

**Untersuchungen zum Synthesepotential eines chiralen  
Glycinbausteins im Hinblick auf die Darstellung  
von  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren und  
von neuen chiralen Nitroxylradikalen**

**Vom Fachbereich 9, Naturwissenschaften II, der Bergischen Universität-  
Gesamthochschule Wuppertal zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Naturwissenschaften  
- Dr. rer. nat.-  
genehmigte Dissertation**

**von  
Michael G. Hahn  
aus Bergisch Gladbach**

**1998**

*Meinen „vier“ Eltern  
und meiner Angi*

Eingereicht am:  
Tag der mündlichen Prüfung

17. Dezember 1998  
27. Januar 1999

Referent: Prof. Dr. H.-J. Altenbach  
Koreferent: Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 1996 bis Dezember 1998 am Lehrstuhl für Organische Chemie des Fachbereichs 9 - Chemie der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung sowie die intensive und persönliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit. Die vielen anregenden Diskussionen und Ratschläge waren mir eine große Hilfe.

Herrn Prof. Dr. M. Schneider danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Für die Chemikalienspenden möchte ich ferner der DEGUSSA AG danken.

## ***Abstract***

In this work the synthesis of enantiomeric  $\alpha$ -*N*-hydroxy-aminoacidmethylamides using the chiral spirocyclic glycine building block **MMI** (menthylidenmethyliimidazolidinone) has been investigated.

It could be shown that **MMI** as starting material enables the synthesis of the nitron **12** and its substituted derivatives **15** as electrophilic amino-acid-equivalents. **12** and **15** are useful building blocks for the synthesis of  $\alpha$ -*N*-hydroxy-aminoacidmethylamides exhibiting strong diastereoselectivities due to an efficient spiroasymmetric induction on nucleophilic addition of metalloorganic reagents and on reduction.

A new improved procedure for the synthesis of the chain tautomere **21** has been obtained. This is an important product for the asymmetric synthesis of  $\alpha$ -*N*-hydroxy-aminoacidmethylamides **23**.

After hydrolysis of the chain tautomere **21** and the **MMI** hydroxyl amines **14**, **17** and **24** enantiomeric pure  $\alpha$ -*N*-hydroxy-aminoacidmethylamides **23**, *ent*-**23** and **25** were obtained.

Furthermore, a comparison with the established *Oppolzer*-system has been given.

In another part of this work the **MMI** system has been investigated regarding its potential to create new chiral nitroxyl radicals.

It could be shown that through starting with the building blocks **12** and **15** new chiral nitroxyl radicals **27c/h** and **72** were obtained with high chemical yields and optical purity.

While studying their characteristics for the use of asymmetric recombination of radicals the chiral nitroxyl radical **72** achieved higher diastereomeric excess than **27 c/h**. The obtained selectivities, however, are not satisfactory, as they don't exceed 25 % de yet.

# Inhaltsverzeichnis

I. EINLEITUNG	1
II. AUFGABENSTELLUNG	14
III. DURCHFÜHRUNG	19
III.1 Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren <b>21</b>	19
1.1 Vom <b>MMI</b> -Nitron <b>12</b> ausgehend Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren <b>21</b>	20
1.2 Vom <b>MMI</b> -Hydroxylamin <b>14</b> ausgehende Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren <b>21</b>	24
1.2.1 Darstellung der <b>MMI</b> -Hydroxylamine <b>14</b>	24
1.2.2 Vom <b>MMI</b> -Hydroxylamin <b>14</b> ausgehende Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren <b>21</b> mit <i>Grignard</i> -Reagenzien	25
1.2.3 Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren <b>21</b> mit <i>Meerwein</i> -Salz	28
1.2.4 Versuche zur Generierung des Kettentautomeren <b>21a</b> durch Schaffung <i>Lewis</i> -saurer Bedingungen	33
1.3 Versuche zur Darstellung von <b>21a</b> mit lithiumorganischen Reagenzien	37
III.2 Untersuchungen zur Freisetzung von $\alpha$ -L- <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethylamide <b>23</b>	39
2.1 Hydrolyse der Kettentautomeren <b>21</b> zu $\alpha$ -L- <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethylamide <b>23</b>	39
2.2 Untersuchung zur Freisetzung der $\alpha$ -L- <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethylamide <b>23</b> ausgehend von den <b>MMI</b> -Hydroxylaminen <b>14</b>	40
2.3 Bestimmung der optischen Reinheit der $\alpha$ -L- <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethylamide <b>23</b>	44
III.3 Versuche zur Darstellung der invertierten <b>MMI</b> -Hydroxylamine <b>24</b>	46
3.1 Darstellung der substituierten <b>MMI</b> -Nitrone <b>15</b>	46
3.2 Versuche zur Darstellung der invertierten <b>MMI</b> -Hydroxylamine <b>24</b>	47
3.2.1 Versuche zur Darstellung der invertierten <b>MMI</b> -Hydroxylamine <b>24</b> mittels katalytischer Hydrierung	48
3.2.2 Versuche zur Darstellung der invertierten <b>MMI</b> -Hydroxyl-	

amine <b>24</b> mittels Metallhydriden	49
III.4 Darstellung von $\alpha$ -D- <i>tert</i> -Leucin	53
4.1 Versuche zur Darstellung des <b>MMI</b> -Amins <b>18d</b>	59
4.1.1 Darstellung des <b>MMI-<i>tert</i>-Butyl-imins 16d</b>	59
4.1.2 Versuche zur diastereoselektiven Hydrierung des <b>MMI-<i>tert</i>-Butyl-imins 16d</b>	59
4.1.3 Versuche zur diastereoselektiven Reduktion des <b>MMI-<i>tert</i>-Butyl-imins 16d</b> mit Metallhydriden	62
4.2 Versuche zur zur diastereoselektiven Reduktion des <b>MMI-<i>tert</i>-Butyl-nitrons 15d</b>	62
4.2.1 Versuche zur diastereoselektiven Hydrierung des <b>MMI-<i>tert</i>-Butyl-nitrons 15d</b>	62
4.3 Darstellung von $\alpha$ -D- <i>tert</i> -Leucin <b>ent-26d</b> ausgehend vom <b>MMI-Hydroxylamin 24d</b>	65
III.5 Darstellung der $\alpha$ -D- <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethyamide <b>ent-23</b>	66
5.1 Versuche der Darstellung der Kettentautomere <b>47</b>	66
5.2 Darstellung der $\alpha$ -D- <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethyamide <b>ent-23</b> ausgehend von den <b>MMI-Hydroxylaminen 24</b>	67
III.6 Darstellung von zweitsubstituierten $\alpha,\alpha'$ - <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethyamidn <b>25</b>	71
6.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen	73
6.2 Freisetzung von zweitsubstituierten $\alpha,\alpha'$ - <i>N</i> -Hydroxyaminosäuremethyamidn <b>25</b>	76
6.3 Darstellung von R- $\alpha$ -Methyl- <i>tert</i> -leucin <b>54c</b>	79
III.7 Darstellungsveruche von <i>O</i> -Benzyl-geschützten $\alpha$ - <i>N</i> -Hydroxyaminosäuren <b>57</b>	81
7.1 Darstellungsveruche von <i>O</i> -Benzyl-geschützten Hydroxylaminen <b>58</b>	82
7.2 Darstellung der <i>O</i> -Benzoyl- <b>MMI</b> -Hydroxylaminen <b>59</b>	83
7.3 Versuche zur Darstellung der Benzylhydroxylaminen <b>58</b> aus den <i>O</i> -Benzoylhydroxylaminen <b>59</b>	84
III.8 Darstellung von neuen Nitroxylradikalen	86
8.1 Darstellung von neuen chiralen Nitroxylradikalen auf Basis des <b>MMI</b> -Systems	86
8.1.1 Darstellung des <b>MMI</b> -Nitroxylradikals <b>27h</b>	86
8.1.1.1 Darstellung des <b>MMI</b> -Nitroxylradikals <b>27h</b> ausgehend vom Glycinmethyamid <b>62</b>	88
8.1.1.2 Darstellung des <b>MMI</b> -Nitroxylradikals <b>27h</b> ausgehend vom Alaninmethyamid <b>rac.-63</b>	88

