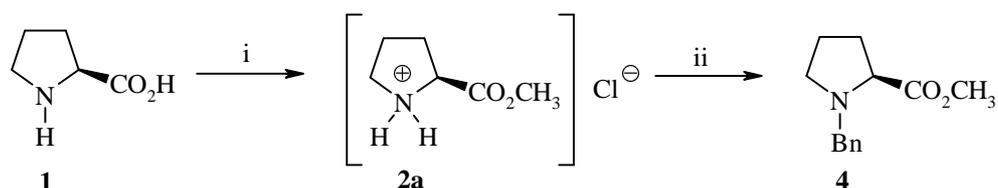


16. Synthese der chiralen Amine für die Claisen-Umlagerung

16.1 (2S)-N-Benzyl-prolinmethylester (4)



i) Veresterung:¹

In einem trockenen Dreihals-Kolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Trockenrohr als Druckausgleich werden 10 g (0.086 mol, M = 115.13, C₅H₉NO₂) Prolin **1** in 120 ml abs. Methanol suspendiert. Unter Rühren werden 15.5 g (0.13 mol, M = 118.9 g/mol, SOCl₂) Thionylchlorid über einen Tropftrichter langsam zugegeben (exotherm) und anschließend zum Rückfluß erwärmt. Der Blasenähler zeigt fünf bis sechs Stunden eine Gasentwicklung an. (Die Reaktion kann auch über Nacht gerührt werden). Nach beendeter Reaktion das Methanol abdestillieren (HV-Pumpe, N₂-Kühlfallen). Das zähe Öl noch zweimal in destilliertem Toluol oder trockenem Methanol aufnehmen und dieses jeweils vollständig abdestillieren um HCl/SO₂-Reste zu entfernen. Das Hydrochlorid des Prolinmethylester **2a** fällt als klargelbes, zähes Öl an. Ohne weitere Aufarbeitung des Hydrochlorids **2a** folgt dessen Reduktion.

ii) Reduktive Aminierung:

Das stark saure Hydrochlorid **2a** wird durch das Zutropfen einer wasserfreien, methanolischen Imidazolösung (c = 20 g/400 ml) über einen Tropftrichter unter Rühren auf pH 5.5 eingestellt; Die pH-Wert Kontrolle erfolgt auf mit Leitungswasser angefeuchtetem Universalindikatorpapier. Anschließend 10.9 g (0.10 mol, M = 106.12) abs. Benzaldehyd zufügen (Herstellung des abs. Benzaldehyd: Benzaldehyd mit HCO₃⁻-Lösung waschen, diesen dann von der HCO₃⁻-Phase abscheiden und über Zinkpulver an der HV-Pumpe abdestillieren - anfangs vorsichtig da ein aufschäumen möglich ist). Die Zugabe von 1.81 g (0.029 mol, M = 62.72) Natriumcyanoborhydrids, bei 0° C, erfolgt vorsichtig, spatelweise unter einem gut ziehenden Abzug. Es entsteht eine milchig-trübe Lösung, welche bei RT fünf Tage gerührt wird. *Aufarbeitung:* Mit wenig halbgesättigter wässriger Hydrogencarbonat-Lösung (10 ml) das überschüssige Reduktionsmittel hydrolysieren. 20 min rühren lassen; anschließend auf 1/5 des Volumens einengen, um den Großteil des Methanols zu entfernen. Mit Ether (ca. 200 ml)

¹ L.F. Tietze, T.H. Eicher, Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium, Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage 1991, S.135 und 85

und halbgesättigter NaHCO₃-Lsg. (100 ml) versetzen; Mindestens dreimal mit dest. Ether extrahieren. (Im Kolben stark rühren, dann im Scheidetrichter die Phasen trennen). Die organische Phase jeweils am Rotationsverdampfer abdestillieren und den destillierten Ether erneut einsetzen. Nach dem vierten Extrahieren Etherphase in einem sauberen Kolben bis zur Trockne das Solvens abdestillieren um zu testen ob die Extraktion vollständig ist. Die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. (10 min rühren lassen). Über einen Faltenfilter vom Trockenmittel abdekantieren. (Zweimal gründlich mit dest. Ether das Mg-Sulfat im Kolben nachwaschen. Schliffe spülen etc.). Einrotieren, so daß der Ether vollständig abgezogen ist. Es folgt Kugelrohrdestillation am Hoch-Vakuum kleiner 0.3 mBar und T = 100° bis 130° C. Der Ester **4** geht als klares Öl über. DC-Kontrolle in EE : Hex = 1 : 4 anfertigen; mit Ninhydrin ergibt sich ein bräunlich gefärbter Peak bei R_f ≈ 0.2 . Isolierte Ausbeute nach Veresterung und reduktiver Aminierung (zwei Stufen) 51%.

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu}$ = 2947m, 2796m, 1744s, 1730s, 1380m, 1197s, 1170s, 749m, 699s cm⁻¹

MS (EI; 70eV, 50°C) : $m/z(\%)$ = 219 ([M]⁺, 2), 161 (13), 160 (99), 92 (7), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 80 (5), 65(7)

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.35 (m, 5H, CH), 3.90 (d, ²J(H,H) = 13 Hz, 1H, CH₂), 3.60 (s, 3H, CH₃), 3.55 (d, ²J(H,H) = 13 Hz, 1H, CH₂), 3.25 (dd, 1H, CH), 3.05 (m, 1H, CH₂), 2.45 dd, 1H, CH₂), 2.15 (m, 1H, CH₂), 2.05-1.70 (m, 3H, CH₂) ppm

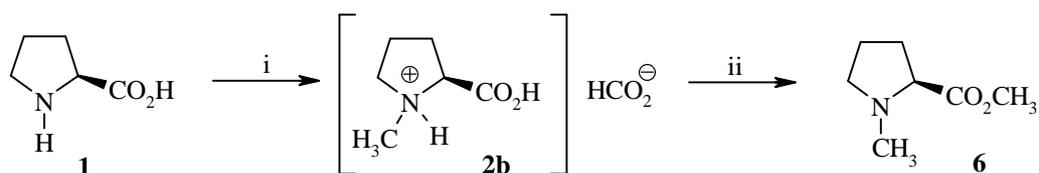
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) : δ = 174.45, 138.15, 129.12, 128.05, 126.98, 65.18, 58.63, 53.15, 51.58, 29.24, 22.86 ppm

$[\alpha]_D^{20}$ = - 52.0(c = 4.5, CHCl₃)

C₁₃H₁₇NO₂ (219.28)

Ber.	C 71.21	H 7.81	N 6.39
Gef.	C 70.45	H 7.01	N 5.93

16.2 (2S)-N-Methyl-prolinmethylester (6)



i) Eschweiler-Clarke-Reaktion:¹ In einem ausgeheizten Kolben werden 2.5 g (21.7 mmol, $C_5H_9NO_2$, $M = 115.13$) des (L)-Prolins **1** in Methanol gelöst. Dazu werden 2.1 ml (26 mmol = 1.2 Moläquiv., 37 Gew.-% Lsg. in Wasser, $d = 1.0$) Formaldehyd und 5.0 g (4 ml, 108 mmol, 5 Moläquiv., 97 % Lsg., $d = 1.22$) Ameisensäure, welche mit 0.85 ml Wasser gemischt wurde gegeben (Die Ameisensäure ist dann ca. 85 % ig). Das Reaktionsgemisch wird dann 12h bei 75 °C gerührt. Falls danach noch Edukt im DC zu erkennen ist nochmals die gleiche Menge Formaldehyd zugeben und weitere 12h rühren lassen. Zur Aufarbeitung werden nach dem Abkühlen alle flüchtigen Bestandteile der Reaktionslösung abdestilliert. Mit Toluol wird noch zweimal das restliche Wasser aus dem Reaktionsansatz herausgeschleppt. Das Hydroformiat **2b** fällt als viskoses, klargelbes Öl an, welches ohne weitere Reinigung der Veresterung in Methanol zugeführt wird.

ii) Veresterung:

