eingesetzt.

**Ausbeute:** 640 mg (49 % d. Th.)

**DC:** Chloroform/Methanol/Toluol, 15:1:1  $R_f=0.51-0.29$

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$  / TMS):**

1.15 (3H, d,  $J=6.3$  Hz,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ), 1.20 (3H, d,  $J=6.3$  Hz,  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ ), 1.61-1.82 (4H, m,  $\text{H}_D$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ), 2.63-3.03 (12H, m,  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$ ), 3.49-3.60 (2H, m,  $\text{H}_C$ ), 3.79 (3H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3.81 (3H, s,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 4.03-4.27 (4H, m,  $\text{H}_A, \text{H}_B$ ), 7.08-7.22 (10H, m,  $\text{H}_{Ph}$ ), 7.39 (1H, s,  $-\text{N}-\text{CH}=\text{C}-$ ), 7.44 (1H, s,  $-\text{N}-\text{CH}=\text{C}-$ )

#### 4.15. Eliminierung der Hydroxylgruppe aus den Produkten der 1,4-Addition mit anschließender Aldolreaktion

##### 4.15.1. Essigsäure-1-[2-oxo-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-ethylester **235**

200 mg (0.62 mmol) 3-(1-Hydroxyethyl)-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on **234** wurden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.55 ml Triethylamin, 0.16 ml (1.45 mmol) Acetanhydrid und 6.2 mg (0.05 mmol) DMPA versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 ml Dichlormethan verdünnt. Die Reaktionslösung wurde zur Entfernung des DMPAs zuerst mit 5 ml einer 2 N Salzsäure, dann mit dest. Wasser und abschließend mit 5 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

##### 4.15.2. *cis-/trans*-3-Ethyliden-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on **236/237**

227 mg (0.62 mmol) Essigsäure-1-[2-oxo-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-ethylester **235** wurden in 10 ml Toluol gelöst und mit 0.2 ml (1.67 mmol) DBU versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 1.5 Stunde bei einer Badtemperatur von 80°C gerührt und nach dem Abkühlen mit 20 ml Essigester verdünnt. Die Reaktionslösung wurde zur Entfernung des DBUs zuerst mit 5 ml einer 2 N Salzsäure, dann mit dest. Wasser und abschließend mit 5 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Entschwefelungsreaktion eingesetzt.

**Umsatz:** Laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie verlief die Reaktion vollständig. Da die Isomeren Verbindungen **236/237** nicht getrennt wurden, konnten die Signale der NMR-Spektren nicht exakt zugeordnet werden. Als charakteristische Signale wurden die vinyllischen Protonen der *exo*-zyklischen Doppelbindung herangezogen:

#### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

5.57 ppm	1H, dq, <i>J</i> =1.5 Hz, <i>J</i> =7.3 Hz	-C=CH-CH <sub>3</sub>
6.77 ppm	1H, dq, <i>J</i> =1.9 Hz, <i>J</i> =7.4 Hz	-C=CH-CH <sub>3</sub>

**MS:**

306 (3.7, M<sup>+</sup>), 197 (9.7), 196 (13.8), 195 (100), 141 (5.2), 121 (48.5), 69 (14.4), 43 (31.1), 41 (9.2), 32 (44.0)

**4.15.3. *cis-/trans*-3-Ethyliden-4-[2-(1-methylimidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on 244/245**

147 mg (0.45 mmol) 3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methylimidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on **239** wurden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.35 ml Triethylamin, 0.12 ml (1.08 mmol) Acetanhydrid und 4.5 mg DMPA (0.04 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 ml Dichlormethan verdünnt. Die Reaktionslösung wurde zur weitgehenden Entfernung der Basen mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde bei Raumtemperatur in 10 ml Toluol gelöst und anschließend nach versetzen mit 0.15 ml (1.25 mmol) DBU über Nacht gerührt. Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Reaktion eingesetzt. Zur Abtrennung des DBUs wurde die organische Phase durch Zugabe von 20 ml Essigester verdünnt und anschließend mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

**Umsatz:** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte die isomeren Verbindungen **244** und **245** in einem Verhältnis von d.r.=72:28.

**4.15.4. *cis-/trans*-3-Ethyliden-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on 242/243**

310 mg (0.7 mmol) 3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on **238** wurden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.61 ml Triethylamin, 0.18 ml (1.9 mmol) Acetanhydrid und 7 mg DMPA (0.07 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 ml Dichlormethan verdünnt. Die Reaktionslösung wurde zur weitgehenden Entfernung der Basen mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde bei Raumtemperatur in 10 ml Toluol gelöst und anschließend nach versetzen mit 0.23 ml (1.9 mmol) DBU über Nacht gerührt. Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Reaktion eingesetzt. Zur Abtrennung des DBUs wurde die organische Phase durch Zugabe von 20 ml Essigester

verdünnt und anschließend mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde vor der weiteren Umsetzung grob säulenchromatographisch (Chloroform/Methanol/Toluol, 15:1:1  $R_f=0.40-0.50$ ) gereinigt.

#### 4.15.5. *cis-/trans*-3-Ethyliden-4-(1-methylimidazol-5-yl)-dihydro-furan-2-on 247

300 mg (0.69 mmol) 3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on **238** wurden in 2.5 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.60 ml Triethylamin, 0.18 ml (1.9 mmol) Acetanhydrid und 7 mg DMAP (0.07 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 10 ml Dichlormethan verdünnt. Die Reaktionslösung wurde zur weitgehenden Entfernung der Basen mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Anlehnung an **AAV 7** mit Raney-Nickel entschwefelt. Nach Abtrennen des Raney-Nickels wurde das Methanol am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand anschließend bei Raumtemperatur in 10 ml Toluol gelöst und nach Versetzen mit 0.23 ml (1.9 mmol) DBU über Nacht gerührt. Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Reaktion eingesetzt. Zur Abtrennung des DBUs wurde die organische Phase durch Zugabe von 20 ml Essigester verdünnt und anschließend mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt, sondern direkt in die nachfolgende Hydrierung eingesetzt.

#### 4.16. Darstellung von 198, sowie 1 und 2 durch reduktiven Entfernung der Schwefel-Schutzgruppen

##### 4.16.1. *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on 198

A:

Nach **AAV 7** wurden 925 mg (3 mmol) *trans*-3-Ethyl-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on **197** reduziert und nach Variante A aufgearbeitet. Eine Feinreinigung war nicht erforderlich.

**Ausbeute:** 582 mg (95 % d. Th.)

**DC:** *n*-Hexan/Essigester, 6:1  $R_f=0.3$

##### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

0.97 ppm	3H, t, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.60-1.73 ppm	2H, 2 m	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
2.25 ppm	1 H, ddd, $J=6.0$ Hz, 8.8 Hz, 6.0 Hz	H <sub>D</sub>
2.53-2.61 ppm	1H, m	H <sub>C</sub>
2.68 ppm	1H, dd, $J=9.1$ Hz, $J=13.9$ Hz	Ph-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
2.91 ppm	1H, dd, $J=6.0$ Hz, $J=13.9$ Hz	Ph-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
3.88 ppm	1H, dd, $J=7.9$ Hz, $J=9.1$ Hz	H <sub>A</sub>
4.21 ppm	1H, dd, $J=7.6$ Hz, $J=9.1$ Hz	H <sub>B</sub>
7.14-7.32 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>

##### <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub> / TMS):

12.06 ppm	-CH <sub>3</sub>	127.93 ppm	<i>p</i> -C <sub>Ar</sub>
23.06 ppm	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>	129.81 ppm	<i>m</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
39.83 ppm	-C-H <sub>D</sub>	129.90 ppm	<i>o</i> -C <sub>Ar</sub> , 2C
42.68 ppm	-C-H <sub>C</sub>	139.28 ppm	<i>ipso</i> -C <sub>Ar</sub>
47.30 ppm	-C-H <sub>A</sub> H <sub>B</sub>	180.12 ppm	-C=O
72.12 ppm	Ph-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -		

##### IR (Film):

3063, 3029, 2972, 2935, 2876, 1747, 1671, 1495, 1454, 1343, 1089, 1034, 943, 761, 703

**MS (EI, 70 eV):**

204 (M+, 2.9), 202 (60.0), 157 (21.8), 145 (12.2), 141 (10.2), 129 (19.9), 124 (31.8), 115 (15.7), 91 (100), 77 (8.4), 65 (16.4), 41 (8.8)

**4.16.2. Darstellung von Pilocarpin 1 und Isopilocarpin 2**

A:

1.54 g (3.66 mmol) *trans*-3-Ethyl-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydrofuran-2-on **200** wurden nach **AAV 7** umgesetzt und nach Variante B aufgearbeitet.

**Umsatz:** Die Reaktion lieferte laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erwartungsgemäß ausschließlich Isopilocarpin **2**.

