

## Experimenteller Teil

### 8 Methoden

#### 8.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

##### 8.1.1 Arbeitsmethoden

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien werden unter einer Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Glasapparaturen werden dafür mehrmals im Ölpumpenvakuum mittels Heißluftföhn ausgeheizt und mit über Sicerpent (Phosphorpentoxid auf Kieselgel) getrocknetem Argon der Firma Messer Griesheim belüftet. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsansätze magnetisch gerührt. Die angegebenen Temperaturen werden mittels Innenthermometer direkt in der Reaktionslösung bestimmt.

##### 8.1.2 Lösungsmittel

Alle verwendeten Lösungsmittel werden gängigen Trocknungs- und Reinigungsverfahren unterworfen und unter Schutzgas über aktiviertem 3Å oder 4Å Molekularsieb aufbewahrt. **Acetonitril** wird destilliert und über 4Å Molekularsieb getrocknet. **Diethylether** (Ether) wird über basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I vorgetrocknet und mit LAH unter Rückfluß erhitzt und destilliert. **Essigsäureethylester** (Essigester, EE) und **n-Hexan** (Hex) werden über Calciumchlorid vorgetrocknet und destilliert. **Methanol** und **Ethanol** werden über Magnesiumspänen am Rückfluß erhitzt und abdestilliert. **Dichlormethan** wird auf einer mit basischem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe I beschickten Säule vorgetrocknet, einige Stunden über Phosphorpentoxid unter Rückfluß gekocht und anschließend destilliert. **Tetrahydrofuran** (THF) wird über Kaliumhydroxid vorgetrocknet und bei Bedarf über Kalium (mit Benzophenon als Indikator) bis zur Blaufärbung erhitzt und stets kurz vor Gebrauch abdestilliert. Alle weiteren Lösungsmittel werden in der Qualitätsstufe "pro analysi" bezogen und ohne Vorbehandlung verwendet.

### 8.1.3 Chemikalien

Ausgangsmaterialien und Feinreagentien werden von den Firmen ALDRICH, FLUKA, JANSSEN, MERCK, SIGMA, Wacker-Chemie und wenn nicht anders angegeben ohne Reinigung eingesetzt. Käufliches Molekularsieb wird 24 h im Hochvakuum bei 300-350°C ausgeheizt und anschließend unter Argon aufbewahrt. Kalium-*tert.*-butylat wird vor der Verwendung sublimiert und unter Argon aufbewahrt. Der Schering AG sei an dieser Stelle für die großzügigen Chemikalienspenden gedankt.

### 8.2 Chromatographie

Alle Reaktionen und säulenchromatographische Trennungen werden durch analytische **Dünnschichtchromatographie** (DC) verfolgt. Dazu werden mit Kieselgel 60 beschickte Aluminiumfolien der Firma Merck verwendet. Als Laufmittel werden in der Regel Lösungsmittelgemische aus n-Hexan (Hex) Essigester (EE) verwendet. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgt bei 254 nm. Zur Detektion UV-inaktiver Verbindungen werden folgende Tauchlösungen verwendet: **Anisaldehyd-Reagenz** (9.2 ml Anisaldehyd, 3.5 ml Eisessig, 12.5 ml Schwefelsäure in 340 ml Ethanol) und **Cer-Reagenz** (1 g Cer(IV)-sulfat, 10 ml konz. Schwefelsäure und 90 ml Wasser). Die Detektion erfolgt in beiden Fällen nach Erhitzen mittels Heißluftfön. Neben den R<sub>f</sub>-Werten wird das Laufmittelgemisch und der erste subjektive Farbeindruck angegeben. Zur **präparativen Säulenchromatographie** wird *Kieselgel 60* der Firma Merck (Korngröße 0.040 - 0.063 µm, 230 - 400 mesh) verwendet, wobei die bei der Dünnschichtchromatographie genannten Laufmittelgemische als Eluent dienen. Sowohl im analytischen als auch im präparativen Maßstab werden **HPLC-Trennungen** mit einem Modulsystem der Firmen (Pumpe 64, IR- und UV-Detektoren, Säulen und Schreiber), WATERS & MILLIPORE (Injektionssystem U6K9) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird eine Säule mit der Dimension (4 x 250 mm) bzw. für die präparative HPLC eine Säule mit (32 x 250 mm bzw. 65 x 300 mm) verwendet, wobei mit 5 µm *Nucleosil 50* Säulenmaterial der Fa. MACHEREY-NAGEL zum Einsatz kommt. Die Zusammensetzung und Trennung der Proben werden mit RI- und/oder UV-Detektor verfolgt. Die Ermittlung der Peakflächen bei der analytischen Trennungen erfolgt PC unterstützt mit dem Bruker Starlet PC-Integrator Chromstar V3.20, wobei die ermittelten Flächenverhältnisse Konzentrationsverhältnissen gleich gesetzt werden.

## 8.3 Instrumentelle Analytik

### 8.3.1 $^1\text{H}$ - und $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie

Alle  $^1\text{H}$ -Spektren werden entweder mit einem AC 250- oder AM 270- Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösungsmittel wird  $\text{CDCl}_3$  verwendet. Die chemische Verschiebung wird in ppm ( $\delta$  Einheiten) angegeben unter Verwendung von Tetramethylsilan  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  als internen Standard ( $\delta$  0.0). Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Zur Charakterisierung der Aufspaltungsmuster werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Dublett), dd (Doppeldublett), t (Triplet), q (Quartett), m (Multiplet). Ist die Signalmultiplizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Liniensatzes. Die Kopplungskonstanten werden in Herz angegeben und mit dem Buchstaben J abgekürzt. In einigen wird die Zuordnung der chemischen Verschiebung der Protonen mit Hilfe von  $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (Correlated Spectroscopy) vorgenommen. Zur Bestimmung der Konfiguration werden von einigen Verbindungen NOE-Spektren (Nuclear Overhauser Effect) gemessen. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren werden mit einem NMR-Spektrometer AM 270 der Firma BRUKER in  $\text{CDCl}_3$  vermessen und sind  $^1\text{H}$ -Breitband entkoppelt (heteronukleare Spin-Entkoppelung). Als interner Standard wird das  $\text{CDCl}_3$  Signal bei ( $\delta$  77.00) verwendet.

### 8.3.2 Massenspektroskopie

Alle MS-Spektren werden als EI-Spektren (Elektronenstoßionisation) mit dem Gerät MAT 711 der Firma Varian aufgenommen. Angegeben wird die Elektronenanregungsenergie und die Temperatur der Ionenquelle. Es folgt die Auflistung der Signale nach fallenden m/e Werten und die relativen Intensitäten als Prozentwert in runden Klammern.

### 8.3.3 Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren werden mit den Geräten der Firmen PERKIN-ELMER (Modell 257 bzw. 580b) und NICOLET (FTIR-Interferometer System 5SXC) aufgenommen. Alle Feststoffe werden als Kaliumbromidpressling, Flüssigkeiten und Öle als Film zwischen zwei Kaliumbromidscheiben vermessen. Bei stark überlappenden Bandenserien ohne deutlich erkennbare Absorptionsmaxima wird der gesamte Bereich der größten Absorption angegeben. Die Bandenlagen werden nach fallender Wellenzahl ( $\text{cm}^{-1}$ ) geordnet. Die Intensität wird wie folgt angegeben: s = stark, m = mittel, w = wenig.

### 8.3.4 Polarimetrie

Die Drehwerte werden mit dem Polarimeter vom Typ Polar L $\mu$ P der Firma MERTTECHIK mit monochromatischem Licht der Natrium-D Linie (589.3 nm) bei der jeweiligen Raumtemperatur bestimmt. Die Schichtdicke der Küvette beträgt 10.00 cm.

### 8.3.5 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen werden mit den Geräten *240-Elementar-Analyser* und *2400 CHN-Elementar-Analyser* der Firma PERKIN-ELMAR angefertigt. In den Fällen, bei denen diese Methode versagt, wird auf eine hochaufgelöste massenspektroskopische Analyse zurückgegriffen. Die Massenbestimmung des untersuchten Peaks erfolgt dabei nach der peak-matching Methode.

### 8.3.6 Röntgendiffraktometrie

Die Röntgenstrukturanalysen werden mit einem *Siemens-Smart* oder *Enraf-Nonius CAD4* Diffraktometer vermessen. Genauere Angaben werden bei den jeweiligen Strukturen angegeben.

### 8.3.7 Schmelzpunkte

Schmelzpunkte werden mit der Schmelzpunktbestimmungsapparatur *SMP 510* der Firma BÜCHI bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

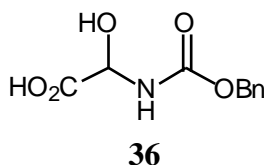
### 8.3.8 Enantiomere

Die Zuordnung der einzelnen Verbindungen zur entsprechenden Enantiomerenreihe erfolgt durch Angabe des entsprechenden Präfix *L* bzw. *D* vor der Substanznummer.

Bei den *D*-Enantiomeren wird auf die Angabe der zu den *L*-Enantiomeren identischen spektroskopischen Daten verzichtet. Es wird nur der Drehwert angegeben.

## 9 Synthese der Reagenzien

### *N*-Benzyloxy-2-hydroxy-carboxylglycin (**36**)

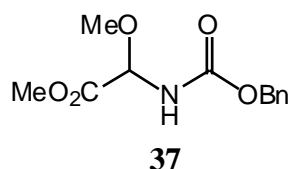


Eine Mischung aus 90 g (0.595 mol) Benzylcarbamate und 62 g (0.654 mol, 1.1 äq.) Glyoxylsäure-Monohydrat werden in 500 ml Ether bei Raumtemperatur suspendiert. Die nach einiger Zeit resultierende klare Lösung wird vom unlöslichen Rückstand abdekantiert und bei Raumtemperatur weiter gerührt. Das Produkt **36** fällt nach einiger Zeit als farbloser Feststoff aus, der abgesaugt, mehrmals mit Ether gewaschen und abschließend im Vakuum vom Solvens befreit wird. Es werden 107 g (80% d.Th.) Addukt **36** isoliert.

**Fp.:** 196 - 197°C      **Lit.:** 196 - 198°C

**C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub>**      (225.20)

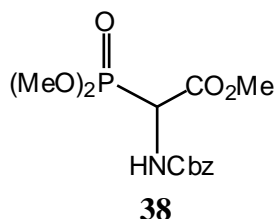
### *N*-Benzyloxycarbonyl-2-methoxyglycine-methylester (**37**)



Eine Lösung von 100 g (0.44 mol) **36** in 1.2 Liter Methanol wird unter Eiskühlung mit 16 ml konzentrierter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird unter Eiskühlung mit festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert, abgesaugt und im Vakuum vom Solvens befreit. Das verbleibende schwach gelbliche Öl wird in wenigen ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und bis zur einsetzenden Trübung mit Hexan versetzt. Anschließend wird im Rotationsverdampfervakuum bei max. 30°C Wasserbadtemperatur vorsichtig das CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> entfernt, bis die Kristallisation einsetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur vollständigen Kristallisation weiter gerührt. Der entstehende Kristallbrei wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Es werden 100 g (90% d.Th.) **37** als farbloser Feststoff isoliert.

**Fp.:** 77 - 78°C      **Lit.:** 77 - 78°C

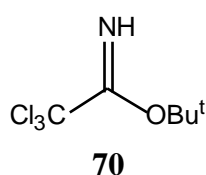
**C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>**      (253.28)

**N-Benzyloxycarbonyl-2-(dimethoxyphosphinyl)-glycin-metylester (38)**

Zu einer Lösung von 95 g (0.375 mol) **37** in 400 ml Toluol werden bei 70°C vorsichtig 32.8 ml (0.375 mol, 1 äq.) Phosphortrichlorid zugegeben und die Reaktionsmischung wird min. 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Mit der Zeit trübt die zuvor klare Lösung ein. Dann werden 44 ml (0.375 mol, 1 äq.) Trimethylphosphit tropfenweise zu der 70°C heißen Reaktionsmischung zugefügt, wobei eine stark exotherme Reaktion einsetzt. Im Anschluß wird für 2 h bei 70°C weiter gerührt. Nach beendeter Reaktion wird der Ansatz im Vakuum vom Solvens befreit und der verbleibende Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Lösung wird mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutral gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Davon abgetrennt und im Vakuum zur Trockene gebracht, wird der Rückstand analog Vorschrift **37** aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /Hexan auskristallisiert. Es werden 98 g (79 d.Th.) Horner-Reagenz **38** als farbloser Feststoff isoliert.

**Fp.:** 79 -80°C      **Lit.:** 80°C

**C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>P**      (331.28)

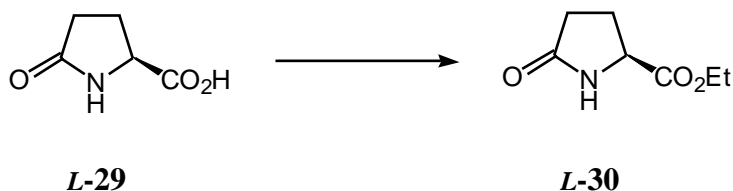
**tert.-Butyl-2,2,2-trichloracetimidat (70)**

Es werden 15 g (133 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat in einem Solvensgemisch von jeweils 100 ml *tert.*-Butanol und Ether gelöst und unter Schutzgas über einen Zeitraum von 45 min zu einer Lösung von 121 ml (1.2 mol, 9 äq.) Trichloracetonitril in 150 ml Ether bei 0°C zuge-  
tropft. Man bringt die bräunliche Suspension anschließend langsam auf Raumtemperatur und kocht 3 h am Rückfluß. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung auf Raum-  
temperatur abkühlen und entfernt die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfervakuum. Das verbleibende Öl wird mit 120 ml Pentan versetzt und die unlöslichen Bestandteile  
abfiltriert. Nach Entfernen des Solvens im Vakuum wird der verbleibende gelbliche Rückstand destillativ (Kp.: 65 - 69°C/12 mm Hg) gereinigt. Bei der Lagerung im Kühlschrank  
erstarrt das Destillat zu einem farblosen Feststoff und ist unter Schutzgas mehrere Monate  
lagerfähig. Die Ausbeute beträgt 22 g (75% d.Th.) **70**.

## 10 AZABIC-Synthesen

### 10.1 Synthesen via *cis*-5-Prolinesterderivat

#### (2*S*)-5-Oxoprolin-ethylester (*L*-30)



100 g (774 mmol) *L*-Pyroglutaminsäure werden mit 140 ml Ethanol und 10 g *p*-Toluolsulfonsäure in 400 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 80°C (invers azeotrop) verestert. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wird der Rückstand in Essigester aufgenommen, nacheinander über fein gepulvertem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gerührt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, jeweils davon abgesaugt und abschließend über eine kurze Kieselgelsäule (EE) filtriert. Nach Eindampfen des Eluents im Vakuum resultiert ein fast farbloses, viskoses Öl von 108 g (90% d.Th.) Ester *L*-30, daß mit der Zeit erstarrt.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (t, J = 7.5Hz, 3H), 2.20-2.34 (m, 1H), 2.36-2.60 (m, 3H), 4.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.91, 24.59, 29.16, 55.43, 61.34, 1701.99, 178.23;

**MS** (EI, 80 eV, 110°C): m/e = 157 [M]<sup>+</sup> (38%), 101 (3%), 84 (100%), 56 (8%), 41 (16%), 28 (14%)

**IR** (KBr): ν = 3230 m, 1740 s, 1700 s, 1200 s, 1100 m, 1040 m, 740 w cm<sup>-1</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 2.4° (c = 1, Ethanol)

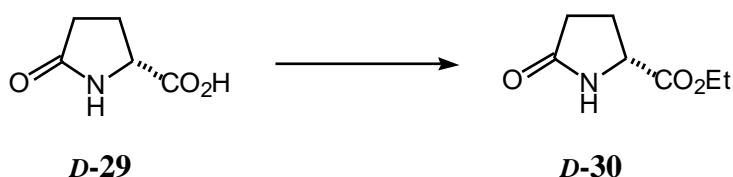
Lit: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 2.5° (c = 2, Ethanol)

**Fp.:** 47 - 48°C

Lit.: 48°C<sup>53</sup>

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Hexan / EE / MeOH 2:1:0.5), braun, Cer-Reagenz

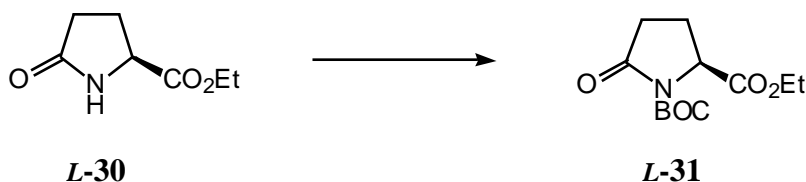
**C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>** (157.07)

**(2R)-5-Oxoprolin-ethylester (D-30)**

Analog Vorschrift *L-30* werden 50 g (387 mmol) *D*-Pyroglutaminsäure *D-29* mit 70 ml Ethanol und 5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff verestert. Nach der Aufarbeitung resultieren 55 g (91% d.Th.) *D-30* als farbloses, mit der Zeit erstarrendes Öl.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.4^{\circ} \text{ (c = 1, Ethanol)}$$

**Fp.:** 47 - 49°C

**(2S)-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-oxoprolin-ethylester (L-31)**

Eine Lösung von 50 g (318 mmol) *L-30* in 400 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird mit 7.70 g (63.6 mmol, 0.2 äq.) DMAP und 44.3 ml (318 mmol, 32.19 g) Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Eine weitere Lösung, bestehend aus 74.8 ml (349 mmol, 76.34 g, 1.1 äq.)  $(\text{BOC})_2\text{O}$  in 80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird so zugetropft, daß ein kontinuierliche Gasentwicklung eintritt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt, das Solvens im Vakuum entfernt und der verbliebene Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 1:1) filtriert. Das nach Abdampfen des Eluens im Vakuum verbleibende schwach gelbliche Öl erstarrt bei Raumtemperatur. Umkristallisiert aus einem Ether/Pentan-Gemisch erhält man 73 g (90% d.Th.) *L-31* als farblosen Feststoff.

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.30$  (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.97-2.09 (m, 1H), 2.25-2.72 (m, 3H), 4.24 (q,  $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.58 (d,  $J = 2.7$ Hz, 0.5H), 4.62 (d,  $J = 2.7$ Hz, 0.5H);



**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.97, 21.29, 27.69, 30.92, 58.72, 61.43, 83.27, 85.78, 149.01, 171.13, 173.26$ ;

**MS** (EI, 80 eV,  $80^\circ\text{C}$ ):  $m/e = 257$   $[\text{M}+1]^+$  (0.19%), 242 (3%), 229 (2%), 212 (4%), 202 (12%), 184 (77%), 156 (60%), 110 (10%), 84 (100%), 57 (85%), 41 (36%), 29 (30%);

**IR** (KBr):  $\nu = 3462$  w, 3393 w, 2980 m, 2932 w, 1788 s, 1737 s, 1701 m, 1460 m, 1394 w, 1368 s, 1312 s, 1285 s, 1256 m, 1210 m, 1147 s, 1095 w, 1047 s, 1027 s, 957 w, 853 m, 815 w, 778 m, 750 w, 654 w, 625 w, 567 w, 496 w, 458 w  $\text{cm}^{-1}$ .

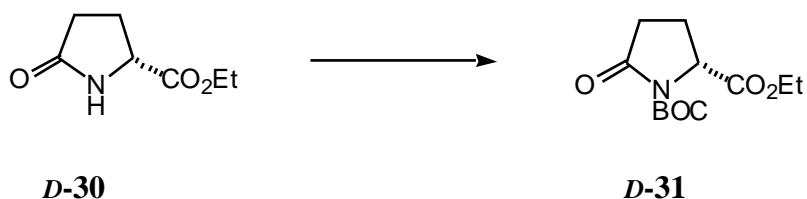
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.3^\circ$  ( $c = 2.1, \text{CHCl}_3$ )

**Fp.:** 50 -  $51^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Hexan / EE 1:1), blau / violett, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub></b>	(257.28)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 56.02	<b>H</b> 7.44	<b>N</b> 5.44
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 55.71	<b>H</b> 7.18	<b>N</b> 5.42

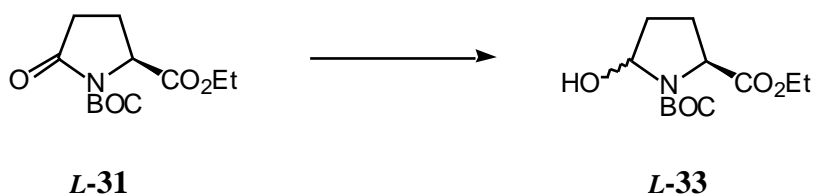
**(2*R*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-oxoprolin-ethylester (*D*-31)**



Gemäß Vorschrift **L-31** wird eine Lösung von 60 g (380 mmol) **D-30** in 300 ml Acetonitril mit 53 ml (380 mmol, 32.19 g) Triethylamin sowie 6.9 g (0.57 mmol, 0.15 äq.) DMAP versetzt und anschließend mit einer weiteren Lösung, bestehend aus 90 ml (420 ml, 91.80 g, 1.1 äq.)  $(\text{BOC})_2\text{O}$  in 90 ml Acetonitril, Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation erhält man 87 g (89% d.Th.) **D-31** als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.5^\circ$  ( $c = 1.9, \text{CHCl}_3$ )

**Fp.:** 50 -  $51^\circ\text{C}$

**(2*S*,5*R*/*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(hydroxy)prolin-ethylester (*L*-33)**

Zu einer gerührten (KPG-Rührer) Lösung von 25 g (97.10 mmol) *L*-31 in 200 ml THF wird bei  $-100^{\circ}\text{C}$  eine weitere Lösung von 38 ml (213 mmol, 30.30 mmol, 2.2 äq.) DIBAH in 80 ml THF langsam zugetropft. Der Ansatz wird 30 min bei  $-78^{\circ}\text{C}$  weitergerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 15 ml 2-Propanol in der Kälte abgebrochen. Für die weitere Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung, ebenfalls in der Kälte, mit 500 ml einer wässrigen Kalium, Natrium-Tartrat Lsg. (82.20 g, 291 mmol, 3 äq.) versetzt und kontrolliert aufgetaut. Man läßt die Suspension sich absetzen und die sich ausbildenden beiden Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, davon abgetrennt und im Vakuum von Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand von 22.90 g (91% d.Th.) Halbaminol *L*-33 wird ohne Reinigung weiter umgesetzt. Für analytische Zwecke wird *L*-33 an Kieselgel säulenchromatographisch (Hex/EE 1:1) weiter aufgereinigt.