In einem trockenen Dreihals-Kolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Trockenrohr als Druckausgleich werden 3.6 g (20.4 mmol, $M = 176.19$, $C_7H_{14}NO_4$) des N-Methyl-geschützten Hydroformiat **2b** in 120 ml abs. Methanol suspendiert. Unter Rühren werden 2.9 g (25 mol, $M = 118.9$ g/mol, $SOCl_2$) Thionylchlorid über einen Tropftrichter langsam zugegeben (exotherm) und anschließend zum Rückfluß erwärmt. Der Blasenähler zeigt fünf bis sechs Stunden eine Gasentwicklung an. (Die Reaktion kann auch über Nacht gerührt werden). Nach beendeter Reaktion das Methanol abdestillieren (HV-Pumpe, N_2 -Kühlfallen). Das zähe Öl des Hydrochlorids von **6** wird zur Neutralisation mit 20 ml Wasser und dann mit $NaHCO_3$ versetzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist (pH ca. 7.5). Es folgt Extraktion der wäßrigen Phase mit 50ml Essigester (3x). Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend davon abfiltriert. (Das erhaltene Öl besitzt nach 1H -NMR bereits einen hohen Reinheitsgrad). Nach dem vollständigem abdestillieren des organischen Solvens folgt eine Kugelrohrdestillation am Hoch-Vakuum. Der Ester **6** geht als

¹ L.F. Tietze, T.H. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage 1991, S.83; *Organikum* 16. Auflage 1986, 491

klares Öl über (0.01 mBar, $T \approx 80\text{ }^\circ\text{C}$). Die DC-Kontrolle erfolgt in EE pur; mit Ninhydrin ergibt sich ein bräunlich gefärbter Peak bei $R_f \approx 0.25$. Bezogen auf (*L*)-Prolin **1** beträgt die isolierte, relative Ausbeute an Methylester **6** 61 % (2.5 g, 15.2 mmol).

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 2951$ (vs), 2843 (vs), 2783 (vs), 1750 (vs), 1735 (vs), 1456 (s), 1436 (s), 1280 (s), 1200 (vs), 1173 (vs), 1057 (s), 1042 (s), 1006 (m) cm^{-1}

MS (EI; 70eV, 50°C): m/z (%) = 143 ($[\text{M}]^{+}$, 7), 85 (7), 84 (100), 82 (10)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 3.65$ (s, 3H, OCH_3), 3.05 (m, 1H, NCH), 2.90 (m, 1H, NCH), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.25 (m, 1H, NCH), 2.10 (m, 1H, CH_2), 1.20-1.90(m, 3H, CH_2) ppm

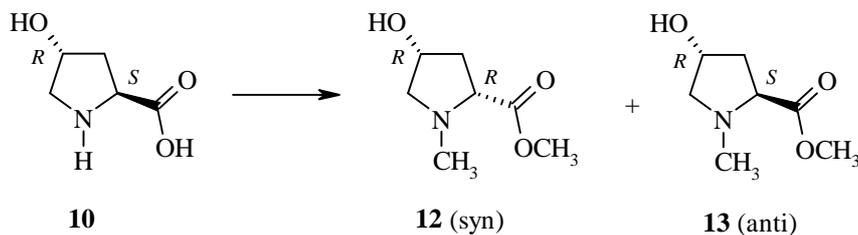
$^{13}\text{C-NMR}$ (67.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.0, 67.4, 56.2, 51.7, 40.8, 29.5, 23.0$ ppm

$[\alpha]_D^{20} = -70.8$ ($c = 3.3, \text{CHCl}_3$)

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (143.19)

Ber.	C 58.72	H 9.15	N 9.78
Gef.	C 58.51	H 9.01	N 9.92

16.3 (2*R*,4*R*)-4-Hydroxy-prolinmethylester (**12**) und (2*S*,4*R*)-4-Hydroxy-prolinmethyl-ester (**13**)



i) Eschweiler-Clarke-Reaktion:¹ In einem ausgeheizten Kolben werden 25 g (0.19 mol) isomerenreines (2*S*,4*R*)-Hydroxyprolin **10** (C₅H₉NO₃, M = 131.13) in Methanol gelöst. Dazu werden 18.7 ml (0.23 mol, 1.2 Moläquiv., 37 Gew.-% Lsg. in Wasser = 12.3 mol/l) Formaldehyd und 43 g (35.2 ml, 0.95 mol, 5 Moläquiv., 97 % Lsg, d =1.22) Ameisensäure und 6 ml Wasser gegeben. (Die Ameisensäure ist dann ca. 85 %-ig). Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12h bei 75 °C gerührt. Falls danach noch Edukt im DC zu erkennen ist nochmals die gleiche Menge Formalaldehyd zugeben und weitere 12h rühren lassen. Zur Aufarbeitung werden nach dem Abkühlen alle flüchtigen Bestandteile der Reaktionslösung abdestilliert. Mit Toluol wird noch zweimal das restliche Wasser aus dem Reaktionsansatz herausgeschleppt. Das N-Methyl-geschützte Prolin-Hydroformiat fällt als viskoses, schwarz gefärbtes Öl an, welches ohne weitere Reinigung der Veresterung in Methanol zugeführt wird.

ii) Veresterung: Das zuvor hergestellte Öl wird unter Argon in 150 ml abs. Methanol gelöst. Dazu werden 2 g abs. Acetylchlorid gegeben, um das Medium wasserfrei zu halten. Die Reaktionslösung wird 12h auf 75 °C erwärmt. Zur Aufarbeitung wird das Solvens vollständig abdestilliert, es verbleibt ein schwarzer Rückstand (Das Produkt liegt darin als Hydrochlorid vor). Es folgt eine Vorreinigung durch eine Säure/Base-Trennung (s. Seite ??). Das danach vorgereinigte Öl (Das Produkt liegt darin als freies Amin vor) wird durch eine Kieselgel-Chromatographie vorgereinigt (Solvens: EE:Hexan = 1:3; DC: R_{f,Produkt 12} = 0.1, R_{f,Produkt 13} = 0.08 in EE pur). Es werden 18.1 g des 4-Hydroxyprolinester als Gemisch der beiden Diastereomeren **12** und **13** erhalten (nach ¹H-NMR ergibt sich **12:13** = *syn:anti* = 1:1). Durch eine anschließende zweite Kieselgel-Chromatographie (Solvens: EE:Hexan = 1:8) werden 2.1 g (13.2. mmol, 7 % Ausbeute bez. auf **10**) des 2,4-*syn*-Isomeren **12** und 1.9 g (11.9 mmol, 6 % Ausbeute bez. auf **10**) des 2,4-*anti*-Isomeren **13** als klare Öle erhalten. Das *syn*-Isomer **12** besitzt auf der Kieselgelsäule den größeren R_f-Wert (geringe Polarität). Die Zwischenfraktion

¹ L.F. Tietze, T.H. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage **1991**, S.83; *Organikum* 16. Auflage **1986**, 491

(14 g, 88 mmol, 46 % bez. auf **10**) der Chromatographischen Reinigung, welche beide Isomere enthält, wird ohne weitere Trennung in die folgende Reaktionen eingesetzt (dann bessere Trennung möglich). Die Zuordnung der 2,4-*syn/anti*-Geometrie von **12** und **13** gelingt eindeutig aufgrund der stereochemischen Identifikation der jeweiligen Folgeprodukte (s. ??) welche aus den isomerenreinen Fraktionen synthetisiert werden.