B:

Die Gesamtausbeute an *cis/trans*-3-Ethyliden-4-[2-(1-methylimidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on **244/245** aus Versuch **4.15.3.** wurden nach **AAV 7** umgesetzt und nach Variante B aufgearbeitet.

**Umsatz:** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte ein Gemisch aus Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** in einem Verhältnis von 50:50.

C:

Die Gesamtausbeute an *cis/trans*-3-Ethyliden-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl]-dihydro-furan-2-on **242/243** aus Versuch **4.15.4.** wurde nach **AAV 7** entschwefelt und nach Variante B aufgearbeitet.

**Umsatz:** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigte keine Signale, die das Vorhandensein von Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** indizierten.

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):***trans*-Isomer (Isopilocarpin **2**):

0.79 ppm	3H, t, $J=7.4$ Hz	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.53-1.59 ppm	2H, m	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
2.44 ppm	1 H, ddd, $J=6.5$ Hz, 7.5 Hz, 6.5 Hz	H <sub>D</sub>
2.65-2.73 ppm	1H, m	H <sub>C</sub>
2.79 ppm	1H, dd, $J=9.0$ Hz, $J=15.8$ Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
2.91 ppm	1H, dd, $J=6.0$ Hz, $J=15.8$ Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
3.69 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
3.94 ppm	1H, dd, $J=7.1$ Hz, $J=9.3$ Hz	H <sub>A</sub>
4.40 ppm	1H, dd, $J=7.7$ Hz, $J=9.3$ Hz	H <sub>B</sub>
7.19 ppm	1H, s	=CH-N=
8.49 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

*cis*-Isomer (Pilocarpin **1**):

0.90 ppm	3H, t, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.42-1.69 ppm	2H, 2m	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
2.53 ppm	1 H, dd, $J=11.2$ Hz, 16.0 Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
2.75-2.81 ppm	2H, m	H <sub>D</sub> , -CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub>
2.95-3.01 ppm	1H, m	H <sub>C</sub>
3.68 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
4.02 ppm	1H, dd, $J=6.0$ Hz, $J=9.5$ Hz	H <sub>A</sub>
4.25 ppm	1H, dd, $J=3.3$ Hz, $J=9.5$ Hz	H <sub>B</sub>
7.19 ppm	1H, s	=CH-N=
8.49 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

## 4.17. Versuche zur Darstellung von 1 durch Isomerisierung

### 4.17.1. Isomerisierung des Modellsystems *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198**

In einem sekurierten 50 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden zu einer Lösung von 0.14 ml (1 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, abs. 0.63 ml (1 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  getropft. Die Lösung wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die LDA-Lösung wurde erneut auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, bevor eine Lösung von 204 mg *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198** in 5 ml THF, abs. so zu getropft wurde, daß die Innentemperatur  $-70^{\circ}\text{C}$  nicht überstieg. Zur vollständigen Deprotonierung wurde für 1, bzw. 2 Stunden (s. Tabelle 2) bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt, bevor die anschließende Reptonierung durch die in der Tabelle YV angegebenen Reagentien und unter den dort beschriebenen Bedingungen erfolgte. Kristalline Protonenquellen wurden dabei zuvor in einem separaten Kolben sekuriert und in 5 ml THF, abs. gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 10 ml dest. Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Grad der Isomerisierung (Diastereomerenverhältnis) wurde durch Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **210** und *trans*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on **198** bestimmt. Dazu wurden die Integralflächen der Signale der  $\text{CH}_3$ -Struktureinheit des Ethylsubstituenten wie unter 2.3.7. beschrieben betrachtet. Eine Aufreinigung erfolgt nur in den in der Tabelle angegebenen Fällen vor der Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses.

**Umsatz:** quantitativ

#### $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ / TMS):

*trans*-Isomer:

0.97 ppm	3H, t, $J=7.6$ Hz	$-\text{CH}_G\text{H}_H-\text{CH}_3$
1.60-1.73 ppm	2H, m	$-\text{CH}_G\text{H}_H-\text{CH}_3$
2.25 ppm	1 H, ddd, $J=6.0$ Hz, $8.8$ Hz, $6.0$ Hz	$\text{H}_D$
2.53-2.61 ppm	1H, m	$\text{H}_C$
2.68 ppm	1H, dd, $J=9.1$ Hz, $J=13.9$ Hz	$\text{Ph}-\text{CH}_E\text{H}_F-\text{CH}_C-$
2.91 ppm	1H, dd, $J=6.0$ Hz, $J=13.9$ Hz	$\text{Ph}-\text{CH}_E\text{H}_F-\text{CH}_C-$
3.88 ppm	1H, dd, $J=7.6$ Hz, $J=9.1$ Hz	$\text{H}_B$
7.14-7.32 ppm	5H, m	$\text{H}_{Ar}$

*cis*-Isomer:

1.12 ppm	3H, t, $J=7.4$ Hz	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.57-1.71 ppm	1H, m	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.83-1.92 ppm	1H, m	-CH <sub>6</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
2.31-2.36 ppm	1H, m	H <sub>D</sub>
2.53-2.61 ppm	1H, m	H <sub>C</sub>
2.76-2.93 ppm	2H, m	Ph-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
4.00, 4.01 ppm	2H, 2 Linien	H <sub>A</sub> , H <sub>B</sub>
7.14-7.32 ppm	5H, m	H <sub>Ar</sub>

Nr.	t (Deprot.)	Protonenquelle	Methode	Temp.	d.r. (cis:trans)
1	1h	10 %ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78°C	29:71
2	2h	10%ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78°C	24:76
3	1h, 2eq LDA	10 %ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78°C	28:72
4	2h, 2eq LDA	10%ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78°C	27:73
5	1h	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol*	B	-78°C	41:59
6	2h	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol*	B	-78°C	13:87
7	1h	Eisessig	A	-78°C	31:69
8	2h	Eisessig	A	-78°C	11:89
9	1h	Ethylsalicylat	B	-78°C	27:73
10	1h	Camphersulfonsäure	B	-78°C	18:82

\* Vor Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wurde das 2,6-Di-*tert*-butylphenol säulenchromatographisch abgetrennt, um eine Auswertung des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums zu ermöglichen.

Methoden:

**A:** Protonierung durch Zugabe von 5 ml der (wässrigen) Lösung.

**B:** Protonierung durch Zugabe von 10 mmol der in 5 ml THF, abs. gelösten Protonenquelle.

#### 4.17.2. Isomerisierung von Pilocarpin 1

a) mittels LDA

In einem sekurierten 25 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden zu einer Lösung von 0.28 ml (2 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF, abs. 1.25 ml (2 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) bei -78°C getropft. Die Lösung wurde auf 0°C erwärmt und für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In einem separaten 50 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden 245 mg Pilocarpin-Hydrochlorid **1** sekuriert und anschließend in 5 ml THF, abs. suspendiert. Die LDA-Lösung wurde erneut auf -78°C abgekühlt, bevor sie via Doppelkanüle zu der Pilocarpin-Hydrochlorid-Suspension getropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde für 2.5 Stunden bei -78°C gerührt, wodurch jedoch keine Deprotonierung des Hydrochlorids erreicht werden konnte. Nach Zugabe von 5 ml einer 10 %igen Salzsäure wurde das Reaktionsgemisch mit Essigester extrahiert und die abgetrennte und die wäßrige Phase am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte reines Pilocarpin-Hydrochlorid.

b) mittels LTMP

In einem 50 ml-Kolben mit Magnetrührstab, Abgang zur Vakuum-Stickstofflinie und Serumkappe wurden 245 mg Pilocarpin-Hydrochlorid **1** vorgelegt, sekuriert und in 5 ml THF, abs. suspendiert. Die Suspension wurde auf -78°C gekühlt. In einem zweiten sekurierten Kolben wurden 423 mg (3 mmol) TMP in 10 ml gelöst und ebenfalls auf -78°C gekühlt. Die TMP-Lösung wurde mit 1.88 ml (3 mmol) *n*-BuLi-Lösung (1.6 M in *n*-Hexan) versetzt und für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die so erhaltene LTMP-Lösung wurde via Doppelkanüle zu der Pilocarpin-Hydrochlorid-Suspension getropft. Dabei entstand eine klare Lösung, die zur vollständigen Deprotonierung über einen Zeitraum von ca. 2.5 Stunden auf -30°C erwärmt wurde. Die anschließende Reprotonierung erfolgte durch die in der Tabelle YV angegebenen Reagentien und unter den dort beschriebenen Bedingungen. Kristalline Protonenquellen wurden dabei zuvor in einem separaten Kolben sekuriert und in 5 ml THF, abs. gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit 10 ml einer 10% igen Salzsäure versetzt und mit Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Grad der Isomerisierung (Diastereomerenverhältnis) wurde durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des Rohproduktes mit denen von Isopilocarpin-Hydrochlorid und Pilocarpin-Hydrochlorid bestimmt. Dazu wurden die Flächen der Signale der CH<sub>2</sub>-Struktureinheit des Lactonringes wie unter **2.3.7.** beschrieben, betrachtet. Eine Aufreinigung erfolgt nur in den in der Tabelle angegebenen Fällen vor der Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses.

