

**Neue acyclische C-Nukleoside und Strukturvariationen  
der Naturstoffe Anabasin und Anabasein  
durch Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf  
und Stille-Kupplungen**

**Dissertation**  
**zur**  
**Erlangung des Doktorgrades**  
**der Naturwissenschaften**  
**(Dr. rer. nat.)**

dem  
Fachbereich Pharmazie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Karen Schulz**  
aus Nordenham / Niedersachsen

Marburg / Lahn 2000

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation angenommen am:

20.12.2000

Erstgutachter:

Prof. Dr. G. Seitz

Zweitgutachter:

Priv.-Doz. Dr. T. Gillmann

Tag der mündlichen Prüfung:

20.12.2000

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut  
für Pharmazeutische Chemie des Fachbereichs Pharmazie  
der Philipps-Universität Marburg  
auf Anregung und unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. G. Seitz**

Für sein Interesse an dieser Arbeit, seine stets großzügige Unterstützung und die anregenden Diskussionen möchte ich Herrn Prof. Seitz an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Desweiteren danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. T. Gillmann für seine Bereitschaft, das Zweitgutachten zu übernehmen.

Mein aufrichtiger Dank gilt ferner allen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische Chemie für die gute Zusammenarbeit.

Bei allen meinen Arbeitskollegen Herrn M. Brauschke, Herrn Dr. R. Brecht, Herrn F. Büttner, Frau C. Cloos, Herrn G. Eichler, Herrn P. Klaperski, Frau Dr. C. Klimek-Preuß, Frau S. Schwarz, Frau S. Seifert, Frau Dr. J. Siegl, Frau A. Stehl, Frau Dr. I. Stroetmann und Herrn T. Wegge bedanke ich mich ganz herzlich für das freundschaftliche und angenehme Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft.

Für das schnelle und detaillierte Korrekturlesen danke ich besonders Herrn Dr. H. Gohlke, Herrn Dr. J. Lachmann und Herrn Dr. P. v. Hagel sehr herzlich.

Ferner gilt Herrn Dr. H. Gohlke mein aufrichtiger Dank für die Hilfe bei den Strukturberechnungen sowie beim Anfertigen der Farbabbildungen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Theoretischer Teil .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Aufgabenstellung.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Synthese von acyclischen C-Nukleosiden mit Pyridazin-Struktur .....</b>	<b>21</b>
3.1 Synthesestrategie .....	21
3.2 Umsetzung von acetylierten Glykalen mit verschiedenen substituierten Tetrazinen..	27
3.3. Umsetzung von benzylierten Glykalen mit verschiedenen substituierten Tetrazinen.	30
3.3.1 Die Umsetzungen des 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glukals .....	30
3.3.2 Die Umsetzungen des 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-galactals .....	32
3.3.3 Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-L-rhamnals .....	33
3.3.4 Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-D-xylals.....	35
3.3.5 Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-L-arabinals .....	36
3.4 Entschützungsexperimente der acyclischen C-Nukleoside .....	38
<b>4. Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin-Struktur .....</b>	<b>41</b>
4.1 Synthesestrategie .....	41
4.2 Synthese des ethoxycarbonylgeschützten 2-Methoxyvinylpiperidins als elektronenreiches Dienophil .....	42
4.3 Umsetzung des ethoxycarbonylgeschützten 2-Methoxyvinylpiperidins mit verschieden substituierten Tetrazinen.....	46
4.4 Entfernung der Carbamatschutzgruppe .....	49
4.5 Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur ausgehend von enantiomerenreiner (R)- bzw. (S)-Pipicolinsäure .....	59

<b>5. Synthese von Anabasinanaloga mit 2-(Piperidin-2-yl)-pyridin-Struktur .....</b>	<b>76</b>
5.1 Synthesestrategie .....	76
5.2 Synthese von Anabasinanaloga mit 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazinstruktur .....	79
5.3 Umsetzung des 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazins mit Enaminen und Ethyl vinylother .....	81
5.4 Entfernung der Carbamat-Schutzgruppe .....	84
5.5 Synthese von Anabasinanaloga mit 5-(Piperidin-2-yl)-pyridinstruktur ausgehend von enantiomerenreiner (R)-Pipicolinsäure .....	85
 <b>6. Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- und 5-     (Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur aus Anabaseinanaloga .....</b>	<b>93</b>
6.1 Synthesestrategie .....	93
6.2 Synthese von 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin .....	95
6.3 Umsetzung des 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridins mit Tributylzinnpyridazin und Tributylzinnpyrimidin.....	97
6.4 Darstellung der Anabasinanaloga aus Anabaseinanaloga .....	100
6.5 Erweiterung der Synthesestrategie auf 5-Pyrimidin- und 4-Pyridazinderivate mit Fünf-, Sieben- und Achtringen .....	102
 <b>7. Zusammenfassung.....</b>	<b>115</b>
 <b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>124</b>
Allgemeine Anmerkungen zu Methoden und Material .....	125
4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-acetyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>77</b> .....	127
4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-acetyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin <b>78</b> .....	128
4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-acetyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>79</b> .....	129

4-(1'(R),2'(S)-Di-O-acetyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>80</b> .....	131
4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)- pyridazin <b>81</b> .....	132
4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>82</b> .....	133
4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin <b>83</b> .....	135
4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-dichlorpyridazin <b>84</b> .....	136
4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)- pyridazin <b>85</b> .....	138
4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>86</b> .....	139
4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin <b>87</b> .....	141
4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin <b>88</b> .....	142
4-(1'(S),2'(S)-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)- pyridazin <b>89</b> .....	144
4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>90</b> .....	145
4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-pyridazin <b>91</b> .....	146
4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-dichlorpyridazin <b>92</b> .....	148
4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxy-propyl)-3,6-bis(trifluormethyl)- pyridazin <b>93</b> .....	149
4-(1'(R),2'(R),4'-Di-O-benzyl-3'-hydroxy-propyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>94</b> .....	151
4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-pyridazin <b>95</b> .....	152
4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-dichlorpyridazin <b>96</b> .....	154
4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)- pyridazin <b>97</b> .....	155
4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)- pyridazin <b>98</b> .....	156
4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-pyridazin <b>99</b> .....	158
4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-dichlorpyridazin <b>100</b> .....	159
4-(1'(R),2'(S),3'(R),4'-Tetrahydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)- pyridazin <b>101</b> .....	161

4-(1'(R),2'(R),3'(R),4'-Tetrahydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin <b>102</b> .....	162
4-(1'(S),2'(S),3'(S)-Trihydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin <b>103</b> .....	164
4-(1'(R),2'(R),3'-Trihydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin <b>104</b> .....	165
4-(1'(R),2'(S),3'-Trihydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin <b>105</b> .....	166
rac-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester <b>106</b> .....	168
(2R)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester ( <b>R</b> )- <b>106</b> .....	169
(2S)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester ( <b>S</b> )- <b>106</b> .....	170
rac-2-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester <b>107</b> .....	170
(2R)-2-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester ( <b>R</b> )- <b>107</b> .....	172
(2S)-2-hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester ( <b>S</b> )- <b>107</b> .....	172
rac. 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester <b>108</b> .....	173
(2R) 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>R</b> )- <b>108</b> .....	175
(2S) 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>S</b> )- <b>108</b> .....	175
rac. 2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester <b>47</b> .....	176
(2S)-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>S</b> )- <b>47</b> .....	178
(2R)-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>R</b> )- <b>47</b> .....	178
rac. 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester <b>116</b> .....	179
(2S) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester ( <b>S</b> )- <b>116</b> .....	181
(2R) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester ( <b>R</b> )- <b>116</b> .....	182
rac. 2-(3,6-Bismethoxycarbonyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester <b>117</b> .....	182
rac. 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester <b>118</b> .....	184
(2S) 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>S</b> )- <b>118</b> .....	185
(2R) 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>R</b> )- <b>118</b> .....	186
2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin <b>119</b> .....	186
9-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,8a-triaza-fluoren-3-carbonsäuremethylester <b>121</b> .....	188
N-Carbethoxy-[5-(3',6'-bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-pentyl]-amin <b>122</b> .....	189
rac. 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin <b>123</b> .....	191
(2R) 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin ( <b>R</b> )- <b>123</b> .....	192
(2S) 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin Hydrojodid ( <b>S</b> )- <b>123a</b> .....	193

2-(Dimethylhydrazonomethyl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester <b>48</b> .....	195
(2R) 2-(Dimethylhydrazonomethyl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester ( <b>R</b> )- <b>48</b> .....	196
rac-2-(4-Dimethylamino-3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-5-yl)- piperidin-1-carbonsäureethylester <b>135</b> .....	197
(2R)-2-(4-Dimethylamino-3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-5-yl)- piperidin-1-carbonsäureethylester ( <b>R</b> )- <b>135</b> .....	198
rac-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäure- ethylester <b>136</b> .....	199
(2R)-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäure- ethylester ( <b>R</b> )- <b>136</b> .....	201
rac-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäure- ethylester <b>140</b> .....	202
(2R)-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäure- ethylester ( <b>R</b> )- <b>140</b> .....	203
rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1- carbonsäureethylester <b>141</b> .....	204
(2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1- carbonsäureethylester ( <b>R</b> )- <b>141</b> .....	205
rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-piperidin-1- carbonsäureethylester <b>142</b> .....	206
(2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-piperidin-1- carbonsäureethylester ( <b>R</b> )- <b>142</b> .....	208
rac-2-(Piperidin-2-yl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin <b>143</b> .....	208
(2R)-2-(Piperidin-2-yl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin Hydrojodid ( <b>R</b> )- <b>143a</b> .....	210
rac-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclo- penta[c]pyridin <b>144</b> .....	212
(2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclo- penta[c]pyridin ( <b>R</b> )- <b>144</b> .....	213
(2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin Hydrojodid ( <b>R</b> )- <b>144a</b> .....	214
rac-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydro- isochinolin <b>145</b> .....	216
(2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin Hydrojodid ( <b>R</b> )- <b>145</b> .....	217



---

6-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure- benzylester <b>52b</b> .....	219
6-Pyridazin-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester <b>150b</b> .....	220
6-Pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester <b>151b</b> .....	221
5-Piperidin-2-yl-pyrimidin <b>153</b> .....	223
5-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-2,3-dihydro-pyrrol-1-carboxylsäure- benzylester <b>163</b> .....	224
7-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäure- benzylester <b>164</b> .....	225
8-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azoxin-1-carbonsäure- benzylester <b>165</b> .....	225
5-Pyridazin-4-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester <b>166</b> .....	226
7-Pyridazin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester <b>167</b> .....	227
8-Pyridazin-4-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester <b>168</b> .....	229
5-Pyrimidin-5-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester <b>169</b> .....	230
7-Pyrimidin-5-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester <b>170</b> .....	231
8-Pyrimidin-5-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester <b>171</b> .....	233
2-pyridazin-4-yl-azepan <b>173</b> .....	234
5-Pyrrolidin-2-yl-pyrimidin <b>175</b> .....	235
2-Pyrimidin-5-yl-azepan <b>176</b> .....	236
2-Pyrimidin-5-yl-azocan <b>177</b> .....	238
 <b>Literaturverzeichnis</b> .....	 <b>240</b>

## Abkürzungen

Ac	Acetyl
Abb.	Abbildung
Aq.	wässrig
Ber.	Berechnet
Bu	Butyl
BuLi	Butyllithium
Bz	Benzyl
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EOC	Ethyloxycarbonyl
Et	Ethyl
Gef.	Gefunden
Ges.	gesättigt
h	Stunde
HR	High Resolution
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
Min.	Minuten
MS	Massenspektrum (Elektronenstoß-Ionisation)
NMR	Kernmagnetische Resonanz
org.	organisch
Ph	Phenyl
rac.	racemisch
Sc	säulenchromatografisch
Smp.	Schmelzpunkt
Tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMSI	Trimethylsilyliodid
Verd.	Verdünnt

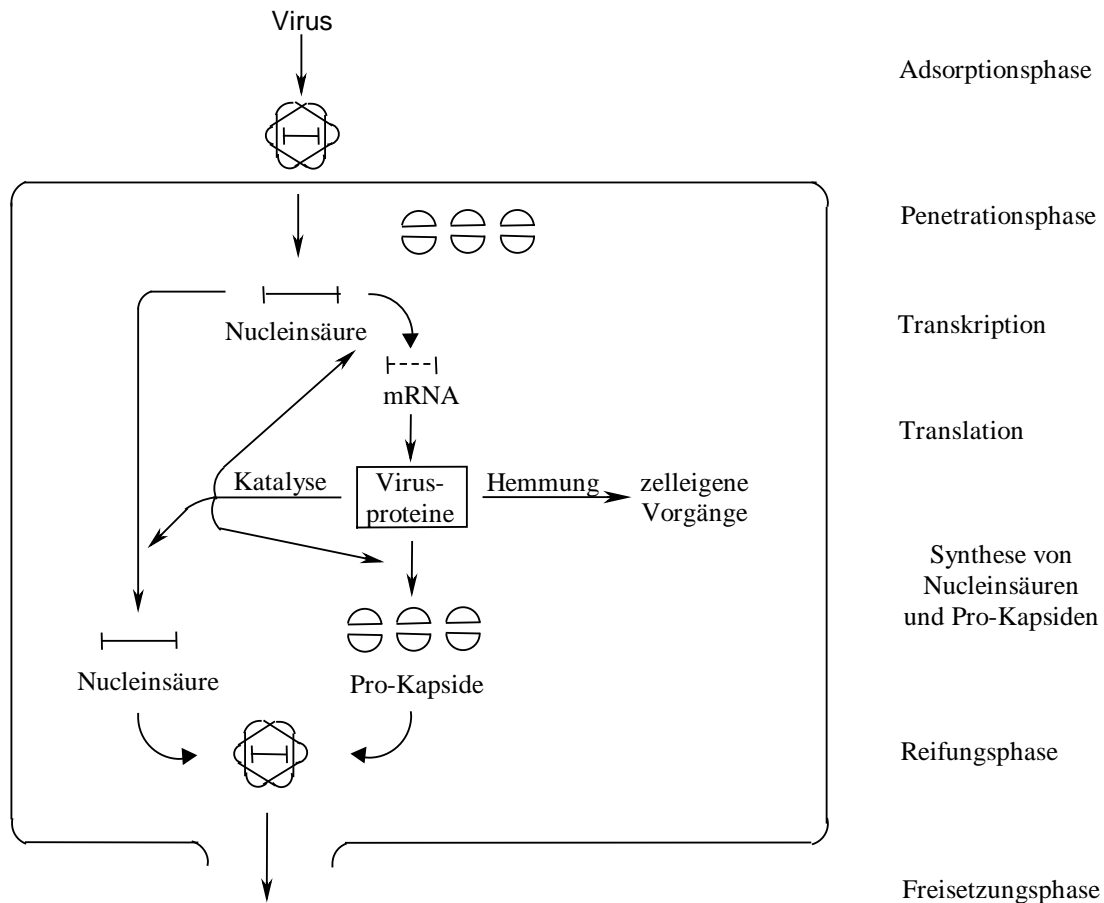
# **Theoretischer Teil**

## 1. Einleitung

Innovative Virustatika sind eine weltweit intensiv erforschte Arzneistoffgruppe. Viren als häufigste Erreger menschlicher Infektionen bereiten der Entwicklung dieser antiinfektiven Chemotherapeutika die größten Schwierigkeiten. Ohne eigenen Stoffwechsel, ohne zelluläre Organisation, ohne eigenständiges Leben integrieren sie sich in das Genom der Wirtszelle und dirigieren die Zellfunktionen zur Virusproduktion um. Die enge Verbindung von Viren mit normalen Strukturen und Stoffwechselprozessen der Wirtszelle macht sie für einen chemotherapeutischen Ansatz nur schwer zugänglich <sup>1</sup>.

Viren sind infektiöse und potentiell pathogene Nukleoprotein-Einheiten, die nur einen Nukleinsäuretyp (RNA oder DNA) als genetisches Material enthalten. DNA-Viren wie Herpes-simplex-Viren (HSV) und andere humanpathogene Herpesviren (Varizellen-Zoster-Virus (VZV), Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV)) sind Auslöser für die häufigsten Virusinfektionen des Menschen. In Mitteleuropa beträgt die Krankheitsrate der Bevölkerung mit HSV-1 über 90 Prozent <sup>2</sup>. Viren mit einem RNA-Genom werden als Retroviren bezeichnet. Zu ihnen gehört das von Montagnier entdeckte, die Immunschwächekrankheit AIDS auslösende, Human *Immunodeficiency Virus 1* (HIV-1) <sup>3-6</sup>.

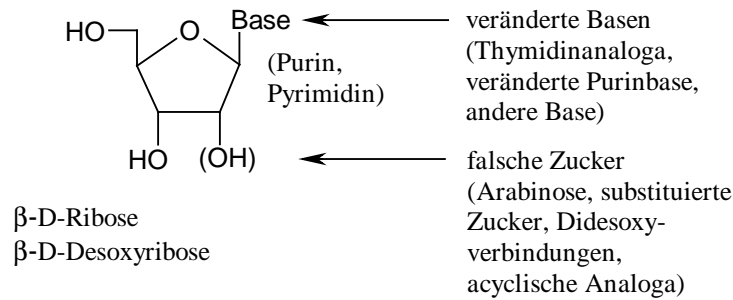
Die Infektion einer Zelle durch ein Virus und die anschließende Virusvermehrung laufen in mehreren Phasen ab, in denen Virustatika zum Einsatz kommen können. Zur Synthese eines Proteins werden an der DNA-Matrize kurze Stücke einer RNA als Zwischenform der Erbinformation synthetisiert. Diese Messenger-RNA kann den Zellkern verlassen, an ihr findet im Cytoplasma die Synthese der Eiweißmoleküle mit Hilfe der Ribosomen statt. Die beiden Vorgänge sind als Transkription und Translation bekannt. Die viral induzierten Enzyme können zelleigene Vorgänge hemmen und die Produktion neuer viraler DNA und RNA katalysieren (Abb. 1) <sup>6,7</sup>.



**Abb. 1:** Phasen der Zellinfektion durch Viren <sup>6</sup>.

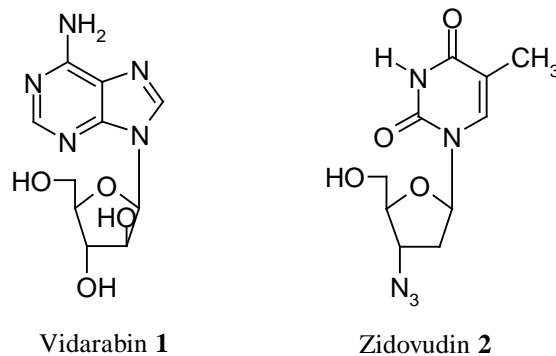
Der große Prozentsatz der meist harmlos verlaufenden Herpesinfektionen, vor allem aber die tödlich verlaufende Immunschwächekrankheit AIDS bedingen den Einsatz innovativer Virustatika.

Nukleoside gehören zu den bereits in die Therapie eingeführten Virustatika. Sie sind Verbindungen, in denen eine Pyrimidin- oder Purinbase mit einer Pentose  $\beta$ -glykosidisch verknüpft ist. Als Virustatika verwendete Nukleoside können grundsätzlich in zwei Kategorien eingeteilt werden: Sie enthalten entweder nicht-natürliche Zuckerreste oder nicht-natürliche Basenreste (Abb. 2).



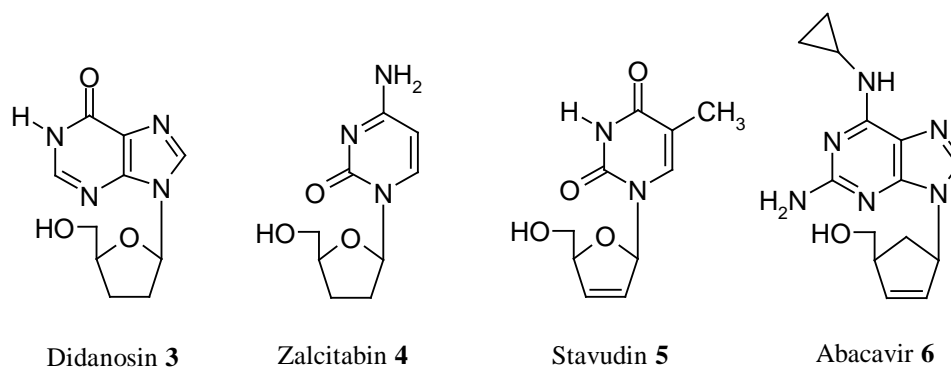
**Abb. 2:** Nucleoside und mögliche Antimetaboliten.

Als Purin- oder Pyrimidinderivate wirken Virustatika als Antimetabolite, weil sie große Ähnlichkeit mit viralen Nucleinsäure-Bausteinen haben. Sie verdrängen Metabolite, ohne deren Funktion übernehmen zu können. Virustatika mit Purin- oder Pyrimidincharakter können zum einen die Replikation von Virus-DNA bzw. -RNA stören<sup>7,8</sup>. Verwendet werden hierfür z. B. Vidarabin **1** und Zidovudin **2** (Abb. 3)<sup>3,7</sup>.



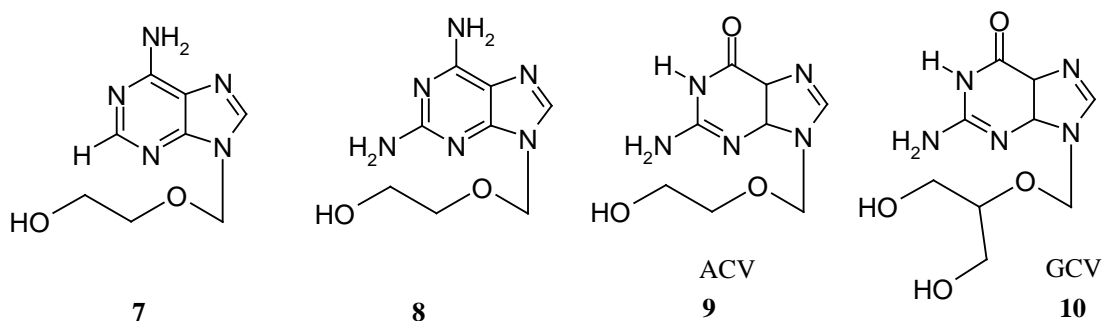
**Abb. 3:** Strukturformeln von Vidarabin **1** und Zidovudin **2**.

Außerdem können für die Virusvermehrung wichtige Enzyme durch Inhibitoren in ihrer Funktion blockiert werden, wie z. B. die reverse Transkriptase der Retroviren durch Zidovudin **2**, Didanosin **3**, Zalcitabin **4**, Stavudin **5** und Abacavir **6** (Abb. 4)<sup>4,7,9-11</sup>. Dieses Enzym ist an der Umschreibung der Virus-RNA in DNA beteiligt. Wird es gehemmt, so ist der Replikationscyclus der Virusvermehrung unterbrochen.



**Abb. 4:** Strukturformeln von Didanosin **3**, Zalcitabin **4**, Stavudin **5** und Abacavir **6**.

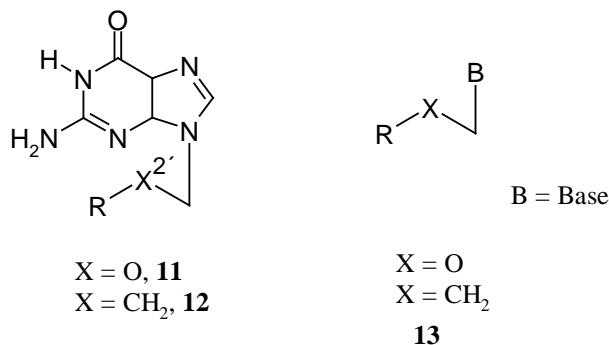
Neben den cyclischen Nucleosiden spielen gerade auch die acyclischen Nucleoside bei der chemotherapeutischen Bekämpfung von Virenerkrankungen eine große Rolle. In acyclischen Nucleosiden ist der Pentoserest durch eine alipatische Seitenkette mit einer oder mehreren Hydroxylgruppen ersetzt. Eine Vielzahl dieser acyclischen Seitenketten wurde an der 9-Position von Adenin auf ihre Wirksamkeit untersucht und es zeigte sich, daß Verbindung **7** (Abb. 5) ein Substrat für Adenosindeaminase ist. Dieses gibt einen Hinweis, daß Nucleosidanaloga, in denen die Ribose durch eine Seitenkette substituiert ist, antimetabolische Wirkung haben und auch von anderen Enzymen erkannt werden könnten. Das Adeninanalogon **7** weist allerdings nur eine schwache Antiherpes-Aktivität auf. Verbindung **8** (Abb. 5) zeigt *in vitro* und *in vivo* eine höhere Aktivität gegen HSV und überraschenderweise weist das Guaninanalogon ACV **9** verglichen mit der Diaminoverbindung **8** (Abb. 5) eine mehr als hundertfache Wirksamkeit auf.



**Abb. 5:** Strukturformeln des Adeninderivates **7**, des Adeninanalogs **8**, des Aciclovirs (ACV) **9** und des Ganciclovirs (GCV) **10**.

Nach Variationen an der C-3'-Position zeigt Ganciclovir GCV **10** (Abb. 5) die höchste Aktivität. Es ist im Gegensatz zu ACV ebenfalls gegen das HCM-Virus wirksam <sup>8</sup>.

Nach der Entdeckung von ACV **9** als Virustatikum wurde die Verbindungsklasse der acyclischen Nucleoside intensiv untersucht. Insbesondere wurden Verbindungen mit einer 2'-Etherfunktion (2'-oxaacyclische Nucleoside) **11**, carbaacyclische Analoga **12** sowie Basenanaloga **13** untersucht (Abb. 6) <sup>8</sup>.

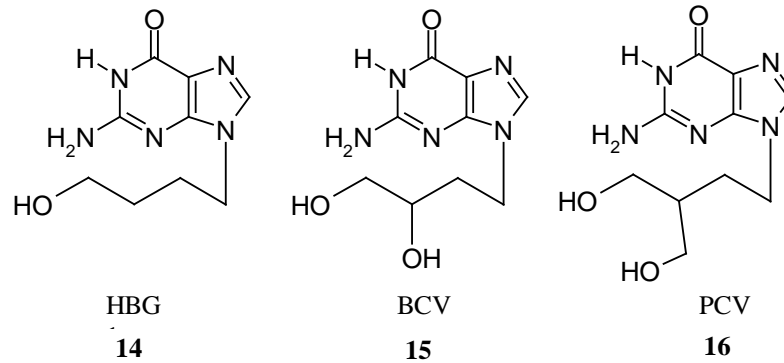


**Abb. 6:** Strukturgerüste von 2'-oxaacyclischen **11** und carbaacyclischen **12** Nucleosiden sowie Basenanaloga **13**.

Verbindungen mit diesen Seitenketten zeigen biologische Effekte. Trotz ihrer sehr ähnlichen Strukturen kommt es bei ihnen jedoch zu unerwarteten Abweichungen im antiviralen Wirkungsspektrum. Allgemein gilt, daß die Seitenkette der acyclischen Nucleoside für eine optimale Wirkung eine C-4-Seitenkette aufweisen und eine primäre Hydroxylgruppe tragen sollte.

Unter den carbaacyclischen Nucleosiden sind 9-(4-Hydroxybutyl)guanin (HBG) **14** - ein ACV-Analogen - wie auch Buciclovir (BCV) **15**, das eine weitere Hydroxylgruppe in der Seitenkette aufweist, ebenfalls gute Inhibitoren gegen HS-Viren. Penciclovir (PCV) **16** - ein carbaacyclisches Analogon des Ganciclovirs - weist ebenso antivirale Eigenschaften auf <sup>8</sup> (Abb. 7).

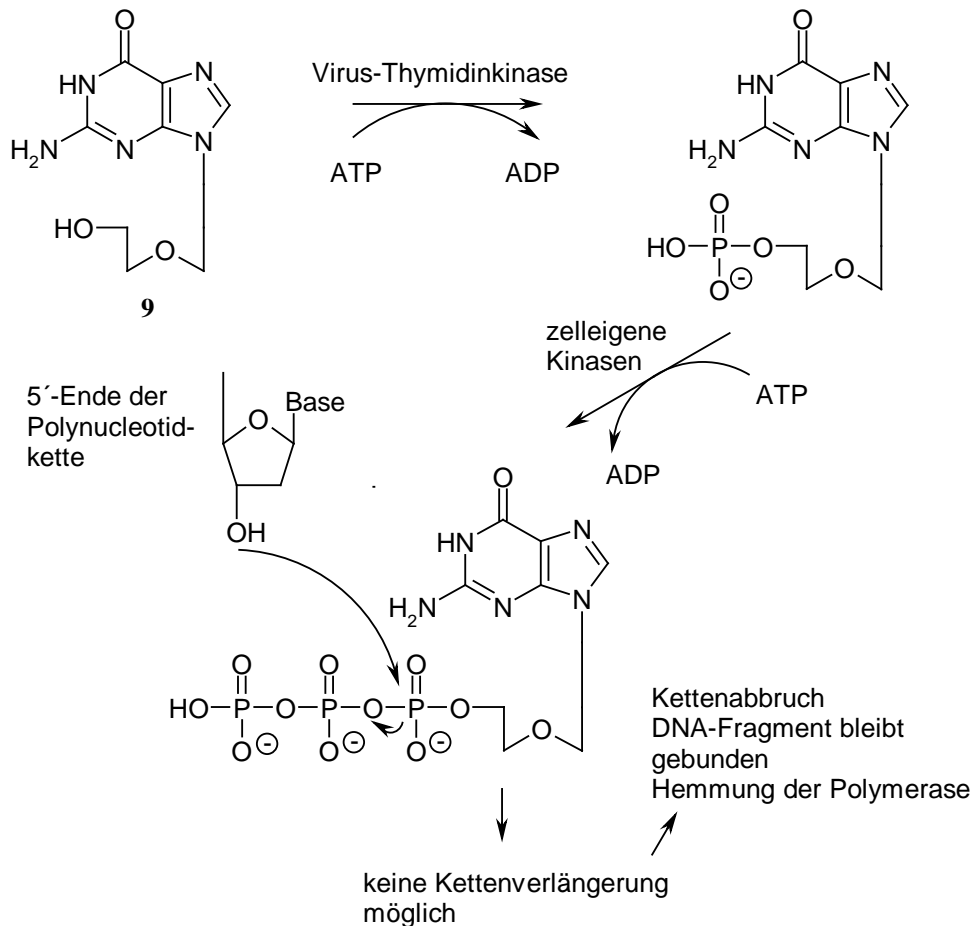




**Abb. 7:** Strukturformeln des 9-(4-Hydroxybutyl)guanins (HBG) **14**, Buciclovirs (BCV) **15** und des Penciclovirs (PCV) **16**.

Neben den Nucleosiden fanden insbesondere C-Nucleoside in den letzten Jahren ein breites Interesse als potentielle Antimetaboliten <sup>12-15</sup>. Im Gegensatz zu Nucleosiden ist bei C-Nucleosiden die Base (Aglykon) über ein Kohlenstoffatom und nicht über ein Stickstoffatom mit dem Zucker verbunden. Der Vorteil besteht darin, daß die Verknüpfung zwischen Zucker und Aglykon durch den fehlenden Acetalcharakter hydrolysestabil ist.

Nucleosidanaloga sind Prodrugs und zeigen ihre Wirkung im Organismus erst nach Umwandlung zu den Triphosphaten. Diese werden bei der Synthese der viralen DNA anstelle der natürlichen Nucleotide in den DNA-Strang eingebaut und verändern so dessen Eigenschaften. Ein möglicher Wirkmechanismus sei am Beispiel des acyclischen Aciclovirs **9** als eines der bekanntesten Mittel gegen Herpes näher erläutert (Abb. 8). Aciclovir - eine Substanz ohne Hydroxylgruppe an Position 3 des Zuckerbausteins - wird von den Körperzellen aufgenommen, aber nur in infizierten Zellen durch das virale Enzym Thymidinkinase (TK) zum Monophosphat phosphoryliert. Wirtszelleigene Enzyme komplettieren anschließend die Phosphorylierung zum Triphosphat. Nach Anknüpfung des „falschen“ Nucleotids an die neugebildete Nucleinsäurekette bricht die Synthese an dieser Stelle ab, da Aciclovir keine 3'-Hydroxylgruppe mehr besitzt, an die das nachfolgende Nucleotid gebunden werden könnte. Der Komplex aus DNA und der viralen Polymerase bleibt bestehen und das Enzym ist somit inaktiviert <sup>1,7,16</sup>.



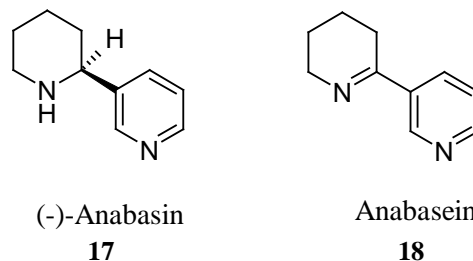
**Abb. 8:** Aktivierung und Wirkungsweise von Aciclovir 9.

Aciclovir 9 ist besonders selektiv und dadurch nur wenig toxisch. Dies hat mehrere Gründe. Zum einen fehlt in nichtinfizierten Zellen die spezielle virusinduzierte Thymidin-Kinase und ACV wird dort nahezu gar nicht phosphoryliert. Zum anderen hat das ACV-Triphosphat zur viralen DNA-Polymerase eine etwa 30-fach höhere Affinität als zur wirtszelleigenen DNA-Polymerase. Durch diese sehr hohe Selektivität unterscheidet sich ACV sehr von anderen ebenfalls gut wirksamen Virustatika wie z. B. Ganciclovir (GCV 10). GCV hat denselben Wirkungsmechanismus und die gleiche Aktivität gegen HSV und VZV wie Aciclovir. Dennoch ist es nicht so selektiv. GCV unterscheidet sich von ACV dadurch, daß es auch in nichtinfizierten Zellen - insbesondere Knochenmarkszellen - mäßig phosphoryliert wird, und als Triphosphat auch menschliche DNA-Polymerase blockiert. Der dennoch hohe therapeutische Nutzen kommt durch die etwa 10-fach stärkere Phosphorylierung in infizierten Zellen verglichen mit gesunden zustande. Außerdem übt GCV 10 schon bei niedrigen

Konzentrationen seine Hemmwirkung auf die virale DNA-Polymerase aus, während die menschliche Polymerase erst von höheren Konzentrationen beeinflusst wird <sup>1</sup>.

Der Wirkmechanismus der Virustatika ist mit einem Problem verbunden. Ein Nukleosid, das als Substrat von viralen Enzymen akzeptiert wird, besitzt auch potentielle Eigenschaften als Substrat für Wirtsenzyme. Weist ein Agens daher antivirale Wirkung auf, kann es zusätzlich eine toxische Wirkung entfalten, da die enzymatische Maschinerie zur Aktivierung eines Nukleosids bei Virus und Wirt die gleiche ist. Das Virustatikum kann somit auch in die zelluläre Wirts-DNA eingebaut werden, die damit ebenfalls zerstört wird. <sup>2,7,9</sup>. Diese Tatsache stellt eine Herausforderung an die Synthese von Nukleosiden - insbesondere von C-Nukleosiden - mit verbessertem Wirkprofil dar. Die Nachfrage nach selektiv wirksamen Nukleosiden ist daher immer noch bedeutend.

Eine weitere pharmazeutisch wichtige Substanzklasse bilden nicotinsche Acetylcholinrezeptor-Liganden (nAChR-Liganden) mit Anabasin- **17** oder *Anabasein*struktur **18** als Grundgerüst (Abb. 9).



**Abb. 9:** Strukturformeln der Naturstoffe Anabasin **17** und *Anabasein* **18**.

Anabasin **17** ist ein in der strauchartigen Wildpflanze *Nicotiana glauca* (Graham) bevorzugt vorkommendes toxisches und teratogenes Piperidinalkaloid. Ähnlich wie bei der „Crooked Calf Disease“ - hervorgerufen durch das Quinolizidin-Alkaloid Anagyrin - löst Anabasin bei Nutztvieh Bewegungsstörungen durch Skelettfehlbildungen und Gaumensprung aus<sup>17</sup>.

*Anabasein* **18** kommt ebenfalls in *Nicotiana glauca* vor, darüberhinaus noch in Meereswürmern und Ameisen. Im Vergleich zum Anabasin **17** ist es stärker toxisch.

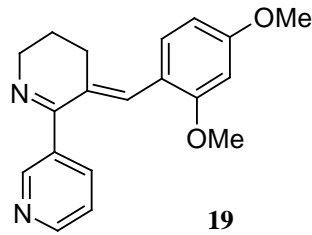
Wie Nicotin stimuliert auch *Anabasein* alle bekannten zentralen und peripheren Nicotinrezeptoren, der Unterschied liegt allerdings in der Subtypselektivität. *Anabasein* **18** bindet etwa 5-fach selektiver am  $\alpha 4$ - $\beta 2$ - als am  $\alpha 7$ -Typ der nAChRs, ist aber am  $\alpha 7$ -Typ etwas wirksamer. An Rezeptoren dieses Typs ist *Anabasein* zudem ein stärkerer Agonist als Nicotin, das hingegen eine viel höhere Potenz aufgrund höherer Affinität und Wirksamkeit am  $\alpha 4$ - $\beta 2$ -Rezeptor im Gehirn zeigt <sup>18,19</sup>.

Nicotinische ACh-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle <sup>1</sup> und befinden sich in der Peripherie und im zentralen Nervensystem. In der Peripherie treten sie vor allem in den Muskelendplatten, an autonomen Ganglien und den Zellen des Nierenmarks auf. Ebenfalls sind sie auf Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark nachweisbar. Sie lassen sich in zwei Typen - den Muskeltyp und den Neuronentyp - einordnen, die sich in der Zusammensetzung bezüglich der Untereinheiten unterscheiden. Der nAChR der motorischen Endplatten ist ein Pentamer aus vier verschiedenen Untereinheiten ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ) - separate Peptidketten aus jeweils rund 450 Aminosäuren - die regelmäßig um eine zentrale Achse angeordnet sind. Im Vergleich dazu bestehen die neuronalen Nicotinrezeptoren lediglich aus  $\alpha$ - und  $\beta$ - Untereinheiten, die ebenfalls symmetrisch um eine zentrale Achse angeordnet sind. Aus dem Gehirn wurden bis heute neun verschiedene  $\alpha(1-9)$ - und drei verschiedene  $\beta(2-4)$ -Untereinheiten isoliert, die in unterschiedlichen Kombinationen oder allein als Rezeptoren (z. B.  $\alpha 4\beta 2$  und  $\alpha 7$ ) gefunden wurden <sup>20</sup>.

NACH-Rezeptoren sind an vielen Prozessen im Nervensystem beteiligt z. B. der Catecholamin-Ausschüttung, speziellen Hirnleistungen, Beeinflussung des vegetativen Nervensystems sowie Schmerz und Muskelkontraktion.

Das therapeutische Potential von nAChR-Agonisten wird daher speziell für neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, dem Tourette-Syndrom und der Schizophrenie untersucht <sup>21-23</sup>.

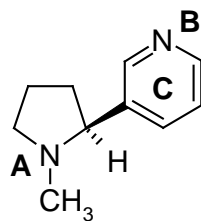
Durch das Auftreten als nAChR-Agonist sind sowohl Anabasin **17** als auch *Anabasein* **18** in der Diskussion zur Therapie von Alzheimer-, Parkinson- und Tourette-Syndrom-Erkrankungen. Klinische Tests mit dem *Anabasein*analogon DMXB (GTS-21) **19** (Abb. 10) erfolgen bereits. DMXB stimuliert die Nicotinrezeptoren und soll den Gedächtnisverlust reduzieren <sup>18,19,24,25</sup>.



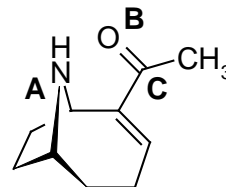
**Abb. 10:** Strukturformel des Anabaseinanalogs DMXB (GTS 21) **19**.

Aufgrund der Existenz zahlreicher nAChR-Subtypen, sind auch viele verschiedenartige Pharmakophore für nAChR-Liganden denkbar. Auf der Grundlage von Affinitätsstudien wurde postuliert <sup>26</sup>, daß die pharmakodynamische Wirkung von nAChR-Liganden von den Abständen pharmakophorer Gruppen abhängt. Nach dem Postulat von Sheridan <sup>27</sup> sind für eine hohe Affinität von nAChR-Agonisten und Antagonisten zum Rezeptor folgende Faktoren wichtig:

- A:** eine basische protonierbare oder quartäre Stickstofffunktion (z. B. der Pyrrolidinstickstoff des Nicotins **20**)
- B:** eine weniger basische Stickstofffunktion (z. B. der Pyridinstickstoff des Nicotins) oder ein Carbonylsauerstoff (z. B. der von Anatoxin-a **21**)
- C:** ein sogenannter „dummy point“, der die Richtungserfordernisse bezüglich B einschließt, gemeint ist damit der Carbonylkohlenstoff oder das Zentrum des Pyridinrings (s. **20**), zusätzlich aber auch gerichtete freie Elektronenpaare des Pyridinstickstoffs.



**20**



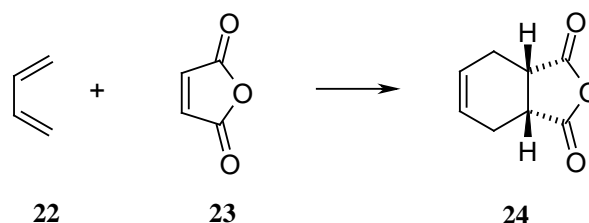
**21**

**Abb. 11:** Pharmakophor-Modell nach Sheridan <sup>27</sup> am Beispiel von Nicotin **20** und Anatoxin-a **21**.

Anabasin erfüllt wie Nicotin die Voraussetzungen des Sheridan-Modells. Weiteres Ziel dieser Arbeit ist daher die Gewinnung von neuen, potentiellen nAChR-Liganden auf der Basis von Anabasinderivaten.

## Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf

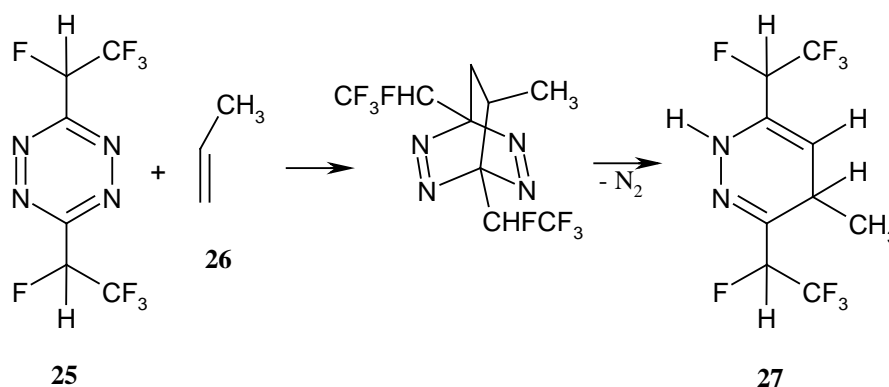
Einer der zentralen Schritte zur Gewinnung der in der Einleitung erwähnten pharmazeutisch wichtigen Stoffklassen ist die Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Diels-Alder-Reaktionen sind konzertiert verlaufende [4+2]-Cycloadditionen<sup>25</sup> von Kohlenwasserstoffen mit einem elektronenreichen konjugierten Bindungssystem - als Dien bezeichnet - (z. B. Butadien **22**) mit Verbindungen mit einer C-C-Doppelbindung - Dienophil genannt - die durch benachbarte polare, elektronenziehende Gruppen aktiviert sind (z. B. Maleinsäureanhydrid **23**) (Abb. 12)<sup>28</sup>. Sie sind im allgemeinen leicht durchführbar und verlaufen hochgradig stereo- und regioselektiv<sup>28-30</sup>.



**Abb. 12:** Die Diels-Alder-Reaktion zwischen Butadien **22** und Maleinsäureanhydrid **23** zum Addukt **24**.

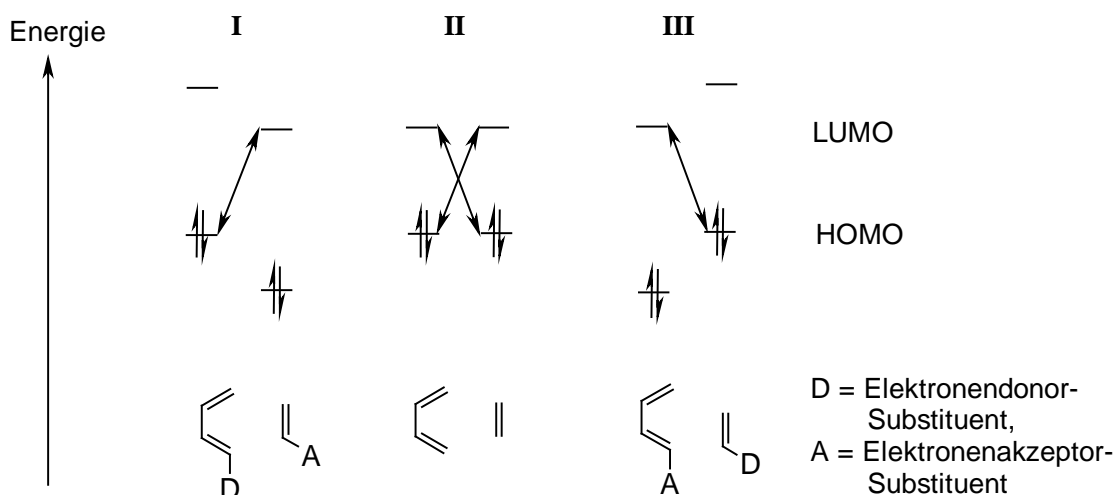
Die Aktivierung des Dienophils ist besonders wichtig, denn mit einer einfachen ungesättigten Verbindung tritt eine Reaktion kaum oder gar nicht ein<sup>29</sup>. Aufgrund einer Vielzahl von Versuchen erkannte Alder, daß in vielen Fällen elektronenspendende Liganden im Dien und elektronenanziehende im Dienophil die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen. Dieser Befund wurde ohne Überprüfung auf alle Diene und Dienophile übertragen und ist als „Alder-Regel“ in der Literatur verbreitet<sup>30,31</sup>.

Bachmann und Deno <sup>32</sup> stellten erstmals die Forderung auf, daß die Alder-Regel umkehrbar sein sollte, d.h. elektronenarme Diene müßten sich bevorzugt mit elektronenreichen Dienophilen umsetzen. Sie fanden kein geeignetes Modellsystem, prägten aber den Namen für diesen Cycloadditionstyp: Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf. Carboni und Mitarbeiter <sup>33</sup> brachten den experimentellen Beweis durch die Umsetzung von akzeptorsubstituierten, elektronenarmen 1,2,4,5-Tetrazinen (Dien) **25** mit elektronenreichen Olefinen (Dienophil) **26** zu 1,4-Dihydropyridazinen **27** (Abb. 13).



**Abb. 13:** Inverse Diels-Alder-Reaktion zwischen 3,6-Bis(1,2,2,2,-tetrafluorethyl)-1,2,4,5-tetrazin **25** und Propen **26** zum Addukt **27** <sup>33</sup>.

Die Diels-Alder-Reaktion gehört zu den pericyclischen Reaktionen, deren Mechanismus durch Anwendung des Prinzips der Erhaltung der Orbitalsymmetrie (Woodward-Hoffmann-Regeln) <sup>34,35</sup> gedeutet werden kann. Dieses Prinzip besagt, daß solche Übergangszustände bei thermischen Reaktionen begünstigt sind, in denen zwischen dem HOMO des einen Cycloadditionspartners und dem LUMO des anderen bindende Wechselwirkungen zustande kommen. Diese Situation liegt vor, wenn die Orbitale an den Enden der reagierenden Systeme gleiche Vorzeichen tragen <sup>28,29</sup>.



**Abb. 14:** Energietermschemata der normalen (I), der neutralen (II) und der inversen (III) Diels-Alder-Reaktion.

Die Unterscheidung zwischen normalen, neutralen sowie inversen Diels-Alder-Reaktionen beruht auf der unterschiedlichen Beteiligung der HOMO- und LUMO-Grenzorbitale der Reaktionspartner (Abb. 14). Neben der Symmetrie dieser Orbitale ist für den Ablauf der Reaktion auch die Differenz der Orbitalenergien von Bedeutung.

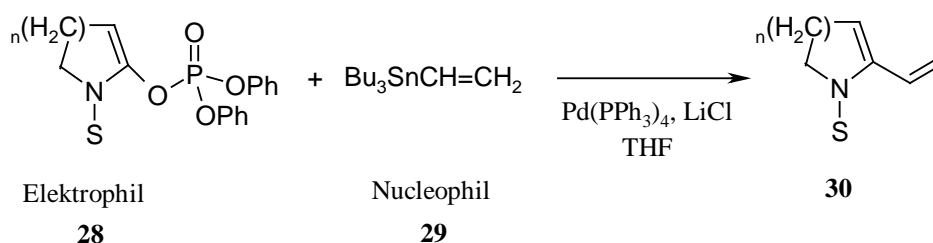
So ist die Reaktionsgeschwindigkeit im allgemeinen umso höher, je kleiner diese Energiedifferenz ist. Bei normalen Diels-Alder-Reaktionen kommt es zu Wechselwirkungen zwischen  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$  und  $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$ . Elektronendonoren am Dien heben das Energieniveau des  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$  an und Elektronenakzeptoren am Dienophil senken das Energieniveau des  $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$  ab. Beides führt zu einer Verringerung der Energiedifferenz zwischen  $\text{HOMO}_{\text{Dien}}$  und  $\text{LUMO}_{\text{Dienophil}}$  verglichen mit der neutralen Diels-Alder-Reaktion und damit zu einer Reaktionsbeschleunigung.

Bei einer inversen Diels-Alder-Reaktion wechselwirken  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}$  und  $\text{LUMO}_{\text{Dien}}$  miteinander. Elektronendonoren am Dienophil heben dabei das Energieniveau des  $\text{HOMO}_{\text{Dienophil}}$  an und Elektronenakzeptoren am Dien senken das Energieniveau des  $\text{LUMO}_{\text{Dien}}$  ab.



## Stille-Kupplung

Eine zweite wichtige Methode zur Gewinnung der in der Einleitung erwähnten pharmazeutisch wichtigen Stoffklassen, insbesondere von Pyridazin- und Pyrimidinbioisosteren des Anabasins, ist die Stille-Kupplung. Hierunter wird die Kreuzkupplung von organischen Halogeniden, Phosphaten oder auch Triflaten (Elektrophile) **28** mit Stannanen (Nucleophile) **29** unter Übergangsmetallkatalyse verstanden. Die Stille-Kupplung ist eine sehr milde Methode zur Knüpfung einer C-C-Bindung, bei der die organische Gruppe des Elektrophils mit einem der Reste am Stannan verknüpft wird (Abb. 15) <sup>36-39</sup>.



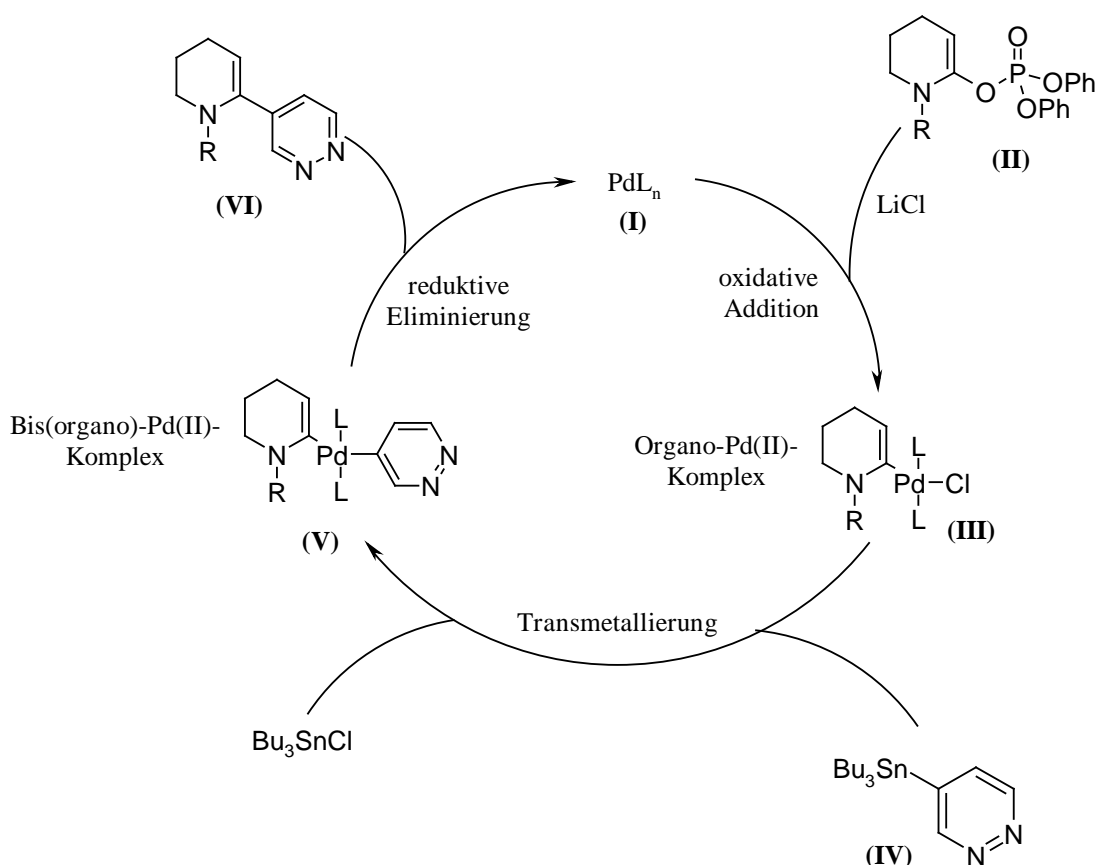
S = Schutzgruppe

**Abb. 15:** Stille-Kupplung zwischen dem Phosphat **28** und Tributylzinnethylen **29** zu Verbindung **30**.

Die Methode erweist sich hinsichtlich der möglichen Elektrophile und Stannane als breit anwendbar. Zu den Gruppen, die vom Zinn übertragen werden, gehören Alkyl-, Alkenyl-, Aryl- und Alkynylreste. Die Reaktivität der Gruppen am Zinn nimmt in der Reihenfolge Alkynyl > Alkenyl > Aryl > Benzyl > Methyl > Alkyl ab, so daß ungesättigte Gruppen normalerweise selektiv übertragen werden können <sup>36,40</sup>. Die Kupplungsreaktion kann in den meisten polaren Lösungsmitteln stattfinden. Die Kupplungsrate steigt dabei in folgender Reihenfolge:  $\text{CHCl}_3 < \text{THF} < \text{CH}_3\text{CN} < \text{DMF}$ , DMSO, NMP. Katalysiert wird die Stillereaktion durch Pd(0)-Komplexe wie z. B. Tetrakis(triphenylphosphan)palladium oder Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium. Pd(II)-Salze wie z. B.  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  oder  $(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{PdCl}_2$  können ebenfalls verwendet werden, wobei diese Verbindungen von den Organozinnverbindungen zur

Oxidationsstufe 0 reduziert werden<sup>39</sup>. Förderlich ist der Zusatz von Liganden wie Triphenylphosphanen oder -arsanen und Salzen wie z. B. Lithiumchlorid.

Der Mechanismus der Stille-Reaktion beinhaltet drei Grundschritte (Abb. 16). Da die Phosphate in dieser Arbeit eine zentrale Rolle spielen werden, wird der Mechanismus an diesem Beispiel erläutert. Zunächst erfolgt die oxidative Addition des Phosphats (Elektrophil) (II) an die Pd(0)-Verbindung (I) unter Bildung des Organopalladium(II)-Komplexes (III). Daraufhin kommt es zur Transmetallierungsreaktion mit der Organozinnverbindung (IV), aus der der Bis(organo)palladium(II)-Komplex (V) hervorgeht. Zum Schluß erfolgt die reduktive Eliminierung zum regeneriertem Pd(0)-Katalysator (I), wobei das gekuppelte Produkt (VI) entsteht<sup>39</sup>.

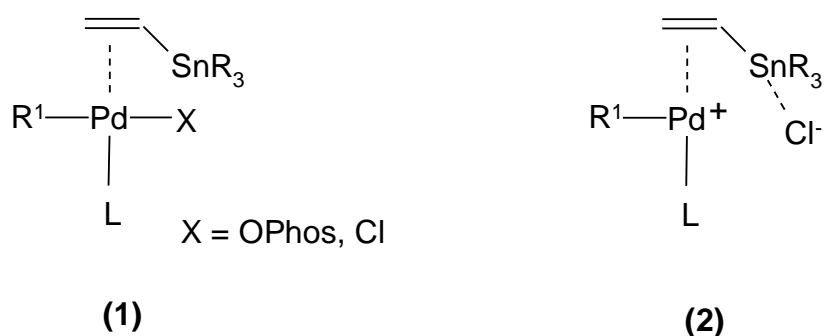


**Abb. 16:** Mechanismus der Pd-katalysierten Stille-Kupplungsreaktion mit Elektrophilen (z. B. Enolphosphaten)<sup>39</sup>.

Auf der einen Seite stabilisieren die Palladiumliganden den Pd(0)-Komplex (I) durch ihre Funktion als Elektronendonoren. Auf der anderen Seite ist die Ligandenablösung

für die oxidative Addition und die Transmetallierung erforderlich. Je besser jedoch ein Ligand als Donor fungiert, desto schwerer löst er sich vom Metall. Liganden wie Triphenylarsan bzw. -phosphan scheinen diese divergierenden elektronischen Bedingungen auszugleichen<sup>39,41-44</sup>. Sie fungieren als reversibel gebundene Pd-Liganden.

Die Funktion der zugegebenen Salze wie z. B. Lithiumchlorid ist noch nicht völlig geklärt. Das Phosphatanion (OPhos) wirkt nur sehr schwach koordinierend. Deswegen könnte das Chloridanion das Phosphatanion im  $\pi$ -Komplex **(1)** ersetzen und möglicherweise auch die Transmetallierung durch einen Angriff am Zinnatom nach einem  $S_N2$ -Mechanismus einleiten (s. **(2)**)<sup>39</sup> (Abb. 17).



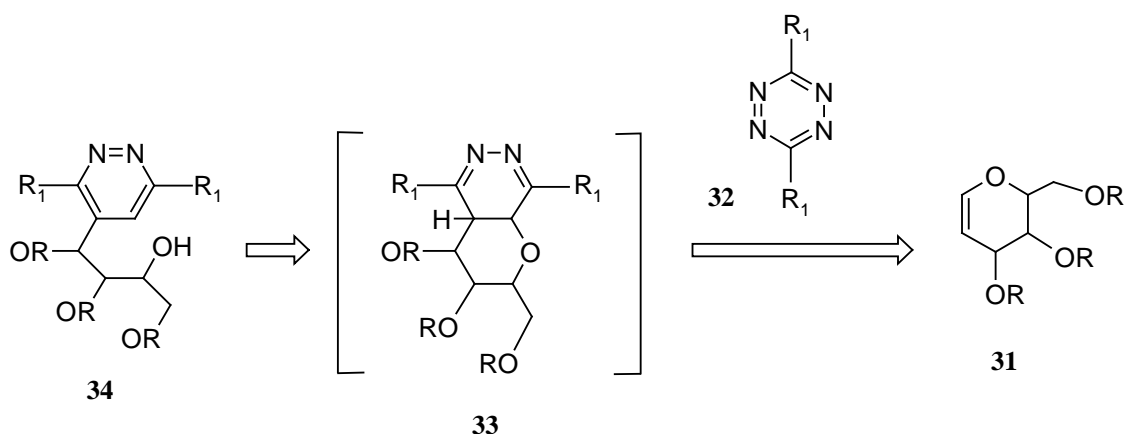
**Abb. 17:** Funktion des zugegebenen Salzes (LiCl) bei der Stille-Kupplung<sup>39</sup>.

Die Stille-Kupplung von Enolphosphaten mit Organozinnpyridazinen- bzw. pyrimidinen wird eine zentrale Rolle bei der Synthese von *Anabasein*analoga bzw. *Anabasin*analoga als potentielle nAChR-Liganden einnehmen.

## 2. Aufgabenstellung

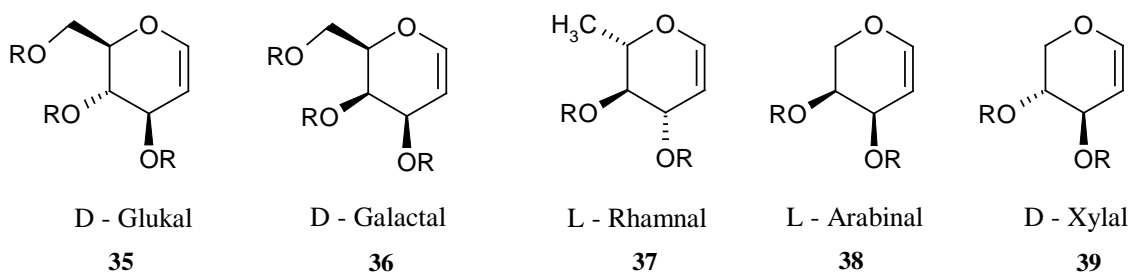
In dieser Arbeit sollen durch inverse Diels-Alder-Reaktionen zunächst neue acyclische C-Nucleoside mit Pyridazinstruktur synthetisiert werden.

Diese acyclischen C-Nucleoside lassen sich in einer retrosynthetischen Analyse aus einem Zuckerbaustein **31** durch Reaktion mit einem akzeptorsubstituierten Tetrazin **32** aufbauen (Abb. 18).



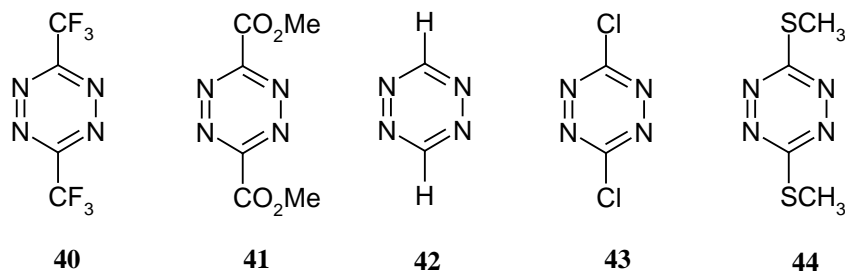
**Abb. 18:** Retrosynthetische Analyse von acyclischen C-Nucleosiden **34**.

Als Zuckerbausteine dienen das mit einer geeigneten Schutzgruppe versehene D-Glukal **35**, D-Galactal **36**, L-Rhamnal **37**, L-Arabinal **38** und D-Xylal **39** (Abb. 19), die zuvor aus den entsprechenden Kohlenhydraten synthetisiert werden müssen.



**Abb. 19:** D-Glucal **35**, D-Galactal **36**, L-Rhamnal **37**, L-Arabinal **38** und D-Xylal **39** als Zuckerbausteine.

Diese Glykale sollten sich als Dienophil mit den verschiedenen substituierten Tetrazinen 3,6-Bis-(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin **40** (Fluortetrazin), 3,6-Bis(methoxycarbonyl)-1,2,4,5-tetrazin **41** (Estertetrazin), 1,2,4,5-Tetrazin **42** (H-Tetrazin), 3,6-Dichlor-1,2,4,5-tetrazin (Chlortetrazin) **43** und 3,6-Bis(methylthio)-1,2,4,5-tetrazin **44** (Thiotetrazin) (Abb. 20) als Dienkomponenten in einer inversen Diels-Alder-Reaktion zu den acyclischen C-Nukleosiden mit Pyridazinstruktur umsetzen lassen.

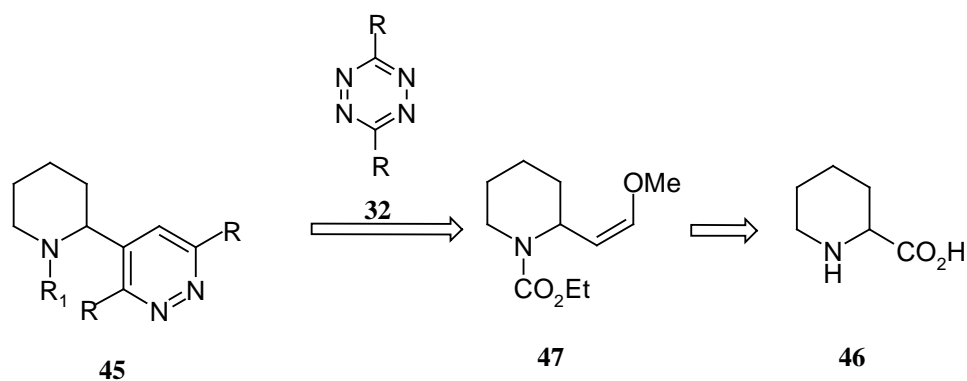


verwendete Abkürzungen:

**40** = Fluortetrazin      **42** = H-Tetrazin      **44** = Thiotetrazin  
**41** = Estertetrazin      **43** = Chlortetrazin

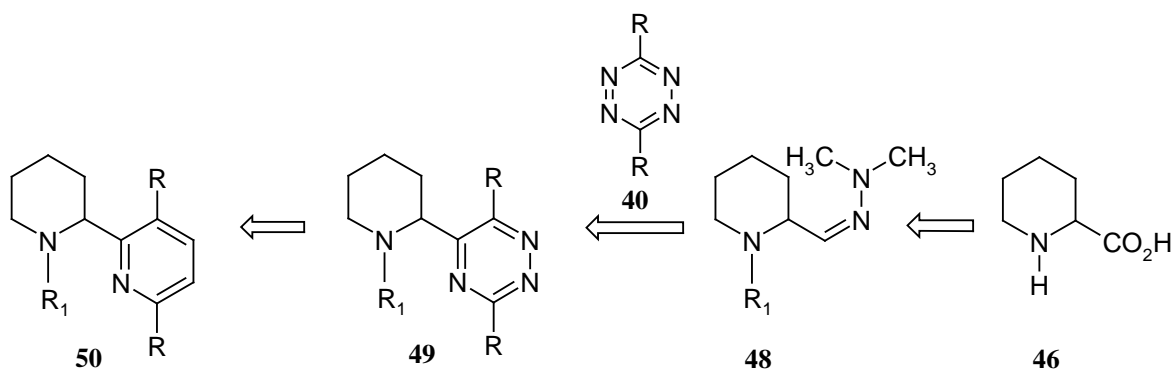
**Abb. 20:** In dieser Arbeit in inversen Diels-Alder-Reaktionen zum Einsatz kommende Tetrazine (**40-44**) und die für sie verwendeten Abkürzungen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von bioisosteren Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur **45** mit einer inversen Diels-Alder-Reaktion als zentralem Schritt. Diese Anabasinanaloga lassen sich in einer retrosynthetischen Analyse aus einem funktionalisierbaren Piperidin als Grundgerüst durch Reaktion mit einem akzeptorsubstituierten Tetrazin **32** aufbauen (Abb. 21). Als funktionalisierbarer Piperidinbaustein soll die Pipecolinsäure **46** zum Einsatz kommen. Nach Umwandlung der Säurefunktion zu einem geeigneten Dienophil **47** sollte die Umsetzung mit verschiedenen substituierten Tetrazinen (Diene) **32** durch inverse Diels-Alder-Reaktionen möglich sein. Desweiteren soll untersucht werden, ob ausgehend von enantiomerenreiner (R)- bzw. (S)-Pipecolinsäure mit dieser Synthesestrategie auch enantiomerenreine Produkte erhalten werden können, die in ihrer Wirkung unterschiedlich sein können.



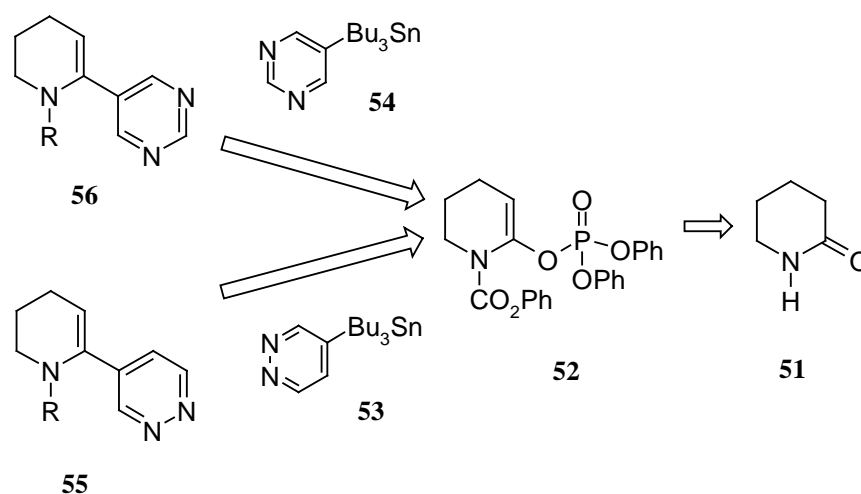
**Abb. 21:** Retrosynthese von Anabasinanaloga mit Pyridazinstruktur **45**.

Das nächste Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von Anabasinanaloga mit 2-(Piperidin-2-yl)-pyridin- bzw. carbocyclisch anellierter Pyridinstruktur **50**. Wie Anabasinanaloga mit Pyridazinstruktur können auch diese Anabasinanaloga retrosynthetisch aus einem funktionalisierbaren Piperidingrundgerüst durch Umsetzung mit Tetrazinen aufgebaut werden (Abb. 22). Die Synthese soll daher ebenfalls von Pipecolinsäure **46** ausgehen, die nach Umwandlung in das Hydrazon **48** geeignet funktionalisiert sein sollte, um mit dem Tetrazin **40** als Dienkomponente eine [4+2]-Cycloaddition eingehen zu können. Das zunächst entstehende Triazinderivat **49** sollte leicht in ein entsprechendes Pyridinderivat transformierbar sein. Auch bei dieser Synthese soll überprüft werden, ob mit enantiomerenreiner Pipecolinsäure als Edukt die Darstellung enantiomerenreiner Anabasinanaloga mit Pyridinstruktur gelingt.



**Abb. 22:** Retrosynthese von Anabasinanaloga mit Pyridinstruktur **50**.

Zusätzliches Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- und 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstrukturen aus *Anabasein*-analoga. Diese lassen sich in einer retrosynthetischen Analyse in ein funktionalisierbares 3,4-Dihydro-2H-PyridinGrundgerüst sowie ein 1,2- bzw. - 1,3-Diazin spalten (Abb. 23). Als funktionalisierbares Grundgerüst soll Valerolactam **51** zum Einsatz kommen, das zu einem Enolphosphat **52** transformiert wird. Durch Stille-Kupplung sollte es möglich sein, dieses Phosphat mit geeigneten Organozinnpyridazinen **53** und -pyrimidinen **54** zu den gewünschten *Anabasein*analoga **55** und **56** zu verknüpfen, die dann durch Hydrierung in die entsprechenden Anabasinanaloga übergeführt werden können.