(2R,4R)-4-Hydroxy-prolinmethylester 12:

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 4.15 (m_{br}, 1H, HOCH), 3.60 (s, 1H, OCH₃), 2.85 (d, ³J(H,H) = 10 Hz, 1H, NCH), 2.80 (dd, ³J(H,H) = 5.7 Hz, 9 Hz, 1H, NCH₂), 2.40-2.25 (m_C, 2H, NCH₂, CH₂), 2.05 (m_C, 1H, CH₂), 1.70 (dd, ³J(H,H) = 7 Hz, 14 Hz, 1H, CH₂) ppm

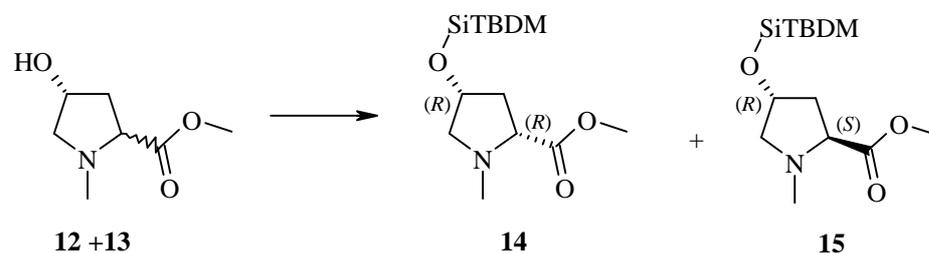
¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 174.0, 70.1, 65.8, 64.1, 51.7, 40.6, 39.74 ppm

(2S,4R)-4-Hydroxy-prolinmethyl-ester 13:

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 4.30 (m_{br}, 1H, HOCH), 3.55 (s, 1H, OCH₃), 3.30 (dd, ³J(H,H) = 6 Hz, 10 Hz, 1H, NCH), 3.20 (t, ³J(H,H) = 8 Hz, 1H, CH₂), 2.20 (dd, ³J(H,H) = 5 Hz, 12 Hz, 1H, NCH), 2.05 (m_C, 1H, CH₂), 1.90 (ddd, ³J(H,H) = 3.5 Hz, 8 Hz, 11.5 Hz, 1H, CH₂) ppm

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 173.5, 69.3, 66.1, 64.7, 51.9, 40.8, 39.68 ppm

C₇H₁₃NO₂ (143.19)

16.4.1 (2*R*,4*R*)-1-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy–prolinmethylester (14)**16.4.2 (2*S*,4*R*)-1-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy–prolinmethylester (15)**

In einem ausgeheizten Rundkolben werden bei RT unter Argon 1.9 g (11.9 mmol) des diastereomeren Gemisches der Hydroxyprolinesters **12** und **13** in 50 ml abs. Methylenchlorid gelöst.¹ Dazu kommen 1.6 g (24 mmol, M = 68.08) Imidazol und anschließend 2.7 g (18 mmol, M = 150.73) TBDM-Silylchlorid. Der Reaktionsansatz wird 12h Stunden bei RT gerührt. Das DC in EE:Hex = 1:4 zeigt zwei Peaks bei $R_f = 0.2$ und 0.23 dicht zusammen laufend. Zur Aufarbeitung mit Wasser hydrolisieren und 25 min rühren lassen. Es folgt eine Säure/Base-Trennung (s. Seite ??): Die H₂O-Phase mit KHSO₄ auf maximal pH 4 stellen und zügig zweimal mit 25 ml Essigester: Hexan = 1:1 extrahieren. Beim ansäuern beachten, daß die TBDMS-Schutzgruppe säureempfindlich ist. Danach die H₂O-Phase mit NaHCO₃ sättigen und 20 min rühren lassen, anschließend dreimal mit jeweils 50 ml Essigester extrahieren. Die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ trocknen, dann abfiltrieren und das Solvens vollständig abdestillieren. Es folgt eine säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (EE:Hex = 1:8) und anschließend eine HPLC-Trennung (2% Isopropanol/Hexan). Die TBDMS-geschützten Hydroxyproline **14** und **15** werden jeweils als klare Öle erhalten. Ausbeuten: 1.15 g (4.2 mmol, 38%) des *syn*-Prolinesters **14** und 1.07 g (3.9 mmol, 32 %) des *trans*-Prolinester **15**.

(2*R*,4*R*)-1-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy –prolinmethylester 14:

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 2950$ (s), 1668 (s), 1440 (m), 1230 (m), 1100 cm⁻¹.

MS (70 eV, EI, 40 °C): m/z (%): 273 (2) [M]⁺, 258 (2), 216 (7), 215 (18), 214 (100), 188 (9), 115 (3), 100 (3), 89 (3), 82 (23), 75 (10), 73 (8)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): $\delta = 4.20$ (m_C, 1H; HOCH), 3.05 (s, 3H, OCH₃), 2.90 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, 3 Hz, 1H; NCH), 2.80 (t, ³J(H,H) = 9 Hz, 1H; NCH), 2.40-2.25

¹ E.J. Corey, A. Venkatesvarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190

(m_C, 2H, NCH, CH₂), 2.20 (s, 1H; NCH₃), 1.80 (m_C, 1H; CH₂), 0.70 (s, 9H; SiCCH₃), - 0.15 (s, 6H; SiCH₃) ppm

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 172.9 (C=O), 70.2 (OCH), 66.7 (NCH), 64.4 (NCH₂), 51.4 (OCH₃), 40.8 (NCH₃), 40.2 (CH₂), 25.4 (SiCCH₃), 17.7 (C), -5.1 (SiCH₃) ppm

$[\alpha]_D^{20} = 46.7$ (c = 5.6, in CHCl₃)

C₁₃H₂₇NO₃Si (273.45)

Ber.	C 57.10	H 9.95	N 5.12
Gef.	C 57.03	H 9.95	N 5.18

(2S,4R)-1-methyl-4-tert.-butyldimethylsilyloxy –prolinmethylester 15:

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 2950$ (s), 1668 (s), 1440 (m), 1230 (m), 1100 cm⁻¹.

MS (70 eV, EI, 60 °C): m/z (%): 273 (3) [M]⁺, 258 (3), 216 (8), 215 (17), 214 (100), 130 (2), 115 (3), 100 (3), 83 (3), 82 (21), 75 (7), 73 (8)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 4.30 (m_C, 1H; HOCH), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.30 (dd, ³J(H,H) = 9 Hz, 6 Hz, 1H; NCH), 2.80 (t.), 2.30 (s, 1H; NCH₃), 2.25 (dd, ³J(H,H) = 10.5 Hz, 5 Hz, 1H; NCH₂), 2.15-2.00 (m_C, 1H, CH₃), 1.90 (sept, ³J(H,H) = 4 Hz, 1H; CH₂), 0.70 (s, 9H; SiCCH₃), - 0.10 (s, 6H; SiCH₃) ppm

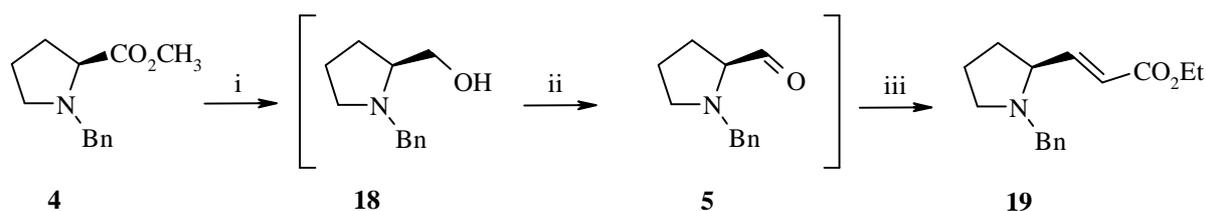
¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 173.6 (C=O), 70.3 (OCH), 66.0 (NCH), 64.6 (NCH₂), 51.8 (OCH₃), 41.2 (NCH₃), 39.9 (CH₂), 25.6 (SiCCH₃), 17.8 (C), -5.0 (SiCH₃) ppm

$[\alpha]_D^{20} = - 33.7$ (c = 3.5, in CHCl₃)

C₁₃H₂₇NO₃Si (273.45)

Ber.	C 57.10	H 9.95	N 5.12
Gef.	C 57.83	H 10.07	N 5.23

16.5 (2S)-N-Benzyl-2-(trans-prop-1-en-1-yl-säureethylester)-pyrrolidin (19)



Alle Reagenzien sind wasserfrei einzusetzen. Den Aldehyd **5** nicht über 30 °C erwärmen.

i) DiBAH- Reduktion zu **18**:

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Trockenrohr werden unter Argon 1.47 g (7.7 mmol, M = 191.27, C₁₂H₁₇NO) des Methylesters **2** in 20 ml abs. Ether gelöst. Nach Kühlen der Lösung auf 0°C werden 15.4 ml DIBAH (18.5 mmol, 1.2 molare Lösung in Toluol) so dazugetropft, daß die Temperatur nicht über 10°C steigt. Noch ca. 30 min bei RT rühren lassen, dann ist im DC kein Edukt mehr zu erkennen. (R_{f, 2} ≈ 0.25 in EE : n-Hex = 1:4; R_{f, 2a} ≈ 0.25 in EE : n-Hex = 1:3). Zur Aufarbeitung wird mit 1/2-gesättigter NaHSO₄-Lösung vorsichtig hydrolisiert (20 min. reagieren lassen). Es folgt eine "Säure/Base -Trennung"¹, durch die sich ein ein klar-gelbbraunes Öl des Aminoalkohols **18** gewinnen läßt.

ii) Swern-Oxidation² zu **5**:

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter wird unter Argon 1.22 g (9.6 mmol, M = 126.93, C₂O₂Cl₂) abs. Oxalylchlorid in ca. 20 ml abs. Methylenchlorid gelöst und auf - 60 °C gekühlt (Aceton/Trockeneis).