8.1.1.3 Darstellung des <b>MMI</b> -Nitroxylradikals <b>27h</b> ausgehend vom $\alpha$ -Methylalaninmethyramid <b>64</b>	89
8.1.2 Darstellung des <b>MMI</b> -Nitroxylradikals <b>27c</b>	91
8.2 Darstellung des chiralen Nitroxylradikals <b>72</b>	93
8.3 Darstellung des Nitroxylradikals <b>76</b>	95
III.9 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination von prochiralen Radikalen mit chiralen Nitroxylradikalen	97
9.1 Darstellung der Hydrazinderivate	97
9.2 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination	99
9.2.1 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination mit den <b>MMI</b> -Nitroxylradikalen <b>27c/h</b>	99
9.2.2 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination mit dem Nitroxylradikal <b>72</b>	102
III.10 Versuche zur enantioselektiven Oxidation mit chiralen Nitroxylradikalen	103
IV. ZUSAMMENFASSUNG UND WERTUNG	107
V. EXPERIMENTELLER TEIL	114
VI. LITERATURVERZEICHNIS	205

---

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs	absolut
Äq.	Äquivalent
aliph	aliphatisch
Anm.	Anmerkung
arom	aromatisch
Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
BuLi	n-Butyllithium
d	Dublett
$\delta$	chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschichtchromatogramm
de	diastereomeric excess
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMF	Dimethylformamid
EA	Elementar Analyse
e	äquatorial
ee	enantiomeric excess
ges	gesättigt
GC	Gaschromatogramm
Glyme	Dimethoxyethan
h	Stunde
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone
m	Multipllett
Me	Methyl
min	Minuten
mind.	mindestens
MS	Massenspektroskopie
$\nu$	Valenzschwingung
NMR	Kernmagnetische Resonanz
q	Quartett
$R_f$	Ratio of Front
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sec	sekundär
Schmp	Schmelzpunkt
Spy	Pyridylsulfid
t	Tripllett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Tosyl
UV	Ultraviolett (254 nm)
wäßr	wäßrig
( $\Xi$ )	Stereochemische Bezeichnung für nicht bekannte absolute Konfiguration

## I. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Themenbereiche untersucht. Zunächst wurde die Darstellung enantiomerenreiner  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren unter Anwendung des MMI-Systems behandelt.

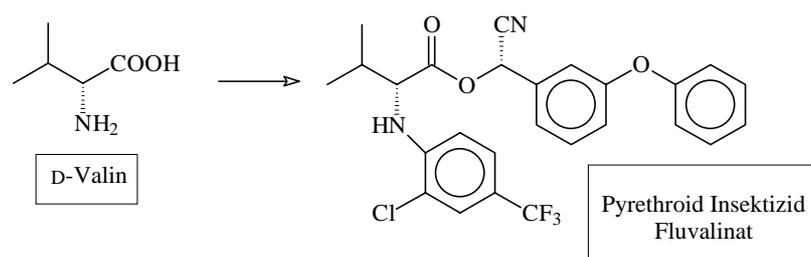
### Bedeutung von $\alpha$ -Aminosäuren

In den letzten Jahren ist die Relevanz von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren in der Organischen Chemie, Pharmazie, Medizin und Agrarchemie ständig gestiegen [1].

Die Bedeutung natürlicher  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren in biochemischen Abläufen (Metabolismus, Proteinbildung und Enzymreaktionen) sowie ihre Anwendung in der Industrie, z. B. als Zusatz in Tierfutter, ist allgemein bekannt [2].

Darüber hinaus hat die Anwendungsbreite unnatürlicher  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren in jüngerer Zeit kontinuierlich zugenommen. Zu ihnen zählen  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren,  $\alpha,\alpha'$ -Dialkylaminocarbonsäuren, Dehydroaminocarbonsäuren und  $\alpha$ -N-Hydroxyaminocarbonsäuren. Sie werden insbesondere in der Wirkstoffforschung als "building block"-Bestandteile für Peptidmimetika oder für Enzyminhibitoren angewendet [3].

Ein Beispiel für den Einsatz von  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren in wichtigen Wirkstoffen ist D-Valin, welches ein Bestandteil in dem Pyrethroid-Insektizid Fluvalinat ist [4] (Abb. I-1).



**Abb. I-1**

Die wahrscheinlich größte Anwendungsbreite für  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren liegt in der pharmazeutischen Wirkstoffforschung, da  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren nicht so leicht metabolisiert werden können wie natürliche  $\alpha$ -L-Aminocarbonsäuren [4]. Ein Beispiel dafür ist der LHRH-Antagonist<sup>1</sup> *Cetrorelix*<sup>®</sup> von *Asta Medica* [5], in dem fünf unnatürliche  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren als wichtige Komponenten vorhanden sind (Abb. I-2).

<sup>1</sup> LHRH: Luteinizing hormone releasing hormone.

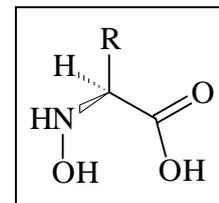
Ac-D-Nal-D-(p-Cl)-Phe-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>

**Abb. I-2:**LHRH-Antagonist Cetrorelix®

### ***Bedeutung von $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren***

Des Weiteren sind  $\alpha$ -N-Hydroxyaminocarbonsäuren eine wichtige Substanzklasse der unnatürlichen  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren geworden.

$\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren (Abb. I-3) kommen in der Natur häufig als Zwischenprodukte in biochemischen Syntheszyklen von Naturstoffen vor. Außerdem sind  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren nicht nur in Peptiden, sondern auch in einigen anderen Naturstoffen als wichtige Bausteine enthalten [7]. Allerdings



**Abb. I-3**

erkannte man erst vor wenigen Jahren ihre Bedeutung innerhalb des Aminosäure-Metabolismus und als universelle Bausteine für die Synthese weiterer Aminosäurederivate [6].

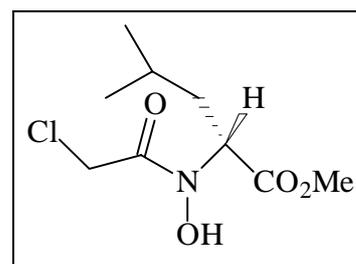
Inzwischen sind in der Literatur vielfältige Verwendungsmöglichkeiten von  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren in Pharmazie, Biochemie sowie in der organischen Synthese beschrieben [6].

### ***$\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren als Enzyminhibitoren***

Eine wichtige Anwendung von  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren ist die Inhibition von Enzymen.

Drei Beispiele seien herausgegriffen:

*Matthews et al.* [8] berichteten 1983 von der irreversiblen Inhibition von Thermolysin mittels DL-N-Chloracetyl-N-hydroxy-leucin. Thermolysin ist eine thermo-stabile Zink-Endopeptidase, die aus der Bakterienkultur *Bacillus thermoproteolyticus* [11] isoliert werden kann und bis heute keinen therapeutischen Nutzen hat [10]. Thermolysin ist allerdings bei Untersuchungen von Struktur-Wirkungsbeziehungen von Metalloproteaseinhibitoren<sup>2</sup> besonders wichtig geworden [9].