**Abb. 23:** Retrosynthese von Anabaseinanaloga mit Pyridin- bzw. Pyrimidinstruktur.

Es scheint zudem interessant zu untersuchen, ob sich diese Synthesestrategie auch dazu nützen läßt, den Piperidinbaustein der Anabasinvarianten durch einen stickstoffhaltigen Fünf-, Sieben- oder Achtring zu ersetzen.

### 3. Synthese von acyclischen C-Nukleosiden mit Pyridazin-Struktur

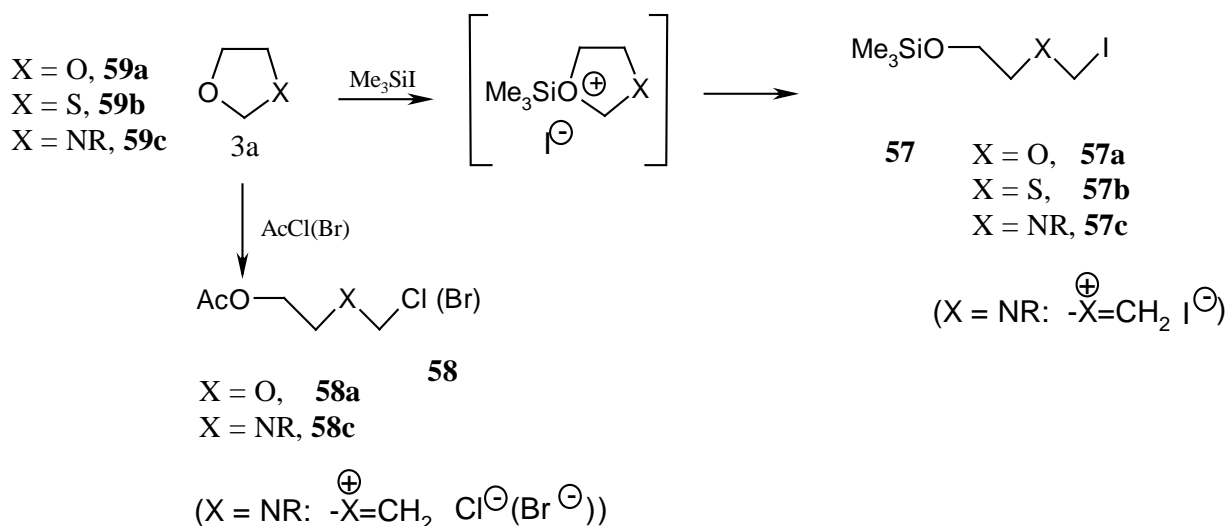
#### 3.1 Synthesestrategie

Die große Bedeutung der acyclischen Nucleoside spiegelt sich in der umfangreichen Literatur<sup>8,45-47</sup> wider. Eine Vielzahl einzelner Synthesen wird berichtet. Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, hier einen Überblick über die jeweils angewandten Strategien zu geben. Deswegen soll nur auf das allgemeine Syntheseprinzip eingegangen werden.

Üblicherweise wird bei der Synthese von acyclischen Nucleosiden von einer geeignet derivatisierten Nucleobase und einem Halogenmethylether ausgegangen, der im voraus schon so variiert wurde, daß er bereits die im Produkt gewünschte Struktur unter Einschluß aller gewünschten Funktionalitäten aufweist. Wenn die Glykosidbindung erst einmal gebildet wurde, können nur noch wenige Modifikationen unternommen werden, von denen die gebräuchlichsten Oxidationen und Reduktionen sind. Nachdem die Bindung zwischen der Seitenkette und der Base gebildet wurde, werden die Schutzgruppen entfernt und die Nucleobase weiter transformiert<sup>48-55</sup>.

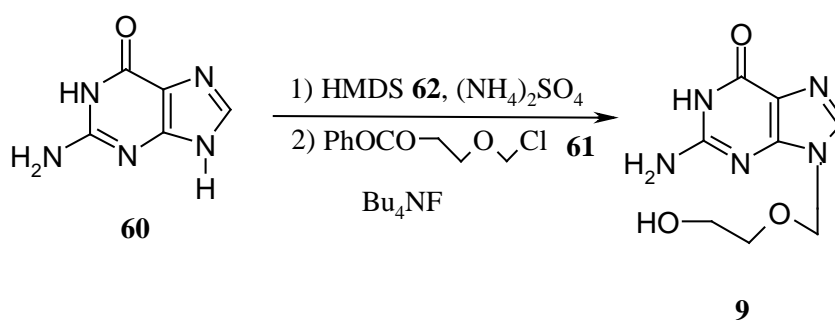
Für die bekanntesten acyclischen Nucleoside wie z. B. Aciclovir (ACV) **9**, Ganciclovir (GCV) **10** und deren Analoga werden Halogenmethylether **57** und Acetoxymethylether **58** für die Einführung der Seitenkette zum acyclischen Nucleosid benutzt, die aus der Reaktion von 1,3-Dioxolan **59a**, 1,3-Oxathiolan **59b** oder 1,3-Oxazolidin **59c** mit Trimethylsilyliodid bzw. Acetylchlorid oder -bromid hervorgehen (Abb. 24)<sup>45,56-59</sup>.





**Abb. 24:** Synthese der Halogenmethylether **57** bzw. Acetoxymethylether **58** durch Umsetzung von 1,3-Dioxolan **59a**, 1,3-Oxathiolan **59b** oder 1,3-Oxazolidin **59c** mit Trimethylsilyliodid bzw. Acetylchlorid oder -bromid.

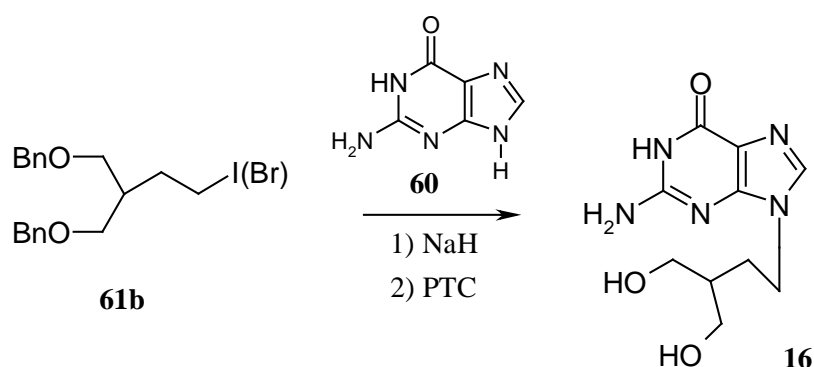
Nach dieser Methode werden ACV **9** und Analoga durch Erhitzen einer silylierten Purinbase (Guanin **60**) mit einem geschützten Chlormethylether **61** in einem unpolaren Lösungsmittel in Gegenwart von Tetrabutylammoniumiodid oder -fluorid als Katalysator synthetisiert. In Abb. 25 ist diese Syntheseroute anhand des Acyclovirs **9** gezeigt.



**Abb. 25:** Synthese des Aciclovirs (ACV) **9** durch Silylierung von Guanin **60** und Erhitzen der silylierten Base mit 2-(Chlormethoxy)ethylbenzoat **61** in THF und Tetrabutylammoniumfluorid als Katalysator.

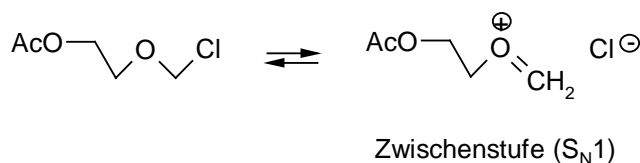
Guanin **60** wird hierbei mit Hexamethyldisilazan (HMDS) **62** zu Tris(trimethylsilyl)guanin umgesetzt, das mit 2-(Chlormethoxy)ethylbenzoat **61** und Tetrabutylammoniumfluorid als Katalysator unter Desylierung zum geschützten ACV **9** reagiert <sup>8,60</sup>.

Das carbaacyclische Penciclovir (PCV) **16** wird ausgehend vom benzylierten Alkylbromid oder -iodid **61b** nach einer ähnlichen Methode hergestellt (Abb. 26). Das Alkylhalogenid wird mit dem Natriumsalz des Guanins **60** umgesetzt, gefolgt von einer Debenzylierung durch Phasentransferkatalyse (PTC) <sup>46,61</sup>.



**Abb. 26:** Synthese des carbaacyclischen Penciclovirs (PVC) **17** durch Umsetzung eines benzylierten Alkylhalogenids **9a** mit dem Natriumsalz des Guanins **10a** und anschließender Debenzylierung durch Phasentransferkatalyse (PTC).

Die Seitenketten der 2'-oxaacyclischen Nukleoside **11**, zu denen das Aciclovir **9** und Ganciclovir **10** gehören, sind bei der Verknüpfung mit den Nucleobasen viel reaktiver als die carbaacyclischen Seitenketten **12** (vergl. PCV **16**). Dieses beruht auf dem Methylenoxoniumcharakter der eingeführten Etherkette in der Zwischenstufe ( $S_N1$ ), wenn die Abgangsgruppe (Halogenid) entfernt wird (Abb. 27).

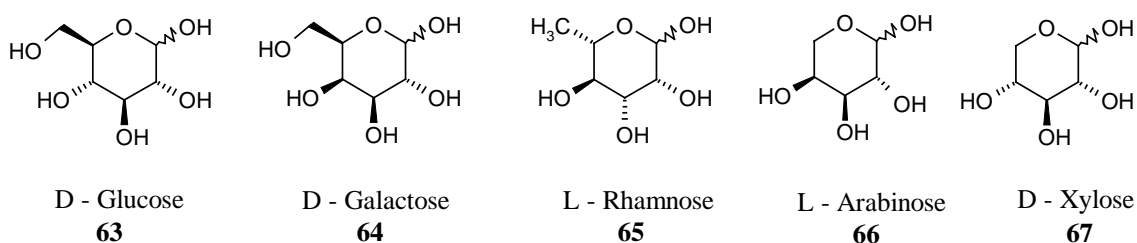


**Abb. 27:** Methylenoxoniumcharakter der Zwischenstufe bei Entfernung der Abgangsgruppe (Halogenid) bei 2'-oxaacyclischen Nukleosiden.

Bedingt durch diese Tatsache ist es möglich, mildere Reaktionsbedingungen und einen weiteren Bereich von Kondensationsreaktionen für die Bildung von ACV **9**, GCV **10** und ihren Analoga zu benutzen als für ihre carbaacyclischen Verbindungen. Durch den N,O-Acetalcharakter der Seitenkette in ACV **9** und GCV **10** ist die acyclische Nukleosidbindung von 2'-oxaacyclischen Nukleosiden **12** jedoch chemisch und metabolisch labiler als die der carbaacyclischen vom Typ **10** <sup>8</sup>.

In der vorliegenden Arbeit werden Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf als Syntheseverfahren für neue acyclische C-Nukleoside eingesetzt. Dabei sollen verschieden substituierte Tetrazine als geeignete elektronenarme Diene mit elektronenreichen Dienophilen in einer [4+2]-Cycloaddition umgesetzt werden, denn laut Literatur sind Pyridazine durch inverse Diels-Alder-Reaktionen aus elektronenreichen Alkenen mit elektronenarmen Tetrazinderivaten in guten Ausbeuten zugänglich <sup>62</sup>. Diese Synthesestrategie hat im Vergleich zu den bisher üblichen oben vorgestellten Synthesen den Vorteil, daß sie von leicht zugänglichen, preiswerten Edukten ausgeht und in wenigen Stufen zum acyclischen Nucleosid führt.

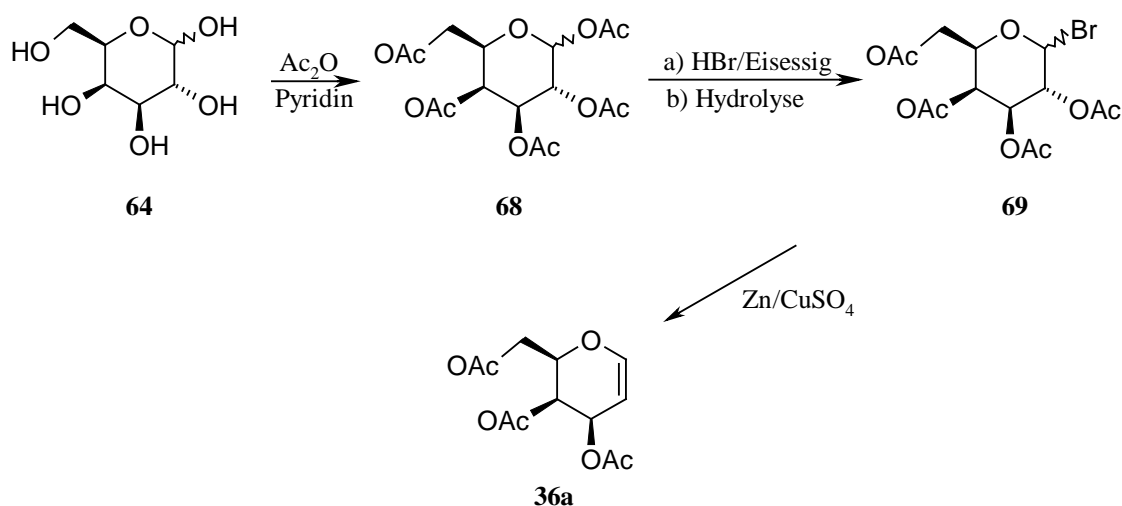
Als elektronenreiche Dienophile sollen acetylierte bzw. benzylierte Glykale (s. Abb. 19) dienen, die durch eine reaktive, elektronenreiche enolische C=C-Doppelbindung charakterisiert sind und in wenigen Schritten aus Zuckern synthetisiert werden können. Als Edukte werden dabei D-Glucose **63**, D-Galactose **64**, L-Rhamnose **65**, L-Arabinose **66** und D-Xylose **67** verwendet (Abb. 28).



**Abb. 28:** D-Glucose **63**, D-Galactose **64**, L-Rhamnose **65**, L-Arabinose **66** und D-Xylose **67** als Edukte zur Darstellung von acetylierten und benzylierten Glykalen.

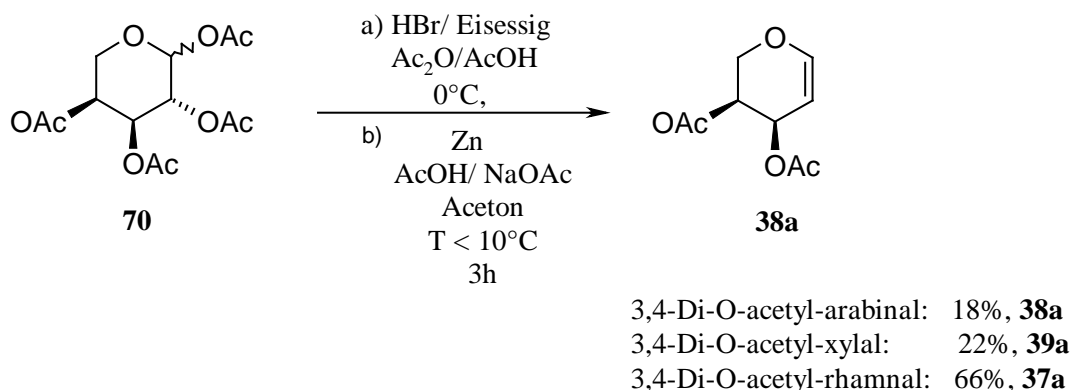
Die Überführung dieser einfachen Kohlenhydrate in geeignete acetylierte und benzylierte Glykale ist literaturbekannt <sup>63-66</sup>. Die Synthese von acetylierten Glykalen

ist am Beispiel der D-Galactose in Abb. 29 dargestellt. Der Zucker **64** wird zunächst in Pyridin mit Essigsäureanhydrid zu **68** acetyliert und in einem zweiten Schritt in Dichlormethan mit Bromwasserstoff/Eisessig und anschließender Hydrolyse zur Acetobromgalactose **69** bromiert. Anschließend erfolgt die Reduktion zum acetylierten Glykal **36a** in essigsaurer Lösung mit Zink und Kupfersulfat.



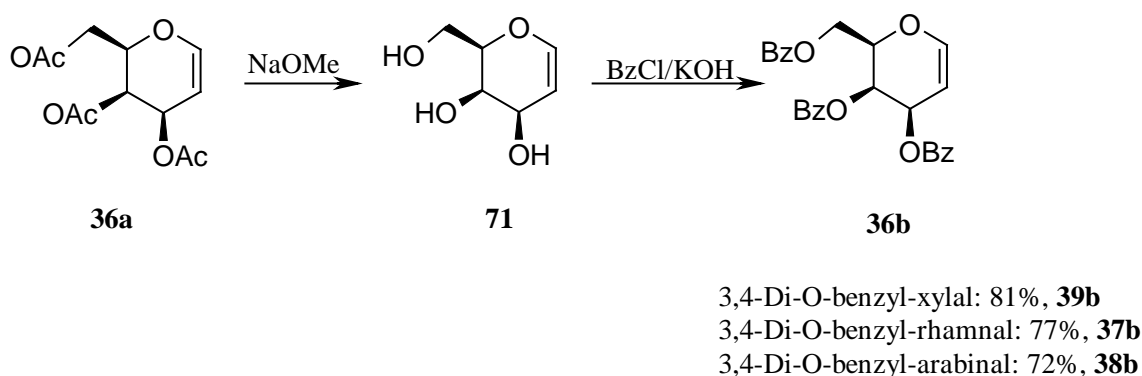
**Abb. 29:** Allgemeines Syntheschema zur Bildung von acetylierten Glykalen am Beispiel des 3,4,6-Tri-O-acetyl-Galactals **36a** <sup>63-66</sup>.

Da der Bromierungsschritt zu der analogen Acetobromarabinose, -xylose sowie -rhamnose aufgrund von Zersetzung gar nicht oder nur in sehr schlechten Ausbeuten verläuft, wurde hier das oben beschriebene Verfahren nach Iselin und Lundt <sup>67,68</sup> variiert, um die Isolierung der instabilen Acetobromglykosen zu umgehen. Der acetylierte Zucker **70** wird ebenfalls in Dichlormethan mit Bromwasserstoff/Eisessig umgesetzt, aber im folgenden nicht hydrolysiert, sondern direkt zu einer Reduktionsmischung aus Zink in Wasser, Eisessig und Aceton getropft. Auf diese Art und Weise vermeidet man die Isolierung des empfindlichen Bromierungsproduktes und gelangt direkt zum acetylierten Glykal **38a** (Abb. 30).



**Abb. 30:** Darstellung des 3,4-Di-O-acetyl-arabinals **38a**, -xylofuranose **39a** und -rhamnals **37a** nach einer variierten Methode von Iselin und Lundt <sup>67,68</sup>.

Die Darstellung der benzylierten Glykale <sup>69-71</sup> erfolgt aus den acetylierten Glykalen und ist in Abb. 31 ebenfalls am Beispiel des benzylierten Galactals **36b** dargestellt.

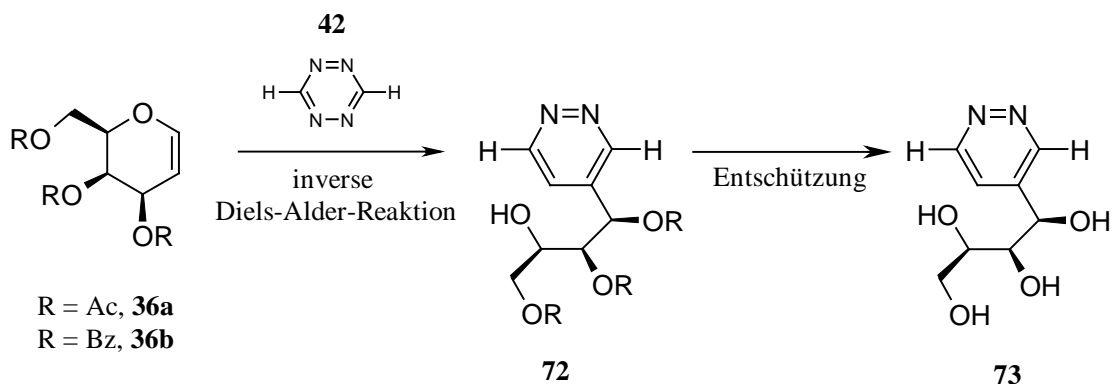


**Abb. 31:** Allgemeines Syntheschema zur Bildung von benzylierten Glykalen am Beispiel des 3,4,6-Tri-O-benzyl-galactals **36b**.

Es erfolgt zunächst in methanolischer Lösung mit Natriummethanolat die Deacetylierung in sehr guten Ausbeuten (80 – 90%) zum Galactal **71**. Anschließend werden die freien Hydroxylgruppen in THF mit Benzylchlorid und Kaliumhydroxid in ebenfalls sehr guten Ausbeuten (70 – 80%) benzyliert.

Die acetylierten (**35a-39a**) bzw. benzylierten (**35b-39b**) Glykale sind geeignete elektronenreiche Dienophile für eine inverse Diels-Alder-Reaktion mit verschiedenen

Tetrazinen als Dienkomponente. Diese Umsetzung wird in Abb. 32 am Beispiel des acetylierten **36a** bzw. benzylierten **36b** Galactals und H-Tetrazin **42** erläutert.



**Abb. 32:** Allgemeines Syntheschema zur Bildung von acyclischen Nucleosiden **73** aus acetylierten **36a** bzw. benzylierten **36b** Glykalen am Beispiel des Galactals.

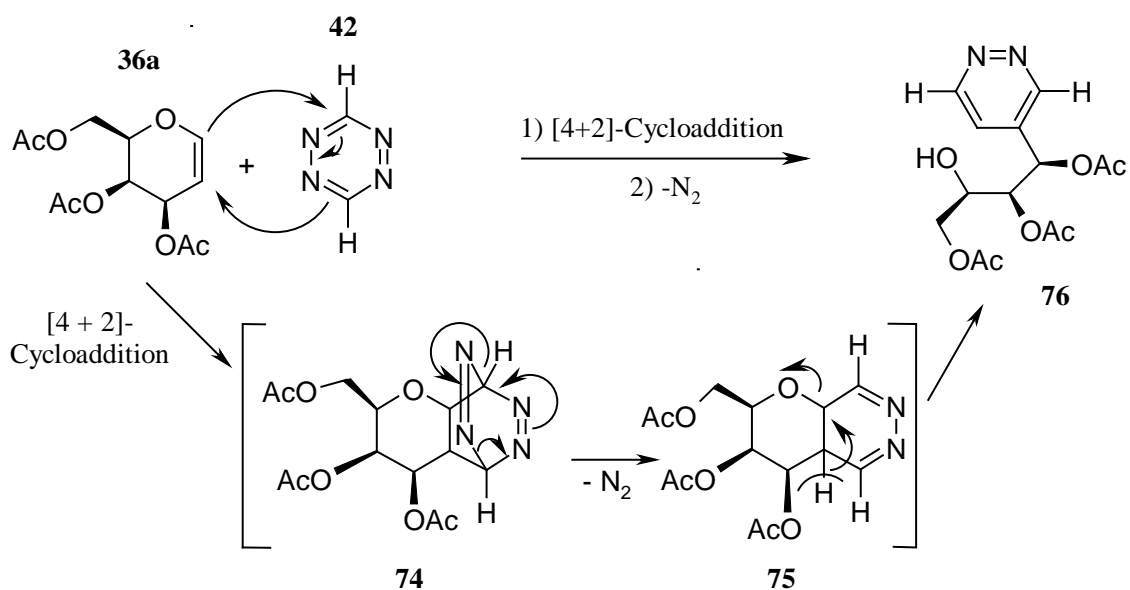
Die acetylierten bzw. benzylierten Glykale können in [4+2]-Cycloadditionen direkt in die geschützten acyclischen C-Nucleoside **72** überführt werden. Die Entfernung der Acetyl- bzw. Benzylschutzgruppen soll zu den reinen acyclischen Nucleosiden **73** führen.

In den folgenden Abschnitten (Kap. 3.2 und 3.3) werden alle durchgeführten Nucleosidsynthesen im Detail vorgestellt.

### 3.2 Umsetzung von acetylierten Glykalen mit verschiedenen substituierten Tetrazinen

Bei der Umsetzung von acetylierten Glykalen mit Tetrazinen entsteht zunächst das nicht isolierbare primäre Cycloaddukt **74**. Aus diesem geht mittels [4+2]-Cycloreversion und spontaner Stickstoffeliminierung das ebenfalls nicht isolierbare Zwischenprodukt **75** hervor. Durch Öffnung des Oxanrings findet Rearomatisierung zum Pyridazinring statt, so daß das acyclische Nucleosid **76** entsteht. Der Mechanismus der Umsetzung von Glykalen mit Tetrazinen ist in Abb. 33 zu sehen.

Die für die Umsetzung verwendeten Tetrazine sind Fluor- **40**, Ester- **41**, Chlor- **43**, Thio- **44** und H-Tetrazin **42**.

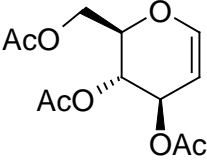
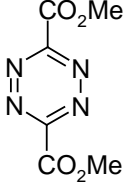
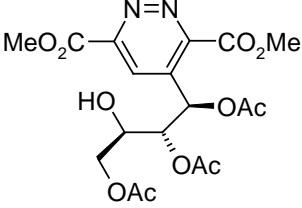
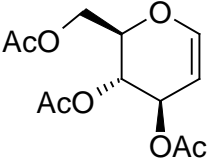
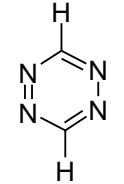
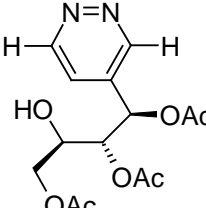
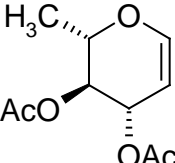
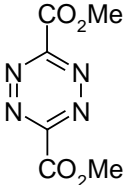
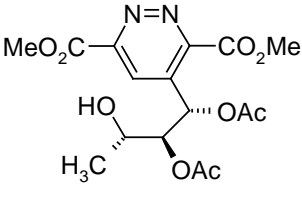
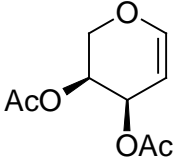
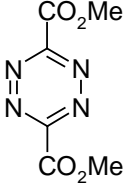
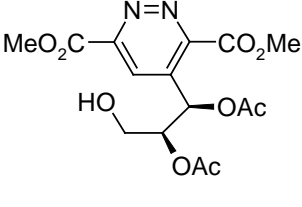


**Abb. 33:** Mechanismus der Umsetzung von Glykalen mit Tetrazinen am Beispiel des acetylierten Galactals **36a** mit H-Tetrazin **42**.

Es stellt sich heraus, daß die Reaktivität von acetylierten Glykalen (**35a-39a**) gegenüber den verschiedenen substituierten Tetrazinen nicht besonders hoch ist. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen bringt keine Verbesserung. So erfolgt keine Reaktion von Fluor- **40**, Chlor- **43** und Thiotetrazin **44** mit allen verwendeten Glykalen trotz mehrtägigen Erhitzens unter Rückfluß in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Toluol und Xylol. Das acetylierte D-Galactal **36a** sowie das acetylierte D-Xylal **39a** reagieren mit keinem der verwendeten Tetrazine. Eine Zersetzung eines bzw. beider Edukte ist als Ursache auszuschließen, denn laut DC-Kontrolle waren beide Edukte (bis auf Chlortetrazin **43**) auch nach mehrtägigem Erhitzen noch nachzuweisen. Außerdem wies der Reaktionsansatz auch nach dieser Zeit noch die für Tetrazine typische Rotfärbung auf.

Ausreichend reaktiv sind allerdings acetyliertes D-Glukal **35a** für eine Cycloaddition mit Ester- **41** und H-Tetrazin **42** sowie acetyliertes L-Arabinose **38a** und acetyliertes L-Rhamnal **37a** mit Estertetrazin. Die folgende Tabelle (Tab. 1) gibt eine Übersicht der synthetisierten Nucleoside, verwendeten Edukte, gewählten Reaktionsbedingungen und der erzielten Ausbeuten.

**Tab. 1:** Übersicht über die erhaltenen geschützten acyclischen Nucleoside mit Pyridazinstruktur, Edukte, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

Glycol	Tetrazin	Produkt	Reaktionsbedingungen/ Ausbeute
 <p><b>35a</b></p>	 <p><b>41</b></p>	 <p><b>77</b></p>	Toluol, Rückfluß, 22h, 57%
 <p><b>35a</b></p>	 <p><b>42</b></p>	 <p><b>78</b></p>	Toluol, Rückfluß, 3 Tage, 49%
 <p><b>37a</b></p>	 <p><b>41</b></p>	 <p><b>79</b></p>	Toluol, Rückfluß, 13h, 73%
 <p><b>38a</b></p>	 <p><b>41</b></p>	 <p><b>80</b></p>	Toluol, Rückfluß, 8 h, 46%



### **3.3. Umsetzung von benzylierten Glykalen mit verschiedenen substituierten Tetrazinen**

Da - wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt - die Umsetzung von acetylierten Glykalen mit Tetrazinen nicht immer zu den gewünschten Ergebnissen führt, soll jetzt eine Umsetzung von Glykalen ohne carbonylhaltige Schutzgruppe stattfinden. Der Grund für die mäßige Reaktivität der Glykale gegenüber Tetrazinen in einer inversen Diels-Alder-Reaktion könnte in der elektronenziehenden Acetylschutzgruppe liegen. Diese führt dazu, daß die C-C-Doppelbindung des Glycals nicht mehr elektronenreich genug für die gewünschte Cycloaddition ist. Die Wahl bei der neuen Schutzgruppe fällt daher auf die Benzylgruppe, da sie weniger Einfluß auf die elektronenreiche C-C-Doppelbindung des Zuckerrings ausüben dürfte. Benzylierte Glykale sind literaturbekannt<sup>69-71</sup> und ohne größere Probleme in wenigen Stufen herzustellen (s. Abb. 31).

Ebenso wie für die acetylierten Glykale werden für die benzylierten Glykale von D-Glucose **35b**, D-Galactose **36b**, L-Rhamnose **37b**, L-Arabinose **38b** und D-Xylose **39b** als elektronenreiche Dienophile Fluor- **40**, Ester- **41**, Thio- **44**, Chlor- **43** sowie H-Tetrazin **42** als elektronenarme Diene für die inverse Diels-Alder-Reaktion gewählt.

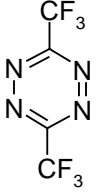
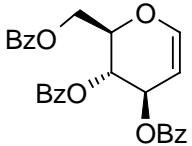
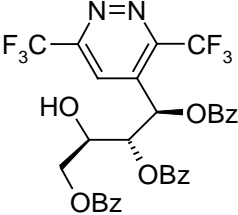
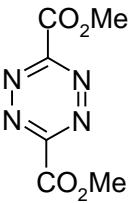
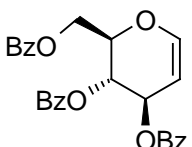
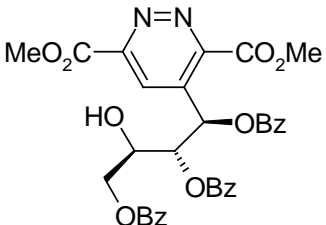
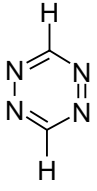
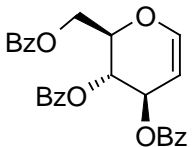
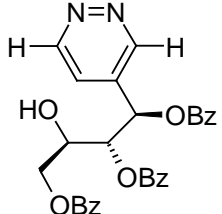
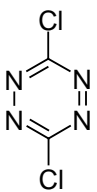
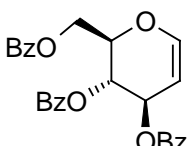
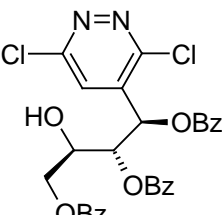
#### **3.3.1 Die Umsetzungen des 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glukals**

Zunächst erfolgt die Umsetzung von käuflichem 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-glukal **35b** mit den verschiedenen Tetrazinen. Diese Synthesen verlaufen im Vergleich zu denen mit acetyliertem Glukal **35a** erheblich besser. Allein die Umsetzung von benzyliertem Glukal mit Thiotetrazin bleibt erfolglos. Alle anderen Cycloadditionen verlaufen überwiegend mit sehr guten Ausbeuten (75 bis 86% bei der Reaktion mit Fluor-, Ester- und H-Tetrazin). Lediglich die Umsetzung von benzyliertem Glukal mit Chlortetrazin gelingt nur mit mäßigen 23% Ausbeute. Ursache dürfte die geringe Stabilität des Chlortetrazins sein. Bereits bei eintägigem Erhitzen unter Rückfluß wird merkliche Zersetzung beobachtet. Die neuen acyclischen Nukleoside **81-84** sind im allgemeinen stabil. Eine Ausnahme bildet allerdings das Nukleosid mit Chlorpyridazin als Aglykon

**84**, das sich im Gegensatz zu den anderen Nucleosiden dieser Reihe schon nach wenigen Tagen zersetzt.

Tab. 2 gibt eine Zusammenstellung über die gebildeten Nucleoside, verwendeten Tetrazine, gewählten Reaktionsbedingungen und erzielten Ausbeuten.

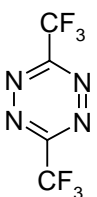
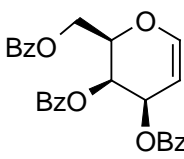
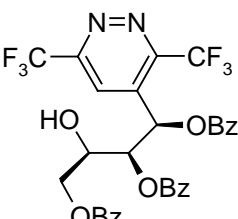
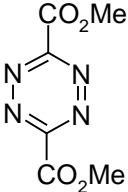
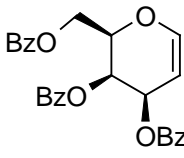
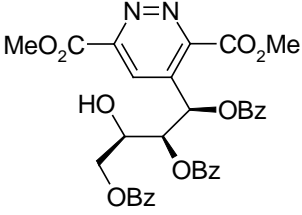
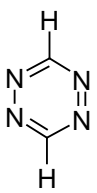
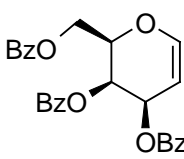
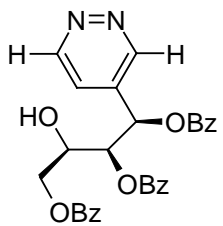
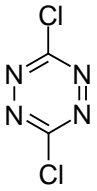
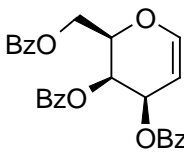
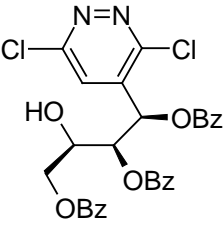
**Tab. 2:** Übersicht über die erhaltenen 4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazine, Edukte, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

Tetrazin	Glykal	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>40</b></p>	 <p><b>35b</b></p>	 <p><b>81</b></p>	Toluol, Rückfluß, 16 h	75%
 <p><b>41</b></p>	 <p><b>35b</b></p>	 <p><b>82</b></p>	Toluol, Rückfluß, 6 h	84%
 <p><b>42</b></p>	 <p><b>35b</b></p>	 <p><b>83</b></p>	Toluol, Rückfluß, 5 Tage	86%
 <p><b>43</b></p>	 <p><b>35b</b></p>	 <p><b>84</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	23%

### 3.3.2 Die Umsetzungen des 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-galactals

Die Cycloadditionen von 3,4,6-Tri-O-benzyl-D-galactal **36b** mit verschiedenen Tetrazinen verlaufen in Toluol mit ähnlichen Ergebnissen wie die des benzylierten Glukals. Tab. 3 gibt eine Zusammenstellung über die gebildeten Nucleoside, verwendeten Tetrazine, gewählten Reaktionsbedingungen und erzielten Ausbeuten.

**Tab. 3:** Übersicht über die erhaltenen 4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazine, Edukte, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

Tetrazin	Glykal	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>40</b></p>	 <p><b>36b</b></p>	 <p><b>85</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	79%
 <p><b>41</b></p>	 <p><b>36b</b></p>	 <p><b>86</b></p>	Toluol, Rückfluß, 48 h	82%
 <p><b>42</b></p>	 <p><b>36b</b></p>	 <p><b>87</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	71%
 <p><b>43</b></p>	 <p><b>36b</b></p>	 <p><b>88</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	48%

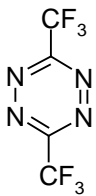
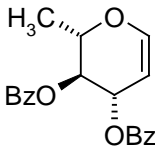
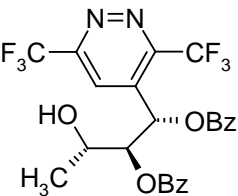
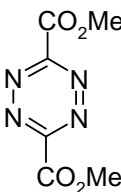
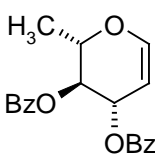
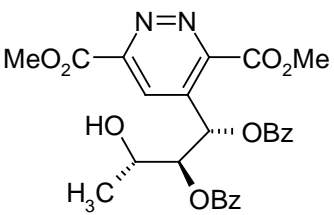
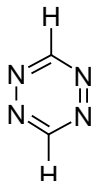
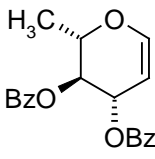
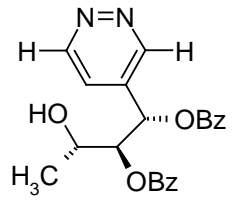
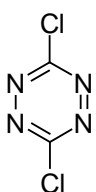
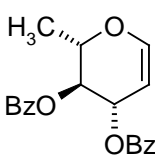
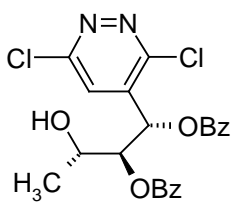
Ebenso wie im Falle des benzylierten Glukals **35b** bleibt die Umsetzung mit Thiotetrazin **44** ohne Erfolg. Die Reaktion mit Chlortetrazin **43** verläuft im Vergleich zum C-4-Epimer mit deutlich höherer Ausbeute (48%). Die bei Einsatz von benzyliertem Galactal **36b** mit Fluor- **40**, Ester- **41** und H-Tetrazin **42** erzielten Ausbeuten von 71 bis 82% liegen in der gleichen Größenordnung wie bei der Verwendung des Glukals.

### 3.3.3 Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-L-rhamnals

Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-L-rhamnals **37b** mit verschiedenen Tetrazinen verlaufen ebenfalls sehr zufriedenstellend. Thiotetrazin **44** zeigt analog den in Abschnitt 3.3.1 und 3.3.2 dargestellten Ergebnissen keine Reaktivität gegenüber Rhamnal. Die Cycloaddition mit Chlortetrazin **43** verläuft in ähnlichen Ausbeuten (29%) wie bei der Verwendung von benzyliertem Glukal. Sehr gut reagieren Fluor- **40**, Ester- **41** und H-Tetrazin **42** mit benzyliertem Rhamnal. Bei der Verwendung von Estertetrazin verläuft die Umsetzung nahezu quantitativ (95%), in den anderen beiden Fällen werden Ausbeuten zwischen 70 und 81% erzielt.

Tab. 4 gibt eine Zusammenstellung über die gebildeten Nukleoside, verwendeten Tetrazine, gewählten Reaktionsbedingungen und erzielten Ausbeuten.

**Tab. 4:** Übersicht über die erhaltenen 4-(1'(S),2'(S)-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-pyridazine, Edukte, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

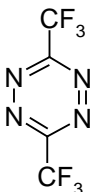
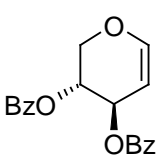
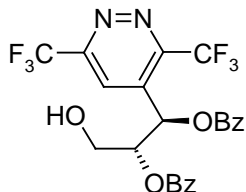
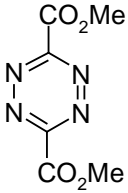
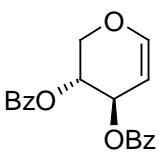
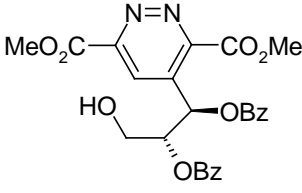
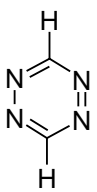
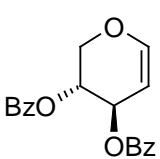
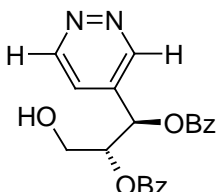
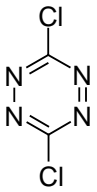
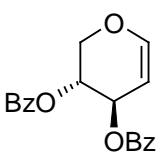
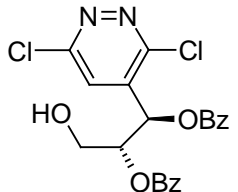
Tetrazin	Glykal	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>40</b></p>	 <p><b>37</b></p>	 <p><b>89</b></p>	Toluol, Rückfluß, 48 h	70%
 <p><b>41</b></p>	 <p><b>37</b></p>	 <p><b>90</b></p>	Toluol, Rückfluß, 48 h	95%
 <p><b>42</b></p>	 <p><b>37</b></p>	 <p><b>91</b></p>	Toluol, Rückfluß, 4 Tage	81%
 <p><b>43</b></p>	 <p><b>37</b></p>	 <p><b>92</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	29%

### 3.3.4 Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-D-xylals

Die Umsetzung des 3,4-Di-O-benzyl-D-xylals **39b** mit den fünf verschiedenen Tetrazinen führt ebenfalls zu vier neuen geschützten acyclischen Nucleosiden **93-96**.

Tab. 5 gibt eine Zusammenstellung über die gebildeten Nucleoside, verwendeten Tetrazine, gewählten Reaktionsbedingungen und erzielten Ausbeuten.

Tab. 5: Übersicht über die erhaltenen 4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-pyridazine, Edukte, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

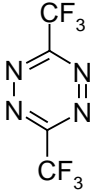
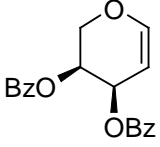
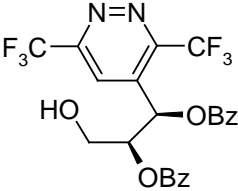
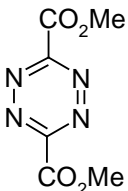
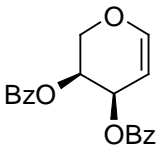
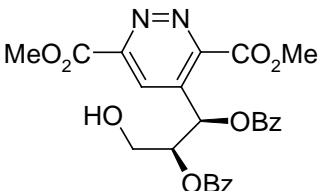
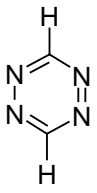
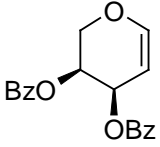
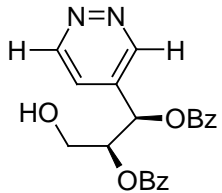
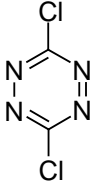
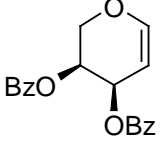
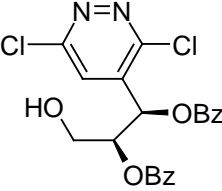
Tetrazin	Glykal	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>40</b></p>	 <p><b>39b</b></p>	 <p><b>93</b></p>	Toluol, Rückfluß, 48 h	20%
 <p><b>41</b></p>	 <p><b>39b</b></p>	 <p><b>94</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	82%
 <p><b>42</b></p>	 <p><b>39b</b></p>	 <p><b>95</b></p>	Toluol, Rückfluß, 7 Tage	80%
 <p><b>43</b></p>	 <p><b>39b</b></p>	 <p><b>96</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	30%

Wie in allen bisherigen Fällen auch (Abschnitt 3.3.1 – 3.3.3) läßt sich das Thiotetrazin **44** nicht mit dem Glykal umsetzen. Das Chlortetrazin **43** reagiert wie in den Fällen des benzylierten Glukals **35b** und Rhamnals **37b** mit dem benzylierten Xylal **39b** mit einer Ausbeute von 30%. Überraschend schlecht verläuft die Cycloaddition des Xylals mit Fluortetrazin **40**. Nach zweitägiger Reaktion in siedendem Toluol beträgt die Ausbeute nur 20%, während bisherige Ausbeuten immer zwischen 70% und 79% lagen. Mit den zuvor eingesetzten benzylierten Glykalen vergleichbar sind hingegen die mit Ester- **41** und H-Tetrazin **42** erzielten Ausbeuten von ca. 80%.

### 3.3.5 Die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-L-arabinals

Abschließend werden die Umsetzungen des 3,4-Di-O-benzyl-L-arabinals **38b** mit den fünf zur Auswahl stehenden Tetrazinen beschrieben. Das Thiotetrazin **44** reagiert nicht mit dem benzylierten Arabinal. Die Cycloaddition mit Chlortetrazin **43** führt mit dem Arabinal zu einer höheren Ausbeute als bei seinem C-4-Epimer, dem Xylal **39b**. Die Ausbeute ist mit 47% mit derjenigen aus der Umsetzung des benzylierten Rhamnals **37b** mit Chlortetrazin **43** (48%) vergleichbar. Hingegen ist die Ausbeute von 61% im Falle der Reaktion des benzylierten Arabinals **38b** mit dem Estertetrazin **41** trotz zweitägiger Reaktion in siedendem Toluol unerwartet niedrig. Fluortetrazin **40** und H-Tetrazin **42** führen mit Ausbeuten zwischen 77 und 88% zu einem sehr guten Ergebnis. Tab. 6 gibt eine Zusammenstellung über die gebildeten Nukleoside, verwendeten Tetrazine, gewählten Reaktionsbedingungen und erzielten Ausbeuten.

**Tab. 6:** Übersicht über die erhaltenen 4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazine, Edukte, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

Tetrazin	Glykal	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p>40</p>	 <p>38a</p>	 <p>97</p>	Toluol, Rückfluß, 48 h	77%
 <p>41</p>	 <p>38a</p>	 <p>98</p>	Toluol, Rückfluß, 48 h	61%
 <p>42</p>	 <p>38a</p>	 <p>99</p>	Toluol, Rückfluß, 7 Tage	88%
 <p>43</p>	 <p>38a</p>	 <p>100</p>	Toluol, Rückfluß, 24 h	47%



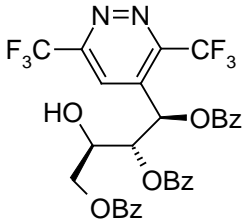
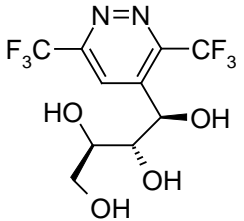
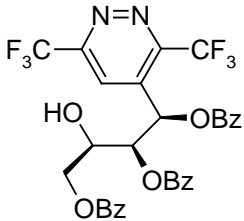
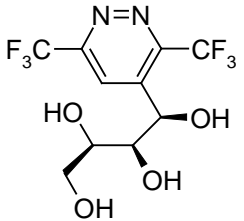
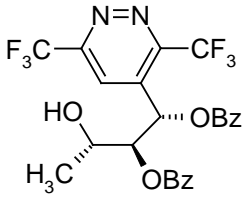
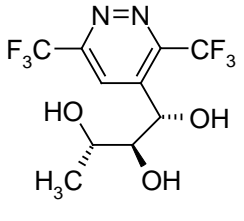
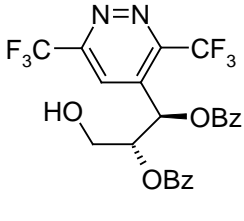
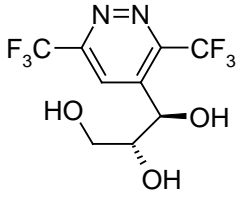
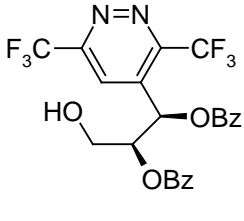
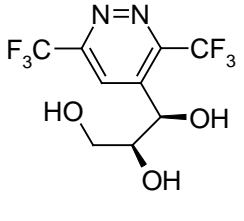
### 3.4 Entschützungsexperimente der acyclischen C-Nukleoside

Nach der erfolgreichen Synthese von 20 neuen benzylgeschützten acyclischen Nukleosiden, die als Aglykon einen Pyridazinring enthalten, steht als letzter Schritt die Entfernung der Benzylschutzgruppen an. Die Debenzylierung erweist sich als problematisch. Zahlreiche Methoden zur Debenzylierung wie katalytische Hydrierungen mit Palladiumhydroxid/Aktivkohle <sup>72</sup> bzw. Palladium/Aktivkohle <sup>73</sup> in Essigester, Transferhydrogenolyse mit Palladiumhydroxid /Aktivkohle <sup>74</sup> bzw. Palladium/Aktivkohle <sup>75</sup> in Cyclohexen oder Ethanol als Lösungsmittel, Transferhydrogenolyse mit Ammoniumformiat und Palladium/Aktivkohle in Methanol <sup>76</sup>, eine Entschützung mit Bortrifluorid in Ether und Natriumiodid in Acetonitril <sup>77</sup> und nicht zuletzt die oxidative Debenzylierung mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-p-benzochinon (DDQ) in Hexan <sup>78,79</sup> wurden getestet. Leider bleibt eine große Anzahl dieser Versuche erfolglos. Jeweils angefertigte Dünnschichtchromatogramme weisen zumeist auf eine Vielzahl schwer trennbarer Produkte hin. Dieses spricht eher für nur teilweise eingetretene Debenzylierung bzw. vollständige Debenzylierung mit anschließenden Folgereaktionen oder Zersetzung. Denkbar ist, daß die nach Entfernung der Nukleosidschutzgruppen freigesetzten Hydroxylgruppen mit den an den Pyridazinkernen vorhandenen funktionellen Gruppen reagieren, z. B. Umesterungen an den Methoxycarbonylfunktionen oder Substitutionen am Chlorpyridazin; möglich sind auch Additionen an die Pyridazinkerne, die zu einer Produktvielfalt führen können.

Erfolgreich verläuft allerdings die Entschützung sämtlicher acyclischer Fluorpyridazin-Nukleoside (**81**, **85**, **89**, **93** und **97**) durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff, Palladium/Aktivkohle und Eisessig in Essigester. Die Debenzylierung gelingt beim Gluco-Nukleosid **81** auch ohne Zusatz von Eisessig, bei den anderen acyclischen Nukleosiden dieser Reihe ist der Eisessig für den Erfolg der Synthese unerlässlich.

Tab. 7 gibt eine Zusammenstellung der neuen entschützten acyclischen Nukleoside **101** – **105**, eingesetzten Edukte sowie Reaktionsbedingungen und Ausbeuten an.

**Tab. 7:** Zusammenstellung der neuen acyclischen Nucleoside **101** – **105** mit Pyridazinstruktur, die durch Entschützung der benzylierten C-Nucleoside erhalten werden.

Geschütztes Nucleosid	Entschütztes Nucleosid	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>81</b></p>	 <p><b>101</b></p>	Pd/Aktivkohle H <sub>2</sub> Essigester	96%
 <p><b>85</b></p>	 <p><b>102</b></p>	Pd/Aktivkohle H <sub>2</sub> Eisessig Essigester	87%
 <p><b>89</b></p>	 <p><b>103</b></p>	Pd/Aktivkohle H <sub>2</sub> Eisessig Essigester	60%
 <p><b>93</b></p>	 <p><b>104</b></p>	Pd/Aktivkohle H <sub>2</sub> Eisessig Essigester	58%
 <p><b>97</b></p>	 <p><b>105</b></p>	Pd/Aktivkohle H <sub>2</sub> Eisessig Essigester	72%

---

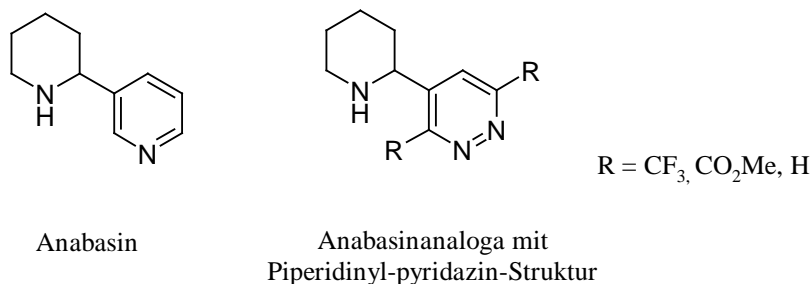
Insgesamt gesehen erweist sich diese Synthesemethode, in der die inverse Diels-Alder-Reaktion den zentralen Schritt darstellt, für eine Anzahl neuer acyclischer C-Nukleoside als erfolgreiche, einfache und elegante Syntheseart.

Ausgehend von einfachen, kostengünstig zu erhaltenden Zuckern (Glucose, Galactose, Rhamnose, Arabinose und Xylose) kann in wenigen Stufen das benzylierte Glykal dargestellt werden, das in einer [4+2]-Cycloaddition mit verschiedenen Tetrazinen direkt zu den acyclischen Nukleosiden führt.

## 4. Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin-Struktur

### 4.1 Synthesestrategie

Das zweite Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von Anabasinanaloga, in denen der Pyridinring durch einen Pyridazinring substituiert ist.

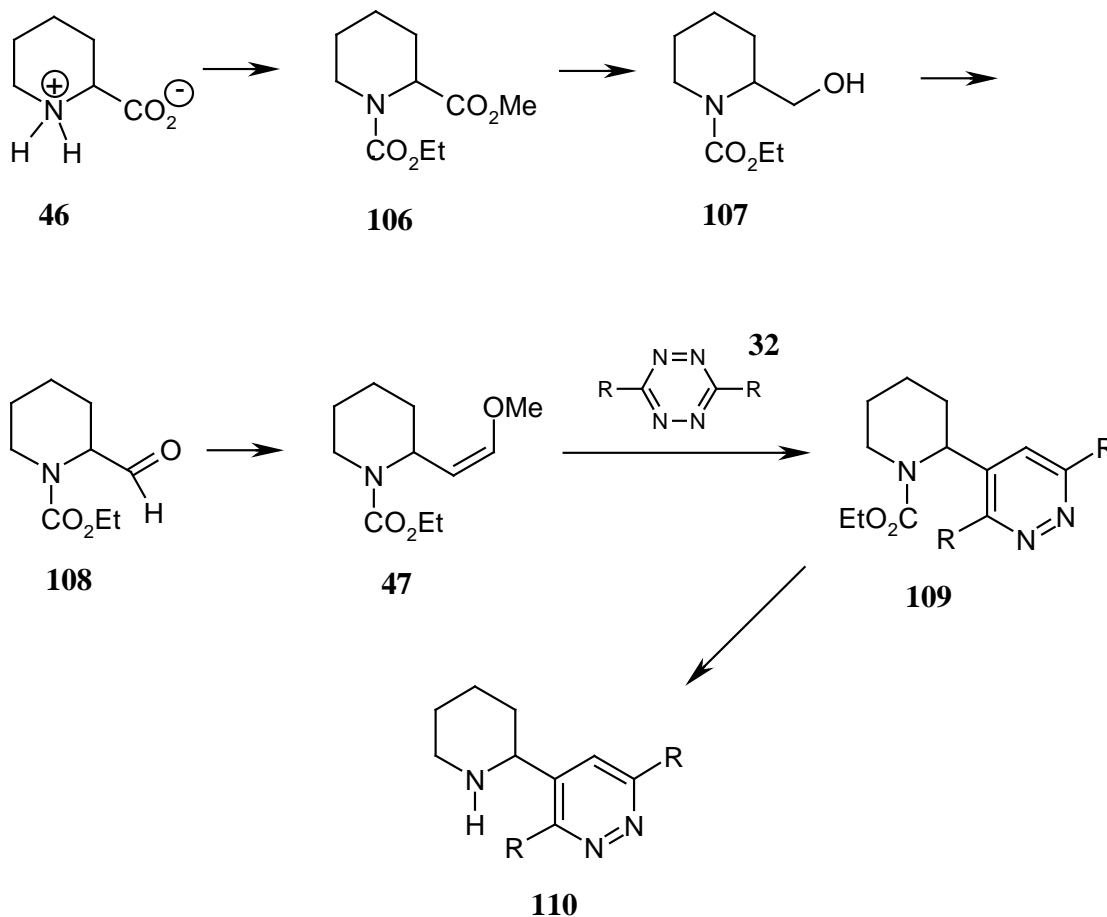


**Abb. 34:** Strukturformel der Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin-Struktur.

Auch diese Verbindungen sollen durch eine inverse Diels-Alder-Reaktion als zentralen Schritt erstmals gewonnen werden. In diesem Arbeitskreis wurden zudem bereits Epibatidinanaloga durch inverse Diels-Alder-Reaktionen synthetisiert, in denen der Chlorpyridinring durch einen Pyridazinring bioisoster substituiert wurde<sup>80</sup>. Es liegt daher nahe, für die Darstellung von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur eine ähnliche Syntheseroute zu wählen.

Der geschützte Enolether **47** scheint ein geeignetes elektronenreiches Dienophil für eine [4+2]-Cycloaddition mit verschiedenen Tetrazinen zu sein. Nach Stickstoff- und Methanoleliminierung wären die Pyridazinderivate direkt zugänglich. Die geplante Syntheseroute ist in Abb. 35 zu sehen. Ausgehend von der käuflichen racemischen Pipecolinsäure **46** erfolgt zunächst die Einführung der Carbamatschutzgruppe und gleichzeitig die Veresterung der Säurefunktion zu **106**. Der zweite Schritt ist die regioselektive Reduktion des Esters zum Alkohol **107**, der anschließend mittels einer Swern-Oxidation zum Aldehyd **108** oxidiert wird. **108** sollte dann in einer Wittigreaktion in den geschützten Enolether **47** überführbar sein, der danach in einer

[4+2]-Cycloaddition mit verschiedenen Tetrazinen **32** zu **109** umgesetzt werden kann. Nach Entschützung können somit Anabasinanaloga **110**, die mit unterschiedlich derivatisierten Pyridazinringen substituiert sind, erhalten werden.

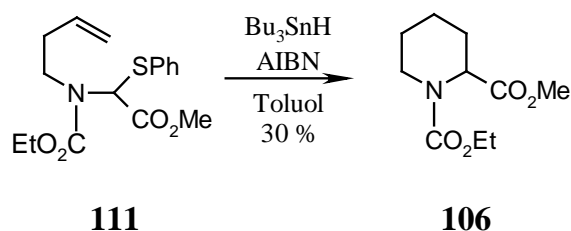


**Abb. 35:** Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur **110**.

#### 4.2 Synthese des ethoxycarbonylgeschützten 2-Methoxyvinylpiperidins als elektronenreiches Dienophil

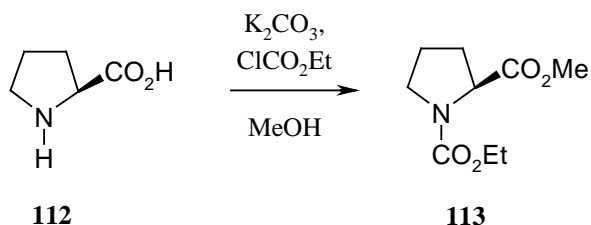
Wie bereits in der in Abschnitt 4.1 vorgestellten Synthesestrategie erwähnt, geht die Darstellung des ethoxycarbonylgeschützten 2-Methoxyvinylpiperidins (Enolether) **47** von der käuflichen racemischen Pipecolinsäure **46** aus, deren Stickstofffunktion zunächst als Carbamat geschützt und deren Säurefunktion verestert werden muß. Der

resultierende Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester **106** ist literaturbekannt <sup>81</sup> und wird dort aus [N-(3-Butenyl)-N-(ethoxycarbonyl)-amino](phenylthio)essigsäuremethylester **111** mit Hilfe von Tributylzinnhydrid und AIBN in Toluol in 30% Ausbeute synthetisiert (Abb. 36).



**Abb. 36:** Synthese des ethoxycarbonylgeschützten Pipecolinsäuremethylesters **106** aus [N-(3-Butenyl)-N-(ethoxycarbonyl)amino](phenylthio)essigsäuremethylester **111** <sup>81</sup>.

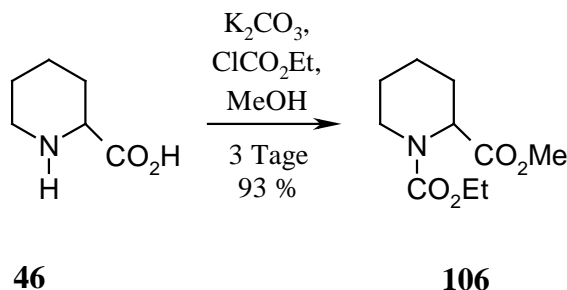
Für die Synthese des ethoxycarbonylgeschützten Pyrrolidinmethylesters **113** wurde von Bailey *et al* <sup>82</sup> eine vereinfachte Methode vorgeschlagen (Abb. 37).



**Abb. 37:** Synthese des ethoxycarbonylgeschützten Pyrrolidinmethylesters **113** nach Bailey *et al* <sup>82</sup>.

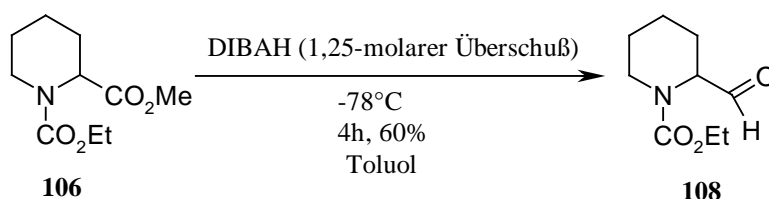
Demnach kann der Ester **113** in einer Eintopfsynthese aus (S)-Prolin **112** mit Chlorameisensäureethylester in trockenem Methanol in Gegenwart von Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur in 12 h Reaktionszeit hergestellt werden. Diese Synthesemethode wird in dieser Arbeit für die racemische Pipecolinsäure angewendet und optimiert. Bei Verwendung eines dreifachen Überschusses des Chlorameisensäureethylesters und

dreitägiger Reaktionsdauer bei Raumtemperatur wird der Pipercolinsäureester **106** mit einer sehr guten Ausbeute von 93% erhalten (Abb. 38).



**Abb. 38:** Darstellung des Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylesters **106**.

Die Reduktion des N-Methoxycarbonylpipercolinsäuremethylesters zum entsprechenden Aldehyd mit DIBAH in Toluol ist literaturbekannt<sup>83-85</sup>. Diese Reaktion wird auf den N-Ethoxycarbonylpipercolinsäuremethylester **106** übertragen (Abb. 39).

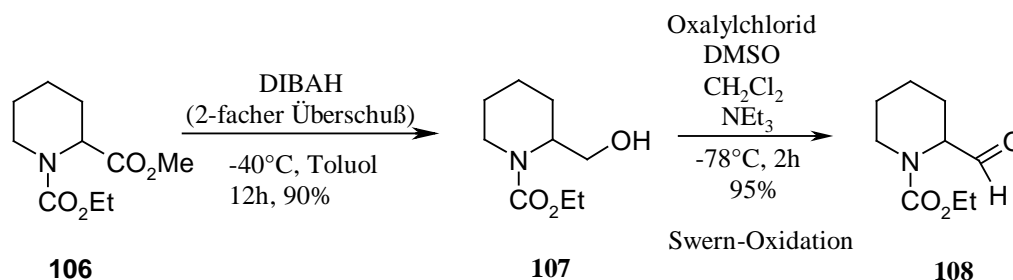


**Abb. 39:** Synthese des 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylesters (Aldehyd) **108** aus dem N-Ethoxycarbonylpipercolinsäuremethylester **106**.

Dieser Schritt gelingt in 60% Ausbeute, ist allerdings mit erheblichem Zeitaufwand bei der säulenchromatografischen Reinigung verbunden, da der nicht abreagierte Ester **106** und der entstandene Aldehyd **108** sehr ähnliche  $R_f$ -Werte haben (Ester:  $R_f = 0,38$ , Aldehyd:  $R_f = 0,34$ ). Die säulenchromatografische Reinigung muß zur vollständigen Trennung der beiden Verbindungen mehrmals durchgeführt werden.

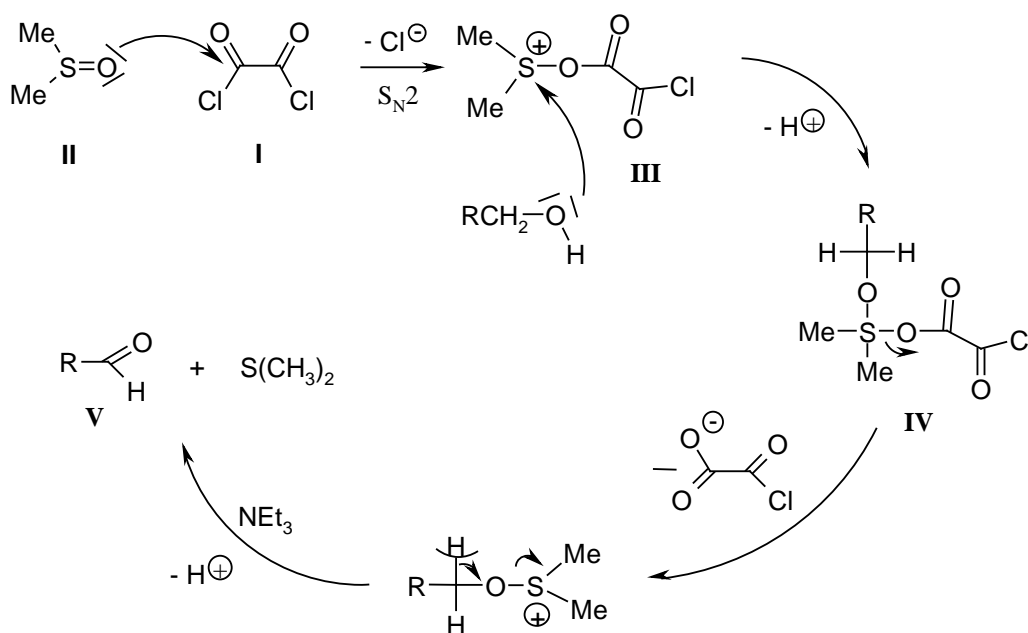
Praktischer ist folgende Zweistufensynthese zur Darstellung des 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylesters (Aldehyd) **108**. Der Pipercolinsäureester **106** wird mit DIBAH zum 2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäureethylester (Alkohol) **107** reduziert und dieser in einem zweiten Schritt mittels Swern-Oxidation<sup>86</sup> mit DMSO, Oxalylchlorid

und Triethylamin in Dichlormethan in insgesamt hoher Ausbeute (83%) zum Aldehyd **108** oxidiert (Abb. 40).



**Abb. 40:** Darstellung des Aldehyds **108** durch Reduktion des Pipecolins\u00e4ureesters **106** mit DIBAH und anschließender Swern-Oxidation.

Der Mechanismus der Swern-Oxidation ist in Abb. 41 gezeigt. Durch den elektrophilen Angriff des Oxalylchlorids (**I**) am Sulfoxid-Sauerstoffatom (**II**) entsteht zun\u00e4chst ein Sulfoxonium-Intermediat (**III**). Das gebildete Kation addiert daraufhin den Alkohol, wonach das entstehende Molek\u00fcl (**IV**) das Oxalylchloridanion absplattet und durch Dimethylsulfideliminierung sowie Deprotonierung der gew\u00fcnschte Aldehyd (**V**) entsteht.

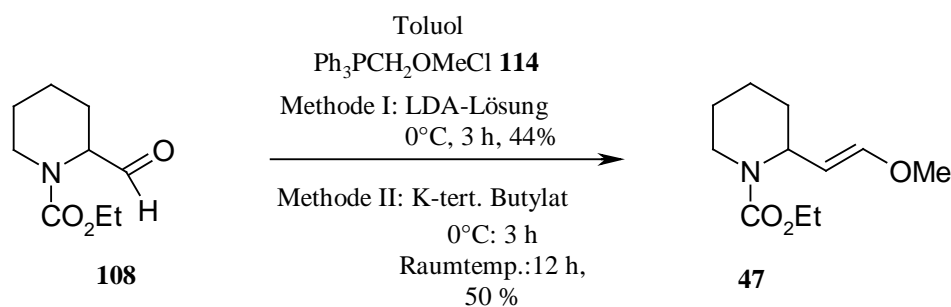


**Abb. 41:** Mechanismus der Swern-Oxidation <sup>36</sup>.



Eine Alternative stellt die Reduktion des Esters **106** mit Lithiumborhydrid (aus LiCl und NaBH<sub>4</sub>) in THF/Ethanol mit anschließender Swern-Oxidation dar <sup>80,87</sup>. Die Ausbeute ist mit 52% jedoch deutlich geringer.

Der Aldehyd **108** stellt ein geeignetes Edukt zur Synthese des Enolethers **47** dar. Literaturbekannt <sup>88</sup> ist eine in diesem Arbeitskreis optimierte Methode <sup>80</sup> mit dem Wittigreagenz Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **114**. Dieses wird unter Feuchtigkeitsausschluß in Toluol suspendiert und bei 0°C mit frisch hergestellter LDA-Lösung in THF deprotoniert. Anschließend wird der in Toluol gelöste Aldehyd **108** hinzuge tropft (Abb. 42).



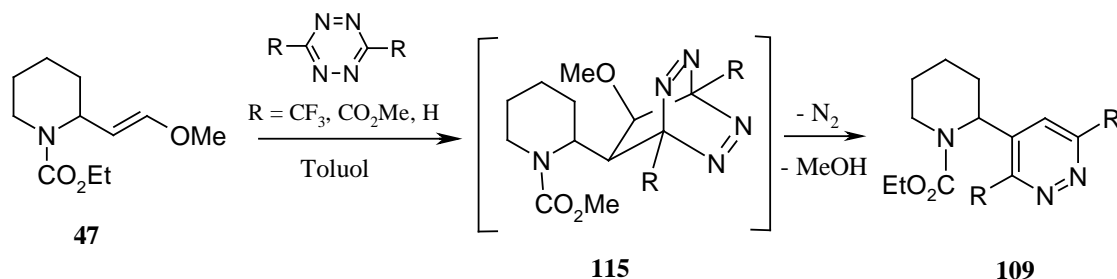
**Abb. 42:** Synthese des Enolethers **47** aus dem Aldehyd **108**.