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26\text{-}1.33$  (m, 3H),  $1.40\text{-}1.52$  (m, 9H),  $1.80\text{-}2.30$  (m, 3H),  $2.37\text{-}2.59$  (m, 1H),  $4.10\text{-}4.27$  (m, 1H),  $4.30\text{-}4.43$  (m, 3H),  $5.46\text{-}5.70$  (m, 1H);

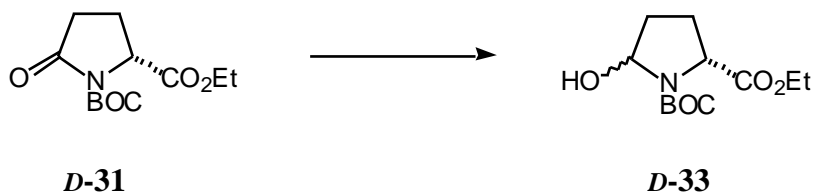
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.92, 14.08, 26.68, 26.95, 27.62, 27.76, 28.00, 28.18, 31.02, 31.76, 32.23, 33.36, 58.36, 59.06, 59.37, 60.75, 60.82, 60.95, 61.14, 80.61, 80.67, 80.85, 81.55, 81.79, 82.03, 153.12, 153.66, 153.91, 172.13, 172.41, 172.79, 173.15$ ;

**MS** (EI, 80 eV,  $60^{\circ}\text{C}$ ):  $m/e = 260$  [ $\text{M}$ ] $^+$  (0.5%), 242 (9%), 214 (6%), 203 (8%), 186 (40%), 142 (7%), 130 (68%), 86 (100%), 68 (20%), 57 (73%), 29 (15%);

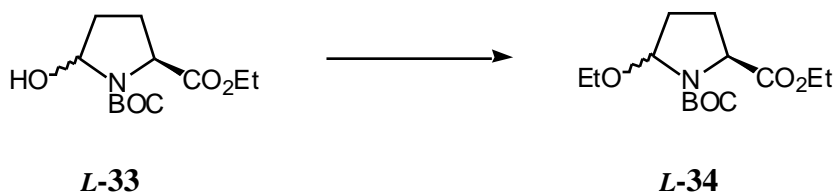
**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3459$  s, 2978 s, 2937 w, 2907 w, 1746 s, 1704 s, 1478 w, 1457 w, 1445 w, 1391 w, 1376 s, 1368 s, 1303 w, 1257 m, 1191 s, 1162 s, 1129 m, 1095 w, 1077 m, 1027 s, 995 m, 959 m, 916 m, 861 m, 846 m, 779 m, 748 w, 642 w, 592 w, 580 w, 503 w, 433 w, 413 w  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0.20$  (Hexan / EE 2:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

**$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$**  (259.30)

**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(hydroxy)prolin-ethylester (*D*-33)**

Analog Vorschrift *L*-48 werden 20 g (77 mmol) *D*-31 gelöst in 100 ml THF mit 92 ml (92 ml, 1.2 äq.) 1M Lithiumtriethylborhydrid-Lsg. in THF umgesetzt. Es resultieren 17.57 g (88% d.Th.) *D*-33 als klares, gelbliches Öl.

**(2*S*,5*R*/*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(ethoxy)prolin-ethylester (*L*-34)**

Eine Lösung von 20 g (96 mmol) *L*-33 in 100 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur mit 0.5 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt und 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wird die farblose Reaktionlösung im Vakuum vom Solvens befreit und der verbleibende Rückstand über eine Kieselgelsäule (Hex/EE 3:1) chromatographiert. Nach Entfernen des Eluents im Vakuum resultieren 22 g (80% d.Th.) *L*-34 als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.16-1.24 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 3H), 1.41, 1.43, 1.49 (3·s, 9H), 1.51-2.54 (m, 4H), 3.45-3.86 (m, 2H), 4.09-4.40 (m, 3H), 5.23 (d, J = 4.9 Hz, 0.17H), 5.30 (d, J = 4.9 Hz, 0.13H), 5.38-5.42 (m, 0.7H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.04, 14.17, 15.15, 15.36, 27.01, 28.08, 28.24, 30.52, 31.31, 32.46, 33.04, 58.86, 59.28, 59.56, 60.73, 60.80, 62.25, 62.89, 63.58, 64.08, 80.27, 80.33, 80.47, 86.79, 87.81, 153.77, 153.98, 154.2, 172.44, 172.78;

**MS** (EI, 80 eV, 40°C): m/e = 287 [M]<sup>+</sup> (0.4%), 272 (0.2%), 242 (30%), 214 (61%), 186 (19%), 158 (40%), 142 (98%), 114 (100%), 68 (53%), 57 (71%), 41 (15%), 29 (15%);

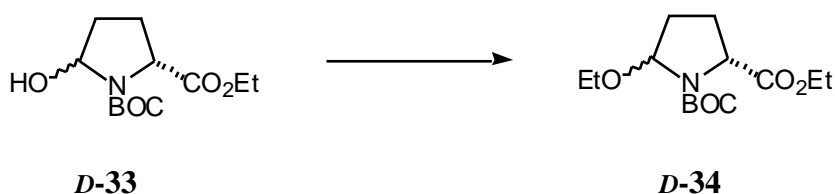
**IR** (KBr, Film):  $\nu = 2977$  s, 2933 m, 2878 m, 1747 s, 1709 s, 1447 m, 1444 m, 1390 s, 1367 s, 1376 s, 1327 m, 1258 m, 1186 s, 1167 s, 1122 m, 1086 s, 1028 m, 996 w, 917 w, 853 m, 795 w, 775 m, 749 w, 585 w  $\text{cm}^{-1}$ .

**R<sub>f</sub>** = 0.66 (Hexan / EE 3:1), violett (nach einiger Zeit grün), Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für  $[\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5]^+$       **ber.:** 287.173273      **gef.:** 287.17800

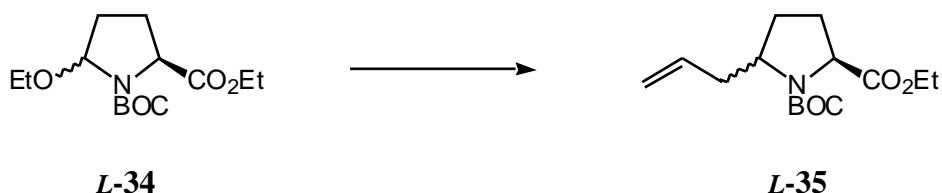
**C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>**      (287.35)

**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(ethoxy)prolin-ethylester (*D*-34)**



Gemäß Vorschrift *L*-34 werden 17 g (65 mmol) *D*-33 in 90 ml Ethanol mit 0.5 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat umgesetzt. Man isoliert 15.12 g (81% d.Th.) *D*-34 als farblose Flüssigkeit.

**(2*S*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-allyl-prolin-ethylester (*L*-35)**



Es werden 10 g (34.80 mmol) *L*-34 und 13.8 ml (87 mmol, 9.94 g, 2.5 äq.) Allyltrimethylsilan in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-90^\circ\text{C}$  vorgelegt. Zu dieser Suspension werden 8.7 ml (69.4 mmol, 9.8 g, 2 äq.)  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$  getropft und der Ansatz solange in der Kälte gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Reaktion wird in der Kälte mit 10 ml Wasser abgebrochen und der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht. Nach dem Auftauen werden 30 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. hinzugefügt und die beiden Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals

mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, davon abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit einem Gradientensystem von (Hex/EE 6:1) bis (Hex/EE 3:1) an Kieselgel aufgereinigt. Man isoliert nach Entfernen des Eluents im Vakuum 7.79 g (79% d.Th.) Epimerengemisch **L-35** als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.22-1.34 (m, 3H), 1.37-1.54 (m, 9H), 1.67-2.05 (m, 3H), 2.11-2.30 (m, 2H), 2.40-2.70 (br m, 1H), 3.80-4.02 (br m, 1H), 4.04-4.35 (m, 3H), 4.99-5.13 (m, 2H), 5.68-5.90 (m, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.98, 14.06, 26.63, 27.26, 27.65, 27.84, 28.07, 28.17, 28.58, 29.33, 37.91, 37.97, 38.82, 57.33, 57.79, 59.50, 59.78, 60.00, 60.57, 79.51, 79.59, 134.84, 134.92, 135.20, 153.34, 153.46, 153.94, 172.54, 172.92, 173.12;

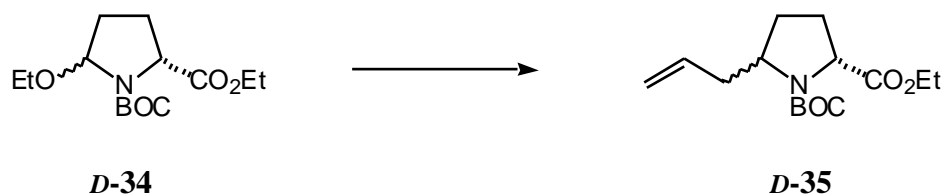
**MS** (EI, 80 eV,  $60^\circ\text{C}$ ):  $m/e$  = 286  $[\text{M}+3]^+$  (0.98%), 270 (0.78%), 242 (11.39%), 210 (4.36%), 182 (6.67%), 170 (2.48%), 154 (10.04%), 142 (100%), 110 (12.18%), 68 (28.88%), 57 (45.62%);

**IR** (KBr-Film):  $\nu$  = 3076 m, 2977 s, 2934 w, 2879 w, 1748 s, 1688 s, 1640 m, 1478 w, 1452 m, 1391 s, 1366 w, 1318 w, 1298 m, 1275 m, 1257 m, 1186 s, 1124 m, 1106 w, 1032 s, 995 w, 967 w, 664 w, 912 m, 860 m, 771 m, 636 m, 564 w, 461 w  $\text{cm}^{-1}$ .

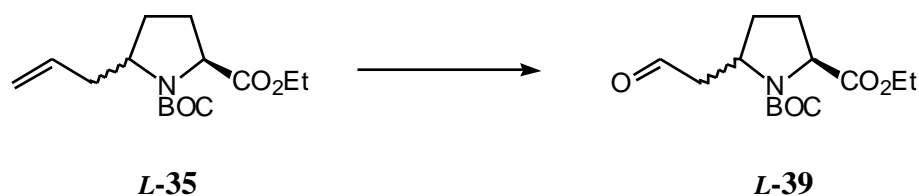
**$R_f$**  = 0.55 (Hexan / EE 3:1), blau / grau, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für  $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4]^+$  für  $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$       **ber.:** 242.13923      **gef.:** 242.13924

**$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4$**       (283.37)

**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-allyl-prolin-ethylester (*D*-35)**

Analog Vorschrift *L*-34 werden 10 g (34.80 mmol) *D*-34 und 13.8 ml (87 mmol, 9.94 g, 2.5 äq.) Allyltrimethylsilan in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 8.7 ml (69.4 mmol, 9.8 g, 2 äq.) BF<sub>3</sub>·EtO<sub>2</sub> umgesetzt. Man isoliert 7.60 g (77% d.Th.) *D*-35 als farblos Flüssigkeit.

**(2*S*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(formylmethyl)prolin-ethylester (*L*-39)**

Durch eine Lösung von 7 g (24.70 mmol) Allylladdukt *L*-35 in einem Lösungsmittelgemisch aus 80 ml MeOH / 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei -78°C Ozon geleitet. Bei beginnender Blaufärbung wird der Vorgang abgebrochen und überschüssiges Ozon wird durch das Durchleiten von Sauerstoff aus der Lösung verdrängt. Dann werden 7.12 g (27.17 mmol, 1.1 äq.) Triphenylphosphin zugegeben und über Nacht gerührt, wobei die Reaktionsmischung auftaut. Zur Aufarbeitung wird das Solvensgemisch im Vakuum entfernt und der Rückstand in wenig Ether aufgenommen. Das bei der Reaktion entstandene Triphenylphosphinoxid wird durch Zugabe von Pentan ausgefällt. Man saugt den ausgefallenen Feststoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum ein und wiederholt den Fällungsvorgang noch drei weitere mal. Nach der abschließenden Filtration über eine Kieselgelsäule (Hex:EE 2:1) und dem Entfernen des Eluents im Vakuum erhält man 6.47 g (91% d.Th.) Aldehyd *L*-39 als farblose Flüssigkeit.

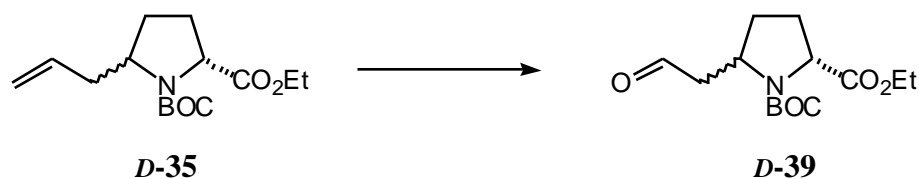
**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.22-1.34 (m, 3H), 1.37-1.52 (m, 9H), 1.61-1.80 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 1H), 2.10-2.32 (m, 2H), 2.44-2.72 (m, 1H), 2.78-3.21 (m, 1H), 4.07-4.55 (m, 4H), 9.76-9.84 (m, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.90, 27.07, 27.90, 27.97, 28.47, 28.52, 29.55, 29.96, 30.96, 48.12, 48.47, 48.94, 49.23, 52.42, 52.73, 53.11, 59.29, 59.44, 59.59, 60.69, 79.97, 80.37, 153.11, 153.41, 172.43, 172.80, 200.19, 200.71;

$R_f$  = 0.20 (Hexan / EE 3:1), violett, Anisaldehyd-Reagenz

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  (285.33)

**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(formylmethyl)prolin-ethylester (*D*-39)**

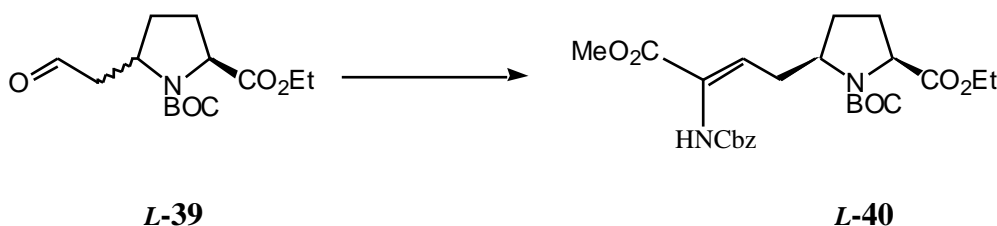


Eine Lösung von 11 g (38.80 mmol) Allyladdukt ***D*-35** in 100 ml MeOH und 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird nach der Vorschrift ***L*-39** der Ozonolyse unterworfen und mit 11.2 g (42 mmol, 1.1 äq.) Triphenylphosphin aufgearbeitet. Man isoliert 9.8 g (89% d.Th.) Aldehyd ***D*-39** als farblose Flüssigkeit.

(2*S*)-*cis*-(*Z*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-2'-propenyl]prolin-ethylester (*L*-40)

und

(2*S*)-*trans*-(*Z*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-2'-propenyl]prolin-ethylester (*L*-41)



Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird eine Suspension von 2.60 g (23.10 mmol, 1.1 äq.) KOtBu in 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  langsam mit einer Lösung von 8.34 g (25.3 mmol, 1.15 äq.) Honer-Reagenz **38** in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt. Nach 1h wird eine Lösung von 6.0 g (20 mmol) Aldehyd *L*-39 in 60 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Nach weiteren 1 1/2h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  wird die Reaktion (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 10 ml gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. abgelöscht und der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird mit Wasser auf das doppelte Volumen aufgefüllt und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, davon abgesaugt und im Vakuum vom Solvens befreit. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch (Hex/EE 2:1) an Kieselgel aufgereinigt. Nach Entfernen des Eluents im Vakuum erhält man 9.83 g (87% d.Th.) Diastereomergemisch *L*-40/*L*-41 als schwach gelbliches Harz, daß mit der Zeit erstarrt. Die Trennung mittels präparativer HPLC (Eluent: 5% 2-Propanol /Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck: 470ml/min, 70 bar) liefert 7.20 g (69% d.Th.) *L*-40 ( $R_t$ : 5.5 min) und 1.91 g (18% d.Th.) *L*-41 ( $R_t$ : 4.5 min) als viskose Öle, die mit der Zeit erstarren. Umkristallisiert aus einem Ether/Pentan-Gemisch erhält man 7 g (67% d.Th.) Hauptdiastereomer *L*-40 und 1.56 g (15% d.Th.) Minderdiastereomer *L*-41 als farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 6Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.67-1.85 (m, 1H), 1.90-2.12 (m, 2H), 2.17-2.47 (m, 2H), 2.57-2.75 (m, 1H), 3.57 (br s, 3H), 4.05-4.35 (m, 4H), 5.10 (d,  $J$  = 15 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 15 Hz, 1H), 6.65 (t,  $J$  = 9Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.47 (br s, 0.7H), 7.60 (br s, 0.3H);



**H,H-Cosy-90** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Angabe der Kreuzpeaks  $\delta_x/\delta_y$ : 1.30/4.20, 1.75/1.90, 1.75/2.00, 1.75/2.25, 1.75/4.15, 2.00/2.30, 2.00/4.15, 2.00/4.30, 2.30/2.65, 2.30/4.15, 2.30/4.30, 2.30/6.75, 2.65/4.10, 2.65/6.75;

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.03, 27.99, 28.95, 29.87, 31.06, 33.42, 34.14, 51.98, 57.22, 59.91, 60.07, 61.16, 61.32, 66.78, 80.32, 127.72, 127.80, 128.07, 128.25, 132.66, 133.57, 136.34, 153.79, 154.16, 154.70, 165.06, 173.79, 173.91;

**NOEDS** (250 MHz):

eingestrahlt	beobachteter NOE in %									
	NH	7-H	2-H	5-H	6-H <sub>A</sub>	6-H <sub>B</sub>	3-H <sub>A</sub>	3-H <sub>B</sub>	4-H <sub>A</sub>	4-H <sub>B</sub>
7-H		#		5	1.2	3.1				0.9
2-H			#				4.8	1.6		
5-H		8.1		#	1.6	4.3				1.2
6-H <sub>A</sub>	8.4	5.1		4	#	27.5	4			
6-H <sub>B</sub>		8.3		8.7	19.4	#				1.3
3-H <sub>A</sub>		1.7	12				#	19		
3-H <sub>B</sub>		5		12	3.1		24	#		16.6
4-H <sub>A</sub>										
4-H <sub>B</sub>		2.4		3		2.1		25.5		#

#: Signalsättigung (Bezugsfläche 100%), Lösung in CDCl<sub>3</sub>, O<sub>2</sub> mit N<sub>2</sub> verdrängt; Scans:400; Einstrahlzeit 4.8s; Einstrahlenergie S3=55L, 90°; Puls = 6.4; RG=1; Bruker AU-Programm: NOEMULT, exponentielle Multiplikation des FID mit LB=1.

**MS** (EI, 80 eV, 150°C): m/e = 490 [M]<sup>+</sup> (0.2%), 434 (0.4%), 417 (0.6%), 390 (3%), 373 (2%), 359 (0.6%), 317 (2.3%), 281 (1.00%), 242 (18%), 142 (100%), 114 (5%), 91 (24%), 68 (8%), 57 (15%);

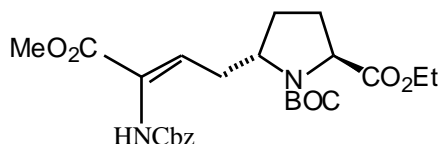
**IR** (KBr):  $\nu$  = 3280 s, 2995 m, 2951 m, 2906 w, 1737 s, 1728 s, 1684 s, 1656 w, 1586 w, 1515 s, 1480 w, 1453 w, 1432 m, 1391 s, 1313 w, 1285 m, 1243 m, 1230 m, 1196 m, 1163 m, 1125 w, 1068 s, 1021 w, 1002 w, 983 w, 963 w, 894 w, 775 m, 745 m, 695 m, 646 w, 618 w, 578 w, 550 w cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{20} = +43.7^\circ$  (c = 1.8, CHCl<sub>3</sub>)

**Fp.:** 89 - 90°C

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Hexan / EE / 2:1), sand, Anisaldehyd-Reagenz

**C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>** (490.55)      **ber.:**      **C** 61.21      **H** 6.99      **N** 5.71  
**gef.:**      **C** 61.01      **H** 6.96      **N** 5.53

**L-41**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.34-1.31 (m, 3H), 1.39+1.45 (2-s, 9H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.81-2.30 (m, 3H), 2.32-2.45 (m, 1H), 2.51-2.68 (m, 1H), 3.75+3.77 (2-s, 3H), 4.06-4.33 (m, 4H), 5.41 (t, J = 18Hz, 2H), 6.27 (br s, 0.4H), 6.50 (t, J = 7.5Hz, 0.6H), 6.63 (t, J = 7.5Hz, 0.4H), 6.85 (br s, 0.6H), 7.30-7.42 (m, 5H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.81, 13.96, 27.17, 27.75, 27.88, 27.97, 28.16, 28.46, 32.43, 33.42, 51.98, 52.06, 56.51, 56.96, 59.42, 59.51, 60.58, 60.68, 66.77, 66.98, 79.88, 127.67, 127.76, 127.84, 127.94, 128.11, 128.19, 131.68, 133.71, 135.67, 135.85, 153.59, 153.91, 154.00, 164.51, 164.64, 172.30, 172.55;

**MS** (EI, 80 eV, 120°C): m/e = 490 [M]<sup>+</sup> (0.1%), 417 (2%), 390 (10%), 373 (12%), 317 (17%), 281 (5%), 242 (32%), 209 (8%), 142 (100%), 91 (32%), 57 (20%);

**IR** (KBr): ν = 3314 s, 3112 w, 3090 w, 3065 w, 3032 w, 2977 s, 1782 w, 1738 s, 1701 s, 1500 s, 1393 s, 1125 w, 1044 w, 969 w, 915 m, 854 m, 774 s, 754 w, 698 m, 607 w, 579 w, 490 w, 462 w cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 55.3° (c = 1.35, CHCl<sub>3</sub>)

**Fp.:** 54 - 56°C

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Hexan / EE / 2:1), sand, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für [C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup> für [M-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>      **ber.:** 417.202562      **gef.:** 417.202600

**C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>** (490.55)

(2*R*)-*cis*-(*Z*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-2'-propenyl]prolin-ethylester (*D*-40)

und

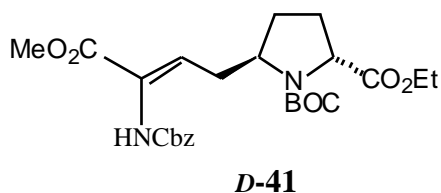
(2*R*)-*trans*-(*Z*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-2'-propenyl]prolin-ethylester (*D*-41)



Die Lösung von 9.5 g (33.2 mmol) Aldehyd *D*-39 in 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird analog den Vorschriften *L*-40/*L*-41 zusammen mit 13.23 g (39.90 mmol, 1.2 äq.) Phosphonoglycinat **38** in 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 4.0 g (36.50 mmol, 1.1 äq.) KOtBu in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Es resultieren 10 g (61% d.Th.) Hauptdiastereomer *D*-40 als weißer Feststoff und 3.20 g (19% d.Th.) Minderdiastereomer *D*-41 als schwach gelbliches, viskoses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.3^{\circ}$  ( $c = 1.8$ , CHCl<sub>3</sub>)

Fp.: 89 - 90°C

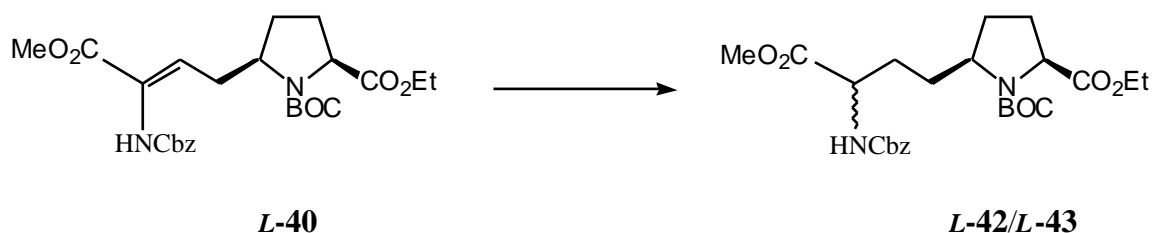


$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +54.2^{\circ}$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>)

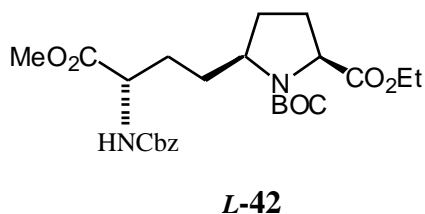
(2*S*,3'*S*)-*cis*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-ethylester (*L*-42)

und

(2*S*,3'*R*)-*cis*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-ethylester (*L*-43)



Eine Lösung von 7 g (14.26 mmol) *L*-40 in 100 ml Essigester wird mit 4 g Hydrierkatalysator (5% Pt/C) versetzt. Mit einem Startdruck von 3 bar wird 4 Tage in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur hydriert. Die Umsetzung wird mittels analytischer HPLC (oder  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie) detektiert (Eluent: 3% 2-Propanol/Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck: 2 ml/min 120 bar). Zwecks Aufarbeitung wird über Celitte abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 2:1) aufgereinigt. Es werden 6.75 g (96% d.Th.) Diastereomergemisch *L*-42/*L*-43 als viskoses Harz isoliert. Nach der präparativen HPLC-Trennung (Eluent: 5% 2-Propanol/Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck: 470ml/min, 70 bar) erhält man 3.95 g (56% d.Th.) *L*-42 ( $R_t$ : 5 min) und 2.61 g (37% d.Th.) *L*-43 ( $R_t$ : 6 min) sowie 100 mg (1.4% d.Th.) Edukt *L*-40 ( $R_t$ : 5.5 min).