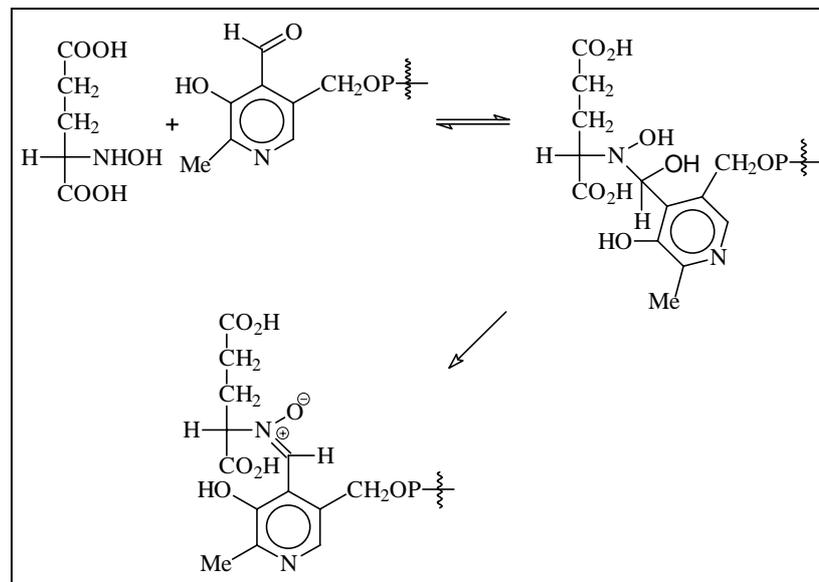


**Abb. I-4**

<sup>2</sup> Metalloproteasen sind relevant bei rheumatischer Arthritis, Bluthochdruck (ACE-Hemmer) sowie Tumorerkrankungen.

Es stellte sich dank *Kim et al.* durch getrennten Einsatz der jeweiligen Enantiomere heraus, daß die D-Form (Abb. I-4) um einiges potenter in der Wirkung der irreversiblen Inhibition als die L-Form ist [12].

Ein weiteres Beispiel<sup>3</sup> für eine Enzym-Inhibierung mittels  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren ist die ausgeprägte irreversible Blockierung der von Pyridoxal-5'-phosphaten (PLP) abhängigen Enzyme *Glutamat-Alanin Transaminase*, *Glutamat-Aspartat Transaminase* und *Glutamat Decarboxylase* [14]<sup>4</sup>. Die dabei maßgeblich involvierten N-Hydroxyaminosäuren sind N-Hydroxyglycin, N-Hydroxy-DL-glutamat und N-Hydroxy-DL- $\alpha$ -amino-butyrat. Die irreversible Blockierung des Enzyms erklärten *Griffith et al.* [14] dadurch, daß die N-Hydroxy-Funktion nucleophil die Aldehyd-Funktion des Pyridoxalsystems angreift. Im zweiten Schritt kommt es zu einer Wasserabspaltung und man erhält das entsprechende Nitron, welches die weitere Reaktion des Enzyms unterbindet (Abb. I-5).



**Abb. I-5**

Des weiteren berichteten *S. Wattanasin et al.* 1997 [16] vom Einsatz der  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäurederivate als sehr potenten Inhibitoren der Squalen-Synthase, wodurch die Biosynthese von Cholesterol im Körper reduziert bzw. unterbunden wird (Abb. I-6).

<sup>3</sup> Ein anderes Beispiel ist Hadacidin, welches als Cytostatikum gegen menschliche Tumore wirkt [13].

<sup>4</sup> PLP-abhängige Enzyme sind in biologischen Systemen wichtig. Sie katalysieren zahlreiche wichtige Reaktionen, die von Racemisierung bis hin zu  $\alpha$ -Spaltung reichen. Besonders Bakterien brauchen PLP-abhängige Racemasen, da sie bevorzugt D-Aminosäuren in ihre Zellwand einbauen [15].

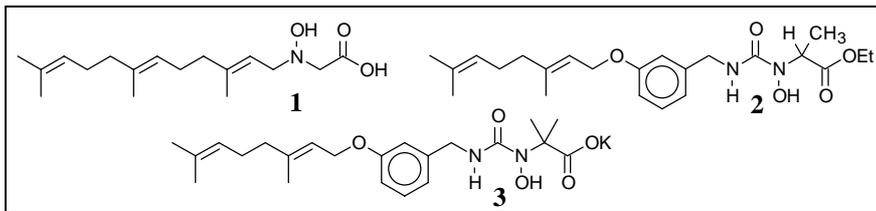


Abb. I-6

Dabei konnte gezeigt werden, daß das  $\alpha$ -Methyl-*N*-Hydroxyaminosäurederivat **3** eine um den Faktor 30 höhere Aktivität aufweist als Verbindung **1** und sogar eine um den Faktor 126 höhere Aktivität als Verbindung **2**. Die Stereochemie wurde aber bei diesen Testen außer acht gelassen, so daß bei Einsatz der beiden enantiomerenreinen  $\alpha$ -*N*-Hydroxyalanine die Inhibitorwirkung von Verbindung **2** stark erhöht werden könnte. In der Literatur wird von zahlreichen Beispielen berichtet [17;12].

### ***$\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren als Intermediate in der Biosynthese***

$\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren spielen als Intermediate in der Biosynthese von Naturstoffen eine große Rolle. Die Mitwirkung dieser Abkömmlinge von Aminosäuren bei der Biosynthese von Naturstoffen ist erst in den letzten Jahren erkannt worden [6]. Ein herausragendes Beispiel ist die Biosynthese von Dhurrin. Dabei bewiesen *Müller et al.* [18], daß *N*-Hydroxytyrosin, ausgehend von *L*-Tyrosin, das erste Zwischenprodukt in der Biosynthese von Dhurrin ist. Dhurrin ist ein cyanogenes Glucosid, welches in höheren Pflanzen gebildet wird (Abb. I-7).

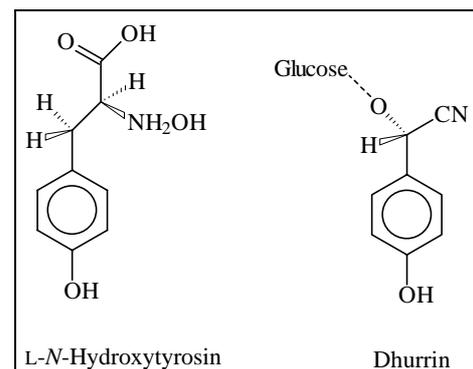


Abb. I-7

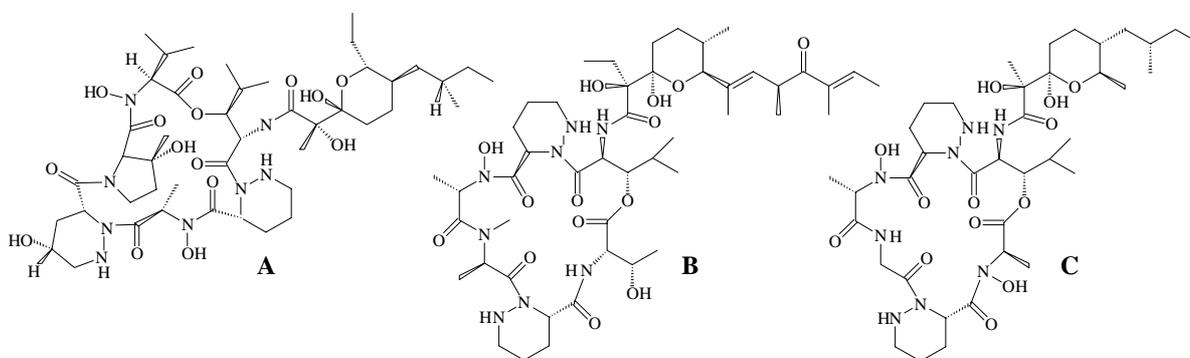
### ***$\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren als Bausteine in biologisch aktiven Substanzen***

Schon in den fünfziger Jahren konnten *N*-Hydroxyaminosäuren als wichtige Bestandteile von einigen Naturstoffen nachgewiesen werden. So ist z. B.  $\delta$ -*N*-Hydroxyornithin ein Bestandteil von Ferrichrom [19] und Albomycin [20], *N*-Hydroxytyrosin und *N*-Hydroxyalanin von Mycelianamid [21; 24] sowie *N*-Hydroxyglycin von Hadacidin [13], *N*-Hydroxy-leucin von Pulcherrimin [22] und *N*-Hydroxylysin von Mysobactin [23]. 1969 konnte *Neunhoeffer* [25] *N*-Hydroxypeptidgruppen im Eiweiß bösartiger Geschwülste nachweisen. Aus diesem Grund dienen *N*-Hydroxypeptide als Modelle für Intermediate in der biochemischen Transformation

[26]. Weiterhin berichteten *Neilands et al.* [27] von der einzigartigen Fähigkeit von *N*-Hydroxypeptiden, chelatisierte Eisen-III-Ionen durch Zellmembranen zu transportieren.