Bei dieser gewählten Methode I liegt die Ausbeute bei 44%. Anstelle der LDA-Lösung kann auch das erheblich leichter handhabbare Kalium-tert.-butylat als Base eingesetzt werden. Die Ausbeute liegt hier mit 50% leicht höher (Methode II).

### 4.3 Umsetzung des ethoxycarbonylgeschützten 2-Methoxyvinyl-piperidins mit verschiedenen substituierten Tetrazinen

Der in vier Stufen synthetisierte Enolether **47** ist ein geeignetes elektronenreiches Dienophil, um mit unterschiedlich substituierten Tetrazinen, die als Diene fungieren, eine [4+2]-Cycloaddition eingehen zu können. Nach der einleitenden inversen Diels-Alder-Reaktion ( $\rightarrow$  **115**) wird Stickstoff und Methanol eliminiert und so das geschützte

Anabasinanalogon mit Pyridazinstruktur **109** gebildet (Abb. 43). Hierbei können keine Zwischenprodukte isoliert werden. Die Folgereaktionen verlaufen spontan und sehr schnell ab.



**Abb. 43:** Umsetzung des Enolethers **47** mit verschiedenen substituierten Tetrazinen (**42**, **40**, **41**).

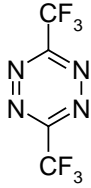
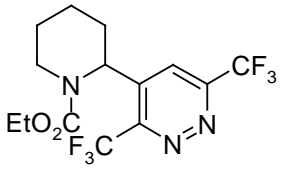
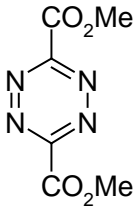
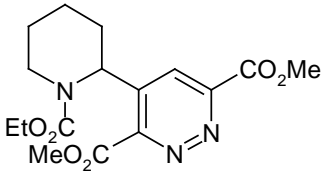
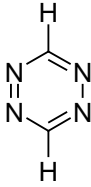
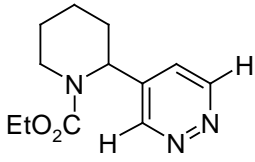
Da Fluortetrazin **40** das reaktivste Tetrazin ist, wird der Enolether **47** zunächst mit diesem zu **116** umgesetzt. Bei einem äquimolaren Verhältnis der beiden Reaktanden werden nach 24 stündiger Reaktion in siedendem Toluol nur 56% Ausbeute erzielt. Eine Ausbeutesteigerung auf 83% läßt sich durch einen 1,25-fachen Überschuß an Fluortetrazin bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen erreichen.

Die Umsetzung des Enolethers **47** mit Estertetrazin **41** erfolgt in äquimolaren Mengen und wurde ebenfalls in siedendem Toluol durchgeführt. Bei äquimolarem Ansatz wird nach 24 h zu (nicht optimierten) 58% das gewünschte Cycloaddukt **117** erhalten.

Die Reaktion des Enolethers **47** mit H-Tetrazin **42** in Toluol und 24 h Rückfluß führt nicht zu dem gewünschten Diels-Alder-Produkt. Erfolgreich ist hingegen die direkte Umsetzung der beiden Reaktanden ohne Lösungsmittel in äquimolaren Mengen. Das H-Tetrazin wird nach und nach zum auf 70 – 80°C erhitzten Enolether hinzugegeben. Nach 12 h Reaktionszeit wird das gewünschte Produkt **118** in 80% Ausbeute erhalten.

Eine Zusammenstellung der verwendeten Tetrazine, erhaltenen Produkte sowie Ausbeuten und Reaktionsbedingungen ist in Tab. 8 zu sehen.

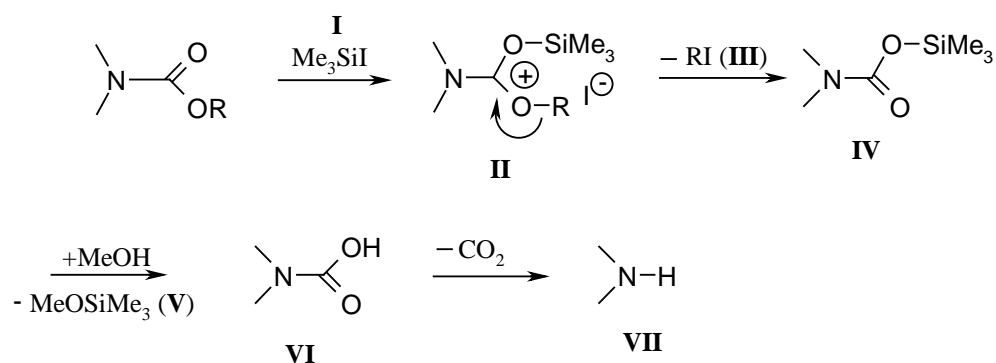
**Tab. 8:** Zusammenfassung der erhaltenen Anabasinanaloge mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur durch Umsetzung des Enolethers **47** mit verschiedenen Tetrazinen.

Tetrazin	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>40</b></p>	 <p><b>116</b></p>	Toluol, Rückfluß, 48 h, 1,25-facher Überschuß	83%
 <p><b>41</b></p>	 <p><b>117</b></p>	Toluol, Rückfluß, 24 h, äquimolar	58%
 <p><b>42</b></p>	 <p><b>118</b></p>	Kein Lösungsmittel, 70 – 80°C, 12 h, äquimolar	80%

Wie aus den in Tab. 8 zusammengefaßten Ergebnissen ersichtlich, ist der Enolether **47** bedingt durch die Methoxyvinylgruppe ein ausreichend elektronenreiches Dienophil, um mit verschiedenen substituierten Tetrazinen inverse Diels-Alder-Reaktionen eingehen zu können.

#### 4.4 Entfernung der Carbamatschutzgruppe

Ein letzter Schritt zur vollständigen Synthese der Anabasinanaloge mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur ist die Entfernung der Carbamatschutzgruppe <sup>89</sup>. Laut Untersuchungen von Jung <sup>90</sup> ist Trimethylsilyliodid (TMSI) ein geeignetes Reagenz zur Abspaltung dieser Gruppe. Die Reaktion verläuft nach folgendem Mechanismus (Abb. 44).

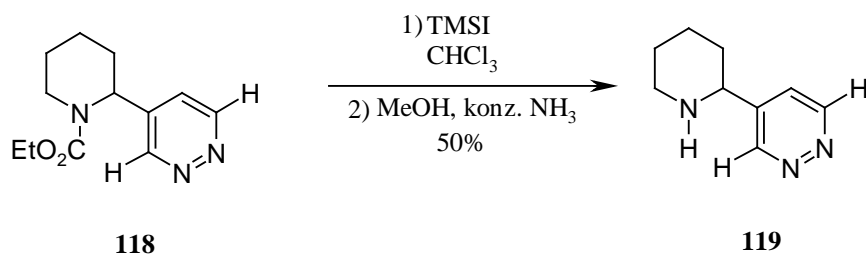


**Abb. 44:** Mechanismus der Abspaltung der Carbamatschutzgruppe durch Trimethylsilyliodid.

Zunächst erfolgt ein nucleophiler Angriff des Carbonylsauerstoffs auf das Si-Atom des TMSI **I** ( $\rightarrow$  **II**). Triebkraft ist die hohe Oxophilie des Siliziums. Nach Abspaltung des Alkyljodids **III** bleibt ein O-Trimethylsilylcarbamat **IV** zurück, das nach Zugabe von Methanol und anschließender Abspaltung von Trimethylsilylether **V** die freie Carbaminsäure **VI** liefert. Durch spontane Decarboxylierung entsteht das entschützte Amin **VII**.

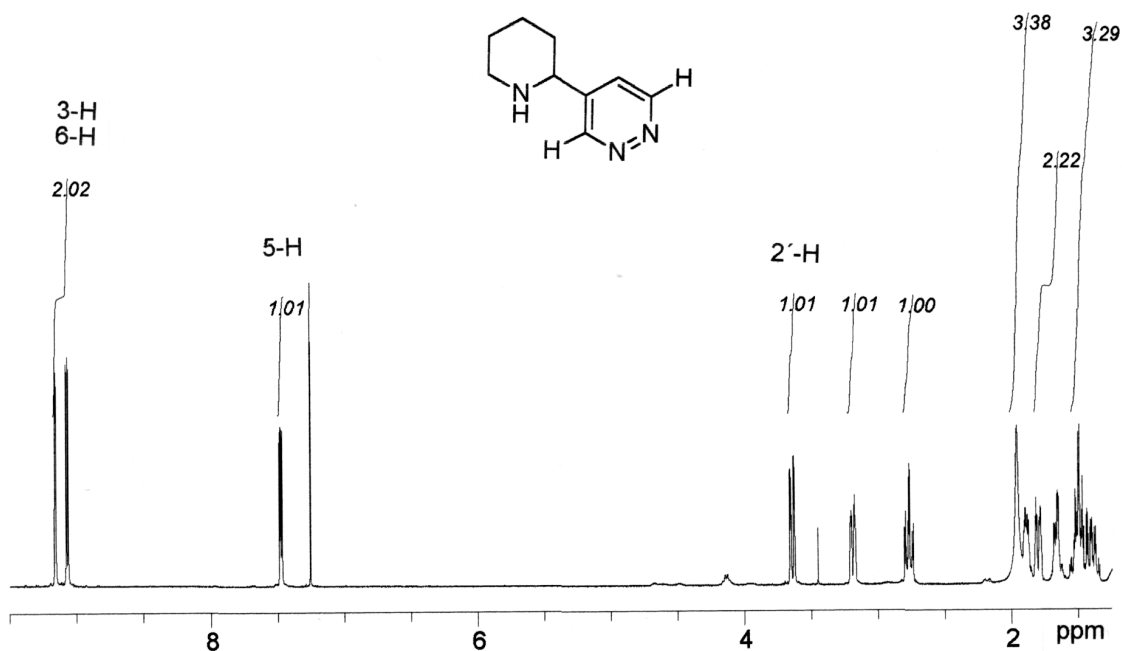
Nach dieser Methode sollten die geschützten Anabasinanaloge **116**, **117** und **118** in ihre freien Basen überführt werden.

Die Entschützung des 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylesters **118** gelingt mit TMSI in auf 70 bis 80 °C erhitzten Chloroform. Nach 4 h wird methanolisiert, ammoniakalisch aufgearbeitet und die freie Base **119** entsteht in 50% Ausbeute (s. Abb. 45).



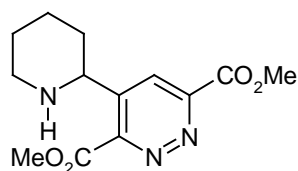
**Abb. 45:** Entschützung des 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylesters **118** mit Trimethylsilyliodid.

Verbindung **119** lässt sich anhand ihres  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums gut charakterisieren. Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weist die drei typischen Signalmuster der Pyridazinprotonen bei 7.46 ppm, 9.05 ppm und 9.14 ppm sowie das des einzelnen 2'-Protons bei 3.64 ppm auf (Abb. 46). Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigen sich die charakteristischen Signale des C-2' bei 58.6 ppm sowie die der Pyridazin-C-Atome bei 123.9, 144.3, 151.0 sowie 151.3 ppm, anhand derer Verbindung **119** leicht zu identifizieren ist.



**Abb. 46:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) des 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidins **119**.

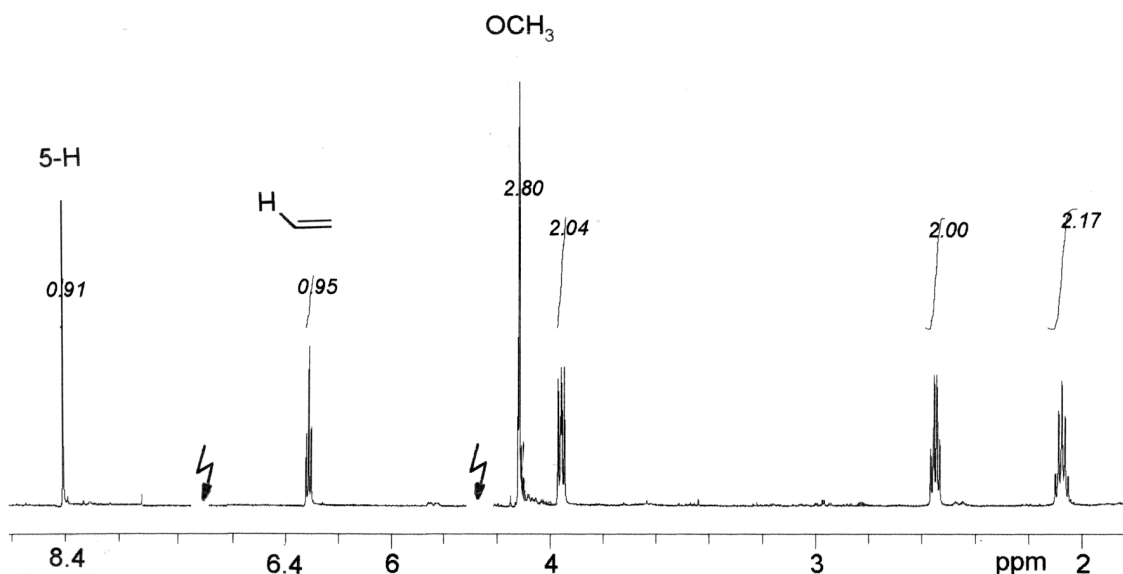
Wird das Anabasinanlogon mit Esterpyridazinstruktur **117** unter identischen Bedingungen umgesetzt, so wird ein Produkt erhalten, dessen NMR-Spektren nicht die erwarteten Signale des gewünschten Produkts **120** (Abb. 47) zeigen.



**120**

**Abb. 47:** Erwartetes Produkt nach der Entschützung des 2-(3,6-Bis-methoxycarbonylpyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylesters **117** mit Trimethylsilyl-iodid.

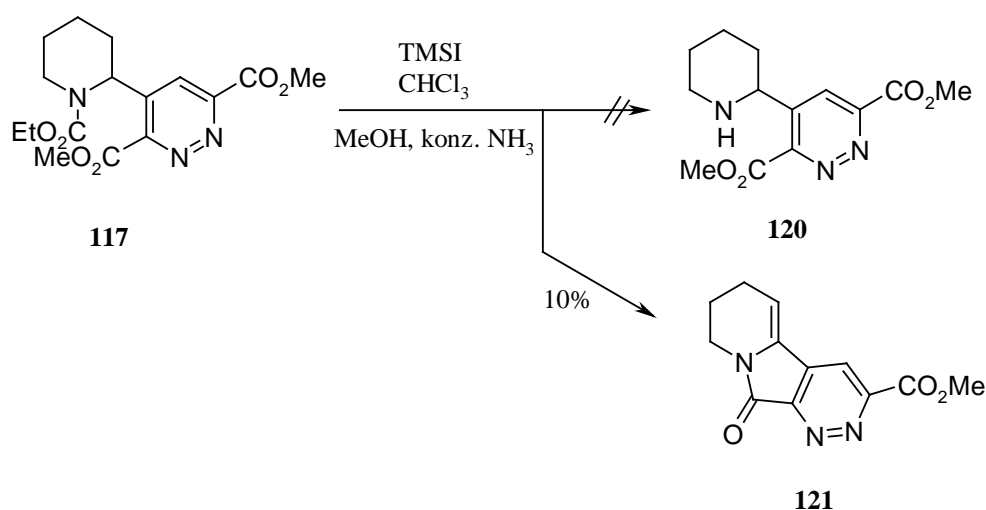
So ist im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nur das Singulett der Protonen *einer* anstatt zweier Methoxygruppen zu erkennen. Außerdem liegen keine Signale im Hochfeldbereich vor, die den einzelnen 2'-H bzw. C-2'-Atomen entsprechen könnten. Verbindung **120** ist demnach nicht entstanden. An dieser Stelle sollen daher die NMR-Spektren näher diskutiert werden; das kommentierte  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist in Abb. 48 abgebildet.



**Abb. 48:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in  $\text{CDCl}_3$ ) des Produktes aus der Entschützung der Verbindung **117** mit TMSI.

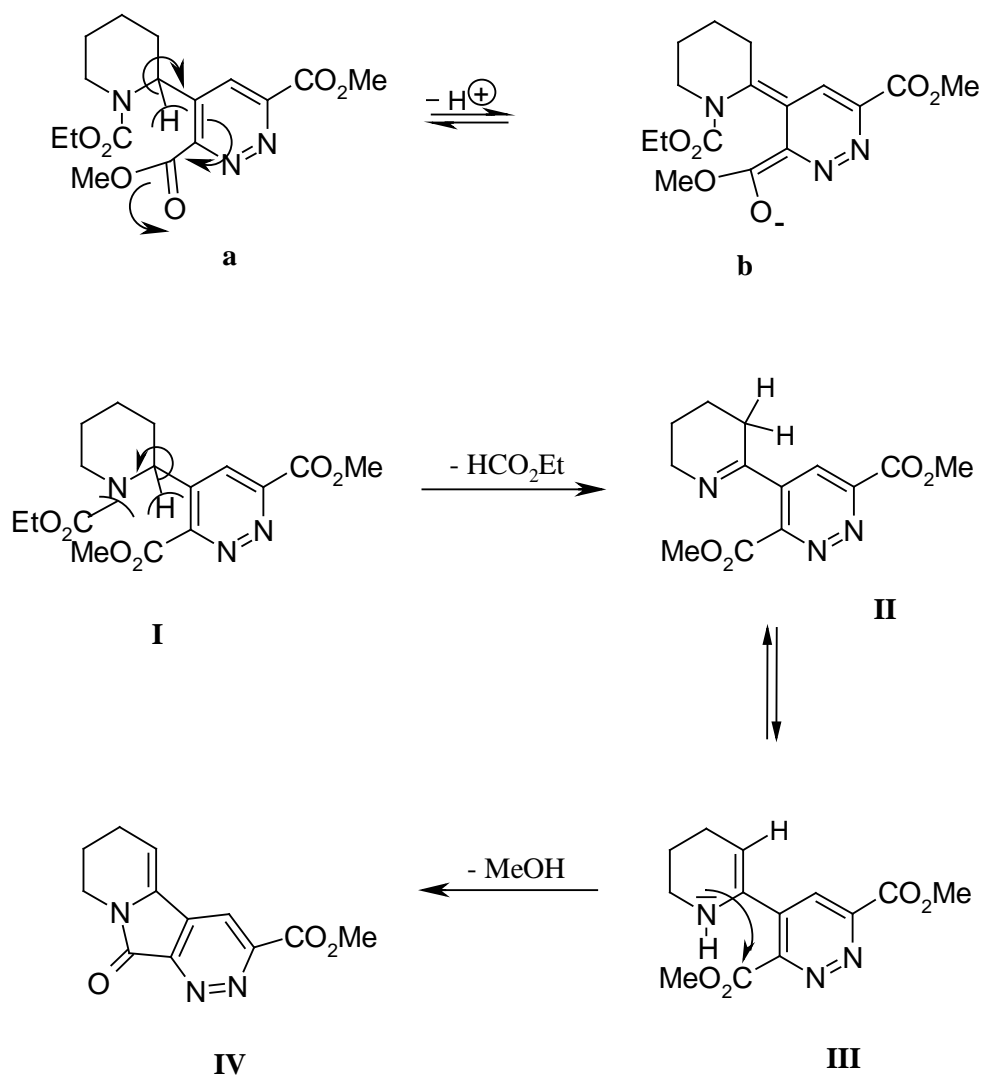
Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zeigt weder das charakteristische Triplet der  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ -Gruppe bei 1.25 ppm noch das ebenso charakteristische Quartett der  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ -Gruppe bei ca. 4.0 ppm. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum weist ebenfalls keine entsprechenden Signale auf. Daraus kann geschlossen werden, daß die Carbamatschutzgruppe entfernt wurde. Ebenfalls tritt nur *ein* Singulett der drei Protonen einer  $\text{OCH}_3$ -Gruppe bei 4.1 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auf. Auch ist nur ein Signal bei 53.7 ppm im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum für ein  $\text{OCH}_3$ -Kohlenstoff zu erkennen, hingegen aber *zwei* Signale für Carbonyl-C-Atome bei 160.68 und 164.50 ppm. Eindeutig im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zuzuordnen ist das Signal des Pyridazinprotons 5-H bei 8.35 ppm sowie ein Triplet eines neuen vinylischen Protons bei 6.36 ppm. Die dem entsprechenden Signale sind auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zu erkennen. Zusätzlich sind 3 Signalmuster, die jeweils zwei Protonen entsprechen, im Hochfeldbereich sichtbar.

Im Massenspektrum tritt ein  $\text{M}^+$ -Peak bei  $m/z = 245$  auf, entsprechend der Masse von **120**  $m/z = 279 - 34$  ( $\text{OCH}_3 + 3\text{H}$ ). Insgesamt lassen die spektroskopischen Daten nur Verbindung **121** als mögliche Konstitution zu (Abb. 49).



**Abb. 49:** Umsetzung des Anabasinanalogons mit Esterpyridazinstruktur **117** mit Trimethylsilyliodid.

Dessen Bildung läßt sich leicht nachvollziehen, wie in Abb. 50 gezeigt.



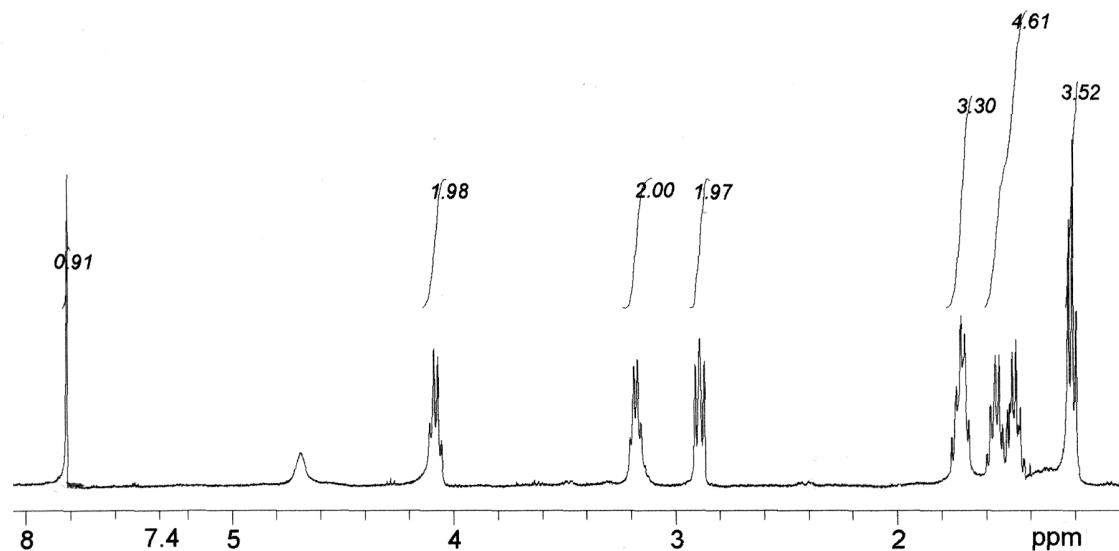
**Abb. 50:** Mechanismus zur Entstehung der Verbindung **121** nach der Entschützung des Anabasinanalogons mit Esterpyridazinstruktur **117** mit TMSI.

Das durch den zweifach Ester-substituierten Pyridazinkern acidifizierte Proton 2'-H (s. **a** → **b**) erleichtert eine  $\beta$ -Eliminierung von Ameisensäureethylester im Sinne der angegebenen Pfeile, so daß ein Imin (**II**) entsteht. Dieses steht im Gleichgewicht mit seinem tautomeren Enamin (**III**), dessen NH-Funktion nucleophil an der Carbonylgruppe des Pyridazinrings unter Laktambildung angreifen kann und zum Tricyclus (**IV**) führt.

Das Anabasinanalogon mit Fluorpyridazinstruktur **116** wird ebenfalls mit TMSI in Chloroform erhitzt, anschließend methanolisiert und säulenchromatografisch gereinigt.

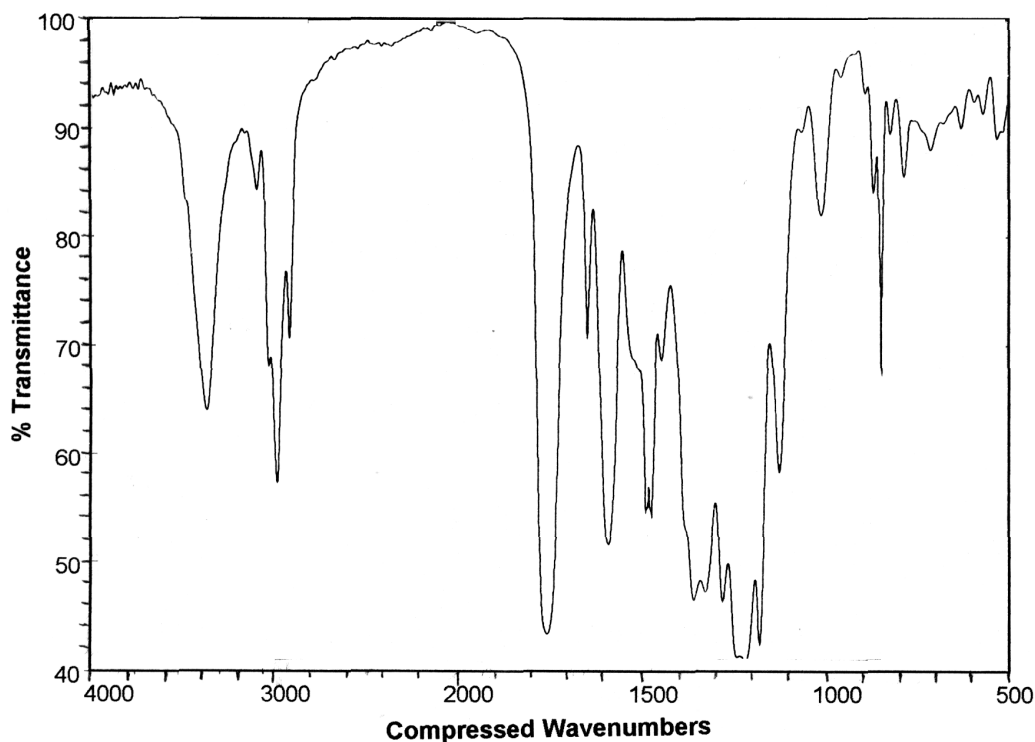


Auch für das Produkt dieser Entschützung entsprechen die analytischen Daten insbesondere die des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums nicht den Erwartungen (Abb. 51).



**Abb. 51:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) der bei der Entschützung des 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylesters **116** erhaltenen Verbindung.

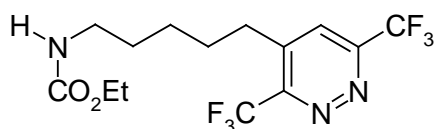
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in Abb. 51 zeigt ein Triplett bei 1.20 ppm sowie ein Quartett bei 4.07 ppm. Diese Signale sind typisch für die Ethoxyfunktion. Demnach verläuft das Entschützungsexperiment nicht wie gewünscht, und die Carbamatgruppe ist im Molekül verblieben. Das in Abb. 52 abgebildete IR-Spektrum zeigt allerdings eine Bande bei  $3340\text{ cm}^{-1}$ , typisch für die N-H-Valenzschwingung.



**Abb. 52:** IR-Spektrum (Film) der bei der Entschützung des Anabasinsanalogons mit Fluorpyridazinstruktur **116** erhaltenen Verbindung.

Des weiteren sind im Bereich zwischen 3 und 5 ppm drei Signale von jeweils zwei H-Atomen ( $\text{CH}_2$ -Gruppe) zu erkennen, es fehlt das typische Signal des 2'-H-Atoms für ein in 2-Position substituiertes Piperidin in diesem Bereich. Auch im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum wird das Signal dieses C-2'-Atoms nicht registriert.

Die Berücksichtigung dieser Gegebenheiten sowie der Information aus dem Massenspektrum mit einem  $\text{M}^+$ -Peak bei  $m/z = 373$  - entsprechend 74 Masseneinheiten höher als für das Zielmolekül erwartet - führen zum Schluß, daß eine Verbindung mit der Struktur **122** entstanden ist (Abb. 53).

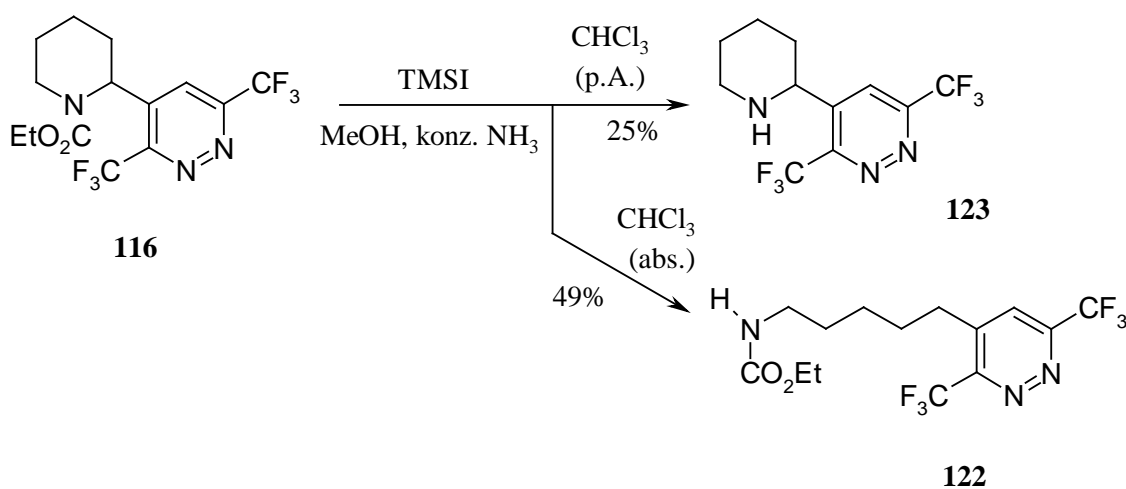


**122**

**Abb. 53:** Konstitutionsvorschlag für die nach der Umsetzung des carbamatgeschützten Anabasinsanalogons **116** mit TMSI in trockenem Chloroform erhaltenen Verbindung **122**.

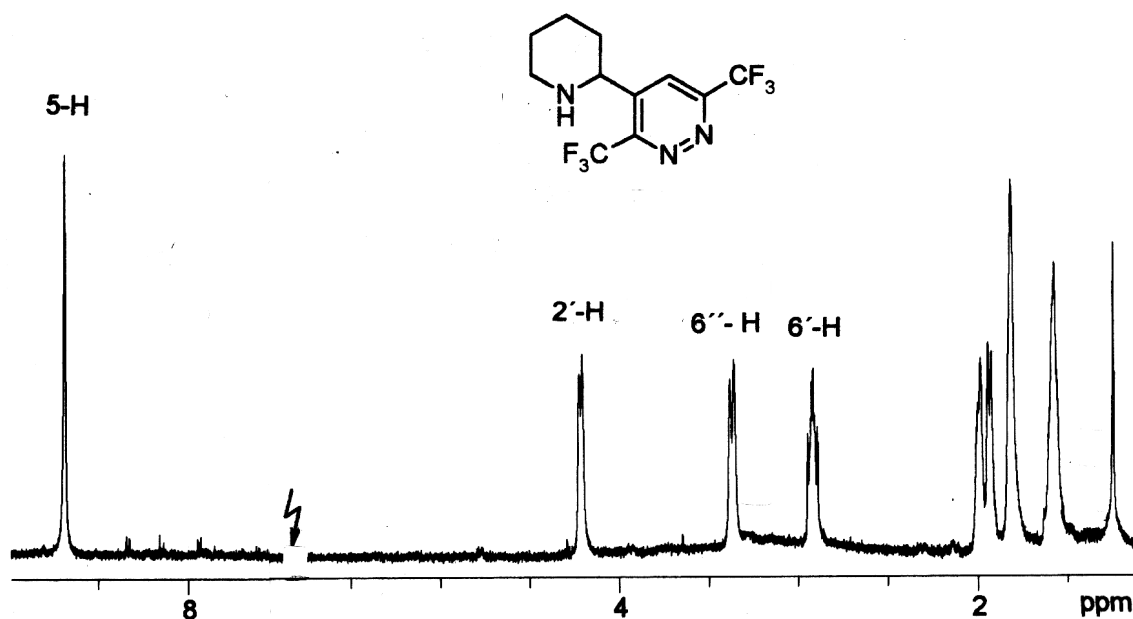
Offensichtlich wurde der Piperidinyling von **116** während der Umsetzung reduziert und dadurch geöffnet. Der genaue Mechanismus dieser Ringöffnung kann bisher nicht geklärt werden.

Überraschenderweise zeigte sich bei Kontrollversuchen ein entscheidender Einfluß der Lösungsmittelqualität auf das Produkt der Synthese. Während zunächst absolutes Chloroform benutzt wurde, kam bei den Kontrollversuchen Chloroform p.a. zum Einsatz. In diesem Fall bildet sich die erwartete freie Base des Anabasinanalogons mit Fluorpyridazinstruktur **123** (Abb. 54).



**Abb. 54:** Erhaltene Verbindungen bei der Umsetzung des Anabasinanalogons mit Fluorpyridazinstruktur **116** mit TMSI in Abhängigkeit von der Qualität des verwendeten Chloroforms.

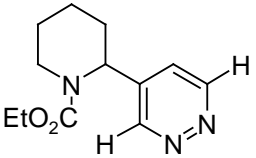
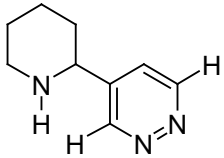
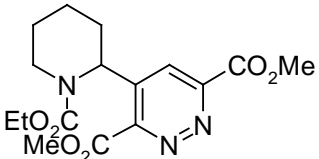
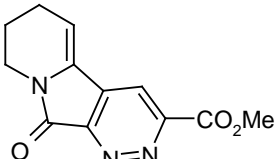
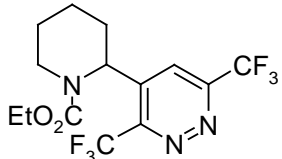
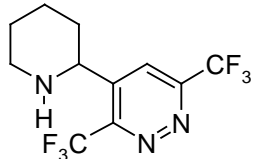
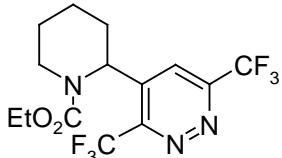
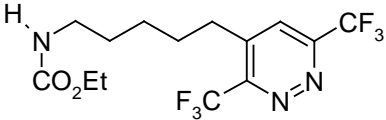
Produkt **123** zeigt die erwarteten analytischen Daten. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 55) fehlen die Signale der Ethoxyfunktion, registriert wird aber das Signal des einzelnen H-Atoms in 2'-Position des Piperidinringes bei 4.2 ppm. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum ist das Signal des C-2'-Atoms bei 55.3 ppm zu sehen. Im IR-Spektrum ist deutlich eine NH-Bande bei 3321 cm<sup>-1</sup> zu erkennen.



**Abb. 55:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) der bei der Entschützung des Anabasinsanalogons mit Fluorpyridazinstruktur **116** mit TMSI in Chloroform p.a. erhaltenen Verbindung **123**.

Die Ausbeuten der Entschützungsexperimente mit den Pyridazinanaloga des Anabasins fallen sehr unterschiedlich aus. Während die Entschützung des estersubstituierten Pyridazinderivats **121** nur mit 10% Ausbeute gelingt, liegt die Ausbeute der trifluormethylsubstituierten Variante **123** bei 25%. Das am Pyridazinkern unsubstituierte Derivat **119** lässt sich mit 50% Ausbeute gewinnen. Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die eingesetzten Pyridazinderivate, die erhaltenen Produkte und die jeweiligen Reaktionsbedingungen sowie erzielte Ausbeuten (Tab. 9).

**Tab. 9:** Zusammenfassung der bei der Entschützung mit TMSI der Anabasinanaloge mit Pyridazinstruktur erhaltenen Produkte sowie Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

Edukt	Produkt	Reaktionsbedingungen/ Ausbeute
 <p style="text-align: center;"><b>118</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>119</b></p>	Chloroform (abs.), 70 bis 80 °C, 4 h, 50%
 <p style="text-align: center;"><b>117</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>121</b></p>	Chloroform (abs.), 70 bis 80 °C, 4 h, 10%
 <p style="text-align: center;"><b>116</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>123</b></p>	Chloroform p.a., erhitzen bei 70 bis 80°C, 4 h, 25%
 <p style="text-align: center;"><b>116</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>122</b></p>	Chloroform (abs.), 70 bis 80 °C, 4 h, 49%

Wie aus den Ergebnissen ersichtlich, ist das in der vorliegenden Arbeit entwickelte Syntheseprinzip eine attraktive und effektive Methode zur Herstellung von geschützten Anabasin- bzw. *Anabasein*analoge (im Fall des Esterpyridazins) mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur. Ausgehend von der käuflichen Pipecolinsäure **46** wird ein Enolether **47** synthetisiert, dessen Methoxygruppe einen ausreichenden (+)-M-Effekt auf die C-C-

Doppelbindung ausübt, so daß er als Dienophil in einer inversen Diels-Alder-Reaktion mit verschiedenen substituierten Tetrazinen zu neuen Pyridazinderivaten umgesetzt werden kann. Nach Entschützung mit Trimethylsilyliodid/Methanol/Ammoniak erhält man im Fall des Fluor- **116** und H-Pyridazinderivates **118** die gewünschten freien Basen **119** und **123** und im Fall des Esterpyridazinderivats **117** überraschenderweise ein tricyclisches Anabaseinderivat **121** mit Lactamfunktion.

#### **4.5 Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur ausgehend von enantiomerenreiner (R)- bzw. (S)-Pipicolinsäure**

Nach der erfolgreichen Synthese von racemischen Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur erscheint die Synthese von enantiomerenreinen (R)- bzw. (S) - Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur als ein erstrebenswertes Syntheseziel.

Die Enantiomerentrennung auf der Stufe der geschützten oder auch entschützten racemischen Anabasinanaloga wird als aussichtslos eingestuft, zumal die racemischen Anabasinanaloga nur in geringen mg-Mengen erhalten werden. Erfolgversprechender erscheint die literaturbekannte <sup>91-95</sup> Trennung der racemischen Pipicolinsäure **46** in ihre Enantiomere als ersten Schritt der Synthesefolge zu den enantiomerenreinen Zielmolekülen (Abb. 56).

Zunächst wird nach kombinierten Vorschriften von Mende <sup>92</sup> und Shiraiwa <sup>94</sup> aus der racemischen Pipicolinsäure **46** in heißer ethanolischer Lösung mit L-Weinsäure (R,R-konfiguriert) das (R)-Pipicolinsäure-(R,R)-tartrat gefällt und aus diesem Tartrat in methanolischer Lösung mit konzentrierter Ammoniaklösung die (R)-Pipicolinsäure **(R)-46** freigesetzt. Da die entstandene (R)-Pipicolinsäure noch nicht enantiomerenrein ist, werden die beschriebenen Reinigungsschritte fünf Mal wiederholt, bis die (R)-Pipicolinsäure **(R)-46** den in der Literatur angegebenen Drehwert <sup>96,97</sup> aufweist. Die (S)-Pipicolinsäure **(S)-46** wird aus den vereinigten ethanolischen Filtraten gewonnen. Die Lösung wird bis zur Ausfällung des Tartrats eingengt. Das verbleibende kristalline (S)-Pipicolinsäure-(R,R)-tartrat wird dann in ammoniakalischer Methanollösung gelöst,

wobei die Säure **(S)-46** freigesetzt wird. Anschließend wird mit D-Weinsäure (S,S-konfiguriert) in ethanolischer Lösung das (S)-Pipicolinsäure (S,S)-tartrat gefällt. Hieraus wird durch ammoniakalische Methanollösung die (S)-Pipicolinsäure **(S)-46** freigesetzt. Auch dieser Reinigungsschritt muß einige Male wiederholt werden, bis enantiomerenreine (S)-Pipicolinsäure **(S)-46** anfällt.

Nach Erhalt der sehr kostbaren Enantiomeren **(R)-46** bzw. **(S)-46** kann das in Kapitel 4.1, s. Abb. 35) vorgestellte Syntheschema wiederholt werden. Aus den enantiomerenreinen Pipicolinsäuren **(R)-46** bzw. **(S)-46** kann, wie für das Racemat beschrieben, in vier Stufen der jeweilige Enolether **(R)-47** bzw. **(S)-47** gewonnen werden, der in einer inversen Diels-Alder-Reaktion mit Fluor- **40** bzw. H-Tetrazin **42** zu den geschützten enantiomerenreinen Anabasinanaloga umgesetzt werden kann. Diese sollten dann nach Entschützung mit TMSI als enantiomerenreine freie (R)- bzw. (S)-konfigurierte Basen vorliegen.

Die Umsetzung der enantiomerenreinen Enolether **(R)-47** bzw. **(S)-47** mit Estertetrazin **41** zu den geschützten Anabasinanaloga **(R)-117** bzw. **(S)-117** erscheint nicht sinnvoll, da bei der Entschützung der entsprechenden racemischen Verbindung **117** zur Verbindung **121** das stereogene Zentrum verloren geht (vergl. Abschnitt 4.4, Abb. 49).

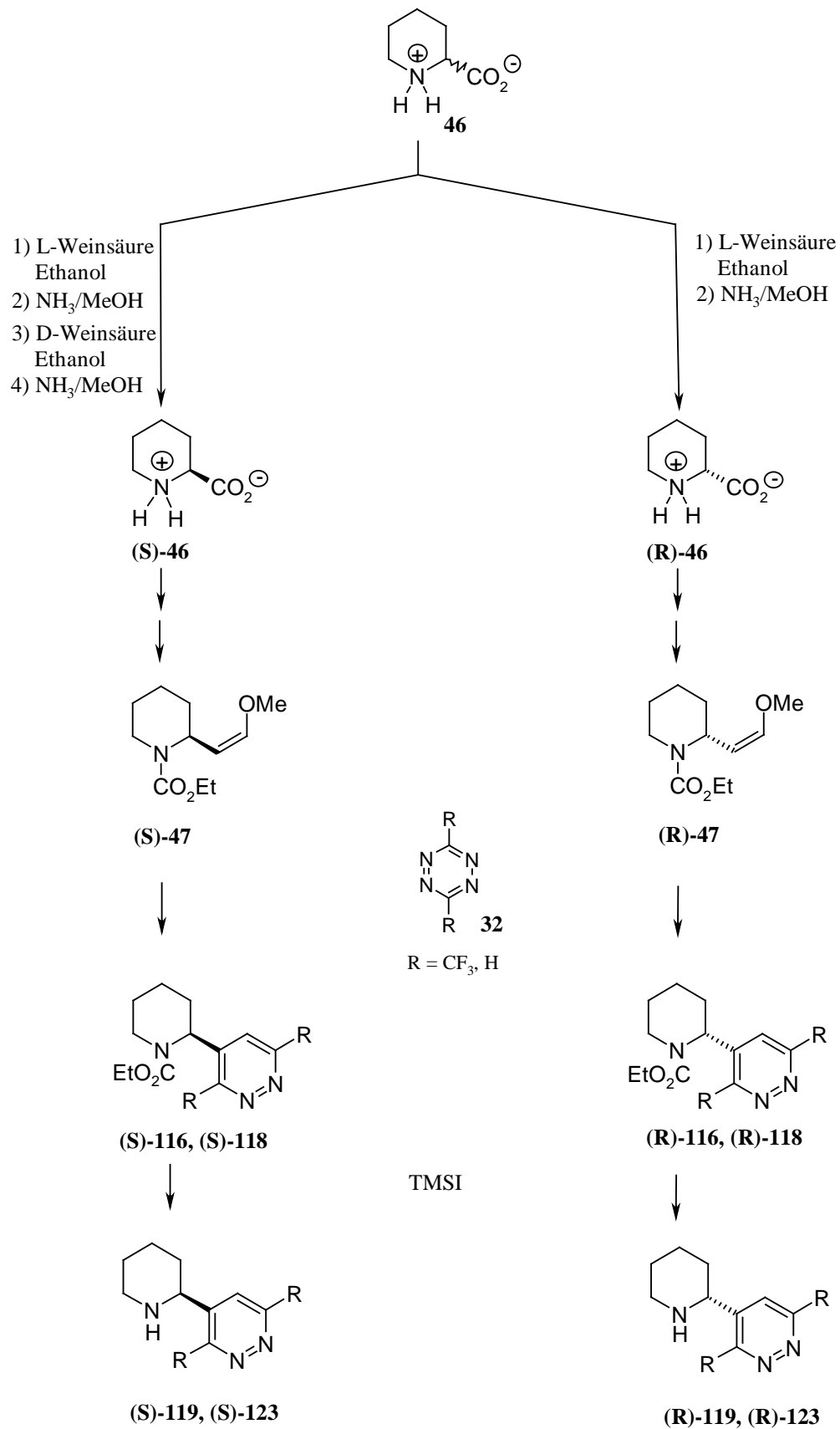
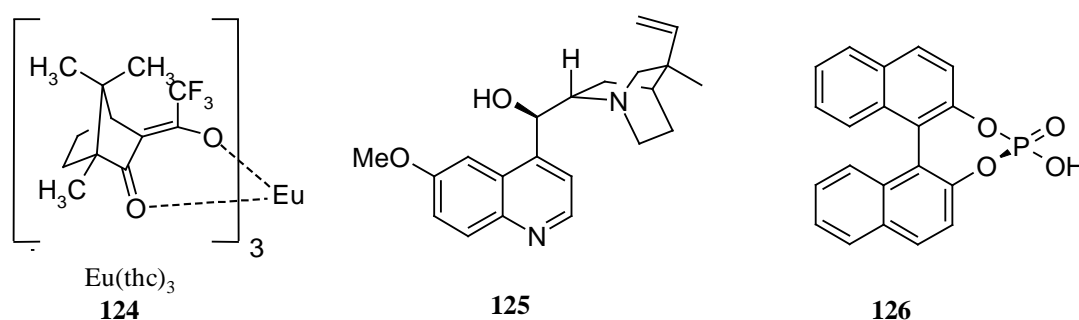


Abb. 56: Synthesestrategie für die enantiomerenreinen (R)- bzw. (S)- Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur.



Die Synthese des (R)- und (S)-Enolethers (**R**)-**47** und (**S**)-**47** verläuft unproblematisch. Die Enantiomerenreinheit läßt sich aber trotz des Einsatzes mehrerer literaturbewährter Verschiebungsreagenzien wie z.B. Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethylen)-d-camphorato]europium (III) (Eu[tfc]<sub>3</sub>) **124**, Chinin **125**, R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl-hydrogenphosphat **126** mittels NMR-Spektroskopie nicht bestimmen<sup>98-103</sup> (Abb. 57). Beide Enolether weisen jedoch mit spezifischen Drehwerten  $[\alpha]^D = -30.08^\circ$  ((S)-Enantiomer) und  $[\alpha]^D = +29.3^\circ$  ((R)-Enantiomer) optische Aktivität auf. Vollständige Racemisierung kann somit ausgeschlossen werden.



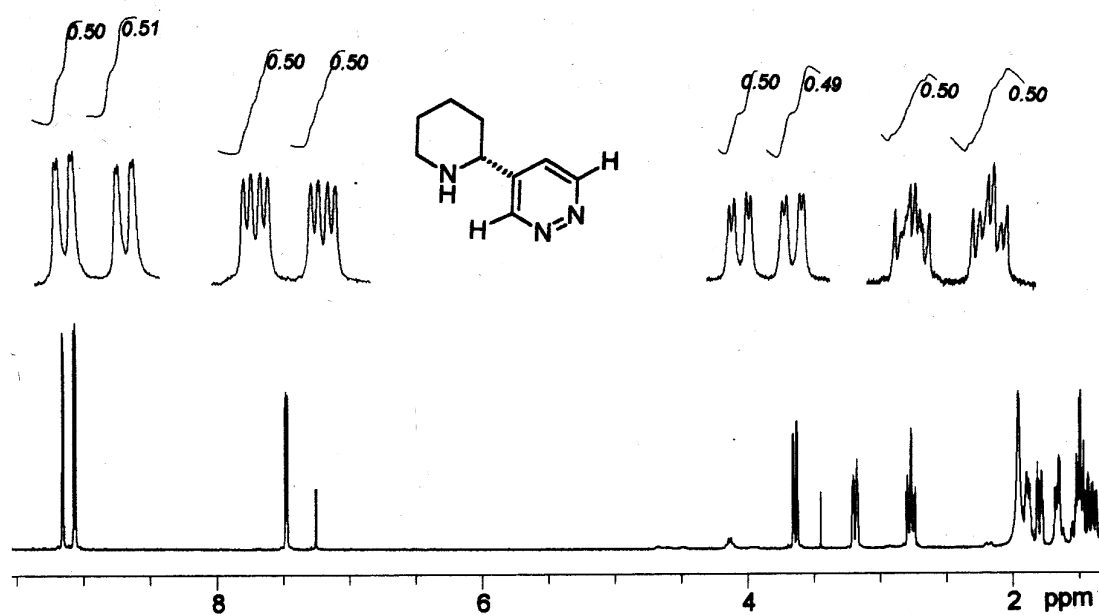
**Abb. 57:** Literaturbekannte Shiftreagenzien zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit 98-103.

Die beim Racemat erfolgreiche Synthesevariante der lösungsmittelfreien Umsetzung führt bei beiden enantiomeren Enolethern (**R**)-**47** und (**S**)-**47** mit H-Tetrazin **42** zu den geschützten Pyridazinbioisosteren des Anabasins (**R**)-**118** und (**S**)-**118** (s. Abb. 43 und Tab. 8). Das Dien H-Tetrazin **42** wurde in beiden Fällen auf einmal hinzugegeben. Die Ausbeuten liegen im Fall des (R)-Analogons bei 55% und im Fall des (S)-Analogons bei 65%. Beide Enantiomere weisen mit einem spezifischen Drehwinkel  $[\alpha] = +28,3^\circ$  ((R)-Enantiomer) bzw.  $[\alpha] = -29,8^\circ$  ((S)-Enantiomer) optische Aktivität auf. Die Differenz liegt im Rahmen der Meßgenauigkeit. Auch hier findet sich kein geeignetes Shiftreagenz, um mittels NMR-Spektroskopie die Enantiomerenreinheit zu bestimmen. Die Entfernung der Ethoxycarbonylschutzgruppe wird analog der racemischen Verbindung **118** mit TMSI in siedendem Chloroform bei vierstündigem Erhitzen und anschließender Aufarbeitung mit Methanol unter Zusatz von konzentriertem Ammoniak durchgeführt.

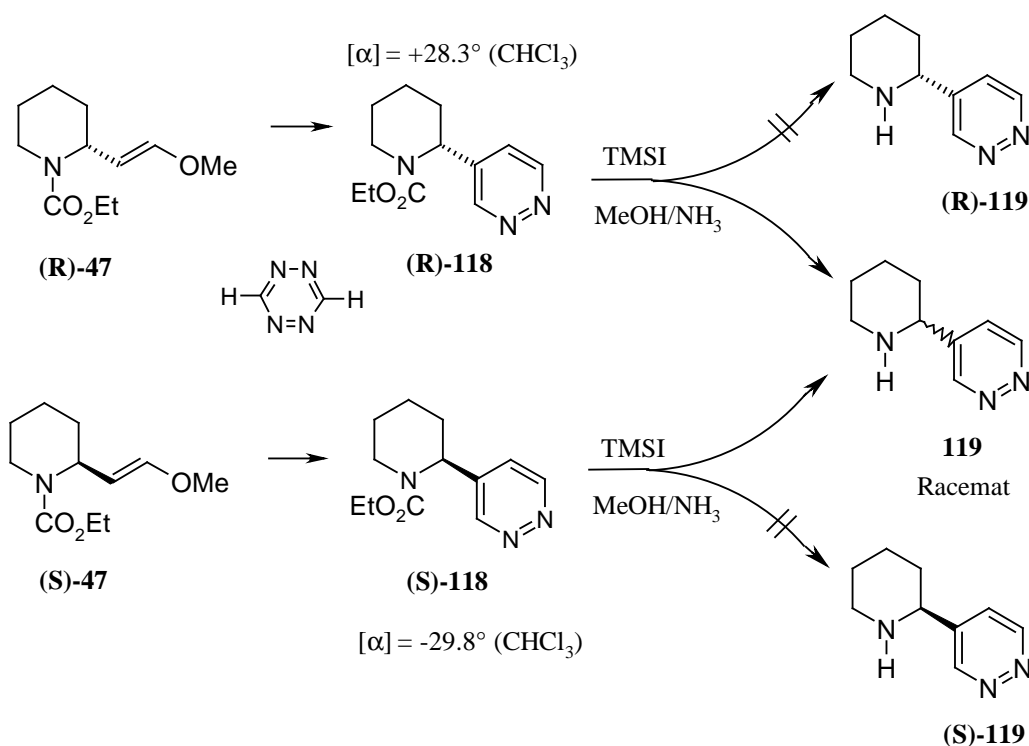
Die analytischen Daten stimmen mit denen der racemischen Verbindung **119** überein. Die Entschützung läuft demnach erfolgreich ab.

Für die freien Basen (**R**)-**119** und (**S**)-**119** steht mit R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat **126** (Abb. 57) - einem häufig verwendeten Shiftreagenz zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Aminen <sup>100,101</sup> - ein Verschiebungsreagenz zur Verfügung. Es zeigt für die Enantiomere (**R**)-**119** und (**S**)-**119** eine Aufspaltung der NMR-Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abb. 58).

Wie allerdings im Spektrum anhand der Signale bei 9.05 ppm, 7.46 ppm, 3.64 ppm und 2.75 ppm deutlich zu erkennen ist, erfolgt die Aufspaltung in einem 50/50-Verhältnis, d. h. während oder nach dem Entschützungsexperiment ist vollständige Racemisierung eingetreten (Abb. 59). Diese Erkenntnis wird dadurch bestätigt, daß sich beide „Endprodukte“ als optisch inaktiv erweisen.



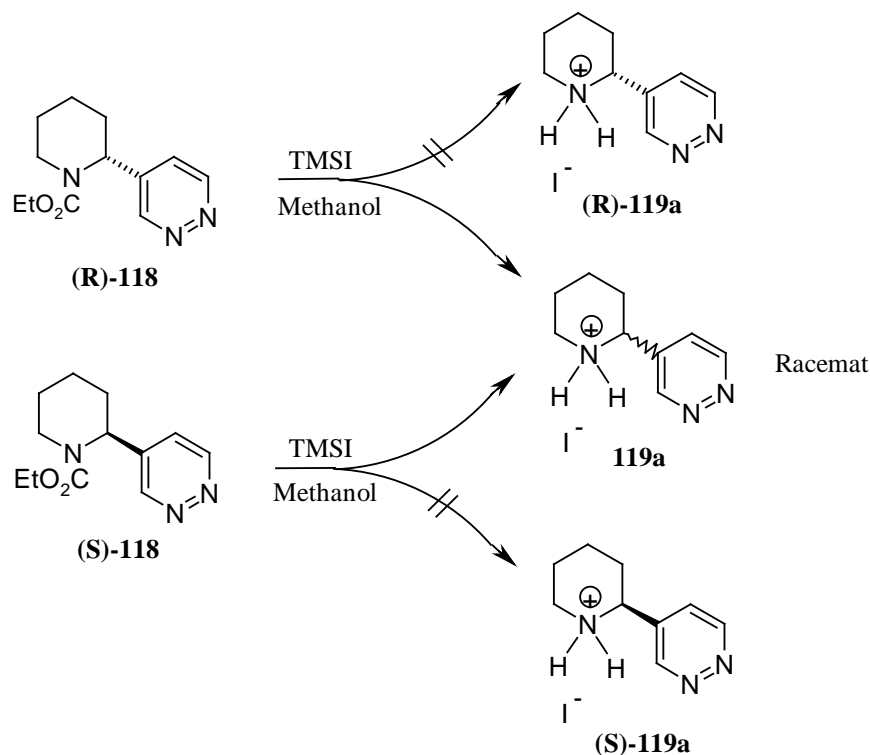
**Abb. 58:** Aufspaltung der Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) der (**R**)- bzw. (**S**)-Anabasinanaloge mit Pyridazinstruktur (**R**)-**119** bzw. (**S**)-**119** bei Zusatz von R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat **126** als Shiftreagenz.



**Abb. 59:** Reaktionsschema der Umsetzung des (R)- bzw. (S)- Enolethers **47** mit H-Tetrazin **42** und anschließender Entschützung der Carbamate **(R)-** und **(S)-118** mit TMSI.

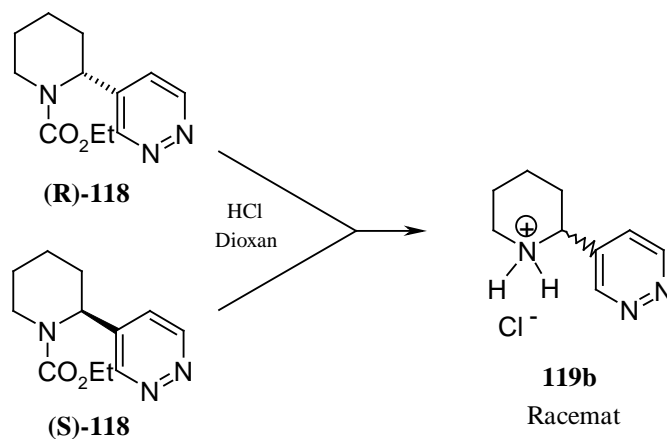
Da die Verbindungen **(R)-118** und **(S)-118** beide noch optisch aktiv sind, muß die vollständige Racemisierung bei der Entfernung der Carbamatschutzgruppe eintreten. Zunächst liegt die Vermutung nahe, daß der Piperidinring in **(R)-119** bzw. **(S)-119** basisch genug ist, um das acide Proton am asymmetrischen C-2'-Atom abzuspalten und so die Racemisierung verursacht. Um dieses zu umgehen, wird die Entschützungsmethode abgeändert. Statt als freie Base sollen die entschützten Verbindungen als Salze isoliert werden. Als geeignet erscheint das Hydroiodid **119a**, da in diesem Fall nur geringfügige Abänderungen der Arbeitsvorschrift vorzunehmen sind. Hierzu werden die Verbindungen **(R)-118** bzw. **(S)-118** mit TMSI in Chloroform 4 h erhitzt und anschließend methanolisiert. Um das Hydroiodid **119a** zu erhalten wird auf eine basische Aufarbeitung mit Ammoniak verzichtet. Die jeweiligen Salze können säulenchromatografisch gereinigt werden. Trotz dieser Vorkehrungen erweisen sich beide Hydroiodide **(R)-119a** bzw. **(S)-119a** mit einem Drehwinkel von  $\alpha = 0^\circ$  als

optisch inaktiv (Abb. 60). Die zu beobachtende vollständige Racemisierung muß also eine andere Ursache haben.



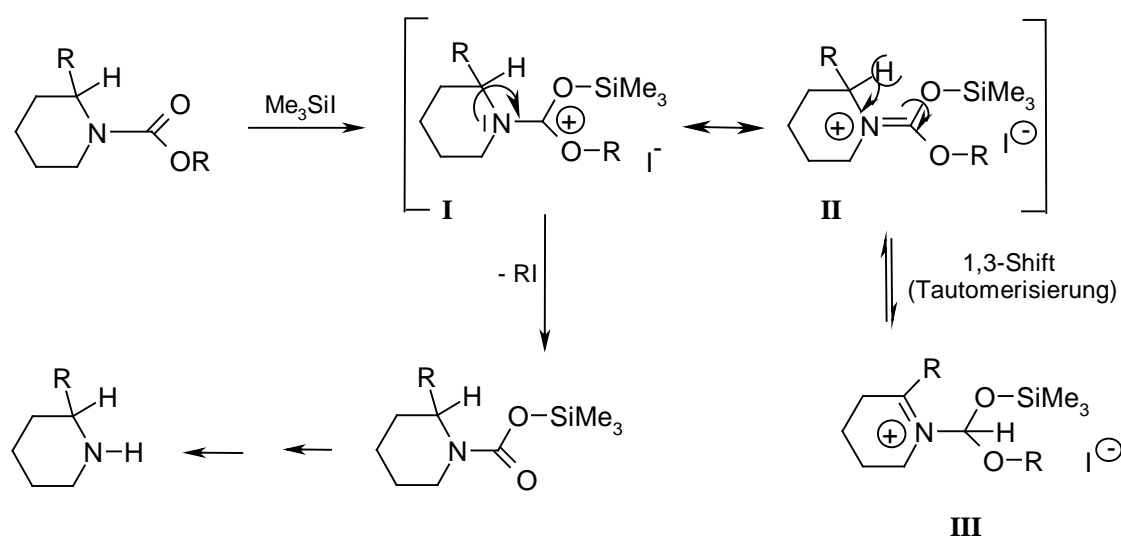
**Abb. 60:** Entschützung der Anabasinanaloga mit Pyridazinstruktur (R)-118 und (S)-118 mit TMSI ohne basische Aufarbeitung zum Hydroiodid 119a.

Um ausschließen zu können, daß das Trimethylsilyliodid die Racemisierung hervorruft, werden die Verbindungen (R)-118 bzw. (S)-118 mit konzentrierter Salzsäure in Dioxan entschützt<sup>104,105</sup>. Auf eine basische Aufarbeitung wird wieder verzichtet, um eine mögliche Racemisierung durch die freie Base zu vermeiden. Stattdessen werden die jeweiligen Hydrochloride **119b** isoliert. Auch diese Hydrochloride weisen keine optische Aktivität auf (Abb. 61).



**Abb. 61:** Entschützung der Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur **(R)-118** und **(S)-118** mit konzentrierter Salzsäure in Dioxan ohne basische Aufarbeitung.

Eine weitere denkbare Möglichkeit ist, daß die Racemisierung unter Beteiligung der Carbamatschutzgruppe verursacht wird. Laut Mechanismus der Entschützung von Carbamaten mit TMSI entsteht primär das resonanzstabilisierte Carbeniumiminiumkation **I**  $\leftrightarrow$  **II**, das auch bei Entschützung eines Carbamats mit konzentrierter Salzsäure entsteht ( $-\text{OSi}(\text{Me})_3 = -\text{OH}$ ). Ein denkbarer, reversibler 1,3-H-Shift (1,3-Tautomerisierung) zu **III** führt dann zwangsläufig zur beobachteten Racemisierung (Abb. 62).

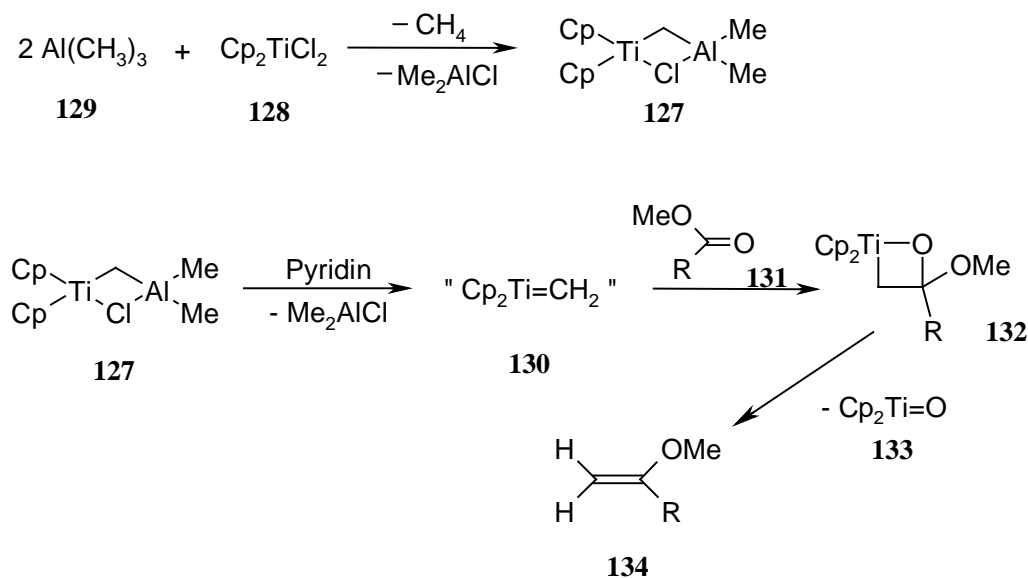


**Abb. 62:** Mögliche zur Racemisierung führende Nebenreaktion bei der Entschützung von Carbamaten mit TMSI.

Insgesamt gesehen heißt das, daß bei jeder Methode zur Entfernung der Carbamatschutzgruppe, bei der intermediär ein resonanzstabilisiertes Carbeniumiminiumkation **I**  $\leftrightarrow$  **II** auftritt, die Entschützung zur Racemisierung führen muß.

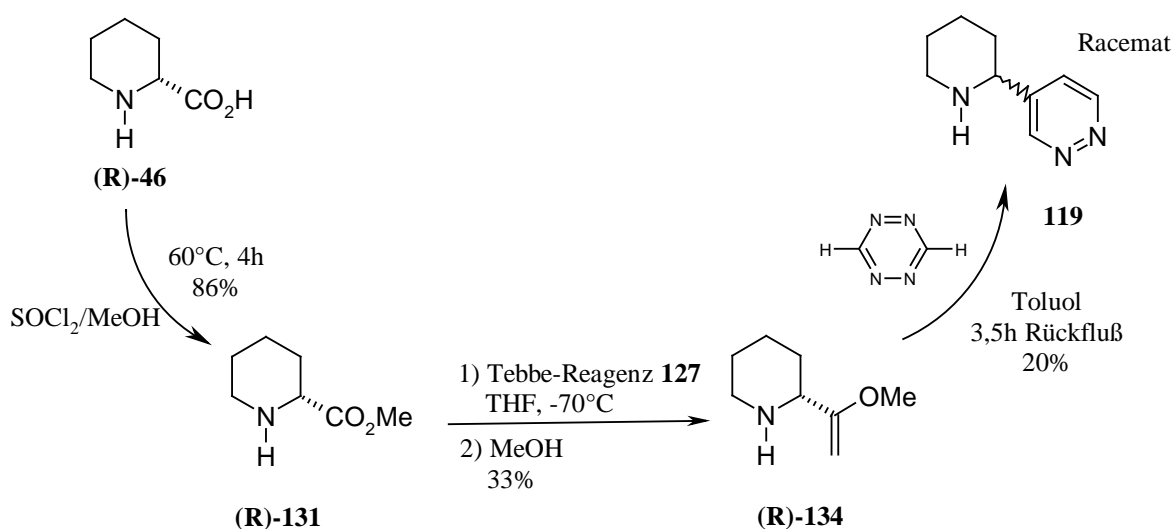
Untersuchungen zeigen, daß Reaktionen ohne Racemisierungen ablaufen, wenn keine  $\beta$ -ständigen Carbonylgruppen zum stereogenen Zentrum vorhanden sind <sup>106-109</sup>. Im Widerspruch dazu steht allerdings die gelungene Entschützung von N<sup>-</sup>(menthoxycarbonyl)anabasin mit 10% HCl/110°C <sup>104</sup>, hier allerdings ohne den zusätzlichen acidifizierenden Einfluß des Pyridazinkerns von **119**.

Um generell die Beteiligung einer carbonylhaltigen Schutzgruppe als Ursache für die auftretende Racemisierung ausschließen zu können, wird eine alternative Synthese des Pyridazin-bioisosteren des Anabasins ausgehend von der (R)-Pipicolinsäure (**R**)-**46** und des Einsatzes von Tebbe-Reagenz **127** durchgeführt. Tebbe-Reagenz **127** hat sich als Alternative zum Wittig-Reagenz zur Methylenierung weniger reaktiver Carbonylverbindungen erwiesen. Es gestattet sogar die Methylenierung von Estern zu Enolethern <sup>110,111 36,112</sup>. Tebbe-Reagenz **127** wird aus Dicyclopentadienyltitandichlorid **128** und Trimethylaluminium **129** hergestellt (Abb. 63). Daraus entsteht unter dem Einfluß von Pyridin vermutlich Dicyclopentadienyl(methylen)titan **130**. Unter Addition an die Esterverbindung **131** wird über das Oxytitanacyclobutan **132** und die Eliminierung des Titanoxids **133** der Enolether **134** gebildet.



**Abb. 63:** Tebbe-Reagenz **127** (Herstellung und Mechanismus der Umsetzung mit Estern).

Zur Synthese des Pyridazinbioisosteren des Anabasins wird (R)-Pipicolinsäure (**R**)-**46** mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester **131** verestert <sup>113</sup>. Die Aminfunktion bleibt ungeschützt. Im nächsten Schritt wird dieser Ester mit Tebbe-Reagenz **127** in THF bei -70°C umgesetzt. Nach Methanolyse entsteht in 33% Ausbeute der Enolether **134**. Aufgrund dessen Instabilität wird dieser sofort mit H-Tetrazin in siedendem Toluol zum Anabasinanalogon **119** umgesetzt. Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt 20% (Abb. 64).



**Abb. 64:** Versuch der Synthese des (R)-Anabasinanalogons mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur **119** ausgehend von (R)-Pipicolinsäure ((**R**)-**46**).

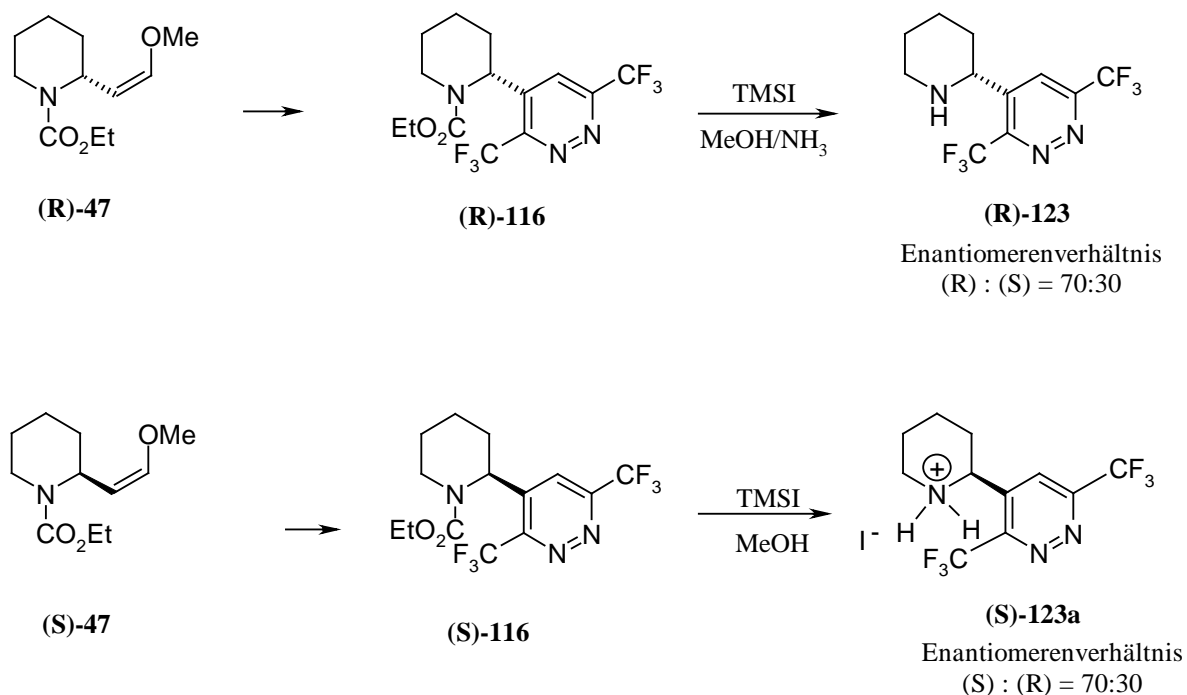
Auch das bei dieser Methode erhaltene Anabasinanalogon mit Pyridazinstruktur **119** weist keine optische Aktivität mehr auf. Es ist trotz schutzgruppenfreier Synthese vollständige Racemisierung eingetreten.