$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.20-1.30 (m, 3H), 1.37-1.57 (m, 10H), 1.61-2.04 (m, 6H), 2.18-2.27 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.82-4.02 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 3H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.02 (d,  $J$  = 11Hz, 1H), 5.14 (d,  $J$  = 11Hz, 1H), 5.58 (d,  $J$  = 8Hz, .4H), 5.58 (d,  $J$  = 8Hz, 0.6H), 7.30-7.42 (m, 5H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.02, 27.76, 28.09, 28.57, 28.70, 29.04, 29.68, 30.13, 30.48, 52.08, 53.78, 57.39, 59.31, 59.66, 60.75, 66.56, 79.80, 127.76, 128.24, 136.30, 153.71, 154.08, 155.92, 172.84, 173.14, 173.29;

**MS** (EI, 80 eV, 150°C): m/e = 492 [M]<sup>+</sup> (2%), 436 (1%), 419 (4%), 405 (1%), 391 (77%), 319 (77%), 211 (11%), 182 (18%), 142 (58%), 108 (10%), 91 (100%), 68 (13%), 57 (39%), 41 (8%);

**IR** (KBr, Film): ν = 3427 w, 3342 m, 3090 w, 3030 w, 2976 s, 2936 w, 2956 w, 1741 s, 1702 s, 1608 w, 1586 w, 1527 s, 1477 w, 1454 m, 1392 s, 1348 w, 1301 w, 1257 m, 1202 s, 1188 s, 1171 s, 1126 m, 1095 w, 1083 w, 1048 w, 1028 w, 913 s, 856 m, 755 s, 734 s, 698 s, 666 w, 647 w, 614 w, 574 w, 488 w, 459 w cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -14.4° (c = 1.28, CHCl<sub>3</sub>)

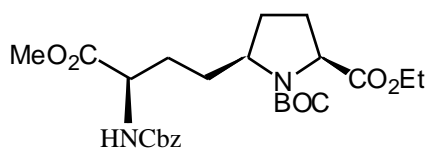
R<sub>f</sub> = 0.20 (Hexan / EE 2:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für [C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup>

**ber.:** 492.24717

**gef.:** 492.24742

**C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>** (492.56)



**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20-1.30 (m, 3H), 1.37-1.57 (m, 10H), 1.61-2.04 (m, 6H), 2.18-2.27 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.78-3.88 (br s, 0.5H), 3.95-4.02 (br s, 0.5H), 4.08-4.25 (m, 3H), 4.28-4.42 (m, 1H), 5.07 (d, J = 11Hz, 1H), 5.15 (d, J = 11Hz, 1H), 5.47 (d, J = 8Hz, 0.4H), 5.80 (d, J = 8Hz, 0.6H), 7.30-7.42 (m, 5H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.00, 27.84, 28.08, 28.36, 28.57, 28.96, 29.64, 30.32, 30.68, 52.03, 53.68, 57.58, 59.56, 59.85, 60.74, 66.59, 79.89, 127.79, 128.25, 136.36, 153.86, 155.97, 172.67, 173.20;

**MS** (EI, 80 eV, 190°C): m/e = 492 [M]<sup>+</sup> (0.6%), 436 (1%), 419 (4%), 391 (74%), 319 (69%), 283 (5%), 257 (4%), 211 (11%), 182 (18%), 142 (51%), 108 (10%), 91 (100%), 68 (6%), 57 (42%), 41 (6%);

**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3427$  w, 3342 m, 3090 w, 30 w, 3030 w, 2976 s, 2936 w, 2956 w, 1741 s, 1702 s, 1608 w, 1586 w, 1527 s, 1477 w, 1454 m, 1392 s, 1348 w, 1301 w, 1257 m, 1202 s, 1188 s, 1171 s, 1126 m, 1095 w, 1083 w, 1048 w, 1028 w, 913 s, 856 m, 755 s, 734 s, 698 s, 666 w, 647 w, 614 w, 574 w, 488 w, 459 w  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.3^{\circ}$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$R_f = 0.20$  (Hexan / EE 2:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für  $[\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8]^+$

**ber.:** 492.24717

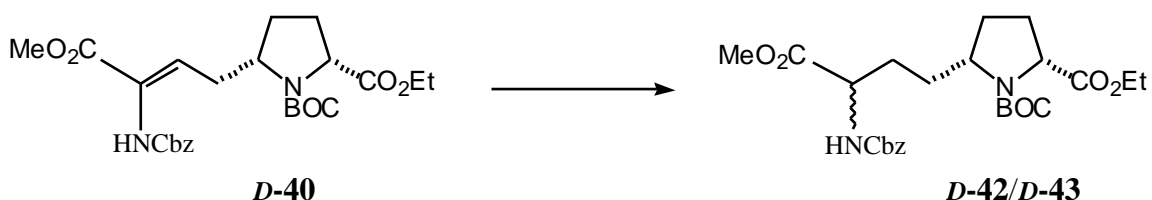
**gef.:** 492.24742

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8$  (492.56)

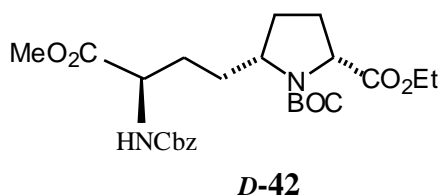
**(2*R*,3'*S*)-cis-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-ethylester (*D*-42)**

und

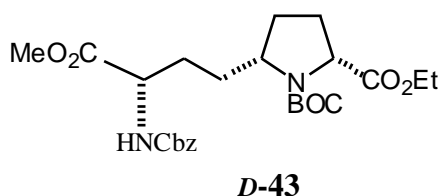
**(2*R*,3'*R*)-cis-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-ethylester (*D*-43)**



Die Lösung von 5 g (10.19 mmol) ***D*-40** in 100 ml Essigester wird in Gegenwart von 2 g Hydrierungskatalysator (10% Pt/C) analog Vorschrift ***L*-42/*L*-43** hydriert. Nach der Aufarbeitung werden 4.65 g (93% d.Th.) Diastereomeregemisch ***D*-42/*D*-43** als viskoses Harz isoliert. Die sich anschließende HPLC-Trennung liefert 2.95 g (51% d.Th.) ***D*-42** und 1.67 g (33% d.Th.) ***D*-43** sowie 135 mg (2.7% d.Th.) Edukt ***D*-40**.

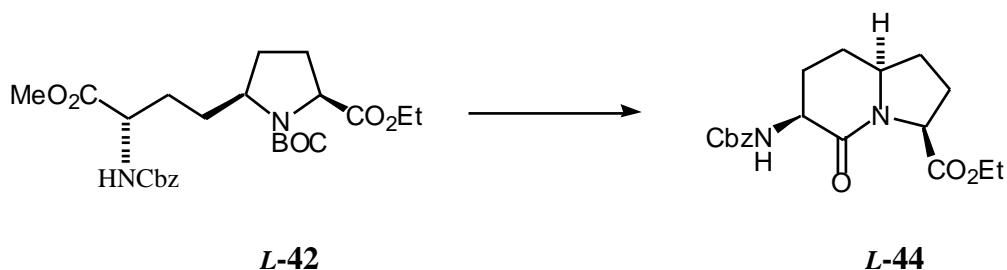


$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.4^{\circ} \text{ (} c = 1.25, \text{CHCl}_3 \text{)}$$



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.9^{\circ} \text{ (} c = 1.07, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

**(3*S*,6*S*,9*S*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(ethoxycarbonyl)-  
-1-azabicyclo[4.3.0]nonan (*L*-44)**



Eine Lösung von 3 g (6.09 mmol) *L*-42 in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird solange mit HCl-Gas versetzt bis kein Edukt mehr im DC detektierbar ist. Im Anschluß wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der schaumartige, farblose Rückstand in 60 ml DME aufgenommen. Versetzt mit 3.1 ml (18.09 mmol, 3 äq.) Hünig-Base, wobei ein feiner, weißer Niederschlag aus Amoniumsalsen entsteht, wird die Reaktionsmischung unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß mindestens 24 h am Rückfluß erhitzt. Nach vollständiger Cyclisierung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE/MeOH 2:1:0.5) aufgereinigt. Nach Entfernen des Eluents im Vakuum erhält man 1.85 g (84% d.Th.) *L*-44 als farbloses, viskoses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.27 (t, 12Hz, 3H), 1.61-1.81 (m, 3H), 2.08-2.72 (m, 4H), 2.44-2.59 (m, 1H), 3.66-3.89 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 1H), 4.19 (t, J = 12Hz, 2H), 4.49 (d, J = 8Hz, 1H), 5.08 (d, J = 20Hz, 1H), 5.18 (d, J = 20Hz, 1H), 5.85 (d, J = 6Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H);

**H,H-Cosy-90** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Angabe der Kreuzpeaks  $\delta_x / \delta_y$ : 1.30/4.20, 1.70/2.15, 1.70/3.70, 1.70/4.20, 1.70/4.50, 2.15/2.50, 2.15/3.57, 2.15/4.50, 2.15/4.20, 2.50/4.20, 4.20/5.90;

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.90, 26.58, 26.83, 28.88, 31.90, 50.14, 56.31, 58.20, 61.14, 66.14, 66.48, 127.73, 127.80, 128.25, 136.31, 155.94, 168.54, 171.41;

**NOEDS** (250 MHz)

eingestrahlt	beobachteter NOE in %									
	NH	9-H	3-H	6-H	4-H <sub>B</sub>	8-H <sub>B</sub>	7H <sub>AB</sub> 5-H <sub>B</sub>	8-H	5-H <sub>A</sub>	4-H <sub>A</sub>
NH	#	0.4	4.3							2
9-H	0.3	#	0.4		0.6	5.6				
3-H	2.2		#	5.4!	2.9					
6-H		0.9	12.6!	#			14.5			
4-H <sub>B</sub>			9.7	0.5	#		1			27.8
?				8.6				#		17.9

#: Signalsättigung (Bezugsfläche 100%), Lösung in CDCl<sub>3</sub>, O<sub>2</sub> mit N<sub>2</sub> verdrängt; Scans:752; Einstrahlzeit 4.8s; Einstrahlenergie S3=55L, 90°; Puls = 6.4; RG=2; Bruker AU-Programm: NOEMULT, exponentielle Multiplikation des FID mit LB=1.

**MS** (EI, 80 eV, 80°C): m/e = 360 [M]<sup>+</sup> (95%), 315 (40%), 287 (65%), 269 (12%), 259 (5%), 225 (9%), 209 (10%), 197 (8%), 179 (100%), 151 (3%), 108 (25%), 91 (37%);

**IR** (KBr, Film):  $\nu$  = 3395 m, 3319 m, 3069 w, 3032 w, 2975 s, 2954 s, 2875 w, 1726 s, 1667 s, 1528 s, 1498 s, 1464 s, 1444 s, 1373 m, 1334 w, 1292 w, 1187 s, 1085 s, 1072 s, 1027 s, 943 m, 899 w, 855 w, 775 m, 743 s, 699 s, 676 w, 582 w, 537 w cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.2^\circ$  (c = 0.91, CHCl<sub>3</sub>)

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (Hexan / EE / MeOH 2:1:0.5), braun, Cer-Reagenz

**HRMS** für [C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

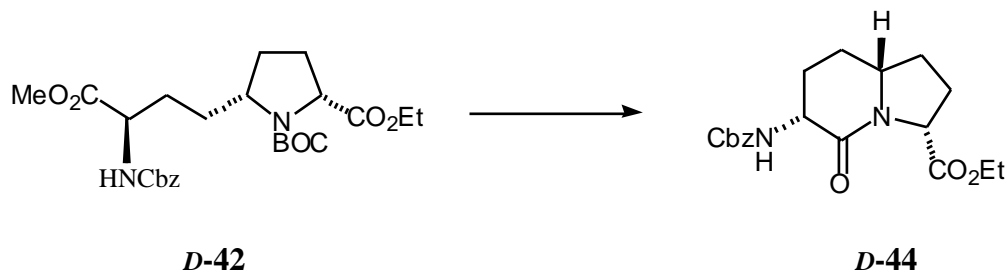
**ber.:** 360.168522

**gef.:** 360.164210

**C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>** (360.40)



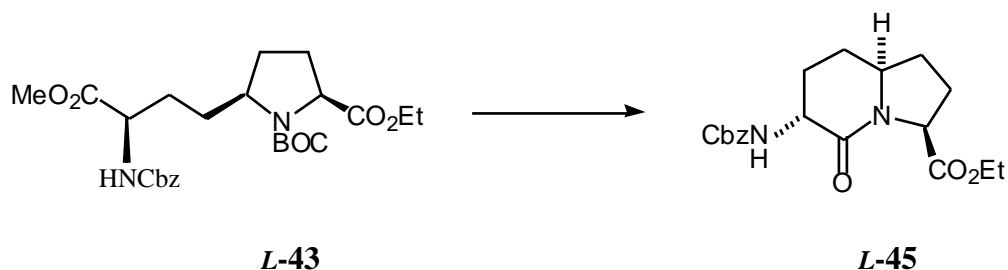
**(3*R*,6*R*,9*R*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(ethoxycarbonyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan (*D*-44)**



Nach Vorschrift *L*-44 wird eine Lösung von 5 g (10.15 mmol) *D*-42 in 120 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach der Behandlung mit HCl-Gas in 120 ml DME aufgenommen und in Gegenwart von 5.2 ml (30.45 mmol, 3 äq.) Hünig-Base cyclisiert. Nach Aufarbeitung werden 3.28 g (90% d.Th) *D*-44 als farbloses Öl isoliert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.8^{\circ} \text{ (} c = 0.78, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

**(3*R*,6*S*,9*S*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(ethoxycarbonyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan (*L*-45)**



Nach Vorschrift *L*-44 wird eine Lösung von 2.11 g (4.28 mmol) *L*-43 in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach der Behandlung mit HCl-Gas in 60 ml DME aufgenommen und in Gegenwart von 2.2 ml (12.84 mmol, 3 äq.) Hünig-Base cyclisiert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Ether werden 1.42 g (92% d.Th) *L*-45 als farbloser Feststoff isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.26 (t, J = 7Hz, 3H), 1.60-1.93 (m, 3H), 1.94-2.20 (m, 4H), 2.44-2.75 (m, 1H), 3.53-3.69 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.10-4.23 (m, 2H), 4.44 (br d, J = 9Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H);

**$^1\text{H}$ -Cosy-90** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Angabe der Kreuzpeaks  $\delta_x / \delta_y$ : 1.25/4.15, 1.70/2.00, 1.65/2.15, 1.80/2.15, 2.15/2.50, 1.85/2.50, 1.70/3.60, 2.10/3.60, 1.85/4.00, 2.50/4.00, 2.00/4.45, 2.15/4.45, 4.00/5.50

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.06, 27.65, 28.38, 31.51, 52.39, 58.25, 60.48, 61.12, 66.74, 127.99, 128.40, 136.31, 156.37, 167.91, 169.66, 171.56;

**NOEDS** (250 MHz)

eingestrahlt	beobachteter NOE in %								
	NH	9-H	3-H	6-H	4-H <sub>B</sub>	8-H <sub>A</sub> 8-H <sub>B</sub>	7-H <sub>B</sub> 5-H <sub>B</sub>	4-H <sub>A</sub>	5-H <sub>A</sub> 7-H <sub>A</sub>
NH	#	0.4	10.1					0.3	
9-H		#		0.9		5.5			
3-H	8.9		#	4.5!	4.5!			+	+
6-H		1.4		#	2			5!	
4-H <sub>B</sub>	-0.8		11.3!	-2.3	#		+		+
4-H <sub>A</sub>	1.9		1.6	10.4!			5.5	#	

#: Signalsättigung (Bezugsfläche 100%), Lösung in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{O}_2$  mit  $\text{N}_2$  verdrängt; Scans:928; Einstrahlzeit 4.8s; EinstrahlenergieS3=55L, 90°; Puls = 6.4; RG=4; Bruker AU-Programm: NOEMULT, exponentielle Multiplikation des FID mit LB=1.

**MS** (EI, 80 eV, 170°C):  $m/e$  = 360  $[\text{M}]^+$  (47%), 315 (4%), 287 (100%), 253 (9%), 225 (11%), 211 (12%), 179 (13%), 142 (13%), 108 (13%), 91 (71%);

**IR** (KBr, Film):  $\nu$  = 3349 s, 3034 w, 2981 m, 2936 m, 2906 w, 2871 w, 1738 s, 1699 s, 1650 s, 1586 w, 1544 s, 1496 w, 1464 m, 1439 m, 1398 w, 1385 w, 1374 w, 1354 w, 1332 m, 1318 w, 1300 m, 1247 m, 1205 m, 1193 s, 1164 w, 1144 w, 1087 m, 1070 m, 1247 m, 1205 m, 1193 s, 1164 w, 1144 w, 1087 m, 1070 m, 1024 w, 761 w, 736 m, 698 w, 634 w, 613 w, 577 w, 531 w, 468  $\text{w cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.9^\circ$  ( $c = 0.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$R_f = 0.45$  (Hexan / EE / MeOH 2:1:0.5), braun, Cer-Reagenz

**Fp.:** 111 - 112°C

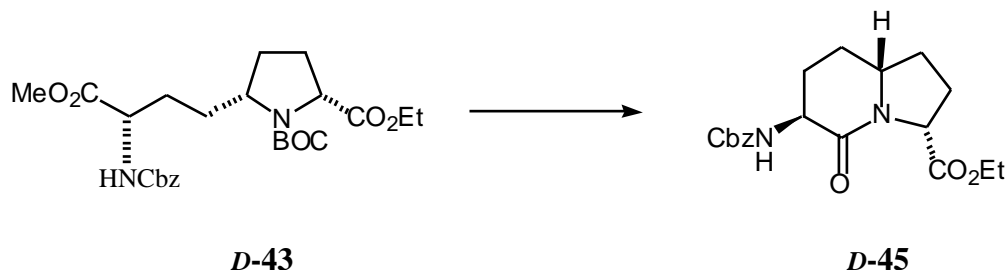
**HRMS** für  $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5]^+$

**ber.:** 360.168522

**gef.:** 360.166190

**$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$**  (360.40)

**(3*S*,6*R*,9*R*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(ethoxycarbonyl)-1-azbicyclo[4.3.0]nonan (*D*-45)**



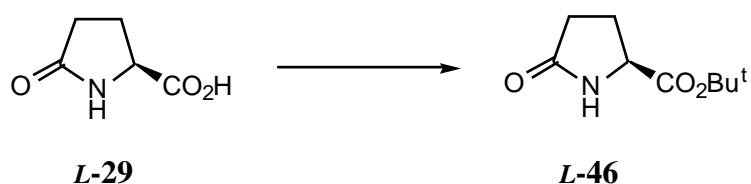
Nach Vorschrift *L*-44 wird eine Lösung von 2.32 g (4.71 mmol) *D*-43 in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nach der Behandlung mit HCl-Gas in 60 ml DME aufgenommen und in Gegenwart von 2.2 ml (14.13 mmol, 3 äq.) Hünig-Base cyclisiert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Ether werden 1.60 g (95% d.Th) *D*-45 als farbloser Feststoff isoliert.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +45.7^\circ$  ( $c = 1.19$ , CHCl<sub>3</sub>)

**Fp.:** 111 - 112°C

## 10.2 Synthesen via *trans*-5-Prolin

**(2*S*)-5-Oxoprolin-*tert.*-butylester (*L*-46)**



Eine Suspension von 30 g (232 mmol) *L*-Pyroglutaminsäure in 500 ml *tert.*-Butylester wird mit 12 ml 60%iger Perchlorsäure versetzt und 24h bei Raumtemperatur in einen dicht verschlossenen Reaktionsgefäß kräftig gerührt. Die resultierende klare Reaktionslösung wird durch Zugabe von festem NaHCO<sub>3</sub> bei 0°C auf einen pH-Wert von 4-5 gebracht, vom Feststoff abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Der Feststoff wird anschließend mehrmals mit Ether gewaschen, abgetrennt und verworfen.