Im letzten Jahrzehnt wurden einige sehr komplexe Naturstoffe gefunden, die *N*-Hydroxyaminosäuren als wichtige Komponenten enthalten und von hohem pharmakologischen Interesse sind. So beschreiben *Umezawa et al.* die Isolierung und Charakterisierung eines cyclischen Depsipeptids (Polyoxypeptin isoliert aus *Streptomyces*) mit hoher cytotoxischer Wirkung, in welchem die beiden *N*-Hydroxyaminosäuren  $\alpha$ -*N*-Hydroxyvalin und  $\alpha$ -*N*-Hydroxyalanin im Cyclus eingebaut sind [28] (Abb. I-8).

*K.J. Hale* und *J. Cai* [29] beschreiben die Totalsynthese des potenten Antitumormittels bzw. Antibiotikums A83586C (Abb. I-8). A83586C ist ein cyclisches Hexadepsipeptid, welches von *Smika et al.* [30] aus *Streptomyces karnatakensis* isoliert wurde und  $\alpha$ -*N*-Hydroxyalanin als Komponente enthält. Des weiteren berichteten *R.P. Borris et al.* von einem cyclischen Hexadepsipeptid L-156.620 (Abb. I-8), welches hohe antibiotische [31] und entzündungshemmende Wirkung hat [32] und die *N*-Hydroxyaminosäuren L- $\alpha$ -*N*-Hydroxyalanin und D- $\alpha$ -*N*-Hydroxyalanin enthält. Darüber hinaus berichteten *S.S. Bondy et al.* [33] 1990 von der ersten Totalsynthese dieses Antibiotikums.



**Abb. I-8:** **A:** Polyoxypeptin, isoliert aus *Streptomyces* sp.; **B:** A83586C, isoliert aus *Streptomyces karnatakensis*; **C:** L-156.620, isoliert aus *Streptomyces* Strain A92-308902

### *$\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren in der Organischen Synthese*

$\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren sind ausgezeichnete Ausgangsverbindungen, um modifizierte Aminosäuren darzustellen. *Ottenheim et al.* [6] beschrieben, ausgehend von den natürlichen Aminosäuren, mögliche Synthesewege über *N*-Hydroxyaminosäuren zu modifizierten Aminosäuren (Abb. I-9).

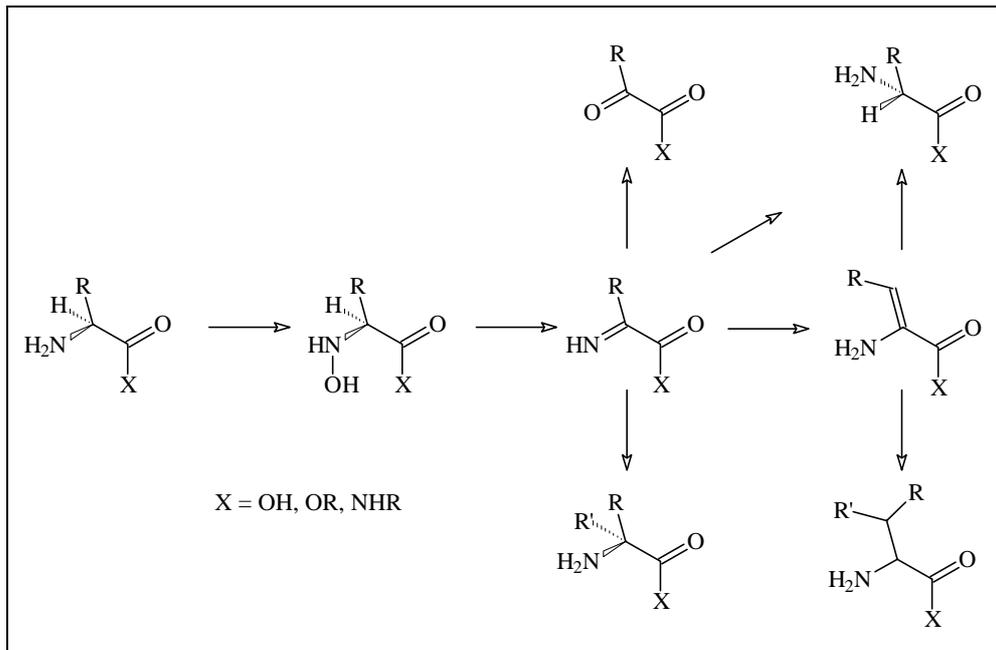


Abb. I-9

Auch bei der Synthese anderer Naturstoffe konnten *N*-Hydroxyaminosäuren als Ausgangsverbindungen erfolgreich eingesetzt werden. *Ottenheim et al.* [7] verwendeten bei der Generierung von Gliotoxin und Sporidesmin B *N*-Hydroxyaminosäurederivate als Synthesebausteine. Gliotoxin beispielsweise ist als ein Naturstoff mit hoher biologischer Wirksamkeit bekannt geworden. Es inhibiert die *Reverse Transcriptase*, ein Enzym, welches charakteristisch für RNA-Viren ist (Abb. I-10).

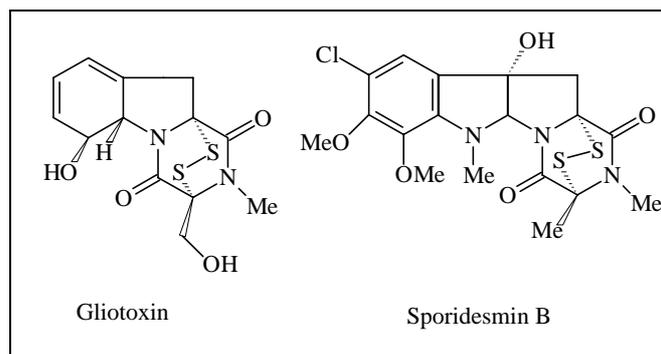


Abb. I-10

Weiterhin berichteten *Seo et al.* [34] von einer interessanten Synthese von 5-Alkoxy-carbonyl-1-pyrrolin *N*-oxid, das ein ausgezeichnetes Intermediat zur Synthese von  $\beta$ -Lactam-Antibiotika ist. Dabei wird ein *N*-Hydroxyaminosäurederivat zur intramolekularen Ringschlußreaktion verwendet, indem die Hydroxylamingruppe mit einem Aldehyd intramolekular zum cyclischen Nitron reagiert (Abb. I-11).

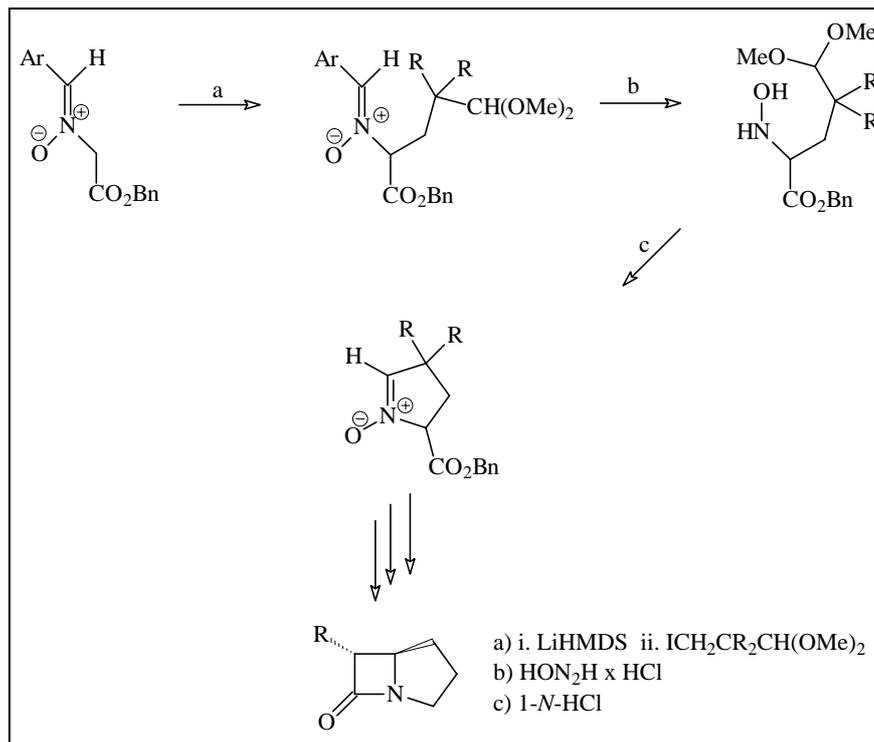


Abb. I-11

### Synthese von $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren

Zunächst waren alle Methoden zur Darstellung dieser Substanzklasse von sehr niedrigen Ausbeuten gekennzeichnet [6], was auf ihre Instabilität aufgrund von oxidativer Decarboxylierung und Disproportionierung zurückzuführen ist [18; 6] (Abb. I-12).

