

# Orthoamide und Iminiumsalze, LXXXVI [1]. Ein weiterer Beitrag zur Chemie der Trialkoxyacetonitrile

Orthoamides and Iminium Salts LXXXVI [1].  
A Further Contribution to the Chemistry of Trialkoxyacetonitriles

Willi Kantlehner<sup>a,b</sup>, Markus Vettel<sup>b</sup> und Bernhard Eppinger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fakultät Chemie/Organische Chemie, Hochschule Aalen, Beethovenstraße 1, 73430 Aalen, Germany

<sup>b</sup> Institut für Organische Chemie, Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart, Germany

Reprint requests to Prof. Dr. Willi Kantlehner. Fax: +49(7361)5762250.  
E-mail: willi.kantlehner@htw-aalen.de

Z. Naturforsch. **2012**, 67b, 373–388; received February 18, 2012

Herrn Professor Volker Figala zum 70. Geburtstag gewidmet

An improved procedure for the preparation of trimethoxyacetonitrile (**3a**) starting from trichloroacetonitrile and sodium methanolate is described. Carbanions, obtained by the action of sodium hydride on nitriles, ethyl acetate and methylketones, react with trialkoxyacetonitriles **3** to give  $\alpha$ -imino-ortho-carboxylic acid trialkylesters **12**, **14** and **20**, which form an equilibrium with the tautomeric enamines **13**, **15** and **21**. The enamines **21** react with *N,N*-dimethylformamide dimethylacetal (**24**) to give amidines **25** which are cyclized to pyridinium salts **28** and **29** on treatment with benzyl bromide and acetyl chloride, respectively. The reaction of the enamionitrile **13a** with the orthoamide derivative of phenylpropionic acid **30** affords the pyridine-2-ortho-carboxylic acid trimethylester **31**.

The *N,O*-protected 4-hydroxy-piperidine **35** can be deprotonated by means of *sec*-butyl lithium. The carbanions thus formed are trapped with D<sub>2</sub>O, dimethyl sulfate, phenylisocyanate, CO<sub>2</sub>, and dimethyl carbonate delivering the piperidine derivatives **37–41**. The heterocyclic orthoester **43** can be prepared analogously from **35** and **3a**. The piperidine derivatives **44**, **46** and **47** are prepared from the *N,O*-protected piperidines **39** and **41**.

**Key words:** Trialkoxyacetonitriles, Carbanions, Addition,  $\alpha$ -Imino Carboxylic Acid Orthoesters, Pyridinium Salts, Pyridines, 4-Hydroxypiperidine Derivatives

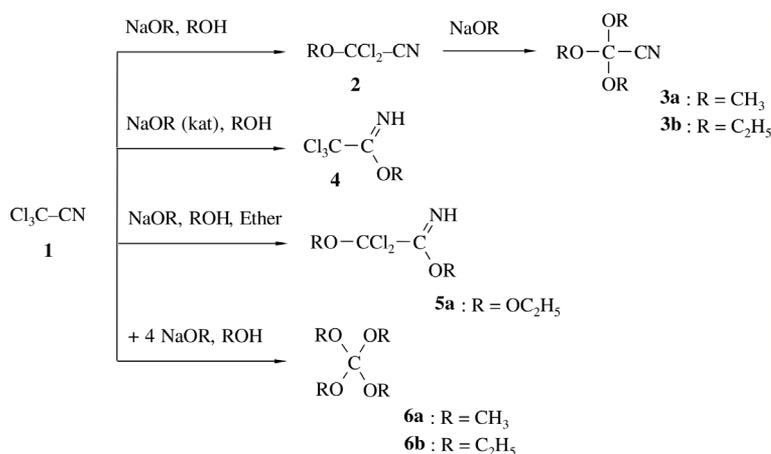
## Einleitung

Schon vor über 100 Jahren wurde von Bauer [2] über eine Synthese von Trialkoxyacetonitrilen **3** aus Natriumalkoholaten und Trichloracetonitril (**1**) berichtet, die über isolierbare Alkoxydichloracetonitrile **2** verlaufen sollte (Schema 1). Die Resultate der Arbeit wurden von Cramer und Mitarbeitern [3] angezweifelt, weil bei der Einwirkung von Alkoholen auf **1**, in Gegenwart von katalytischen Alkoholatmengen, als Reaktionsprodukt Trichloracetimidate **4** erhalten wurden. Das aus **1** und Natriumethanolat in Ethanol/Ether entstehende Produkt wurde für das Imidat **5a** gehalten [3]. Spätere Untersuchungen [4] haben gezeigt, dass bei Umsetzungen von **1** mit Alkoholaten in Alkohol im Stoffmengenverhältnis 1 : 4 ausschließlich Orthokohlensäureester **6** entstehen. Wird dabei die Al-

koholatmenge verringert, so entstehen wahrscheinlich nur Gemische aus Imidaten **3** und Orthokohlensäureestern **6**.

Zur Synthese von Trimethoxyacetonitril aus **1** wurde ein zufriedenstellendes Verfahren ausgearbeitet. Dabei wird **1** mit 3 Äquivalenten alkoholfreiem Natriumethanolat in absol. Ether umgesetzt [4]. Auch Triethoxy-carbenium-tetrafluorborat reagiert mit Kaliumcyanid bzw. Bis(morpholino)acetonitril zum Nitril **3b** [4]. Die Spaltung des Orthokohlensäureesters **6b** mit Acetylcyanid liefert unter verschärften Reaktionsbedingungen mit mäßigen Ausbeuten ebenfalls **3b** [4,5]. Dagegen verläuft die Spaltung von Orthokohlensäureestern **6** mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart von Zinntetrachlorid unter sehr milden Bedingungen und führt mit guten Ausbeuten zu den Nitrilen **3** [6].

© 2012 Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen · <http://znaturforsch.com>



Schema 1. Reaktionsprodukte bei der Umsetzung von Trichloracetonitril (**1**) mit Alkoholen und Alkoholaten.

Die Nitrile **3** verdienen präparatives Interesse, weil sich aus ihnen u. a. Trialkoxyacetamide und -hydrazide [7], Trialkylortho-benzoate und Trialkyl-ortho-phenylpropinoate [8],  $\alpha$ -Oxocarbonsäureester [9],  $\alpha$ -Imino-orthocarbonsäureester [10] und *N,N*-Dialkyl-2,2,2-trialkoxy-acetamide [11] herstellen lassen. Der aus **3b** und Methylithium erhaltene 2-Imino-orthocarbonsäureester konnte stereoselektiv zu einem *N*-substituierten  $\alpha$ -Amino-orthopropionsäureester reduziert und weiter zum entsprechenden Alaninethylester hydrolysiert werden [12].

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob sich die Synthese von Nitrilen **6** ausgehend von **1** noch verbessern lässt. Weiter wurde der Frage nachgegangen, ob hochfunktionalisierte Orthocarbonsäureester durch Addition von Alkalimetallaten an die Nitrilgruppe von **3** im präparativen Maßstab zugänglich sind.

## Ergebnisse und Diskussion

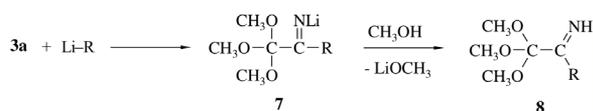
Bereits früher haben wir Versuche unternommen, welche die Nitrile **3a,b** aus **1** und Alkoholaten unmittelbar zugänglich machen sollten [4]. Versuche, **3b** so zu gewinnen, verliefen wenig befriedigend. Dagegen lieferten die Umsetzungen von **1** mit methanolfreiem Natriummethylat in Hexan, Tetrahydrofuran, Triethylamin und Diethylether bei Temperaturen zwischen 35 und 50 °C das reine Nitril **3a** mit Ausbeuten zwischen 25 % (Hexan) und 58 % (Diethylether). Es wurde nun untersucht, ob sich in polaren bzw. basischen Lösungsmitteln die Ausbeuten bei der Umsetzung von **1** mit methanolfreiem Natriummethanolat steigern lassen. Weder in Methylformiat noch

in Bis(dimethylamino)methan als Lösungsmittel konnte **3a** erhalten werden. Dagegen verlief die Umsetzung von **1** mit Natriummethanolat in 1,2-Dimethoxyethan mit Ausbeuten zwischen 61 und 86 %. Die Ausbeuten bei den Umsetzungen hängen offenbar stark von der Qualität des methanolfreien Natriummethanolats ab. Mit Lithium- und Kaliummethanolat gelang die Umwandlung des Nitrils **1** in das Nitril **3b** nicht. Aus **1** und ethanolfreiem Natriummethanolat lässt sich in 1,2-Dimethoxyethan das Nitril **3b** mit 62 % Ausbeute darstellen. Die bei den Versuchen verwendeten Alkoholate wurden 30–40 h bei 180 °C im Ölpumpenvakuum erhitzt, um sie von Alkoholresten zu befreien.

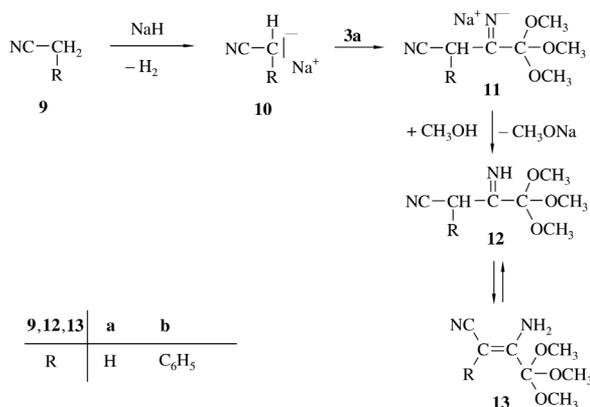
Das Verfahren lässt sich abkürzen, indem man die Alkoholate aus Natriumhydrid und äquivalenten Alkoholmengen in 1,2-Dimethoxyethan erzeugt. Allerdings sind die Ausbeuten, mit denen die Nitrile **3a,b** erhalten werden, geringer (**3a**: 42 %, **3b**: 47 %).

Organolithiumverbindungen, wie Butyllithium, 2- und 3-Pyridyllithium, 2-(Lithio-methyl)-oxazolin, 2-Lithiofuran und 2-Lithiothiophen addieren sich an die Nitrilgruppe von **3a**. Durch Methanolyse der dabei gebildeten *N*-Lithio-imine **7** lassen sich  $\alpha$ -Imino-orthocarbonsäureester **8** herstellen **3** [10] (Schema 2).

Wir versuchten nun, mit Organonatrium-Verbindungen entsprechende Umsetzungen durchzuführen. Dazu wurde **3a** mit den Nitrilen **9** in Gegenwart von Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan unter Rückfluss



Schema 2. Addition von Organolithiumverbindungen an Trichloroacetoneitril (**3a**).