Die organischen Phasen werden vereinigt und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. neutral gewaschen. Nach Trennung der beiden Phasen wird die wässrige Phase abermals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen (ggf. wird etwas CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugesetzt, um das Produkt in Lösung zu halten) werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und man erhält 23 g (55% d.Th.) Ester **L-46** als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.47 (s, 9H), 1.58-1.89 (m, 1H), 1.20-2.25 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.61, 27.74, 29.29, 56.07, 81.97, 171.06, 178.21;

**MS** (EI, 80 eV, 100°C): m/e = 186 [M+1]<sup>+</sup> (0.6%), 170 (0.3%), 142 (5%), 130 (1%), 102 (1%), 84 (100%), 57 (71%), 41 (48%)

**IR** (KBr): ν = 3267 s, 3005 m, 2989 m, 2969 m, 2934 m, 2887 m, 1738 s, 1704 s, 1679 s, 1470 w, 1457 w, 1397 m, 1370 m, 1283 m, 1230 s, 1165 s, 1147 s, 1105 m, 1003 m, 849 m, 811 m, 760 m, 704 s, 498 m, 461 m cm<sup>-1</sup>.

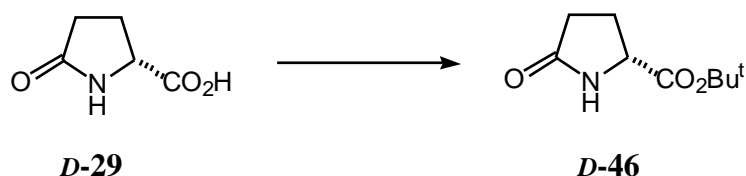
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.6^{\circ}$  (c = 0.93, CHCl<sub>3</sub>)

**Fp.:** 98 - 99°C

**Lit.:** 91 - 92°C

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Hexan / EE / MeOH 2: 1: 0.5), braun, Cer-Reagenz

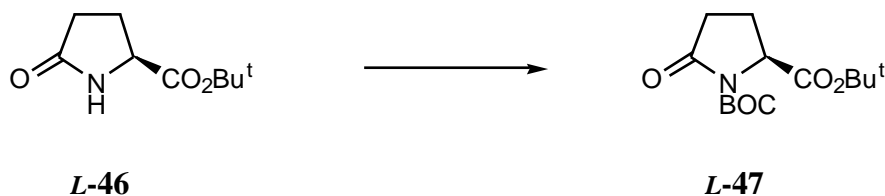
<b>C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub></b>	(185.22)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 58.36	<b>H</b> 8.16	<b>N</b> 7.56
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 57.95	<b>H</b> 7.95	<b>N</b> 7.44

**(2R)-5-Oxoprolin-*tert.*-butylester (D-46)**

Nach Vorschrift **L-46** werden 30 g (232 mmol) *D*-Pyroglutaminsäure **D-29** werden in 500 ml *tert.*-Butylestergester mit 15 ml 60%iger Perchlorsäure umgesetzt. Man isoliert 28.5 g (52% d.Th.) Ester **D-46** als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.6^{\circ} \text{ (c = 0.95, CHCl}_3\text{)}$$

**Fp.:** 98 - 99°C

**(2S)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-oxoprolin-*tert.*-butylester (L-47)**

Eine Lösung von 30 g (161 mmol) **L-46** in 150 ml Acetonitril wird mit 1.9 g (16 mmol, 0.1 äq) DMAP versetzt und bei 0°C unter Schutzgas gerührt. Eine weitere Lösung, bestehend aus 50 ml (45.8 g, 210 mmol, 1.3 äq.) (BOC)<sub>2</sub>O in 40 ml Acetonitril, wird so zugetropft, daß eine gleichmäßige Gasentwicklung eintritt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird 1h bei Raumtemperatur weitergerührt, das Solvens im Vakuum entfernt und der verbliebene Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 1:1) filtriert. Das nach Abdampfen des Eluens im Vakuum verbleibende schwach gelbliche Öl erstarrt bei Raumtemperatur. Umkristallisiert aus einem Ether/Pentan-Gemisch erhält man 41.7 g (91% d.Th.) **L-47** als farblosen Feststoff.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.48 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 1.93-2.06 (m, 1H), 2.20-2.70 (m, 3H), 4.48 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.49, 27.76, 30.97, 59.44, 82.10, 83.11, 149.15, 170.24, 173.44$ ;

**MS** (EI, 80 eV,  $50^\circ\text{C}$ ):  $m/e = 270$  [ $\text{M-CH}_3$ ] $^+$  (0.5%), 214 (16%), 184 (13%), 156 (24%), 129 (74%), 84 (95%), 57 (100%), 41 (26%), 29 (12%);

**IR** (KBr):  $\nu = 2998$  w, 2976 m, 2934 w, 1787 s, 1722 s, 1478 m, 1457 m, 1367 s, 1311 s, 1257 m, 1145 s, 1046 m, 1024 m, 961 m, 882 w, 842 m, 779 m, 752 m, 646 w  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.7^\circ$  ( $c = 1.13, \text{CHCl}_3$ )

Lit.:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.1^\circ$  ( $c = 0.9, \text{CHCl}_3$ )

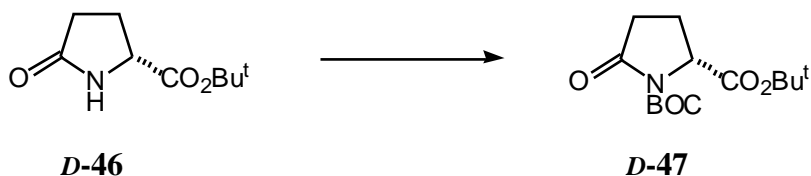
**Fp.:**  $56 - 57^\circ\text{C}$

Lit.:  $54 - 56^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (Hexan / EE 1:1), violett, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub></b>	(285.34)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 58.93	<b>H</b> 8.12	<b>N</b> 4.91
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 58.70	<b>H</b> 8.20	<b>N</b> 4.80

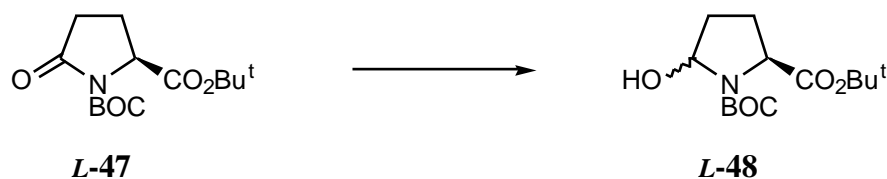
**(2R)-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-oxoprolin-tert.-butylester (D-47)**



Analog Vorschrift *L-47* werden 33 g (178 mmol) Ester *D-46* in 150 ml Acetonitril mit einer Lösung von 45 ml (46.63 g, 210 mmol, 1.2 äq.)  $(\text{BOC})_2\text{O}$  in 45 ml Acetonitril in Gegenwart von 2.1 g (17.8 mmol, 0.1 äq.) DMAP zur Reaktion gebracht. Man erhält nach der Umkristallisation 46 g (90% d.Th.) *D-47* als farblosen Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +34.6^\circ$  ( $c = 2.16, \text{CHCl}_3$ )

**Fp.:**  $56 - 57^\circ\text{C}$

**(2*S*,5*R*/*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-(hydroxy)prolin-*tert*-butylester (*L*-48)**

Zu einer Lösung von 23.24 g (81.4 mmol) **L-47** in 150 ml THF werden bei  $-100^{\circ}\text{C}$  vorsichtig 98 ml (97.7 mmol, 1.2 äq) einer 1M Lithiumtriethylborhydrid-Lsg. in THF zugetropft. Man läßt 30 Min. bei  $-100^{\circ}\text{C}$  nachrühren und löscht die Reaktion anschließend durch Zugabe von 60 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. ab. Bei ca.  $-15^{\circ}\text{C}$  werden **vorsichtig** 40 ml einer 30% igen Wasserstoffperoxid Lsg. zugetropft. Nach dem Abklingen der stark exothermen Reaktion wird für 30 min bei Raumtemperatur nachgerührt und vom sich bildenden weißen Rückstand abdekantiert. Der Rückstand wird mehrmals mit Ether gewaschen. Davon abdekantiert, werden die organischen Phasen vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird in Ether aufgenommen und nacheinander mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg., Wasser sowie gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lsg. gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, davon abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Das verbleibende gelbliche Öl wird über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 1:1) filtriert und im Vakuum vom Eluent befreit. Man erhält das Halbaminol **L-48** als eine farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 19.8 g (85% d.Th.).

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.47$  (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.56-2.07 (m, 5H), 4.03 (dd,  $J = 30\text{Hz}, 15\text{Hz}, 0.7\text{H}$ ), 5.09 (dd,  $J = 30\text{Hz}, 15\text{Hz}, 0.3\text{H}$ ), 5.09 (s, br, 0.3H), 5.12 (br s, , 0.7H);

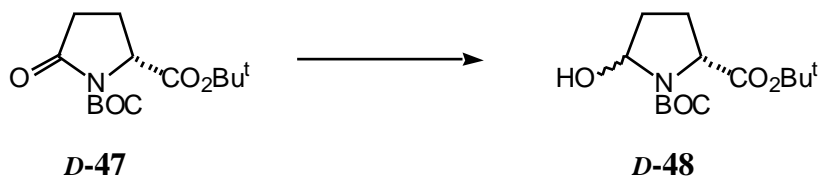
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.09, 27.72, 27.96, 28.03, 28.03, 29.16, 30.87, 32.10, 59.29, 59.73, 60.10, 60.22, 60.39, 60.57, 80.41, 80.47, 80.79, 80.98, 81.06, 81.27, 81.87, 154.11, 154.74, 171.22, 171.42, 171.93$ ;

**MS** (EI, 80 eV,  $60^{\circ}\text{C}$ ):  $m/e = 270$  [ $\text{M}^+$ ](2%), 231 (2%), 214 (5%), 186 (38%), 170 (11%), 158 (15%), 130 (88%), 114 (26%), 84 (46%), 68 (23%), 57 (100%), 41 (22%);

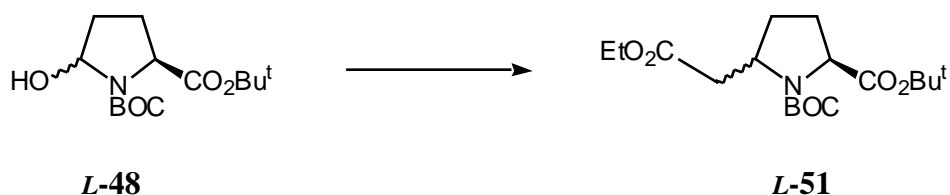
**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3370$  s, 2978 s, 2934 m, 2886 w, 1740 s, 1706 s, 1478 w, 1457 w, 1392 m, 1367 m, 1257 w, 1223 w, 1157 s, 1128 w, 1076 m, 1037 w, 1001 w, 843 m, 802 w, 775 m, 587 w, 465 w  $\text{cm}^{-1}$ .

$R_f = 0.25$  (Hexan / EE 3:1), gelb nach blau, Anisaldehyd-Reagenz

**$\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$**  (287.35)

**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-hydroxyprolin-*tert.*-butylester (*D*-48)**

Analog Vorschrift *L*-48 wird eine Lösung von 25 g (87.61 mmol) *D*-47 in 100 ml THF mit 105 ml (105 mmol, 1.2 äq.) einer 1M Lithiumtriethylborhydrid-Lsg. in THF umgesetzt. Es resultieren 20.88 g (82% d.Th.) Halbaminol *D*-48 als klares Öl.

**(2*S*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(ethoxycarbonyl)-methyl]prolin-*tert.*-butylester (*L*-51)**

Zu einer Suspension von 2.28 g (79.32 mmol, 1.2 äq.) 80%igem Natriumhydrid in Mineralöl und 300 ml THF wird bei 0°C eine Lösung von 20.75 g (79.32 mmol, 18.36 ml, 1.4 äq.) Triethylphosphonoacetat in 50 ml THF zugetropft. Zur vollständigen Deprotonierung wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor 19 g (66.1 mmol) *L*-48 gelöst in 100 ml THF bei -15°C zugetropft werden. Man läßt die klare Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen, rührt ca. 24 h weiter (Produkt im DC nur schwach UV-aktiv) und bricht die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. ab. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum weitestgehend eingengt, der resultierende Rückstand in einem Gemisch (V/V 1:1) von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser aufgenommen, die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, über eine mit Kieselgel beschickte G-4 Fritte abgesaugt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gründlich nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 3:1) erhält man 19.37 g (82% d.Th) *L*-51 als farblose Flüssigkeit, die mit der Zeit kristallisiert. Eine Analyse des *cis/trans* Verhältnisses des Diesters *L*-51 bzw. die präparative Trennung erfolgt nach der Reduktion zum Alkohol.



**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.21-1.30 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 18H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 2H), 2.26 (dd,  $J$  = 14, 1.8 Hz, 0.5H), 2.30 (dd,  $J$  = 14Hz, 1.8 Hz, 0.5H), 2.80 (dd,  $J$  = 14Hz, 3 Hz, 0.3H), 2.96 (dd,  $J$  = 14Hz, 3 Hz, 0.7H), 4.07-4.22 (m, 3H), 4.23-4.43 (m, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.90, 26.96, 27.62, 27.68, 27.75, 27.97, 28.06, 38.15, 39.15, 54.46, 59.94, 60.03, 60.18, 60.33, 79.55, 79.71, 80.64, 153.39, 153.68, 170.99, 171.04, 171.47, 171.62;

**MS** (EI, 80 eV,  $150^\circ\text{C}$ ):  $m/e$  = 357  $[\text{M}]^+$  (3%), 256 (43%), 228 (19%), 200 (27%), 156 (100%), 114 (19%), 111 (31%), 82 (12%), 68 (26%), 57 (98%), 41 (16%);

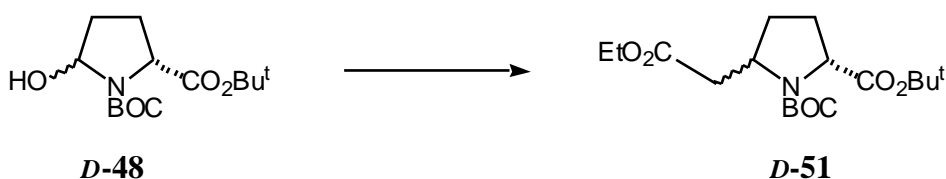
**IR** (KBr):  $\nu$  = 2978 s, 2933 m, 1737 s, 1702 s, 1478 m, 1455 m, 1390 s, 1367 s, 1306 m, 1255 m, 1233 m, 1160 s, 1061 m, 1022 m, 972 w, 944 w, 913 m, 844 m, 774  $\text{m cm}^{-1}$ .

**Fp.:** 65 -  $70^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Hexan / EE 3:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub></b>	(357.44)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 60.48	<b>H</b> 8.74	<b>N</b> 3.92
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 60.58	<b>H</b> 8.10	<b>N</b> 3.95

**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(ethoxycarbonyl)-methyl]prolin-  
*tert.*-butylester (*D*-51)**



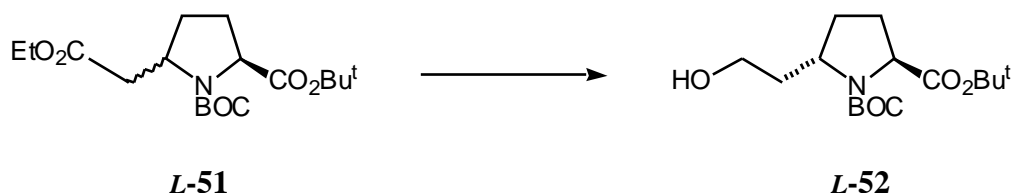
Eine Lösung von 27.30 g (24.6 ml, 121 mmol, 1.6 äq.) Triethylphosphonoacetat und 3 g (104 mmol, 1.4 äq.) 80%igem Natriumhydrid in 300 ml THF werden gemäß Vorschrift *L-51* mit einer Lösung von 20 g (69.6 mmol) Halbaminial *D-48* in 50 ml THF zur Reaktion gebracht. Es resultieren 21.15 g (81% d.Th.) Diester *D-51* als farblose Flüssigkeit, welche mit der Zeit erstarrt.

**Fp.:** 65 -  $69^\circ\text{C}$

(2*S*)-*trans*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)prolin-*tert.*-butylester (*L*-52)

und

(2*S*)-*cis*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)prolin-*tert.*-butylester (*L*-53)



Zu einer vorgelegten Lösung von 1.38 g (63.78 mmol, 1.2 äq.) LiBH<sub>4</sub> in 100 ml Et<sub>2</sub>O, wird bei Raumtemperatur eine weitere Lösung, bestehend aus 19 g (53.10 mmol) Diester *L*-51 in 80 ml Et<sub>2</sub>O, langsam zutropft. Nach Beendigung der Umsetzung wird die klare Reaktionslösung nacheinander mit wässriger 1M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, davon abgesaugt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das verbleibende gelbliche Öl wird über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 1:1) filtriert. Nach Entfernen des Eluents im Vakuum erhält man 13.39 g (80% d.Th.) Alkohol *L*-52/*L*-53 als farbloses Öl, welches mit der Zeit erstarrt. Mittels analytischer HPLC (Eluent: 5% 2-Propanol/ Hexan, Flow/Druck: 2ml/min, 120 bar, UV-Detektion bei 235 nm, *cis* *L*-52 R<sub>t</sub> = 5 min, *trans* *L*-53 R<sub>t</sub> = 5.3 min) wird ein Diastereomerenverhältnis *trans*/*cis* von 95:5 ermittelt. Die Trennung der Diastereomere durch präparative HPLC (Eluent: 3% 2-Propanol/ Hexan, Flow/Druck: 420 ml/min, 70 bar, UV-Detektion bei 235 nm) liefert 11.9 g (71% d.Th.) *trans* Alkohol *L*-53 und 0.51 g (3% d.Th.) *cis* Alkohol *L*-52. Nach dem Eindampfen des Eluents im Vakuum erstarrt der *trans* Alkohol *L*-53 zum farblosen Feststoff und wird aus Ether/Pentan umkristallisiert. Es werden für die Röntgenstrukturanalyse geeignete farblose Kristalle isoliert.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40-1.60 (m, 19H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.07-2.32 (m, 2H), 3.50-3.68 (m, 2H), 4.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.16-4.36 (m, 2H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.61, 27.89, 28.60, 30.04, 37.17, 54.38, 58.54, 60.39, 80.19, 80.58, 155.08, 171.88;

**MS** (EI, 80 eV, 60°C): m/e = 315 [M]<sup>+</sup> (1%), 214 (21%), 186 (7%), 158 (11%), 114 (100%), 57 (52%), 41 (6%);

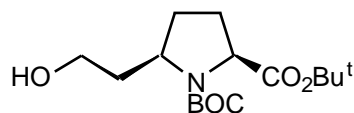
**IR** (KBr):  $\nu = 3547$  s, 3005 m, 3980 s, 2968 s, 2934 m, 2876 m, 1730 s, 1692 s, 1479 m, 1450 m, 1393 s, 1367 s, 1338 m, 1257 w, 1235 s, 1158 s, 1125 m, 1096 m, 1058 m, 1022 m, 913 m, 816 m, 840 m, 796 w, 759 m, 726 m, 705 m, 573 m  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.2^\circ$  ( $c = 1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**FP** = 71 - 72°C

**R<sub>f</sub>** = 0.68 (Hexan / EE 1:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub></b>	(315.40)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 60.93	<b>H</b> 9.27	<b>N</b> 4.44
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 60.70	<b>H</b> 9.22	<b>N</b> 4.69



**L-53**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.49$ -1.50 (m, 1 H), 1.51-1.79 (m, 3 H), 1.85-2.10 (m, 2 H), 2.26 (m, 1 H), 3.59-3.82 (m, 2 H), 4.18 (t,  $J = 17, 8.5$  Hz, 1 H), 4.24-4.34 (m, 1 H), 4.39 (dd,  $J = 11$ Hz, 5.5 Hz, 1 H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.35, 27.93, 28.21, 28.92, 30.38, 37.51, 54.58, 58.83, 60.75, 80.66, 80.98, 155.53, 172.21$ ;

**MS** (EI, 80 eV, 60°C):  $m/e = 315$   $[\text{M}]^+$  (12%), 214 (84%), 203 (4%), 186 (22%), 173 (12%), 158 (39%), 114 (100%), 68 (16%), 57 (77%);

**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3458$  s, 2977 s, 2934 m, 2881 m, 1742 s, 1698 s, 1676 s, 1478 m, 1455 m, 1400 s, 1367 s, 1341 w, 1229 m, 1257 m, 1216 m, 1159 s, 1116 m, 1070 m, 988 m, 855 m, 773 m  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.2^\circ$  ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

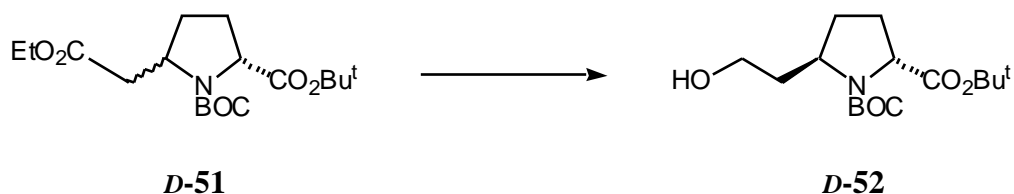
**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Hexan / EE 1:1), blau, Anisaldehyd

**HRMS** für  $[\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_5]^+$  **ber.:** 315.20678 **gef.:** 315.204573

**(2R)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)prolin-tert.-butylester (D-52)**

und

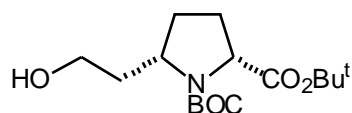
**(2R)-cis-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)prolin-tert.-butylester (D-53)**



Gemäß Vorschrift *L-52* wird eine Lösung von 1.53 g (70.5 mmol, 1.2 äq.) LiBH<sub>4</sub> in 100 ml Et<sub>2</sub>O mit einer weiteren Lösung von 21 g (58.75 mmol) Diester *D-51* in 80 ml Et<sub>2</sub>O umgesetzt. Es resultieren 13.88 g (75% d.Th.) Alkoholgemisch *D-52/D-53* in einem Diastereomerenverhältnis von 98:2. Die präparative HPLC-Trennung liefert 12.74 g (68% d.Th.) **D-52** und 0.26 g (0.01% d.Th.) **D-53**.

