

**Ein spirocyclischer Glycinbaustein
zur Aminosäuresynthese, als chirales Derivatisierungsreagenz
und als Organokatalysator**



Vom Fachbereich C – Mathematik und Naturwissenschaften
Fachgruppe Chemie
der Bergischen Universität Wuppertal
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

- Doctor rerum naturalium -
(Dr. rer. nat.)

Genehmigte Dissertation

von
Dipl. Chem. Jochen Sturhan
aus Wülfrath

2010

Diese Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20101110-112017-7

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20101110-112017-7>]

Meiner Familie in Dankbarkeit

Why spend a day in the library when you can learn the same thing by working in the laboratory for a month?

Frank. H. Westheimer (1912-2007)

Eingereicht am:

30.08.2010

Tag der mündlichen Prüfung:

30.09.2010

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. U. Scherf

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2004 bis September 2010 am Lehrstuhl für Organische Chemie des Fachbereichs C – Mathematik und Naturwissenschaften, Fachgruppe Chemie der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung sowie für den gewährten wissenschaftlichen Freiraum bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. U. Scherf danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Abstract

In the first part of this dissertation the synthesis of fluorinated amino acid precursors by using chiral menthylidenmethylimidazolidinon-systems (MMI) as building blocks are investigated.

It describes the challenge of finding an efficient method to insert the trifluoromethyl group in the MMI-system including the application of hypervalent I-CF₃-λ³-iodane compounds in electrophilic trifluoromethylation reactions.

Moreover, side chains were introduced via these fluorinated building blocks and in most cases the reaction occurred under high stereo control from the side anti to the isopropyl group of the menthyl ring. The configurations of the new steric centers were proved by X-ray crystallography.

The second part deals with the strategic development of a spirocyclic organocatalyst whose basic structure is based on MMI and proline. It describes the composition of this compounds (**44/45**) and the possible application in organocatalysis.

Furthermore, a very effective chiral derivatizing reagent (BM-TfOCC) was synthesised from 1,1,1-trifluoroacetone and L- phenylalaninol to determine the enantiopurity of amines, amino acids, and their esters by ¹⁹F-NMR spectroscopy.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Die Bedeutung von Aminosäuren.....	1
1.2 Eigenschaften perfluorierter Aminosäuren.....	3
1.3 Synthese von Aminosäuren	7
1.4 Synthese von Trifluoralanin und anderen fluorierten Aminosäuren	11
2. Aufgabenstellung	17
2.1 Hintergrund.....	17
2.2 Problemstellung der vorliegenden Arbeit.....	19
3. Durchführung	21
3.1 Untersuchungen zur Einführung einer Trifluormethylgruppe am MMI-Nitron..	21
3.1.1 Nukleophile Trifluormethylierung	22
3.1.2 Radikalische Trifluormethylierung.....	31
3.1.3 Elektrophile Trifluormethylierung	35
3.2 Reaktionen am trifluormethylierten MMI-Nitron	42
3.2.1 Nukleophile Addition an das α -trifluormethylierte Nitron.....	42
3.2.1.1 Trifluormethylierung eines α -substituierten MMI-Nitrons zur Generierung des α,α -disubstituierten MMI-Hydroxylamins	44
3.2.2 Reduktion der trifluormethylierten Produkte aus 3.1 zu den sekundären Aminen	45
3.2.3 Desoxygenierung der α -trifluormethyl- α -alkyl MMI-Hydroxylaminen zu den sekundären Aminen	46
3.2.4 Direkte Reduktion des trifluormethylierten MMI-Nitron zum MMI-Imin und folgende nukleophile Addition	48

3.3	Substitution von trifluormethylierten Ketonen am MMI-Nitron	50
3.4	Synthese eines von der <i>iso</i> -MI-Struktur abgeleiteten Organokatalysators. ...	54
3.5	Synthese fluorierter chiraler Derivatisierungsreagenzien	71
3.5.1	Derivatisierung von Aminen und Aminosäurederivaten mit BM-TfOCC.....	80
4.	Zusammenfassung _____	87
5.	Experimenteller Teil _____	93
5.1	Allgemeine Angaben.....	93
5.2	Synthese der Verbindungen	98
5.2.1	Verbindungen aus Kapitel 3.1	98
5.2.2	Verbindungen aus Kapitel 3.1	118
5.2.3	Verbindungen aus Kapitel 3.3.....	125
5.2.4	Verbindungen aus Kapitel 3.4.....	134
5.2.5	Verbindungen aus Kapitel 3.5.....	179
6.	Literaturverzeichnis _____	198

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
äq.	Äquivalente
ax.	Axial
AVV	Allgemeine Versuchsvorschrift
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Br	breit
CH	Cyclohexan
COSY	correlated spectroscopy
d	Dublett, Tag
δ	Chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschichtchromatographie
de	diastereomeric excess
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
ee	enantiomeric excess
äq.	equatorial
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
halbges.	Halbgesättigt
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante

LDA	Lithiumdiisopropylamin
m	Multipllett, mittel
m-CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse pro Ladung
NMR	Kernmagnetische Resonanz
Pd/C	Palladium auf Kohle
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
q	Quartett
Rf	Perfluoralkyl
R _f	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
s	Singulett, stark
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
<i>sek</i>	Sekundär
SET	Einelektronenübertragung
t	Tripllett
Tab.	Tabelle
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAT	Tetrabutylammoniumdifluortriphenylsilikat
TDAE	Tetrakis(dimethylamino)ethylen
TMAF	Tetramethylammoniumfluorid
<i>tert</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

1. Einleitung

1.1 Die Bedeutung von Aminosäuren

Aminosäuren bilden neben Nukleinsäuren, Kohlenhydraten und Lipiden eine der bedeutendsten Stoffklassen in der Natur und werden aufgrund ihrer Fähigkeit, Makromoleküle (Proteine bzw. Peptide) zu bilden, auch als „Bausteine des Lebens“ bezeichnet¹.

Natürliche Proteine haben sich zu einer perfekt abgestuften Vielfalt und Funktion entwickelt und erfüllen die verschiedensten Aufgaben. Diese reichen von der Bildung von Gewebestrukturen bis zur enzymatischen Katalyse biochemischer Abläufe. Bemerkenswert ist, dass die Natur diese große Bandbreite fast allein unter Verwendung 20 verschiedener α -Aminosäuren (*kanonische Aminosäuren*) bewältigt. Neben den kanonischen Aminosäuren gehören auch das seltene Selenocystein^{*} und Pyrrolysin^{†,2} zu den proteinogenen Aminosäuren³. Sie kommen aber nur recht selten in Bakterien und Archaeen vor. Mit diesen 22 proteinogenen Aminosäuren werden nur durch Variation der Sequenz die komplexesten, dreidimensionalen Strukturen gebildet. Dabei sind, neben den oben genannten Strukturproteinen und Enzymen noch weitere wichtige Proteine zu erwähnen. Sie fungieren als Transportproteine, Immunproteine, Antibiotika, Hormone, Rezeptoren, Neurotransmitter und übernehmen eine Vielzahl weiterer Aufgaben. Zusätzlich zu den in Form von Proteinen gebundenen Aminosäuren verfügt der lebende Organismus über ein ständiges Reservoir (Aminosäurepool) an freien Aminosäuren, die ebenfalls eine wichtige

^{*} Die Aminosäure Selenocystein wurde erst vor wenigen Jahren einem mRNA-Triplett zugeordnet, welches früher als Stopp-Codon interpretiert wurde. Selenocystein kann deshalb als 21. proteinogener Baustein aufgefasst werden, wird jedoch nur unter bestimmten Bedingungen eingebaut.

[†] Seit dem 15. Oktober 2006 ist Pyrrolysin Bestandteil des Protein-Alphabets von BLAST (Basic Local Alignment Search Tool).

Rolle in unzähligen biologischen Prozessen wie in der Nucleotid- oder Porphyrinsynthese spielen.

Pflanzen und Mikroorganismen synthetisieren alle von ihnen benötigten proteinogenen Aminosäuren. Menschen und Tiere dagegen können nur 12 der 20 proteinogenen Aminosäuren selbst herstellen und müssen die acht so genannten essentiellen Aminosäuren über die Nahrung aufnehmen.

Bei den proteinogenen Aminosäuren handelt es sich ausschließlich um α -L-Aminosäuren, jedoch geht das Spektrum der Klasse der Aminosäuren weit über diese hinaus. So sind bisher 250 *nicht-proteinogene* natürlich vorkommende Aminosäuren⁴ bekannt, die biologische Funktionen haben, worunter sich z.B. auch α -D-Aminosäuren befinden. D-Aminosäuren treten (neben L-Aminosäuren) in den meisten Mikroorganismen auf, besonders häufig sind dabei D-Glutaminsäure und D-Alanin. Ein Beispiel dafür, dass sie aber auch in Tieren vorkommen, ist das aus der Haut des südafrikanischen Baum-Frosches (*Phyllomedusa sauvagei*) isolierte Heptapeptid Dermorphin. Dieses Peptid enthält an zwei Positionen der Aminosäuresequenz D-Alanin und besitzt eine eintausendfach höhere Opiataktivität als Morphin. Die hohe biologische Aktivität der D-Aminosäuren wird dabei dadurch widerspiegelt, dass ein synthetisch hergestelltes Produkt, in dem D-Alanin durch L-Alanin ersetzt wurde, biologisch völlig inaktiv ist⁵.

Die nicht-proteinogenen Aminosäuren entstehen entweder durch Umwandlung der proteinogenen Formen oder am Polypeptid durch posttranslationale Modifikationen⁶ und wurden aus höheren Pflanzen, Bakterien, Pilzen und verschiedenen Tieren in Form von Peptiden isoliert.

Bei der dritten Gruppe von Aminosäuren handelt es sich um die unnatürlichen Aminosäuren, die rein synthetisch hergestellt werden und in der Natur nicht vorkommen. Ihre Zahl ist erheblich höher und wächst stetig. So wurden schon im Jahr 1994 bereits über 2000 synthetisch erzeugte Aminosäuren⁷ verzeichnet.

Zu dieser Gruppe gehören auch die perfluorierten Aminosäuren, in denen ein Teil der aliphatischen Wasserstoffatome durch Fluor ersetzt sind. Ihr Fehlen in der Natur ist darauf

zurück zu führen, dass Fluor zwar relativ häufig auf der Erde vorkommt^{*}, aber fast ausschließlich in Form von unlöslichen Fluoridmineralien. Eine biologische Verfügbarkeit ist auf Grund der Konzentration an freiem Fluorid in See- und Oberflächenwasser sehr gering, wodurch es generell sehr bedingt genutzt werden kann.

1.2 Eigenschaften perfluorierter Aminosäuren

Die perfluorierte Aminosäuren repräsentieren eine spezielle Klasse der unnatürlichen α -Aminosäuren. In ihnen sind ein oder mehrere der Wasserstoffatome der Seitenkette durch Fluoratome substituiert. Die Substitution hat zur Folge, dass sich auch hier die chemischen und physikalischen Eigenschaften ändern und somit auch die biologische Aktivität stark beeinflusst wird. So führt z.B. eine α,α -Dialkylierung nur zu einer Stabilisierung bestimmter Sekundärstrukturelementen, eine Fluorierung jedoch bringt ganz spezielle Eigenschaften, wie eine hohe Elektronegativität, hohe Lipophilie und einen anderen sterischen Anspruch, mit sich. Die Auswirkungen dieser Eigenschaften sind dabei häufig nicht linear mit der Anzahl der Fluoratome, wodurch Voraussagen erschwert werden.

So werden für fluorierte Aminosäuren antibakterielle, canzerostatische oder cytotoxische Wirkungen beschrieben⁸, wodurch sie ein breites Spektrum interessanter biologischer Funktionen haben. Es gelingt z.B. durch ihren Einsatz, die enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren, einen wichtigen Biosyntheseweg, zu inhibieren⁹. Dadurch ist in gewissen Maßen ein Einfluss auf wichtige biologische Prozesse, wie die Kontrolle des Blutdrucks oder die Bildung von Histamin möglich.

Ein weiteres, oben schon erwähntes wichtiges Feld der Anwendung, ist die selektive Einführung von unnatürlichen Aminosäuren in Proteinsequenzen, um Beziehungen

^{*} Fluor besitzt bezogen auf die Erdhülle (Erdkruste bis 16 km Tiefe, plus Hydrosphäre, plus Atmosphäre), mit 0,03 % einen ähnlich hohen Massenanteil wie Stickstoff.

zwischen Proteinsequenz, Struktur und Funktion zu untersuchen. Fügt man C^α-trifluormethylierte Aminosäuren in Peptide ein, so kann der proteolytische Abbau^{10,11} gehindert werden. Des Weiteren kann es zu einer Erhöhung der *in vivo* Absorption sowie einer besseren Diffusionsfähigkeit von Wirkstoffen durch körpereigene Barrieren kommen¹².

Ein Einfluss auf die Sekundärstruktur¹³ und die thermische Stabilität¹⁴ wurde durch die Einführung fluorierte Aminosäuren ebenfalls beobachtet. Der Austausch von Leucin und Valin gegen ihre fluorierten Analoga (5,5,5-Trifluorleucin und 4,4,4-Trifluorvalin) in der Superhelixregion des Transkriptionsfaktors GCN4 aus Hefe resultierte in einer erhöhten Proteinstabilität¹⁵. Wichtig ist aber nicht nur die Anzahl der eingebrachten Fluoratome, sondern auch der Ort¹⁶ der fluorierten Alkylsubstituenten in einem Peptid, da sie stark unterschiedliche chemische Eigenschaften haben. So hydrolysiert z.B. die Bindung einer Trifluormethyl-Gruppe zu einem aromatischen System nur unter sehr sauren Bedingungen und erhöhten Temperaturen. Bei Verbindungen in denen die Trifluormethyl-Gruppe an einem Kohlenstoffatom mit aciden Protonen bindet, ist diese Bindung jedoch unter basischen Bedingungen sehr instabil. Ein Beispiel hierfür ist 3,3,3-Trifluoralanin, welches bei einem pH größer 7 zu dem entsprechenden Carboxylat abgebaut wird^{17,18}.

Die „einfachste“ perfluorierte Aminosäure ist das Trifluoralanin (Abb. 1-1), es besitzt eine

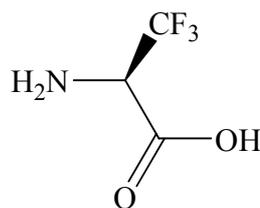


Abb. 1-1

Trifluoralanin

antibakterielle Wirkung, die darauf beruht, dass es als Inhibitor einer Reihe von Pyridoxalphosphat-abhängigen Enzymen wirkt, die die Racemisierung von Alanin bewirken. Das dadurch nicht synthetisierte D-Alanin fehlt den Bakterien beim Aufbau ihrer Zellwand. Der Mechanismus dieser irreversiblen Inhibition konnte von FARACI und WALSH aufgeklärt werden (Abb. 1-2)¹⁹.

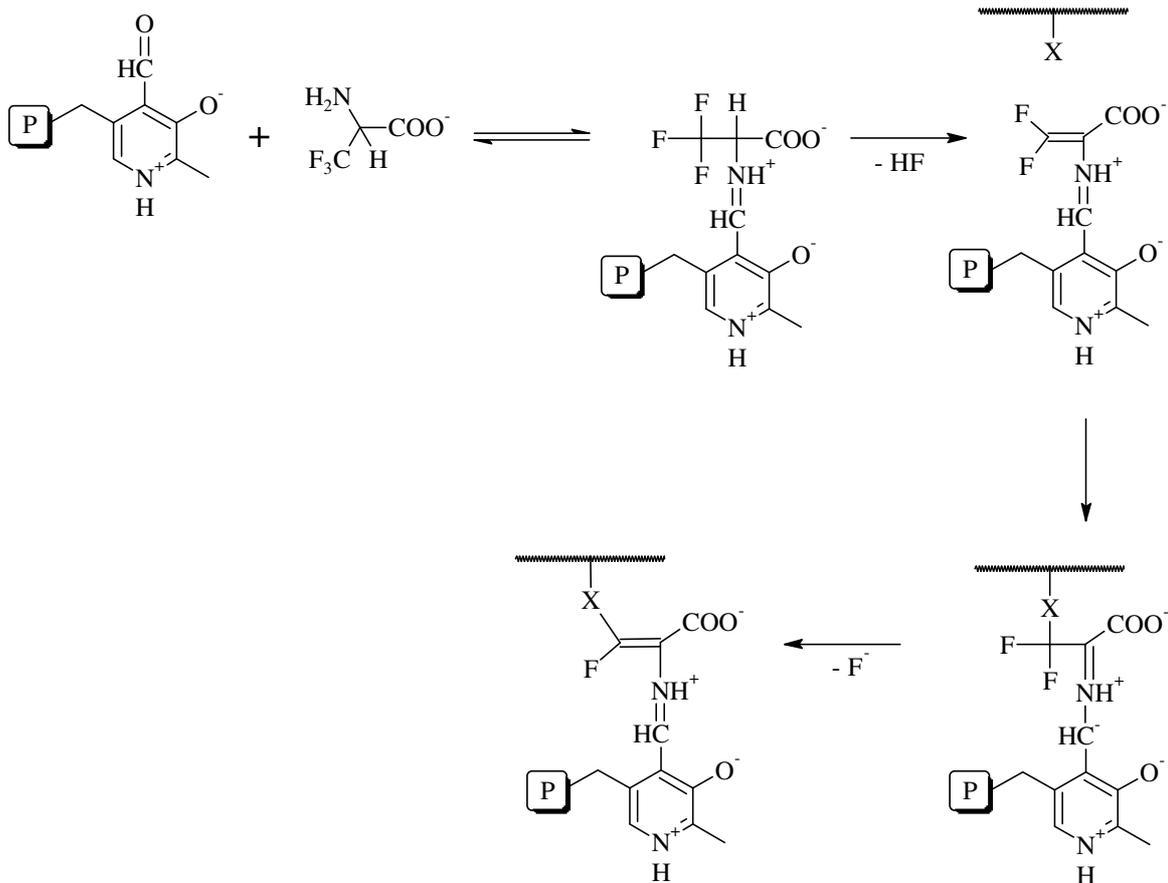


Abb. 1-2

Die Addition von Trifluoralanin an den Enzymkomplex erfolgt unter Transaminierung, gefolgt durch eine Fluorwasserstoffelimination. Das so erhaltene β -Difluor- α,β -ungesättigte Imin wird vom zu inhibierenden Enzym nukleophil angegriffen und unter Abspaltung eines weiteren Fluoridions irreversibel in ein inaktives Imin überführt.

Die beobachtete antibakterielle Aktivität ist jedoch *in vitro* relativ gering, da Trifluoralanin infolge des niedrigen pK_s -Wertes (5.85) seiner Aminofunktion unter physiologischen pH-Bedingungen nicht als Zwitterion vorliegt. Daher wird es von den D- bzw. L-Alanin-Transportproteinen der bakteriellen cytoplasmatischen Membran nicht als Substrat erkannt und gelangt nicht in optimaler Konzentration an den Wirkort. Dieser Nachteil sollte jedoch durch den Einbau von Trifluoralanin in kleinere Peptide, d.h. durch eine „Maskierung“ der nur wenig basischen Aminofunktion durch eine fluorfreie Aminosäure, reduziert werden²⁰.

Andere fluorierte Aminosäuren wie z.B. Trifluorvalin, Trifluorleucin und Fluorphenylalanin (Abb. 1-3) spielen bei der Untersuchung von Proteinen eine wichtige Rolle.

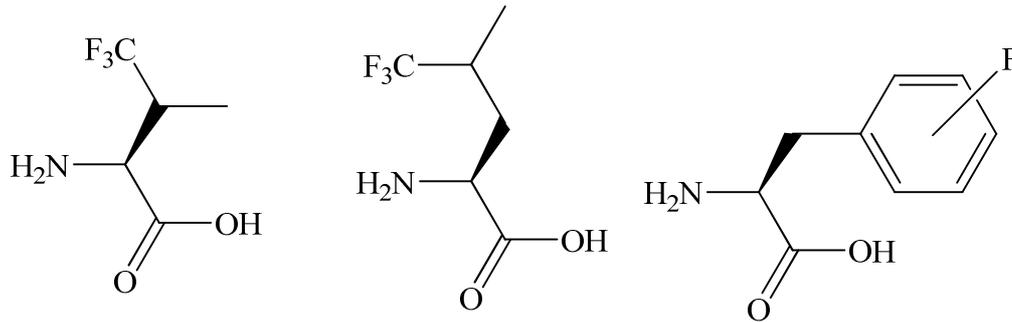


Abb. 1-3

L-Trifluorvalin, L-Trifluorleucin, L-Fluorphenylalanin

Die selektive Einführung der fluorierten Aminosäuren in Proteinsequenzen dient dabei zur Aufklärung von Struktur und Funktion der Proteine.

Die ersten Einführungen von fluorierten Aminosäuren in Proteine gelangen mit Hilfe von speziellen Bakterien der Art *Auxotrophs*²¹, denen die Möglichkeit der Biosynthese einer benötigten, natürlichen Aminosäure fehlt. Ihnen wurde eine strukturanaloge Aminosäure im Medium zur Verfügung gestellt und es konnte festgestellt werden, dass diese in alle Proteine, die das Bakterium produziert, eingebaut wurde. Diese Methode konnte für die Einführung von o-, m- und p-Fluorphenylalanin, Trifluormethionin, 4-Fluorprolin und Trifluorleucin erfolgreich durchgeführt werden. Obwohl relativ hohe Ausbeuten erreicht werden, gibt es eine Reihe von Nachteilen. Die Variation der Aminosäuren ist limitiert auf die Verwendung von Aminosäuren, welche den natürlichen strukturell ähneln. Des Weiteren hat man keine Kontrolle, an welcher Stelle in der Peptidkette substituiert wird und es ist nicht möglich, nur einen der entsprechenden Aminosäurebausteine zu ersetzen. Durch Festphasensynthese ist es möglich, fluorierte Aminosäuren in kleine Peptide selektiv einzuführen. So wurden an dem gut charakterisierten coiled coil Peptid GCN4-p1^{*}, dessen Sequenz aus 33 Aminosäurebausteinen besteht, Leucinbausteine (L) durch Trifluorleucin (**L**) und Valin (V) durch Trifluorvalin (**V**) ersetzt.



* Ort der Dimerisation des Hefe-Transkriptions-Aktivator-Proteins bZip

Das fluorierte Peptid zeigte deutliche Unterschiede in seinen physikalischen und biologischen Eigenschaften. Bei beiden liegen die Dimere in Lösung als α -Helix vor, jedoch besitzt das fluorierte System einen Schmelzpunkt von 62 °C zu 47 °C des Ausgangspeptides. Auch ist seine zur Denaturierung benötigte Energie um ca. 1 kcal/mol höher, dies wird durch seinen größeren hydrophoben Oberflächenanteil im Kern des Proteins hervorgerufen (Abb. 1-4)²².

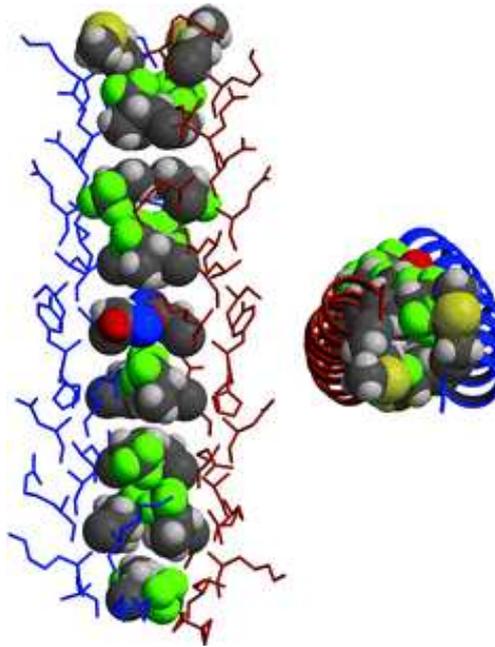


Abb. 1-4

Dreidimensionale Struktur des fluorierten Dimers mit raumfüllend gezeichneten hydrophoben Resten
Farbschema: C = grau, H = weiß, S = gelb, N = blau, O = rot, F = grün

1.3 Synthese von Aminosäuren

Auf Grund der Eigenschaften perfluorierten Aminosäuren kann man bei ihrer Gewinnung nicht auf Verfahren der Biotechnologie (Extraktion von Proteinhydrolysaten, mikrobiologische Verfahren (Fermentation) und enzymatische Methoden) zurückgreifen.

Deshalb liegt der Focus dieser kurzen Übersicht zur Gewinnung von Aminosäuren auf der asymmetrischen Synthese.

Im Hinblick auf die Themenstellung der eigenen Arbeit werden im folgenden nur die Synthesen Erwähnung finden, bei denen das Chiralitätszentrum des α -Kohlenstoffatoms der Aminosäure mit Hilfe eines chiralen Auxiliars durch eine C-C Verknüpfung an einem Glycinäquivalent aufgebaut wird. Für eine ausführliche Übersicht über die Möglichkeiten der asymmetrischen Aminosäuresynthese sei an dieser Stelle auf eine Reihe von neueren, umfassenden Übersichtsartikel verwiesen²³.

1981 entwickelte SCHÖLLKOPF²⁴ zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren die Bislactimether-Methode, die lange Zeit in Bezug auf Diastereoselektivität und Variabilität konkurrenzlos war. Als chirales Auxiliare werden *tert.*-Leucin, L- oder D-Valin eingesetzt, die mit Glycin zum Diketopiperazin kondensiert werden. Durch anschließende *O*-Alkylierung wird der Bislactimether gebildet, der mit Hilfe einer starken, nicht nukleophilen Base (z.B. LDA) deprotoniert und so mit einer Vielzahl von Elektrophilen umgesetzt werden kann (Abb. 1-5). Die Reaktion verläuft enantiomerenrein, da der elektrophile Angriff von der sterisch günstigeren, der Isopropylgruppe gegenüberliegenden Seite, erfolgt.

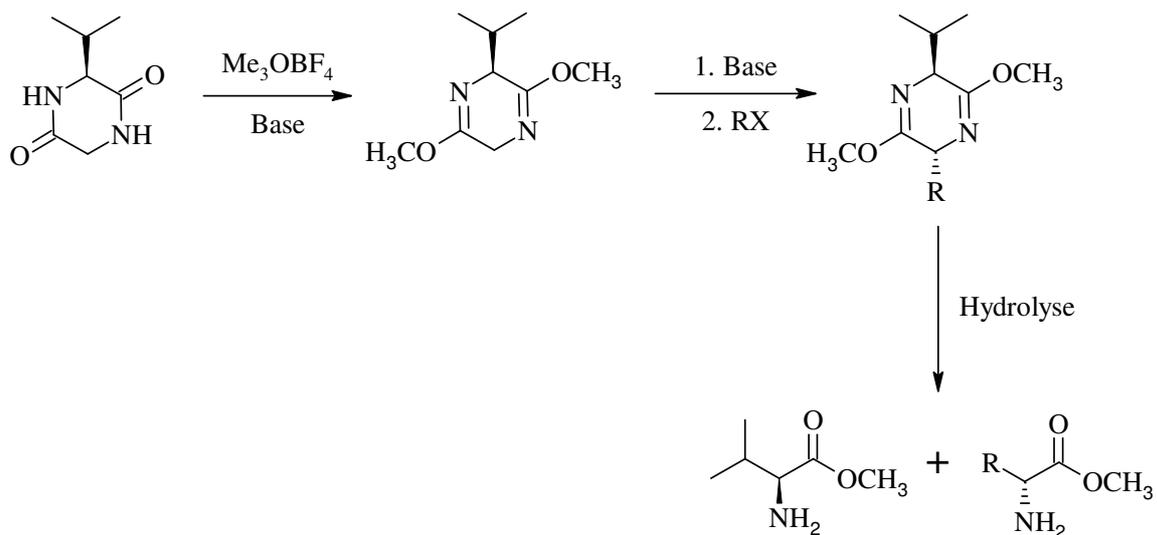


Abb. 1-5

Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren nach SCHÖLLKOPF

Anschließende Hydrolyse und Abtrennung des Auxiliars führen zur enantiomerenreinen Aminosäure. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass oft Probleme bei der Trennung der Produkte auftreten, da das Produkt von der eingesetzten Aminosäure durch Chromatographie oder Destillation separiert werden muss.

Bei einem weiteren interessanten System, das 1988 von WILLIAMS²⁵ eingeführt wurde, handelt es sich ebenfalls um einen sechsgliedrigen Ring. Dieses System wird aus *erythro*- α,β -Diphenyl- β -hydroxylamin und α -Bromessigsäure aufgebaut und kann ebenfalls mit einer starken Base deprotoniert werden. Anschließend kann – wie beim SCHÖLLKOPF-System – durch eine elektrophile Addition die Aminosäurevorstufe enantiomerenrein gebildet werden. Neben der elektrophilen Addition ist es aber auch möglich, den Baustein mit Hilfe von NBS in ein Glycin- α -Kationenäquivalent zu überführen, um eine nukleophile Addition durchzuführen (Abb. 1-6).

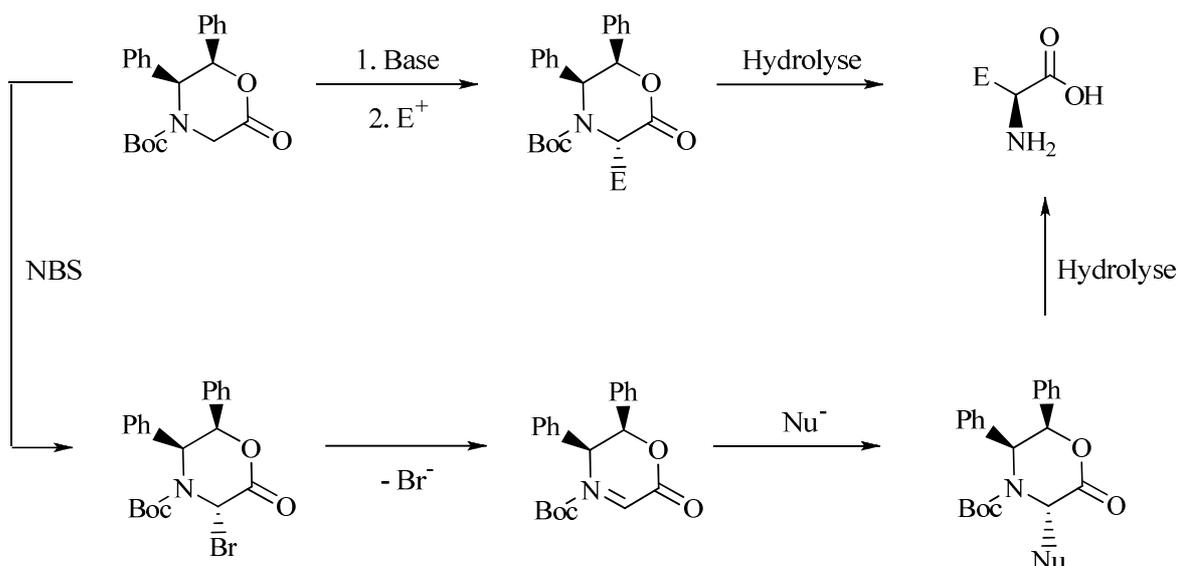


Abb. 1-6

Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren nach WILLIAMS

Ein Nachteil dieser Methode ist, dass das chirale Auxiliar bei der reduktiven Freisetzung der Aminosäure zerstört wird.

Die Bausteine von WANNER²⁶, LU²⁷ und LEY²⁸ lassen sich ebenfalls hoch diastereoselektiv mit Elektrophilen umsetzen. Allerdings ist die Darstellung der einzelnen

Systeme recht aufwendig. Bei dem erstgenannten System ist zur Synthese des chiralen Hilfsstoffs eine Oxidation mit Kaliumpermanganat, eine Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid und eine anschließende Racematspaltung mit chiralem Phenylalaninol erforderlich. Die Darstellung der anderen zwei Bausteine erstreckt sich über sechs (LEY) bzw. sieben (LU) Synthesestufen.

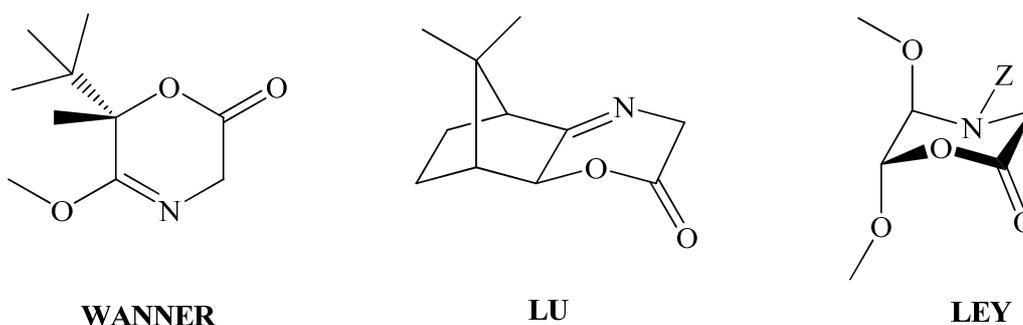


Abb. 1-7

Andere Methoden bauen auf fünfgliedrigen Ringen auf. Das wohl bekannteste System dieser Art wurde 1986 von SEEBACH²⁹ entwickelt und diente als Ausgangspunkt zahlreicher Optimierungen. Den zentralen Baustein bildet das 2-*tert*-Butylmethyl-imidazolidin-4-on-System (BMI), das durch Acetalisierung von Pivaldehyd mit Glycinmethylamid gebildet wird. Da bei der Synthese die beiden Enantiomere des *N,N*-Acetals entstehen, müssen diese durch Überführung in die diastereomeren Mandelsäuresalze und deren fraktionierter Kristallisation getrennt werden. Nach Schützung der freien Aminofunktion können Elektrophile genau wie bei den oben genannten Systemen von der sterisch weniger gehinderten Seite eingeführt werden (Abb. 1-8).

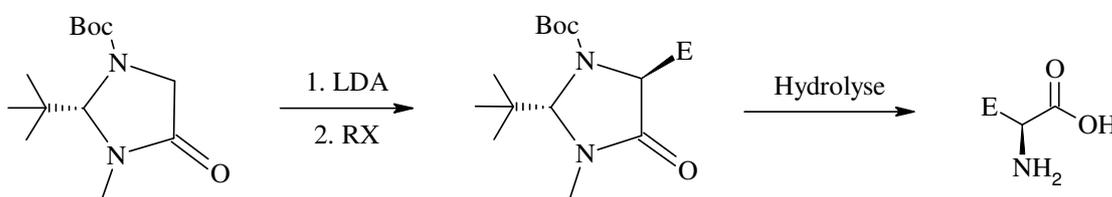


Abb. 1-8

Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren nach SEEBACH

Versucht man beim SEEBACH-System nach Bromierung durch eine Eliminierungs-Additionsreaktion ein Nukleophil einzuführen, so kann dabei das Stereozentrum des BMI-

Systems verloren gehen, da bei der Reaktion eine aromatische Zwischenstufe gebildet werden kann (Abb. 1-9).

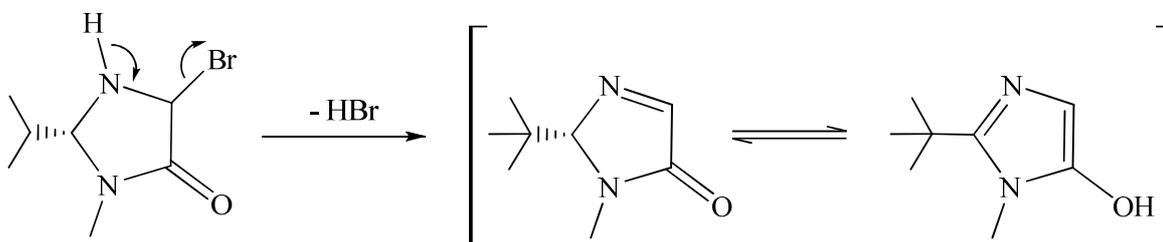


Abb. 1-9

H-Shift bei der nukleophilen Addition

Weitere Methoden wurden von ENDERS³⁰, YAMAMOTO³¹ und WEINGES³² entwickelt und nutzen acyclische Imine um optisch aktive Aminosäuren durch Addition von Nucleophilen zu erzeugen. OPPOLZER³³ hingegen verwendet ein Nitron als Glycin- α -Kationenäquivalent, um Nucleophile zu addieren.

Alle bisher geschilderten Systeme eignen sich zweifelsfrei zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren, jedoch haben sie jeweils ihre Vor- und Nachteile. Entweder eignen sie sich z.B. nur als Anionenäquivalent oder nur als Kationenäquivalent oder besitzen sonstige Nachteile, wie den Verlust des chiralen Hilfsstoffes, problematische Produkttrennung, karzinogene Reagenzien etc.

1.4 Synthese von Trifluoralanin und anderen fluorierten Aminosäuren

Zur Herstellung von Trifluoralanin sind bereits seit den sechziger Jahren mehrere Verfahren bekannt³⁴, welche aber alle präparativ aufwendig sind. Erst 1991 veröffentlichte BURGER et al.³⁵ ein effizientes Verfahren, mit dem racemisches Trifluoralanin in 4 Syntheseschritten hergestellt werden kann.

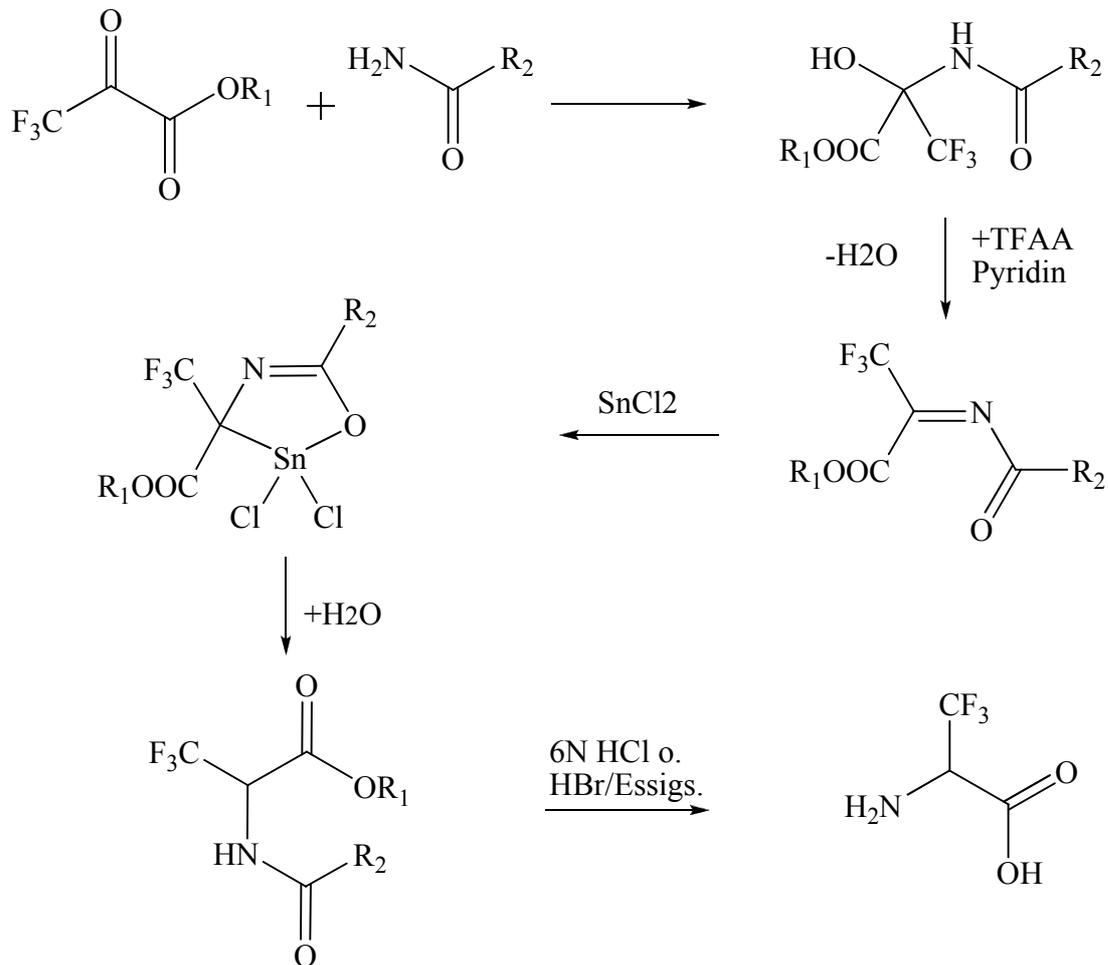


Abb. 1-10

Darstellung von Trifluoralanin (BURGER)

Jedoch gibt es in dieser Reaktionssequenz auch einige kritische Punkte. So gibt es keinen direkten Zugang zu den N-Acyliminen, sondern nur den Weg über die Halbaminale, die unter Bedingungen wie Trifluoressigsäureanhydrid/ Pyridin dehydratisiert werden müssen. Auf Grund der großen Stabilität der N,O-Halbacetale ist das N-Acylimin auch sehr hydrolyseempfindlich, weshalb alle Reaktionen unter Ausschluss von Feuchtigkeit durchgeführt werden müssen. Weitere problematische Punkte sind, dass das N-Acylimin mit teurem Natriumborhydrid oder Zinn(II)-chlorid reduziert und die Aminoschutzgruppe abgespalten werden muss, bevor man Trifluoralanin erhält.

Einen ähnlichen Ansatz wie BURGER verfolgten 1997 SOLOSHONOK³⁶ und KUKHAR. In ihrer Synthese setzten sie Trifluorpyruvat mit N-(1-Phenyl)ethylamin direkt zum entsprechenden Imin (Abb. 1-11) um, ohne Halbaminale als Zwischenprodukt zu erhalten. Der Grund dafür ist, dass die Einführung der Methylgruppe die Stabilität des N,O-Halbacetals stark vermindert und N-(1-Phenyl)ethylamin (**b**) im Gegensatz zu Benzylamin (**a**) direkt zum Imin reagieren kann. Der Effekt der Methylgruppe ist dabei eher elektronischer, als sterischer Natur, was dadurch veranschaulicht wird, dass auch Anilin³⁷ und 2,4,6-Trimethylanilin³⁸ mit Trifluoralaninpyruvat zu den korrespondierenden Iminen reagieren.

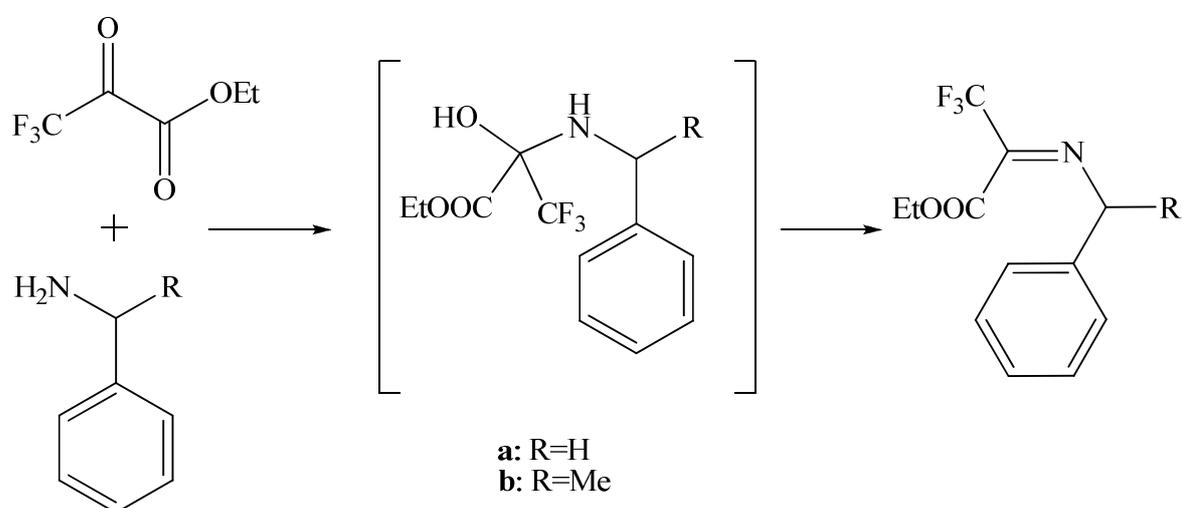


Abb. 1-11

Bildung und Stabilität der Halbaminale bzw. Imine

In weiteren Verlauf der Reaktion muss das entstanden Imin nicht mehr reduziert werden, sondern wird mit Hilfe einer Base (Triethylamin) zu seinem Isomer umgelagert (Abb. 1-12). Die bei diesem 1,3-Protonen-Transfer entstehende Schiff'sche Base kann sehr leicht hydrolysiert werden und man erhält den Trifluoralanin bzw. -ester.

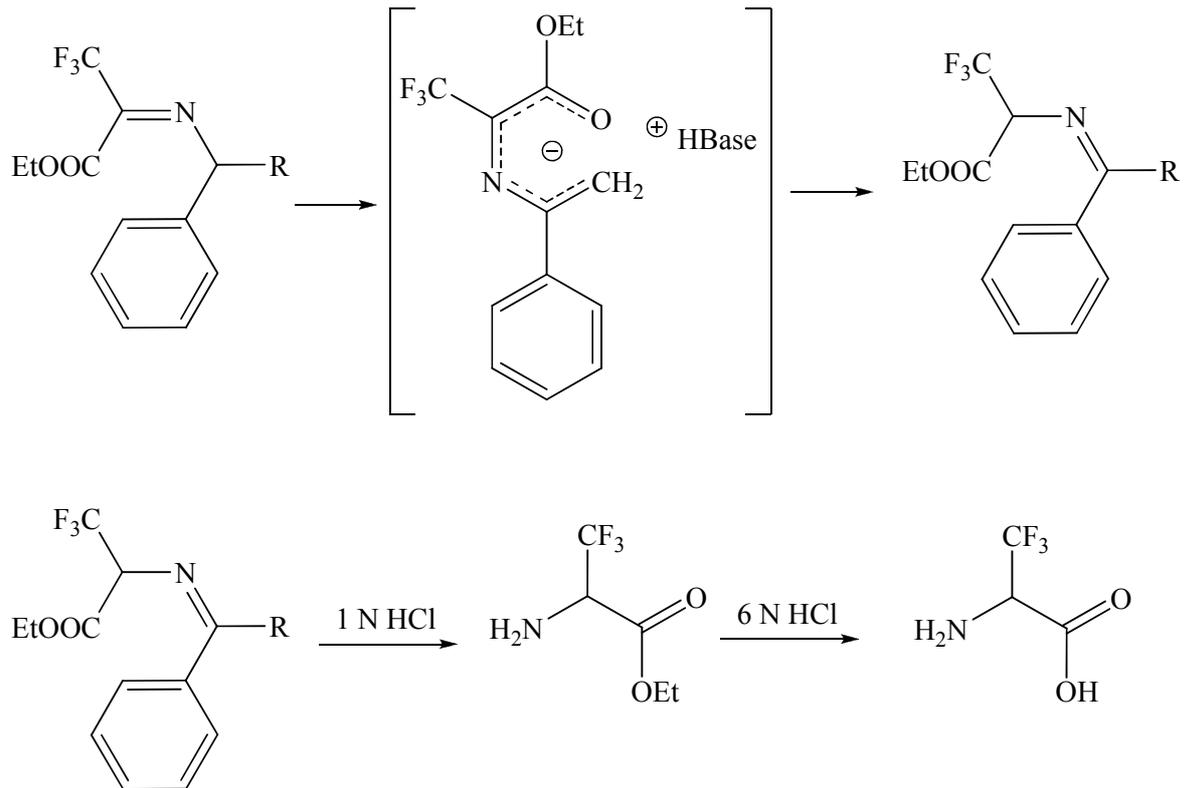


Abb. 1-12

1,3-Protonen-Transfer und anschließende Hydrolyse

Da die vorgestellten Synthesen nur racemische Perfluoramino-säuren liefern, jedoch im Bereich der Aminosäuren eine enantioselektive Synthese äußerst wichtig ist, wurden auch hierfür verschiedene Möglichkeiten gesucht³⁹. Ein Syntheseweg verläuft über eine Strecker-ähnliche Reaktion, welche stereoselektiv durchgeführt wird. Zu diesem Zweck setzte HUGENOT⁴⁰ ein Oxazolidin mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Trimethylsilylcyanid um (Abb. 1-13) und erhielt eine Vorstufe mit einer Diastereomerenanreicherung von 60%.

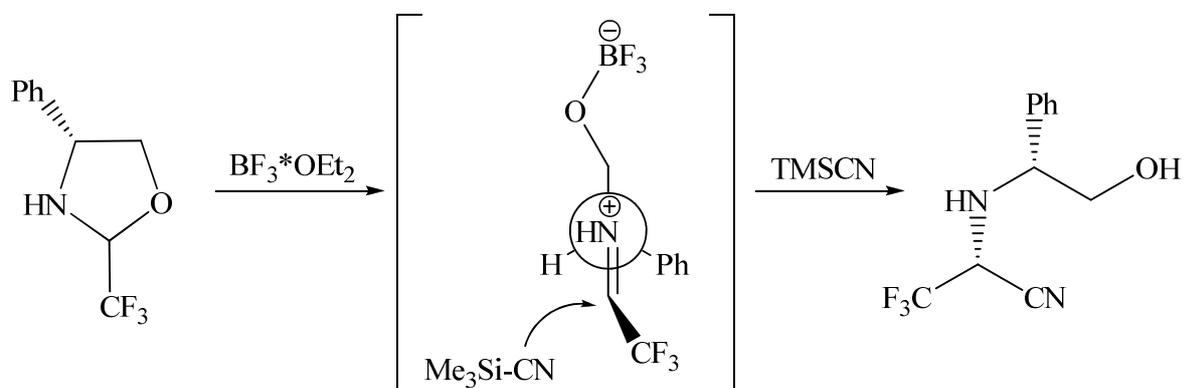


Abb. 1-13

Nach dem Trennen der Diastereomere konnte mit Hilfe von Blei(IV)-acetat als Zwischenstufe das Imin gebildet werden, welches sich mit 6 N HCl hydrolysieren lässt (Abb. 1-14).

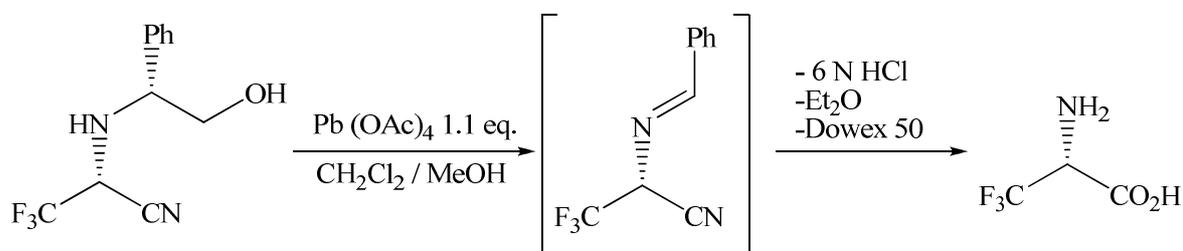


Abb. 1-14

Ein Problem bei dieser Synthese ist jedoch, dass der pH-Wert bei der Reinigung über den Ionentauscher zu hoch ist und ein Teil des Trifluoralanins racemisiert. Dadurch wird nur eine Enantiomerenreinheit von 65 % erreicht. In anderen Arbeiten⁴¹ aus diesem Arbeitskreis wird (S)-N-(1-Phenyl)ethylamin als chirales Auxiliar verwendet, was zu ähnlichen Ergebnissen führt.

Ein weiterer interessanter Ansatz ist eine Lösemittel-kontrollierte Strecker-Reaktion, die von LU und WANG⁴² beschrieben wird. Lu greift bei dieser Synthese der entsprechenden α -trifluorierten Aminosäuren auf chirale Sulfinimine als Auxiliar zurück (Abb. 1-15). Wie oben werden auch in diesem Fall trifluorierte Ketone als Vorläufer für das *N*-*tert*-Butylsulfinylketimin eingesetzt.

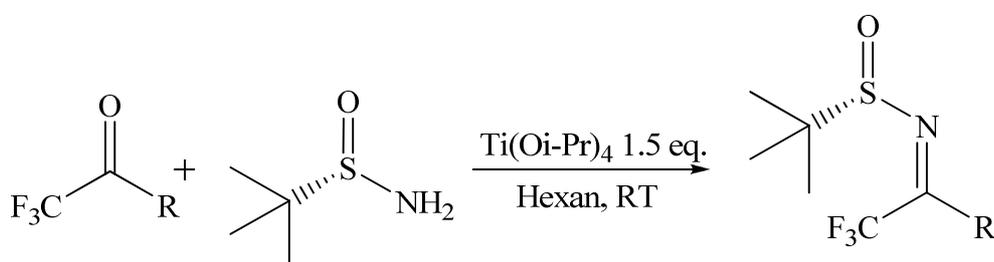


Abb. 1-15

Bei der anschließenden Strecker-ähnlichen Umsetzung (Abb. 1-16) mit TMSCN zum Nitril kann durch die Wahl des Lösemittels die Reaktion stereoselektiv beeinflusst werden. Verwendet man Hexan, so erhält man den Vorläufer der *S*-Aminosäure (bis 98% de), bei DMF den der *R*-Aminosäure (90% de).

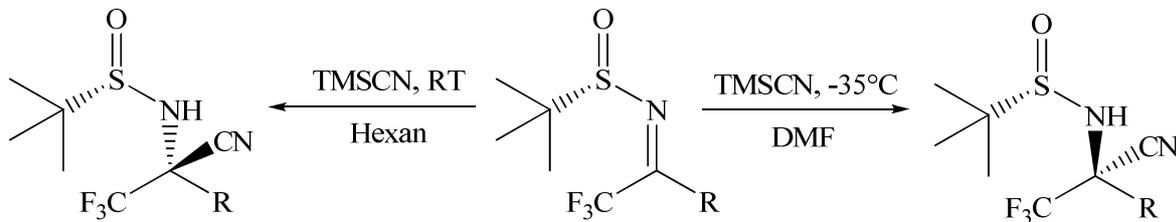


Abb. 1-16

Im letzten Schritt wird das Nitril zur Säure hydrolysiert (Abb. 1-17).

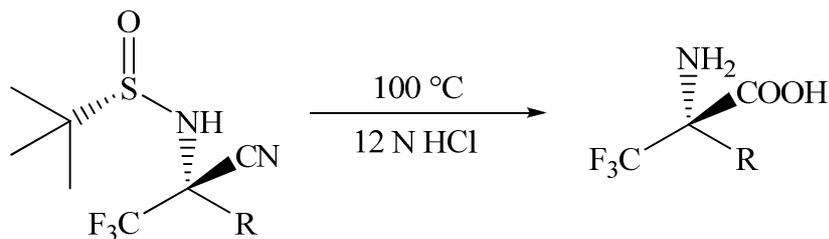


Abb. 1-17

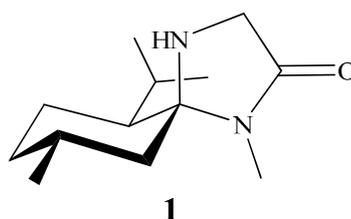
Problematisch an dieser Reaktion ist, dass das *N*-*tert*-Butylsulfinylketimin schon bei seiner Isolierung teilweise hydrolysiert und schnell weiter eingesetzt werden muss. Auch die Darstellung des (*R*)-*tert*-Butylsulfinamid als chiraalem Auxiliars bedarf einer zweistufigen Synthese⁴³, die eine katalytische asymmetrische Oxidation beinhaltet.

Neben diesen exemplarisch aufgeführten Synthesewegen gibt es mittlerweile noch einen Vielzahl weiterer Synthesestrategien, die aber fast alle von Bausteinen ausgehen, in denen die Fluormoleküle bereits vorhanden sind. Für einen umfassenden Einblick sei an dieser Stelle auf einen neuen Übersichtsartikel⁴⁴ verwiesen.

2. Aufgabenstellung

2.1 Hintergrund

Im Rahmen seiner Doktorarbeit stellte BRINKMANN⁴⁵ aus dem hiesigen Arbeitskreis 1992 eine Methode zur asymmetrischen Synthese von α -substituierten Aminosäuren vor. Die Methode beruht auf der Bildung eines spirocyclischen *N,N*-Acetals aus Glycinmethylamid und Menthon als chiraalem Auxiliär.



MMI o. Menthosan

Abb. 2-1

Dieses Menthylidenmethylimidazolidinon, kurz MMI oder Menthosan **1** genannt (Abb. 2-1), kann leicht in verschiedene Derivate, wie *N*-formylgeschütztes MMI **2**, MMI-Nitron **3**, und MMI-Imin **4**, überführt werden und erweist sich so als ein sehr wertvoller Aminosäurebaustein, der sowohl als Anionen- als auch als Kationenäquivalent zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren genutzt werden kann (Abb. 2-2)⁴⁶⁻⁵².

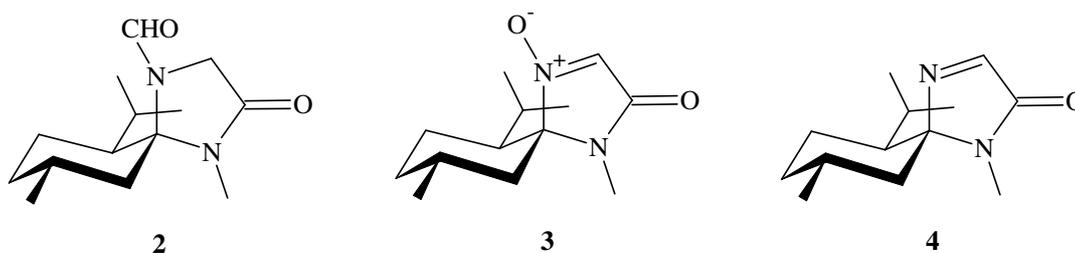


Abb. 2-2

N-formylgeschütztes MMI, MMI-Nitron, MMI-Imin

Insbesondere das MMI-Nitron eignet sich für eine Vielzahl von Synthesen, die zu α -substituierten Aminosäuren und Hydroxyaminosäuren sowie zu α,α -disubstituierten Aminosäuren führen. Die Einführung der Seitengruppe gelingt dabei sowohl auf nukleophilem Wege als auch durch radikalische Substitution bzw. Addition (Abb. 2-3).

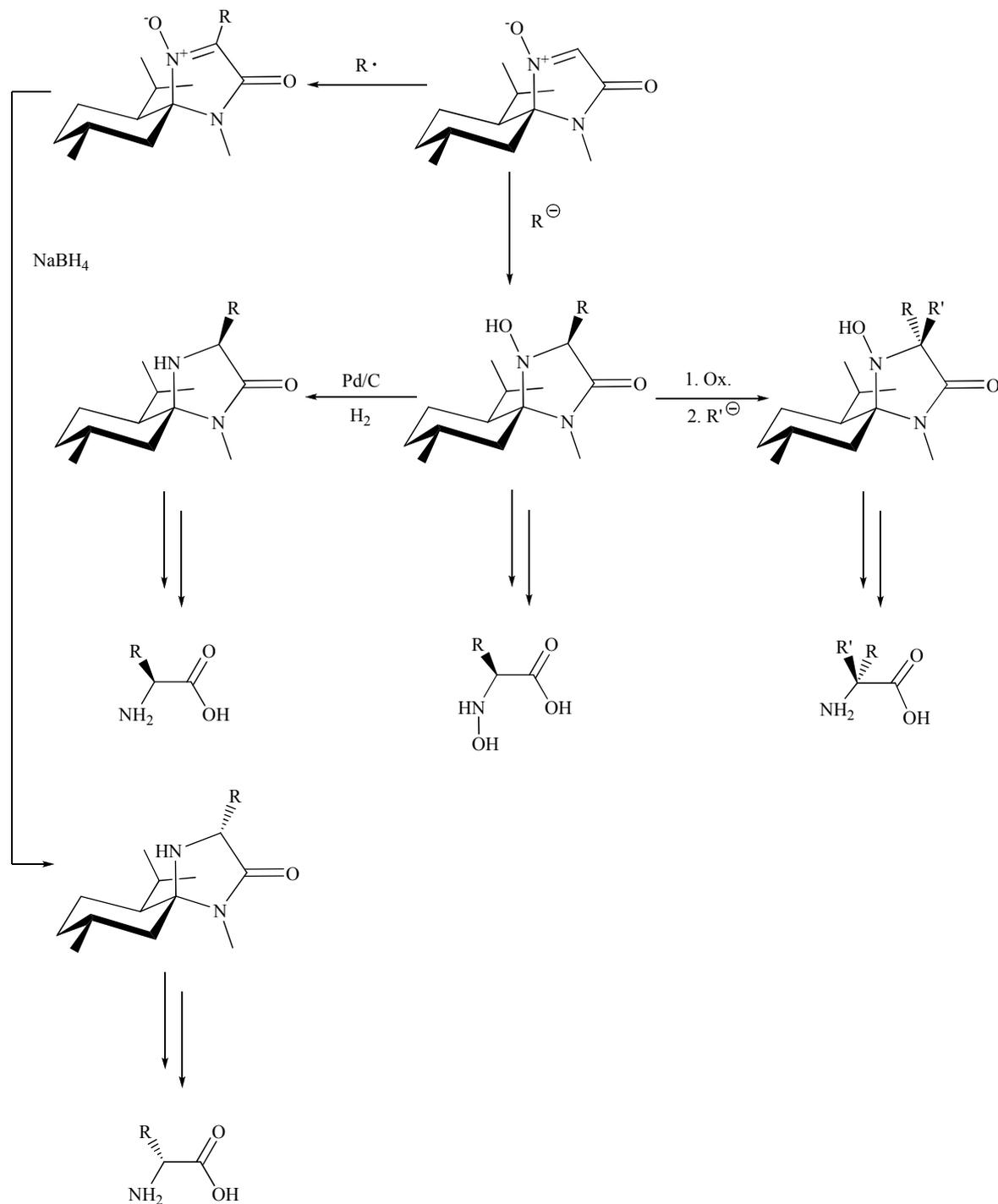


Abb. 2-3

Reaktionsmöglichkeiten des MMI-Nitron

Neben der Verwendung von MMI als spirocyclischen Glycinbaustein wurde zur Synthese der entsprechenden anderen Enantiomere der Aminosäuren von MATTHÄUS⁴⁹ das ent-MMI **5** synthetisiert. Später wurde von STRALLA⁵³ und KOTTHAUS⁵⁴ das iso-MI **6** synthetisiert, welches den Vorteil hat, dass unterschiedlichste Schutzgruppen Verwendung finden können (Abb. 2-4).

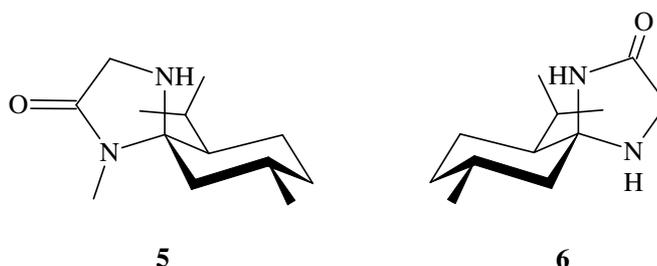


Abb. 2-4

ent-MMI und iso-MI

2.2 Problemstellung der vorliegenden Arbeit

Wie schon oben beschrieben, basieren die meisten enantioselektiven Synthesen trifluormethylierter Aminosäuren auf der Verwendung trifluormethylierter Vorstufen, wie Trifluorbrenztraubensäure, trifluormethylierten Ketonen oder Fluoral und nur in sehr wenigen Darstellungsmethoden wird die Trifluormethylgruppe in ein Molekül eingeführt. Auf Grund dieser Tatsache und des schnell ansteigenden Interesses an unnatürlichen perfluorierten Aminosäuren in der Biochemie ist es von Interesse, die Möglichkeit der asymmetrischen Synthese über die nukleophile oder elektrophile Einführung der Trifluormethylgruppe in einen der Mentosanbausteine (vgl. Abb. 2-1) zu untersuchen. Des Weiteren soll überprüft werden, ob sich neben der nukleophilen und radikalischen Addition bzw. Substitution noch weitere Zugänge zu Aminosäurevorstufen finden bzw. sich bekannte Zugänge verbessern lassen.

Das Thema wurde anhand folgender Fragen bearbeitet:

- Ist eine nukleophile, elektrophile oder radikalische Einführung der Trifluormethylgruppe in das MMI-Nitron- System möglich?
- Wie verhält sich das trifluormethylierte MMI-Nitron bzw. Derivate in weiteren Syntheseschritten?
- Können durch Deprotonierung des MMI-Nitrons ohne weiteres fluoriierte Reste in einer elektrophilen Substitution eingeführt werden?
- Welche Base eignet sich für die Deprotonierung?
- Welche Elektrophile lassen sich mit dem MMI-Nitron umsetzen?
- Kann der gute stereochemisch dirigierende Effekt des Menthons in spirocyclischen Verbindungen in einem nicht hydrolysierbaren Organokatalysator umgesetzt werden?
- Können auch α -substituierte-Trifluormethyl-MMI-Derivate synthetisiert werden?
- Ist es möglich auf dieser Basis ein trifluormethyliertes N,N-Acetal als effizientes chirales Derivatisierungsreagenz für Amine und Aminosäuren zu realisieren?
- Lässt sich dieses chirale Derivatisierungsreagenz praktikabel als Fluorsonde in der ^{19}F -Spektroskopie zur Bestimmung von Enantiomerenreinheiten (ähnlich der Moshersäure) verwenden?
- Ist dieses Reagenz im Vergleich zur Moshersäure konkurrenzfähig?

3. Durchführung

3.1 Untersuchungen zur Einführung einer Trifluormethylgruppe am MMI-Nitron

Ein Ziel dieser Arbeit ist eine Trifluormethylgruppe in den Mentosanbaustein einzuführen, um so einen potenten Vorläufer zur Gewinnung fluorierter Aminosäuren zu erhalten. Da MATTHÄUS in seiner Arbeit zeigte, dass es möglich ist, aus verschiedenen Aminosäuren ein substituiertes Mentosansystem aufzubauen, stellte sich die Frage, ob dies auch mit Trifluoralanin gelingt. Nach der Synthese von Trifluoralaninamid wurde versucht, dieses mit Menthon umzusetzen, was aber aus mehreren Gründen nicht erfolgreich war. So ist zum einen die Synthese auf größere Ansätze (500 mmol) ausgelegt. Trifluoralanin ist aber nicht in diesen Maßstäben verfügbar (1g ~ 500€) und die Synthese kleiner Ansätze war nur unbefriedigend durchzuführen, da sie eine Reihe von Umkristallisationen und Destillationen beinhaltet (vgl. 5.2.1). Der andere Grund liegt in den chemischen Eigenschaften der Aminogruppe des Trifluoralanins. Diese wird sehr stark durch den elektronenziehenden Effekt der Fluoratome beeinflusst und verliert einen großen Teil ihres nucleophilen Charakters, wodurch eine Reaktion mit dem Menthon verhindert wird.

Da dieser "einfachste" Zugang verwehrt blieb wurde im Rahmen dieser Arbeit nach Möglichkeiten gesucht, die Trifluormethylgruppe in das bereits synthetisierte Mentosansystem (vgl. Abb. 2-1) bzw. seinen Derivaten (vgl. Abb. 2-2) einzuführen.

Auf Grund der Tatsache, dass die chirale Induktion der Stereochemie durch den Menthylrest des MMI erfolgt bzw. diese bei den folgenden Syntheseschritten festgelegt wird, wurde in diesem Teil der Arbeit auf die Anwendung von stereoselektiver Trifluormethylierungsmethoden verzichtet.

3.1.1 Nukleophile Trifluormethylierung

Im hiesigen Arbeitskreis wurden bereits eine Reihe von Untersuchungen zur Einführung von perfluorierten Alkylresten in das Menthosansystem durchgeführt. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit gelang VOGT⁴⁶ die Addition von Perfluorhexyllithium in 2 %iger Ausbeute, jedoch führte der Versuch der nukleophilen Einführung der CF₃-Gruppe mittels Trifluormethyltrimethylsilan nicht zum Erfolg (Abb. 3-1).

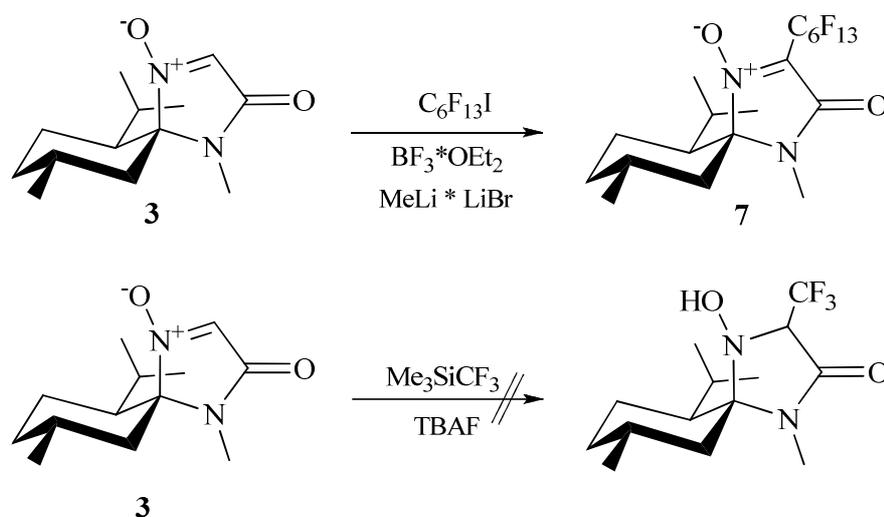


Abb. 3-1

Da Trifluormethyltrimethylsilan (auch Ruppert-Prakash-Reagenz^{*55,56}) aufgrund seiner Anwendbarkeit und Handhabung das Reagenz der Wahl für nukleophile Trifluormethylierungen ist, wurden weitere Versuch unternommen, es für die Trifluormethylierung vom MMI-Nitron zu verwenden.

Mechanistisch gesehen ist die Trifluormethylierung mit TMS-CF₃ eine Kettenreaktion, die durch die Zugabe eines Initiators gestartet wird. Als Initiator dienen dabei meist verschiedenen Fluoridquellen, wie z.B. CsF, TMAF, TBAF oder TBAT. Bei dieser Fluorid-Initiierung bilden sich in Abhängigkeit der zugesetzten Fluoridmenge zwei reaktive Zwischenstufen (Abb. 3-2), die als CF₃⁻-Donor bzw. Start der Kettenreaktion fungieren können⁵⁷.

* Ruppert synthetisierte 1984 in einer 3-Komponenten-Reaktion TMS-CF₃ aus (Et₂N)₃P, CF₃Br und TMSCl. Erst 1989 erkannte Prakash die vielfältigen Möglichkeiten, welche TMS-CF₃ bei der nukleophilen Trifluormethylierung bietet.

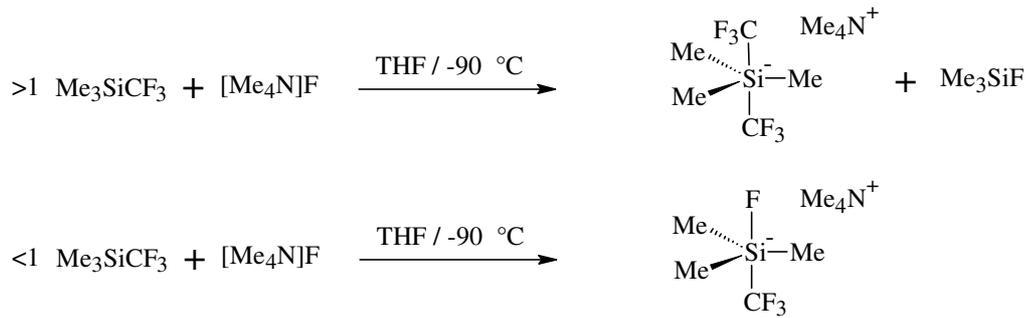


Abb. 3-2

Der vorgeschlagene Mechanismus (Abb. 3-3)⁵⁸ der Kettenreaktion von TMS-CF₃ mit Carbonylverbindungen sieht vor, dass sich zuerst das Alkoholat und Fluortrimethylsilan bildet. Dieses Alkoholat aktiviert wiederum das nächste TMS-CF₃-Molekül und setzt so die Kettenreaktion fort. Der als Zwischenstufe entstandene Trifluormethylsilylether wird durch eine saure Aufarbeitung (4 N HCl) zu dem gewünschten trifluormethylierten Alkohol hydrolysiert.