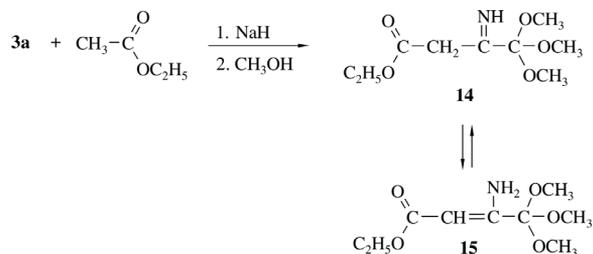


Schema 3. 3-Amino-4,4,4-trimethoxy-but-2-en-nitrile **13** aus Trimethoxyacetoneitril (**3a**) und Nitrilen in Gegenwart von Natriumhydrid.

erhitzt. Die dabei aus den Nitrilen entstehenden Carbanionen **10** sollten durch Addition an die Nitrilgruppe von **3a** in Form der Addukte **11** abgefangen werden. Die Methanolyse der Addukte **11** müsste zu den 3-Imino-4,4,4-trimethoxy-butyronitrilen **12** führen, die mit den 3-Amino-4,4,4-trimethoxy-2-buten-nitrilen **13** im Gleichgewicht stehen können (Schema 3).

In der Tat konnten so Acetonitril (**9a**) und Benzylcyanid (**9b**) in die Orthoester **12a, b** übergeführt werden, die in Chloroform gelöst überwiegend in der Enaminform **13** vorliegen. Unter vergleichbaren Bedingungen konnten aus **3a** und Propio- bzw. Butyronitril in 1,2-Dimethoxyethan keine analysenreine Verbindungen vom Typ **12** erhalten werden. Wir nehmen an, dass die bei der Selbstkondensation der Nitrile nach Ziegler-Thorpe gebildeten Verbindungen bzw. deren Folgeprodukte die Reinigung der erwünschten Additionsprodukte **12** erschweren. Es wurde auch exemplarisch untersucht, ob bei Verwendung des stark dipolaren *N,N*-Dimethylformamids anstelle von 1,2-Dimethoxyethan die Addition der Carbanionen **10** an die Nitrilgruppe von **3a** mit besseren Ausbeuten gelingt. Ferner wurde bei der Umsetzung von **3a** mit Acetonitril (**9a**) der Ansatz hydrolysiert, um sicherzustellen, dass die Umwandlung **11** → **12** quantitativ verläuft. Diese Verfahrensvarianten erbrachten aber keine Ausbeutesteigerung an **12a**.

Unter vergleichbaren Bedingungen sollten sich analog zur Umsetzung von Acetonitril mit **3a** auch aus Carbonsäureestern und **3a** Additionsprodukte herstellen lassen. Tatsächlich erhielten wir bei der Umsetzung von Ethylacetat mit **3a** und Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan nach der Methanolyse des Ansatzes mit



Schema 4. 3-Amino-4,4,4-trimethoxy-but-2-en-säureethyl-ester (**15**) aus Trimethoxyacetoneitril (**3b**) und Ethylacetat.

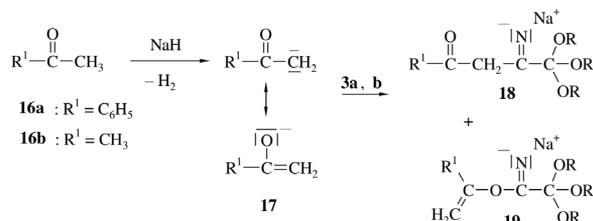
unbefriedigender Ausbeute (14 %) 3-Imino-4,4,4-trimethoxybuttersäure-ethylester (**14**), der in Chloroform gelöst mit der Enaminform **15** im Gleichgewicht vorliegt (Schema 4).

Wird die Umsetzung von **3a** mit Ethylacetat in siedendem Tetrahydrofuran (20 h) durchgeführt und der Ansatz mit 10 %-iger Salzsäure neutralisiert, so erhält man **15** mit deutlich besserer Ausbeute (47 %). Vermutlich vermindern die parallel verlaufende Claisensche Esterkondensation und Reaktionen von **3a** mit den dabei gebildeten Intermediaten die Ausbeuten an **14**.

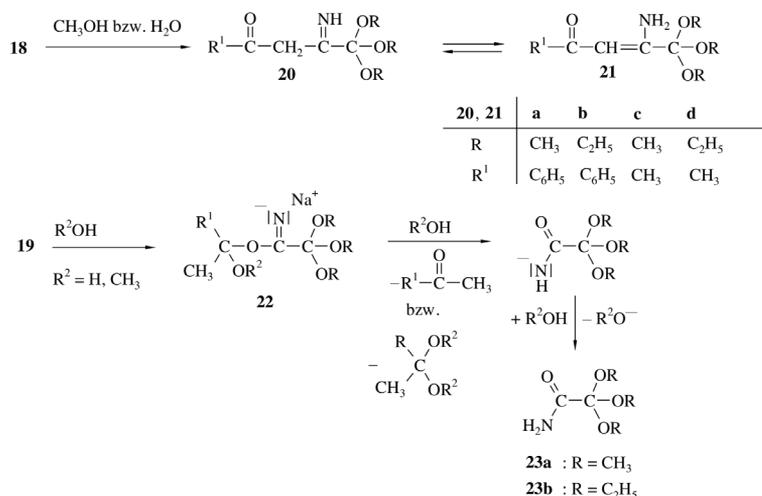
Bei der Umsetzung der Methylketone **16** mit den Nitrilen **3a, b** in Gegenwart von Natriumhydrid rechnet man daher in erheblichem Umfang mit unerwünschten Nebenreaktionen, da Methylketone im basischen Medium mit sich selbst leicht im Sinne einer Aldolreaktion reagieren. In Dimethoxyethan sollen sich diese Reaktionen aber zurückdrängen lassen [13].

Aus Methylketonen und Natriumhydrid bilden sich zunächst Enolationen **17**. Infolge ihres ambidenten Charakters können sie sich entweder mit dem Sauerstoff oder mit dem Kohlenstoff an die Nitrilgruppe von **3a** addieren (Schema 5). Bei derartigen Umsetzungen ist also mit der Bildung der Intermediate **18** und **19** zu rechnen.

Bei der Methanolyse bzw. Hydrolyse von **18** sollten 2-Imino-4-oxo-trialkylorthocarbonsäureester **20** ent-



Schema 5. Additionsprodukte **18, 19** aus Trialkoxyacetoneitrilen **3a, b** und Methylketonen in Gegenwart von Natriumhydrid.



Schema 6. Methanolyse bzw. Hydrolyse der Addukte **18** bzw. **19**.

stehen, wogegen die Hydrolyse bzw. Methanolyse von **19** zu Methylketonen bzw. zu deren Acetalen und Trialkoxyacetamiden (**23**) [14] führen sollte, wobei die Acetale bzw. Halbacetale **22** Zwischenstufen sein dürften (Schema 6).

Bei der Umsetzung von Acetophenon mit Trimethoxyacetamid und Natriumhydrid (Stoffmengenverhältnis 1 : 1 : 1.3) in 1,2-Dimethoxyethan erhielten wir mit geringer Ausbeute (6 %) das 2-Imino-4-oxo-ortho-butyrat **20a** und daneben relativ viel Trimethoxyacetamid (**23a**) (38 %). Offenbar addiert sich das Enolation in dem Lösungsmittel stark bevorzugt mit dem Sauerstoff an die Nitrilgruppe von **3a**. In Chloroform gelöst liegen die 2-Imino-orthoester **20** vollständig in der tautomeren Enaminform **21** vor (<sup>1</sup>H-NMR).

Werden die Nitrile **3a,b** mit Acetophenon (**16a**) und Natriumhydrid (Stoffmengenverhältnis 1 : 1 : 2) in Toluol zur Reaktion gebracht, so erhält man die Orthoester **20** (bzw. **21**) **a,b** mit Ausbeuten von 86 bzw. 71 %.

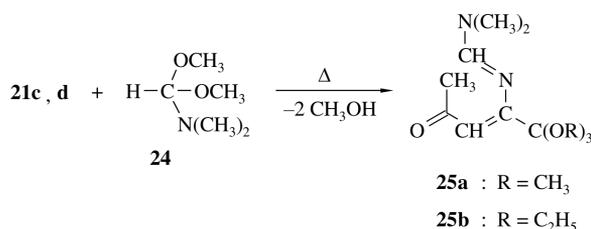
Die entsprechende Reaktion von **3b** mit Aceton (**16b**) lieferte den Orthoester **20** (bzw. **21d**) mit einer Ausbeute von 56 %. Dagegen entsteht bei der Umsetzung von **3a** mit Aceton (**16b**) ein destillativ nicht trennbares Gemisch aus dem Amid **23a** und dem Orthoester **20** (bzw. **21c**). Reines **20c** (bzw. **21c**) lässt sich mit 30 % Ausbeute gewinnen, wenn man **3a** mit Aceton und Natriumhydrid in Hexan umsetzt. Infolge der Schwerlöslichkeit des Enolats **17** treten vermutlich die oben genannten, ausbeutemindernden Nebenreaktionen verstärkt in Erscheinung.

Der Vergleich der Ergebnisse, die bei der Umsetzung von **3a** mit Acetophenon und Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan bzw. Toluol erzielt wurden, ver-

deutlicht, in welchem Umfang das Solvationsvermögen einzelner Lösungsmittel die Art der Produktbildung bei der Addition ambidenter Enolationen an die Nitrilgruppe von **3a** bestimmen. Wir nehmen an, dass in 1,2-Dimethoxyethan stark solvatisierte Natriumionen als Gegenionen für „freie (nackte)“ Enolationen fungieren. Unterstellt man, dass die Addition der Enolationen an die Nitrilgruppe von **3a** ladungskontrolliert verläuft, sollte der Sauerstoff des Enolations bevorzugt unter Bildung der Addukte **19** angelagert werden, deren Alkoholyse zu Trimethoxyacetamid (**23a**) führt. Die Orthoester **20a** bzw. **21**, die auf eine Addition des Enolat-Kohlenstoffs an die Nitrilgruppe von **3a** zurückgehen, sollten nur als Nebenprodukte auftreten. Dieser Reaktionsverlauf wird auch beobachtet.

Im nahezu unpolaren, kaum solvatisierungsfähigen Toluol dagegen sind die Natriumionen nicht solvatisiert und werden sich deshalb in unmittelbarer Nähe des Atoms mit der höchsten negativen Partialladung, das ist der Sauerstoff des Enolations, aufhalten, wobei auch mit der Bildung von Ionenpaaren gerechnet werden kann. Damit ist der Sauerstoff des Enolations „abgeschirmt“, und nahezu ausschließlich der Kohlenstoff des Enolations hat die Möglichkeit, sich an die Nitrilgruppe von **3** zu addieren. Die dabei entstehenden Addukte **18** liefern nach der Hydrolyse die Orthoester **20** bzw. **21**, die in der Tat weit überwiegend als Hauptprodukte gefunden werden.