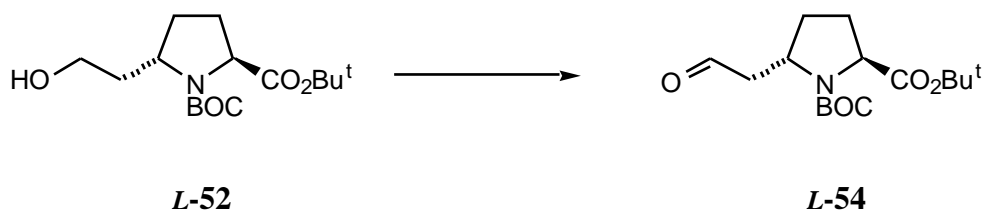
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.9^{\circ} \quad (c = 1.18, \text{CHCl}_3)$$

FP.: 71 - 72°C



**D-53**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.2^{\circ} \quad (c = 1.63, \text{CHCl}_3)$$

**(2S)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(formylmethyl)prolin-tert.-butylester (L-54)****Swern-Oxidation**

Zu einer Lösung von 1.49 ml (17.3 mmol, 1.1 äq.) Oxalylchlorid in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden bei -60°C langsam 2.4 ml (34.7 mmol, 2.2 äq.) DMSO zugetropft, wobei neben einer spontanen Gasentwicklung die Temperatur auf -45°C ansteigt. Die klare Lösung wird 10 min nachgerührt und bei -60°C mit einer Lösung von 5g (15.85 mmol) Alkohol **L-52** in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Die nun silbrige Reaktionsmischung wird für 30 min gerührt, wobei die Temperatur auf -35°C ansteigt. Bei dieser Temperatur werden 13.5 ml (79 mmol, 5 äq.) Hünig-Base zugetropft und der Reaktionsansatz im Anschluß auf Raumtemperatur gebracht. Die nun resultierende klare Lösung wird mit Wasser auf das doppelte Volumen aufgefüllt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg., Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Vom Trockenmittel abgesaugt und im Vakuum eingedampft wird der verbleibende Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 3:1) filtriert. Anschließend im Vakuum vom Eluent befreit erhält man 4.82 g (89% d.Th.) Aldehyd **L-54** als gelbliches Öl.

**Dess-Martin-Periodinan (DMP) Oxidation**

Eine Lösung von 10.5 g (24.7 mmol, 1.3 äq.) DMP-Reagenz in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 6 g (19 mmol) Alkohol **L-52** in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Nach 30 min wird die Reaktionsmischung mit Et<sub>2</sub>O auf das doppelte Volumen aufgefüllt und in eine Lösung gegossen, die aus einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. mit einem siebenfachen Überschuß an Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> besteht, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Diese Mischung wird solange gerührt bis der ausgefallene Feststoff in Lösung gegangen ist. Die beiden Phasen werden getrennt und die organische nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. sowie Wasser ausgeschüttelt. Nach anschließendem Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Absaugen vom Trockenmittel und Eindampfen im Vakuum erhält man 5.35 g (90% d.Th.) des Aldehyds **L-54**, welcher spontan kristallisiert. Umkristallisiert aus (Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:1) erhält man **L-54** in Form von feinen, farblosen Kristallen.

**TEMPO-Oxidation**

Ein Zweiphasensystem bestehend aus 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / 200 ml 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (V/V 1:2) wird nacheinander mit 565 mg (4.75 mmol, 0.3 äq.) KBr, 24 mg (0.15 mmol, 0.01 äq.) TEMPO-Reagenz und 5 g (15.85 mmol) Alkohol **L-52** versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung kräftig gerührt, sodaß eine gut durchmischte Suspension entsteht. Dazu wird portionsweise Natriumhypochlorid-Lösung zugetropft, wobei sich die Suspension dunkelrot färbt. Mit fortschreitender Umsetzung tritt eine Entfärbung der Reaktionsmischung ein. Nach 45 min und drei Cyclen der Oxidationsmittelzugabe ist die Umsetzung beendet (DC-Kontrolle der organischen Phase) und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit 10%iger wässriger (20 ml) Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg., 50 ml neutralem Phosphatpuffer und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abtrennen vom Trockenmittel und Eindampfen im Vakuum erhält man 4.46 g (90% d.Th.) Aldehyd **L-54** in Form eines gelblichen Öls, daß ohne weitere Reinigungsschritte sofort weiter umgesetzt werden kann.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36-1.56 (m, 18H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 2H), 2.40-2.56 (m, 1H), 2.80 (ddd, J = 6.5Hz, 2Hz, 1Hz, 0.3H), 2.92 (ddd, J = 6.5Hz, 2Hz, 1Hz, 0.7H), 4.16 (dd, J = 7Hz, 3 Hz, 1H), 4.32-4.60 (m, 1H), 9.72 (t, J = 1Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.35, 27.85, 28.19, 28.27, 28.35, 28.58, 29.79, 48.87, 49.66, 52.66, 52.90, 60.35, 60.46, 80.12, 80.50, 81.09, 153.84, 171.61, 171.73, 200.62;

**MS** (EI, 80 eV, 80°C): m/e = 313 [M]<sup>+</sup>(2%), 285 (8%), 256 (5%), 229 (5%), 212 (48%), 210 (5%), 184 (35%), 156 (46%), 128 (5%), 112 (100%), 82 (14%), 68 (42%), 57 (89%);

**IR** (KBr): ν = 3462 w, 3422 w, 3351 w, 3006 m, 2978 s, 2935 m, 2824 m, 2724 m, 1737 s, 1719 s, 1687 s, 1481 m, 1455 m, 1403 s, 1366 m, 1335 m, 1290 m, 1257 w, 1229 s, 1161 s, 1132 s, 1090 w, 1071 w, 1016 w, 928 m, 854 m, 844 m, 779 w cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.6^\circ$  (c = 0.32, CHCl<sub>3</sub>)

**Fp.:** 100 - 101°C

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (Hexan / EE 3:1), blau-gelb, Anisaldehyd-Reagenz

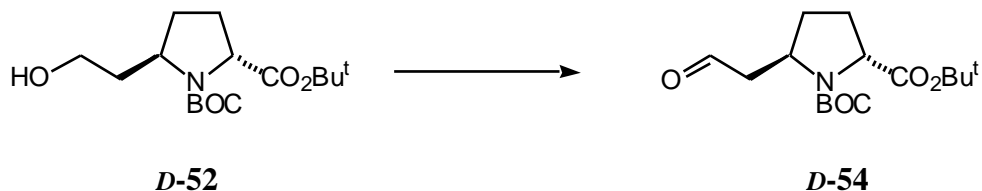
**HRMS** für [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

**ber.:** 313.188923

**gef.:** 313.18921

**C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>** (313.39)

**(2*R*)-trans-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(formylmethyl)prolin-*tert.*-butylester**  
(*D*-54)



Analog Vorschrift *L*-54 wird eine Lösung von 5 g (15.85 mmol) Alkohol *D*-52 in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit einer weiteren Lösung von 3.23 g (7.60 mmol, 1.2 äq.) DMP-Reagenz in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Man isoliert 4.42 g (89% d.Th.) Aldehyd *D*-54 als farblosen Feststoff.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.8^{\circ} \quad (c = 0.68, \text{CHCl}_3)$$

Fp.: 100 - 101°C

**(2*S*)-trans-(*Z*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-methoxycarbonyl)-2'-propenyl]prolin-*tert.*-butylester** (*L*-60)



Bei -78°C wird eine Suspension von 2.5 g (22.8 mmol, 1.1 äq.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam mit einer Lösung von 7.88 g (23.81 mmol, 1.15 äq.) Phosphonoglycinat **38** in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Nach 1h wird eine Lösung von 6.50 g (20.71 mmol) Aldehyd *L*-54 in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft. Nach weiteren 1 1/2h bei -78°C wird die Reaktion (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 10 ml gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. abgelöscht und der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur gebracht. Anschließend wird mit Wasser auf das doppelte Volumen aufgefüllt, die Phasen getrennt und die wässrige mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, davon abgesaugt und im Vakuum vom Solvens befreit. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch (Hex/EE 2:1) an Kieselgel aufgereinigt. Nach Entfernen des Eluents im Vakuum erhält man 8.80 g (82% d.Th.) *L*-60 als schwach gelbliches Harz.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.41 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.57-1.73 (m, 1H), 1.81-2.26 (m, 3H), 2.29-2.44 (m, 1H), 2.47-2.66 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 3H), 4.00-4.25 (m, 2H), 5.08-5.21 (m, 2H), 6.20 (br s, 0.4H), 6.48 (t, J = 8Hz, 0.6H), 6.68 (t, J = 8Hz, 0.4H), 6.92 (br s, 0.6H), 7.30-7.42 (m, 5H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 27.46, 27.84, 27.90, 28.00, 28.17, 28.24, 28.53, 28.77, 32.30, 32.95, 33.97, 52.27, 52.38, 56.75, 57.64, 60.42, 60.64, 66.84, 67.11, 67.38, 79.60, 80.01, 80.09, 80.78, 80.90, 80.97, 126.58, 127.95, 128.03, 128.14, 128.27, 128.38, 128.48, 131.58, 133.94, 135.81, 136.05, 153.94, 154.08, 154.15, 164.75, 164.93, 171.83;

**MS** (EI, 80 eV, 150°C): m/e = 518 [M]<sup>+</sup>(0.3%), 462 (0.3%), 417 (3%), 389 (5%), 362 (3%), 345 (6%), 317 (22%), 270 (46%), 209 (74%), 114 (100%), 91 (57%), 68 (15%), 57 (69%);

**IR** (KBr, Film):  $\nu$  = 3306 s, 2976 s, 1731 s, 1701 s, 1500 s, 1391 s, 1367 s, 1256 s, 1222 s, 1154 s, 1049 s, 1005 w, 969 w, 915 w, 844 m, 771 s, 754 s, 698 m cm<sup>-1</sup>.

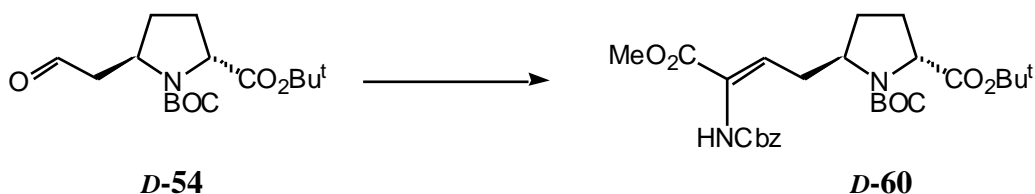
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.3^{\circ}$  (c = 0.68, CHCl<sub>3</sub>)

**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Hexan / EE 1:1), sand, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für [C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup>      **ber.:** 518.2628      **gef.:** 518.2644

**C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>**      (518.61)

**(2S)-trans-(Z)-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(N-benzyloxycarbonyl)-3'-methoxycarbonyl)-2'-propenyl]prolin-tert.-butylester (D-60)**



Analog Vorschrift **L-60** wird eine Lösung von 5.70 g (17.22 mmol, 1.2 äq.) Phosphonoglycinat **38** in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit einer Suspension von 1.77 g (15.78 mmol, 1.1 äq.) KOtBu in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Die resultierende Lösung wird mit 4.5 g (14.35 mmol) Aldehyd **D-54** gelöst in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> umgesetzt. Man isoliert 6.10 g (82% d.Th.) **D-60** als gelbliches Harz.

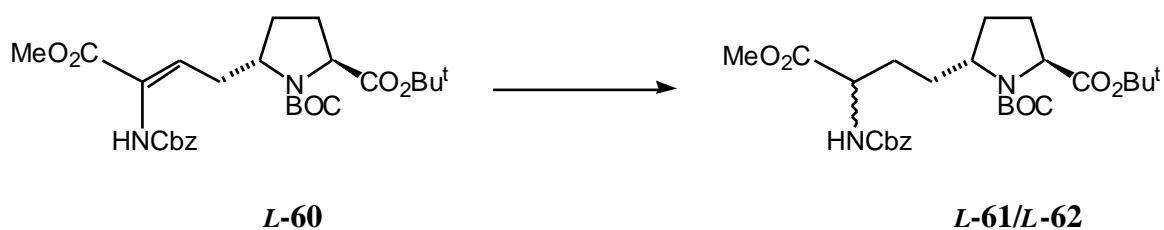
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59.5^{\circ}$  (c = 2.42, CHCl<sub>3</sub>)



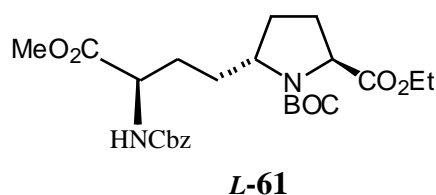
(2*S*,3'*S*)-*trans*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-*tert.*-butylester (*L*-61)

und

(2*S*,3'*R*)-*trans*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-*tert.*-butylester (*L*-62)



Eine Lösung von 7 g (13.4 mmol) *L*-60 in 100 ml Essigester wird mit 4 g Hydrierkatalysator (5% Pt/C) versetzt und 4 Tage in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur mit einem Startdruck von 3 bar hydriert. Die Umsetzung wird mittels analytischer HPLC detektiert (Eluent: 3% 2-Propanol/Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck: 2 ml/min 120 bar). Zwecks Aufarbeitung wird über Celitte abgesaugt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 2:1) aufgereinigt. Man erhält 6.30 g (90% d.Th.) *L*-61/*L*-62 als Epimerengemisch in Form eines zähen, farblosen Öls. Die Trennung mittels präparativer HPLC (Eluent: 3% 2-Propanol/Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck : 470 ml/min, 70 bar) liefert 4.11 g (58% d.Th.) *L*-61 ( $R_t$ : 6 min) und 2.06 g (29% d.Th.) *L*-62 ( $R_t$ : 7 min) sowie 120 mg (2% d.Th.) *L*-60 ( $R_t$ : 7.5 min) als zähe, farblose Öle.



<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.25-2.25 (m, 26H), 3.67-3.86 (m, 4H), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.09 (d,  $J$  = 7.5Hz, 0.7H), 4.15 (d,  $J$  = 7.5Hz, 0.3H), 4.30-4.44 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.38 (br d,  $J$  = 7.5Hz, 0.4H), 5.51 (br d,  $J$  = 7.5Hz, 0.6H), 7.28-7.37 (m, 5H);

<sup>13</sup>C-NMR (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 27.36, 27.50, 27.83, 27.90, 28.20, 28.28, 28.50, 29.32, 29.74, 29.91, 30.39, 35.05, 52.02, 52.30, 53.63, 53.82, 57.50, 60.32, 66.77, 66.92, 79.63, 80.82, 126.72, 127.91, 127.98, 128.12, 128.38, 136.24, 153.86, 154.18, 155.71, 155.88, 172.01, 172.74 ;

**MS** (EI, 80 eV, 200°C):  $m/e = 520 [M]^+(0.4\%), 464 (0.6\%), 414 (19\%), 391 (4\%), 363 (8\%), 319 (100\%), 211 (13\%), 114 (15\%), 91 (76\%), 57 (46\%);$

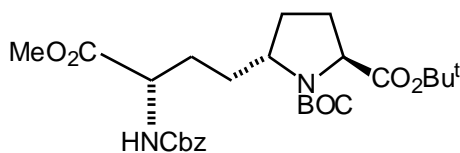
**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3393 \text{ s}, 2975 \text{ s}, 2933 \text{ s}, 1737 \text{ s}, 1700 \text{ s}, 1528 \text{ s}, 1391 \text{ m}, 1366 \text{ m}, 912 \text{ s}, 843 \text{ s}, 755 \text{ s}, 739 \text{ s}, 698 \text{ s}, 575 \text{ m}, 464 \text{ m cm}^{-1}.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57.8^\circ (c = 1.24, \text{CHCl}_3)$

$R_f = 0.60$  (Hexan / EE 1:1), hellblau, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für  $[\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8]^+$       **ber.:** 520.27847      **gef.:** 520.27905

**C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>**      (520.62)



**L-62**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.25\text{-}1.72 \text{ (m, 22H)}, 1.77\text{-}1.92 \text{ (m, 2H)}, 1.95\text{-}2.24 \text{ (m, 2H)}, 3.64\text{-}3.77 \text{ (m, 3H)}, 3.79\text{-}3.88 \text{ (m, 0.3H)}, 3.91\text{-}4.01 \text{ (m, 0.7H)}, 4.10 \text{ (d, } J = 7.5\text{Hz, 0.7H)}, 4.61 \text{ (d, } J = 7.5\text{Hz, 0.3H)}, 4.31\text{-}4.42 \text{ (m, 1H)}, 5.11 \text{ (s, 3H)}, 5.36 \text{ (br d, } J = 7.5\text{Hz, 0.3H)}, 5.59 \text{ (br d, } J = 7.5\text{Hz, 0.7H)}, 7.28\text{-}7.37 \text{ (m, 5H)};$

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 26.82, 27.45, 27.52, 27.85, 27.92, 28.22, 28.29, 28.44, 28.51, 29.20, 29.59, 30.15, 30.48, 52.22, 52.32, 53.77, 53.98, 57.48, 60.41, 60.48, 66.83, 66.94, 79.69, 80.85, 127.96, 127.99, 128.14, 128.40, 136.26, 153.97, 154.25, 155.69, 155.92, 171.93, 172.02, 172.68;$

**MS** (EI, 80 eV, 150°C):  $m/e = 520 [M]^+(0.5\%), 462 (0.7\%), 419 (24\%), 319 (100\%), 114 (15\%), 91 (67\%), 57 (78\%), 14 (41\%);$

**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3393 \text{ s}, 2975 \text{ s}, 2933 \text{ s}, 1737 \text{ s}, 1700 \text{ s}, 1528 \text{ s}, 1391 \text{ m}, 1366 \text{ m}, 912 \text{ s}, 843 \text{ s}, 755 \text{ s}, 739 \text{ s}, 698 \text{ s}, 575 \text{ m}, 464 \text{ m cm}^{-1}.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.4^\circ (c = 1.14, \text{CHCl}_3);$

$R_f = 0.60$  (Hexan / EE 1:1), hellblau, Anisaldehyd-Reagenz

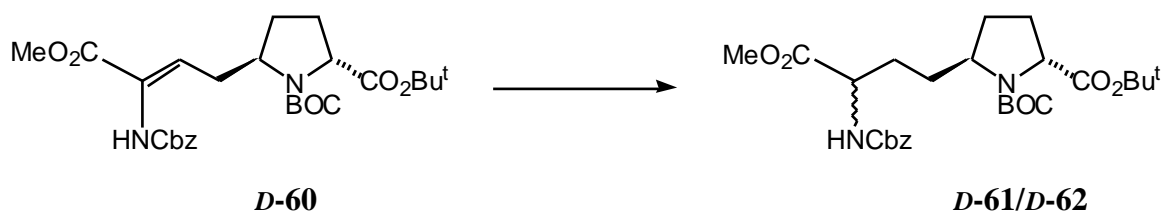
**HRMS** für  $(M^+ - \text{BOC}): [\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6]^+$       **ber.:** 419.21821      **gef.:** 419.21890

**C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>**      (520.62)

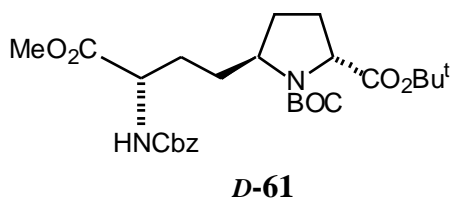
**(2*R*,3'*R*)-trans-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-*tert.*-butylester (*D*-61)**

und

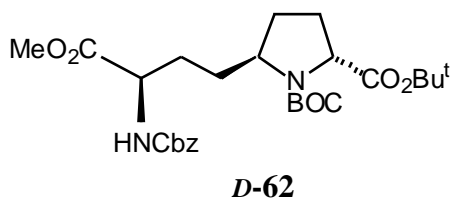
**(2*R*,3'*S*)-trans-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(3'-amino-(*N*-benzyloxycarbonyl)-3'-(methoxycarbonyl)-propyl]prolin-*tert.*-butylester (*D*-62)**



Eine Lösung von 5 g (9.64 mmol) *D*-60 in 80 ml Essigester wird mit 2 g Katalysator (10% Pt/C) versetzt und analog Vorschrift *L*-61/*L*-62 hydriert. Man isoliert 2.61 g (52% d.Th.) *D*-61 und 1.74 g (34% d.Th.) *D*-62.

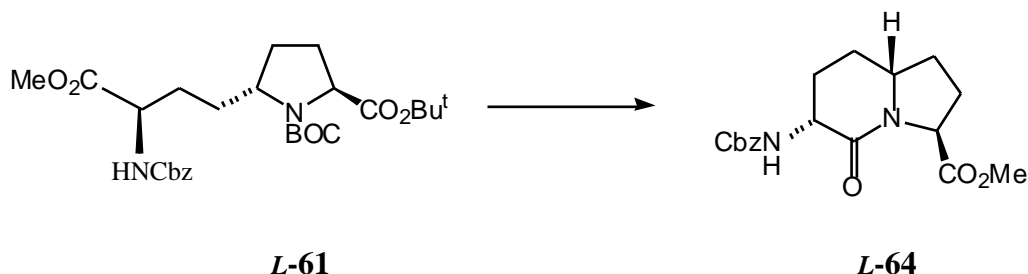


$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.5^{\circ}$  ( $c = 2.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.5^{\circ}$  ( $c = 1.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**(3*R*,6*R*,9*S*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(methoxycarbonyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan (*L*-64)**



Eine Lösung von 4 g (7.69 mmol) *L*-61 in 70 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird solange mit HCl-Gas versetzt, bis kein Edukt mehr im DC dedektierbar ist. Die Lösung wird anschließend zur totalen Trockene gebracht und der resultierende schaumartige Rückstand unter Zusatz von 0.4 ml DMF in 80 ml MeOH aufgenommen. Die Lösung wird vorsichtig unter Eiskühlung mit 3.3 ml (46.2 ml, 6 äq.) SOCl<sub>2</sub> versetzt. Nach Abklingen der stark exothermen Reaktion wird 2 h am Rückfluß gekocht und anschließend im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird erneut in 80 ml MeOH gelöst, mit 3.9 ml (23 mmol, 3 äq.) Hünig-Base versetzt und für weitere 24 h am Rückfluß gekocht. Nach vollständiger Cyclisierung wird im Vakuum eingedampft und der dunkle Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE/MeOH 2:1:0.5) filtriert. Nach dem Eindampfen des Eluent im Vakuum resultiert ein gelblich, viskoses Öl, daß bei Raumtemperatur erstarrt. Umkristallisiert aus Ether/Pentan erhält man 1.59 g (60% d.Th.) *L*-64 als feinkristallinen farblosen Feststoff. Umkristallisiert aus einem 15%igem 2-Propanol/Hexan-Gemisch erhält man für die Röntgenstrukturanalyse geeignete feine, farblose Nadeln. Die abschließende Reinheitskontrolle erfolgt durch analytische HPLC (Eluent: 15% 2-Propanol /Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck: 2 ml/min, 120 bar, R<sub>t</sub>: 10 min).