Umsatz: quantitativ

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O):***trans*-Isomer (Isopilocarpin **2**):

0.79 ppm	3H, t, $J=7.4$ Hz	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.53-1.59 ppm	2H, m	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
2.44 ppm	1 H, ddd, $J=6.5$ Hz, 7.5 Hz, 6.5 Hz	H <sub>D</sub>
2.65-2.73 ppm	1H, m	H <sub>C</sub>
2.79 ppm	1H, dd, $J=9.0$ Hz, $J=15.8$ Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
2.91 ppm	1H, dd, $J=6.0$ Hz, $J=15.8$ Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
3.69 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
3.94 ppm	1H, dd, $J=7.1$ Hz, $J=9.3$ Hz	H <sub>A</sub>
4.40 ppm	1H, dd, $J=7.7$ Hz, $J=9.3$ Hz	H <sub>B</sub>
7.19 ppm	1H, s	=CH-N=
8.49 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

*cis*-Isomer (Pilocarpin **1**):

0.90 ppm	3H, t, $J=7.6$ Hz	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
1.42-1.69 ppm	2H, 2m	-CH <sub>G</sub> H <sub>H</sub> -CH <sub>3</sub>
2.53 ppm	1 H, dd, $J=11.2$ Hz, 16.0 Hz	-CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub> -
2.75-2.81 ppm	2H, m	H <sub>D</sub> , -CH <sub>E</sub> H <sub>F</sub> -CH <sub>C</sub>
2.95-3.01 ppm	1H, m	H <sub>C</sub>
3.68 ppm	3H, s	-N-CH <sub>3</sub>
4.02 ppm	1H, dd, $J=6.0$ Hz, $J=9.5$ Hz	H <sub>A</sub>
4.25 ppm	1H, dd, $J=3.3$ Hz, $J=9.5$ Hz	H <sub>B</sub>
7.19 ppm	1H, s	=CH-N=
8.49 ppm	1H, s	-N(CH <sub>3</sub> )-CH=N-

Nr.	Protonenquelle	Methode	Temp.	d.r. (cis:trans)
1	10 %ige HCl <sub>aq</sub>	A	-78°C	48:52
2	10%ige HCl <sub>aq</sub>	A	0°C	27:73
3	2,6-Di- <i>tert</i> -butylphenol	B	-78°C	57:43
4	<i>tert</i> -Butylmercaptan	B	-78°C	11:89
5	( <i>R</i> )-1,1,2-Triphenylethandiol	C	-78°C	51:49
6	Mandelsäure	B	-78°C	44:56
7	Ethylsalicylat	B	-78°C	44:56
8	Hexadecyl-3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxybenzoat	B	-78°C	43:57
9	sat. Na <sub>2</sub> SO <sub>4aq</sub>	A	0°C	47:53

Methoden:

- A:** Protonierung durch Zugabe von 5 ml der wässrigen Lösung.
- B:** Protonierung durch Zugabe von 10 mmol der in 5 ml THF, abs. gelösten Protonenquelle.
- C:** Protonierung durch Zugabe von 5 mmol der in 5 ml THF, abs. gelösten Protonenquelle.

#### 4.18. Darstellung von 210, sowie 1 und 2 durch *syn*-Hydrierung ungesättigter Verbindungen

##### 4.18.1. *cis*-4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on 210

70 mg 3-Ethyl-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-2(5*H*)-furanon **221** wurden in 5 ml Methanol, abs. gelöst und mit 15 mol% Rhodium (54 mg 10% Rhodium auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 48 Stunden im Autoklaven bei 40 bar Wasserstoffüberdruck gerührt. Nach Abtrennen des Rhodiums wurde die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Eine weitere Aufreinigung war nicht erforderlich.

**Umsatz:** Es konnten insgesamt 58 mg (80 % d. Th.) der Verbindungen 210 und 198 isoliert werden, die laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in einem *cis:trans*-Verhältnis von d.r.=64:36 vorlagen.

##### 4.18.2. Darstellung von Pilocarpin 1 und Isopilocarpin 2

20 mg (0,06 mmol) *cis/trans*-3-Ethyliden-4-(1-methylimidazol-5-yl)-dihydro-furan-2-on **247** wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 10 mol% Palladium (6.3 mg 10 % Palladium auf Aktivkohle) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 Stunden unter Wasserstoff-Normaldruck hydriert. Nach Abschluß der Reaktion wurde das Palladium abgetrennt und die erhaltene Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es erfolgte keine weitere Aufreinigung.

**Umsatz:** Die Verbindungen Pilocarpin **1** und Isopilocarpin **2** konnten laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in einem Verhältnis von d.r.(**1:2**)=59:41 erhalten werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1] a) F. C. Czygan, *Biogene Arzneistoffe*, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, Wiesbaden, **1989**, 226 f.  
b) G. Ehrhart, H. Ruschig, *Arzneimittel*, VCH, Weinheim, 2. Auflage **1972**, 3-20
- [2] R. K. Hill, S. Barcza, *Tetrahedron* **1966**, 22, 2889-2893
- [3] N. A. Preobrashenski, A. F. Wompe, W. A. Preobrashenski, M. N. Schtschikina, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, 66, 1536-1541
- [4] a) E. Mutschler, *Arzneimittelwirkung*, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 8. Auflage **2001**, 245,351 ff., 704 ff.  
b) H. J. Roth, H. Tenner, *Pharmazeutische Chemie III: Arzneistoffe*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage **1994**, 304 f.
- [5] a) F. Chemnetius, *J. Prakt. Chem.* **1928**, 118, 20-24  
b) L. Maat, H. C. Beyerman, The Imidazole Alkaloids in: A. Brossi, *The Alkaloids*, Vol. XXII, Academic Press, New York **1983**, 22, 281-333
- [6] a) J. Scheerer, Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität Würzburg, **2001**  
b) N. Sharapin, Patent BR 98 00,138 **1998**, *Chem. Abstr.* **2000**, 133, P 86853e
- [7] R. F. Borne, H. Y. Aboul-Enein. I. W. Walters, J. Hicks, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 245-247
- [8] A. N. Dey, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1057-1065
- [9] A. V. Chumachenko, E. N. Zvonkova, R. P. Evstigneeva, *J. Org. Chem. USSR* **1972**, 8, 1112-1114
- [10] A. V. Chumachenko, M. E. Maurit, A. D. Treboganov, G. V. Smirnova, R. B. Teplinskaya, L. V. Vokova, E. N. Preobrashenski, *Doklady Chem.* **1968**, 178-180, 182-185
- [11] J. I. DeGraw, *Tetrahedron* **1972**, 28, 967-972
- [12] H. Link, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 1053-1062
- [13] R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 644-647
- [14] A. Noordam, L. Maat, H. C. Beyerman, *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1979**, 98, 467 f.
- [15] A. Noordam, L. Maat, H. C. Beyerman, *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1981**, 100, 441-446
- [16] R. S. Compagnone, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1713-1719
- [17] G. Shapiro, C. Chengzhi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2447-2450
- [18] D. A. Evans, A. E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151-7157
- [19] P. Gmeiner, P. L. Feldman, M. Y. Chu-Moyer, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3068-3074
- [20] J. M. Dener, L.-H. Zhang, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1159-1166
- [21] D. A. Horne, B. Fugmann, K. Yakushijin, G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 62-64