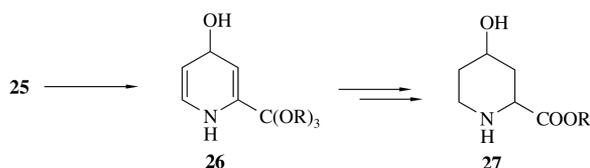
Die Verbindungen **21** können auch als vinyloge Amide aufgefasst werden. Carbonsäureamide werden durch Amidacetale am Amidstickstoff unter Bildung von Amidinen angegriffen [15]. Entsprechende Produkte sollten sich auch aus *N,N*-Dimethyl-



Schema 7. Synthese von Amidinen **25** durch *N*-Formylierung der Enamine **21**.

formamid-dimethylacetal (**24**) und den „Enaminoketonen“ **21** darstellen lassen. Tatsächlich erhielten wir durch längeres Erhitzen von **21c,d** mit **24** die erwarteten Kondensationsprodukte **25a,b** mit guten Ausbeuten (Schema 7).

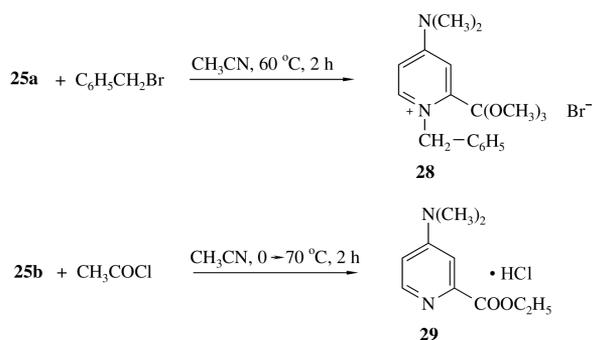
Die Amidine **25** sollten nun zu Dihydropyridinen **26** cyclisiert werden. Wir wollten dann durch Hydrierung und Orthoesterspaltung über **26** zu 4-Hydroxypiperidin-2-carbonsäureestern **27** gelangen, welche als „Basismaterial“ für eine Reihe von Folgeaktionen geeignet erschienen, die zu „Effektstoffen“ führen könnten, deren Eigenschaften sich mit Mitteln der kombinatorischen Chemie optimieren lassen sollten (Schema 8).



Schema 8. Geplante Umwandlungen ausgehend von den Amidinen **25**.

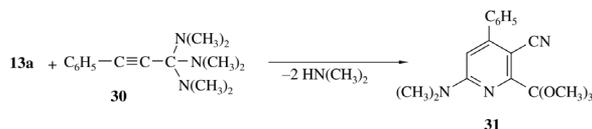
Es konnten jedoch keine Bedingungen gefunden werden, die zu der erwünschten Cyclisierung **25** → **26** geführt hätte. Eine Cyclisierung erfolgte weder im sauren (Trifluormethansulfonsäure, Lewatite) noch im basischen (NaH, Lithiumdimethylamid) Milieu.

Wird **25a** mit Benzylbromid in Acetonitril erhitzt, so erfolgt unter Wasserabspaltung eine Cyclisierung zum Pyridiniumsalz **28**. Aus **25b** und Acetylchlorid entsteht unter vergleichbaren Bedingungen das Hydrochlorid des 2-Pyridincarbonsäureesters **29**. Offenbar führt das im Verlauf der Reaktion abgespaltene Wasser in dem sauren Milieu zu einer partiellen Hydrolyse der Orthoesterfunktion. Der Mechanismus dieser durch die Bildung von Iminiumionen eingeleiteten Reaktionen wurde nicht untersucht; es dürften dabei aber intramolekulare Hydridübertragungen eine Rolle spielen (Schema 9).



Schema 9. Pyridiniumsalze **28**, **29** aus Amidinen **25** und Benzylbromid bzw. Acetylchlorid.

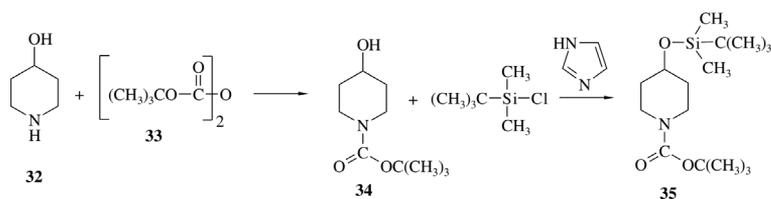
Bereits früher haben wir gezeigt, dass sich aus Orthoamiden von Alkincarbonsäuren und Enaminonitrilen bzw. -estern Pyridine bilden [16]. In gleicher Weise erhielten wir aus dem Enaminonitril **13a** und dem Orthoamid **30** das Pyridinderivat **31** mit einer Ausbeute von 64 % (Schema 10).



Schema 10. Synthese eines Pyridin-2-orthoester aus dem Enaminonitril **13a** und dem Orthoamid **30**.

Die neuen Pyridincarbonsäure-Derivate kommen nach reduktiver Umwandlung in entsprechende Piperidine als Vorstufen für Verbindungen in Betracht, die in der Medizinalchemie von Interesse sind. Um diesen Ansatz zu verifizieren, haben wir zunächst an Modellverbindungen die Tragfähigkeit des Konzepts geprüft.

Dazu wurde 4-Hydroxypiperidin (**32**) mit Di-*tert*-butyl-dicarbonat ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) **33** in das *N*-geschützte Piperidin **34** umgewandelt, dessen Umsetzung mit *tert*-Butyl-dimethylchlorsilan (TBDMSCl)/Imidazol das *N,O*-geschützte 4-Hydroxypiperidin **35** liefert (Schema 11). Das *N*-geschützte 4-Hydroxypiperidin **34** wurde kürzlich durch Natriumborant-Reduktion von *N-tert*-Butoxycarbonyl-4-oxo-piperidin synthetisiert. Für die Verbindung wurde ein Schmp. von 156–158 °C angegeben [17a], der weder mit den sonst in der Literatur angegebenen Werten von 56–59 °C [17b], 68 °C [17c], 68 °C [17d] und 64–66.5 °C [17e] noch mit dem von uns gefundenen Wert von 64–65 °C übereinstimmt. Im Internethandel wird **34** angeboten, das einen Schmp. von 61–65 °C besitzt. Das Piperidinderivat **35** ist in der Literatur mehrfach erwähnt [18], jedoch fehlen



Schema 11. Synthese des *N,O*-geschützten 4-Hydroxy-piperidins **35**.

wichtige Stoffdaten wie Siedepunkt und Brechungsindex.

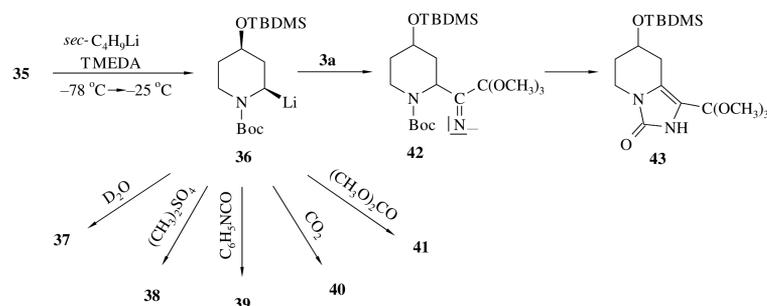
*N*-Boc-geschützte sekundäre Amine liefern bei der Deprotonierung mit *sec.*-Butyllithium konformationsstabile Carbanionen, die sich für diastereoselektive elektrophile Substitutionsreaktionen nutzen lassen [19,20]. Wir versuchten nun, mit **35** analoge Reaktionssequenzen durchzuführen. Unter den von Beak [20] angegebenen Bedingungen wurde **35** *in situ* in die Lithiumverbindung **36** übergeführt (Schema 12), die dann mit elektrophilen Reagenzien umgesetzt werden konnte. (In den folgenden Schemata steht Boc als Kürzel für den *tert*-Butyloxycarbonyl- und TBDMS für den *tert*-Butyl-dimethylsilyl-Rest).

Durch Einwirkung von D<sub>2</sub>O, Dimethylsulfat, Phenylisocyanat, CO<sub>2</sub> und Dimethylcarbonat auf **36** wurden die Derivate **37–41** erhalten, die in einigen Fällen (**37**, **38**, **39**) stereochemisch einheitlich, vermutlich als *cis*-Verbindungen, vorliegen. Die Umsetzung von **36** mit Chlorameisensäureestern verlief unübersichtlich. Eine zu **39** analoge Verbindung wurde aus **36** und *tert*-Butylisocyanat bereits von Beaulieu und Mitarbeitern [21] erhalten. Die als Feststoff (ohne Schmelzpunktangabe) beschriebene Säure **40** entsteht bei der Umsetzung von 1-*tert*-Butyl-4-hydroxy-piperidin-2-

carbonsäure mit *tert*-Butyl-dimethylchlorosilan, Imidazol/2,6-Lutidin in THF [22]. Das Piperidinderivat **41** ist in einem Patent beschrieben [23]. Es wurde durch Silylierung von 1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidin-2-carbonsäuremethylester gewonnen.

Wie bereits erwähnt, addieren sich lithiumorganische Verbindungen an die Nitrilgruppe der Verbindungen **3** [10, 11]. Zu einem solchen primären Addukt **42** führt offenbar auch die Reaktion zwischen **36** und **3a**, jedoch wird **42** unter Verlust der *tert*-Butoxygruppe intramolekular am Stickstoff carboxyliert, so dass als Reaktionsprodukt der Orthoester **43** gefunden wird.

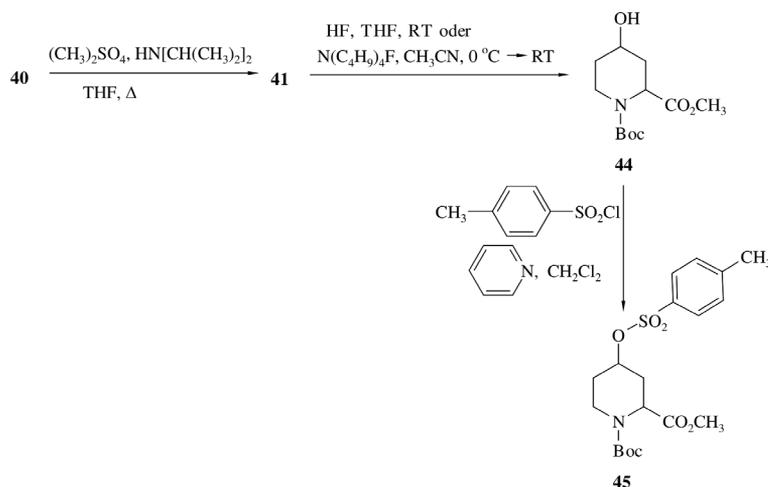
Die Carbonsäure **40** konnte mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Diisopropylamin mit sehr guter Ausbeute in den Ester **41** übergeführt werden. Die Abspaltung der TBDMS-Gruppe in **41** verläuft sowohl mit HF als auch mit Tetrabutylammoniumfluorid nur mit unbefriedigenden Ausbeuten (37 bzw. 40%) zu **44**, da begleitend in einem gewissen Umfang auch die Boc-Schutzgruppe verloren geht. Der so erhaltene Carbonsäureester **44** reagiert mit Toluolsulfonylchlorid/Pyridin an der Hydroxygruppe zum Sulfonsäureester **45**. Der *N*-geschützte Ester **44** ist als gelbes Öl beschrieben [23], das bei der Umset-



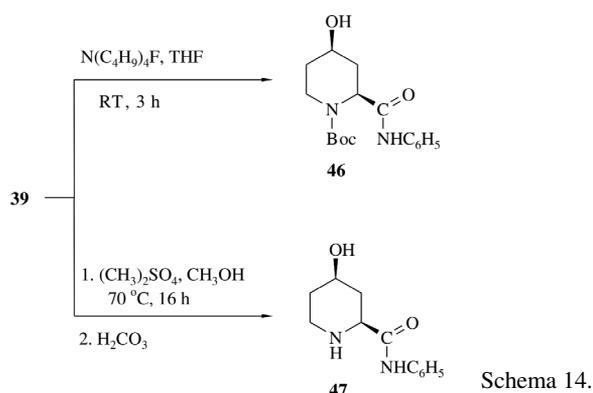
	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
R	<i>cis</i> -D	<i>cis</i> -CH <sub>3</sub>	<i>cis</i> -CONHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>cis/trans</i> -COOH	<i>cis/trans</i> -CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

37–41

Schema 12. Umsetzung des lithiierten Piperidins **36** mit elektrophilen Reagenzien.