An dieser Stelle erscheint es als interessanter Aspekt, ob auch bei der Entschützung der enantiomerenreinen Anabasinanaloge mit Fluorpyridazinstruktur (**R**)-**116** und (**S**)-**116** vollständige Racemisierung eintritt.

Zur Darstellung der enantiomerenreinen Anabasinanaloge mit Fluorpyridazinstruktur (**R**)-**123** und (**S**)-**123** wird nach dem in Abb. 56 dargestellten Syntheschema vorgegangen.

Die Enolether (**R**)-**47** und (**S**)-**47** werden wie bei der racemischen Synthese mit Fluortetrazin **40** (s. Abschnitt 4.3) in Toluol unter Rückfluß zu den geschützten

Fluorpyridazinderivaten **(R)-116** und **(S)-116** umgesetzt. Das Enantiomer **(R)-116** wird anschließend mit TMSI und nachfolgender Methanolyse *mit* basischer Aufarbeitung zur freien Base **(R)-123** umgesetzt und das Enantiomer **(S)-116** mit TMSI und nachfolgender Methanolyse *ohne* basische Aufarbeitung zum entsprechenden Hydroiodid **(S)-123a** (Abb. 65). So kann festgestellt werden, ob die freie Base einen Einfluß auf das Racemisierungsverhalten hat.

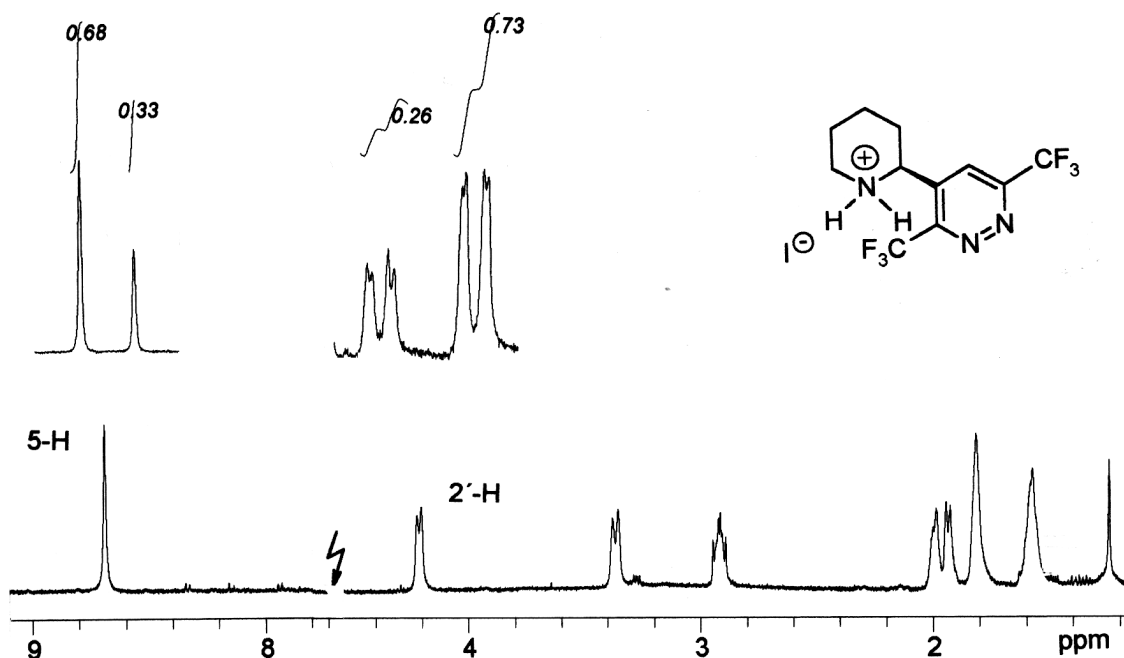


**Abb. 65:** Umsetzung der enantiomerenreinen Anabasinanaloge mit Fluorpyridazinstruktur mit TMSI, anschließender Methanolyse und basischer Aufarbeitung des (R)-Enantiomers **(R)-116** bzw. Methanolyse und neutraler Aufarbeitung des (S)-Enantiomers **(S)-116**.

Auch hier kann die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie durch Verwendung des Shiftreagenzes R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat **126** Aufschluß über das Enantiomerenverhältnis geben. Sowohl bei der basischen als auch bei der neutralen Aufarbeitung tritt teilweise Racemisierung ein. Beim Hydroiodid **(S)-123a** als auch bei der freien Base **(R)-123** liegt zu 30% das jeweils andere Enantiomer vor. Die Basizität der freien Aminofunktion in **(R)-123** ist demnach eindeutig nicht der Grund für die Racemisierung. In Abb. 66 sind die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des (S)-Hydroiodids **(S)-123a** mit und ohne Verschiebungsreagenz gezeigt.



Deutlich zu sehen ist die Aufspaltung des Pyridazinprotons 5-H in zwei Singulets sowie die des 2'-H-Atoms am stereogenen Zentrum in zwei Dubletts, jeweils mit einem Signalintensitätsverhältnis von 70:30.



**Abb. 66:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektren des (S)-Hydroiodids des Anabasinanalogons mit Fluorpyridazinstruktur (S)-**123a** mit (oben) und ohne (unten) Shiftreagenz (R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat) **126**.

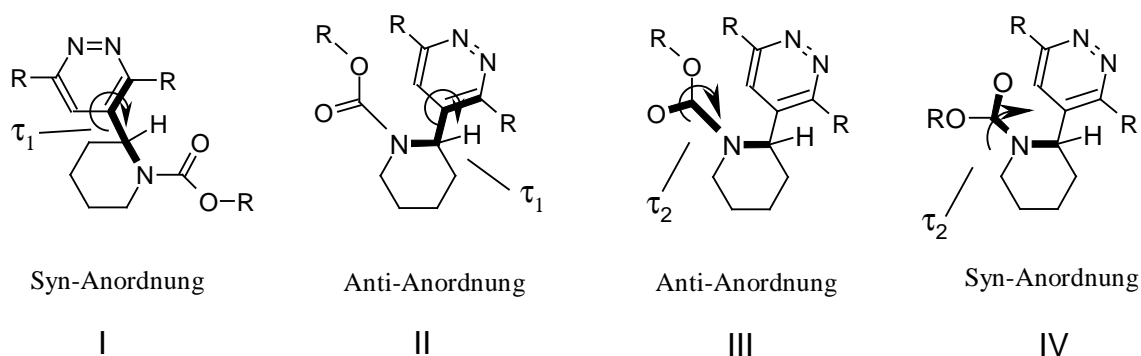
Dieses Ergebnis ist zunächst überraschend. Wegen der stark elektronenziehenden Trifluormethylsubstituenten ist die bei den Anabasinanaloga mit Pyridazinstruktur **119** beobachtete vollständige Racemisierung bei den Fluorpyridazinderivaten (R)- bzw. (S)-**123** auf den ersten Blick analog zu erwarten. So sollte aufgrund des als stärker zu erwartenden (-)-I-Effektes bei **123** im Vergleich zu **119** das 2'-Proton am stereogenen Zentrum durch die Nachbarschaft des mit zwei CF<sub>3</sub>-Gruppen substituierten Pyridazinrings leichter abstrahierbar sein als bei der analogen Pyridazinverbindung ohne Trifluormethylsubstituenten.

Bei näherer Betrachtung müssen neben den elektronischen jedoch auch die sterischen Einflüsse berücksichtigt werden.

Die Acidität des 2'-Protons wird zusätzlich durch die Stabilität des gebildeten Anions bestimmt. Die bestmögliche Stabilisierung erhält man hierfür bei planarer Anordnung von N-1', C-2', C-3' und Pyridazinkern, in der eine optimale Überlappung des doppelt

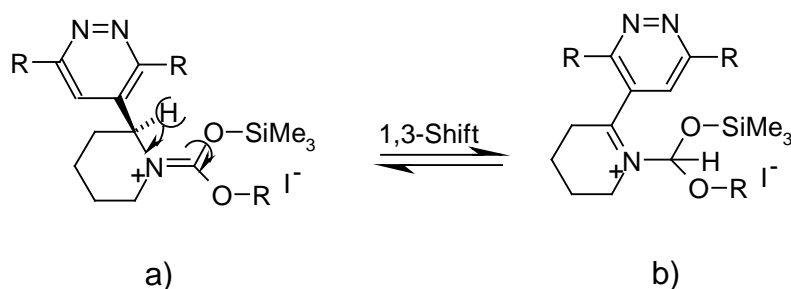
besetzten p-Orbitals am  $sp^2$ -hybridisierten C-2'-Atom der deprotonierten Spezies mit den p-Orbitalen des Pyridazinrings gewährleistet ist. In diesem Fall ist eine Delokalisierung des freien Elektronenpaares in den aromatischen Ring möglich. Die Möglichkeit einer koplanaren Anordnung der Ringe wird hierbei durch die sterischen Wechselwirkungen zwischen ihnen bestimmt.

In den Farbabbildungen 70 und 71 sieht man die durch Berechnungen\*\* erhaltenen jeweils energetisch günstigsten Strukturen von **118** und **116**. Hierzu wurden jeweils Startstrukturen mit Torsionswinkeln  $\tau_1 = (+/-)30^\circ$  („Syn-Anordnung“) bzw.  $\tau_1 = (+/-)150^\circ$  („Anti-Anordnung“) vergeben (Abb. 67, I und II) und anschließend energieminiert. Zusätzlich wurde die Drehbarkeit um  $\tau_2$  berücksichtigt, indem  $\tau_2$  jeweils auf  $0^\circ$  (syn) bzw.  $180^\circ$  (anti) in der Startstruktur voreingestellt wurde (Abb. 67, III und IV). Berechnungen für die während der Entschützung auftretende Zwischenstufe **a**) (Abb. 62 und Abb. 68) sind aufgrund der zu berücksichtigenden Freiheitsgrade zu aufwendig und werden daher hier nicht durchgeführt.



**Abb. 67:** Mögliche auftretende Torsionswinkel in den Pyridazinverbindungen.

\*\* Die Berechnungen werden mit dem Programm MOPAC unter Verwendung des AM1-Hamiltonian durchgeführt.

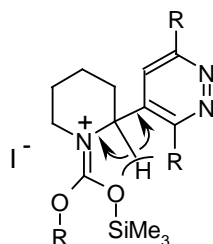


**Abb. 68:** Mögliche Tautomerisierung bei der Entfernung der Ethoxycarbonylschutzgruppe mit TMSI.

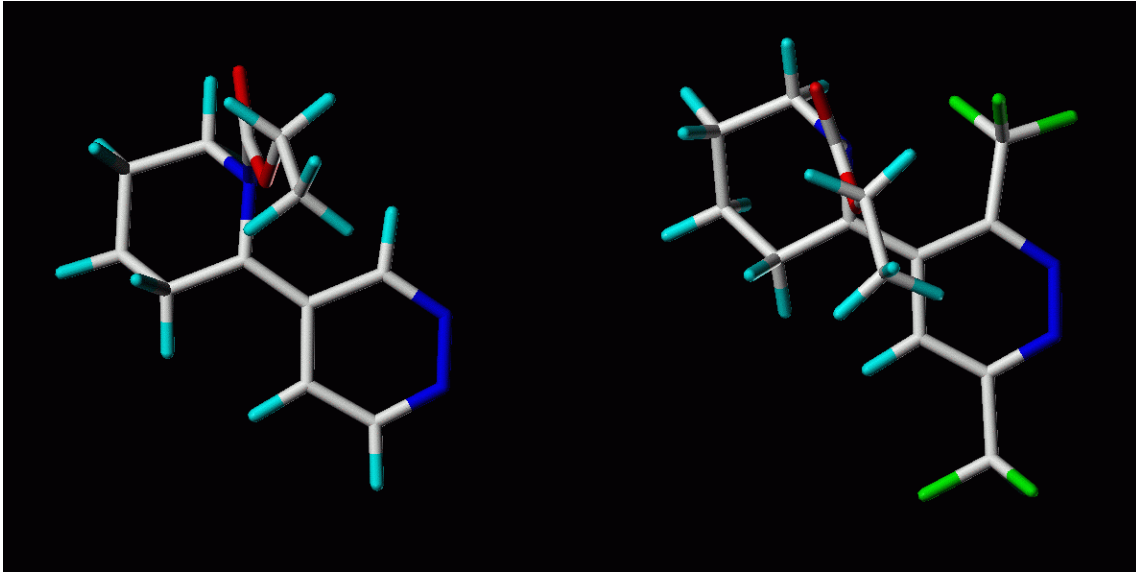
Allerdings ist in den Farbabbildungen 70 und 71 deutlich zu erkennen, daß eine Trimethylsilylgruppe wie in Struktur a) sich an der nach hinten weisenden Carbonylgruppe befinden würde. Sie hätte demnach keinen sterischen Einfluß auf die Orientierung des Pyridazinrings, so daß diese beiden Strukturen zur Diskussion der stereochemischen Begebenheiten während der Entschützung herangezogen werden können.

In Abb. 70 und Abb. 71 (links) ist die auf diesem Weg gefundene energetisch günstigste Struktur der Pyridazinverbindung **118** in verschiedenen Ansichten zu sehen. Der berechnete Torsionswinkel  $\tau_1$  beträgt  $1,9^\circ$  und die Anordnung ist damit annähernd planar. Eine Überlappung der beteiligten Orbitale ist nahezu optimal möglich, so daß hier eine Stabilisierung des gebildeten Anions stattfinden kann.

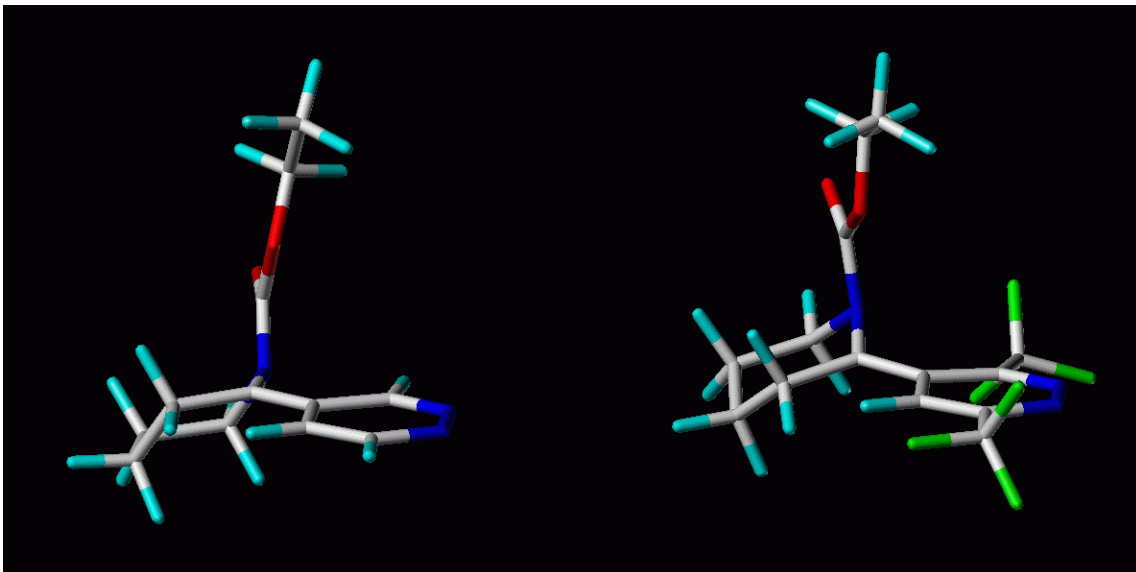
Zu bemerken ist jedoch, daß die acidifizierende Wirkung des Pyridazinringes allein nicht zur Racemisierung ausreichen kann, denn für die ethoxycarbonylgeschützte Verbindung **118** ist zunächst noch eine optische Aktivität meßbar. Erst der zusätzlich zur Stabilisierung des Anions beitragende Einfluß eines zu C-2' benachbarten Iminiumions im Verlauf der Entschützungreaktion führt zu der beobachteten Racemisierung (Abb. 69).



**Abb. 69:** Stabilisierungsmöglichkeiten der Zwischenstufe während der Entschützung.



**Abb. 70:** Berechnete (\*\*\*) energetisch günstigste Geometrie der ethoxycarbonylgeschützten Pyridazin- **118** (links) bzw. Fluorpyridazinverbindung **116** (rechts) (Ansicht von oben).

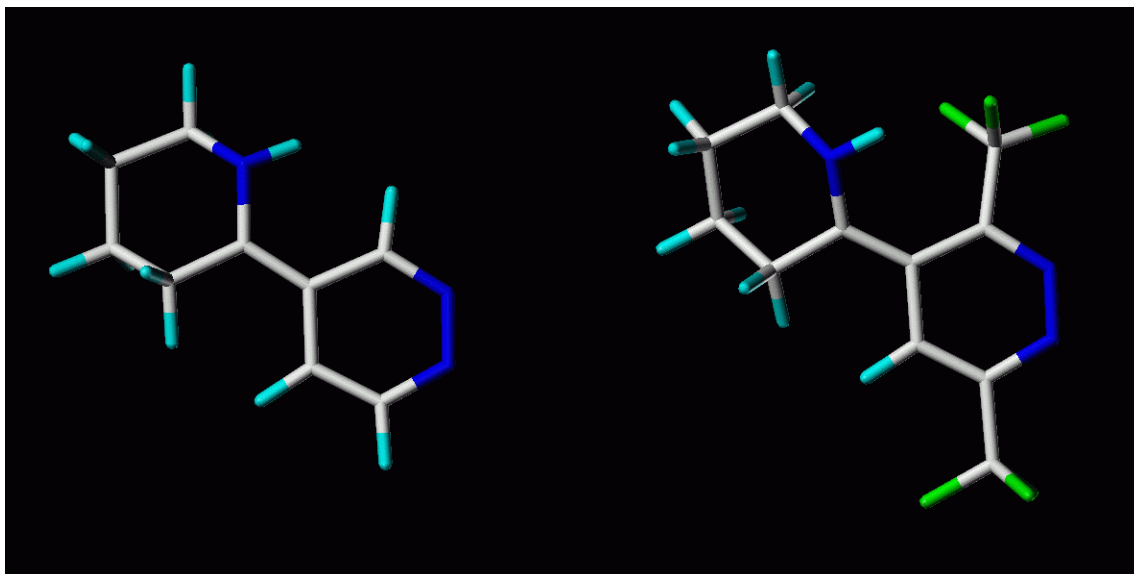


**Abb. 71:** Berechnete (\*\*\*) energetisch günstigste Geometrie der ethoxycarbonylgeschützten Pyridazin- **118** (links) bzw. Fluorpyridazinverbindung **116** (rechts) (Seitenansicht).

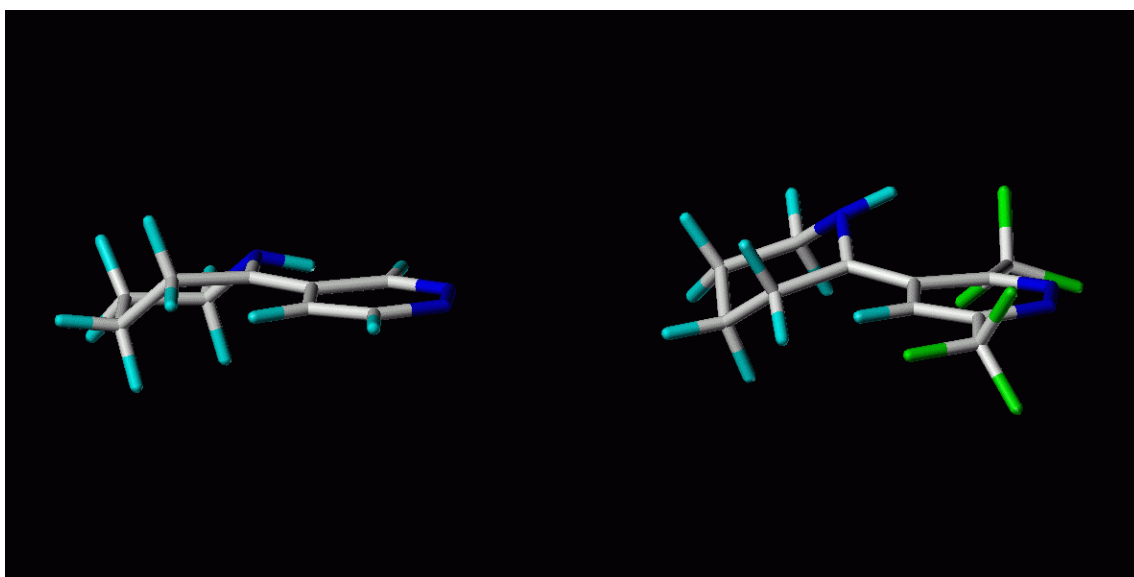
Beim Fluorpyridazinderivat **116** bzw. in dessen Zustand **a**) während der Entschützung (Abb. 68) ist hingegen diese Planarität nicht mehr gegeben (Abb. 70 und Abb. 71, rechts). Der gefundene Torsionswinkel beträgt  $-20.4^\circ$ . Damit können die beteiligten Orbitale nicht mehr optimal überlappen. Der Zustand nach der Deprotonierung wäre

nicht so stabil, so daß die acidifizierende Wirkung durch den Pyridazinring erheblich geringer ist als sie bei alleiniger Betrachtung des (-)-I-Effektes zu erwarten wäre. Dem entspricht auch die experimentelle Beobachtung, daß es nur zu einer partiellen Racemisierung mit einem Enantiomerenverhältnis von 70:30 kommt.

Das Eintreten von Racemisierung ist auch in den entstandenen entschützten Verbindungen (Abb. 72 und Abb. 73) möglich.



**Abb. 72:** Berechnete (\*\*\*) energetisch günstigste Geometrien der entschützten Pyridazinverbindungen **119** (links) bzw. **123** (rechts) (Ansicht von oben).



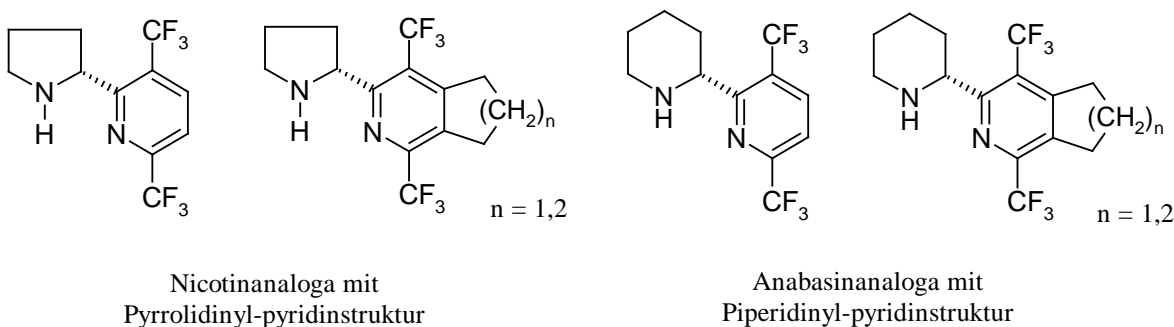
**Abb. 73:** Berechnete (\*\*\*) energetisch günstigste Geometrien der entschützten Pyridazinverbindungen **119** (links) bzw. **123** (rechts) (Seitenansicht).

Die auftretenden Torsionswinkel in den Verbindungen **123** und **119** sind mit denen der entsprechenden geschützten Verbindungen vergleichbar. Im Fluorpyridazinderivat **123** (Abb. 72 und 73, rechts) liegt ein berechneter Torsionswinkel von  $-22,5^\circ$  vor. Eine optimale Überlappung der beteiligten Orbitale ist auch hier nicht gegeben, so daß eine Racemisierung während der Reaktionszeit schwerer möglich ist. Der berechnete Torsionswinkel in Verbindung **119** (Abb. links) hingegen beträgt auch hier nur  $-1^\circ$ , so daß sowohl während der Entschützung als auch im entschützten Derivat eine Racemisierung auftreten kann. Ein zusätzlicher stabilisierender Einfluß eines benachbarten Iminiumions fällt hier in beiden Fällen allerdings weg.

Die Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur ausgehend von enantiomerenreiner (R)- bzw. (S)-Pipicolinsäure **46** verläuft mit überraschenden Ergebnissen. Das gewünschte Endprodukt **119** fällt trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen immer als Racemat an. Beim Einsatz von Fluorpyridazinanaloga vom Typ **116** kommt es nur zu einer teilweisen Racemisierung (Enantiomerenverhältnis 70:30). Eine mögliche Erklärung für das beobachtete Racemisierungsverhalten der Pyridazinderivate **119** und **123** konnte durch die unterschiedliche Anordnung der jeweiligen Ringsysteme gegeben werden. Dadurch bedingte unterschiedliche Stabilisierungen der deprotonierten Zustände, die während der Racemisierung auftreten, liefern die differenten Enantiomerenverhältnisse.

## 5. Synthese von Anabasinanaloga mit 2-(Piperidin-2-yl)-pyridin-Struktur

Zur näheren Untersuchung des im vorhergehenden Kapitel (Kap. 4.5) auftretenden Problems der Racemisierung bei der Darstellung von 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinen soll in diesem Kapitel die Darstellung von Anabasinanaloga des 2-(Piperidin-2-yl)-pyridin-Typs dargestellt werden. Es gilt festzustellen, ob dort ähnliche Phänomene zu beobachten sind. J. Siegl hat die Synthese enantiomerenreiner Nicotinanaloga mit Pyrrolidiny-pyridinstruktur ausgehend von Prolin beschrieben (Abb. 74) <sup>105</sup>. Es liegt daher nahe, diese Methode auf die Pipecolinsäure **46** bzw. (**R**)-**46** zu übertragen. Als Ergebnis sollten Anabasinanaloga mit Piperidiny-pyridinstruktur resultieren. Deren Enantiomerenreinheit soll überprüft und mit der der Nicotinanaloga sowie der Anabasinanaloga mit Pyridazinstruktur aus Abschnitt 4.5 verglichen werden.



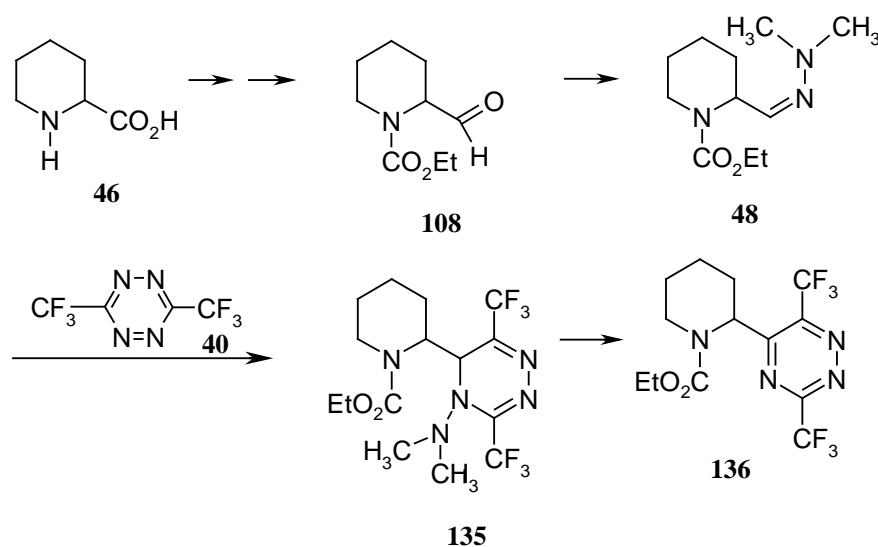
**Abb. 74:** Nicotin- und Anabasinanaloga mit 2-Pyridinstruktur.

### 5.1 Synthesestrategie

Der zentrale Schritt der Synthese von Anabasinanaloga mit Piperidiny-pyridinstruktur ist die über eine [4+2]-Cycloaddition verlaufende Verknüpfung eines am stereogenen Zentrum geeignet derivatisierten Dienophils mit Fluortetrazin als Dienkomponente. Da nach früheren Untersuchungen <sup>114</sup> Hydrazone für Diels-Alder-Reaktionen mit elektronenarmen Dienen ausreichend aktiviert sind, soll das zugrundeliegende Dienophil für diese Verknüpfung das Piperidinal-N,N-dimethylhydrazon **48** sein (Abb.

75). Ausgangspunkt für dessen Synthese ist die Pipecolinsäure **46**. Da die enantiomerenreine (R)-Pipecolinsäure (**R**)-**46** ausgesprochen kostbar ist, wird die geplante Synthese zunächst anhand der racemischen Pipecolinsäure **46** entwickelt und später auf das (R)-Enantiomer übertragen (s. Abschnitt 5.5).

Die Pipecolinsäure wird analog Abschnitt 4.1 (Abb. 35) zunächst als Carbamat **106** geschützt, anschließend zum Alkohol **107** reduziert und mittels einer Swern-Oxidation zum Aldehyd **108** oxidiert. Dieser Aldehyd soll mit N,N-Dimethylhydrazin zum Hydrazon **48** umgesetzt werden. Das Hydrazon sollte bedingt durch die N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gruppierung elektronenreich genug für eine inverse Diels-Alder-Reaktion sein. Mit Fluortetrazin als Dienkomponente wird das Piperidinyldimethylamino-1,2,4-triazin **135** und nach Abspaltung des Dimethylamins das geschützte 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** erwartet.

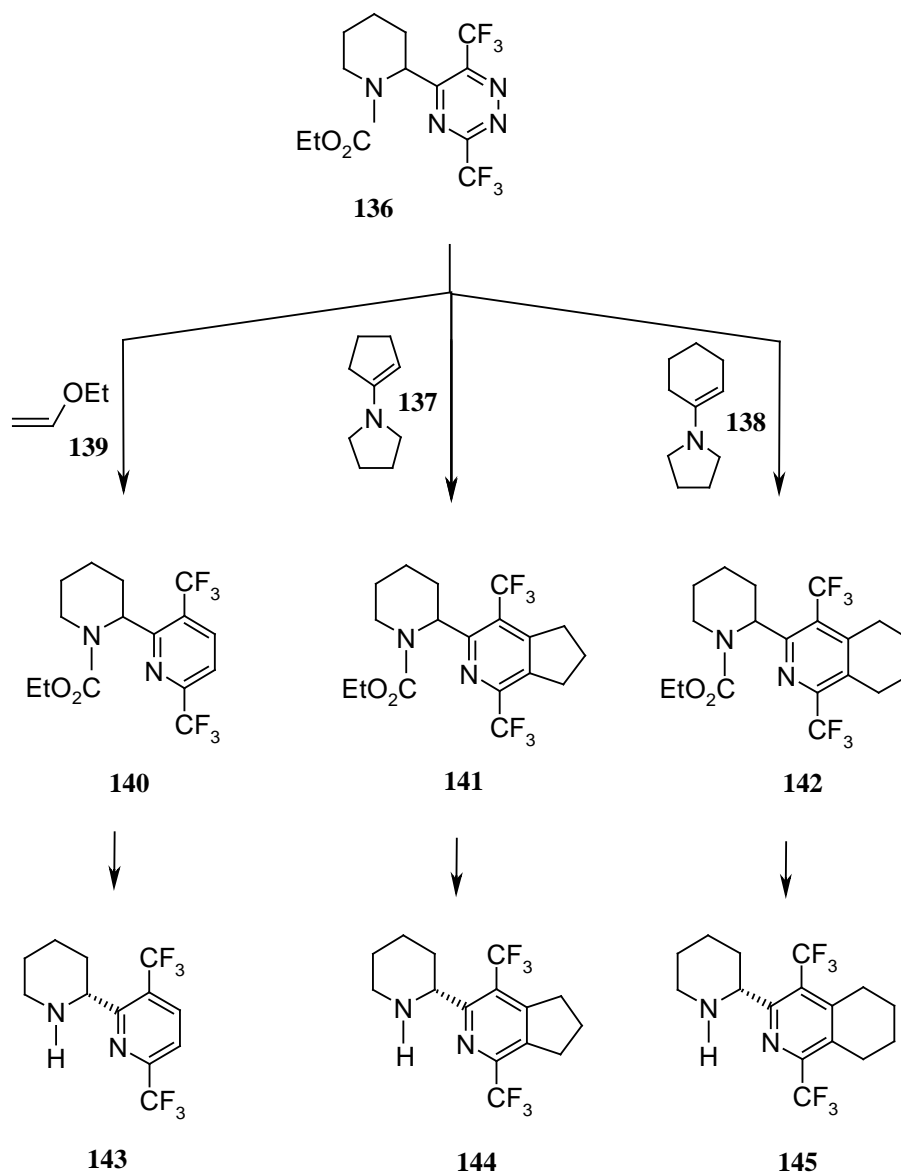


**Abb. 75:** Synthese des 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazins **136** ausgehend von der Pipecolinsäure.

Das 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** sollte nun einen geeigneten Precursor zur Bildung von Anabasinanaloga mit Piperidinyldi-pyridinstruktur darstellen. Um das Triazin **136** in die gewünschten Anabasinanaloga zu überführen, muß eine C-C-Doppelbindung in den aromatischen Ring eingeführt werden. Dieses soll durch eine weitere [4+2]-Cycloaddition geschehen, indem das Triazin mit Enaminen, die sich laut Literatur <sup>115</sup> als Dienophile für inverse Diels-Alder-Reaktionen eignen, umgesetzt wird



(Abb. 76). Diese Enamine sind durch einen Pyrrolidinring aktiviert. Ethylvinylether mit seiner elektronenreichen Enoethergruppierung hat sich in der Synthese von Pyridin-C-Nukleosiden <sup>105</sup> ebenfalls schon als hochreaktives Dienophil erwiesen und wird daher auch zur Umsetzung mit **136** verwendet.



**Abb. 76:** Synthese der Anabasinanaloga **143**, **144** und **145** mit Piperidinylpyridinstruktur aus dem Triazin **136** durch inverse Diels-Alder-Reaktionen und anschließender Entschützung.

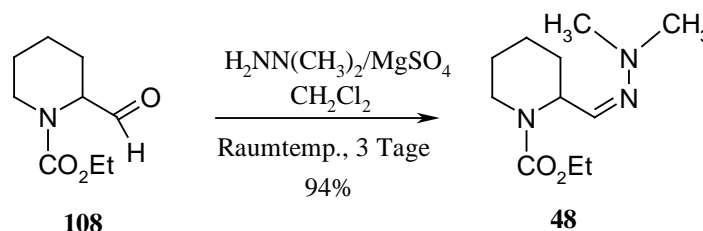
Durch [4+2]-Cycloaddition des Triazins mit den Enaminen **137** und **138** sowie mit Ethylvinylether **139** entstehen die geschützten Anabasinanaloge mit Piperidinyl-

pyridinstruktur **140** bzw. carbocyclisch anellierter Piperidiny-pyridinstruktur **141** und **142**. Die Entfernung der Schutzgruppe führt zu den freien Basen dieser Pyridine **143** – **145**.

## 5.2 Synthese von Anabasinanaloga mit 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazinstruktur

Die Synthese der freien Basen der Anabasinanaloga mit Piperidiny-pyridinstruktur führt über das 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** als Precursor über eine inverse Diels-Alder-Reaktion mit Fluortetrazin. Ausgehend von der Pipecolinsäure **46** muß zunächst dieses Triazin synthetisiert werden. Die Synthesefolge von der Pipecolinsäure **46** zum Aldehyd **108** ist in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Der Aldehyd **108** reagiert mit N,N-Dimethylhydrazin in Dichlormethan bei Raumtemperatur und dreitägiger Reaktionszeit mit 94% Ausbeute zum Hydrazon **48** <sup>116</sup> (Abb. 77).

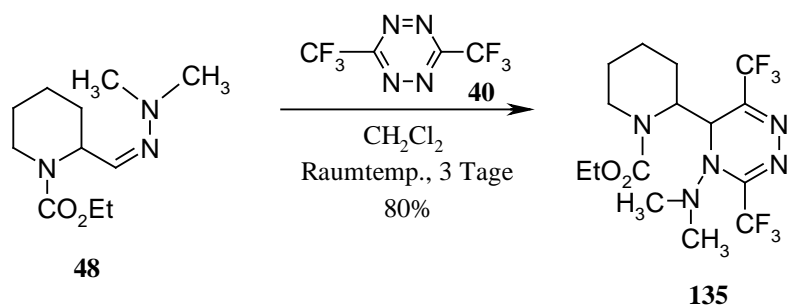


**Abb. 77:** Umsetzung des Aldehyds **108** mit N,N-Dimethylhydrazin zum Hydrazon **48**.

Mit der gewählten vierstufigen Strategie kann somit ein elektronenreiches Dienophil für eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf in hohen Ausbeuten dargestellt werden.

Beim Vergleich des Piperidinderivats **48** mit dem entsprechenden Pyrrolidinderivat zeigen sich deutliche Reaktivitätsunterschiede. Um annähernd gleiche Ausbeuten zu erzielen, sind beim Piperidinderivat erheblich längere Reaktionszeiten nötig (drei Tage gegenüber 12 Stunden beim Pyrrolidinderivat) <sup>105</sup>.

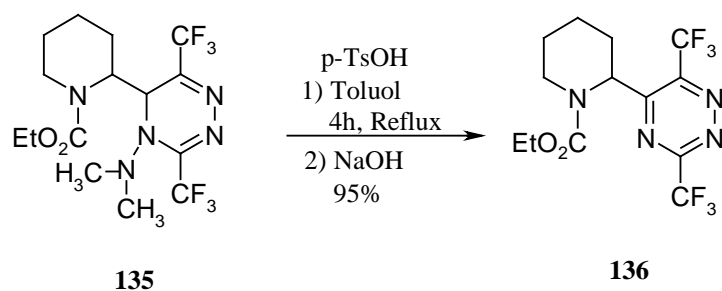
Die inverse Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Hydrazon **48** und Fluortetrazin **40** erfolgt bei Raumtemperatur in Dichlormethan (Abb. 78).



**Abb. 78:** Inverse Diels-Alder-Reaktion zwischen dem Hydrazon **48** und Fluortetrazin **40**.

Mit 80% Ausbeute kann dabei nur das an N-4 mit einer Dimethylaminogruppe substituierte Dihydrotriazin **135** isoliert werden. Die Dimethylaminofunktion ist im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum deutlich an den beiden Singulettsignalen der Protonen der  $\text{CH}_3$ -Gruppen zu erkennen. Das gewünschte, durch Dimethylamineliminierung rearomatisierte Triazin wird nicht gefunden. Auch bei dieser Umsetzung zeigen sich im Vergleich zum entsprechenden Pyrrolidinderivat wieder deutliche Reaktivitätsunterschiede. Während das Pyrrolidinderivat mit Fluortetrazin bereits bei Raumtemperatur innerhalb von zwei Stunden nahezu quantitativ unter heftiger Gasentwicklung reagiert<sup>105</sup>, ist beim Piperidinderivat eine dreitägige Reaktionsdauer in Dichlormethan nötig.

Die zur Bildung des gewünschten Zielproduktes **136** notwendige 1,2-Eliminierung von Dimethylamin erfolgt säurekatalytisch in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure in siedendem Toluol und anschließender basischer Aufarbeitung mit Natriumhydroxid (Abb. 79). Triebkraft ist hierbei die Rearomatisierung des Triazinrings.



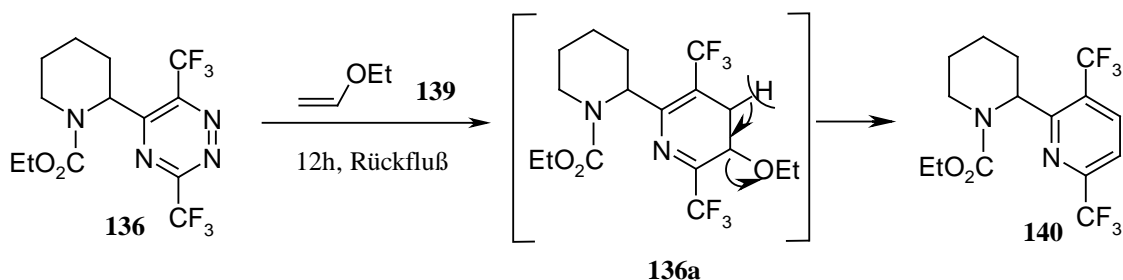
**Abb. 79:** Bildung des Triazins **136** durch 1,2-Eliminierung von Dimethylamin aus dem Dihydrotriazin **135**.

Der Triazinring von Verbindung **136** sollte als elektronenarmes Dien in einer weiteren Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf fungieren können. Das Triazin **136** stellt somit einen in einer attraktiven Synthesefolge leicht zugänglichen Precursor für neue Anabasinanaloge mit Pyridinstruktur dar.

### **5.3 Umsetzung des 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazins mit Enaminen und Ethylvinylether**

Das durch zwei elektronenziehende Trifluormethylgruppen aktivierte 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** ist ein geeignetes Dien für eine weitere Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Geeignete Dienophile sind die Enamine **137** und **138** sowie Ethylvinylether **139**.

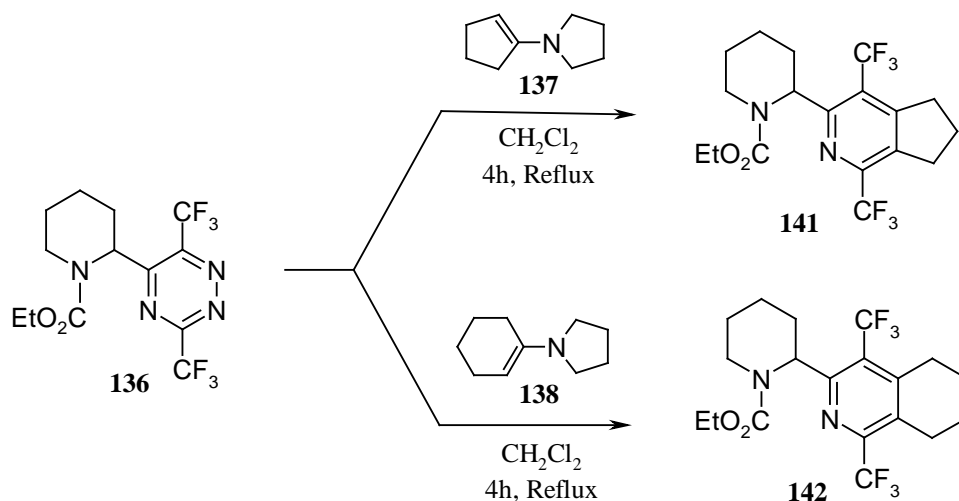
Die Umsetzung des Triazins **136** in siedendem Ethylvinylether **139** gelingt mit 96% Ausbeute (Abb. 80).



**Abb. 80:** Darstellung des 2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidins **140** durch Umsetzung des Piperidiny-1,2,4-triazins **136** mit Ethylvinylether **139**.

Weder das primär entstehende Diels-Alder-Addukt noch das Zwischenprodukt **136a** lassen sich isolieren, da nach der [4+2]-Cycloaddition sowohl die Stickstoff- als auch die Ethanoleliminierung spontan ablaufen.

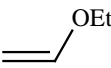
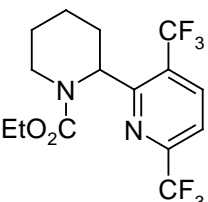
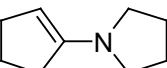
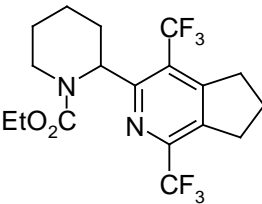
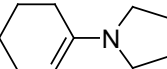
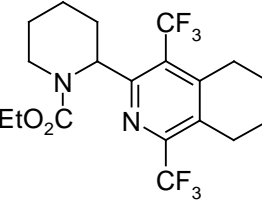
Die Umsetzungen des 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazins **136** mit N-Pyrrolidincyclopenten **137** bzw. N-Pyrrolidincyclohexen **138** in trockenem Dichlormethan führen zu den carbocyclisch anellierten Pyridinvariationen **141** und **142** mit 62% bzw. 45% Ausbeute (Abb. 81). Die Eliminierung von Stickstoff und Pyrrolidin erfolgt spontan, so daß sich keine Zwischenprodukte isolieren lassen.



**Abb. 81:** Umsetzung des 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazins **136** mit N-Pyrrolidincyclopenten **137** bzw. N-Pyrrolidincyclohexen **138** zu geschützten Anabasinanaloga mit carbocyclisch anellierter Piperidiny-pyridinstruktur **141** und **142**.

Die Ergebnisse der Umsetzungen des Triazins **136** mit den elektronenreichen Enaminen **137** und **138** und Ethylvinylether **139** sind in Tab. 10 vergleichend dargestellt.

**Tab. 10:** Übersicht über die eingesetzten Dienophile, Reaktionsbedingungen, erhaltenen Produkte und Ausbeuten der Umsetzungen des 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazins **136**.

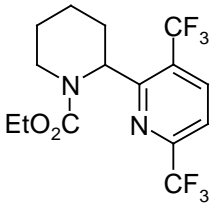
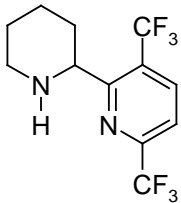
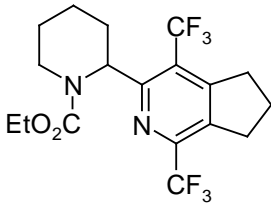
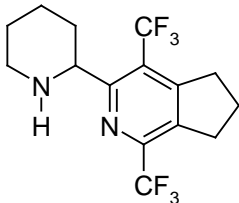
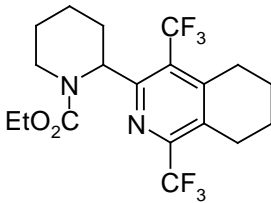
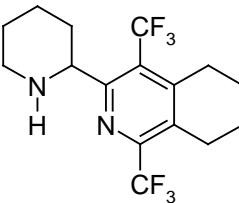
Dienophil	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p><b>139</b></p>	 <p><b>140</b></p>	Kein Lösungsmittel, 12 h, Rückfluß	96%
 <p><b>137</b></p>	 <p><b>141</b></p>	Dichlormethan, 4 h, Rückfluß	62%
 <p><b>138</b></p>	 <p><b>142</b></p>	Dichlormethan, 4 h, Rückfluß	45%

Wie aus Tab. 10 ersichtlich, bietet das 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** einen attraktiven Zugang zu neuen Anabasinanaloga mit Pyridinstruktur bzw. carbocyclisch anellierter Pyridinstruktur.

### 5.4 Entfernung der Carbamat-Schutzgruppe

Um zu den freien Basen der Anabasinanaloga mit Piperidinyl-pyridinstruktur zu gelangen, muß zuletzt noch die Carbamatschutzgruppe entfernt werden. Dieses gelingt analog der Entschützung der Pyridazinderivate (s. Abschnitt 4.4) mit TMSI in trockenem Chloroform und anschließender Methanolyse und ammoniakalischer Aufarbeitung <sup>90</sup>. Tab. 11 gibt einen Überblick über Reaktionsbedingungen und Ausbeuten der neuen 2-(Pyridin-2-yl)-piperidine **143** – **145**.

**Tab. 11:** Überblick über die bei der Entschützung der Anabasinanaloga mit Piperidinyl-pyridinstruktur mit TMSI eingesetzten Edukte, erhaltenen Produkte sowie Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

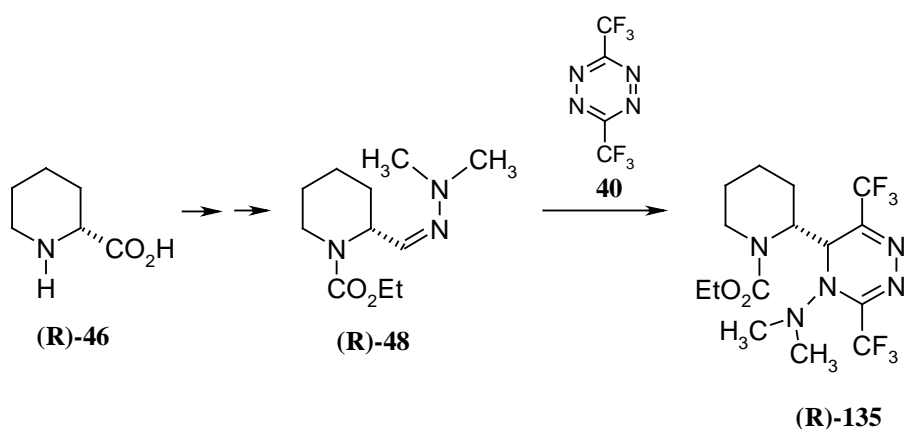
Edukt	Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
 <p style="text-align: center;"><b>140</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>143</b></p>	<p style="text-align: center;">TMSI, CHCl<sub>3</sub>, 4 h Rückfluß, MeOH/NH<sub>3</sub></p>	74%
 <p style="text-align: center;"><b>141</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>144</b></p>	<p style="text-align: center;">TMSI, CHCl<sub>3</sub>, 4 h Rückfluß, MeOH/NH<sub>3</sub></p>	62%
 <p style="text-align: center;"><b>142</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>145</b></p>	<p style="text-align: center;">TMSI, CHCl<sub>3</sub>, 4 h Rückfluß, MeOH/NH<sub>3</sub></p>	30%

Beim Vergleich der Synthesen der neuen Anabasinanaloga mit Piperidinyl-pyridinstruktur mit den auf gleichem Wege dargestellten Nicotinanaloga mit Pyrrolidinyl-pyridinstruktur <sup>105</sup> fällt auf, daß die eingeschlagene Syntheseroute auf beide Strukturtypen gut anwendbar ist. Die Anabasinanaloga benötigen jedoch im allgemeinen längere Reaktionszeiten und höhere Reaktionstemperaturen, um in vergleichbaren guten Ausbeuten wie die entsprechenden Nicotinanaloga zu entstehen.

### 5.5 Synthese von Anabasinanaloga mit 5-(Piperidin-2-yl)-pyridinstruktur ausgehend von enantiomerenreiner (R)-Pipecolinsäure

Ein interessanter Aspekt ist, ob sich diese für die racemischen Anabasinanaloga mit Piperidinyl-pyridinstruktur erfolgreiche Synthesestrategie auch auf die entsprechenden enantiomerenreinen (R)-konfigurierten Verbindungen unter Erhalt der Enantiomerenreinheit übertragen läßt. Bei den entsprechenden Nicotinanaloga mit Pyrrolidinyl-Pyridinstruktur treten keine Probleme mit partieller oder gar vollständiger Racemisierung auf.

Ausgehend von der enantiomerenreinen (R)-Pipecolinsäure **(R)-46** entsteht in vier Stufen das (R)-Hydrazon **(R)-48** (Abb. 82).



**Abb. 82:** Synthese des (R)-konfigurierten Dihydrotriazins **(R)-135** ausgehend von enantiomerenreiner (R)-Pipecolinsäure **(R)-46**.

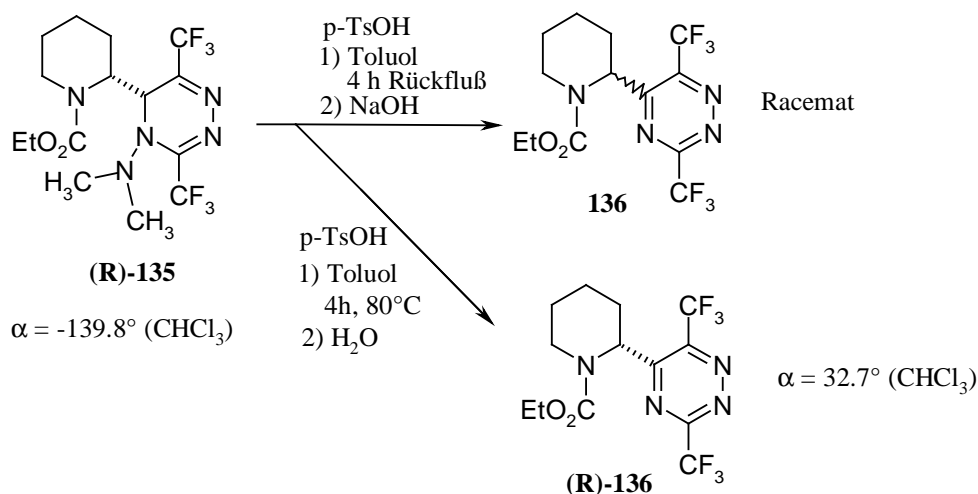


Alle Verbindungen weisen eine optische Aktivität auf. Die Enantiomerenreinheit ließ sich mangels eines geeigneten Verschiebungsreagenzes mittels der NMR-Spektroskopie nicht bestimmen.

Bei der Umsetzung des Hydrazons **(R)-48** mit Fluortetrazin **40** entsteht nach [4+2]-Cycloaddition und –reversion das Dihydrotriazin **(R)-135** (Abb. 82).

Wie bei der racemischen Verbindung wird anschließend Dimethylamin in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure in siedendem Toluol und nachfolgender basischer Aufarbeitung mit Natriumhydroxid abgespalten. Bei diesen Bedingungen geht allerdings die chirale Information verloren. Es wird racemisches 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** isoliert. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu dem Ergebnis, das bei Verwendung des entsprechenden Pyrrolidinderivats <sup>105</sup> erhalten wird. Hier setzt weder vollständige noch partielle Racemisierung ein.

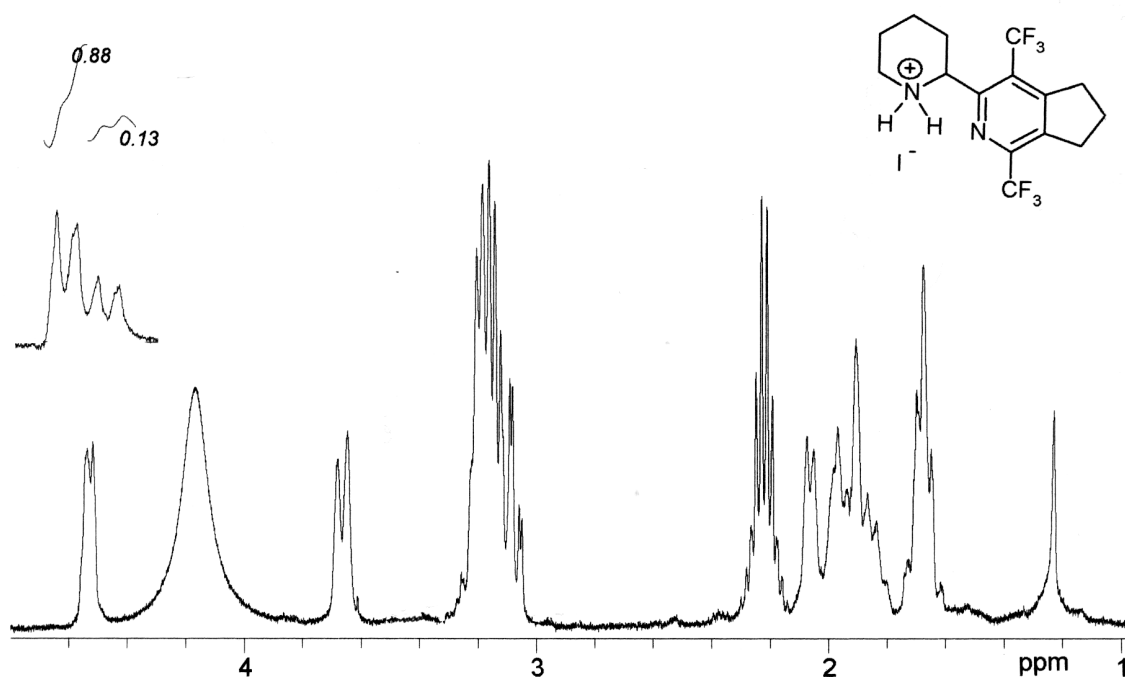
Um enantiomerenreines Triazin **(R)-136** zu erhalten, müssen die Reaktionsbedingungen variiert werden. Die Eliminierung des Dimethylamins wird dahingehend geändert, daß die Reaktion in Toluol bei 80 °C mit anschließender wäßriger Aufarbeitung (*ohne* Base) durchgeführt wird (Abb. 83).



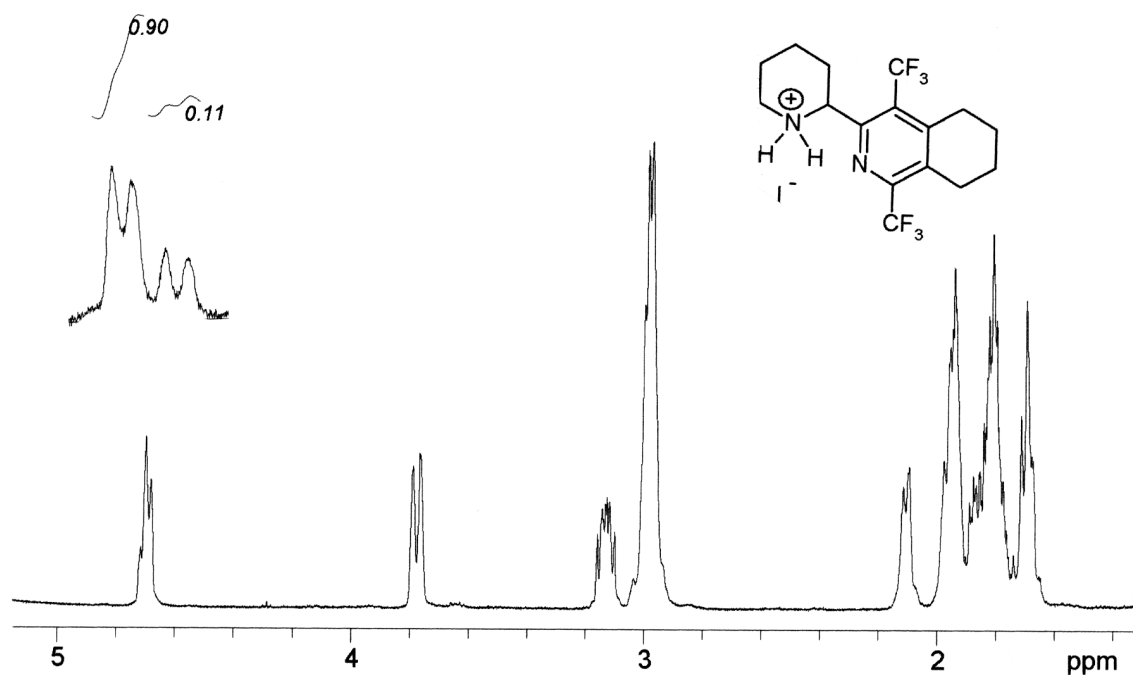
**Abb. 83:** Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Dimethylamineliminierung von **(R)-135** zu racemischem bzw. enantiomerenreinem Triazin **136** bzw **(R)-136**.

Das 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin **136** wird anschließend mit Ethylvinylether **139** und den Enaminen **137** und **138** zu den geschützten Anabasinanaloga **(R)-140**, **(R)-141** und **(R)-142** umgesetzt. Auch hier steht kein geeignetes Verschiebungsreagenz zur NMR-

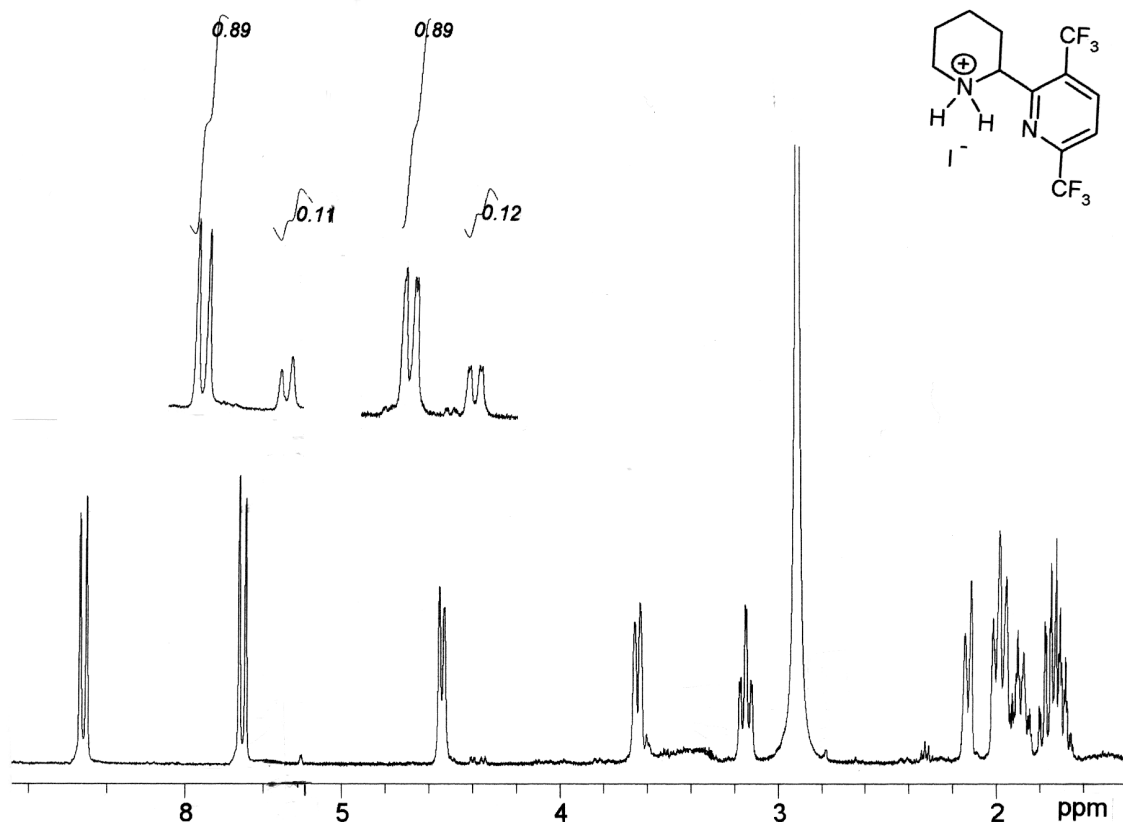




**Abb. 85:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) des (2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-hydroiodids (**R**)-144a mit (oben) und ohne (unten) Shiftreagenz 126.



**Abb. 86:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) des (2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-hydroiodids (**R**)-145a mit (oben) und ohne (unten) Shiftreagenz 126.



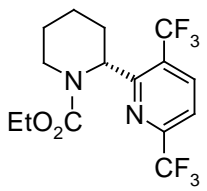
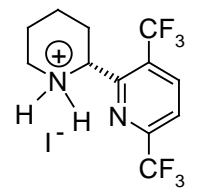
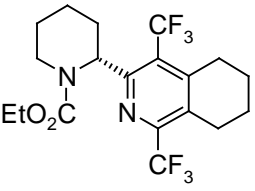
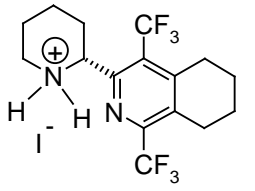
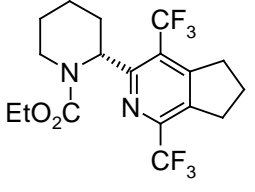
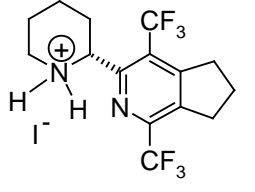
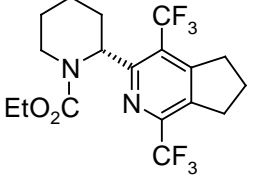
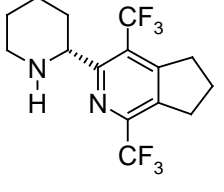
**Abb. 87:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ) des (2R)-2-(Piperidin-2-yl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin-hydroiodids **(R)-143a** mit (oben) und ohne (unten) Shiftreagenz R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat **126**.

Bei keiner der drei Verbindungen ist die Enantiomerenreinheit erhalten geblieben. Die Enantiomerenverhältnisse variieren von 88:12 (R:S) (**(R)-144a**) bis 90:10 (R:S) (**(R)-145a**). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen wird bei Nicotinanaloga mit Pyrrolidinyl-Pyridinstruktur keine Racemisierung beobachtet<sup>105</sup>.

Zu Vergleichszwecken wird das anellierte Pyridinderivat **(R)-144** durch Entschützung *mit* nachfolgender ammoniakalischer Aufarbeitung hergestellt. In diesem Fall entsteht statt des Hydroiodids die freie Base **(R)-144**. Auch hier resultiert bei  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopischen Untersuchungen mit dem Shiftreagenz **126** annähernd das gleiche Enantiomerenverhältnis (82:18 (R:S)) wie beim Hydroiodid **(R)-144a** (88:12 (R:S)). Da bei der Entschützung *mit* anschließender ammoniakalischer Aufarbeitung die freie Base **(R)-144** nicht als Racemat anfällt, sondern annähernd im gleichen Enantiomerenverhältnis wie das Hydroiodid **(R)-144a** bei der Entschützung *ohne* ammoniakalische Aufarbeitung, kann die beobachtete partiell eingetretene Racemisierung nicht durch den basischen Charakter des Piperidinringes bedingt sein.

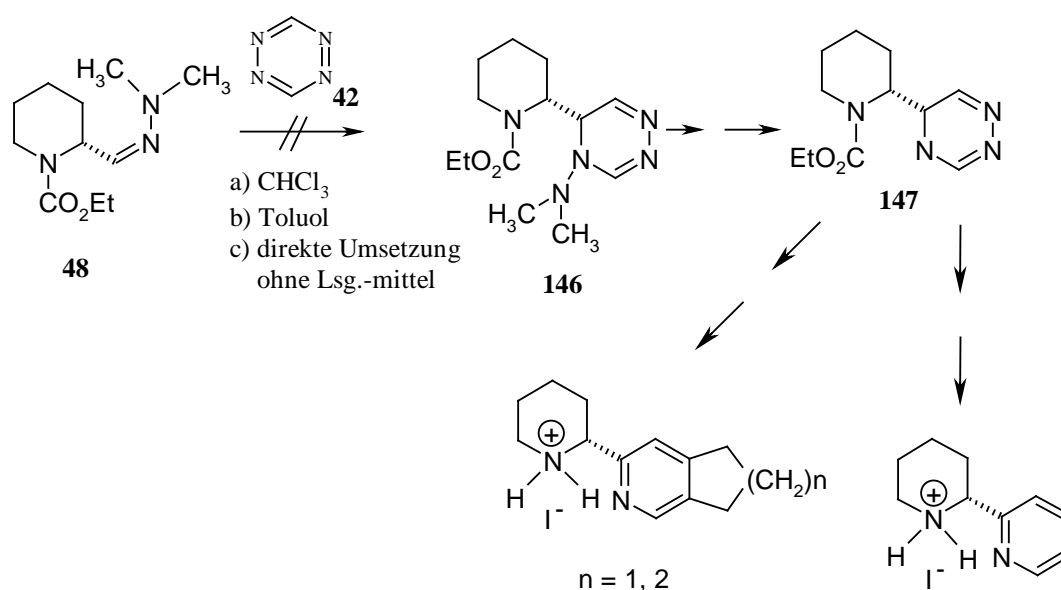
Tab. 12 gibt eine Übersicht über die bei der Entschützung erhaltenen Produkte, Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse.

**Tab. 12:** Übersicht über die bei der Entschützung von ethoxycarbonylgeschützten (R)-Anabasinanaloga mit Piperidinyl-pyridinstruktur erhaltenen Produkte, Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und Enantiomerenverhältnisse.

Edukt	Produkt	Reaktionsbedingungen/ Ausbeute	Enantiomeren- verhältnis
 <p><b>(R)-140</b></p>	 <p><b>(R)-143a</b></p>	TMSI, Chloroform, MeOH, 50%	89:11
 <p><b>(R)-142</b></p>	 <p><b>(R)-145a</b></p>	TMSI, Chloroform, MeOH, 62%	90:10
 <p><b>(R)-141</b></p>	 <p><b>(R)-144a</b></p>	TMSI, Chloroform, MeOH, 80%	88:12
 <p><b>(R)-141</b></p>	 <p><b>(R)-144</b></p>	TMSI, Chloroform, MeOH/NH <sub>3</sub> 62%	82:18

Die hier dargestellten Anabasinanaloge mit Piperidinyl-Fluorpyridinstruktur (**R**)-**143a** – (**R**)-**145a** weisen größere Enantiomerenverhältnisse auf als die in Abschnitt 4.5 dargestellten (**R**)- bzw. (**S**)-Anabasinanaloge mit Piperidinyl-Fluorpyridazinstruktur (**R**)-**123** (70:30 (R:S)) und (**S**)-**123a** (70:30 (S:R)). Vollständige Racemisierung wird dagegen nur bei (**R**)- bzw. (**S**)-Anabasinanaloge mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur (**R**)-**119a** und (**S**)-**119a** beobachtet (s. Abschnitt 4.5).

Um diesen Sachverhalt zu klären bietet sich die Umsetzung des (**R**)-Hydrazons (**R**)-**48** mit H-Tetrazin **42** und anschließender Dimethylaminabspaltung zum 5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin (**R**)-**147** an. Dieses könnte dann mit Enaminen und Ethylvinylether umgesetzt und anschließend entschützt werden (Abb. 88). Das Enantiomerenverhältnis, in dem die Anabasinanaloge hierbei anfallen, könnte unter Umständen zur Klärung der Ursachen der Racemisierung beitragen. Leider erweist sich die Reaktivität des Hydrazons (**R**)-**48** auch bei Variationen des Lösungsmittels (und damit der Reaktionstemperatur) einschließlich der lösungsmittelfreien Umsetzung als nicht ausreichend für eine inverse Diels-Alder-Reaktion mit H-Tetrazin **42**.