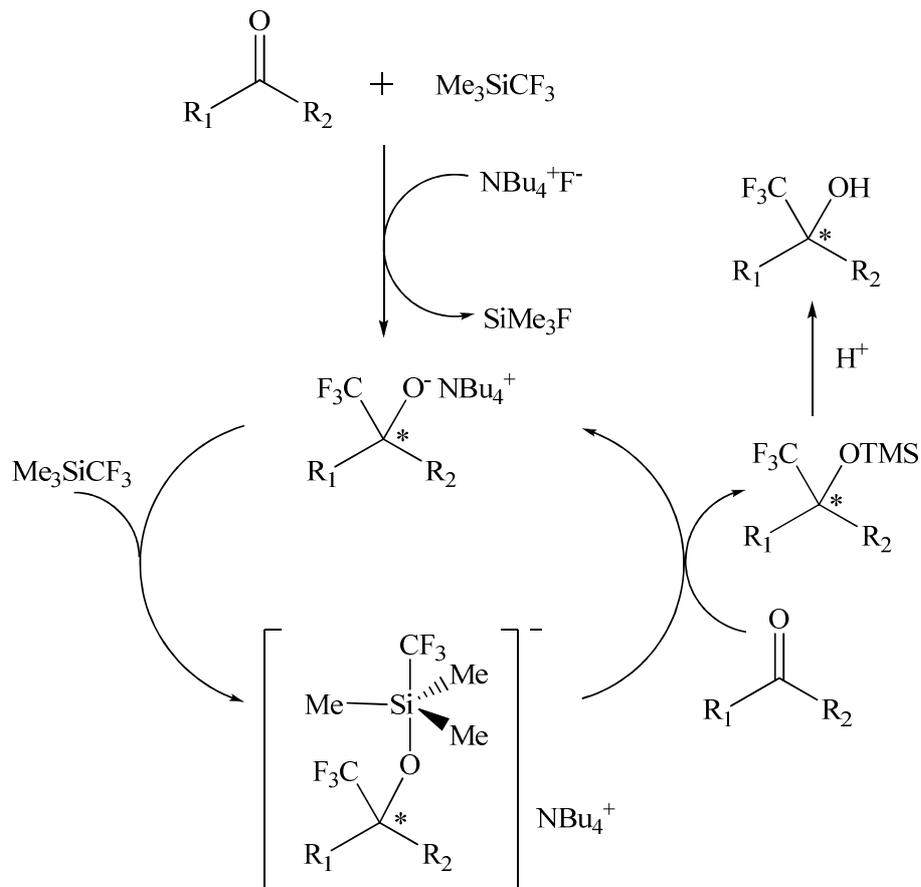


Abb. 3-3

Katalysezyklus der Fluorid-induzierten Trifluormethylierung

Da diese Trifluormethylierungsmethode bereits bei einer Vielzahl von Elektrophilen⁵⁹ (Ketone, Aldehyde, Ester, Imide, Lactone, aktivierte Imine, Nitron) angewendet wurde, wurde die obige Reaktion mit MMI-Nitron **3** sowie mit iso-MI-Imin **8** durchgeführt. Als F⁻-Quelle zur Initiation der Reaktion wurden CsF, TMAF und TBAF verwendet, aber in allen Fällen führte sie nicht zum Erfolg (Abb. 3-4), obwohl Kontrollversuche mit Ketonen positive Ergebnisse erbrachten. Bei der Verwendung von TBAT, welches als eine der wenigen nicht hygroskopischen Fluoridquellen bei der Trifluormethylierung gilt, entstand ebenfalls kein Produkt.

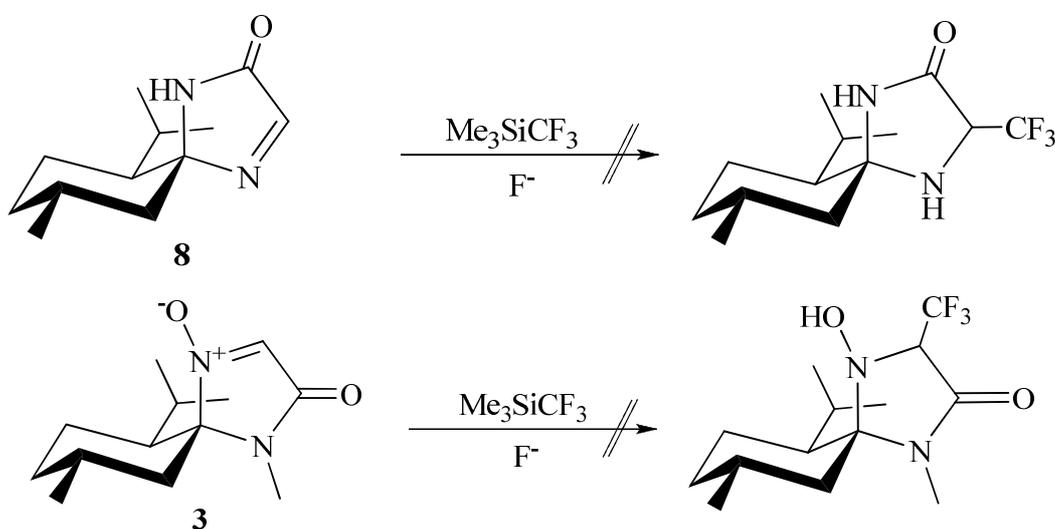


Abb. 3-4

Bei der Reaktion des MMI-Nitrons konnten nach der Aufreinigung durch Säulenchromatographie zwei nicht in dieser Menge erwartete Produkte isoliert werden. Bei den Produkten handelte es sich um Dimere des Menthosansystems (Abb. 3-5).

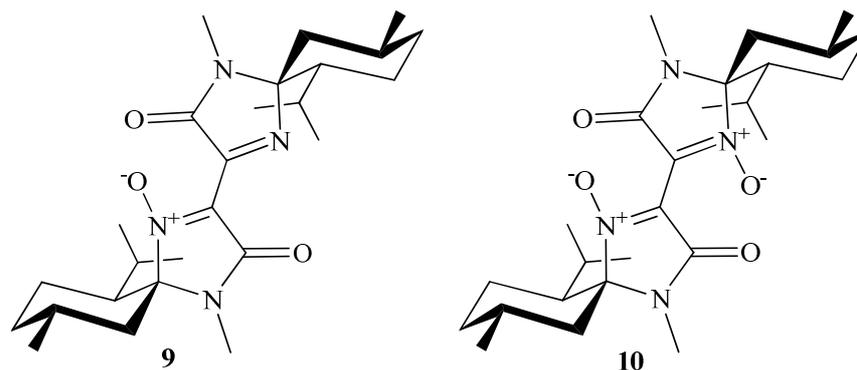


Abb. 3-5

Verbindung **9** wurde bereits von GRUNDLER und Verbindung **10** in der eigenen Diplomarbeit synthetisiert und charakterisiert.

Der Grund für diese Unreaktivität ist auf die, im Vergleich zur Sauerstoff-Silicium-Bindung, labile und schwache Stickstoff-Silicium-Bindung der Zwischenstufe zurückzuführen. Dadurch gelangt das sehr instabile Amin-Anion nicht in den Katalysezyklus und zerfällt wieder zum Imin und einem hoch reaktiven CF_3 -Fragment, das aus dem Reaktionsmedium ein Proton abstrahieren kann. Dies würde auch die Dimerisierung der Edukte erklären. Eine Dimerisierung wäre aber ebenfalls über einen radikalischen Reaktionsmechanismus vorstellbar, in dem das CF_3 -Fragment Radikale generiert. Das Di-Nitron **10** bildet sich wie bei der radikalischen Addition (vgl. Abb. 3-25) durch Disproportionierung.

Basierend auf den zuvor erläuterten Problemen fand sich in der Literatur⁶⁰ ein weiterer Ansatz. Durch den Zusatz eines geeigneten Elektrophils wurde das Amin-Anion abgefangen, um eine Zersetzung zu verhindern und die Reaktion so zu begünstigen. Als Elektrophil wurde *N*-Trimethylsilylimidazol verwendet, da es mit dem Amin-Anion, aber nicht (oder langsamer) mit Fluorid oder Trifluormethylanionen reagiert und das zurückbleibende Anion nicht bei der Trifluormethylierung stört. Auch hier erwies sich das MMI-Nitron und iso-MI-Imin als zu unreaktiv und es wurde keinerlei Umsetzung beobachtet.

Eine andere Methode, die Trifluormethylierung mit TMS-CF_3 zu initiieren, ist die Verwendung einer anderen Lewis-Säure. Dabei kann es sich z.B. um die Alkoholate⁶¹, Phosphine⁶², Amin-N-Oxide⁶³ oder Acetate⁶⁴ handeln.

Eine dieser nukleophilen Trifluormethylierungen, die dann auch am Menthosansystem getestet wurde, ist eine für Nitrone beschriebene Methode⁶⁵. Diese Methode zur Darstellung von α -(Trifluormethyl)hydroxylaminen aus den entsprechenden Nitronen verwendet Kalium-*tert.*-butoxid als anionischen Initiator (Abb. 3-6).

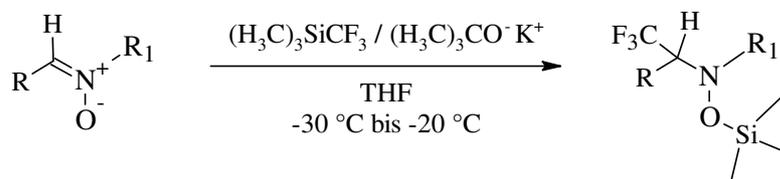


Abb. 3-6

Der vollständige Umsatz des Nitrons erfordert die Zugabe einer Suspension von Kalium-*tert.*-butoxid in THF in kleinen Portionen und regelmäßigen Zeitabständen. Der Vorteil dieser Synthese ist, dass nach dem angenommenen Mechanismus eine Addition an das Nitron stattfindet und so die Bildung der labilen Stickstoff-Silicium-Bindung nicht erforderlich ist. Stattdessen wird die Reaktion durch die Bildung einer starken Sauerstoff-Silicium-Bindung positiv beeinflusst. (Abb. 3-7)

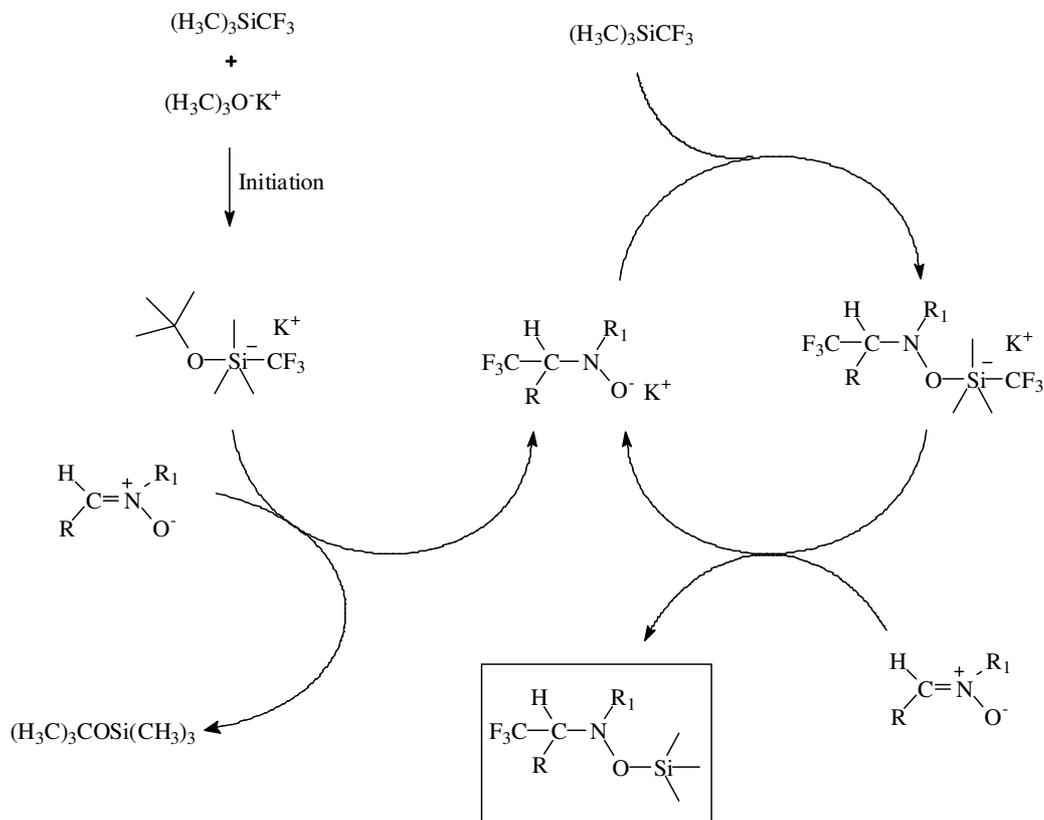


Abb. 3-7

Aber auch mit dieser Reaktionsvariante blieb die Trifluormethylierung des MMI-Nitrons ohne Erfolg. Das MMI-Nitron wurde bei der Reaktion zwar vollständig umgesetzt, aber nicht nach dem erwarteten Reaktionsmechanismus. Durch die Zugabe des Kalium-*tert.*-butoxids wurden die Reaktionsbedingungen zu basisch, so dass das MMI-Nitron **3** deprotoniert wurde. Durch die im Reaktionsmedium befindlichen Trimethylsilyl-Gruppen folgte ein elektrophiler Angriff und es entstand das trimethylsilierte Nitron (Abb. 3-8).

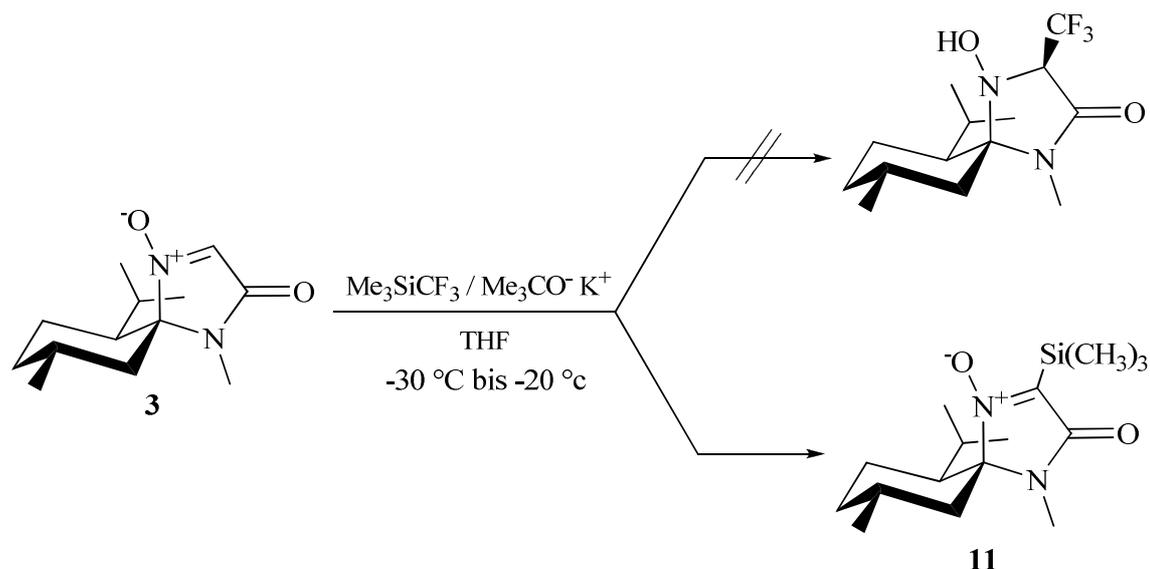


Abb. 3-8

Da andere Initiatoren, wie Natriumacetat und Triphenylphosphin auch keine Umsetzung ergaben, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die nukleophile Trifluormethylierungsreaktion mit Trifluormethyltrimethylsilan und den verschiedenen Initiatoren unter Anwendung üblicher Reaktionsabläufe am Menthosansystem nicht durchführbar ist. Im Unterschied zu den Menthosan-Derivaten handelt es sich in der Literatur fast ausschließlich um α,N -Diarylimine und α,N -Diarylnitron, bei denen die aromatische Gruppe am Stickstoffatom und am α -Kohlenstoffatom den elektrophilen Charakter des Imin- bzw. Nitron-Kohlenstoffatoms begünstigt. Das Fehlen einer solchen Gruppe kann die Ursache für die schlechtere Reaktivität des iso-MI-Imins und MMI-Nitrons sein. Die gleiche schlechte Reaktivität wurde auch in der obigen Literatur für alkylsubstituierte Nitron bzw. alkylsubstituierte α -Arylnitron und N -Arylnitron beschrieben.

Ein anderes nukleophiles Trifluormethylierungsmittel ist Phenyltrifluormethylsulfoxid bzw. -sulfon, welchen von YOKOYAMA⁶⁶ und MOCHIDA als effektives Reagenz vorgestellt wurde. Sie verwendeten jedoch Et_3GeNa als nukleophilen Aktivator. Erst Prakash⁶⁷ präsentierte eine effiziente Methode, indem er wiederum Kalium-*tert.*-butoxid zur Induktion der Trifluormethylierung verwendete (Abb. 3-9).

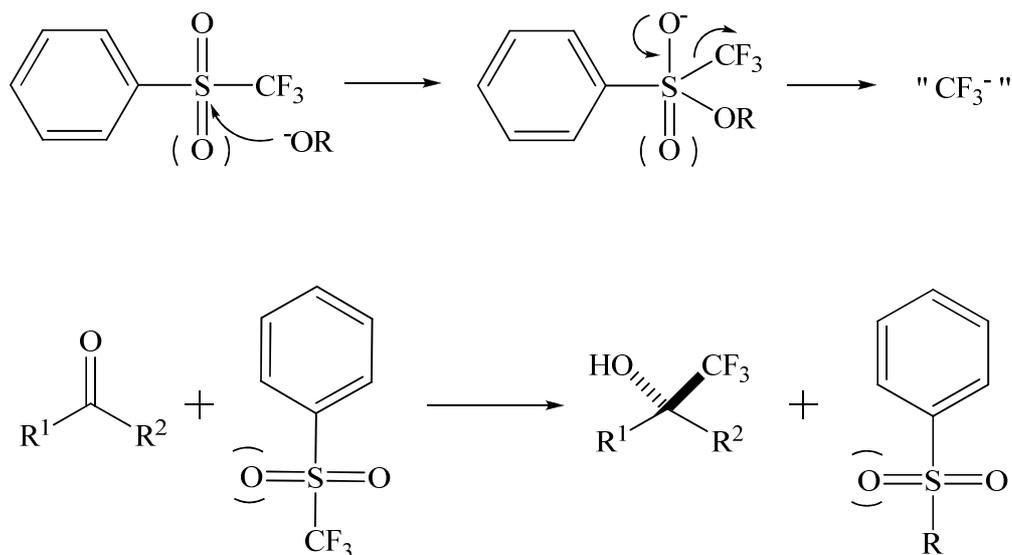


Abb. 3-9

Die Anwendung dieser alternativen CF_3 -Quelle auf die Trifluormethylierung der MMI-Nitrons lieferte jedoch wieder nur das von GRUNDLER beschriebene Dimer der MMI-Nitrons (Abb. 3-3). Da dies auch bei ähnlichen Bedingungen unter Verwendung von Trifluoracetophenon⁶⁸ als CF_3 -Quelle (Abb. 3-10) geschah, ist davon auszugehen, dass die Basizität von Kalium-*tert.*-Butylat bereits ausreicht das MMI-Nitron zu deprotonieren und so eine Dimerisierung zu erlauben.

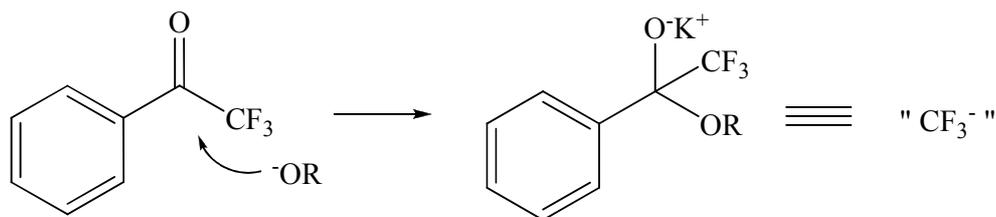


Abb. 3-10

Die letzte "nukleophile" Trifluormethylierung, die am MMI-Nitron getestet wurde, beruht auf einer kupferkatalysierten Reaktion eines Elektrophils mit Natriumtrifluoracetat. Die ersten erfolgreichen Versuche hierzu geschahen bereits in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts mit Halogenaromaten als Elektrophil⁶⁹. Mechanistisch wurde dabei vermutet, dass es sich um keine radikalische, sondern um eine nukleophile Reaktion handelt. Diese Vermutung wurde durch Hammett Plots⁷⁰ verschieden para-substituierter Iodbenzole untermauert und ist auch aus anderen Kupfer katalysierten nukleophilen aromatischen Substitutionen bekannt.

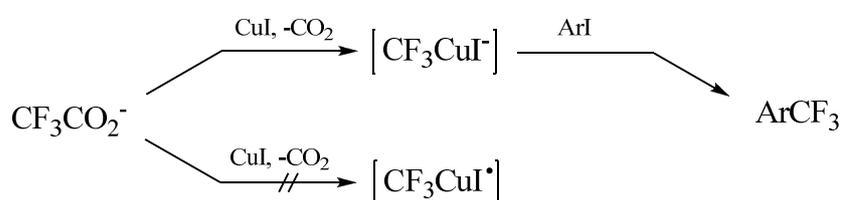


Abb. 3-11

Da diese Reaktion später von CHANG⁷¹ und CAI auf verschiedene Ketone angewandt wurde (Abb. 3-12), lag es nah, sie ebenfalls am MMI-Nitron **3** anzuwenden.

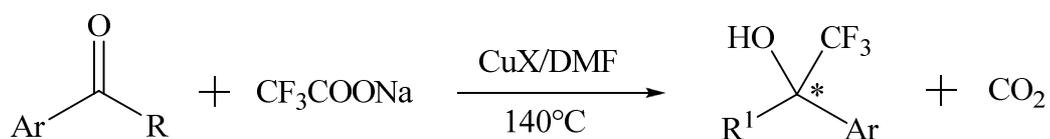


Abb. 3-12

Es musste aber auch hier festgestellt werden, dass kein gewünschtes Produkt entstand, sondern ausschließlich eine Reduktion zum MMI-Imin statt fand.

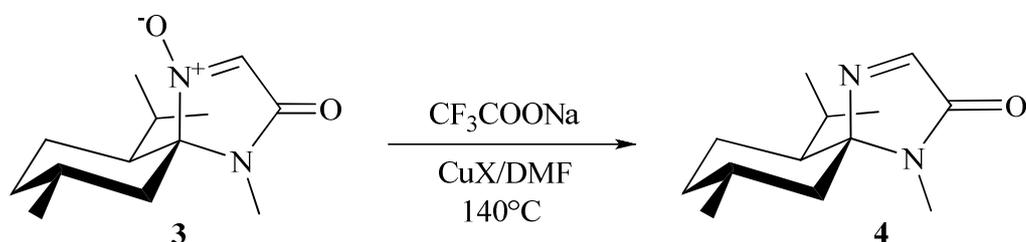


Abb. 3-13

Um auszuschließen, dass die verwendeten Kupfer-(I)-salze für die Reduktion des Nitrons verantwortlich sind, wurden eine Reihe weiterer Versuche unternommen, in denen sie durch Kupfer-(II)-salze, welche diese Reaktion ebenfalls katalysieren, ersetzt wurden. Auch wurde ganz auf Kupfer verzichtet und das Lösemittel variiert (NMP/DMF), jedoch änderte sich am Reaktionsablauf nur, dass ohne Kupfer die Reduktion etwas langsamer verläuft. Was genau die reduzierende Spezies in dieser Reaktion ist, ist noch unklar, jedoch sollte diese Reaktion im späteren Verlauf der Arbeit noch von Nutzen sein. Ein möglicher Mechanismus (Abb. 3-14) der Reaktion ist, dass sich nach einer kupferinduzierten Decarboxylierung aus dem CF₃⁻-Anion ein Difluorcarben bildet, welches das Nitron angreift. Für diesen Mechanismus spricht, dass auch in anderen Reaktionen in denen CF₃⁻-Anionen vorkommen, ein Teil des Nitrons **3** bzw. des trifluormethylierten Nitrons **16** zum entsprechenden Imin reduziert wird.

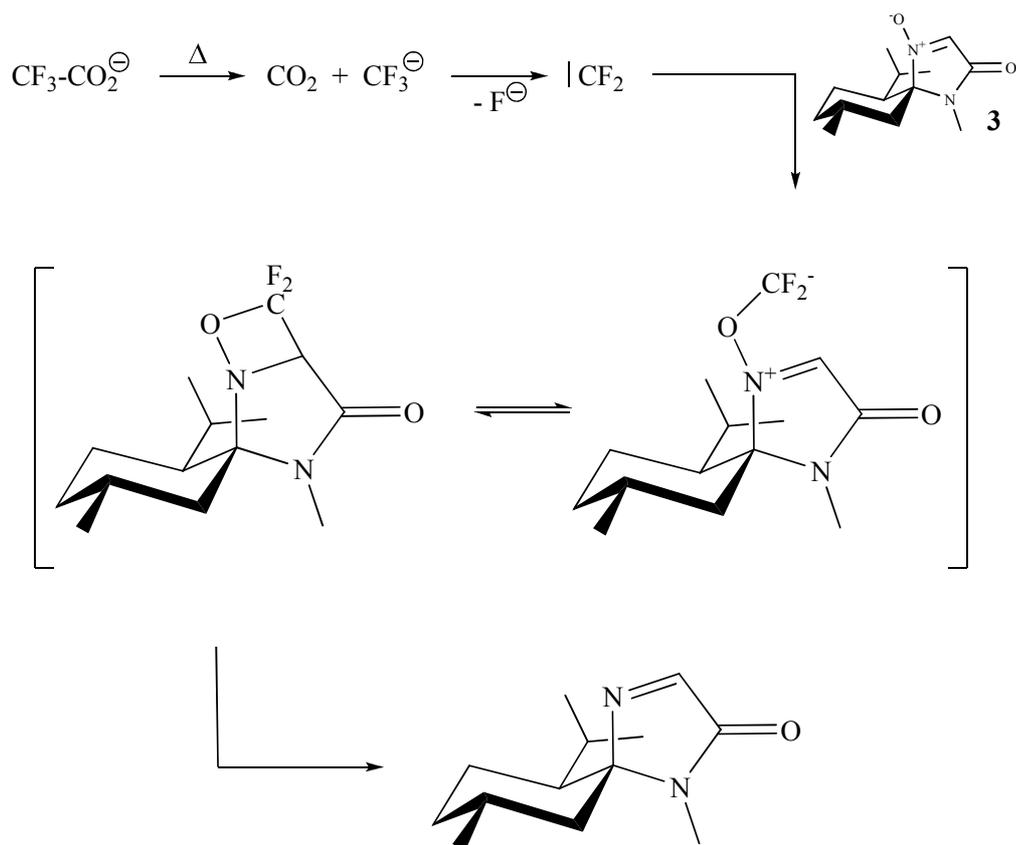


Abb. 3-14

Möglicher Mechanismus der Reduktion des MMI-Nitron **3** durch Natriumtrifluoroacetat

3.1.2 Radikalische Trifluormethylierung

Ein anderer Zugang, der bereits schon früher in Betracht gezogen wurde, war die Addition von perfluorierten Radikalen an das MMI-Nitron **3**. Hierzu machten GRUNDLER⁴⁷ und KIRSCHBAUM⁵⁰ unterschiedliche Versuche der Radikalgenerierung. GRUNDLER stellte fest, dass die oxidative Radikalgenerierung ausgehend von Trifluoressigsäure mit Kaliumperoxodisulfat nicht zum gewünschten Ergebnis führte.

Weitere Untersuchungen von KIRSCHBAUM konzentrierten sich auf eine wichtige Methode zur Erzeugung von Perfluoralkylradikalen, die chemische Reduktion von Perfluoralkylhalogeniden. Hierzu beschrieb er eine Vielzahl von Varianten, die am MMI-Nitron erprobt wurden (Abb. 3-15).

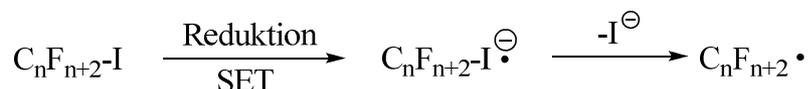


Abb. 3-15

Einige dieser Methoden lassen sich nur schwer von metallorganischen, d.h. anionischen Methoden abgrenzen. Sehr oft wurde unter BARBIER-Bedingungen⁷² gearbeitet, wodurch die Möglichkeit bestand, dass die Reduktion nicht auf der Stufe des Radikals stoppte, sondern auch die entsprechenden Anionen gebildet wurden. Von einer Vielzahl an getesteten Reduktionssystemen erwies sich aber nur ein System als funktionierend. Dieses System bestand aus dem Einsatz von Zink unter Anwesenheit eines Vitamin B₁₂ analogen Co(III)-Komplexes, wobei als eigentlich reduzierende Spezies der Co(I)-Komplex fungiert. Die Besonderheit an diesem Verfahren ist, dass das so gebildete Radikal nicht als freies Radikal vorliegt, sondern in Form eines Radikalpaares bzw. Co(III)-Perfluoralkylkomplexes stabilisiert wird⁵⁰.

Mit dieser Methode gelang es folgende perfluorsubstituierte MMI-Imine in geringen Ausbeuten zu synthetisieren.

MMI-Imin	-(CF ₂) ₃ CF ₃	-(CF ₂) ₅ CF ₃	-(CF ₂) ₇ CF ₃
Ausbeute [%]	26	19	28

Tab. 3-1

Neben der reduktiven Radikalgenerierung gelang es KIRSCHBAUM auch, mit Hilfe der thermischen Radikalgenerierung einen Zugang zu perfluorierten MMI-Derivaten zu finden. Dabei machte er sich zunutze, dass Perfluoralkyliodide bei 130 °C unter homolytischer Spaltung der Kohlenstoff-Iodbindung zerfallen und die so erhaltenen Radikale an das MMI-Nitron **3** addiert werden bzw. eine Substitutionsreaktion eingehen (Tab. 3-2 u. Tab.

3-3). Der Nachteil dieser Reaktion ist jedoch, dass sie, um Nebenreaktionen zu verhindern, in Substanz durchgeführt werden musste, und es nicht möglich war, die Reaktionstemperatur abzusenken. Als einziges Halogenid entzog sich Trifluoriodmethan unter diesen Bedingungen der Addition ans MMI-System. Ein solch abweichendes Verhalten der Trifluormethylradikale wurde bereits von MINICSI beschrieben⁷³, so dass eine radikalische Einführung des Trifluormethylrestes nicht möglich war.

MMI-Nitron	-CF(CF ₃) ₂	-(CF ₂) ₃ CF ₃	-(CF ₂) ₅ CF ₃	-(CF ₂) ₇ CF ₃
Ausbeute [%]	- (50)	35 (50)	20 (31)	25

Tab. 3-2

MMI-Imin	-CF(CF ₃) ₂	-(CF ₂) ₃ CF ₃	-(CF ₂) ₅ CF ₃	-(CF ₂) ₇ CF ₃
Ausbeute [%]	- (50)	35 (50)	34 (66)	40

Tab. 3-3

Werte in Klammern beschreiben die Zusammensetzung der Rohprodukte

Bei all diesen Untersuchungen gelang zwar der Zugang zu den höher perfluoralkylsubstituierten MMI-Derivaten, jedoch konnte keine Synthese zur Darstellung eines trifluormethylsubstituierten MMI-Derivats gefunden werden.

Eine weitere Methode, welche sich bereits in meiner Diplomarbeit⁷⁴ als erfolgreich herausstellte, ist auf Arbeiten von PAWELKE⁷⁵ und AIT-MOHAND⁷⁶ zurückzuführen. Dabei wurde eine Kombination von Tetrakis(dimethylamino)ethylen (TDAE) und Trifluormethyliodid zur Erzeugung von reaktiven Trifluormethylanionen verwendet. Das Verfahren mit rein thermischer Induktion stellte sich jedoch bei der Addition an Aldehyde und Ketone als unzureichend heraus. Erst AIT-MOHAND steigerte die Ausbeute von 10% auf 80%, indem er unter photochemischen Reaktionsbedingungen arbeitete.

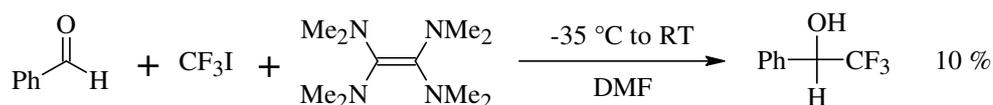


Abb. 3-16

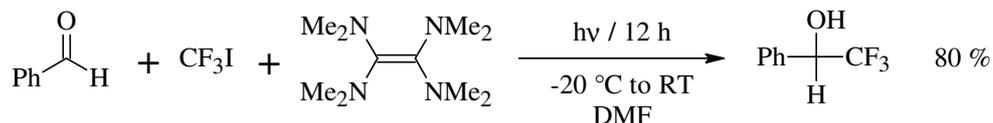


Abb. 3-17

Der angenommene Mechanismus⁷⁷ der Reaktion verläuft über die Bildung eines Charge-Transfer-Komplexes (dunkelrot) zwischen CF_3I und TDAE. Danach folgt ein stufenweiser, photoinduzierter Einelektronentransfer der beiden Elektronen des TDAEs zum CF_3I . Der gebildete Komplex zwischen dem CF_3^- -Anion und TDAE^{2+} -Dikation ist das aktive Trifluormethylierungsreagenz (Abb. 3-18).

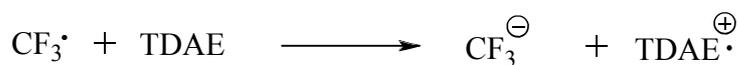
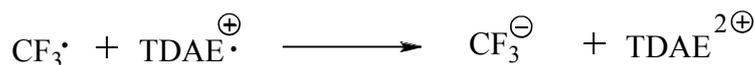
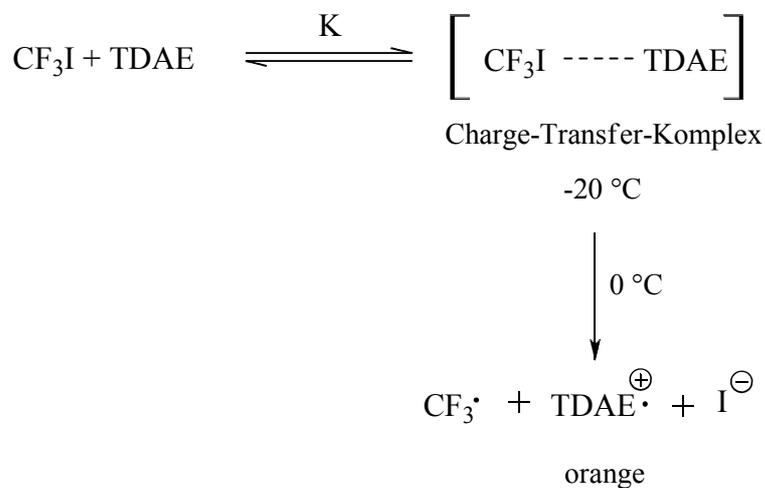


Abb. 3-18

Bei der Anwendung auf das MMI-Nitron konnten neben nicht reagiertem MMI-Nitron und durch Reduktion entstandenem MMI-Imin erstmals zwei trifluormethylierte Produkte **16** u. **17**, isoliert werden konnten, synthetisiert werden (Abb. 3-19). Die Ausbeuten der obigen Produkte sind mit 10% (**16**) und 5% (**17**) jedoch relativ gering. Problematischer noch ist, dass trotz großem präparativen Aufwands, keine größeren Ansätze durchgeführt werden konnten und man so auf sehr kleine Ansatzgrößen beschränkt ist.

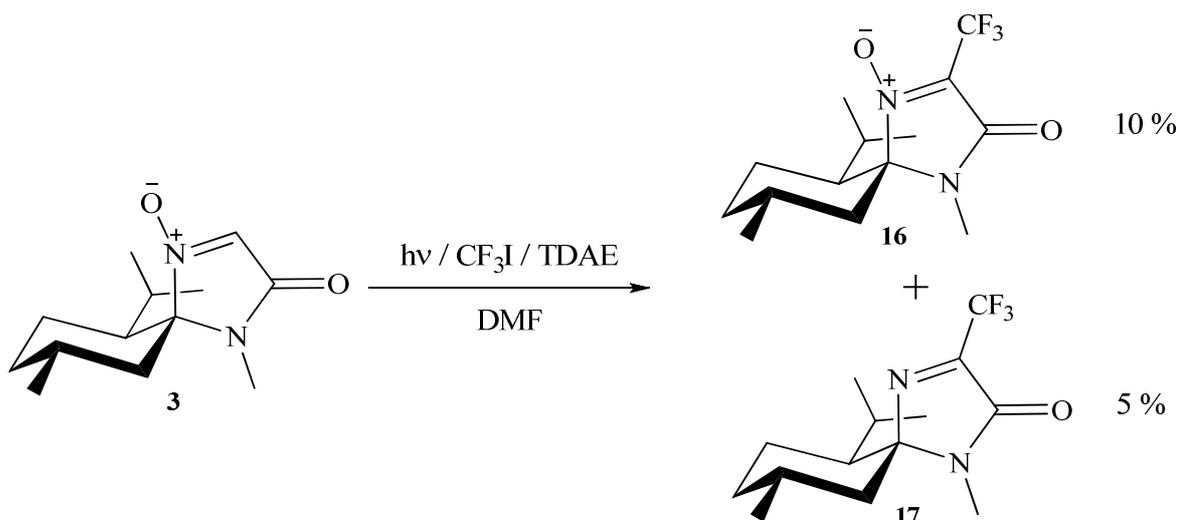


Abb. 3-19

3.1.3 Elektrophile Trifluormethylierung

Obwohl bereits 1984 von YAGUPOL'SKII⁷⁸ das erste Agens zur elektrophilen Trifluormethylierung beschrieben wurde, ist sie im Vergleich zur nukleophilen Trifluormethylierung noch immer relativ wenig untersucht. Die Gründe hierfür sind, dass CF_3^+ -Ionen sehr instabil sind und nur in der Gasphase generiert werden können⁷⁹. Zur Nutzung wird somit immer ein Transferreagenz benötigt, in dem die CF_3 -Gruppe eine partielle positive Ladung besitzt. Erst hierdurch kann das " CF_3^+ "-Elektrophil zur Synthese genutzt werden.

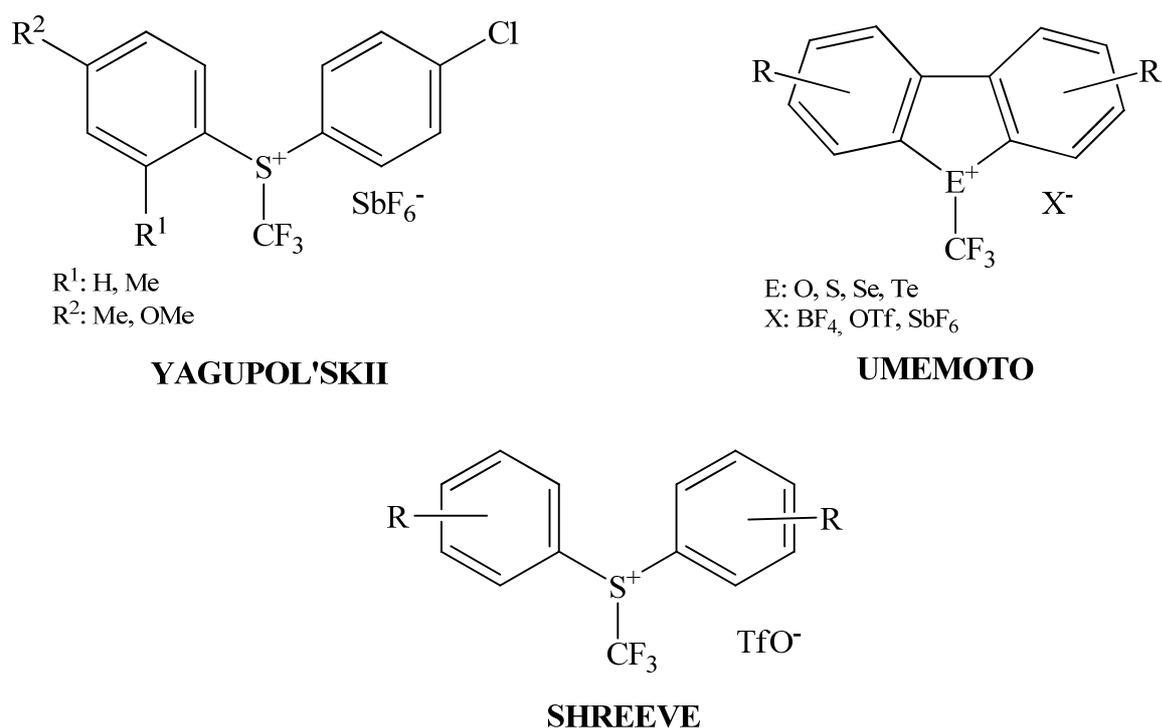


Abb. 3-20

Bei den weiter entwickelten Reagenzien von UMEMOTO⁸⁰ und SHREEVE⁸¹ trägt ebenfalls ein Chalkogenatom die CF₃-Gruppe, jedoch variierte UMEMOTO dieses, was zur Folge hatte, dass sich auch die Reaktivität änderte. Er erhielt also eine Variationsmöglichkeit*, mit der man die Reaktion auf seine Reaktionspartner abstimmen kann. Ähnlichen Einfluss nehmen dabei auch die Substituenten der aromatischen Reste. Problematisch bei diesen Reagenzien ist jedoch immer noch ihre Darstellung, da sie sehr aufwendig ist oder Reagenzien wie XeF₂ und elementares Fluor benötigen.

Einen anderen Ansatz fanden TOGNI⁸² und EISENBERGER⁸³, die eine Umpolung der CF₃-Gruppe dadurch erreichten, dass sie TMS-CF₃ mit hypervalenten Iodverbindungen umsetzten (Abb. 3-21).

* Die Polarisierung des elektronenziehenden Substituenten beeinflusst die "Härte" des CF₃-Fragments und damit auch das Spektrum der Reaktionspartner.

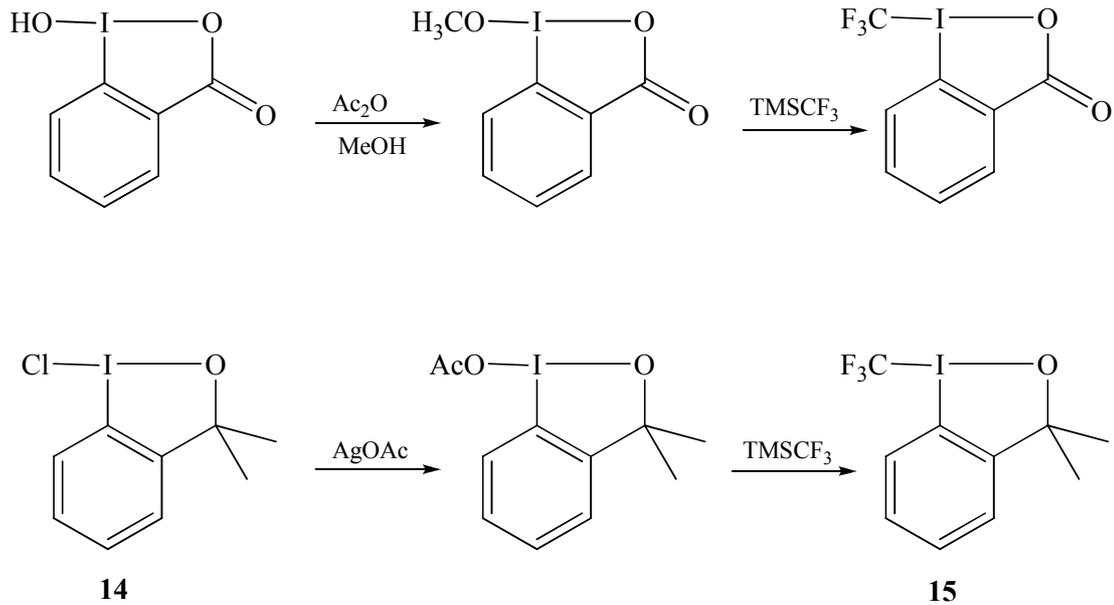


Abb. 3-21

Da die Synthese von KIELTSCH⁸⁴ noch vereinfacht wurde, steht ein elektrophiles Trifluormethylierungsreagenz **15** zur Verfügung, welche relativ einfach zu synthetisieren und anzuwenden ist. Die breite der Anwendungsmöglichkeit wurde von verschiedenen Mitarbeitern der TOGNI-Gruppe aufgezeigt (Abb. 3-22)⁸²⁻⁸⁵.

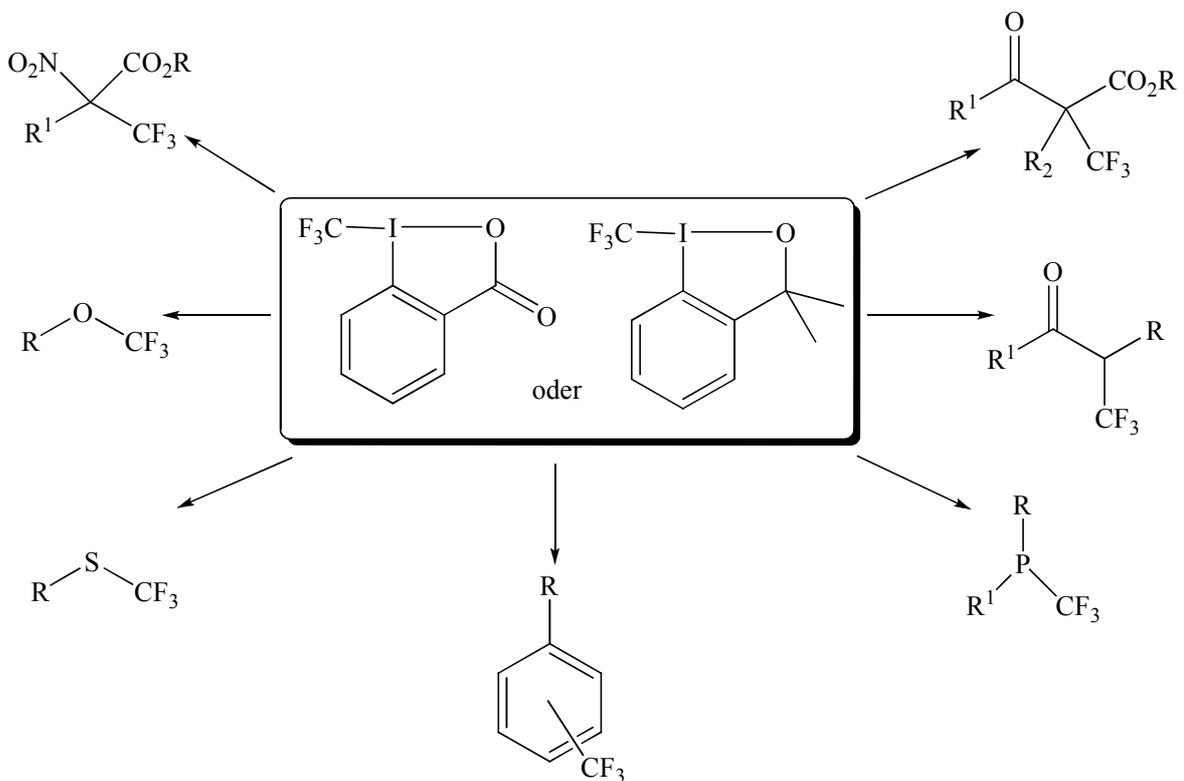


Abb. 3-22

Da in der Vergangenheit bereits einige elektrophile Additionen an das MMI-Nitron erfolgreich zur Anwendung gekommen waren, stellte sich die Frage, ob auch eine elektrophile Trifluormethylierung mit Hilfe des oben erwähnten elektrophilen I-CF₃-λ³-Iodan möglich ist und sich so ein Zugang zum trifluormethylierten MMI-Nitron ergibt. In der Tat konnte das Nitron **3** erfolgreich trifluormethyliert werden und man erhielt Produkt **16**.

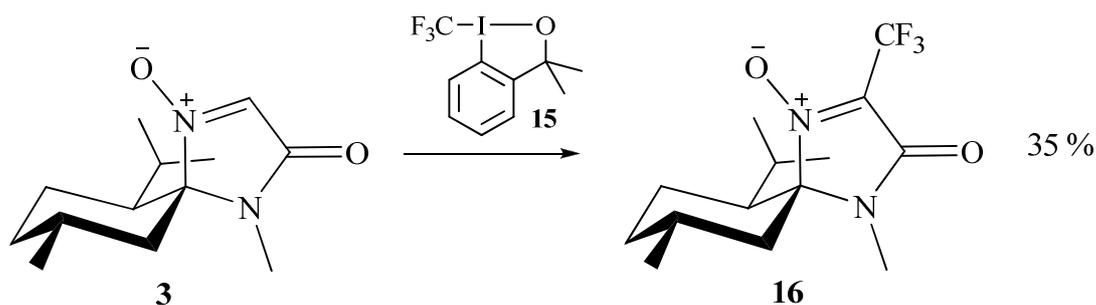


Abb. 3-23

Zur Optimierung der Synthese wurden alle bekannten Versuchsbedingungen der obigen Reaktionen durchleuchtet und versucht auf das MMI-Nitron **3** abzustimmen. Dazu wurden zunächst die Lösemittel Dichlormethan, Methanol, Tetrahydrofuran, Diethylether und Acetonitril auf ihre Verwendbarkeit untersucht. Da die Reaktion in Methanol und Dichlormethan am besten verlief, wurden sie bei den nächsten Modifikationen der Reaktion als Standardlösemittel verwendet. Es stellte sich außerdem heraus, dass das intern gebildete Alkoholat des Reagenzes als Base vollkommen ausreicht und die Zugabe einer externen Base bzw. die vollständigen Deprotonierung des MMI-Nitrons mit LDA zu keinerlei trifluormethyliertem Produkt führt. Da EISENBERGER⁸³ und KIELTSCH⁸⁴ ihre Reaktionen mit Tetrabutylammoniumiodid und Kupferverbindungen (CuI, CuCl, CuBr·SMe₂) katalysierten, wurden diese auch in unterschiedlichen Versuchen zugesetzt, was aber in unserem Fall zu keiner Verbesserung der Reaktion führte. Deswegen und da in der Literatur bereits radikalische SET-Mechanismen (z.B. bei der Addition an 1,3,5-Trimethoxybenzol) vorgeschlagen und diskutiert wurden⁸⁴, lag es nah diesem für die hier durchgeführte Reaktion auf den Grund zu gehen. Um dies zu untersuchen, wurde den Ansätzen AIBN als Radikalstarter bzw. 2,6-Di-tert.-butylphenol als Radikalfänger zugesetzt und die Umsätze verglichen.

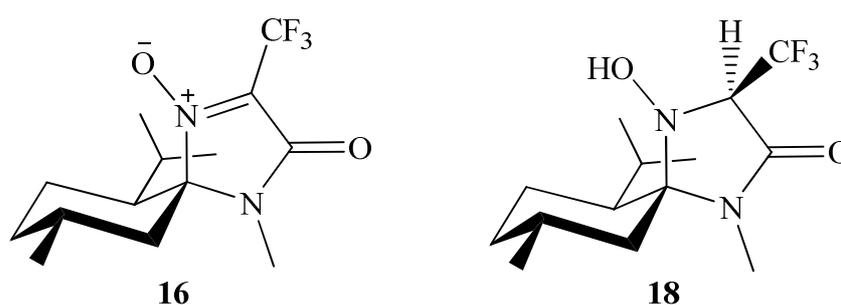
Umsatz lt. GCMS	
2d, 50 °C, Methanol	
Kein Zusatz	68 %
10 mol% AIBN	80 %
2,6-Di-tert.-butylphenol	47 %

Tab. 3-4

Einfluss von Radikalstarter und -fänger auf die durchgeführte Trifluormethylierung

Die Ergebnisse dieser Untersuchung deuten darauf hin, dass radikalische Mechanismus involviert sein müssen, da durch die Zugabe von AIBN als Radikalstarter die Reaktion deutlich schneller verläuft, aber schlechter bei der Zugabe von 2,6-Di-tert.-butylphenol als Radikalfänger.

Ein Punkt der im ersten Moment gegen einen SET-Mechanismus spricht ist, dass bei dieser Trifluormethylierung ausschließlich das substituierte Produkt und kein Additionsprodukt gebildet wird (Abb. 3-24). Dies kann aber damit erklärt werden, dass das intermediär ge-

**Abb. 3-24**

Substitutions- und Additionsprodukt der Trifluormethylierung

bildete Nitroxylradikal leicht durch Oxidation in das substituierte MMI-Nitron überführt werden kann (Abb. 3-25)⁵⁰. Als Oxidationsmittel dient in unserem Fall das hypervalente Iod-CF₃-Reagenz, welches im Überschuss eingesetzt wird.

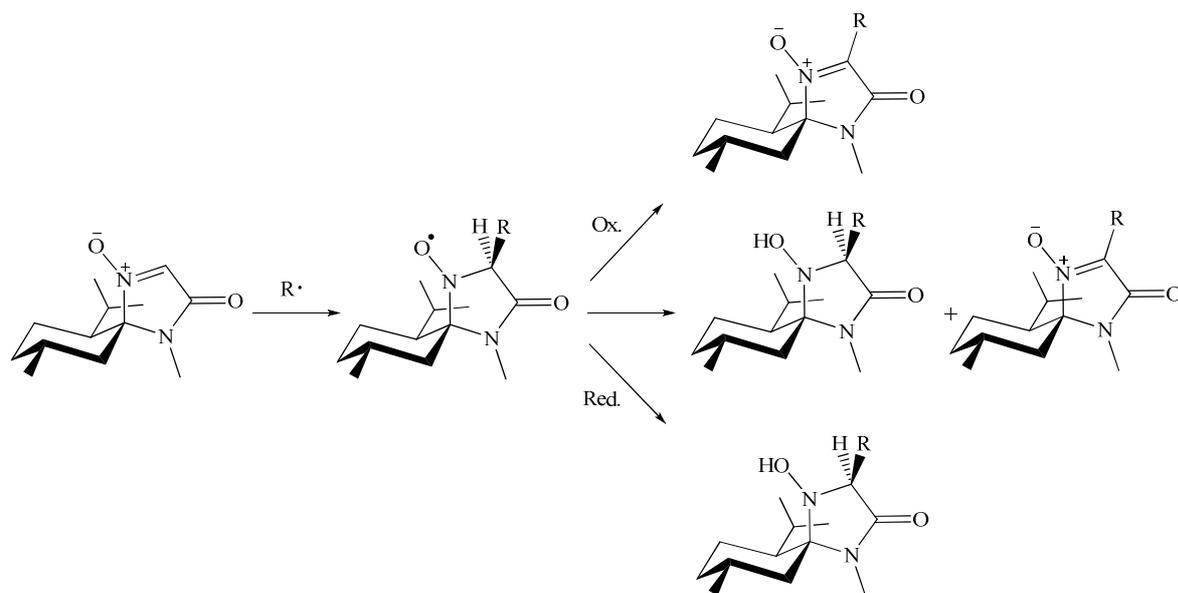


Abb. 3-25

Mechanismus der radikalischen Addition und Substitution am MMI-Nitron (KIRSCHBAUM)

Im Rahmen der Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die hypervalenten Iod- CF_3 -Reagenzen auch bei der Trifluormethylierung von Systemen eignen, die sich sonst kaum zum trifluormethylierten Produkt umsetzen lassen. Allerdings bieten die Ergebnisse noch Platz für weitere Untersuchungen in Bezug auf Ausbeute und möglichen Reaktionsmechanismen.

Spektroskopische Betrachtung:

Zur genauen Charakterisierung der trifluormethylierten Produkte wurden ein ^1H -NMR, ein ^{13}C -NMR, ein ^1H - ^1H -COSY, ein ^1H - ^{13}C -COSY und ein ^{19}F -NMR aufgenommen. Da im ^{13}C -NMR die beiden Signale der quaternären Kohlenstoffatome (C-2 u. C-16) durch Kopplung mit drei Fluoratomen jeweils zu einem Quartett aufgespalten werden, haben diese im ^{13}C -NMR eine sehr geringe Intensität. Aus diesem Grund wurde ein DEPT-Experiment durchgeführt, bei dem mit einer Frequenz von 36 bzw. 272 Hz (Abb. 3-26 u. Abb. 3-27) eingestrahlt wurde um die Signalintensität zu verbessern.

Im ^{13}C -NMR des MMI-Nitrons konnten so die ^{13}C - ^{19}F -Kopplungskonstanten bestimmt werden. Die dort gefundenen Werte von $^1J_{\text{C,F}} = 272.3 \text{ Hz}$ und $^2J_{\text{C,F}} = 36.2 \text{ Hz}$ wurden des Weiteren durch die Auswertung der ^{13}C -Satelliten im ^{19}F -NMR bestätigt (Abb. 3-28).

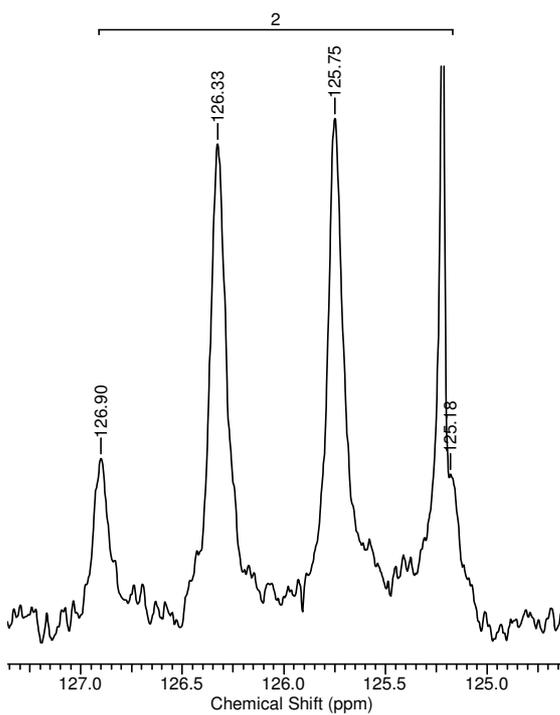


Abb. 3-26

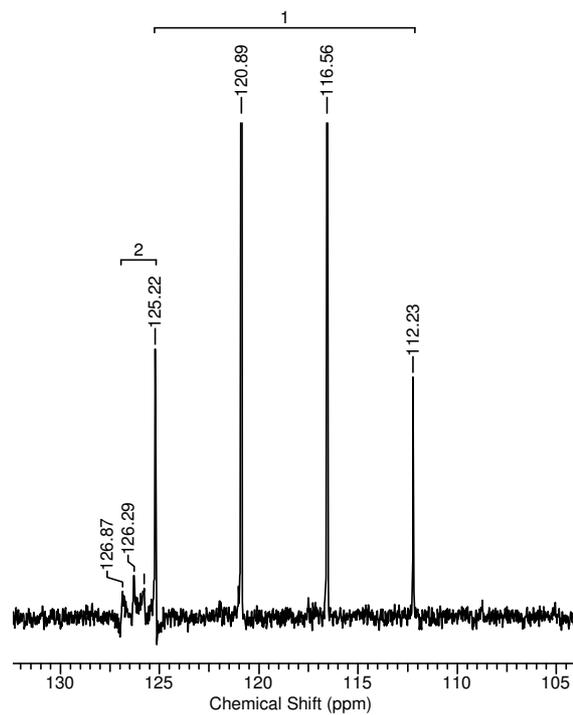


Abb. 3-27

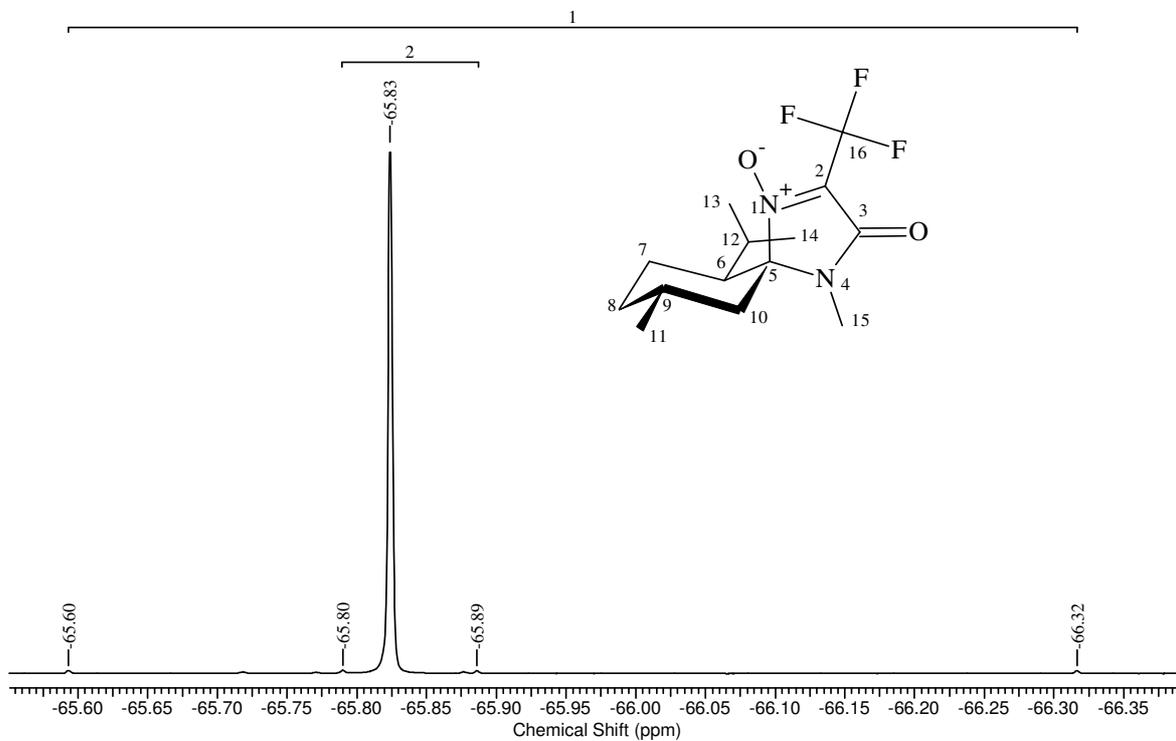


Abb. 3-28

3.2 Reaktionen am trifluormethylierten MMI-Nitron

3.2.1 Nukleophile Addition an das α -trifluormethylierte Nitron

Die Darstellung α,α -dialkylierter MMI-Hydroxylamine bereiteten BRINKMANN⁴⁵ und später VOGT⁴⁶ zuerst einige Schwierigkeiten. Denn bei der Umsetzung des MMI- α -Methylnitrons **13** mit Ethylmagnesiumbromid in Diethylether wurde nach anschließender Aufarbeitung nur das Edukt zurückgewonnen. VOGT nannte als Grund, dass die Grignard-Verbindung in diesem Fall nicht als Nukleophil sondern als Base wirkt und dass nach quantitativer Überführung in das entsprechende Anion die nukleophile Addition blockiert ist. Obwohl dies bei dem α -trifluormethylierten Nitron eigentlich kein Problem darstellen konnte, wurden zur Addition der Grignard-Verbindungen die von MATTHÄUS⁴⁹ optimierten Versuchsbedingungen (Toluol, $-5\text{ }^\circ\text{C}$) gewählt. Bei der Addition von Grignard-Reagenzien an das α -methylsubstituierte Nitron lagen die Ausbeuten meist unter 50 % und es traten besonders bei Verwendung von älteren Chargen Grignard-Reagenz eine Reihe an Nebenprodukten auf, wie die Bildung von Nitroxylradikalen und Kettenverlängerungen⁴⁸. Die Addition an das trifluormethylierte Nitron sollte eigentlich besser vonstatten gehen, da es nicht deprotoniert werden kann und die CF_3 -Gruppe ein starker σ -Akzeptor wie auch π -Akzeptor⁸⁶ ist, der durch seinen elektronenziehenden Effekt aktivierend auf das Reaktionszentrum wirkt. Die π -Akzeptor-Eigenschaften der CF_3 -Gruppe sind eine Folge der tieferliegenden $\sigma^*_{\text{C-F}}$ -Orbitale und den Wechselwirkungen zu p- bzw. π -Orbitalen.

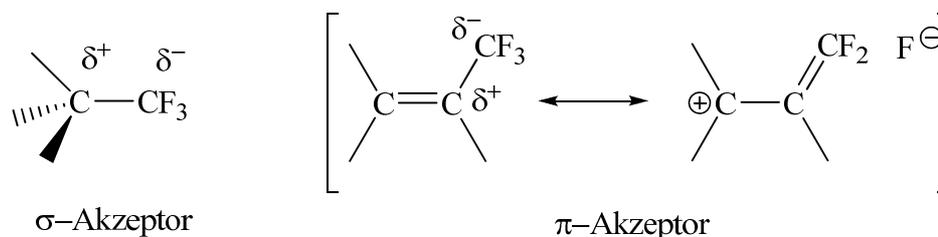


Abb. 3-29

Zur Synthese wurde das α -trifluormethylierte Nitron **16** in Toluol bei -5°C mit jeweils 2-3 Äquivalenten einer Grignard-Lösung umgesetzt. Dabei sollten die in Abb. 3-30 dargestellten disubstituierten Hydroxylamine **19** entstehen, was auch in guten Ausbeuten erreicht werden konnte.

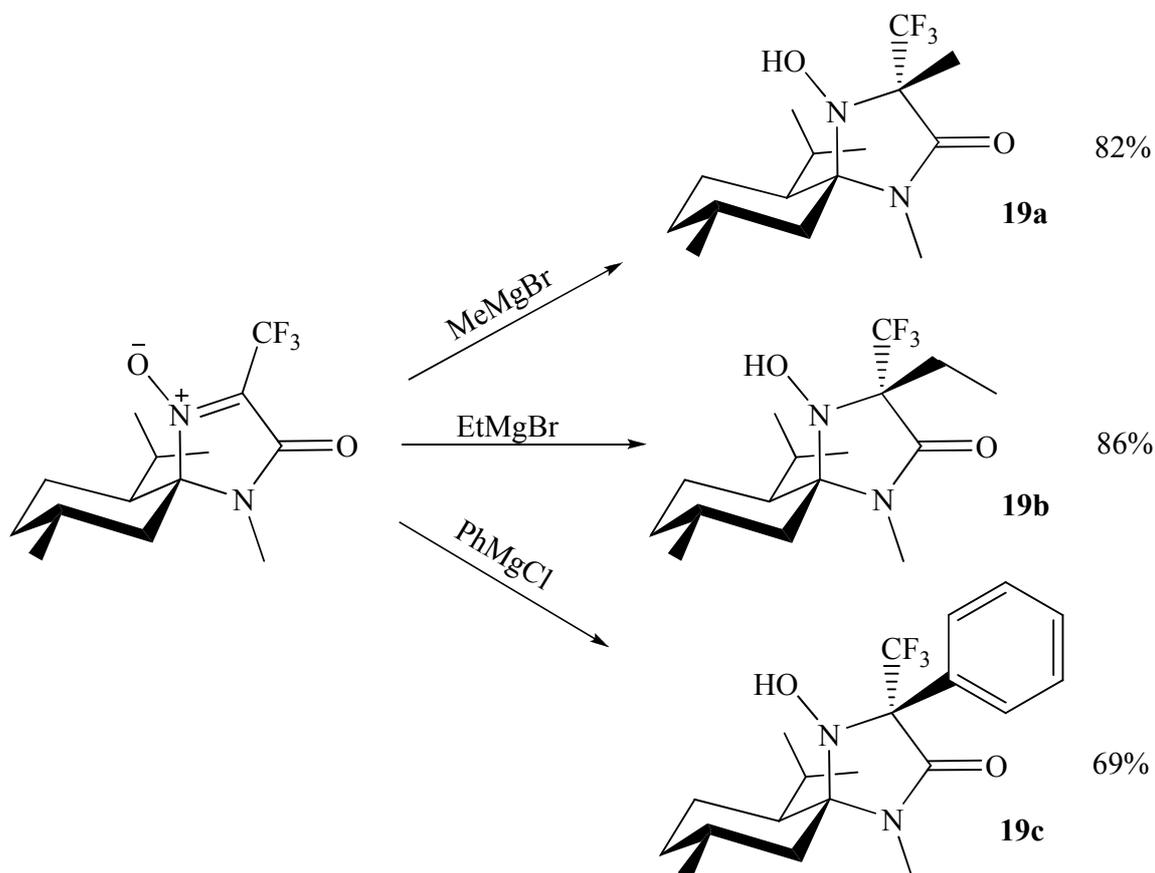
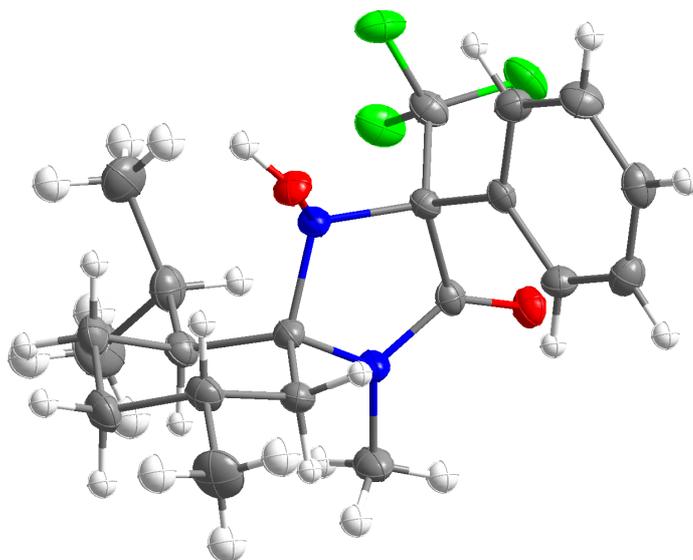


Abb. 3-30

Nukleophile Reaktion des trifluormethylierten MMI-Nitrons

Wie schon in vorangegangenen Arbeiten konnte auch hier festgestellt werden, dass das Grignard-Reagenz ausschließlich von der Vorderseite angreift und die obige Stereochemie zeigt. Exemplarisch wurde vom Phenyl-substituierten Hydroxylamin **19c** eine Röntgenstruktur dargestellt (Abb. 5-1), die diese Aussage eindeutig bestätigt.

**Abb. 3-31**

Kristallstruktur von (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-phenyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on **19c**

3.2.1.1 Trifluormethylierung eines α -substituierten MMI-Nitrons zur Generierung des α,α -disubstituierten MMI-Hydroxylamins

Eine andere Synthesestrategie, um zu trifluormethylierten α,α -disubstituierten MMI-Hydroxylaminen zu kommen, ist die Trifluormethylierung von bereits α -substituierten Nitronen **13**. Diese Route hätte gegenüber der oben beschriebenen den Vorteil, dass die CF_3 -Gruppe später in das Menthosansystem eingeführt und dessen Chemie beeinflussen würde. Der Nachteil dieser Variante wäre aber, dass sie 3 Stufen anstatt nur 2 Stufen beinhalten würde. Der Versuch, ein bereits α -substituiertes Nitron unter obigen Synthesebedingungen zum α,α -disubstituierten MMI-Hydroxylamin umzusetzen, gelang jedoch nicht.

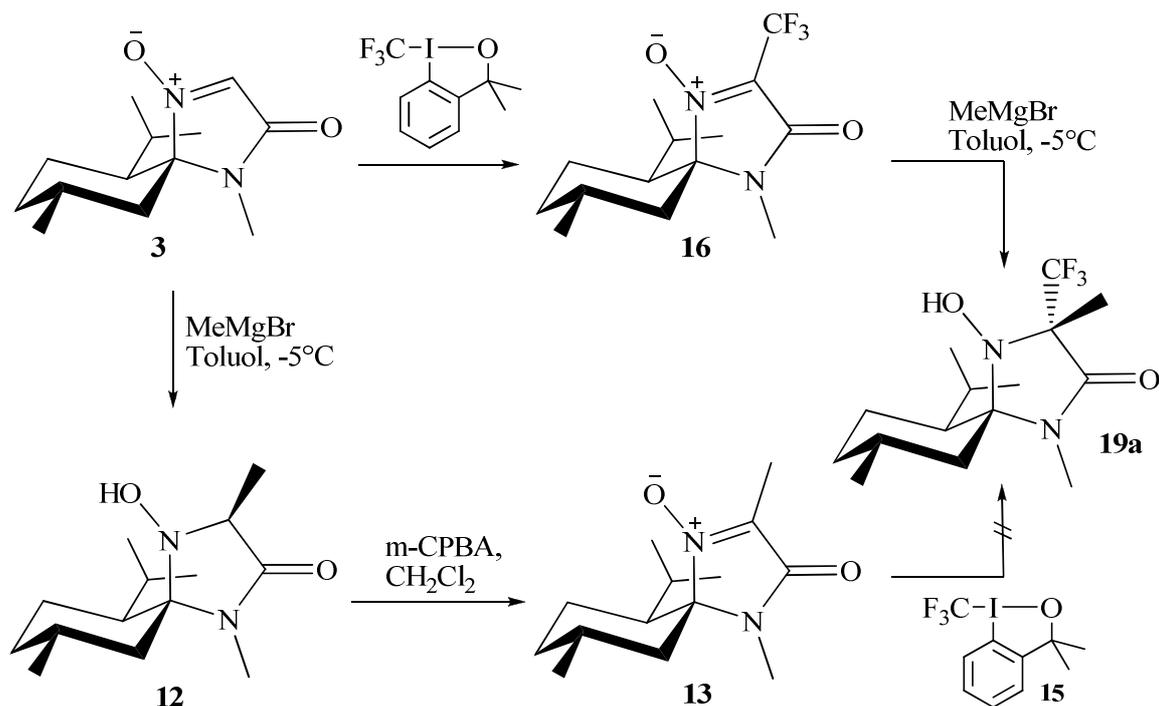


Abb. 3-32

Dies spiegelt die geringere Reaktivität der substituierten MMI-Nitrone in anderen Reaktionen wieder. Evtl. spielt auch eine Rolle, dass kein Proton am Reaktionszentrum zur Verfügung steht. Dies sind aber nur Spekulationen, da eine radikalische Zweitsubstitution am MMI-Nitron noch nicht untersucht worden ist.