0.⁰⁰ Start : Dazu werden 0.83 g (10.6 mmol, M= 78.13, C₂H₆OS) abs. DMSO in abs. CH₂Cl₂ getropft. 30 min bei - 60 °C rühren lassen.

0.³⁰ Eine Lösung von 1.47 g (7.7 mmol, M = 191.27, C₁₂H₁₇NO) des Aminoalkohols **18** in abs.CH₂Cl₂ wird über 10 min dazugetropft. Anschließend 30 min rühren lassen.

1.⁰⁰ 2.0 g (20.1 mmol, M = 101.19) abs. NEt₃ werden zugefügt. Weißes Ammoniumchlorid fällt aus. Weitere 30 min bei -60°C rühren lassen. Da die Reaktionslösung meistens zu viskos wird, ausreichend abs. Methylenchlorid zufügen.

1.³⁰ Das Kältebad entfernen und noch 30 min. bei RT rühren lassen.

2.⁰⁰ DC-Kontrolle; evtl. Miniaufarbeitung für ein Rohproduktspektrum. Wenn der Umsatz vollständig ist, folgt die Aufarbeitung.

¹ siehe ??, Seite ??

² Konradi et al, JACS **1994**, 116, 1316-1323; Marx, Tidwell, JOC **1984**, 49, 788-793; Omura, Swern, Tetr , 34, 1651-1660; L.F. Tietze, T.H. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage **1991**, S.135, S. 99

Das Methylenchlorid wird am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von maximal 30°C abdestilliert. Die sauren Salze fallen aus. Alles in dest. Ether (oder EE:Hex = 1:2) aufnehmen, rühren und von den Salzen abdekantieren (mehrmals). Die vereinigten Ether/Produkt-Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Im Scheidetrichter die organische von der wässrigen Phase abtrennen, mit Magnesiumsulfat trocknen, abfiltrieren. Bei 30 °C das Solvens am Rotationsverdampfer vollständig entfernen. Das erhaltene Öl des Aldehyds **5** ist bei RT thermolabil und muß unter Argon tiefgekühlt (-20°C) gelagert werden. Ohne weitere Aufarbeitung folgt die Olefinierung des Aldehyds **5**.

iii) Horner-Emmons-Wadsworth-Olefinierung¹ zu **19**:

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Blasenähler werden unter Argon 0.28 g (9.3 mmol, M = 23.9) 80%-iges in Mineralöl stabilisiertes Na-Hydrid in 35 ml abs. THF suspendiert. Mit reichlich Eis/Wasser-Gemisch auf 0°C kühlen. Unter starkem Rühren wird, Anfangs vorsichtig, 2.1 g (9.3 mmol, M = 224.20, C₈H₁₇O₅P) Triethylphosphonoacetat in abs. THF gelöst, dazugetropft. Danach bei RT rühren lassen bis keine H₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 20 Min.).

Zu diesem deprotonierten Horner-Reagenz wird bei 0°C das zuvor isolierte Öl des Aldehyds **5** ca. 1.3g (7.7 mmol, M = 189.26, C₁₂H₁₅NO) gegeben.

Anschließend die Eiskühlung entfernen und bei RT noch 5 Stunden rühren lassen. Dünnschicht-Chromatogramm: R_f ≈ 0.1 in 1:4 = EE:Hexan.

Aufarbeitung: Als Vorreinigung, u.a. zur Abtrennung der übelriechenden Schwefelverbindungen welche noch aus der Swern-Reaktion stammen, empfiehlt sich eine "Säure/Base-Trennung".² Ansonsten kann man der folgenden Methode folgen: Unter rühren werden 20 ml halbgesättigte NaHCO₃-Lösung zugefügt. Nach kräftigem rühren wird die THF/Produkt-Phase abgetrennt. Die wässrige-Phase dreimal mit 50 ml Essigester extrahieren. Die vereinigten organischen Lösungsmittel Phasen über MgSO₄ trocknen. Nach abfiltrieren (Faltentrichter) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Zur Reinigung wird das erhaltene Öl im Kugelrohrföfen bei ca 130°C und ca. 0.01mbar Hochvakuum destilliert. Es lassen sich 1.5g (6.0 mmol, M = 247.33, C₁₅H₂₁O₂N, 65% Ausbeute) des Olefins **19** als klares Öl gewinnen. Nach wenigen Stunden tritt selbst unter Argon im Kühlschrank immer eine leichte gelbbraun Färbung des Olefins **19** auf.

¹ W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73; Review: B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863

² Siehe ??, Seite ??

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 1718, 1653, 1493, 1451 \text{ cm}^{-1}$.

MS (70 eV, EI, 60 °C): m/z (%): 259 (6) $[\text{M}]^+$, 244 (2), 230 (19), 214 (12), 186 (18), 182 (7), 168 (79), 160 (44), 105 (4), 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 77 (4), 65 (8)

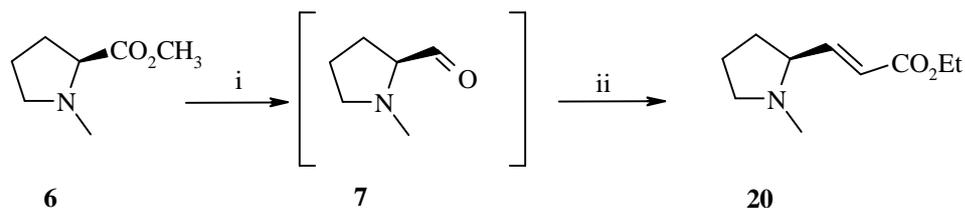
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , 25°C, TMS): $\delta = 7.3$ (m, 5H; CH), 6.9 (dd, $^3J(\text{H,H}) = 8 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 15 \text{ Hz}$, 1H; CH), 5.95 (d, $^3J(\text{H,H}) = 15 \text{ Hz}$, 1H; CH), 4.2 (q, $^3J(\text{H,H}) = 8 \text{ Hz}$, 2H; OCH_2), 3.9 (d, $^2J(\text{H,H}) = 13 \text{ Hz}$, 1H; CH_2), 3.2 (d, $^2J(\text{H,H}) = 13 \text{ Hz}$, 1H; CH_2), 3.0 (m, 2H; NCH, NCH_2), 2.2 (m, 1H; NCH_2), 1.95 (m, 1H; CH_2), 1.65 (m, 3H; CH_2), 1.3 (t, $^3J(\text{H,H}) = 8 \text{ Hz}$, 3H; CH_3) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 166.0$ (C=O), 150.2, 138.7, 128.5, 127.9, 126.6, 121.7 (CH), 65.4 (OCH_2), 59.9 (NCH), 58.1 (NCH_2), 53.1 (NCH_2), 31.2 (CH_2), 22.2 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm

$[\alpha]_D^{20} = -48.8$ (c = 4.0, in CHCl_3)

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259.35)

Ber.	C 74.10	H 8.16	N 5.40
Gef.	C 74.03	H 7.95	N 5.18

16.6 (2S)-N-Methyl-2-(*trans*-prop-1-en-1-yl-säureethylester)-pyrrolidin (20)

(Alte Methode: via DIBALH-Reduktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Aldehyd **7**)¹

i) DIBALH-Reduktion: In einem ausgeheizten Rundkolben werden 7 g (49 mmol, $M = 143.2$, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$) des Methylester **7** bei RT unter Argonatmosphäre in Diethylether gelöst. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt (Trockeneis/Aceton). Es werden 49 ml (1.2 M in Toluol) DIBALH-Lsg. so langsam zugetropft, daß die Temperatur nie über $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Den Reaktionsansatz bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht rühren lassen. Nach ca. 15h ist auf dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel EE pur; R_f , Edukt **6** = 0.25, R_f , Aldehyd **7** = 0) nur noch wenig Edukt **6** zu erkennen. (Ein von dem Reaktionsansatz angefertigtes 1H-NMR zeigt allerdings schon geringe Mengen des entsprechenden Prolinols).