**Abb. 88:** Geplante Umsetzung des Hydrazons (**R**)-**48** mit H-Tetrazin **42** und Folgereaktionen.

Eine Erklärung für die beobachteten unterschiedlichen Enantiomerenverhältnisse von bioisosteren Pyridazin- (70:30) und Pyridinderivaten (~ 90:10) des Anabasins kann auch hier mit der acidifizierenden Wirkung der aromatischen Ringsysteme auf das am

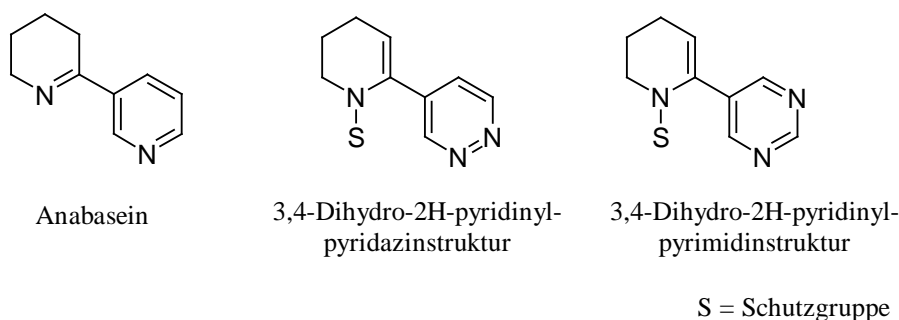
stereogenen Zentrum gebundene Proton H-2' gegeben werden. Ein Pyridazinring mit zwei Stickstofffunktionen sollte einen stärkeren (-)-I-Effekt und (-)-M-Effekt auf dieses Proton ausüben als der Pyridinring mit nur einem Stickstoffatom. Die acidifizierende Wirkung wäre damit schon deutlich geringer. Die Anordnung des Fluorpyridinrings zur durch die Atome N-1', C-2' und C-3' aufgespannte Ebene und damit der Torsionswinkel  $\tau_1$  (Abb. 67) sollte im deprotonierten Zustand allerdings mit der des Fluorpyridazinderivats ( $\tau_1 = -20,4^\circ$ ) (s. Abb. 70 und 71, rechts) vergleichbar sein. Das Auftreten von Racemisierung ist bei diesem Winkel durch die verminderte Stabilität des intermediären Anions nicht zu erwarten. Insofern kann bei Anabasinanaloga mit Pyridinstruktur verglichen mit denen des Pyridazintyps ein größeres Enantiomerenverhältnis vorhergesagt werden. Dieses steht im Einklang mit den Beobachtungen.

Ein Enantiomerenverhältnis von 90:10 bei annähernd allen Hydroiodiden der Pyridinderivate des Anabasins könnte möglicherweise seine Ursache einerseits in der nicht vollständigen Enantiomerenreinheit der verwendeten (R)- bzw. (S)-Pipicolinsäure haben, die durch Vergleich des Literaturdrehwinkels ( $\alpha = 27^\circ$ ) mit dem gemessenen Drehwinkel bestimmt wurde. Eine Abweichung von ca.  $3^\circ$  liegt im Bereich der Meßgenauigkeit des verwendeten Gerätes und würde lediglich einen 90 proz. Enantiomerenüberschuß bedeuten. Dieses würde einem Enantiomerenverhältnis von 95:5 entsprechen. Andererseits muß der verbleibende Anteil der Racemisierung bei den Pyridinderivaten im Gegensatz zum Pyridazinderivat 119 (s. Abschnitt 4.5, S.64) nicht zwingenderweise durch den Entschützungsprozess hervorgerufen werden, sondern kann schon in einer oder mehreren vorherigen Stufen eingetreten sein.

## 6. Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- und 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur aus Anabaseinanaloga

In diesem Kapitel soll eine Synthesestrategie entwickelt werden, die in wenigen Stufen den Zugang zu neuen Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- sowie 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur eröffnet.

Hierzu soll von *Anabaseinanaloga* ausgegangen werden. *Anabaseinanaloga* sind neue potentielle nicotinsche Acetylcholinrezeptor-Liganden und damit attraktiv. Es sollen hier Verbindungen mit 3,4-Dihydro-2H-pyridinyl-pyridazin- bzw. -pyrimidinstruktur<sup>(\*)</sup> vorgestellt werden. Sie stellen *Anabaseinanaloga* dar, in denen keine Imin- sondern eine Enaminstruktur und zudem kein Pyridin, sondern ein dazu bioisosteres Pyridazin- bzw. Pyrimidinringsystem vorliegt (Abb. 89).



**Abb. 89:** Strukturanaloga des *Anabaseins*.

### 6.1 Synthesestrategie

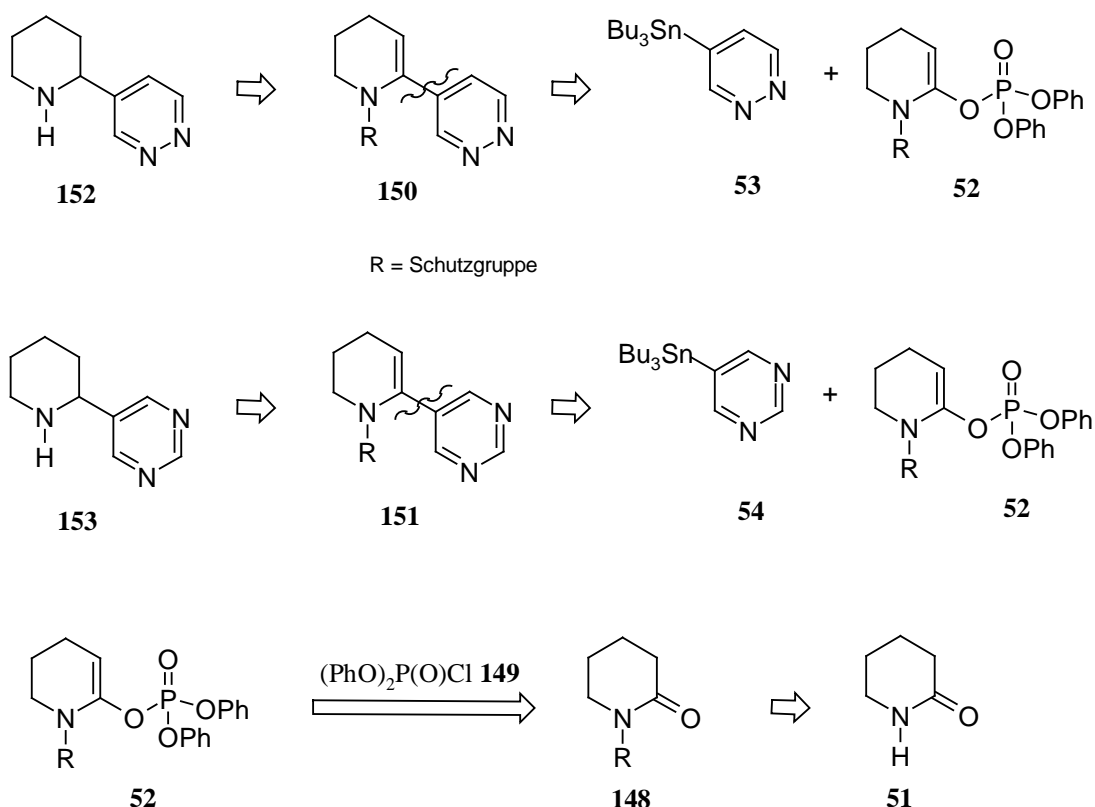
Die Synthese von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- bzw. 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur aus *Anabaseinanaloga* sollte mittels Hydrierung möglich sein.

\* Nomenklatur nach Autonom bzw. Beilstein.



Bei der Darstellung der *Anabaseinanaloga* ist die Stille-Kupplung der zentrale Schritt der Synthesestrategie. Sie repräsentiert eine sehr milde Methode zur C-C-Verknüpfung der beiden Ringsysteme. Retrosynthetisch betrachtet können *Anabaseinanaloga* mit Pyridazin- **150** bzw. Pyrimidinstruktur **151** mittels Stille-Kupplung durch Umsetzung des 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridins **52** (\*) mit Organozinnverbindungen wie z. B. Tributylzinnpyridazin **53** oder Tributylzinnpyrimidin **54** aufgebaut werden (Abb. 90). Das Phosphat **52** kann durch die Reaktion von Valerolactam **51** mit Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** synthetisiert werden. Zu Beginn der Reaktion sollte das Valerolactam **51** mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden ( $\rightarrow$ **148**). Da im letzten Schritt die Hydrierung der *Anabaseinanaloga* erfolgt, wäre eine Schutzgruppe geeignet, die ebenfalls durch Hydrierung entfernt werden kann.

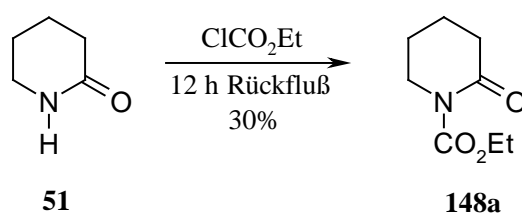
Die Synthese von neuen *Anabasinanaloga* mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- **152** bzw. 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur **153** ist demnach in nur vier Synthesestufen möglich.



**Abb. 90:** Retrosynthetische Planung zur Darstellung von *Anabasinanaloga* mit Pyridazin- **152** bzw. Pyrimidinstruktur **153** durch Stille-Kupplung von **53** bzw. **54** mit **52** als zentralem Schritt.

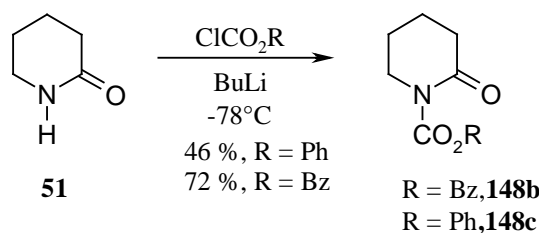
## 6.2 Synthese von 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin

Die Synthese von *Anabasein*analoga mit 3,4-Dihydro-2H-pyridinyl-pyridazin- **150** bzw. -pyrimidinstruktur **151** mit einer Stille-Kupplung als zentralem Schritt führt über das geschützte 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin **52**. Ausgangsprodukt für dieses Phosphat ist das Valerolactam **51**, das zunächst geschützt werden muß. Hierzu stehen eine Reihe von Carbamatschutzgruppen zur Verfügung. Beispielsweise kann die Stickstofffunktion als Ethylcarbamat (EOC) geschützt werden. Hierfür wird das Lactam nach einer Vorschrift von Gauthier <sup>117</sup> mit Chlorameisensäureethylester in siedendem Toluol in das N-Ethoxycarbonyl- $\delta$ -valerolactam **148a** übergeführt (Abb. 91).



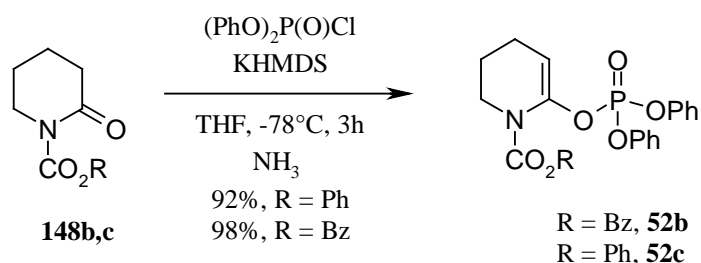
**Abb. 91:** Bildung des EOC-geschützten Valerolactams **148a**.

Auch die phenyloxycarbonyl- und benzyloxycarbonyl-geschützten Valerolactame **148b** und **148c** sind leicht zugänglich. Die Umsetzung des Lactams erfolgt hierbei mit Chlorameisensäurephenylester bzw. Chlorameisensäurebenzylester in trockenem THF und Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$  (Abb. 92) <sup>118</sup>.



**Abb. 92:** Darstellung des benzyloxycarbonyl- (**148b**) bzw. phenyloxycarbonylgeschützten Valerolactams (**148c**).

Diese geschützten Valerolactame **148a-c** müssen im nächsten Schritt zum geschützten 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin **52** umgesetzt werden. Das wachsende Interesse am Gebrauch von Vinylphosphaten oder -triflaten beruht auf der einfachen Darstellungsmöglichkeit aus Carbonylverbindungen und bietet durch die Vorteile von literaturbekannten Methoden zur regioselektiven Bildung <sup>119,120</sup> eine attraktive Alternative. Die Phosphate zeichnen sich im Vergleich zu den entsprechenden Triflaten <sup>121-125</sup> durch eine vereinfachte Handhabbarkeit aufgrund ihrer größeren Stabilität und ihrer leichteren Isolierbarkeit aus <sup>126</sup>. Außerdem sind sie erheblich kostengünstiger herzustellen. Der 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurephenylester **52c** ist literaturbekannt <sup>126</sup> und kann durch die Umsetzung des phenyloxycarbonylgeschützten Valerolactams **148c** mit Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** und Kaliumhexamethyldisilazan-Lösung (KHMDS) in trockenem THF bei  $-78^\circ\text{C}$  und anschließender basischer Aufarbeitung gewonnen werden (Abb. 93). Die Ausbeute der Reaktion beträgt 92%.



**Abb. 93:** Umsetzung der Lactame **148b** und **148c** zu den Vinylphosphaten **52b** und **52c**.

Mit der gleichen Methode gelingt die Darstellung des benzyloxycarbonylgeschützten Phosphats **52b** mit 98% Ausbeute.

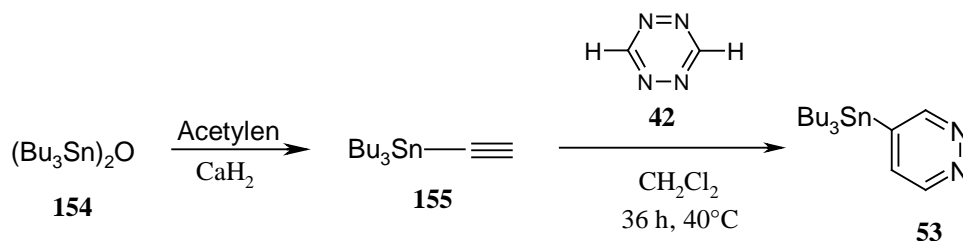
Der 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäureethylester **52a** ist nach dieser Methode trotz Variation der Reaktionszeiten und der Aufarbeitung nicht zugänglich.

Es ist somit gelungen, die benzyl- bzw. phenyloxycarbonylgeschützten Phosphate **52b** und **52c** in einer nur zweistufigen Synthesesequenz aus dem kostengünstigen Valerolactam **51** darzustellen. Sie besitzen eine exzellente Abgangsgruppe (Phospat) und sollten deswegen in der Lage sein, übergangsmetallkatalysierte Kupplungsreaktionen mit Nucleophilen eingehen zu können.

### **6.3 Umsetzung des 6-(Diphenoxyphosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridins mit Tributylzinnpyridazin und Tributylzinnpyrimidin**

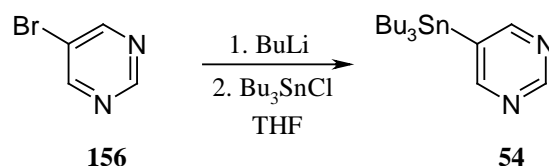
Die Umsetzung der Phosphate **52b** und **52c** mit Tributylzinnpyridazin **53** und Tributylzinnpyrimidin **54** soll durch eine Stille-Kupplungsreaktion<sup>36-39</sup> erfolgen. Bei dieser unter Katalyse von Übergangsmetallen verlaufenden Kreuzkupplungsreaktion von organischen Phosphaten, Triflaten oder Halogeniden (Elektrophilen) mit Stannanen (Nucleophilen) wird der organische Rest des Elektrophils mit einem der Substituenten des Stannans verknüpft.

Das für die Kupplung mit den Phosphaten **52b** und **52c** benötigte Tributylzinnpyridazin **53** wird nach einer Vorschrift von Kleiner und Neumann<sup>127</sup> in zwei Stufen aus Tributylzinnoxid **176** hergestellt. Dieses reagiert mit Calciumhydrid und Acetylen in N-Methylpyrrolidin zur Tributylzinnacetylenverbindung **153**, die anschließend mit H-Tetrazin **42** in trockenem Dichlormethan zum Tributylzinnpyridazin **53** umgesetzt wird (Abb. 94).



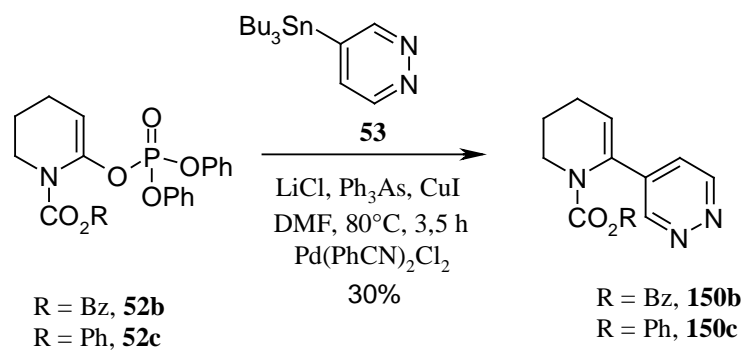
**Abb. 94:** Darstellung von Tributylzinnpyridazin **53**.

Die Synthese des Tributylzinnpyrimidins **54** erfolgt nach einer Vorschrift von Arukwe <sup>128</sup>, indem 5-Brompyrimidin **156** in trockenem THF zunächst bei  $-85^\circ\text{C}$  mit Butyllithium und anschließend bei Raumtemperatur mit Tributylzinnchlorid umgesetzt wird (Abb. 95).



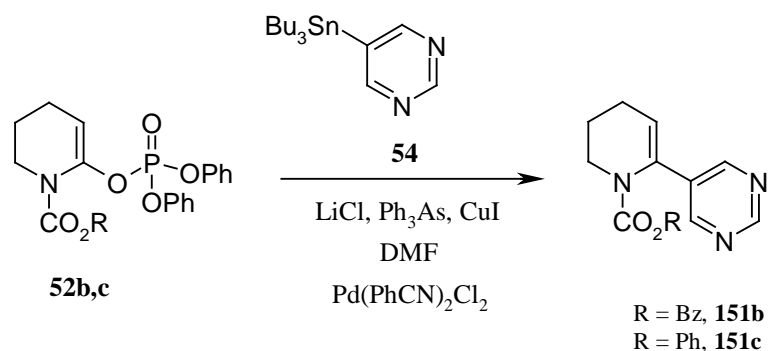
**Abb. 95:** Darstellung von Tributylzinnpyrimidin **54**.

Nach der Synthese aller Ausgangsverbindungen erfolgt die Kreuz-Kupplung der Phosphate **52b** bzw. **52c** mit Tributylzinnpyridazin **53**. Die Reaktion wird in trockenem DMF unter Zugabe von Lithiumchlorid, Triphenylarsan, Kupferiodid und dem Katalysator  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$  bei  $80^\circ\text{C}$  durchgeführt <sup>129</sup>. Mit ca. 30% Ausbeute werden die benzyl- bzw. phenyloxycarbonylgeschützten 6-(Pyridazin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridine **150b** bzw. **150c** gewonnen (Abb. 96).



**Abb. 96:** Darstellung der 6-(Pyridazin-4-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridine **150b** und **150c**.

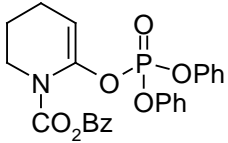
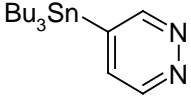
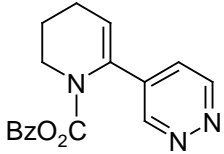
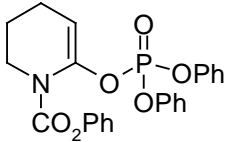
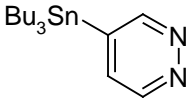
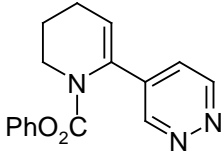
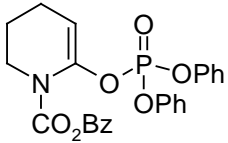
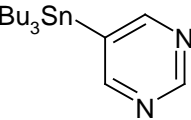
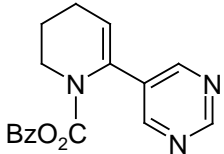
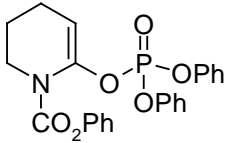
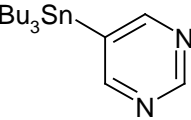
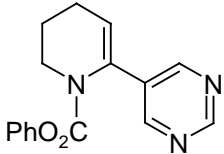
Die als Carbamat geschützten *Anabasein*analoga mit Pyrimidinstruktur **151b** und **151c** werden gleicherart hergestellt (Abb. 97). Die Ausbeuten liegen bei 26% (**151b**) bzw. 42% (**151c**).



**Abb. 97:** Darstellung der 6-(Pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydro-2H-pyridine **151b** und **151c**.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Stille-Kupplungen der Phosphate **52b** bzw. **52c** mit Tributylzinnpyridazin **53** und Tributylzinnpyrimidin **54** zeigt Tab. 13.

**Tab. 13:** Übersicht über die mittels Stille-Kupplung erhaltenen Anabaseinanaloga mit Pyridazin- bzw. Pyrimidinstruktur.

Phosphat	Organozinn- verbindung	Produkt	Ausbeute
 <b>52b</b>	 <b>53</b>	 <b>150b</b>	28%
 <b>52c</b>	 <b>53</b>	 <b>150c</b>	30%
 <b>52b</b>	 <b>54</b>	 <b>151b</b>	26%
 <b>52c</b>	 <b>54</b>	 <b>151c</b>	42%

#### 6.4 Darstellung der Anabasinanaloga aus Anabaseinanaloga

Der abschließende Schritt zur Darstellung von neuen Anabasinanaloga als potentielle Liganden des nicotinischen Acetylcholinrezeptors ist die Hydrierung der C-C-

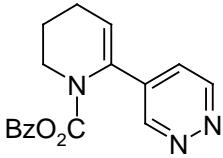
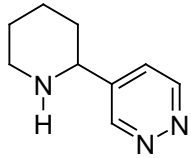
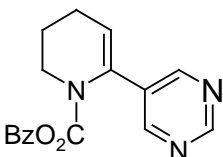
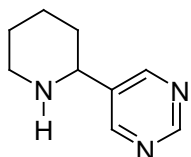
Doppelbindung im 3,4-Dihydro-2H-pyridinring sowie die Abspaltung der Carbamatschutzgruppe. Nach Möglichkeit sollen beide Reaktionen in einem Schritt ablaufen.

Literaturbekannt ist die Entfernung der Benzylcarbamatschutzgruppe durch Hydrierung mit Wasserstoff unter Normaldruck mit Pd/Aktivkohle in Methanol oder Essigsäureethylester <sup>73,130</sup>. Die Phenylcarbamatschutzgruppe läßt sich vorteilhaft mit PtO<sub>2</sub> in Methanol oder Ethanol abspalten <sup>131,132</sup>. Diese Methoden sollten ebenfalls zur Hydrierung der C-C-Doppelbindung geeignet sein. Beide Entschützungen führen jeweils zum gleichen Anabasinanalogon.

Die Entfernung der Phenylcarbamatschutzgruppe gelingt entgegen der oben genannten Literaturvorschriften <sup>131,132</sup> auch bei Variation des Lösungsmittels (Methanol, Essigester) und der Katalysatormengen nicht.

Erfolgreich ist hingegen die Hydrierung der benzyloxycarbonylgeschützten Anabaseinanaloga **150b** und **151b** unter Verwendung von Pd/Aktivkohle in Essigester (Tab. 14).

**Tab. 14:** Übersicht über die Ergebnisse der Hydrierung und Entschätzung der Anabaseinanaloga **150b** und **151b**.

Edukt	Produkt	Ausbeute
 <p><b>150b</b></p>	 <p><b>152 (=119)</b></p>	26%
 <p><b>151b</b></p>	 <p><b>153</b></p>	8%

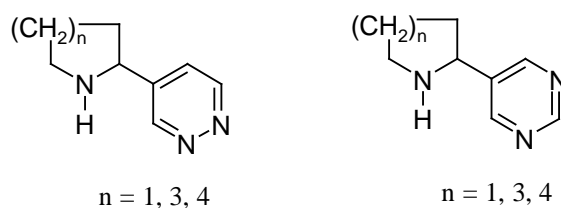


Mit der Entfernung der Schutzgruppe erfolgt gleichzeitig die Hydrierung der C-C-Doppelbindung, so daß am Ende Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin-**152b** bzw. 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur **153b** resultieren. Die geringen Ausbeuten werden von der als Nebenreaktion ablaufenden Hydrierung des aromatischen Pyridazin- bzw. Pyrimidinringes verursacht.

Somit steht eine attraktive Methode zur Darstellung von neuen Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- **152b** bzw. 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur **153b** in nur vier Stufen aus Valerolactam **51** zur Verfügung. Die Ausbeuten müßten allerdings noch optimiert werden, was durch Variation der Reaktionsbedingungen sicherlich möglich sein sollte, aus Zeitmangel jedoch nicht mehr realisiert werden konnte.

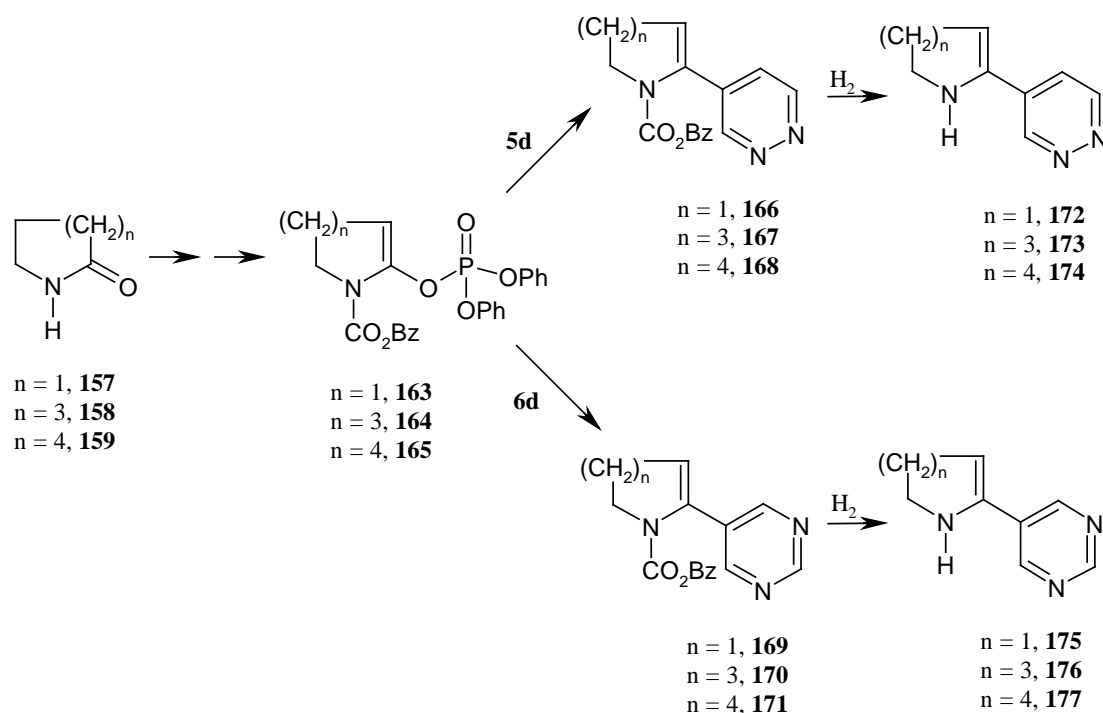
### 6.5 Erweiterung der Synthesestrategie auf 5-Pyrimidin- und 4-Pyridazinderivate mit Fünf-, Sieben- und Achtringen

Die im letzten Abschnitt vorgestellte noch zu optimierende Methode zur Darstellung von Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- bzw. 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur soll nun auf Pyrimidin- und Pyridazinderivate übertragen werden, die anstatt eines sechsgliedrigen Piperidinrings einen stickstoffhaltigen Fünf-, Sieben- oder Achtring aufweisen (Abb. 98).



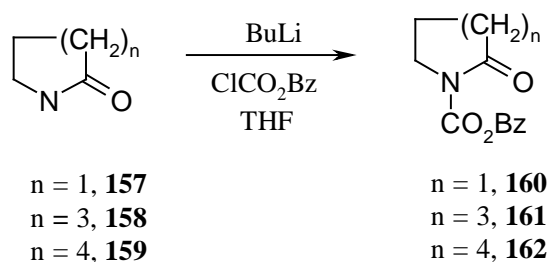
**Abb. 98:** Neue Pyrimidin- und Pyridazinderivate mit N-haltigem Fünf-, Sieben- oder Achtring als Substituenten.

Die Synthesen der gewünschten Zielverbindungen **172-177** gehen von den Lactamen Pyrrolidinon **157**,  $\epsilon$ -Caprolactam **158** und Azacyclooktanon **159** aus. Die verfolgten Strategien sind in Abb. 99 gezeigt.



**Abb. 99:** Synthesefolgen zur Gewinnung von mit Fünf-, Sieben- oder Achtringen verknüpften Pyridazin- bzw. Pyrimidinderivaten mittels Stille-Kupplung.

Die Lactame Pyrrolidinon **157**,  $\epsilon$ -Caprolactam **158** und Azacyclooktanon **159** werden zunächst mit Chlorameisensäurebenzylester und Butyllithium in THF in ihre entsprechenden benzyloxycarbonylgeschützten Lactame **160**, **161** und **162** übergeführt (Abb. 100) 118.



**Abb. 100:** Darstellung der benzyloxycarbonylgeschützten Fünf-, Sieben- und Achtringlactame **160**, **161** und **162**.

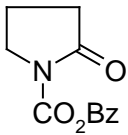
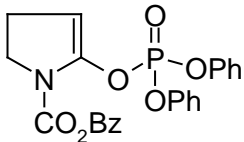
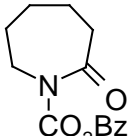
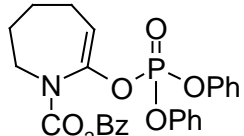
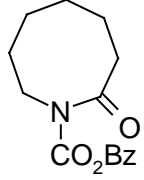
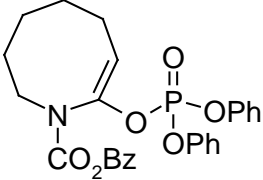
Tab. 15 gibt eine Übersicht über die eingesetzten Lactame, die resultierenden geschützten Lactame sowie die jeweiligen Ausbeuten.



Aufgrund der Empfindlichkeit der Phosphate wird auf ihre Isolierung verzichtet. Sie werden sofort weiter umgesetzt.

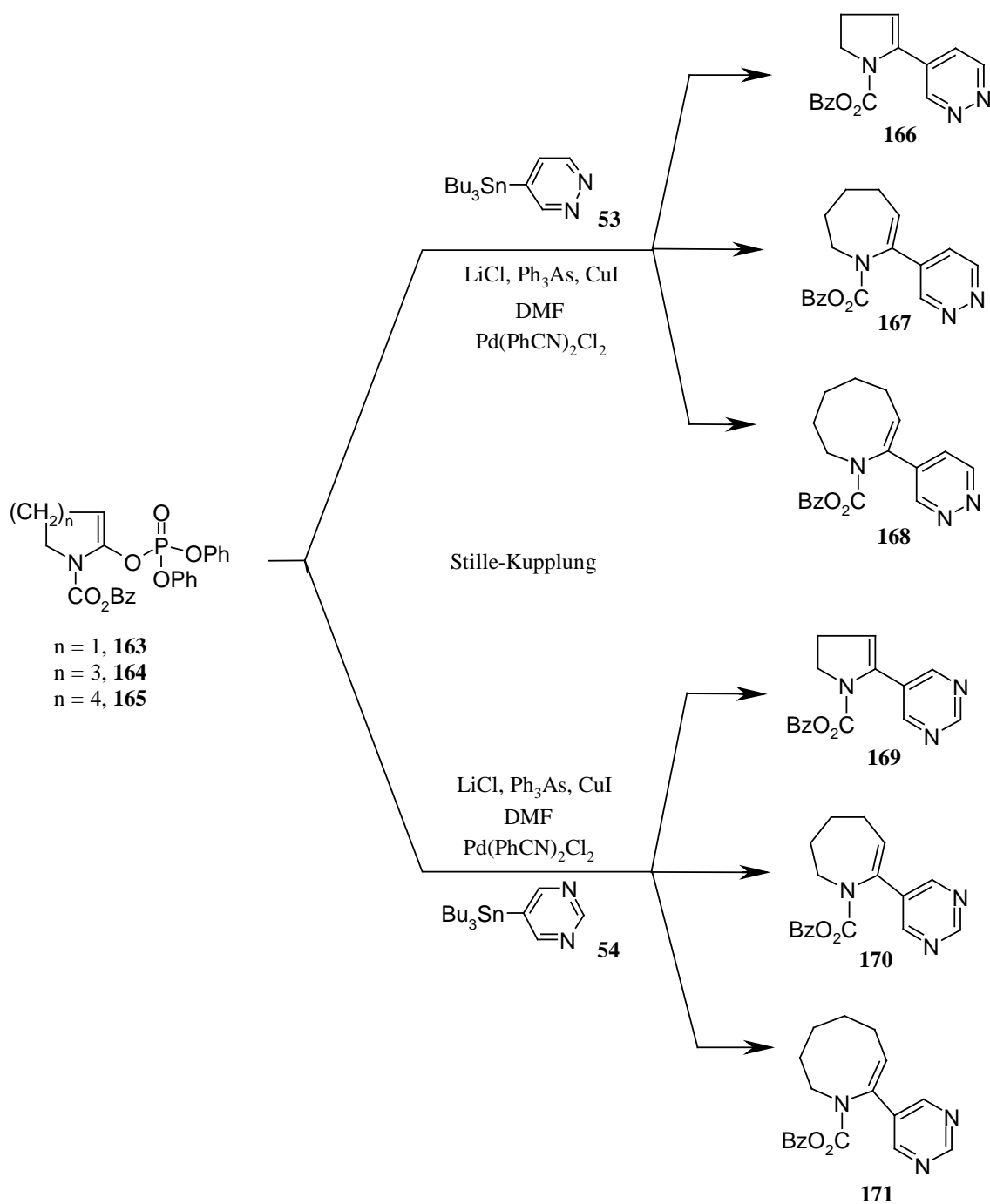
In Tab. 16 ist eine Übersicht über die eingesetzten Edukte, die erhaltenen Produkte sowie die erreichten Ausbeuten dargestellt.

**Tab. 16:** Übersicht über eingesetzte Lactame, erhaltene Phosphate sowie erreichte Ausbeuten.

Lactam	Phosphat	Ausbeute <sup>a)</sup>
 <b>160</b>	 <b>163</b>	97%
 <b>161</b>	 <b>164</b>	88%
 <b>162</b>	 <b>165</b>	88%

a) Rohausbeuten

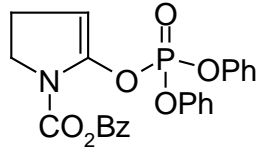
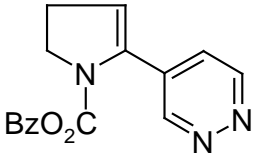
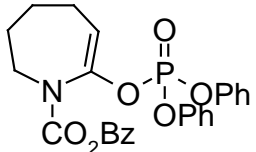
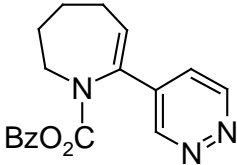
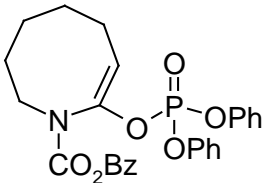
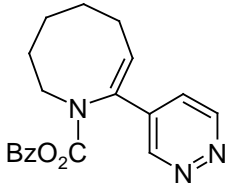
Die synthetisierten Phosphate **163-165** werden in einer Stille-Kupplung in trockenem DMF unter Zugabe von Lithiumchlorid, Triphenylarsan, Kupferiodid und dem Katalysator Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 80 °C mit den Organostannanen Tributylzinnpyridazin **53** und Tributylzinnpyrimidin **54** umgesetzt (Abb. 102). Die Reaktionen verlaufen analog der in Abschnitt 6.3 vorgestellten Bildung der Anabasinanaloga **150b** und **151b** ab.



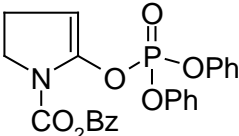
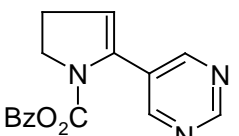
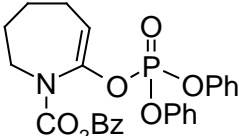
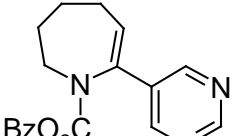
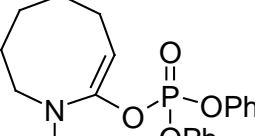
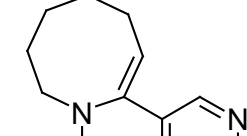
**Abb. 102:** Stille-Kupplung der Phosphate **163-165** mit Tributylzinnpyridazin **53** und Tributylzinnpyrimidin **54**.

Die Umsetzungen der Phosphate **163-165** mit Tributylzinnpyrimidin **54** verlaufen dabei im allgemeinen mit höheren Ausbeuten als diejenigen mit Tributylzinnpyridazin **53**. Tab. 17 und Tab. 18 geben Übersichten über die eingesetzten Phosphate, die erhaltenen *Anabasein*analoga und die jeweiligen Ausbeuten.

**Tab. 17:** Übersicht über die Edukte, Produkte und Ausbeuten der Stille-Kupplung zwischen den Phosphaten **163-165** und Tributylzinnpyridazin **53**.

Phosphat	Anabasinanalogon	Ausbeute
 <b>163</b>	 <b>166</b>	9%
 <b>164</b>	 <b>167</b>	18%
 <b>165</b>	 <b>168</b>	6%

**Tab. 18:** Übersicht über die Edukte, Produkte und Ausbeuten der Stille-Kupplung zwischen den Phosphaten **163-165** und Tributylzinnpyrimidin **54**.

Phosphat	Produkt	Ausbeute
 <p style="text-align: center;"><b>163</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>169</b></p>	32%
 <p style="text-align: center;"><b>164</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>170</b></p>	61%
 <p style="text-align: center;"><b>165</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>171</b></p>	15%

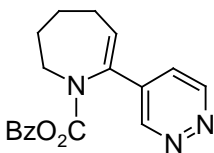
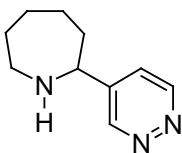
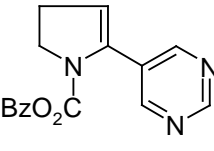
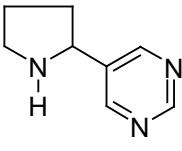
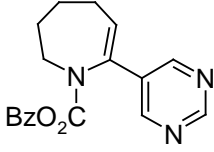
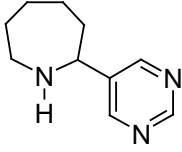
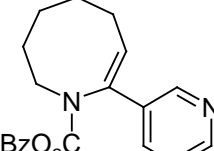
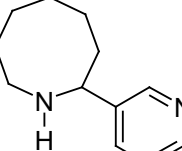
Die Umwandlung des *Anabaseingerüsts* in das Anabasingrundgerüst sowie die Entfernung der Schutzgruppe sollte gleichzeitig durch Hydrierung mit Wasserstoff unter Verwendung von Pd/Aktivkohle gelingen.

Wie in Abschnitt 6.4 beschrieben, ist die Ausbeute dieses Schrittes wegen unvermeidlicher Nebenreaktionen gering. Deswegen wurde bei den nur in sehr geringen Mengen anfallenden Pyridazinverbindungen **166** und **168** (vergl. Tab. 17) auf die abschließende Hydrierung verzichtet.

Die Pyridazinverbindung **167** sowie alle Pyrimidinverbindungen **169-171** werden mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/Aktivkohle erfolgreich hydriert und entschützt. Wegen bisher nicht optimierter Bedingungen sind die Ausbeuten gering.

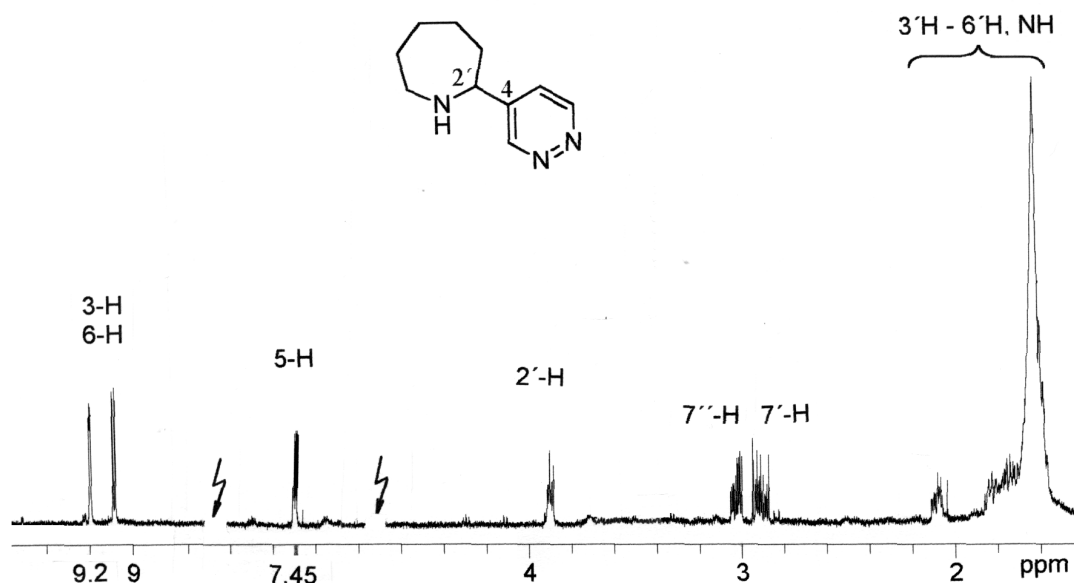
Die Ergebnisse der Hydrierungen von **167** und **169-171** sind in Tab. 19 dargestellt.

**Tab. 19:** Übersicht über die eingesetzten *Anabaseinanaloga*, die erhaltenen *Anabasinanaloga* und die jeweiligen Ausbeuten.

Anabaseinanaloga	Anabasinanaloga	Ausbeute
 <p><b>167</b></p>	 <p><b>173</b></p>	13%
 <p><b>169</b></p>	 <p><b>175</b></p>	5%
 <p><b>170</b></p>	 <p><b>176</b></p>	14%
 <p><b>171</b></p>	 <p><b>177</b></p>	26%

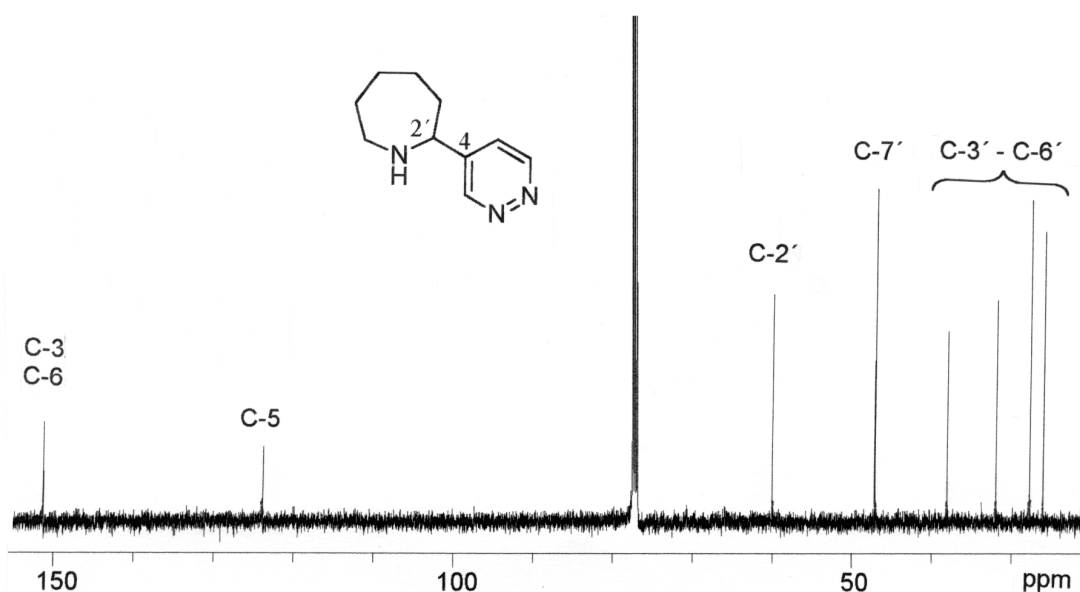
In den Abb. 103-105 und Abb. 106-108 sind jeweils ein charakteristisches  $^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum sowie das jeweilige Massenspektrum der Verbindungen **173** und **176** als Vertreter der Pyrimidin- bzw. Pyridazinderivate zu sehen.





**Abb. 103:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des 2-Pyridazin-4-yl-azepans **173**.

Sehr charakteristisch für die Pyridazinverbindungen vom Typ **173** sind im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum zwei Signale zwischen 9.0 und 9.2 ppm der *zwei* direkt zu den aromatischen N-Atomen benachbarten Protonen 3-H und 6-H sowie ein Signal des 5-H ohne unmittelbaren aromatischen N-Nachbarn um 7.5 ppm. Die drei zum nichtaromatischen Stickstoff benachbarten Protonen - hier 2'-H, 7'-H und 7''-H - ergeben einzelne Signale im Bereich zwischen 2.8 und 4.0 ppm. Die restlichen Protonen ergeben jeweils zusammen ein Signal unter 2.2 ppm (Abb. 103).



**Abb. 104:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des 2-Pyridazin-4-yl-azepans **173**.

Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sind die charakteristischen Signale für die zwei unmittelbar zu den aromatischen N-Atomen benachbarten C-Atome C-3 und C-6 um 150 ppm sowie das des C-5-Atoms ohne direkten N-Nachbarn um 125 ppm zu sehen. Das quartäre C-4-Atom ist üblicherweise nur ein Signal geringer Intensität, so daß es im abgebildeten Spektrum bei der geringen Peakhöhe nicht zu erkennen ist. Die direkt am Stickstoff gebundenen Atome, hier C-2' und C-7', sind an ihren Signalen zwischen 60 und 45 ppm zu erkennen. Die restlichen Signale der nichtaromatischen C-Atome befinden sich unter 40 ppm (Abb. 104).

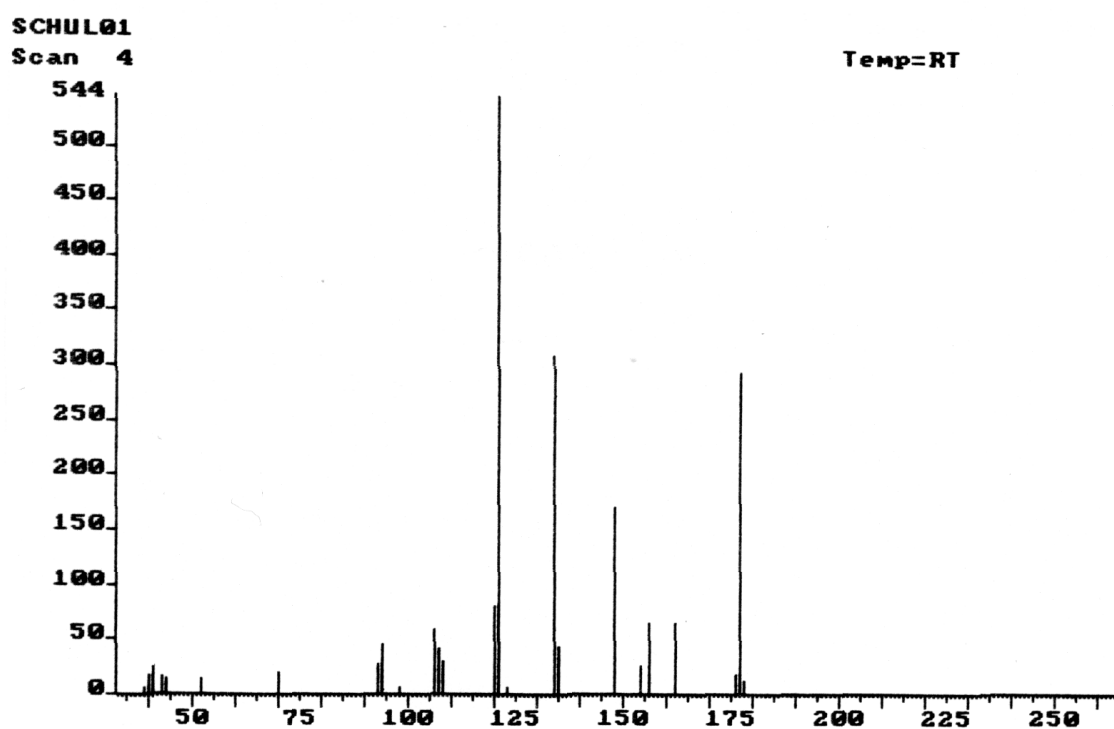


Abb. 105: Massenspektrum des 2-Pyridazin-4-yl-azepans **173**.

Die Massenspektren der Pyridazinverbindungen weisen - abgesehen vom jeweiligen  $\text{M}^+$ -Peak in diesem Fall bei  $m/z = 177$  - charakteristische gleichmäßige Muster auf, die durch Abspaltung der einzelnen  $\text{CH}_2$ -Gruppen hervorgerufen werden (Abb. 105).

Die Pyrimidin-Verbindungen haben im Vergleich zu den Pyridazinverbindungen nicht nur zwei sondern drei Protonen, die sich an den C-Atomen in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Pyrimidin-N-Atomen befinden. Charakteristisch für Pyrimidinverbindungen des Typs **176** sind die im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum jeweils

zusammen fallenden Signale der Atome 4-H und 6-H zwischen 8.6 und 8.8 ppm sowie das Signal eines einzelnen Protons um 9.0 ppm, das dem 2-H entspricht. Die Signale der drei unmittelbar zum nichtaromatischen Stickstoff benachbarten Protonen sowie die der restlichen Protonen unterscheiden sich in ihrer Lage im Bereich zwischen 2.8 und 4 ppm bzw. unter 2 ppm nicht von denen der Pyridazinverbindungen (Abb. 106).

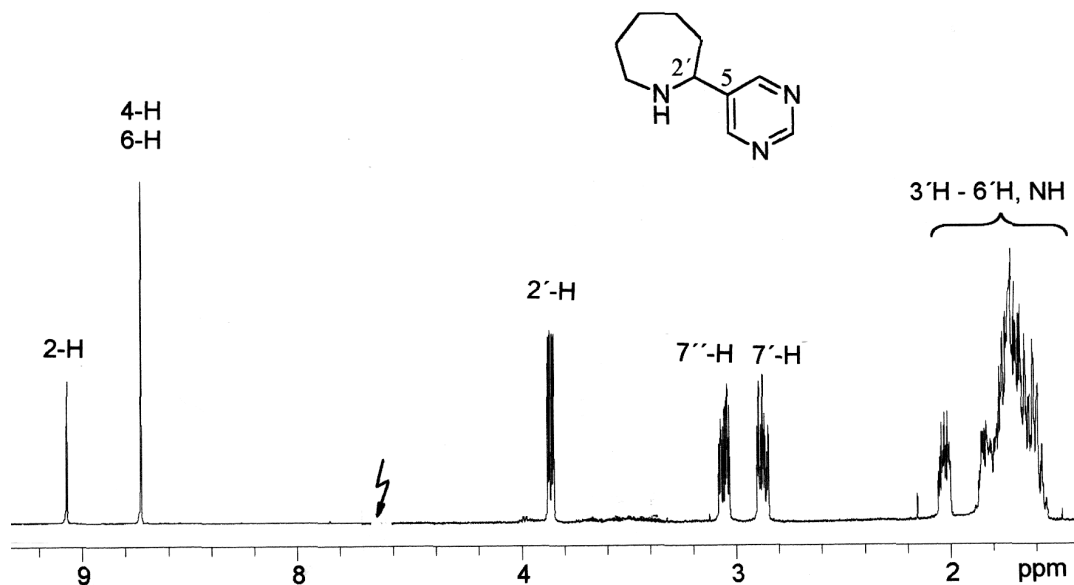


Abb. 106:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 2-Pyrimidin-5-yl-azepans **176**.

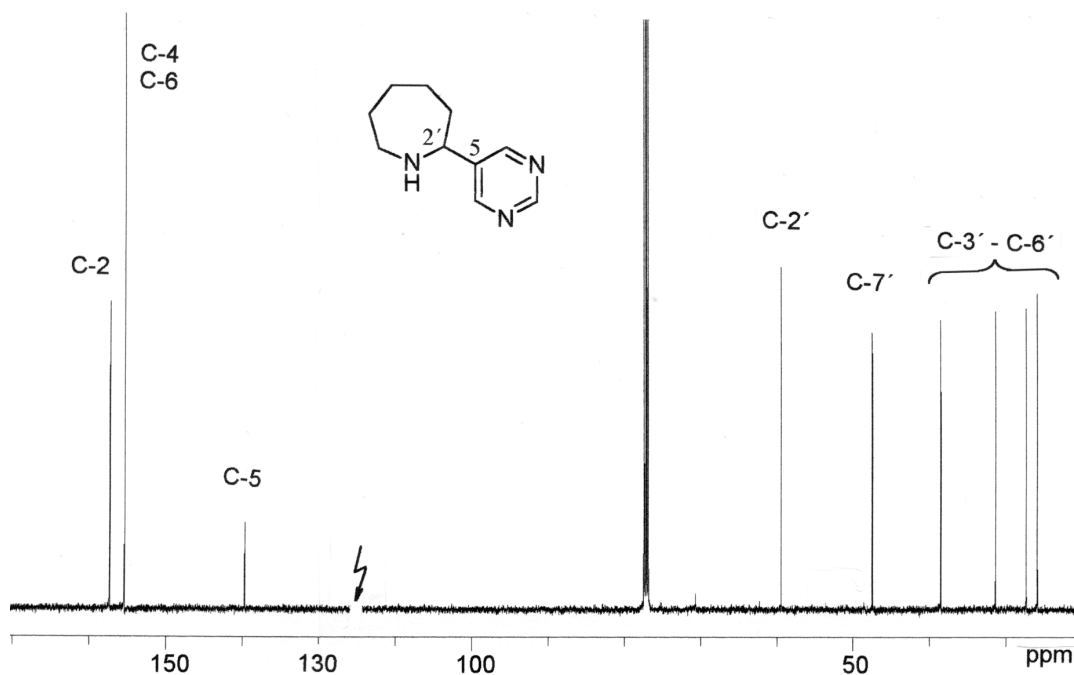


Abb. 107:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des 2-Pyrimidin-5-yl-azepans **176**.

Im  $^{13}\text{C}$ -Spektrum sind die charakteristischen Signale der drei unmittelbar an den N-Atomen des Pyrimidinrings gebundenen C-Atome C-2, C-4 und C-6 zwischen 155 und 160 ppm zu erkennen. Das Signal geringer Intensität des quartären C-5-Atoms ohne direkten aromatischen N-Nachbarn liegt bei 140 ppm. Die Lage der Signale der noch verbleibenden C-Atome unterscheidet sich nicht von der der Pyridazinverbindungen (Abb. 107).

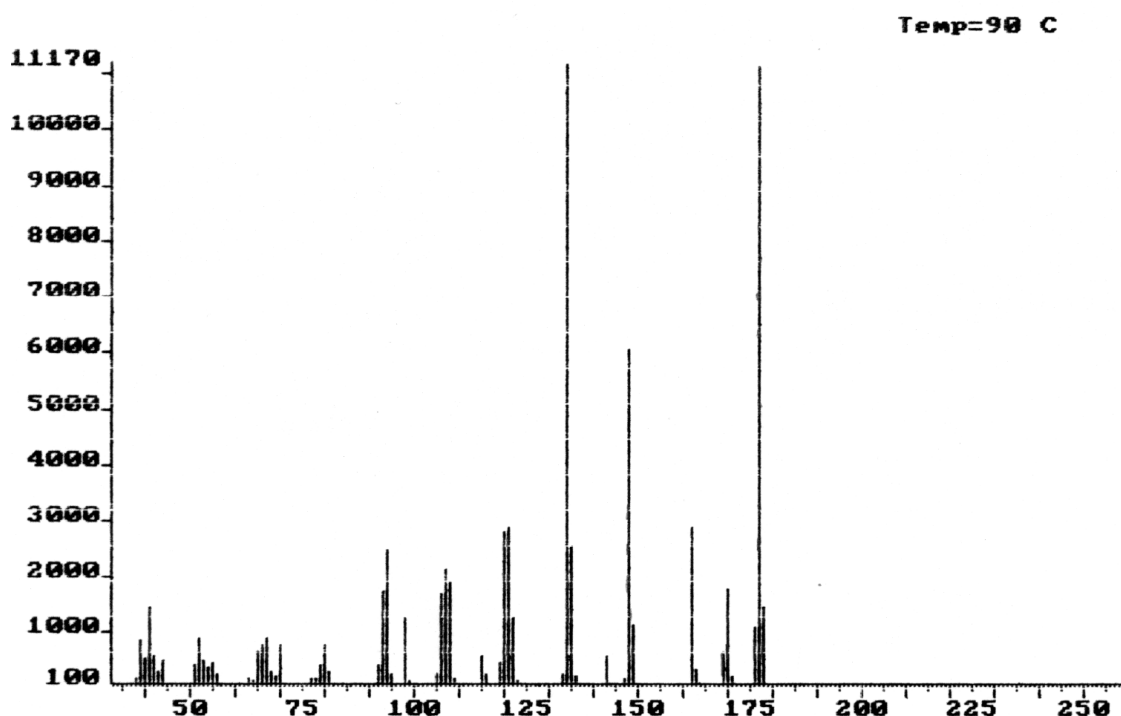


Abb. 108: Massenspektrum des 2-Pyrimidin-5-yl-azepans 176.

Die Massenspektren der Pyrimidinverbindungen weisen neben dem  $\text{M}^+$ -Peak die gleichen  $\text{CH}_2$ -Abspaltungsmuster auf wie sie auch bei den Pyridazinverbindungen zu erkennen sind (Abb. 108).

Somit kann die in Abschnitt 6.3 entwickelte Methode zur Darstellung von Anabasinanaloge aus Lactamen mittels Stille-Kupplung als zentralem Schritt erfolgreich zur Gewinnung von neuen Varianten, die anstelle des Piperidinringes einen N-haltigen Fünf-, Sieben- oder Achtring enthalten, erweitert werden.

Durch die beschriebene Synthesestrategie ist es möglich geworden, in nur vier Stufen erstmals attraktive Anabasinvarianten zu gewinnen, in denen einerseits der Pyridinring durch bioisostere Diazine wie Pyridazin oder Pyrimidin ersetzt ist, andererseits aber

auch der Piperidinring durch einen Pyrrolidin-, Azepan- oder Azocanring. Noch ausstehende Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen sollen zeigen, ob sich die neuen Anabasinanaloga als potente Liganden für nicotinsche Acetylcholinrezeptoren erweisen.

## 7. Zusammenfassung

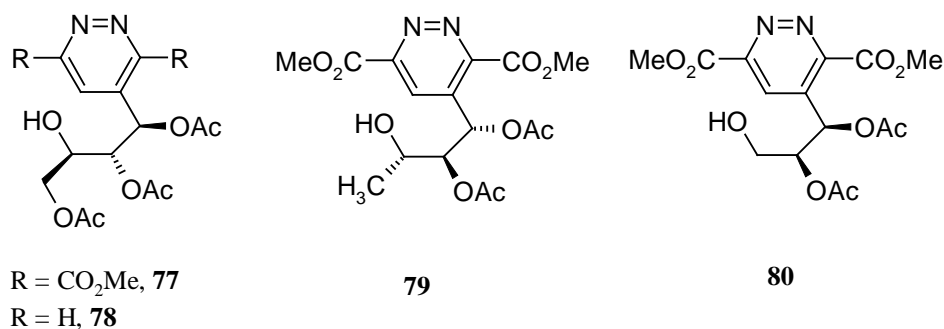
Ziel der vorliegenden Arbeit ist einerseits die Anwendung des Synthesprinzips der [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf zur Gewinnung von neuen, acyclischen C-Nukleosiden mit einem Pyridazinkern als basischem Aglykon. Andererseits sollen bisher unbekannte Anabasinanaloga dargestellt werden, in denen der Pyridinring durch bioisostere Heterarene wie z. B. Pyridazin bzw. Pyrimidin ersetzt, oder auch der Piperidinring durch einen N-haltigen Fünf-, Sieben- oder Achtring variiert ist. Das zugrundeliegende Synthesprinzip folgt aus der retrosynthetischen Spaltung der Zielverbindungen in ein funktionalisierbares Grundgerüst (Zucker- bzw. Piperidinkomponente) und einen aromatischen  $6\pi$ -N-Heterocyclus. Zur Verknüpfung dieser beiden Komponenten dient die invers-gesteuerte Diels-Alder-Reaktion als Schlüsselschritt.

Als zweite Synthesestrategie zu Anabasinanaloga mit Pyridazin- und Pyrimidinstruktur wird die Stille-Kupplung von Enolphosphaten verschiedener Ringgröße mit geeigneten Organostannanen wie Tributylzinnpyridazin bzw. -pyrimidin erfolgreich realisiert.

### 7.1 *Acyclische C-Nukleoside mit Pyridazin als „Aglykon“*

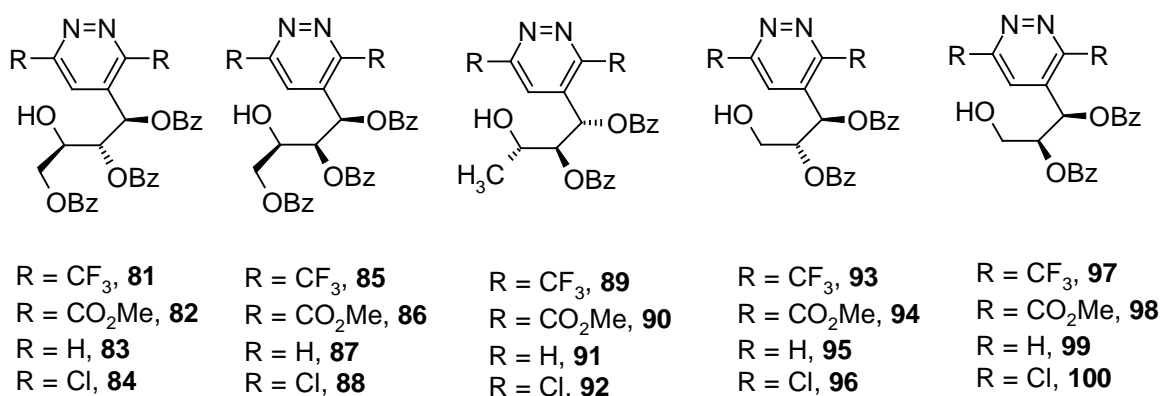
Die Synthese von acyclischen C-Nukleosiden mit Pyridazin als Base geht von acetylierten bzw. benzylierten Glykalen aus. Als Edukte dienen D-Glucal **35**, D-Galactal **36**, L-Rhamnol **37**, D-Xylal **38** sowie L-Arabinal **39**, die jeweils aus den entsprechenden Kohlenhydraten zugänglich sind. Als elektronenreiche Dienophile lassen sich Glykale in einer [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf mit verschiedenen elektronenarmen Tetrazinen (Fluor- **40**, Ester- **41**, Chlor- **43** und H-Tetrazin **42**) umsetzen. Nach Freisetzung von Stickstoff sowie Rearomatisierung unter Öffnung des Oxanringes gewinnt man die geschützten C-Nukleoside mit Pyridazin als basischem „Aglykon“ (Abb. 109 und Abb. 110).

Von den acetylierten Glykalen lassen sich 3,4,6-Tri-O-acetyl-Glucal **35a** mit Ester- **41** und H-Tetrazin **42** sowie das 3,4-Di-O-acetyl-rhamnol **37a** und 3,4-Di-O-acetyl-arabinal **38a** mit Estertetrazin **41** zu den acyclischen C-Nukleosiden **77 – 80** umsetzen (Abb. 109).



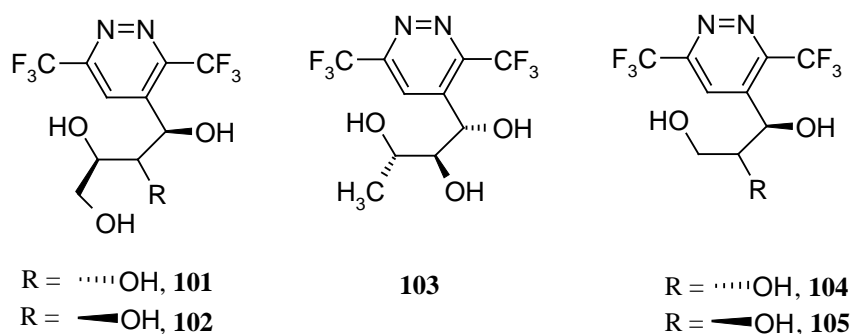
**Abb. 109:** Neue acyclische C-Nucleoside durch inverse Diels-Alder-Reaktionen von acetylierten Glykalen mit verschieden substituierten Tetrazinen.

Im Gegensatz dazu reagieren alle benzylierten Glykale mit den vier unterschiedlich substituierten Tetrazinen zu den in Abb. 110 gezeigten 20 neuen acyclischen C-Nucleosiden mit unterschiedlichen Seitenketten **81-100**.



**Abb. 110:** Neue acyclische C-Nucleoside durch inverse Diels-Alder-Reaktionen von benzylierten Glykalen mit verschieden substituierten Tetrazinen und variablem Seitenkettensubstitutionsmuster.

Die Entfernung der Schutzgruppe von diesen neuen acyclischen C-Nucleosiden erweist sich als schwierig und gelingt nur bei den benzylierten C-Nucleosiden mit Fluorpyridazinstruktur **81**, **85**, **89**, **93** und **97**. Durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle in Essigester unter Zusatz von Eisessig werden die acyclischen Nucleoside **101-105** erhalten (Abb. 111).



**Abb. 111:** Neue acyclische C-Nucleoside nach Entschützung mit Wasserstoff und Pd/Aktivkohle in Essigester.

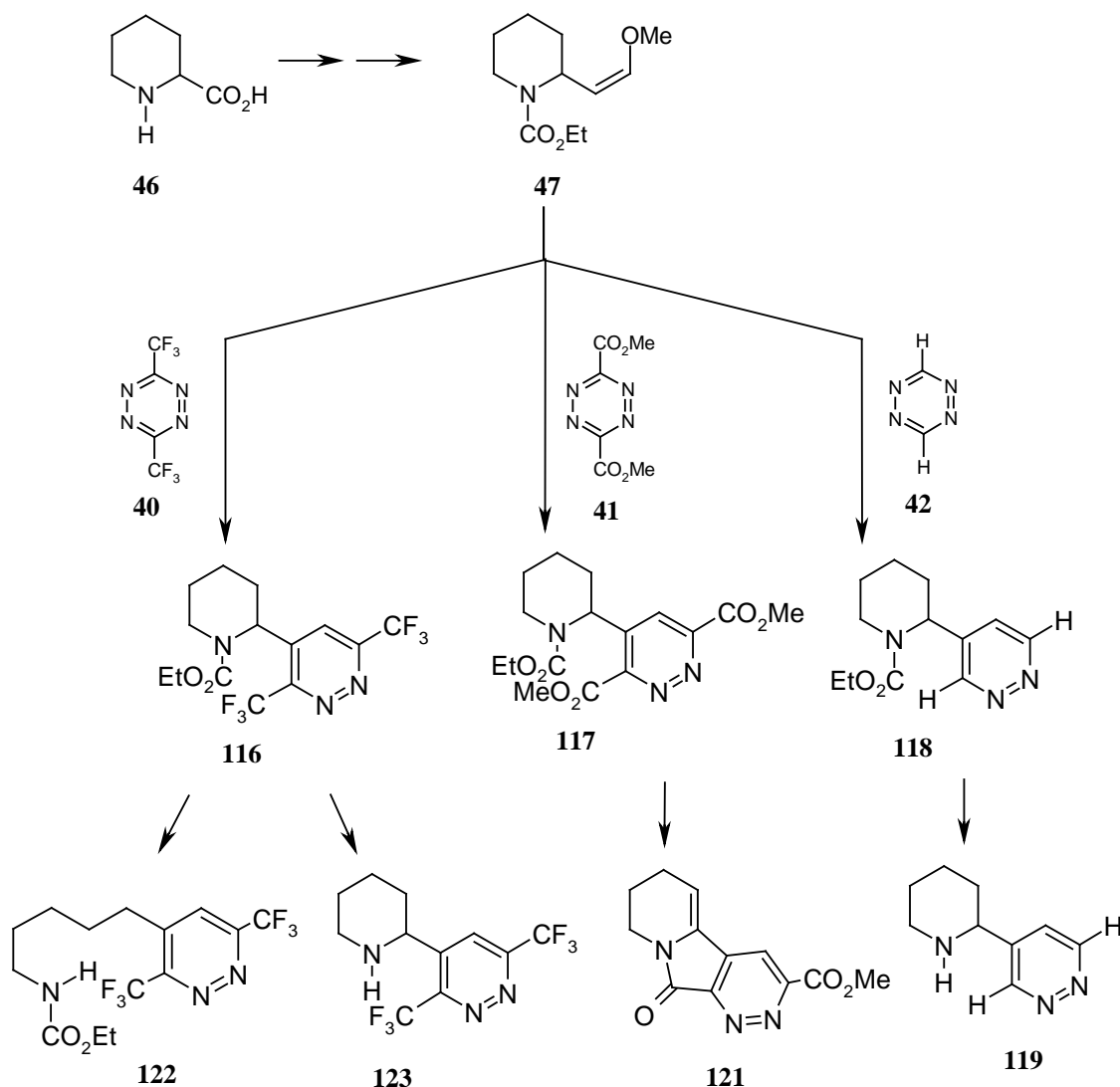
## 7.2 Anabasinanaloge mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur

Durch Synthesen mit einer inversen Diels-Alder-Reaktion als zentralem Schritt sind erstmals Anabasinanaloge als pharmazeutisch interessante Stoffklasse zugänglich. Ausgehend von der Pipecolinsäure **46** kann - nach Funktionalisierung der Säurefunktion und Schützung der Stickstofffunktion - der Enolether **47** als geeignetes elektronenreiches Dienophil für inverse Diels-Alder-Reaktionen gewonnen werden. Er läßt sich mit verschieden substituierten Tetrazinen (Fluor- **40**, Ester- **41** und H-Tetrazin **42**) umsetzen. Spontane Stickstoff- und Methanoleliminierung führen zu den ethoxycarbonylgeschützten Anabasinanaloge mit Pyridazinstruktur **116 - 118** (Abb. 112).