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44-1.69 (m, 3H), 1.85-2.01 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.44-2.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 4.60 (t, J = 7.5Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.85 (br s, 1 H), 7.28-7.37 (m, 5H);

**<sup>2</sup>H,<sup>1</sup>H-Cosy-90** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Angabe der Kreuzpeaks δ<sub>x</sub> /δ<sub>y</sub>: 1.50/1.65, 1.50/2.10, 1.50/2.50, 1.50/3.85, 1.60/1.95, 1.60/2.25, 1.60/3.85, 1.60/4.10, 1.60/4.20, 1.95/2.25, 1.95/4.60, 2.10/2.50, 2.10/3.85, 2.20/3.80, 2.30/4.60, 2.50/4.20, 4.20/5.85;

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.08, 26.32, 27.95, 50.34, 52.36, 56.24, 58.34, 66.73, 127.98, 128.44, 136.39, 168.54, 172.01;

**MS** (EI, 80 eV, 160°C):  $m/e = 346 [M]^+(29\%), 287 (53\%), 255 (6\%), 239 (12\%), 211 (12\%), 179 (31\%), 151 (12\%), 108 (20\%), 91 (100\%), 79 (10\%), 65 (6\%), 28 (6\%);$

**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3295 \text{ s}, 2977 \text{ m}, 2947 \text{ m}, 1749 \text{ s}, 1717 \text{ s}, 1644 \text{ s}, 1557 \text{ s}, 1523 \text{ s}, 1435 \text{ s}, 1368 \text{ s}, 1314 \text{ s}, 1258 \text{ s}, 1203 \text{ s}, 1177 \text{ s}, 1127 \text{ m}, 1068 \text{ m}, 1026 \text{ m}, 1015 \text{ m}, 1003 \text{ m}, 971 \text{ m}, 912 \text{ m}, 884, 857 \text{ m}, 808 \text{ m}, 800 \text{ m}, 775 \text{ m}, 752 \text{ m}, 740 \text{ m}, 699 \text{ s cm}^{-1}.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -118^\circ$  ( $c = 0.45, \text{CHCl}_3$ )

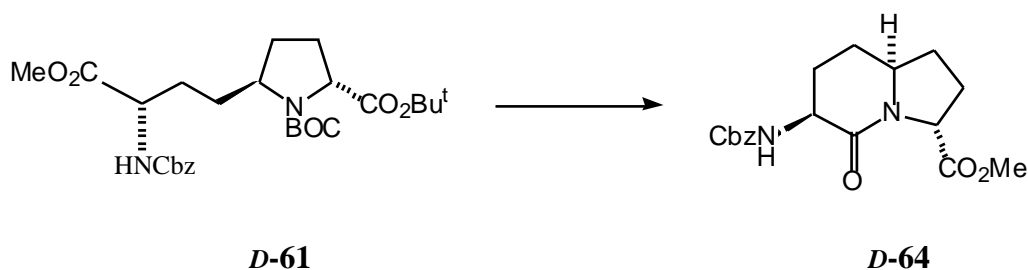
**Fp:** 89 - 90°C

**R<sub>f</sub>** = 0.45 (Hexan/EE/MeOH 2:1:0.5), braun, Cer-Reagenz

**HRMS** für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5]^+$       **ber.:** 346.15287      **gef.:** 346.15300

**C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>**      (346.38)

**(3*S*,6*S*,9*R*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(methoxycarbonyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan (*D*-64)**

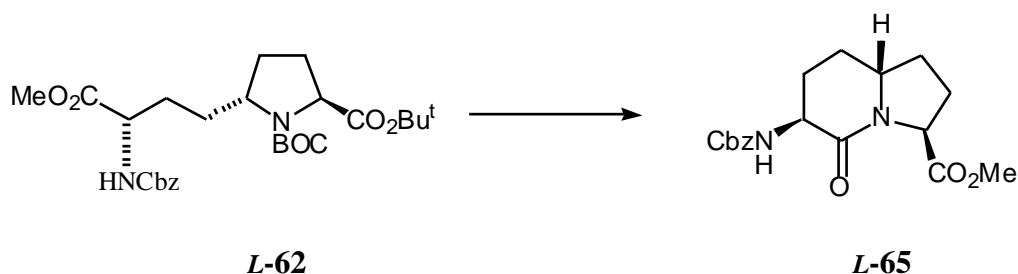


Analog Vorschrift **L-64** wird eine Lösung von 2.16 g (4.15 mmol) **D-61** in 70 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit trockenem HCl-Gas behandelt und anschließend mit 2.1 ml (30 mmol, 3.58 g, 7.2 äq.)  $\text{SOCl}_2$  in 70 ml MeOH unter Zusatz von 0.2 ml DMF verestert. Die Cyclisierung erfolgt in Gegenwart von 2.5 ml (15 mmol, 1.93 g, 3.6 äq.) Hünig-Base in 70 ml MeOH. Es werden 610 mg (42% d.Th.) **D-64** als farbloser Feststoff isoliert.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +115^\circ$  ( $c = 0.78, \text{CHCl}_3$ )

**Fp:** 88 - 90°C

**(3*S*,6*R*,9*S*)-2-Oxo-3-amino(*N*-benzyloxycarbonyl)-9-(methoxycarbonyl)-1-azabicyclo[4.3.0]nonan (*L*-65)**



Analog Vorschrift *L*-64 wird eine Lösung von 3.38 g (6.49 mmol) *L*-62 in 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit trockenem HCl-Gas versetzt und anschließend mit 2.8 ml (38.9 mmol, 4.6 g, 6 äq.) SOCl<sub>2</sub> in 80 ml MeOH unter Zusatz einer katalytischen Menge DMF verestert. Die Cyclisierung erfolgt in Gegenwart von 3.3 ml (19.47 mmol, 2.50 g, 3 äq.) Hünig-Base in 80 ml MeOH. Es werden 1.61 g (71% d.Th.) *L*-65 als farbloser Feststoff isoliert. Die abschließende Reinheitskontrolle erfolgt durch analytische HPLC (Eluent: 15% 2-Propanol /Hexan, UV-Detektion bei 254 nm, Flow/Druck: 2 ml/min, 120 bar, R<sub>t</sub>: 12 min).

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.41-1.61 (m, 2H), 1.70-1.89 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.32-2.45 (m, 1H), 2.49-2.62 (m, 1H), 3.66-3.80 (m, 4H), 4.07-4.19 (m, 1H), 4.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.53 (br s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H);

**<sup>2</sup>H, <sup>1</sup>H-Cosy-90** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Angabe der Kreuzpeaks δ<sub>x</sub>/δ<sub>y</sub>: 1.50/1.81, 1.50/2.15, 1.50/2.40, 1.50/3.75, 1.81/2.15, 1.81/2.40, 1.81/2.56, 1.81/3.75, 1.81/4.12, 1.81/4.96, 2.37/3.75, 2.37/4.96, 2.56/4.12, 4.12/5.06;

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.41, 27.84, 28.46, 32.82, 52.22, 57.77, 60.02, 66.67, 127.88, 127.90, 128.38, 136.43, 156.54, 167.41, 172.64 ;

**MS** (EI, 80 eV, 150°C): m/e = 346 [M]<sup>+</sup>(17%), 287 (31%), 255 (6%), 239 (4%), 211 (11%), 183 (17%), 167 (9%), 151 (6%), 108 (16%), 91 (100%), 79 (8%), 65 (7%);

**IR** (KBr, Film): ν = 3335 s, 3098 w, 3061 w, 3033 w, 2950 m, 2869 w, 1722 s, 1652 s, 1558 w, 1525 s, 1445 s, 1363 m, 1319 m, 1243 m, 1201 m, 1176 m, 1141 w, 1084 m, 1060 m, 1016 m, 959 w, 916 m, 879 w, 777 m, 734 s, 699 s, 642 w, 584 w cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -95° (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>)

**Fp**: 72 - 73°C

**R<sub>f</sub>** = 0.40 (Hexan / EE / MeOH 2:1:0.5), braun, Cer-Reagenz

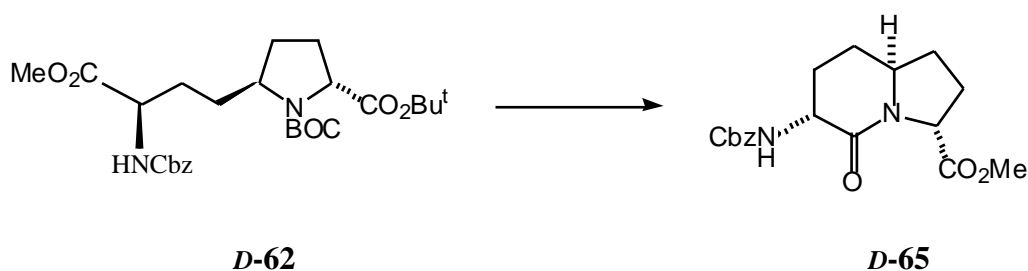
HRMS für  $[C_{18}H_{22}N_2O_5]^+$ 

ber.: 346.15287

gef.: 346.15267

 $C_{18}H_{22}N_2O_5$  (346.38)

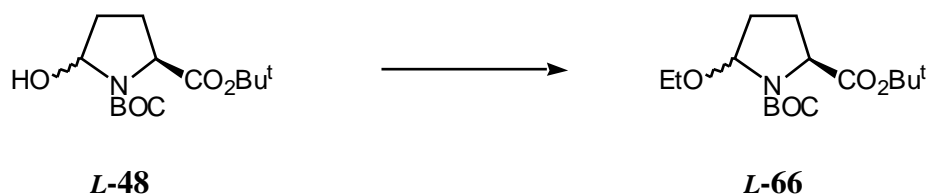
**(3*R*,6*S*,9*R*)-2-Oxo-3-amino(N-benzyloxycarbonyl)-9-(methoxycarbonyl)-1-azbicyclo[4.3.0]nonan (*D*-65)**



Analog Vorschrift *L*-64 wird eine Lösung von 1.74 g (3.34 mmol) *D*-62 in 70 ml  $CH_2Cl_2$  mit trockenem HCl-Gas behandelt und anschließend mit 1.45 ml (20 mmol, 2.38 g, 6 äq.)  $SOCl_2$  in 70 ml MeOH unter Zusatz einer katalytischen Menge DMF verestert. Die Cyclisierung erfolgt in Gegenwart von 1.7 ml (10 mmol, 1.29 g, 3 äq.) Hünig-Base in 60 ml MeOH. Es werden 570 mg (48 % d.Th.) *D*-65 als farblose Kristalle isoliert.

**Fp:** 73 - 74°C $[\alpha]_D^{20} = +98^\circ$  ( $c = 1.09$ ,  $CHCl_3$ )

## 10.3 Synthese unnatürlicher 5-Prolinderivate

(2*S*,5*R/S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(ethoxy)prolin-*tert.*-butylester (*L*-66)

Nach Vorschrift *L*-34 werden 18 g (62.64 mmol) Halbaminol *L*-48 in 100 ml Ethanol mit 0.7 g Pyridinium-*p*-toluolsulfonat umgesetzt. Man isoliert 15.8 g (80% d.Th.) *L*-66 als farblose Flüssigkeit.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.15-1.23 (m, 1H), 1.45-1.52 (m, 18H), 1.75-2.20 (m, 3H), 2.23-2.58 (m, 1H), 3.45-3.87 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 5.21 (d, J = 4.9Hz, 0.17H), 5.27 (d, J = 4.9Hz, 0.13H), 5.35 (d, J = 4.9Hz, 0.35H), 5.38 (d, J = 4.9Hz, 0.35H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.11, 15.34, 26.96, 27.83, 28.06, 28.10, 30.29, 31.25, 32.30, 32.97, 59.86, 60.21, 62.20, 62.76, 63.41, 64.02, 80.09, 80.18, 80.51, 80.80, 86.86, 87.76, 153.72, 154.11, 154.38, 171.46, 171.63, 171.72;

**MS** (EI, 80 eV, 40°C): m/e = 315 [M+1]<sup>+</sup> (0.20%), 270 (8%), 214 (28%), 186 (8%), 170 (8%), 158 (17%), 114 (100%), 68 (24%), 57 (75%);

**IR** (KBr, Film): ν = 2977 s, 2932 m, 2879 w, 1742 s, 1709 s, 1479 m, 1456 m, 1391 s, 1367 s, 1328 m, 1305 w, 1256 m, 1220 w, 1157 s, 1112 w, 1082 s, 1040 w, 998 m, 973 m, 947 w, 892 w, 852 m, 843, 798 w, 773 m, 751 w, 584 w, 465 w cm<sup>-1</sup>.

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Hexan / EE 3:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

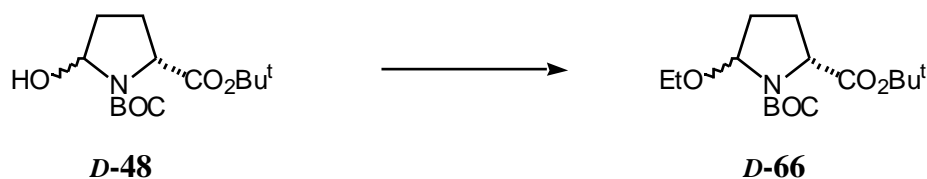
**HRMS** für [C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>

**ber.:** 315.204573

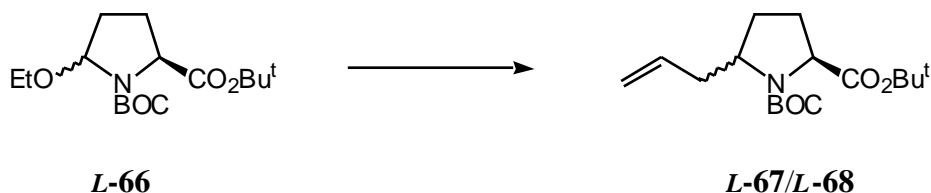
**gef.:** 315.20785

**C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>** (315.40)

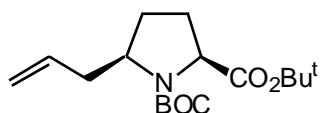


**(2*R*,5*R*/*S*)-1-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-5-(ethoxy)prolin-*tert*.-butylester (D-66)**

Nach Vorschrift *L-34* werden 15 g (52.20 mmol) Halbaminal *D-48* in 80 ml Ethanol mit 0.5 g Pyridinium-p-toluolsulfonat umgesetzt. Man isoliert 13.33 g (81% d.Th.) *D-66* als farblose Flüssigkeit.

**(2*S*)-cis-1-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-5-allyl-prolin-*tert*.-butylester (L-67)****und****(2*S*)-trans-1-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-5-allyl-prolin-*tert*.-butylester (L-68)**

Nach Vorschrift *L-35* wird eine Lösung von 10 g (31.70 mmol) *L-66* und 12.5 ml (79.26 mmol, 9.05 g, 2.5 äq.) Allyltrimethylsilan in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 7.9 ml (63.40 mmol, 8.99 g, 2 äq.) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O umgesetzt. Man isoliert 7.89 g (80% d.Th.) Diastereomergemisch *L-67/L-68* als farblose Flüssigkeit. Die Trennung der Diastereomere mittels präparativer HPLC (Eluent: 5% Essigsäureethylester / Hexan, RI Detektion, Flow/ Druck: 470 ml/min, 70 bar) liefert 6.12 g (62% d.Th.) *cis*-Allylladdukt *L-67* (R<sub>t</sub>: 5.5 min) als farblose Flüssigkeit und 1.72 g (17% d.Th.) *trans*-Allylladdukt *L-68* (R<sub>t</sub>: 4.5 min) als farblosen Feststoff, welcher aus einem Ether/Pentan-Gemisch umkristallisiert wird.

**L-67**

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.41-1.48 (m, 18H), 1.69-2.01 (m, 2H), 2.09-2.66 (m, 3H), 2.55-2.66 (m, 0.4H), 2.78-2.81 (m, 0.6H), 3.75-3.86 (m, 0.4H), 3.88-4.01 (m, 0.6H), 4.06-4.22 (m, 1H), 5.02 (d, J = 9Hz, 1H), 5.0 (d, J = 15Hz, 1H), 5.71-5.98 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (69.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.81, 28.20, 28.69, 29.24, 38.04, 38.86, 57.96, 60.64, 79.50, 80.54, 116.53, 135.37, 153.53, 172.01, 172.22;

**MS** (EI, 80 eV, 40°C): m/e = 311 [M]<sup>+</sup>, (0.2%), 270 (38%), 182 (19%), 170 (81%), 114 (100%), 110 (92%), 68 (44%), 57 (99%), 41 (48%);

**IR** (KBr, Film): ν = 3076 w, 3002 w, 2977 s, 2932 w, 2879 w, 1743 m, 1701 s, 1640 w, 1478 m, 1455 m, 1391 s, 1366 s, 1295 w, 1256 m, 1214 m, 1156 s, 1106 w, 1033 w, 996 w, 971 w, 912 m, 842 m, 771 m, 634 w cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 24.3° (c = 4.36, CHCl<sub>3</sub>)

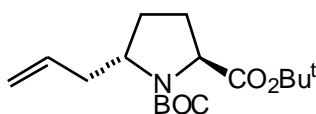
**R<sub>f</sub>** = 0.52 (Hexan / EE / 6:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für [C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

**ber.:** 311.209659

**gef.:** 311.20788

**C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>** (311.42)

**L-68**

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42-1.50 (m, 18H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.93-2.25 (m, 3H), 2.37-2.48 (m, 0.4H), 2.56-2.63 (m, 0.6H), 3.87-3.98 (m 0.4H), 4.00-4.10 (m, 0.6H), 4.11- 4.21 (m, 1H), 5.01-5.10 (m, 2H), 5.66-5.86 (m, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 26.64, 27.45, 27.81, 27.89, 27.95, 28.28, 28.36, 28.46, 28.65, 38.14, 39.13, 57.46, 60.61, 79.56, 80.78, 117.03, 117.08, 135.18, 135.24, 153.80, 154.29, 172.10, 172.19$ ;

**MS** (EI, 80 eV,  $60^\circ\text{C}$ ):  $m/e = 311 [\text{M}]^+, (0.2\%), 270 (22\%), 210 (9\%), 182 (14\%), 170 (40\%), 154 (70\%), 114 (100\%), 110 (63\%), 68 (24\%), 57 (94\%), 41 (22\%)$ ;

**IR** (KBr):  $\nu = 3466 \text{ w}, 3362 \text{ w}, 3086 \text{ w}, 3004 \text{ w}, 2779 \text{ s}, 2935 \text{ w}, 2890 \text{ w}, 1742 \text{ s}, 1691 \text{ s}, 1641 \text{ w}, 1479 \text{ w}, 1453 \text{ w}, 18.92 \text{ s}, 1364 \text{ s}, 1336 \text{ m}, 1318 \text{ w}, 1297 \text{ w}, 1254 \text{ m}, 1224 \text{ s}, 1156 \text{ s}, 1124 \text{ w}, 1044 \text{ w}, 960 \text{ w}, 911 \text{ m}, 858 \text{ m}, 845 \text{ m}, 798 \text{ m}, 770 \text{ m}, 730 \text{ w}, 700 \text{ w}, 563 \text{ w}, 493 \text{ w}, 463 \text{ w cm}^{-1}$ .

**Fp.:**  $65 - 67^\circ\text{C}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.3^\circ$  ( $c = 1.07, \text{CHCl}_3$ )

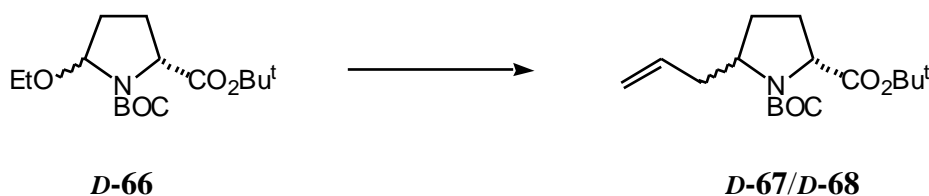
**R<sub>f</sub>** = 0.60 (Hexan / EE 6:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub></b>	(311.42)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 65.57	<b>H</b> 9.39	<b>N</b> 4.50
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 65.53	<b>H</b> 9.02	<b>N</b> 4.39

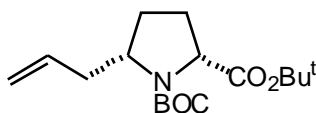
**(2R)-cis-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-allyl-prolin-tert.-butylester (D-67)**

und

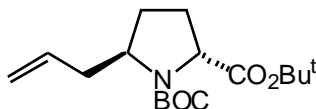
**(2R)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-allyl-prolin-tert.-butylester (D-68)**



Analog den Vorschrift **L-35** wird eine Lösung von 12 g (38.01 mmol) **D-66** und 18.3 ml (114 mmol, 13 g 3 äq.) Allyltrimethylsilan in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit 9.5 ml (76 mmol, 10.7 g, 2 äq.)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  umgesetzt. Man isoliert 7.89 g (80% d.Th.) Diastereomerenmisch **D-67/D-68** als farblose Flüssigkeit. Nach der HPLC-Trennung werden 8.84 g (74% d.Th.) *cis*-Allyladukt **D-67** als farblose Flüssigkeit und 2.59 g (21% d.Th.) *trans*-Allyladukt **D-68** als farbloser Feststoff isoliert.