Schema 13.



Schema 14.

zung von 4-Hydroxy-piperidin-2-carbonsäuremethyl-ester-hydrochlorid mit Di-*tert*-butyldicarbonat (**33**)/Triethylamin in Methylenchlorid entsteht (Schema 13).

Mit guten Ausbeuten verläuft die Entfernung der TBDMS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF aus dem Amid **39** zum Hydroxypiperidin **46**. Amide lassen sich mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Methanol in Methylester umwandeln [24]. Mit Hilfe dieser Reaktion sollte sich aus **39** der Ester **41** diastereomerenrein gewinnen lassen. Als Reaktionsprodukt wurde jedoch das Schutzgruppen-freie Amid **47** erhalten. Offenbar werden unter den Bedingungen in **39** die Sauerstoffzentren der Schutzgruppe leichter angegriffen als der Sauerstoff der Amidfunktion (Schema 14).

### Schlussfolgerung und Ausblick

Die einfach zugänglichen Trialkoxyacetonitrile **3** eignen sich als Abfangreagenzien für Carbanionen. Das Verfahren könnte präparative Bedeutung erlan-

gen, weil dabei reaktive funktionalisierte Orthocarbon-säureester entstehen, die z. B. in hochsubstituierte Pyridinderivate übergeführt werden können. Die aus dem *N,O*-geschütztem 4-Hydroxypiperidin **36** *in situ* erzeugbaren Anionen können mit einer Reihe von elektrophilen Reagenzien, u. a. auch **3**, in Form von Piperidinderivaten wie **37**–**41** oder **43** abgefangen werden. Sie sind daher als Modellfall für Substrate anzusehen, die für die kombinatorische Suche bzw. Optimierung von Wirkstoffen benötigt werden. Vor diesem Hintergrund dürfte es von Interesse sein, bereits hochfunktionalisierte Pyridinderivate wie z. B. **28**, **29** und **31** in die entsprechenden Piperidine umzuwandeln und analogen Folgereaktionen zu unterziehen.

Beim Erwärmen mit Dimethylsulfat/Methanol/Ether werden aus dem *N,O*-geschütztem 4-Hydroxypiperidin-Derivat **39** sowohl der *O*-TBDMS-Rest als auch die *N*-Boc-Gruppe abgespalten. Möglicherweise lassen sich mit dem System Dimethylsulfat/Methanol/Ether auch aus anderen *N,O*-geschütztem Verbindungen unter milden Bedingungen die *O*-TBDMS-, *N*-Boc- sowie verwandte Schutzgruppen entfernen.

### Experimenteller Teil

*Vorbemerkung:* Bei den NMR-Spektren sind die chemischen Verschiebungen  $\delta$  in ppm relativ zu TMS angegeben.

*Trialkoxyacetonitrile 3 aus Trichloracetonitril (1) und alkoholfreien Natriumalkoholaten in 1,2-Dimethoxyethan - Allgemeine Vorschrift*

Zu einer Suspension von 3 mol alkoholfreiem Natriumalkoholat in 800 mL trockenem Dimethoxyethan tropft man

unter Feuchtigkeitsausschluss (KOH-Trockenrohr) 144.4 g (1.00 mol) frisch destilliertes Trichloracetonitril (**1**) langsam zu. Nach kurzer Zeit beginnt die Reaktionslösung unter Rückfluss zu siedeln. Es wird noch 3 h gelinde unter Rückfluss erhitzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, trennt das abgeschiedene Salz ab und wäscht 5 mal mit je 80 mL trockenem Diethylether. Aus den vereinigten Filtraten werden die Lösungsmittel über eine 25 cm lange Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Der Rückstand wird im Vakuum über dieselbe Kolonne fraktionierend destilliert.

#### Trimethoxyacetonitril (**3a**)

Gemäß vorstehender allgemeiner Vorschrift erhält man aus 162.1 g (3.0 mol) methanolfreiem Natriummethylat und 144.4 g (1.00 mol) Trichloracetonitril 99.7 g (76 %) **3a** mit Sdp. 44–46 °C/17 Torr (Lit. [4]: Sdp. 42 °C/10 Torr). –  $n_D^{20} = 1.3896$  (Lit. [4]:  $n_D^{20} = 1.3892$ ).

#### Triethoxyacetonitril (**3b**)

Aus 61.4 g (0.90 mol) ethanolfreiem Natriumethanolat und 43.4 g (0.30 mol) Trichloracetonitril (**1**) erhält man entsprechend der allgemeinen Vorschrift 32.2 g (60 %) **3b** mit Sdp. 62–64 °C/18 Torr (Lit. [5]: Sdp. 58–60 °C/13 Torr). –  $n_D^{20} = 1.4000$  (Lit. [5]:  $n_D^{20} = 1.3996$ ).

#### Trialkoxyacetonitrile **3** aus Trichloracetonitril (**1**), Natriumhydrid und Alkoholen in 1,2-Dimethoxyethan (Eintropfreaktion) – Allgemeine Vorschrift

Zu einer Suspension von 1.1 mol Natriumhydrid (50 % in Paraffin) in 700 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan lässt man unter Feuchtigkeitsausschluss (KOH-Trockenrohr) unter Rühren 1 mol des betreffenden, getrockneten Alkohols zutropfen, wobei der Ansatz zum Sieden kommt. Zur Vervollständigung der Alkoholatbildung wird noch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Der Tropftrichter und der Rückflusskühler werden ausgetauscht, um das Einschleppen von Alkoholspuren zu vermeiden. Zu der Alkoholsuspension tropft man unter lebhaftem Rühren 0.33 mol Trichloracetonitril (**1**) zu und erhitzt noch 2 h unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wird das gebildete Salz abgetrennt und 5 mal mit je 50 mL trockenem Diethylether gewaschen. Aus den vereinigten Filtraten werden die Lösungsmittel bei Normaldruck über eine 25 cm lange Vigreux-Kolonnen destillativ entfernt. Der Rückstand wird im Wasserstrahlpumpenvakuum über dieselbe Kolonne fraktionierend destilliert. Nach einem mengenmäßig geringen Vorlauf erhält man die entsprechenden Nitrile.

#### Trimethoxyacetonitril (**3a**)

Wie vorstehend beschrieben erhält man aus 26.4 g (1.1 mol) Natriumhydrid, 32 g (1.0 mol) Methanol und 48.1 g (0.33 mol) Trichloracetonitril (**1**) 18.4 g (42 %) **3a** mit Sdp. 47–48 °C/25 Torr. –  $n_D^{20} = 1.3894$ .

#### Triethoxyacetonitril (**3b**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden 26.4 g (1.1 mol) Natriumhydrid, 46.1 g (1.0 mol) Ethanol und 48.1 g (0.33 mol) Trichloracetonitril (**1**) umgesetzt. Ausb.: 22.1 g (43 %) **3b** mit Sdp. 67–68 °C/18 Torr. –  $n_D^{20} = 1.4001$ .

#### Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (**3a**) mit Nitrilen **9a**, **b** und Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan – Allgemeine Vorschrift

Zu einer Mischung aus 0.15 mol **3a** und 0.15 mol des Nitrils **9** in 100 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan fügt man unter Rühren unter Ausschluss von Feuchtigkeit 4.8 g (0.2 mol) Natriumhydrid (50 %-ig in Paraffinöl) zu und erhitzt 7 h unter Rückfluss. Der dabei gebildete Niederschlag wird abgetrennt, 3 mal mit je 60 mL trockenem Diethylether gewaschen und dann unter Rühren in 100 mL getrocknetes Methanol eingetragen. Das Gemisch wird im Vakuum durch eine Glasfritte gesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit trockenem Benzol ausgekocht und filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich das Reaktionsprodukt ab.

#### 3-Imino-4,4,4-trimethoxy-butyronitril (**12a**)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift erhält man aus 19.7 g (0.15 mol) **3a**, 6.3 g (0.15 mol) Acetonitril und 4.8 g (0.2 mol) Natriumhydrid 8.3 g (32 %) **12a**, feinkristallines, farbloses Pulver mit Schmp. 131–132 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3450, 3350$  (NH<sub>2</sub>, =NH), 3110 (=CH), 2200 (C≡N), 1110 (C–O–C) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 3.2$  (s, 9H, OMe), 4.4 (s, 1H, CH), 5.0 (s, ca. 2H, NH<sub>2</sub>). – C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (172.18): ber. C 48.83, H 7.03, N 16.27; O 27.88; gef. C 48.67, H 7.17, N 15.87, O 28.33.

#### 3-Imino-4,4,4-trimethoxy-2-phenyl-butyronitril (**12b**)

13.1 g (0.10 mol) **3a**, 11.7 g (0.10 mol) Benzylcyanid und 3.6 g (0.15 mol) Natriumhydrid werden in 1,2-Dimethoxyethan nach der allgemeinen Vorschrift umgesetzt. Ausb.: 8.9 g (36 %) **12b**, hellgelbe, nadelförmige Kristalle mit Schmp. 136 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3470, 3310$  (NH<sub>2</sub>, =NH), 3070, 3020 (=CH), 2200 (C≡N), 1620 (C=C), 1100 (C–O–C) cm<sup>-1</sup>. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):  $\delta = 2.0$  (s, 0.5H, CH), 3.3 (s, 9H, OMe), 5.0 (s, 1.5H, NH), 7.4 (m, 5H, Ph-H). – C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (248.27): ber. C 62.89, H 6.50, N 11.28, O 19.33; gef. C 61.78, H 5.96, N 10.98, O 21.28.

#### Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (**3a**) mit Acetonitril (**9a**) und Natriumhydrid in *N,N*-Dimethylformamid (DMF)

Zu 5.60 g (42.7 mmol) **3a** und 3.44 g (86 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid in 40 mL DMF werden bei 70 °C

1.77 g (43 mmol) Acetonitril in 20 mL DMF langsam zutropft. Es wird weitere 5 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 80 mL Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert und 40 mL Methylenchlorid zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. Ausb.: 2.36 g (32 %) **12a** beiger Feststoff, mit Schmp. 131–132 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3400, 3235 (NH), 3160 (=CH), 2170 (C≡N), 1650, 1600 (C=N, C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 3.24 (s, 9H, OMe), 4.43 (s, 1H, =CH), 5.03 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 50.07 (OMe), 65.24 (=CH), 112.09 [C(OMe)<sub>3</sub>], 118.43 (CN), 156.70 (=CNH<sub>2</sub>). –  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  (172.18): ber. C 48.83, H 7.03, N 16.27; gef. C 48.87, H 7.10, N 15.99.