- [22] J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandra, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5446-5448
- [23] A. M. Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159
- [24] Z. Wang, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5213-5216
- [25] E. Reimann, Patent DE 4 334 135 (Merck Patent GmbH) **1993**, *Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 33492y
- [26] F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.* **1911**, *99*, 668-682
- [27] R. G. Jones, K. C. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2444-2448
- [28] M. El Borai, A. H. Moustafa, M. Anwar, F. I. Abdel Hay, *Pol. J. Chem.* **1981**, *35*, 1659-1665
- [29] K. Gaare, T. Repstad, T. Benneche, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *43*, 57-62
- [30] J. L. Hermann, R. H. Schlessinger, *J. C. S. Chem. Comm.* **1973**, 711
- [31] S. Dahlhäuser, Diplomarbeit Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1991**
- [32] C. C. Price, J. M. Judge, *Org. Synth.* **1965**, *45*, 22 f.
- [33] G. Reginato, A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, A. Mordini, S. Pecchi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2129-2136
- [34] R. K. Boeckman, JR. , S. S. Ko; *J. Amer. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1033-1041
- [35] K. Tabake et al.; *Tetrahedron Asym.* **1992**, *3*, 1385-1386
- [36] E. Lattmann, H. M. R. Hoffmann; *Synthesis* **1996**, ???, 155-163
- [37] K. Ritter, *Synthesis* **1993**, *8*, 735-762
- [38] R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322
- [39] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozoki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, *44*, 581
- [40] T. L. Draper, T. R. Bailea, *Synlett* **1995**, *2*, 157-158
- [41] C. Bühne, Diplomarbeit „Untersuchungen zur Synthese von Pilocarpin“ **1998**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [42] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998
- [43] J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519
- [44] T. Coshi, S. Yamada, E. Sugino, T. Kuwada, S. Habino, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5899-5904
- [45] N. J. S. Harmat et al., *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 2925-2937
- [46] M. D. Cliff, S. G. Pyne, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13703
- [47] P. Björk, T. Aakermann, A.-B. Hörnfeld, S. Gronowitz, *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 751-754
- [48] G. J. Hollingworth, A. M. E. Richecoeur, J. Sweeney, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2833-2836
- [49] Sp. Knapp, J. Albaneze, H. J. Schugar, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 997-998
- [50] M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 302-305
- [51] J. March, *Advanced Organic Chemistry* **1992**, 4. Auflage, Wiley & Sons, New York,

- [52] J. F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63-80
- [53] G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem.* **1974**, *85*, 50 f.
- [54] R. Benhida, R. Lezama, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5963 f.
- [55] R. Effenberger, M. Roos, R. Ahmad, A. Krebs, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1639-1650
- [56] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188
- [57] P. Knochel, C. J. Rao, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29-48
- [58] M. Kobayashi, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5223-5225
- [59] A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 845-848
- [60] L.-L. Gundersen, G. Langli, F. Rise, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1945-1948
- [61] a) I. Omae, *Applications of Organometallic Compounds* **1998**, Wiley & Sons, Chichester, 29-48  
b) B. J. Wakefield in *Best Synthetic Methods, Organolithium Methods* **1988**, Accademic Press, London, 67-100
- [62] E. Tedeschi, J. Kamionsky, D. Zeider, S. Fackler, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1864
- [63] H. Azadi, D. Barrett, A. Tanaka, H. Sasaki et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1409-1414
- [64] O. Muraoka, G. Tanabe, M. Higashiura, T. Minematsu, T. Momose, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 1437-1443
- [65] B. Iddon, *Heterocycles* **1985**, *23*, 417
- [66] G. Shapiro, M. Marzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3401-3404
- [67] N. A. Preobrashenski, A. M. Poljakowa, W. A. Preobrashenski, *Chem. Ber.* **1934**, *67*, 710-714
- [68] N. P. Peet, N. L. Lentz, M. W. Dudley, A. M. L. Ogden, R. McCarty, M. M. Racke, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4015-4020
- [69] J. H. Herrmann, R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2429-2432
- [70] S. Das, T. Kr. Kapha, M. Ghosal, D. Mukherjee, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1229-1232
- [71] T. Fukuyama, St. D. Linton, M. M. Tun, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5989-5992
- [72] N. Petragnani, M. Yonashiro, *Synthesis* **1980**, 710-714
- [73] V. L. Heasley, K. E. Wade, Th. G. Aucoin, D. E. Gipe, D. F. Shellhamer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1377-1379
- [74] P. K. Subramania, D. M. Kalvin, K. R. Ramalingam, R. W. Woodard, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 270-276
- [75] T. Laue, A. Plagens, *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, B. G. Teubner, Stuttgart **1998**
- [76] M. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 113-114
- [77] E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1957**, *10*, 179 ff.

- [78] H. C. Christen, F. Vögtle, *Grundlagen der Organischen Chemie* 1. Aufl., 1989, Verlag Salle + Sauerländer Frankfurt
- [79] A. Pelter, R. S. Ward, P. Satyanarayana, P. Collins, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 643-647
- [80] A. Pelter, R. S. Ward, M. C. Pritchard, I. T. Kay, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1 603-1613
- [81] S. Checchi et al., *Gazz. Chim. Ital.* **1969**, 99, 501-513
- [82] R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. React.* **1995**, 47, 316-332
- [83] C. A. Heathcock, in: *Modern Synthetic Methods 1992*, VHCA, Basel **1992**, 1-103
- [84] N. Krause, A. Hoffmann, *Synthesis* **2001**, 171-196
- [85] B. L. Feringa, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346-352
- [86] D. Seebach, G. Jaeschke, A. Pichota, L. Audergon, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2515-2519
- [87] A. Alexakis, J. Burton, J. Vastra et al., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4011-1027
- [88] K. Yamada, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3666-3672
- [89] H. Sasai, T. Arai, Y. Satow, K. N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6194-6198
- [90] E. D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo, *Org. React.* **1957**, 10, 179 ff.
- [56] P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117-2188
- [91] M. S. Kharash, S. C. Kleiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2305-2307
- [92] Y. Yamamoto, S. Yamamoto, H. Yatagai, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3240-3241
- [93] B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357-402
- [96] a) J.-P. Fernandez, Y. Robbe, J.-P. Chapat et al., *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1984**, 19, 461-464  
b) S. Ghosh, J. C. Martin, J. Friet, , *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 862-876
- [97] a) L. Wartski, M. El Bourz, *Tetrahedron* **1982**, 38, 3285-3289  
b) K. Tomioka, M. Sudani, Y. Shinmi, K. Koga, *Chem. Lett.* **1985**, 329-332  
c) S. K. Chung, L. B. Dunn jr., , *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 935-939
- [98] G. Shapiro, M. Marzi, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3401-3404
- [99] R. Kirchlechner, M. Casutt, U. Heywang, M. W. Schwarz, *Synthesis* **1994**, 247 f.
- [100] A. Svendsen, P. M. Boll, *Tetrahedron* **1973**, 29, 4251-4258
- [101] P. H. Mühlenbrock, Diplomarbeit **1990**, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- [102] A. S. Wengel, T. Reffstrup, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2181-2185
- [103] P. J. Stang, W. Treptow, *Synthesis* **1980**, 283-287
- [104] A. G. Gonzáles, J. P. Pérez, J. M. Trujillo, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1011-1013
- [105] N. Krause, S. Ebert, A. Haubrich, *Liebigs Ann. / Recueil* **1992**, 2409-2418