**D-67**

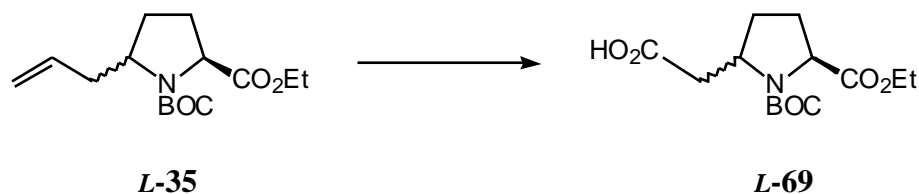
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.0^{\circ} \text{ (c = 2.68, CHCl}_3\text{)}$$

**D-68**

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +71.9 \text{ (c = 1.41, CHCl}_3\text{)}$$

**Fp.:** 65 - 67°C

**(2*S*,5*R/S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(carboxymethyl)prolin-ethylester (*L*-69)**



Eine Lösung bestehend aus 66.5 g (310 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 1400 ml Wasser wird bei Raumtemperatur mit 1 g (6.4 mmol) KMnO<sub>4</sub> versetzt und 30 min gerührt. Anschließend werden 5 g (36 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sowie 350 ml Ethanol zugesetzt. Dann wird eine Lösung von 11.95 g (42 mmol) Olefin *L*-35 in 350 ml *tert.*-Butanol so getropft, daß die Temperatur der Reaktionslösung den Bereich von 25 - 30°C nicht überschreitet. Die resultierende pinkfarbene Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktion mit 10 ml (150 mmol) Ethylenglycol abgebrochen und der Ansatz weitere 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird unter Eiskühlung mit 2N HCl-Lösung auf pH 4 gebracht und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, davon abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Es resultieren 10.2 g (80% d.Th.) Säure *L*-69 als ein farbloses, viskoses Öl, daß ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.20-1.35 (m, 3H), 1.37-1.56 (m, 9H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.10-2.36 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 1H), 2.80-3.24 (m, 1H), 4.10-4.50 (m, 4H), 9.94 (br s, 1H),

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.02, 27.04, 27.77, 28.04, 28.47, 28.96, 29.73, 30.54, 38.08, 39.10, 54.32, 54.41, 54.65, 59.33, 59.49, 59.62, 59.86, 60.96, 61.13, 80.32, 80.47, 80.60, 153.30, 153.55, 153.90, 154.65, 172.75, 173.10, 176.23;

**MS** (EI, 80 eV, 120°C): m/e = 301 [M]<sup>+</sup> (0.5%), 257 (0.4%), 245 (2%), 228 (12%), 200 (8%), 172 (6%), 128 (100%), 112 (10%), 110 (19%), 68 (19%), 57 (94%), 41 (94%), 29 (14%);

**IR** (KBr, Film): ν = 3181 s, 3105 s, 3065 s, 2978 s, 2936 s, 1743 s, 1700 s, 1478 m, 1454 m, 1392 s, 1368 s, 1277 m, 1257 m, 1187 s, 1171 s, 1122 w, 1081 w, 1054 w, 1031 m, 949 m, 857 m, 772 m, 737 m, 703 w, 660 w cm<sup>-1</sup>.

**R<sub>f</sub>** = 0.20 (Hexan / EE 3:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

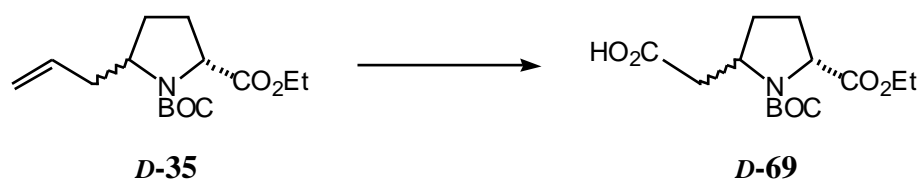
**HRMS** für [C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>]<sup>+</sup>

**ber.:** 301.15289

**gef.:** 301.15253

**C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>** (301.33)

**(2*R*,5*R/S*)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(carboxymethyl)prolin-ethylester (*D*-69)**

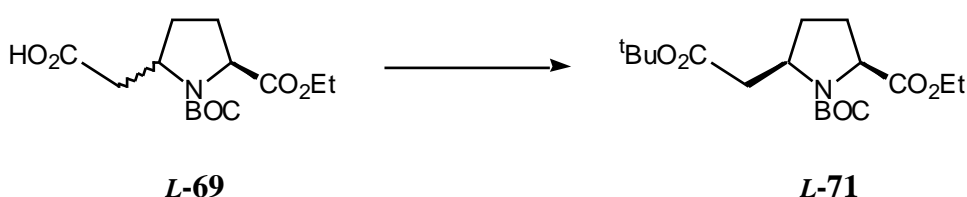


Analog Vorschrift **L-69** werden 12 g (42.3 mmol) Allyladdukt **D-35** zur Reaktion gebracht. Es werden 12.85 g (85% d.Th.) Carbonsäure **D-69** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

(2*S*)-*cis*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(*tert.*-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester  
(*L*-71)

und

(2*S*)-*trans*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(*tert.*-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester  
(*L*-72)



Eine Lösung von 5.40 g (17.92 mmol) Carbonsäure **L-69** in 18 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml/mmol) wird zusammen mit einer weiteren Lösung von 7.4 g (34 mmol, 2 äq.) *tert.*-Butyltrichloracetimidat **70** in 68 ml Cyclohexan (2ml/mmol) vorgelegt. Anschließend wird bei 0°C vorsichtig eine katalytischen Menge (0.06 ml, 0.4 mmol) BF<sub>3</sub>·EtO<sub>2</sub> zugesetzt. Die sofort einsetzende, exotherme Reaktion wird durch die Bildung eines farblosen Niederschlages von Trichloracetamid begleitet und ist innerhalb weniger Minuten beendet (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird die Suspension mit festem NaHCO<sub>3</sub> versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird über eine mit Kieselgel beschickte G4-Fritte abgesaugt und das Filtrat in Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 3:1) aufgereinigt und man erhält nach Entfernen des Eluents im Vakuum 5.12 g (80% d.Th.) *tert.*-Butylester **L-71/L-72** als Diastereomergemisch. Die Trennung der Diastereomeren erfolgt durch präparative HPLC (Eluent: 7% EE/Hexan, RI-Detektion, Flow/ Druck: 420 ml/ min, 70 bar) und liefert 3.88 g (60% d.Th.) Hauptdiastereomer *cis tert.*-Butylester **L-71** (R<sub>t</sub>: 9.3 min) sowie 1.20 g (18% d.Th.) *trans tert.*-Butylester **L-72** (R<sub>t</sub>: 9.8 min) als Minderdiastereomer. Die Reinheitskontrolle erfolgt durch analytische HPLC (Eluent: 0.5% 2-Propanol/Hexan, RI-Detektion, Flow/Druck: 2 ml/min, 120 bar) mit *cis* Ester **L-71** (R<sub>t</sub>: 6.6 min) und *trans* Ester **L-72** (R<sub>t</sub>: 6.9 min). Nach der Trennung erstarren die beiden Diastereomere und werden aus Ether/Pentan umkristallisiert. Es resultieren für die Röntgenstrukturanalyse geeignete farblose Kristalle.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.23-1.32 (m, 3H), 1.37-1.49 (m, 18H), 1.75 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.04-2.44 (m, 3H), 2.92 (dd, J = 16Hz, 4Hz, 0.4H), 3.14 (dd, J = 16Hz, 4Hz, 0.4H), 4.10-4.31 (m, 4H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.16, 28.02, 28.21, 28.31, 28.59, 29.52, 30.25, 39.12, 40.39, 55.01, 55.24, 59.62, 59.96, 60.86, 80.04, 80.27, 153.14, 170.84, 172.88, 173.18$ ;

**MS** (EI, 80 eV,  $150^\circ\text{C}$ ):  $m/e = 351$  [ $\text{M}$ ] $^+$  (0.8%), 301 (3%), 284 (4%), 256 (3%), 245 (9%), 228 (21%), 200 (37%), 184 (12%), 142 (27%), 128 (100%), 110 (11%), 82 (5%), 68 (8%), 57 (42%), 41 (7%);

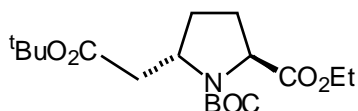
**IR** (KBr):  $\nu = 3007$  w, 2984 m, 2947 w, 2880 w, 1741 s, 1726 s, 1695 s, 1461 w, 1400 s, 1370 s, 1306 s, 1258 m, 1197 s, 1159 s, 1143 s, 1121 m, 1097 m, 1053 w, 1030 m, 151 m, 901 w, 861 m, 823 m, 747 m,  $751$  m  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.2^\circ$  ( $c = 1.03, \text{CHCl}_3$ )

**Fp.:**  $69 - 70^\circ\text{C}$

**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Hexan / EE 3:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub></b>	(357.44)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 60.48	<b>H</b> 8.74	<b>N</b> 3.92
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 60.49	<b>H</b> 8.57	<b>N</b> 3.76



**L-72**

Die spektroskopischen Daten von **L-72** sind mit denen des Hauptdiastereomers **L-72A** identisch.

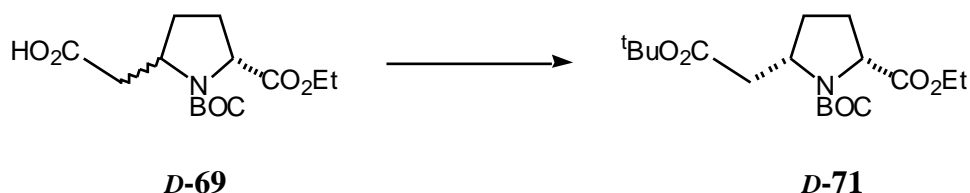
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.0^\circ$  ( $c = 1.81, \text{CHCl}_3$ )

**Fp.:**  $51 - 52^\circ\text{C}$

(2*R*)-*cis*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(*tert.*-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester  
(*D*-71)

und

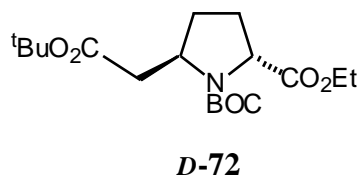
(2*R*)-*trans*-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(*tert.*-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester  
(*D*-72)



Die Umsetzung von 5.46 g (18.11 mmol) Säure *D*-69 erfolgt gemäß Vorschrift *L*-71/*L*-72. Es werden 3.74 g (57% d.Th.) Hauptdiastereomer *D*-71 und 1.24 g (19% d.Th.) Minderdiastereomer *D*-72 als farblose Kristalle isoliert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.3^{\circ} \quad (c = 2.4, \text{CHCl}_3)$$

**Fp.:** 69 - 70°C



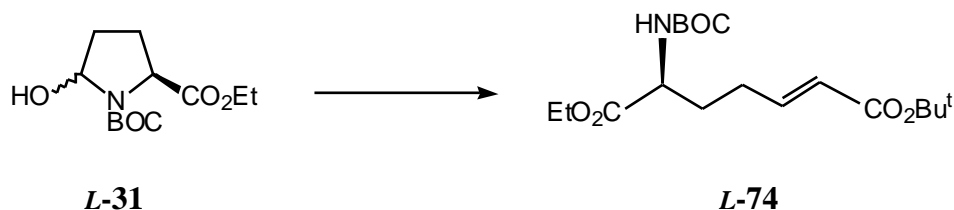
Die spektroskopischen Daten von *D*-72 sind mit denen des Hauptdiastereomers *D*-72A identisch.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.2^{\circ} \quad (c = 0.95, \text{CHCl}_3)$$

**Fp.:** 51 - 52°C



**(2*S*,5*E*)-1-(Ethoxycarbonyl)-2-[amino-(*tert*.-butoxycarbonyl)]-5-(heptenyl)-  
-7-(*tert*.-butoxycarbonyl)ester (*L*-74)**



Eine vorgelegte Suspension bestehend aus 1.54 g (55.4 mmol, 1.2 äq.) 80%igem Natriumhydrid im 100 ml DME wird vorsichtig bei  $-10^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von 11.8 ml (60 mmol, 13.45 g, 1.3 äq.) Dimethylphosphonoessigsäure-*tert*.-butylester in 50 ml DME versetzt, wobei eine kräftige Gasentwicklung einsetzt. Zur vollständigen Deprotonierung wird der Ansatz 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung von 12 g (46.2 mmol) Halbaminial *L*-31 in 50 ml DME bei  $0^{\circ}\text{C}$  zugetropft wird. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. abgebrochen. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum weitestgehend eingengt und der resultierende Rückstand in einem Gemisch (V/V 1:1) von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser aufgenommen. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, über eine mit Kieselgel beschickte G-4 Fritte abgesaugt und gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Filtration des verbleibenden Rückstands über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 3:1) erhält man 12.70 g (76% d.Th.) *L*-74 als farblose Flüssigkeit.

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$  (t,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 3H), 1.39-1.47 (m, 18H), 1.63-1.82 (m, 1H), 2.09-2.31 (m, 2H), 4.17 (q,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 2H), 4.22-4.32 (m, 1H), 5.08 (br d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 5.73 (d,  $J = 15\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (dt,  $J = 15\text{Hz}$ , 8.5Hz, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.11$ , 27.78, 28.07, 28.24, 31.22, 53.02, 61.42, 79.90, 80.15, 123.85, 145.76, 155.22, 165.70, 172.29;

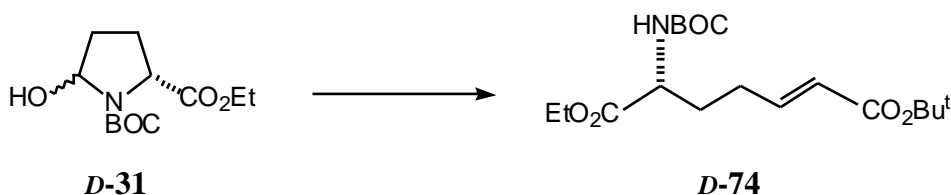
**MS** (EI, 80 eV,  $100^{\circ}\text{C}$ ):  $m/e = 357$   $[\text{M}]^+$  (0.1%), 303 (0.1%), 284 (4%), 245 (14%), 228 (14%), 210 (88%), 201 (22%), 184 (10%), 172 (11%), 142 (14%), 128 (92%), 110 (15%), 82 (21%), 57 (100%), 41 (17%);

**IR** (KBr, Film):  $\nu = 3431$  w, 3364 m, 2978 s, 2933 m, 2874 w, 1715 s, 1654 m, 1514 m, 1478 m, 1455 m, 1392 s, 1367 s, 1331 m, 1291 m, 1255 m, 1165 m, 1096 w, 1048 w, 1029 m, 981 m, 914 m, 857 m, 778  $\text{m cm}^{-1}$ .

$R_f = 0.60$  (Hexan / EE 3:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

$C_{18}H_{31}NO_6$  (357.44)

**(2*R*,5*E*)-1-(Ethoxycarbonyl)-2-[amino-(*tert.*-butoxycarbonyl)]-5-(pentenyl)-7-(*tert.*-butoxycarbonyl)ester (*D*-74)**

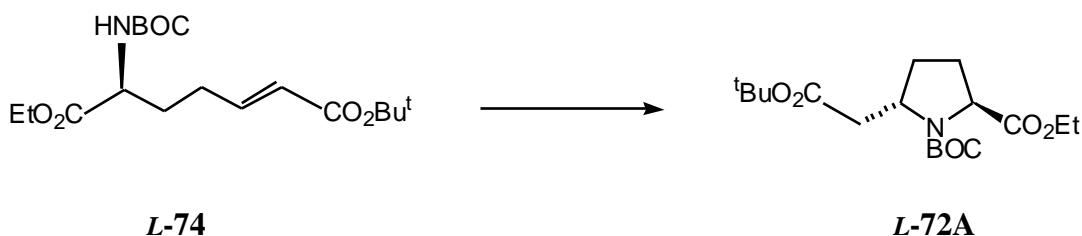


Es werden 12 g (46.2 mmol) Halbaminal **D-31** analog Vorschrift **L-74** umgesetzt. Man isoliert 12.86 g (77% d.Th.) **D-74** als farblose Flüssigkeit.

**(2*S*)-*trans*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(*tert.*-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester**  
(*L*-72A)

und

**(2*S*)-*cis*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-[(*tert.*-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester**  
(*L*-71A)



Zu einer Lösung bestehend aus 2.2 ml (27.97 mmol, 0.4 äq.) Diethylphosphonoessigsäureethylester und 223 mg (5.59 mmol, 0.2 äq.) Kaliumhydrid in 50 ml DME wird bei 0°C eine Lösung von 10 g (27.97 mmol) **L-74** in 50 ml DME zugegeben.

Der Ansatz wird mindestens 24 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. abgebrochen. Der Reaktionsansatz wird im Vakuum weitestgehend eingengt, der resultierende Rückstand in einem Gemisch (V/V 1:1) von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Wasser aufgenommen, die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, über eine mit Kieselgel beschickte G-4 Fritte abgesaugt und gründlich mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Filtration über eine kurze Kieselgelsäule (Hex/EE 3:1) erhält man 9.10 g (91% d.Th.) cyclisiertes Diastereomergemisch **L-71A/L-72A** als farblose Flüssigkeit. Die Trennung der Diastereomeren erfolgt durch präparative HPLC nach Vorschrift **L-71**. Es werden 5.91 g (65% d.Th.) Hauptdiastereomer **L-72A** und 0.84 g (9% d.Th.) Minderdiastereomer **L-71A** als farblose Öle isoliert, die mit der Zeit erstarren. Umkristallisiert aus Ether/Pentan werden von **L-72A** für die Röntgenstrukturanalyse geeignete farblose Kristalle erhalten.

**$^1\text{H-NMR}$**  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.23-1.40 (m, 3H), 1.41-1.50 (m, 18H), 1.73-1.85 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 3H), 2.04- 2.34 (m, 3H), 2.73 (dd,  $J$  = 15Hz, 3Hz, 0.4H), 2.73 (dd,  $J$  = 15Hz, 3Hz, 0.6H), 4.07-4.42 (m, 4H):

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.04, 14.19, 27.16, 27.98, 28.08, 28.17, 28.27, 28.67, 39.26, 40.44, 54.75, 54.87, 59.40, 59.75, 60.80, 60.85, 79.92, 80.10, 80.36, 80.49, 153.39, 153.90, 170.58, 172.48, 172.89;

**MS** (EI, 80 eV, 60°C):  $m/e$  = 357 [ $\text{M}$ ]<sup>+</sup> (1%), 301 (3%), 284 (5%), 256 (2%), 245 (9%), 228 (22%), 206 (25%), 184 (12%), 172 (3%), 142 (19%), 128 (100%), 110 (13%), 68 (12%), 57 (60%), 41 (12%);

**IR** (KBr):  $\nu$  = 3433 w, 2977 s, 2934 m, 2722 w, 2322 w, 1745 s, 1727 s, 1697 s, 1478 m, 1454 m, 1388 s, 1366 s, 1320 s, 1311 s, 1292 m, 1205 s, 1155 s, 1121 s, 1089 m, 1061 m, 1031 m, 1009 w, 950 w, 914 m, 869 m, 828 w, 795 w, 775 w, 758 w, 721 w, 685 w, 589 w, 565 w, 462 w, 415 w  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52.2^\circ$  ( $c = 1.36$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**Fp.:** Fp.: 51 - 52°C

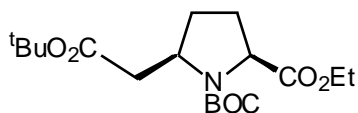
**R<sub>f</sub>** = 0.65 (Hexan / EE 3:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für  $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6]^+$

**ber.:** 357.21518

**gef.:** 357.21731

**C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>** (357.44)

**L-71A**

Die spektroskopischen Daten von **L-72A** sind identisch mit denen des Hauptdiastereomers **L-72**.

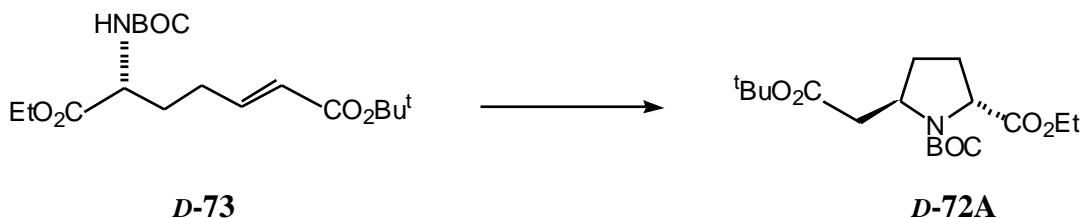
$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.0^{\circ} \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

**Fp.:** 69 - 70°C

**(2R)-trans-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[(tert.-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester**  
(**D-72A**)

und

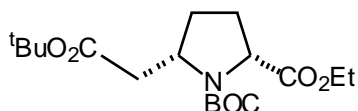
**(2S)-cis-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[(tert.-butoxycarbonyl)methyl]prolin-ethylester**  
(**D-71A**)



Analog Vorschrift **L-74** wird eine Lösung von 12 g (33.50 mmol) **D-73** in 60 ml DME mit 2.6 ml (13.40 mmol, 3.0 g, 0.4 äq.) Diethylphosphonoessigsäureethylester und 335 mg (8.30 mmol, 0.25 äq.) Kaliumhydrid in 50 ml DME zu Reaktion gebracht. Es werden 7.69 g (64% d.Th.) Hauptdiastereomer **D-72A** und 1.10 g (9% d.Th.) Minderdiastereomer **D-72B** isoliert.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.2^{\circ} \text{ (c = 0.95, CHCl}_3\text{)}$$

**Fp.:** 51 - 52°C

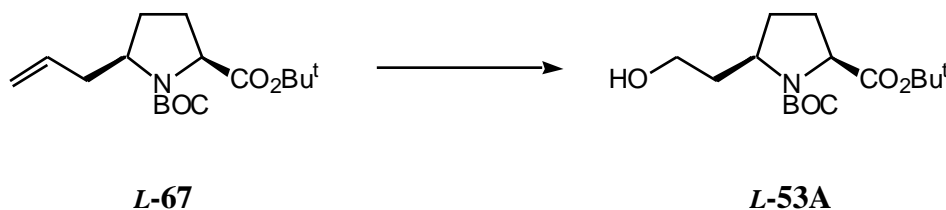
**D-71A**

Die spektroskopischen Daten von **D-72A** sind mit denen des Hauptdiastereomers **D-72** identisch.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 5.5^{\circ} \text{ (c = 0.95, CHCl}_3\text{)}$$

**Fp.:** 69 - 70°C

**(2S)-cis-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)prolin-tert.-butylester (L-53A)**

**L-67****L-53A**

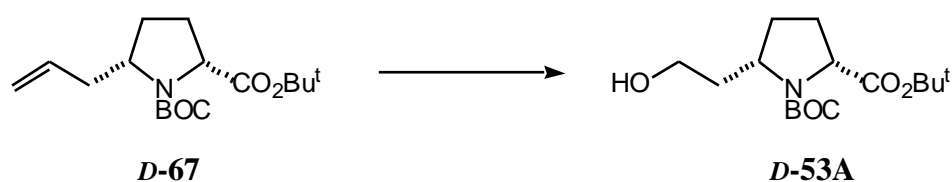
Durch eine Lösung von 6 g (19.26 mmol) *cis*-Allylladdukt **L-67** in einem Lösungsmittelgemisch von 100 ml MeOH und 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei -78°C Ozon geleitet. Bei beginnender Blaufärbung wird der Vorgang abgebrochen und überschüssiges Ozon wird durch das Durchleiten von Sauerstoff aus der Lösung verdrängt. Dann werden 1.45 (38.53 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugegeben und über Nacht gerührt, wobei die Reaktionslösung auftaut. Zur weiteren Aufarbeitung wird das Solvensgemisch im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in gleichen Volumenanteilen halbkonzentrierte Natriumchlorid-Lsg. und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, davon abgesaugt und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende gelbliche Rückstand wird säulenchromatographisch am Kieselgel (Hex/EE 1:1) aufgereinigt. Nach Entfernen des Eluents im Vakuum werden 5.58 g (92% d.Th.) Alkohol **L-53A** als farbloses, viskoses Harz isoliert.