Die Entfernung der Ethoxycarbonylschutzgruppe mit TMSI in Chloroform führt im Fall des H-Pyridazinproduktes **118** zum erwarteten Anabasinanalogon **119**. Aus **117** mit seinem zum Pyridazinkern  $\alpha$ -ständigen, acidifizierten Proton am stereogenen Zentrum entsteht nach  $\beta$ -Eliminierung von Ameisensäureethylester und anschließendem nucleophilen Angriff der NH-Funktion des Piperidins an die Esterfunktion am C-3-Atom des Pyridazinringes das tricyclische Anabasinanalogon **121**. Im Falle des Fluorpyridazinanalogons **116** ist die Entfernung der Schutzgruppe mit TMSI überraschenderweise abhängig von der Qualität des verwendeten Chloroforms. Bei Verwendung von absolutiertem Chloroform wird durch Reduktion der Piperidinring geöffnet unter Bildung von **122**. Bei Verwendung von Chloroform p.a. wird das



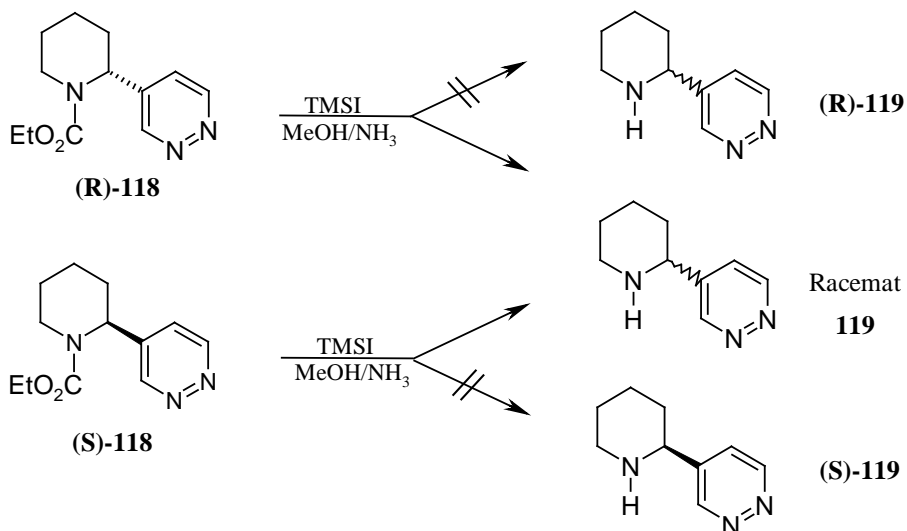
gewünschte Produkt **123** gebildet (Abb. 112). Eine Erklärung dieses Phänomens kann bisher nicht gegeben werden.



**Abb. 112:** Syntheserouten zu neuen Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur.

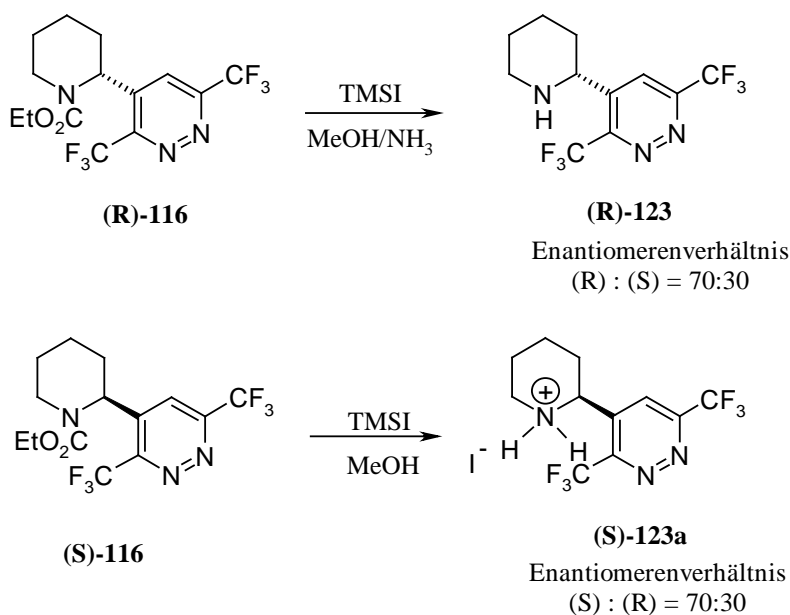
Nach der gleichen Methode wie zur Gewinnung von *racemischen* Anabasinanaloga wurde das Ziel verfolgt – ausgehend von (R)- bzw. (S)-Pipicolinsäure (**R**)-**1** und (**S**)-**1** - enantiomerenreine Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinstruktur zu synthetisieren. Als Dienkomponenten werden Fluortetrazin **40** und H-Tetrazin **42** eingesetzt. Die Enantiomerenreinheit der Produkte wird  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit Hilfe des Shiftreagenzes R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat **126** untersucht.

Bei Verwendung von H-Tetrazin **42** tritt bei der abschließenden Entschützung des Pyridazinderivats (**R**)- bzw. (**S**)-**118** vollständige Racemisierung ein (Abb. 113), die auch bei Variation der Reaktionsbedingungen nicht zu vermeiden ist.



**Abb. 113:** Racemisierung bei der Entschützung der Anabasinanaloga (**R**)-**118** und (**S**)-**118**.

Überraschenderweise läßt sich bei den aus Fluortetrazin **40** gewonnenen Derivaten (**R**)- bzw. (**S**)-**116** die zuvor beobachtete vollständige Racemisierung vermeiden (Abb. 114).



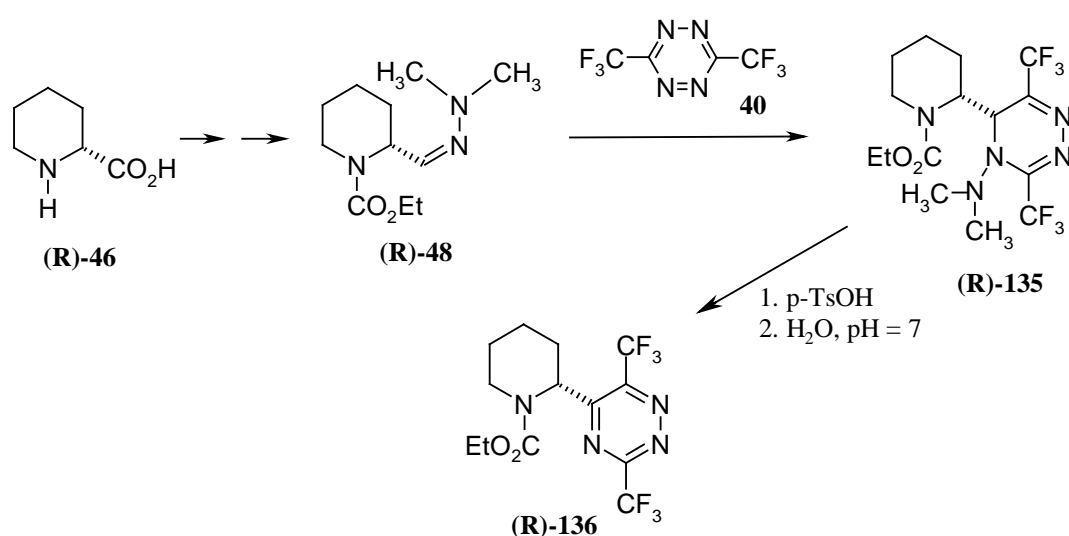
**Abb. 114:** Entschützung der Anabasinanaloga (**R**)- bzw. (**S**)-**116**.

Mit Hilfe des Verschiebungsreagenzes **126** wird  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelt, daß beim Hydroiodid (**S**)-**123a** sowie bei der freien Base (**R**)-**123** nur partiell Racemisierung mit Enantiomerenverhältnissen von 70:30 erfolgt.

Eine mögliche Erklärung für das beobachtete Racemisierungsverhalten der Pyridazinderivate **119** und **123** konnte durch die unterschiedliche Anordnung der jeweiligen Ringsysteme gegeben werden. Dadurch bedingte unterschiedliche Stabilisierungen der deprotonierten Zustände, die während der Racemisierung auftreten, liefern die differenten Enantiomerenverhältnisse.

### 7.3 Anabasinanaloge mit 2-(Piperidin-2-yl)-pyridinstruktur

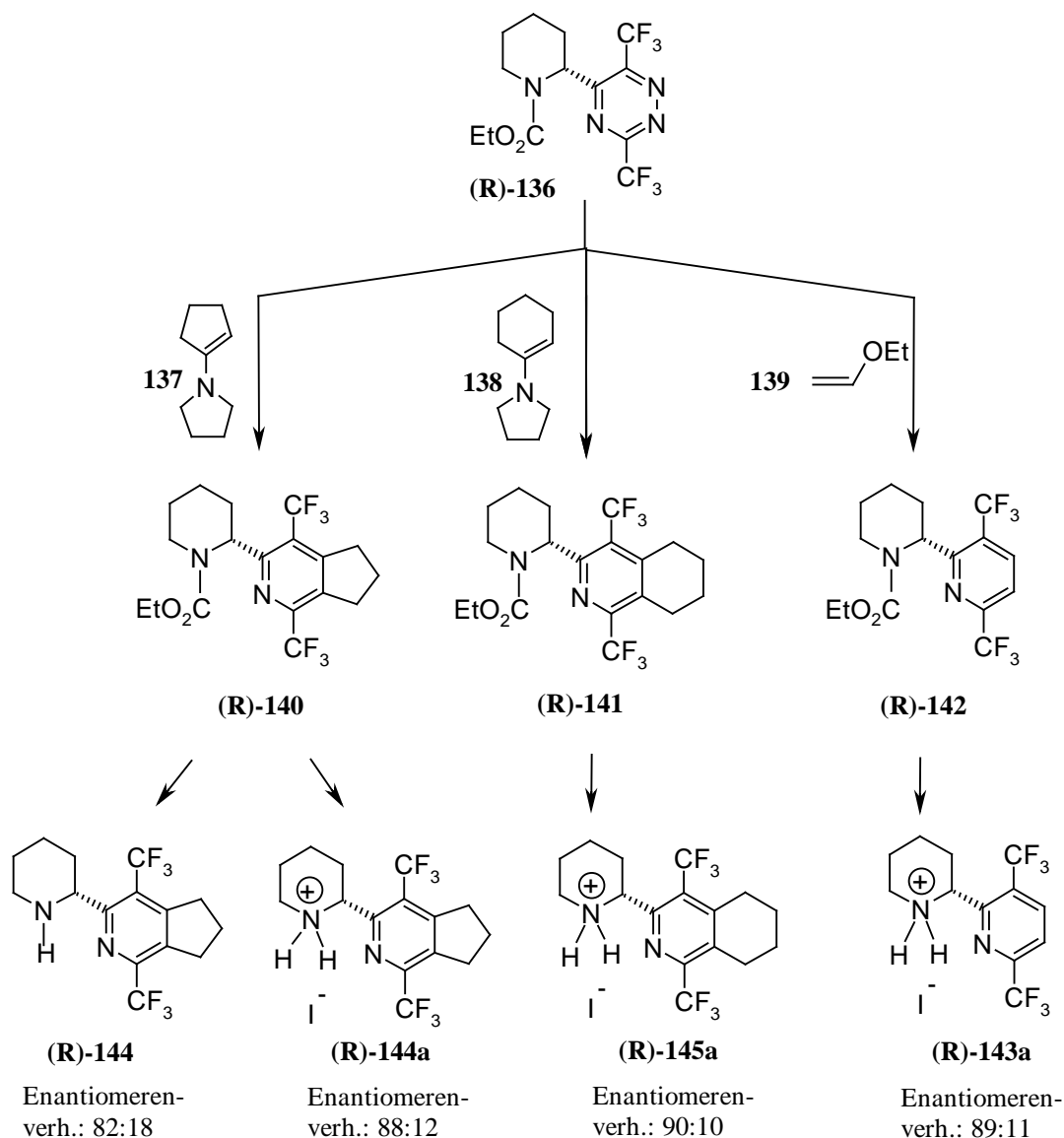
Um das im vergangenen Abschnitt aufgetretene Problem der Racemisierung bei der Darstellung von 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazinen näher zu untersuchen, werden Anabasinanaloge vom 2-(Piperidin-2-yl)-pyridin-Typ dargestellt, um festzustellen, ob dort ähnliche Phänomene zu beobachten sind. Nach Entwicklung einer geeigneten Syntheseroute zu racemischen Anabasinanaloge - ausgehend von (**R,S**)-Pipicolinsäure **46** – werden die dort gewonnenen Erfahrungen auf (**R**)-Pipicolinsäure (**R**)-**46** übertragen. Den erfolgreich durchgeführten Syntheseweg mit (**R**)-Pipicolinsäure (**R**)-**46** als Edukt zeigt Abb. 115.



**Abb. 115:** Synthese von (2R)-5-(Piperidin-2-yl)-1,2,4-triazin (**R**)-**136**.

Ausgehend von (R)-Pipicolinsäure (**R**)-**46** kann in vier Stufen das als Dienophil geeignete ethoxycarbonylgeschützte Hydrazon (**R**)-**48** dargestellt werden. Dieses wird in einer [4+2]-Cycloaddition mit Fluortetrazin **40** umgesetzt. Nach Abspaltung von Stickstoff durch [4+2]-Cycloreversion entsteht das nicht-aromatische Triazin (**R**)-**135**. Die Eliminierung von Dimethylamin gelingt durch Reaktion mit p-Toluolsulfonsäure. Um Racemisierung zu vermeiden, muß die sonst übliche basische Aufarbeitung durch eine wäßrige Aufarbeitung ersetzt werden.

Das Triazin (**R**)-**136** kann erneut als elektronenarmes Dien in inversen Diels-Alder-Reaktionen mit (aktivierten) elektronenreichen Dienophilen fungieren und dient so als Precursor für neue Anabasinanaloga vom 2-Piperidinyl-pyridin-Typ (Abb. 116).



**Abb. 116:** Synthese der (R)-konfigurierten Anabasinanaloga mit Pyridinstruktur.

Als Dienophile kommen Ethylvinylether **139** sowie die Enamine N-Pyrrolidinocyclopenten **137** und N-Pyrrolidinocyclohexen **138** zum Einsatz. Die nach [4+2]-Cycloaddition gewonnenen Anabasinanaloga **(R)-140 - (R)-142** werden durch Reaktion mit Trimethylsilyliodid geschützt und als Hydroiodide **(R)-143a – (R)-145a** bzw. im Fall des Analogons **(R)-140** nach basischer Aufarbeitung als freie Base **(R)-144** isoliert und charakterisiert (Abb. 116).

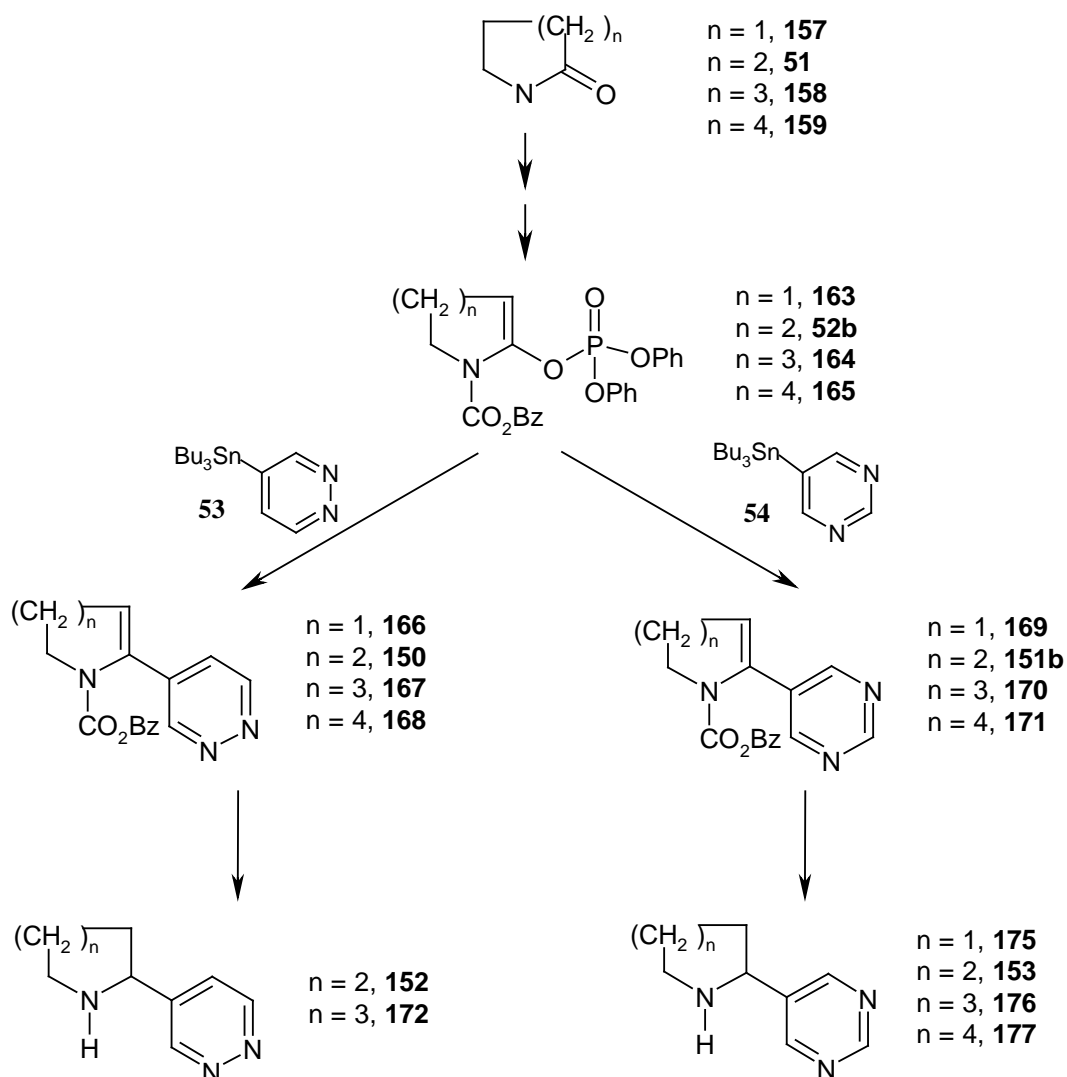
Durch Verwendung des Shiftreagenzes R(-)-1,1'-Binaphthalen-2,2'-diylhydrogenphosphat **126** kann das jeweilige Enantiomerenverhältnis bestimmt werden. Unabhängig davon, ob die freie Base oder das Hydroiodid hergestellt wird, tritt hier nur in geringem Ausmaß Racemisierung ein (s. Abb. 116). Diese Racemisierung muß nicht zwingenderweise durch die Entfernung der Schutzgruppe hervorgerufen werden, sondern könnte ihre Ursache einerseits in der eventuell nicht vollständigen Enantiomerenreinheit der verwendeten Pipecolinsäure haben, andererseits könnte sie auch in vorherigen Stufen eingetreten sein.

#### **7.4 Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- und 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur aus Anabaseinanaloga**

Der Weg über *Anabaseinanaloga* zu den entsprechenden Anabasinanaloga mit 4-(Piperidin-2-yl)-pyridazin- und 5-(Piperidin-2-yl)-pyrimidinstruktur bietet den großen Vorteil einer Synthese aus nur vier Stufen.

Ausgehend von Valerolactam **51** erfolgt – nach Einführung der Benzyloxycarbonylschutzgruppe – die Umsetzung mit KHMDS und Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** zum Enolphosphat **52b**. Das Enolphosphat besitzt mit dem Phosphatrest eine sehr gute Abgangsgruppe und kann in einer Stille-Kupplung mit Tributylzinnpyridazin **53** und Tributylzinnpyrimidin **54** zu entsprechenden *Anabaseinanaloga* **150** und **151** umgesetzt werden. Durch Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle wird gleichzeitig die C-C-Doppelbindung des Anabaseins hydriert und die Benzyloxycarbonylschutzgruppe entfernt. Somit können neue Anabasinanaloga mit Pyridazin- **152** und Pyrimidinstruktur **153** erstmals in nur vier Stufen dargestellt werden. Die etablierte Synthesemethode wird ausgehend von Pyrrolidinon **157**,  $\epsilon$ -Caprolactam **158** und Azacyclooktanon **159** zusätzlich zur

Gewinnung neuer Anabasinvarianten **172** – **177** genutzt, in denen der Piperidinring durch einen Pyrrolidin-, Azepan- oder Azocanring ersetzt ist (Abb. 117).



**Abb. 117:** Darstellung von Anabasinanaloga mit Pyridazin- und Pyrimidinstruktur und Erweiterung der Methode auf Fünf-, Sieben- und Achtringe.

## **Experimenteller Teil**

## **Allgemeine Anmerkungen zu Methoden und Material**

Es wurden handelsübliche **Lösungsmittel** verwendet, die nach üblichen Methoden gereinigt und getrocknet wurden (Lit. Organikum).

Käuflich erworbene **Edukte** wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

**Dünnschichtchromatographie** wurde auf Platten der Firma Merck (Kieselgel GF254) oder der Firma Macherey und Nagel (Alugram, Si1 G/UV254) durchgeführt.

Für die **säulenchromatographische Reinigung** wurde Kieselgel der Firmen Merck und Macherey und Nagel der Korngröße 0,063-0,100 mesh (Kieselgel 60) verwendet. Soweit nicht anders angegeben wurden Säulen der Größe 25 cm x 3 cm, oder bei größeren Mengen (> 2g) 45 cm x 4,5 cm verwendet.

Die angegebenen **Ausbeuten** beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf säulenchromatographisch gereinigte bzw. umkristalisierte Produkte.

Die **Schmelzpunkte** sind nicht korrigiert und wurden mit einem Büchi-Gerät (nach Tottoli) oder einem Leitz Heitztischmikroskop HM-LUX bestimmt.

**Drehwerte** wurden an einem Polarimeter der Firma Jasco, Mod. Dip-370, bei 20 °C und  $\lambda = 589$  nm (Natrium-D-Linie) gemessen.

**Massenspektrometrische Bestimmungen** erfolgten an einem doppelfokussierendem Sektorfeld-Massenspektrometer der Firma Vacuum Generators vom Typ VG 7070 H. Die Datenbearbeitung erfolgt mit dem Programm „Vektor 1“ der Firma Teknivent Corp.

**Elementaranalysen** wurden mit einem CH-Analyzer nach Salzer der Firma Labormatic/Wösthoff und einem CHN-Autoanalyzer 185 der Firma Hewlett-Packard (für N-Analysen) bestimmt.



Die Aufnahme von **Infrarotspektren** erfolgte mit einem FT-IR-Gerät 510-P der Firma Nicolet und bezieht sich auf die Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ).

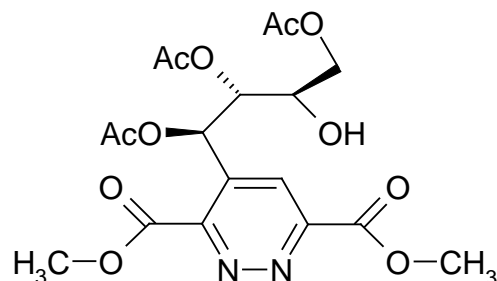
**UV-VIS-Spektren** wurden mit einem Photometer der Firma Shimadzu, UV-2101 PC, aufgenommen.

**NMR-Spektren** wurden mit Geräten der Firma Jeol gemessen. Es wurden ein JNM-GX-400 ( $^1\text{H}$ : 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 100,5 MHz) und ein Eclipse+Lambda 500 ( $^1\text{H}$ : 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ : 128,5 MHz) eingesetzt. Die Spektren wurden auf TMS oder das verwendete Lösungsmittel kalibriert und beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala. Die Bearbeitung der Spektren erfolgte mit dem Programm Nuts (2D Version 5.084).

Für die Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

S = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Dublett von Dubletts, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts, tt = Triplett von Triplets, dt = Dublett von Triplets, quin = Quintett, m = Multiplett, bs = verbreitertes Signal.

**4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-acetyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 77**



0,408 g (0,0015 mol) Tri-O-acetyl-D-glukal **35a** werden mit 0,297 g (0,0015 mol) Estertetrazin **41** in ca. 20 ml trockenem Toluol 22 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/3).

Ausbeute: 0,347 g (0,8 mmol), 57%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -4.8^\circ$  (c = 0.25 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3444, 2959, 1752, 1444, 1376, 1212, 1138, 1036, 955, 825, 778, 731, 608.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.89 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (m, 1H, H-3'), 4.18 (d, 2H, 2x H-4',  $^3J_{3',4'} = 4.3$  Hz), 5.43 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 2.0$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 9.2$  Hz), 6.82 (dd, 1H, H-1',  $J_{1',5} = 0.4$  Hz), 8.22 (d, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.33, 20.34 und 20.78 (3x  $\text{COCH}_3$ ), 53.77 und 53.88 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 65.08, 68.41, 68.84 und 71.71 (C-1', C-2', C-3' und C-4'), 126.21 (C-

5), 140.7 (C-4), 150.13 und 151.99 (C-3 und C-6), 164.07 und 164.46 (2x  $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 169.14, 169.78 und 171.29 (3x  $\underline{\text{C}}=\text{O}$  (OAc)).

MS (70 eV, 190°C):

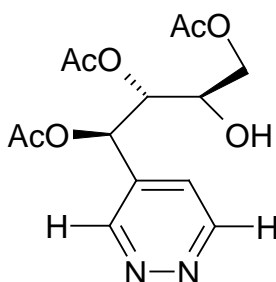
m/z (%) = 442 (4,  $\text{M}^+$ ), 179 (22,  $\text{M}^+ - 263$ ), 77 (10,  $\text{M}^+ - 365$ ), 43 (89,  $\text{COCH}_3$ ).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{N}_2$  (442.38)

ber.:442.122

gef.:442.122

#### 4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-acetyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin 78



0,245 g (0,9 mmol) Tri-O-acetyl-D-glukal **35a** werden mit 0,074 g (0,9 mmol) H-Tetrazin **42** in ca. 15 ml trockenem Toluol 3 Tage unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0,143 g (0,4 mmol), 49%, gelbe Kristalle.

$\alpha_{\text{D}} = -28.6^\circ$  (c = 0.27 in  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3634, 3472, 2083, 2969, 2727, 2474, 2132, 1749, 1652, 1436, 1373, 1225, 1149, 1981, 1035, 986, 966, 923, 887, 863, 837, 815, 750, 717, 685, 657, 642, 625, 603, 471, 436, 412.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.89 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.19 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.0 (m, 1H, H-3',  $^3J_{3',4'} = 3.0$  Hz,  $J_{3',4''} = 4.6$  Hz), 4.12 (dd, 1H, H-4'',  $^2J_{4',4''} = 12.2$  Hz), 4.17 (dd, 1H, H-4') 5.21 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{2',3'} = 8.9$  Hz), 6.22 (d, 1H, H-1',  $^3J_{1',2'} = 2.3$  Hz), 7.41 (dd, 1H, H-5,  $^3J_{5,6} = 5.3$  Hz,  $J_{3,5} = 2.4$  Hz), 9.12 (d, 1H, H-6), 9.15 (d, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.24, 20.64 und 20.65 (3x  $\text{COCH}_3$ ), 60.35 (C-4), 67.86, 70.60 und 72.67 (C-1', C-2', C-3'), 124.08 (C-5), 137.0 (C-4), 149.57 und 150.84 (C-3 und C-6), 168.97, 169.86 und 171.22 (3x  $\text{C=O}$ ).

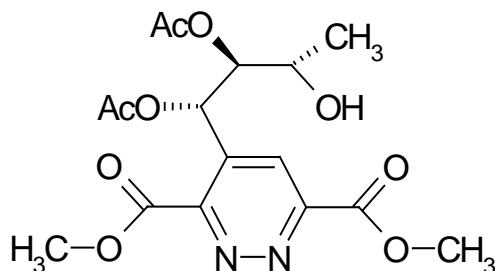
MS (70 eV, 80°C):

m/z (%) = 326 (1,  $\text{M}^+$ ), 206 (15,  $\text{M}^+ - 120$  (2x $\text{CH}_3 + \text{OH} + \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ )), 164 (100,  $\text{M}^+ - 162$  (2x $\text{CH}_3\text{CO} + \text{CH}_3\text{CO}_2 + \text{OH}$ )), 79 (5, Pyridazinkern), 43 (86,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$  (326.31):

Ber.	C 51.53	H 5.56	N 8.58
Gef.	C 51.45	H 5.58	N 8.35

**4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-acetyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxycarbonyl)-pyridazin 79**



0,236 g (0,0011 mol) Di-O-acetyl-L-rhamnal **37a** werden mit 0,220 g (0,0011 mol) Estertetrazin **41** in ca. 15 ml trockenem Toluol 14 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/5).

Ausbeute: 0,319 g (0,8 mmol), 73%, gelber Sirup.

$\alpha_D = + 14.02^\circ$  (c = 0.97 in  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3440, 2925, 1731, 1440, 1372, 1206, 1134, 1032, 953, 827, 780, 729, 616.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.25 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.93 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.21 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.99 (m, 1H, H-3'), 4.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.21 (d, 1H, H-2'), 6.92 (s, 1H, H-1'), 8.3 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 19.92, 20.34 und 20.77 (2x  $\text{COCH}_3$  und  $\text{CH}_3$ ), 53.68 und 53.82 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 66.21, 68.56 und 76.23 (C-1', C-2' und C-3'), 126.38 (C-5), 140.71 (C-4), 150.03 und 151.93 (C-3 und C-6), 164.04 und 164.39 (2x  $\text{C=O}$ ), 169.4, und 169.99 (2x  $\text{C=O}$  (OAc)).

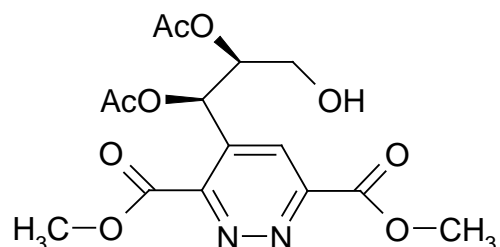
MS (70 eV, 190°C):

m/z (%) = 384 (3,  $\text{M}^+$ ), 352 (9,  $\text{M}^+ - 32$  (MeOH)), 297 (42), 294 (54,  $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{-CH}_3\text{-OCH}_3$ ), 281 (54), 250 (42), 238 (99.9), 226 (100), 210 (41), 207 (79), 179 (74).

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_9$  (500.44):

Ber.	C 50.00	H 5.25	N 7.29
Gef.	C 49.82	H 5.13	N 7.35

**4-(1'(R),2'(S)-Di-O-acetyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 80**



0,318 g (0,0016 mol) Di-O-acetyl-L-arabinal **38a** werden mit 0,314 g (0,0016 mol) Estertetrazin **41** in ca. 20 ml trockenem Toluol 8 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/5).

Ausbeute: 0,273 g (0,73 mmol), 46%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -25.6^\circ$  (c = 0.45 in MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 2.01 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 3.7 (m, 2H), 5.26 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 10.0 Hz), 6.69 (d, 1H, H-1',  $^3J_{1'2'} = 5.4$  Hz), 8.35 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.76 und 21.08 (2x  $\text{COCH}_3$ ), 53.75 und 53.92 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 60.78, 67.95 und 74.21 (C-1', C-2' und C-3'), 127.35 (C-5), 138.46 (C-4), 152.08 und 152.09 (C-3 und C-6), 163.9, 165.02, 169.43 und 169.56 (4x C=O).

MS (70 eV, 190°C):

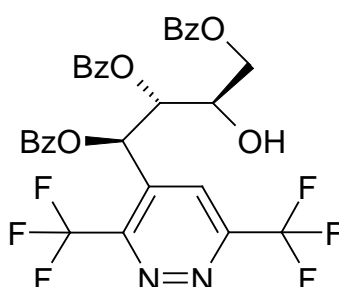
m/z (%) = 370 (5,  $\text{M}^+$ ), 280 (59,  $\text{M}^+ - 90$ ), 236 (84,  $\text{M}^+ - 134$ ), 226 ( $\text{M}^+\text{H} - 144$ ) (2x Ac + COOMe), 194 ( $\text{M}^+\text{H} - 176$ ).

HRMS ( $M^+$ ):  $C_{15}H_{18}O_9N_2$  (370.32)

ber.:370.101

gef.:370.1012

**4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin 81**



0,14 g (0,34 mol) Tri-O-benzyl-D-glukal **35b** werden mit 0,075 g (0,34 mmol) Fluortetrazin **40** in ca. 10 ml trockenem Toluol 16 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 3/1).

Ausbeute: 0,160 g (0,26 mmol), 75%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -43.9^\circ$  ( $c = 0.28$  in  $CH_2Cl_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $cm^{-1}$ ) = 3464, 3067, 3033, 2930, 2869, 1736, 1587, 1497, 1455, 1407, 1360, 1267, 1202, 1148, 1097, 1080, 918, 737, 700, 600.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.64 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 1.6$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 8.5$  Hz), 3.73 (dd, 1H, H-4',  $^2J_{4',4''} = 9.8$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 3.8$  Hz), 3.76 (dd, 1H, H-4'',  $^3J_{3',4''} = 3.4$  Hz), 3.78 (d, 1H,  $CH_2$  (Bz),  $^2J = 11.2$  Hz), 4.14 (m, 1H, H-3'), 4.3 (d, 1H,  $CH_2$  (Bz),  $^2J = 11.2$  Hz), 4.34 (d, 1H,  $CH_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 4.48 (d,

1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.4 Hz), 4.56 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.7 Hz), 4.62 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.6 Hz), 5.27 (s, 1H, H-1'), 6.73 - 7.4 (15 H-Bz), 8.17 (1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ (ppm): 69.91, 70.22, 73.74, 73.96, 74.18, 74.5 und 79.0 (C-1', C-2', C-3, C-4' und 3x CH<sub>2</sub> (Bz)) 121.0 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J = 275.3 Hz), 121.15 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J = 276.5 Hz), 126.83 (C-5), 128.0 – 129.0 (C-Bz), 135.57, 135.88 und 137.30 (3x C-1 (Bz)), 141.86 (C-4), 149.5 (q, C-3 oder C-6, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 33.2 Hz), 152.8 (q, C-3 oder C-6, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 35.2 Hz).

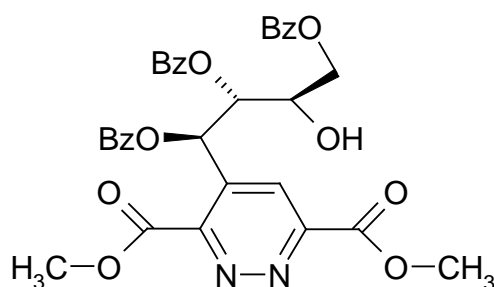
MS (70 eV, 210°C):

m/z (%) = 515 (7, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 91 (100, Bz).

C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (606.57)

Ber.	C 61.38	H 4.65	N 4.62
Gef.	C 61.49	H 4.74	N 5.11

#### 4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 82



0,291 g (0,7 mmol) Tri-O-benzyl-D-glukal **35b** werden mit 0,139 g (0,7 mmol) Estertetrazin **41** in ca. 15 ml trockenem Toluol 6 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 3/1).



Ausbeute: 0,343 g (0,59 mmol), 84%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -31.667^\circ$  ( $c = 0.4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3460, 3040, 2970, 2870, 1720, 1520, 1480, 1460, 1250, 1140, 1075, 740, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.67 (dd, 1H, H-4',  $^2J_{4',4''} = 9.8$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 4.2$  Hz), 3.72 (dd, 1H, H-4'',  $^3J_{3',4''} = 3.4$  Hz), 3.8 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.4$  Hz), 3.85 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 2.0$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 8.3$  Hz), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.1 (m, 1H, H-3'), 4.29 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.3$  Hz), 4.38 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 4.42 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.4$  Hz), 4.53 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.8$  Hz), 4.58 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.8$  Hz), 5.45 (d, 1H, H-1'), 6.77 – 7.4 (m, 15 H (Bz)), 8.42 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 53.39 und 53.47 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 70.14, 75.06 und 80.37 (C-1', C-2', C-3'), 70.63 (C-4'), 73.16, 73.51 und 75.06 (3x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 128.0 – 130.0 (C-Bz), 129.0 (C-5), 136.52, 136.64 und 137.71 (3x C-1 (Bz)), 142.53 (C-4), 151.31 und 151.59 (C-3 und C-6), 163.78 und 164.82 (2x  $\text{C}=\text{O}$ ).

MS (70 eV, 160°C):

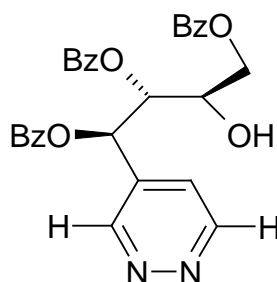
$m/z$  (%) = 464 (23,  $\text{M}^+ - 122$  ( $\text{OCH}_3 + \text{Bz}$ )), 315 (27,  $\text{M}^+ - 271$ ), 91 (100, Bz).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{N}_2$  (586.63)

ber.: 586.2322

gef.: 586.2315

### 4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin 83



0,291 g (0,7 mmol) Tri-O-benzyl-D-glukal **35b** werden mit 0,057 g (0,7 mmol) H-Tetrazin **42** in ca. 20 ml trockenem Toluol 5 Tage unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan // 5/1).

Ausbeute: 0,282 g (0,6 mmol), 86%, gelbe Kristalle.

$\alpha_D = -31.9^\circ$  ( $c = 0.29$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3220, 2920, 2853, 1588, 1497, 1453, 1375, 1332, 1066, 1027, 731, 695.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.61 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 2.8$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 8.1$  Hz), 3.64 (d, 2H, 2x H-4',  $^3J_{3',4'} = 4.0$  Hz), 3.95 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.1$  Hz), 4.1 (quin, 1H, H-3'), 4.27 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.1$  Hz), 4.32 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 4.5 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 4.53 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 10.7$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.5$  Hz), 4.77 (d, 1H, H-1'), 6.9 – 7.4 (15 H (Bz)), 7.42 (dd, 1H, H-5,  $^3J_{5,6} = 5.2$  Hz,  $J_{3,5} = 2.2$  Hz), 9.04 (dd, 1H, H-6), 9.18 (dd, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 69.83, 70.65, 72.49, 73.55, 74.51, 77.3 und 81.18 (C-1', C-2', C-3', C-4' und 3x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 121.07 (C-5), 123.0 – 125.0 (C-Bz), 132.58 (C-4),

132.58, 133.45 und 135.22 (3x C-1 (Bz)), 146.83 und 147.05 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 250°C):

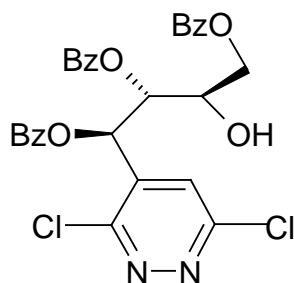
m/z (%) = 470 (1, M<sup>+</sup>), 379 (100, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 380 (72, M<sup>+</sup>H - Bz), 199 (80, M<sup>+</sup> - 271), 200 (64, M<sup>+</sup>H - 271).

C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (470,57)

Ber. C 74,02 H 6,43 N 5,95

Gef. C 74,07 H 6,46 N 6,38

### 4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-dichlorpyridazin 84



0,416 g (0,001 mol) Tri-O-benzyl-D-glukal **35b** werden mit 0,151 g (0,001 mol) Chlortetrazin **43** in ca. 20 ml trockenem Toluol 2 Tage unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan // 1/3).

Ausbeute: 0,123 g (0,23 mmol), 23%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -15.5^\circ$  (c = 0.82 in MeOH)

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433, 3030, 2926, 2873, 1560, 1496, 1454, 1359, 1315, 1209, 1125, 1028, 751, 699, 601, 547, 463.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.72 (d, 2H, 2x H-4', <sup>3</sup>J<sub>3',4'</sub> = 3.6 Hz), 3.74 (d, 1H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 1.9 Hz), 3.84 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.4 Hz), 4.11 (m, 1H, H-3'), 4.31 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.3 Hz), 4.4 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.7 Hz), 4.43 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.3 Hz), 4.57 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.7 Hz), 4.6 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.7 Hz), 5.01 (d, 1H, H-1'), 6.8 – 7.4 (m, 15 H (Bz)), 7.52 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 63.77, 75.74 und 77.89 (C-1', C-2' und C-3'), 70.27 (C-4'), 73.4, 73.64 und 74.32 (3x CH<sub>2</sub> (Bz)), 127.8(– 129.0 (C-Bz), 130.01 (C-5), 135.27, 135.43 und 136.6 (3x C-1 (Bz)), 141.05 (C-4), 153.07 und 155.27 (C-3 und C-6).

MS ( 70 eV, 230°C):

m/z (%) = 447 (16, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 267 (34, M<sup>+</sup> - 271 (BzO-CH-CHOH-CH<sub>2</sub>-OBz)), 181 (9, HO-CH-CHOH-CH<sub>2</sub>-OBz), 91 (Bz).

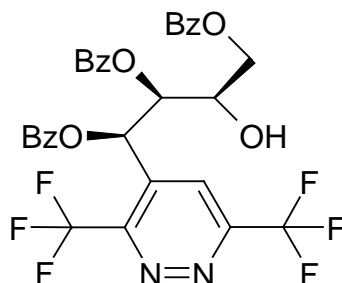
HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (538.55)

Für M = 447.55 (M<sup>+</sup> - Bz (91))

ber.:447.0883

gef.:447.0878

**4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluoromethyl)-pyridazin 85**



0,448 g (0,0011 mol) Tri-O-benzyl-D-galactal **36b** werden mit 0,24 g (0,0011 mol) Fluortetrazin **40** in ca. 20 ml trockenem Toluol 24 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 3/1).

Ausbeute: 0,53 g (0,87 mmol), 79%, gelber Sirup.

$\alpha_D = + 3.0^\circ$  (c = 0.3 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400, 3040, 2940, 2868, 1497, 1455, 1407, 1275, 1200, 1151, 1097, 753, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.55 (dd, 1H, H-4',  $^3J_{3',4'} = 7.4$  Hz,  $^2J_{4',4''} = 9.4$  Hz), 3.68 (dd, 1H, H-4'',  $^3J_{3',4''} = 5.3$  Hz), 3.75 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{2',3'} = 1.3$  Hz,  $^3J_{1',2'} = 8.1$  Hz), 4.0 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.7$  Hz), 4.15 (m, 1H, H-3'), 4.21 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.3$  Hz), 4.37 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.7$  Hz), 4.43 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.2$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.5$  Hz), 4.58 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 5.18 (d, 1H, H-1'), 6.71 – 7.4 (15 H (Bz)), 7.85 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 69.17, 74.79 und 79.32 (C-1', C-2' und C-3'), 70.37 (C-4'), 73.19, 73.78 und 74.07 (3x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 120.8 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^1\text{J} = 274.2$  Hz), 121.5 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^1\text{J} = 276.7$  Hz), 123.91 (C-5), 128.07 – 129.0 (C-Bz), 135.68, 136.02 und 137.52 (3x C-1 (Bz)), 142.74 (C-4), 151.5 (q, C-3 oder C-6).

MS (70 eV, 210°C):

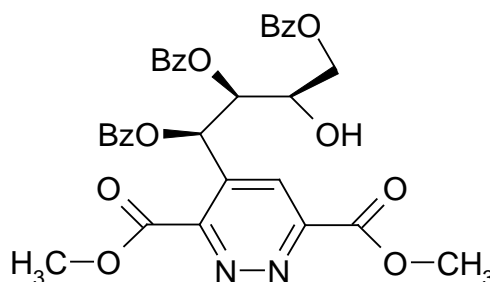
m/z (%) = 515 (74,  $\text{M}^+$  - 91 (Bz)), 335 (57,  $\text{M}^+$  - 271), 91 (100, Bz).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_6$  (606.57)

ber.: 606.1903

gef.: 606.1953

### 4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 86



0,416 g (0,001 mol) Tri-O-benzyl-D-galactal **36b** werden mit 0,198 g (0,001 mol) Estertetrazin **41** in ca. 20 ml trockenem Toluol 48 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/1).

Ausbeute: 0,48 g (0,82 mmol), 82%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -57.0^\circ$  (c = 0.19 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3460, 3090, 3030, 2920, 2850, 1730, 1490, 1470, 1465, 1260, 1130, 1090, 755, 700.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.5 (dd, 1H, H-4', <sup>2</sup>J<sub>4',4''</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3',4'</sub> = 6.9 Hz), 3.59 (dd, 1H, H-4'', <sup>3</sup>J<sub>3',4''</sub> = 5.8 Hz), 3.7 (dd, 1H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 8.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 1.7 Hz), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.1 Hz), 4.07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (m, 1H, H-3'), 4.24 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.4 Hz), 4.37 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), J = 11.4 Hz), 4.43 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), J = 11.3 Hz), 4.48 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.8 Hz), 4.55 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.8 Hz), 5.46 (d, 1H, H-1'), 6.82 – 7.35 (m, 15 H (Bz)), 8.19 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 53.11 und 53.46 (2x OCH<sub>3</sub>), 69.33, 75.16 und 79.57 (C-1', C-2' und C-3'), 70.76 (C-4'), 73.18, 73.66 und 74.39 (3x CH<sub>2</sub> (Bz)), 127.96 (C-5), 128.0 – 129.0 (C-Bz), 136.01, 136.55 und 137.72 (3x C-1 (Bz)), 141.69 (C-4), 151.81 und 153.9 (C-3 und C-6), 163.91 und 165.35 (2x C=O).

MS (70 eV, 230°C):

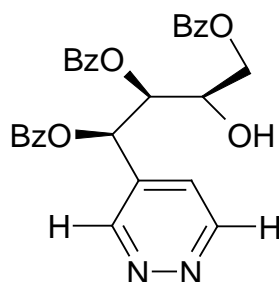
m/z (%) = 495 (6, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 463 (21, M<sup>+</sup> - 123), 315 (90, M<sup>+</sup> - 271), 91 (100, Bz).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub> (586.63)

ber.: 586.2285

gef.: 586.2315

### 4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin 87



0,291 g (0,7 mmol) Tri-O-benzyl-D-galactal **36b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,057 g (0,7 mmol) H-Tetrazin **42** versetzt und unter Argonatmosphäre 24 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der sirupöse Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan // 5:1).

Ausbeute: 0,233 g (0,5 mmol), 71%, weißer Schaum.

$\alpha_D = -32.9^\circ$  ( $c = 0.28$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3312, 3032, 3020, 2854, 2830, 1587, 1561, 1496, 1454, 1387, 1322, 1289, 1218, 1085, 1028, 987, 950, 864, 738, 697, 666, 611, 442.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.5 (dd, 1H, H-4',  $^2J_{4',4'} = 9.6$  Hz,  $^3J_{3',4'} = 6.8$  Hz), 3.58 (dd, 1H, H-4',  $^3J_{3',4'} = 5.8$  Hz), 3.67 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 8.2$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 2.2$  Hz), 3.9 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 10.8$  Hz), 4.15 (m, 1H, H-3'), 4.22 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 10.8$  Hz), 4.36 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.1$  Hz), 4.42 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.5$  Hz), 4.48 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.8$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.8$  Hz), 4.59 (d, 1H, H-1'), 6.88 – 7.4 (15 H (Bz)), 7.46 (dd, 1H, H-5,  $^{23}J^3J_{5,6} = 5.1$  Hz,  $J_{3,5} = 2.1$  Hz), 9.08 (dd, 1H, H-6), 9.22 (m, 1H, H-3).



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 69.19, 77.73 und 80.76 (C-1', C-2' und C-3'), 70.88 (C-4'), 72.14, 73.59 und 74.69 (3x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 125.33 (C-5), 127.0 - 130.0 (C-Bz), 136.49, 136.67 und 137.64 (3x C-1 (Bz)), 139.54 (C-4), 150.97 und 151.62 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 230°C)

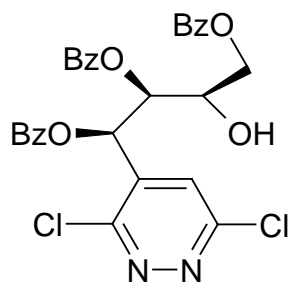
m/z (%) = 379 (100,  $\text{M}^+$  - 91 (Bz)), 271 (31,  $\text{M}^+$  - 199), 199 (77,  $\text{M}^+$  - 271), 91 (46, Bz).

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  (470,57)

Ber. C 74.02 H 6.43 N 5.95

Gef. C 74.02 H 6.42 N 5.97

#### 4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-pyridazin 88



0,416 g (0,001 mol) Tri-O-benzyl-D-galactal **36b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,151 g (0,001 mol) Chlortetrazin **43** versetzt und unter Argonatmosphäre 48 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der sirupöse Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan // 1:3).

Ausbeute: 0,258 g (0,5 mmol), 48%, gelblicher Sirup.

$\alpha_D = + 1.83^\circ$  (c = 0.82 in MeOH).

## IR (Film)

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3410, 3031, 2927, 2873, 1562, 1497, 1455, 1364, 1316, 1211, 1130, 1028, 909, 821, 738, 699, 601, 535, 464.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.5 (dd, 1H, H-4', <sup>2</sup>J<sub>4',4''</sub> = 9.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3',4'</sub> = 7.2 Hz), 3.62 (dd, 1H, H-4'', <sup>3</sup>J<sub>3',4'</sub> = 5.6 Hz), 3.77 (dd, 1H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 7.7 Hz), 4.08 (m, 1H, H-3'), 4.12 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.5 Hz), 4.32 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.3 Hz), 4.39 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 12.1 Hz), 4.42 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 4.5 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 4.55 (d, 1H, CH<sub>2</sub>(Bz), <sup>2</sup>J = 11.9 Hz), 4.96 (d, 1H, H-1'), 6.89 – 7.4 (m, 15H (Bz) und H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 69.15, 76.05 und 79.37 (C-1', C-2' und C-3'), 70.42 (C-4'), 72.91, 73.61 und 74.23 (3x CH<sub>2</sub> (Bz)), 127.98 – 128.6 (C-Bz und C-5), 136.13, 137.61 und 142.78 (3x C-1 (Bz)), 142.78 (C-4), 156.14 und 156.34 (C-3 und C-6).

## MS (70 eV, 230°C)

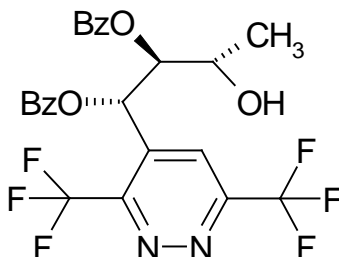
m/z (%) = 447 (24, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 271 (8, M<sup>+</sup> - 267), 267 (M<sup>+</sup> - 271 (BzO-CH<sub>2</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>OBz)), 181 (12, M<sup>+</sup> - 357, HO-CH-CHOH-CH<sub>2</sub>OBz), 91 (100, Bz).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (538.55)

ber.: 538.1407

gef.: 538.1426

**4-(1'(S),2'(S)-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin 89**



0,341 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-L-rhamninal **37b** werden mit 0,241 g (0,0011 mol) Fluortetrazin **40** in ca. 15 ml trockenem Toluol 48 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 3/1).

Ausbeute: 0,387 g (0,77 mmol), 70%, gelber Sirup.

$\alpha_D = 94.3^\circ$  (c = 0.3 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3463, 3040, 3030, 3007, 2980, 2960, 2929, 1586, 1497, 1456, 1420, 1285, 1202, 1147, 1096, 1063, 931, 759, 734, 699.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.31 (d, 3 H, H-4',  $^3J_{3',4'} = 6.5$  Hz), 3.25 (d, 1H, H-2',  $^3J_{2',3'} = 6.6$  Hz), 3.86 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.3$  Hz), 4.17 (dt, 1H, H-3'), 4.3 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 4.46 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.8$  Hz), 5.2 (s, 1H, H-1'), 6.7 – 7.3 (10 H-Bz), 8.22 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.46 (C-4'), 67.1, 73.87 und 82.95 (C-1', C-2' und C-3'), 73.33 und 74.07 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 121.44 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 276.8$  Hz), 120.81 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 275.2$  Hz), 126.85 (C-5), 128.24 – 128.83 (C-Bz), 135.62 und

135.74 (C-1 (Bz)), 141.54 (C-4), 149.59 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{CF} = 33.8$  Hz), 153.1 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{CF} = 35.4$  Hz).

MS (70 eV, 400°C):

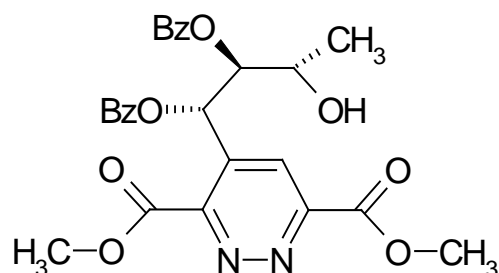
m/z (%) = 500 (3,  $M^+$ ), 409 (9,  $M^+ - 91$  (Bz)), 335 (17,  $M^+ - 165$  (BzOCH-CHOH-CH<sub>3</sub>)), 181 (82,  $M^+ - 319$ ), 91 (100, Bz).

HRMS ( $M^+$ ): C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub> (500.44)

ber.: 500.1533

gef.: 500.1534

#### 4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 90



0,341 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-L-rhamnal **37b** werden mit 0,222 g (0,0011 mol) Estertetrazin **41** in ca. 15 ml trockenem Toluol 48 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/3).

Ausbeute: 0,501 g (0,001 mol), 95%, gelber Sirup.

$\alpha_D = + 46.9^\circ$  (c = 0.35 in MeOH).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3450, 2950, 2900, 1730, 1440, 1265, 1130, 1070, 805, 760, 725, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.27 (d, 1 H, H-4',  $^3J_{3',4'} = 6.6$  Hz), 3.5 (dd, 1H, H-2',  $^3J_{2',3'} = 6.3$  Hz,  $^3J_{1',2'} = 8.1$  Hz), 3.96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  (Bz), H-3'), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 4.48 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 9.9$  Hz), 5.45 (d, 1H, H-1',  $^3J_{1',2'} = 2.1$  Hz), 6.86 – 7.28 (m, 10 H (Bz)), 8.48 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

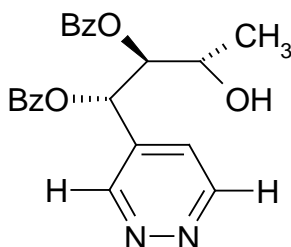
$\delta$  (ppm) = 20.27 (C-4'), 53.37 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 67.4, 74.74 und 83.55 (C-1', C-2' und C-3'), 72.79 und 74.09 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 128.02 – 129.03 (C-5 und C-Bz), 136.16 und 136.7 (2x C-1 (Bz)), 141.94 (C-4), 151.44 und 151.7 (C-3 und C-6), 163.74 und 164.89 (2x C=O).

MS (70 eV, 250°C)

m/z (%) = 357 (51,  $\text{M}^+ - 123$ ), 315 (18,  $\text{M}^+ - 165$ ), 91 (100,  $\text{M}^+$  (Bz)).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$	480.52		
Ber.	C 64.99	H 5.87	N 5.83
Gef.	C 65.16	H 6.18	N 9.38

#### 4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-pyridazin 91



0,279 g (0,9 mmol) Di-O-benzyl-L-rhamnal **37b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,074 g (0,9 mmol) H-Tetrazin **42** versetzt und unter Argonatmosphäre 4 Tage unter

Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,267 g (0,73 mmol), 81%, leicht gelbe Kristalle.

$\alpha_D = 75.8^\circ$  (c = 0.3 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3231, 2979, 2959, 2882, 1590, 1496, 1454, 1404, 1375, 1335, 1222, 1125, 1108, 1066, 1029, 990, 908, 775, 756, 744, 726, 695, 673, 468.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.23 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  (H-4'),  $^3\text{J}_{3',4'} = 6.3$  Hz), 3.38 (dd, 1H, H-2',  $^3\text{J}_{2',3'} = 6.8$  Hz), 3.87 (m, 1H, H-3'), 4.2 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.2$  Hz), 4.31 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.7$  Hz), 4.47 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.3$  Hz), 4.58 (dd, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.7$  Hz), 4.7 (m, 1H, H-1',  $^3\text{J}_{1',2'} = 2.5$  Hz), 7.06 – 7.4 (m, 10 H (Bz)), 7.47 (dd, 1H, H-5,  $^3\text{J}_{5,6} = 5.3$  Hz), 9.1 (m, 1H, H-3 oder H-6), 9.19 (m, 1H, H-3 oder H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 19.89 (C-4'), 67.0, 77.3 und 84.42 (C-1', C-2' und C-3'), 72.16 und 74.37 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 125.16 (C-5), 128.03 - 129.0 (C-Bz), 136.41 und 136.91 (2x C-1 (Bz)), 138.8 (C-4), 150.95 und 151.09 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 200°C)

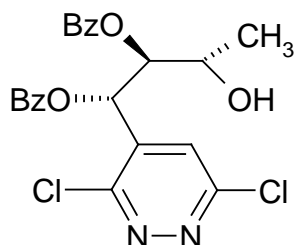
m/z (%) = 319 (11,  $\text{M}^+ - 45$ ), 273 (100,  $\text{M}^+ - 91$  (Bz)), 199 (93,  $\text{M}^+ - 165$ ).

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (364.44)

Ber.	C 72.51	H 6.64	N 7.69
Gef.	C 72.43	H 6.47	N 7.85

## 4-(1'(S),2'(S),4'-Di-O-benzyl-3'(S)-hydroxybutyl)-3,6-dichlorpyridazin

92



0,341 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-L-rhamnal **37b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,166 g (0,0011 mol) Chlortetrazin **43** versetzt und unter Argonatmosphäre 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Essigester Hexan// 1/3).

Ausbeute: 0,140 g (0,32 mmol), 29%, gelber Sirup.

$\alpha_D = + 84.4^\circ$  (c = 0.36 in  $\text{CHCl}_3$ )

IR (Film)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3410, 2925, 1560, 1456, 1379, 1127, 906, 724, 698, 602, 549.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.32 (d, 3H,  $\text{CH}_3$  (H-4')),  $^3\text{J}_{3',4'} = 6.4$  Hz), 3.4 (dd, 1H, H-2',  $^3\text{J}_{2',3'} = 6.9$  Hz), 3.95 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.5$  Hz), 4.13 (m, 1H, H-3'), 4.28 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.7$  Hz), 4.52 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.4$  Hz), 4.55 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2\text{J} = 11.9$  Hz), 4.98 (d, 1H, H-1',  $^3\text{J}_{1',2'} = 1.9$  Hz), 6.91 – 7.45 (m, 10 H (Bz)), 7.6 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

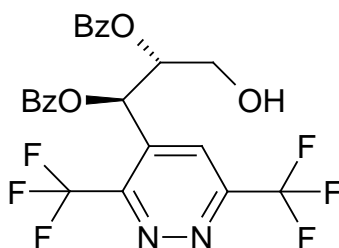
$\delta$  (ppm) = 20.28 (C-4'), 67.13, 74.82 und 81.51 (C-1', C-2' und C-3'), 72.5 und 74.31 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 128.0 - 129.0 (C-Bz), 130.14 (C-5), 135.84 und 136.07 (2x C-1 (Bz)), 141.48 (C-4), 153.87 und 156.15 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 200°C)

m/z (%) = 417 (2,  $M^+$  - 15 ( $\text{CH}_3$ )), 395/397 (8/6,  $M^+$  - 35/37 ( $\text{Cl}$ )), 341 (1,  $M^+$  - 91 ( $\text{Bz}$ )), 305 (9,  $M^+$  - 127 ( $\text{Bz} + \text{HCl}$ )), 219 (6,  $M^+$  - 213 ( $\text{OBz} + \text{Bz} + \text{CH}_3$ )), 198 (11,  $M^+$  - 234 ( $\text{OBz} + \text{Bz} + \text{HCl}$ )), 199 (11,  $M^+$  - 233 ( $\text{OBz} + \text{Bz} + \text{Cl}$ )), 91 (100,  $\text{Bz}$ ).

HRMS ( $M^+$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}_2$  (432.43)  
Für  $M = 397.43$  ( $M^+$  -  $\text{Cl}$  (35))  
ber.:397.1305  
gef.:397.1319

**4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxy-propyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin 93**



0,326 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-D-xylal **39b** werden mit 0,24 g (0,0011 mol) Fluortetrazin **40** in ca. 15 ml trockenem Toluol 48 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 3/1).

Ausbeute: 0,109 g (0,22 mmol), 20%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -86.7^\circ$  ( $c = 0.24$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3462, 3025, 2920, 2877, 1588, 1456, 1408, 1290, 1265, 1203, 1149, 1097, 759, 700.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.53 (m, 1H, H-3'), 3.85 (m, 2H, H-2' und H-3'), 4.1 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.7 Hz), 4.31 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 4.5 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.5 Hz), 4.5 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.9 Hz), 4.99 (s, 1H, H-1'), 6.81 – 7.35 (m, 10 H (Bz)), 8.24 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 61.22 (C-3'), 73.35 und 73.36 (2x CH<sub>2</sub> (Bz)), 74.11 und 78.65 (C-1' und C-2'), 121.0 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 275.1 Hz), 121.5 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 276.7 Hz), 126.81 (C-5), 128.0 – 129.5 (C-Bz), 135.76 und 136.06 (2x C-1 (Bz)), 141.3 (C-4), 149.9 (q, C-3 oder C-6, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 35.3 Hz), 153.0 (q, C-3 oder C-6, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 35.8 Hz).

MS (70 eV, 150°C):

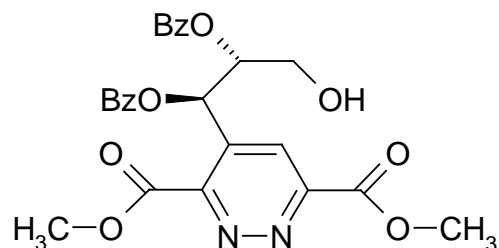
m/z (%) = 395 (39, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 335 (33, M<sup>+</sup> - 151 (BzO-CH-CH<sub>2</sub>-OH)), 91 (100, Bz).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub> (486.4)

ber.:486.1405

gef.:486.1378

**4-(1'(R),2'(R),4'-Di-O-benzyl-3'-hydroxy-propyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 94**



0,326 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-D-xylal **39b** werden mit 0,222 g (0,0011 mol) Estertetrazin **41** in ca. 15 ml trockenem Toluol 24 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/3).

Ausbeute: 0,422 g (0,9 mmol), 82%, gelblicher Sirup.

$\alpha_D = -78.7^\circ$  ( $c = 0.4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3445, 3020, 2954, 2835, 1734, 1497, 1442, 1253, 1135, 1065, 821, 754, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.64 (dd, 1H, H-3'), 3.77 (m, 2H, H-3'' und H-2'), 3.9 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.1 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.29 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.9$  Hz), 4.33 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.7$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 13.1$  Hz), 4.54 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.9$  Hz), 5.34 (d, 1H, H-1',  $^3J_{1',2'} = 3.0$  Hz), 6.99 – 7.35 (m, 10 H (Bz)), 8.48 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 53.29 und 53.43 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 61.53 (C-3'), 72.88 und 73.32 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 75.43 und 79.77 (C-1' und C-2'), 127.9 – 129.5 (C-Bz), 128.0

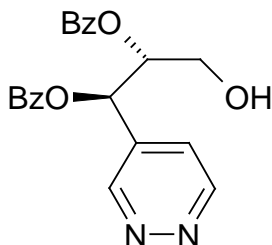
(C-5), 136.34 und 137.04 (2x C-1 (Bz)), 141.35 (C-4), 151.67 und 151.9 (C-3 und C-6), 163.82 und 164.94 (2x C=O).

MS (70 eV, 400°C)

m/z (%) = 435 (4,  $M^+$  - 31 (OCH<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>OH)), 375 (3,  $M^+$  - 91 (Bz)), 343 (21,  $M^+$  - 123 (Bz - OCH<sub>3</sub> - H)), 315 (67,  $M^+$  - 151 (Bz - COOCH<sub>3</sub> - H)), 225 (50,  $M^+$  - 241 (2x Bz - COOCH<sub>3</sub>)), 91 (100, Bz).

C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	466.49		
Ber.	C 64.37	H 5.62	N 6.01
Gef.	C 64.35	H 5.60	N 10.22

#### 4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-pyridazin 95



0,267 g (0,9 mmol) Di-O-benzyl-D-xylal **39b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,074 g (0,9 mmol) H-Tetrazin **42** versetzt und unter Argonatmosphäre 7 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,251 g (0,72 mmol), 80%.

$\alpha_D = -66.4^\circ$  (c = 0.31 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr)

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3251, 3071, 2930, 2869, 1590, 1497, 1453, 1402, 1379, 1331, 1307, 1291, 1209, 1139, 1093, 1063, 989, 908, 888, 844, 744, 696, 670, 462.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.44 (dd, 1H, H-3'), 3.69 (m, 2H, H-2' und H-3'), 4.24 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), J = 11.8 Hz), 4.56 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), J = 11.5 Hz), 4.57 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), J = 11.9 Hz), 4.61 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), J = 12.0 Hz), 4.63 (d, 1H, H-1', J<sub>1',2'</sub> = 4.4 Hz), 7.1 – 7.3 (m, 10 H (Bz)), 7.45 (dd, 1H, H-5, J<sub>5,6</sub> = 5.1 Hz, J<sub>3,5</sub> = 1.9 Hz), 9.09 (d, 1H, H-6), 9.19 (s, 1H, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 61.18 (C-3'), 72.29 und 73.43 (2x CH<sub>2</sub> (Bz)), 77.98 und 80.99 (C-1' und C-2'), 125.02 (C-5), 127.5 - 129.0 (C-Bz), 136.78 und 137.43 (2x C-1 (Bz)), 138.59 (C-4), 150.92 und 150.93 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 210°C)

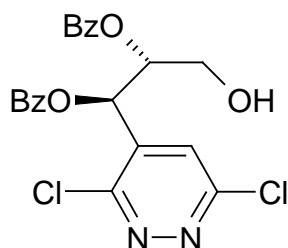
m/z (%) = 351 (2, M<sup>+</sup>H), 259 (100, M<sup>+</sup> - Bz (91)), 199 (96, M<sup>+</sup> - BzO-CH-CH<sub>2</sub>-OH), 109 (M<sup>+</sup>H - 242 (Bz-BzO-CH-CH<sub>2</sub>-OH)), 91 (62, Bz).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (350.44)

ber.:350.1640

gef.:350.1630

### 4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-dichlorpyridazin 96



0,326 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-D-xylal **39b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,166 g (0,0011 mol) Chlortetrazin **43** versetzt und unter Argonatmosphäre 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan//1/3).

Ausbeute: 0,140 g (0,33 mmol), 30%.

$\alpha_D = -62.3^\circ$  (c = 0.875 in MeOH).

IR (Film (Hexan))

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3417, 3033, 2930, 1564, 1497, 1456, 1362, 1129, 750, 700, 602, 549.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.67 (dt, 1H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 5.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3''</sub> = 6.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2'</sub> = 2.5 Hz), 3.79 (dd, 1 H, H-3', <sup>2</sup>J<sub>3',3''</sub> = 11.3 Hz), 3.83 (dd, 1H, H-3''), 4.2 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 12.0 Hz), 4.29 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.7 Hz), 4.52 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 12.1 Hz), 4.58 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.5 Hz), 4.8 (d, 1H, H-1'), 6.9 – 7.4 (m, 10 H (Bz)), 7.63 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 61.28 (C-3'), 73.0 und 73.47 (2x CH<sub>2</sub> (Bz)), 75.37 und 75.54 (C-1' und C-2'), 128.2 - 129.0 (C-Bz), 129.93 (C-5), 135.97 und 136.39 (2x C-1 (Bz)), 141.21 (C-4), 153.98 und 156.1 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 250°C)

m/z (%) = 327 (16, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 267 (69, M<sup>+</sup> - 151 (BzOCH-CH<sub>2</sub>OH)), 177 (15, M<sup>+</sup> - 241), 107 (11, BzO), 91 (100, Bz).

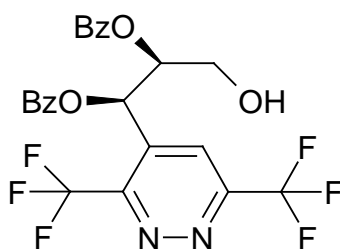
HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (418.4)

Für M = 327 (M<sup>+</sup> - Bz (91))

ber.:327.0309

gef.:327.0303

**4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-  
pyridazin 97**



0,326 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-L-arabinal **38b** werden mit 0,24 g (0,0011 mol) Fluortetrazin **40** in ca. 15 ml trockenem Toluol 48 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 3/1).

Ausbeute: 0,412 g (0,84 mmol), 77%, gelber Sirup.

$\alpha_D = 2.3^\circ$  (c = 0.31 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3456, 3067, 3034, 2930, 2876, 1958, 1587, 1497, 1456, 1421, 1408, 1363, 1313, 1277, 1151, 987, 933, 750, 700, 603, 436.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.46 (dt, 1H, H-2',  $^3J_{1'2'} = 8.0$  Hz,  $^3J_{2'3'} = 2.7$  Hz,  $^3J_{2'3''} = 2.5$  Hz), 3.85 (m, 1H, H-3'',  $^2J_{3'3''} = 12.4$  Hz), 3.94 (dt, 1H, H-3'), 4.2 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 12.2$  Hz), 4.32 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.4$  Hz), 4.43 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 12.7$  Hz), 4.5 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.6$  Hz), 5.13 (d, 1H, H-1'), 6.77 – 7.4 (m, 10 H (Bz)), 7.83 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 59.7 (C-3'), 71.59 und 73.36 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 73.82 (C-1'), 79.94 (C-2'), 121.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 275.2$  Hz), 121.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{CF}} = 276.4$  Hz), 123.76 (C-5), 127.0 – 129.0 (C-Bz), 135.81 und 136.01 (2x C-1 (Bz)), 142.89 (C-4), 152.0 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{CF}} = 33.8$  Hz), 153.5 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{CF}} = 35.4$  Hz).

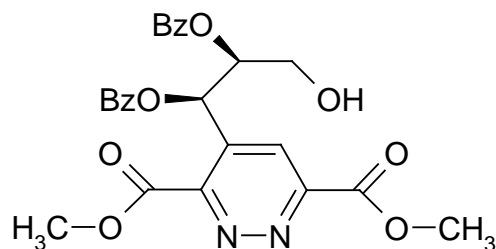
MS (70 eV, 400°C):

m/z (%) = 487 (8,  $\text{M}^+\text{H}$ ), 486 (2,  $\text{M}^+$ ), 395 (7,  $\text{M}^+ - 91$  (Bz)), 335 (17,  $\text{M}^+ - 151$  ( $\text{BzOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )), 91 (100, Bz).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_3$  (486.41)

Ber.	C 56.79	H 4.14	N 5.76
Gef.	C 56.9	H 4.19	N 10.22

**4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(methoxy-carbonyl)-pyridazin 98**



0,326 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-L-arabinal **38b** werden mit 0,222 g (0,0011 mol) Estertetrazin **41** in ca. 15 ml trockenem Toluol 48 h unter Argonatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produktgemisch säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/ Essigester // 1/3).