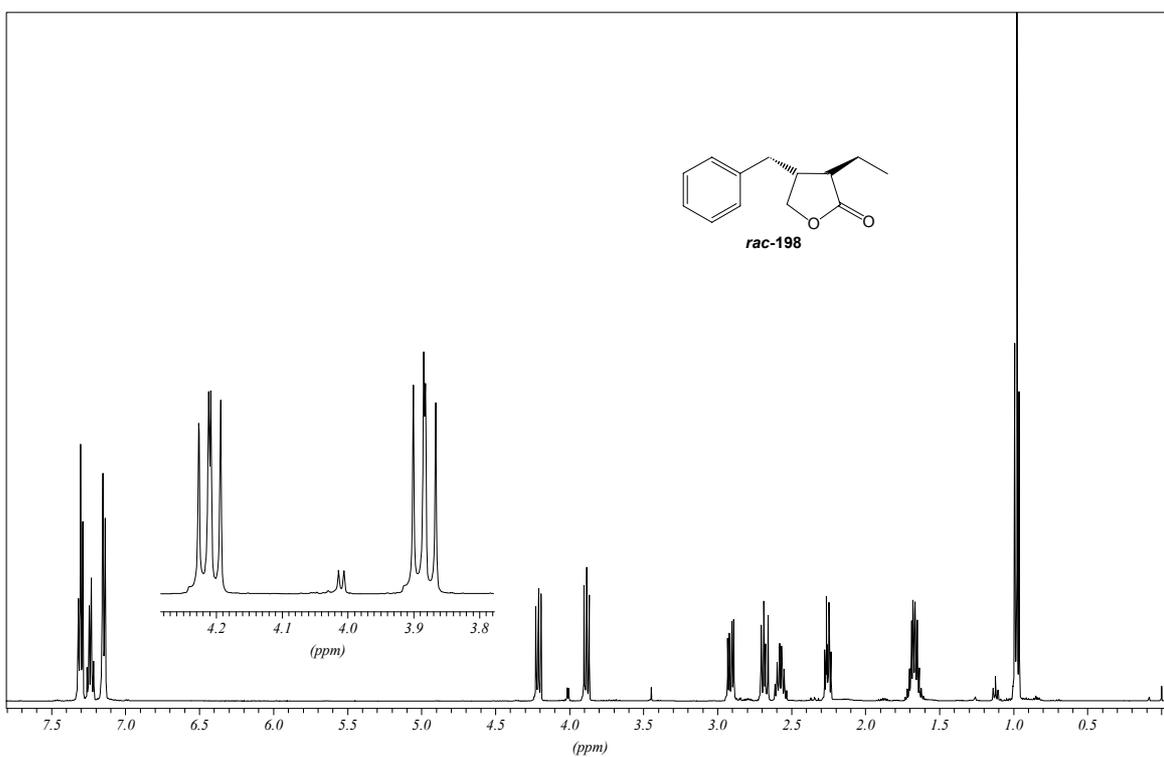
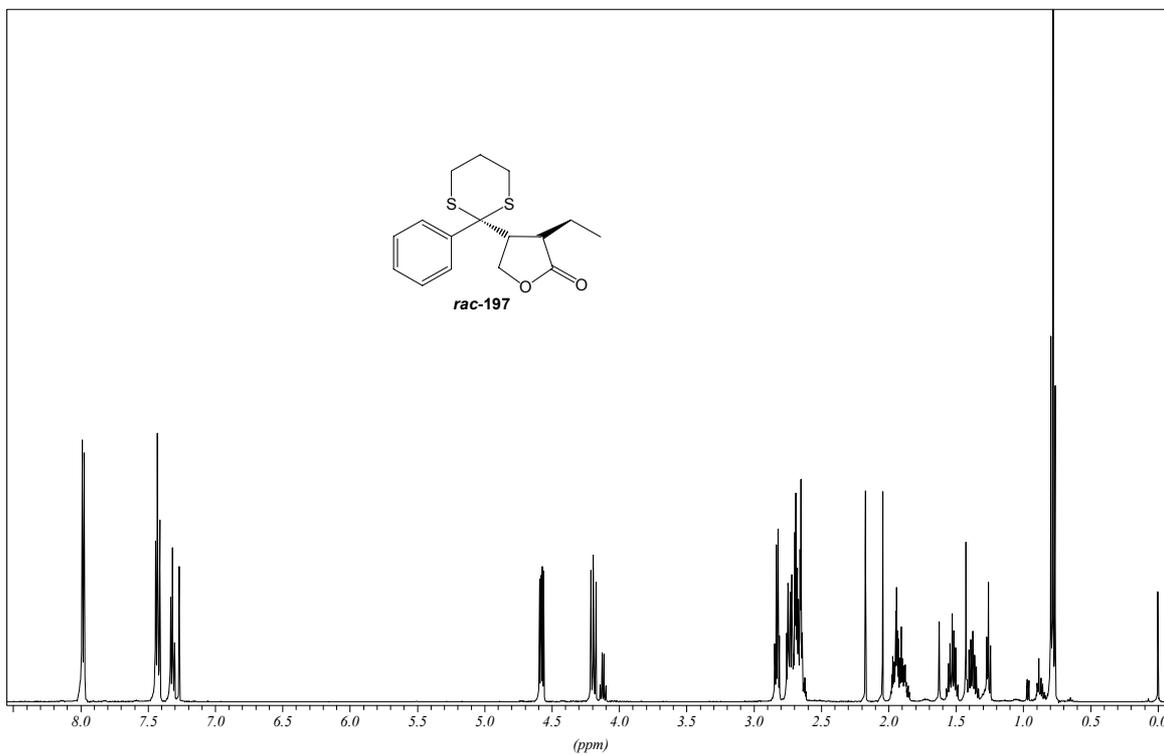
- [106] S. Hünig in *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. E21d, Thieme, Stuttgart, **1995**, 3851-3911
- [107] N. Krause, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1845-1847
- [108] A. Cuenca, M. Medio-Simón, G. A. Aguilar, D. Weibel, A. K. Beck, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 3153-3162
- [109] H. H. Schmidtke, *Quantenchemie*, 2. Aufl. **1994**, VCH Weinheim
- [110] A. Pelter, R. S. Ward, D. M. Jones, *Tetrahedron Asym.* **1990**, *12*, 857-860
- [111] B. L. Feringa, B. de Lange, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1303-1306
- [112] B. L. Feringa, J. C. de Jong, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1125-1127
- [113] A. van Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999-6007
- [114] a) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *21*, 2621-2630  
b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, *21*, 2631-2638  
c) *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4675-4682  
d) *Tetrahedron Asym.* **1992**, *3*, 239-242
- [115] G. Grossmann, U. Séquin, *Synlett* **2001**, 278-280
- [116] J. Fields Liu, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8263-8266
- [117] H. W. Voigtländer, W. Rosenberg, *Arch. Pharm.* **1959**, *64*, 579-585
- [118] J.-J. Bourguignon, A. Schoenfelder, M. Schmitt, C.-G. Wermuth et al., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 893-897
- [119] St. Kamlage, M. Sefkow, B. L. Pool-Zobel, M. G. Peter, *Chem. Commun.* **2001**, 331-332
- [120] D. D. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi et al., *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2080-2083
- [121] Y. Moritani, D. H. Appella, V. Jurkauskas, St. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *122*, 6797-6798
- [122] R. F. Heck, *Palladium in Organic Chemistry*, Academic Press, London **1985**, 2
- [123] *Synthetic Methods of organometallic and Inorganic Chemistry Vol. I*, Thieme Verlag Stuttgart **1996**, 160f.
- [124] C. Unger, Dissertation Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf **1998**

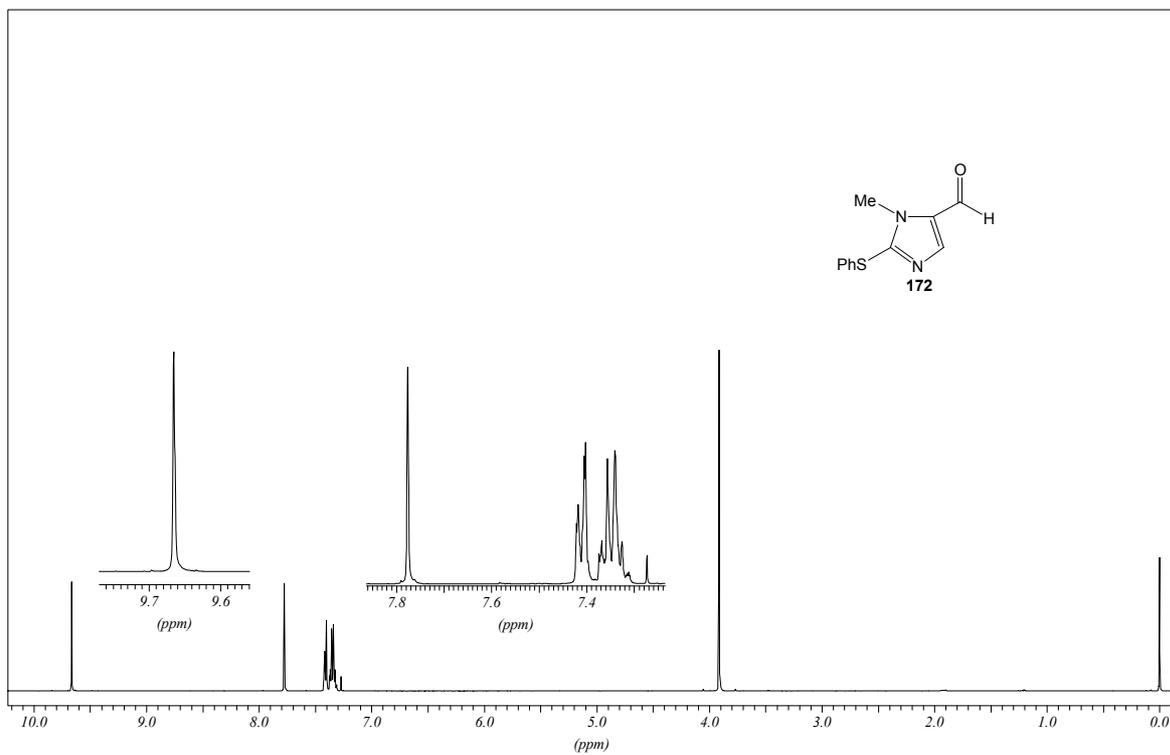
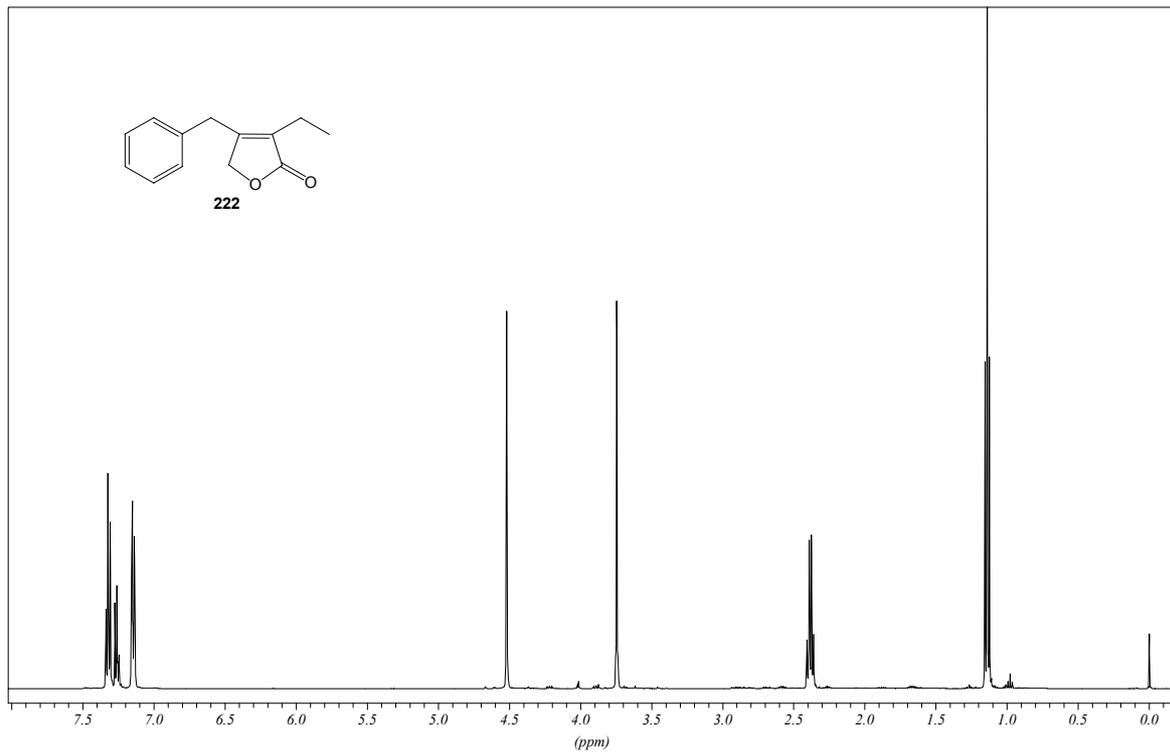
## 6. Anhang