ii) Horner-Emmons-Wadsworth-Olefinierung:²

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Blasenähler werden unter Argon 1.79 g (60 mmol, $M = 23.9$) 80%-iges in Mineralöl stabilisiertes Na-Hydrid in 200 ml abs. THF suspendiert. Mit reichlich Eis/Wasser-Gemisch auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ kühlen. Unter starkem Rühren werden, Anfangs vorsichtig, 13.45 g (60 mmol, $M = 224.20$, $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_5\text{P}$) Triethylphosphonoacetat in 50 ml abs. THF gelöst, dazugetropft. Danach bei RT rühren lassen bis keine H_2 -Entwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 20 min.). Zu diesem deprotonierten Horner-Reagenz wird die Reaktionslösung (ca. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) des zuvor in Situ generierten Aldehyds **7** gegeben. Anschließend bei RT noch 5 Stunden rühren lassen. (Dünnschicht-Chromatogramm: R_f , Produkt **20** ≈ 0.25 in EE pur;)

Aufarbeitung: Als Vorreinigung zur Abtrennung der unpolaren Phosphorverbindungen empfiehlt sich eine "Säure/Base-Trennung".³ Ansonsten kann man der folgenden Methode folgen: Unter rühren werden 100 ml Wasser und danach NaHCO_3 -Pulver bis zur Sättigung zugefügt. Nach kräftigem rühren wird die THF/Produkt-Phase abgetrennt. Die wässrige-

¹ E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617; G.E. Keck, M.B. Andrus, D.R. Romer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 417; Cf.T. Moriwake, S.I. Hamano, S. Haito, S. Torii, *Chem. Lett.* **1987**, 2085; J. Seyden-Penne, *Reduction by the Alumino- and Borohydrates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, Paris, **1991**, S. 87

² W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73; Review: B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863

³ Siehe ??, Seite ??

Phase noch dreimal mit 100 ml Essigester extrahieren. Die vereinigten organischen Lösungsmittel Phasen über MgSO_4 trocknen. Nach abfiltrieren (Faltentrichter) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Zur Reinigung wird das erhaltene Öl im Kugelrohrföfen bei ca 130°C und 0.01mbar Hochvakuum destilliert. Es werden 4.48 g (24.5 mmol,) des Olefins **20** als klares Öl erhalten (50 % Ausbeute bezogen auf Methylester **6**). Nach wenigen Stunden tritt selbst unter Argon im Kühlschrank immer eine leichte gelbbraun Färbung des Olefins **20** auf.

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 3430$ (br, m), 2974 (vs), 2944 (vs), 2909 (s), 2839 (s), 2781 (vs), 1721 vs), 1655 (s), 1460 (m), 1448 (m), 1369 (s), 1296 (vs), 1267 (vs), 1199 (s), 1037 (s), 987 (m), 859 (m), 719 (w) cm^{-1} .

MS (70 eV, EI, 50°C): m/z (%): 183 (25) $[\text{M}]^+$, 182 (12), 179 (2), 155 (10), 154 (100), 151 (2), 142 (2), 139 (4), 138 (39), 137 (3)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , 25°C , TMS): $\delta = 6.75$ (dd, $^3J(\text{H,H}) = 9.0$ Hz, 18.0 Hz, 1H, =CH), 5.9 (d, $^3J(\text{H,H}) = 18.0$ Hz, 1H, =CH), 4.15 (q, $^3J(\text{H,H}) = 7$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.1 (mc, 1H, NCH), 2.65 (d_{br}, $^2J(\text{H,H}) = 9.0$ Hz, 1H, NCH), 2.20 (s, 3H, CH_3), 2.15 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 9.0$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 12.0$ Hz, 1H, NCH), 2.05-1.60 (m, 4H, CH_2), 1.25 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3H, CH_2CH_3) ppm

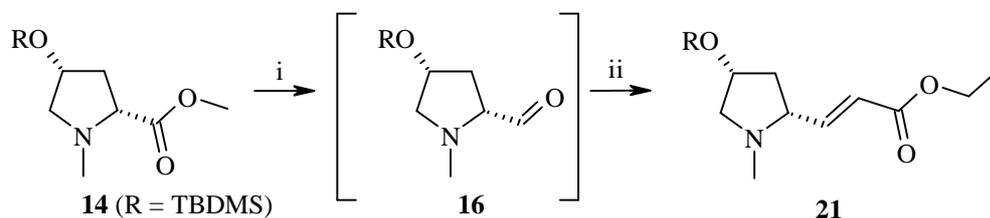
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 166.1$ (C=O), 149.8 (=C), 122.0 (=C), 67.5 (N-C), 60.1 (O-C), 56.7 (N-C), 40.4 (N-C), 31.6, 22.5, 14.1 ppm

$[\alpha]_D^{20} = -48.8$ (c = 4.0, in CHCl_3)

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (183.25)

Ber.	C 65.54	H 9.35	N 7.64
Gef.	C 65.03	H 9.95	N 7.18

16.7 *Cis*-3-[(2*R*,4*R*)-*N*-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-pyrrolidin-2-yl]-acrylsäureethylester (**21**)



(Methode via DIBAH-Reduktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Aldehyd **7**)¹

i) DIBAH-Reduktion: In einem ausgeheizten Rundkolben werden 3.0 g (11.0 mmol, M = 273.45, C₁₃H₂₇NO₃Si) des isomerenreinen Methylesters **14** bei RT unter Argonatmosphäre in Diethylether gelöst. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt (Trockeneis/Aceton). Es werden 11 ml (1.2 M in Toluol) DIBAH-Lsg. so langsam zugetropft, daß die Temperatur nie über $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Den Reaktionsansatz bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht rühren lassen. Nach ca. 15h ist auf dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: EE:Hexan = 1:1; R_f, Edukt **14** = 0.45, R_f, Aldehyd **16** = 0.05) nur noch wenig Edukt **14** zu erkennen. (Ein von dem Reaktionsansatz angefertigtes 1H-NMR zeigt allerdings schon geringe Mengen des entsprechenden Prolinols von **14**).

ii) Horner-Emmons-Wadsworth-Olefinierung:²

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Blasenähler werden unter Argon 0.60 g (20 mmol, M = 23.9) 80%-iges in Mineralöl stabilisiertes Na-Hydrid in 150 ml abs. THF suspendiert. Mit reichlich Eis/Wasser-Gemisch auf die Reaktionslösung auf 0°C kühlen. Unter starkem Rühren werden, Anfangs vorsichtig, 4.50 g (20 mmol, M = 224.19, C₈H₁₇O₅P) Triethylphosphonoacetat (Horner-Reagenz) in 50 ml abs. THF gelöst, dazugetropft. Danach bei RT rühren lassen bis keine H₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 20 min.). Zu diesem deprotonierten Horner-Reagenz wird die Reaktionslösung (welche ca. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ besitzt) des zuvor in Situ generierten Aldehyds **16** gegeben. Anschließend bei RT noch 5 Stunden rühren lassen. (Dünnschicht-Chromatogramm: R_f, Produkt **21** = 0.5 in EE:Hexan = 1:1)

Aufarbeitung: Als Vorreinigung zur Abtrennung der unpolaren Phosphorverbindungen empfiehlt sich eine "Säure/Base-Trennung".¹ Dabei ist zubeachten, daß das protonierte Olefin

¹ E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617; G.E. Keck, M.B. Andrus, D.R. Romer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 417; Cf.T. Moriwake, S.I. Hamano, S. Haito, S. Torii, *Chem. Lett.* **1987**, 2085; J. Seyden-Penne, *Reduction by the Alumino- and Borohydrates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, Paris, **1991**, S. 87

² W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73; Review: B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863

21 in geringem Maße noch in EE löslich ist. Ansonsten kann man der folgenden Methode folgen: Unter rühren werden 100 ml Wasser und danach NaHCO₃-Pulver bis zur Sättigung zugefügt. Nach kräftigem rühren wird die THF/Produkt-Phase abgetrennt. Die wässrige-Phase noch dreimal mit 100 ml Essigester extrahieren. Die vereinigten organischen Lösungsmittel Phasen über MgSO₄ trocknen. Nach abfiltrieren (Faltentrichter) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Anschließend wird das erhaltene Öl chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Solvens: EE:Hexan 1:10). Es werden 2.55 g (81 mmol) des Olefins **21** als klares Öl erhalten (73 % Ausbeute bezogen auf Methylester **14**). Nach wenigen Stunden tritt selbst unter Argon im Kühlschrank immer eine leichte gelbbraun Färbung des Olefins **21** auf.