3.2.2 Reduktion der trifluormethylierten Produkte aus 3.1 zu den sekundären Amin

Eine katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) als Katalysator gelang anders als bei den nicht fluorierten Aminosäurevorläufern nicht. Aus diesem Grund wurde die Reduktion des trifluorierten MMI-Nitrons mit Natriumborhydrid durchgeführt. Bei dieser Reaktion ist die elektronenziehende Wirkung der Fluoratome von Vorteil, da die Reaktion nicht wie bei anderen Substituenten auf der Stufe des Imins stehen

bleibt⁵⁰. Durch Polarisierung des Imins wird die Reaktivität erhöht und es kommt zur Bildung des MMI-Amins **20** (Abb. 3-33).

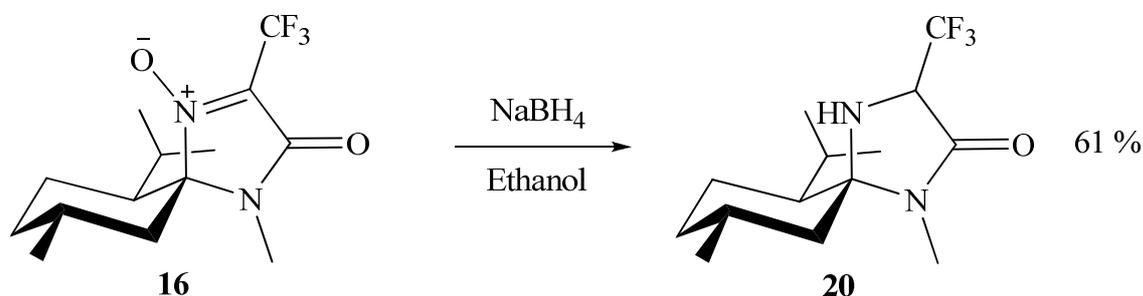


Abb. 3-33

Man erhält als Produkt ein farbloses Öl, das eine Diastereomerenreinheit (GC-MS-Analyse) von 92 % de besitzt.

Im ¹H-NMR der Verbindung **20** kann auf Grund der Überlappung der beiden Signale des CH-2-Wasserstoffatoms keine Aussage über die Diastereomerenreinheit gemacht werden. Die beiden Signale im ¹⁹F-NMR überschneiden sich jedoch nicht und man kann durch deren Integration eine Diastereomerenreinheit von 90 % de ermitteln. Durch Variation des Reduktionsmittel bzw. der Reaktionstemperatur und Lösemittels sollte es möglich sein, diese Werte zu verbessern und so diastereomerenreine Produkt zu erhalten.

3.2.3 Desoxygenierung der α -trifluormethyl- α -alkyl MMI-Hydroxylaminen zu den sekundären Aminen

Ausgehend von den synthetisierten α -Trifluormethyl- α -alkyl-MMI-hydroxylaminen wurde durch katalytische Hydrierung versucht, diese in die entsprechenden MMI-Amine zu überführen. Dabei wurde als Katalysator Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) verwendet. Nach einer Versuchsvorschrift von VOGT⁴⁶ wurde die Verbindung in 0.75 N Salzsäure

suspendiert und mit dem Katalysator versetzt. Anschließend wurde die Suspension bei einem Wasserstoffdruck von einer Atmosphäre drei Tage hydriert. Nach Reaktionskontrolle (GC-MS) konnte ausschließlich das Edukt nachgewiesen werden (Abb. 3-34).

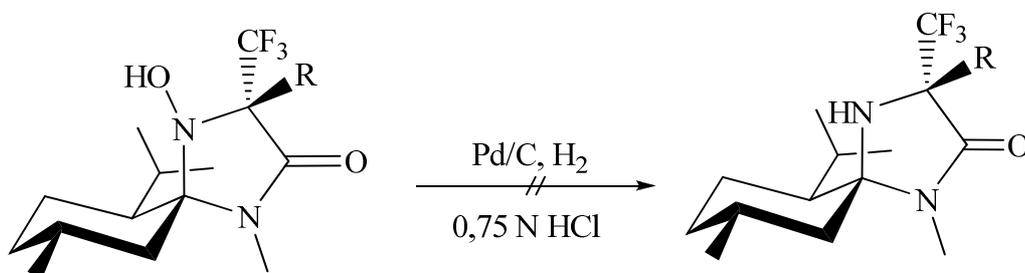


Abb. 3-34

Auch die Verwendung anderer Katalysatoren, wie PtO und Pd(OH)₂/C (Pearlman's Reagenz)⁸⁷ und die Erhöhung des Wasserstoffdruckes (8 bar) führten zu keinerlei Umsetzung des Eduktes. Ähnliches Verhalten beobachtete auch schon GRUNDLER bei dem Versuch, Perfluoroctyl- bzw. 3,4,5-Trifluorphenyl-MMI-Hydroxylamin mit Wasserstoff und Pd/C als Katalysator zum entsprechenden Amin zu reduzieren. Das Scheitern dieser Reaktionen muss auf die speziellen Eigenschaften des Fluors zurückgeführt werden, das die elektronischen Eigenschaften des Hydroxylamins verändert oder Einfluss auf die Katalysatoren nimmt. Anders als beim trifluormethylierten MMI-Nitron schlug aber auch die Reduktion mit Natriumborhydrid fehl. Aus diesem Grund wurde eine weitere Methode geprüft, die auf SCHWARZ zurückgeht, der erstmals Schwefelkohlenstoff zur Desoxygenierung sterisch gehinderter Hydroxylamine einsetzte⁸⁸. Als Mechanismus der Reaktion wird zunächst die Bildung eines Xanthogensäureesters angenommen, der unter Protonenverschiebung und Abspaltung von COS₂, welches seinerseits in COS und elementarem Schwefel zerfällt, das sekundäre Amin generiert⁸⁹. Bei der Adaption dieses Verfahrens auf das MMI-System stellte VOGT jedoch fest, dass sich die Methode nur eingeschränkt anwenden lässt, da sich die Reaktionszeiten im Vergleich zu SCHWARZ extrem verlängerten. Während SCHWARZ für seine Reduktionen eine Reaktionszeit von wenigen Minuten bis maximal 4 Stunden angibt, benötigt die Umsetzung am Methylsubstituierten MMI-Hydroxylamin schon vier Tage. Eine Deoxygenierung der α -Trifluormethyl- α -alkyl-MMI-hydroxylaminen **19** lieferte selbst

nach 14 Tagen keine Umsetzung. Der wahrscheinliche Grund für diese Tatsache ist, dass die axial liegende Hydroxylamino-Gruppe sehr schlecht zugänglich ist. So wird sie einmal durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung des Menthons im MMI-System abgeschirmt, was die Reaktion schon verlangsamt. Ein noch größerer Einfluss dürfte aber der Effekt der Trifluormethylgruppe sein, da dort auch noch die elektrostatischen Wechselwirkungen mit den freien Elektronenpaaren des Fluors zum Tragen kommen.

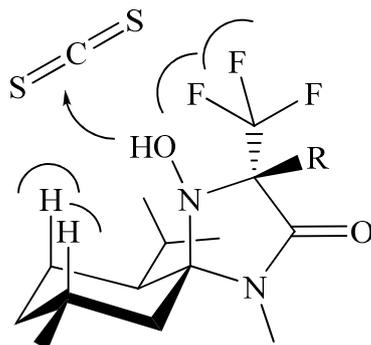


Abb. 3-35

3.2.4 Direkte Reduktion des trifluormethylierten MMI-Nitron zum MMI-Imin und folgende nukleophile Addition

Da die obige Dehydroxylierung im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgreich durchzuführen war, wurde ein weiterer Ansatz verfolgt. Die Idee dahinter war, das α -trifluormethylierte MMI-Nitron **3** zum korrespondierenden Imin zu reduzieren und dieses dann mit einem Nucleophil (MeMgBr) umzusetzen. Eine Reduktion mit Natriumborhydrid schied dabei aus, da diese direkt bis zum Amin verlief. Eine neue Alternative ergab sich aus Versuchen der nucleophilen Trifluormethylierung mit Natriumtrifluoracetat, bei denen das MMI-Nitron zum Imin reduziert wurde (Abb. 3-36).

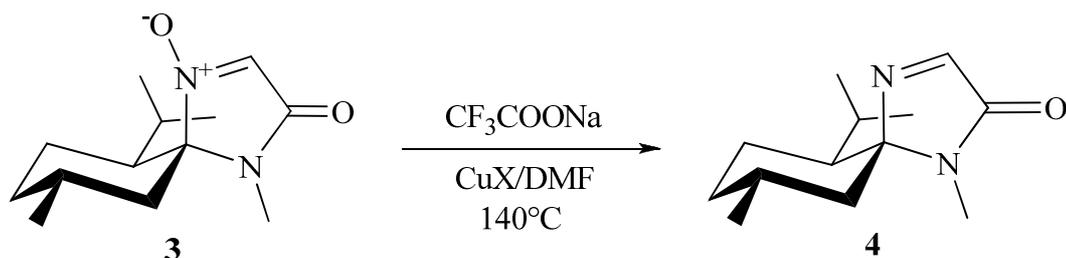


Abb. 3-36

Direkt Reduktion zum MMI-Imin mit Natriumtrifluoracetat

Tatsächlich gelang dies auch mit dem α -trifluormethylierte MMI-Nitron in Ausbeuten von über 75%. Im Vergleich zu der Methode von BRINKMANN hat sie den Vorteil, dass kein überschüssiges Triphenylphosfin und entstandenes Triphenylphosphinoxid abgetrennt werden müssen, sondern das Produkt bereits nach dem Entfernen des Lösemittels ausreichend sauber vorliegt.

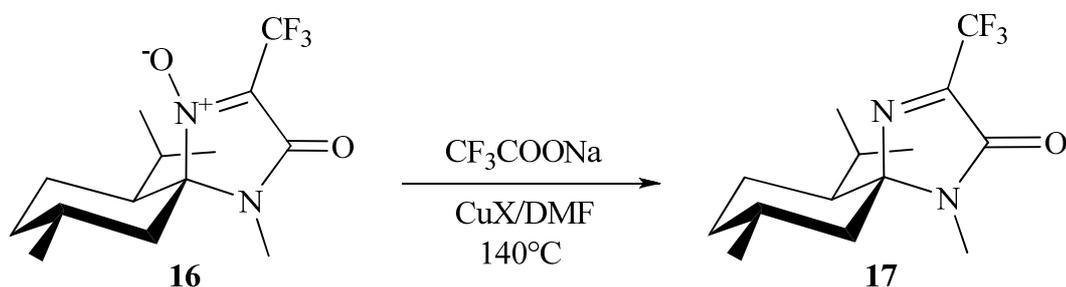


Abb. 3-37

Direkt Reduktion zum trifluormethylierten MMI-Imin mit Natriumtrifluoracetat

Von BRINKMANN⁴⁵ und KOTTHAUS⁵⁴ wurde bereits in ihren Arbeiten berichtet, dass die nukleophile Addition an das MMI-Imin nur $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ katalysiert bzw. an ein α -substituiertes MMI-Imin nicht möglich ist. Da aber auch hier der elektronenziehende Effekt der drei Fluoratome aktivierend auf das Reaktionszentrum wirken sollte, wurde versucht, dieses mit Methylmagnesiumbromid umzusetzen. Aber selbst durch Zugabe von Bortrifluoridetherat und Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte kein Umsatz erreicht werden. Anscheinend reicht die Aktivierung des Fluors nicht aus oder der Effekt wird vom sterischen Anspruch der CF_3 -Gruppe aufgebraucht. Außerdem ist eventuell auch hier zu beachten, dass elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Nukleophil und den freien

Elektronenpaaren des Fluors zu einer Destabilisierung des Übergangszustandes führen könnten.

In diesem Teil der Arbeit konnte erstmalig gezeigt werden, dass es nach der Einführung der Trifluormethylgruppe in das Menthosansystem möglich ist, weitere Reaktionen auf dem Weg zu unterschiedlichsten trifluormethylierten Aminosäuren durchzuführen. Viele der Reaktionen verlaufen mit ähnlichen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten, wie die ihrer nicht fluorierten Analoga. Es muss aber auch deutlich darauf hingewiesen werden, dass sich durch den Einfluss der CF₃-Gruppe ein Teil der üblichen Vorgehensweisen und Syntheserouten nicht anwenden lassen. So stellt z.B. der negative Einfluss auf Hydrierungskatalysatoren ein Problem dar, welches noch nicht erklärt bzw. gelöst werden konnte. Auch ist die Freisetzung von Trifluoralanin in enantiomerenreiner Form aus **20** nach bisherigen Verfahrensweisen (Aufreinigung über DOWEX 50) nicht möglich, da Trifluoralanin bereits bei pH \geq 7 racemisiert. Ähnliches wurde auch von HUGUENOT⁹⁰ bei der Freisetzung und Aufarbeitung von Trifluoralanin aus seinem System beobachtet.

3.3 Substitution von trifluormethylierten Ketonen am MMI-Nitron

In einigen Arbeiten im hiesigen Arbeitskreis^{74,91} wurde gezeigt, dass neben nukleophilen und radikalischen Additionen bzw. Substitutionen am MMI-Nitron, auch elektrophile Substitutionen möglich sind.

Schon die Umsetzung mit Ketonen lieferte Verbindungen die interessante Vorläufer für β -Hydroxy- α -aminosäuren sein können. Diese wiederum findet man z.B. als Substruktur in biologisch aktiven Molekülen wie Sphingofungin E und F⁹², dem Immunsuppressivum Myriocin^{92 u. 93} und dem Neurotropic Lactacystin. Auch zur Synthese von Lactacystin wird (2*R*,3*S*)- β -Hydroxyleucinmethylester eingesetzt (Abb. 3-38)⁹⁴.

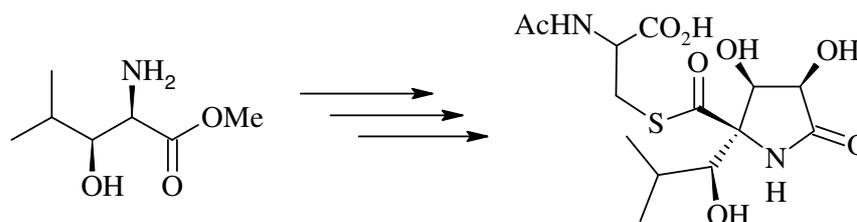


Abb. 3-38

So stellte sich die Frage, ob auch trifluormethylierte Ketone mit MMI-Nitron umgesetzt werden können, um so Vorläufer von β -Hydroxy- β -trifluormethyl- α -aminosäuren zu synthetisieren.



Abb. 3-39

Die Voraussetzung für die elektrophile Substitution am MMI-Nitron ist die Deprotonierung des Nitron-Kohlenstoffs. Zu diesem Zweck wurde das MMI-Nitron mit Lithiumdiisopropylamid deprotoniert. Untersuchungen⁹⁵ von GRIGOR'EV mit Hilfe der ¹³C, ¹⁴N, und ⁷Li NMR-Spektroskopie bestätigen als Zwischenstufe der Deprotonierung von Nitronen ein dipol-stabilisiertes Organolithium-Intermediat, welches mit einem Elektrophil abgefangen werden kann (Abb. 3-40).

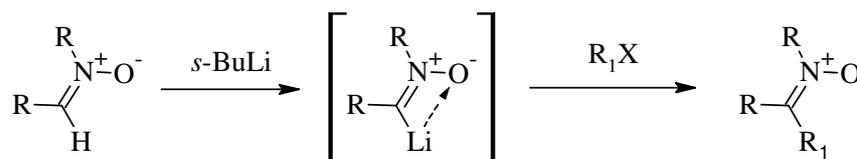


Abb. 3-40

Zum Vergleich wurden neben den fluorierten Ketonen auch ihre nicht fluorierten Vertreter umgesetzt. Die folgende Tabelle (Tab. 3-5) zeigt die durchgeführten Experimente und die erhaltenen Ausbeuten. Die Produkte liegen als Diastereomergemische vor, deren Trennung bis jetzt noch nicht gelang. Auch eine Untersuchung, ob Einfluss auf die Diastereoselektivität der Reaktion genommen werden kann, steht noch aus.

Verbindung	Reaktionsbedingungen	R-C(O)-R ₁		Ausbeute [%]
		R =	R ₁ =	
21 a	LDA, -78°C, THF Aceton	-CH ₃	-CH ₃	66
21 b	LDA, -78°C, THF Acetophenon	-CH ₃	-C ₆ H ₅	91
21 c	LDA, -78°C, THF Trifluoraceton	-CF ₃	-CH ₃	37
21 d	LDA, -78°C, THF Trifluoracetophenon	-CF ₃	-C ₆ H ₅	54
21 e	LDA, -78°C, THF Ethyl-3,3,3- Trifluorpyruvat	-CF ₃	-COOC ₂ H ₅	kein U.

Tab. 3-5

Elektrophile Substitution am MMI-Nitron

An den Ergebnissen in Tab. 3.5 konnte gezeigt werden, dass die elektrophile Substitutionsreaktion der trifluorierten Ketone am MMI-Nitron funktioniert und so vorraussichtlich ein Zugang zu β -Hydroxy- β -trifluormethyl- α -aminosäuren möglich ist. Im Vergleich zu ihren nicht fluorierten Äquivalenten sind die Ausbeuten jedoch geringer, was verwunderlich erscheint, da elektronenziehende Perfluoralkylgruppen die elektrophilen Eigenschaften der Carbonylgruppe⁹⁶ verstärken und somit die Reaktion mit nucleophilen Partnern begünstigen sollte. Dies gilt aber nur uneingeschränkt für Carbonylverbindungen ohne aciden CH-Bindungen wie z.B. Hexafluoraceton. Bei 1,1,1-Trifluoroaceton kann es auf Grund der starken CH-Acidität und den stark basischen Reaktionsbedingungen zu wesentlichen Nebenreaktionen, wie einer Aldolkondensation der Carbonylverbindung kommen. Die Aldolkondensation führt zur Bildung von 1,1,1,5,5,5-Hexafluoro-4-hydroxy-4-methylpentan-2-on.

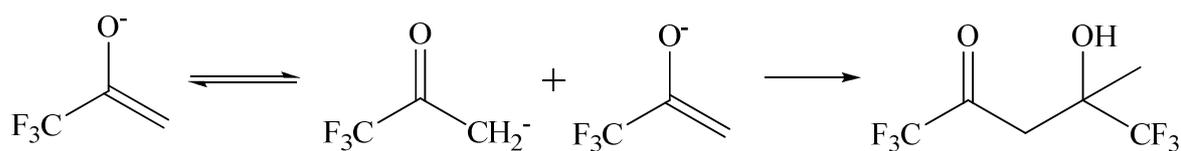


Abb. 3-41

In welchem Maß diese Nebenreaktion stattfindet, ist sehr unterschiedlich, so stellt sie in manchen Reaktionssystemen ein Problem dar, in anderen wie der elektrophilen Substitution von 1,1,1-Trifluoroaceton an 2,4-Dimethoxy-5,6-dimethylpyrimidin⁹⁷ (Abb. 3-42) spielt sie keine Rolle.

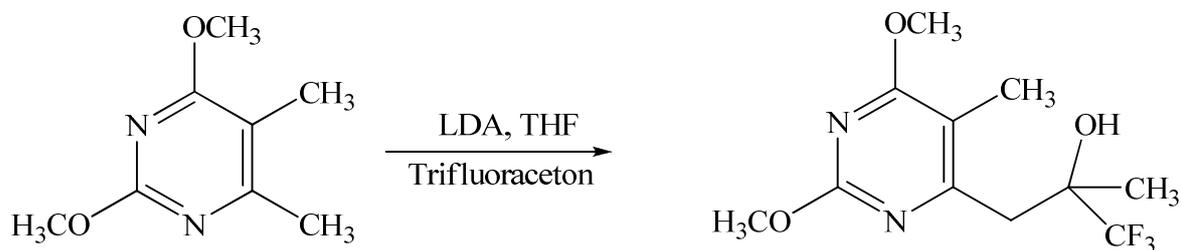


Abb. 3-42

Da Trifluoroacetophenon in der obigen Addition (Abb. 3-38) ebenfalls eine schlechtere Reaktivität aufweist, ist es wahrscheinlich, dass an dem sterisch relativ gehinderten MMI-System der sterischen Anspruch des Elektrophils eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielt.

3.4 Synthese eines von der *iso*-MI-Struktur abgeleiteten Organokatalysators.

Hintergrund:

Ein sehr großer Teil der jüngeren chemischen Forschung beschäftigt sich mit enantioselektiven Synthese. Dabei ist ein zentrales Thema die enantioselektive Katalyse, in der lange Zeit metallorganischen Verbindungen dominierten. Sie waren es auch, die die enantioselektive Synthese sowohl in der Forschung als auch in der chemischen Industrie einführen und etablierten⁹⁸. Obwohl bereits 1974 HAJOS und PARRISH⁹⁹ und parallel EDER, SAUER und WIECHERT¹⁰⁰ eine Prolin katalysierte, asymmetrische Variante der Robinson-Anellierung vorstellten, kam der eigentliche Durchbruch der Organokatalysatoren erst 25 Jahre später.

Den Beginn dabei machten LIST und BARBAS III im Jahr 1999, als sie erfolgreich eine enantioselektive Aldolreaktion mit Prolin katalysierten¹⁰¹. Danach explodierte förmlich dieses Forschungsgebiet und heute gibt es eine Vielzahl von Katalysatoren und katalysierten Reaktionen. Da eine Übersicht den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, sei hier auf einige Bücher und Übersichtsartikel verwiesen¹⁰².

Das Grundprinzip:

Die meisten organokatalytischen Reaktionen verlaufen nach dem allgemeinen Enamin-Katalysezyklus¹⁰³ oder als ladungsbeschleunigte Reaktionen über die Bildung von Iminiumion-Intermediaten^{103a, 104}. Die beiden Aktivierungsmechanismen sind häufig komplementär und stellen daher Alternativen für die gleiche Umsetzung dar. Die Enaminbildung aktiviert einen Donor dadurch, dass die Elektronendichte an einem oder mehreren reaktiven Zentren erhöht wird. Umgekehrt kann ein Acceptor durch die Bildung eines Iminiumsalzes aktiviert werden, was die Elektronendichte an einem oder mehreren reaktiven Zentren erniedrigt.

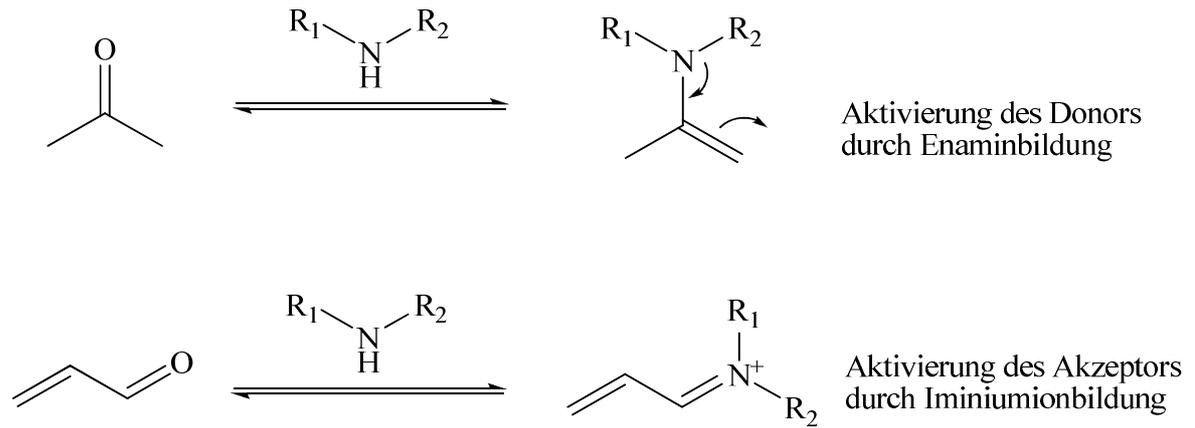


Abb. 3-43

Elektrophile oder nukleophile Aktivierung einer Carbonylgruppe durch ein sekundäres Amin

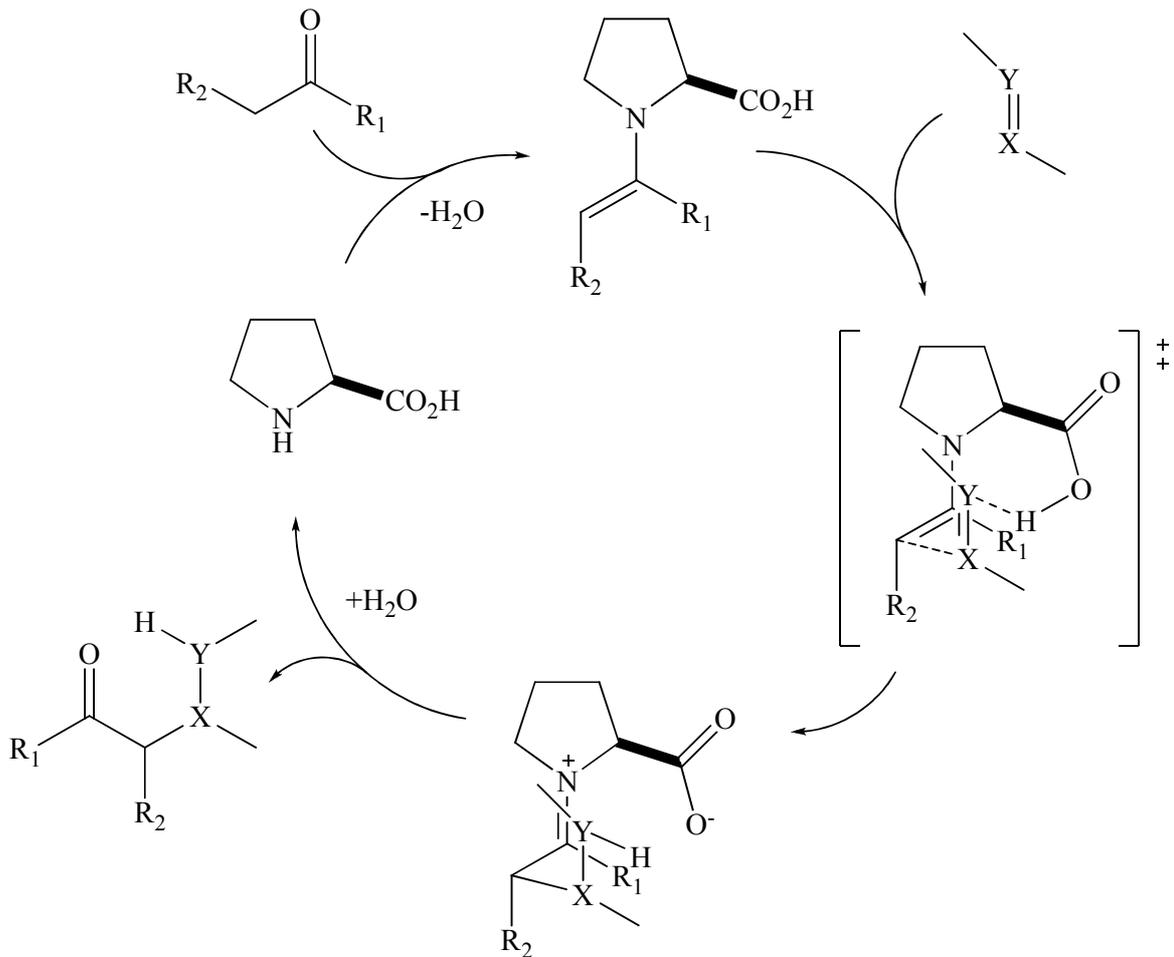


Abb. 3-44

Enamin-Katalysezyklus von L-Prolin.

Im hiesigen Arbeitskreis wurde von KOTTHAUS⁵⁴ bereits untersucht, ob man die bekannten, auf Menthon basierenden Imidazolidinone nicht auch als Organokatalysatoren verwenden kann.

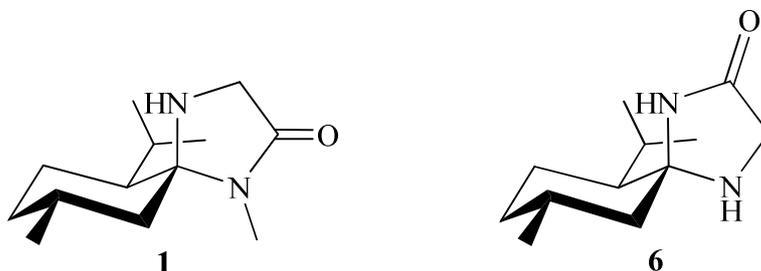


Abb. 3-45

Struktur von MMI u. *iso*-MI

Dieser Ansatz war zwar relativ erfolgversprechend, jedoch gibt es das Problem, dass sich die Katalysatoren im Laufe der Reaktion zu einem großen Teil zersetzen (Acetalspaltung) und es so zu deutlich schlechteren Enantiomerenüberschüssen kommt.

Die Idee war nun ein System zu entwickeln, welches folgende Punkte aufweist:

- Nutzung der guten stereochemischen Induktion von Menthon
- Darstellung eines stabilen spirocyclischen Systems, welches nicht leicht zu öffnen ist.
- Äquatoriale Lage der Aminfunktion



- Strukturelemente des Prolins

Diese Überlegungen ergaben folgendes Zielmolekül:

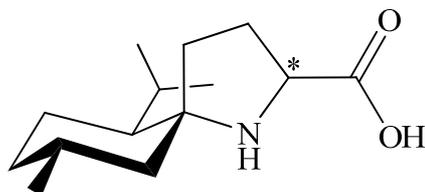


Abb. 3-46

Synthetische Betrachtung

Nach einer Reihe von Syntheseansätzen stellte sich heraus, dass ein Hauptproblem dieser Synthese die Vorgabe der äquatorialen Lage der Aminfunktion ist. So gelang zwar die Bildung des spirocyclischen Systems über folgende Route, jedoch nur mit dem Stickstoffatom in axialer Lage.

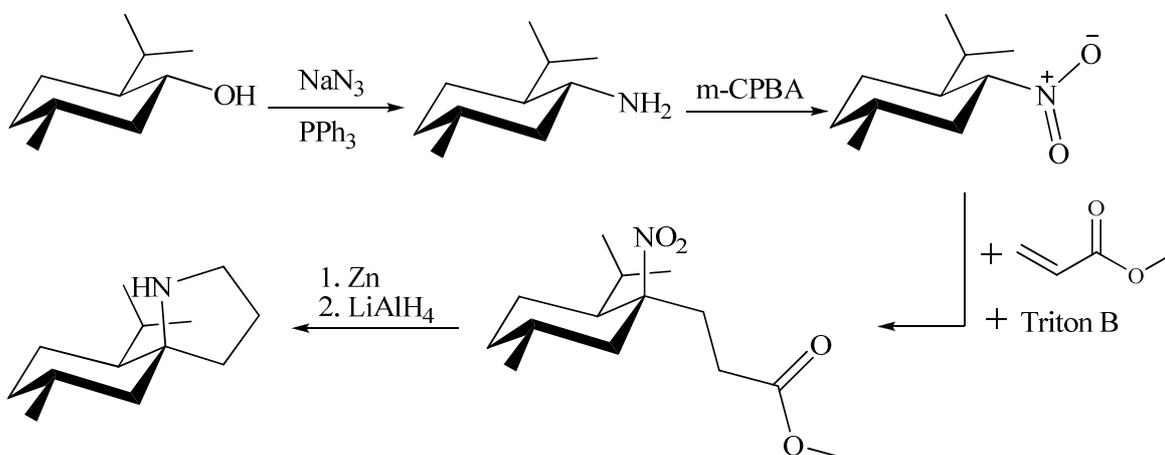


Abb. 3-47

Auch Versuche über verschiedene Menthylimine und das (2*S*,5*R*)-1-Amino-2-isopropyl-5-methylcyclohexanecarbonitril (Abb. 3-48) gelangen nicht, da auch hier die Aminogruppe axial steht bzw. keine weitere Umsetzung möglich war.



Abb. 3-48

Addiert man erst die Aminfunktion an das Menthon und führt dann am entstandenen Imin eine nukleophile Addition durch, so erhält man in der Regel das Produkt in dem die Aminfunktion axial steht. Es musste also ein Weg entwickelt werden, in dem die Bildung der spirocyclischen Verbindung so verläuft, dass in einer Ringschlußreaktion die Aminogruppe in equatorialer Position am Sechsering addiert wird. Dies setzt aber voraus, dass nach dem Aufbau des Vorläufers, am späteren Spirokohlenstoff (ursprünglich der Carbonylkohlenstoff des Menthons) immer noch ein elektrophiles Zentrum vorhanden ist. Hieraus ergab sich folgender retrosynthetischer Ansatz.

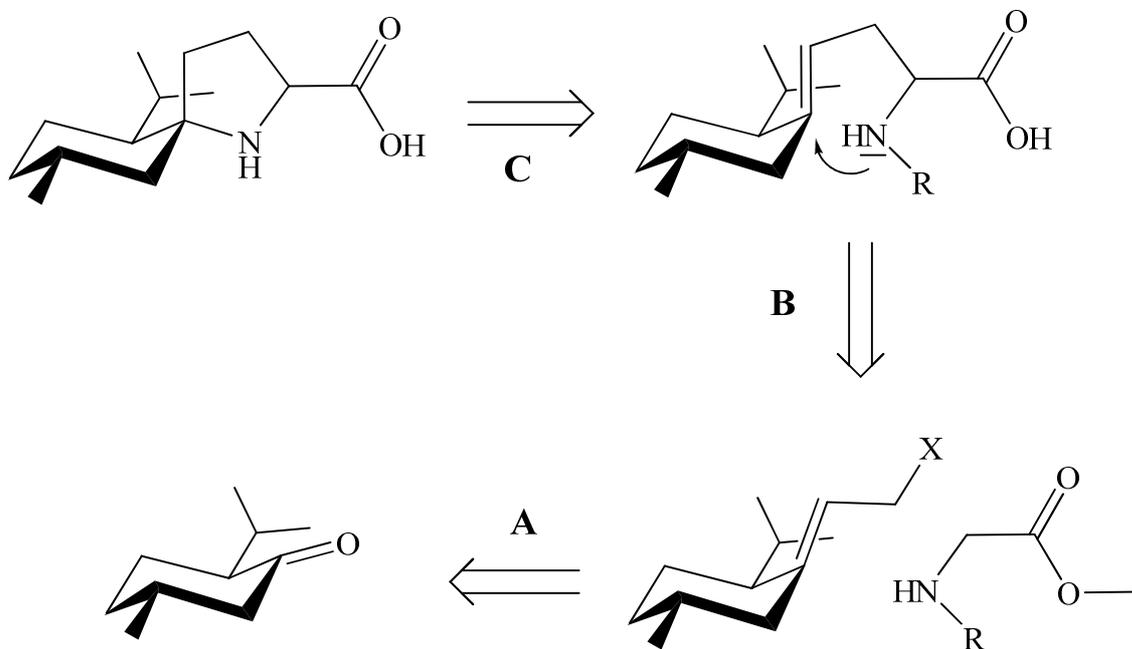


Abb. 3-49

Für die Reaktionssequenz **A** wurde auf zwei Verfahren zurückgegriffen. Im ersten Verfahren wird Lithiummethoxyacetylid¹⁰⁵ an (-)-Menthon addiert¹⁰⁶. Dabei handelt es sich um einen nucleophilen Angriff des Lithiummethoxyacetylid auf das elektrophile Zentrum des Menthons. Bei dem Angriff des Acetylid-Anions handelt es sich um einen hoch axial-selektiven Prozess¹⁰⁷, bei dem die sterischen 1,3-diaxialen Wechselwirkungen zum eintretenden Acetylen nicht ausreichen, um die stereoelektronischen Vorteile einer axialen Addition aufzuheben.

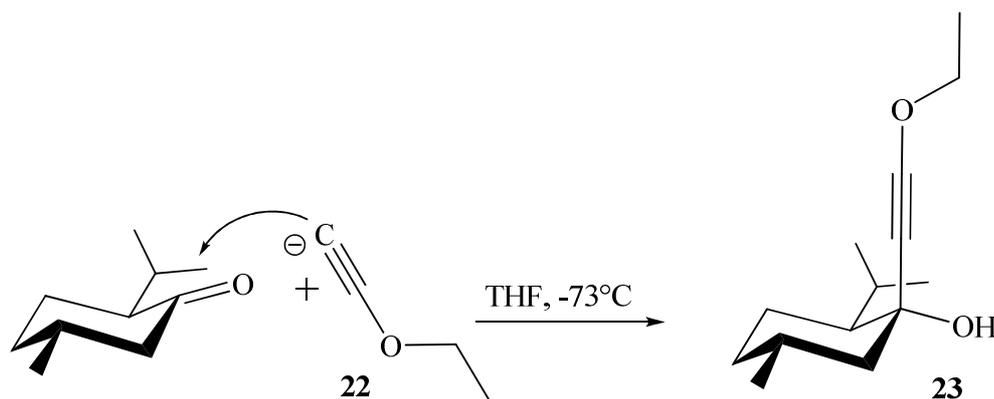


Abb. 3-50

Hierauf folgt eine säurekatalysierte, intramolekulare Umlagerung des Alkohols¹⁰⁸ zum entsprechenden Ester. Dieser kann anschließend mit Aluminiumhydrid zum Allylalkohol reduziert werden.

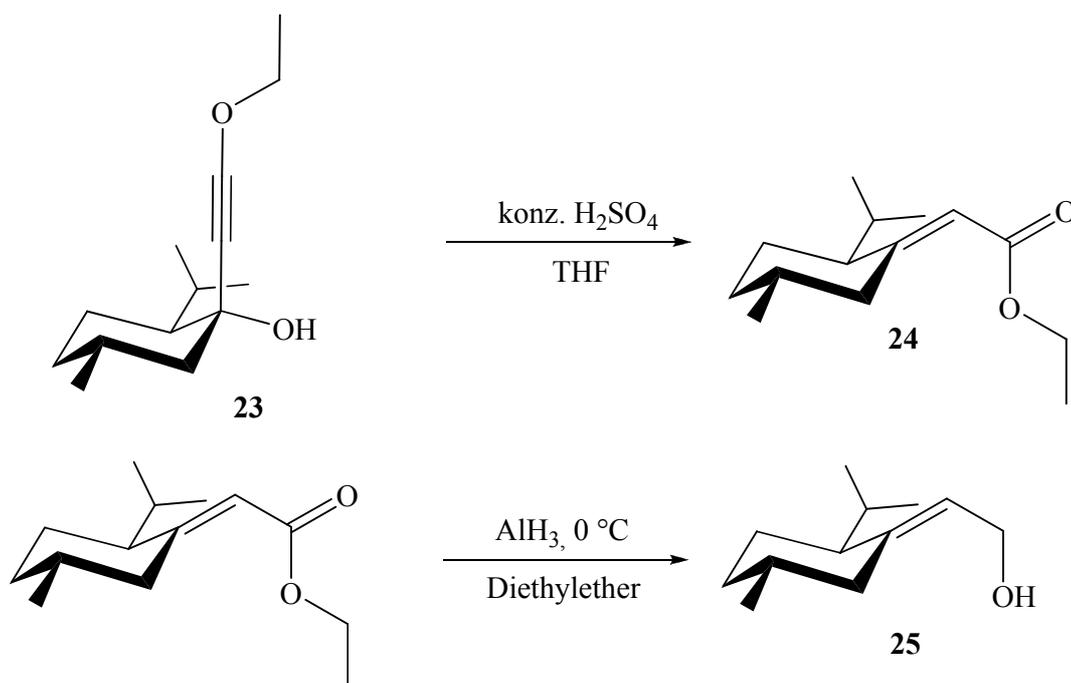


Abb. 3-51

Problematisch an dieser Synthese ist die Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid/ Aluminiumchlorid zur Erzeugung des Aluminiumhydrids, da dadurch die Aufarbeitung der Reaktion und die Separation des Produktes sehr aufwendig werden. Ein anderes Problem ist, dass bei der Umlagerung nicht nur das Ethyl-(2*E*)-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]acetat entsteht, sondern auch zum Teil sein *Z*-Isomer. Es besteht zwar die Möglichkeit durch Überführung in die Säure, anschließender Umkristallisation und erneuter Veresterung, das gewünschte Produkt aufzureinigen, jedoch verlängert dies die Synthese um zwei weitere Schritte.

Für die folgende nukleophile Substitution musste nun die Hydroxyfunktion in eine gute Abgangsgruppe überführt werden. Zu diesem Zweck wurde eine Reihe (Iodid, Bromid, Triflat, Tosylat und Mesylat) von Abgangsgruppen untersucht, in welche sich die Hydroxyfunktion überführen lässt und welche für die nukleophile Substitution geeignet ist.

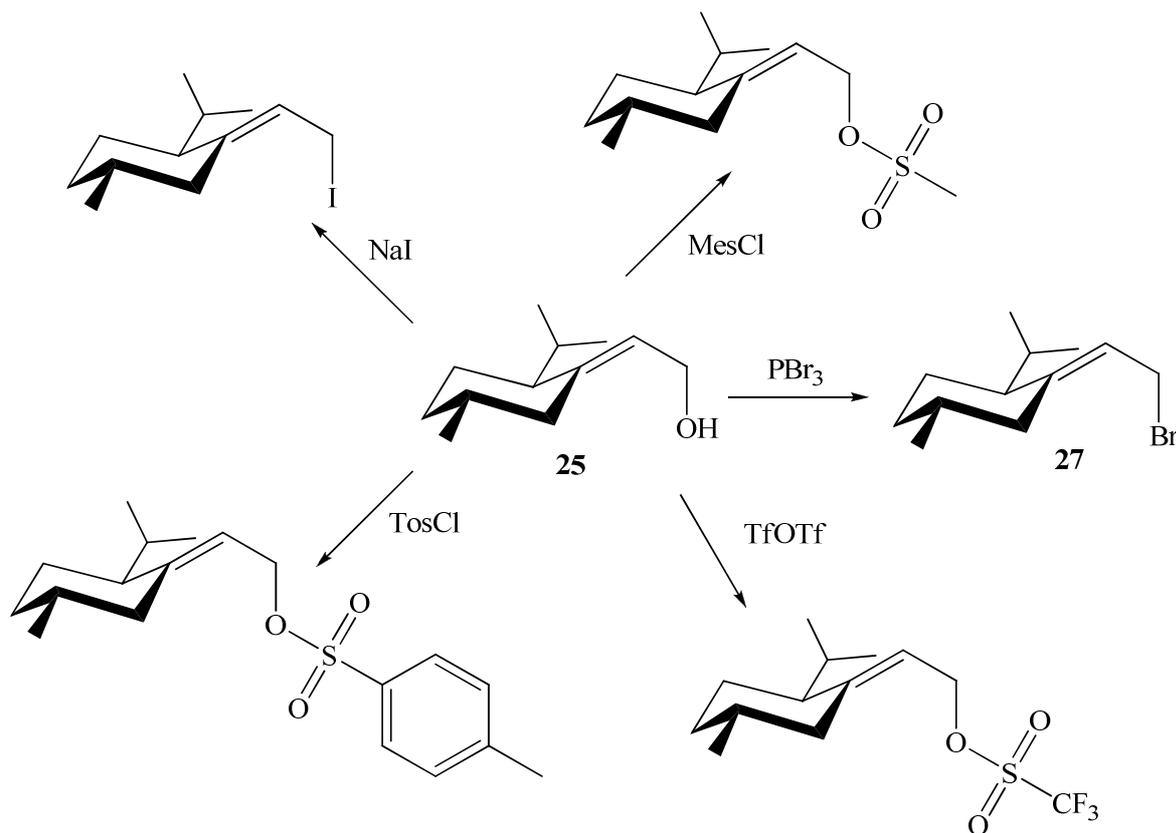


Abb. 3-52

Mögliche Abgangsgruppen für die nukleophile Substitution

Dabei stellte sich heraus, dass nur die Bromierung¹⁰⁹ in zufriedenstellenden Ausbeuten (85%) durchzuführen ist. Das Produkt jedoch ist relativ instabil und ist sofort weiter umzusetzen.

Im zweiten Verfahren konnte die Synthese erheblich abgekürzt werden. Dabei wird im ersten Schritt (-)-Menthon mit Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt¹¹⁰ und es entsteht (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methyl-1-vinylcyclohexanol **26** (Abb. 3-53). Die Reaktion verläuft, durch die Verwendung von wasserfreiem Certrichlorid als Aktivator¹¹¹ der Carbonylgruppe, quantitativ und stereoselektiv. Es entsteht ausschließlich das Diastereomer, welches aus dem equatorialen Angriff des metallorganischen Reagenzes resultiert.

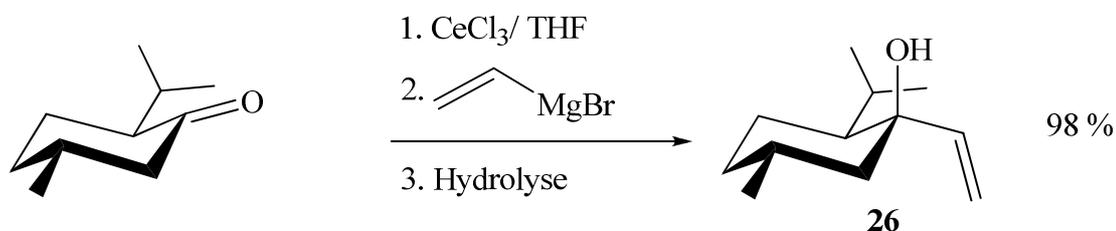


Abb. 3-53

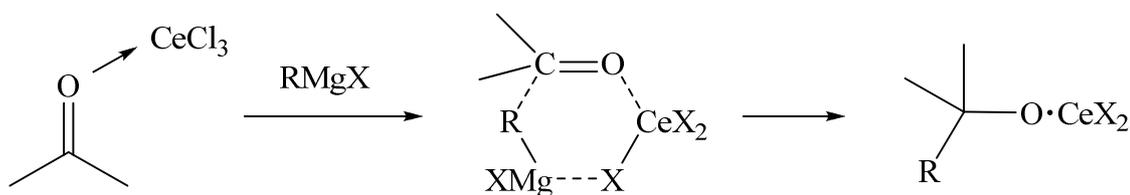


Abb. 3-54

Aktivierung der Carbonylfunktion mit CeCl_3

Das (1*R*,2*S*,5*R*)-1-Vinyl-2-*iso*-propyl-5-methylcyclohexan-1-ol kann anschließend (analog oben) mit Phosphortribromid zum reaktiveren Bromid umgewandelt werden. Ein Vorteil dieser Synthese ist, neben dem deutlich kürzeren Syntheseweg, die Sterioselektivität, mit der die Reaktion vonstatten geht, denn die Bromierung liefert ebenfalls nur ein Diastereomer. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich in dem sterischen Einfluss der Isopropylgruppe während der Umlagerung zu suchen.

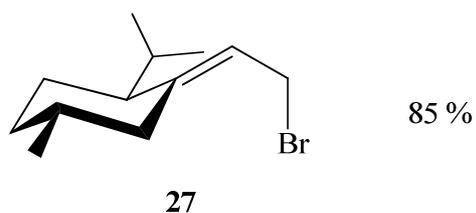


Abb. 3-55

(1*S*,2*E*,4*R*)-2-(2-Bromethyliden)-1-isopropyl-4-methylcyclohexan

Für die Reaktion **B** wurde zunächst nach einem passenden Glycin-Anionenäquivalent gesucht. Hierzu wurde Glycinmethylester mit Tosylchlorid¹¹² bzw. zu verschiedenen Iminen¹¹³ umgesetzt (Abb. 3-56). Diese wurden dann auf Möglichkeiten untersucht, sie in α -Stellung zu deprotonieren und als Nukleophil einzusetzen.

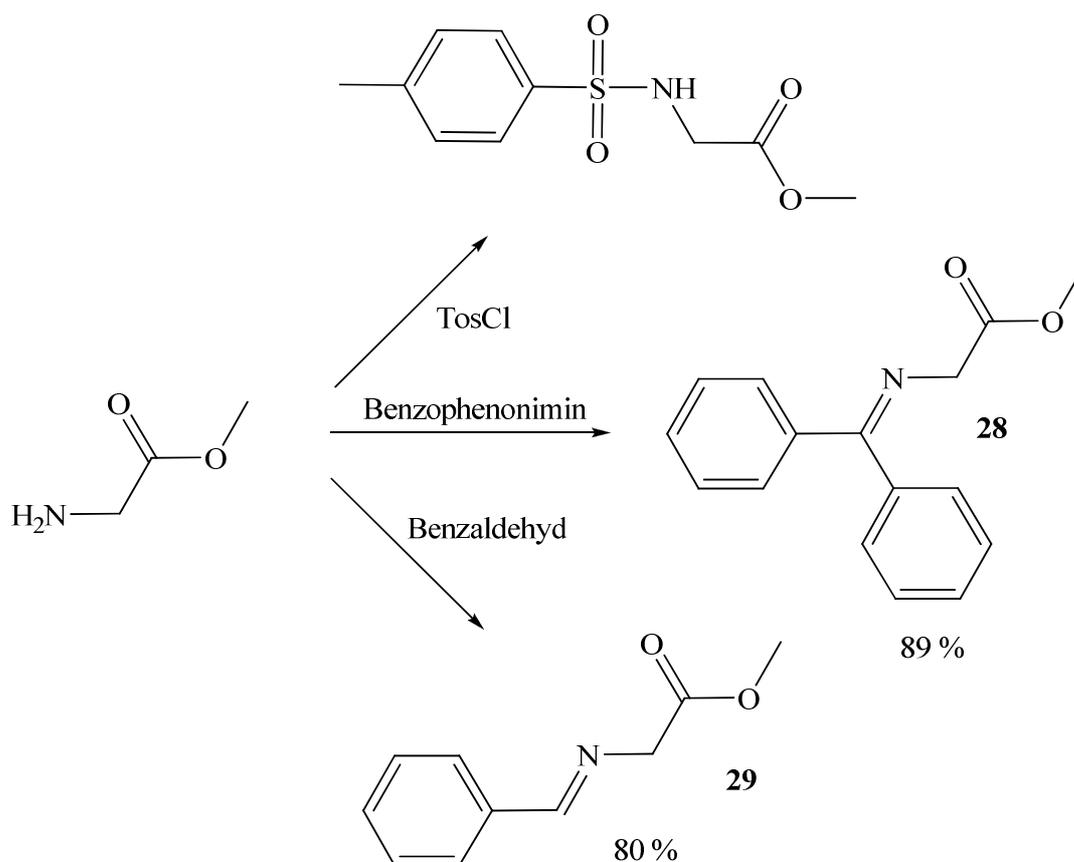


Abb. 3-56

Schützung der Amin-Funktion

In der Literatur sind eine Reihe von Vorgehensweisen bekannt, Aldimine und Ketimine von Glycinestern zu deprotonieren. Die meisten basieren auf der Verwendung starker Basen, wie LDA, unter wasserfreien Bedingungen¹¹⁴. Aber auch phasen-transfer-katalytische Synthesen^{113a,115} und der Einsatz von relativ schwachen Basen (KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃)¹¹⁶ sind bekannt und wurden im vorliegenden Problem geprüft. Die Bildung des gewünschten Produkts gelang jedoch nur unter Verwendung der Imine und LDA unter abs. Bedingungen. Problematisch an dieser Reaktion ist, dass LDA nicht im Überschuss eingesetzt werden darf (Zersetzung des Bromides) und die Reaktion nicht stereoselektiv verläuft, was eine spätere Trennung der Diastereomere unabdinglich macht.

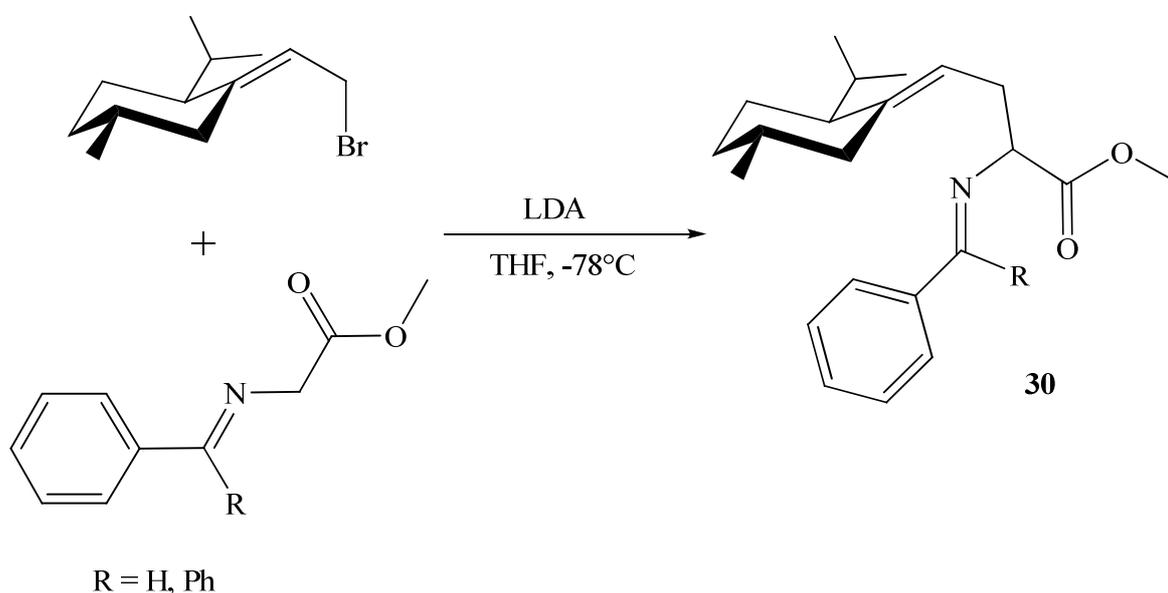


Abb. 3-57

Nukleophile Addition an das E-2-(2-Bromoethylidene)-1-isopropyl-4-methylcyclohexan.

Die anschließende Entschützung und Bildung des Amin-Hydrochlorides gelingt einfach mit Salzsäure (Abb. 3-58).

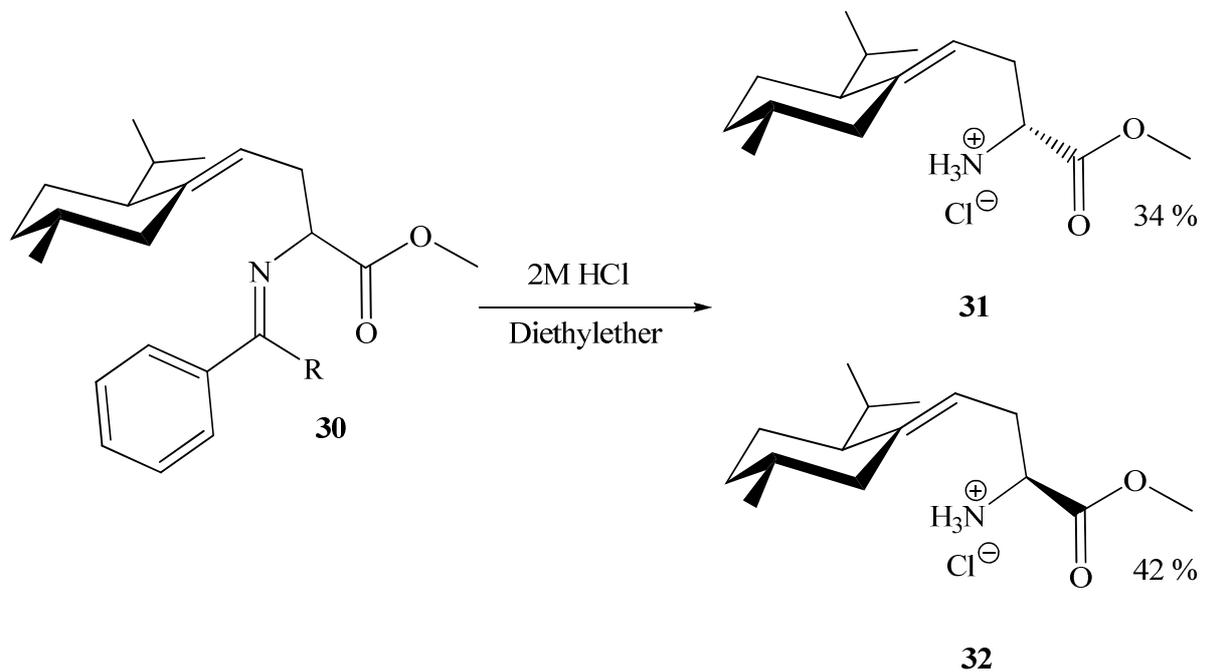
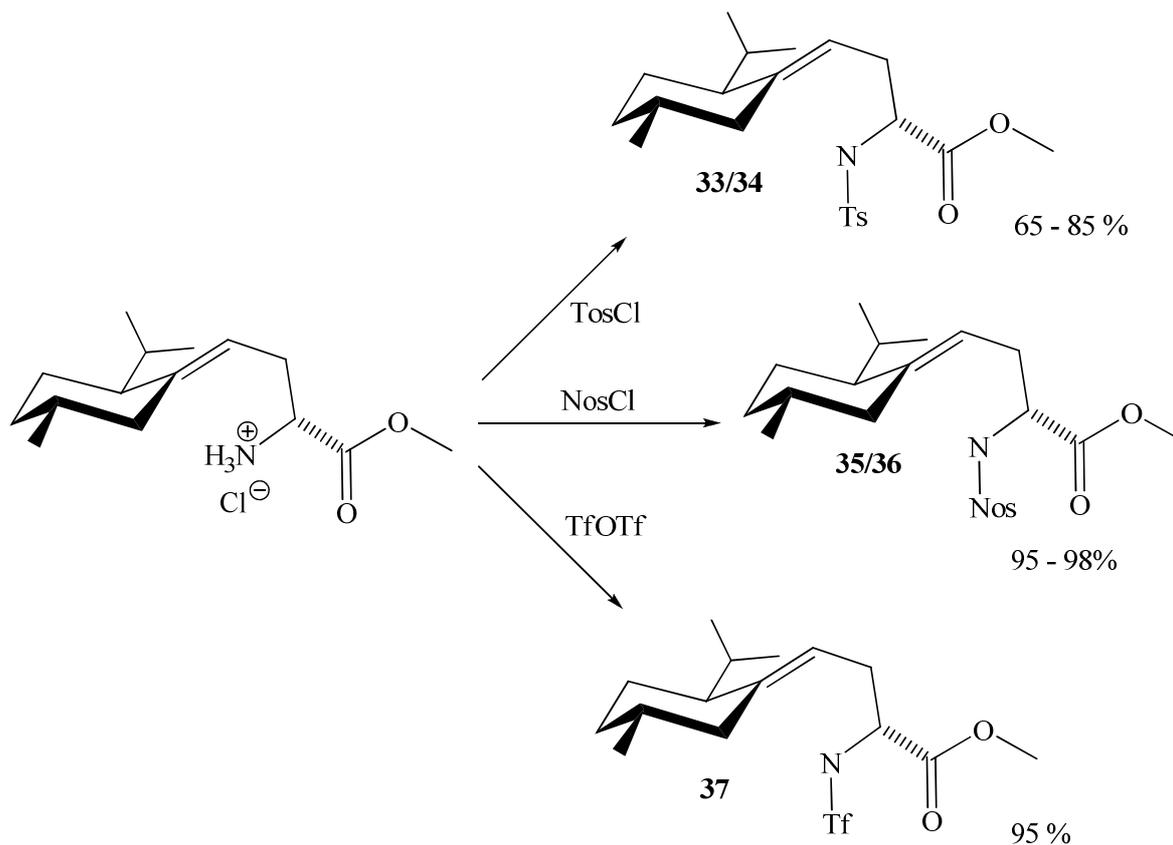


Abb. 3-58

Bei der Verwendung des N-(Diphenylmethyl)glycinesters ist es jedoch sehr problematisch, entstandenes Benzophenon vom Produkt abzutrennen. Benzaldehyd kann hingegen im Hochvakuum entfernt werden. Der Vorteil der Amin-Hydrochloride ist, dass durch unterschiedliches Kristallisationsverhalten der beiden Diastereomere in Diethylether diese an dieser Stelle der Synthese getrennt werden können.

Anschließende Reaktionen können so jeweils mit der diastereomerenreinen Verbindung durchgeführt werden.

Da für den späteren Ringschluss stark Elektronen-ziehende Substituenten am Amin notwendig sind, werden diese unter Verwendung verschiedener Säurechloride bzw. –anhydride in die entsprechenden Sulfonamide¹¹⁷ überführt (Abb. 3-59).

**Abb. 3-59**

Schützung der Aminfunktion

Im nächsten Reaktionsschritt **C** kann das Tosyl- **33/34** und das Nosylamid **35/36** analog einer in der Literatur bekannten Ringschlußreaktion¹¹⁸ zum gewünschten spirocyclischen Produkt (Abb. 3-61) umgesetzt werden. Die Reaktion verläuft Säure katalysiert (Trifluormethansulfonsäure) nach folgendem Mechanismus¹¹⁹.

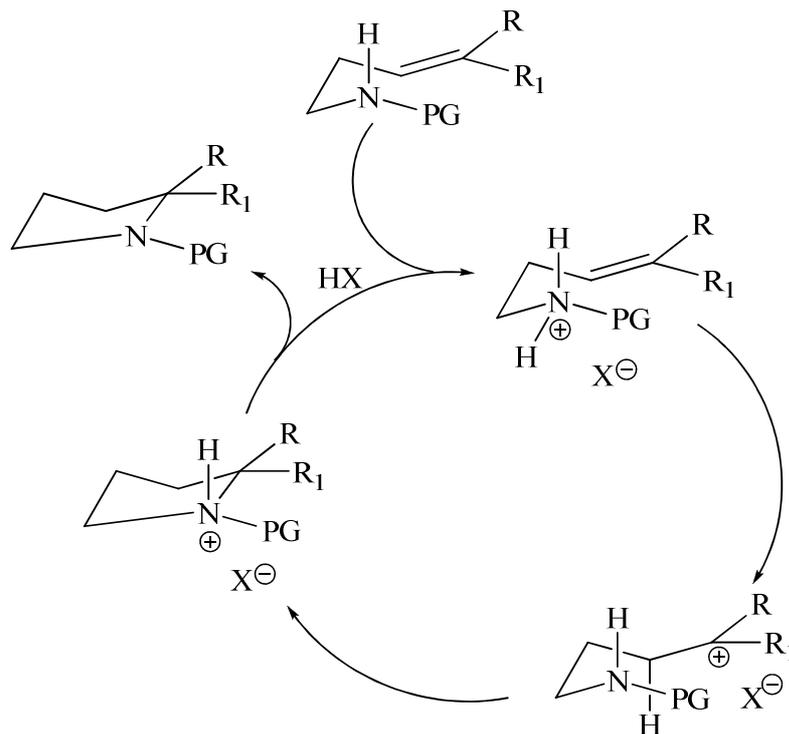


Abb. 3-60

Die Cyclisierung beginnt mit der Protonierung des Stickstoffs der Sulfonylamid-Gruppe. Dann findet im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt ein intermolekularer Protonentransfer zu der Doppelbindung statt. Das so entstandene Kation reagiert nun mit dem Sulfonamid und das Proton wird erneut auf das Edukt übertragen, um den Katalysezyklus zu schließen.

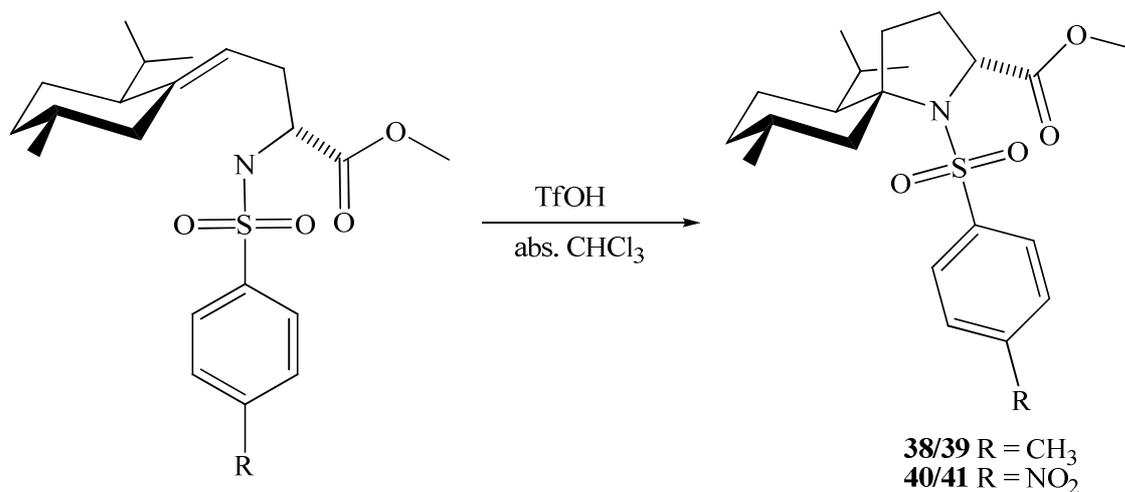


Abb. 3-61

Beim Ringschluss greift der Stickstoff ausschließlich in äquatorialer Position an, was zur Folge hat, dass die Reaktion stereoselektiv abläuft und nur die oben gezeigten Diastereomere **38/39** u. **40/41** entstehen. Dieser Aussage wird durch die Röntgenstrukturen Abb.5-3 und Abb. 5-4 eindeutig unterstrichen. Der Ringschluss mit **37** als Vorstufe gelang jedoch nicht.

Nach dem erfolgreichen Ringschluss müssen nun die Schutzgruppen wieder entfernt werden¹²⁰. Dies gelang im Falle der Nosyl-Gruppe gut mit LiOH/ Mercaptoessigsäure in DMF. Die Tosyl-Gruppe¹²¹ abzuspalten, ist bekannterweise deutlich schwerer und konnte noch nicht realisiert werden.

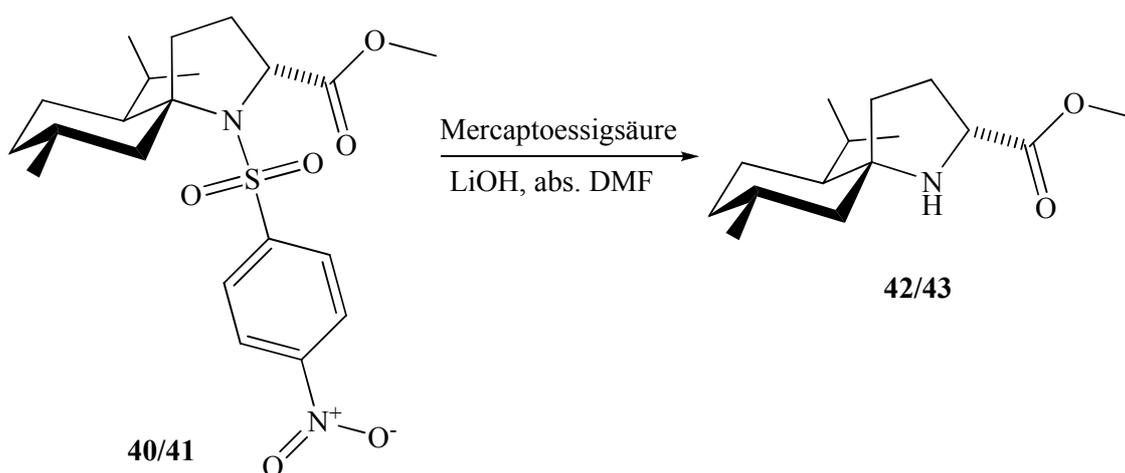


Abb. 3-62

Entschützung der Aminfunktion

Bei dieser milden Entschützung erfolgt durch das Thioglycolat ein ipso-Angriff und über einen Meisenheimerkomplex zerfällt das Intermediat in 2-(Nitrophenyl)essigsäure, Schwefeldioxid und das entsprechende Amin (Abb. 3-63).

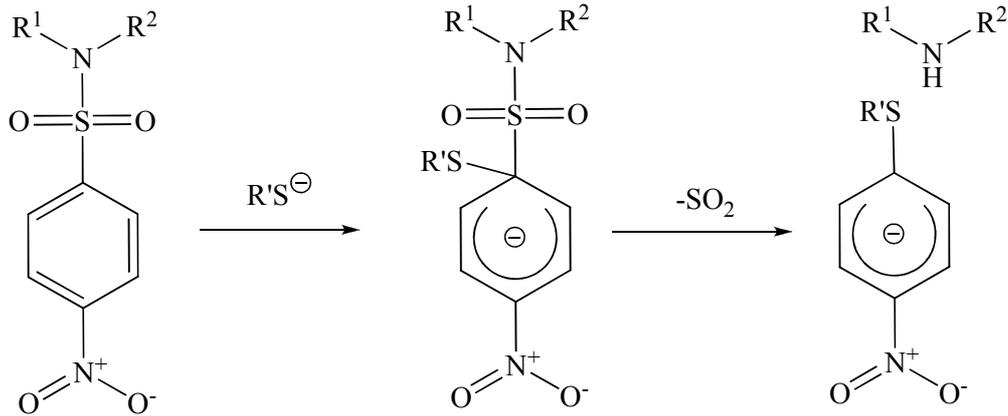


Abb. 3-63

Im abschließenden Schritt wurde der Methylester der Aminosäure verseift. Da die Stereochemie in 2-Position auf jeden Fall erhalten bleiben sollte, wurde auf übliche basische Verseifungsmethoden verzichtet, da dort eine Epimerisierung der diastereomerenreinen Verbindung statt findet. Angewendet wurde eine saure Verseifung mit konz. HCl in Dioxan und die Esterspaltung mit Hilfe von Trimethylsilyliodid¹²². Beide Methoden verliefen erfolgreich, jedoch zersetzte sich bei der ersten Methode Dioxan, was zu einer aufwendigeren Aufreinigung der Produkte führt.

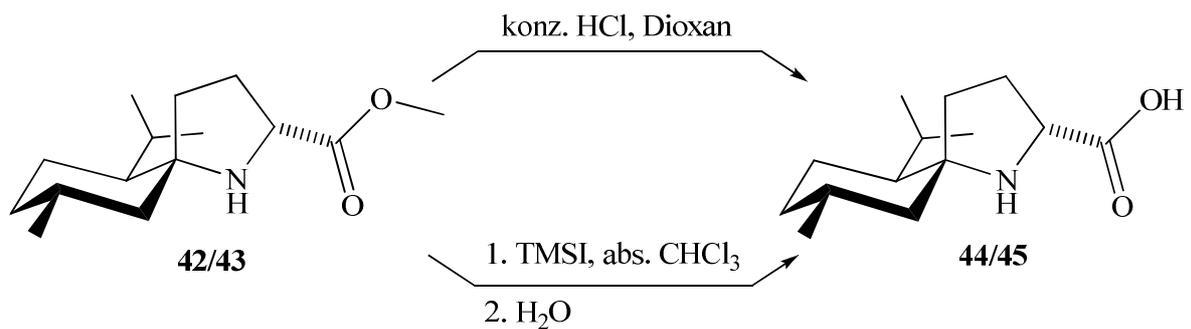


Abb. 3-64

Spaltung der Esterfunktion

Nachdem die Zielmoleküle **45** und **46** erfolgreich diastereomerenrein hergestellt werden konnten, wurden erste Versuche durchgeführt, um festzustellen welche katalytischen Eigenschaften die Verbindungen besitzen. Da sie Prolin-Analoga sind, lag es nah, sie als Katalysator in Aldolreaktionen einzusetzen. Zum Test dieser katalytischen Reaktion wurde Cyclohexanon mit p-Nitrobenzaldehyd umgesetzt, da diese Reaktion wohl bekannt ist und im Arbeitskreis alle analytischen Daten vorliegen.