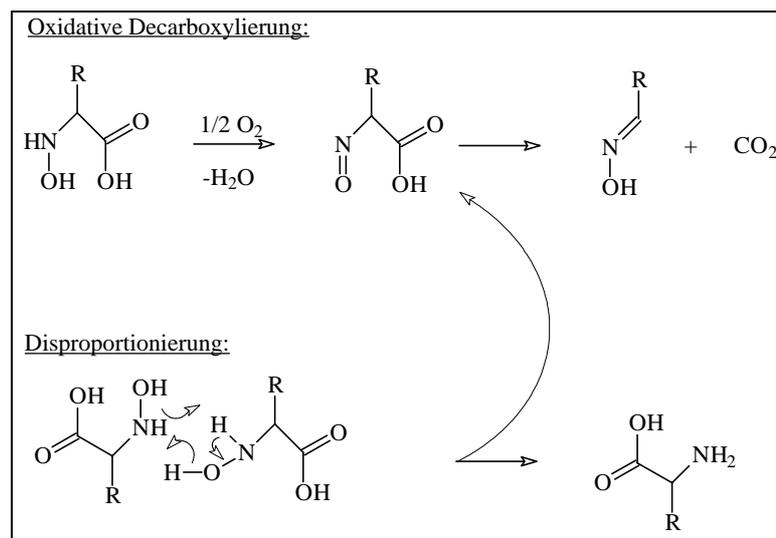


Abb. I-12

Dennoch sind in der Literatur zahlreiche Synthesemethoden zur Darstellung von  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren aufgeführt.

Einige Beispiele sind auf der nächsten Seite in Abb. I-13 abgebildet und werden im folgenden beschrieben:

- Die älteste bekannte Methode zur Darstellung von *N*-Hydroxyaminosäuren ist in Analogie zur Synthese von Aminosäuren die Reaktion von einer  $\alpha$ -Bromcarbonsäure mit Hydroxylamin [35] (Abb. I-13 a). Bei der freien Säure ist jedoch durch die Instabilität bezüglich der oxidativen Decarboxylierung die Ausbeute kleiner als 50 %. Höhere Ausbeuten erhält man mit der Nutzung von  $\alpha$ -Brom-carbonsäure-*tert*-butylester, da das hierbei erhaltene Produkt vor der oxidativen Decarboxylierung geschützt ist.
- Ausgehend von *N*-Benzylidenaminosäure-*N*-oxid-Derivaten gelangt man unter sauren Bedingungen durch Umsetzung mit Hydroxylamin zur freien *N*-Hydroxyaminosäure. Diese Methode zeichnet sich durch besonders milde Bedingungen aus. *N*-Benzylidenglycin-*N*-oxid-Systeme werden aus einer  $\alpha$ -Bromcarbonsäure durch Umsetzung mit Benzaldoxim dargestellt [36] (Abb. I-13 b). Die Ausbeuten liegen bei 50-70 %.
- Eine weitere Darstellungsmöglichkeit ist die Reduktion von Oximen. Dabei können Reagenzien wie Natriumcyanoborhydrid und Trimethylamin-Boran-Komplex eingesetzt werden [37, 26] (Abb. I-13 c u. d).
- Darüberhinaus existiert die Reduktion von Nitroverbindungen mit Aluminiumamalgam oder Zink in Essigsäure [38] (Abb. I-11 e).
- Als letztes Beispiel sei die Addition von Cyanid an Aldoxim mit anschließender saurer Hydrolyse genannt [40] (Abb. I-13 f).

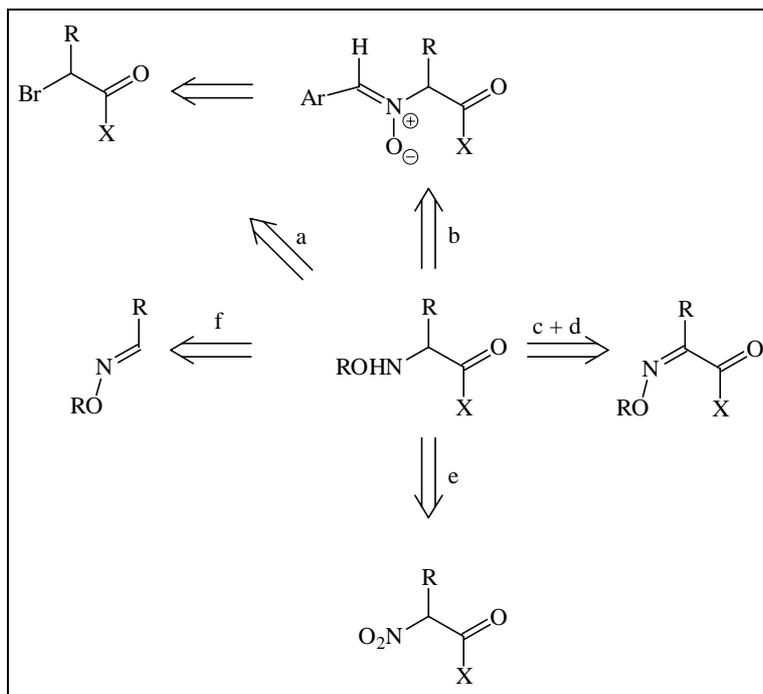


Abb. I-13

Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen [6],  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren durch Oxidation direkt aus den entsprechenden  $\alpha$ -Aminosäuren zu erhalten, steht mit Dimethyldioxiran seit kurzem ein mildes Oxidationsmittel zur Verfügung, das diese Umsetzung ermöglicht [41].

In jüngerer Zeit wurden einige asymmetrische Methoden zur Darstellung optisch aktiver  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren bekannt [42]. Der variabelste Synthesebaustein bezüglich der Darstellung verschiedener  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren scheint bisher das *Oppolzer*-Sultam zu sein. 1990 berichtete *Oppolzer et al.* [43] von einer asymmetrischen Synthese von  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren in hohen chemischen Ausbeuten und optischen Reinheiten (Abb. I-14).

Nach Deprotonierung des Camphersultams und Addition an 1-Chlor-1-nitrosocyclohexan, welches als neuartiges  $[\text{NH}_2^+]$ -Äquivalent diente, wurde das Nitron **4** ohne weitere Isolierung direkt mit wässriger Salzsäure bei Raumtemperatur zum  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäure-Derivat **5** hydrolysiert. Die Abspaltung der chiralen Hilfsfunktion mit Lithiumhydroxid zur  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäure wurde ebenfalls exemplarisch verwirklicht [43].

*T. Naito et al.* [44] berichteten kurze Zeit später von einer radikalischen Addition an Benzyl-oximethern unter Zuhilfenahme des *Oppolzer*-Sultams als chiralem Auxiliar. Mit dieser Methode besteht nun die Möglichkeit, enantiomerenreine Benzyl-geschützte  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren darzustellen.