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu}$ = 2950 (vs), 2925 (vs), 2860 (s), 2750 (s), 1710 (vs), 1655 (m), 1470 (m), 1460 (m), 1380 (s), 1300 (s), 1255 (s), 1155 (s), 1095 (s), 1040 (vs), 980 (s), 900 (m), 835 (s) cm⁻¹

MS (70 eV, EI, 50 °C): *m/z* (%): 313 (61) [M]⁺, 298 (12), 286 (6), 285 (21), 284 (100), 268 (24), 257 (12), 256 (53), 240 (15), 214 (13), 155 (13), 130 (38), 112 (53), 82 (74)

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 6.80 (dd, ³*J*(H,H) = 15.6 Hz, 9.3 Hz *J* = 9.4, 1 H, =CH), 5.85 (d, ³*J*(H,H) = 15.6, 1 H, =CH), 4.30 (m_C, 1H, SiOCH), 4.15 (q, ³*J*(H,H) = 7.5, 2 H, OCH₂CH₃), 2.90 (d_{br}, ³*J*(H,H) = 12.0 Hz, 1 H, NCH₂), 2.70 (q, ³*J*(H,H) = 9 Hz, 1H, NCH), 2.45 (m_C, 1H, NCH₂), 2.35 (m_C, 1 H, CH₂), 2.15 (s, 3 H, NCH₃), 1.60 (m, 1 H, CH₂), 1.20 (t, ³*J*(H,H) = 7.5 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 0.80 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), - 0.10 (s, 6 H, Si(CH₃)₂) ppm

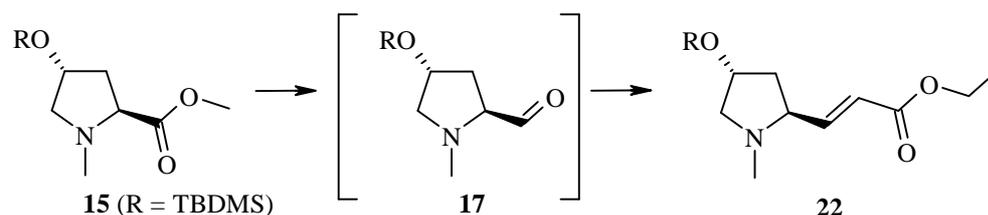
¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 166.0 (C=O), 149.3 (=C), 122.4 (=C), 70.6 (SiOC), 67.4 (NCH), 65.7 (OCH₂), 60.1 (NCH₂), 43.3 (CH₂), 40.4 (NCH₃), 25.8, 25.6 (SiCCH₃), 18.1 (SiCC), 14.1 (CH₂CH₃), - 4.8, - 4.96 (Si(CH₃)₂) ppm

$[\alpha]_D^{20} = 51.2$ (c = 2.0, in CHCl₃)

C₁₆H₃₁NO₃Si (313.52)	Ber.	C 61.30	H 9.97	N 4.47
	Gef.	C 61.11	H 9.83	N 4.71

¹ Siehe ??, Seite ??

16.8 *Trans*-3-[(2*S*,4*R*)-*N*-methyl-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-pyrrolidin-2-yl]-acrylsäureethylester (**22**)



(Alte Methode: via DIBAH-Reduktion bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Aldehyd **7**)¹

i) DIBAH-Reduktion: In einem ausgeheizten Rundkolben werden 3.0 g (11.0 mmol, M = 273.45, C₁₃H₂₇NO₃Si) des isomerenreinen Methylesters **15** bei RT unter Argonatmosphäre in Diethylether gelöst. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt (Trockeneis/Aceton). Es werden 11 ml (1.2 M in Toluol) DIBAH-Lsg. so langsam zugetropft, daß die Temperatur nie über $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ steigt. Den Reaktionsansatz bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht rühren lassen. Nach ca. 15h ist auf dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel EE pur; R_f, Edukt **15** = 0.5, R_f, Aldehyd **17** = 0.05) nur noch wenig Edukt **15** zu erkennen. (Ein von dem Reaktionsansatz angefertigtes 1H-NMR zeigt allerdings schon geringe Mengen des entsprechenden Prolinols von **15**).

ii) Horner-Emmons-Wadsworth-Olefinierung:²

In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Blasenähler werden unter Argon 0.60 g (20 mmol, M = 23.9) 80%-iges in Mineralöl stabilisiertes Na-Hydrid in 150 ml abs. THF suspendiert. Mit reichlich Eis/Wasser-Gemisch auf 0°C kühlen. Unter starkem Rühren werden, Anfangs vorsichtig, 4.50 g (20 mmol, M = 224.19, C₈H₁₇O₅P) Triethylphosphonoacetat (Horner-Reagenz) in 50 ml abs. THF gelöst, dazugetropft. Danach bei RT rühren lassen bis keine H₂-Entwicklung mehr zu beobachten ist (ca. 20 min.). Zu diesem deprotonierten Horner-Reagenz wird die Reaktionslösung (welche ca. $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ besitzt) des zuvor in Situ generierten Aldehyds **17** gegeben. Anschließend bei RT noch 5 Stunden rühren lassen. (Dünnschicht-Chromatogramm: R_f, Produkt **22** \approx 0.5 in EE:Hexan = 1:1)

Aufarbeitung: Als Vorreinigung zur Abtrennung der unpolaren Phosphorverbindungen empfiehlt sich eine "Säure/Base-Trennung".³ Ansonsten kann man der folgenden Methode

¹ E. Winterfeldt, *Synthesis* **1975**, 617; G.E. Keck, M.B. Andrus, D.R. Romer, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 417; Cf.T. Moriwake, S.I. Hamano, S. Haito, S. Torii, *Chem. Lett.* **1987**, 2085; J. Seyden-Penne, *Reduction by the Alumino- and Borohydrates in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, Paris, **1991**, S. 87

² W.S. Wadsworth, Jr., *Org. Reactions* **1977**, 25, 73; Review: B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863

³ Siehe ??, Seite ??

folgen: Unter rühren werden 100 ml Wasser und danach NaHCO₃-Pulver bis zur Sättigung zugefügt. Nach kräftigem rühren wird die THF/Produkt-Phase abgetrennt. Die wässrige-Phase noch dreimal mit 100 ml Essigester extrahieren. Die vereinigten organischen Lösungsmittel Phasen über MgSO₄ trocknen. Nach abfiltrieren (Faltentrichter) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert. Anschließend wird das erhaltene Öl chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Solvens: EE:Hexan 1:10). Es werden 2.35 g (66.0 mmol) des Olefins **22** als klares Öl erhalten (60 % Ausbeute bezogen auf Methylester **15**). Nach wenigen Stunden tritt selbst unter Argon im Kühlschrank immer eine leichte gelbbraun Färbung des Olefins **22** auf.

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 2950$ (vs), 2925 (vs), 2850 (s), 1705 (vs), 1650 (m), 1460 (m), 1362 (m), 1090 (s) cm⁻¹.