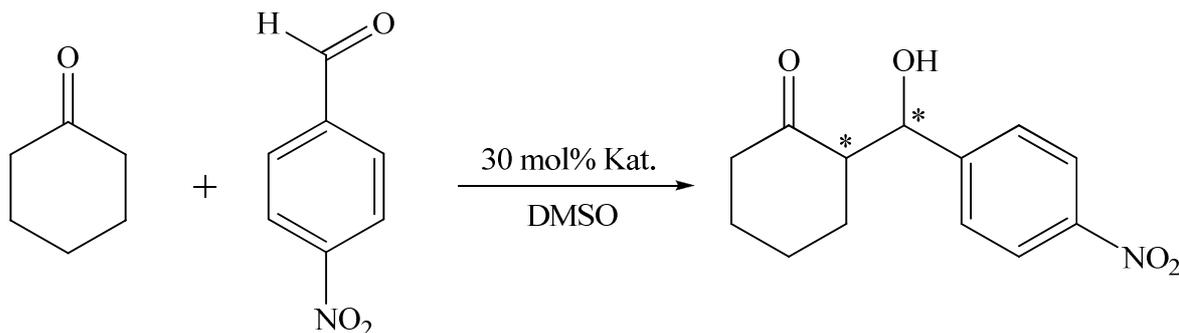


Abb. 3-65

Aldolreaktion mit Cyclohexanon und p-Nitrobenzaldehyd

Die Reaktionskontrolle per chiraler HPLC erbrachte aber, dass beide Diastereomere **45/46** anscheinend in dieser Reaktion katalytisch inaktiv sind, da nur Spuren an Produkt gebildet werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 5 Tage veränderte nichts an diesem Ergebnis. Anschließend wurde der pH-Wert der Reaktion mit Triethylamin bzw. Trifluoressigsäure variiert, da dies schon häufiger einen großen Einfluss auf solche katalytischen Umsetzungen zeigte. Aber auch hier wurde kein Umsatz beobachtet. Ein Grund für diese Unreaktivität könnte sein, dass obwohl die Aminogruppe äquatorial am Menthylrest positioniert ist, der sterische Anspruch der Menthylgruppe zu groß ist und so die Reaktion nicht den vorgeschlagenen¹²³ Übergangszustand (Abb. 3-66) durchlaufen kann. Im Falle von Katalysator **45** ist denkbar, dass schon die Bildung der Wasserstoffbrückenbindung durch die Isopropylgruppe des Menthons gehindert wird. Bei Verbindung **46** liegt die Wasserstoffbrückenbindung zwar auf der anderen Seite der Verbindung, jedoch ist auch hier vorstellbar, dass die Annäherung des Substrates deutlich erschwert ist.

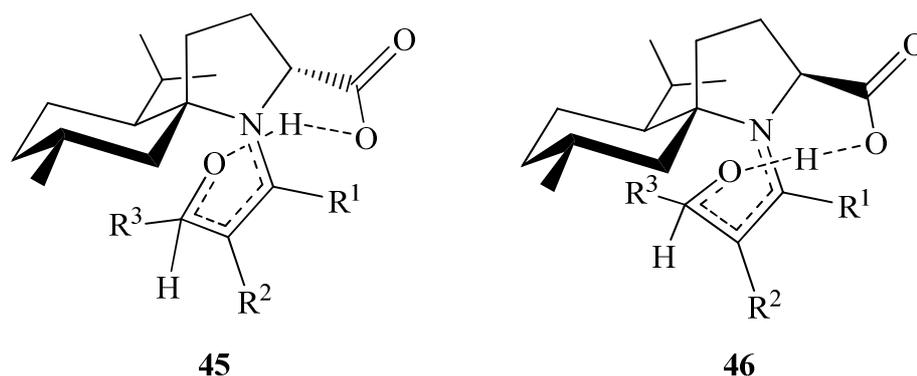
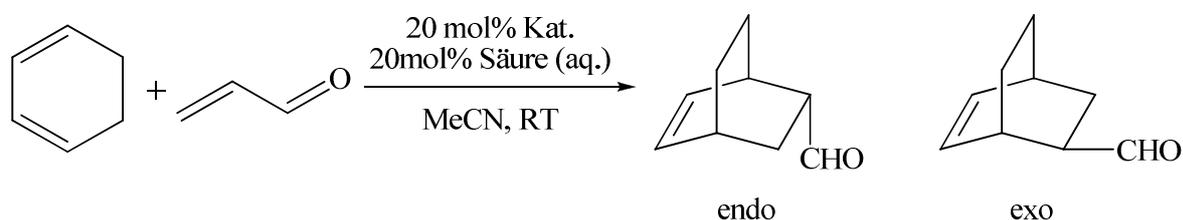


Abb. 3-66

Übergangszustände der Katalysatoren **45** u. **46**.

Der Versuch, Verbindung **42** in einer Diels-Alder-Reaktion von Cyclohexadien mit Acrolein als Organokatalysator zu verwenden, lieferten ähnliche Ergebnisse, wie sie KOTTHAUS mit *iso*-MI erzielen konnte.



Man erhält ein *endo/exo* Verhältnis von 5:1 und einen Enantiomerenüberschuß von 25 % ee (*endo*). KOTTHAUS führte die schlechtere Selektivität der *iso*-MI's auf die leichtere Hydrolysierbarkeit zurück. Da hier aber mit einem hydrolysebeständigeren Katalysator ähnliche Ergebnisse reproduziert werden können, liegt die relativ schlechte Stereoselektivität wahrscheinlich daran, dass die äquatoriale Position zwar sterisch weniger abgeschirmt ist, aber somit auch nicht so selektiv reagiert.

Da Organokatalysatoren jedoch eine sehr breite Anwendung haben und dies nur zwei exemplarische Reaktionen sind, wird in weiteren Untersuchungen die Anwendbarkeit dieser Verbindungen in den unterschiedlichsten Reaktionen zu prüfen sein.

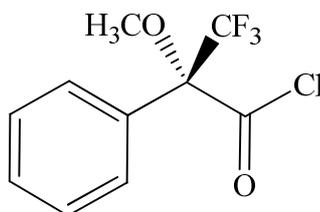
3.5 Synthese fluorierter chiraler Derivatisierungsreagenzien

Hintergrund

Wie der Einleitung zu entnehmen ist, ist die enantioselektive Darstellung und Gewinnung von Aminen und Aminosäuren besonders in der pharmazeutischen Industrie und Forschung von großer Bedeutung. Deshalb spielt auch ihre Analytik und besonders die Prüfung auf Enantiomerenreinheit eine wichtige Rolle.

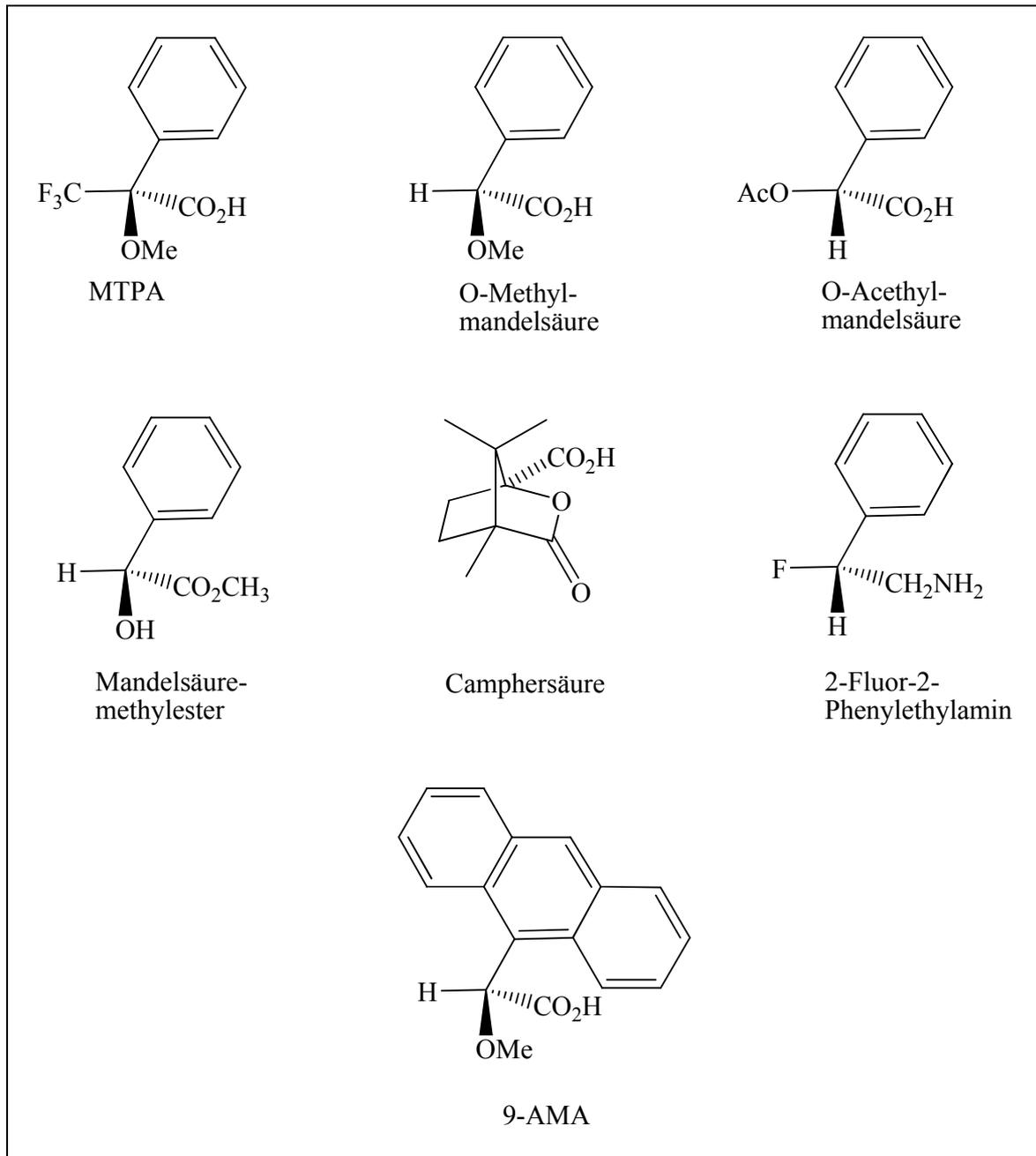
Die optische Reinheit von Aminen und Aminosäuren wird in der Regel entweder durch GC-, HPLC-, HPIC- oder Kapillarelektrophorese-Verfahren bestimmt. Im Folgenden soll aber auf die Methodik der NMR-Analytik eingegangen werden.

Chirale Derivatisierungsreagenzien sind optisch reine Verbindungen, die mit den Enantiomeren, die analysiert werden sollen, reagieren. Dabei wird meistens eine kovalente Bindung gebildet oder in selteneren Fällen bildet sich ein lösliches Salz. Für ein Paar Enantiomere bilden sich zwei Diastereomere, welche sich in der chemischen Verschiebung im NMR-Spektrum unterscheiden können. Zu beachten bei diesen Derivatisierungen ist, dass sowohl beide Enantiomere, wie auch das Derivatisierungsreagenz ihre originale Konfiguration behalten und während der Reaktion nicht racemisieren. Desweiteren muss gewährleistet sein, dass die Reaktion vollständig abläuft, um Enantiomerenverhältnisse korrekt bestimmen zu können. Eine Auswahl an gebräuchlichen Derivatisierungsreagenzien ist in Abb. 3-68 zu sehen. Da dies bei weitem nicht alle sind, sei auf Reviews¹²⁴ zu diesem Thema verwiesen. Das wohl bekannteste und am meisten eingesetzte Reagenz ist α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenyllessigsäure (MTPA)¹²⁵ (Abb. 3-67), welches 1969 von MOSHER eingeführt wurde.



Mosher-Reagenz

Abb. 3-67

**Abb. 3-68**

Auswahl an gebräuchlichen Derivatisierungsreagenzien

Das Mosher-Reagenz ist deshalb als Derivatisierungsreagenz so beliebt, weil es kein α -ständiges H-Atom besitzt, so dass eine mögliche Racemisierung des Reagenzes unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht eintreten kann. Der große Vorteil der Reagenzien, die eine Fluorsonde enthalten ist aber, dass es ermöglicht, die Signalverschiebungen im ^{19}F -NMR zu integrieren. Dies ist wichtig, da die zu analysierenden Substanzen oft komplexe 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren aufweisen und die

Änderungen der chemischen Verschiebung im ^1H - und ^{13}C - NMR oft schwer zu ermitteln sind. Vorhandene Nachteile des Mosher-Reagenz sind aber der relativ hohe Preis und die Feuchtigkeitsempfindlichkeit der Säurechloride.

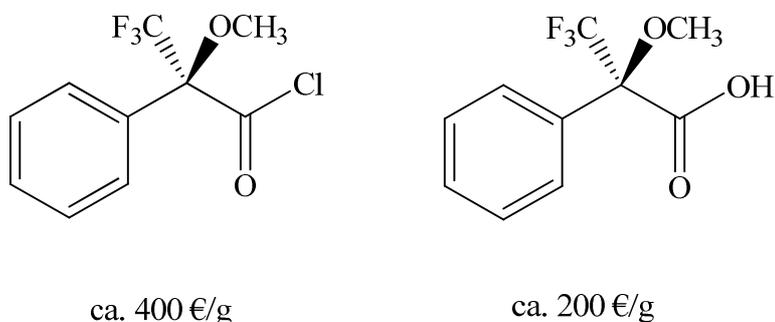


Abb. 3-69

Entwicklung eines neuen Derivatisierungsreagenz

Bei der Suche nach einem guten (neuen) Derivatisierungsreagenz für die ^{19}F -NMR-Spektroskopie sollten folgende Punkte beachtet werden.

- leichte Zugänglichkeit auf synthetischem Wege
- keine Enantiomerentrennung bei der Synthese des Reagenzes
- unempfindlich gegenüber Feuchtigkeit (lagerstabil)
- vollständiger Umsatz mit den zu untersuchenden Aminen
- gut getrennte Signale im ^{19}F -NMR

Da KOTTHAUS^{54,126} bereits gute Erfahrungen mit N-Chlorcarbonyl-iso-MI **46** als HPLC-Derivatisierungsreagenz (Abb. 3-70) für Aminosäuren gemacht hatte, kam die Idee, diese Ankergruppe ebenfalls zu verwenden und für diese Problemstellung mit einem trifluormethylierten MMI-Derivat zu kombinieren.

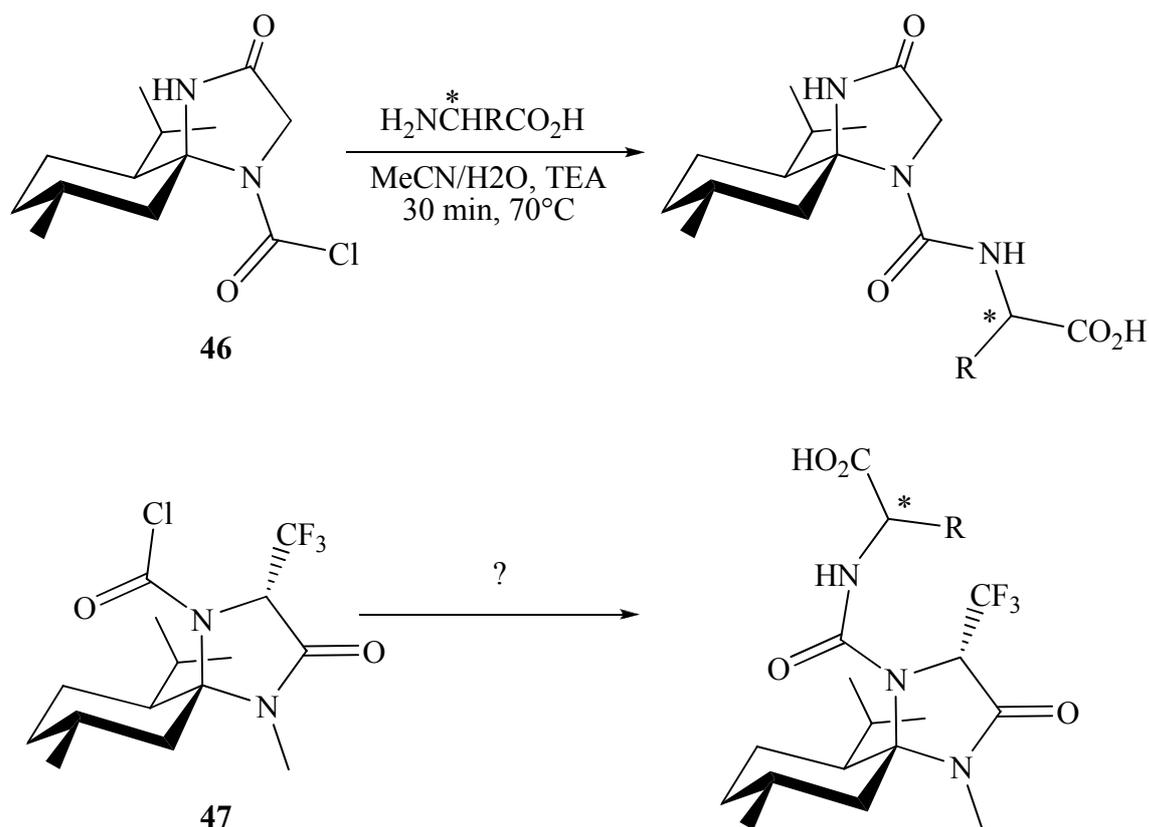


Abb. 3-70

Da aber das Augenmerk auf eine kurze und günstige Synthese gelegt werden sollte, wurde überlegt, einfachere, chirale Systeme, die auf einem Imidazolidinon-Ring aufbauen, zu verwenden. Das System der Wahl war das (*S*)-5-Benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on, welches von McMILLAN¹²⁷ als Organokatalysator etabliert wurde und relativ einfach zu synthetisieren ist.

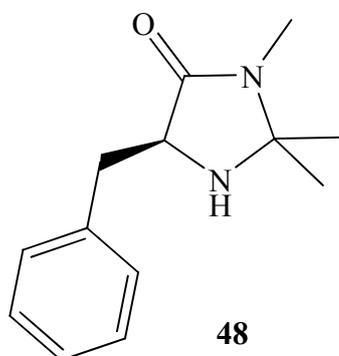


Abb. 3-71

5-Benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on

Es folgte somit der Versuch, die Synthese von McMillan abzuwandeln und Trifluoraceton anstatt Aceton zu verwenden (Abb. 3-72). Dies gelang jedoch trotz vieler Variationen in der Reaktion nicht, da aus bisher ungeklärten Gründen immer nur die offenkettige Vorstufe isoliert werden konnte.

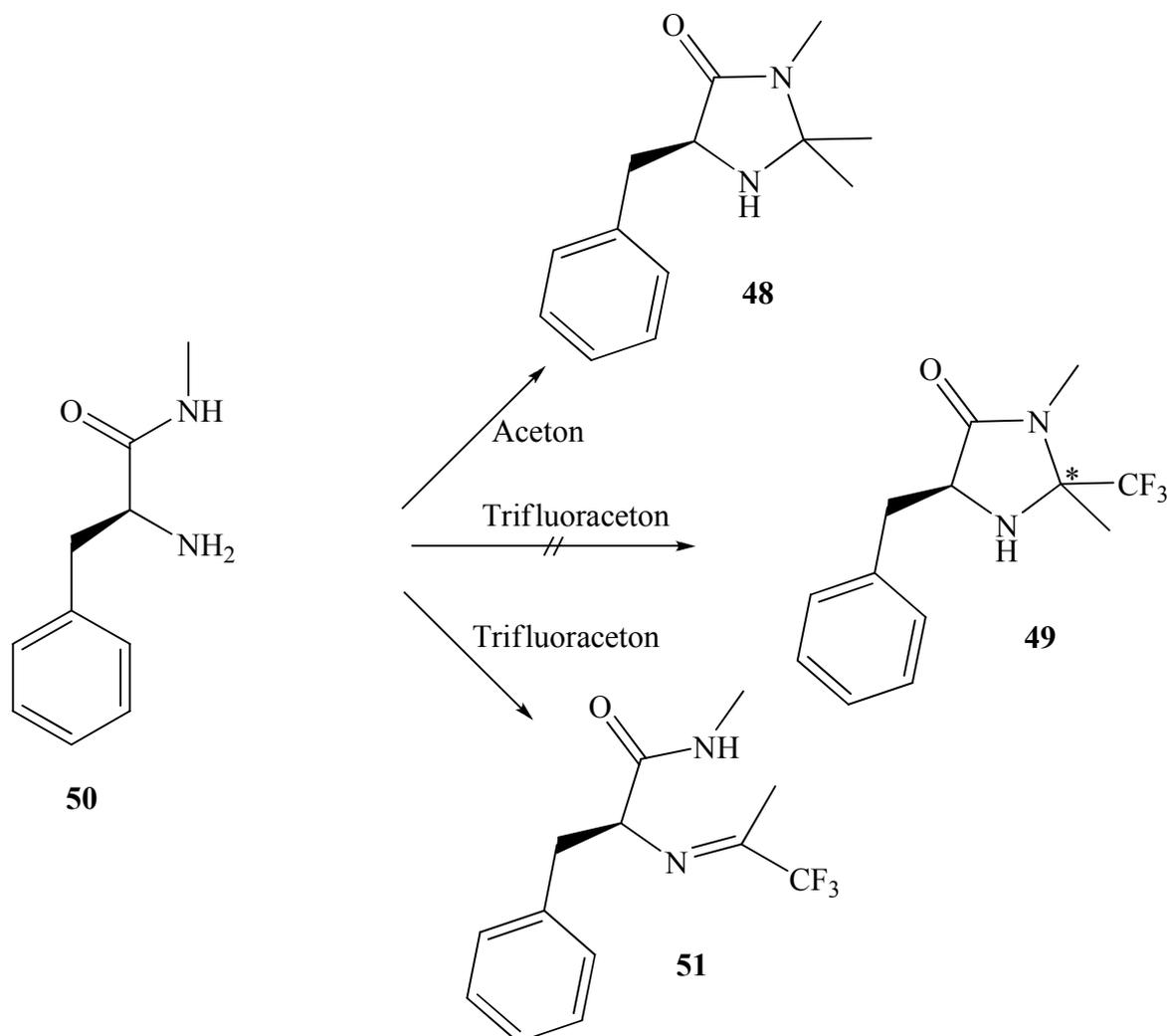


Abb. 3-72

Ein Problem ist, dass für diese Reaktion typische Lösemittel wie Methanol nicht verwendet werden können, da sie direkt ein Halbacetat mit Trifluoraceton bilden (Abb. 3-73).

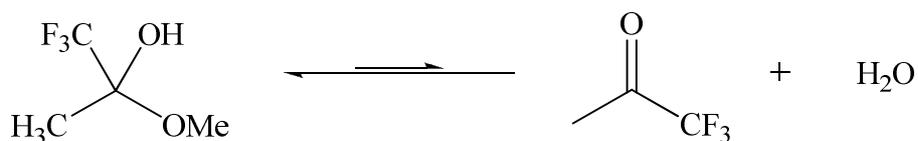


Abb. 3-73

Eine andere Nebenreaktion, die unter basischen Bedingungen eintritt, ist eine intra- bzw. intermolekulare Aldolreaktion des Trifluoracetons. Sie führt zu folgenden trimerisierten Verbindungen¹²⁸.

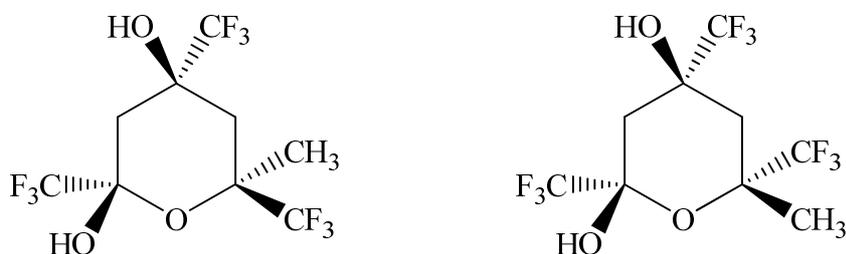


Abb. 3-74

Isomere des 6-Methyl-2,4,6-tris(trifluormethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2,4-diols

Ein anderer Ansatz war die direkte Umsetzung von Phenylalanin mit Trifluoraceton zu dem entsprechenden Oxazolidinon¹²⁹. Im Unterschied zur obigen Reaktion kam es hier zum Ringschluß und es konnte neben dem offenkettigen Imin das Oxazolidinon isoliert werden.

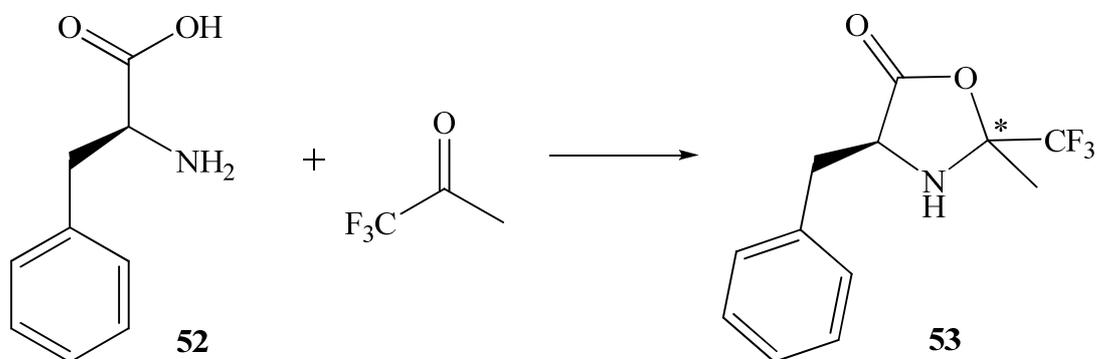


Abb. 3-75

Es stellte sich heraus, dass bei der Reaktion nur ein Diastereomer gebildet wurde, die Verbindung aber so hydrolyseempfindlich ist, dass sie sich nicht für eine Umsetzung zu einem Derivatisierungsreagenz eignet.

Eine weitere Abwandlung des Systems führte dann zu den Oxazolidinen. Diese sind im Allgemeinen nicht hydrolyseempfindlich und sollten eine bessere Basis zur Entwicklung

eines Derivatisierungsreagenzes bieten. Die Synthese solcher 2-(Trifluormethyl)-oxazolidine wurde von HUGUENOT⁴¹ für Phenylglycinol und Norephedrin aufgezeigt. Zur Adaption dieser Methode auf das Grundsystem des Derivatisierungsreagenzes wurde Phenylalaninol als Aminoalkohol verwendet. Im Laufe der Untersuchungen konnte die Umsetzung soweit verfeinert werden, dass auf $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Kochen am Wasserabscheider verzichtet werden kann.

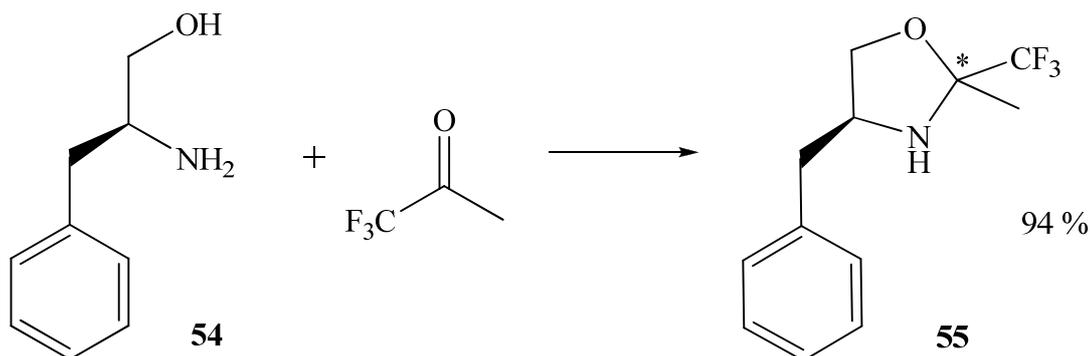


Abb. 3-76

Das Produkt entsteht mit 94 % Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von 4:1. Da die Trennung solcher 2-(Trifluormethyl)-oxazolidine **55** sehr schwierig ist und ein Interesse an beiden Diastereomeren des 4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **56/57** bestand, wurde das Produkt ohne Diastereomeren-trennung zur Einführung der Ankergruppe mit Phosgen umgesetzt.

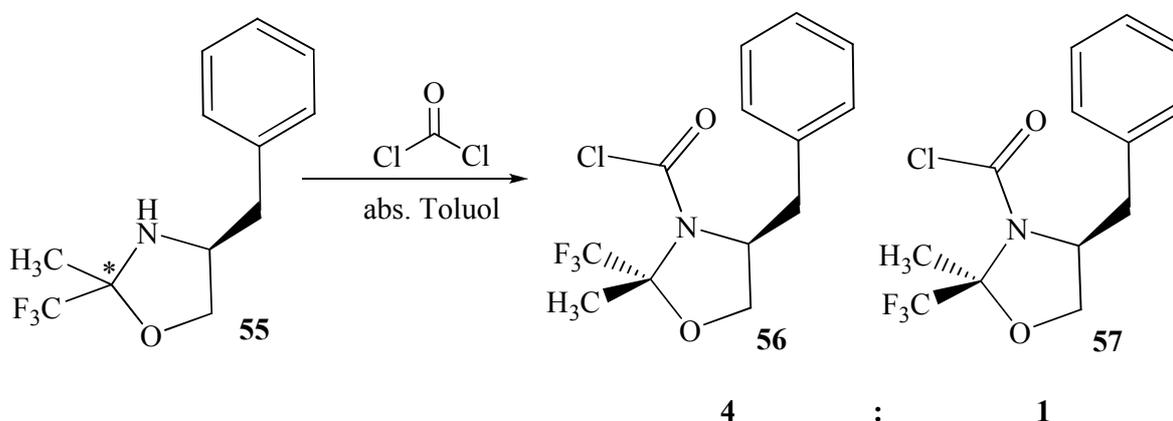


Abb. 3-77

Umsetzung von (2*RS*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)oxazolidin-3-carbonylchlorid mit Phosgen

Nach diesem Schritt konnten die Diastereomere problemlos durch Säulenchromatographie getrennt werden.

Die absolute sterische Konformation der beiden Diastereomere **56** u. **57** konnte eindeutig durch NMR-Experimente (selek. NOESY) und einer Röntgenkristallstrukturanalyse von **57** (Abb. 5-6) ermittelt werden.

Selektives NOESY-Spektrum

Zur Aufnahme des selektiven NOESY-Spektrums (1D-NOE-Differenz-Spek.) wurde jeweils mit der Frequenz der Methylgruppe am variierenden Stereozentrum eingestrahlt (\downarrow). In Abbildung 3-76 sieht man bei 2.9 ppm deutlich die Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe (6) und einem benzylichen Proton (8). Dies spricht eindeutig für Verbindung **56**, da hier sich diese beiden Protonen auf einer Seite des Fünfringes befinden. Bei Verbindung **57** (Abb. 3-77) fehlt diese Wechselwirkung, da sich hier die Protonen (6) und (8) auf unterschiedlichen Seiten des Fünfringes befinden. Die einzigen Wechselwirkungen, die beobachtet werden können, sind die von Proton (2b) bei 4.0 ppm zur, auf der gleichen Seite liegenden, Methylgruppe.

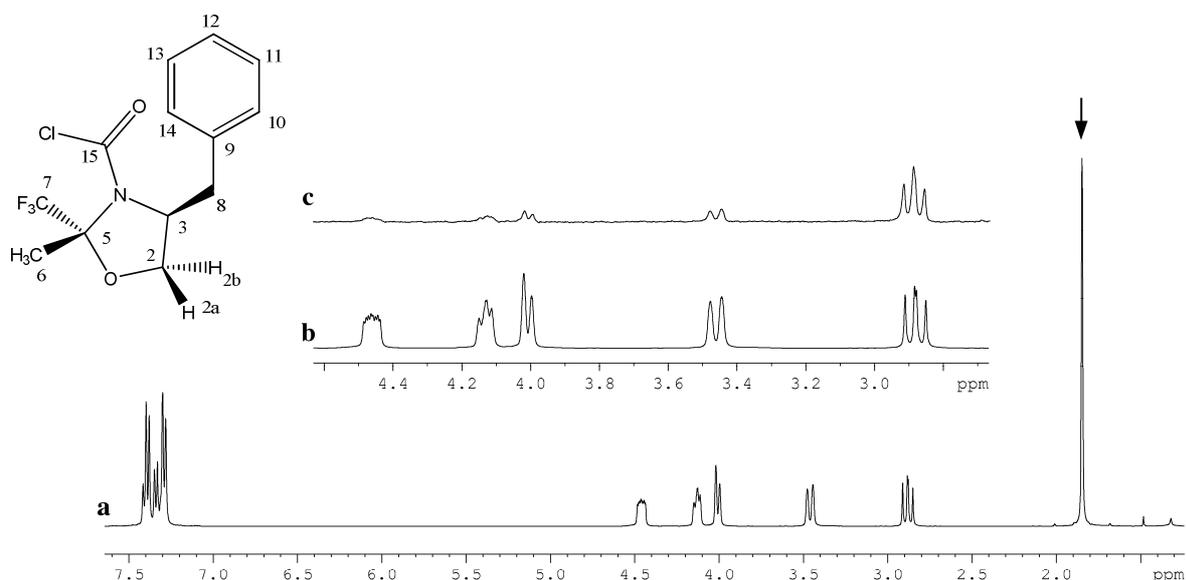
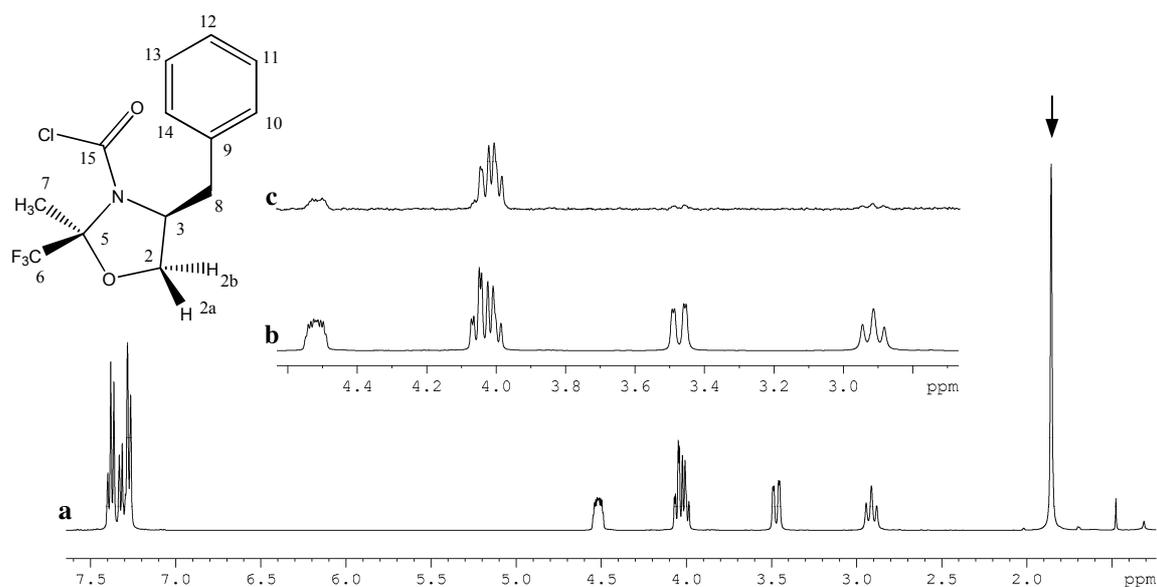


Abb. 3-78

$^1\text{H-NMR}$ von **56**, **a**: $^1\text{H-NMR}$ (Übersicht), **b**: $^1\text{H-NMR}$ (Ausschnitt), **c**: 1D-NOE-Differenz-Spektrum

**Abb. 3-79**

¹H-NMR von **57**, **a**: ¹H-NMR (Übersicht), **b**: ¹H-NMR (Ausschnitt), **c**: 1D-NOE-Differenz-Spektrum

Das synthetisierte (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)oxazolidin-3-carbonylchlorid **56** (BM-TfOCC) stellte sich als stabil heraus und kann mehrere Wochen als Lösung in Acetonitril gelagert werden. Selbst die Zugabe von Wasser bei Löslichkeitsproblemen in der Derivatisierungsreaktion stellt kein Problem dar.

Im Verlauf der weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)oxazolidin-3-carbonylchlorid **57** (20 %) nicht als Derivatisierungsreagenz geeignet ist, da sich dort im ¹⁹F-Spektrum Signale überlappen. (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)oxazolidin-3-carbonylchlorid **56** (80 %) jedoch bewies, wie im folgenden zu sehen, dass es äußerst zufriedenstellend funktioniert.

3.5.1 Derivatisierung von Aminen und Aminosäurederivaten mit BM-TfOCC (56)

(2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid,

Zu Derivatisierungszwecken wurde eine verdünnte Lösung (120 mM) in deuterierten Acetonitril hergestellt. Diese ist stabil und kann problemlos mindestens 8 Wochen bei Raumtemperatur gelagert werden. Zur Derivatisierung werden 0.05 mmol eines Amins/Aminosäurederivates vorgelegt und mit 1.2 Äquivalenten einer BM-TfOCC-Lösung (120 mM) versetzt. Anschließend werden 21 μ l Triethylamin (0.15 mmol) hinzugegeben und die Reaktion 12 Stunden bei 50 °C geschüttelt. Bei Löslichkeitsproblemen z.B. bei verschiedenen Aminosäuren können problemlos zusätzlich 250 μ l Wasser zugegeben werden. Zur Vorbereitung der ^{19}F -NMR-Spektroskopie wird bei eventuell ausgefallenem Triethylamin-Hydrochlorid zentrifugiert und der Überstand in ein NMR-Röhrchen überführt.

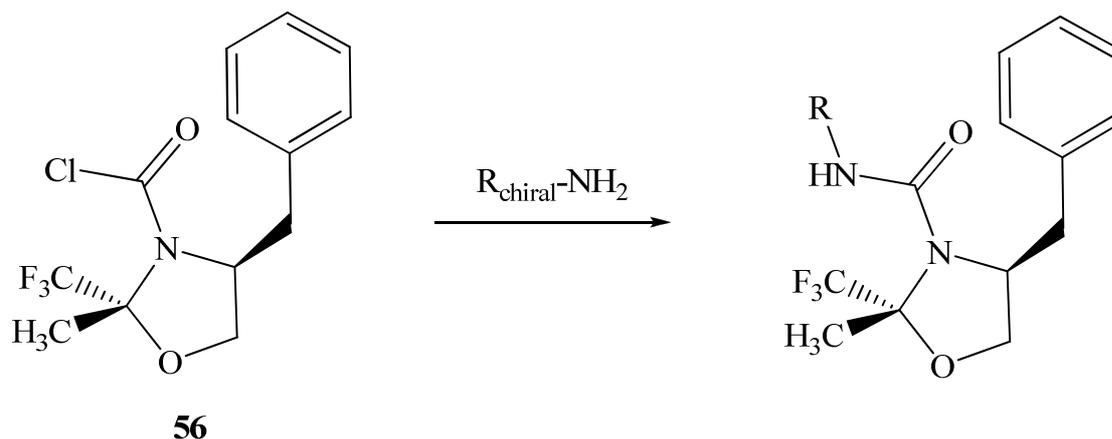


Abb. 3-80

Umsetzung eines Amins mit BM-TfOCC

Die ^{19}F -NMR-Spektroskopie wurden mit einem Gerät des Typs Bruker ARX 400 durchgeführt und führte bei einer breiten Zahl an Verbindungen zu guten Ergebnissen. Durch Integration der Signale im ^{19}F -NMR konnte sehr gut die Enantiomerenreinheit der Verbindungen bestimmt werden. Neben handelsüblichen D,L -Aminen und Aminosäuren wurden enantiomerenreine Verbindungen untersucht.

Nummer	Amine/Aminosäure/Aminosäureester/Hydrochloride	^{19}F -NMR		Enantiomerenverhältnis aus ^{19}F
		(R)-	(S)-	
V-1	D,L-1-Phenylethyl-2-amin	-79.10	-78.90	50.3 : 49.7
V-2	D-1-Phenylethyl-2-amin / L -1-Phenylethyl-2-amin (79.9/20.1)	-79,07	-78.88	80.1 : 19.9
V-3	D-1-Phenylethyl-2-amin / L -1-Phenylethyl-2-amin (89.8/10.2)	-79.06	-78,86	89.7 : 10.3
V-4	D-1-Phenylethyl-2-amin	-79.09		100.0 : 0.0
V-5	L-1-Phenylethyl-2-amin		-78.89	0.0 : 100.0
V-6	D,L-Phenylalaninmethylsester	-79.05	-79.13	50.0 : 50.0
V-7	L-Phenylalaninmethylsester		-79.13	0.0 : 100.0
V-8	D-Phenylglycinmethylsester*HCl	-79.24	-78.96	78.7 : 21.3
V-9	L-Phenylglycinmethylsester*HCl	-79.23	-78.98	17.4 : 82.6
V-10	D-Phenylglycinmethylsester*HCl ^{1äq. Base}	-79.24	-78.95	93.7 : 6.3
V-11	L-Phenylglycinmethylsester*HCl ^{1äq. Base}	-79.22	-78.92	4.2 : 95.8

Nummer	Amine/Aminosäure/Aminosäureester/Hydrochloride	¹⁹ F-NMR		Enantiomerenverhältnis aus ¹⁹ F
		(<i>R</i>)-	(<i>S</i>)-	
V-12	D,L-Phenylalanin	-78.08	-78.19	50.8 : 49.2
V-13	L-Phenylalanin		-78.20	0.0 : 100.0
V-14	D,L-Alanin	-78.38	-78.24	50.0 : 50.0
V-15	L-Alanin		-78.26	0.0 : 100.0
V-16	D,L-Prolin	-82.79	-82.46	50.5 : 49.5
V-17	L-Prolin		-82.48	0.0 : 100.0
V-18	D,L-Valin	-78.20	-78.31	51.0 : 49.0
V-19	L-Valin		-78.31	0.0 : 100.0
V-20	D-Leucin	-78.39		100.0 : 0.0
V-21	L-Leucin		-78.47	0.0 : 100.0
V-22	D,L-Tyrosin	-78.02	-78.15	50.0 : 50.0
V-23	L-Tyrosin		-78.14	0.0 : 100.0
V-24	(<i>R,S</i>)-2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamin	-78.66	-78.59	49.3 : 50.7
V-25	D-1-(2-Naphtyl)ethyl-2-amin	-79.03		100.0 : 0.0
V-26	N-Benzylmethylamin	-82.92		
V-27	4-Trifluormethylbenzylamin	-78.58		

Tab. 3-6

Derivatisierung verschiedener Amine und Aminosäuren mit BM-TfOCC

Das Signal des Derivatisierungsreagenzes liegt bei -77.5 ppm und in allen untersuchten Fällen gab es keinerlei Überlappung mit den derivatisierten Aminen bzw. Aminosäuren. Das Vorhandensein des Reagenzes bringt den Vorteil, dass auf sein Signal referenziert werden kann, um gegebenenfalls Abweichungen in der Messung zu korrigieren.

Am Beispiel des 1-Phenylethyl-2-amins wurden unterschiedliche Enantiomerenverhältnisse (V-1 bis V-4) untersucht. Zu diesem Zweck wurden neben dem Racemat, die enantiomerenreinen Verbindungen und genau eingewogene Gemische dieser mit BM-TfOCC umgesetzt. Bei der anschließenden Integration der ^{19}F -Signale stimmen die so erhaltenen Ergebnisse sehr gut mit den Solldaten überein und man kann davon ausgehen, dass BM-TfOCC über die gesamte Bandbreite eines Enantiomergemisches anwendbar ist.

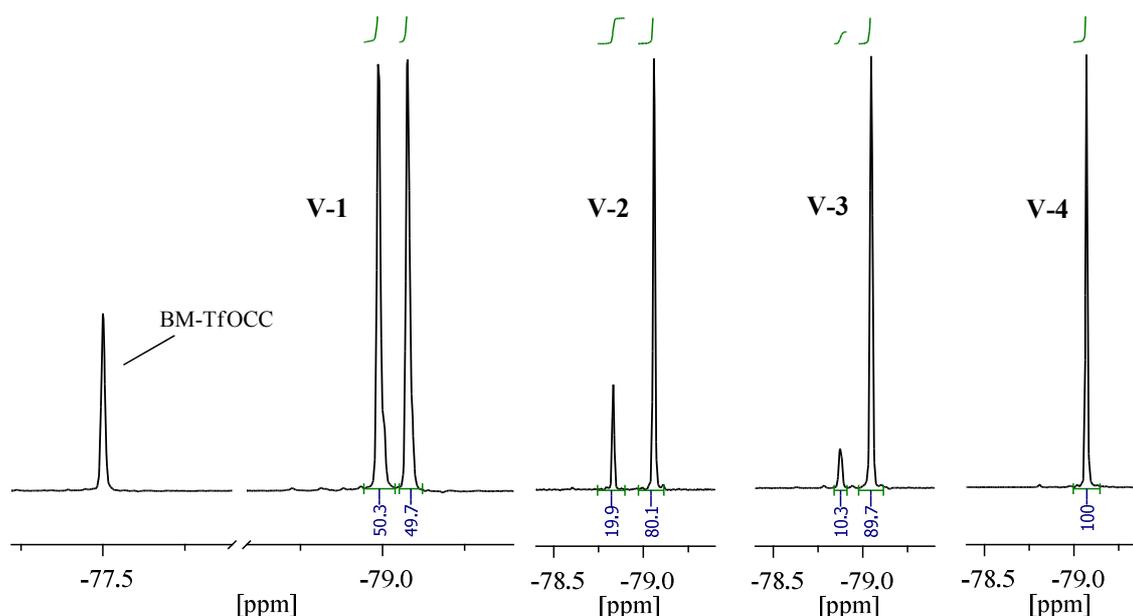


Abb. 3-81

Bestimmung der Enantiomerenreinheit von 1-Phenylethyl-2-amin (Enantiomergemische siehe Tab. 3-6 V-1 bis V-4).

Eine weitere wichtige Eigenschaft eines Derivatisierungsreagenzes ist, dass ein vollständiger Umsatz des Amins gewährleistet ist. Sollte dies nicht so sein, so ist es möglich, dass ein Enantiomer besser reagiert und ein höherer enantiomerer Anteil

vorgetäuscht wird. Um einen unvollständigen Umsatz auszuschließen wurde, 4-Trifluormethylbenzylamin (V-27) mit BM-TfOCC derivatisiert.

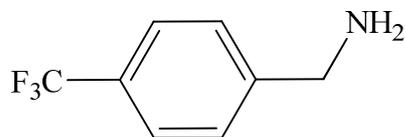


Abb. 3-82

4-Trifluormethylbenzylamin

Durch die vorhandene Trifluormethylgruppe war es nun möglich, das eventuelle Vorhandensein von Edukt zu überprüfen. Dazu wurden ¹⁹F-NMR-Spektren (Abb. 3-83) von 4-Trifluormethylbenzylamin (**A**), dem derivatisierten 4-Trifluormethylbenzylamin (**B**) und einem Gemisch (**C**) aufgenommen.

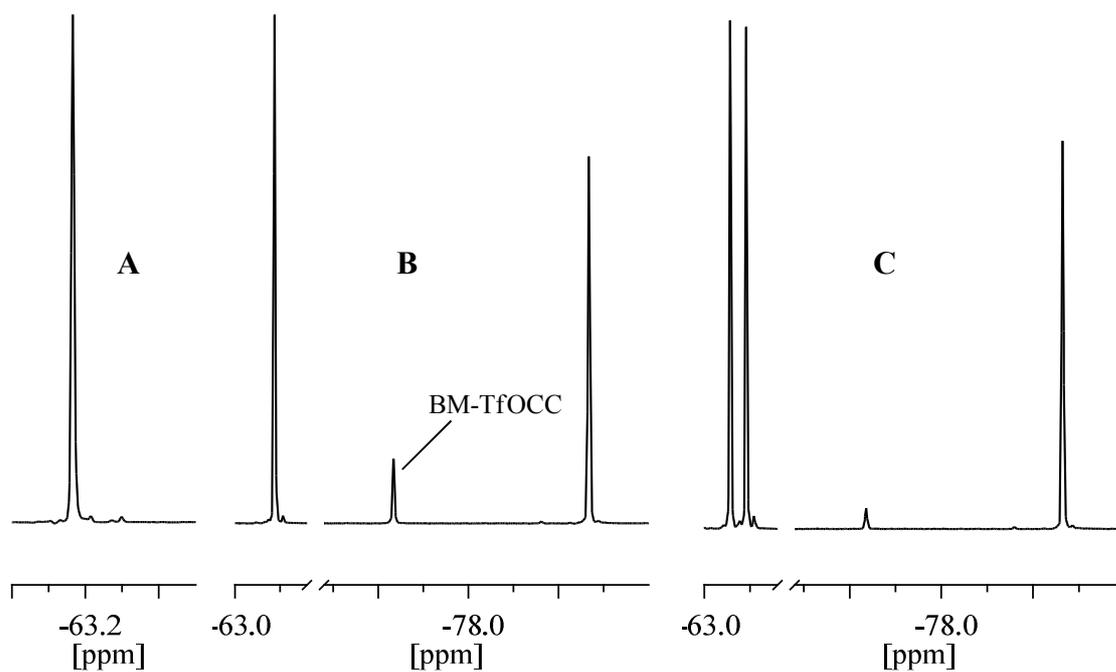


Abb. 3-83

Umsetzung von 4-Trifluormethylbenzylamin mit BM-TfOCC

Wie man deutlich sehen kann, ist nach der Derivatisierung (**B**) kein 4-Trifluormethylbenzylamin vorhanden. Integriert man die Signale der beiden

Trifluormethylgruppen in **B**, so stellt man fest, dass sie gleich groß sind. Dies spricht ebenfalls für eine quantitative Umsetzung.

Des Weiteren konnte anhand der Umsetzung von N-Benzylmethylamin (V-26) gezeigt werden, dass auch sekundäre Amine mit BM-TfOCC gut zur Reaktion gebracht werden können.

Eine Auftrennung der Enantiomere gelingt auch für (*R,S*)-2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamin, bei dem das Stereozentrum nicht in α -Position, sondern in β -Position zum Amin liegt (Abb. 3-84).

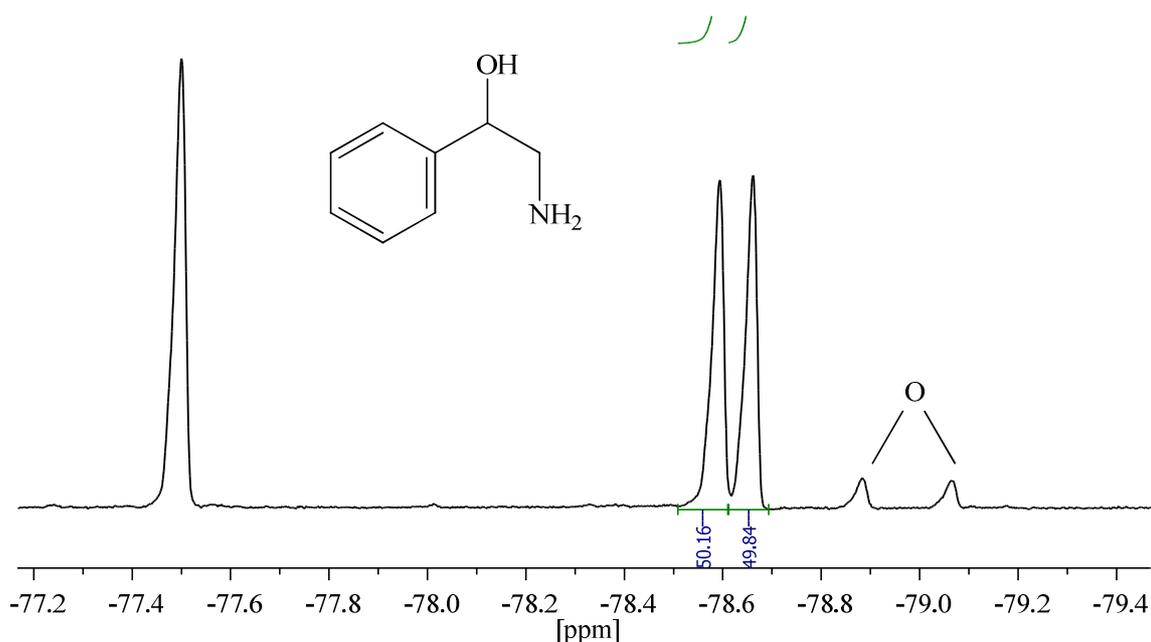


Abb. 3-84

Das Spektrum gibt aber auch Hinweise darauf, dass BM-TfOCC mit Alkoholen reagiert, da wahrscheinlich zu einem kleinen Teil (O) das über die OH-Gruppe gekoppelte Derivat entstanden ist. Dies lässt Platz für weitere Untersuchungen, ob BM-TfOCC auch ein geeignetes Reagenz zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Alkoholen ist.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **56** (BM-TfOCC) ein leistungsfähiges Derivatisierungsreagenz für die Bestimmung von Enantiomerenreinheiten bei Aminen ist. Es lässt sich relativ leicht synthetisieren, ist stabil und muss nicht erst in eine aktivierte Form überführt werden. Auch die eigentliche Derivatisierung ist sehr einfach und für die Anwendung könnte auf deuteriertes Lösemittel verzichtet werden. Sie müssten evtl. nur in geringen Mengen (10 %) zugegeben werden, da verschiedene NMR-Geräte sie für die Referenzierung (Lock) des ¹⁹F-Spektrums benötigen.

Für welche funktionellen Gruppen es noch geeignet ist, werden spätere Untersuchungen zeigen.

4. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die im hiesigen Arbeitskreis synthetisierten Bausteine (MMI-Nitron u. iso-MMI-Imin) auf die mögliche Einführung einer Trifluormethylgruppe untersucht, da die synthetisierte Trifluor-MMI-Verbindung als zentrale Zwischenstufe der asymmetrischen Synthese von enantiomerenreinem Trifluoralanin dienen soll.

Die Einführung erwies sich als relativ schwierig, da viele konventionelle Methoden zur Trifluormethylierung von Ketonen, Iminen und Nitronen an obigen Systemen fehlschlagen. Es konnte aber gezeigt werden, dass hypervalenten Iod- CF_3 -Reagenzien in der Lage sind, auch obige Systeme zu trifluormethylieren, die sich sonst kaum oder gar nicht zum gewünschten Produkt umsetzen lassen. So konnte die Ausbeute für **16** von $<5\%$ auf über 35% gesteigert werden. Des Weiteren konnten im Rahmen der Untersuchung Hinweise auf mögliche Reaktionsmechanismen der elektrophilen Trifluormethylierung mit hypervalenten Iodreagenzien gefunden werden.

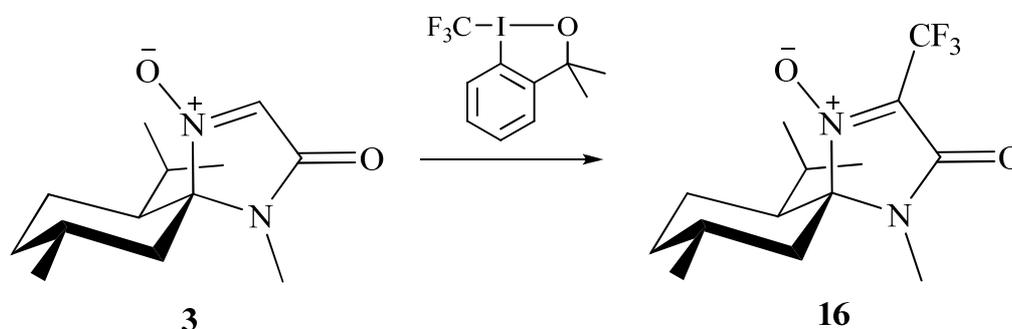


Abb. 4-1

Elektrophile Trifluormethylierung des MMI-Nitrons

In weiteren Experimenten wurde am trifluormethylierten MMI-Nitron erfolgreich gezeigt, dass ähnlich dem unfluorierten System, verschiedenste Reaktionen durchgeführt werden können. So ist es gelungen, weitere Reste nukleophil zu addieren, wobei die Reaktion stereoselektiv und in guter Ausbeute verläuft. Auch gelang die Reduktion zum

trifluormethylierten Amin unter Verwendung von NaBH_4 in einer guten Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit (92 % de).

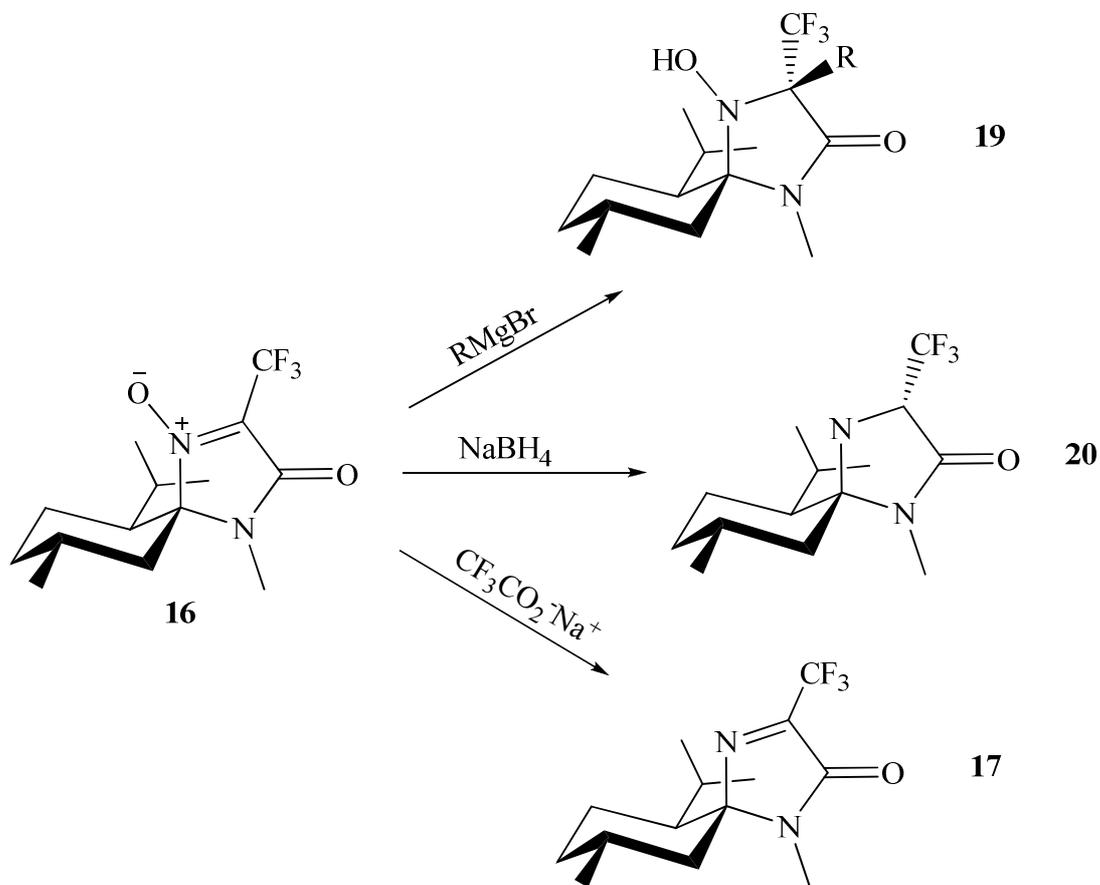


Abb. 4-2

Ganz neu und so noch nicht bekannt ist die direkte Reduktion des Nitrons zum entsprechenden Imin mit Hilfe von Natriumtrifluoracetat. Auch wenn hier der Reaktionsmechanismus noch vollkommen ungeklärt ist, erwies sich diese Reaktion als äußerst praktisch, da sonst nur Reduktion durch Triphenylphosphin (in Substanz/ 190°C)⁴⁵ mit anschließender Kugelrohrdestillation bekannt ist, die zudem auch nur am unsubstituierten MMI-Nitron 3 Anwendung fand.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit an einer Reihe von Beispielen gezeigt werden, dass neben der direkten Einführung der Trifluormethylgruppe eine elektrophile Substitutionsreaktion mit trifluormethylierten Ketonen am MMI-Nitron möglich ist. Die

Reaktion mit diesen Ketonen als Elektrophil liefert dabei β -Trifluormethyl- β -hydroxy-MMI-Nitrone, bei denen erst mit der Reduktion zum Amin das Stereozentrum der Aminofunktion gebildet wird. Keinen Einfluss hat man jedoch auf die Konfiguration des Stereozentrums der Hydroxygruppe, wodurch man bei der Verwendung von unsymmetrischen Ketonen ein Diastereomergemisch erhält.

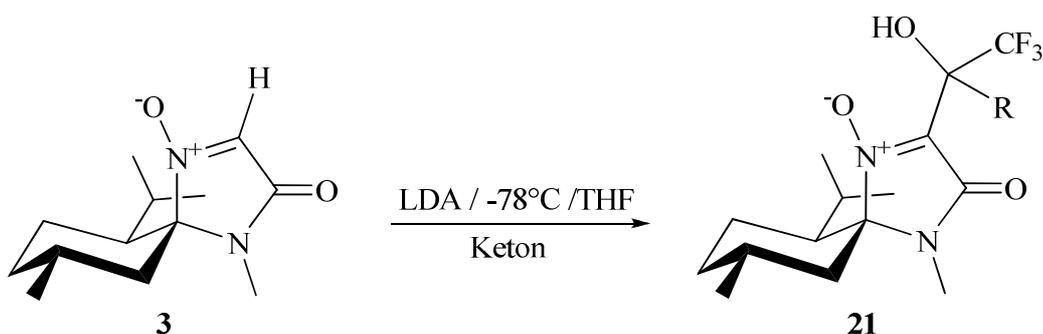


Abb. 4-3

Elektrophile Substitution am MMI-Nitron

Bei der Synthese eines von der *iso*-MI-Struktur abgeleiteten Organokatalysators wurde erläutert, welche Probleme in der Entwicklung des Katalysatorsystems zu beachten sind und welche Eigenschaften der Katalysator haben sollte. Nach der Festlegung verschiedener Kriterien und einer Molekülstruktur (Abb. 4-4) konnte durch retrosynthetische Planung dieser erfolgreich synthetisiert werden.

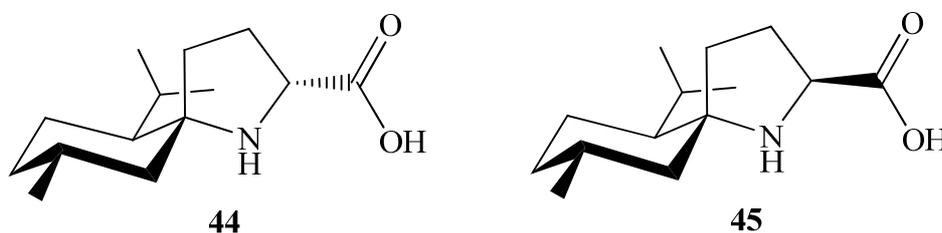


Abb. 4-4

Molekülstruktur des geplanten Organokatalysators

Es gelang den Syntheseweg so zu gestalten, dass sowohl (2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carbonsäure **44** als auch (2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-9-

methyl-1-azaspiro[4.5]decane-2-carbonsäure **45** jeweils diastereomerenrein erhalten werden konnten.

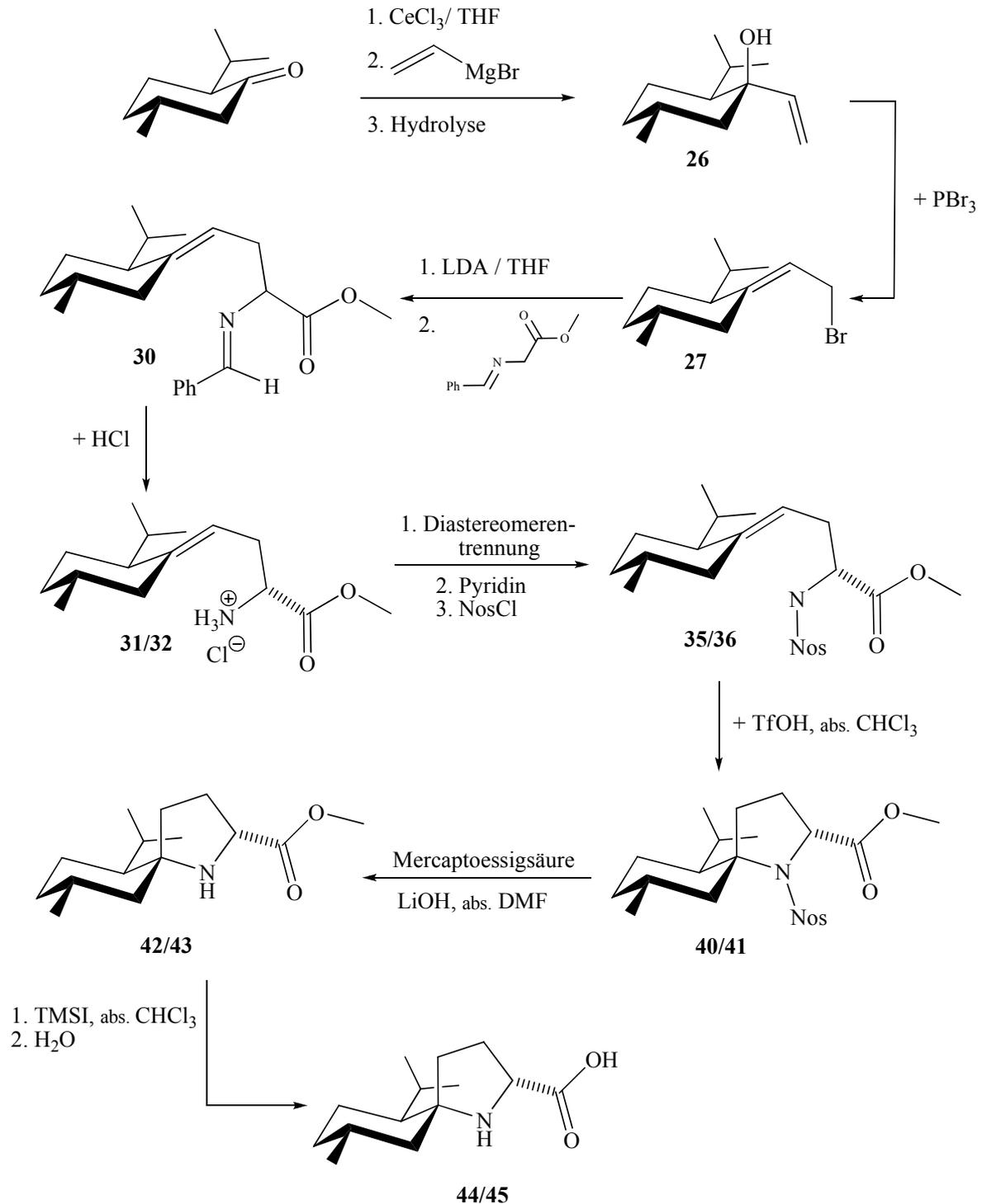


Abb. 4-5

Syntheseweg der 6-Isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decane-2-carbonsäuren

Erste Versuche zur Verwendung von Verbindungen **44** u. **45** als Organokatalysator in verschiedenen Reaktionen brachten bisher noch keinen Erfolg. So zeigten sie in einer Aldolreaktion keinerlei katalytische Wirkung. In einer Diels-Alder-Reaktion konnte für die verwendete Vorstufe **42** zwar eine katalytische Aktivität festgestellt werden, dabei wurde aber nur ein Enantiomerenüberschuß von 25 % erzielt.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der sehr breiten Anwendung von Organokatalysatoren sind weitere Untersuchungen angedacht, die ein interessante Aufgabe im Anschluß dieser Arbeit darstellen.

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit konnte erfolgreich die Entwicklung eines neuen Derivatisierungsreagenzes für die ^{19}F -Spektroskopie gezeigt werden. Das Reagenz (BM-TfOCC) ermöglicht die genaue Bestimmung von Enantiomerenreinheiten von verschiedensten Aminen.

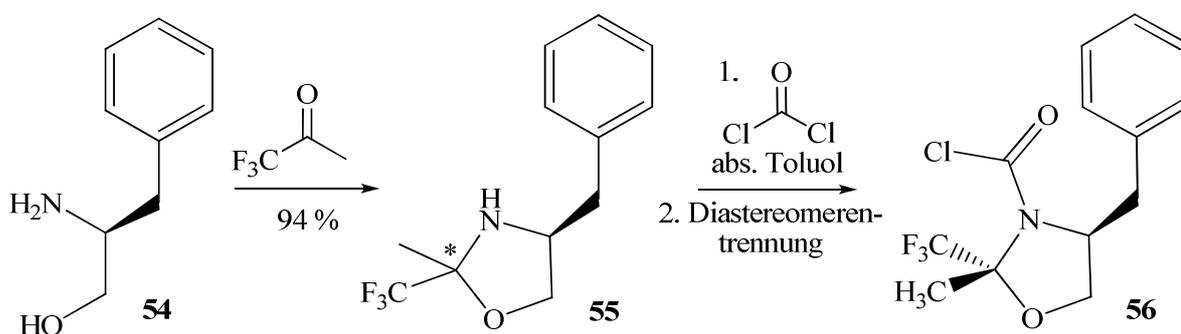


Abb. 4-6

Synthese von BM-TfOCC **56**

Seine Vorteile gegenüber den etablierten Reagenzien, wie dem Mosher-Reagenz liegen darin, dass seine Synthese keine enantioselektive Verfahren oder eine Enantiomerenentrennung beinhaltet, sondern nur eine einfache Diastereomerenentrennung. BM-TfOCC ist stabil und selbst in Lösung min. 8 Wochen bei Raumtemperatur lagerfähig. Dabei liegt es in seiner aktivierten Form vor, die nicht hydrolyseempfindlich ist und trotzdem sehr gute Derivatisierungseigenschaften besitzt.

Aufgrund der oben beschriebenen Vorteile und den positiven Ergebnissen bei der Bestimmung der Enantiomerenreinheiten ist es sicherlich lohnenswert, diese Klasse an Verbindungen weiter zu erforschen und ihre Anwendung auch auf andere funktionelle Gruppen auszuweiten.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

Es wurden folgende Geräte und Materialien eingesetzt:

Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in einseitig offenen Kapillaren mit einem Gerät des Typs MFB-595 der Firma Gallenkamp bestimmt und sind nicht korrigiert.

Ultraschallbad:

Sonorex, RK 106S; HF-Frequenz 35 Hz; Fa. Bandelin

Lyophilisationsanlage:

Typ: Sublimotor VaCo 5; Fa. Zirbus

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck, Darmstadt verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht bei 254 nm, Anfärben in einer Iodkammer (bei Detektion der Hydroxylamine) und Besprühen mit ethanolischer Molybdätophosphorsäure (4 g in 100 ml EtOH) oder Ninhydrinlösung (0.2 g in 100 ml EtOH) und anschließendem Erwärmen.

Präparative Säulenchromatographie:

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40 – 63 μm) der Firma Merck, Darmstadt verwendet. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug im Allgemeinen 1:100, der Säulendurchmesser je nach Substanzmenge 14 - 40 mm und die Füllhöhe 20 - 60 cm.

Trockensäulen-Vakuum- Chromatographie (DCVC)¹³⁰:

Zur präparativen Trockensäulen-Vakuum-Chromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 15 – 40 μm) der Firma Merck, Darmstadt verwendet. Es wurden Säulen im Durchmesser 30mm, 55mm und 70 mm bei einer Füllhöhe von ca. 60 mm eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug im Allgemeinen 500mg/ 1 cm^2 (Fläche der Säule).

Präparative, zentrifugal beschleunigte, radiale Dünnschichtchromatographie:

Für diese präparative Dünnschichtchromatographie wurde ein Chromatotron der Firma Harrison Research verwendet. Die Rotorplatten waren mit Kieselgel GF₂₅₄ (15 % Gips und Fluoreszenzindikator) in den Stärken 1 mm, 2 mm oder 4 mm beschichtet und der Lösemittelfluss wurde abhängig von der Adsorptionsmittelstärke mit einer stufenlos regelbaren Kolbenpumpe gesteuert.

Pumpe: FMI Lab. Pump Mod.: RP- G 150

Stärke des Adsorptionsmittels	Lösemittelfluss*
1 mm	2 - 4 ml/min
2 mm	6 - 8 ml/min
4 mm	8 - 10 ml/min

* Harrison Research Europe Produktinformation

IR-Spektrometrie:

Die Infrarotspektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer Avatar 360 der Firma Nicolet aufgezeichnet.

Gaschromatographie:

Gaschromatographische Analysen wurde an einem Gerät der Firma Shimadzu GC-14A durchgeführt.