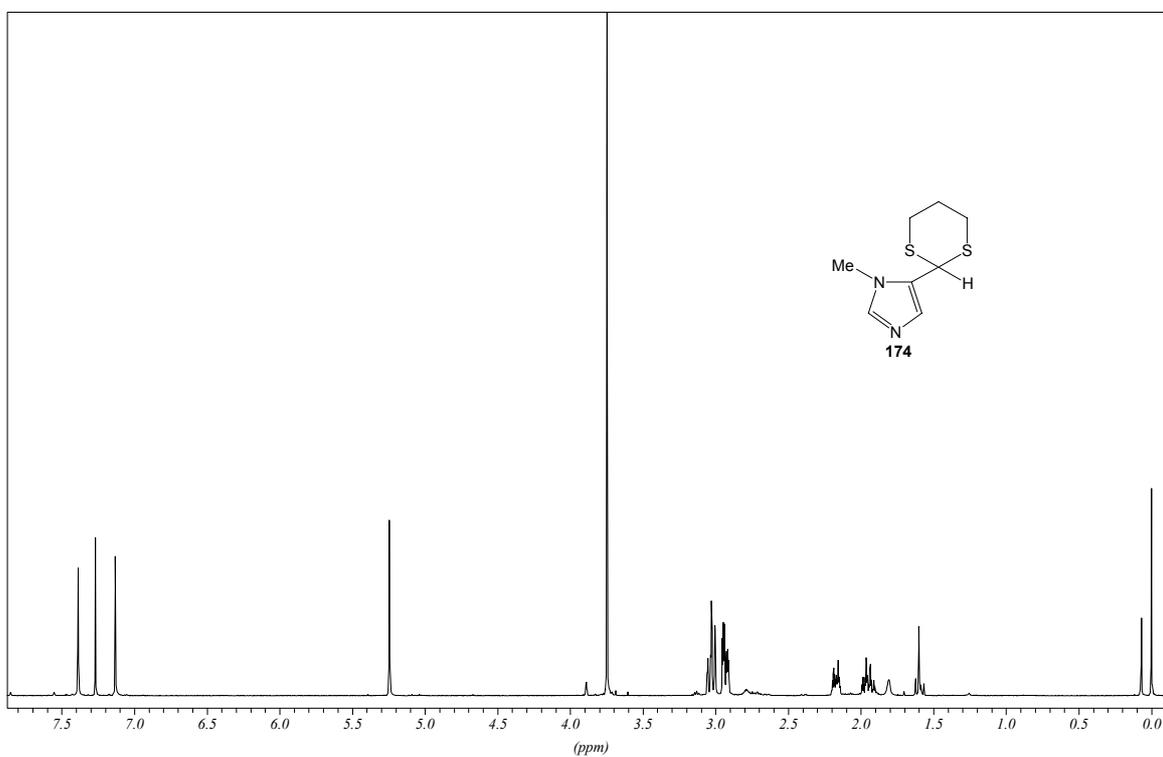
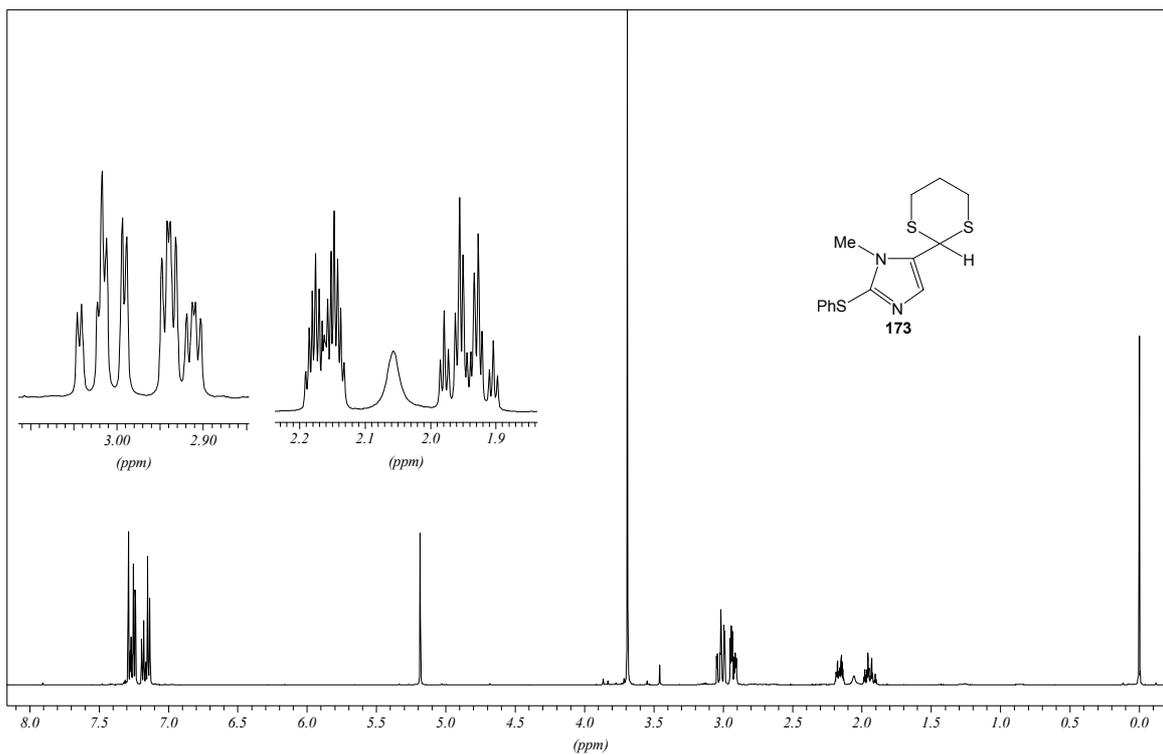
### 6.1. Verwendete Abkürzungen