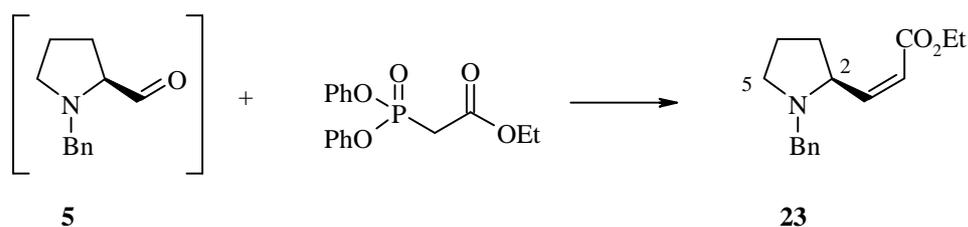
¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): $\delta = 6.65$ (dd, ³J(H,H) = 15.6 Hz, 9.3 Hz, 1H, =CH), 5.9 (d, ³J(H,H) = 15.6 Hz, 1H, =CH), 4.35 (m, 1H, SiOCH), 4.10 (q, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 13.8 Hz 2H, OCH₂CH₃), 3.35 (dd, , 1H, NCH₂), 3.00 (q, ³J(H,H) = 9.3 Hz, 19 Hz, 1H, NCH), 2.15 (s, 3H, NCH₃), 2.10 (m, 1H, NCH₂), 1.80 (m, 1H, CH₂), 1.25 (t, ³J(H,H) = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.80 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.0 (s, &H, Si(CH₃)₂) ppm

¹³C-NMR (67.9 MHz, CDCl₃, 25°C): $\delta = 166.1$ (C=O), 149.2 (=C), 122.3 (=C), 70.1 (SiOC), 65.8 (NC), 65.5 (OC), 60.2 (NC), 41.2 (CH₂), 40.5 (NCH₃), 25.7, 25.8 (SiCCH₃), 17.9 (SiCC), 14.0 (CH₂CH₃), - 4.96 (Si(CH₃)₂) ppm

$[\alpha]_D^{20} = - 38.9$ (c = 8.1, in CHCl₃)

C₁₆H₃₁NO₃Si (313.52)

Ber.	C 61.30	H 9.97	N 4.47
Gef.	C 61.21	H 9.95	N 4.16

16.9 (2S)-N-Benzyl-2-(*cis*-prop-1-en-1-yl-säureethylester)-pyrrolidin (23)

50 mg (1.6 mmol, $M = 24$) 80%-iges in Öl stabilisiertes Natriumhydrid unter Argon in absolutem THF suspendieren und auf 0 °C kühlen.¹ Anschließend werden 0.5 g (1.6 mmol, $C_{16}H_{17}O_5P$, $M = 320.3$) des Diphenoxyphosphonats in der gleichen Volumenmenge absolutem THF gelöst und sehr langsam über einen Tropftrichter dazugegeben. Danach noch 20 min. bei RT rühren lassen und schließlich auf -78 °C kühlen. Es werden 265 mg (1.4 mmol, $C_{12}H_{17}NO$, $M = 189.26$) des zuvor *in situ* generierten Aldehyds **5** in etwas abs. THF aufnehmen und dazugeben. Anschließend über 2h auf -20 °C erwärmen lassen. Zur Aufarbeitung mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolisieren. Es folgt eine Säure/Base-Trennung nach der Allgemeinen Vorschrift (Seite ??). Das erhaltene Öl wird mittels Kieselgelchromatographie gereinigt (DC in Hexan:Essigester = 4:1, $R_{f,21} = 0.3$). Der *cis*-Ester **23** läßt sich als klares, hellgelbes Öl in 41% Ausbeute (121mg, 0.6mmol) isolieren. Der *cis*-Ester **23** ist wärme- und feuchtigkeitsempfindlich, und muss unter Argon im Tiefkühler gelagert werden.

IR (KBr, Film): $\tilde{\nu} = 2927(s), 2793(s), 1719(vs), 1646(s), 1494(s), 1413(s), 1370(m), 1188(vs), 1116(s), 1029(s), 824(s), 698(s) \text{ cm}^{-1}$

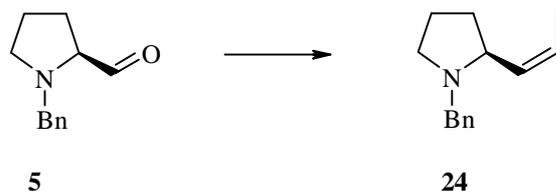
MS (50°C, CH7 EI): $m/z(\%) = 65(6), 91(94), 122(13.7), 160(8), 168(100), 169(11), 214(9), 230(30), 259(3)$

¹H-NMR (270MHz, $CDCl_3$, TMS): $\delta = 7.2$ (m, 2H, Ar-H), 6.2 (dd, 1H, $^3J(H,H)=9\text{Hz}$, $J=12\text{Hz}$, $EtO_2CCH=CH$), 5.7 (d, 1H, $^3J(H,H)=12\text{Hz}$, $EtO_2CCH=CH$), 4.0 (m_C , 3H, CH_2CH_3 und 2-H), 3.8 (d, 1H, $^2J(H,H)=12\text{Hz}$, N- CH_2 Ph), 3.2 (d, 1H, $^2J(H,H)=12\text{Hz}$, N- CH_2 Ph), 2.9 (m_C , 1H, Ring-CH), 2.1(m_C , 2H, Ring- CH_2), 1.8 (m_C , 2H, Ring- CH_2), 1.55 (m, 1H, Ring-CH) ppm

¹³C-NMR (68MHz, $CDCl_3$): $\delta = 166.1$ (C=O), 152.6 (C-Ar), 139.3, 139.3, 129.3, 128.8, 128.0, 126.7, 120.4, 115.6, 62.1, 59.8, 58.9, 53.4, 30.7, 22.6, 14.1 ppm

C₁₆H₂₁NO₂ (259.35)	Ber.	C 74.10	H 8.16	N 5.40
	Gef.	C 74.19	H 8.21	N 5.49

¹ K. Ando, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934

16.10 (2S)-N-Benzyl-2-(*cis*-prop-1-en-1-yl)-pyrrolidin (**24**)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben werden 12.5 g (33.6 mmol, C₂₀H₂₀PBr, M = 371.25) Triphenyl-Phosphoniumbromid in absolutem THF gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. 13.4 ml (33.6 mmol) einer 2.5 molaren *n*-BuLi-Lösung werden dazugetropft. Es entsteht eine braunrot gefärbte Lösung des deprotonierten Wittig-Salzes, welche ca. 15 min gerührt wird. 1.6 g (8,4 mmol, C₁₂H₁₅NO, M = 189, 26) des *in situ* generierten Aldehyds **5** werden unter Argon in absolutem THF gelöst und auf ca. - 50 °C gekühlt. Dazu wird unter Luftausschluß die deprotonierte Wittig-Salz-Lösung getropft. Die Reaktionslösung auf 0 °C kommen lassen und 4h bei dieser Temperatur halten, danach bei RT über Nacht rühren lassen. Zur Aufarbeitung bei 0 °C langsam verdünnte Salzsäure zufügen. Es folgt eine Säure/Base-Trennung zur Voreinigung (Abtrennung des Phosphinoxides) nach der allgemeinen Vorschrift Seite ???. Zur Reinigung wird eine Kugelrohr-Destillation durchgeführt. (0.01 mbar, ~ 80°C). Das *cis*-Olefin **24** läßt sich als klares Öl isolieren. Ausbeute 2.1 g (10.4 mmol, 31%). Nach kurzer Zeit tritt auch unter Argon eine Braunfärbung des Öls von **24** ein.

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 3305(s,breit), 2966(vs), 2875(s), 2787(s), 1691(s), 1659(s), 1493(s), 1453(vs), 1367(vs), 1299(s), 1215(s), 1112(s), 1074(s), 1028(s), 923(s), 699(vs) cm⁻¹

MS (40°C, CH₇DF//EI) : m/z (%) = 65(9), 82(20), 91(100), 92(12), 110(12), 158(14), 160(45), 172(14), 186(21), 200(19), 201(62), 202(10)

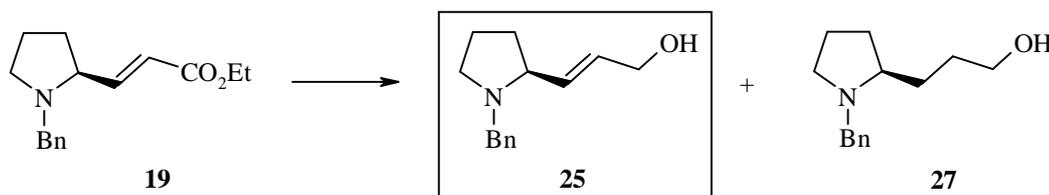
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.25 (m_C, 5H, Ar-H), 5.1 (m_C, 1H, H₃CCH=CH), 5.4 (m_C, 1H, H₃CCH=CH), 4.0 (d, 1H, J = 13Hz, N-CH₂Ph), 3.1 (q, 1H, J = 8 Hz, BnN-CH), 3.05(d, 1H, J = 13 Hz, N-CH₂Ph), 2.9 (m_C, 1H, Ring-CH), 2.1 (m_C, 1H, Ring-CH₂), 1.9 (m_C, 2H, Ring-CH₂), 1.7 -1.5 (m, 2H, Ring-CH₂), 1.65 (d, 3H, J = 8 Hz, CH₃) ppm