Technische Daten:

Kapillarsäule SE-52-CB-0,25 (l = 24 m)

Trägergas 0.5 bar Wasserstoff

Injektionstemperatur 250 °C

Detektortemperatur 250 °C, FID

Temperaturprogramm: 100/0/10/300/10

GC-MS:

Die Gaschromatographische Analysen mit anschließender Massedetektion wurde mit folgenden Geräten der Firma Shimadzu durchgeführt.

MS: Shimadzu GCMS-QP 5050 A

GC: Shimadzu GC-17A

Technische Daten:

Kapillarsäulen: FS-OV-1-CB 0.25 (l = 25 m) (A)

Optima-1-Accent-0.25 (l = 25 m) (N)

Temperaturprogramme:

Prog. Fast: 100°C/2.0 min/30.0°C↑/280°C/20.0 min

100: 100°C/0.0 min/10.0°C↑/280°C/10.0 min

80: 80°C/2.0 min/10.0°C↑/250°C/5.0 min/10.0°C↑/280°C/5.0 min

60: 60°C/2.0 min/10.0°C↑/250°C/5.0 min/10.0°C↑/280°C/5.0 min

50 50°C/5.0 min/10.0°C↑/250°C/5.0 min/10.0°C↑/280°C/5.0 min

Massenspektrometrie:

Für die Aufnahme der Massenspektren wurde ein Varian MAT 311 A eingesetzt. Ein Teil der Massenspektren wurde mit Hilfe des GC-MS erstellt.

Hochauflösende Massen:

Die Hochauflösenden Massen wurden mit einem microTOF der Fa. Bruker aufgenommen. Ionisationsmethode: Elektronenspray-Ionisation (ESI); positiv u. negativ

Kernresonanzspektroskopie:

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Gerät des Typs AVANCE 400 bzw. AVANCE III 600 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Protonen- und Kohlenstoffspektren sind als δ -Werte, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard, angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität werden die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett) und m (Multipllett) verwendet (In den ^{13}C -Spektren handelt es sich im Allgemeinen um theoretische Werte). Die Wasserstoff- und Kohlenstoffatome wurden durch die Aufnahme von COSY, HSQC bzw. HMQC, NOESY, ROESY und DEPT-Spektren zugeordnet.

Zur Aufnahme einiger spezieller NMR-Spektren wurde zusätzlich ein Spektrometer AV-250 der Firma Bruker eingesetzt.

Röntgenkristallographie :

Die Röntgenbeugungsanalyse wurde bei 150 K mit einem Oxford Diffraction Gemini E Ultra Diffraktometer [Mo-K α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)], ausgestattet mit einem EOS CCD Flächendetektor und einem Vier-Kreis-Kappa-Goniometer, durchgeführt. Datenintegration, Skalierung und empirische Absorptionkorrektur wurden mit dem Programm CrysAlis Pro¹³¹ durchgeführt. Die Strukturlösung erfolgte mit Direkten-Methoden gelöst und wurde nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate gegen F^2 verfeinert. Alle Atome außer den Wasserstoffatomen wurden anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatomlagen wurden aus der Geometrie der Umgebung berechnet und bei jedem Verfeinerungszyklus neu angepasst. Alle Berechnungen wurden mit dem Programm Olex2¹³² ausgeführt.

Danksagung:

An dieser Stelle danke ich allen, die durch die Aufnahme von Spektren, die Durchführung von Analysen und beratende Hilfestellung zu dieser Arbeit beigetragen haben. Für die Aufnahme der Kernresonanzspektren danke ich Herrn A. Siebert, Frau I. Polanz, Herrn Dr. A. F. Kotthaus und Herrn Prof. Dr. R. Eujen. Für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren danke ich Frau M. Dausend und Herrn J. Dönecke für die GC-MS-Analytik. Vielen Dank auch an Prof. Dr. F. Mohr für die Aufnahme verschiedener Kristallstrukturanalysen.

Bei meinen Laborkollegen Herrn Dr. T. Leermann und insbesondere Herrn Dr. A. F. Kotthaus möchte ich mich für das gute Arbeitsklima, sowie für die zahlreichen Ratschläge und Hilfestellungen bedanken.

Herrn Dr. A. F. Kotthaus danke ich für die Korrektur der Rohfassung.

5.2 Synthese der Verbindungen

5.2.1 Verbindungen aus Kapitel 3.1

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on, MMI (1)

62.8 g (340 mmol) Glycinmethylamid-Hydrochlorid in 160 ml abs. Ethanol werden bei RT mit 156 ml einer 8 M ethanolischen Methylamin-Lösung (1.25 mol) versetzt, über Nacht unter Inertgas gerührt und anschließend eingeeengt. Dann wird die Suspension mit 40.5 g (400 mmol) Triethylamin und 61.6 g (400 mmol) (-)-Menthon versetzt und unter Verwendung eines Soxhlet-Aufsatzes, der mit 100 g Molsieb 3Å gefüllt ist, unter Schutzgas (Argon) 18 h unter Rückfluss gekocht. Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in einem Zweiphasensystem Wasser / Diethylether aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen der gelben Lösung kann der Rückstand aus Cyclohexan / Diethylether (8:2) umkristallisiert werden. Durch Destillation der Mutterlauge im Vakuum kann die Ausbeute von **1** weiter gesteigert werden. Bei der Destillation erhält man als erste Fraktion nicht umgesetztes Menthon (70 °C, 1 mbar), gefolgt von der Produktfraktion (140-150 °C, 1 mbar). Nach Versetzen der Produktfraktion mit Cyclohexan kann weiteres **1** abgetrennt werden.

$C_{13}H_{24}N_2O$, $M = 224.34$ g/mol

Ausbeute: 65 %

Schmp.: 125 °C

(5S,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid, MMI – Nitron (3)

22.4 g (100 mmol) MMI werden in 600 ml Dichlormethan gelöst und bei einer Temperatur von 0 °C innerhalb von 3 Stunden mit drei Portionen (insgesamt 70 g) wasserhaltiger m-CPBA (70 %ig) versetzt. Nach 1 h intensiven Rührens wird der vollständige Ablauf der Reaktion mittels Gaschromatographie überprüft. Die Reaktionslösung wird zur Zerstörung überschüssiger Persäure mit 250 ml einer 10 %igen Thiosulfatlösung versetzt und anschließend mit 200 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 100 ml Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene kristalline Produkt an der Hochvakuumapparatur getrocknet. Das bereits sehr reine Rohprodukt kann durch Umkristallisation aus Diethylether weiter aufgereinigt werden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$, M = 238.33 g/mol

Ausbeute: 95 %

Schmp.: 133 °C

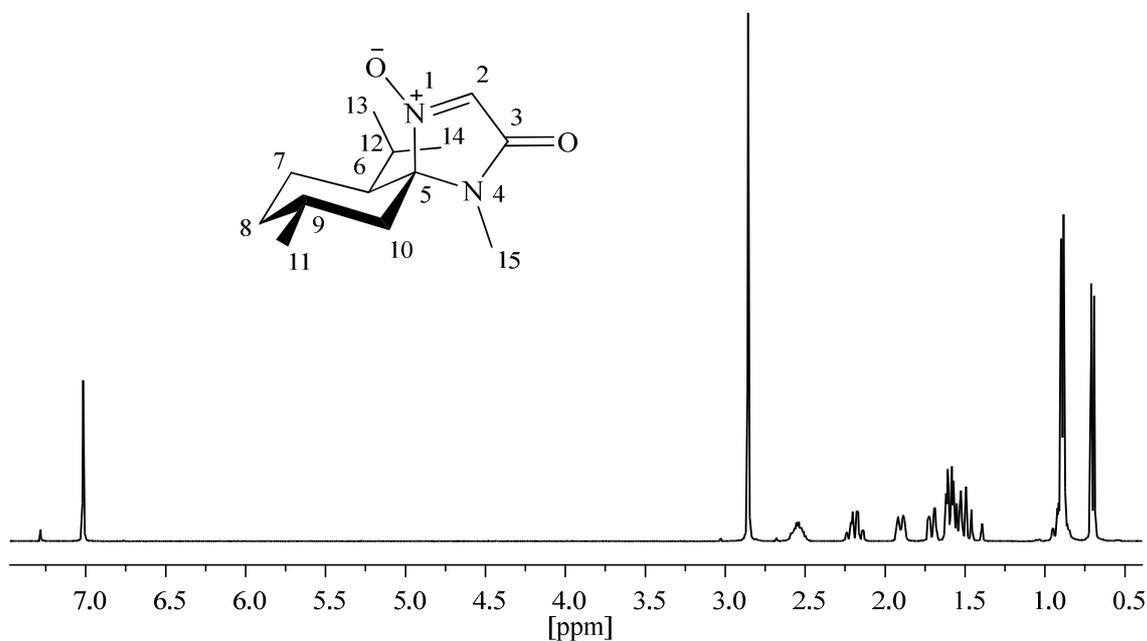
DC: $R_f = 0.41$ (Kieselgel, CH/EE 2:1)

GC: $R_t = 6.2$ min

GC-MS (Prog. 150/A): $R_t = 5.6$ min

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.01 (s, 1H, CH-2); 2.86 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.63 - 2.47 (m, 1H, CH-9); 2.19 (dq, 1H, $2J_{H,H} = 3J_{H_{ax},H_{ax}} = 13.5$ Hz, $3J_{H_{ax},H_{eq}} = 3.6$ Hz, CH_a-7); 1.95 - 1.86 (m, 1H, CH-8); 1.71 (m, 1H, CH-10); 1.65 - 1.38 (m, 4H, CH-12, CH-10, CH-7, CH-6); 0.98 - 0.84 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.89 (d, 3H, $3J_{H,H} = 7.1$ Hz, CH₃-13/14); 0.88 (d, 3H, $3J_{H,H} = 6.6$ Hz, CH₃-11); 0.70 (d, 3H, $3J_{H,H} = 7.1$ Hz, CH₃-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.74 (s, C-3); 125.58 (s, C-2); 91.68 (s, C-5); 46.19 (d, C-6); 42.86 (t, C-10); 33.77 (t, C-8); 26.60 (d, C-9); 24.55 (q, C-15); 24.23 (d, C-12); 23.52 (q, C-13/14); 21.90 (q, C-11); 19.57 (t, C-7); 16.52 (q, C-13/14).



**(3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
(12)**

5.95 g (25 mmol) des MMI-Nitrons werden in 500 ml abs. Diethylether gelöst und unter Argonatmosphäre auf $-60\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann werden unter starkem Rühren innerhalb einer Stunde 30 ml einer 3 M etherischen Methylmagnesiumbromid-Lösung (90 mmol) zuge-
tropft und die entstandene Suspension 24 h bei $-35\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Nach vollständigem Umsatz (GC Kontrolle) wird die Reaktionsmischung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und zügig in 300 ml eis-
kalte, halbges. Ammoniumchlorid-Lösung gegossen, wobei auf gute Durchmischung zu
achten ist. Nach Trennung der Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und
die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird

durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation (Diethylether/Ethylacetat 9:1) diastereomerenrein erhalten.

$C_{14}H_{26}N_2O_2$, $M = 254.37$ g/mol

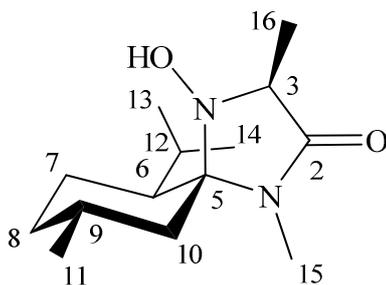
Ausbeute: 83 %

Schmp.: 175 °C

DC: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5), Iod

GC-MS (Prog. 100/A): $R_t = 13.5$ min

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3340 (NOH, Hydroxylamin, breit), 2960, 2930, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1670 (C=O, Lactam). Weitere Banden: 1405, 1360, 1000, 900, 760, 650.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.36 (s, 1H, NOH); 3.65 (q, 1H, 3J H, H = 6.9 Hz, CH-3); 2.71 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.09 - 1.97 (m, 1H, CH-10); 1.95 - 1.85 (m, 1H, CH-9); 2.04 - 1.90 (m, 2H, CH-16, CH-7); 1.82 - 1.45 (m, 4H, CH-12, CH-8 CH₂-7); 1.44 - 1.36 (m, 1H, CH-6); 1.34 (d, 3H, 3J H, H = 7.0 Hz, CH₃-16); 1.28 - 1.18 (m, 1H, CH-10); 0.92 - 0.78 (m, 10H, CH-8, verdeckt; CH₃-11, CH₃-13, CH₃-14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 173.43 (s, C-2); 87.27 (s, C-5); 62.80 (d, C-3); 48.15 (d, C-6); 43.29 (t, C-10); 34.88 (t, C-8); 29.38 (d, C-9); 25.33 (q, C-15); 24.72 (d, C-12); 24.22 (q, C-11); 22.79 (t, C-7); 22.40 (q, C-13/14); 18.50 (q, C-13/14); 12.61 (d, C-16).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 254 (7) [M^+]; 239 (5) [$M^+ -CH_3$]; 211 (3) [$M^+ -C_3H_7$]; 170 (5) [$M^+ -C_6H_{12}$]; 169 (57) [$M^+ -C_6H_{13}$]; 153 (17); 143 (9) [$M^+ -C_8H_{15}$]; 142 (100) [$M^+ -C_8H_{16}$]; 126 (8); 125 (9); 96 (6); 82 (23) [$C_6H_{10}^+$]; 69 (15) [$N(CO)CHN^+$]; 68 (15); 56 (25); 55 (47) [$C_4H_7^+$]; 54 (6); 43 (7).

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid (13)

4.3 g (17 mmol) (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on **12** werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und bei einer Temperatur von 0 °C mit 5.1 g wasserhaltiger *m*-CPBA (70 %ig, 21 mmol, 1.2 äq.) versetzt. Nach 2 h intensiven Rührens wird der vollständige Ablauf der Reaktion mittels Gaschromatographie überprüft. Die Reaktionslösung wird zur Zerstörung überschüssiger Persäure mit 100 ml einer 10 %igen Thiosulfatlösung versetzt und anschließend mit 100 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 70 ml Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene braune Öl am Hochvakuum getrocknet. Das bereits zu 95% saubere Rohprodukt (4.1 g) kann durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden.

$C_{14}H_{24}N_2O_2$, $M = 252.36$ g/mol

Ausbeute: 94 %

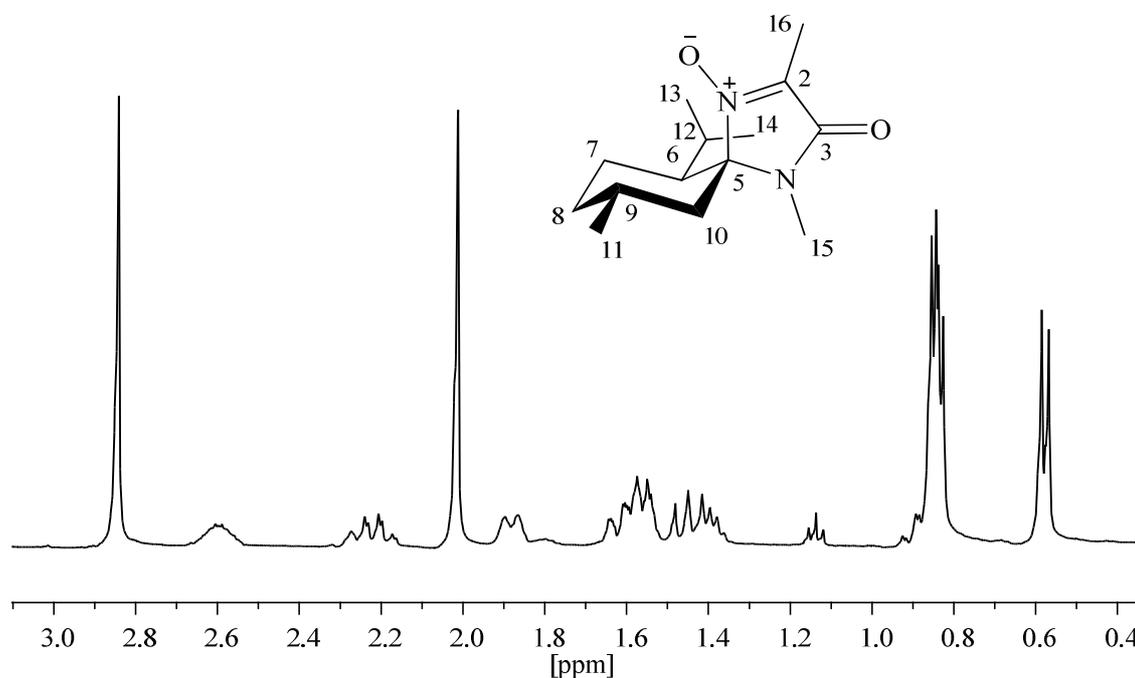
Drehwert : +94,4° ($CHCl_3$, $c = 2,7$)

DC: $R_f = 0.37$ (Kieselgel, DCM/EE 7:3)

GC-MS (Prog. 100/A): $R_t = 13.0$ min

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.84 (s, 3H, N- CH_3 -15); 2.67 - 2.53 (m, 1H, CH-9); 2.19 (ψ qd, 1H, $2J_{H,H} = 3J_{H_{ax},H_{ax}} = 13.6$ Hz, $3J_{H_{ax},H_{eq}} = 3.3$ Hz, CH-7); 2.01 (s, 3H, CH_3 -16), 1.92 - 1.84 (m, 1H, CH-8); 1.65 - 1.32 (m, 5H, CH-12, CH_2 -10, CH-7, CH-6); 0.98 -

0.84 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.85 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH₃-11); 0.83 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, CH₃-13/14); 0.58 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.26 (s, C-3); 135.27 (s, C-2); 89.57 (s, C-5); 46.23 (d, C-6); 42.59 (t, C-10); 33.88 (t, C-8); 26.80 (d, C-9); 24.55 (q, C-15); 24.12 (d, C-12); 23.35 (q, C-13/14); 21.92 (q, C-11); 19.60 (t, C-7); 16.20 (q, C-13/14); 7.23 (q, C-16).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 252 (39) [M⁺]; 237 (3) [M⁺ -CH₃]; 236 (16) [M⁺ -O⁻]; 235 (89) [M⁺ -OH]; 207 (9); 193 (9); 179 (11); 176 (16); 167 (18) [M⁺ -C₆H₁₂]; 166 (17) [M⁺ -C₆H₁₃]; 151 (15); 137 (14); 126 (11); 125 (27); 110 (14); 109 (28); 96 (10); 82 (27) [C₆H₁₀⁺]; 81 (16); 69 (51) [N(CO)CHN⁺]; 68 (31); 67 (20); 56 (32); 55 (100) [C₄H₇⁺]; 54 (12); 53 (18).

Trifluormethyltrimethylsilan

In einem 500 ml Dreihalskolben, der mit einem Gaseinleitrohr versehen ist, werden 40 ml $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ in 200 ml Acetonitril vorgelegt. Aus einer Ampulle wird CF_3Br durch das $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ geleitet. Nach Sättigung der Lösung wird $(\text{Et}_2\text{N})_3\text{P}$ langsam unter weiterem Durchleiten des CF_3Br zugetropft, wobei die reaktive Zwischenstufe mit präformiertem CF_3 -Anion erzeugt wird, welches nukleophil das Chlortrimethylsilan zum trifluormethylierten Silan substituiert. Als Nebenprodukt entsteht salzartiges Chlorphosphoniumbromid. Das entstandene Trifluormethyltrimethylsilan wird direkt im Vakuum abkondensiert und kann durch Umkondensieren an der Hochvakuumapparatur gereinigt werden.

$\text{C}_4\text{H}_9\text{F}_3\text{Si}$, $M = 142.20 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 89 %

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2968, 2919$ (CH, aliph.), 1226, 1084 (CF, aliph.), 859, 759, 634 (SiC).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta [\text{ppm}] = 0.27$ (s, 9H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta [\text{ppm}] = 131.8$ (q^F, $1J_{\text{C,F}} = 322.0 \text{ Hz}$, CF); 5.28 (s, SiC).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): $\delta [\text{ppm}] = -67.4$ (s, 3F, CF_3).

t-Butylhypochlorit¹³³

Alle Arbeitsschritte werden möglichst in Dunkelheit oder mindestens unter Vermeidung von direkter Lichteinstrahlung durchgeführt. Die Glasgeräte werden hierfür in Aluminiumfolie gewickelt oder in verschließbare Metaldosen gestellt.

In einem 1 l Dreihalskolben, der mit einem Thermometer und KPG-Rührer versehen ist, werden 300 ml Natriumhypochloritlösung (10%ig) mit 200 ml Wasser verdünnt und im Eisbad auf 0°C gekühlt. Nach Erreichen der Temperatur wird unter starkem Rühren und in einer Portion eine Lösung von 37 ml t-Butanol (390 mmol) in 25 ml konz. Essigsäure zu der Lösung gegeben. Der Ansatz wird nun noch ca. 15 min. gerührt, bevor die Reaktionsmischung in einen 1 l Scheidetrichter überführt wird. Nach dem Trennen der Phasen wird die untere wässrige Phase abgelassen und die verbleibende organische Phase mit 50 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 50 ml Wasser gewaschen. Das Produkt wird über ca. 1 g Calciumchlorid getrocknet und dieses abfiltriert. Man erhält ca. 30 g t-Butylhypochlorit.

Anschließend bewahrt man das erhaltene t-Butylhypochlorit über Calciumchlorid und vor Licht geschützt im Kühlschrank auf.

C_4H_9OCl , $M = 108.57 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 75 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.35 (s, 9H, CH_3)

2-(2-Iodphenyl)propan-2-ol⁸⁴

In einem 500ml Dreihalskolben, der mit einem Rückflußkühler, Tropftrichter mit Septum und einem KPG-Rührer versehen ist, werden unter Schutzgas 18 ml o-Iodbenzoesäuremethylester (120 mmol) in 200 ml trockenem Diethylether vorgelegt. Mit

Hilfe einer Transfernadel werden durch das Septum 100 ml einer Methylmagnesiumbromid-Lösung (3 M, 0.3 mol) in den Tropftrichter gegeben und der Ansatz im Eisbad gekühlt. Anschließend wird die Grignardlösung so zugetropft, dass sich die Reaktionsmischung nur leicht erwärmt (5 °C). Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktion 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird zur vollständigen Umsetzung 1.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird der Ansatz auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit vorgekühlter (0 °C), gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert (**Vorsicht! sehr exotherm**). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (2x150ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert.

Als Produkt erhält man 20.5 g einer gelb, rötlichen Flüssigkeit.

$C_9H_{11}IO$, $M=262.09$ g/mol

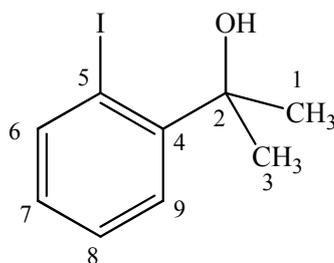
Ausbeute: 78 %

DC: $R_f = 0.17$ (Kieselgel, CH/EE 30:5)

$R_f = 0.38$ (Edukt)

GC-MS (Prog. 100/N): $R_t = 7.94$ min.

$R_t = 7.81$ min. (Edukt)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 7.95 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, CH-6/9); 7.63 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, CH-6/9); 7.31 (ψ dt, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.4$ Hz, CH-7/8) 6.88 (ψ dt, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, CH-7/8); 2.52 (s br., 1H, OH); 1.75 (s, 6H CH_3 -1 u. CH_3 -3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 148.6 (s, C-4), 142.7 (d, C-6), 128.6 (d, C-7), 128.1 (d, C-9), 124.4 (d, C-8), 93.1 (s, C-5), 73.6 (s, C-2), 29,8 (q, C-1/3).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 262 (18) [M^+]; 248 (9); 247 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 127 (4) [-I]; 115 (11); 105 (20); 102 (9); 91 (16); 78 (12); 77 (40) [C_6H_5^+]; 76 (18); 75; 74; 65 (12); 63; 59 (28); 51 (30); 50 (27).

1-Chlor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1 λ^3 ,2-benziodoxol (14) ⁸⁴

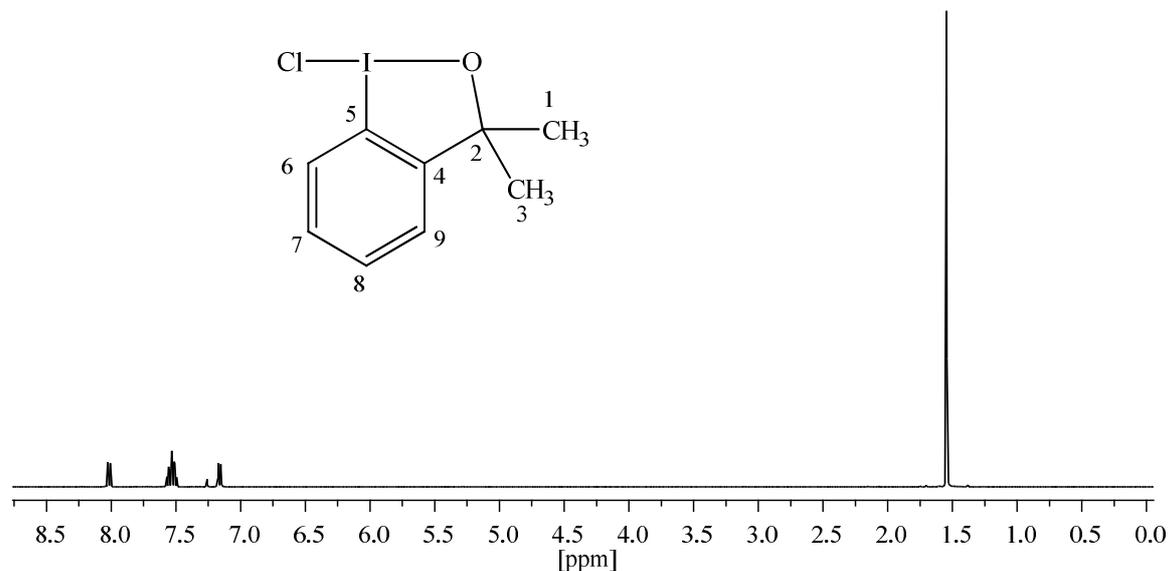
In einem 100 ml Rundkolben werden 18 g 2-(2-Iodphenyl)propan-2-ol (69 mmol) in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 7.7 g tert.-Butylhypochlorit (69 mmol) und rührt die Reaktionslösung ca. 40 min. bei Raumtemperatur. Anschließend wird der gebildete Niederschlag abfiltriert. Zur Aufreinigung wird das Produkt aus 40 ml Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Man erhält 7.2 g eines hell gelben Feststoffes.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClIO}$, $M = 296.53$ g/mol

Ausbeute: 35 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 8.02 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, CH-6); 7.60-7.47 (m, 2H, CH-7 u. CH-8); 7.16 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.9$ Hz, CH-9); 1.54 (s, 6H CH_3 -1 u. CH_3 -3).



¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 149.5 (s, C-4), 130.9 (d, C-7), 130.4 (d, C-6), 128.4 (d, C-9), 126.1 (d, C-8), 114.6 (s, C-5), 85.1 (s, C-2), 29.2 (q, C-1/3)

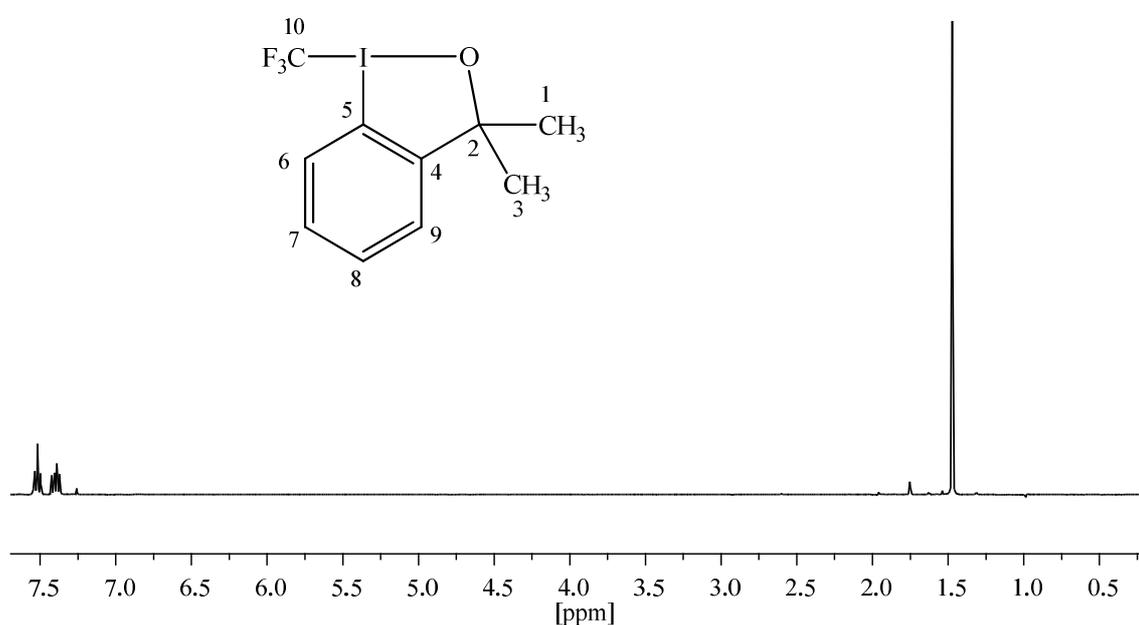
3,3-Dimethyl-1-(trifluormethyl)-1,3-dihydro-1λ³,2-benziodoxol (**15**)⁸⁴

In einem 100 ml Rundkolben werden unter Argonatmosphäre 7.6 g 1-Chlor-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-1λ³,2-benziodoxol **14** (26 mmol) und 4.3 g Kaliumacetat in 70 ml abs. Acetonitril für 1 Stunde gerührt. Der vorhandene weiße Niederschlag wird mit Hilfe einer Umkehrfritte unter Schutzgas abfiltriert und der Niederschlag mit weiteren 40 ml Acetonitril gewaschen. Danach wird das Filtrat auf -17 °C gekühlt und es werden 5.8 ml Trifluortrimethylsilan zugegeben. Anschließend tropft man langsam eine Lösung von 42 mg TBAT in 2 ml Acetonitril zu und rührt 16 Stunden bei -17 °C. Nach dieser Zeit erwärmt man auf -12 °C und gibt weitere 0.8 ml Trifluortrimethylsilan zu. Über 2 Stunden bringt man die Reaktionsmischung wieder auf Raumtemperatur, bei der weitere 2 Stunden

gerührt wird. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert und man erhält 5.6 g Rohprodukt. Dieses wird in 100 ml abs. Pentan gelöst und durch trockenes Aluminiumoxid (Glasfritte / 1 cm) filtriert. Das Aluminiumoxid wird mit weiteren 100 ml abs. Pentan gewaschen und nach abdestillieren des Lösemittels erhält man 2.63 g Produkt in Form von weißen Kristallen.

$C_8H_{10}F_3IO$, $M = 330.09$ g/mol

Ausbeute: 32%



1H -NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.52 (ψ t, 2H, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, CH-6 u. CH-9); 7.44-7.36 (m, 2H, CH-7 u. CH-8); 1.47 (s, 6H CH₃-1 u. CH₃-3).

^{13}C -NMR (100 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 149.3 (s, C-4), 130.6 (d, C-7), 129.8 (d, C-9), 127.9 (d, C-9), 127.3 (d, C-8), 110.6 (s, C-5), 110.6 (q^F , $^1J_{C,F} = 396$ Hz, C-10), 76.5 (s, C-2), 30.8 (q, C-1/3).

^{19}F -NMR (376 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = -40.59 (CF_3 -10)

^{13}C -Satelliten: -40.72 (d, $^1J_{C,F} = 395.9$ Hz, $^{13}CF_3$ -10)

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid (16)**Methode A:**

In das Reaktionsgefäß (50 ml) eines Parallelreaktors werden 715 mg MMI-Nitron **3** (3 mmol) eingewogen und in 20 ml abs. Methanol gelöst. Anschließend gibt man 1320 mg 1-Trifluormethyl-1,3-dihydro-3,3-dimethyl-1,2-benziodoxol (4 mmol) und 40 mg AIBN (10 mol%) hinzu und verschließt das Reaktionsgefäß. Die Reaktion wird nun unter Schutzgas 5 Tage bei 60 °C gerührt und per GC-MS die Reaktion verfolgt. Nachdem kein weiterer Umsatz stattfindet wird der Reaktionsansatz mit 50 ml Diethylether verdünnt, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch präparative Säulenchromatographie bzw. präparative Dünnschichtchromatographie (Chromatotron) (Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 9:1) gereinigt. Man erhält 320 mg eines hellgelben Öls.

C₁₄H₂₁FN₂O₂, M = 306.32 g/mol

Ausbeute: 35 %

DC: R_f = 0.56 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

GC-MS (Prog. 100/N): R_t = 11.9 min

Methode B:

In einem Quarzglaskolben mit Trockeneis-Rückflußkühler und Inertgasatmosphäre werden 1.2 g (5 mmol) MMI-Nitron **3** vorgelegt und 2.1 g (10.8 mmol) Trifluormethyliodid im Vakuum zukondensiert. Bei -35 °C werden die beiden Edukte in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und die klare Lösung 15 min. bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 2.5 ml (10.8 mmol) TDAE zugegeben, wobei in der Reaktionsmischung eine tiefrote Färbung und weißer Niederschlag zu beobachten ist.

Nachdem der Komplex 10 min. gerührt wurde, wird er 15 h mit einer UV-Lampe bestrahlt und auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgetaut. Die nun orange Lösung wird in einer Umkehrfritte abfiltriert und der zurückbleibende Niederschlag mit Diethylether gewaschen. Die DMF-Lösung wird mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Lösung dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden fünfmal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch präparative Säulenchromatographie bzw. präparative Dünnschichtchromatographie (Chromatotron) (Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 8:2) gereinigt. Man erhält 150 mg eines hellgelben Öls.

Als zweites Produkt konnte die Verbindung **17** isoliert werden.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$, $M = 306.32\text{ g/mol}$

Ausbeute: 10 %

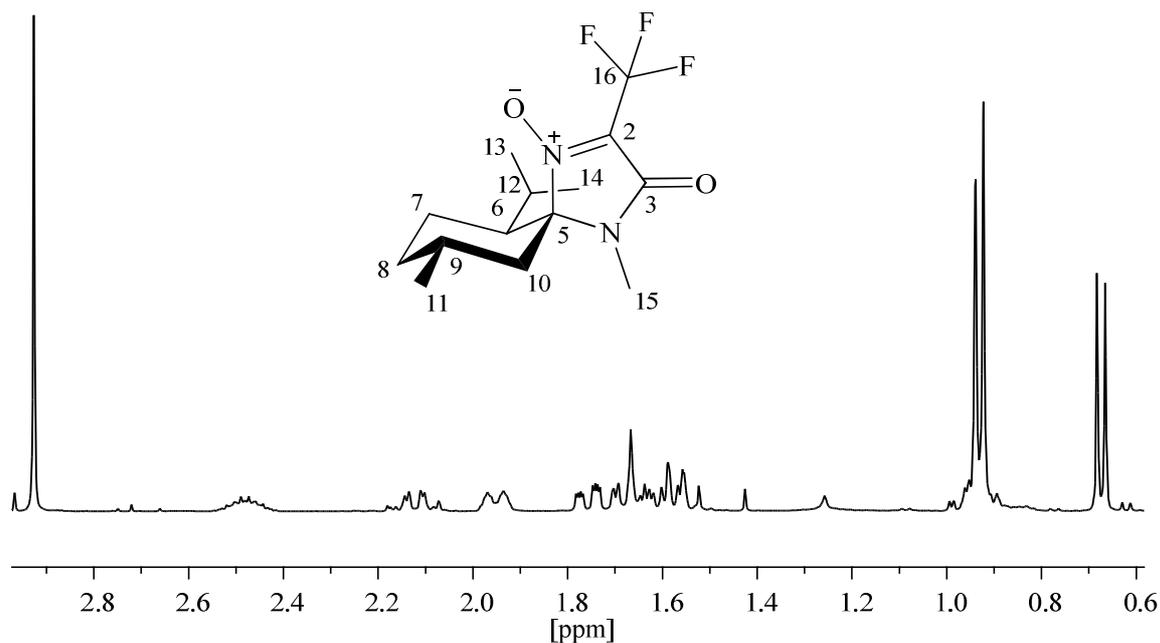
DC: $R_f = 0.56$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

GC: $R_t = 5.1\text{ min}$

GC-MS (Prog. 150/A): $R_t = 4.7\text{ min}$

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2931, 2873 (CH, aliph.), 1712 (C=O, Lactam), 1566 (C=N, Nitron), 1206 (N-O, Nitron) 1145, 1135, 702 (C-F). Weitere Banden: 1447, 1391, 1006, 864, 559.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.93 (s, 3H, N- CH_3 -15); 2.56 - 2.41 (m, 1H, CH-9); 2.12 (dq, 1H, $^2J_{\text{H,H}} \approx ^3J_{\text{H ax, H ax}} \approx ^3J_{\text{H ax, H ax}} = 12.0$, $^3J_{\text{H ax, H eq}} = 3.9\text{ Hz}$, CH_a -7); 2.00 - 1.90 (m, 1H, CH-8); 1.76 (m, 1H, CH-10); 1.80 - 1.48 (m, 4H, CH-12, CH-10, CH-7, CH-6); 1.00 - 0.88 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.93 (d, 6H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6\text{ Hz}$, CH_3 -11, CH_3 -13/14); 0.68 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1\text{ Hz}$, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 158.14 (s, C-3); 125.60 (q^{F} , $2J_{\text{C,F}} = 35.9$ Hz, C-2); 118.32 (q^{F} , $1J_{\text{C,F}} = 272.3$ Hz, C-16); 92.63 (s, C-5); 46.78 (d, C-6); 42.63 (t, C-10); 33.59 (t, C-8); 26.63 (d, C-9); 25.01 (q, C-15); 24.25 (d, C-12); 23.58 (q, C-13/14); 21.83 (q, C-11); 19.44 (t, C-7); 16.23 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -65.82 (s, 3F, CF_3 -16);

^{13}C -Satelliten: -65.96 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 272.3$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -16),
-65.84 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 36.2$ Hz, CF_3 ^{13}C -2).

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 307.1624 [M + H⁺]
berechnet: 307.1628 [M + H⁺]

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 306 (65) [M⁺]; 290 (33) [M⁺ -O⁻]; 289 (74) [M⁺ -OH]; 276 (37); 263 (44) [M⁺ -C₃H₇]; 247 (27) [M⁺ -C₂H₂NO -O]; 234 (19) [M⁺ -C₄H₉ -O]; 233 (26) [M⁺ -C₄H₉ -OH]; 223 (30); 221 (26) [M⁺ -CF₃ -O]; 220 (17) [M⁺ -CF₃ -OH]; 219 (19); 208 (13); 207 (69); 205 (25) [M⁺ -C₆H₁₃ -O]; 180 (59) [M⁺ -C₈H₁₆ -O]; 153 (16); 137 (21); 109 (68) [C₄HN₂O₂]_{cycl.}; 107 (40); 95 (32); 82 (34) [C₆H₁₀⁺]; 81 (40); 70 (76); 69 (38) [CF₃⁺] u. [N(CO)CHN⁺]; 68 (22); 67 (23); 57 (18) [C₄H₉⁺]; 56 (30) [C₂H₂NO⁺]; 55 (72) [C₄H₇⁺]; 54 (41); 43 (100) [C₃H₇⁺]; 42 (40) [C₃H₆⁺]; 41 (65) [C₃H₅⁺].

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (17)**Methode A**

In einem 10 ml Rundkolben werden 0.5 mmol des α -substituierten Nitrons **16** in 5 ml abs. DMF oder NMP gelöst. Anschließend werden 0.5 g (4 mmol) Natriumtrifluoracetat zugegeben und der Ansatz in einem vorgeheizten Ölbad auf ca. 150 °C erhitzt. Ist nach mehreren Stunden (GC-Kontrolle) kein Edukt mehr vorhanden, so wird der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 50 ml Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand zweimal in Toluol aufgenommen und erneut eingengt um Reste NMP zu entfernen. Das schon sehr reine Rohprodukt kann durch präparative Säulenchromatographie bzw. präparative Dünnschichtchromatographie (Chromatotron, Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 8:2) weiter gereinigt werden und man erhält 110 mg des gewünschten Produktes..

Ausbeute: 75 %

Methode B

17 wird analog **16** nach Methode B synthetisiert und entsteht bei dessen Synthese als Nebenprodukt. Man erhält 70 mg eines hellgelben Öls.

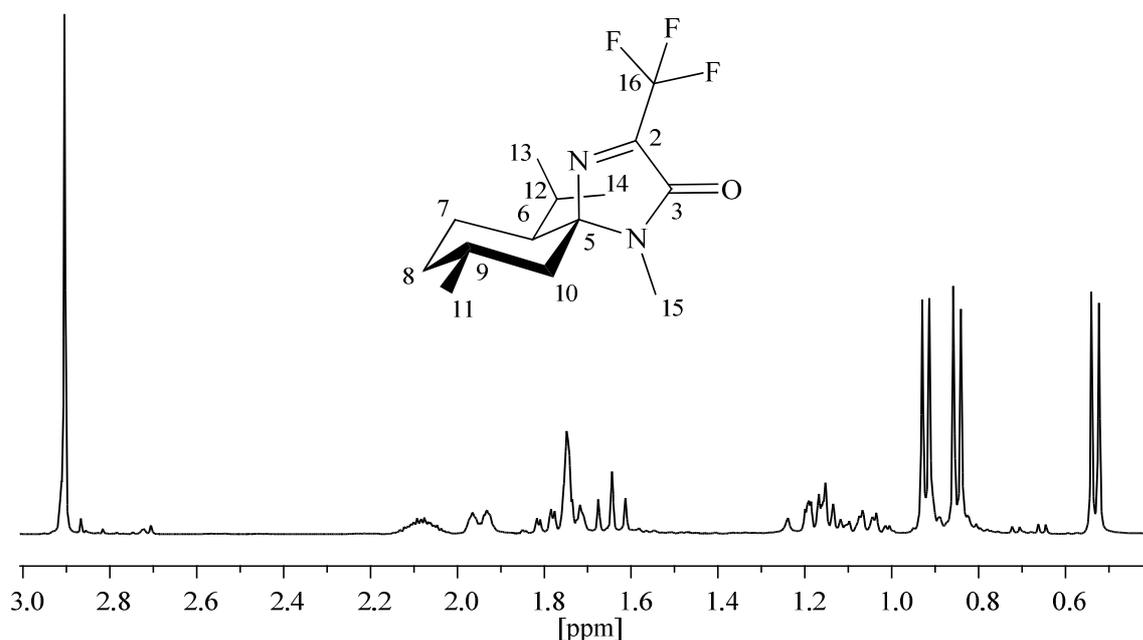
$C_{14}H_{21}F_3N_2O$, M = 290.32 g/mol

Ausbeute: 5 %

DC: $R_f = 0.61$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

GC: $R_t = 3.2$ min

GC-MS (Prog. 150/A): $R_t = 3.1$ min



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.90 (s, 3H, N- CH_3 -15); 2.15 - 2.01 (m, 1H, CH-9); 1.95 (m, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.2$ Hz, CH-8); 1.86 – 1.61 (m, 4H, CH-10, CH_2 -7, CH-6); 1.28 – 1.00 (m, 3H, CH-12, CH-10, CH-8); 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3 -11); 0.85 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.53 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 158.26 (s, C-3); 156.76 (q^{F} , $2J_{\text{C,F}} = 37.3$ Hz, C-2); 118.40 (q^{F} , $1J_{\text{C,F}} = 275.0$ Hz, C-16); 91.04 (s, C-5); 47.84 (d, C-6); 44.66 (t, C-10); 34.52 (t, C-8); 29.38 (d, C-9); 25.86 (q, C-15); 24.09 (d, C-12); 23.04 (q, C-13/14); 22.21 (q, C-7); 21.74 (t, C-11); 17.82 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -70.09 (s, 3F, CF_3 -16),

^{13}C -Satelliten: -70.22 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 275.1$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -16),

-70.10 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 37.5$ Hz, CF_3 ^{13}C -2).

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 291.1680 [M + H^+]

berechnet: 291.1679 [M + H^+]

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 290 (100) [M^+]; 275 (29) [$M^+ -CH_3$]; 271 (12) [$M^+ -F$]; 247 (18) [$M^+ -C_3H_7$]; 234 (80) [$M^+ -C_2H_2NO$]; 233 (33) [$M^+ -C_4H_9$]; 219 (48); 208 (53); 207 (67); 205 (44) [$M^+ -C_6H_{13}$]; 193 (51); 180 (100); 110 (16); 95 (26); 91(51); 82 (19) [$C_6H_{10}^+$]; 81 (13); 69 (74) [CF_3^+] u. [$N(CO)CHN^+$]; 57 (40) [$C_4H_9^+$]; 55 (67) [$C_4H_7^+$]; 43 (51) [$C_3H_7^+$]; 42 (29) [$C_3H_6^+$]; 41 (96) [$C_3H_5^+$].

**(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
(20)**

70 mg (0.23 mmol) **16** werden in 5 ml abs. Ethanol gelöst und bei 0 °C mit 113 mg Natriumborhydrid (3 mmol) versetzt. Unter Rühren erwärmt man langsam auf Raumtemperatur. Nach 36 h (GC-Kontrolle) bei RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 10 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase dreimal mit 5 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man über Natriumsulfat und entfernt erneut das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält als Produkt 40 mg eines farblosen Öls, das eine Diastereomerenreinheit von 92 % de (GC-MS-Analyse) bzw. 90 % de (^{19}F -NMR) besitzt.

$C_{14}H_{23}F_3N_2O$, $M = 292.34$ g/mol

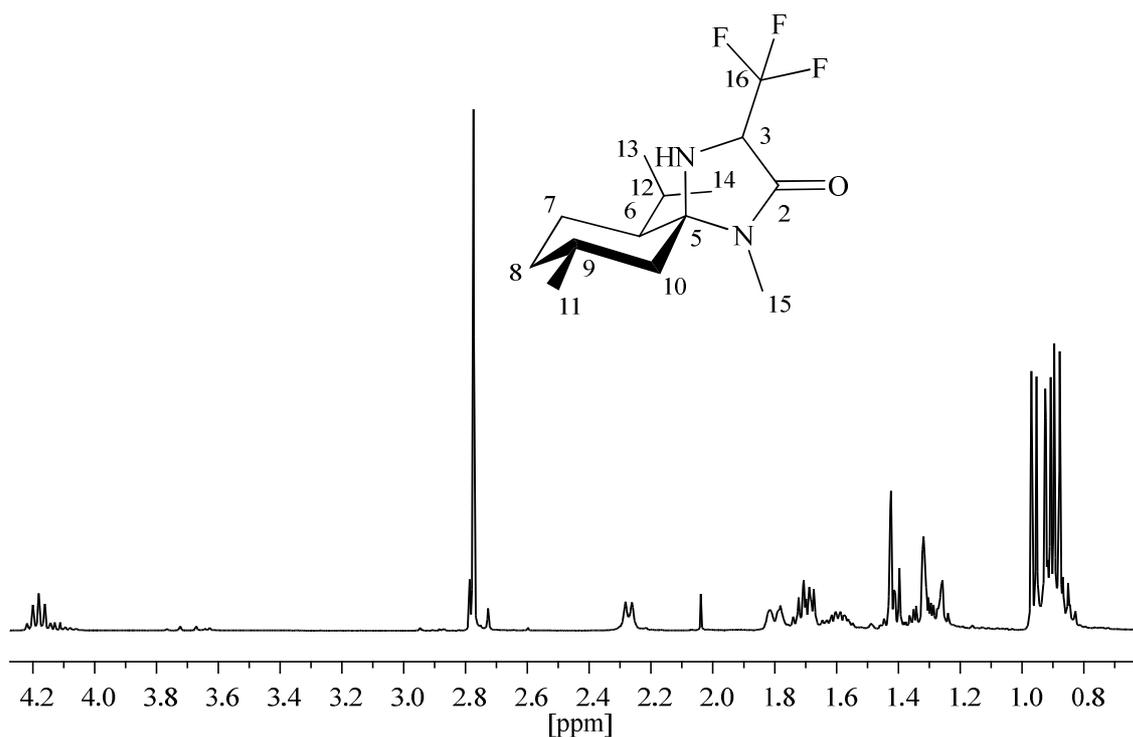
Ausbeute: 61 %

DC: $R_f = 0.41$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Ninhydrin

GC-MS: Diastereomer 1: $R_t = 4.5$ min 96%

Diastereomer 2: $R_t = 3.9$ min 4%

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3355 (NH, Amin), 2954, 2930, 2871 (CH, aliph.), 1709 (C=O, Lactam), 1167, 1143, 734 (C-F). Weitere Banden: 1418, 1277, 1111, 910, 690.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.18 (ψ qui, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.6$ Hz, CH-3); 2.78 (s, 3H, N- CH_3 -15); 2.27 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.1$ Hz, N-H); 1.90 - 1.20 (m, 9H, CH-12, CH_2 -10, CH_2 -8, CH-9, CH_2 -7, CH-6); 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3 -11); 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14); 0.89 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.37 (s, C-2); 123.74 (q^{F} , $1J_{\text{C,F}} = 279.7$ Hz, C-16); 80.29 (s, C-5); 58.72 (q^{F} , $2J_{\text{C,F}} = 31.2$ Hz, C-3); 46.75 (d, C-6); 44.52 (t, C-10); 34.10 (t, C-8); 30.11 (d, C-9); 25.15 (q, C-15); 24.53 (d, C-12); 23.68 (q, C-13/14); 22.10 (q, C-7); 21.95 (t, C-11); 18.29 (q, C-13/14).

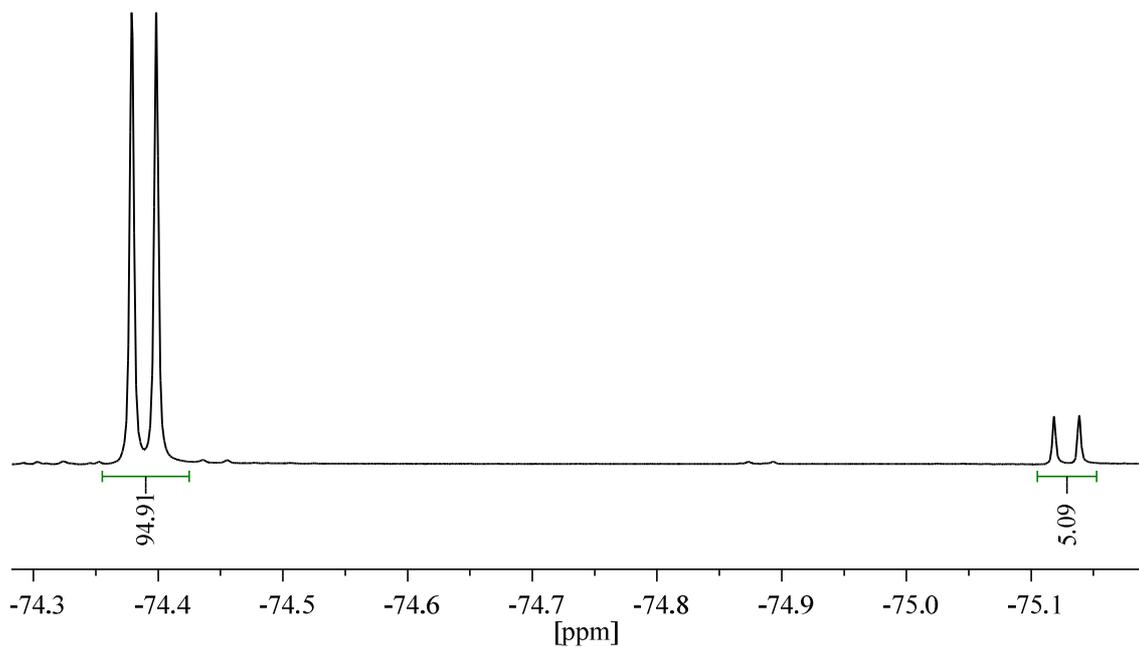
Diastereomer 1: (Hauptprodukt)

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -74.39 (d, 3F, $^3J_{\text{H,F}} = 7.3$ Hz, CF_3 -16),

^{13}C -Satelitten: -74.51 (dd, $1J_{\text{C,F}} = 279.6$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.5$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -16),
-74.40 (dd, $^3J_{\text{C,F}} = 31.2$ Hz, $^3J_{\text{H,F}} = 7.4$ Hz, CF_3
 ^{13}C -3).

Diastereomer 2:

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -75.13 (d, 3F, $^3J_{\text{H,F}} = 7.6$ Hz, CF_3 -16).



MS (EI, 70 eV) m/z (%): 292 (11) [M^+]; 277 (17) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 249 (6) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$]; 235 (36) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$]; 221 (17); 207 (100); 193 (16); 180 (10); 110 (5); 96 (5); 82 (20) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$]; 69 (14) [CF_3^+] u. [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$]; 68 (19); 55 (39) [C_4H_7^+].

5.2.2 Verbindungen aus Kapitel 3.1

AVV 1: Grignard-Addition an die α -substituierten Nitrone (**16**) zu den α,α -dialkylierten Hydroxylaminen (**19**)

In einem 10 ml Rundkolben werden 0.5 mmol des α -substituierten Nitrons **16** in 5 ml abs. Toluol gelöst und anschließend unter Schutzgas im Eis/Kochsalzbad auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Danach werden unter gutem Rühren 3 Äquivalente einer Grignardreagenz-Lösung zugetropft, das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 3 Stunden unter Inertgas gerührt. Nun werden 5 ml eiskalte, halbges. Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. (Alternativ kann auch die Reaktionsmischung unter Rühren in die wäßrige Lösung gegossen werden.) Nach Trennung der Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch präparative Säulenchromatographie bzw. präparative Dünnschichtchromatographie (Chromatotron) (Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 8:2) oder Umkristallisation (Diethylether/Cyclohexan) gereinigt.

(3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**19a**)

Nach AVV 1 werden 153 mg (0.5 mmol) des Nitrons **16** in 5 ml abs. Toluol mit 0.5 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung gequenchet und aufgearbeitet. Man erhält 130 mg eines bräunlichen Feststoffes.

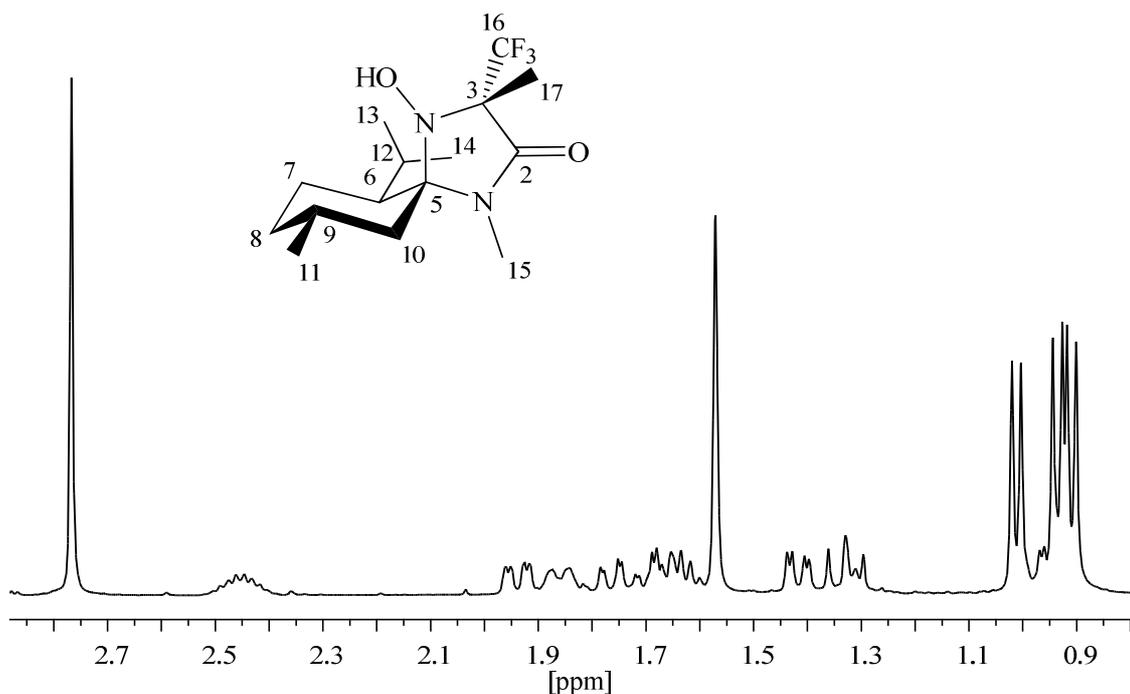
$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 322.37\text{ g/mol}$

Ausbeute: 82 %

DC: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, CH/EE 2:1), Iod

GC-MS (Prog. Fast/N): $R_t = 8.0$ min

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3420, 3300 (NOH, Hydroxylamin, breit), 2960, 2930, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1670 (C=O, Lactam). Weitere Banden: 1405, 1360, 1000, 900, 760, 650.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2.77 (s, 3H, N- CH_3 -15); 2.53 - 2.37 (m, 1H, CH-9); 1.99 - 1.89 (m, 1H, CH-10); 1.88 - 1.81 (m, 1H, CH-8); 1.80 - 1.60 (m, 3H, CH_2 -7, CH-12); 1.57 (s, 3H, CH_3 -17); 1.42 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.6$ Hz, CH-6); 1.37 - 1.28 (m, 1H, CH-10); 1.01 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14); 0.98 - 0.88 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14); 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3 -11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 168.64 (s, C-2); 126.25 (q^{F} , $1J_{\text{C,F}} = 283.2$ Hz, C-16); 86.81 (s, C-5); 70.83 (q^{F} , $2J_{\text{C,F}} = 26.9$ Hz, C-3); 48.97 (d, C-6); 42.13 (t, C-10); 35.67 (t, C-8); 31.27 (d, C-9); 25.83 (q, C-15 u. d, C-12); 23.84 (q, C-13/14); 23.28 (q, C-11); 22.80 (t, C-7); 19.03 (q, C-13/14); 13.85 (q, C-17).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -79.09 (s, 3F, CF₃-16),

¹³C-Satelliten: -79.22 (d, ¹J_{C,F} = 282.2 Hz, ¹³CF₃-16),

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 345.1769 [M + Na⁺]

berechnet: 345.1760 [M + Na⁺]

MS (EI <100, 70 eV) m/z (%): 322 (7) [M⁺]; 307 (8) [M⁺ -CH₃]; 279 (3) [M⁺ -C₃H₇]; 266 (5); 265 (9); 252 (10) [M⁺ -HCF₃]; 251 (7); 238 (11); 237 (98) [M⁺ -CH₃ -CF₃]; 223 (11); 221 (11); 211 (12); 210 (100); 194 (5); 141 (14); 125 (5).

(3S,5S,6S,9R)-3-Ethyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (19b)

Nach AAV 1 werden 152 mg (0.5 mmol) des Nitrons **16** in 5 ml abs. Toluol mit 0.5 ml einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung gequenchet und aufgearbeitet. Man erhält 142 mg eines weißen Feststoffes.

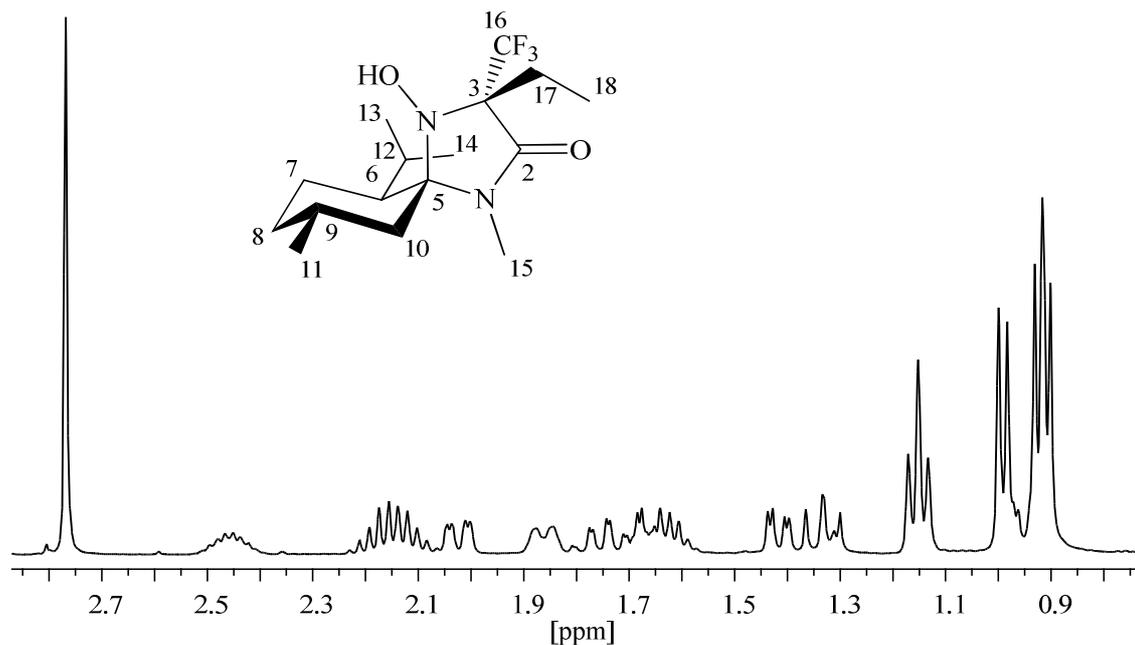
C₁₅H₂₅F₃N₂O₂, M = 336.39 g/mol

Ausbeute: 84 %

DC: R_f = 0.42 (Kieselgel, CH/EE 2:1), Iod

GC-MS (Prog. Fast/N): R_t = 8.4 min

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3430, 3300 (NOH, Hydroxylamin, breit), 2970, 2940, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1680 (C=O, Lactam). Weitere Banden: 1405, 1360, 1000, 900, 760, 650.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 2.77 (s, 3H, N- CH_3 -15); 2.52 - 2.39 (m, 1H, CH-9); 2.15 (qq, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, CH_3 -17); 2.02 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.3$ Hz, CH-10); 1.88 - 1.81 (m, 1H, CH-8); 1.81 - 1.56 (m, 3H, CH_2 -7, CH-12); 1.42 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 12.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 3.6$ Hz, CH-6); 1.37 - 1.28 (m, 1H, CH-10); 1.15 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$, CH_3 -18); 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14); 0.98 - 0.88 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14); 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, CH_3 -11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 167.85 (s, C-2); 126.42 (q^{F} , $1J_{\text{C,F}} = 284.8$ Hz, C-16); 86.69 (s, C-5); 73.91 (q^{F} , $2J_{\text{C,F}} = 25.5$ Hz, C-3); 49.28 (d, C-6); 42.55 (t, C-10); 35.75 (t, C-8); 31.16 (d, C-9); 25.88 (q, C-15); 25.56 (d, C-12); 23.89 (q, C-13/14); 23.31 (q, C-11); 23.00 (t, C-17); 22.84 (t, C-7); 19.10 (q, C-13/14); 10.76 (q, C-18).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -75.57 (s, 3F, CF_3 -16),

^{13}C -Satelliten: -75.70 (d, $1J_{\text{C,F}} = 284.8$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -16),

MS (ESI +) [Da]:

gemessen:	359.1914	[M + Na^+]
berechnet:	359.1917	[M + Na^+]

MS (EI <100, 70 eV) *m/z* (%): 336 (7) [M^+]; 321 (8) [$M^+ - CH_3$]; 293 (6) [$M^+ - C_3H_7$]; 279 (13); 266 (7) [$M^+ - HCF_3$]; 265 (6); 252 (13); 251 (100) [$M^+ - CH_3 - CF_3$]; 237 (98) [$M^+ - C_2H_5 - CF_3$]; 235 (8); 225 (13); 224 (100); 208 (4); 196 (6); 179 (8); 155 (12); 139 (4); 137 (2); 110 (2); 109 (2).

(3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-phenyl-3-(trifluormethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (19c)

Nach AAV 1 werden 150 mg (0.5 mmol) des Nitrons **16** in 5 ml abs. Toluol mit 1.0 ml einer 1.6 M Phenylmagnesiumchlorid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung gequenchet und aufgearbeitet. Man erhält 132 mg eines weißen Feststoffes, der aus Diethylether umkristallisiert werden kann.

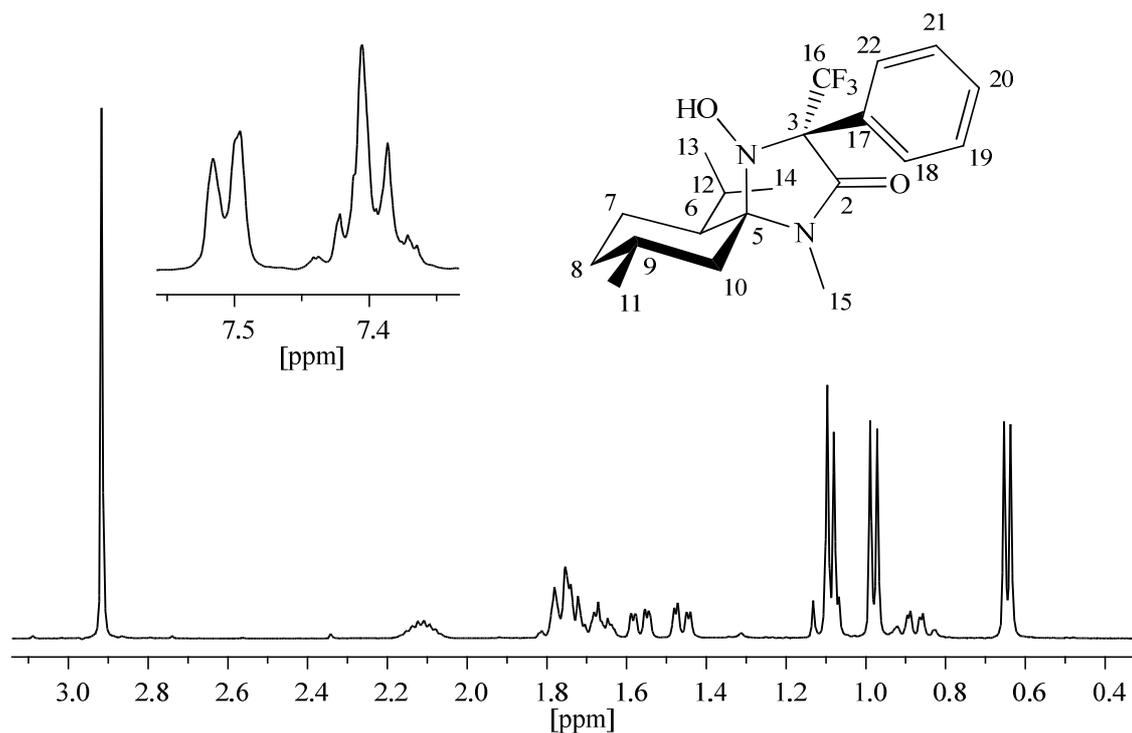
$C_{15}H_{25}F_3N_2O_2$, $M = 384.44$ g/mol

Ausbeute: 69 %

DC: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, CH/EE 2:1), Iod

GC-MS (Prog. Fast/N): $R_t = 10.1$ min

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3365 br (NOH), 3050, 2990 (CH, arom.), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2890, 2860 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1595 (C=C, arom.), 1420, 1400, 720, 690 (monosub. Aromat) 1440, 1360, 770.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 7.51 (d, 2H, $3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, CH-18 u. CH-22); 7.45-7.35 (m, 3H, CH-19, CH-20 u. CH-21); 2.92 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.20 - 2.03 (m, 1H, CH-9); 1.84 - 1.61 (m, 3H, CH₂-7, CH-8 u. CH-12); 1.57 (dd, 1H, $2J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, $3J_{\text{H,H}} = 3.9$ Hz, CH-10); 1.46 (dd, 1H, $3J_{\text{H,H}} = 12.8$ Hz, $3J_{\text{H,H}} = 3.6$ Hz, CH-6); 1.15 - 1.05 (m, 1H, CH-10, verdeckt); 1.09 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 6.8$, CH₃-13/14); 0.98 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH₃-13/14); 0.94 - 0.78 (m, 1H, CH-8); 0.65 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH₃-11)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 167.12 (s, C-2); 191.98 (s, C-17); 131.67 (d, C-18 u. C-22); 130.02 (d, C-20); 128.65 (d, C-19 u. C-21); 126.14 (q^F, $1J_{\text{C,F}} = 284.0$ Hz, C-16); 86.87 (s, C-5); 76.59 (q^F, $2J_{\text{C,F}} = 27.0$ Hz, C-3); 49.07 (d, C-6); 41.00 (t, C-10); 35.49 (t, C-8); 30.71 (d, C-9); 25.97 u. 25.86 (q, C-15 u. d, C-12); 23.74 (q, C-13/14); 23.08 (q, C-11); 22.79 (t, C-7); 19.06 (q, C-13/14).

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -72.77 (s, 3F, CF_3 -16),

^{13}C -Satelliten: -72.90 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 283.9$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -16),

Röntgenstrukturanalyse:

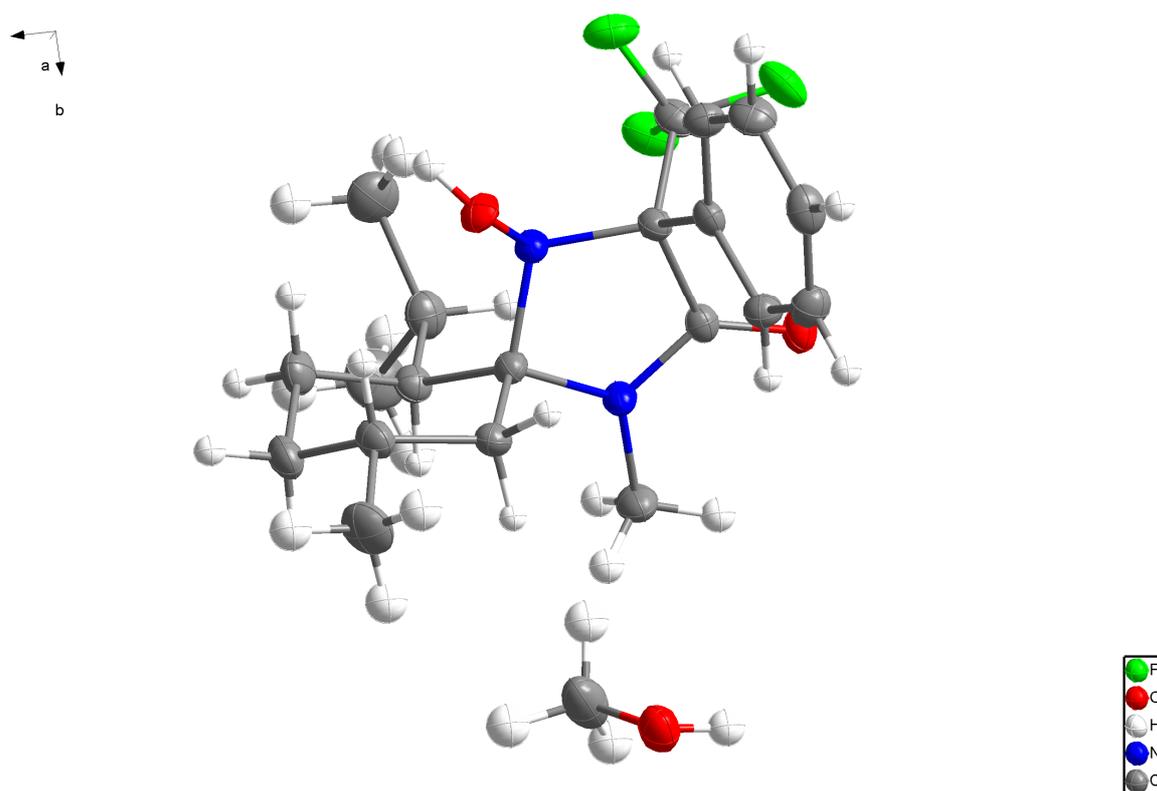


Abb. 5-1

Röntgenstruktur von **19c**

Kristalldaten: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{F}_3\text{O}_3$, $M = 416.48$, Orthorhombisch, $a = 8.7188(3)$ Å, $b = 15.6877(6)$ Å, $c = 15.9123(6)$ Å, $U = 2176.46(14)$ Å³, $T = 150.0$, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (no. 19), $Z = 4$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.101$, 10850 gemessene Reflektionen, 5001 eindeutige ($R_{\text{int}} = 0.0390$) welche zur Berechnung verwendet wurden. Das endgültige $wR(F_2)$ ist 0.0731 (alle Daten).