*3-Imino-4,4,4-trimethoxy-buttersäure-ethylester (14) [im Gleichgewicht mit 3-Amino-4,4,4-trimethoxy-but-2-ensäure-ethylester (15)]*

Wie bei der Herstellung der Verbindungen **12/13** beschrieben, werden 19.7 g (0.15 mol) **3a**, 13.3 g (0.15 mmol) Ethylacetat und 4.8 g (0.2 mol) Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan umgesetzt. Ausb.: 4.6 g (14 %) **14**  $\rightleftharpoons$  **15**, gelbliches Öl mit Sdp. 136 °C/18 Torr. –  $n_{\text{D}}^{20}$  = 1.5113. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3460, 3350 ( $\text{NH}_2$ , =NH), 1725 (CO), 1680 (C=NH), 1640 (C=C), 1100 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 1.3 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H, C-Me), 3.2 (s, 9H, OMe), 3.7 (s, 1H, C-CH<sub>2</sub>), 4.1 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.0 (s, 1H, CH), 6.5 (s, 1.5H,  $\text{NH}_2$ , NH). –  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5$  (219.23): ber. C 49.80, H 7.82, N 6.30, O 36.08; gef. C 50.07, H 8.16, N 6.03, O 35.74.

*Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (3a) mit Ethylacetat und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran (THF)*

Zu 3.93 g (30 mmol) **3a** und 2.40 g (86 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid in 30 mL trockenem THF werden bei 60 °C 3.08 g (35 mmol) Ethylacetat in 20 mL trockenem THF langsam zutropft. Es wird weitere 20 h bei 70 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 10 %-iger Salzsäure unter Eiskühlung neutralisiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb.: 3.07 g (48 %) **15**, farbloses Öl mit Sdp. 76 °C/0.001 Torr. – IR (KBr, flüssig kapillar):  $\tilde{\nu}$  = 3440, 3120 (NH), 1670 (CO), 1620 (C=C, C=N)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 1.27 (t,  $J$  = 7.1 Hz,

3H, C-Me), 3.24 (s, 9H, OMe), 4.14 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.02 (s, 1H, CH), 5.22, 7.71 (je bs, 1H,  $\text{NH}_2$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 14.49 (CH<sub>3</sub>), 49.98 (OMe), 59.01 (OCH<sub>2</sub>), 84.91 (CH), 112.47 [C(OMe)<sub>3</sub>], 155.26 (=CNH<sub>2</sub>), 170.31 (CO). –  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5$  (219.23): ber. C 49.80, H 7.82, N 6.30; gef. C 50.02, H 7.94, N 6.04.

*Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (3a) mit Acetophenon (16a) und Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan*

19.7 g (0.15 mmol) **3a**, 18.0 g (0.15 mol) **16a** und 4.8 g (0.20 mol) Natriumhydrid werden, wie bei Synthese der Verbindungen **12** beschrieben, umgesetzt. Dabei werden 2 Produkte erhalten: 1.) 2.1 g (6 %) 2-Amino-4-oxo-4-phenyltrimethylortho-but-2-enoat (**21a**) als farblose Kristalle mit Schmp. 95–96 °C (Benzol), Sdp. 148–150 °C/0.5 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3380 (NH), 1610, 1630 (C=C), 1100 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 3.9 (s, 9H, OMe), 6.3 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.6 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (251.27): ber. C 62.12, H 6.82, N 5.57, O 25.47; gef. C 62.16, H 6.70, N 5.50, O 25.64.

2.) 8.5 g (38 %) Trimethoxyacetamid (**23**), feine farblose Nadeln (aus Benzol) mit Schmp. 126–127 °C (Lit [7]: Schmp. 126–127 °C, Lit [14]: Schmp. 123–125 °C), Sdp. (unter gleichzeitiger Sublimation): 218–221 °C/0.5 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3440, 3240 (NH), 1670 (C=O), 1100 (C-O-C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 3.3 (s, 9H, OMe), 6.2–6.8 (br s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

*Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (3a) mit Acetophenon (16a) und Natriumhydrid in Toluol*

Zu 5.25 g (40 mmol) **3a** und 3.20 g (80 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid in Paraffinöl, in 30 mL Toluol werden bei 60 °C 4.81 g (40 mmol) Acetophenon in 40 mL Toluol langsam zutropft. Es wird weitere 2.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 30 mL Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb.: 8.63 g (86 %) **21a**, farbloser Feststoff mit Schmp. 96–98 °C (Benzol-Pentan 1 : 5), Sdp. 137 °C/0.1 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3360 (NH), 1620, 1520 (C=C), 1610 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 3.28 (s, 9H, OMe), 5.95 (bs, 1H, NH), 6.21 (s, 1H, CH), 7.43–7.48 (m, 3H, Ph), 7.94–7.96 (m, 2H, Ph), 10.01 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 50.08 (OCH<sub>3</sub>), 90.47 (CH), 112.33 [C(OMe)<sub>3</sub>], 127.31, 128.30, 129.02, 131.30, 139.80 (Ph), 158.12 (=CNH<sub>2</sub>), 190.67 (CO). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$  (251.27): ber. C 62.12, H 6.82, N 5.57; gef. C 62.40, H 6.89, N 5.40.

*Umsetzung von Triethoxyacetonitril (3b) mit Acetophenon (16a) und Natriumhydrid in Toluol*

Aus 5.20 g (30 mmol) **3b** und 2.40 g (60 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid (in Paraffinöl) in 30 mL Toluol und 3.61 g (30 mmol) Acetophenon in 40 mL Toluol erhält man wie vorstehend beschrieben 6.23 g (71 %) 2-Amino-4-oxo-4-phenyl-triethylortho-2-butenolat (**21b**), als farblosen Feststoff mit Schmp. 81–83 °C (Benzol-Pentan 1 : 5), Sdp. 136 °C/0.001 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3380, 3220 (NH), 1620, 1590, 1565, 1520 (C=C), 1610 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 1.24 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 9H,  $\text{OCH}_2(\text{CH}_3)$ ), 3.53 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.04 (bs, 1H, NH), 6.24 (s, 1H, CH), 7.41–7.48 (m, 3H, Ph), 7.92–7.94 (m, 2H, Ph), 10.05 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 14.89 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.21 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 89.94 (CH), 111.19 [ $\text{C}(\text{OEt})_3$ ], 127.28, 128.30, 12874, 131.21, 139.95 (Ph), 159.75 (=CNH<sub>2</sub>), 190.63 (CO). –  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (293.36): ber. C 65.51, H 7.90, N 4.77; gef. C 65.69, H 8.04, N 4.83.

*Umsetzung von Triethoxyacetonitril (3b) mit Aceton (16b) und Natriumhydrid in Toluol*

Zu 8.66 g (50 mmol) **3b** und 4.00 g (100 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid in 30 mL Toluol werden bei 60 °C 2.90 g (50 mmol) Aceton in 20 mL Toluol langsam zugegeben. Es wird weitere 2.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 30 mL Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb.: 6.51 g (56 %) 2-Amino-4-oxo-triethylortho-2-pentenoat **21d**, farblos, Feststoff mit Schmp. 72–73 °C (Benzol-Pentan 1 : 5), Sdp. 83 °C/0.001 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3400, 3240 (NH), 3160 (=CH), 1630 (C=O), 1595 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 1.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.13 (s, 3H, Me), 3.48 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.51 (s, 1H, CH), 9.51 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 14.85 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 30.04 (Me), 58.09 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 93.89 (CH), 111.08 [ $\text{C}(\text{OEt})_3$ ], 157.41 (=CNH<sub>2</sub>), 198.27 (CO). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (231.29): ber. C 57.12, H 9.15, N 6.06; gef. C 57.10, H 9.19, N 5.97.

*Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (3a) mit Aceton (16b) und Natriumhydrid in Toluol*

Zu 9.48 g (72.3 mmol) **3a** und 5.80 g (145 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid in 30 mL Toluol werden bei 60 °C

4.36 g (75 mmol) Aceton in 40 mL Toluol langsam zugegeben. Es wird weitere 2.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird mit 30 mL Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum bei 75 °C/0.2 Torr sublimiert. Es werden 8.15 g eines Gemischs aus **20c** und Trimethoxyacetamid **23a** im Verhältnis 3 : 1 als farblos, Feststoff erhalten, Schmp. 78–80 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3380, 3240, 3170 (NH), 1630 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 2.13 (s, 3H, Me), 3.24 (s, 9H, OMe), 3.36 (s, 9H', OMe), 5.47 (s, 1H, =CH), 5.66 (bs, 1H, NH), 6.07 (bs, 1H', NH), 6.55 (bs, 1H, NH), 9.49 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 30.06 (Me), 50.00 (OMe), 94.34 (CH), 110.39 ( $\text{C}(\text{OMe})_3$ ), 112.21 ( $\text{C}(\text{OMe})_3$ ), 155.88 (=CNH<sub>2</sub>), 167.59 (CO'), 198.37 (CO).

*Umsetzung von Trimethoxyacetonitril (3a) mit Aceton (16b) und Natriumhydrid in n-Hexan*

Zu 6.56 g (50 mmol) **3a** und 4.00 g (100 mmol) 60 %-igem Natriumhydrid in 40 mL *n*-Hexan werden bei 60 °C 4.36 g (75 mmol) Aceton in 30 mL *n*-Hexan langsam zugegeben. Es wird weitere 2.5 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Erkalten wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, in 40 mL Methylenchlorid suspendiert und mit 30 mL Wasser unter Eiskühlung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum bei 65 °C/0.001 Torr sublimiert. Ausb.: 2.80 g (30 %) 2-Amino-4-oxo-trimethylortho-2-pentenoat (**21c**) als farblos, Feststoff mit Schmp. 80–85 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3380, 3240, 3170 (NH), 1630 (C=O), 1600 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 2.13 (s, 3H, Me), 3.24 (s, 9H, OMe), 5.47 (s, 1H, CH), 5.66 (bs, 1H, NH), 9.49 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 30.05 (Me), 50.00 (OMe), 94.35 (CH), 112.22 ( $\text{C}(\text{OMe})_3$ ), 155.88 (CNH<sub>2</sub>), 198.37 (CO). –  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (189.21): ber. C 50.78, H 7.99, N 7.40; gef. C 50.51, H 7.99, N 7.43.

*Umsetzung der Enamine 21c, d mit N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal (24) – Allgemeine Vorschrift*

Das Enamin **21** und das Acetal **24** werden unter Ausschluss von Feuchtigkeit in trockenem Benzol 60 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Der Rückstand

wird im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonnen fraktionierend destilliert.