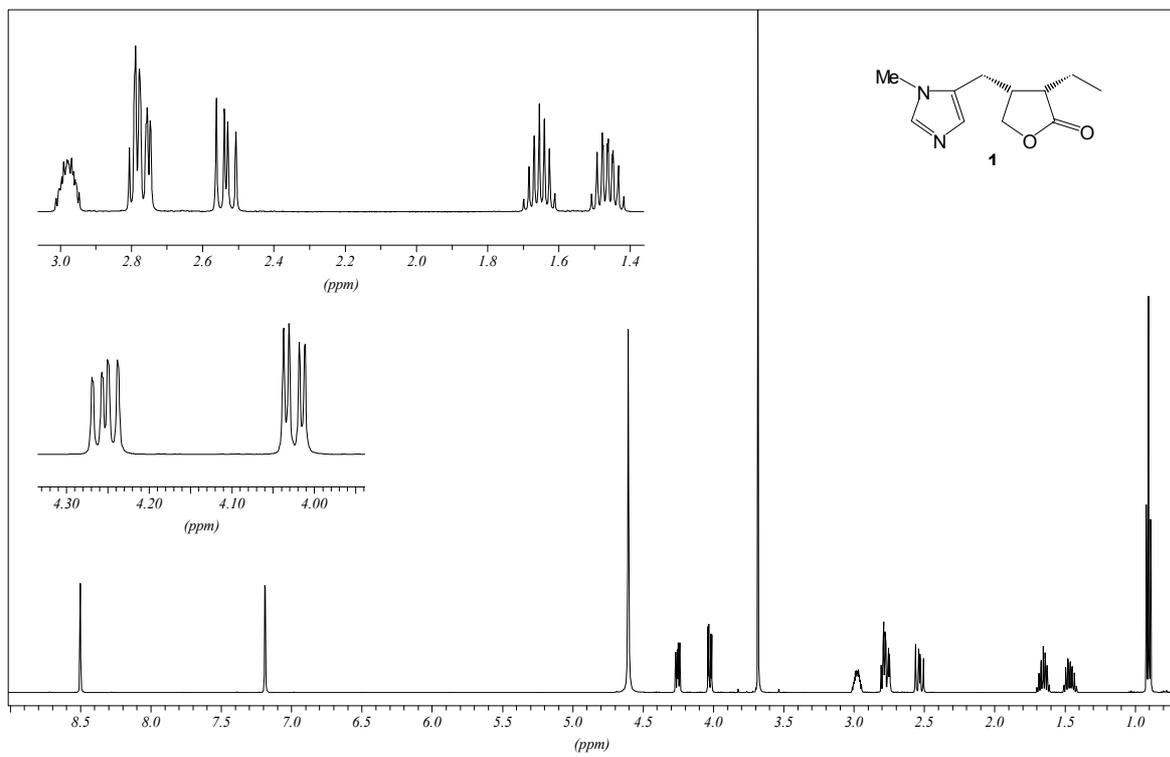
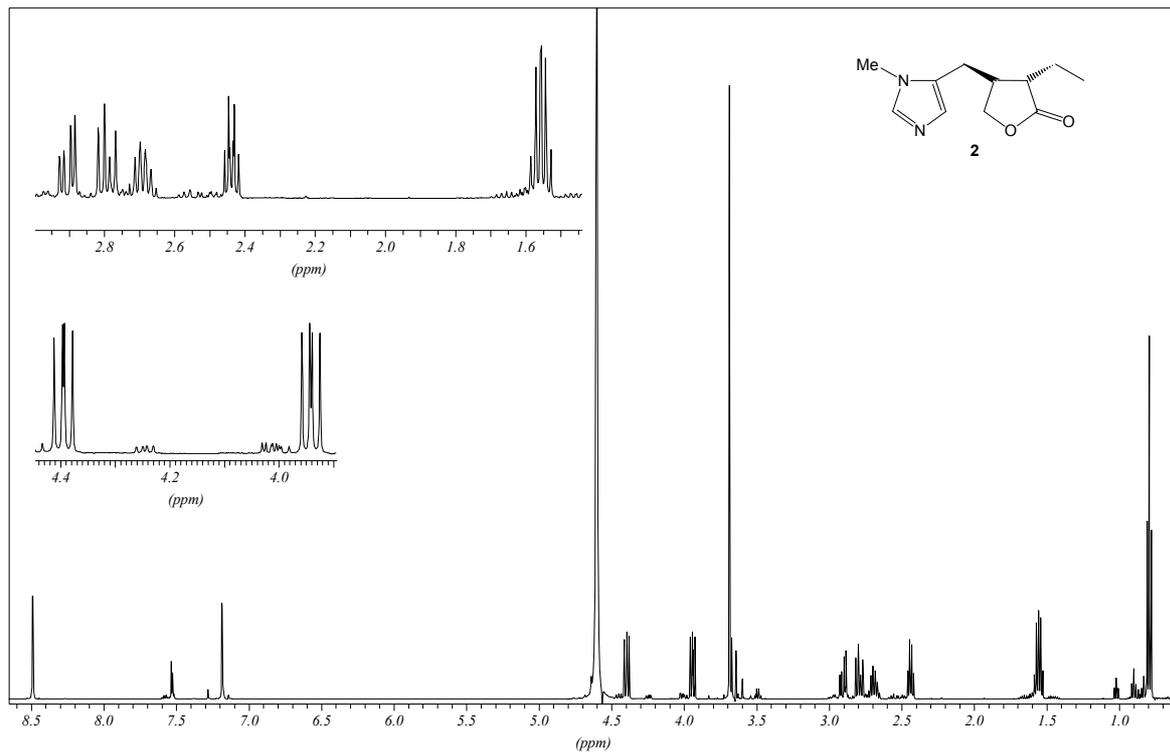
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ar-	Aromat
d. Th	der Theorie (maximale Ausbeute)
DBU	1,5-Diazabicyclo(5.4.0)-undec-5-en
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et-	Ethyl
Kat	Katalysator
kat.	katalytisch
L/L*	Ligand / chiraler Ligand
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LTMP	Lithiumtetramethylpiperidin
Me-	Methyl
MTB-ether	Methyl-tert-butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
Nu	Nucleophil
Ph-	Phenyl
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
R	organischer Rest
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
X-	Halogen
ZNS	Zentralnervensystem

## 6.2. Spektrenanhang









## 6.3. Inhaltsverzeichnis

<b>1. ALLGEMEINER TEIL</b>	<b>1</b>
1.1. Einleitung	1
1.2. Pharmakologische Wirkung und Anwendung von (+)-Pilocarpin 1 <sup>[4a]</sup>	1
1.3. Literaturbekannte Synthesen des Pilocarpins	5
1.4. Aufgabenstellung	15
1.5. Syntheseplanung	16
<b>2. HAUPTTEIL</b>	<b>18</b>
<b>2.1. Übergangsmetall-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen</b>	<b>18</b>
2.1.1. Darstellung der Imidazolderivate	19
2.1.2. Darstellung der Lactonderivate	21
2.1.3. C-C-Bindungsbildung durch Heck-Reaktion	23
2.1.4. Untersuchungen zur Anwendung der Stille-Kupplung bei der Synthese des Pilocarpins 1	24
2.1.5. C-C-Verknüpfung durch Übergangsmetall-katalysierte Grignard-Kupplung	30
2.1.6. Zinkorganische Reagenzien in der C-C-Verknüpfung	33
<b>2.2. Lithiierte Imidazole in der Pilocarpin-Synthese</b>	<b>36</b>
2.2.1. Das Problem der Lithiierung des Imidazols in 5-Position	37
2.2.2. Umsetzungen des 1-Methyl-2-thiophenyl-imidazols 143 mit Elektrophilen	39
2.2.3. Darstellung des 3-Ethyldihydrofuran-2-on-4-carbaldehyds 134	40
<b>2.3. Die 1,4-Addition (Michael-Addition) als Schlüsselschritt in der Pilocarpin-Synthese</b>	<b>43</b>
2.3.1. Die Michael-Addition	43
2.3.2. Stereochemische Kontrolle bei der 1,4-Addition	45
2.3.3. Möglichkeiten der Michael-Addition bei der Synthese des Pilocarpins 1	47
2.3.4. Darstellung von Nucleophilen mit umgepolter Reaktivität	49
2.3.5. Darstellung der benötigten Lactonderivate	53
2.3.6. Darstellung des Pilocarpins 1 durch "one-pot" Michael/Alkylierungs-Reaktion	55
2.3.7. Isomerisierung des <i>rac</i> -Isopilocarpins <i>rac</i> -2 zu <i>rac</i> -Pilocarpin <i>rac</i> -1	59
2.3.8. Stereochemische Kontrolle bei der "one-pot" Michael/Alkylierungs-Reaktion	67
2.3.9. 1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus	69
2.3.10. Darstellung des Pilocarpins 1 durch "one-pot" Michael/Aldol-Reaktion	74
2.3.11. Hydrierung des 4-Benzyl-3-ethyl-2(5 <i>H</i> )-furanons 222	80
2.3.12. Schlußbemerkung und Ausblick	83
<b>3. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>85</b>
<b>4. EXPERIMENTELLER TEIL</b>	<b>93</b>
4.1. Geräte	94
<b>4.2. Allgemeine Anmerkungen zur Reaktionsdurchführung</b>	<b>95</b>
4.2.1. Allgemeines Verfahren bei Arbeiten unter inerten Bedingungen	95
4.2.2. Temperaturkontrolle	95
4.2.3. Lösungsmittel und Reagenzien	96