MS (ESI +) [Da]:	gemessen:	385.2101	[M + H ⁺]
	berechnet:	385.2097	[M + H ⁺]

MS (EI <100, 70 eV) m/z (%): 385 (3) [M⁺+1]; 384 (12) [M⁺]; 383 (7) [M⁺-1]; 369 (10) [M⁺ -CH₃]; 341 (8) [M⁺ -C₃H₇]; 328 (8); 327 (11); 314 (17) [M⁺ -HCF₃]; 313 (7); 300 (18); 299 (100) [M⁺ -CH₃ -CF₃]; 285 (12); 283 (10); 273 (17); 272 (100); 213 (5); 204 (5); 203 (35); 187 (9); 172 (3); 159 (2); 158 (2); 125 (3); 124 (2); 110 (3); 109 (3); 105 (3); 104 (3).

5.2.3 Verbindungen aus Kapitel 3.3

AVV 2: Elektrophile Substitution am MMI-Nitrons **3** durch Carbonylverbindungen

In einem Rundkolben werden unter Inertgasatmosphäre 2 ml einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lösung (4 mmol) vorgelegt und unter Rühren auf -78 °C gekühlt. Zu dieser LDA-Lösung werden unter Rühren innerhalb von 15 min 0.44 g (1.8 mmol) MMI-Nitron **3**, das im Hochvakuum von eventuell vorhandener Feuchtigkeit befreit und unter Inertgasatmosphäre in 3 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst wurde, getropft. Nach der vollständigen Zugabe des MMI-Nitrons wird nach 5 min zu dem nun dunklen Reaktionsansatz das Elektrophil (2 mmol) gegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch noch weitere 15 min bei -78 °C gerührt, im Eisbad auf 0 °C auftauen gelassen und mit 10 ml 2 M HCl-Lösung gequenchet. Die Mischung wird mit Wasser und Dichlormethan versetzt und die Phasen gut vermischt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges.

Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und man erhält ein dunkelbraunes Rohprodukt, das durch präparative Säulenchromatographie bzw. präparative, zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Chromatotron) gereinigt wird.

(5*S*,6*S*,9*R*)-3-(2-Hydroxypropan-2-yl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid (21a)

0.44 g (1.8 mmol) des MMI-Nitrons **3** werden nach AVV 2 mit 0.18 ml (2.4 mmol) abs. Aceton umgesetzt. Die so erhaltenen 660 mg Rohprodukt werden durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 9:1) gereinigt und man erhält 350 mg eines gelben Öls, welches nach mehreren Wochen kristallisiert. Durch Umkristallisation aus Hexan erhält man die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

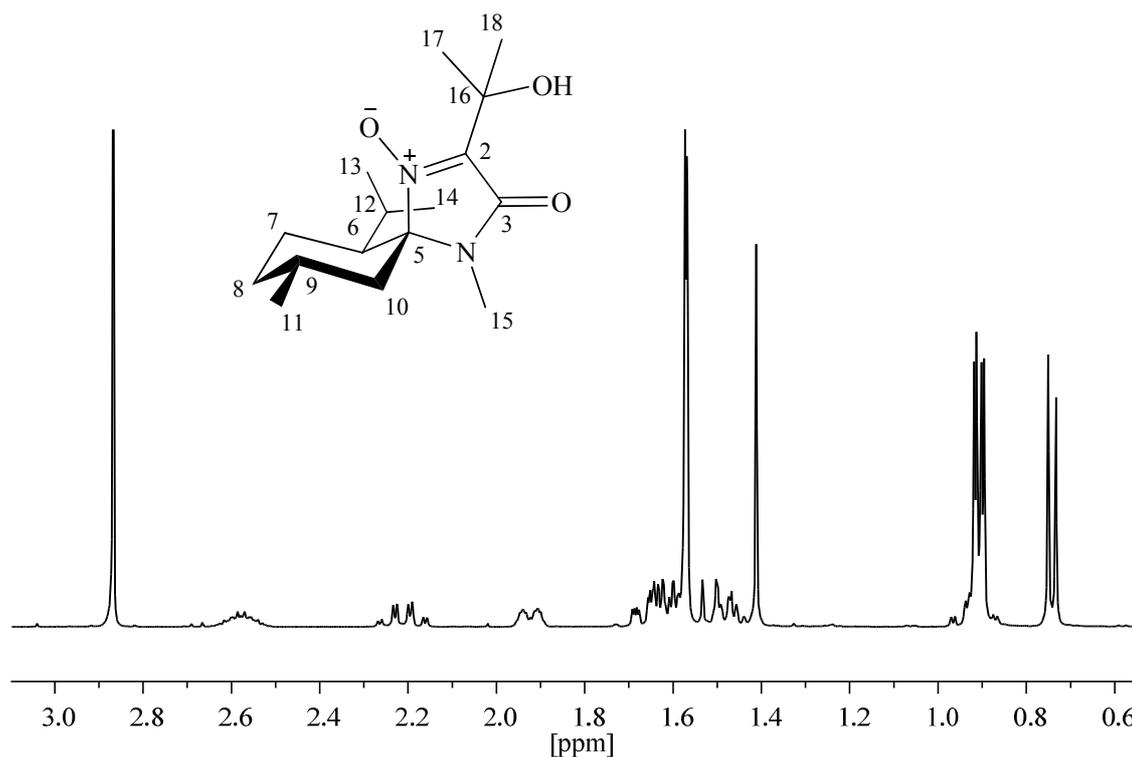
C₁₆H₂₈N₂O₃, M = 296.41 g/mol

Ausbeute: 66 %

Schmp.: 70 °C

DC: R_f = 0.44 (Kieselgel, CH/EE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.87 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.65 - 2.51 (m, 1H, CH-9); 2.21 (dq, 1H, ²J_{H,H} = ³J_{H_{ax},H_{ax}} = 13.7 Hz, ³J_{H,H} = 3.6 Hz, CH₂-7); 1.97 - 1.88 (m, 1H, CH₂-8); 1.72 - 1.44 (m, 5H, CH-12, CH₂-10, CH₂-7, CH-6); 1.574 (s, 3H, CH₃-17/18); 1.570 (s, 3H, CH₃-17/18); 0.98 - 0.86 (m, 1H, CH₂-8, verdeckt); 0.91 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃-11); 0.90 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, CH₃-13/14); 0.74 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.52 (s, C-3); 140.61 (s, C-2); 89.47 (s, C-5); 70.22 (s, C-16); 46.39 (d, C-6); 43.00 (t, C-10); 33.86 (t, C-8); 26.88 (d, C-9); 26.49 (q, C-17/18); 26.36 (q, C-17/18); 24.64 (q, C-15); 24.18 (d, C-12); 23.55 (q, C-13/14); 21.99 (q, C-11); 19.88 (t, C-7); 16.77 (q, C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3397 (OH, breit), 2958, 2929, 2871 (CH, aliph.), 1708 (C=O, Lactam), 1561 (C=N, Nitron). Weitere Banden: 1456, 1429, 1392, 1357, 1330, 1183, 762, 561.

(5*S*,6*S*,9*R*)-3-[(1*R*,*S*)-1-Hydroxy-1-phenylethyl]-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid (21b)

0.44 g (1.8 mmol) des MMI-Nitrons **3** werden nach AVV 2 mit 0.28 ml (2.4 mmol) Acetophenon umgesetzt. Das dunkelbraune Rohprodukt wird durch präparative

Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 8:2) gereinigt und man erhält 586 mg eines Öls, welches nach mehreren Wochen kristallisiert. Durch Umkristallisation aus Hexan erhält man die Titelverbindung als farblosen Feststoff.

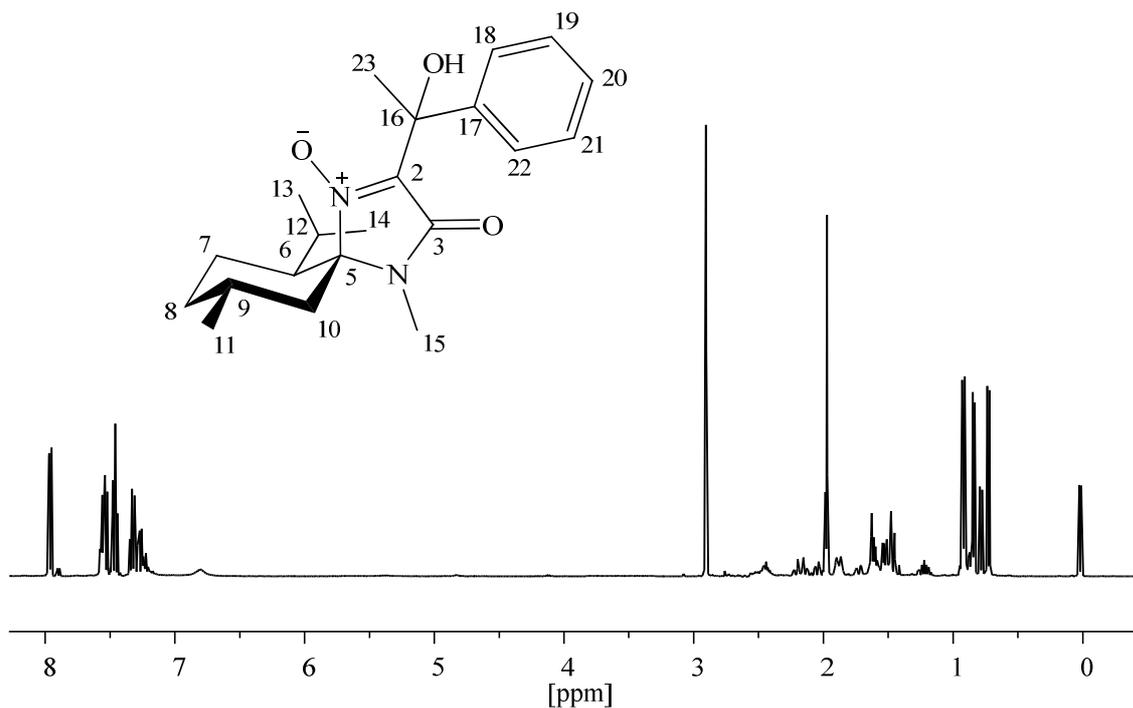
C₂₁H₃₀N₂O₃, M = 358.47 g/mol

Ausbeute: 91 %

Schmp.: 187 °C

DC: R_f = 0.50 (Kieselgel, CH/ EE 1:1)

In den NMR-Spektren konnten zum Teil auf Grund der Intensitäten die beiden Diastereomere unterschieden werden, die durch die Einführung des Stereozentrums der (1-Hydroxy-1-phenyl)-ethyl-Gruppe entstanden sind.



Diastereomer 1:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.00 - 7.15 (m, 5H, CH-18, CH-19, CH-20, CH-21 u. CH-22); 6.80 (s, 1H, C-OH); 2.90 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.53 - 2.37 (m, 1H, CH-9); 2.18 (dq, 1H, ²J_{H,H} = ³J_{H_{ax},H_{ax}} = 13.7 Hz, ³J_{H_{ax},H_{eq}} = 3.6 Hz, CH-7); 1.97 (s, 3H, CH-23); 1.93 - 1.83 (m, 1H, CH-8); 1.77 - 1.69 (m, 1H, CH-10); 1.67 - 1.40 (m, 4H, CH-12, CH-10,}}

CH-7, CH-6); 0.95 - 0.81 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.84 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, CH₃-11); 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH₃-13/14); 0.73 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.66 (s, C-3); 144.66 (s, C-17/2); 140.45 (s, C-17/2); 133.8, 128.0, 124.49 (d, C-18, C-19, C-20, C-21 u. C-22); 89.42 (s, C-5); 73.72 (s, C-16); 46.57 (d, C-6); 42.55 (t, C-10); 33.80 (t, C-8); 26.77 (d, C-9); 26.62 (q, C-23); 24.76 (q, C-15); 24.26 (d, C-12); 23.60 (q, C-13/14); 21.94 (q, C-11); 19.75 (t, C-7); 16.62 (q, C-13/14).

Diastereomer 2:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.00 - 7.15 (m, 5H, CH-18, CH-19, CH-20, CH-21 u. CH-22); 6.80 (s, 1H, C-OH); 2.90 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.53 - 2.37 (m, 1H, CH-9); 2.05 (dq, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H}_{\text{ax}},\text{H}_{\text{ax}}} = 12.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_{\text{ax}},\text{H}_{\text{eq}}} = 3.4$ Hz, CH-7); 1.98 (s, 3H, CH-23); 1.93 - 1.83 (m, 1H, CH-8); 1.77 - 1.69 (m, 1H, CH-10); 1.67 - 1.40 (m, 4H, CH-12, CH-10, CH-7, CH-6); 0.95 - 0.81 (m, 1H, CH-8, verdeckt); 0.92 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, CH₃-11); 0.79 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, CH₃-13/14); 0.02 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.58 (s, C-3); 144.43 (s, C-17/2); 140.69 (s, C-17/2); 133.8, 128.0 / 124.42 (s, C-18, c-19, C-20, C-21 u. C-22); 89.38 (s, C-5); 73.67 (s, C-16); 46.61 (d, C-6); 43.09 (t, C-10); 33.76 (t, C-8); 26.74 (d, C-9); 26.62 (q, C-23); 24.76 (q, C-15); 23.98 (d, C-12); 23.52 (q, C-13/14); 21.94 (q, C-11); 19.95 (t, C-7); 15.93 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 358 (5) [M⁺]; 315 (100) [M⁺ - C₃H₇]; 317 (61); 316 (100); 299 (5); 283 (8); 255 (10); 240 (6); 188 (5); 168 (6); 137 (5); 120 (8); 109 (7); 105 (22); 104 (5); 95 (12); 82 (11) [C₆H₁₀⁺]; 81 (10); 77 (15) [C₆H₅⁺]; 69 (17) [N(CO)CHN⁺]; 55 (26) [C₄H₇⁺]; 44 (20) [C₂H₄₀⁺]; 43 (14) [C₃H₇⁺]; 42 (9) [C₃H₆⁺]; 41 (11) [C₃H₅⁺].

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3411 (OH, breit), 2948 (CH, aliph.), 1697 (C=O, Lactam), 1559 (C=N, Nitron). Weitere Banden: 1491, 1430, 1334, 1235, 1208, 1178, 1134, 1096, 1014, 951, 854, 746, 691, 649, 596, 557.

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-[(2*R*,*S*)-1,1,1-trifluor-2-hydroxypropan-2-yl]-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid (21c)

0.44 g (1.8 mmol) des MMI-Nitrons **3** werden nach AVV 2 mit 0.30 ml Trifluoraceton (2 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 9:1) gereinigt und man erhält 230 mg eines leicht gelben Öls.

C₁₆H₂₅F₃N₂O₃, M = 350.38 g/mol

Ausbeute: 37 %

DC: R_f = 0.51 (Kieselgel, CH/ EE 1:1)

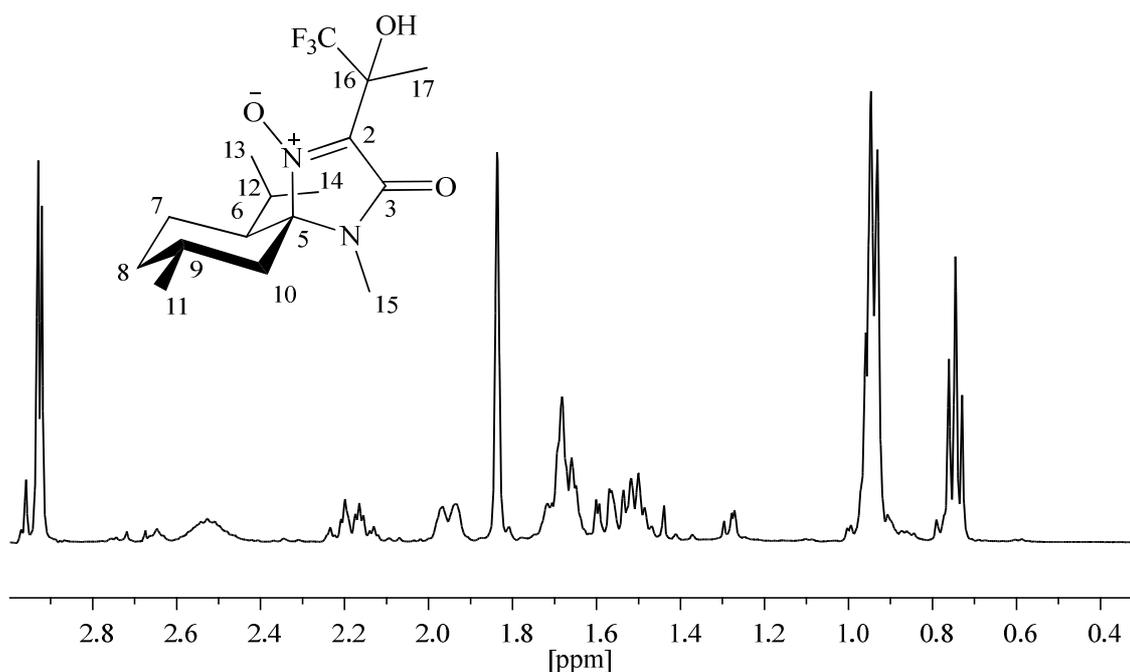
GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 8.42 min. Diastereomer 1 45%

R_t = 8.52 min. Diastereomer 2 55%

In den NMR-Spektren konnten auf Grund des sehr ähnlichen Anteils der Diastereomeren, diese nicht eindeutig zugeordnet werden. Das Verhältnis der beiden Diastereomere wird durch das ¹⁹F-NMR bestätigt (44 % / 56 %).

¹⁹F-NMR (376 MHz CD₃CN): δ [ppm] = -81.18 (CF₃-17) 56 %
-81.55 (CF₃-17) 44 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.9/2.92 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.62 - 2.43 (m, 1H, CH-9); 2.22 (m, 1H, J_{H,H} = 14.0 Hz, J_{H,H} = 4.0 Hz, CH₂-7); 2.01 - 1.89 (m, 1H, CH₂-8); 1.84 (s, 3H, CH₃-18); 1.75 - 1.44 (m, 5H, CH-12, CH₂-10, CH₂-7, CH-6); 1.57 (s, 3H, CH₃-17/18); 1.02 - 0.86 (m, 7H, CH₂-8, CH₃-11, CH₃-13/14); 0.80/0.76 (d, 3H, 3J_{H,H} = 6.4 Hz, CH₃-13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.07/160.86 (s, C-3); 132.76/132.45 (s, C-2); 124.82/124.77 (q^F , $^1J_{\text{C,F}} = 288.0$ Hz, C-17); 91.44/91.18 (s, C-5); 73.53/73.49 (q^F , $^2J_{\text{C,F}} = 31.9$ Hz, C-16); 46.54/46.26 (d, C-6); 43.49/42.87 (t, C-10); 33.68 (t, C-8); 26.78/26.68 (d, C-9); 24.93/24.90 (q, C-15); 24.27/24.19 (d, C-12); 23.67/23.60 (q, C-11/13); 21.94/21.85 (q, C-11/13); 20.18/19.67 (t, C-7); 18.34 (q, C-18); 16.76/16.50 (q, C-14).

MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 351 (11) $[\text{M} + \text{H}^+]$; 350 (52) $[\text{M}^+]$; 335 (6) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3]$; 333 (41) $[\text{M}^+ - \text{OH}]$; 282 (7); 281 (21) $[\text{M}^+ - \text{CF}_3]$; 265 (27) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CF}_3]$; 263 (7) $[\text{M}^+ - \text{OH} - \text{CF}_3]$; 247 (17); 240 (11); 237 (11) $[\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}]$; 221 (100) $[\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}^+]$; 207 (10); 193 (10); 166 (10); 153 (14); 152 (10); 137 (28); 129 (11); 125 (16); 124 (13); 113 (6) $[\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{O}^+]$; 112 (14); 111 (16); 110 (18); 109 (82) $[\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2]$.

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-[(1*S*)-2,2,2-trifluor-1-hydroxy-1-phenylethyl]-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on-4-oxid (21d)

0.44 g (1.8 mmol) des MMI-Nitrons werden nach AVV 2 mit 696 mg Trifluoracetophenon (4 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Chromatotron, Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 9:1) gereinigt und man erhält 400 mg eines leicht gelben Öls.

Als Nebenprodukte erhält man hierbei *R,S*-1-Phenyl-2,2,2-Trifluorethanol (100 mg) und (5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]decan-2,3-on (300 mg), welches bereits von GRUNDLER⁴⁷ charakterisiert wurde.

C₂₁H₂₇F₃N₂O₃, M = 412.45 g/mol

Ausbeute: 54 %

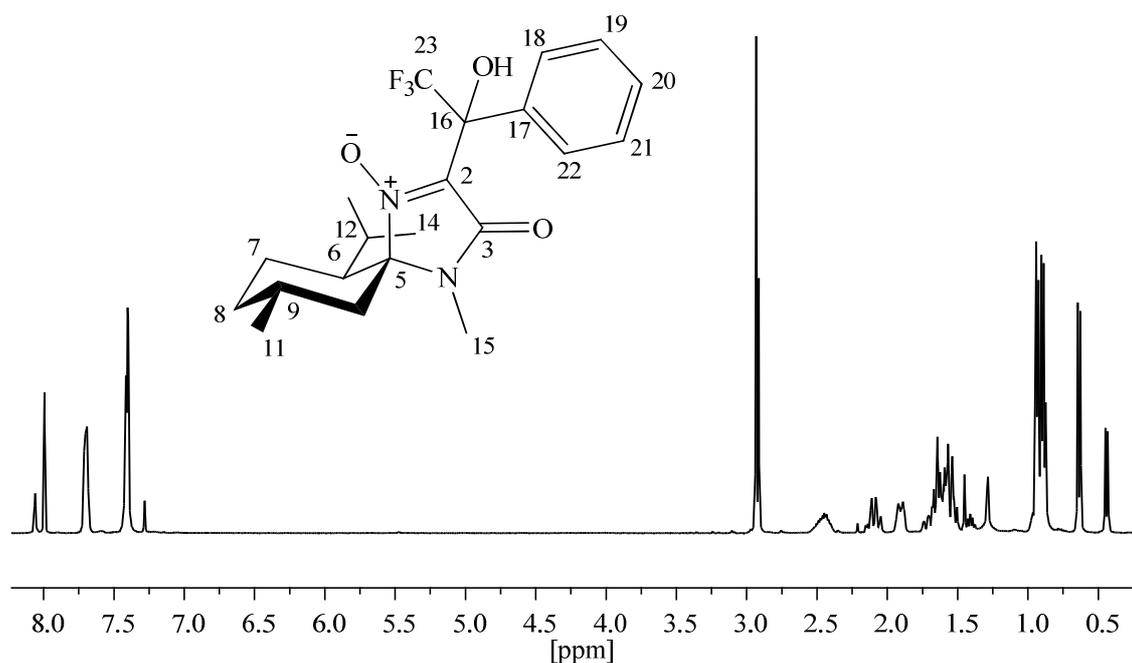
DC: R_f = 0.50 (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 11.25 min. Diastereomer 1 35 %

R_t = 11.29 min. Diastereomer 2 65 %

In den NMR-Spektren konnten zum Teil auf Grund der Intensitäten die beiden Diastereomere unterschieden werden. Das Verhältnis der beiden Diastereomere beträgt laut ¹⁹F-NMR 33 % / 66 %.

¹⁹F-NMR (376 MHz CD₃CN): δ [ppm] = -75.37 (CF₃-23) 33 % Diastereomer 1
-75.41 (CF₃-23) 66 % Diastereomer 2



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.10 - 7.35 (m, 5H, CH-18/22, CH-19/21 u. CH-20); 2.93/2.91 (s, 3H, N-CH₃-15); 2.56 - 2.35 (m, 1H, CH-9); 2.17 - 2.02 (m, 1H, CH₂-7); 1.96 - 1.85 (m, 1H, CH₂-8); 1.76 - 1.34 (m, 5H, CH-12, CH₂-10, CH₂-7, CH-6); 1.02 - 0.82 (m, 7H, CH₂-8, CH₃-11, CH₃-13/14); 0.64/0.44 (d, 3H, $3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, CH₃-13/14).

Diastereomer 1:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 160.12 (s, C-3); 134.49 (s, C-17 o. C-2); 133.78 (s, C-17 o. C-2); 129.35 (d, C-18/22); 128.17 (d, C-19/21); 126.29 (s, C-20); 123.54 (q^F, $^1J_{\text{C,F}} = 286.5$ Hz, C-23); 90.83 (s, C-5); 78.6-77.0 (s, C-16, unter Chloroform); 46.44 (d, C-6); 43.16 (t, C-10); 33.58 (t, C-8); 26.66 (d, C-9); 25.00 (q, C-15); 24.00 (d, C-12); 23.59 (q, C-13/14); 21.87 (q, C-11); 19.84 (t, C-7); 16.61 (q, C-13/14).

Diastereomer 2:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 160.58 (s, C-3); 134.47 (s, C-17 o. C-2); 133.78 (s, C-17 o. C-2); 129.33 (s, C-18/22); 128.14 (s, C-19/21); 127.05 (s, C-20); 123.64 (q^F, $^1J_{\text{C,F}} = 286.9$ Hz, C-23); 90.93 (s, C-5); 78.6-77.0 (s, C-16, unter Chloroform); 46.42 (d, C-

6); 43.02 (t, C-10); 33.58 (t, C-8); 26.64 (d, C-9); 25.02 (q, C-15); 24.15 (d, C-12); 23.64 (q, C-13/14); 21.83 (q, C-11); 19.84 (t, C-7); 16.68 (q, C-13/14).

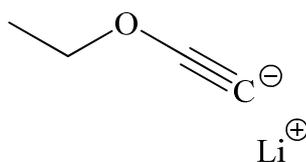
MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 413 (20) [M +H⁺]; 412 (88) [M⁺]; 395 (31) [M⁺ -OH]; 377 (38); 343 (24) [M⁺ -CF₃]; 328 (7) [M⁺ -CH₃ -CF₃]; 327 (29) [M⁺ -CH₃ -O⁻]; 320 (11); 315 (17); 309 (13); 298 (16); 267 (13); 237 (31) [M⁺ -C₈H₆F₃O]; 221 (62) [C₁₃H₂₂N₂O⁺]; 215 (8); 210 (6); 207 (7); 191 (18); 187 (11); 180 (10); 166 (13); 153 (12); 152 (12); 151 (12); 139 (10); 138 (13); 137 (61); 125 (16); 124 (14); 112 (9) [C₃H₂F₃O⁺]; 111 (10); 110 (17); 109 (46) [C₄HN₂O₂]; 105 (100).

5.2.4 Verbindungen aus Kapitel 3.4

Lithiumethoxyethinid (22) ¹⁰⁵

Zur Synthese werden 400 ml abs. THF unter Schutzgas in einem 1 l Dreihalskolben mit Innenthermometer vorgelegt. Über ein Septum werden 24 ml (228 mmol) Diethylamin (NHEt₂) mit einer Spritze hinzugegeben und die Mischung gerührt. Mit einer Eis-Kochsalz-Mischung wird die Temperatur der Mischung auf -2°C bis +5°C eingestellt. Danach werden 80 ml (200mmol) n-BuLi-Lösung, (2.5 mol/l in Hexan) vorsichtig zugetropft, so dass die Temperatur der Mischung +5°C nicht übersteigt.

Nach 15 Minuten werden 10 ml (66 mmol) Chloracetaldehyddiethylacetal innerhalb von 10 Minuten hinzugegeben. Die Reaktionsmischung rührt im Anschluss für 30 Minuten bei 0°C und wird ohne Aufarbeitung direkt weiter umgesetzt.



$C_4H_5O_2Li$, $M=76.05$ g/mol

Die Ausbeute dieses ersten Syntheseschritts wird nicht bestimmt, da Lithiumsalze von Acetylenen zu instabil sind, um sie zu isolieren. Außerdem kann die Reaktionsmischung direkt im nächsten Syntheseschritt verwendet werden, sodass keine Aufarbeitung nötig ist.

(1*R*,2*S*,5*R*)-1-(Ethoxyethinyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol (23)

Eine frisch hergestellte Lithiumethoxyethinid-Lösung (5.0 g, 66 mmol) in 400 ml abs. Tetrahydrofuran (Herstellung siehe oben) wird auf $-78^\circ C$ abgekühlt. Nach Erreichen der Temperatur erfolgt die langsame Zugabe von 10 ml (-)-Menthon (8.97 g, 58 mmol). Nach der Zugabe wird das Kältebad entfernt und die gesamte Lösung rührt für 18 h. Anschließend wird der Ansatz mit 250 ml Wasser hydrolysiert und mit Diethylether (1x150ml u. 2x100ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Wasser gegengeschüttelt, mit Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 12.9 g (57.5 mmol) einer gelb-braunen, viskosen Flüssigkeit.

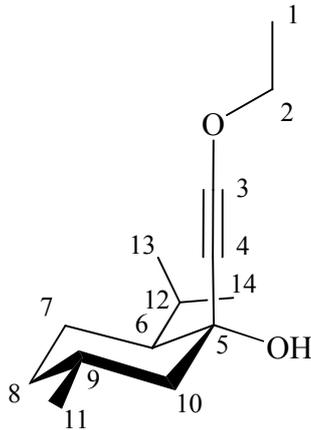
$C_{14}H_{24}O_2$, $M=224.34$ g/mol

Ausbeute: 99%

DC: $R_f = 0.55$ (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. 80/A): $R_t = 6.60$ min.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3537 (OH, breit), 2952, 2927, 2868 (CH, aliph.), 2258 ($\text{C} \equiv \text{C}$, Acetyl).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 4.05 (q, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, CH_2 -2); 1.35 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, CH_3 -1); 2.50-0.75 (Mentholsystem, 19H); darin: 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14); 0.91 (d, ^3H , $3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14); 0.84 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, CH_3 -11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz d_6 -Aceton): δ [ppm] = 93.4 (s, C-3); 75.6 (t, C-2); 72.0 (s, C-5); 53.3 (t, C-10); 53.1 (d, C-6); 45.5 (s, C-4); 36.5 (t, C-7); 28.8 (d, C-12); 27.6 (d, C-9); 25.0 (q, C-13/14); 23.1 (q, C-11); 22.1 (t, C-8); 19.7 (q, C-13/14); 15.2 (q, C-1).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 224 [M^+]; 207 (10) [$\text{M}^+ - \text{OH}$]; 181 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$]; 163; 139; 112 (35) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$]; 111 (90) [$\text{C}_8\text{H}_{15}^+$]; 69 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}$]; 55 (95) [$\text{C}_3\text{H}_3\text{O}^+$].

Ethyl-(2E)-[(2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylden]acetat

In einem 500 ml Rundkolben werden 12.9 g (1*R*,2*S*,5*R*)-1-(Ethoxyethyl)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol **23** (57.5 mmol) in 250 ml wasserfreiem THF gelöst und die Lösung mit einer NaCl-Eis-Mischung auf 2 °C abgekühlt. Es folgt die tropfenweise Zugabe von 0.65 ml konz. Schwefelsäure, wobei darauf zu achten ist, dass die Temperatur nicht über +5 °C ansteigt. Anschließend wird die Lösung 1½ h gerührt und die Umsetzung zum Produkt per DC verfolgt. Nach vollständiger Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt (vorsicht Gasentwicklung) und mit Diethylether (1x150ml u. 2x100ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält 12.6 g (56.2 mmol) einer gelben, viskosen Flüssigkeit.

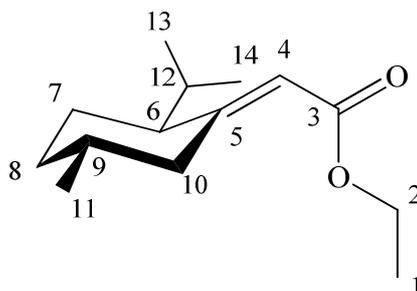
C₁₄H₂₄O₂, M=224.34 g/mol

Ausbeute: 96%

DC: R_f = 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. 80/A): R_t = 6.38 min.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 2910, 2860 (CH, aliph.), 1715 (C=O, Ester), 1640 (C = C, Menthyliden).



¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 5.62 (s, 1H, CH-4); 4.12 (m, 2H, CH₂-2); 1.28 (t, 3H, ³J_{H, H} = 6.8 Hz, CH₃-1); 2.50-0.75 (Menthonsystem, 18H); darin: 0.91-0.81 (m, 9H, CH₃-11, CH₃-13, CH₃-14).

¹³C-NMR (100 MHz d₆-Aceton): δ [ppm] = 167.1 (s, C-3); 164.7 (s, C-5); 116.4 (d, C-4); 59.4 (t, C-2); 52.6 (d, C-6); 40.0 (t, C-10); 35.2 (t, C-7); 33.6 (d, C-12); 30.4 (t, C-8); 27.1(d, C-9) 27.1 (q, C-13/14); 22.2 (q, C-11); 19.5 (q, C-13/14); 14.3 (q, C-1).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 224 [M⁺]; 209 (10) [M⁺ -CH₃]; 181 (18) [M⁺ -C₃H₇]; 179 (30) [M⁺ -C₂H₅O] 153 (15) [C₉H₁₃O₂⁺]; 136; 55 (100) [C₄H₇⁺].

(2E)-2-[(2S,5R)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]ethanol (25)

In einem Dreihalskolben, der mit einem Thermometer und KPG-Rührer versehen ist, werden unter Schutzgas 175 ml trockener Diethylether vorgelegt. Der Ansatz wird auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit 8.7 g (229 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (LAH) versetzt. Anschließend gibt man mit Hilfe eines Tropftrichters tropfenweise eine Lösung aus 10.2 g (76.5 mmol) wasserfreiem Aluminium(III)-chlorid in 130 ml abs. Diethylether hinzu.

Nach einer Stunde Rührzeit tropft man über ein Septum mit einer Spritze eine Lösung aus 12.6 g Ethyl-2-[-(-)-Menthyliden]-acetat **24** (56.2 mmol) in 40 ml abs. Diethylether zu der Reaktionsmischung. Nun wird die Lösung für 4 Stunden bei 0°C gerührt.

Bei der Hydrolyse bedient man sich einer veränderten Methode von Micovic und Mihailovic^{*}. Hierbei wird die Reaktionslösung langsam und tropfenweise mit 1 N NaOH-

^{*} V.M.Micovic, M.L.J.Mihailovic: The Reduction of Acid Amides with Lithium Aluminium Hydride, in: Journal of Organic Chemistry, No. 18/1953, S.1192

Lösung versetzt. Nach einer Zugabe von einigen Millilitern der Lösung bildet sich ein grober, schlammiger Niederschlag von Aluminiumhydroxid und die Lösung trübt sich stark. Es wird so lange vorsichtig Natriumhydroxyd-Lösung hinzugegeben, bis die graue Farbe des nicht vollständig abreagierten Lithiumaluminiumhydrid (LAH) vollständig verschwunden ist. Nach einiger Zeit verschwindet der grobe Niederschlag und an einem bestimmten Punkt der Zugabe bildet sich ein feiner, weißer, kristalliner Niederschlag. Dieser Niederschlag setzt sich am Boden des Kolbens ab und die Trübung der organischen Phase verschwindet vollständig.

Die organische Phase wird vom Niederschlag abdekantiert und der anorganische Niederschlag wird nochmals mit etwas Ether gewaschen.

Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert und als Produkt bleiben 8.5 g (80 %) einer gelben, viskosen, leicht trüben Flüssigkeit zurück. Das Rohprodukt wird durch präparative Säulenchromatographie (Kieselgel 40-63 μm , CH/EE 9:1) aufgereinigt. und man erhält 6.6 g einer gelben, viskosen, klaren, Flüssigkeit.

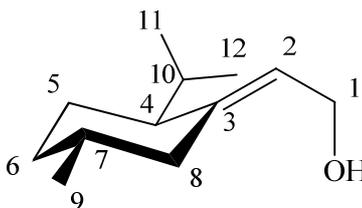
$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$, $M=224.34$ g/mol

Ausbeute: 62 %

DC: $R_f = 0.48$ Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. 80/A): $R_t = 5.0$ min.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (OH, breit), 2950, 2937, 2878 (CH, aliph.), 1640 (C = C, Menthyliden).



¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 5.39 (t, 1H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH-2); 4.17 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz CH₂-1); 2.50-0.75 (Menthonsystem, 18H); darin: 0.88-0,83 (m, 9H, CH₃-9, CH₃-11, CH₃-12).

¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 144.8 (s, C-3); 120.7 (d, C-2); 58.8 (t, C-1); 51.1 (d, C-4); 35.5 (t, C-8); 32.6 (t, C-10); 31.7 (d, C-5); 26.8 (t, C-6); 26.5 (d, C-7) 22.0 (q, C-11/12); 20.6 (q, C-9); 19.5 (q, C-11/12).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 182 [M⁺]; 164 (11) [M⁺ -H₂O]; 149 (7) [C₁₁H₁₇⁺]; 138 (11) [C₁₀H₁₈⁺], 121 (19) [C₉H₁₃⁺]; 95 (100) [C₇H₁₁⁺]; 67 (30) [C₅H₇⁺]; 55 (48) [C₄H₇⁺].

(1R,2S,5R)-2-Isopropyl-5-methyl-1-vinylcyclohexanol (26)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Septum werden unter Schutzgas 24.7 g wasserfreies Certrichlorid (100.5 mmol) in 400 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt. Danach werden 15.4 g (-)-Menthon zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf -10 °C gekühlt und es werden langsam 88 ml einer 1.7 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung (THF, 150 mmol) zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung lässt man nun auf Raumtemperatur auftauen und rührt noch 2 weitere Stunden.

Anschließend wird der Ansatz mit 2 M Salzsäure hydrolysiert und mit Petrolether (3x300ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5% aq.) und Wasser gewaschen, mit Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert.

Als Produkt erhält man 17.8 g einer farblosen Flüssigkeit.

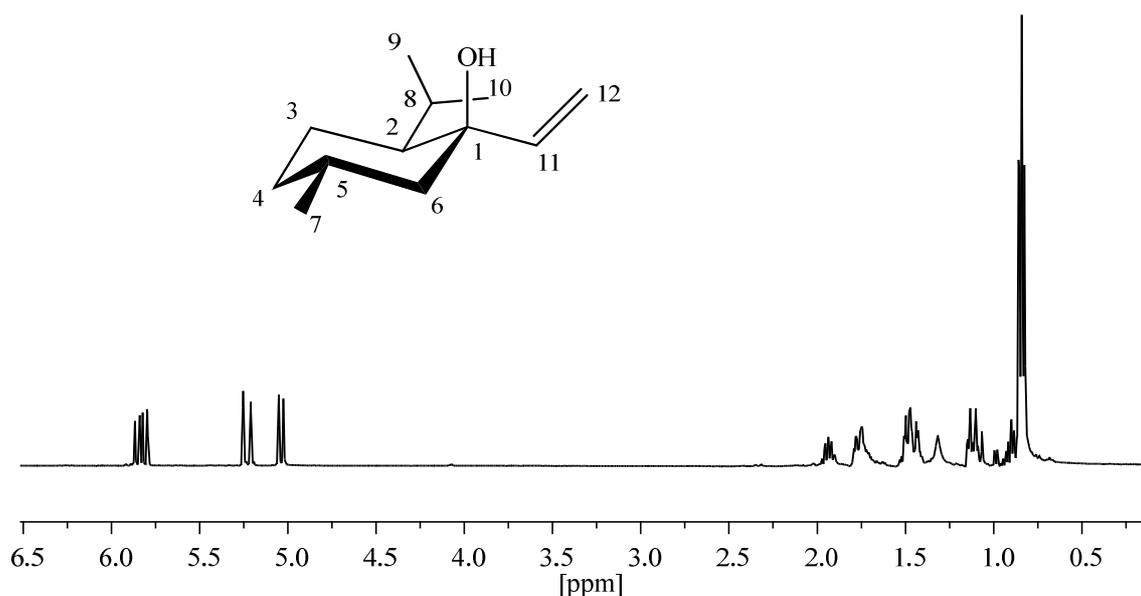
$C_{12}H_{22}O$, $M=182.31$ g/mol

Ausbeute: 98 %

DC: $R_f=0.61$ (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. 50/N): $R_t=12.2$ min.

1H -NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.83 (dd, 1H, $^3J_{H,H} = 10.8$ Hz, $^3J_{H,H} = 17.3$ Hz, CH-11); 5.23 (dd, 1H, $^2J_{H,H} = 1.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 17.3$ Hz, CH₂-12); 5.04 (dd, 1H, $^2J_{H,H} = 1.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 10.8$ Hz, CH₂-12); 1.96-0.78 (Mentholsystem, 19H); darin: 0.85 (d, 6H, $^3J_{H,H} = 7.1$ Hz, CH₃-9, CH₃-10); 0.82 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, CH₃-7).



^{13}C -NMR (100 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 146.5 (s, C-11); 111.1 (t, C-12); 67.7 (s, C-1); 49.2 (d, C-2); 49.1 (t, C-6); 35.1 (t, C-4); 27.8 (d, C-5); 26.8 (d, C-8); 23.8 (q, C-9/10); 22.3 (q, C-9/10); 20.9 (t, C-3); 18.5 (q, C-7).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 182 (2) [M^+]; 139 (13) [$M^+ - C_3H_7$]; 125 (13) [$M^+ - C_4H_9$]; 111 (10); 110 (13); 97 (100); 83 (15) [$C_6H_{11}^+$]; 70 (27); 69 (26); 77 (17); 56 (16); 55 (63); 53 (8); 43 (33) [$C_3H_7^+$].

(1*S*,2*E*,4*R*)-2-(2-Bromethylen)-1-isopropyl-4-methylcyclohexan (27)

In einem 250 ml Rundkolben werden in 150 ml Hexan 17.8 g (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methyl-1-vinylcyclohexanol **26** (98 mmol) und 1 ml Pyridin gelöst. Anschließend werden bei 0 °C und unter gutem Rühren langsam 20 g Phosphortribromid zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Nach dieser Zeit quencht man den Ansatz mit Eiswasser und extrahiert mit Hexan (3x 100 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden solange mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen bis die wässrige Phase neutral bleibt. Dann wird die organische Phase mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck und **Raumtemperatur** abdestilliert.

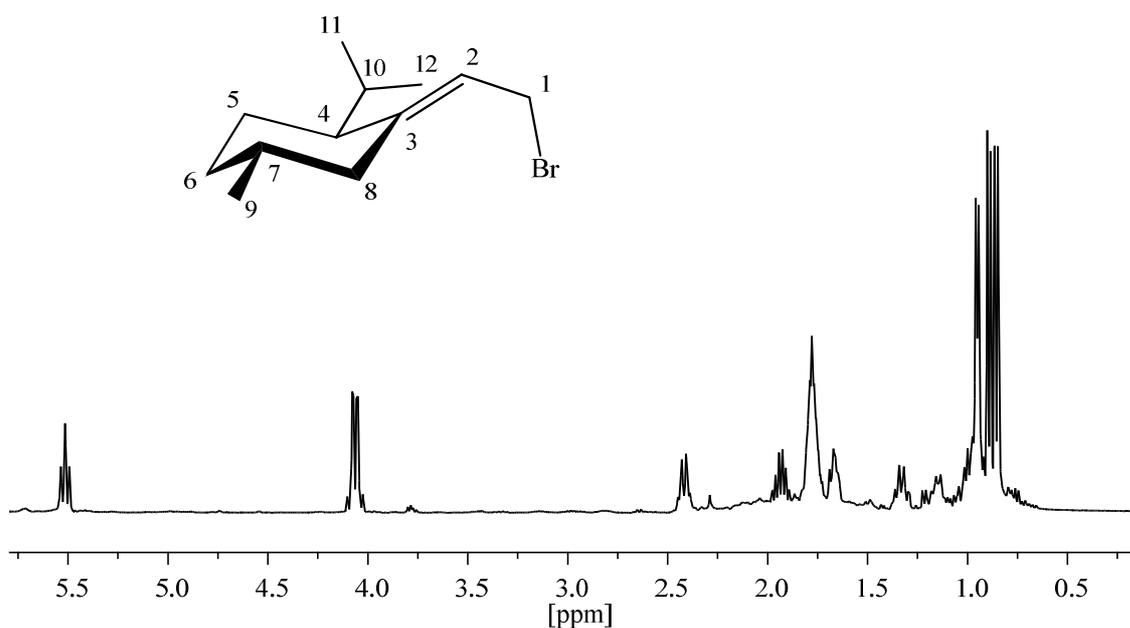
Als Produkt erhält man 20.4 g einer braunen, öligen Flüssigkeit.

C₁₂H₂₁Br, M=245.20 g/mol

Ausbeute: 85 %

DC: R_f= 0.72 (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 2:1)

GCMS (Prog. 50/N): R_t= 15.60 min.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 5.52 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.48$ Hz, CH-2); 4.15 – 3.92 (m, 2H, CH_2 -1); 2.52-0.62 (Menthylidensystem, 18H); darin: 1.93 (m, 1H, CH-10); 0.95 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, CH_3 -9); 0.89 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3 -11/12); 0.86 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_3 -11/12).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 148.6 (s, C-3); 117.9 (d, C-2); 51.3 (d, C-4); 35.0 (t, C-8); 32.4 (d, C-7); 31.6 (t, C-6); 29.2 (t, C-1); 26.69 (t, C-5); 26.67 (d, C-10); 21.8 (q, C-9); 20.6 (q, C-11/12); 19.7 (q, C-11/12).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 246 (1) [M^+]; 244 (1) [M^+]; 203 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$]; 201 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$]; 166 (5); 165 (40) [$\text{M} - \text{Br}$]; 164 (7); 151 (2) [$\text{M} - \text{CH}_2\text{Br}$]; 109 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{13}^+$]; 105 (7) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{Br}^+$]; 95 (70) [CH_2Br^+]; 93 (52) [CH_2Br^+]; 81 (48) [Br^+]; 79 (44) [Br^+]; 69 (41); 67 (41); 65 (9); 55 (60); 53 (16); 43 (41) [C_3H_7^+].

1,1-Diphenylmethanimin ¹³⁴

In einen 500 ml Dreihalskolben werden 9.1 g (50 mmol) Benzophenon in 300 ml Toluol gelöst. Anschließend wird TiCl_4 (13.8 g, 75 mmol) hinzu gegeben. Die orange-rote Lösung wird auf 0 - 5 °C gekühlt und für 20 min. NH_3 eingeleitet. Danach wird die Kühlung entfernt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nun werden 250 ml ges. Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 75 ml ges. Natriumcarbonat-Lösung und mit 75ml Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die ursprüngliche wässrige Phase wird zweimal mit jeweils 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet um dann über Natriumsulfat getrocknet zu werden. Anschließend wird das Lösemittel abdestilliert und man erhält ca. 7.8 g eines gelblichen, klaren Öls.

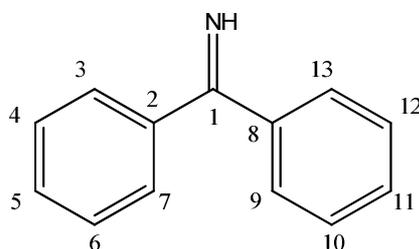
$C_{13}H_{11}N$, $M = 181.23$ g/mol

Ausbeute: 81 %

GCMS (Prog. 100/A): $R_t = 7.06$ min.

$R_t = 7.24$ min. Benzophenon

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.35 (s, 1H, NH) 7.59-7.40 (m, 10H, arom. CH).



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 178.23 (s, C-1); 139.33 (s, C-2 u. C-8); 130.18 (d, C-5 u. C-11); 128.32 u. 128.25 (d, C-3, C-4, C-6, C-7, C-9, C-10, C-12 u. C-13).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 182 (40) [$M^+ + 1$]; 105 (100) [$M^+ - C_6H_5$]; 77 (88) [$C_6H_5^+$]; 51 (16).

Ethyl-*N*-(diphenylmethylene)glycinat (**28**)¹³⁵

In einem 250 ml Rundkolben werden 160 ml Dichlormethan vorgelegt. Anschließend werden 7.8 g (42 mmol) Benzophenonimin und 5,85 g (41 mmol) Glycinesterhydrochlorid zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Feuchtigkeit gerührt. Während der Reaktion fällt NH_4Cl als farbloser Niederschlag aus der abfiltriert wird. Das organische Lösemittel wird im Vakuum eingengt und man erhält das Rohprodukt in Form blass gelber Kristalle. Zur Aufreinigung

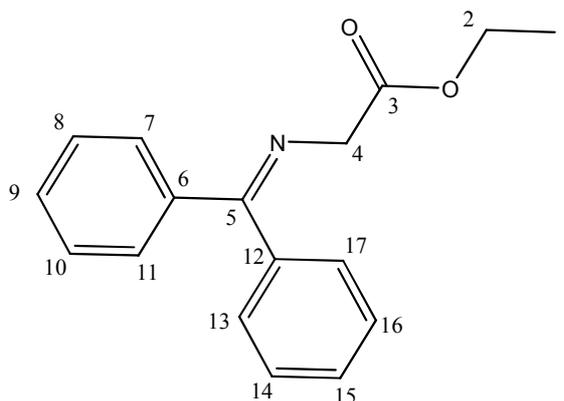
wird es in 140 ml Diethylether aufgenommen und filtriert. Die Etherphase wird mit 140 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und erneut im Vakuum eingeeengt. Als Produkt erhält man 10 g gelbe Kristalle.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $M = 267.32 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 89 %

GCMS (Prog. 100/A): $R_t = 11.99 \text{ min.}$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.82-7.17 (m, 10H, arom. CH); 4.21 (s, 2H, CH_2 -4); 4.20 (q, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_2 -2); 1.27 (t, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1 \text{ Hz}$, CH_3 -1).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.70 (s, C-5); 170.48 (s, C-3); 139.23 (s, C-6/12); 135.97 (s, C-6/12); 130.33, 128.71, 128.68, 128.59, 127.96, 127.59 (d, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-13, C-14, C-15, C-16 u. C-17).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 267 (2) [M^+]; 194 (35) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$]; 180 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$]; 91 (100) [C_7H_7^+]; 77 (9) [C_6H_5^+]; 65 (5), 51 (4).

Methyl-(E)-N-benzylidenglycinat (29) ¹³⁶

In einem 500 ml Rundkolben werden in 300 ml Dichlormethan 25.1 g Glycinmethylesterhydrochlorid (200 mmol) und 18.0 g trockenes Magnesiumsulfat (* ½ H₂O) suspendiert. Dann werden bei Raumtemperatur 55.3 ml Triethylamin (400 mmol) zugegeben und die Reaktion 1 h gerührt. Anschließend werden 21.2 g Benzaldehyd (200 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 18 Stunden gut gerührt. Nach dieser Zeit wird Magnesiumsulfat und Triethylaminhydrochlorid abfiltriert und die Lösung bei Raumtemperatur eingengt. Der Rückstand wird in 300 ml Ether und 150 ml Wasser aufgenommen und die org. Phase von der wässrigen Phase getrennt. Die org. Phase wird nochmals mit 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck und **Raumtemperatur** abdestilliert.

Als Produkt erhält man 28.4 g einer gelben, öligen Flüssigkeit.

C₁₀H₁₁NO₂, M=177.08 g/mol

Ausbeute: 80 %

DC: R_f = 0.54 (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 2:1)

GCMS (Prog. 80/N): R_t = 9.16 min.

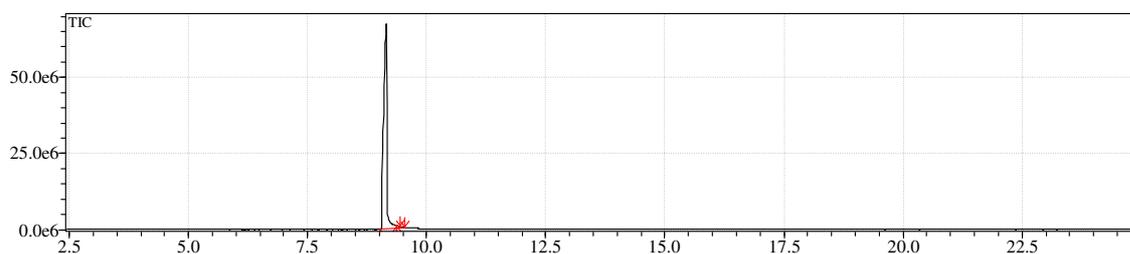
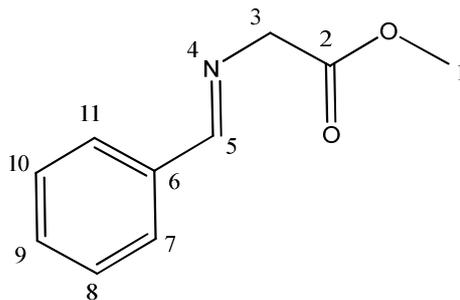


Abb. 5-2

GCMS des Produktes



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 8.30 (s, 1H, CH-5); 7.75 – 7.82 (m, 2H, CH-8/10); 7.36 – 7.50 (m, 2H, CH-7/9/11); 4.42 (s, 2H, CH_2 -3); 3.78 (s, 3H, CH_3 -1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 170.5 (s, C-2); 165.4 (d, C-5); 135.6 (s, C-6); 131.2 (d, C-9); 128.6 (d, C-7/11); 128.5 (d, C-8/10); 62.0 (t, C-3); 52.1 (q, C-1).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 177 (1) [M^+]; 162 (49) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 118 (74) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; 104 (18) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$]; 91 (100) [C_7H_7^+]; 89 (17); 77 (8) [C_6H_5^+]; 74 (30); 65 (15); 58 (12) [$\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2^+$]; 51 (16).

Methyl-(2*RS*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylidene]-2-[(*E*)-phenylmethyl]amino}butanoat (30)

In einem ausgeheizten 500 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 11.87 g trockenes Diisopropylamin (118 mmol) in 150 ml abs. Tetrahydrofuran vorgelegt und das Reaktionsgemisch auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann werden langsam 46.8 ml Butyllithium-Lösung (2.5 M in Hexan) zugetropft und die Reaktion 30 min. bei $-10 - 0\text{ }^\circ\text{C}$ gehalten. Nach dieser Zeit wird der Ansatz auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und zu der entstandenen Lithiumdiisopropylamin-Lösung werden 15 g DMPU (118 mmol in 15 ml abs. THF) gegeben. Anschließend werden 20.0 g Methyl-(*E*)-*N*-benzylidenglycinat **29** (117 mmol in 10 ml abs. THF) langsam zugetropft. Nach 30 min. Rühren werden 20.4 g (1*S*,2*E*,4*R*)-2-(2-Bromethyliden)-1-isopropyl-4-methylcyclohexan **27** (83 mmol in 10 ml abs. THF) zugegeben und der Ansatz über Nacht von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Die Reaktionsmischung wird nun mit 100 ml Phosphatpuffer-Lösung (pH 7.0 / 0.5 M)

gequencht und nach der Zugabe von 100 ml dest. Wasser im Scheidetrichter mit Diethylether (4x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser gewaschen, wobei die anfallenden wässrigen Phasen mit etwas Ether gegengeschüttelt werden. Zum Schluss wird die org. Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Als Rohprodukt erhält man 31.6 g eines braunen, klebrigen Öls.

$C_{22}H_{31}NO_2$, $M=341.49$ g/mol

DC: $R_f = 0.64$ (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 2:1)

GCMS (Prog. 80/N): $R_t = 23.07$ min. (47 %)

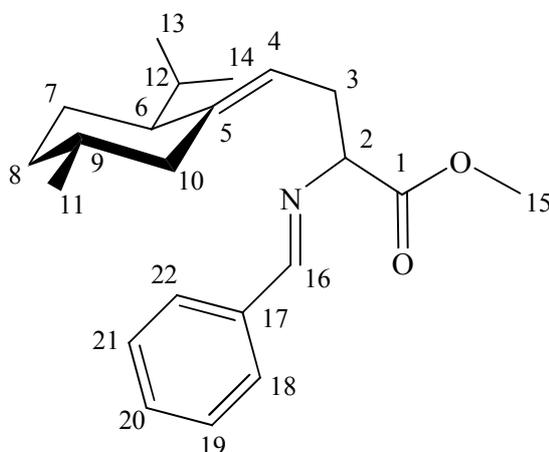
Methyl-(2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-ethylcyclohexyliden]-2-
 {[(*E*)-phenylmethylen]amino}butanoat

$R_t = 23.19$ min. (53%)

Methyl-(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-ethylcyclohexyliden]-2-
 {[(*E*)-phenylmethylen]amino}butanoat

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 342.2428 $[M + H^+]$

berechnet: 342.2428 $[M + H^+]$



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 8.24 u. 8.22 (s, 1H, CH-16); 7.85-7.75 (m, 2H, arom. CH) 7.49-7.36 (m, 3H, arom. CH); 5.07 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, CH-4); 4.03-3.94 (m, 1H, CH-2); 3.76 u. 3.75 (s, 3H, CH-15); 2.79–2.63 (m, 2H, CH-3); 3.45-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.45-2.26 (m, 1H, CH-10); 1.99 – 1.88 (m, 1H, CH-12); 0.95 0.75 (m, 9H, CH_3 -11, CH_3 -13 u. CH_3 -14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.55 u. 172.48 (s, C-1), 163.07 u. 163.01 (d, C-16), 143.69 u. 143.62 (s, C-5), 135.76 (s, C-17), 131.01 u. 130.98 (d, CH-20), 128.52 u. 128.49 (d, C-18, C-19, C-21 u. C-22), 116.38 u. 116.15 (d, C-4), 74.27 u. 74.05 (d, C-2), 52.08 u. 52.05 (q, C-15), 51.35 u. 51.29 (d, C-6), 35.33 u. 35.19 (t, C-10), 32.50 u. 32.20 (d, C-9), 31.87 u. 31.75 (t, C-7/8), 31.70 u. 31.68 (t, C-3), 26.92 u. 26.77 (t, C-7/8), 26.48 u. 26.39 (d, C-12), 22.00 u. 21.96 (q, C-13/14), 20.55 u. 20.44 (q, C-11), 19.66 u. 19.65 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 341 (1) [M^+]; 298 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$]; 282 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; 190 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{19}$]; 177 (100); 176 (39) [$\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{21}$]; 146 (23); 145 (13); 144 (12); 133 (5); 117 (74); 115 (65); 109 (19); 91 (30) [C_7H_7^+]; 90 (22); 89 (13); 81 (16); 79 (19); 77 (18) [C_6H_5^+]; 69 (17); 67 (24); 59 (5) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$]; 55 (30); 53 (7); 51 (5).

(2*RS*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid (31/32)

In einem 250 ml Rundkolben werden 27.3 g Methyl-(2*RS*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[*E*]-phenylmethylen]amino}butanoat **30** (80 mmol) in 80 ml Diethylether gelöst und das Reaktionsgemisch mit 80 ml 2 M Salzsäure versetzt. Nachdem der Ansatz 60 min. bei Raumtemperatur gerührt hat wird er am Rotationsverdampfer eingengt und anschließend wieder in Diethylether gelöst, wobei ein Teil des Produktes nicht in Lösung geht und als feiner weißer Feststoff zurück bleibt. Dieser kann über eine Filterfritte abgesaugt werden und man erhält 5.5 g des Diastereomer 1. Das Filtrat wird

nochmals eingengt, mit wenig Diethylether aufgenommen und es werden weitere 2.5 g Produkt abfiltriert. Nach Entfernen des Lösemittels bleiben 16.7 g einer schwarzen, teerartigen Masse zurück, bei der es sich nach GC/MS auch hauptsächlich (76 %) um Diastereomer 2 handelt. Das teerartige Rohprodukt wird durch präparative Trockensäulen-Vakuum-Chromatographie (DCVC, Kieselgel, CHCl₃/Ethanol) gereinigt und man erhält 9.6 g eines gelben Öls.

C₂₂H₃₁NO₂, M=289.18 g/mol

Ausbeute1: 34 % (2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid

Ausbeute2: 42 % (2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid

DC: R_f = 0.35 (Kieselgel, CHCl₃ + 1% Ethanol)

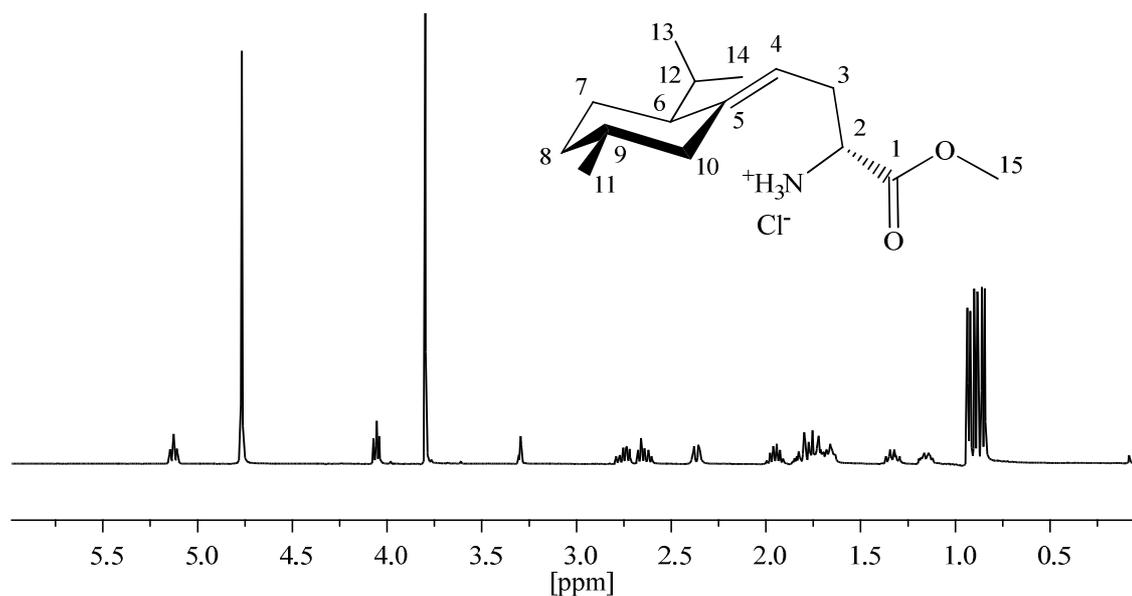
Diastereomer 1:

(2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid (**31**)

GCMS (Prog. 80/N): R_t = 12.97 min.

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 254.2111 [M + H⁺]
berechnet: 254.2115 [M + H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 5.13 (t, 1H, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, CH-4); 4.06 (t, 1H, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, CH-2); 3.78 (s, 3H, CH₃-15); 2.88 – 2.55 (m, 2H, CH₂-3); 2.45-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.37 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 12.2 Hz, ³J_{H,H} = 3.2 Hz, CH-10); 2.02 – 1.88 (m, 1H, CH-12); 1.40 – 1.26 (m, 1H, CH-7/8), 1.23 – 1.08 (m, 1H, CH-7/8), 0.93 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃-11); 0.89 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃-13/14); 0.85 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, CH₃-13/14).



^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 170.65 (s, C-1), 147.69 (s, C-5), 113.77 (d, C-4), 54.32 (d, C-2), 53.57 (q, C-15), 52.96 (d, C-6), 36.06 (t, C-10), 33.78 (d, C-9), 32.58 (t, C-7/8), 29.36 (t, C-3), 27.85 (t, C-7/8), 27.53 (d, C-12), 22.41 (q, C-13/14), 20.77 (q, C-11), 20.11 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 253 (10) [$\text{M}^+ - \text{HCl}$]; 238 (20) [$(\text{M}^+ - \text{HCl}) - \text{CH}_3$]; 210 (37) [$(\text{M}^+ - \text{HCl}) - \text{C}_3\text{H}_7$]; 194 (52) [$(\text{M}^+ - \text{HCl}) - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; 177 (8); 165 (8) [$(\text{M}^+ - \text{HCl}) - \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_2$]; 161 (28); 151 (9) [$(\text{M}^+ - \text{HCl}) - \text{C}_4\text{H}_8\text{NO}_2$]; 150 (12); 137 (14); 135 (30); 133 (32); 121 (20); 109 (59); 105 (36); 101 (100); 95 (88); 91 (45) [C_7H_7^+]; 89 (57); 88 (41); 81 (63); 79 (40); 77 (44) [C_6H_5^+]; 74 (20); 69 (42); 67 (43); 59 (7) [$\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2^+$]; 57 (37); 56 (36); 55 (60); 53 (22); 51 (20).

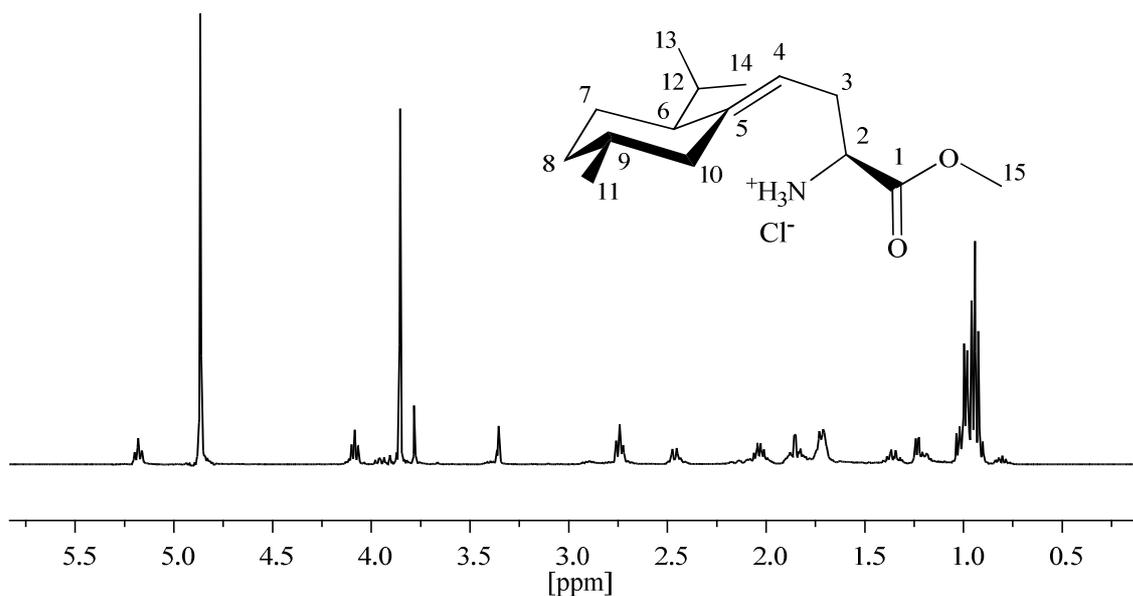
Diastereomer 2:

(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexylidene]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid (**32**)

GCMS (Prog. 80/N): $R_t = 13.23$ min.

MS (ESI +) [Da]:
gemessen: 254.2102 [$\text{M} + \text{H}^+$]
berechnet: 254.2115 [$\text{M} + \text{H}^+$]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ [ppm] = 5.18 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, CH-4); 4.09 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH-2); 3.86 (s, 3H, CH_3 -15); 2.80 – 2.69 (m, 2H, CH_2 -3); 2.53-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.47 (m, 1H, CH-10); 2.1 – 2.0 (m, 1H, CH-12); 1.40 – 1.30 (m, 1H, CH-7/8), 1.26 – 1.12 (m, 1H, CH-7/8), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.3$ Hz, CH_3 -11); 0.95 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14); 0.94 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ [ppm] = 170.70 (s, C-1), 147.43 (s, C-5), 113.88 (d, C-4), 54.24 (d, C-2), 53.55 (q, C-15), 52.56 (d, C-6), 36.54 (t, C-10), 34.03 (d, C-9), 33.11 (t, C-7/8), 29.68 (t, C-3), 27.94 (t, C-7/8), 27.57 (d, C-12), 22.48 (q, C-13/14), 21.11 (q, C-11), 19.85 (q, C-13/14).

Methyl-(2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino}butanoat (33**)**

In einem 100 ml Rundkolben werden 522 mg (2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid **31** (1.8 mmol) in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden anschließend 435 μl Pyridin (5.4 mmol)

gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit gibt man 457 mg Tosylchlorid (1.5 äq., 2.4 mmol) hinzu und rührt weitere 12 Stunden. Zur Aufarbeitung quentscht man den Ansatz mit kalter 1 N Salzsäure und extrahiert mit 50 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Dann wird sie über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 620 mg eines gelben Öls.

C₂₂H₃₁NO₂, M= 407.57 g/mol

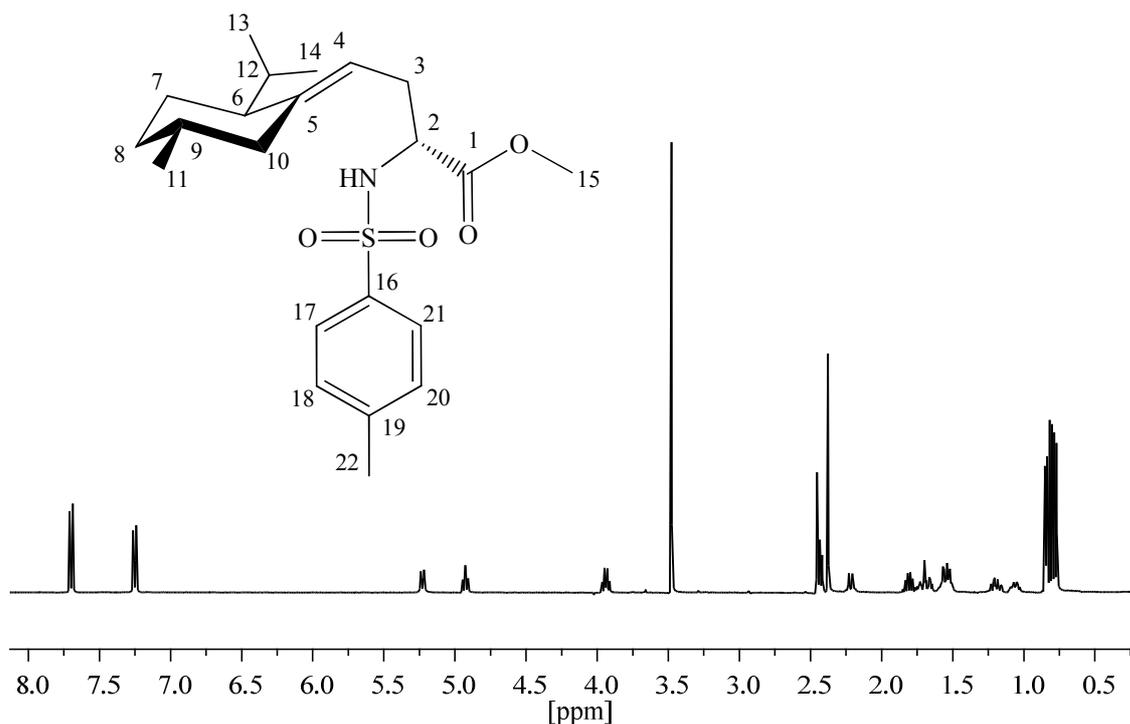
Ausbeute: 85 %

DC: R_f = 0.34 (Kieselgel, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 15.53 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70 (m, 2H, CH-18 u. CH-20); 7.25 (d, 2H, CH-17 u. CH-21); 5.23 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, NH); 4.93 (t, 1H, ³J_{H,H} = 7.3 Hz, CH-4); 3.94 (dt, 1H, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,H} = 6.1 Hz, CH-2); 3,48 (s, 3H, CH₃-15); 2.48-2.40 (m, 2H, CH-3); 2.38 (s, 3H, CH₃-22); 2.30-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.25 – 2.17 (m, 1H, CH-10); 1.86-1.76 (m, 1H, CH-12); 1.60-1.48 (m, 3H CH-6, CH-9, CH-10); 1.25-1.13 (m, 1H, CH-7/8); 1.11-1.00 (m, 1H, CH-7/8), 0.84 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, CH₃-11); 0.81 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, CH₃-13/14); 0.78 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.7 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 171.68 (s, C-1); 145.00 (s, C-5/19); 143.41 (s, C-5/19); 136.96 (s, C-16); 129.47 (d, C-17 u. C-21); 127.13 (d, C-18 u. C-20); 113.72 (d, C-4); 55.82 (d, C-2); 52.15 (q, C-15); 51.16 (d, C-6); 35.32 (t, C-10); 32.51 (d, C-9); 31.80 (t, C-7/8); 31.08 (t, C-3); 26.78 (t, C-7/8); 26.32 (d, C-12); 21.82 (q, C-13/14); 21.35 (q, C-22); 20.46(q, C-11); 19.46 (q, C-13/14).



MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 407 (9) [M^+]; 348 (8) [$M^+ - C_2H_3O_2$]; 323 (19); 322 (100); 295 (7); 253 (6); 252 (35) [$M^+ - C_7H_7O_{2S}$]; 231 (31); 182 (15); 177 (7); 172 (18); 167 (10) [$C_{12}H_{23}^+$]; 155 (13); 150 (6); 137 (3); 136 (3); 122 (5); 108 (19); 105 (7); 95 (14); 91 (66) [$C_7H_7^+$]; 88 (7); 82 (14); 81 (11); 80 (9); 77 (4) [$C_6H_5^+$]; 69 (14); 67 (10); 59 (2) [$C_2H_3O_2^+$]; 57 (4); 56 (4); 55 (26); 53 (6); 51 (2).