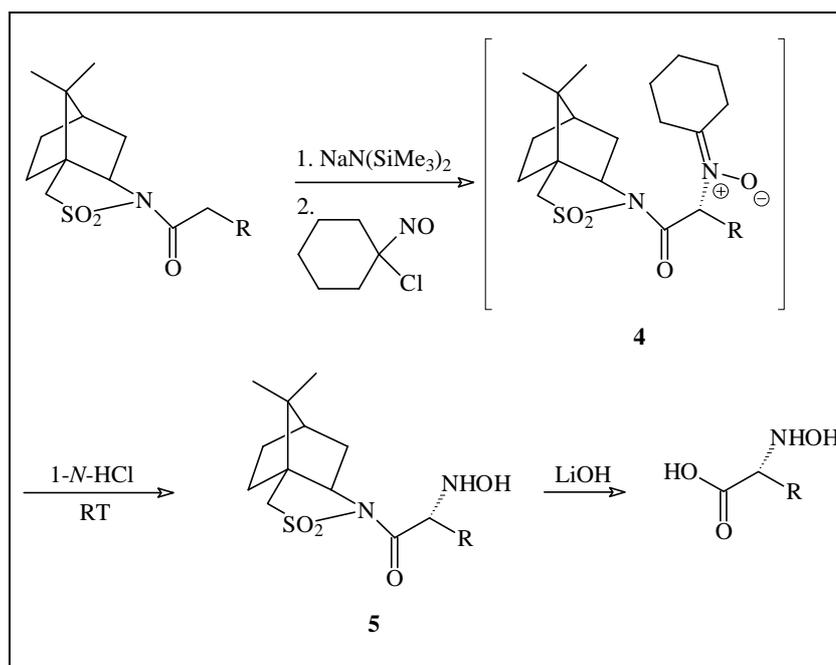


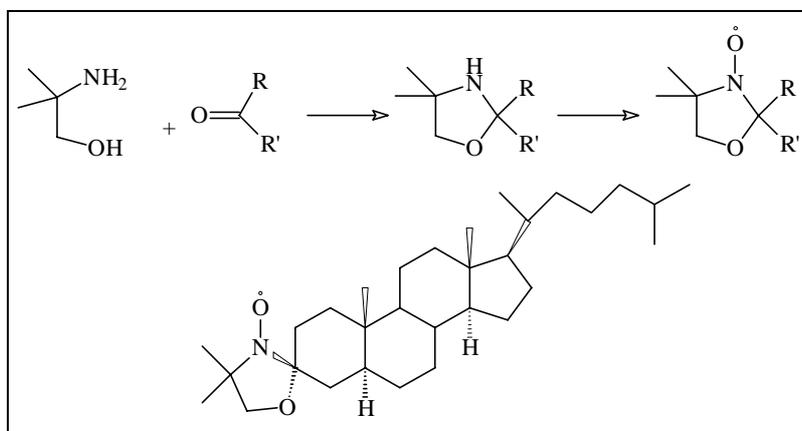
Abb. I-14

## Bedeutung von Nitroxylradikalen

Im zweiten großen Themenkomplex der vorliegenden Arbeit wurden ausgehend vom **MMI**-System die Darstellbarkeit neuer chiraler Nitroxylradikale und deren Eigenschaften untersucht.

Nitroxylradikale sind in der Organischen Chemie von großer Bedeutung. Besonders als Spinlabel-Reagenzien ist ihr Einsatz weit verbreitet. Die geringe Nachweisgrenze der ESR-Spektroskopie und die hohe chemische Stabilität der Nitroxylradikale machen diese als Spinlabels in vielen Bereichen interessant, wie zum Beispiel in der Medizin, in der Molekularbiologie und in der Kriminologie [45].

Unter Spinlabelling versteht man die Markierung diamagnetischer Moleküle, insbesondere von Makromolekülen wie z. B. Proteinen, mit Nitroxylradikalen, um Informationen über die molekularen Beweglichkeiten in biologischen Systemen zu erhalten [46]. Steroidderivate sind eine wichtige Klasse von optisch aktiven Nitroxid-Spinlabel-Systemen. Als äußerst fruchtbare Methode, die das Wissen der Wechselwirkung von Cholesterol in biologischen Membranen entscheidend erweiterte, hat sich die ESR-Spektroskopie von Steroid-Nitroxylradikalen erwiesen [47]. Die am häufigsten angewendete Methode zur Darstellung von Steroidnitroxiden wurde von *Keana et al.* entwickelt. Mit der gleichen Methode wurde auch das erste Steroidnitroxid, welches als Spinlabel eingesetzt wurde, dargestellt (Abb. I-15) [48; weitere Literatur in 49].



**Abb. I-15**

Weitere optisch aktive Nitroxylradikale wurden synthetisiert. Darunter waren Nucleotidderivate [50], Zuckerderivate [51], Terpenderivate [52] und insbesondere Aminosäurederivate (Abb. I-16) [53], welche in Peptiden eingebaut wurden, um deren Struktur bzw. Wechselwirkungen der Peptide in Lösung zu untersuchen [53].

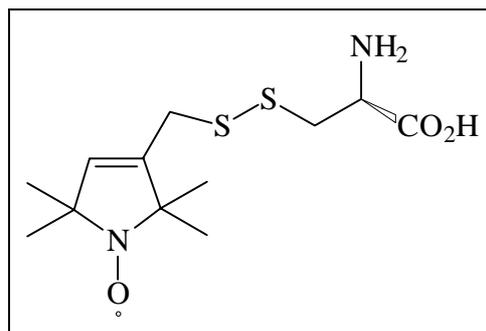


Abb. I-16

Auch als Antikrebsmittel haben chirale Nitroxylradikale eine - wenn auch geringe - Bedeutung. Seit kurzer Zeit finden sie aber immer häufiger Anwendung als zusätzliches Fragment in Leitstrukturen zur Erhöhung der Wirkung und zur Herabsetzung der Toxizität [54, 55].

### ***Bedeutung von Nitroxylradikalen in der Organischen Synthese***

Die hauptsächliche Anwendung von Nitroxylradikalen in der Organischen Synthese ist die katalytische Oxidation von primären und sekundären Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen [56]. Hierbei werden überwiegend **TEMPO** (Tetramethylpiperidin-1-oxyl) **6** (Abb. I-17) und seine Derivate als Katalysator in der Oxidation eingesetzt (siehe dazu Kap. III-10, Seite 103).

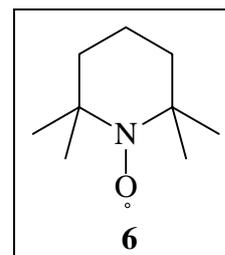


Abb. I-17

Schon 1979 berichteten *Perkins et al.* [57] über eine kinetisch kontrollierte enantioselektive Oxidation von racemischem Benzoin und Mesodihydrobenzoin mit dem chiralen Nitroxylradikal **7** (Abb. I-18). Dabei konnten aber nur geringe optische Reinheiten erzielt werden. Ein weiterer Nachteil dieser Methode bestand darin, daß das chirale Nitroxylradikal **7** in stöchiometrischen Mengen zugegeben werden mußte.

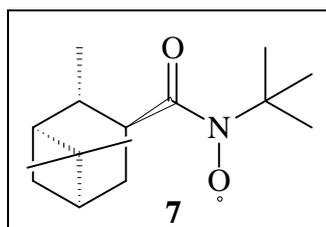
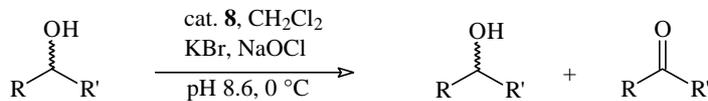
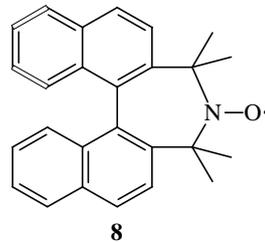


Abb. I-18

Andere Methoden zu diesem Thema sind bekannt [49]. Sie brachten jedoch nur geringfügige Verbesserungen bezüglich der chiralen Induktion. Erst 1996 erreichten *Rychnovsky et al.* mit einem neuen chiralem Nitroxylradikal **8** als Katalysator passable optische Reinheiten bei der kinetisch kontrollierten Oxidation von racemischen Alkoholen [58] (Abb. I-19).



mol % von <b>8</b>	zurückgewonnener Alkohol	% ee	% Umwandlung	S[59]
0.5 -1.0	 6 Beispiele	57 - 98	57 - 87	3.9 -7.1
0.5		< 6	58	< 1.2
0.5		41	66	2.2
0.5		19	58	1.5

**Abb. I-19:** Enantioselektive Oxidation mit Hilfe des chiralen Katalysators **8**

*Braslau et al.* [60, 49] entwickelten eine völlig neue Methode zur Stereokontrolle. Es war bereits bekannt, daß Nitroxylradikale sich hervorragend als Abfangreagenzien für Radikale eignen [61]. *Braslau* entwickelte daraus die Methode der diastereoselektiven Rekombination. Sie vermutete, daß mit einem chiralem Nitroxylradikal und mit Generierung prochiraler Radikale eine diastereoselektive Rekombination erreicht werden könnte (Abb. I-20).