<b>4.3.</b>	<b>Darstellung von Imidazol-Derivaten für Pd-katalysierte C-C-Verknüpfungsreaktionen</b>	<b>98</b>
4.3.1.	<i>N</i> -Methylglycinmethylester-Hydrochlorid 14	98
4.3.2.	<i>N</i> -Formyl- <i>N</i> -methylglycinmethylester 71	98
4.3.3.	(1-Methyl-2-thio-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester-Hydrochlorid 73	99
4.3.4.	(1-Methyl-5-imidazolyl)-ameisensäuremethylester 15	100
4.3.5.	5-(Hydroxymethyl)-1-methylimidazol 16 <sup>[27]</sup>	100
4.3.6.	5-(Brommethyl)-1-methylimidazol-Hydrobromid 74	101
4.3.7.	5-Brom-1-methylimidazol 76 <sup>[28]</sup>	102
4.3.8.	1-Methyl-(5-tributylstannyl)-imidazol 80 <sup>[29]</sup>	103
<b>4.4.</b>	<b>Darstellung der für die Pd-katalysierten C-C-Verknüpfungsreaktionen benötigten Lactonderivate</b>	<b>104</b>
4.4.1.	3,3-Di-(brommethyl)-acrylsäure 91 <sup>[34]</sup>	104
4.4.2.	4-Brommethyl-2(5 <i>H</i> )-furanon 92 <sup>[34]</sup>	104
4.4.3.	4-Acetoxyethyl-2(5 <i>H</i> )-furanon 93 <sup>[35,36]</sup>	105
<b>4.5.</b>	<b>Darstellung der Palladium-Katalysatoren</b>	<b>106</b>
4.5.1.	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) <sup>[122]</sup>	106
4.5.2.	Dichlorobis(triphenylphosphin)-palladium <sup>[123]</sup>	106
<b>4.6.</b>	<b>Versuche zur C-C-Verknüpfung durch Stille-Kupplung</b>	<b>107</b>
AAV 1:	Allgemeine Versuchsvorschrift zur Durchführung der Stille-Kupplung	107
4.6.1.	1-Methyl-5-phenylimidazol	107
<b>4.7.</b>	<b>Versuch der Synthese des Pilocarpins 1 durch Grignard-Kupplung</b>	<b>109</b>
4.7.1.	Synthese von 5-Deutero-1-methylimidazol 119 <sup>[54]</sup>	109
4.7.2.	Versuch der Synthese von 19 durch Grignard-Kupplung	109
4.7.3.	Versuch der Darstellung des 5-Allyl-1-methylimidazols 106 durch Grignard-Kupplung	110
<b>4.8.</b>	<b>Versuche zur Synthese des Pilocarpins 1 mit zinkorganischen Reagenzien</b>	<b>112</b>
4.8.1.	Darstellung des Zinkreagenzes 130 durch Ummetallierung und anschließende Reaktion mit 76	112
4.8.2.	Darstellung des Zinkreagenzes 130 durch direkte Insertion von elementarem Zink	112
4.8.3.	Nachweis des Zinkreagenzes und Reaktion mit 5-Brom-1-methyl-1 <i>H</i> -imidazol 76 <sup>[56,57]</sup>	113
<b>4.9.</b>	<b>Lithiierte Imidazole im der Synthese des Pilocarpins 1</b>	<b>114</b>
4.9.1.	Brom-Lithiumaustausch an 5-Brom-1-methylimidazol 76	114
AAV 2:	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung von 144 mit Elektrophilen	114
4.9.2.	Darstellung von (1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-phenyl-methanol	115
<b>4.10.</b>	<b>Darstellung von 4-Ethyl-5-oxo-terahydrofuran-3-carbonsäure 154</b>	<b>116</b>
4.10.1.	Ethylbernsteinsäurediethylester 147 <sup>[67]</sup>	116
4.10.2.	2-Ethyl-3-formylbernsteinsäurediethylester 148 <sup>[67]</sup>	117
4.10.3.	3-Hydroxypropionsäuremethylester 149	117
4.10.4.	4-Ethyl-5-oxo-terahydrofuran-3-carbonsäure 154	118
<b>4.11.</b>	<b>Darstellung von Reagenzien mit umgepolter Reaktivität</b>	<b>120</b>
4.11.1.	2-Phenyl-[1,3]-dithian 171	120
4.11.2.	1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol 143 <sup>[98]</sup>	120
4.11.3.	1-Methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-carbaldehyd 172 <sup>[98]</sup>	121
4.11.4.	5-[1,3]-Dithian-2-yl-1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol 173	122
4.11.5.	(1-Methyl-5-imidazolyl)-carbaldehyd 17	124
4.11.6.	5-1,3-Dithian-2-yl-1-methyl-imidazol 174	124
<b>4.12.</b>	<b>Darstellung substituierter Ethyltetronsäurederivate</b>	<b>126</b>
4.12.1.	Essigsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester 187 <sup>[102]</sup>	126
4.12.2.	<i>p</i> -Chlorbenzolsulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester 185	126
4.12.3.	Trifluormethansulfonsäure-4-ethyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl-ester 190 <sup>[103]</sup>	127
<b>4.13.</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Durchführung der 1,4-Addition und der nachfolgenden Reduktion der Dithiane</b>	<b>129</b>
AAV 3:	1,4-Addition mit anschließender Ethylierung	129

		<b>163</b>
AAV 4:	1,4-Addition nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus	129
AAV 5:	1,4-Addition an das chirale 2(5 <i>H</i> )-Furanon 211	130
AAV 6:	1,4-Addition mit anschließender Aldolreaktion	130
AAV 7:	Reduktive Entfernung der Schwefel-Schutzgruppen mit Raney-Ni <sup>[95]</sup>	131
<b>4.14.</b>	<b>Produkte der 1,4-Addition</b>	<b>132</b>
4.14.1.	<i>trans</i> -3-Ethyl-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 197	132
4.14.2.	<i>trans</i> -3-Ethyl-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 200	133
4.14.3.	3-Ethyl-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-2(5 <i>H</i> )-furanon 221	134
4.14.4.	3-Ethyl-5-(2-isopropyl-5-methylcyclohexyloxy)-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 214	136
4.14.5.	3-(1-Hydroxyethyl)-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 234	137
4.14.6.	3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methylimidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 239	137
4.14.7.	3-(1-Hydroxyethyl)-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 238	138
<b>4.15.</b>	<b>Eliminierung der Hydroxylgruppe aus den Produkten der 1,4-Addition mit anschließender Aldolreaktion</b>	<b>139</b>
4.15.1.	Essigsäure-1-[2-oxo-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-tetrahydrofuran-3-yl]-ethylester 235	139
4.15.2.	<i>cis</i> -/ <i>trans</i> -3-Ethyliden-4-(2-phenyl-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 236/237	139
4.15.3.	<i>cis</i> -/ <i>trans</i> -3-Ethyliden-4-[2-(1-methylimidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 244/245	140
4.15.4.	<i>cis</i> -/ <i>trans</i> -3-Ethyliden-4-[2-(1-methyl-2-phenylsulfanyl-imidazol-5-yl)-[1,3]-dithian-2-yl)-dihydrofuran-2-on 242/243	140
4.15.5.	<i>cis</i> -/ <i>trans</i> -3-Ethyliden-4-(1-methylimidazol-5-yl)-dihydrofuran-2-on 247	141
<b>4.16.</b>	<b>Darstellung von 198, sowie 1 und 2 durch reduktiven Entfernung der Schwefel-Schutzgruppen</b>	<b>142</b>
4.16.1.	<i>trans</i> -4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on 198	142
4.16.2.	Darstellung von Pilocarpin 1 und Isopilocarpin 2	143
<b>4.17.</b>	<b>Versuche zur Darstellung von 1 durch Isomerisierung</b>	<b>145</b>
4.17.1.	Isomerisierung des Modellsystems <i>trans</i> -4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on 198	145
4.17.2.	Isomerisierung von Pilocarpin 1	147
<b>4.18.</b>	<b>Darstellung von 210, sowie 1 und 2 durch <i>syn</i>-Hydrierung ungesättigter Verbindungen</b>	<b>150</b>
4.18.1.	<i>cis</i> -4-Benzyl-3-ethyl-dihydrofuran-2-on 210	150
4.18.2.	Darstellung von Pilocarpin 1 und Isopilocarpin 2	150
<b>5.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>151</b>
<b>6.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>156</b>
<b>6.1.</b>	<b>Verwendete Abkürzungen</b>	<b>156</b>
<b>6.2.</b>	<b>Spektrenanhang</b>	<b>157</b>