Methyl-(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino}butanoat (34)

In einem 100 ml Rundkolben werden 1.57 g (2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid **32** (5.4 mmol) in 60 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden anschließend 1.3 ml Pyridin (16.2 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit gibt man 1.54 g Tosylchlorid (1.5 äq., 8.1 mmol) hinzu und rührt weitere 12 Stunden. Zur Aufarbeitung quentscht man den Ansatz mit kalter 1 N Salzsäure und

extrahiert mit 100 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Dann wird sie über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative Trockensäulen-Vakuum-Chromatographie (DCVC, Kieselgel 15 – 40 μm , CHCl_3) gereinigt und man erhält 1.4 g eines gelben Öls.

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2$, $M = 407.57 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 65 %

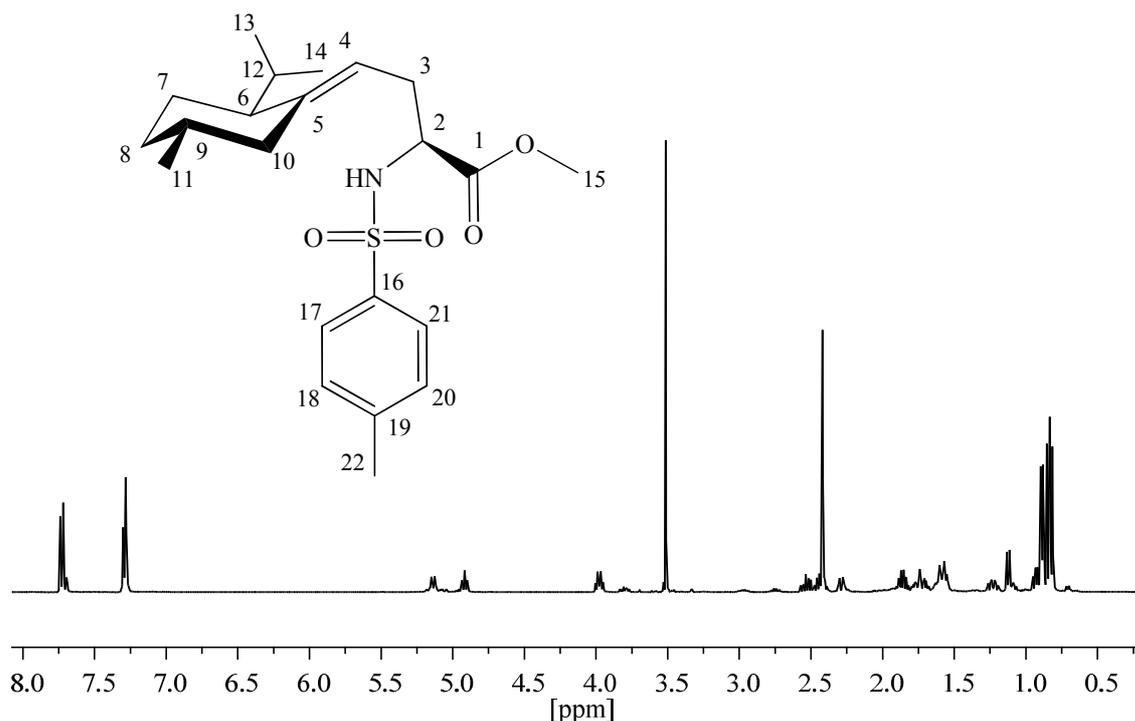
DC: $R_f = 0.36$ (Kieselgel, $\text{CHCl}_3 + 1\% \text{ Ethanol}$)

GCMS (Prog. Fast/N): $R_t = 15.06 \text{ min.}$

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 408.2197 [M + H⁺]
berechnet: 408.2203 [M + H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.73 (m, 2H, CH-18 u. CH-20); 7.29 (d, 2H, CH-17 u. CH-21); 5.14 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 9.1 \text{ Hz}$, NH); 4.92 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4 \text{ Hz}$, CH-4); 3.97 (dt, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0 \text{ Hz}$, CH-2); 3,51 (s, 3H, CH₃-15); 2.59-2.38 (m, 2H, CH-3); 2.42 (s, 3H, CH₃-22); 2.35-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 12.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H,H}} = 10.0 \text{ Hz}$, CH-10); 1.86-1.76 (m, 1H, CH-12); 1.65-1.52 (m, 3H CH-6, CH-9, CH-10); 1.28-1.17 (m, 1H, CH-7/8); 1.16-1.05 (m, 1H, CH-7/8), 0.89 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4 \text{ Hz}$, CH₃-11); 0.84 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, CH₃-13/14); 0.82 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7 \text{ Hz}$, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.76 (s, C-1); 145.31 (s, C-5/19); 143.48 (s, C-5/19); 136.95 (s, C-16); 129.53 (d, C-17 u. C-21); 127.19 (d, C-18 u. C-20); 113.58 (d, C-4); 55.73 (d, C-2); 52.23 (q, C-15); 51.10 (d, C-6); 35.45 (t, C-10); 32.63 (d, C-9); 31.93 (t, C-7/8); 31.26 (t, C-3); 26.76 (t, C-7/8); 26.38 (d, C-12); 21.93 (q, C-13/14); 21.44 (q, C-22); 20.58(q, C-11); 19.37 (q, C-13/14).



Methyl-(2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino}butanoat (35)

In einem 100 ml Rundkolben werden 1.0 g (2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid **31** (3.5 mmol) in 50 ml Dichlormethan suspendiert. Zu dieser Suspension werden anschließend 1.2 g Pyridin (15 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit gibt man 1.16 g Nosylchlorid (1.5 äq., 5.25 mmol) hinzu und rührt weitere 12 h. Zur Aufarbeitung quencht man den Ansatz mit kalter 1 N Salzsäure und extrahiert mit 100 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Dann wird sie über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugale beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 1.5 g eines gelben Öls.

$C_{22}H_{31}NO_2$, $M = 438.18$ g/mol

Ausbeute: 98 %

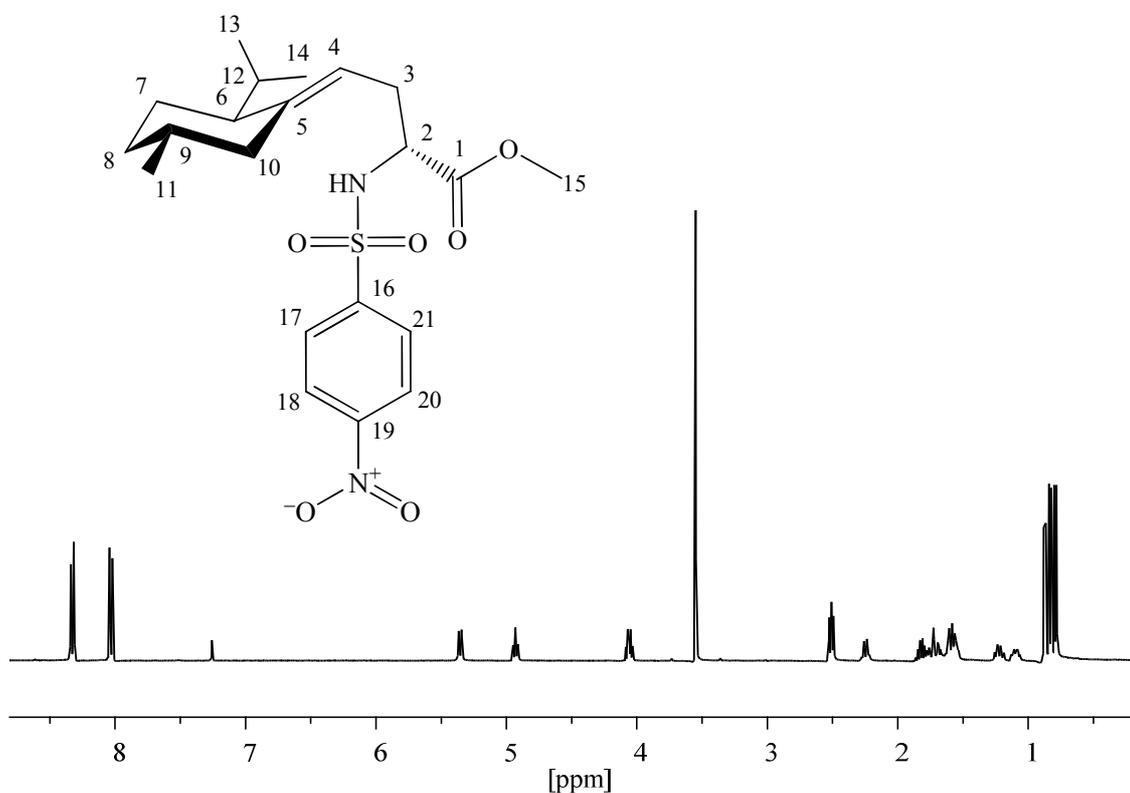
DC: $R_f = 0.27$ (Kieselgel GF₂₅₄, $CHCl_3 + 1\%$ Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): $R_t = 18.80$ min.

MS (ESI -) [Da]: gemessen: 437.1744 [M - H⁺]

berechnet: 437.1752 [M - H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.33 (d, 2H, CH-18 u. CH-20); 8.03 (d, 2H, CH-17 u. CH-21); 5.36 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, NH), 4.93 (t, 1H, $^3J_{H,H} = 7.4$ Hz, CH-4), 4.06 (dt, 1H, $^3J_{H,H} = 8.9$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, CH-2); 3.55 (s, 3H, CH₃-15); 2.55-2.48 (m, 2H, CH-3); 2.30-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.3 – 2.2 (m, 1H, CH-10); 0.87 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, CH₃-11); 0.83 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, CH₃-13/14); 0.79 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.37 (s, C-1); 150.10 (s, C-19); 145.98 (s, C-5/16); 145.94 (s, C-5/16); 128.39 (d, C-17 u. C-21); 124.24 (d, C-18 u. C-20); 113.18 (d, C-4); 56.03 (d, C-2); 52.54 (q, C-15); 51.33 (d, C-6); 35.43 (t, C-10); 32.62 (d, C-9); 31.77 (t, C-7/8); 31.11 (t, C-3); 26.85 (t, C-7/8); 26.44 (d, C-12); 21.88 (q, C-13/14); 20.54 (q, C-11); 19.52 (q, C-13/14).

MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 438 (1) [M^+]; 281 (12); 273 (6) [$\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{21}$]; 253 (11); 252 (60) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}$]; 207 (26); 186 (14); 165 (39) [$\text{C}_{12}\text{H}_{21}^+$]; 156 (25); 147 (5); 137 (14); 133 (56); 123 (16); 122 (26); 121 (10); 110 (9); 109 (100); 104 (10).

Methyl-(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino}butanoat (36)

In einem 100 ml Rundkolben werden 3.15 g (2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid **32** (10.9 mmol) in 80 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden anschließend 2.6 g Pyridin (33.6 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit gibt man 3.6 g Nosylchlorid (1.5 äq., 16.4 mmol) hinzu und rührt weitere 12 Stunden. Zur Aufarbeitung quencht man den Ansatz mit kalter 1 N Salzsäure und extrahiert mit 150 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Dann wird sie über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl_3 + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 3.0 g eines gelben Öls.

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_2$, $M = 438.18$ g/mol

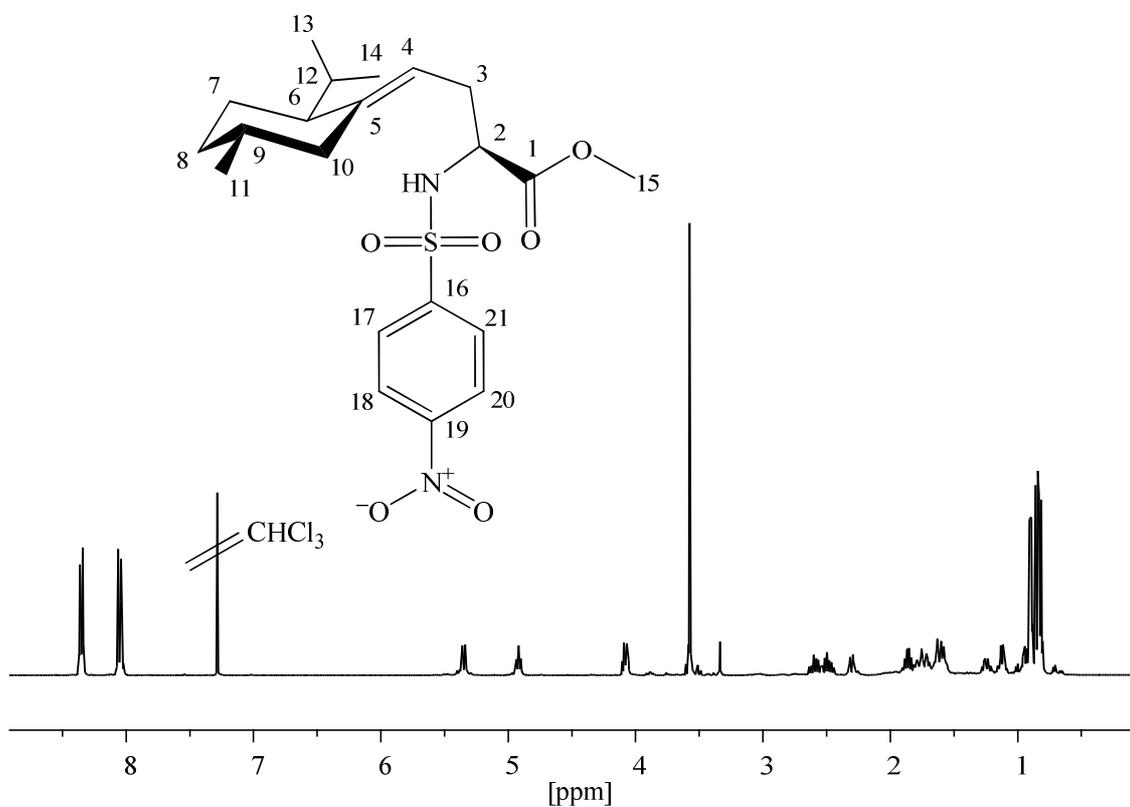
Ausbeute: 95 %

DC: $R_f = 0.30$ (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): $R_t = 17.94$ min.

MS (ESI -) [Da]:
gemessen: 437.1762 [M - H⁺]
berechnet: 437.1752 [M - H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.35 (d, 2H, CH-18 u. CH-20); 8.05 (d, 2H, CH-17 u. CH-21); 5.35 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9.1$ Hz, NH), 4.92 (t, 1H, $^3J_{H,H} = 7.3$ Hz, CH-4), 4.08 (dt, 1H, $^3J_{H,H} = 9.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, CH-2); 3,58 (s, 3H, CH₃-15); 2.68-2.40 (m, 2H, CH-3); 2.30-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.35 – 2.25 (m, 1H, CH-10); 0.90 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, CH₃-11); 0.85 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.6$ Hz, CH₃-13/14); 0.82 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.7$ Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 171.37 (s, C-1); 150.06 (s, C-19); 146.09 (s, C-5/16); 145.95 (s, C-5/16); 128.37 (d, C-17 u. C-21); 124.21 (d, C-18 u. C-20); 113.10 (d, C-4); 55.89 (d, C-2); 52.54 (q, C-15); 51.20 (d, C-6); 35.46 (t, C-10); 32.68 (d, C-9); 31.81 (t, C-7/8); 31.19 (t, C-3); 26.76 (t, C-7/8); 26.41 (d, C-12); 21.93 (q, C-13/14); 20.56 (q, C-11); 19.38 (q, C-13/14).

Methyl-(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[trifluormethyl)sulfonyl]amino]butanoat (37)

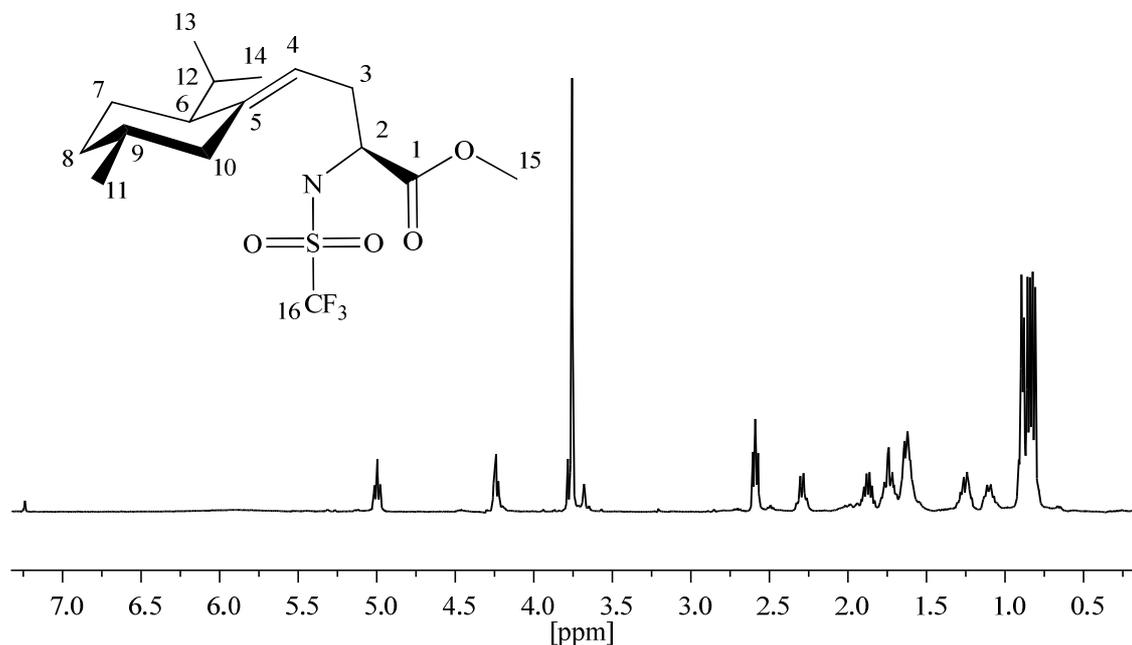
In einem trockenen 25 ml Rundkolben werden 174 mg (2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-1-methoxy-1-oxobutan-2-aminiumchlorid **31** (0.6 mmol) in 10 ml abs. Dichlormethan suspendiert. Zu dieser Suspension werden anschließend 111 µl Triethylamin (81 mg, 0.8 mmol) gegeben und das Reaktionsgemisch wird für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der Ansatz auf -78 °C gekühlt und es werden 169 µl Trifluorsulfonsäureanhydrid (1.0 mmol, 81 mg) hinzu gegeben. Nun lässt man die Reaktion langsam Raumtemperatur annehmen und rührt sie weitere 12 Stunden. Zur Aufarbeitung quencht man den Ansatz mit kalter halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert 3 mal mit 30 ml Dichlormethan. Die organische Phase wird anschließend mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und nochmals Wasser gewaschen. Dann wird sie über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 220 mg eines gelben Öls.

C₂₂H₃₁NO₂, M= 385.44 g/mol

Ausbeute: 95%

DC: R_f = 0.29 (Kieselgel, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. 80/N): R_t = 14.76 min.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.3-5.6 (breit, 1H, NH), 5.01 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.4$ Hz, CH-4), 4.25 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 5.9$ Hz, CH-2); 3.77 (s, 3H, CH_3 -15); 2.60 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_2 -3); 2.40-0.75 (Menthylsystem, 18H) darin: 2.29 (m, 1H, CH-10); 1.94-1.80 (m, 1H, CH-12), 1.16-1.00 (m, 1H, CH_2 -7/8), 0.90 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Hz, CH_3 -11); 0.86 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14); 0.83 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 171.01 (s, C-1); 146.53 (s, C-5); 119.50 (q^F, $^1J_{\text{C,F}} = 320.9$ Hz, C-16); 112.73 (d, C-4); 57.12 (d, C-2); 52.90 (q, C-15); 51.40 (d, C-6); 35.48 (t, C-10); 32.68 (d, C-9); 31.84 (t, C-7/8); 31.38 (t, C-3); 26.88 (t, C-7/8); 26.46 (d, C-12); 21.89 (q, C-13/14); 20.55 (q, C-11); 19.50 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz CDCl_3): δ [ppm] = -78.01 (CF_3 -16)

^{13}C -Satelliten: -78.14 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 322.9\text{Hz}$, $^{13}\text{CF}_3$ -16)

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 385 (12) [M^+]; 370 (2) [$M^+ - CH_3$]; 342 (26) [$M^+ - C_3H_7$]; 326 (1) [$M^+ - C_2H_5O_2$]; 282 (6); 252 (7) [$M^+ - CF_3O_2S$]; 236 (7); 210 (12); 209 (65) [$M^+ - CF_3O_2S - C_3H_7$]; 194 (5); 193 (17); 165 (24) [$C_{12}H_{21}^+$]; 161 (21); 137 (34); 134 (15); 133 (100); 123 (12); 121 (35); 109 (85); 105 (16); 96 (12); 95 (71); 93 (31); 91 (26) [$C_7H_7^+$]; 88 (10); 83 (18); 81 (58); 79 (31); 77 (12) [$C_6H_5^+$]; 69 (50) [CF_3^+]; 67 (34); 59 (8) [$C_2H_5O_2^+$]; 55 (54); 53 (12).

Methyl-(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (38)

In einem 50 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 520 mg Methyl-(2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino}butanoat **33** (1.27 mmol) in 20 ml abs. Chloroform vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch werden anschließend langsam 70 µl Trifluorsulfonsäure (0.6 äq., 0.76 mmol) gegeben und die Reaktion 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit quencht man den Ansatz mit kalter halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Chloroform (3x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, mit ges. Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 418 mg eines gelblichen Öls.

Aus diesem konnten zur Röntgenkristallographischen-Untersuchung mit Methanol als Lösemittel farblose Kristalle gezüchtet werden.

C₂₂H₃₁NO₂, M= 407.57 g/mol

Ausbeute: 80 %

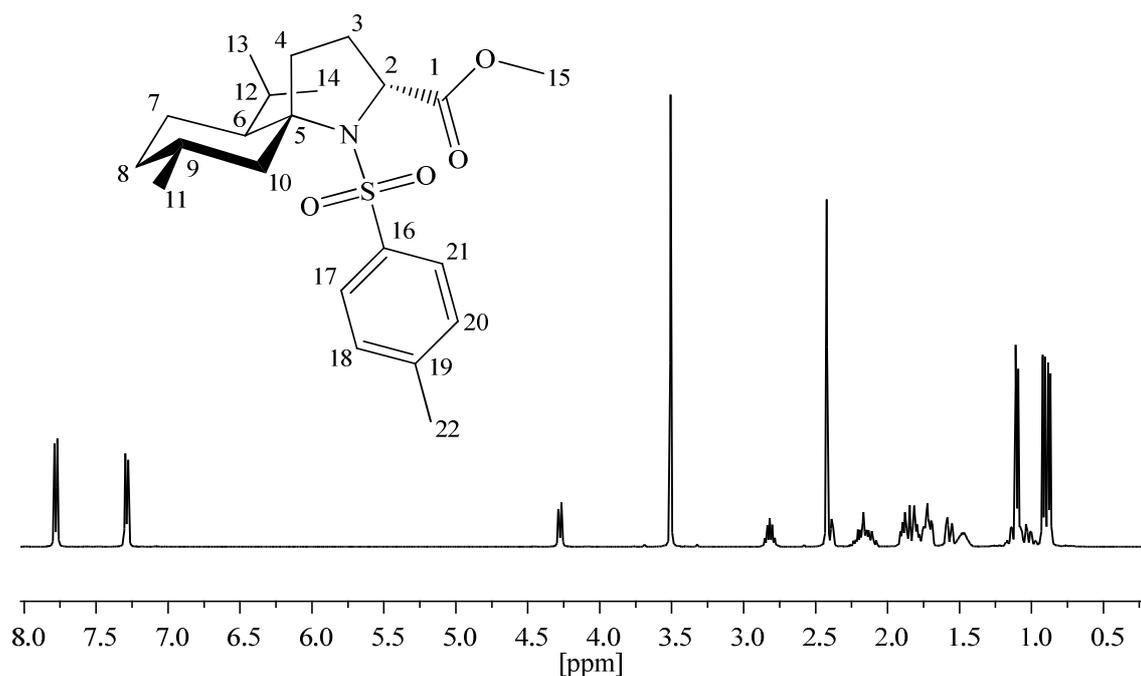
DC: R_f = 0.40

(Kieselgel, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): $R_t = 13.52$ min.

MS (ESI+) [Da]: gemessen: 408.2204 [M + H⁺]
 berechnet: 408.2203 [M + H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.78 (m, 2H, CH-18 u. CH-20); 7.29 (m, 2H, CH-17 u. CH-21); 4.27 (dd, 1H, $^3J_{H,H} = 9.0$ Hz, $^3J_{H,H} = 2.0$ Hz, CH-2); 3.51 (s, 3H, CH₃-15); 2.42 (s, 3H, CH₃-22); 2.90-0.80 (Menthylsystem, CH-3 u. CH-4, 22H) darin: 2.82 (hept., 2H, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH-12); 2.45-2.37 (m, 1H, CH-6); 2.25-2.06 (m, 2H, CH-3/4); 1.63-1.55 (m, 1H, CH-10); 1.53-1.39 (m, 1H, CH-9); 1.10 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, CH₃-13/14); 1.05-0.96 (m, 1H, CH-7/8); 0.91 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₃-13/14) 0.88 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.4$, CH₃-11).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 172.94 (s, C-1); 143.24 (s, C-19); 137.83 (s, C-16); 129.19 (d, C-17 u. C-21); 128.25 (d, C-18 u. C-20); 78.39 (s, C-5); 60.81 (d, C-2); 51.86 (q, C-15); 48.01 (d, C-6); 44.69 (t, C-10); 34.81 (t, C-7/8); 31.41 (d, C-9); 28.98 (t, C-3/4); 27.79 (t, C-3/4); 24.82 (t, C-7/8); 24.42 (d, C-12); 24.01 (q, C-13/14); 22.17 (q, C-11); 21.44 (q, C-22); 19.12 (q, C-13/14).

MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 407 (8) [M^+]; 392 (2) [$M^+ -CH_3$]; 348 (8) [$M^+ -C_2H_3O_2$]; 324 (7); 323 (20); 322 (100); 295 (7); 258 (4); 253 (8); 252 (44) [$M^+ -C_7H_7O_2S$]; 231 (47); 196 (5); 194 (3); 192 (7); 182 (27); 182 (17); 177 (12); 172 (36); 168 (15); 167 (16) [$C_{12}H_{23}^+$]; 155 (29) [$C_7H_7O_{2S}^+$]; 150 (6); 150 (15); 138 (6); 136 (8); 135 (4); 134 (9); 133 (8); 128 (6); 124 (5); 122 (18); 121 (9); 109 (14); 108 (52); 106 (21); 105 (20).

Röntgenstrukturanalyse:

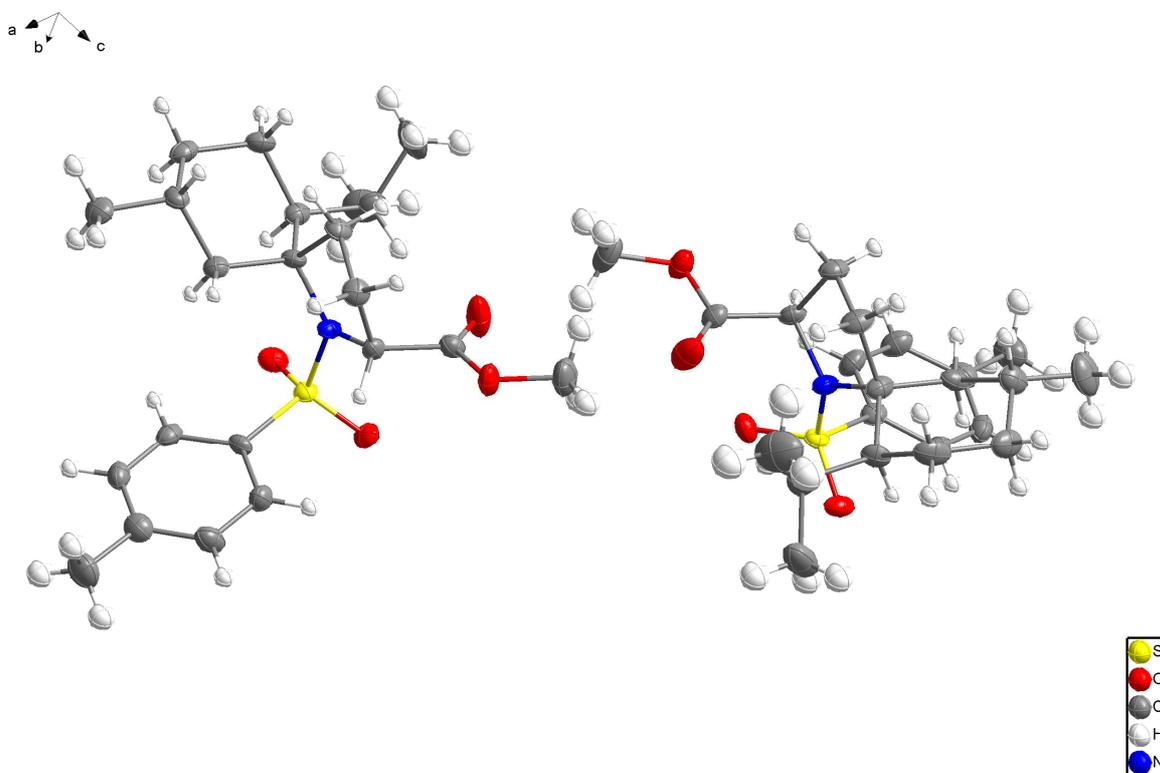


Abb. 5-3

Röntgenstruktur von **38**

Kristalldaten: $C_{44}H_{66}N_2S_2O_8$, $M = 815.11$, Monoklin, $a = 9.7827(4)$ Å, $b = 7.5864(2)$ Å, $c = 29.5345(10)$ Å, $\beta = 94.752(4)^\circ$, $U = 2184.38(13)$ Å³, $T = 150$, Raumgruppe $P2_1$ (no. 4), $Z = 2$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.175$, 12306 gemessene Reflektionen, 8056 eindeutige ($R_{\text{int}} = 0.0243$) welche zur Berechnung verwendet wurden. Das endgültige $wR(F_2)$ ist 0.1112 (alle Daten).

Methyl-(2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (39)

In einem 50 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 721 mg Methyl-(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[4-methylphenyl)sulfonyl]amino}butanoat **34** (1.64 mmol) in 20 ml abs. Chloroform vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch werden anschließend langsam 90 µl Trifluorsulfonsäure (0.6 äq., 0.99 mmol) gegeben und die Reaktion 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit quencht man den Ansatz mit kalter halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Chloroform (3x 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, mit ges. Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 550 mg eines gelblichen Öls.

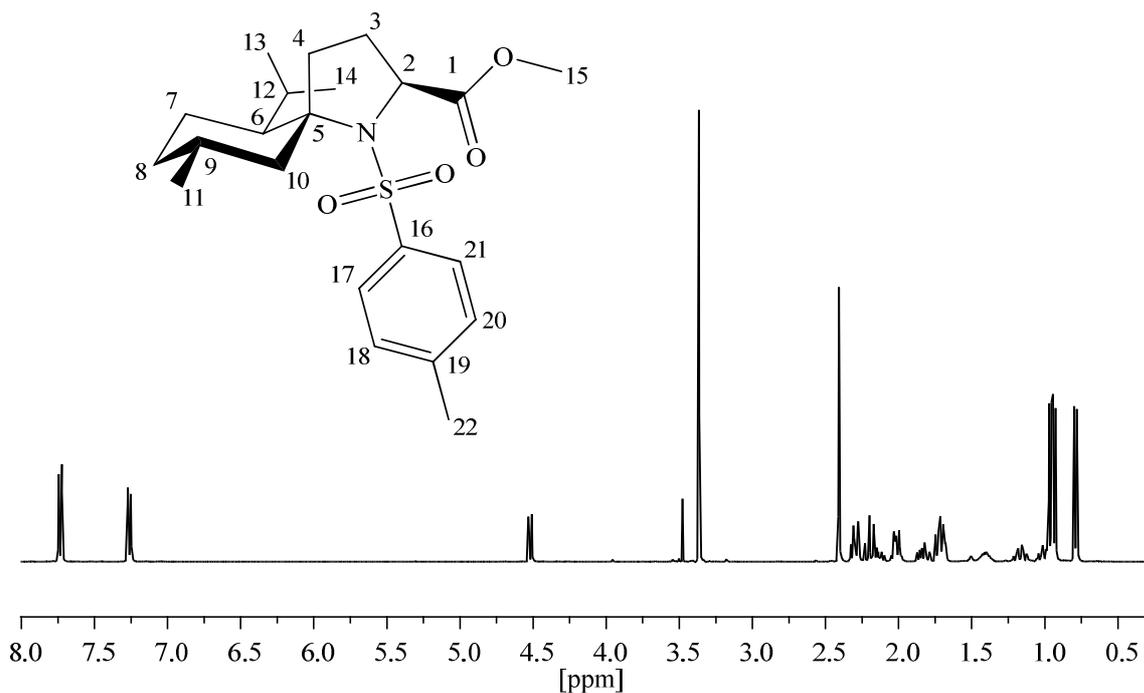
C₂₂H₃₁NO₂, M= 407.57 g/mol

Ausbeute: 75 %

DC: R_f = 0.41 (Kieselgel, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 13.43 min.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.73 (m, 2H, CH-18 u. CH-20); 7.26 (m, 2H, CH-17 u. CH-21); 4.52 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9.0 Hz, CH-2); 3.37 (s, 3H, CH₃-15); 2.41 (s, 3H, CH₃-22) 2.35-0.75 (Menthylsystem, CH-3 u. CH-4, 22H) darin: 2.76-2.66 (m, 2H, CH-10, CH-12); 2.35-2.24 (m, 2H, CH-3/4, CH-6); 1.48-1.33 (m, 1H, CH-9); 0.96 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CH₃-13/14); 0.93 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₃-11); 0.79 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₃-13/14).



^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.80 (s, C-1); 142.87 (s, C-19); 138.41 (s, C-16); 129.02 (d, C-17 u. C-21); 127.85 (d, C-18 u. C-20); 77.78 (s, C-5); 61.76 (d, C-2); 51.72 (q, C-15); 49.51 (t, C-10); 48.23 (d, C-6); 34.68 (t, C-7/8); 32.70 (t, C-3/4); 31.27 (d, C-9); 28.63 (t, C-3/4); 25.50 (d, C-12); 24.65 (t, C-7/8); 24.11 (q, C-13/14); 22.40 (q, C-11); 21.40 (q, C-22); 17.80 (q, C-13/14).

Methyl-(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (40)

In einem 250 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 3.4 g Methyl-(2*R*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]amino}butanoat **35** (7.76 mmol) in 100 ml abs. Chloroform vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch werden anschließend langsam 413 μl Trifluormethansulfonsäure (0.6

äq., 4.65 mmol) gegeben und die Reaktionmischung für 2 h bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit quencht man den Ansatz mit kalter halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Chloroform (3x 150 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, mit ges. Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol) gereinigt und man erhält 2.7 g eines bräunlichen Öls.

C₂₂H₃₁NO₂, M= 438.18 g/mol

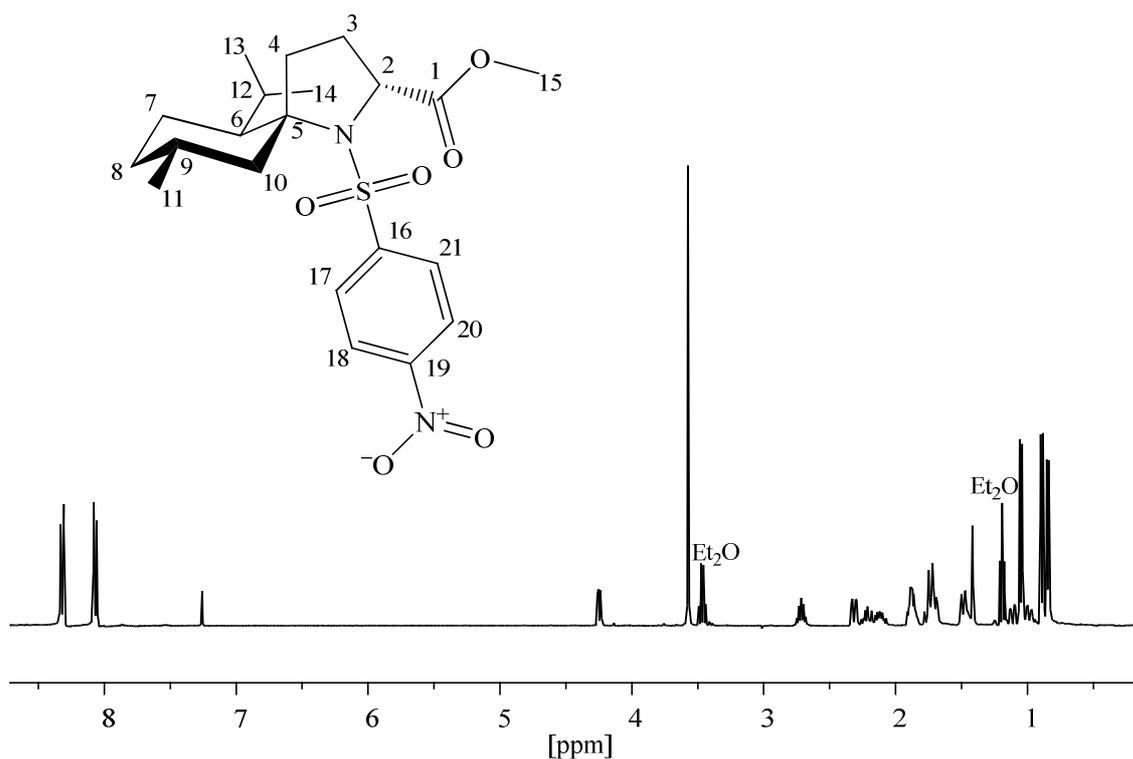
Ausbeute: 79 %

DC: R_f = 0.40 (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 16.61 min.

MS (ESI -) [Da]: gemessen: 437.1756 [M - H⁺]
berechnet: 437.1752 [M - H⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.32 (m, 2H, CH-18 u. CH-20); 8.07 (m, 2H, CH-17 u. CH-21); 4.25 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.9 Hz, ³J_{H,H} = 2.3 Hz CH-2); 3.57 (s, 3H, CH₃-15); 2.80-0.75 (Menthylsystem, CH-3 u. CH-4, 22H) darin: 2.76-2.66 (m, 1H, CH-12); 2.36-2.26 (m, 1H, CH-6); 1.53-1.43 (m, 1H, CH-9); 1.05 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, CH₃-13/14); 0.89 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, CH₃-13/14); 0.85 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.2 Hz, CH₃-11).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 172.29 (s, C-1); 149.94 (s, C-19); 146.35 (s, C-16); 129.36 (d, C-17 u. C-21); 123.89 (d, C-18 u. C-20); 79.46 (s, C-5); 61.20 (d, C-2); 52.20 (q, C-15); 48.31 (t, C-6); 45.37 (d, C-10); 34.72 (t, C-7); 31.42 (d, C-9); 29.19 (t, C-3/4); 27.86 (t, C-3/4); 24.77 (t, C-8); ; 24.34 (q, C-13/14) 24.19 (d, C-12); 22.10 (q, C-11); 18.97 (q, C-13/14).

MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 438 (3) [M^+]; 423 (2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 379 (5) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$]; 354 (16); 353 (91); 326 (10); 262 (14); 252 (51) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}$]; 203 (45); 196 (14); 195 (6); 185 (9) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}^+$]; 182 (17); 177 (11); 168 (34); 167 (88) [$\text{C}_{12}\text{H}_{23}^+$]; 154 (11); 150 (21); 137 (13); 134 (21); 133 (12); 128 (13); 122 (89); 121 (14); 110 (8); 109 (27); 108 (100); 107 (36); 106 (28); 105 (24).

Methyl-(2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (41)

In einem 250 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 4.11 g Methyl-(2*S*,4*E*)-4-[(2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-methylcyclohexyliden]-2-[[4-nitrophenyl)sulfonyl]amino}butanoat **36** (9.4 mmol) in 100 ml abs. Chloroform vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Zu diesem Reaktionsgemisch werden anschließend langsam 500 µl Trifluormethansulfonsäure (0.6 äq., 6.13 mmol) gegeben und die Reaktion 2 h bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit quencht man den Ansatz mit kalter halbges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Chloroform (3x 150 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden anschließend zweimal mit Wasser gewaschen, mit ges. Natriumchlorid-Lösung vorgetrocknet und über Natriumsulfat getrocknet. Im Anschluss wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative Trockensäulen-Vakuum-Chromatographie (DCVC, Kieselgel 15 – 40 µm, CHCl₃) gereinigt und man erhält 3.4 g eines bräunlichen Feststoffes. Dieser kann zu Analysezwecken in Methanol/Dichlormethan umkristallisiert werden.

C₂₂H₃₁NO₂, M= 438.18 g/mol

Ausbeute: 82 %

DC: R_f = 0.41 (Kieselgel GF₂₅₄, CHCl₃ + 1% Ethanol)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 16.45 min.

MS (ESI –) [Da]:
gemessen: 437.1752 [M – H⁺]
berechnet: 437.1752 [M – H⁺]

Röntgenstrukturanalyse:

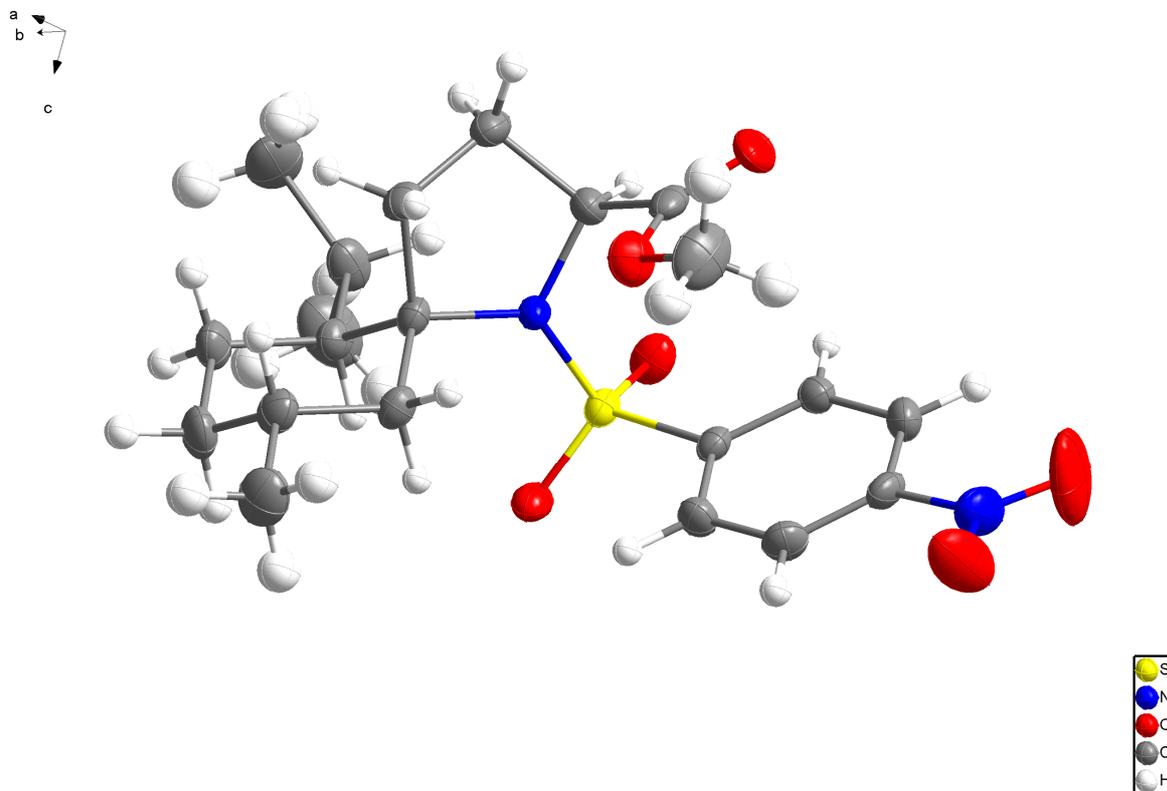
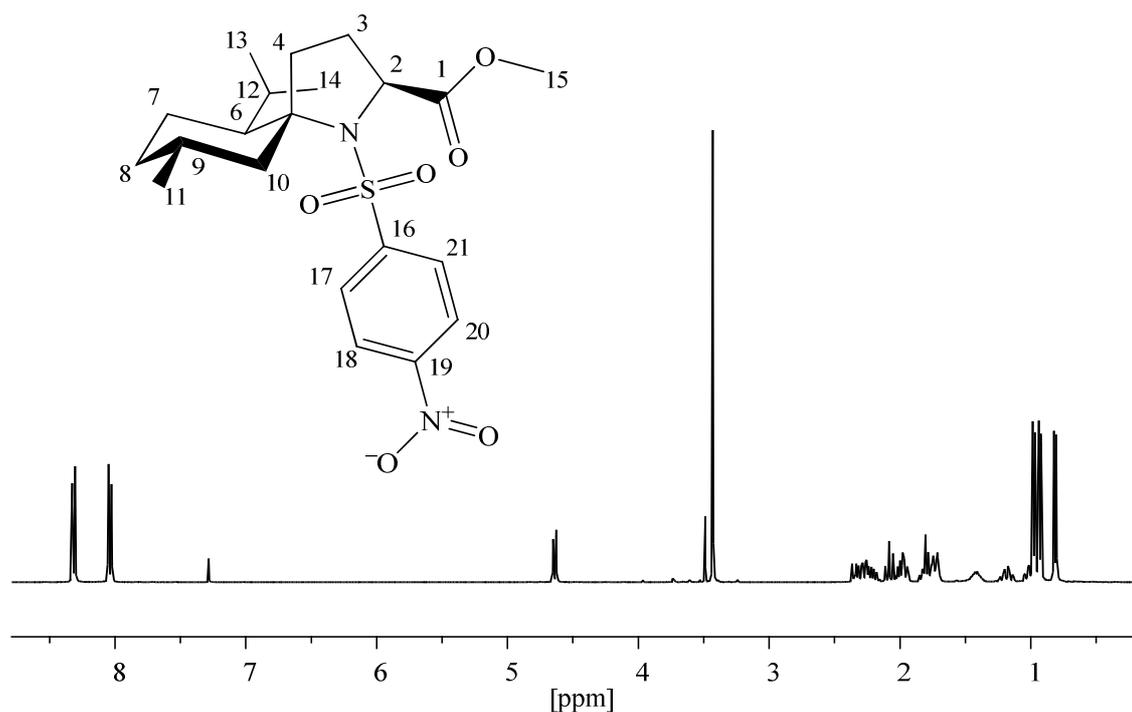


Abb. 5-4

Röntgenstruktur von **41**

Kristalldaten: $C_{21}H_{30}O_6SN_2$, $M=438.53$, Orthorhombisch, $a = 7.9838(3) \text{ \AA}$, $b = 11.6481(4) \text{ \AA}$, $c = 23.9726(10) \text{ \AA}$, $U = 2229.35(14) \text{ \AA}^3$, $T = 293.2$, Raumgruppe $P2_12_12_1$ (no. 19), $Z = 4$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.184$, 7380 gemessene Reflektionen, 4705 eindeutige ($R_{\text{int}} = 0.0205$) welche zur Berechnung verwendet wurden. Das endgültige $wR(F_2)$ ist 0.0719 (alle Daten).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.32 (m, 2H, CH-18 u. CH-20); 8.04 (m, 2H, CH-17 u. CH-21); 4.64 (m, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2 \text{ Hz}$, CH-2); 3.43 (s, 3H, CH_3 -15); 2.40-0.75 (Menthylsystem, CH-3 u. CH-4, 22H) darin: 1.48-1.35 (m, 1H, CH-9); 1.25-1.12 (m, 1H, CH-8); 0.98 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3 -13/14); 0.93 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5 \text{ Hz}$, CH_3 -11); 0.81 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8 \text{ Hz}$, CH_3 -13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 172.25 (s, C-1); 149.68 (s, C-19); 146.93 (s, C-16); 129.06 (d, C-17 u. C-21); 123.67 (d, C-18 u. C-20); 78.64 (s, C-5); 62.15 (d, C-2); 52.01 (q, C-15); 49.52 (t, C-10); 48.68 (d, C-6); 34.62 (t, C-7); 32.62 (t, C-3/4); 31.21 (d, C-9); 28.68 (t, C-3/4); 25.55 (d, C-12); 24.65 (t, C-8); 24.05 (q, C-13/14); 22.36 (q, C-11); 17.83 (q, C-13/14).

Methyl-(2R,5R,6S,9R)-6-isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (42)

In einen 50 ml Rundkolben werden 358 mg Methyl-(2R,5R,6S,9R)-6-isopropyl-9-methyl-1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat **40** (0.82 mmol) in 15 ml abs. DMF gelöst. Anschließend werden 223 µl Mercaptoessigsäure (4 äq., 3.3mmol) zugegeben und der Ansatz ca. 5 min gerührt. Danach gibt man 118 mg Lithiumhydroxid (6 äq., 4.95 mmol) zu und rührt das Reaktionsgemisch mehrere Stunden bei

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 175.16 (s, C-1); 67.38 (s, C-5); 58.23 (d, C-2); 51.98 (q, C-15); 50.24 (t, C-10); 49.55 (d, C-6); 35.19 (t, C-7); 30.78 (t, C-3); 30.20 (d, C-9); 29.67 (t, C-4); 25.07 (q, C-13/14); 24.71 (t, C-8); 24.69 (d, C-12); 22.31 (q, C-11); 18.64 (q, C-13/14).

MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 253 (5) [M^+]; 238 (13) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$]; 196 (22); 194 (12) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$]; 182 (3); 178 (2); 169 (12); 168 (100); 154 (5); 151 (2); 150 (3); 141 (13); 136 (6); 124 (2); 122 (6); 109 (7); 108 (21).

Methyl-(2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat (43)

In einen 250 ml Rundkolben werden 3,40 g Methyl-(2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat **41** (7,76 mmol) in 150 ml abs. DMF gelöst. Anschließend werden 2160 μl Mercaptoessigsäure (4 äq., 31 mmol) zugegeben und der Ansatz ca. 5 min gerührt. Danach gibt man 1,12 g Lithiumhydroxid (6 äq., 46.6 mmol) zu und rührt das Reaktionsgemisch mehrere Stunden bei Raumtemperatur. Der Verlauf der Reaktion wird dabei mittels GC-MS verfolgt und erst nach vollständigem Abreagieren des Eduktes aufgearbeitet. Dazu wird der Ansatz mit 250 ml Diethylether versetzt, einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Dann wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch präparative Säulenchromatographie (Kieselgel 40-63 μm , CH/EE 9:1 + 3% Et_3N) gereinigt und man erhält 560 mg eines gelben Öls.

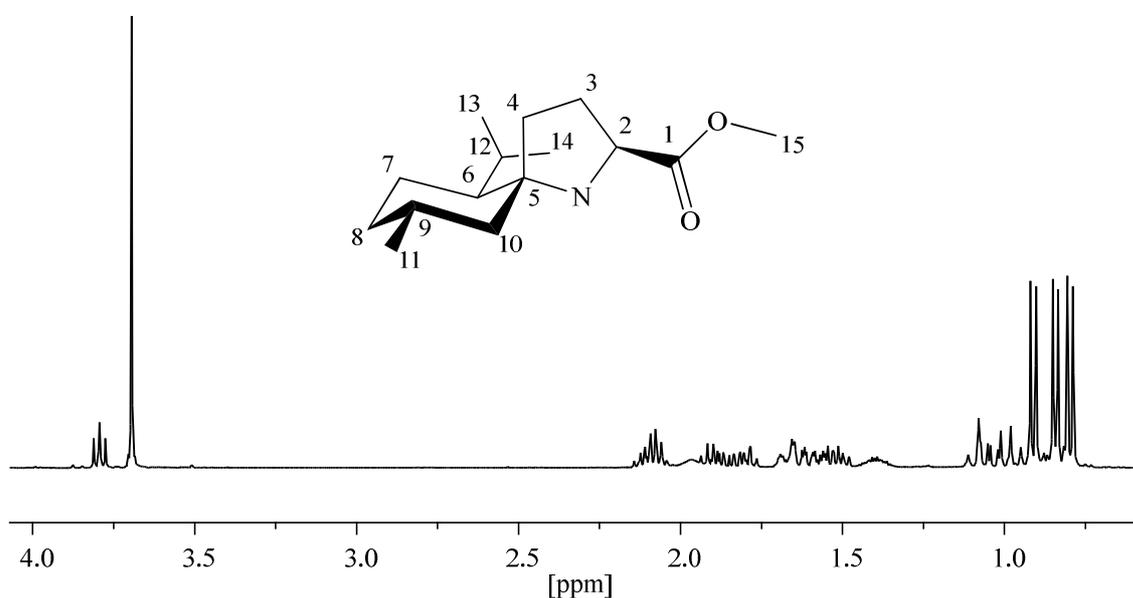
$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2$, $M=253.20$ g/mol

Ausbeute: 28 %

DC: $R_f = 0.52$ (Kieselgel GF_{254} , CH/EE 1:1)

GCMS (Prog. Fast/N): $R_t = 7.60$ min.

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 254.2102 $[M + H^+]$
 berechnet: 254.2115 $[M + H^+]$



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.79 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, CH-2); 3.69 (s, 3H, CH_3 -15); 2.15-0.75 (Menthylsystem, CH-3 u. CH-4, 22H) darin: 2.15-2.03 (m, 2H, CH-3 u. CH-12); 1.62-1.58 (m, 1H, CH-10); 1.45-1.32 (m, 1H, CH-9) 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14); 0.84 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.5$ Hz, CH_3 -11); 0.80 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 176.23 (s, C-1); 66.79 (s, C-5); 60.11 (d, C-2); 52.39 (d, C-6); 51.88 (q, C-15); 51.22 (t, C-10); 35.16 (t, C-7); 31.19 (t, C-3); 30.64 (d, C-9); 29.67 (t, C-4); 25.21 (q, C-13/14); 25.21 (d, C-12); 24.35 (t, C-8); 22.34 (q, C-11); 18.74 (q, C-13/14).

MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 253 (7) [M⁺]; 238 (11) [M⁺ -CH₃]; 196 (16); 194 (13) [M⁺ - C₂H₃O₂]; 182 (3); 169 (13); 168 (100); 154 (4); 150 (2); 141 (13); 136 (3); 122 (3); 109 (4); 108 (17); 105 (2).

(2R,5R,6S,9R)-6-Isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carbonsäure (44)

In einen 25 ml Rundkolben werden 190 mg Methyl-(2R,5R,6S,9R)-6-isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat **42** (0.75 mmol) in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Anschließend werden 300 mg Trimethylsilyliodid (1.50 mmol) zugegeben und der Ansatz ca. 24 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dieser Zeit wird der Verlauf der Reaktion mittels GC-MS verfolgt und erst nach vollständigem Abreagieren des Eduktes aufgearbeitet. Dazu wird der Ansatz mit 3 ml Wasser versetzt um überschüssige Trimethylsilyliodid und den entstandenen Trimethylsilylether zuhydrolysieren. Nach einigen Minuten wird er am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand am Hochvakuum von allen flüchtigen Bestandteilen befreit. Man erhält als Produkt 190 mg eines braunen Öls, welches schon eine sehr hohe Reinheit aufweist. Zu Analysezwecken kann es noch über Ionentauscher (Dowex 50 W x8) gereinigt werden. Hierzu wird es in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser (10 ml) aufgenommen. Diese ethanolische Lösung wird auf eine Säule, die mit ca. 10 ml DOWEX 50 W x8, einem stark sauren Kationentauscher, gefüllt ist, gegeben und sukzessive mit Ethanol und Wasser bis zur Neutralität gespült. Anschließend wird das Ionentauscherharz solange mit 10 %iger Ammoniak-Lösung eluiert, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-Reaktion zeigen. Nach Eindampfen der wässrigen Lösung im Vakuum bis auf 10 ml wird die Mischung lyophilisiert.

C₁₅H₂₇NO₂, M=239.35 g/mol

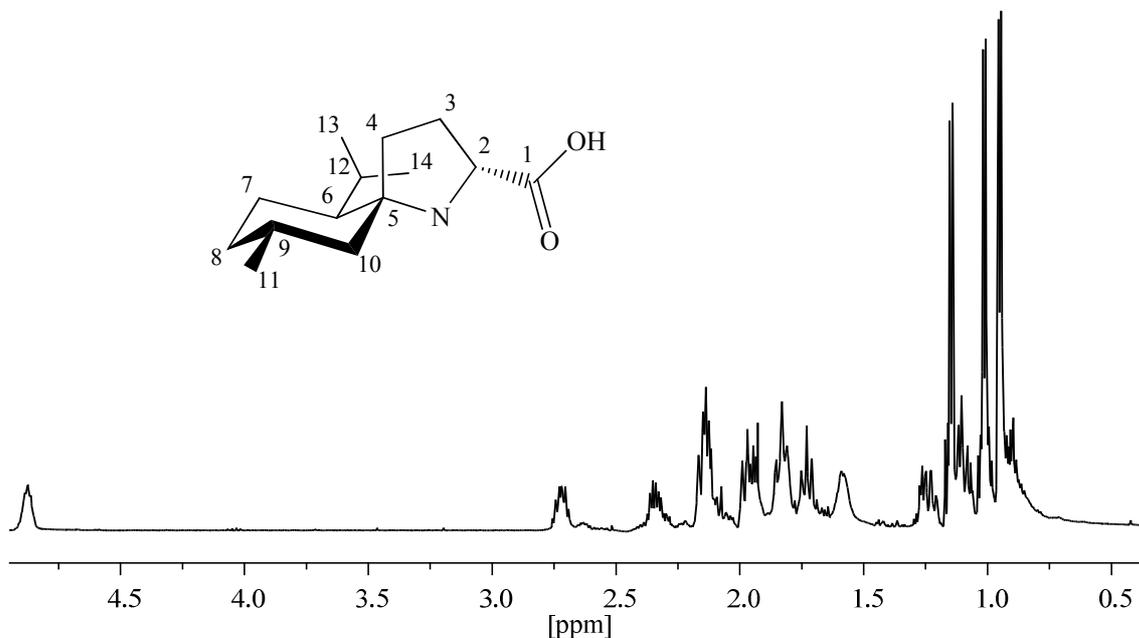
Ausbeute: 89 %

DC: R_f = 0.53 (Kieselgel, n-Pr/ H₂O/ Essigsäure 5:1:1)

GCMS (Prog. 80): $R_t = 11.2$ min.

MS (ESI +) [Da]:
 gemessen: 240.1949 [M + H⁺]
 berechnet: 240.1958 [M + H⁺]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.94-4.82 (m, 1H, CH-2); 2.77-2.67 (m, 1H, CH-3); 2.38-2.30 (m, 1H, CH-3); 2.19-0.89 (Menthylsystem u. CH-4, 20H) darin: 2.19-2.08 (m, 3H, CH-4, CH-10); 2.00-1.91 (m, 2H, CH-6, CH-12); 1.87-1.78 (m, 2H, CH-7, CH-8); 1.76-1.70 (m, 1H, CH-10); 1.63-1.53 (m, 1H, CH-9); 1.28-1.19 (m, 1H, CH-8); 1.15 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, CH₃-13/14); 1.01 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, CH₃-11); 0.95 (d, 3H, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 171.09 (s, C-1); 76.89 (s, C-5); 58.33 (d, C-2); 47.13 (d, C-6); 45.12 (t, C-10); 33.70 (t, C-7); 30.01 (d, C-9); 28.94 (t, C-4); 28.56 (t, C-3); 25.66 (q, C-12); 24.40 (d, C-13/14); 24.30 (t, C-8); 21.89 (q, C-11); 18.26 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 193 (13) [M⁺ -CH₂O₂]; 192 (6); 179 (13); 178 (100); 165 (38); 164 (43); 150 (80); 136 (32); 122 (25); 108 (33); 95 (27); 82 (80); 81 (35); 80 (46); 69 (24); 68 (21); 67 (67); 55 (32).

(2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carbonsäure (45)

In einen 25 ml Rundkolben werden 127 mg Methyl-(2*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-9-methyl-1-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylat **43** (0.5 mmol) in 10 ml Dioxan gelöst. Anschließend werden 5 ml konz. Salzsäure zugegeben und der Ansatz ca. 72 Stunden bei 90°C gerührt. Nach dieser Zeit wird der Verlauf der Reaktion mittels GC-MS verfolgt und erst nach vollständigem Abreagieren des Eduktes aufgearbeitet. Dazu wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser (5 ml) aufgenommen. Diese ethanolische Lösung wird auf eine Säule, die mit ca. 10 ml DOWEX 50 W x8, einem stark sauren Kationentauscher, gefüllt ist, gegeben und sukzessive mit Ethanol und Wasser bis zur Neutralität gespült. Anschließend wird das Ionentauscherharz solange mit 10 %iger Ammoniak-Lösung eluiert, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-Reaktion zeigen. Nach Eindampfen der wässrigen Lösung im Vakuum bis auf 10 ml wird die Mischung lyophilisiert. Man erhält 95 mg eines braunen Öls.

C₁₅H₂₇NO₂, M=239.35 g/mol

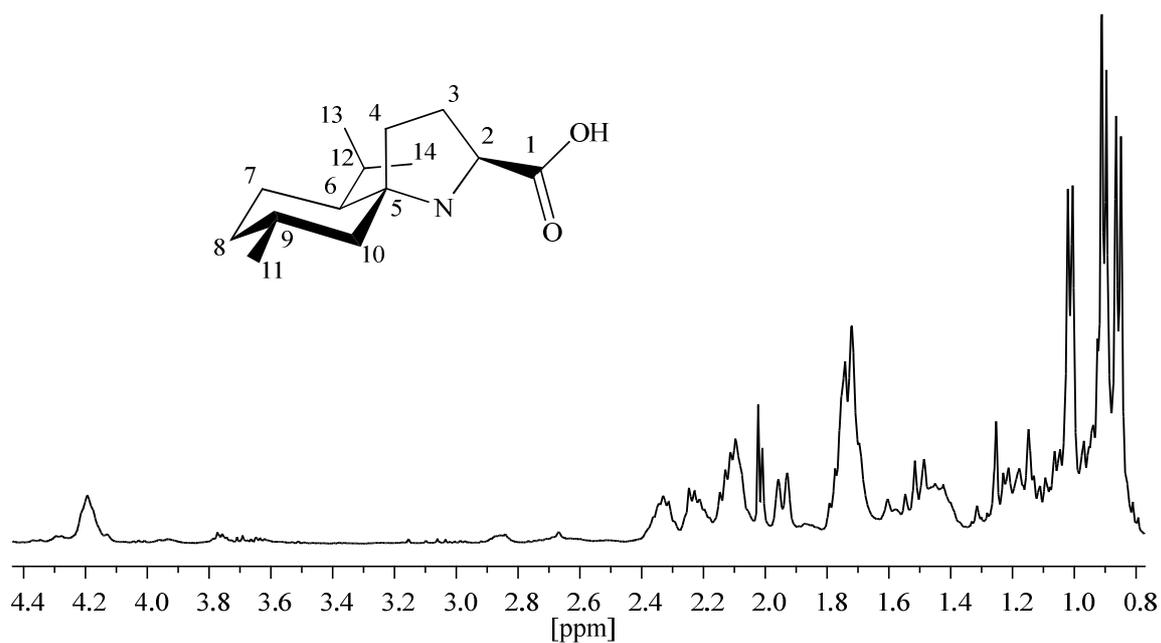
Ausbeute: 80 %

DC: R_f = 0.52 (Kieselgel, n-Pr/ H₂O/ Essigsäure 5:1:1)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 11.2 min.

MS (ESI +) [Da]:	gemessen:	240.1959	[M + H ⁺]
	berechnet:	240.1958	[M + H ⁺]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.25-4.15 (m, 1H, CH-2); 2.42-2.16 (m, 2H, CH-3); 2.15-0.75 (Menthylsystem u. CH-4, 20H) darin: 2.15-2.04 (m, 2H, CH-4, CH-12); 2.03-2.00 (m, 1H, CH-8); 1.97-1.90 (m, 1H, CH-10); 1.81-1.64 (m, 4H, CH-4, CH-6, CH-7, CH-8); 1.54 -1.47 (m, 1H, CH-10); 1.46-1.38 (m, 1H, CH-9); 1.20-1.10 (m, 1H, CH-8); 1.01 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, CH₃-13/14); 0.90 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, CH₃-11); 0.86 (d, 3H, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 173.18 (s, C-1); 72.75 (s, C-5); 60.79 (d, C-2); 47.68 (d, C-6); 47.45 (t, C-10); 34.14 (t, C-7); 30.43 (d, C-9); 30.00 (t, C-4); 28.96 (t, C-3); 25.68 (q, C-12); 24.17 (d, C-13/14); 23.74 (t, C-8); 21.89 (q, C-11); 18.26 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 193 (9) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}_2$]; 179 (7); 178 (83); 165 (40); 164 (35); 151 (28); 150 (82); 136 (43); 122 (26); 108 (35); 95 (27); 94 (22); 82 (100); 81 (45); 80 (56); 69 (27); 67 (36); 55 (50); 53 (33).

5.2.5 Verbindungen aus Kapitel 3.5

Phenylalaninmethylester

In einem 2 l Rundkolben werden 100 g L-Phenylalanin (605 mmol) in 1.0 l Methanol gelöst und die klare Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 50 ml Thionylchlorid (81.82 g, 678 mmol) über einen Tropftrichter langsam zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Lösung für 24 Stunden gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert und das leicht gelbliche Rohprodukt aus Methanol / Diethylether umkristallisiert. Man erhält 117.4 g (544 mmol, 90%) L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid als farblosen Feststoff.

N-Methylphenylalaninamid (50)

In einem 500 ml Rundkolben werden 52 g L-Phenylalaninmethylester-Hydrochlorid (241 mmol) in 200 ml abs. Ethanol gelöst und mit 180 ml einer 8 M ethanolischen Methylaminlösung (ca. 1.4 mol) versetzt. Anschließend rührt der Ansatz unter Argon und bei Raumtemperatur ca. 18 h, wobei der vollständige Umsatz mittels DC (iPrOH/NH₃) geprüft wird. Anschließend wird das Lösungsmittel und überschüssiges Methylamin im Vakuum entfernt und der erhaltene, gelartige, gelbliche Rückstand fünfmal in Diethylether suspendiert und wiederum eingeengt um Reste des Methylamins zu entfernen. Umkristallisieren des Rückstands aus Ethanol entfernt Methylaminhydrochlorid als farblosen Feststoff. Das eingeengte Filtrat wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, 1 h gerührt und anschließend dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phase werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Als Produkt werden 28.9 g (135 mmol, 67%) des freien L-Phenylalanin-N-methylamids als gelbliche, ölige Flüssigkeit erhalten.

N-Methyl-N α -(1,1,1-trifluorpropan-2-yliden)phenylalaninamid (51)

In einem 25 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 624 mg L-Phenylalaninmethylanid **50** (3.5 mmol) in 10 ml trockenem DMF gelöst. Danach wird das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0 °C heruntergekühlt und es werden 3.0 ml Trifluoraceton (21.5 mmol) hinzugegeben. Im Anschluss wird der Kolben verschlossen, die Reaktionslösung 10 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält ein Gemisch aus N-Methyl-3-phenyl-2-(1,1,1-trifluorpropan-2-ylidenamino)-propanamid und zwei Trimeren des Trifluoracetons. Die Rohprodukte werden durch präparative Säulenchromatographie (Kieselgel 40-63 μ m, CH/EE 9:1 + 3% Et₃N) gereinigt und man erhält als Hauptprodukt 350 mg eines farblosen Öls. Des Weiteren können die beiden Trimere des Trifluoracetons (80 u. 200 mg) isoliert werden.

C₁₃H₁₅F₃N₂O, M=272.27 g/mol

Ausbeute: 37 %

DC: R_f = 0,32 (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)
 R_f = 0,72 Trimer A
 R_f = 0,61 Trimer B

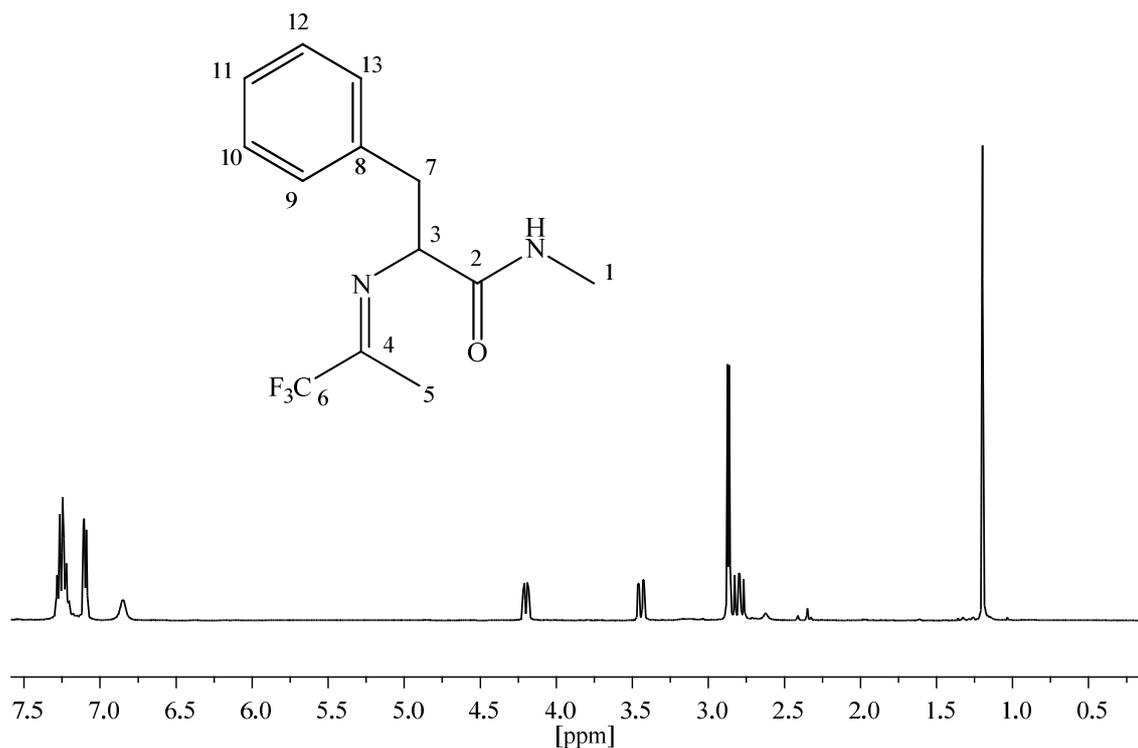
GCMS (Prog. 60/N): R_t = 5.8 min. Trimer A

R_t = 6.3 min. Trimer B

R_t = 15.42 min.

R_t = 16.14 min. L-Phenylalaninmethylanid

¹H-NMR (400 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 7.31 – 7.18 (m, 3H, CH-10, CH-11 u. CH-12); 7.13 – 7.07 (m, 2H, CH-9 u. CH-13); 6.85 (s, 1H, NH); 4.20 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 10.4 Hz, ³J_{H,H} = 2.5 Hz, CH-3); 3.44 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.2 Hz, ³J_{H,H} = 2.7 Hz, CH-7a); 2.87 (d, 3H, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, CH-1); 2.80 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.2 Hz, ³J_{H,H} = 10.5 Hz, CH-7b); 1.20 (s, 3H CH₃-5).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 171.3 (s, C-2), 157.8 (q^{F} , $^2J_{\text{C,F}} = 33.4$ Hz, C-4) 136.7 (s, C-8), 129.8 (d, C-9/10/12/13), 128.5 (d, C-9/10/12/13), 126.9 (d, C-11), 119.3 (q^{F} , $^1J_{\text{C,F}} = 278.7$ Hz, C-6), 66.2 (d, C-3), 40.3 (t, C-7), 25.9 (q, C-1), 12.3 (q, C-5).