¹³C-NMR (68MHz, CDCl₃): δ = 139.4, 133.0, 128.8, 127.9, 126.5, 126.1, 61.2, 58.1, 52.9, 30.9, 21.9, 13.1 ppm

C₁₄H₁₉N (201.31)

	Ber.	C 83.53	H 9.51	N 6.96
	Gef.	C 83.10	H 9.47	N 7.08

16.11 (2S)-N-Benzyl-2-(3-hydroxypropen-1-yl)-pyrrolidin (25)



In einem ausgeheizten Dreihalskolben, wird unter Argon der Aminoester **19** (9 g 34.7 mmol, $C_{16}H_{21}NO_2$, $M = 259.35$) in wasserfreiem Methylenchlorid gelöst (40 ml) und dann auf -78 °C gekühlt. 4.9 g frisch destilliertes $BF_3 \cdot Et_2O$ (4.5 ml, 34.7 mmol) werden dazugetropft und anschließend 30 min. gerührt. Nach erwärmen auf -10 °C wird DIBAH (58 ml, 70 mmol, 1.2 molar in Toluol) so langsam zugegeben, daß die Temperatur nicht über 0 °C steigt. Nach 4h bei 0 °C wird die Reaktion durch langsame Zugabe vom 7 ml einer mit NaOH gesättigten methanolischen Lösung hydrolysiert. Nach 30 min rühren wird bei 0 °C eine mit $MgSO_4$ gesättigte wässrige Lösung tropfenweise über 60 min zugegeben, bis das weiße $Al_2O_3/B(OH)_3$ vollständig und möglichst grobkörnig (langsame Hydrolyse !) ausgefallen ist. Die Methylenchlorid-Phase abdekantieren und anschließend den viskosen Alox-Rückstand mindestens dreimal mit Diethylether (50 ml) gründlich extrahieren. Die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ trocknen, davon abfiltrieren, am Rotationsverdampfer vollständig vom Solvens befreien. Das Reaktionsöl wird durch eine Kieselgelchromatographie gereinigt (Solvens: EtOAc:n-Hexan = 1:2). Es werden 4.52 (20.8, 60%) des gewünschten Allylalkohols **25** als klares, leicht gelbliches Öl erhalten (R_f (EtOAc) = 0.09). Als Nebenprodukt kann der gesättigte Alkohol **27** isoliert werden: 0.58g (2.6 mmol, 7.6 %, R_f (EtOAc) = 0.06).

Daten des Allylalkohols **25**:

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$, TMS) : $\delta = 7.25$ (m, 5H; CH), 5.75 (dt, $^3J(H,H) = 6.3$ Hz, $^3J(H,H) = 15.2$ Hz, 1H; CH), 5.6 (dd, $^3J(H,H) = 8.9$ Hz, $^3J(H,H) = 15.2$ Hz, 1H; CH), 4.05 (d, $^3J(H,H) = 6.3$ Hz, 2H; OCH_2), 3.95 (d, $^2J(H,H) = 12.7$ Hz, 1H; NCH_2), 3.15 , (s, br, 1H, OH), 3.1 (d, $^2J(H,H) = 12.7$ Hz, 1H; NCH_2), 2.9 (dt, $^3J(H,H) = 2.5$ Hz, $^3J(H,H) = 8.9$ Hz, 1H, NCH), 2.75 (td, $^3J(H,H) = 9$ Hz, $^2J(H,H) = 17$ Hz, 1H; NCH_2), 2.1 (td, $^3J(H,H) = 9$ Hz, $^2J(H,H) = 17$ Hz, 1H; NCH_2), 1.9 (m, 1H; CH_2), 1.65 (m, 3H; CH_2)

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$, $25^\circ C$) : $\delta = 139.1$, 133.7 , 131.7 , 129.0 , 128.0 , 126.7 (CH), 67.0 (OCH_2), 62.7 (NCH_2) 58.2 (NCH), 53.3 (NCH_2), 31.5 (CH_2), 21.8 (CH_2)

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu} = 3370$, 1735 , 1492 , 1451 cm^{-1}

MS (70 eV, EI, 60 °C): *m/z* (%): 217 (15) [M^+], 200 (4), 186 (13), 160(55), 126 (9), 92 (9), 91 (100) [$C_7H_7^+$], 65 (8)

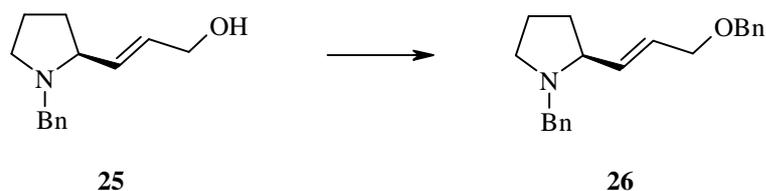
$[\alpha]_D^{20} = -59.3$ (c = 3.8, in $CHCl_3$)

C₁₄H₁₉NO (217.31):

Ber. **C** 77.38 **H** 8.81 **N** 6.45

Gef. **C** 77.01 **H** 8.41 **N** 6.13

16.12 (2S)-N-Benzyl-2-(3-benzyloxypropen-1-yl)-pyrrolidin (26)



In einem ausgeheizten Dreihals-Rundkolben wird der Allylalkohol **26** unter Argon in trockenem DMF (20ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaH (0.53 g, 22.1 mmol) wird zugefügt und anschließend gerührt bis die H₂-Entwicklung sichtbar beendet ist (30 min). Es werden dann 3.9 g (22.8 mmol) Benzylbromid dazugetropft und bei Raumtemperatur 16h gerührt. Zur Hydrolyse 50 ml gesättigte NaHCO₃-Lösung langsam dazugeben. Die wässrige-Phase wird mit Diethylether extrahiert (4 x 40 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, dann über einen Faltentrichter filtriert und am Rotationverdampfer vollständig vom Solvens befreit. Das so erhaltene Reaktionsöl wird durch eine Kieselgelchromatographie gereinigt (Eluent: EtOAc:n-Hexan = 1:5). Es werden 3.96 g (12.8 mmol, 70%) des Benzylethers **26** als klares, leicht gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 25°C, TMS): δ = 7.4 (m, 10H; CH), 5.75 (m, 2H; CH), 4.5 (s, 2H; OCH₂), 4.03 (d, ³J(H,H) = 6.2 Hz, 2H; OCH₂), 3.95 (d, ²J(H,H) = 13 Hz, 1H; NCH₂), 3.1 (d, ²J(H,H) = 13 Hz, 1H; NCH₂), 2.93 (m, 2H, NCH, NCH₂), 2.15 (q, br, ³J(H,H) = 9 Hz, ²J(H,H) = 17 Hz, 1H; NCH₂), 1.95 (m, 1H; CH₂), 1.7 (m, 3H; CH₂) ppm

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 139.2, 138.2, 135.7, 128.7 - 126.6 (9 peaks, CH), 71.8 (OCH₂), 70.2 (OCH₂), 67.0 (NCH₂) 58.0 (NCH), 53.2 (NCH₂), 31.5 (CH₂), 21.9 (CH₂) ppm

IR (KBr, Film) : $\tilde{\nu}$ = 3082, 1694, 1601, 1492, 1451 cm⁻¹

MS (70 eV, EI, 100 °C): *m/z* (%): 307 (2) [M⁺], 216 (41), 200 (9), 186 (13), 173 (6), 160 (23), 134 (11), 91 (100) [C₇H₇⁺], 70 (7)

$[\alpha]_D^{20}$ = - 40.5 (*c* = 2.6, in CHCl₃);

C₁₄H₁₉NO (307.43)	Ber.	C 82.05	H 8.19	N 4.56
	Gef.	C 81.93	H 8.04	N 4.46