Ausbeute: 0,314 g (0,67 mmol), 61%, gelblicher Sirup.

$\alpha_D = -97.5^\circ$  ( $c = 0.4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3446, 2960, 2880, 1734, 1638, 1441, 1254, 1133, 1090, 747, 700.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.48 (dt, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 8.0$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 3.4$  Hz), 3.84 (m, 2H, 2x H-3'), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.16 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.8$  Hz), 4.38 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $^2J = 11.7$  Hz), 4.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  (Bz)), 5.39 (d, 1H, H-1'), 6.92 – 7.35 (m, 10(H (Bz))), 8.24 (d, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 53.09 und 53.42 (2x  $\text{OCH}_3$ ), 60.35 (C-3'), 72.29 und 73.07 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 74.35 (C-1'), 80.44 (C-2'), 126.67 (C-5), 128.0 – 130.0 (C-Bz), 136.14 und 136.42 (2x C-1 (Bz)), 141.72 (C-4), 151.83 und 153.72 (C-3 und C-6), 163.85 und 165.22 (2x C=O).

MS (70 eV, 400°C)

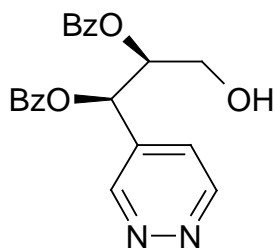
$m/z$  (%) = 435 (4,  $\text{M}^+ - 31$  ( $\text{OCH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$ )), 375 (2,  $\text{M}^+ - 91$  (Bz)), 343 (7,  $\text{M}^+ - 123$  (Bz –  $\text{OCH}_3 - \text{H}$ )), 315 (66,  $\text{M}^+ - 131$  ( $\text{BzOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )), 225 (48,  $\text{M}^+ - 241$  (2x Bz –  $\text{COOCH}_3$ )), 91 (100, Bz).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{N}_2$  (466.5)

ber.:466.1719

gef.:466.1740



**4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-pyridazin 99**

0,267 g (0,9 mmol) Di-O-benzyl-L-arabinal **38b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,074 g (0,9 mmol) H-Tetrazin **42** versetzt und unter Argonatmosphäre 7 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,276 g (0,79 mmol), 88%.

$\alpha_D = -33.1^\circ$  (c = 0.29 in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

IR (KBr)

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3237, 2896, 2850, 1745, 1593, 1497, 1453, 1393, 1375, 1313, 1211, 1091, 992, 864, 746, 701, 666, 598, 480.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.55 (quin, 1H, H-2',  $J_{2',3'} = 3.7$  Hz,  $J_{2',3''} = 3.7$  Hz), 3.83 (m, 2H, H-3' und H-3''), 4.22 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $J = 11.6$  Hz), 4.38 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $J = 11.4$  Hz), 4.4 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $J = 11.6$  Hz), 4.8 (d, 1H,  $\text{CH}_2$  (Bz),  $J = 11.6$  Hz), 4.52 (d, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 7.9$  Hz), 6.97 – 7.4 (m, 10 H (Bz)), 7.4 (dd, 1H, H-5), 9.09 (d, 1H, H-3 oder H-6), 9.18 (s, 1H, H-3 oder H-6).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 60.82 (C-3'), 72.2 und 72.65 (2x  $\text{CH}_2$  (Bz)), 77.6 und 81.1 (C-1' und C-2'), 125.0 (C-5), 128.0 - 129.0 (C-Bz), 136.68 und 136.8 (2x C-1 (Bz)), 139.37 (C-4), 150.98 und 151.48 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 220°C)

m/z (%) = 259 (76,  $\text{M}^+ - 91$  (Bz)), 199 (100,  $\text{M}^+ - 151$ ), 109 (52,  $\text{M}^+ - 242$ ), 91 (81, Bz).

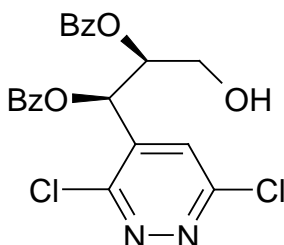
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$  (350.44)

ber.: 350.1662

gef.: 350.1630

#### 4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-dichlorpyridazin

100



0,326 g (0,0011 mol) Di-O-benzyl-L-arabinal **38b** werden in 15 ml Toluol gelöst, mit 0,166 g (0,0011 mol) Chlortetrazin **43** versetzt und unter Argonatmosphäre 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Essigester/Hexan// 1/3).

Ausbeute: 0,166 g (0,52 mmol), 47%, gelber Sirup.

$\alpha_D = -5.06^\circ$  (c = 0.77 in MeOH)

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3429, 3063, 3032, 2927, 2871, 1724, 1563, 1497, 1455, 1362, 1317, 1210, 1131, 918, 820, 748, 699, 600, 534.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 3.55 (quin, 1H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 3.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3''</sub> = 3.2 Hz), 3.81 (dd, 1 H, H-3'', <sup>2</sup>J<sub>3',3''</sub> = 12.0 Hz), 3.85 (dd, 1H, H-3'), 4.3 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.9 Hz), 4.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub> (Bz)), 4.57 (d, 1H, CH<sub>2</sub> (Bz), <sup>2</sup>J = 11.8 Hz), 4.91 (d, 1H, H-1', <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 7.2 Hz), 6.95– 6.98 (m, 2H, H-Bz), 7.22 – 7.35 (m, H (Bz) und H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 60.23 (C-3'), 72.0 und 72.96 (2x CH<sub>2</sub> (Bz)), 75.3 und 80.28 (C-1' und C-2'), 128.0 - 129.0 (C-Bz und C-5)), 136.11 und 136.28 (2x C-1 (Bz)), 142.62 (C-4), 156.03 und 156.16 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, 250°C)

m/z (%) = 327 (8, M<sup>+</sup> - 91 (Bz)), 167 (67, M<sup>+</sup> - 151 (BzOCH-CH<sub>2</sub>OH)), 177 (13, M<sup>+</sup> - 241), 91 (100, Bz).

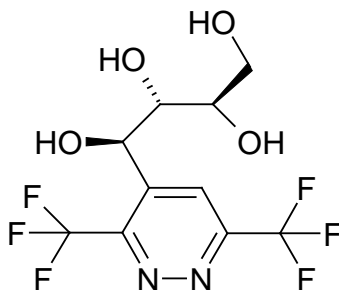
HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (418.4)

Für M = 327 (M<sup>+</sup> - Bz (91))

ber.:327.0318

gef.:327.0303

**4-(1'(R),2'(S),3'(R),4'-Tetrahydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin 101**



0,134 g (0,2 mmol) 4-(1'(R),2'(S),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin **81** werden in 10 ml Essigester gelöst und mit 100 mg Pd/Aktivkohle (10 proz.) versetzt. Man rührt 6 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre, filtriert anschließend den Katalysator ab und engt im Vakuum ein. Auf säulenchromatographische Reinigung kann verzichtet werden.

Ausbeute: 0,064 g (0,2 mmol), 96%, farblose Kristalle.

$\alpha_D = -43.3^\circ$  ( $c = 0.3$  in MeOH).

IR (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3342, 2926, 2855, 1590, 1420, 1300, 1133, 1100, 1030, 879, 761, 680, 500.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.46 (d, 1H, H-2',  $^3J_{2',3'} = 8.6$  Hz), 3.65 (dd, 1H, H-4',  $^3J_{3',4'} = 5.4$  Hz,  $^2J_{4',4''} = 10.9$  Hz), 3.82 (dd, 1H, H-4'',  $^3J_{3',4''} = 3.4$  Hz), 3.85 (m, 1H, H-3'), 5.57 (s, 1H, H-1'), 8.58 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 64.88 (C-4'), 67.34, 72.67 und 74.35 (C-1', C-2' und C-3'), 121.8 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{FC}} = 273.9$  Hz), 121.9 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{FC}} = 274.9$  Hz), 127.79 (C-5),

147.59 (C-4), 149.4 (q, C-3 oder C-6,  ${}^2J_{F,C} = 32.8$  Hz), 153.0 (q, C-3 oder C-6,  ${}^2J_{F,C} = 35.2$  Hz).

MS (70 eV, 200°C):

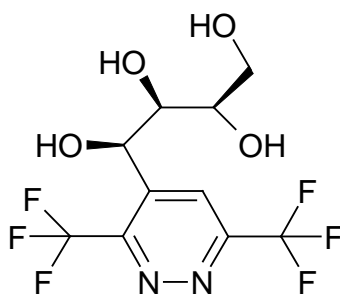
m/z (%) = 336 (4,  $M^+$ ), 275 (5,  $M^+ - 61$  (HO-CH<sub>2</sub>CH-OH)), 246 (100,  $M^+ - 90$ ), 226 (15,  $M^+ - 110$  (Bz - F)), 198 (15,  $M^+ - 138$  (2x CF<sub>3</sub>)), 149 (11,  $M^+ - 187$  (2x CF<sub>3</sub> - OH-CH<sub>2</sub>OH-H)), 91 (31, HO-CH<sub>2</sub>CHOH-CHOH), 61 (22, HO-CH<sub>2</sub>CHOH).

HRMS ( $M^+$ ): C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub> (336.20)

ber.: 336.0614

gef.: 336.0544

#### 4-(1'(R),2'(R),3'(R),4'-Tetrahydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin 102



0,356 g (0,59 mmol) 4-(1'(R),2'(R),4'-Tri-O-benzyl-3'(R)-hydroxybutyl)-3,6-bis-(trifluormethyl)-pyridazin **85** werden in 15 ml Essigester gelöst, 1 ml Eisessig hinzugesetzt und anschließend mit 100 mg Pd/ Aktivkohle (10 proz.) versetzt. Man rührt 6 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre, filtriert anschließend den Katalysator ab und engt im Vakuum ein. Der sirupöse Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,173 g (0,51 mmol), 87%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = -32.1^\circ$  ( $c = 0.3$  in MeOH).

IR (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3372, 2990, 2930, 1400, 1328, 1273, 1154, 1108, 1038, 979, 929, 867, 762, 693, 477.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.42 (d, 2H, 2x H-4',  $^3J_{3',4'} = 6.6$  Hz), 3.7 (d, 1H, H-2',  $^3J_{1',2'} = 8.1$  Hz), 4.01 (dt, 1H, H-3',  $^3J_{2',3'} = 1.2$  Hz), 5.28 (dd, 1H, H-1',  $^4J_{1',3'} = 0.8$  Hz), 8.52 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 64.33, 68.33, 71.42 und 75.27 (C-1', C-2', C-3' und C-4'), 122.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{F,C}} = 274.1$  Hz), 123.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{F,C}} = 275.4$  Hz), 126.34 (C-5), 148.28 (C-4), 152.0 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{F,C}} = 33.3$  Hz), 155.0 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{F,C}} = 36.0$  Hz).

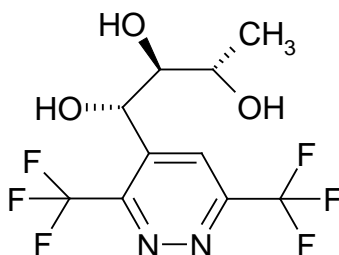
MS (70 eV, 100°C)

$m/z$  (%) = 245 (40,  $\text{M}^+ - 91$  ( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ )), 246 (100,  $\text{M}^+\text{H} - 91$ ), 226 (80,  $\text{M}^+ - 110$  ( $91 + \text{F}$ )), 198 (71,  $\text{M}^+ - 138$  ( $2 \times \text{CF}_3$ )), 91 (54,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2\text{F}_6$  (336.19)

ber.: 336.056

gef.: 336.0545

**4-(1'(S),2'(S),3'(S)-Trihydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin****103**

0,097 g (0,19 mmol) 4-(1'(S),2'(S),3'(S)-Trihydroxybutyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin **89** werden in 10 ml Essigester gelöst, 0.5 ml Eisessig hinzugesetzt und anschließend mit 100 mg Pd/ Aktivkohle (10 proz.) versetzt. Man rührt 6 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre, filtriert anschließend den Katalysator ab und engt im Vakuum ein. Der sirupöse Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,036 g (0,11 mmol), 60%, weißer Feststoff.

$\alpha_D = + 60^\circ$  (c = 0.18 in MeOH).

IR (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3550, 3480, 3363, 2940, 2632, 2580, 2503, 1593, 1431, 1412, 1284, 1215, 1142, 1090, 977, 920, 880, 798, 760, 700.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):

$\delta$ (ppm) = 1.31 (d, 1H, H-4', <sup>3</sup>J<sub>3',4'</sub> = 6.1 Hz), 3.14 (d, 1H, H-2', <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> = 8.6 Hz), 3.93 (m, 1H, H-3'), 5.59 (s, 1H, H-1'), 8.57 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):

$\delta$  (ppm) = 20.75 (C-4'), 67.15, 68.34 und 78.65 (C-1', C-2' und C-3'), 122.8 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>F,C</sub> = 273.6 Hz), 123.0 (q, CCF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>F,C</sub> = 275.5 Hz), 127.82 (C-5), 147.87 (C-4), 151.0 (q, C-3 oder C-6, <sup>2</sup>J<sub>F,C</sub> = 32.8 Hz), 154.5 (q, C-3 oder C-6, <sup>2</sup>J<sub>F,C</sub> = 35.5 Hz).

MS (70 eV, 200°C)

m/z (%) = 321 (1, M<sup>+</sup>H), 258 (67, M<sup>+</sup> - 62), 246 (100, M<sup>+</sup>H - 75).

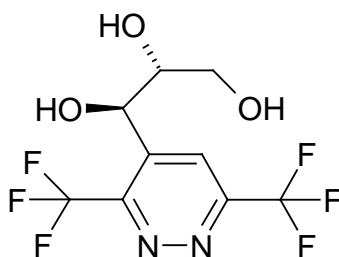
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (320.19)

Ber.: C 37.51 H 3.15 N 8.75

Gef.: C 37.28 H 3.08 N 8.44

### 4-(1'(R),2'(R),3'-Trihydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin

104



0,182 g (0,37 mmol) 4-(1'(R),2'(R)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(trifluoromethyl)-pyridazin **93** werden in 15 ml Essigester gelöst, 0.6 ml Eisessig hinzugesetzt und anschließend mit 100 mg Pd/ Aktivkohle (10 proz.) versetzt. Man rührt 6 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre, filtriert anschließend den Katalysator ab und engt im Vakuum ein. Der sirupöse Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,066 g (0,22 mmol), 58%, weißer Feststoff.

Smp.: 168°C

$\alpha_D = -85.2^\circ$  (c = 0.23 in MeOH).

IR (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3340, 2968, 2875, 2591, 2490, 1412, 1294, 1154, 1100, 1040, 917, 803, 761, 695, 632, 440.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 3.6 (m, 1H, H-2'), 3.68 (dd, 1H, H-3',  $^3J_{2',3'} = 5.9$  Hz,  $^2J_{3',3''} = 10.7$  Hz), 3.75 (dd, 1H, H-3'',  $^3J_{2',3''} = 7.5$  Hz), 5.32 (s, 1H, H-1'), 8.57 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  (ppm) = 63.9 (C-3'), 67.6 und 74.54 (C-1' und C-2'), 121.27 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{F,C}} = 275.1$  Hz), 121.82 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{F,C}} = 275.5$  Hz), 127.67 (C-5), 147.3 (C-4), 149.33 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{F,C}} = 33.4$  Hz), 153.08 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{F,C}} = 35.0$  Hz).

MS (70 eV,  $140^\circ\text{C}$ )

$m/z$  (%) = 246 (100,  $\text{M}^+\text{H} - 61$  (HO-CH- $\text{CH}_2$ -OH)), 226 (34,  $\text{M}^+ - 80$  (HO-CH- $\text{CH}_2$ -OH - F)), 61 (27, HO-CH- $\text{CH}_2$ -OH).

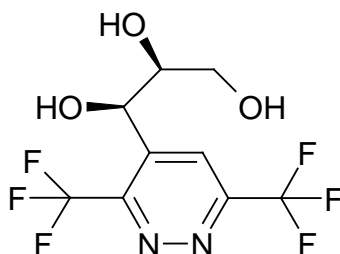
$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_3$  (306.16)

Ber. C 35.31 H 2.63 N 9.15

Gef. C 35.3 H 2.93 N 8.87

#### 4-(1'(R),2'(S),3'-Trihydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridazin

105



0,2 g (0,41 mmol) 4-(1'(R),2'(S)-Di-O-benzyl-3'-hydroxypropyl)-3,6-bis(trifluormethyl)pyridazin **97** werden in 15 ml Essigester gelöst, 0,6 ml Eisessig hinzugesetzt und anschließend mit 100 mg Pd/ Aktivkohle (10 proz.) versetzt. Man rührt 6 h kräftig

unter Wasserstoffatmosphäre, filtriert anschließend den Katalysator ab und engt im Vakuum ein. Der sirupöse Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Aceton).

Ausbeute: 0,09 g (0,3 mmol), 72%, weißer Feststoff.

Smp.: 115°C

$\alpha_D = + 67.8^\circ$  (c = 0.314 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

IR (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3338, 2975, 2940, 2896, 1412, 1281, 1158, 1108, 1067, 1041, 968, 917, 883, 762, 688, 593, 435.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD):

$\delta$  (ppm) = 3.7 (m, 2H, H-2' und H-3'), 3.81 (dd, 1H, H-3'',  $J_{2',3''} = 5.6$  Hz,  $J_{3',3''} = 12.8$  Hz), 5.13 (d, 1H, H-1',  $J_{1',2'} = 6.5$  Hz), 8.52 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD):

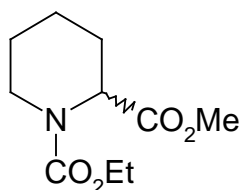
$\delta$  (ppm) = 63.97, 68.91 und 76.46 (C-1', C-2' und C-3'), 121.5 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^1J_{\text{F,C}} = 274.0$  Hz), 121.8. (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^1J_{\text{F,C}} = 275.4$  Hz), 126.4 (C-5), 147.49 (C-4), 152.3 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{F,C}} = 33.4$  Hz), 154.6 (q, C-3 oder C-6,  $^2J_{\text{F,C}} = 35.2$  Hz).

MS (70 eV, 150°C)

m/z (%) = 307 (5, M<sup>+</sup>H), 275 (11, M<sup>+</sup> - 31 (CH<sub>2</sub>OH)), 246 (100, M<sup>+</sup>H - 61), 226 (78, M<sup>+</sup> - 80 (F - CHOH-CH<sub>2</sub>OH)), 198 (71, M<sup>+</sup>H - 108), 150 (28, M<sup>+</sup> - 156 (5x F - CHOH-CH<sub>2</sub>OH)), 119 (M<sup>+</sup> -187), 61 (30, CHOH-CH<sub>2</sub>OH).

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (306.16)

Ber.	C 35.31	H 2.63	N 9.15
Gef.	C 35.31	H 2.94	N 9.22

**rac-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester 106**

In einem 100ml Dreihalskolben werden 6 g (0.046 mol) Pipecolinsäure **46** und 6.42 g (0.046 mol) Kaliumcarbonat in 50 ml Methanol gegeben. Die Suspension wird zunächst 5 Minuten bei Raumtemp. gerührt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Nach dem langsamen Zutropfen von 14 ml (0.15 mol) Chlorameisensäureethylester wird das Gemisch 3 h bei 0°C und 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Man filtriert die Lösung und destilliert das Lösungsmittel ab. Das zurückbleibende Öl wird in 150 ml Chloroform aufgenommen, zweimal mit je 80 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abfiltrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Produkt im Ölpumpenvakuum destilliert (ca 110 °C, 0.1 Torr).

Ausbeute: 9.16 g (0.042 mol), 93%, farblose Flüssigkeit.

UV (MeOH):

$$\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 203.4 \text{ nm} (2.89).$$

IR (Film):

$$\nu (\text{cm}^{-1}) = 3471, 2929, 2863, 1751, 1693, 1538, 1427, 1375, 1353, 1338, 1259, 1209, 1165, 1146, 1122, 1096, 1048, 1028, 1002, 973, 928, 881, 869, 855, 823, 781, 669, 612, 570.$$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$$\delta (\text{ppm}) = 1.2-1.7 (3 \text{ m}, 8\text{H}, \text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{H-4}, \text{H-5} \text{ und } \text{H-3a}), 2.22 (\text{bs}, 1\text{H}, \text{H-3b}), 3.02 (\text{dt}, 1\text{H}, \text{H-6a}), 3.73 (\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3), 4.0 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-6b}), 4.81 \text{ und } 4.93 (\text{bs}, 1\text{H}, 2 \text{ Rotamere}, \text{H-2}).$$

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.62 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.79 (C-4), 24.61 und 24.77 (C-5), 26.78 (C-3), 41.55 und 41.75 (C-6), 52.14 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.17 und 54.54 (C-2), 61.63 ( $\text{OCH}_2$ ), 156.0 ( $\text{NC}=\text{O}$ ), 172.26 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

MS (70 eV, Raumtemp.):

m/z (%) = 215 (2,  $\text{M}^+$ ), 156 (100,  $\text{M}^+ - 59$  ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ )), 142 (9,  $\text{M}^+ - 73$  ( $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ )), 128 (19), 84 (31), 112 (11).

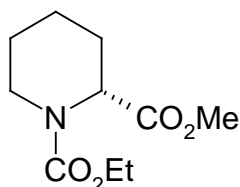
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (215.25)

Ber. C 55.8 H 7.96 N 6.51

Gef. C 55.57 H 7.89 N 6.85.

### (2R)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester

#### (R)-106



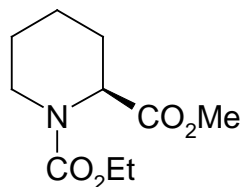
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester **106**.

Ansatz: 10.6 g (R)-Pipicolinsäure (**R**)-**46** (0.082 mol); 11.45 g Kaliumcarbonat (0.083 mol), 23.7 ml Chlorameisensäureethylester (0.25 mol), 100 ml Methanol.

Ausbeute: 15.03 g (0.07 mol), 85%.

$\alpha_{\text{D}} = +49.44^\circ$  ( $c = 0.45$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2S)-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester****(S)-106**

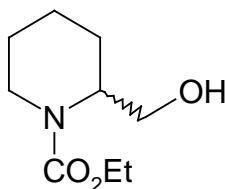
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-Piperidin-1,2-dicarbonsäure-1-ethylester-2-methylester **106**.

Ansatz: 7.5 g (S)-Pipicolinsäure (**S**)-**46** (0.058 mol); 8.03 g Kaliumcarbonat (0.058 mol), 16.6 ml Chlorameisensäureethylester (0.17 mol), 60 ml Methanol.

Ausbeute: 11.11 g (0.052 mol), 89%.

$\alpha_D = -52.24^\circ$  ( $c = 0.36$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester 107**

5.02 g Ester **106** (0.023 mol) werden in 50 ml Toluol (abs.) gelöst und auf  $-40^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend werden 8.5 ml DIBAH (0.05 mol) in 20 ml Toluol hinzuge tropft und der Ansatz 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung erwärmt sich dabei auf

Raumtemp.. Anschließend wird mit verd. Salzsäure hydrolysiert, die Phasen voneinander getrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand sc gereinigt (EE/Hex//2/1).

Ausbeute: 3.87 g (0.021 mol), 90%, farblose Flüssigkeit.

UV (MeOH):

$$\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 203.8 \text{ nm (3.12)}.$$

IR (Film):

$$\nu (\text{cm}^{-1}) = 3418, 2939, 1674, 1435, 1378, 1339, 1312, 1271, 1175, 1142, 1052, 951, 846, 770, 583, 438.$$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$$\delta (\text{ppm}) = 1.17 (\text{t, 3H, OCH}_2\text{CH}_3), 1.3\text{-}1.7 (\text{2m, 6H, H-3a, H-3b, H-4a, H-4b, H-5a und H-5b}), 2.85 (\text{t, 1H, H-6a}), 3.58 (\text{dd, 1H, CH}_2\text{OH}), 3.75 (\text{t, 1H, CH}_2\text{OH}), 3.9 (\text{d, 1H, H-6b}), 4.07 (\text{q, 2H, OCH}_2), 4.25 (\text{m, 1H, H-2}).$$

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$$\delta (\text{ppm}) = 14.59 (\text{CH}_2\text{CH}_3), 19.54, 25.15 \text{ und } 25.18 (\text{C-3, C-4 und C-5}), 39.95 (\text{C-6}), 52.59 (\text{C-2}), 61.41 (\text{OCH}_2 \text{ und } \text{CH}_2\text{OH}), 156.089 (\text{NC=O}).$$

MS (70 eV, Raumtemp.):

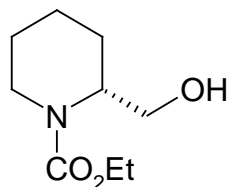
$$m/z (\%) = 187 (0.6, \text{M}^+), 156 (100, \text{M}^+ - 31 (\text{CH}_2\text{OH})), 128 (15), 84 (25, \text{Piperidinring}).$$

HRMS  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}$  (156.20)

Für  $\text{M} = 156.2$  ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$ )

ber.: 156.1025

gef.: 156.1005.

**(2R)-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester****(R)-107**

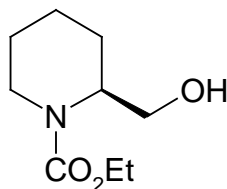
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-Hydroxymethylpiperidin-1-carbonsäure-ethylester **107**.

Ansatz: 10 g (0.046 mol) (R)-Ester **(R)-106**, 17 ml (0.1 mol) DIBAH, 140 ml Toluol.

Ausbeute: 6.37 g (0.034 mol), 74%, farblose Flüssigkeit.

$\alpha_D = + 36.5^\circ$  (c = 0.41 in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2S)-2-Hydroxymethyl-piperidin-1-carbonsäure-ethylester****(S)-107**

Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-Hydroxymethylpiperidin-1-carbonsäure-ethylester **107**.

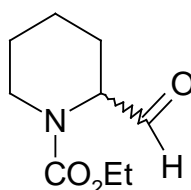
Ansatz: 8.05 g (0.037 mol) (S)-Ester **(S)-106**, 13 ml (0.1 mol) DIBAH, 100 ml Toluol.

Ausbeute: 6.15 g (0.033 mol), 89%, farblose Flüssigkeit.

$\alpha_D = -36.6^\circ$  ( $c = 0.4$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

### rac. 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **108**



Zu einer Lösung von 3.7 ml (0.043 mol) Oxalylchlorid in 40 ml trockenem Dichlormethan wird eine Lösung von 5.1 ml (0.07 mol) DMSO in 10 ml trockenem Dichlormethan bei  $-78^\circ\text{C}$  langsam getropft. Nach 5 Min. Rühren wird eine Lösung von 2.78 g Alkohol **107** (0.015 mol) in 15 ml trockenem Dichlormethan zugetropft. Nach weiterem 30 minütigem Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  werden 18 ml Triethylamin hinzugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rühren langsam auf Raumtemp. erwärmt. Das Gemisch wird in 80 ml Wasser gegossen und die org. Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird noch 3x mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit je 40 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abtrennen des Lösungsmittels bleibt ein gelbes Öl zurück, das sc gereinigt wird.

Ausbeute: 2.63 g (0.014 mol), 95%, farbloses Öl.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 203.8 nm (3.26).



IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2943, 2884, 1750, 1698, 1421, 1379, 1321, 1257, 1171, 1126, 1098, 1048, 1001, 932, 882, 823, 771, 617, 515.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.26 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 – 1.68 (3m, 5H, H-4, H-5, und H-3a), 2.2 (m, 1H, H-3b), 2.8 - 3.0 (m, 1H, H-6a), 4.0 – 4.2 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$  und H-6b), 4.7 (m, 1H, H-2), 9.6 (s, 1H,  $\text{HCO}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

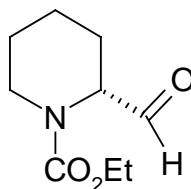
$\delta$  (ppm) = 14.59 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.85 (C-4), 23.46 (C-5), 24.74 (C-3), 42.5 (C-6), 60.97 (C-2), 61.82 ( $\text{OCH}_2$ ), 156.0 und 157.0 ( $\text{NC=O}$ ), 201.2 ( $\text{HC=O}$ ).

MS (70 eV, Raumtemp.):

$m/z$  (%) = 156 (100,  $\text{M}^+ - 29$  ( $\text{HCO}$ )), 128 (21,  $\text{M}^+ - 57$ ), 112 (13,  $\text{M}^+ - 73$  ( $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ )), 84 (39,  $\text{M}^+ - 101$  ( $\text{HCO} + \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ )).

HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$  (185.2)  
Für  $\text{M} = 156.2$  ( $\text{M}^+ - \text{CHO}$ )  
ber.: 156.1025  
gef.: 156.1031.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$	(185.2)		
Ber.	C 58.37	H 8.16	N 7.56
Gef.	C 58.06	H 7.91	N 7.54.

**(2R) 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester****(R)-108**

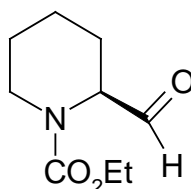
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **108**.

Ansatz: 3.4 g (0.018 mol) (R)-Alkohol **(R)-107** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4.5 ml (6.62 g, 0.052 mol) Oxalylchlorid in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6.12 ml (0.084 mol) DMSO in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 ml Triethylamin.

Ausbeute: 3.29 g (0.0017 mol), 98%, farblose Flüssigkeit.

$\alpha_D = + 29.6^\circ$  (c = 0.24 in CHCl<sub>3</sub>).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2S) 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester****(S)-108**

Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac 2-Formyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **108**.

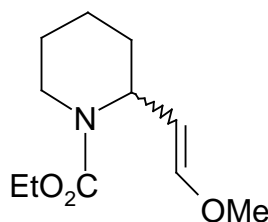
Ansatz: 5.91 g (0.018 mol) (2S)-Alkohol (**S**)-**107** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8.4 ml (12.4 g, 0.097 mol) Oxalylchlorid in 60 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 11.7 ml (0.16 mol) DMSO in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 ml Triethylamin.

Ausbeute: 4.88 g (0.026 mol), 82%, farblose Flüssigkeit.

$\alpha_D = -30.0^\circ$  (c = 0.06 in CHCl<sub>3</sub>).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

### rac. 2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **47**



Zu einer Suspension von 5.5 g (16 mmol) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **114** in 50 ml trockenem Diethylether werden bei 0°C 1.8 g (16 mmol) Kalium-tert.-Butylat hinzugegeben und 45 min bei 0°C gerührt. Die Lösung erhält dabei eine tiefrote Farbe. Anschließend werden ebenfalls bei 0°C 1.48 g (8mmol) Aldehyd **108** in 8 ml trockenem Diethylether hinzutropft, 30 Min. bei 0°C und anschließend 10 h bei Raumtemp. gerührt.

Danach wird der Reaktionsansatz hydrolysiert, die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 3x mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2x mit je 100 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abfiltrieren des Magnesiumsulfats wird das Lösungsmittel abdestilliert und das zurückbleibende Öl sc gereinigt (Diethylether /Petrolether//1/1).

Ausbeute: 0.81 g (0.004 mol), 47%, farbloses Öl.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 209.2 nm (3.65).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2937, 2863, 1694, 1653, 1559, 1539, 1424, 1375, 1350, 1321, 1260, 1204, 1182, 1134, 1099, 1047, 1019, 981, 941, 876, 852, 807, 770, 716, 685, 670, 631, 614.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.25 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz), 1.4 – 1.85 (2m, 6H, H-3, H-4 und H-5), 2.88 (dt, 1H, H-6a, J = 2.6 Hz, J = 12.9 Hz), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (m, 1H, H-6b), 4.14 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.79 (t, 1H, H-2), 4.95 (dd, 1H, H-1', <sup>3</sup>J<sub>1',2'</sub> = 12.6 Hz), 6.47 (d, 1H, H-2').

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.65 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.25 (C-4), 25.49 (C-5), 30.39 (C-3), 39.52 (C-6), 49.35 (C-2), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 61.0 (OCH<sub>2</sub>), 100.33 (C-1'), 149.65 (C-2'), 155.62 (C=O).

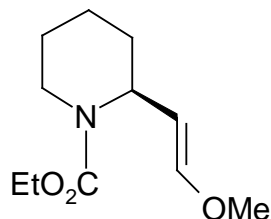
MS (70 eV, Raumtemp.):

m/z (%) = 213 (25, M<sup>+</sup>), 198 (11, M<sup>+</sup>-15 (CH<sub>3</sub>)), 184 (17, M<sup>+</sup>-29 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)), 182 (13, M<sup>+</sup>-31 (OCH<sub>3</sub>)), 140 (100, M<sup>+</sup>-73 (CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)), 126 (11, M<sup>+</sup>-87), 84 (12, M<sup>+</sup>-129).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>N (213.28)

ber.: 213.1365

gef.: 213.1363.

**(2S)-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester****(S)-47**

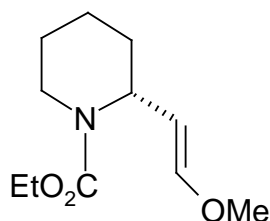
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac.-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **47**.

Ansatz: 4.7 g (0.025 mol) (S)-Aldehyd **(S)-108** in 30 ml trockenem Diethylether, 5.76 g Kalium- tert. -Butylat (0.05 mol), 17.14 g (0.05 mol) Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid **114** in 100 ml trockenem Diethylether.

Ausbeute: 2.56 g (0.012 mol), 48%, farblose Flüssigkeit.

$\alpha_D = -30.08^\circ$  ( $c = 0.27$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2R)-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester****(R)-47**

Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **47**.

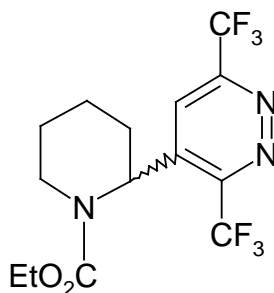
Ansatz: 3.29 g (0.017 mol) (R)-Aldehyd (**R**)-**108** in 30 ml trockenem Diethylether, 3.97 g Kalium- tert.-Butylat (0.035 mol), 12 g (0.035 mol) Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid in 100 ml trockenem Diethylether.

Ausbeute: 1.89 g (0.0085 mol), 50%, farblose Flüssigkeit.

$\alpha_D = +29.3^\circ$  ( $c = 0.28$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac. 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **116****



0.42 g (0.002 mol) rac. Enolether **47** werden mit 0.436 g (0.002 mol) Fluortetrazin **40** in 25 ml Toluol 24 h unter Argon unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Produktgemisch so gereinigt (Diethylether/Petrolether//1/1).

Ausbeute: 414 mg (0.0011 mol), 56%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 206.2 nm (3.85).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3073, 2958, 2870, 1709, 1687, 1593, 1478, 1465, 1428, 1381, 1333, 1272, 1238, 1208, 1195, 1132, 1098, 1051, 985, 959, 930, 917, 878, 791, 775, 758, 699, 438.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.06 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz), 1.65 (m, 3H, H-4' und H-5'a oder H-5' und H-4'a), 1.83 (m, 2H, H-3'a und H-4'b oder H-5'b), 2.09 (m, 1H, H-3'b). 3.61 (m, 1H, H-6'a), 3.95 (m, 1H, H-6'b), 4.01 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.18 (m, 1H, H-2'), 7.87 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.03 (C-4'), 22.89 (C-5'), 30.68 (C-3'), 42.33 (C-6'), 52.67 (C-2'), 62.17 ( $\text{OCH}_2$ ), 121.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.7$  Hz), 122.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 275.2$  Hz), 122.06 (C-5), 147.38 (C-4), 149.8 (q, C-3 oder C-6,  $^3\text{J} = 33.8$  Hz), 153.5 (q, C-3 oder C-6,  $^3\text{J} = 35.3$  Hz), 156.38 (C=O).

MS (70 eV, T = 45°C):

m/z (%) = 371 (1,  $\text{M}^+$ ), 343 (22,  $\text{M}^+ - 28$  ( $\text{N}_2$ )), 298 (10,  $\text{M}^+ - 73$  ( $\text{CO}_2\text{Et}$ )), 156 (100, Piperidinring\* $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 128 (9, Piperidinring\* $\text{CO}_2\text{H}$ ), 84 (12, Piperidinring).

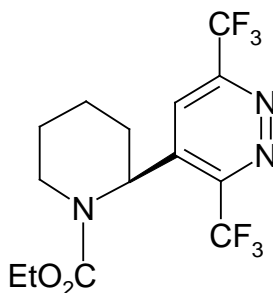
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{O}_2\text{N}_3$  (371.29)

ber.: 371.10379

gef.: 371.10685.

**(2S) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester**

**(S)-116**



Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac. 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **116**.

Ansatz: 500 mg (0.0023 mol) (S)-Enolether **(S)-47**, 522 mg (0.0024 mol) Fluortetrazin **40**, 20 ml trockenes Toluol.

Ausbeute: 394 mg (0.0011 mol), 46%, farbloser Sirup.

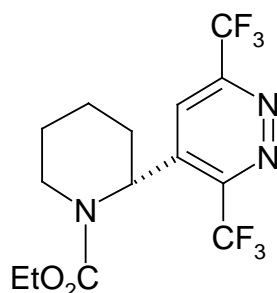
$\alpha_D = -18.26$  ( $c = 0.44$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.



**(2R) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester**

**(R)-116**



Die Synthese erfolgt im wesentlichen nach der Vorschrift zur Darstellung von rac. 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **116**, allerdings mit einem 1.25-fachen Überschuß an Fluortetrazin **40**.

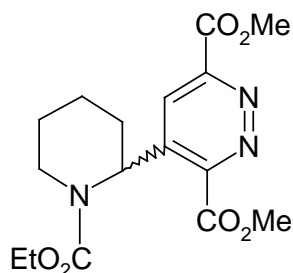
Ansatz: 500 mg (0.0023 mol) (R)-Enolether **(R)-47**, 610 mg (0.0028 mol) Fluortetrazin **40**, 25 ml trockenes Toluol.

Ausbeute: 705 mg (0.0019 mol), 83%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = + 18.6$  ( $c = 0$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac. 2-(3,6-Bismethoxycarbonyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **117****



0.6 g (0.0031 mol) rac.-2-Methoxyvinyl-piperidin-1-carbonsäureethylester **47** werden mit 0.62 g (0.0031 mol) Estertetrazin **41** in ca. 20 ml trockenem Toluol unter Argon 24 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand so gereinigt (Essigester/Hexan//2/1).

Ausbeute: 0.64 g (0.0018 mol), 58%, leicht gelblicher Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 210.2 nm (4.09).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954, 2870, 1731, 1700, 1581, 1442, 1411, 1383, 1246, 1171, 1136, 1033, 993, 970, 878, 851, 825, 808, 774, 752, 721, 587, 422.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.17 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (m, 1H, H-4'a), 1.66 (m, 3H, H-4'b und H-5'), 1.9 (m, 1H, H-3'a), 2.1 (m, 1H, H-3'b), 3.17 (dt, 1H, H-6'a), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (m, 1H, H-6'b), 4.1 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.6 (t, 1H, H-2'), 8.13 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.41 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.08 (C-4'), 23.74 (C-5'), 28.57 (C-3'), 41.79 (C-6'), 51.9 (C-2'), 52.81 und 53.46 (2x OCH<sub>3</sub>), 61.99 (OCH<sub>2</sub>), 125.79 (C-5), 144.3 (C-4), 151.71 und 153.37 (C-3 und C-6), 156.15 (NC=O), 164.2 und 165.2 (2x C=O).

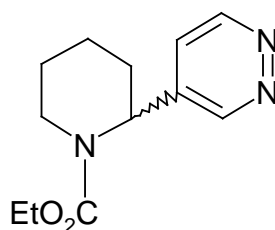
MS (70 eV, T = 160°C):

m/z (%) = 351 (48, M<sup>+</sup>), 319 (12, M<sup>+</sup>-32 (MeOH)), 292 (100, M<sup>+</sup>-59 (CO<sub>2</sub>Me)), 278 (42, M<sup>+</sup>-73 (CO<sub>2</sub>Et)), 246 (78, M<sup>+</sup>-105 (CO<sub>2</sub>Et+MeOH)), 156 (21).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (351.36)

ber.: 351.142799

gef.: 351.143036.

**rac. 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester 118**

0.82 g (0.0038 mol) rac. Enolether **47** werden mit 0.315 g H-Tetrazin **42** (0.0038 mol) unter Argon versetzt und 12 h bei ca. 80°C Ölbadtemperatur erhitzt (ohne Lösungsmittel). Das Produktgemisch wird anschließend sc gereinigt (Dichlormethan/MeOH//40/3).

Ausbeute: 0.712 g (0.003 mol), 80%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 301.2 nm (2.87), 250.2 (3.36), 207.6 (2.83).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2940, 2855, 1694, 1583, 1425, 1319, 1260, 1170, 1122, 1039, 769, 616, 467, 420, 416.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.28 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und H-4'a oder H-5'a), 1.5 – 1.75 (m, 3H, H-4' und H-5'b oder H-5' und H-4'b), 2.0 (m, 1H, H-3'a), 2.3 (d, 1H, H-3'b), 2.74 (dt, 1H, H-6'a, J = 3.5 Hz, J = 12.6 Hz), 4.2 (m, 3H, H-6'b und OCH<sub>2</sub>), 5.52 (s, 1H, H-2'), 7.32 (m, 1H, H-5), 9.13 (m, 2H, H-3 und H-6).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.64 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.31 (C-4'), 24.96 (C-5'), 27.28 (C-3'), 40.64 (C-6'), 51.33 (C-2'), 62.0 (OCH<sub>2</sub>), 124.49 (C-5), 140.23 (C-4), 150.79 und 151.07 (C-3 und C-6), 156.11 (C=O).

MS ( 70 eV, T = 45°C):

m/z (%) = 235 (26, M<sup>+</sup>), 207 (11, M<sup>+</sup>-28 (N<sub>2</sub>)), 156 (100, Piperidinring\*CO<sub>2</sub>Et),  
128 (12, Piperidinring\*CO<sub>2</sub>H), 84 (18, Piperidinring).

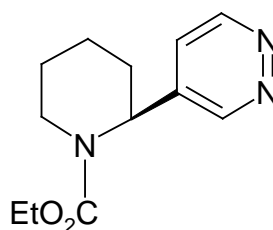
HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (235.29)

ber.: 235.130928

gef.: 235.132077.

### (2S) 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester

#### (S)-118



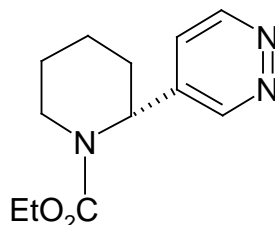
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **118**.

Ansatz: 500 mg (0.0023 mol) (S)-Enolether (S)-**47**, 222 mg (0.0027 mol) H-Tetrazin **42**, 20 ml trockenes Toluol.

Ausbeute: 350 mg (0.0015 mol), 65%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = -28.62$  (c = 0.33 in CHCl<sub>3</sub>).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2R) 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester****(R)-118**

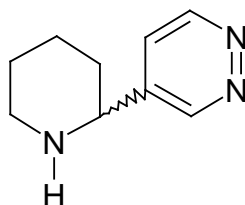
Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **118**.

Ansatz: 500 mg (0.0023 mol) (R)-Enolether **(R)-47**, 222 mg (0.0027 mol) H-Tetrazin **42**, 20 ml trockenes Toluol.

Ausbeute: 300 mg (0.0013 mol), 55%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = + 28.33$  (c = 0.47 in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin 119**

400 mg des rac. 2-(Pyridazin-4-yl)-piperidin-carbonsäureethylesters **118** (0.0017 mol) werden in 8 ml Chloroform (abs.) gelöst und 1.2 ml TMSI (0.0085 mol) unter Argonatmosphäre langsam hinzuge tropft. Der Kolben ist mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird bei 80°C Ölbadtemperatur 5 Stunden erhitzt. Während der Reaktion scheidet sich ein brauner Sirup an der Kolbenwand ab. Nach

Abkühlen auf Raumtemp. werden langsam 1.5 ml Methanol hinzugegeben. Die flüchtigen Bestandteile werden unter Vakuum entfernt und der Rückstand in 8 ml Wasser gelöst, 10 ml Chloroform hinzugegeben und mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung auf pH 10 gebracht. Anschließend wird 3x mit je 15 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten org. Phasen 2x mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein braunes Öl zurück, das sc gereinigt wird ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3//80/12/1$ ).

Ausbeute: 139 mg (0.85 mol), 50%, gelblicher Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 311.8 nm (3.13), 244.2 (3.49), 208.2 (3.77).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3407, 3270, 2925, 2850, 1690, 1590, 1442, 1330, 1281, 1125, 1049, 1000, 850, 674, 623.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.3-2.0 (m, 7H, H-3', H-4', H-5' und NH), 2.75 (dt, 1H, H-6'a,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 11.8$  Hz), 3.17 (m, 1H, H-6'b), 3.63 (dd, 1H, H-2',  $^3J = 2.5$  Hz,  $^3J = 10.9$  Hz), 7.46 (dd, 1H, H-5,  $^3J_{5,6} = 5.3$  Hz,  $^4J_{3,5} = 2.0$  Hz), 9.05 (dd, 1H, H-6), 9.14 (d, 1H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 24.84 (C-4'), 25.41 (C-5'), 34.49 (C-3'), 47.09 (C-6'), 58.59 (C-2'), 123.8 (C-5), 144.41 (C-4), 151.02 und 151.29 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

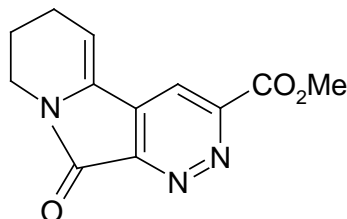
m/z (%) = 163 (17,  $\text{M}^+$ ), 84 (100, Piperidinring).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3$  (163.22)

ber.: 163.112194

gef.: 163.110948.

**9-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-1,2,8a-triaza-fluoren-3-carbonsäuremethylester 121**



149 mg (0.8 mmol) rac. 2-(3,6-Bismethoxycarbonyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **117** werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst und 0.17 ml (0.0013 mol) TMSI langsam unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Der Kolben ist mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird bei 75-80°C Ölbadtemperatur 4 h erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemp. langsam mit 1.5 ml Methanol versetzt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck abgetrennt. Der Rückstand wird in 10 ml Chloroform gelöst, 8 ml Wasser hinzu gegeben und mit konz. NH<sub>3</sub>-Lösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht. Anschließend wird 3x mit je 15 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2x mit je 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abfiltrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein braunes Öl zurück, das sc gereinigt wird (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>//97/3/1).

Ausbeute: 15 mg (0.061 mmol), 15%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 325.8 nm (3.5), 257.2 (3.47), 218.6 (4.06).

IR (KBr):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3077, 2950, 2931, 2895, 1712, 1653, 1452, 1399, 1356, 1268, 1234, 1181, 1105, 1080, 1020, 968, 946, 878, 802, 778, 743, 692, 657, 420.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 2.03 (m, 2H, H-7'), 2.5 (m, 2H, H-6'), 3.9 (m, 2H, H-8'), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.3 (t, 1H, H-5'), 8.36 (s, 1H, H-4).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.85, 22.77 und 38.88 (C-6', C-7' und C-8'), 53.72 ( $\text{OCH}_3$ ), 113.97 (C-5'), 118.44 (C-4), 130.43 (C-5'a), 131.06 (C-4a), 151.33 und 151.41 (C-3 und C-9a), 160.68 und 164.5 (2x C=O).

MS (70 eV, T = 210°C):

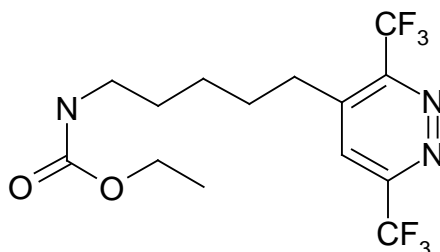
m/z (%) = 245 (58,  $\text{M}^+$ ), 231 (12,  $\text{M}^+ - 14$  ( $\text{CH}_2$ )), 187 (48,  $\text{M}^+ - 59$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ )), 160 (100), 158 (10,  $\text{M}^+ - 87$  ( $\text{CO}_2\text{Me} + \text{C}=\text{O}$ )), 149 (29,  $\text{M}^+ - 96$ ).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$  (245.24)

ber.: 245.0800

gef.: 245.0756

### N-Carbethoxy-[5-(3',6'-bis-trifluormethyl-pyridazin-4'-yl)-pentyl]-amin 122



300 mg (0.8 mmol) (2R) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **116** werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst und 0.33 ml (2.41 mmol) TMSI langsam unter Argonatmosphäre hinzuge tropft. Der Kolben ist mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird bei 75-80°C Ölbadtemperatur 4 h erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemp. langsam mit 1.5 ml Methanol versetzt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck abgetrennt. Der Rückstand wird in 10 ml Chloroform gelöst, 8 ml Wasser hinzugegeben und mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht. Anschließend wird 3x mit je 15 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2x mit je 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abfiltrieren und Abdestillieren



des Lösungsmittels bleibt ein braunes Öl zurück, das so gereinigt wird (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH//97/1).

Ausbeute: 0.146 g (0.39 mmol), 49%, leicht gelblicher Sirup.

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3340, 3059, 2940, 2868, 1705, 1592, 1533, 1412, 1381, 1291, 1210, 1145, 1104, 1048, 931, 780, 759, 734, 694, 619, 533, 471, 431.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.2 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 1.42 – 1.8 (3m, 6H, H-3', H-4' und H-5'), 2.88 (t, 2H, H-6' oder H-2', J = 8.1 Hz), 3.16 (q, 2H, H-6' oder H-2', J = 6.6 Hz, J = 13.0 Hz), 4.07 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.8 (s, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.59 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.44, 29.42, 29.71 und 30.85 (C-3', C-4', C-5' und C-6'), 40.46 (C-2'), 60.76 (OCH<sub>2</sub>), 121.0 (q, C<sub>F</sub>3, <sup>2</sup>J = 275.2 Hz), 121.5 (q, C<sub>F</sub>3, <sup>2</sup>J = 276.7 Hz), 125.78 (C-5), 143.44 (C-4), 152.0 (q, C-3 oder C-6, <sup>3</sup>J = 32.3 Hz), 153.3 (q, C-3 oder C-6, <sup>3</sup>J = 35.4 Hz), 156.7 (C=O).

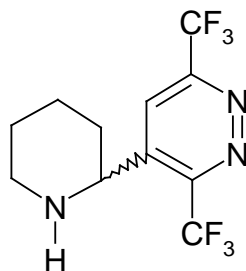
MS (70 eV, T = 90°C):

m/z (%) = 373 (0.4, M<sup>+</sup>), 353 (5, M<sup>+</sup>-20 (HF)), 329 (42, M<sup>+</sup>H-44 (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)), 328 (15, M<sup>+</sup>-45 (OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)), 272 (13, M<sup>+</sup>-101), 271 (15, M<sup>+</sup>-102 (CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Et)), 243 (21, M<sup>+</sup>-130 (CH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>Et+N<sub>2</sub>)), 203 (100, M<sup>+</sup>-170), 144 (12, EtCO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 130 (5, EtCO<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 102 (95, EtCO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (373.31)

ber.: 373.123964

gef.: 373.122496.

**rac. 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin 123**

300 mg (0.8 mmol) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **116** werden in 4 ml Chloroform (reinst oder p.a., kein trockenes  $\text{CHCl}_3$ ) gelöst und 0.33 ml (2.41 mmol) TMSI langsam unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Der Kolben ist mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird bei 75-80°C Ölbadtemperatur 4 h erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemp. langsam mit 1.5 ml Methanol versetzt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck abgetrennt. Der Rückstand wird in 10 ml Chloroform gelöst, 8 ml Wasser hinzugegeben und mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht. Anschließend wird 3x mit je 15 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden 2x mit je 50 ml ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abfiltrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein braunes Öl zurück, das sc gereinigt wird ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/97/1$ ). Es resultiert ein leicht gelblicher Sirup, der nach wenigen Tagen im Kühlschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 56 mg (0.2 mmol), 23%.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 312.2 nm (2.64), 208.0 (3.76).

IR (KBr):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3322, 3080, 2946, 2850, 2790, 1424, 1279, 1249, 1143, 1098, 1030, 947, 915, 872, 854, 825, 802, 759, 702, 542, 489, 422.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.15 – 1.9 (3m, 6H, H-3', H-4' und H-5'), 2.77 (dt, 1H, H-6'a,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 11.6$  Hz), 3.15 (d, 1H, H-6'b), 4.0 (d, 1H, H-2',  $^3J_{2',3'} = 10.8$  Hz), 8.43 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 24.76 und 25.0 (C-4' und C-5'), 35.25 (C-3'), 47.0 (C-6'), 55.31 (C-2'), 121.0 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^2J = 275.2$  Hz), 121.5 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^2J = 276.0$  Hz), 124.62 (C-5), 147.19 (C-4), 150.2 (q, C-3 oder C-6,  $^3J = 34.6$  Hz), 154.15 (q, C-3 oder C-6,  $^3J = 35.4$  Hz).

MS (70 eV,  $T = 30^\circ\text{C}$ ):

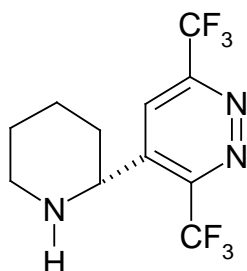
$m/z$  (%) = 299 (12,  $\text{M}^+$ ), 215 (2, Pyridazinring), 84 (100, Piperidinring).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_3$  (299.23)

ber.: 299.082550

gef.: 299.085717.

### (2R) 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin (R)-123



Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac. 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin **123**.

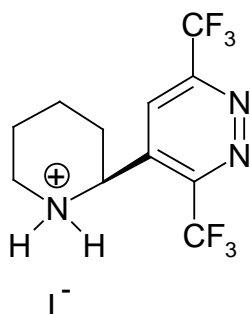
Ansatz: 100 mg (0.25 mmol) (2R) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (**R**)-**116** in 2 ml Chloroform (p.a), 0.11 ml (0.8 mmol) TMSI.

Ausbeute: 20 mg (0.067 mmol), 25%.

$\alpha_D = + 6.3^\circ$  (c = 0.095 in  $\text{CHCl}_3$ ), (Enantiomerenverhältnis: 70/30).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2S) 2-(3,6-Bis-trifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin Hydrojodid**  
**(S)-123a**



100 mg (0.25 mmol) (2S) 2-(3,6-Bistrifluormethyl-pyridazin-4-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester (**S**)-**116** werden in 3 ml Chloroform p.a. (!) gelöst und 0.11 ml (0.8 mmol) TMSI langsam unter Argonatmosphäre hinzugegeben. Der Kolben ist mit einem Septum verschlossen. Das Reaktionsgemisch wird bei 75-80°C Ölbadtemperatur 4 h erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemp. langsam mit 1.5 ml Methanol versetzt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter vermindertem Druck abgetrennt. Der Rückstand wird sc gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/97/1$ ). Es resultiert ein leicht gelblicher Sirup, der nach wenigen Tagen im Kühlschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 32 mg (0.075 mmol), 30%.

$\alpha_D = -25.0$  ( $c = 0.18$  in  $\text{CHCl}_3$ ), (Enantiomerenverhältnis: 70/30).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3404, 2960, 1630, 1553, 1407, 1316, 1263, 1217, 1126, 1095, 901, 802,  
759, 698, 612, 498, 477, 464, 449, 430, 409.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.5 – 1.6, 1.7 - 1.8 und 1.85 – 2.0 (3m, 7H, H-3', H-4', H-5' und NH),  
2.85 (dt, 1H, H-6'a), 3.3 (d, 1H, H-6'b,  $J = 11.7$  Hz), 4.15 (d, 1H, H-2',  
 $^3J_{2',3'} = 8.9$  Hz), 8.62 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 22.87 und 23.8 (C-4' und C-5'), 32.89 (C-3'), 46.72 (C-6'), 55.92 (C-  
2'), 121.0 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^2J = 276.4$  Hz), 121.5 (q,  $\underline{\text{CF}}_3$ ,  $^2J = 276.0$  Hz), 125.1  
(C-5), 150.2 (q, C-3 oder C-6), 154.6 (q, C-3 oder C-6).  
(C-4 ist nicht im Spektrum zu sehen)

MS (70 eV,  $T = 230^\circ\text{C}$ ):

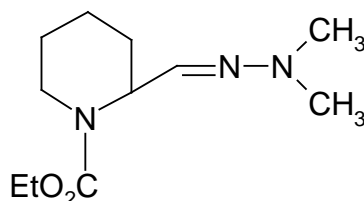
$m/z$  (%) = 299 (117,  $\text{M}^+$ -HI), 242 (10, Pyridazinring\* $\text{CHCH}_2$ ), 215 (6,  
Pyridazinring), 128 (29, HI), 84 (100, Piperidinring).

HRMS  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_3\text{I}$  (427.14)

Für  $\text{M} = 299.23$  ( $\text{M}^+$  - HJ):

ber.: 299.084854

gef.: 299.085717.

**2-(Dimethylhydrazonomethyl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester 48**

Zu einer Lösung von 0.758 g rac. Aldehyd **108** (0.0041 mol) in 20 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argon 0.66 g wasserfreies  $\text{MgSO}_4$  (0.0055 mol) gegeben. Das Gemisch wird auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt, langsam mit 0.37 g (0.47 ml, 0.006 mol) N,N-Dimethylhydrazin versetzt und unter Rühren auf Raumtemp. erwärmt. Nach 12 h wird das Gemisch abfiltriert und das Filtrat unter verminderten Druck vom Lösungsmittel und überschüssigem N,N-Dimethylhydrazin befreit. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (EE/Hex//1/1).

Ausbeute: 676 mg (0.003 mol), 73%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 244.0 nm (3.87), 205.0 (3.66).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2980, 2938, 2870, 2780, 1700, 1600, 1470, 1425, 1346, 1340, 1300, 1259, 1172, 1121, 1100, 1050, 1015, 833, 769, 575.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.18 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35 – 1.7 (m, 5H, H-4', H-5' und H-3'a), 2.01 (d, 1H, H-3'b), 2.7 (s, 6H, 2x N- $\text{CH}_3$ ), 2.83 (dt, 1H, H-6'a), 3.95 (d, 1H, H-6'b), 4.1 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.84 (bs, 1H, H-2'), 6.39 (d, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.17 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.61, 25.37 und 26.98 (C-3', C-4' und C-5'), 40.74 (C-6'), 43.08 (2x N- $\text{CH}_3$ ), 52.46 (C-2'), 61.19 ( $\text{OCH}_2$ ), 134.8 (C=N), 156.16 (C=O).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 227 (100, M<sup>+</sup>), 183 (67, M<sup>+</sup>-34 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 154 (92, M<sup>+</sup>-73 (CO<sub>2</sub>Et)), 128 (21, Piperidinring\*CO<sub>2</sub>H), 111 (30, Piperidinring\*CO), 83 (51, Piperidinring).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (227.31)

ber.: 227.166401

gef.: 227.163377.

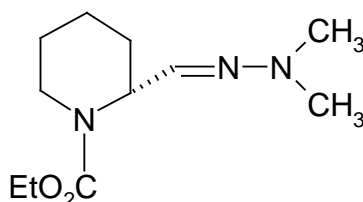
C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (227.31)

Ber. C 58.12 H 9.31

Gef. C 57.94 H 8.85.

## (2R) 2-(Dimethylhydrazonomethyl)-piperidin-1-carbonsäure-ethylester

### (R)-48



Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac 2-(Dimethylhydrazonomethyl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **48**.

Ansatz: 1.48 g (0.008 mol) (S)-Aldehyd (**S**)-**108**, 1.32 g MgSO<sub>4</sub> (0.011 mol), 0.74 g N,N-Dimethylhydrazin (0.012 mol), 40 ml Dichlormethan.

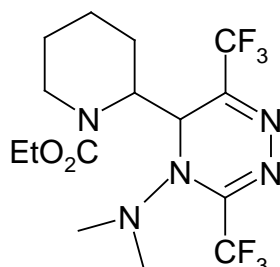
Ausbeute: 1.712 g (0.0075 mol), 94%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = + 68.8^\circ$  (c = 0.31 in CHCl<sub>3</sub>).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-(4-Dimethylamino-3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-  
[1,2,4]triazin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester**

135



Zu einer Lösung von 294 mg rac. Hydrazon **48** (0.0013 mol) in 15 ml trockenem Dichlormethan wird bei Raumtemp. eine Lösung von 567 mg (0.0026 mol) Fluortetrazin **40** in 10 ml trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre langsam getropft. Das Gemisch wird bei Raumtemp. 3 Tage gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Rückstand sc gereinigt (Essigester/Hexan//1/1).

Ausbeute: 369 mg (0.088 mmol), 68%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 290.2 nm (3.56), 203.2 (3.6).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2975, 2940, 1700, 1520, 1460, 1432, 1360, 1300, 1280, 1230, 1200, 1190, 1148, 1100, 1010, 955, 925, 755, 695, 570, 520.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.15 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 – 1.7 (m, 5H, H-4', H-5' und H-3'a), 2.26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.79 (m, 1H, H-3'b), 3.65 (s, 1H, H-6'a), 3.95 (m, 1H, H-6'b), 4.1 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.24 (d, 1H, H-2'), 4.82 (d, 1H, H-5).



$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.35 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.21, 22.93 und 24.56 (C-3', C-4' und C-5'), 39.85 (C-6), 43.07 und 44.69 (C-2' und C-5), 47.14 und 48.86 (2x N- $\text{CH}_3$ ), 62.09 ( $\text{OCH}_2$ ), 118.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.4$  Hz), 119.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.0$  Hz), 142.0 (q, C-3 oder C-6), 143.0 (q, C-3 oder C-6), 155.0 (C=O).

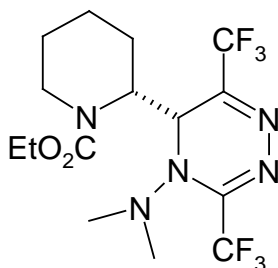
MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 262 (10, Triazinring\*N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ \*H), 218 (4, Triazinring\*H), 156 (100, Piperidinring\* $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 128 (25, Piperidinring\* $\text{CO}_2\text{H}$ ), 84 (38, Piperidinring).

$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  (417.36)

Ber.	C 43.17	H 5.07	N 16.78
Gef.	C 43.47	H 5.28	N 16.22.

**(2R)-2-(4-Dimethylamino-3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester**  
**(R)-135**



Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-(4-Dimethylamino - 3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **135**.

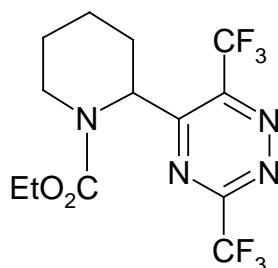
Ansatz: 400 mg (R)-Hydrazon **(R)-48** (0.0018 mol) in 15 ml trockenem Dichlormethan, 767 mg (0.0035 mol) Fluortetrazin **40** in 10 ml trockenem Dichlormethan.

Ausbeute: 600 mg (0.0014 mol), 80%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = -139.82^\circ$  ( $c = 0.44$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester 136**



Zu einer Lösung von 90 mg rac-2-(4-Dimethylamino-3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **135** (0.22 mol) in 10 ml trockenem Toluol werden 125 mg (0.66 mol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Lösung mit 20 ml 1 M NaOH-Lösung versetzt und die wäßrige Phase mit Toluol extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden zweimal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über  $\text{MgSO}_4$  wird das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wird sc gereinigt (Essigester/Hexan//1/1).

Ausbeute: 78 mg (0.21 mol), 95%, leicht gelblicher Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) = 369.4 nm (2.56), 250.4 (3.46), 206.0 (3.72).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2947, 2869, 1700, 1536, 1428, 1381, 1344, 1256, 1219, 1150, 1088, 1035, 985, 941, 880, 832, 778, 722, 617, 430.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.24 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.4 – 1.7 (m, 4H, H-4', H-5'), 1.8 – 1.9 (m, 2H, H-3'), 2.05 – 2.2 (m, 1H, H-6'a), 3.65 – 3.8 (bs, 1H, H-6'b), 3.91 - 4.1 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.5 (bs, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.07 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.36 (C-4'), 23.87 (C-5'), 28.46 (C-3'), 43.0 (C-6'), 52.7 (C-2'), 62.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 119.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 279.7$  Hz), 121.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.1$  Hz).  
(C-3 (q), C-5, C-6 (q) und C=O sind nicht zu erkennen).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

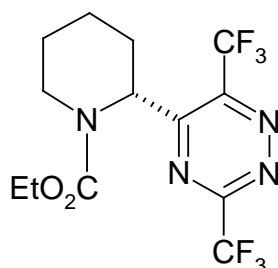
m/z (%) = 372 (18,  $\text{M}^+$ ), 327 (6,  $\text{M}^+ - 45$  (OEt)), 299 (14,  $\text{M}^+ - 73$  ( $\text{CO}_2\text{Et}$ )), 230 (10, Triazin-ring\* $\text{CH}_2$ ), 217 (37, Triazinring\*H), 156 (56, Piperidinring\* $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 128 (100, Piperidinring\* $\text{CO}_2\text{H}$ ), 84 (43, Piperidinring\*H).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4$  (372.28)

ber.: 372.099579

gef.: 372.102095.

**(2R)-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4-triazin-5-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (R)-136**



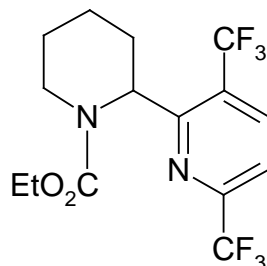
Zu einer Lösung von 200 mg (2R)-2-(4-Dimethylamino-3,6-bis-trifluormethyl-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-5-yl)-piperidin-1-carbonsäureethylester **(R)-135** (0.48 mmol) in 10 ml trockenem Toluol werden 274 mg (1.44 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h bei 80°C Ölbadtemperatur erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird die Lösung mit 20 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase mit Toluol extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wird sc gereinigt (Essigester/Hexan//1/1).

Ausbeute: 138 mg (0.037 mmol), 77%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = + 28.8^\circ$  (c = 0.25 in CHCl<sub>3</sub>).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester 140**



Eine Lösung von 100 mg rac. Triazin **136** (0.27 mmol) in 5 ml Ethylvinylether wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird der überschüssige Ethylvinylether im Vakuum abgetrennt und der zurückbleibende Sirup sc an Kieselgel gereinigt (Essigester/Hexan //1/1).

Ausbeute: 96 mg (0.26 mmol), 73%, farbloses Öl.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 257.8 nm (3.25), 208.4 (3.96).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3110, 2950, 2870, 1695, 1580, 1460, 1405, 1380, 1300, 1275, 1190, 1180, 1140, 1090, 1050, 980, 920, 880, 850, 780, 430.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.2 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.55 (m, 3H, H-3', H-4' oder H-5'), 1.9 (d, 2H, H-3', H-4' oder H-5'), 2.0 (m, 1H, H-3', H-4' oder H-5'), 3.85 – 3.95 (dt, 1H, H-6'a, J = 12.3 Hz, J = 3.6 Hz), 3.95 - 4.2 (m, 3H, OCH<sub>2</sub> und H-6'b), 5.61 (s, 1H, H-2'), 7.63 (d, 1H, H-4 oder H-5, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz), 8.1 (d, 1H, H-4 oder H-5, <sup>3</sup>J = 8.2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 14.44 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.82 (C-4'), 24.6 (C-5'), 29.4 (C-3'), 42.5 (C-6'), 52.4 (C-2'), 61.34 (OCH<sub>2</sub>), 118.16 (C-5), 121.0 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 274.5 Hz),

123.0 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 274.0 Hz), 129.0 (q, C-3 oder C-6), 136.3 (C-4),  
149.5 (q, C-3 oder C-6, <sup>3</sup>J = 39.4 Hz), 156.8 (C=O), 163.3 (C-2).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 370 (5, M<sup>+</sup>), 325 (3, M<sup>+</sup> -45 (OEt)), 297 (9, M<sup>+</sup> -73 (CO<sub>2</sub>Et)), 242 (100, Piperidin-ring\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 156 (4, Piperidinring\*CO<sub>2</sub>Et), 84 (25, Piperidinring), 56 (57, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (370.3)

ber.: 370.111571

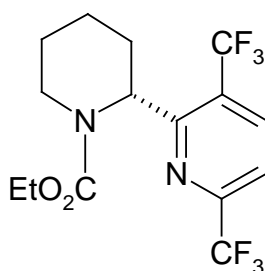
gef.: 372.111597.

C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (370.3)

Ber. C 48.65 H 4.36 N 7.57

Gef. C 48.85 H 4.73 N 7.55.

**(2R)-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (R)-140**



Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester **140**.

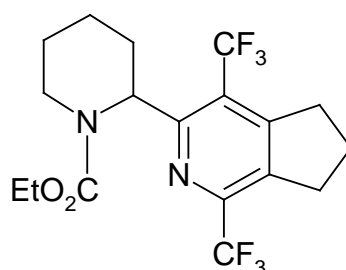
Ansatz: 88 mg (R)-Triazin (**R**)-**136** (0.23 mmol) in 5 ml Ethylvinylether

Ausbeute: 81 mg (0.22 mmol), 95%, farbloses Öl.

$\alpha_D = +14.2^\circ$  ( $c = 0.97$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-  
piperidin-1-carbonsäureethylester 141**



Zu einer Lösung von 160 mg rac. Triazin **136** (0.22 mmol) in 20 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre 0.078 ml (0.074g, 0.54 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclopenten getropft. Die Reaktionslösung wird 4 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemp. abgekühlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand sc gereinigt (Essigester/Hexan//1/1).

Ausbeute: 110 mg (0.27 mmol), 62%, farbloser Sirup.

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2994, 2947, 2867, 1698, 1589, 1491, 1468, 1436, 1417, 1382, 1345, 1296, 1273, 1255, 1219, 1185, 1160, 1128, 1048, 992, 937, 881, 774, 736.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.0 - 1.2 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 - 1.6, 1.7 - 1.9, 1.9 - 2.0 und 2.0 - 2.2 (4m, 8H, H-3', H-4', H-5' und H-6), 3.0 - 3.2 (m, 4H, H-5 und H-7), 3.95 (dt, 1H, H-6'a), 4.0 - 4.2 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$ -und H-6'b), 5.58 (s, 1H, H-2').