### 3-(Dimethylaminomethylenamino)-3-oxo-trimethylortho-2-pentenoat (**25a**)

Aus 7.18 g (38 mmol) **21c** und 6.78 g (57 mmol) **24** in 40 mL Benzol erhält man nach der allgemeinen Vorschrift 8.55 g (92 %) **25a**, farbloser Feststoff mit Schmp. 78–79 °C (Diethylether-Pentan 2 : 1), Sdp. 118 °C/0.001 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1625, 1610 (C=O, C=N), 1565 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 2.44 (s, 3H, Me), 3.04 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.20 (s, 9H, OMe), 5.93 (s, 1H, CH), 7.97 (s, 1H, N=CH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 32.21 (Me), 34.21, 40.39 ( $\text{NMe}_2$ ), 49.64 (OMe), 113.75 (C(OMe)<sub>3</sub>), 115.88 (CH), 153.38 (CN), 154.43 (N=CH), 199.91 (CO). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$  (244.29): ber. C 54.08, H 8.25, N 11.47; gef. C 54.19, H 8.40, N 11.55.

### 3-(Dimethylaminomethylenamino)-3-oxo-triethylortho-2-pentenoat (**25b**)

Nach der allgemeinen Vorschrift werden 4.63 g (20 mmol) **21d** mit 3.58 g (30 mmol) **24** in 25 mL Benzol umgesetzt. Ausb.: 5.38 g (94 %) **25b**, farbloser Feststoff mit Schmp. 62–63 °C, Sdp. 118 °C/0.001 Torr. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1630, 1610 (C=O, C=N), 1565 (C=C)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 1.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 9H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.48 (s, 3H, Me), 3.04 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.45 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 6H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.98 (s, 1H, CH), 8.15 (s, 1H, N=CH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 14.74 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 32.10 (Me), 34.01, 40.14 ( $\text{NMe}_2$ ), 57.50 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 112.48 (C(OMe)<sub>3</sub>), 115.20 (CH), 153.69 (CN), 154.08 (N=CH), 200.42 (CO). –  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$  (286.37): ber. C 58.72, H 9.15, N 9.78; gef. C 58.49, H 9.24, N 9.70.

### Umsetzung von **25a** mit Benzylbromid

0.70 g (2.87 mmol) **25a** und 0.51 g (3.0 mmol) Benzylbromid in 10 mL Acetonitril werden 2 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat-Diethylether (1 : 1) kristallisiert. Es werden 0.60 g (52 %) 1-Benzyl-4-dimethylamino-2-(trimethoxymethyl)-pyridinium-bromid (**28**) als farbloser Feststoff mit Schmp. 160–161 °C erhalten. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 3.29 (s, 9H, OMe), 3.49, 3.50 (je s, 3H,  $\text{NMe}_2$ ), 5.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.34 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Ph), 7.40–7.43 (m, 2H, 3-H, 5-H), 7.54 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, Ph), 7.60 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, Ph), 8.58 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, 6-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 40.63 ( $\text{NMe}_2$ ), 50.46 (OMe), 56.73 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 108.13, 109.88 (C3, C5), 111.77 (C(OMe)<sub>3</sub>), 117.53 (CN), 127.13, 128.17, 129.07, 136.76 (Ph), 145.97 (C2), 146.42 (C6), 156.04 (C4). –  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$  (399.33): ber. C 54.14, H 6.82, N 7.02, Br 20.01; gef. C 54.26, H 6.31, N 6.99, Br 19.72.

### Umsetzung von **25b** mit Acetylchlorid

Zu 1.43 g (5 mmol) **25b** in 10 mL Acetonitril werden 0.79 g (10 mmol) Acetylchlorid in 10 mL Acetonitril zugegeben. Es wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei 70 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat-Acetonitril (1 : 3) umkristallisiert. Es werden 0.65 g (56 %) 4-(Dimethylamino)-pyridin-2-carbonsäureethylester-hydrochlorid (**29**) als farbloser Feststoff mit Schmp. 178 °C (Zers.) erhalten. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 1.39 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.28 (s, 7H, NH,  $\text{NMe}_2$ ), 4.45 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.16 (dd,  $J$  = 7.0 und 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.41 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 8.25 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, 6-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 13.82 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 40.09 ( $\text{NMe}_2$ ), 63.11 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 108.11, 108.5 (C3, C5), 137.70 (C4), 140.16 (C6), 157.15 (C2), 159.82 (CO). –  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$  (230.7): ber. C 52.06, H 6.55, N 12.14, Cl 15.37; gef. C 52.02, H 6.61, N 12.27, Cl 15.22.

### Umsetzung von **12a/13a** mit 3,3,3-Tris(dimethylamino)-1-phenyl-1-propin (**30**) [25]

Zu einer Suspension von 0.86 g (5 mmol) **13a** in 20 mL THF werden 1.47 g (6 mmol) 3,3,3-Tris(dimethylamino)-1-phenyl-1-propin (**30**) in 20 mL THF zugegeben. Es wird 25 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden die leichtflüchtigen Bestandteile im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Aluminiumoxid (Akt. III, EE) filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer wird der Rückstand aus Diethylether umkristallisiert. Ausb.: 1.05 g (64 %) 3-Cyan-6-dimethylamino-4-phenylpyridin-2-orthocarbonsäuretrimethylester (**31**), schwach gelber Feststoff mit Schmp. 156–158 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2195 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 3.20 (s, 6H,  $\text{NMe}_2$ ), 3.40 (s, 9H, OMe), 6.42 (s, 1H, CH), 7.43–7.48 (m, 3H, Ph), 7.52–7.54 (m, 2H, Ph). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  = 37.85 ( $\text{NMe}_2$ ), 50.51 (OMe), 93.80 (C5), 104.79 (C3), 113.10 (C(OMe)<sub>3</sub>), 117.53 (CN), 128.50, 128.59, 129.12, 137.86 (Ph), 155.70 (C4), 157.81 (C6), 158.98 (C2). –  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$  (327.38): ber. C 66.04, H 6.47, N 12.84; gef. C 66.11, H 6.59, N 12.76.

### 1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin (**34**)

Zu 50.57 g (500 mmol) 4-Hydroxypiperidin (**32**) in 300 mL Methylenchlorid werden 120.04 g (550 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat (**33**) in 250 mL Methylenchlorid zugegeben und 20 h bei RT gerührt. Es wird mit 150 mL in Kaliumhydrogensulfat-Lösung und anschließend mit 150 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natrium-

sulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Diethylether-Pentan (1 : 1) bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  auskristallisiert. Ausb.: 97.64 g (97 %) **34** mit Schmp.  $64\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$  als farbloser Feststoff. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3450$  (OH),  $1660$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 1.46$  (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ),  $1.42\text{--}1.50$ ,  $1.83\text{--}1.86$  (je m, 2H, 3-H, 5-H),  $2.31$  (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, OH),  $2.99\text{--}3.05$  (m, 2H, 2H, 6H),  $3.80\text{--}3.85$  (m, 3H, 2-H, 4-H, 6-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta = 28.80$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $34.50$  (C3, C5),  $41.96$  (C2, C6),  $67.96$  (C4),  $79.94$  ( $\text{CMe}_3$ ),  $155.23$  (CO). –  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (201.27): ber. C 59.68, H 9.52, N 6.96; gef. C 59.71, H 9.63, N 6.87.

*1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-(tert-butyltrimethylsilyloxy)piperidin (35)*

Zu 50.32 g (250 mmol) **34** und 34.04 g (500 mmol) Imidazol in 120 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 40.22 g (300 mmol) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid gegeben. Es wird 67 h bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 220 mL Ethylacetat versetzt. Es wird dreimal mit je 70 mL Wasser ausgeschüttelt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 30 cm lange Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb.: 77.83 g (99 %) **35** als farblose Flüssigkeit mit Sdp.  $105\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}/0.001$  Torr. –  $n_{\text{D}}^{20} = 1.4536$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.10$  (s, 6H,  $\text{SiMe}_2$ ),  $0.93$  (s, 9H,  $\text{SiCMe}_3$ ),  $1.50$  (s, 9H,  $\text{OCMe}_3$ ),  $1.53\text{--}1.54$ ,  $1.72\text{--}1.73$  (je m, 2H, 3-H, 5-H),  $3.27\text{--}3.32$ ,  $3.64\text{--}3.69$  (je m, 2H, 2-H, 6-H),  $3.91$  (dt,  $J = 7.0$  und  $3.4$  Hz, 1H, 4-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.36$  ( $\text{SiMe}_3$ ),  $18.45$  ( $\text{SiCMe}_3$ ),  $26.17$  ( $\text{SiCMe}_3$ ),  $28.83$  ( $\text{OCMe}_3$ ),  $34.66$  (C3, C5),  $40.53$  (C2, C6),  $67.58$  (C4),  $79.59$  ( $\text{OCMe}_3$ ),  $55.27$  (CO). –  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$  (315.53): ber. C 60.91, H 10.54, N 4.44; gef. C 60.99, H 10.60, N 4.45.

*Umsetzung von 35 mit sec-Butyllithium und Elektrophilen*

*Umsetzung mit D<sub>2</sub>O*

1.58 g (5 mmol) **35** in 15 mL Diethylether werden auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 0.98 mL (6.5 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin zugegeben. Anschließend werden 5 mL (6.5 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt, wobei sie sich langsam auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend wird wieder auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und es werden 2 mL  $\text{D}_2\text{O}$  zugegeben. Nach 10 min wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt, bevor sie mit 4 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrock-

net. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb.: 1.45 g (92 %) 2-D<sub>1</sub>-*cis*-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-deuteropiperidin (**36**), farbloses Öl, Sdp.  $85\text{ }^{\circ}\text{C}/0.001$  Torr. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05$  (s, 6H,  $\text{SiMe}$ ),  $0.89$  (s, 9H,  $\text{SiCMe}_3$ ),  $1.45$  (s, 9H,  $\text{OCMe}_3$ ),  $1.46\text{--}1.49$  (m, 2H, 3-H, 5-H),  $1.67\text{--}1.69$  (m, 2H, 3-H, 5-H),  $3.21\text{--}3.23$  (m, 2H, 2-H, 6-H),  $3.61\text{--}3.63$  (m, 1H, 6-H),  $3.86$  (dt,  $J = 7.1$  und  $3.4$  Hz, 1H, 4-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -4.72$  ( $\text{SiMe}$ ),  $18.07$  ( $\text{SiCMe}_3$ ),  $25.80$  ( $\text{SiCMe}_3$ ),  $28.45$  ( $\text{OCMe}_3$ ),  $34.29$  (C3, C5),  $40.21$  (C2, C6),  $67.27$  (C4),  $79.22$  ( $\text{OCMe}_3$ ),  $154.29$  (CO).