Die spektroskopischen Daten von **L-53A** sind mit denen des Hauptdiastereomers **L-53** identisch.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.7 \text{ (c = 1.06, CHCl}_3\text{)}$$

$R_f = 0.65$  (Hexan / EE / 1:1), blau, Anisaldehyd-Reagenz

**(2*R*)-cis-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)prolin-*tert.*-butylester (*D*-67)**

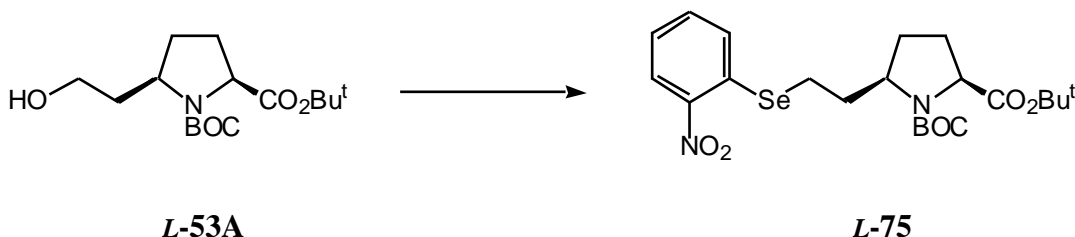


Analog Vorschrift ***L*-53A** wird eine Lösung von 6 g (19.26 mmol) *cis*-Allyladdukt ***D*-67** in einem Lösungsmittelgemisch von 100 ml MeOH und 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -78°C mit Ozon versetzt. Nach reduktiver Aufarbeitung mit 1.45 g (38.53 mmol) NaBH<sub>4</sub> und säulenchromatographischer Reinigung werden 5.5 g (90% d.Th.) Alkohol ***D*-53A** als farbloses, viskoses Harz isoliert.

Die spektroskopischen Daten von ***D*-53A** sind mit denen des Hauptdiastereomers ***D*-53** identisch.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.2^\circ \text{ (c = 1.48, CHCl}_3\text{)}$$

(2S)-cis-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[2'-(o-nitro-phenylselenyl)]prolin-tert.-butylester  
(L-75)



In einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 30 ml THF und 10 ml Pyridin, werden 2.37 g (10.46 mmol, 1.1 äq.) o-Nitrophenylselenocyanat zusammen mit 3 g (9.51 mmol) Alkohol **L-53A** suspendiert. Im Anschluß werden bei 0°C vorsichtig 3 ml (12.36 mmol, 1.3 äq.) n-Tributylphosphin zugetropft, wodurch eine stark exotherme Reaktion einsetzt und eine dunkelrote Lösung entsteht. Nach 15 min wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht, eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 3:1) aufgereinigt. Es resultieren insgesamt 3.55 g (75% d.Th.) **L-75** als gelbes, viskoses Öl.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.82-2.10 (m, 3H), 2.12-2.34 (m, 2H), 2.78-3.11 (m, 2H), 3.99-4.20 (m, 1.5H), 4.24 (t, J = 8Hz, 0.5H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 8.25-8.33 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.68, 22.90, 27.91, 28.24, 28.94, 29.87, 30.27, 33.49, 33.94, 58.27, 58.57, 60.55, 79.89, 80.86, 125.04, 126.24, 129.17, 133.59, 133.78, 146.62, 154.16, 172.26;

**MS** (EI, 80 eV, 150°C): m/e = 500 [M]<sup>+</sup> (2%), 399 (1%), 343 (3%), 299 (63%), 202 (39%), 186 (43%), 114 (41%), 68 (21%), 57 (100%);

**IR** (KBr): ν = 2976 s, 2932 w, 2878 w, 1739 s, 1696 s, 1590 s, 1565 s, 1515 s, 1477 w, 1453 m, 1391 s, 1366 s, 1332 m, 1303 m, 1251 m, 1215 m, 1154 s, 1108 m, 1037 m, 988 w, 970 m, 929 w, 852 s, 784 m, 772 w, 731 s, 702 w, 681 w, 647 w cm<sup>-1</sup>.

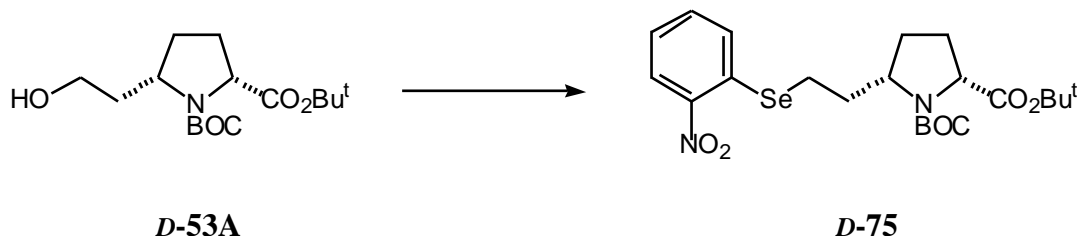
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 5.10° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

R<sub>f</sub> = 0.50 (Hexan / EE 3/1), UV

**HRMS** für [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Se]<sup>+</sup>      **ber.:** 500.142558      **gef.:** 500.14377

**C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Se**      (499.46)

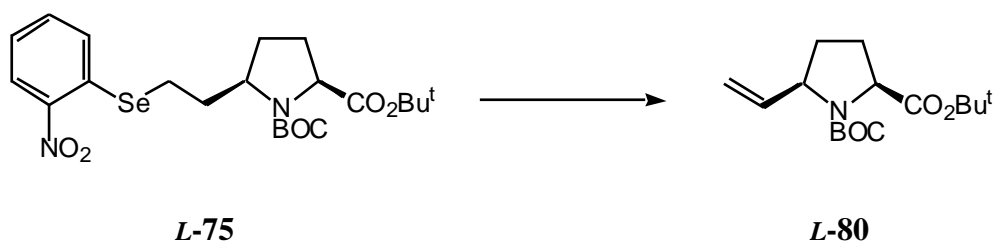
(2R)-cis-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[2'-(o-nitro-phenylselenyl)]prolin-tert.-butylester  
(D-75)



Gemäß Vorschrift *L-75* werden 5 g (15.85 mmol) Alkohol *D-53A* zusammen mit 3.95 g (17.43 mmol) o-Nitrophenylselenocyanat in einem Lösungsmittelgemisch von 30 ml THF und 10 ml Pyridin suspendiert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 4.7 ml (19.02 mmol, 3.8 g, 1.2 äq.) n-Tributylphosphin umgesetzt. Es resultieren 5.69 g (75% d.Th.) Selenverbindung *D-75* als gelbes, viskoses Öl.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.10^{\circ} \text{ (c = 1.47, CHCl}_3\text{)};$$

(2S)-cis-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(vinyl)prolin-tert.-butylester  
(L-80)



Durch die intensiv gelbe Lösung von 3.4 g (6.80 mmol) *L-75* in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  solange Ozon geleitet bis eine Grünfärbung eintritt. Anschließend werden vorsichtig 20 ml 1-Hexen zu der  $-78^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung gegeben, worauf die Farbe von grün nach gelb umschlägt. Anschließend wird die Reaktionslösung, ohne auf Raumtemperatur gebracht zu werden, langsam zu 200 ml siedendem Hexan hinzutropft. Danach wird für weitere 30 min am Rückfluß gekocht, wobei ein Farbumschlag der siedenden Lösung von gelb nach orange erfolgt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der orangefarbene Rückstand mehrmals im Lösungsmittelgemisch (Hex/EE 6:1) suspendiert und davon abdekantiert. Das gelbe Extrakt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 6:1) aufgereinigt. Man erhält 1.55 g (77% d.Th.) *L-80* als farbloses Öl.



**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.89 (m, 1H), 1.90-2.21 (m, 1.5H), 4.09-4.30 (m, 1.5H), 4.34-4.45 (m, 1.5H), 5.02-5.18 (m, 1.5), 5.25 (d, J = 15Hz, 0.5H), 5.38 (d, J = 15Hz, 0.5H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.96, 28.31, 29.01, 30.83, 31.54, 60.52, 60.98, 79.84, 80.83, 114.56, 114.92, 138.49, 138.23, 153.71, 172.09;

**MS** (EI, 80 eV, 40° C): m/e = 297 [M]<sup>+</sup> (3%), 241 (3%), 224 (2%), 196 (50%), 168 (14%), 140 (100%), 96 (95%), 57 (67%), 41 (10%);

**IR** (KBr): ν = 3080 w, 3004 w, 2977 s, 2932 s, 2878, 1743 s, 1699 s, 1645 w, 1478 m, 1456 m, 1391 s, 1366 s, 1328 m, 1287 m, 1257 m, 1214 m, 1156 s, 1110 s, 1025 w, 988 m, 958 m, 934 m, 914 m, 877 m, 844 m, 769 s, 668 w, 606 w cm<sup>-1</sup>.

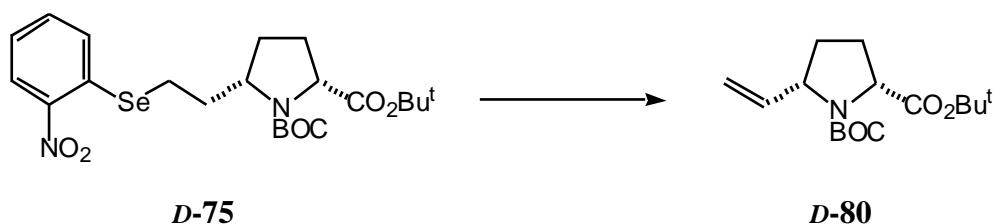
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 56.0° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>f</sub> = 0.60 (Hexan / EE / 3:1), gelb nach Anfärben purpur, Anisaldehyd-Reagenz

**HRMS** für [C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>      **ber.:** 297.194009      **gef.:** 297.19323

**C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>**      (297.40)

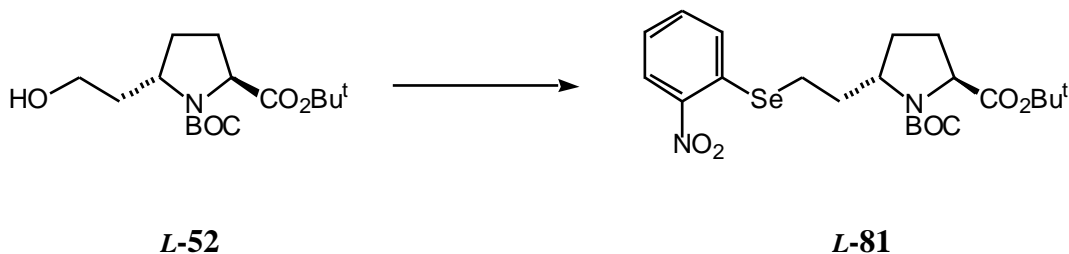
**(2*R*)-cis-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-5-(vinyl)prolin-*tert.*-butylester (*D*-80)**



Gemäß Vorschrift **L-80** wird eine Lösung von 5 g (10 mmol) **D-75** in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -78°C mit Ozon gespült und mit 20 ml 1-Hexen abgelöscht. Die anschließende Eliminierung erfolgt in 150 ml Hexan. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hex/EE 6:1) werden 2.04 g (69% d.Th.) Olefin **D-80** als farbloses, viskoses Öl isoliert.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 56.40° (c = 2.02, CHCl<sub>3</sub>)

**(2S)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[2'-(o-nitro-phenylselenenyl)]prolin-tert.-butylester  
(L-81)**



In einem Lösungsmittelgemisch bestehend aus 60 ml THF und 20 ml Pyridin werden 4.57 g (20.14 mmol, 1.1 äq.) o-Nitrophenylselenocyanat zusammen mit 5.78 g (18.34 mmol) Alkohol **L-52** suspendiert. Anschließend werden bei 0°C vorsichtig 5.4 ml (21.90 mmol, 1.2 äq.) n-Tributylphosphin zugetropft, wodurch eine stark exotherme Reaktion einsetzt und eine dunkelrote Lösung entsteht. Nach 15 min wird der Ansatz auf Raumtemperatur gebracht und nach weiteren 45 min mit Wasser auf das doppelte Volumen aufgefüllt. Zur besseren Phasentrennung werden jeweils 30 ml Ether und gesättigte NaCl-Lsg. zugesetzt. Nach dem Trennen der beiden Phasen, wird jeweils nacheinander, die organische Phase mehrmals mit gesättigter FeSO<sub>4</sub>-Lsg. sowie gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Danach wird über eine mit Kieselgel beschickte G4-Fritte von Trockenmittel abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand kristallisiert aus und wird aus Ether/Pentan umkristallisiert. Die Mutterlauge wird abpipettiert, eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 3:1 unter Zusatz von etwas CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) aufgereinigt. Es resultieren insgesamt 7.36 g (80% d.Th.) **L-81** in Form eines intensiv, gelben Feststoffes.

**<sup>1</sup>H-NMR** (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43-1.50 (m, 18H), 1.65-1.99 (m, 3H), 2.40-2.29 (m, 3H), 2.77-3.30 (m, 3H), 4.02-4.25 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 8.24-8.32 (m, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR** (67.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.43, 22.62, 27.52, 27.66, 27.77, 27.84, 28.13, 28.28, 28.62, 33.15, 33.15, 57.71, 58.16, 60.30, 60.45, 125.14, 125.30, 126.20, 126.34, 128.57, 128.86, 133.57, 146.46, 154.05, 154.18, 171.17, 171.86;

**MS** (EI, 80 eV, 120°C): m/e = 500 [M]<sup>+</sup> (2%), 399 (4%), 371 (4%), 343 (5%), 299 (90%), 202 (22%), 186 (39%), 140 (8%), 114 (33%), 96 (11%), 68 (20%), 57 (100%), 41 (16%);

**IR** (KBr):  $\nu = 3105$  w, 3060 w, 3076 w, 2976 s, 2929 w, 1741 s, 1700 s, 1593 m, 1564 m, 1514 s, 1477 w, 1454 w, 1430 w, 1386 m, 1366 m, 1330 s, 1309 m, 1274 w, 1259 m, 1217 m, 1175 s, 1148 s, 1104 s, 1038 w, 966 w, 914 m, 739 m, 646 w, 562 w  $\text{cm}^{-1}$ .

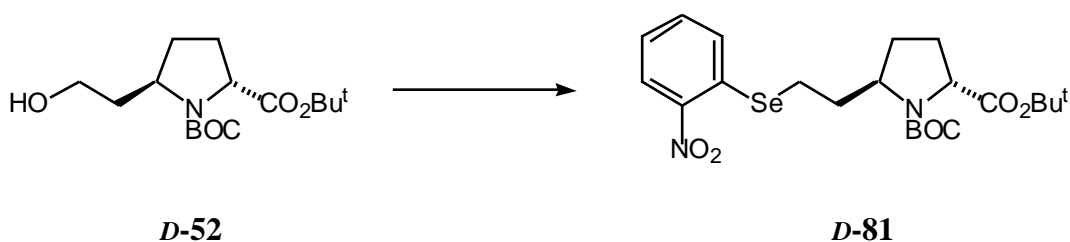
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**Fp.:** 115 - 116°C

**R<sub>f</sub>** = 0.50 (Hexan / EE 3:1), gelb und UV

<b>C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Se</b> (499.46)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 52.91	<b>H</b> 6.41	<b>N</b> 5.61
	<b>gef.:</b>	<b>C</b> 51.39	<b>H</b> 5.98	<b>N</b> 5.63

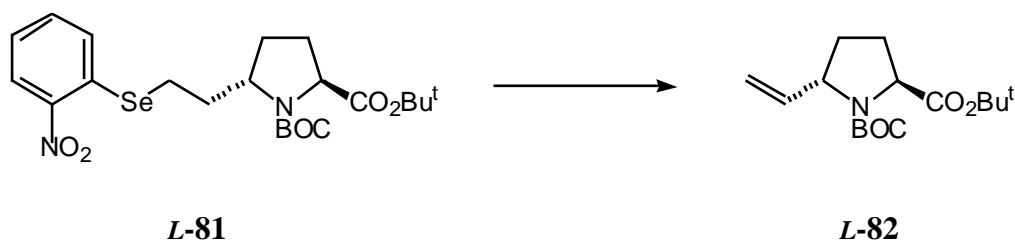
**(2R)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-[2'-(o-nitro-phenylselenyl)]prolin-tert.-butylester**  
(**D-81**)



Analog Vorschrift **L-81** werden 6.36 g (20.19 mmol) Alkohol **D-52** und 5.5 g (24.24 mmol, 1.2 äq.) o-Nitrophenylselenocyanat in einem Lösungsmittelgemisch aus 60 ml THF/20 ml Pyridin suspendiert und mit 6.5 ml (26.24 mmol, 5.3 g, 1.3 äq.) n-Tributylphosphin zur Reaktion gebracht. Es resultieren 7.87 g (77% d.Th.) **D-81** als intensiv gelber Feststoff.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.7^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**Fp.:** 115 - 116°C

**(2S)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(vinyl)-prolin-tert.-butylester (L-82)**

Durch die intensiv gelbe Lösung von 6 g (12 mmol) **L-81** in 120 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird bei  $-78^\circ\text{C}$  solange Ozon geleitet bis eine Grünfärbung eintritt. Anschließend werden vorsichtig 30 ml 1-Hexen zu der  $-78^\circ\text{C}$  kalten Lösung gegeben, worauf die Farbe von grün nach gelb umschlägt. Dann wird die Reaktionslösung ohne auf Raumtemperatur gebracht zu werden, langsam zu 200 ml siedendem Hexan hinzugegossen. Im Anschluß wird für weitere 30 min am Rückfluß gekocht, wobei ein Farbumschlag der siedenden Lösung von gelb nach orange erfolgt. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, der orangefarbene Rückstand mehrmals im Lösungsmittelgemisch (Hex/EE 6:1) suspendiert und davon abdekantiert. Das gelbe Extrakt wird damit säulenchromatographisch an Kieselgel (Hex/EE 6:1) aufgereinigt. Das im Vakuum vom Eluent befreite Produkt kristallisiert mit der Zeit aus und wird aus Ether/Pentan umkristallisiert. Man erhält 2.56 g (72% d.Th.) **L-82** in Form farbloser Kristalle, welche für die Röntgenstrukturanalyse geeignet sind.

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.41 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 2.06-2.26 (m, 1H), 4.10-4.28 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 0.4H), 4.50-4.56 (m, 0.6H), 5.00-5.14 (m, 2H), 5.64-5.86 (m, 1H);

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (67.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.12, 27.72, 27.77, 28.09, 28.76, 29.70, 59.16, 59.42, 59.97, 60.11, 79.28, 79.47, 80.62, 113.46, 13.63, 137.85, 138.40, 153.39, 154.07, 171.76, 171.82;

**MS** (EI, 80 eV,  $60^\circ\text{C}$ ):  $m/e$  = 297  $[\text{M}]^+$  (1%), 241 (4%), 224 (2%), 196 (66%), 168 (21%), 140 (100%), 96 (99%), 57 (96%), 41 (17%), 29 (11%);

**IR** (KBr):  $\nu$  = 3096 w, 3063 w, 3007 m, 2980 s, 2931 m, 2883 m, 1739 s, 1703 s, 1645 w, 1481 w, 1461 w, 1380 s, 1325 w, 1307 w, 1258 m, 1255 m, 1175 s, 1144 s, 1122 s, 1069 m, 985 m, 917 m, 861 m, 843 m, 799 m, 772 m, 756 m, 703 w, 660 w, 567  $\text{m cm}^{-1}$ .

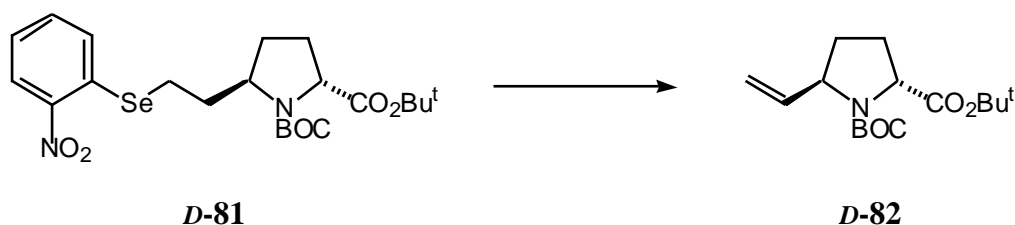
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.6^\circ$  ( $c = 0.77$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**Fp.:** 44 - 45°C

**R<sub>f</sub>** = 0.35 (Hexan / EE 6:1), blau / violett, Anisaldehyd-Reagenz

<b>C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub></b>	(297.40)	<b>ber.:</b>	<b>C</b> 64.62	<b>H</b> 9.15	<b>N</b> 4.71
		<b>gef.:</b>	<b>C</b> 64.40	<b>H</b> 9.01	<b>N</b> 4.71

**(2R)-trans-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-5-(vinyl)-prolin-tert.-butylester (D-82)**



Analog Vorschrift **L-82** wird eine Lösung von 3.37 g (6.67 mmol) **D-81** in 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit Ozon gespült und mit 20 ml 1-Hexen abgelöscht. Die anschließende Eliminierung erfolgt in 100 ml Hexan. Nach der Aufarbeitung werden mittels fraktionierter Kristallisation 1.42 g (71% d.Th.) **D-82** als farblose Kristalle isoliert.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.8^\circ$  (c = 1.12, CHCl<sub>3</sub>)

**Fp.:** 44 - 45°C