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.58 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 17.95 (C-4'), 24.5 und 24.76 (C-5' und C-5, C-6 oder C-7), 29.79 (C-5, C-6 oder C-7), 33.33 und 33.35 (C-3' und C-5, C-6 oder C-7), 42.49 (C-6'), 52.6 (C-2'), 61.22 ( $\text{OCH}_2$ ), 122.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 275.9$  Hz), 124.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 275.3$  Hz), 137.62 (C-7a), 144.0 (q, C-1 oder C-4), 156.98 (C=O), 159.88 (C-3).

C-1 (q) oder C-4 (q) und C-4a sind nicht zu erkennen.

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 410 (2,  $\text{M}^+$ ), 282 (56, Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin\* $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 84 (53, Piperidinring\*H), 71 (54,  $\text{HN}(\text{CH}_2)_4$ ), 69 (47,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{C}_5\text{H}_9$ ), 59 (100).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_2$  (410.37)

ber.: 410.143066

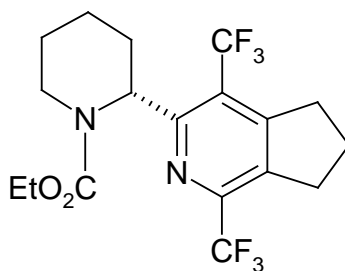
gef.: 410.142898.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_2$  (410.37)

Ber. C 52.68 H 4.91 N 6.83

Gef. C 53.14 H 5.21 N 6.83.

**(2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (R)-141**





Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester **141**.

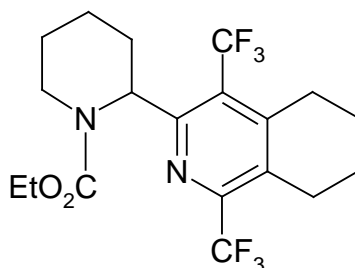
Ansatz: 114 mg (2R)-Triazin (R)-**136** (0.3 mmol) in 20 ml trockenem Dichlormethan, 0.055 ml (0.38 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclopenten.

Ausbeute: 74 mg (0.18 mmol), 60%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = +7.05^\circ$  (c = 0.47 in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-  
piperidin-1-carbonsäureethylester 142**



Zu einer Lösung von 118 mg rac. Triazin **136** (0.32 mmol) in 20 ml trockenem Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre 0.064 ml (0.061g, 0.4 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclohexen getropft. Die Reaktionslösung wird 4 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemp. abgekühlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand sc gereinigt (Essigester/Hexan//1/1).

Ausbeute: 61 mg (0.14 mmol), 45%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 272.6 nm (3.34), 205.6 (4.04).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2944, 2866, 1700, 1655, 1594, 1559, 1485, 1436, 1414, 1377, 1343, 1318, 1295, 1258, 1124, 1050, 1020, 989, 948, 933, 881, 804, 775, 747, 728, 715, 428.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.25 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 – 1.6, 1.65 – 1.95 und 1.95 – 2.0 (3m, 10H, H-3', H-4', H-5', H-6 und H-7), 2.95 – 3.0 (m, 4H, H-5 und H-8), 3.93 (dt, 1H, H-6'a), 3.95 - 4.2 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$  und H-6'b), 5.65 (bs, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 14.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.22 (C-4'), 21.02, 21.47 und 24.3 (C-5, C-6, C-7 oder C-8), 24.72 (C-5'), 27.62 (C-5, C-6, C-7 oder C-8), 29.92 (C-3'), 42.3 (C-6'), 53.21 (C-2'), 61.17 ( $\text{OCH}_2$ ), 122.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.3$  Hz), 124.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.4$  Hz), 124.5 (q, C-1 oder C-4), 131.1 (C-8a), 146.5 (q, C-1 oder C-4), 150.28 (C-4a), 154.0 (C=O), 158.03 (C-3).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

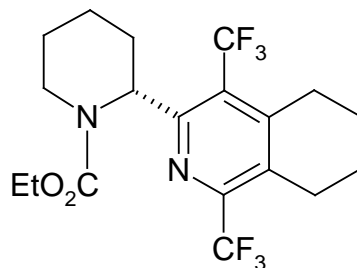
m/z (%) = 424 (3,  $\text{M}^+$ ), 355 (3,  $\text{M}^+ - 69$  ( $\text{CF}_3$ )), 335 (3,  $\text{M}^+ - 89$  ( $\text{CF}_3 + \text{HF}$ )), 296 (45,  $\text{M}^+ - 128$  ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )), 256 (7,  $\text{M}^+ - 168$  ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + 2\text{xHF}$ )), 111 (20, Piperidinring \*CO), 83 (34, Piperidinring), 71 (47,  $\text{HN}(\text{CH}_2)_4$ ), 69 (44,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{C}_5\text{H}_9$ ), 57 (62,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ ), 43 (100,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ ).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{F}_6\text{O}_2$  (424.4)

ber.: 424.159303

gef.: 424.158548.

**(2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-  
piperidin-1-carbonsäureethylester (R)-142**



Die Synthese erfolgt nach der Vorschrift zur Darstellung von rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester **142**.

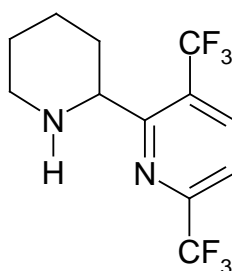
Ansatz: 183 mg (R)- Triazin (**R**)-**136** (0.49 mmol) in 20 ml trockenem Dichlormethan, 0.1 ml (0.095g, 0.61 mmol) 1-Pyrrolidino-cyclohexen.

Ausbeute: 98 g (0.23 mmol), 46%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = + 14.08^\circ$  (c = 0.48 in  $\text{CHCl}_3$ ).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**rac-2-(Piperidin-2-yl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin 143**



273 mg rac-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester **140** (0.64 mmol) werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach langsamer Zugabe von 0.26 ml (1.92 mmol) TMSI unter Argonatmosphäre wird der Reaktionskolben bei Raumtemp. mit einem Septum verschlossen und die Reaktionslösung 4 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 2 ml Methanol zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Sirup wird mit 8 ml Wasser und 1 ml konz. NH<sub>3</sub> versetzt. Anschließend wird die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt und der Rückstand sc gereinigt (Dichlormethan/Methanol/NH<sub>3</sub>//97/3/1).

Ausbeute: 142 mg (0.48 mmol), 74%, leicht gelblicher Feststoff.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 258.6 nm (3.25), 207.0 (3.77).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3321, 2937, 2859, 1697, 1602, 1454, 1433, 1411, 1346, 1315, 1242, 1141, 1035, 1009, 922, 874, 852, 793, 770, 749, 694, 642, 616, 538, 497, 446.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.45 – 1.6 und 1.6 – 1.7 (2m, 4H, H-4', H-5'), 1.83 (d, 1H, NH), 2.02 (m, 2H, H-3'), 2.83 (dt, 1H, H-6'a), 3.28 (dd, 1H, H-6'b), 4.16 (d, 1H, H-2', <sup>3</sup>J = 13.0 Hz), 7.65 (d, 1H, H-4 oder H-5, J = 8.0 Hz), 8.1 (d, 1H, H-4 oder H-5, J = 8.2 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 24.97 und 26.89 (C-4' und C-5'), 34.1 (C-3'), 46.6 (C-6'), 58.7 (C-2'), 118.29 (C-5), 121.0 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 274.4 Hz), 123.0 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 273.5 Hz), 126.0 (q, C-3 oder C-6), 135.8 (C-4), 150.6 (q, C-3 oder C-6, <sup>3</sup>J = 35.5 Hz), 162.5 (C-2).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

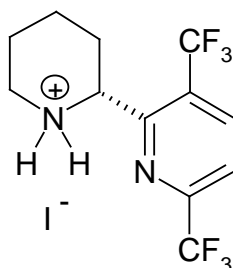
m/z (%) = 298 (7, M<sup>+</sup>), 255 (22, Pyridinring\*CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 242 (49, Pyridinring\*CHCH<sub>3</sub>), 84 (45, Piperidinring), 69 (44, C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 43 (100, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub> (298.24)

ber.: 298.089081

gef.: 298.090468.

**(2R)-2-(Piperidin-2-yl)-3,6-bis(trifluormethyl)-pyridin Hydrojodid (R)-  
143a**



150 mg (2R)-2-[3,6-Bis(trifluormethyl)-pyridin-2-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (**R**)-**140** (0.4 mmol) werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach langsamer Zugabe von 0.16 ml (1.2 mmol) TMSI unter Argonatmosphäre wird der Reaktionskolben bei Raumtemp. mit einem Septum verschlossen und die Reaktionslösung 4 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 2 ml Methanol zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Sirup wird sc gereinigt (Dichlormethan/Methanol//97/3).

Ausbeute: 83 mg (0.2 mmol), 50%, leicht gelblicher Feststoff.

$\alpha_D = + 13.5^\circ$  (c = 0.17 in CHCl<sub>3</sub>) (Enantiomerenverhältnis: 89:11).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3449, 2886, 2808, 2781, 2735, 2693, 2471, 1655, 1591, 1569, 1454, 1428, 1397, 1375, 1348, 1315, 1289, 1270, 1240, 1198, 1177, 1139, 1121, 1037, 1020, 924, 909, 869, 775, 751, 640, 535, 495, 447.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.6 – 1.8 (m, 2H, H-4' oder H-5'), 1.8 – 2.0 (m, 3H, H-4' oder H-5' und H-3), 2.1 (d, 1H; H-3',  $^3\text{J} = 14.2$  Hz), 3.14 (dt, 1H, H-6'a), 3.63 (dd, 1H, H-6'b), 4.52 (d, 1H, H-2'), 7.8 (d, 1H, H-4 oder H-5,  $^3\text{J} = 8.3$  Hz), 8.24 (d, 1H, H-4 oder H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 21.4 und 22.3 (C-4' und C-5'), 30.9 (C-3'), 45.3 (C-6'), 57.5 (C-2'), 120.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 274.5$  Hz), 120.8 (C-5), 122.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 274.5$  Hz), 127.0 (q, C-3 oder C-6,  $^3\text{J} = 33.6$  Hz), 137.6 (C-4), 150.5 (q, C-3 oder C-6,  $^3\text{J} = 35.5$  Hz), 154.8 (C-2).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 298 (6,  $\text{M}^+\text{-HI}$ ), 255 (17, Pyridinring\* $\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ), 242 (31 Pyridinring\* $\text{CHCH}_3$ ), 84 (67, Piperidinring\*H), 69 (59,  $\text{C}_5\text{H}_9$  oder  $\text{CF}_3$ ), 59 (100), 43 (72,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

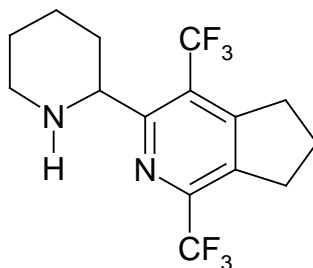
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{F}_6\text{I}$  (406.24)

Für  $\text{M} = 198,24$  ( $\text{M}^+\text{-HI}$ )

ber.: 298.090172

gef.: 298.090468.

**rac-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin 144**



92 mg rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester **141** (0.224 mmol) werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach langsamer Zugabe von 0.09 ml (0.134 g, 0.67 mmol) TMSI unter Argonatmosphäre wird der Reaktionskolben bei Raumtemp. mit einem Septum verschlossen und die Reaktionslösung 4 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 2 ml Methanol zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Sirup wird mit 8 ml Wasser und 1 ml konz. NH<sub>3</sub> versetzt. Anschließend wird die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt und der Rückstand sc gereinigt (Dichlormethan/Methanol/NH<sub>3</sub>//97/3/1).

Ausbeute: 47 mg (0.14 mol), 62%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 358.4 nm (3.03), 276.4 (3.44), 218.0 (4.1).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3323, 2935, 2856, 1592, 1427, 1373, 1349, 1297, 1279, 1257, 1182, 1111, 1052, 1033, 959, 943, 922, 878, 853, 810, 773, 746, 714, 519, 447, 422.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.3 – 1.5, 1.5 – 1.65, 1.7 – 1.8, 1.85 – 2.0 und 2.05 – 2.2 (5m, 9H, H-3', H-4', H-5', NH und H-6), 2.71 (dt, 1H, H-6'a,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 13.7$  Hz), 3.05 – 3.2 (2m, 4H, H-5 und H-7), 3.2 – 3.27 (dt, 1H, H-6'b), 4.06 (d, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 24.41 und 25.02 (C-4' und C-5'), 26.95 (C-6), 29.78 und 33.12 (C-5 und C-7), 34.29 (C-3'), 46.64 (C-6'), 58.6 (C-2'), 122.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2J = 271.4$  Hz), 123.0 (q, C-4), 124.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2J = 275.2$  Hz), 137.6 (C-7a), 144.8 (q, C-1,  $^3J = 35.3$ ), 156.2 (C-4a), 159.4 (C-3).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

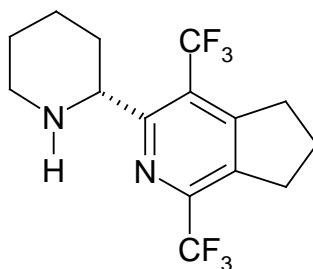
m/z (%) = 338 (7,  $\text{M}^+$ ), 295 (20,  $\text{M}^+ - 43$  ( $\text{C}_3\text{H}_6 + \text{H}$ )), 282 (96, Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta-[c]pyridin\* $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 269 (21,  $\text{M}^+ - 69$  ( $\text{CF}_3$ )), 83 (49, Piperidinring), 71 (56,  $\text{HN}(\text{CH}_2)_4$ ), 69 (58,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{C}_5\text{H}_9$ ), 59 (80,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ ), 43 (100,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ ).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{F}_6$  (338.3)

ber.: 338.120697

gef.: 338.121768.

**(2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin  
(R)-144**





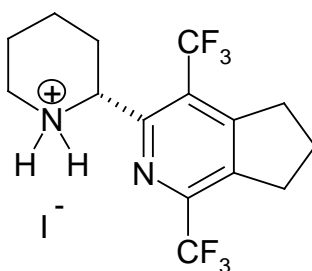
Ansatz: 47 mg (2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (**R**)-**141** (0.11 mmol) in 4 ml trockenem Chloroform, 0.046 ml (0.34 mmol) TMSI, 2 ml Methanol, 1 ml konz. NH<sub>3</sub>.

Ausbeute: 24 mg (0.071 mmol), 64%, farbloser Sirup.

$\alpha_D = +9.6^\circ$  (c = 0.24 in CHCl<sub>3</sub>) (Enantiomerenverhältnis: 82:18).

Die übrigen analytischen Daten stimmen mit denen des Racemats überein.

**(2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin Hydrojodid (R)-144a**



47 mg (2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyridin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (**R**)-**141** (0.11 mmol) werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach langsamer Zugabe von 0.046 ml (0.34 mmol) TMSI unter Argonatmosphäre wird der Reaktionskolben bei RT mit einem Septum verschlossen und die Reaktionslösung 4 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden 2 ml Methanol zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Sirup wird sc gereinigt (Dichlormethan/Methanol//97/3).

Ausbeute: 24 mg (0.05 mmol), 47%, farbloser Feststoff.

$\alpha_D = +9.5^\circ$  (c = 0.19 in CHCl<sub>3</sub>), (Enantiomerenverhältnis: 88:12).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400, 2940, 2875, 2800, 1590, 1418, 1395, 1295, 1270, 1250, 1220, 1185, 1130, 1111, 1025, 970, 950, 925, 895, 750, 710.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.66 (m, 2H, H-4', H-5', NH oder H-6), 1.8 – 2.1 (m, 3H, H-4', H-5', NH oder H-6), 2.21 (m, 2H, H-4', H-5', NH oder H-6), 3.0 – 3.5 (m, 5H, H-5, H-7 und H-3'a), 3.66 (d, 1H, H-3'b), 4.17 (bs, 2H, H-6'), 4.53, (d, 1H, H-2').

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 22.8, 24.3, 30.0, 32.1 und 33.2 (C-4', C-5', C-5, C-6 und C-7), 45.78 (C-3'), 50.65 (C-6'), 58.06 (C-2'), 121.5 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 275.1 Hz), 123.0 (q, C-1 oder C-4, <sup>3</sup>J = 33.1 Hz), 123.5 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J = 275.2 Hz), 140.19 (C-7a), 144.61 (q, C-1 oder C-4, <sup>3</sup>J = 35.3 Hz), 153.15 (C-4a), 158.51 (C-3).

MS (70 eV, T = RT):

m/z (%) = 338 (10, M<sup>+</sup>), 295 (25, M<sup>+</sup>-43 (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>+H)), 282 (100, Bis(trifluormethyl)-5,6-dihydrocyclopenta-[c]pyridin\*CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 269 (25, M<sup>+</sup>-69 (CF<sub>3</sub>)), 84 (49, Piperidinring\*H), 71 (25, HN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 69 (30, CF<sub>3</sub> oder C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 57 (81, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 43 (39, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

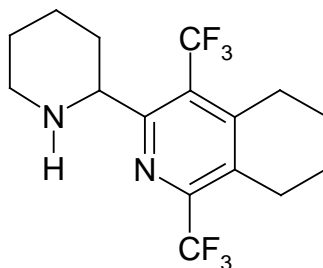
HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>I (486.3)

Für M = 338.3 (M<sup>+</sup> - HI)

ber.: 338.119144

gef.: 338.121768.

**rac-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin 145**



60 mg rac-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester **142** (0.14 mmol) werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach langsamer Zugabe von 0.06 ml (0.085 g, 0.42 mmol) TMSI unter Argonatmosphäre wird der Reaktionskolben bei Raumtemp. mit einem Septum verschlossen und die Reaktionslösung 4 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 2 ml Methanol zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Sirup wird mit 8 ml Wasser und 1 ml konz. NH<sub>3</sub> versetzt. Anschließend wird die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel im Vakuum abgetrennt und der Rückstand sc gereinigt (Dichlormethan/Methanol/NH<sub>3</sub>//97/1/1).

Ausbeute: 13 mg (0.037 mol), 26%, farbloser Feststoff.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 270.0 nm (3.21), 218.8 (4.13).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3400, 2936, 2850, 1700, 1650, 1580, 1420, 1360, 1295, 1261, 1200, 1180, 1226, 1050, 1020, 1000, 975, 940, 875, 795, 730.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.3 – 1.45, 1.5 – 1.8, 1.8 – 1.9 und 1.95 – 2.1 (4m, 11H, H-3', H-4', H-5', NH, H-6 und H-7), 2.7 (dt, 1H, H-6'a), 2.9 (m, 4H, H-5 und H-8), 3.17 (m, 1H, H-6'b), 4.13 (d, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.89 und 21.43 (C-6 und C-7), 24.37 und 24.86 (C-4' und C-5'), 26.61 und 27.56 (C-5 und C-8), 34.19 (C-3'), 46.43 (C-6'), 58.92 (C-2'), 122.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.8$  Hz), 124.5 (q, C-4,  $^3\text{J} = 29.9$  Hz), 125.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2\text{J} = 276.7$  Hz), 131.1 (C-8a), 147.4 (q, C-1,  $^3\text{J} = 33.1$  Hz), 149.6 (C-4a), 157.4 (C-3).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 352 (4,  $\text{M}^+$ ), 333 (3,  $\text{M}^+ - 19$  (F)), 309 (18,  $\text{M}^+ - 43$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ )), 296 (100,  $\text{M}^+ - 56$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ )), 283 (40,  $\text{M}^+ - 69$  ( $\text{CF}_3$ )), 84 (47, Piperidinring\*H), 71 (8,  $\text{HN}(\text{CH}_2)_4$ ), 69 (10,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{C}_5\text{H}_9$ ), 57 (17,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ ), 43 (13,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ ).

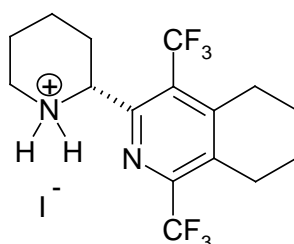
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{F}_6$  (352.33)

ber.: 352.135737

gef.: 352.137418.

**(2R)-3-(Piperidin-2-yl)-1,4-bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin Hydrojodid**

**(R)-145**



65 mg (2R)-2-[1,4-Bis(trifluormethyl)-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin-3-yl]-piperidin-1-carbonsäureethylester (**R**)-**142** (0.15 mmol) werden in 4 ml trockenem Chloroform gelöst. Nach langsamer Zugabe von 0.07 ml (0.46 mmol) TMSI unter Argonatmosphäre wird der Reaktionskolben bei Raumtemp. mit einem Septum verschlossen und die Reaktionslösung 4 h auf 75°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 2 ml Methanol zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückbleibende Sirup wird sc gereinigt (Dichlormethan/Methanol//90/10).

Ausbeute: 45 mg (0.09 mmol), 62%, farbloser Feststoff.

$\alpha_D = +14.1^\circ$  ( $c = 0.48$  in  $\text{CHCl}_3$ ), (Enantiomerenverhältnis: 90:10).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3200, 2950, 2880, 2780, 2750, 2700, 2660, 1580, 1430, 1400, 1380, 1350, 1290, 1275, 1200, 1180, 1150, 1115, 1000, 975, 900, 800, 730, 630.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.6–1.7, 1.7–1.9, 1.9–2.0 und 2.05–2.1 (4m, 11H, H-3', H-4', H-5', NH, H-6 und H-7), 2.9–3.0 (m, 4H, H-5 und H-8), 3.12 (dt, 1H, H-6'a,  $J = 4.4$  Hz,  $J = 12.3$  Hz), 3.76 (dt, 1H, H-6'b), 4.71 (d, 1H, H-2',  $^3J = 10.5$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 20.57 und 20.94 (C-6 und C-7), 21.82, 22.44, 24.5 und 27.47 (C-4', C-5', C-5 und C-8), 31.47 (C-3'), 45.31 (C-6'), 58.35 (C-2'), 121.5 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2J = 277.4$  Hz), 124.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^2J = 276.4$  Hz), 125.03 (q, C-4,  $^3J = 36.4$  Hz), 133.88 (C-8a), 147.3 (q, C-1,  $^3J = 33.6$  Hz), 150.95 (C-4a), 152.0 (C-3).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

$m/z$  (%) = 352 (5,  $\text{M}^+ - 128$  (HI)), 309 (16,  $\text{M}^+ - 171$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_2 + \text{HI}$ )), 296 (92,  $\text{M}^+ - 184$  ( $\text{HI} + \text{NH}(\text{CH}_2)_3$ )), 283 (36,  $\text{M}^+ - 197$  ( $\text{HI} + \text{CF}_3$ )), 84 (55,

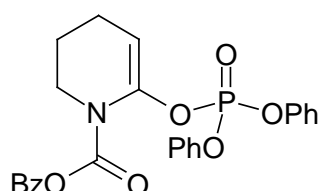
Piperidinring\*H), 71 (19, HN(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 69 (24, CF<sub>3</sub> oder C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>), 59 (100, H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57 (39, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 43 (38, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub> (352.33)

ber.: 352.135737

gef.: 352.137418.

### 6-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester **52b**



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

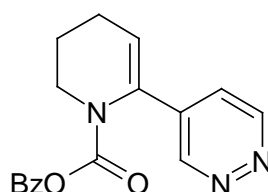
Zu einer Lösung von 2.4 mmol des benzyloxycarbonylgeschützten Lactams und 3.6 mmol Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** in 50 ml trockenem THF werden bei –78 °C 3 mmol KHMDS zugespritzt. Nach 1.5-stündigem Rühren werden 40 ml 1M aq. NH<sub>3</sub> hinzugegeben und weitere 10 Min. kräftig gerührt. Die organische Phase wird anschließend separiert und die wäßrige 3x mit ca. 30 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Ether aufgenommen, vom Unlöslichen abfiltriert und die Lösung erneut im Vakuum eingengt. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis kein Feststoff mehr ausfällt (2-3x). Das Phosphat bleibt als Sirup zurück.

Ansatz: 500 mg (2.1 mmol) 2-Oxo-piperidin-1-carbonsäurebenzylester **148b**, 0.65 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** (3.13 mmol) in 50 ml trockenem THF, 5.1 ml KHMDS (2.5 mmol).

Ausbeute: 958 mg, 2 mmol, 98%, farbloser Sirup.

Aufgrund der Instabilität des Phosphats wird auf die Aufnahme der Analytik verzichtet und es erfolgt eine *sofortige* weitere Umsetzung zum 6-Pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester **151b** bzw. 6-Pyridazin-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester **150b**.

### 6-Pyridazin-4-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester **150b**



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift 2:

Ein 50 ml Rundkolben wird mit 3.0 mmol LiCl ausgeheizt und mit Argon belüftet. Anschließend werden unter Argonatmosphäre 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI und 2 ml trockenes DMF hinzugegeben. Es wird erneut kurz evakuiert und mit Argon belüftet. Danach werden 1.0 mmol des Phosphats hinzu gespritzt und der Kolben in ein auf 80°C vorgeheiztes Ölbad getaucht. Nach Hinzuspritzen von 1.2 mmol Tributylzinnpyridazin **53** bzw. Tributylzinnpyrimidin **54** wird der Ansatz 3.5 h bei 80 °C erhitzt. Anschließend wird das DMF unter Vakuum entfernt und der Rückstand *sc* gereinigt.

Ansatz: 128 mg LiCl (3.0 mmol), 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 400 mg Phosphat **52b** (1.0 mmol), 444 mg Tributylzinnpyridazin **53** (1.2 mmol).

*Sc*-Reinigung: Essigester.

Ausbeute: 82 mg (0.28 mmol), 28%, leicht gelblicher Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 286.4 nm (3.68), 216.8 (3.94).

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3037, 2937, 1704, 1641, 1583, 1498, 1456, 1396, 1354, 1337, 1282, 1253, 1222, 1190, 1120, 1112, 1074, 1050, 1021, 975, 914, 862, 797, 769, 752, 699, 598, 418, 406.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.84 (tt, 2H, H-3',  $^3J_{3',4'} = 6.8$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 5.5$  Hz), 2.29 (dt, 2H, H-4'), 3.7 (t, 2H, H-2'), 4.88 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.61 (t, 1H, H-5',  $^3J_{4',5'} = 3.6$  Hz) 6.9 - 7.3 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Bz}}$  und H-5), 8.88 und 9.02 (s, 1H, H-3 und H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 22.96 und 23.82 (C-3' und C-4'), 44.78 (C-2'), 68.04 ( $\text{OCH}_2$ ), 121.36 und 121.59 (C-5' und C-5), 128 (5  $\text{C}_{\text{Bz}}$ ), 135.0 (C-6' oder C-4), 135.38 (C-1 $_{\text{Bz}}$ ), 137.5 (C-6' oder C-4), 148.36 und 150.86 (C-3 und C-6), 154.25 (C=O).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

m/z (%) = 295 (5,  $\text{M}^+$ ), 253 (25,  $\text{M}^+ - 44$  ( $(\text{CH}_2)_3$ )), 91 (100, Bz), 72 (9,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ), 59 (19,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ), 44 (13,  $\text{CO}_2$ ).

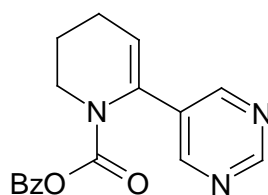
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$  (295.34)

ber.: 295.130226

gef.: 292.132077

## 6-Pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester

### 151b





Ansatz: 128 mg LiCl (3.0 mmol), 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 450 mg Phosphat **52b** (1 mmol), 360 mg Tributylzinnyrimidin **54** (1.0 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, S. 220)

Sc-Reinigung: Essigester/Hexan//1/1.

Ausbeute: 78 mg, 0.26 mmol, 26%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 213.8 nm (3.88).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3035, 2951, 1704, 1644, 1580, 1555, 1498, 1456, 1429, 1396, 1338, 1287, 1253, 1225, 1190, 1153, 1197, 1074, 1049, 998, 910, 797, 768, 752, 727, 699, 630, 499, 414.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.85 (tt, 2H, H-3', <sup>3</sup>J<sub>3',4'}</sub> = 6.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2',3'}</sub> = 5.4 Hz), 2.25 (dt, 2H, H-4', <sup>3</sup>J<sub>4',5'}</sub> = 3.7 Hz), 3.7 (t, 2H, H-2'), 4.88 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.41 (t, 1H, H-5'), 6.9 - 7.3 (m, 5H, H<sub>Bz</sub>), 8.5 (s, 2H, H-4 und H-6), 8.93 (s, 1H, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 23.08 und 23.68 (C-3' und C-4'), 44.9 (C-2'), 67.95 (OCH<sub>2</sub>), 119.27 (C-5'), 128 (5 C<sub>Bz</sub>), 133.21 und 134.39 (C-5 und C-6'), 135.23 (C-1<sub>Bz</sub>), 153.21 (2C, C-4 und C-6), 154.27 (C=O), 157.0 (C-2).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

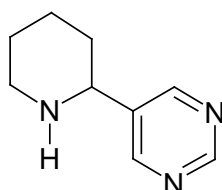
m/z (%) = 295 (5, M<sup>+</sup>), 251 (11, M<sup>+</sup>-44 (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>)), 91 (50, Bz), 72 (45, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>), 59 (100, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (295.34)

ber.: 295.131735

gef.: 295.132077

### 5-Piperidin-2-yl-pyrimidin 153



200 mg Pd/Aktivkohle (getrocknet) werden mit einer Lösung von 90 mg 6-Pyrimidin-5-yl-3,4-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäurebenzylester **151b** (0.3 mmol) in 10 ml Essigester (pA) versetzt. Die Lösung wird 24 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand sc gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3//80/12/1$ ).

Ausbeute: 4 mg, 0.025 mmol, 8%, leicht gelber Sirup.

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3410, 2962, 2932, 2857, 1714, 1667, 1567, 1440, 1414, 1327, 1261, 1100, 1023, 870, 798, 729, 704, 662, 634, 423, 410.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.4 – 1.9 (m, 7H, H-3', H-4', H-5' und NH), 2.73 (dt, 1H, H-6'a), 3.15 (m, 1H, H-6'b), 3.58 (m, 1H, H-2'), 8.67 (s, 2H, H-4 und H-6), 9.04 (s, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

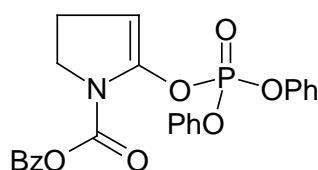
$\delta$  (ppm) = 25.09 und 25.63 (C-4' und C-5'), 34.81 (C-3'), 47.57 (C-6'), 57.83 (C-2'), 138.27 (C-5), 155.67 (2C, C-4 und C-6), 157.86 (C-2).

MS (70 eV, T = 30):

$m/z$  (%) = 163 (85,  $\text{M}^+$ ), 149 (43,  $\text{M}^+ - 14$  ( $\text{CH}_2$ )), 134 (56,  $\text{M}^+ - 29$  ( $\text{HNCH}_2$ )), 120 (26,  $\text{M}^+ - 43$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ )), 106 (42,  $\text{M}^+ - 57$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ )), 84 (100, Piperidinring), 79 (7,  $\text{M}^+ -$  Piperidinring), 57 (19,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ ), 43 (20,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ ).

HRMS ( $M^+$ ):  $C_9H_{13}N_3$  (163.22)  
ber.: 163.113998  
gef.: 163.110948.

### 5-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-2,3-dihydro-pyrrol-1-carboxylsäurebenzylester **163**

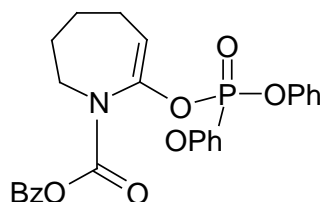


Ansatz: 500 mg (2.4 mmol) 2-Oxo-pyrrolidin-1-carbonsäurebenzylester **160**, 0.75 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** (3.6 mmol) in 50 ml trockenem THF, 6.12 ml KHMDS (3 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 1, S. 219)

Ausbeute: 1.01 g, 2.2 mmol, 97%, farbloser Sirup.

Aufgrund der Instabilität des Phosphats wird auf die Aufnahme der Analytik verzichtet und es erfolgt eine *sofortige* weitere Umsetzung zum 5-Pyridazin-4-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester **166** bzw. 5-Pyrimidin-5-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester **169**.

**7-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester 164**

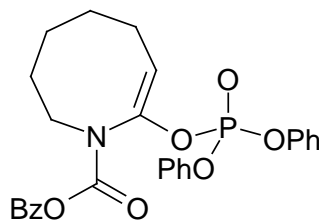


Ansatz: 550 mg (2.4 mmol) 2-Oxo-azocan-1-carbonsäurebenzylester **161** in 50 ml trockenem THF, 0.75 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** (3.5 mmol), 6.12 ml KHMDS (2.8 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 1, S. 219)

Ausbeute: 928 mg, 1.9 mmol, 88%, farbloser Sirup.

Aufgrund der Instabilität des Phosphats wird auf die Aufnahme der Analytik verzichtet und es erfolgt eine *sofortige* weitere Umsetzung zum 7-Pyridazin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester **167** bzw. 7-Pyrimidin-5-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester **170**.

**8-(Diphenoxy-phosphoryloxy)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azoxin-1-carbonsäurebenzylester 165**

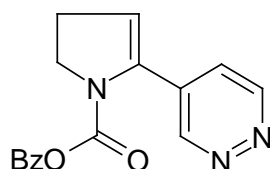


Ansatz: 600 mg (2.3 mmol) 2-Oxo-azocan-1-carbonsäurebenzylesters **162** in 50 ml trockenem THF, 0.75 ml Phosphorsäurediphenylesterchlorid **149** (3.6 mmol), 6.12 ml KHMDS (2.8 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 1, s. S. 219).

Ausbeute: 1 g, 2 mmol, 88%, farbloser Sirup.

Aufgrund der Instabilität des Phosphats wird auf die Aufnahme der Analytik verzichtet und es erfolgt eine *sofortige* weitere Umsetzung zum 8-Pyrimidin-5-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester **171** bzw. 8-Pyridazin-4-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester **168**.

### 5-Pyridazin-4-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester **166**



Ansatz: 128 mg LiCl (3.0 mmol), 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 400 mg des Phosphats **163** (0.088 mmol), 444 mg Tributylzinnpyridazin **53** (1.2 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, s. S. 220)

Sc-Reinigung: Essigester.

Ausbeute: 22 mg (0.08 mmol), 9%, leicht gelblicher Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 302.0 nm (3.31), 212.8 (3.06).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3036, 2958, 2856, 1704, 1530, 1584, 1551, 1498, 1452, 1408, 1338, 1283, 1254, 1213, 1187, 1155, 1116, 1053, 1029, 998, 967, 926, 861, 735, 700, 675, 665, 626, 412.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 2.66 (dt, 2H, H-3',  $^3J_{3',4'} = 3.1$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 9.0$  Hz), 4.05 (t, 2H, H-2'), 4.98 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.55 (t, 1H, H-4'), 7.1-7.3 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Bz}}$  und H-5), 8.97 und 9.06 (H-3 und H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 28.5 (C-3'), 49.03 (C-2'), 67.55 ( $\text{OCH}_2$ ), 118.21 und 123.42 (C-4' und C-5), 128 (5  $\text{C}_{\text{Bz}}$ ), 132.0 (C-4 oder C-5'), 135.54 (C-1 $_{\text{Bz}}$ ), 139.04 (C-4 oder C-5'), 149.32 und 150.48 (C-3 und C-6), 153.38 (C=O).

MS (70 eV, T = 180°C):

m/z (%) = 281 (13,  $\text{M}^+$ ), 237 (59,  $\text{M}^+ - 44$  ( $\text{CO}_2$ )), 146(7,  $\text{M}^+ - 135$  ( $\text{CO}_2\text{Bz}$ )), 91 (100, Bz), 77 (2, Phenylring).

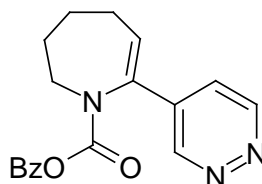
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (281.31)

ber.: 281.118996

gef.: 281.113747

## 7-Pyridazin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester

167



Ansatz: 128 mg LiCl (3.0 mmol), 29 mg des  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ , 48 mg  $\text{AsPh}_3$ , 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 450 mg des Phosphats **164** (0.94 mmol) und 444 mg Tributylzinnyridazin **53** (1.2 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, S. 220)

Sc-Reinigung: Essigester.

Ausbeute: 52 mg, 0.17 mmol, 18%, leicht gelber Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 268.0 nm (3.98), 209.2 (4.23).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3035, 2937, 2859, 1701, 1645, 1580, 1542, 1498, 1454, 1405, 1347, 1326, 1293, 1254, 1226, 1166, 1114, 1047, 1025, 993, 952, 925, 867, 837, 771, 751, 699, 667, 607, 573, 493, 454, 418.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.3 und 1.6 (2m, 2H, H-3' oder H-4'), 1.85 (m, 2H, H-3' oder H-4'), 2.31 und 2.56 (m, 2H, H-5'), 3.6 (m, 2H, H-2'), 4.86 und 5.08 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.28 und 6.38 (t, 1H, H-6', <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.6 Hz), 6.77 – 7.3 (m, 6H, 5H<sub>Bz</sub> und H-5), 8.89 (s, 1H, H-3 oder H-6), 9.1 (s, 1H, H-3 oder H-6).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 23.55 (C-3', C-4' oder C-5'), 27.78 (C-3', C-4' oder C-5'), 29.32 und 29.7 (C-3', C-4' oder C-5'), 67.7 und 67.8 (OCH<sub>2</sub>), 120.96 (C-6'), 127.87 (C-5), 127.8 – 129.0 (5 C<sub>Bz</sub>), 133.23 und 130.8 (C-4 oder C-7'), 135.57 und 136.2 (C-1<sub>Bz</sub>), 140.1 und 140.5 (C-7' oder C-4), 148.0 und 151.32 (C-3 und C-6), 154.1 und 154.35 (C=O).

MS (70 eV, T = 180):

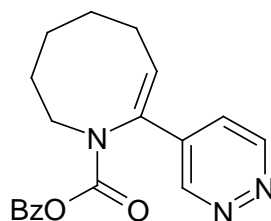
m/z (%) = 309 (19, M<sup>+</sup>), 265 (47, M<sup>+</sup> -44 (CO<sub>2</sub>)), 237 (28), 174 (21, M<sup>+</sup> -135 (CO<sub>2</sub>Bz)), 91 (100, Bz), 77 (2, Phenylring).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (309.37)

ber.: 309.147545

gef.: 309.147727.

**8-Pyridazin-4-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester 168**



Ansatz: 128 mg LiCl (3 mmol), 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 500 mg des Phosphats **165** (1 mmol) und 444 mg Tributylzinnpyridazin **54** (1.2 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, S. 220)  
Sc-Reinigung: Essigester.

Ausbeute: 20 mg, 0.06 mmol, 6%, leicht gelber Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 334.0 nm (3.62), 263.0 (4.5), 206.6 (4.78).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2928, 2857, 1706, 1580, 1498, 1455, 1407, 1263, 1220, 1135, 1075, 857, 767, 699, 620, 502, 473, 426, 406.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.6 - 1.7 (m, 6H, H-3', H-4' und H-5'), 2.24 (m, 2H, H-4'), 3.5 (bs, 2H, H-2'), 4.98 und 5.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.67 und 6.73 (t, 1H, H-6', <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 7.8 Hz), 7.0 - 7.6 (m, 6H, 5H<sub>Bz</sub> und H-5), 9.17 (s, 1H, H-3 oder H-6), 9.4 (s, 1H, H-3 oder H-6).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 26.2, 26.9 und 27.28 (C-3', C-4' und C-5'), 29.68 (C-6'), 49.87 und 50.17 (C-2'), 67.43 und 67.8 (OCH<sub>2</sub>), 120.46 (C-7'), 123.24 (C-5), 127.08 - 129.0 (5 C<sub>Bz</sub>), 129.55 und 130.13 (C-4 oder C-8'), 134.49 und 134.63 (C-1<sub>Bz</sub>), 136.11 und 138.53 (C-8' oder C-4), 147.7 (C-3 oder C-6), 149.95 und 151.30 (C-3 oder C-6), 155.08 (C=O).



MS (70 eV, T = 250°C):

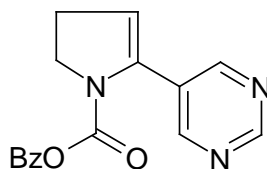
m/z (%) = 323 (28, M<sup>+</sup>), 232 (68, M<sup>+</sup> -91 (Bz)), 188 (44, M<sup>+</sup> -135 (CO<sub>2</sub>Bz)), 91 (100, Bz).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (323.39)

ber.: 323.165654

gef.: 323.163377.

### 5-Pyrimidin-5-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester **169**



Ansatz: 128 mg LiCl (3 mmol), 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 400 mg des Phosphats **163** (0.88 mmol), 444 mg Tributylzinnpyrimidin **54** (1.2 mmol) (s.Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, S. 220).

Sc-Reinigung: Essigester/Hexan//1/1.

Ausbeute: 50 mg (0.28 mmol), 32%, leicht gelblicher Feststoff.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 277.6 nm (3.57), 209.2 (4.28).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3090, 2963, 1786, 1696, 1553, 1487, 1433, 1419, 1340, 1298, 1187, 1133, 1102, 1018, 971, 908, 784, 754, 739, 723, 694, 639, 617, 597, 572, 480, 406.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 2.66 (dt, 2H, H-3',  $^3J_{3',4'} = 3.0$  Hz,  $^3J_{2',3'} = 9.0$  Hz), 4.04 (t, 2H, H-2'), 4.98 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.33 (t, 1H, H-4'), 7.1-7.3 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Bz}}$ ), 8.58 (s, 2H, H-4 und H-6), 8.98 (H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 28.23 (C-3'), 48.73 (C-2'), 67.43 ( $\text{OCH}_2$ ), 115.38 (C-4'), 128 (5  $\text{C}_{\text{Bz}}$ ), 135.8 (C-1 $_{\text{Bz}}$ ), 137.9 und 143.1 (C-5 und C-5'), 153.19 (C=O), 154.81 (C-4 und C-6), 157.51 (C-2).

MS (70 eV, T = 180°C):

m/z (%) = 281 (13,  $\text{M}^+$ ), 237 (31,  $\text{M}^+ - 44$  ( $\text{CO}_2$ )), 91 (100, Bz).

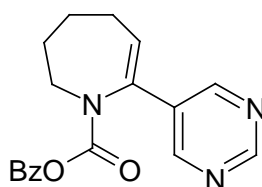
HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$  (281.31)

ber.: 281.117798

gef.: 281.116427.

## 7-Pyrimidin-5-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester

170



Ansatz: 128 mg LiCl (3 mmol), 29 mg  $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ , 48 mg  $\text{AsPh}_3$ , 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 450 mg Phosphat **164** (0.94 mmol) und 444 mg Tributylzinnyrimidin **54** (1.2 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, S. 220)

Sc-Reinigung: Essigester/Hexan//1/1.

Ausbeute: 176 mg (0.6 mmol), 61%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 253.2 nm (3.96), 213.2 (4.05).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3035, 2937, 2856, 1706, 1648, 1576, 1553, 1498, 1447, 1401, 1348, 1327, 1297, 1269, 1254, 1228, 1191, 1170, 1119, 1079, 1023, 948, 924, 888, 837, 770, 753, 725, 699, 671, 633, 608, 454, 435, 417.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.54 (bs, 2H, H-3' oder H-4'), 1.7 – 1.9 (m, 2H, H-3' oder H-4'), 2.27 (dt, 2H, H-5', <sup>3</sup>J<sub>4',5'</sub> = 11.5 Hz), 3.62 (bs, 2H, H-2'), 4.87 und 5.07 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.0 und 6.1 (t, 1H, H-6', <sup>3</sup>J<sub>5',6'</sub> = 6.4 Hz), 6.77-7.3 (m, 5H, H<sub>Bz</sub>), 8.53 und 8.62 (s, 2H, H-4 und H-6), 8.97 und 9.0 (s, 1H, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 23.67 (C-3', C-4' oder C-5'), 27.56 (C-3', C-4' oder C-5'), 29.29 und 29.64 (C-3', C-4' oder C-5'), 44.68 und 48.98 (C-2'), 67.49 (OCH<sub>2</sub>), 127.35 (C-6'), 127.5 - 129 (5 C<sub>Bz</sub>), 131.9 und 132.24 (C-7' oder C-5), 135.62 und 136.0 (C-1<sub>Bz</sub>), 138.31 und 139 (C-7' oder C-5), 153.03 (C-4 und C-6), 154.05 und 154.06 (C=O), 156.95 und 157.37 (C-2).

MS (70 eV, T = 150°C):

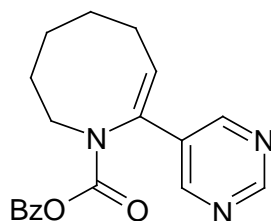
m/z (%) = 309 (33, M<sup>+</sup>), 265 (24, M<sup>+</sup>-44 (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>)), 174 (50, M<sup>+</sup>-135 (CO<sub>2</sub>Bz)), 91 (100, Bz).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (309.37)

ber.: 309.151016

gef.: 309.147727.

**8-Pyrimidin-5-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester 171**



Ansatz: 128 mg LiCl (3.0 mmol), 29 mg Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 48 mg AsPh<sub>3</sub>, 16.5 mg CuI, 2 ml trockenes DMF, 500 mg des Phosphats **165** (1 mmol) und 444 mg Tributylzinnpyrimidin (1.2 mmol) (s. Allgemeine Arbeitsvorschrift 2, S. 220)  
Sc-Reinigung: Essigester/Hexan// 1/1.

Ausbeute: 34 mg (0.11 mmol), 11%, farbloser Sirup.

UV (MeOH):

$\lambda_{\max}$  (lg  $\epsilon$ ) = 250.0 nm (3.97), 208.2 (4.1).

IR (Film):

$\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 3035, 2931, 2857, 1702, 1653, 1559, 1497, 1456, 1409, 1329, 1265, 1243, 1213, 1180, 1136, 1074, 1027, 992, 911, 894, 754, 724, 700, 671, 633, 463, 450, 422.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 1.5 – 1.7 (m, 6H, H-3', H-4' und H-5'), 2.19 (m, 2H, H-6'), 3.51 (bs, 2H, H-2'), 5.01 und 5.15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.37 und 6.45 (t, 1H, H-7', <sup>3</sup>J<sub>6',7'</sub> = 7.7 Hz), 7.0 - 7.35 (m, 5H, H<sub>Bz</sub>), 8.52, 8.60 und 8.67 (s, 2H, H-4 und H-6), 9.01 und 9.02 (s, 1H, H-2).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm) = 26.29 und 26.45 (C-3', C-4' oder C-5'), 26.86 und 26.95 (C-3', C-4' oder C-5'), 27.38 und 27.47 (C-3', C-4' oder C-5'), 36.56 (C-6'), 49.87 und 50.12 (C-2'), 67.39 und 67.69 (OCH<sub>2</sub>), 126.95 (C-7'), 127.6 – 129.0 (5 C<sub>Bz</sub>), 130.44 und 131.28 (C-8' oder C-5), 134.25 und 134.5 (C-

$1_{\text{Bz}}$ ), 136.28 und 136.32 (C-8' oder C-5), 153.08 und 153.27 (C-4 und C-6), 155.0 und 155.11 (C=O), 156.98 und 157.45 (C-2).

MS (70 eV, T = 200°C):

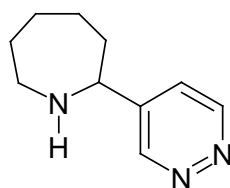
m/z (%) = 323 (1,  $M^+$ ), 232 (100,  $M^+ - 91$  (Bz)), 188 (50,  $M^+ - 135$  ( $\text{CO}_2\text{Bz}$ )), 92 (12, Toluol), 77 (2, Phenylring).

HRMS ( $M^+$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$  (323.39)

ber.: 323.165192

gef.: 323.163377.

### 2-pyridazin-4-yl-azepan 173



110 mg Pd/Aktivkohle (getrocknet) werden mit einer Lösung von 50 mg 7-Pyridazin-4-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester **167** (0.17 mmol) in 10 ml Essigester (pA) versetzt. Die Lösung wird 24 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand sc gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3//80/12/1$ ).

Ausbeute: 4 mg, 0.023 mmol, 13%, leicht gelber Sirup.

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3376, 2925, 2856, 1661, 1588, 1451, 1377, 1261, 1095, 1020, 801, 704, 503, 443, 430, 406.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.6 – 1.8 (m, 8H, H-3'a, H-4', H-5', H-6' und NH), 2.05 (m, 1H, H-3'b), 2.9 (m, 1H, H-7'a), 3.05 (m, 1H, H-7'b), 3.9 (dd, 1H, H-2'), 7.5 (dd, 1H, H-5), 9.08 (s, 1H, H-3 oder H-6), 9.2 (s, 1H, H-3 oder H-6).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 25.93, 27.61 und 31.81 (C-4', C-5' und C-6'), 37.95 (C-3'), 46.98 (C-7'), 59.84 (C-2'), 123.80 (C-5), 143.0 (C-4), 151.28 (C-3 und C-6).

MS (70 eV, T = Raumtemp.):

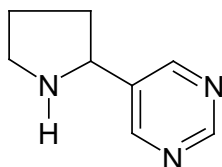
m/z (%) = 177 (54,  $\text{M}^+$ ), 162 (12,  $\text{M}^+ - 15$  (NH)), 148 (31,  $\text{M}^+ - 29$  ( $\text{CH}_2\text{NH}$ )), 134 (57,  $\text{M}^+ - 43$  ( $(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ )), 121 (100, Pyridazinring\* $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 120 (15,  $\text{M}^+ - 57$  ( $(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ )), 106 (11,  $\text{M}^+ - 71$  ( $(\text{CH}_2)_4\text{NH}$ )), 94 (8, Pyridazinring\* $\text{CH}_3$ ).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$  (177,25)

ber.: 177.1268

gef.: 177.1266

### 5-Pyrrolidin-2-yl-pyrimidin 175



125 mg Pd/Aktivkohle (getrocknet) werden mit einer Lösung von 80 mg 5-Pyrimidin-5-yl-2,3-dihydro-pyrrol-1-carbonsäurebenzylester **169** (0.28 mmol) in 10 ml Essigester (pA) versetzt. Die Lösung wird 24 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand sc gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3//80/12/1$ ).

Ausbeute: 4 mg, 0.026 mmol, 10%, leicht gelber Sirup.

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3338, 3042, 2922, 2854, 1666, 1634, 1563, 1436, 1409, 1329, 1261, 1228, 1165, 1127, 1085, 1026, 793, 729, 692, 666, 632, 440, 424, 407.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.6 – 2.0 (2m, 4H, 2x H-4', H-3'a und NH), 2.2 (m, 1H, H-3'b), 3.0 (m, 1H, H-5'a), 3.11 (m, 1H, H-5'b), 4.14 (t, 1H, H-2',  $^3J_{2,3'} = 7.6$  Hz), 8.69 (s, 2H, H-4 und H-6), 9.03 (s, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 25.54 (C-4'), 29.76 (C-3'), 46.98 (C-5'), 57.93 (C-2'), 138.0 (C-5), 155.63 (2C, C-4 und C-6), 157.52 (C-2).

MS (70 eV, T = 40°C):

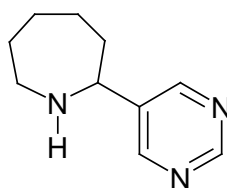
m/z (%) = 149 (100,  $\text{M}^+$ ), 148 (59,  $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 121 (65, Pyrimidinring\* $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 106 (16, Pyrimidinring\* $\text{CHCH}_2$ ), 94 (58, Pyrimidinring\* $\text{CH}_3$ ), 93 (22, Pyrimidinring\* $\text{CH}_2$ ), 70 (80, Pyrrolidin).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$  (149.2)

ber.: 149.0954

gef.: 149.0953

## 2-Pyrimidin-5-yl-azepan 176



250 mg Pd/Aktivkohle (getrocknet) werden mit einer Lösung von 155 mg 7-Pyrimidin-5-yl-2,3,4,5-tetrahydro-azepin-1-carbonsäurebenzylester **170** (0.5 mmol) in 10 ml Essigester (pA) versetzt. Die Lösung wird 8 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand sc gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3//80/12/1$ ).

Ausbeute: 12 mg (0.07 mmol), 14%, farbloser Sirup.

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3378, 3045, 2962, 2928, 2857, 1636, 1564, 1489, 1438, 1410, 1328, 1262, 1196, 1101, 1027, 865, 802, 729, 700, 668, 625, 406.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.5 – 2.0 (2m, 9H, H-3', H-4', H-5', H-6' und NH), 2.83 (m, 1H, H-7'a), 3.0 (m, 1H, H-7'b), 3.81 (m, 1H, H-2'), 8.67 (s, 2H, H-4 und H-6), 9.01 (s, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 25.83, 27.31 und 31.33 (C-4', C-5' und C-6'), 38.43 (C-3'), 47.37 (C-7'), 59.33 (C-2'), 139.67 (C-5), 155.37 (C-4 und C-6), 157.33 (C-2).

MS (70 eV, T = 90°C):

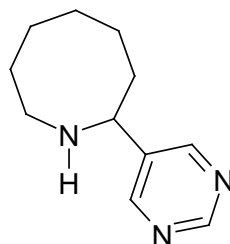
m/z (%) = 177 (99.8,  $\text{M}^+$ ), 162 (26,  $\text{M}^+ - 15$  (NH)), 148 (54,  $\text{M}^+ - 29$  ( $\text{NHCH}_2$ )), 134 (100,  $\text{M}^+ - 43$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ )), 120 (25,  $\text{M}^+ - 57$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_3$ )), 121 (26,  $\text{M}^+ - 56$  ( $(\text{CH}_2)_4$ )), 106 (15,  $\text{M}^+ - 71$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_4$ )), 107 (19,  $\text{M}^+ - 70$  ( $(\text{CH}_2)_5$ )), 92 (4,  $\text{M}^+ - 85$  ( $\text{NH}(\text{CH}_2)_5$ )), 79 (Pyrimidinring).

HRMS ( $\text{M}^+$ ):  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3$  (177.25)

ber.: 177.127167

gef.: 177.126598.



**2-Pyrimidin-5-yl-azocan 177**

170 mg Pd/Aktivkohle (getrocknet) werden mit einer Lösung von 110 mg 8-Pyrimidin-5-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-azocin-1-carbonsäurebenzylester **171** (0.34 mmol) in 10 ml Essigester (pA) versetzt. Die Lösung wird 24 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand sc gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3//80/12/1$ ).

Ausbeute: 17 mg (0.09 mmol), 26%, farbloser Sirup.

IR (Film):

$\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3327, 3041, 2920, 2851, 1672, 1561, 1436, 1408, 1330, 1260, 1197, 1165, 1127, 1026, 931, 730, 692, 635, 497, 451, 406.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 1.5 – 1.8 und 1.93 (2m, 11H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7' und NH), 2.74 (m, 1H, H-8'a), 3.0 (m, 1H, H-8'b), 3.87 (m, 1H, H-2'), 8.67 (s, 2H, (H-4 und H-6), 9.02 (s, 1H, H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm) = 24.09, 25.1, 27.51 und 29.81 (C-4', C-5', C-6' und C-7'), 34.51 (C-3'), 46.92 (C-8'), 57-56 (C-2'), 139.5 (C-5), 155.53 (C-4 und C-6), 157.17 (C-2).

MS (70 eV, T = 50°C):

m/z (%) = 191 (93,  $\text{M}^+$ ), 176 (18,  $\text{M}^+ - 15$  (NH)), 162 (52,  $\text{M}^+ - 29$  ( $\text{CH}_2\text{NH}$ )), 148 (72,  $\text{M}^+ - 43$  ( $(\text{CH}_2)_2\text{NH}$ )), 134 (100,  $\text{M}^+ - 57$  ( $(\text{CH}_2)_3\text{NH}$ )), 121 (24, Pyrimidinring\* $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 120 (25,  $\text{M}^+ - 71$  ( $(\text{CH}_2)_4\text{NH}$ )), 112 (6, 8-

---

Ring), 107 (25, Pyrimidinring\*CHCH<sub>3</sub>), 106 (28, M<sup>+</sup> -85 ((CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH)),  
94 (Pyrimidinring\*CH<sub>3</sub>).

HRMS (M<sup>+</sup>): C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> (191.27)  
ber.: 191.144062  
gef.: 191.142248.

## Literaturverzeichnis

- 1) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K., *Pharmakologie und Toxikologie*; BI Wissenschaftsverlag: Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, 1992.
- 2) Kümel, G., *Pharmaz. Zeitung* **1996**, 35, 40-42.
- 3) Auterhoff, H., Knabe, J., Höltje, H. D., *Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*; 12. ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, 1991.
- 4) Römpp *Lexikon Chemie*; 10. ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1999.
- 5) Ullmann, *Encyklopädie der technischen Chemie*; 3. ed.; Urban & Schwarzenberg: München, Berlin, Wien, 1967; Vol. 18.
- 6) Schröder, E., Rufer, C., Schmiechen, H., *Pharmazeutische Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 1982.
- 7) Clement, B., *Pharmaz. Zeitung* **1996**, 33, 11-25 (2997-3009).
- 8) Johansson, N. G., *Antiviral Drug Design* **1993**, 1, 87-177.
- 9) Herdewijn, P., *DDT* **1997**, 2, 235-242.
- 10) Peruche, B., Schulz, M., *Pharmaz. Zeitung* **1997**, 142, 4494-4504.
- 11) Brunner, U., Gensthaler, B.M., *Pharm. Zeitung* **1999**, 144, 2456-2457.
- 12) Piccirilli, J. A., Krauch, T., MacPherson, L. J., Benner, S. A., *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 397-406.
- 13) Pankiewicz, K. W., Zeidler, J., Ciszewski, L. A., Bell, J. E., Goldstein, B. M., Jayaram, H. N., Watanabe, K. A., *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1855-1859.
- 14) Hsieh, H. P., McLaughlin, L. W., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5356-5359.
- 15) Hildebrand, S., Leumann, C., *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2100-2102.
- 16) Mutschler, E., *Arzneimittelwirkungen*; 7. ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 1996.
- 17) Panter, K. E., James, L. F., Gardner, D. R., *Journal of Natural Toxins* **1999**, 8, 117-134.
- 18) Kem, W. R., *Invertebrate Neuroscience* **1997**, 3, 251-259.
- 19) Segelken, R., *Cornell Chronicle* **1998**, 1-2.
- 20) Decker, M. W., Brioni, J. C., Bannon, A. W., *Life Sciences* **1995**, 56, 545-570.
- 21) Holladay, M. W., Dart, M. J., Lynch, J. K., *J. Med. Chem* **1997**, 40, 4169-4194.

- 22) Koren, A. O., Horti, A. G., Mukhin, A. G., Gündisch, D., Kimes, A. S., Dannals, R. F., London, E. D., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3690-3698.
- 23) Bannon, A. W., Decker, M. W., Holladay, M. W., Curzon, P., Donnelly-Toberts, D., Puttfarcken, P. S., Bitner, R. S., Diaz, A., Dickerson, A. H., Porsolt, R. D., Williams, M., Arneric, S. P., *Science* **1998**, *279*, 77-81.
- 24) Sarkar, T. K., Sankar, B., Ghosh, S. K., *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 759-762.
- 25) Szczepanski, S. W., Anouna, K. G., *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 8841-8844.
- 26) Beers, W. H., Reich, E., *Nature* **1970**, *228*, 917-922.
- 27) Sheridan, R. P., Nilkantan, R., Dixon, J. S., Venkataraghavan, R., *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 899-906.
- 28) Beyer, H., Walter, W., *Lehrbuch der organischen Chemie*; 22 ed.; S. Hirzel Verlag: Stuttgart, 1991.
- 29) Sykes, P., *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie*; 9. ed.; VCH: Weinheim, New York, 1988.
- 30) Sauer, J., *Angew. Chemie* **1967**, *79*, 76-94.
- 31) Alder, K., *Experientia Supplementum II* **1955**, *86* (zitiert nach Sauer, 1967).
- 32) Bachmann, W. E., Deno, N. C., *J. Amer. Chem.* **1949**, *71*, 3062.
- 33) Carboni, R. A., Lindsey (Jr.), R. V., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4342-4346.
- 34) Woodward, R. B., Hoffmann, R., *Angew. Chemie* **1969**, *81*, 797-869.
- 35) Fleming, I., *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*; VCH: Weinheim, New York, 1979.
- 36) Carey, F. A., Sundberg, R. J., *Organische Chemie*; VCH-Verlag: Weinheim, New York, Basel, Cambridge, Tokyo, 1995.
- 37) Scott, W. J., Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.
- 38) Scott, W. J., McMurry, J. E., *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47-54.
- 39) Ritter, K., *Synthesis* **1993**, 735-762.
- 40) Labadie, J. W., Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.
- 41) Farina, V., Baker, S. R., Benigni, D. A., Hauck, S. I., Sapino, Jr., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5833-5847.
- 42) Farina, V., Roth, G. P., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4243-4246.
- 43) Farina, V., Krishnan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.
- 44) Baker, S. R., Roth, G. P., Sapino, C., *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2185-2189.
- 45) El Ashry, E. S. H., Kilany, Y., *Advances in Hetrocyclic Chemistry* **1998**, *69*, 129-215.

- 46) El Ashry, E. S. H., El Kilany, Y., *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1996**, 68, 1-89.
- 47) El Ashry, E. S. H., El Kilany, Y., *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1997**, 67, 391-438.
- 48) Kelley, J. L., Schaeffer, H. J., *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 23, 271-273.
- 49) Ubasawa, M., Takashima, H., Sekya, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 142-143.
- 50) Hannah, J., Tolman, R. L., Karkas, J. D., Liou, R., Perry, H. C., Field, A. K., *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, 26, 1261-1267.
- 51) Schou, C., Pedersen, E. B., Nielsen, C., *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 889-895.
- 52) Ogilvie, K. K., Nguyen-Ba, N., Gillen, M. F., Radatus, B. K., Cheriyan, U. O., Hana, H. R., *Can. J. Chem* **1984**, 62, 241-250.
- 53) Ogilvie, K. K., Cheriyan, U. O., Radatus, B. K., *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 3005-3009.
- 54) Alhed, B., Clausen, F. P., Juhl-Christensen, J., McCluskey, K. K., Preikschat, H. F., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2139-2143.
- 55) Azymah, M., Chavis, C., Lucas, M., Imbach, J. L., *Tet. Lett.* **1989**, 30, 6165-6168.
- 56) Keyser, G. E., Bryant, J. D., Barrio, J. R., *Tet. Lett.* **1979**, 3263-3264.
- 57) Barrio, J. R., Bryant, J. D., Keyser, G. E., *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 572-574.
- 58) Griengl, H., Hayden, W., Schindler, E., Wanek, E., *Arch. Pharm.* **1983**, 316, 146-153.
- 59) Robins, M. J., Hatfield, P. W., *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 547-534.
- 60) Hakimelahi, G. H., Khalafi-Nezhad, A., *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 1495-1500.
- 61) De Clercq, E., *Nucleosides Nucleotides* **1985**, 4, 3.
- 62) Boger, D. L., Weinreb, S., *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press Inc.: New York, 1987.
- 63) Meisenheimer, J., Jung, H., *Chemische Berichte* **1927**, 60, 1462-1465.
- 64) Gehrke, M., Aichner, F. X., *Chemische Berichte* **1927**, 60, 918-922.
- 65) Bredenkamp, M. W., Holzapfel, C. W., Toerien, F., *Synthetic Communications* **1992**, 22 (17), 2459-2477.
- 66) Catelani, G., Mastroilli, E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 1, 2717-2721.
- 67) Iselin, B., Reichstein, T., *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 1146-1149.
- 68) Lundt, I., Pedersen, C., *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 2320-2326.
- 69) Barker, R., Fletcher, H. G., *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4605-4609.
- 70) Boullanger, P., Martin, J. C., Descotes, G., **1975**, 12, 91 -93.

- 71) Paquett, L. A., Oplinger, J. A., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2953-2959.
- 72) Gallant J., *Org. Chem.* **1993**, *58*, - 349.
- 73) Richter, M., *Dissertation*; Univ. Marburg, 1992.
- 74) Hanessian, S., Liak, F. J., Vanasse, B., *Synthesis* **1981**, 396-397.
- 75) Anantharamaiah, G. M., Sivanandaiah, K. M., *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1977**, 490-491.
- 76) Bieg, T., Szeja, W., *Synthesis* **1985**, 76-77.
- 77) Vankar, Y. D., Rao, C. T., *J. Chem. Research* **1985**, 232-233.
- 78) Ikemoto, N., Schreiber, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9657-9659.
- 79) Ikemoto, I., Schreiber, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524-2536.
- 80) Che, D., *Dissertation*; Marburg, 1998.
- 81) Esch, P. M., Ihemstra, H., de Boer, R. F., Speckamp, W. N., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4659-4676.
- 82) Bailey, D. J., O'Hagen, D., Tavasli, M., *Tetrahedron Asymmetrie* **1997**, *8*, 149-153.
- 83) Hassner, A., Maurya, R., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2775-2781.
- 84) Shono, T., Kise, T., Tanabe, F., *J. Org. Chem* **1988**, *53*, 1364-1367.
- 85) Winterfeldt, E., *Synthesis* **1975**, 617-630.
- 86) Mancuso, A. J., Huang, S. L., Swern, D. J., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
- 87) Hamada, Y., Shibata, M., Sugiura, T., Kato, S., Shioiri, T., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252-1255.
- 88) Nicolaou, K. C., Magolda, R. L., Claremon, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1404-1409.
- 89) Kocienski, P. J., *Protecting Groups* **1994**, 191-199.
- 90) Jung, M. E., Lyster, M. A., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 315-316.
- 91) Masud, Y., Masao, T., Imanishi, Y., Higashimura, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 497-504.
- 92) Mende, F., *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 2887-2890.
- 93) Mochizuki, K., Yamazaki, Y., Maeda, H., *Agric. Biol. Chem.* **1988**, *52* (5), 1113-1116.
- 94) Shiraiwa, T., Shinjo, K., Kurokawa, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3251-3255.
- 95) Schweet, R. S., Holden, J. T., Lowy, R. H., *J. Biol. Chem* **1954**, *211*, 517-529.
- 96) Fluka, *Fluka-Katalog* **1999/2000**.

- 
- 97) Beilstein, E III/IV 22, S. 96.
- 98) Dawson, B. A., Mattok, G. L., *Pharmeuropa* **1997**, 9, 347-352.
- 99) Fraser, R. R., *Asymmetric Synthesis* **1983**, 1, 173-193.
- 100) Parker, D., *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1441-1457.
- 101) Shapiro, M. J., Archinal, A. E., Jarema, M. A., *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5826-5828.
- 102) Weisman, G. R., *Asymmetric Synthesis* **1983**, 1, 153-171.
- 103) Yamaguchi, S., *Asymmetric Synthesis* **1983**, 1, 125-151.
- 104) Seeman, J. I., Chavdarian, D. G., Secor, H. V., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5419-5421.
- 105) Siegl, J., *Dissertation*; Marburg, 1999.
- 106) Liberek, B., *Tet. Lett.* **1963**, 2, 925-928.
- 107) Liberek, B., Nowicka, A., Grzonka, Z., *Tetrahedron Lett* **1963**, 2, 1479-1483.
- 108) Martin, J., Deagostino, A., Perrio, C., Dauphin, F., Ducandas, D., Morin, C., Desbène, F. L., Lasne, M. C., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, 8, 591-600.
- 109) Williams, M. W., Young, G. I., *J. Chem. Soc.* **1963**, 881-889.
- 110) Pine, S. H., Zahler, R., Evans, D. A., Grubbs, R. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3270-3272.
- 111) Pine, S. H., Pettit, R. J., Geib, G. D., Cruz, S. G., Gallego, C. H., Tijerina, T., Pine, R. D., *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1212-1216.
- 112) Tebbe, F. N., Parshall, G.W., Reddy, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611-3613.
- 113) Federsel, H. J., Könberg, E., Lilljequist, L., Swahn, B.M., *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2254-2256.
- 114) Overheu, W., Seitz, G., Imming, P., Mohr, R., Müller, E., *Angew. Chem.* **1982**, 94, 291.
- 115) Sauer, J., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* **1997**, 6, 901-957.
- 116) Solladié-Cavallo, A., Bonne, F., *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 171-180.
- 117) Gauthier, R., Blondeau, P., Berse, C., Gravel, D., *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2612-2616.
- 118) Giovannini, A., Savoia, D., Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 228-234.
- 119) D'Angelo, J., *Tetrahedron* **1976**, 32, 2979-2990.
- 120) McMurry, J. E., Scott, W. J., *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 979-982.

- 
- 121) Okita, T., Isobe, M., *Synlett* **1994**, 589.
- 122) Okita, T., Isobe, M., *Tetrahedron* **1995**, 51, 3737.
- 123) Luker, T. H., H. Speckamp, W.N., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8257.
- 124) Luker, T. H., H. Speckamp, W.N., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3592-3596.
- 125) Luker, T. H., H. Speckamp, W.N., *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8131-8140.
- 126) Nicolaou, K. C., Guo-Qiang, Shi., Namoto, K., Bernal, F., *Chem. Commun.* **1998**, 1757-1758.
- 127) Kleiner, F. G., Neumann, W. P, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 716, 19-28.
- 128) Arukwe, J., Benneche, T., Undheim, K. J., *Chem. Soc. Perkin Trans.1* **1989**, 255-259.
- 129) Wegge, T., *persönliche Mitteilung* .
- 130) Bergmann, M., Zervas, L., *Chem. Ber.* **1932**, 65, 1192-1201.
- 131) Comins, D. L., Dehghani, A., *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5697-5700.
- 132) Foti, C. J., Comins, D. L., *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2656-2657.



## Lebenslauf

Geburtstag: 4. März 1970  
Geburtsort: Nordenham/Niedersachsen

08/1976 – 06/1980 Grundschule Nordenham/Blexen  
08/1980 – 06/1982 Orientierungsstufe Friedrich-August-Hütte  
08/1982 – 06/1989 Gymnasium Nordenham

10/1989 Immatrikulation im Studiengang Chemie an der Universität Oldenburg  
8/1992 Vordiplom Chemie  
3/1995 Hauptdiplom Chemie  
4/1995 – 11/1995 Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. C. H. Hamann, Physikalische Chemie, Universität Oldenburg: „Zur Temperaturabhängigkeit von elektrochemisch initiierten Disaccharidsynthesen“

2/1996 – 12/2000 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg, Betreuung des Studentenpraktikums „Qualitative Analyse“ im ersten Semester, Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. G. Seitz

## **Erklärung**

Ich versichere, daß ich meine Dissertation

„Neue acyclische C-Nukleoside und Strukturvariationen der Naturstoffe Anabasin und Anabasein durch Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf und Stille-Kupplungen“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 13.11.2000