*Umsetzung mit Dimethylsulfat*

4.74 g (15 mmol) **35** in 25 mL Diethylether werden auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 2.93 mL (19.5 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin zugegeben. Anschließend werden 15 mL (19.5 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt, wobei sie sich langsam auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend wird wieder auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 2.37 g (18.8 mmol) Dimethylsulfat in 3 mL Diethylether zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor sie mit 15 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch viermal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb.: 3.30 g (67 %) *cis*-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylpiperidin (**38**), farbloses Öl mit Sdp.  $95\text{--}96\text{ }^{\circ}\text{C}/0.001$  Torr. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.04$ ,  $0.05$  (je s, 3H,  $\text{SiMe}$ ),  $0.90$  (s, 9H,  $\text{SiCMe}_3$ ),  $1.30$  (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, Me),  $1.46$  (s, 9H,  $\text{OCMe}_3$ ),  $1.55\text{--}1.61$  (m, 3H, 3-H, 5-H),  $1.72\text{--}1.77$  (m, 1H, 3-H),  $3.21\text{--}3.27$  (m, 1H, 6-H),  $3.78\text{--}3.82$  (m, 1H, 6-H),  $4.07\text{--}4.10$  (m, 1H, 4-H),  $4.25\text{--}4.31$  (m, 1H, 2-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.00\text{--}4.96$  (je  $\text{SiMe}$ ),  $17.97$  ( $\text{SiCMe}_3$ ),  $19.16$  (Me),  $25.77$  ( $\text{SiCMe}_3$ ),  $28.51$  ( $\text{OCMe}_3$ ),  $33.08$  (C5),  $33.28$  (C3),  $36.78$  (C6),  $45.67$  (C2),  $65.19$  (C4),  $78.99$  ( $\text{OCMe}_3$ ),  $155.01$  (CO). –  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$  (329.56): ber. C 61.96, H 10.71, N 4.25; gef. C 61.89, H 10.83, N 4.22.

*Umsetzung mit Phenylisocyanat*

3.16 g (10 mmol) **35** in 35 mL Diethylether werden auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 1.95 mL (13 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin zugegeben. Anschließend werden 10 mL (13 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Hexan) zu-

getropft. Die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt, wobei sie sich langsam auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend wird wieder auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 1.79 g (15 mmol) Phenylisocyanat in 5 mL Diethylether zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor sie mit 20 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch viermal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Pentan kristallisiert. Nach Umkristallisation aus Ethylacetat-Pentan (1:4) werden 2.59 g (59%) *cis*-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-piperidin-2-carbonsäure-*N*-phenyl-amid (**39**) als farbloser Feststoff, Schmp.  $137\text{ }^{\circ}\text{C}$ , erhalten. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3310$  (NH), 1690, 1665 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05, 0.10$  (je s, 3H, SiMe), 0.86 (s, 9H, SiCMe<sub>3</sub>), 1.59 (s, 9H, OMe<sub>3</sub>), 1.73–1.76 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.90–1.96 (m, 1H, 5-H), 2.69 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H, 3-H), 3.52–3.56 (m, 1H, 6-H), 4.16 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, 6-H), 4.22 (bs, 1H, 4-H), 4.86 (bs, 1H, 2-H), 7.18 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ph), 7.40 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ph), 7.63 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ph), 7.74 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.22\text{--}5.04$  (je SiMe), 18.03 (SiCMe<sub>3</sub>), 25.68 (SiCMe<sub>3</sub>), 28.32 (OMe<sub>3</sub>), 32.32 (C5), 32.86 (C3), 36.11 (C6), 53.39 (C2), 63.79 (C4), 81.01 (OCMe<sub>3</sub>), 119.60, 123.93, 128.78, 137.92 (Ph), 155.39 (CO(Boc)), 169 (CO(Amid)). –  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$  (434.65): ber. C 63.56, H 8.81, N 6.45; gef. C 63.68, H 8.86, N 6.36.

#### Umsetzung mit Kohlendioxid

33.56 g (106 mmol) **35** in 190 mL Diethylether werden auf  $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 20.72 mL (138 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin zugegeben. Anschließend werden 100 mL (130 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 3.5 h zwischen  $-90$  und  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird Kohlendioxid (mit konz. Schwefelsäure und Sicapent getrocknet) in kräftigem Strom über 1 h bei  $-95$  bis  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingeleitet. Es wird noch 2 h unter Kohlendioxidatmosphäre gerührt ( $-75$  bis  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Danach wird auf 50 g Eis gegossen und mit 10 %-iger Schwefelsäure unter Eiskühlung auf pH 2 angesäuert (225 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 60 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 35 mL Hexan-Pentan (1:6) aufgeschlämmt und bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  auskristallisiert. Ausb.: 24.77 g (65%) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-piperidin-2-carbonsäure (**40**), farbloser Feststoff, Schmp.  $139\text{--}141\text{ }^{\circ}\text{C}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1730, 1690$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 0.02$  (s, 6H, 6H', SiMe), 0.84 (s, 9H, 9H', SiCMe<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H', OMe<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, OMe<sub>3</sub>), 1.49–1.61 (m, 2H, 2H', 3-H, 5-H), 1.83–1.88 (m, 1H, 1H', 5-H), 2.34 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, 1H', 3-H), 3.36–3.41 (m, 1H', 6-H), 3.46–3.52 (m, 1H, 6-H), 3.75 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, 6-H), 3.92 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H', 6-H), 4.09 (bs, 1H', 4-H), 4.66 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H', 2-H), 4.81 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, 2-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.25$  (SiMe), 18.04 (SiCMe<sub>3</sub>), 25.63 (SiCMe<sub>3</sub>), 28.35 (OMe<sub>3</sub>), 32.06 (C5'), 32.19 (C5), 33.99 (C3), 34.19 (C3'), 34.90 (C6'), 36.12 (C6), 50.06 (C2), 51.16 (C2'), 63.91 (C4), 79.87 (OCMe<sub>3</sub>), 80.1 (OCMe<sub>3</sub>), 155.20 (CO'(Boc)), 155.71 (CO(Boc)), 178.51 (CO(Säure)). –  $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$  (359.54): ber. C 56.79, H 9.25, N 3.90; gef. C 56.91, H 9.13, N 3.86.

#### Umsetzung mit Dimethylcarbonat

3.16 g (10 mmol) **35** in 35 mL Diethylether werden auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 1.95 mL (13 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin zugegeben. Anschließend werden 10 mL (13 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Hexan) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt, wobei sie sich langsam auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend wird wieder auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und 1.17 g (13 mmol) Dimethylcarbonat in 3 mL Diethylether werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor sie mit 20 mL ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über Kieselgel (Ethylacetat-Hexan 1:6) chromatographiert. Ausb.: 1.33 g (36%) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-piperidin-2-carbonsäuremethylester (**41**), farbloses Öl (Lit [23]: farbloses Öl). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1740, 1680$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.02$  (s, 6H, 6H', SiMe), 0.86 (s, 9H, 9H', SiCMe<sub>3</sub>), 1.43 (s, 9H', OMe<sub>3</sub>), 1.47 (s, 9H, OMe<sub>3</sub>), 1.56–1.61 (m, 2H, 2H', 3-H, 5-H), 1.83–1.88 (m, 1H, 1H', 5-H), 2.31–2.37 (m, 1H, 1H', 3-H), 3.32–3.37 (m, 1H', 6-H), 3.43–3.48 (m, 1H, 6-H), 3.70 (m, 3H, 3H', OMe), 3.76–3.80 (m, 1H, 6-H), 3.85–3.88 (m, 1H', 6-H), 4.07–4.08 (m, 1H, 1H', 4-H), 4.57 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H', 2-H), 4.76 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H, 2-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.11$  (SiMe),  $-4.99$  (SiMe'), 18.16 (SiCMe<sub>3</sub>), 25.75 (SiCMe<sub>3</sub>), 28.36 (OCMe<sub>3</sub>), 31.93 (C5'), 32.25 (C5), 33.84 (C3, C3'), 35.16 (C6'), 36.16 (C6), 50.37 (C2), 51.16 (C2'), 63.79 (C4'), 63.95 (C4), 79.92 (OCMe<sub>3</sub>), 155.72 (CO'(Boc)), 156.03 (CO(Boc)), 172.22 (CO(Ester)), 172.22 (CO'(Ester)). –  $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}$  (373.57): ber. C 57.87, H 9.44, N 3.75; gef. C 57.89, H 9.38, N 3.83.

*Umsetzung mit Trimethoxyacetonitril (3a)*

3.16 g (10 mmol) **35** in 20 mL Diethylether werden auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 1.95 mL (13 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylethylendiamin zugegeben. Anschließend werden 10 mL (13 mmol) *sec*-Butyllithium (1.3 M in Hexan) zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 4 h gerührt, wobei sie sich langsam auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Anschließend wird wieder auf  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 1.70 g (13 mmol) **3a** in 3 mL Diethylether zugegeben. Die Reaktionsmischung wird unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt, bevor sie mit 20 mL ges. Ammoniumchlorid-Lösung unter Eiskühlung hydrolysiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus Hexan kristallisiert. Ausb.: 0.98 g (26 %) 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy-7-trimethoxymethyl-1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-6-en-9-on (**43**) farbloser Feststoff, Schmp.  $122-123\text{ }^{\circ}\text{C}$ . – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3140$  (NH),  $1670$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.05, 0.08$  (je s, 3H, SiMe),  $0.85$  (s, 9H, SiCMe<sub>3</sub>),  $1.89-1.95$  (m, 2H, 3-H),  $2.65-2.79$  (m, 2H, 5-H),  $3.18$  (s, 9H, OMe),  $3.70-3.72$  (m, 2H, 2-H),  $4.18$  (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, 4-H),  $8.40$  (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.87$  (SiMe),  $17.99$  (SiCMe<sub>3</sub>),  $25.67$  (SiCMe<sub>3</sub>),  $30.10$  (C3),  $30.26$  (C5),  $36.12$  (C2),  $49.56$  (OMe),  $63.61$  (C4),  $110.67$  (C7),  $113.01$  (C(OMe)<sub>3</sub>),  $119.17$  (C6),  $152.96$  (C9). –  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  (372.53): ber. C 54.81, H 8.66, N 7.52; gef. C 54.81, H 8.55, N 7.48.

*Veresterung der Piperidin-2-carbonsäure 40 mit Dimethylsulfat*

Zu 21.42 g (59.58 mmol) **40** in 100 mL THF werden 15.18 g (150 mmol) Diisopropylamin getropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 18.92 g (150 mmol) Dimethylsulfat zugetropft und 21 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 10%-iger Salzsäure unter Eiskühlung neutralisiert. Es wird mit 30 mL Wasser gewaschen und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 15 cm lange Vigreux-Kolonne fraktionierend destilliert. Ausb.: 21.39 g (96 %) **41**, farbloses Öl, Sdp.  $128\text{ }^{\circ}\text{C}/0.001$  Torr.