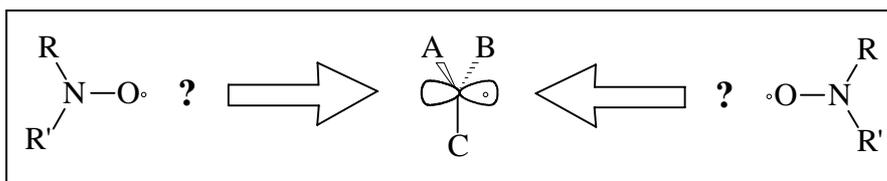
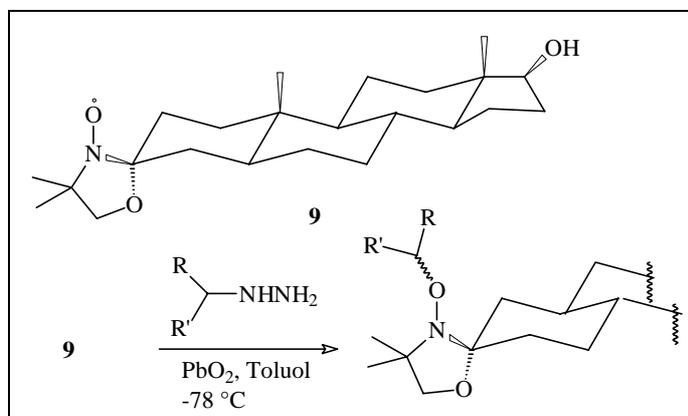


Abb. I-20

Nach vielen ernüchternden Ergebnissen mit niedrigen Diastereoselektivitäten und chemischen Ausbeuten gelang ihr mit dem bekannten chiralen Steroid-Nitroxylradikal **9** [62] eine diastereoselektive Rekombination mit einigen prochiralen Radikalen, welche aus racemischen Hydrazinderivaten gebildet werden. Sie erzielte damit passable Diastereoselektivitäten und chemische Ausbeuten (Abb. I-21).



Nitoxylradikal	Hydrazin-Derivat	Ausbeute in %	Diastereomerenverhältnis
<b>9</b>		60	3.5 : 1
<b>9</b>		80	4.2 : 1
<b>9</b>		68	10.8 : 1

**Abb. I-21:** Diastereoselektive Rekombination von prochiralen Radikalen und chiralen Nitoxylradikalen nach *Braslau*

## II. Aufgabenstellung

### Hintergrund

Im Rahmen seiner Doktorarbeit gelang *Brinkmann* [63] im hiesigen Arbeitskreis erstmals die Synthese des chiralen Glycinbausteins **MMI**<sup>5</sup> **10** (Abb. II-1).

Wie bei *Seebachs* BMI<sup>6</sup> [64] handelt es sich dabei um ein cyclisches *N,N*-Acetal, jedoch wurde in diesem Fall als Carbonylkomponente ein natürliches chirales Auxiliär, (-)-Menthon, verwendet. Aus **10** sind zudem durch Oxidation das *N*-Formyl-geschützte System **11**, das Nitron **12** und das Imin **13** zugänglich (Abb. II-2).

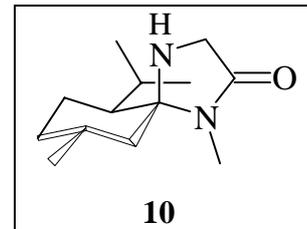


Abb. II-1

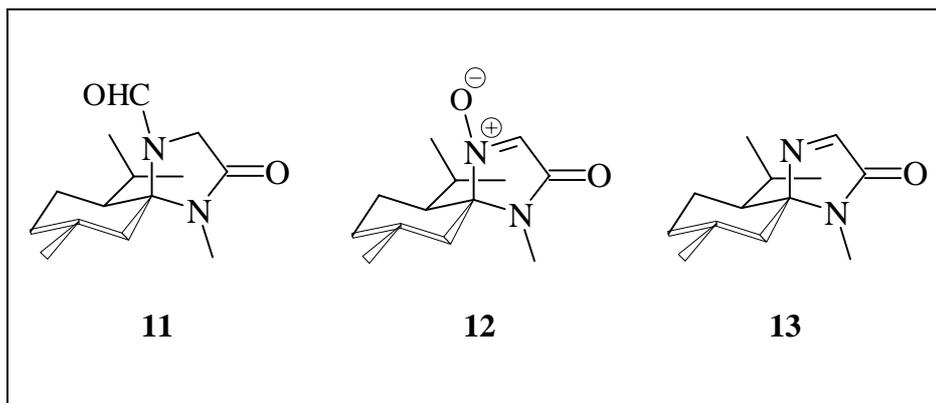


Abb. II-2

Im Rahmen ihrer Dissertation zeigte *Vogt* [65] das Synthesepotential des chiralen spirocyclischen Glycinbausteins **MMI 10**, unter anderem zur Darstellung enantiomerenreiner L- und D- $\alpha$ -Aminosäuren sowie  $\beta$ -Lactame. *Vogt* und *Matthäus* [66] zeigten überdies, daß das **MMI**-System nicht nur auf die Generierung von monosubstituierten Systemen beschränkt ist, sondern darüber hinaus den Zugang von  $\alpha,\alpha'$ -dialkylierten Aminosäuren eröffnet (Abb. II-3).

In einer weiteren Arbeit zeigte *Grundler* eine neue Methode zur radikalischen Substitution an das **MMI**-Nitron **12**, wodurch eine Reihe von neuen Substituenten in die  $\alpha$ -Position eingeführt werden konnte [67].