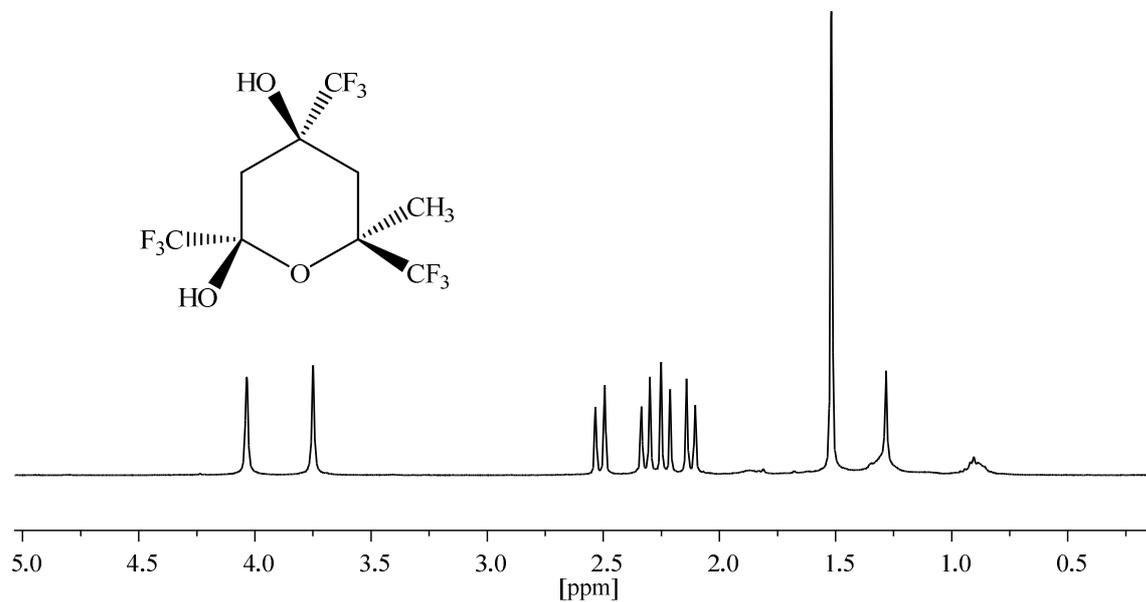
$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz CDCl_3): δ [ppm] = -75.14 (CF_3 -6)

^{13}C -Satelliten: -75.26 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 278.7$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -6)

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 272 (3) [M^+]; 257; 252; 214 (55) [$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}^+$]; 203 (8) [$\text{M}^+ - \text{CF}_3$]; 201 (2); 196 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$]; 181 (98) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$]; 161 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{N}$]; 160 (32); 146 (12); 144 (17); 131 (26); 126 (30); 124 (13); 117 (11); 112 (15); 104 (23); 103 (14); 91 (79) [C_7H_7^+]; 89 (5); 77 (21) [C_6H_5^+]; 69 (5) [CF_3^+]; 65 (22); 58 (34); 56 (23); 52; 51 (15); 50 (4).

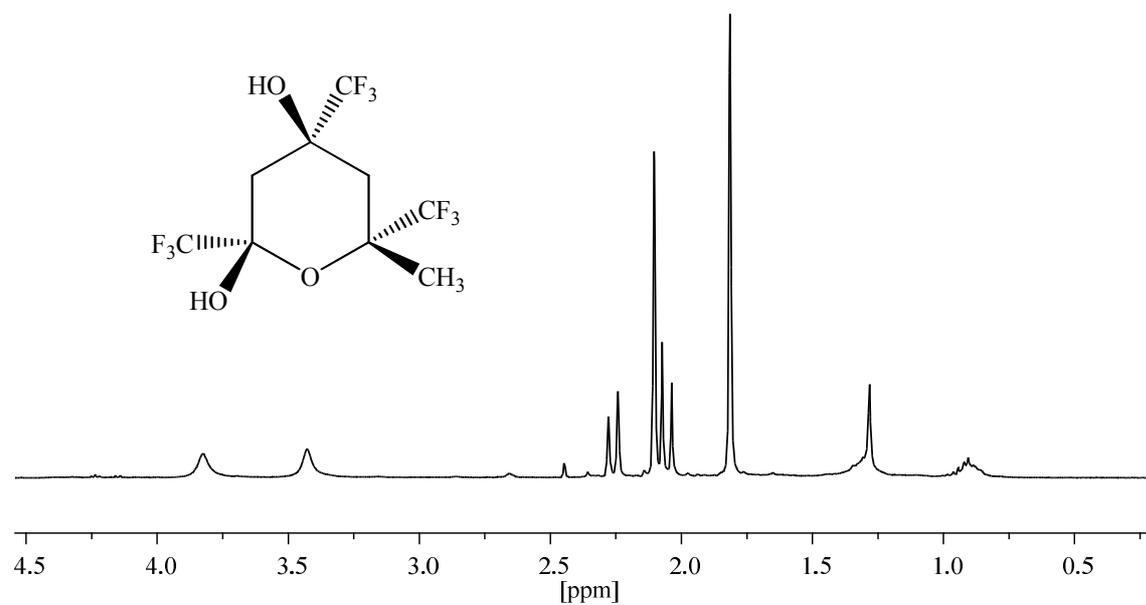
Nebenprodukte: (die Nebenprodukte wurden anhand von Literaturdaten¹²⁸ identifiziert)

Trimer A:



¹⁹F-NMR (376 MHz CDCl₃): δ [ppm] = -81.14 (CF₃), -85.00 (CF₃), 87.74 (CF₃)

Trimer B:



¹⁹F-NMR (376 MHz CDCl₃): δ [ppm] = -85.68 (CF₃), -85.93 (CF₃), 88.21 (CF₃)

(2*R,S,4S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-on (53)

In einem 25 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 825 mg L-Phenylalanin **52** (5 mmol) in 10 ml trockenem DMF gelöst. Danach wird das Reaktionsgemisch im Eisbad auf 0 °C heruntergekühlt und es werden 2.10 ml Trifluoraceton (15 mmol) hinzugegeben. Im Anschluss wird der Kolben verschlossen, die Reaktionslösung mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält ein Gemisch aus (*S*)-3-Phenyl-2-(1,1,1-trifluorpropan-2-ylidenamino)-propansäure und (4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-oxazolidin-5-on. Dieses rührt man 1 Stunde bei Raumtemperatur in 30 ml Chloroform, wobei die (*S*)-3-Phenyl-2-(1,1,1-trifluorpropan-2-ylidenamino)-propansäure hydrolysiert wird. Nach Filtrieren über ein Kieselgelpad und Einengen der Lösung erhält man als gewünschtes Produkt 580 mg eines fast farblosen Öls.

$C_9H_{11}NO$, $M=259.22$ g/mol

Ausbeute: 45 %

GCMS (Prog. 60/N): $R_t = 13.59$ min.
 $R_t = 10.00$ min. (*S*)-3-Phenyl-2-(1,1,1-trifluorpropan-2-ylidenamino)-propansäure

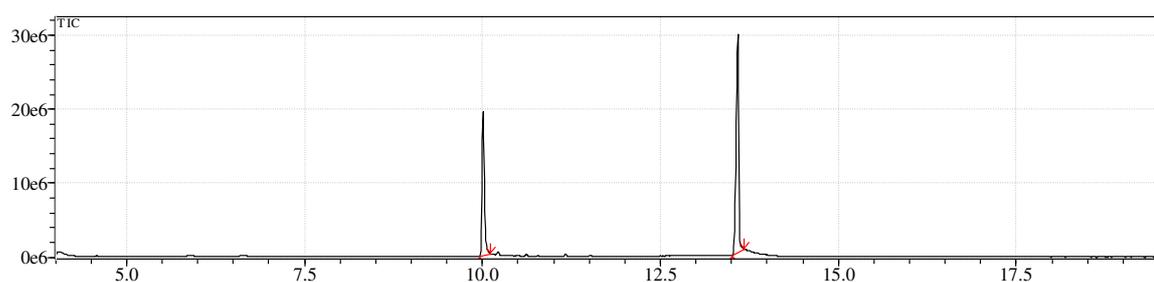
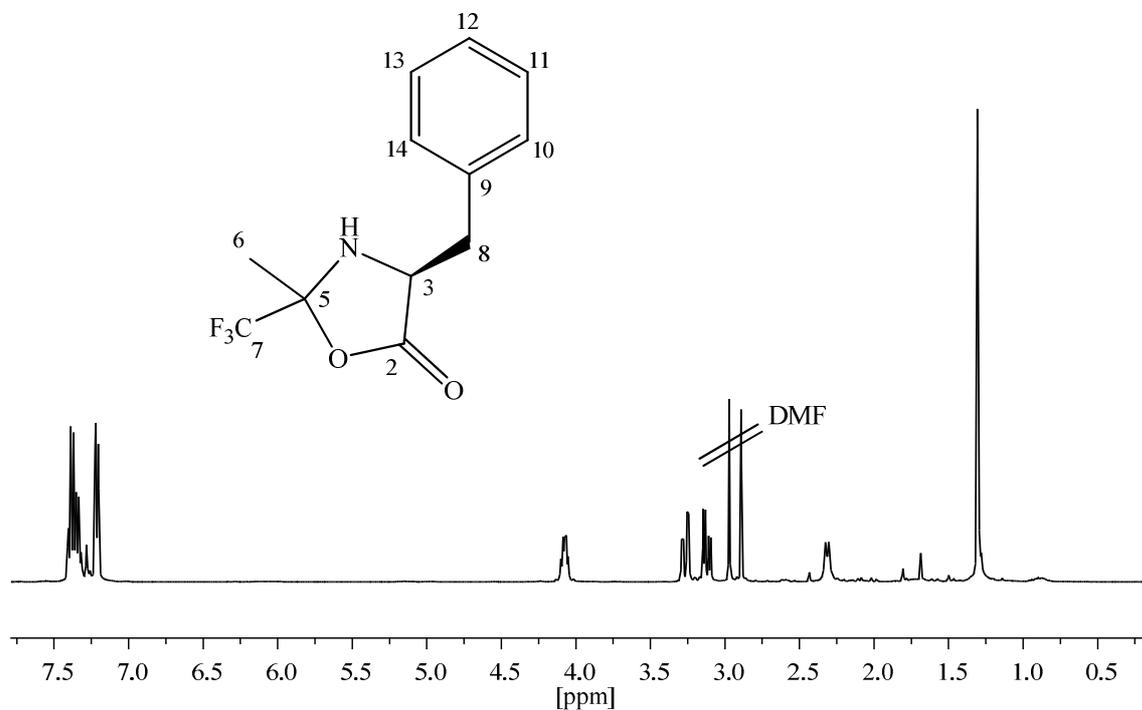


Abb. 5-5

Produktgemisch vor dem Hydrolysieren in Chloroform

1H -NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.44 – 7.16 (m, 5H, CH-10, CH-11, CH-12, CH-13 u. CH-14); 4.12 – 4.03 (m, 1H CH-3); 3.27 (dd, 1H, $^2J_{H,H} = 14.5$ Hz, $^3J_{H,H} = 4.7$ Hz,

CH-8a); 3.12 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 14.5$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 5.5$ Hz, CH-8b); 2.31 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, NH); 1.31 (s, 3H CH₃-6).



¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 174.6 (s, C-2), 134.4 (s, C-9), 129.4 (d, C-10/11/13/14), 129.2 (d, C-10/11/13/14), 127.9 (d, C-12), 123.3 (q^F, $^1J_{\text{C,F}} = 285.5$ Hz, C-7), 92.5 (q^F, $^2J_{\text{C,F}} = 32.5$ Hz, C-5), 57.5 (d, C-3), 36.2 (t, C-8), 19.7 (q, C-6).

¹⁹F-NMR (376 MHz CDCl₃): δ [ppm] = -84.68 (CF₃-7)

¹³C-Satelliten: -84.80 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 285.4$ Hz, ¹³CF₃-7)

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 259 (2) [M⁺]; 241; 230; 190 (1) [M⁺ -CF₃]; 168 (11) [M⁺ -C₇H₇]; 140 (2); 120 (6); 92 (68); 91 (100) [C₇H₇⁺]; 77 (6) [C₆H₅⁺]; 69 (2) [CF₃⁺]; 65 (11); 56; 52; 51 (6); 50 (2).

(2RS,4S)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin (55)

In einem ausgeheizten 25 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 1057 mg L-2-Amino-3-phenylpropan-1-ol **54** (7.0 mmol) vorgelegt. Danach wird der Reaktionsansatz im Eisbad auf 0 °C heruntergekühlt und es werden 15.0 ml Trifluoraceton (107.5 mmol) hinzugegeben. Im Anschluss wird der Kolben verschlossen, die Reaktionslösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt und überschüssiges Trifluoraceton mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend wird der Rückstand in ca. 25 ml eines Lösemittelgemisches (Cyclohexan/ Ethylacetat 1:1) aufgenommen und über ein Kieselgelpad filtriert, um entstandenes Trifluoraceton-Hydrat abzutrennen. Es wird noch zweimal mit 15 ml des Lösemittelgemisches gewaschen und die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt. Die Rohprodukte werden durch präparative Säulenchromatographie (Kieselgel 40-63 µm, CH/EE 9:1) gereinigt und man erhält als Produkt 1620 mg eines farblosen Öls, welches aus den beiden Diastereomeren im Verhältnis 1:4 besteht. Eine chromatographische Trennung gelang bislang nicht.

$C_{12}H_{14}F_3NO$, $M=245.24$ g/mol

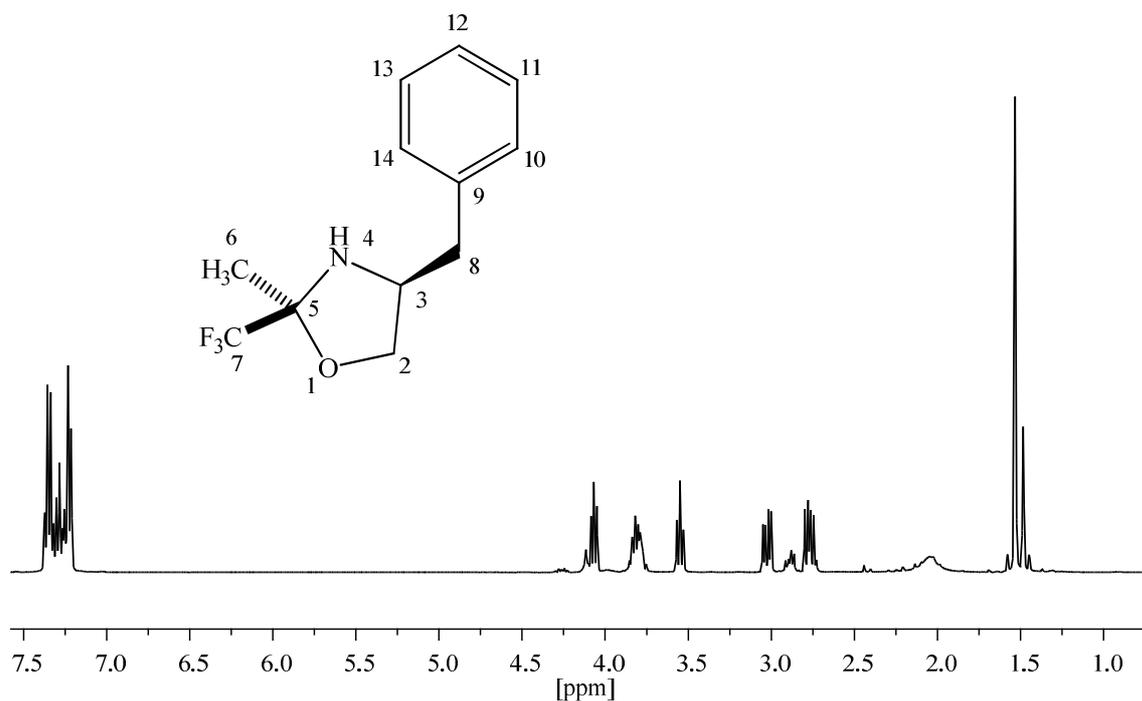
Ausbeute: 94 %

DC: $R_f = 0,66$ (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. 60/N): $R_t = 13.2$ min.

In den NMR-Spektren konnten zum Teil auf Grund der Intensitäten die beiden Diastereomere unterschieden werden, die durch die Einführung des Stereozentrums entstanden sind.

1H -NMR (400 MHz $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.44 – 7.16 (m, 5H, CH-10, CH-11, CH-12, CH-13 u. CH-14); 4.05 (ψ t, 1H, $^2J_{H,H} = ^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, CH₂-2a); 3.88 -3.73 (m, 1H, CH-3); 3.55 (ψ t, 1H, $^2J_{H,H} = ^3J_{H,H} = 7.8$ Hz, CH₂-2b); 3.03 (dd, 1H, $^2J_{H,H} = 13.7$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.9$ Hz, CH₂-8a); 2.77 (dd, 1H, $^2J_{H,H} = 13.7$ Hz, $^3J_{H,H} = 5.5$ Hz, CH₂-8b); 2.2 -1.8 (breit, 1H, NH); 1.53 u. 1.49 (s, 3H, CH₃-6 u. CH₃-6').



Diastereomer 1 :

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 137.1 (s, C-9), 128.8 (d, C-10/11/13/14), 128.7 (d, C-10/11/13/14), 126.9 (d, C-12), 124.7 (q^F, $^1J_{\text{C,F}} = 287.1$ Hz, C-7), 93.8 (q^F, $^2J_{\text{C,F}} = 30.5$ Hz, C-5), 72.2 (t, C-2), 59.2 (d, C-3), 39.2 (t, C-8), 20.9 (q, C-6).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz CDCl_3): δ [ppm] = -83.00 (CF_3 -7)

$^{13}\text{C-Satelliten}$: -83.12 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 287.1$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -7)

Diastereomer 2 :

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CDCl_3): δ [ppm] = 138.7 (s, C-9); 129.0 (d, C-10/11/13/14); 128.5 (d, C-10/11/13/14); 126.5 (d, C-12); 124.7 (s, quartet, $^1J_{\text{C,F}} = 287.1$ Hz, C-7); 93.5 (s, quartet, $^2J_{\text{C,F}} = 30.3$ Hz, C-5); 72.7 (t, C-2); 59.1 (d, C-3); 40.1 (t, C-8); 21.2 (q, C-6).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz CDCl_3): δ [ppm] = -83.17 (CF_3 -7)

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 245 (1) [M^+]; 215; 200; 176 (2) [$M^+ -CF_3$]; 155 (7); 154 (100) [$M^+ -C_7H_7$]; 136 (8); 126 (40) [$C_4H_5F_3O^+$]; 117 (10); 106 (5); 92 (9); 91 (26) [$C_7H_7^+$]; 77 (7) [$C_6H_5^+$]; 69 (2) [CF_3^+]; 65 (9); 56; 52; 51 (6); 50 (2).

(2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid (56)
und (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid (57)

In einem 100 ml Rundkolben werden unter Schutzgas 1250 mg (2*RS*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-oxazolidin **55** (5.1 mmol, Diastereomerenmischung 2*S*/2*R* 4:1) in 30 ml abs. Toluol gelöst. Danach wird der Reaktionsansatz im Eisbad auf 0 °C heruntergekühlt und es werden 13.0 ml Phosgenlösung (20 % in Toluol, ≈ 24 mmol) hinzugegeben. Nach 15 min. Rühren werden 2.4 g Triethylamin (3.3 ml, 24 mmol) zugegeben und der Ansatz innerhalb von 20 min. auf Raumtemperatur gebracht. Im Anschluss wird der Kolben verschlossen und die Reaktionslösung mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz (GC-MS) wird überschüssiges Phosgen im Vakuum entfernt. Die Reaktion wird mit 100 ml Ethylacetat verdünnt und je einmal mit 100 ml Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Als Rohprodukt erhält man ein Diastereomerenmischung im Verhältnis 4:1, welches durch präparative Säulenchromatographie (Kieselgel 40-63 µm, CH/EE 19:1) gereinigt und getrennt werden kann. Man erhält als Produkte 900 mg (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **56** und 180 mg (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **57** als farbloses Öl.

$C_{13}H_{13}ClF_3NO_2$, $M=307.70$ g/mol

Ausbeute: 69 % (gesamt)

58 % (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid

11 % (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid

DC: $R_f = 0,68$ (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid

$R_f = 0,63$ (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid

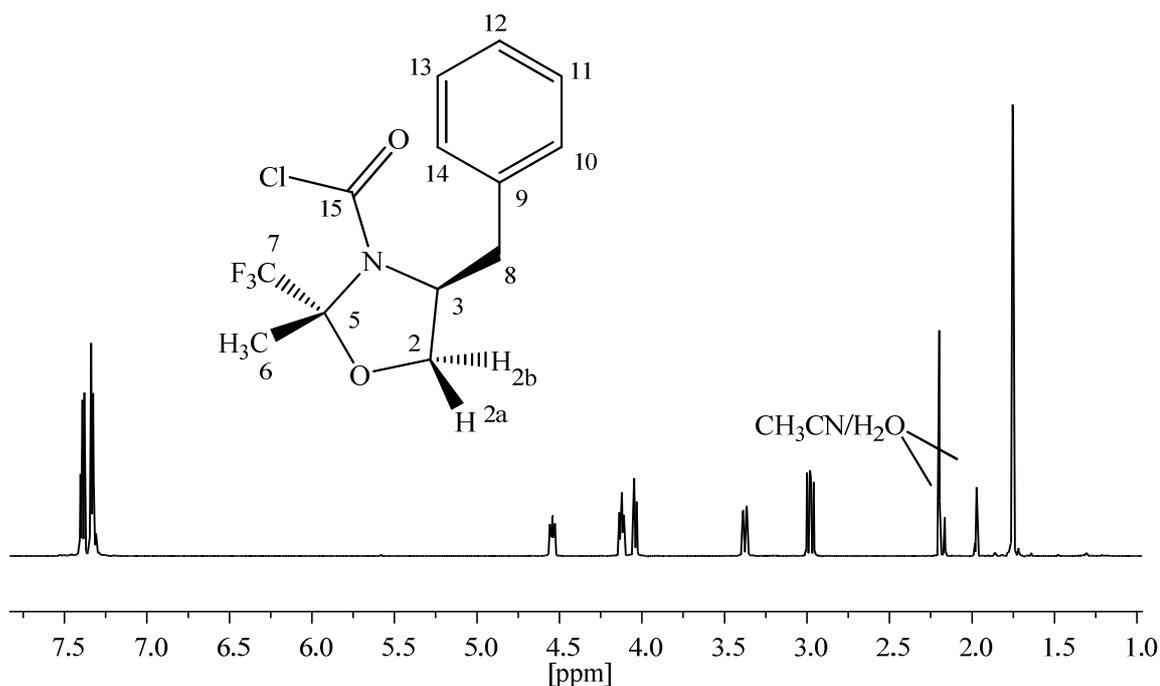
(Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. 60/N): $R_t = 16.65$ min. (2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid (80%)

$R_t = 16.90$ min. (2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid (20%)

(2*R*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **56**

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz CD_3CN): δ [ppm] = 7.42 – 7.30 (m, 5H, CH-10, CH-11, CH-12, CH-13 u. CH-14); 4.57 - 4.52 (m, 1H, CH-3); 4.15 – 4.10 (m, 1H, CH_2 -2b); 4.04 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 9.8$ Hz, CH_2 -2a); 3.38 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz, CH_2 -8); 2.98 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 10.4$ Hz, CH_2 -8); 1.75 (q, 3H, $^5J_{\text{H,F}} = 1.3$ Hz, CH_3 -6).



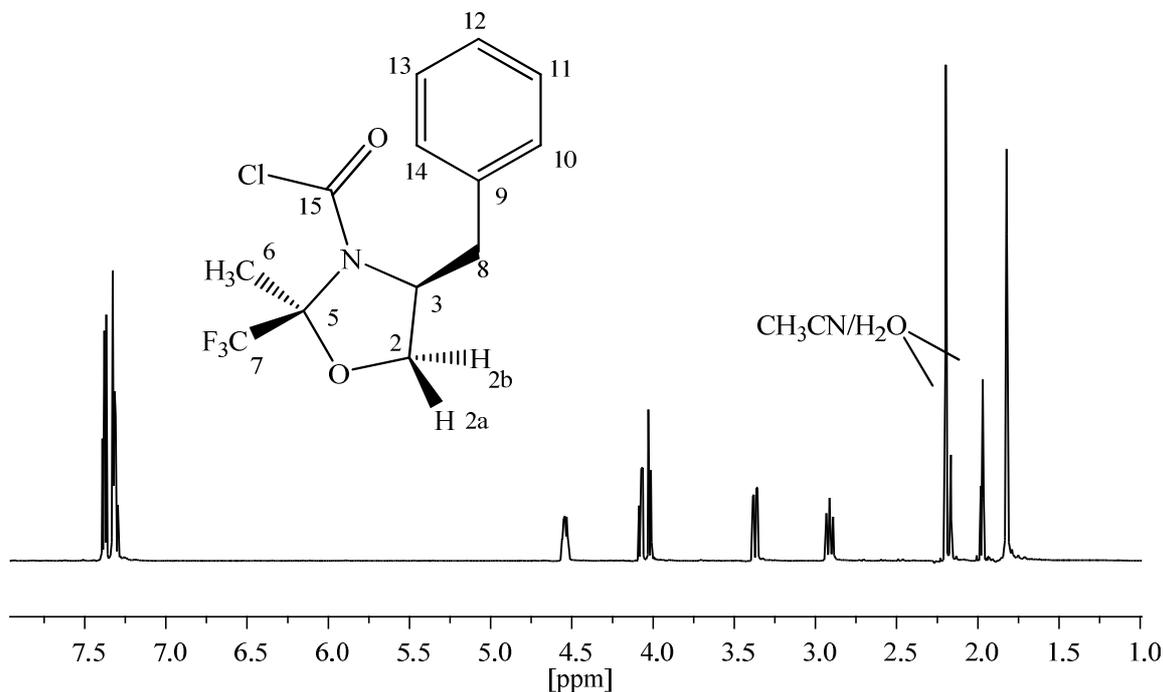
$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz CD_3CN): δ [ppm] = 145.6 (s, C-15); 137.7 (s, C-9); 130.5 (d, C-10/11/13/14); 129.8 (d, C-10/11/13/14); 128.1 (d, C-12); 124.8 (q^{F} , $^1J_{\text{C,F}} = 291.9$ Hz, C-7); 94.5 (q^{F} , $^2J_{\text{C,F}} = 31.6$ Hz, C-5); 69.8 (t, C-2); 64.0 (d, C-3); 40.0 (s, C-8); 19.4 (q, C-6).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz CD_3CN): δ [ppm] = -77.57 (CF_3 -7)

^{13}C -Satelliten: -77.70 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 292.0$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -7)

(2*S*,4*S*)-4-Benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **57**

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz CD_3CN): δ [ppm] = 7.40 – 7.29 (m, 5H, CH-10, CH-11, CH-12, CH-13 u. CH-14); 4.57 - 4.50 (m, 1H, CH-3); 4.07 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, CH_2 -2a); 4.02 (dd, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 2.1$ Hz, CH_2 -2b); 3.37 (d, 1H, $^2J_{\text{H,H}} = 13.5$ Hz, $J_{\text{H,H}} = 3.4$ Hz CH_2 -8a); 2.96 – 2.85 (m, 1H, CH_2 -8b); 1.82 (q, 3H, CH_3 -6).



¹³C-NMR (150 MHz CD₃CN): δ [ppm] = 146.3 (s, C-15); 137.9 (s, C-9); 130.3 (d, C-10/11/13/14); 129.8 (d, C-10/11/13/14); 128.0 (d, C-12); 124.0 (q^F, ¹J_{C,F} = 286.9 Hz, C-7); 95.4 (q^F, ²J_{C,F} = 32.4 Hz, C-5); 69.0 (t, C-2); 64.7 (d, C-3); 39.4 (s, C-8); 17.6 (q, C-6).

¹⁹F-NMR (376 MHz CD₃CN): δ [ppm] = -80.23 (CF₃-7)

¹³C-Satelliten: -80.36 (d, ¹J_{C,F} = 285.2 Hz, ¹³CF₃-7)

Kristalldaten: C₁₃H₁₃F₃ClO₂N, $M = 307.69$, Orthorhombisch, $a = 7.2149(3) \text{ \AA}$, $b = 10.9553(4) \text{ \AA}$, $c = 17.2677(7) \text{ \AA}$, $U = 1364.86(9) \text{ \AA}^3$, $T = 150.0$, Raumgruppe P2₁2₁2₁ (no. 19), $Z = 4$, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.315$, 3987 gemessene Reflektionen, 2561 eindeutige ($R_{\text{int}} = 0.0277$) welche zur Berechnung verwendet wurden. Das endgültige $wR(F_2)$ ist 0.1211 (alle Daten).

Röntgenstrukturanalyse:

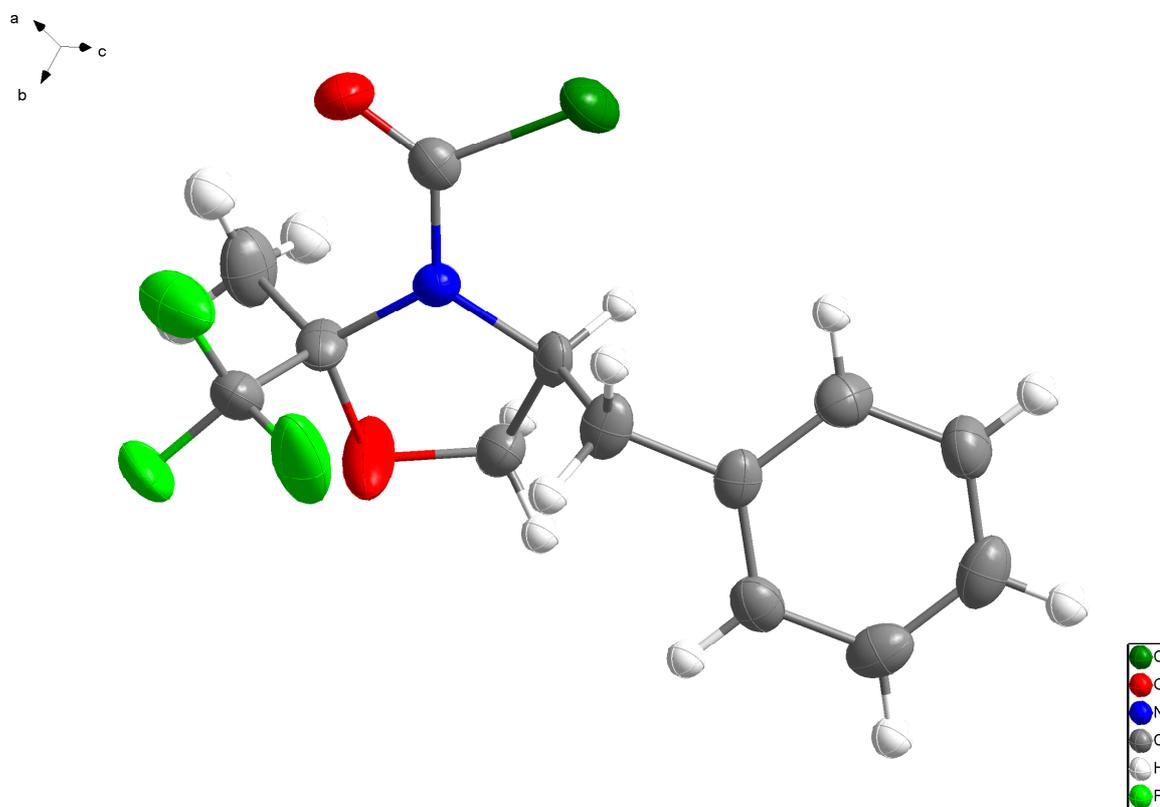


Abb. 5-6

Röntgenstruktur von **57**

MS (EI, 70 eV) m/z (%): 309 (4) $[M^+]$; 307 (10) $[M^+]$; 272 (12) $[M^+ - Cl]$; 238 (5) $[M^+ - CF_3]$; 218 (25) $[M^+ - C_7H_7]$; 216 (75) $[M^+ - C_7H_7]$; 202 (19) $[M^+ - Cl - CF_3]$; 172 (10) $[C_4H_3ClF_3NO^+]$; 160 (12); 137 (7); 117 (16); 115 (10); 106 (14); 104 (41) $[C_8H_8^+]$; 92 (10); 91 (100) $[C_7H_7^+]$; 89 (9); 77 (10) $[C_6H_5^+]$; 69 (7) $[CF_3^+]$; 65 (28); 63 (20); 56 (7); 51 (12); 50 (4).

(2R,4S)-4-Benzyl-2-methyl-N-[(1R)-1-(2-naphthyl)ethyl]-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carboxamid (58)

In einem 25 ml Rundkolben werden 60 mg (2R,4S)-4-benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid **56** (0.2 mmol) in 10 ml Acetonitril vorgelegt. Dann werden 33.5 mg (R)-1-(Naphth-2-yl)ethylamin (0.2 mmol) und 42 μ l Triethylamin (0.3 mmol) hinzugegeben. Danach wird der Reaktionsansatz mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösemittel mit Hilfe des Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Anschließend wird der Rückstand in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase je zweimal mit 50 ml 1 M HCl-Lösung und Wasser gewaschen. Anschließend wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und man erhält als Rohprodukt ein gelbliches Öl. Nach dem Aufreinigen durch präparative, zentrifugal beschleunigte Dünnschichtchromatographie (Chromatotron, Kieselgel GF₂₅₄, CH/EE 9:1) erhält man 80 mg eines farblosen Feststoffes.

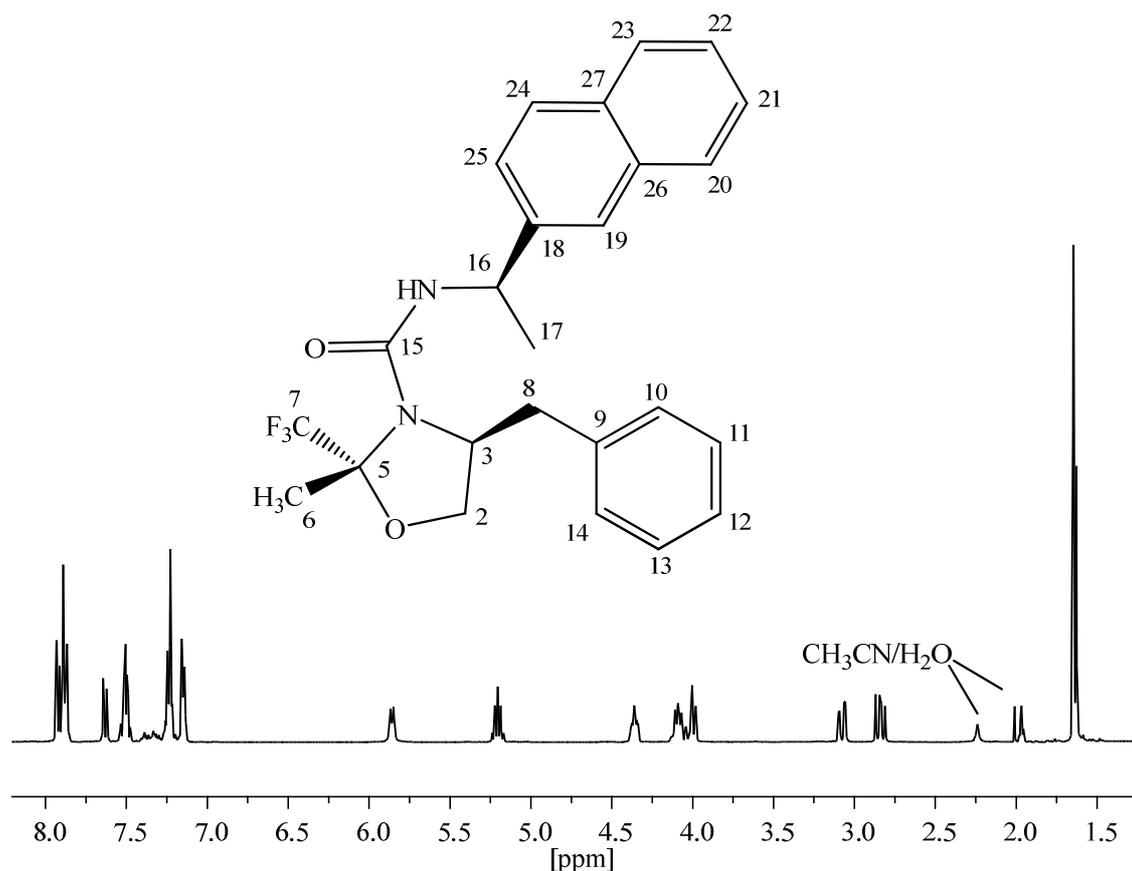
C₂₅H₂₅F₃N₂O₂, M=442.47 g/mol

Ausbeute: 90 %

DC: R_f = 0,63 (Kieselgel, Cyclohexan / Ethylacetat 1:1)

GCMS (Prog. Fast/N): R_t = 16.62 min.

¹H-NMR (400 MHz CD₃CN): δ [ppm] = [7.97 – 7.84 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 5H) CH-10, CH-11, CH-12, CH-13, CH-14, CH-19, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23; CH-24 u. CH-25]; 5.86 (d, 1H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, NH); 5.20 (dq, 1H, ³J_{H,H} = 6.9 Hz, CH-16); 4.41 - 4.31 (m, 1H, CH-3); 4.09 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 9.7 Hz, ²J_{H,H} = 6.7 Hz CH₂-2a); 4.00 (dd, 1H, ²J_{H,H} = ³J_{H,H} = 7.3 Hz, CH₂-2b); 3.08 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.7 Hz, ³J_{H,H} = 2.7 Hz, CH₂-8a); 2.84 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 13.7 Hz, ³J_{H,H} = 9.2 Hz, CH₂-8b); 1.65 (s, 3H, CH₃-6); 1.64 (d, 3H, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, CH₃-17).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz CD_3CN): δ [ppm] = 154.1 (s, C-15), 143.6 (s, C-9/15), 138.3 (s, C-9/18), 134.4 (s, C-26/27), 133.6 (s, C-26/27), 130.6 (d, C-10/11/13/14), 129.4 (d, C-10/11/13/14), [129.12, 128.66, 128.50, 127.67, 127.18, 126.71, 126.08 u. 125.55 (d, C-12/19/20/21/22/23/24/25)], 125.9 (q^{F} , $^1J_{\text{C,F}} = 292.5$ Hz, C-7), 93.6 (q^{F} , $^2J_{\text{C,F}} = 30.6$ Hz, C-5), 69.9 (t, C-2), 59.1 (d, C-3), 51.2 (d, C-16), 39.1 (s, C-8), 22.5 (q, C-17), 21.1 (q, C-6).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz CD_3CN): δ [ppm] = -79.03 (CF_3 -7)

^{13}C -Satelliten: -79.16 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 292.7$ Hz, $^{13}\text{CF}_3$ -7)

MS (ESI +) [Da]: gemessen: 465.1738 $[\text{M} + \text{H}^+]$
 berechnet: 465.1760 $[\text{M} + \text{H}^+]$

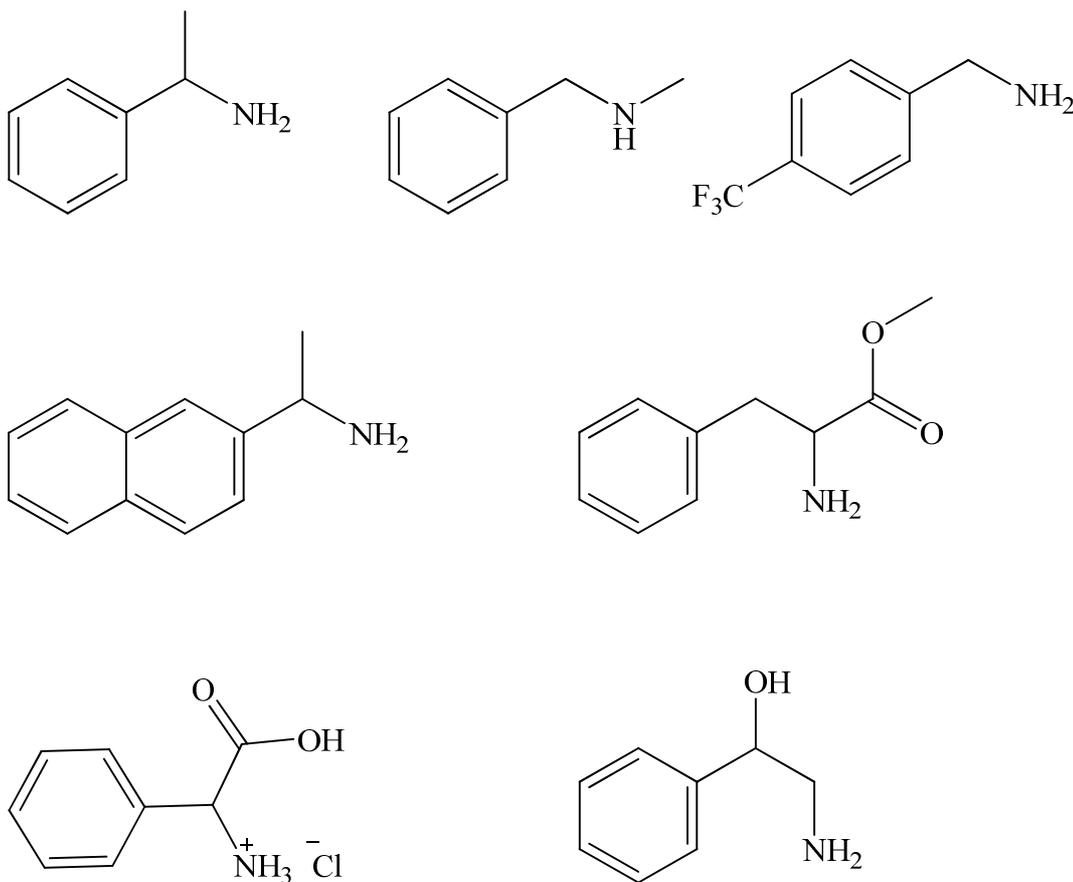
MS (EI >100, 70 eV) m/z (%): 442 (5) $[\text{M}^+]$; 351 (1) $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7]$; 281 (2) $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7 - \text{CF}_3]$; 207 (8); 197 (20) $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}^+]$; 182 (35); 155 (93) $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}^+]$; 154 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}^+]$; 153 (22); 136 (6); 128 (16) ; 127 (25) $[\text{C}_{10}\text{H}_7^+]$; 126 (34) $[\text{C}_{10}\text{H}_6^+]$; 117 (9) ; 115 (8); 106 (§); 104 (3) $[\text{C}_8\text{H}_8^+]$.

Derivatisierung von Aminen und Aminosäureestern und deren Hydrochloride mit **BM-TfOCC (56)**

[(2*R*,4*S*)-4-benzyl-2-methyl-2-(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-3-carbonylchlorid]

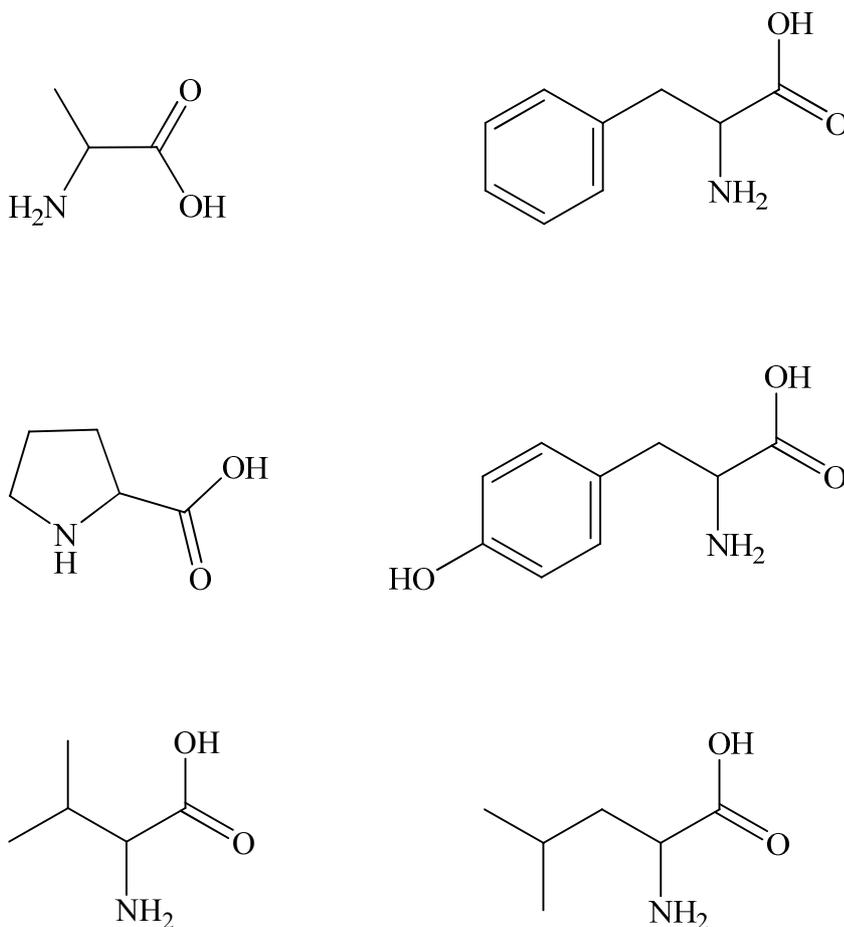
In einem Eppendorf Tube[®] werden 0.05 mmol eines Amins/Aminosäureesters vorgelegt und mit 500 μ l einer 0.12 M **BM-TfOCC**-Lösung (37 mg in 1 ml CD₃CN) versetzt. Anschließend werden 21 μ l Triethylamin (0.15 mmol) hinzugegeben und die Reaktion 12 Stunden bei 50 °C geschüttelt. Zur Vorbereitung der ¹⁹F-NMR-Spektroskopie wird bei eventuell ausgefallenem Triethylamin-Hydrochlorid zentrifugiert und der Überstand in ein NMR-Röhrchen überführt.

Bei Verbindungen die sehr leicht unter Einfluss von Basen racemisieren, wie z.B. Phenylglycinmethylester, wird nur 1 äq. Triethylamin verwendet und dieses in 2 Portionen (nach 1 h und 6 h) zugegeben.



Derivatisierung von Aminosäuren mit BM-TfOCC (56)

In einem Eppendorf Tube[®] werden 0.05 mmol einer Aminosäure vorgelegt und mit 500 μl einer 0.12 M **BM-TfOCC**-Lösung (37 mg in 1 ml CD_3CN) versetzt. Anschließend werden 21 μl Triethylamin (0.15 mmol) und 250 μl Wasser hinzugegeben und die Reaktion 12 Stunden bei 50 °C geschüttelt.



Nummer	Amine/Aminosäure/Aminosäureester/Hydrochloride	¹⁹ F-NMR		Enantiomerenverhältnis aus ¹⁹ F
		(R)-	(S)-	
V-1	D,L-1-Phenylethyl-2-amin	-79.10	-78.90	50.3 : 49.7
V-2	D-1-Phenylethyl-2-amin	-79.09		100.0 : 0.0
V-3	L-1-Phenylethyl-2-amin		-78.89	0.0 : 100.0
V-4	D-1-Phenylethyl-2-amin / L-1-Phenylethyl-2-amin (79.9/20.1)	-79,07	-78.88	80.1 : 19.9
V-5	D-1-Phenylethyl-2-amin / L-1-Phenylethyl-2-amin (89.8/10.2)	-79.06	-78,86	89.7 : 10.3
V-6	D,L-Phenylalaninmethylsester	-79.05	-79.13	50.0 : 50.0
V-7	L-Phenylalaninmethylsester		-79.13	0.0 : 100.0
V-8	D-Phenylglycinmethylsester*HCl	-79.24	-78.96	78.7 : 21.3
V-9	L-Phenylglycinmethylsester*HCl	-79.23	-78.98	17.4 : 82.6
V-10	D-Phenylglycinmethylsester*HCl ^l äq. Base	-79.24	-78.95	93.7 : 6.3
V-11	L-Phenylglycinmethylsester*HCl ^l äq. Base	-79.22	-78.92	4.2 : 95.8
V-12	D,L-Phenylalanin	-78.08	-78.19	50.8 : 49.2
V-13	L-Phenylalanin		-78.20	0.0 : 100.0
V-14	D,L -Alanin	-78.38	-78.24	50.0 : 50.0
V-15	L-Alanin		-78.26	0.0 : 100.0

Nummer	Amine/Aminosäure/Aminosäureester/Hydrochloride	¹⁹ F-NMR		Enantiomerenverhältnis aus ¹⁹ F
		(R)-	(S)-	
V-16	D,L-Prolin	-82.79	-82.46	50.5 : 49.5
V-17	L-Prolin		-82.48	0.0 : 100.0
V-18	D,L-Valin	-78.20	-78.31	51.0 : 49.0
V-19	L-Valin		-78.31	0.0 : 100.0
V-20	D-Leucin	-78.39		100.0 : 0.0
V-21	L-Leucin		-78.47	0.0 : 100.0
V-22	D,L-Tyrosin	-78.02	-78.15	50.0 : 50.0
V-23	L-Tyrosin		-78.14	0.0 : 100.0
V-24	(R,S)-2-Hydroxy-2-phenyl-ethylamin	-78.66	-78.59	49.3 : 50.7
V-25	D-1-(2-Naphtyl)ethyl-2-amin	-79.03		100.0 : 0.0
V-26	N-Benzylmethylamin	-82.92		
V-27	4-Trifluormethylbenzylamin	-78.58		

Tab. 5-1

Enantiomerenbestimmung mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie

6. Literaturverzeichnis

- ¹ a) L. Stryer, *Biochemie*, 6. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2007**
b) D. Voet, J.G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1994**
c) P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 4. Auflage, S.Hirzel-Verlag, Berlin, **2006**
d) G.G. Habermehl, P. E. Hammann, Hans C. Krebs, W. Ternes, *Naturstoffchemie - Eine Einführung*, Springer Verlag, Berlin, **2008**
e) B. Hoppe, J. Martens, *Aminosäuren-Bausteine des Lebens*, *Chemie unserer Zeit*, 17. Jahrgang, **1983**, 2, 41-53
f) H.D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Verlag Chemie, Weinheim, **1982**
- ² a) G. Srinivasan et al., Pyrrolysine encoded by UAG in Archaea: charging of a UAG-decoding specialized tRNA., *Science*, **2002** 296(5572), 1459–1462
b) B. Hao et al., A new UAG-encoded residue in the structure of a methanogen methyltransferase., *Science*, **2002** 296(5572), 1462–1466
c) C. Fenske et al., *Wie eindeutig ist der genetische Code?*, *Angew. Chem.*, **2003** 115(6), 626–630
- ³ a) G. Poeggel: *Kurzlehrbuch Biologie*. Thieme Verlag, 2005
- ⁴ S.V. Bhat, B.A. Nagasampagi, *Chemistry of Natural Products*, Springer-Verlag Berlin, **2005**
- ⁵ a) G. Kreil, *Science*, **1994**, 266, 996-997
b) K. Richter, R. Egger, G. Kreil, *Science*, **1987**, 238, 200
- ⁶ a) G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie*, 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin, **1992**
b) J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, 1. Aufl., VCH, Weinheim, **1995**
c) P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolmann, *Biochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**
- ⁷ R.K. Konat, H. Kessler, *Praxis der Naturwissenschaften*, **1995**, 7/44, 9-18

-
- ⁸ a) V.P. Kuhkar, V.A. Soloshonok, *Fluorine containing Amino Acids*, John Wiley & Son Inc., New York, **1994**
- b) J.T. Welch, S. Eswarakrishnan, *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York, **1991**
- c) R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii, *Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1993**
- ⁹ a) J. Kollonitisch, L.M. Perkins, A.A. Patchett, G.A. Doldouras, S. Marburg, D.E. Duggan, A.L. Maycock, S.D. Aster, *Nature*, **1978**, 274, 906
- b) R.R. Rando, *Enzyme Inhibitors*, **1978**, 8, 281
- ¹⁰ B. Koksich, H.D. Jakubke, H.J. Hofmann, M. Gußmann, K. Burger, *Amino Acids*, **1997**, 13, 73
- ¹¹ R. Smits, B. Koksich, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2006**, 6, 1483
- ¹² J.T. Welch, A. Gyenes, M.J. Jung, General Features of Biological Activity of Fluorinated Amino Acids: *Design, Pharmacology and Biochemistry*, **1995**, 311-331
- ¹³ S. Bajusz, F. Hudecz, *Academiai Kiado*, **1999**, 670
- ¹⁴ Y. Tang, G. Ghirlanda, N. Vaidehi, J. Rua, T.D. Mainz, W.A. Goddard, W.F. De Grado, D.A. Tirrell, *Biochemistry*, **2001**, 40, 2790
- ¹⁵ B. Bilgicer, A. Fichera, K. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4393.
- ¹⁶ B. Koksich, N. Sewald, H.D. Jakubke, K. Burger, *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, **1996**, 42
- ¹⁷ F. Weygand, W. Steglich, I. Lengyel, F. Frauenberger, A. Maierhofer, W. Oettmeier, *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 1944
- ¹⁸ B. Koksich, Ü. Überham H.D. Jakubke, *Pharmazie*, **1997**, 52, 74
- ¹⁹ W.S. Faraci, C.T. Walsh, *Biochemistry*, **1989**, 28, 431-437
- ²⁰ K. Burger, E. Höß, K. Gaa, N. Sewald und Ch. Schierlinger, *Z. Naturforsch.*, **1991**, 46b, 361-384
- ²¹ O.M. Rennert und H.S. Anker, *Biochemistry*, **1963**, 3, 1285
- ²² N.C. Yoder und K. Kumar, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 32, 335-341
- ²³ a) C. Nájera, *Synlett* **2002**, 9, 1388
- b) T. Abellán, R. Chinchilla, N. Galindo, G. Guillena, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689
- c) C. Cativiela, M. Dolores, D. de Villegas, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 645

-
- d) C. Cativiela, M. Dolores, D. de Villegas, *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 3517
- e) T. Wirth, *Angew. Chem.*, **1997**, 109, 3, 235
- f) R. O. Duthaler, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1539
- g) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989**
- h) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36,
- ²⁴ a) U. Schöllkopf, Tiller, J. Brandenhagen, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5293
- b) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.*, **1983**, 55, 1799
- ²⁵ a) R.M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9276
- b) R.M. Williams, P.J. Sinclair, D. Zhai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 1547
- ²⁶ C.-J. Koch, S. Šimonyiová, J. Pabel, A. Kärtner, K. Polborn, K. T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244
- ²⁷ P.-F. Xu, Y.-S. Chen, S.-I. Lin, T.-J. Lu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2309
- ²⁸ D. J. Dixon, C. I. Harding, S. V. Lay, D. M. G. Tilbrook, *Chem. Commun.* **2003**, 468
- ²⁹ a) D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5277
- b) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W.B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5390
- c) D. Seebach, A.R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.*, **1996**, 108, 2880
- ³⁰ D. Enders, W. Steglich, R. Kober, K. Papadopoulos, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1693
- ³¹ Y. Yamamoto, W. Ito, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Comm.*, **1985**, 1131
- ³² K. Weinges, H. Brachmann, P. Stahnecker, H. Rodewald, M. Nixdorf, H. Irgartinger, *Lieb. Ann. Chem.*, **1985**, 556
- ³³ a) W. Oppholzer, J. Deerberg, O. Tamura, *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 554-560
- b) W. Oppholzer, C.G. Bochet, *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 7015
- ³⁴ a) K. Burger, D. Hübl, P. Gertitschke, *J. Fluorine Chem.*, **1985**, 27, 327-332
- b) F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, A. Maierhofer, R.S. Loy, *Angew. Chem.*, **1966**, 12, 640
- c) F. Weygand, W. Steglich, F. Fraunberger, *Angew. Chem.*, **1967**, 17/18, 822
- d) F. Weygand, W. Steglich, W. Oettmeier, *Chemische Berichte* **1970**, 6, 1655-1663
- ³⁵ K. Burger, E. Höß, K. Gaa, N. Sewald und C. Schierlinger, *Z. Naturforsch.*, **1991**, 46b, 361-384.

-
- ³⁶ V.A. Soloshonok, V.P. Kukhar, *Tetrahedron*, **1997**, 25, 8306-8314
- ³⁷ V.A. Soloshonok, Y.L. Yagupolski, V.P. Kukhar, *Zh. Org. Khim.*, **1988**, 24, 1638
- ³⁸ A.E. Zelenin, N.D. Chkanikov, A.F. Kolomiets, A.V. Fokin, *Izv. Acad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1987, 231.
- ³⁹ a) V.A. Soloshonok, *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds*, Wiley, Chichester, **1999**, S. 391-418.
- b) T. Sakai, F. Yan, K. Uneyama, *Tetrahedron*, **1995**, 52, 233.
- c) A. Demir, Ö. Sesenoglu, Z. Gercek-Arkin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2309;
- d) P. Bravo, S. Capelli, S.V. Meille, F. Viani, M. Zanda, V.P. Kukhar, V.A. Soloshonok, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 2009;
- e) M. Zanda, *New J. Chem.*, **2004**, 28, 1401;
- f) P. Bravo, M. Crucianelli, B. Vergani, M. Zanda, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7771;
- g) A. Asensio, P. Bravo, M. Crucianelli, A. Farina, S. Fustero, W. Panzeri, F. Viani, A. Volonterio, M. Zanda et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1449;
- h) M. Crucianelli, F. Angelis, F. Lazzaro, L. Malpezzi, A. Volonterio, M. Zanda, *J. Fluorine Chem.*, **2004**, 125, 573.
- i) M. Crucianelli, N. Battista, P. Bravo, A. Volonterio, M. Zanda, *Molecules*, **2000**, 5, 1251-1258 und Referenzen
- ⁴⁰ F. Huguenot, Dissertation, Universität de Reims Champagne-Ardenne **2004**.
- ⁴¹ F. Huguenot, T. Brigaud, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 7075-7078.
- ⁴² H. Wang, X. Zhao, Y. Li, L. Lu, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1379
- ⁴³ D.A. Cogan, G. Liu, K. Kim, B.J. Backes, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 32, 8011-8019
- ⁴⁴ R. Smits, C.D. Cadicamo, K. Burger, B. Kocsch, *Chemical Society Reviews*, **2008**, 37, 1727-1739
- ⁴⁵ M. Brinkmann, Dissertation, Universität Paderborn, **1992**
- ⁴⁶ A. Vogt, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1995**
- ⁴⁷ A. Grundler, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1997**
- ⁴⁸ M. G. Hahn, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1998**
- ⁴⁹ M.S.P. Matthäus, Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal, **1999**
- ⁵⁰ M. Kirschbaum, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1999**

-
- 51 S. Nordhoff, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1999**
- 52 A. Hermann, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **2000**
- 53 D. Stralla, unveröffentlichte Arbeiten, Bergische Universität Wuppertal
- 54 A.F. Kotthaus, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal **2005**
- 55 I. Ruppert, K. Schlich, W. Vollbach, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195
- 56 G.K.S. Prakash, R. Krishnamurti, G.A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 393
- 57 a) A. Kolomeitsev, G. Bissky, E. Lork, V. Movchum, E. Rusanov, P. Kirsch, G.V. Röschenthaler, *Chem. Commun.*, **1999**, 1107-1108
- b) N. Maggiarosa, W. Tyrra, D. Naumann, N.V. Kirij, Y.L. Yagupolski, *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 15
- 58 a) R. Krishnamurti, D.R. Bellew, G.K.S. Prakash, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 984;
- b) R.P. Singh, G. Cao, R.L. Kirchmeier, J.M. Shreever, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2873-2876
- c) G.K.S. Prakash, M. Mandal, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 112, 123.
- 59 a) G.K.S. Prakash, A.K. Yudin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 757 und dort zitierte Arbeiten
- b) J.-A. Ma, D. Cahard, *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975 und dort zitierte Arbeiten
- c) D.W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2572;
- d) M.W. Walter, R.M. Adlington, J.E. Baldwin, C.J. Schoffeld, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5179
- e) A.D. Dilman, D.E. Arkhipov, V.V. Levin, P.A. Belyakov, A.A. Korlyukov, M.I. Struchkova, V.A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5643;
- f) A.D. Dilman, V.V. Levin, P.A. Belyakov, M.I. Struchkova, V.A. Tartakovsky, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4352;
- g) N.V. Kirij, L.A. Babadzhanova, V.N. Movchun, Y.L. Yagupolskii, W. Tyrra, D. Naumann, H.T.M. Fischer, H. Scherer, *J. Fluorine Chem.* **2008**, 129, 14.
- 60 J.-C. Blazejewski, E. Anselmi, M.P. Wilmschurst, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5475-5478
- 61 a) D.W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2572- 2582
- b) D.W. Nelson, R.A. Easley, B.N.V. Pintea, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 25-28
- 62 a) S. Mizuta, N. Shibata, T. Sato, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru, *Synlett*, **2006**, 267-270;
- b) S. Matsukawa, M. Saijo, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4655.

-
- ⁶³ a) G.K.S. Prakash, C. Panja, H. Vaghoo, V. Surampudi, R. Kultyshev, M. Mandal, G. Rasul, T. Mathew, G.A. Olah, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6806;
b) G.K.S. Prakash, M. Mandal, C. Panja, T. Mathew, G.A. Olah, *Journal of Fluorine Chem.*, 2003, *123*, 61-63.
- ⁶⁴ a) T. Mukaiyama, Y. Kawano, H. Fujisawa, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 88
b) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **2005**, *34*, 422-423
c) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **2006**, *79*, 1133-1145
- ⁶⁵ a) D.W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2572-2582
b) D.W. Nelson, R.A. Easley, B.N.V. Pintea, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 25-28
- ⁶⁶ a) Y. Yokoyama, K. Mochida, *Synlett*, **1996**, 1191-1192
b) Y. Yokoyama, K. Mochida, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *38*, 3443-3446
c) Y. Yokoyama, K. Mochida, *Synlett*, **1997**, 907-908
- ⁶⁷ G.K.S. Prakash, J. Hu, G.A. Olah, *Org. Lett.*, **2003**, 3253-3256
- ⁶⁸ a) T. Billard, S. Bruns, B.R. Langlois, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2101-2103
b) T. Billard, B.R. Langlois, G. Blond, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 1467-1471
c) T. Billard, B.R. Langlois, G. Blond, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8777-8780
d) G. Blond, T. Billard, B.R. Langlois, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2473-2475
- ⁶⁹ a) H. Suzuki, Y. Yoshida, A. Osuka, *Chem. Lett.*, **1982**, 135-136
b) K. Matsui, E. Tobita, M. Ando, K. Kondo, *Chem. Lett.*, **1981**, 1719-1720
- ⁷⁰ G.E. Carr, R.D. Chambers, T.F. Holmes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1988**, 921-926
- ⁷¹ a) Y. Chang, C. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 3161-3164
b) Y. Chang, C. Cai, *Chinese Chem. Lett.*, **2005**, *10*, 1313-1316
c) Y. Chang, C. Cai, *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *6*, 937-940
- ⁷² C. Blomberg, F.A. Hartog, *Synthesis*, **1977**, 18
- ⁷³ A. Bravo, H.-R. Bjorsvil, F. Fontana, L. Liguori, A. Mele, F. Minisci, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7128
- ⁷⁴ J. Sturhan, Diplomarbeit, Bergische Universität Wuppertal, **2004**
- ⁷⁵ G. Pawelke, *J. Fluorine Chem.*, **1991**, *52*, 229
- ⁷⁶ S. Ait-Mohand, N. Takechi, M. Medebielle und W.R. Dolbier, *Organic Letters*, **2001**, *26*, 4271-4273

- 77 C. Burkholder, W.R. Dolbier, M. Medebielle, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5385-5394
- 78 a) L. M. Yagupolskii, N. V. Kondratenko, G. N. Timofeeva, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, **1984**, 20, 103; *Zh. Org. Khim.*, **1984**, 20, 115.
- b) L.M. Yagupolskii, A.V. Matsnev, R.K. Orlova, B.G. Deryabkin, Y.L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.*, **2008**, 129, 131
- 79 D. Forney, M.E. Jacox, K.K. Irikura, *J. Chem. Phys.*, **1994**, 101, 8290.
- 80 a) T. Umemoto, S. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 3579;
- b) T. Umemoto, S. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2156;
- c) T. Umemoto, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 1757;
- d) T. Umemoto, K. Adachi, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5692;
- e) T. Ono, T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.*, **1996**, 80, 163;
- f) T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 6905
- 81 a) J.J. Yang, R.L. Kirchenmeier, J.M. Shreeve, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2656;
- b) J.M. Shreeve, J.J. Yang, R.L. Kirchenmeier, *US Pat.6215021*, **2001**
- 82 a) P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 2579-2586
- b) I. Klietsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 754-757
- 83 P. Eisenberger, Dissertation, ETH Zürich, **2007**
- 84 I. Klietsch, Dissertation, ETH Zürich, **2008**
- 85 a) K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7678-7685
- b) R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 4332-4336
- 86 K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 1-16
- 87 Y. Ukaji, Y. Shimizu, Y. Kenmoku, A. Ahmed, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2000**, 73, 447 - 452
- 88 M.A. Schwarz, J. Gu, X. Hu, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1687
- 89 M.F. Zipplies, M.F. de Vos, T.C. Bruice, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3228
- 90 F. Huguenot, Dissertation, Université de Reims.
- 91 T. Hardenburg, unveröffentlichte Arbeiten, Bergische Universität Wuppertal
- 92 W. S. Horn, J.L. Smith, G.F. Bills, S.L. Raghoobar, G.L. Helms, M. B. Kurtz, J.A. Marrinan, B.R. Frommer, R.A. Thornton, S.M. Mandala, *J. Antibiot.*, **1992**, 45, 1692-1696

-
- ⁹³ A.V.R. Rao, M.K. Gurjar, T.R. Devi, K.R. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1653-1656
- ⁹⁴ a) T. Sunazuka, T. Nagamitsu, K. Matsuzaki, H. Tanaka und S. Omura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5302
b) E. J. Corey, S. Choi, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6969-6972
- ⁹⁵ M.A. Voinov, G.E. Salnikov, A.M. Genaev, V.I. Mamatyuk, M.M. Shakirov, I.A. Grigor'ev, *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, 39, 681-683
- ⁹⁶ N. P. Gambaryan, E. M. Rokhlin, Yu V. Zeifman, Chen Ching-Yun, I. L. Knunyants, *Angew. Chem.*, **1966**, 22, 1008-1017
- ⁹⁷ S. Prekupec, D. Makuc, J. Plavec, S. Kraljevic, M. Kralj, K. Pavelic, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, E. De Clercq, S. Raic-Malic, M. Mintas, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, **2005**, 327-338
- ⁹⁸ a) E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, Springer Vlg. Heidelberg
b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley Vlg., New York
c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2. Aufl., VCH Vlg. New York
d) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 323-440 (Themenheft)
- ⁹⁹ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615
- ¹⁰⁰ U. Sauer, G. Eder, R. Wiechert, *Angew. Chem.*, **1971**, 83, 492
- ¹⁰¹ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. III. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395
b) B. List, *Synlett*, **2001**, 11, 1675
- ¹⁰² a) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, **2009**, Palgrave Macmillan, Vlg.
b) Christmann M., Bräse S., *Asymmetric Synthesis - The Essentials*, **2007**, 2 Aufl. VCH Vlg. Weinheim
c) M. T. Reetz, B. List, S. Jaroch, *Organocatalysis*, **2008**, Springer Vlg.
d) P.I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, 2007, Wiley-VCH
e) P. I. Dalko und L. Moisan, Asymmetrische Organokatalyse, Im Goldenen Zeitalter der Organokatalyse, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 5248 - 5286
- ¹⁰³ a) B. List, *Synlett*, **2001**, 11, 1675-1686;

- b) H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 545–548; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 529–532;
- c) B. List, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573 – 5590;
- d) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481 – 2495;
- e) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science*, **2002**, 298, 1904–1905;
- f) N. Gathergood, *Aust. J. Chem.*, **2003**, 55, 615;
- g) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 580 – 591.
- ¹⁰⁴ C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 8, 558
- ¹⁰⁵ S. Raucher, B. L. Bray, *J. Org. Chem.*, **1987**, 11, 2333-2334
- ¹⁰⁶ M. Duraisavy, H.M. Walharsky, *Journal of the American Chem. Soc.*, **1983**, 10, 3263
- ¹⁰⁷ G. Stork and J. M. Stryker, *Tetrahedron Letters*, **1983**, 45, 4887-4890
- ¹⁰⁸ C. E. Arth, G. I. Poos, R. M. Lukes, F. M. Robinson, W. F. Johns, M. Feurer, L. H. Sarett, *Journal of the American Chem. Soc.*, **1954**, 7, 1715-1722
- ¹⁰⁹ F. Vilaseca, L. Peges, J.M. Villar, A. Llebaria, A. Delgado, J.M. Moreto, *Journal of Organometallic Chemistry*, **1998**, 551, 107-115
- ¹¹⁰ a) S. Panev, V. Dimitrov, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 1517–1526
b) S. Panev, A. Lindenb, V. Dimitrova, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1313-1321
- ¹¹¹ a) V. Dimitrov, S. Bratovanov, S. Simova, K. Kostova, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6713-6716
b) V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6787-6790.
- ¹¹² D. W. Knight, A.L. Redfern, J. Gilmore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2001**, 2874-2883
- ¹¹³ a) J. Yaozhong, Z. Chanqyou, W. Shengde, C. Daimo, M. Youan, L. Guilan, *Tetrahedron*, **1988**, 17, 5343-5353
b) K. Park, M.J. Kurt, *Tetrahedron*, **1999**, 5841-5844
c) S.M. Jones, J.E. Urch, M. Kaiser, R. Brun, J.L. Harwood, C. Berry, and I.H. Gilbert, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, 19, 5932-5941
d) M.J. O'Donnell, R.L. Polt, *J. Org. Chemistry*, **1982**, 47, 2663
- ¹¹⁴ G. Stork, A.Y.W. Leong, A.M. Touzin, *J. Org. Chemistry*, **1976**, 41, 3491-3493

-
- ¹¹⁵ A. Lopez, M. Moreno-Manas, R. Pleixats, A. Roglans, *Tetrahedron*, **1996**, 24, 8365-8386
- ¹¹⁶ a) S. Kotha, N. Sreenivasachary, *Chem. Comm.*, **2000**, 503-504
b) S. P. Chavan, K. Pasupathy, M.S. Venkatraman, R.R. Kale, *Tetrahedron Letters*, 2004, 45, 6879-6882
- ¹¹⁷ a) S. Kotha, N. Sreenivasachary, *Chem. Comm.*, **2000**, 503-504
b) B. Witulski, M. Gößmann, *Chem. Comm.*, **1999**, 1879-1880
c) J. B. Hendrickson, R. Bergeron, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 39, 3839-3842
- ¹¹⁸ C.M. Haskins, D.W. Knight, *Chem. Comm.*, **2002**, 2724-2725
- ¹¹⁹ B. Schlummer, J.F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2002**, 9, 1471-1474
- ¹²⁰ a) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8112-8113
b) T. Fukuyama, M. Cheung, Ch.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kant, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 33, 5831-5834
c) T. Fukuyama, Ch.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 6373-6374
- ¹²¹ C.M. Haskins, D.W. Knight, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 599-601
- ¹²² a) T. Morita, Y. Okamoto, H. Sahuria, *J.C.S. Chem. Comm.*, **1978**, 874-875
b) M.E.Jung, M.A. Lyster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 3, 968-969
c) G.A. Olah, S.C. Narang, B.G. Balaram Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **1979**, 8, 1247-1251
- ¹²³ B. List, *Chem. Comm.*, **2006**, 819-824
- ¹²⁴ a) D. Parker, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1441-1457
b) A.P. Kumar, D. Jin, Y. Lee, *Applied Spectroscopy Reviews*, **2009**, 44, 267-316
- ¹²⁵ a) J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2534
b) G.R. Sullivan, J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1973**, 12, 2143-2147
c) Y. Kawano, N. Kaneko, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **2006**, 304
d) F. Massicot, N. Monnier-Benoit, N. Deka, R. Plantier-Royon, C. Portella, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 1174
e) R. Pedrosa, S. Sayalero, M. Vicente, A. Maestro, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2177;
- ¹²⁶ A. F. Kotthaus, H.-J. Altenbach, *Amino Acids*, published online: 2. July. **2010**
- ¹²⁷ a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243
b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 7894

-
- c) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 1172
- d) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4370
- e) M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4108
- f) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9874
- ¹²⁸ P.-L. Saaïdi, M. Guyonnet, E. Jeanneau, P. Fleurat-Lessard, J. Hasserodt, *J. Org. Chem.*, **2008**, 4, 1209-1216
- ¹²⁹ a) R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 135-143
b) D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 1243-1250
- ¹³⁰ D. S. Pedersen, C. Rosenbohm, *Synthesis*, **2001**, 16, 2431-2434 und dort zitierte Arbeiten
- ¹³¹ CrysAlis Pro version 171.33.42, Oxford Diffraction Ltd. **2009**.
- ¹³² O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.*, **2009**, 42, 339-341.
- ¹³³ M. J. Mintz, C. Walling, *Organic Syntheses*, **1973**, 5, 184 -186; **1969**, 49, 9-11.
- ¹³⁴ D.G. Brenner, K. Mensler-Cavolowsky, K.L. Shepard, *J. Heterocyclic Chem.*, 1985, 22, 805-808
- ¹³⁵ M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2663-2666
- ¹³⁶ G. Stork, A.Y.W. Leong, A.M. Touzin, *J. Org. Chem.*, **1976**, 21, 3491-3993