*1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin-2-carbonsäuremethylester (44) – Methode 1*

Zu 1.09 g (2.92 mmol) **41** in 15 mL Acetonitril werden 3.50 g (8.76 mmol) Flußsäure (5 %-ig in Acetonitril) bei

$0\text{ }^{\circ}\text{C}$  zugetropft. Es wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf ein Drittel eingengt und mit 30 mL Diethylether verdünnt. Es werden 25 mL ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird über Kieselgel mit Ethylacetat-Petrolether (1 : 1) filtriert. Ausb.: 0.28 g (37 %) **44**, zähes Öl. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.44$  (s, 9H', OCM<sub>3</sub>),  $1.48$  (s, 9H, OCM<sub>3</sub>),  $1.65-1.73$  (m, 2H, 2H', 3-H, 5-H),  $1.88-1.93$  (m, 1H, 1H', 5-H),  $2.06$  (s, 1H, 1H', OH),  $2.41$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, 1H', 3-H),  $3.31-3.41$  (m, 1H, 1H', 6-H),  $3.73$  (s, 3H, 3H', OMe),  $3.77-3.87$  (m, 1H, 1H', 6-H),  $4.13-4.14$  (m, 1H, 1H', 4-H),  $4.64$  (bs, 1H', 2-H),  $4.81$  (bs, 1H, 2-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.34$  (OCMe<sub>3</sub>),  $31.31$  (C5),  $33.41$  (C3),  $35.05, 36.10$  (C6),  $50.36, 51.56$  (C2),  $52.30$  (OMe),  $63.21$  (C4),  $80.17$  (OCMe<sub>3</sub>),  $155.85$  (CO(Boc)),  $173.44$  (CO(Ester)). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (259.30): ber. C 55.59, H 8.16, N 5.40; gef. C 55.63, H 8.27, N 5.41.

*1-(tert-Butoxycarbonyl)-4-hydroxypiperidin-2-carbonsäuremethylester (44) – Methode 2*

5.60 g (15 mmol) **41** und 10 mL (37.5 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat in 30 mL THF werden 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 25 mL Wasser zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird über Kieselgel mit Ethylacetat-Petrolether (1 : 1) filtriert. Es werden 1.87 g (48 %) **44** als zähes Öl erhalten.

*Umsetzung von 44 mit p-Toluolsulfochlorid*

1.20 g (4.63 mmol) **44**, 1.76 g (9.26 mmol) Toluolsulfochlorid und 0.92 g (11.58 mmol) Pyridin werden in 25 mL Methylenchlorid 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 24 h unter Rückfluss erhitzt. Unter Eiskühlung wird mit 1 %-iger Salzsäure neutralisiert (pH 6). Die Phasen werden getrennt und die Wasserphase mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird über Kieselgel mit Ethylacetat-Petrolether (1 : 4) filtriert. Ausb.: 1.04 g (54 %) 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*p*-toluolsulfonyloxy)-piperidin-2-carbonsäuremethylester (**45**), zähes Öl. –  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.44$  (s, 9H, 9H', OCM<sub>3</sub>),  $1.58-1.65, 1.78-1.83, 1.92-1.96, 2.33-2.42$  (je m, 1H, 1H', 3-H, 5-H),  $2.46$  (s, 3H, 3H', Me),  $2.87$  (bs, 1H', 6-H),  $3.00$  (bs, 1H, 6-H),  $3.70$  (s, 3H, 3H', OMe),  $3.97-3.99$  (m, 1H', 6-H),  $4.08-4.11$  (m, 1H, 6-H),  $4.46$  (bs, 1H, 1H', 4-H),  $4.79$  (bs, 1H, 2-H),  $4.96$  (bs, 1H', 2-H),  $7.36,$

7.79 (je d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, 2H', Ph). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.67$  (Me), 28.22 ( $\text{OCMe}_3$ ), 31.24 ( $\text{C}5'$ ), 31.53 (C5), 32.89 (C3), 39.31 ( $\text{C}6'$ ), 40.09 (C6), 52.27 (OMe), 53.26 (C2), 54.24 ( $\text{C}2'$ ), 76.48 (C4), 80.84 ( $\text{OCMe}_3$ ), 127.70, 129.89, 134.14, 144.88 (Ph), 154.66 ( $\text{CO}(\text{Boc})'$ ), 155.09 ( $\text{CO}(\text{Boc})$ ), 171.06 ( $\text{CO}(\text{Ester})$ ). –  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$  (413.49): ber. C 55.19, H 6.58, N 3.39, S 7.75; gef. C 55.15, H 6.59, N 3.37, S 8.04.

#### Umsetzung von **39** mit Tetrabutylammoniumfluorid

Zu 10 mL (10 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) werden 2.17 g (5 mmol) **39** bei 0 °C zugegeben. Es wird 10 min bei 0 °C und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit 10 mL Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird über Kieselgel mit Ethylacetat filtriert. Der nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird aus Diethylether-Pentan (3 : 1) kristallisiert und nochmals aus Ethylacetat-Diethylether umkristallisiert. Ausb.: 1.26 g (79 %) *cis*-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-hydroxy-piperidin-2-carbonsäure-phenylamid (**46**) als farbloser Feststoff, Schmp. 136–137 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3260$ –3220 (OH, NH), 1680, 1650 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.52$  (s, 9H,  $\text{OCMe}_3$ ), 1.62–1.66 (m, 1H, 5-H), 1.78 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, 3-H), 1.93–1.96 (m, 1H, 5-H), 2.69 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, 3-H), 3.24 (t,  $J = 13.0$  Hz, 1H, 6-H), 3.86 (bs, 1H, 6-H), 4.10 (bs, 1H, 4-H), 4.98 (bs, 1H, 2-H), 5.47 (bs, 1H, OH), 7.12 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, Ph), 7.32 (t,  $J =$

7.6 Hz, 2H, Ph), 7.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ph), 8.94 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 28.35$  ( $\text{OCMe}_3$ ), 30.62 (C5), 32.23 (C3), 36.18 (C6), 53.62 (C2), 61.40 (C4), 81.50 ( $\text{OCMe}_3$ ), 120.07, 124.73, 129.07, 137.44 (Ph), 156.86 ( $\text{CO}(\text{Boc})$ ), 171.77 ( $\text{CO}(\text{Amid})$ ). –  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$  (320.39): ber. C 63.73, H 7.55, N 8.74; gef. C 63.52, H 7.47, N 8.74.

#### Umsetzung von **39** mit Dimethylsulfat/Methanol

2.17 g (5 mmol) **39** und 0.66 g (5.2 mmol) Dimethylsulfat werden in einem Gemisch aus 30 mL Diethylether, 10 mL THF und 10 mL Methanol 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 30 mL Diethylether aufgenommen. Es werden 1.11 g (8 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL Wasser zugegeben. Die Wasserphase wird abgetrennt und die organische Phase im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der entstandene Feststoff wird aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb.: 0.64 g (58 %) *cis*-4-Hydroxy-piperidin-2-carbonsäure-phenylamid (**47**), farbloser Feststoff, Schmp. 213–214 °C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3170$ , 3110 (OH, NH), 1675 ( $\text{C}=\text{O}$ )  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 1.13$ –1.21 (m, 2H, 3-H, 5-H), 1.75 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H, 3-H), 2.05–2.08 (m, 2H, 5-H, OH), 2.47–2.51 (m, 1H, 6-H), 3.02 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H, 6-H), 3.20 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, 2-H), 3.50 (bs, 1H, 4-H), 4.77 (bs, 1H, NH), 7.04 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Ph), 7.29 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ph), 7.64 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ph), 9.67 (bs, 1H, NH). –  $^{13}\text{C}$ -NMR (62.9 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 35.70$  (C5), 39.47 (C3), 43.48 (C6), 59.32 (C2), 67.38 (C4), 119.28, 123.12, 128.53, 138.78 (Ph), 171.52 (CO). –  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  (220.27): ber. C 65.43, H 7.32, N 12.72; gef. C 65.10, H 7.42, N 12.58.

- [1] Orthoamide und Iminiumsalsze, LXXXV: W. Kantlehner, I. C. Ivanov, I. Tiritiris, *Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 331–336.
- [2] H. Bauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1885**, 229, 163–198.
- [3] F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1049–1054.
- [4] W. Kantlehner, T. Maier, J. J. Kapassakalidis, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 70–84.
- [5] H. Böhme, R. Neidlein, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1859–1862.
- [6] W. Kantlehner, E. Haug, W. Frick, P. Speh, H.-J. Bräuner, *Synthesis* **1984**, 358–360.
- [7] W. Kantlehner, J. J. Kapassakalidis, T. Maier, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 1448–1454.
- [8] W. Kantlehner, T. Maier, J. J. Kapassakalidis, *Synthesis* **1981**, 380–381.
- [9] G. P. Axiotis, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1509–1510.
- [10] W. Kantlehner, J. J. Kapassakalidis, *Synthesis* **1981**, 480–481.
- [11] W. Kantlehner, T. Maier, J. J. Kapassakalidis, *Synthesis* **1982**, 276–277.
- [12] D. H. Hua, N. Lagneau, *J. Chem. Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 349–352.
- [13] H. F. Ebel, A. Lüttringhaus in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. 13/1 (Ed. E. Müller) Thieme Verlag, Stuttgart **1970**, S. 302.
- [14] R. Anschütz, J. Stiepel, *Liebigs Ann. Chem.* **1899**, *306*, 5–27.
- [15] Eine Zusammenstellung von Übersichtsartikeln findet sich unter Lit. [2h] in W. Kantlehner, R. Stieglitz, M. Hauber, E. Haug, C. Regele, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 256–268.
- [16] W. Kantlehner, M. Vettel, H. Lehmann, K. Edelmann, R. Stieglitz, I. C. Ivanov, *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 408–423.
- [17] a) J. N. Sangshetti, R. R. Nagawade, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3564–3567; b) Y. E. Kwon, J. Y. Park, K. T. No, J. H. Shin, S. K.

- Lee, J. S. Eun, J. H. Yang, T. Y. Shin, D. K. Kim, B. S. Chae, J.-Y. Leem, K. H. Kim, *Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 6596–6607; c) R. Kucnierz, F. Grams, H. Leinert, K. Marzenell, R. A. Engh, W. von der Saal, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4983–4994; d) B. Kreidler, A. Baro, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5339–5348; e) D. Chang, H.-J. Feiten, K.-H. Engesser, J. B. van Beilen, B. Wiholt, Z. Li, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1859–1862.
- [18] a) B. Li, R. Bemish, R. A. Buzon, C. K.-F. Chiu, S. T. Colgan, W. Kissel, T. Le, K. R. Leeman, L. Newell, J. Roth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8113–8115; b) R. K. Boeckman, Jr., J. C. Potenza, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1411–1414.
- [19] A. I. Meyers, P. D. Edwards, W. F. Rieker, T. R. Baily, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3270–3276.
- [20] P. Beak, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109–1117.
- [21] P. C. Anderson, F. Souley, C. Yoakim, P. Levallée, P. L. Beaulieu, EP 560268 **1993**; *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 57997.
- [22] A. Shaginian, M. C. Rosen, B. R. Binkowski, P. J. Bels-haw, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4334–4340.
- [23] J. Aebi, L. Green, P. Mattei, F. Ricklin, O. Roche, P. Zahn (Hoffmann La Roche), US Pat. 0249589A1, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 502400.
- [24] W. Kantlehner, H. D. Gutbrod, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *11*, 1677–1688.
- [25] a) H. Weingarten, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2767–2771; b) W. Kantlehner, P. Speh, H. Lehmann, H. J. Bräuner, E. Haug, W. W. Mergen, *Chemiker Ztg.* **1990**, *114*, 176–178; c) W. Kantlehner, R. Kreß, J. Mezger, S. Laddendorf, *Z. Naturforsch.* **2005**, *60b*, 227–230.