<sup>5</sup> MMI = Menthyliden-methylimidazolidinon

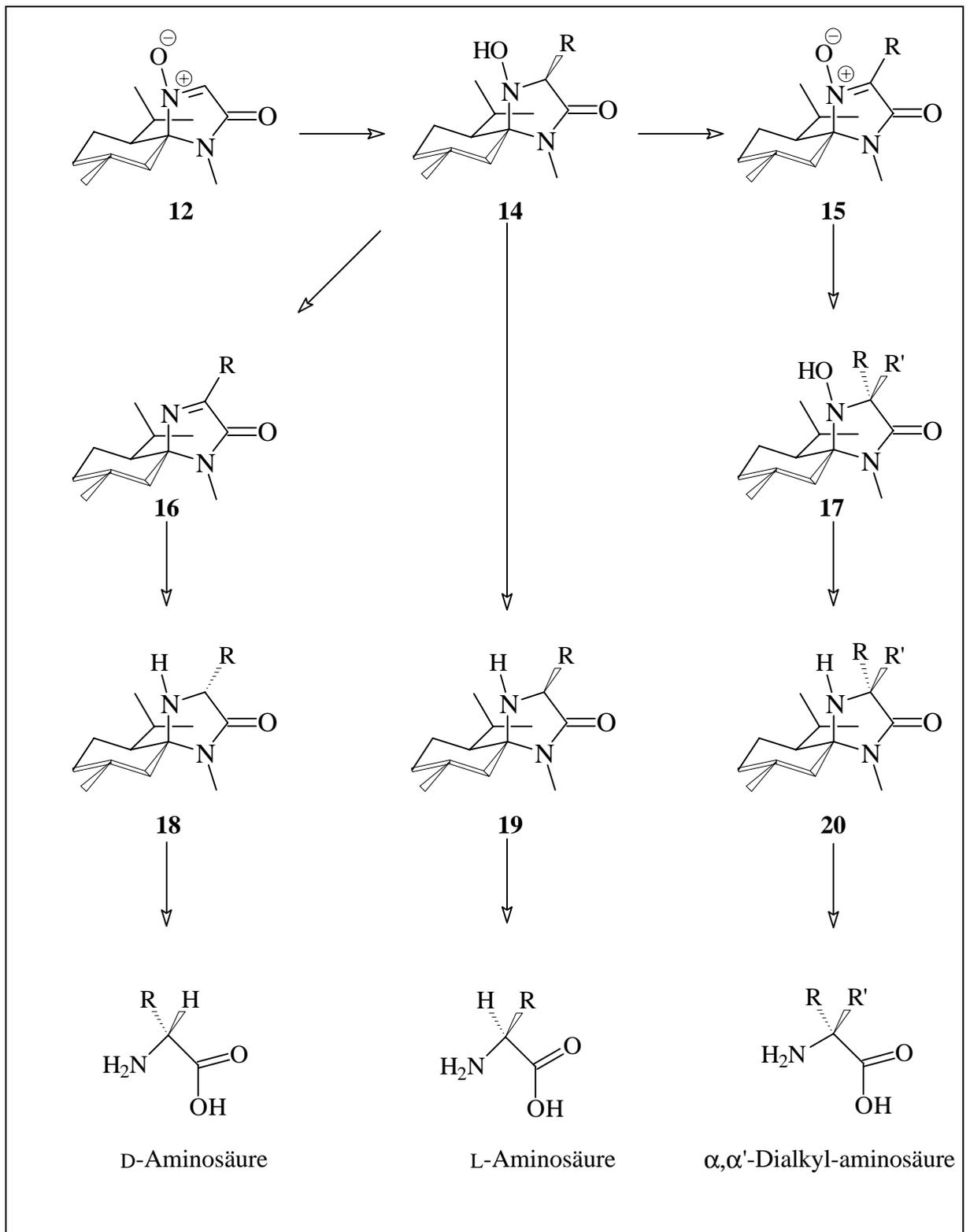


Abb. II-3

In der eigenen Diplomarbeit [68] konnte bereits gezeigt werden, daß die **MMI-Hydroxylamine 14** zur Darstellung von  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyamidin

<sup>6</sup> Boc-BMI = 2-*tert*-Butyl-3-methyl-4-oxo-1-imidazolidincarbonsäure-*tert*-butylester

genutzt werden können.

Während die Totalhydrolyse von **14a** nicht zur freien  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäure **22a** [63] führt, kann in Analogie zu den Arbeiten von *Oppolzer* [43] das offenkettige Nitron **21a** hydrolysiert werden. **21a** kann als weißer Feststoff erhalten werden, wogegen **4** nur durch Abfangen mit Phenylisocyanat nachweisbar ist (siehe Abb. I-14, Seite 9).

Erwartungsgemäß führt die Behandlung von **21a** mit 0.5-*N*-Salzsäure bei Raumtemperatur rasch zur Menthonabspaltung. Da die Methylamidfunktion unter diesen Bedingungen nicht zur freien Carbonsäure hydrolysiert wird, ist das so gewonnene *N*-Hydroxyalaninmethylamidhydrochlorid **23a** gleichzeitig vor oxidativer Decarboxylierung geschützt (Abb. II-4).

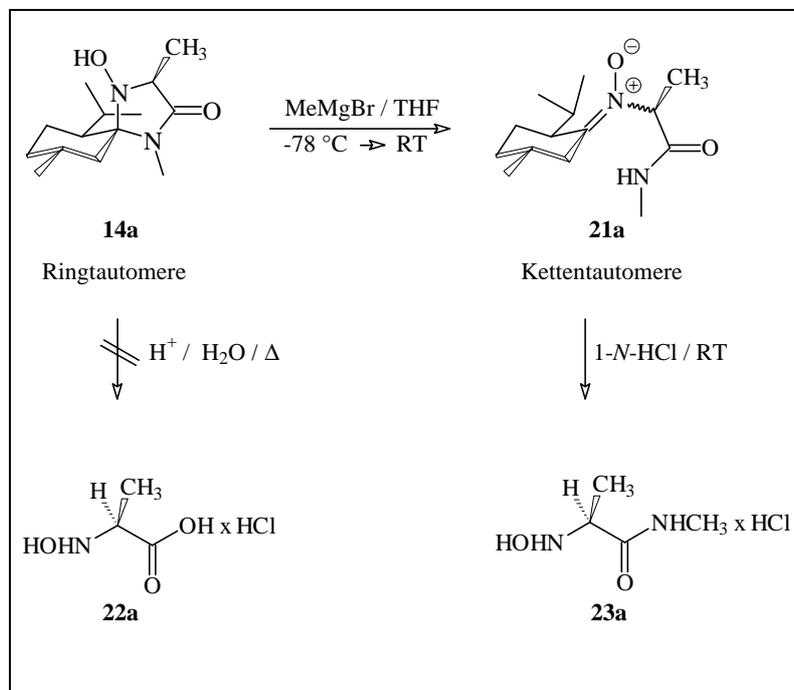
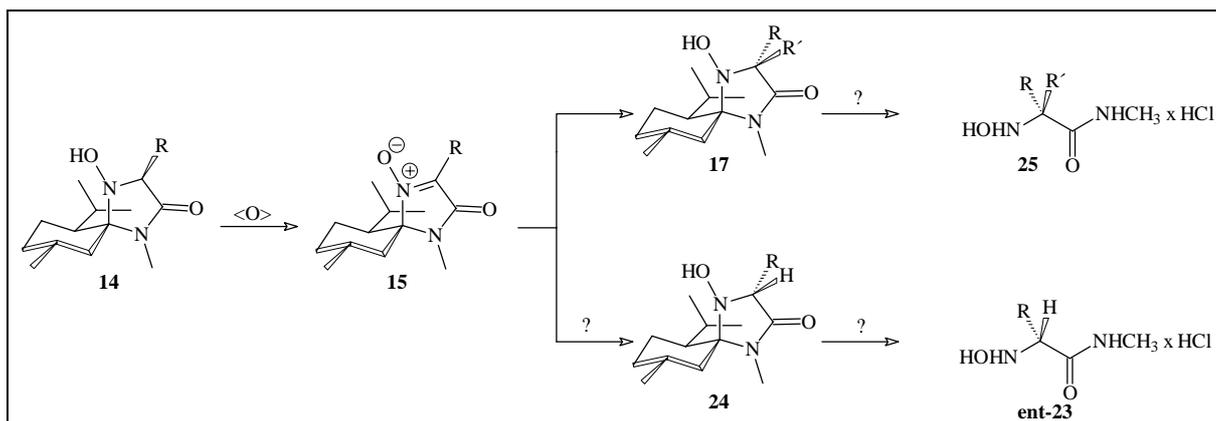


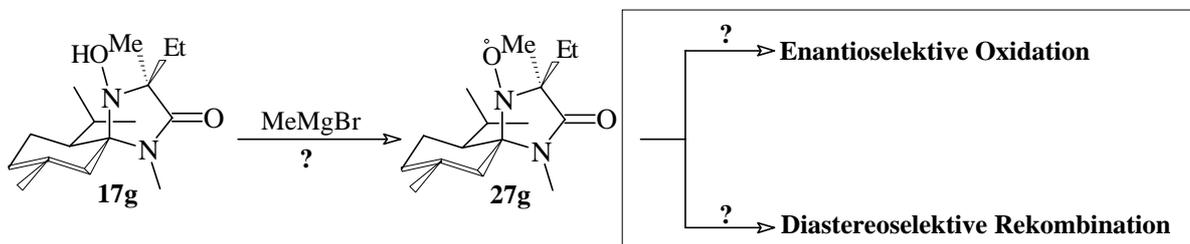
Abb. II-4

Je nach Verwendung von (-)-Menthon oder (+)-Menthon als chiraalem Auxiliar können daher selektiv Vorstufen für L-*N*-Hydroxyaminosäuren oder D-*N*-Hydroxyaminosäuren aufgebaut werden. Durch erneute Oxidation der **MMI**-Hydroxylamine **14** zum substituierten **MMI**-Nitron **15** steht ein reaktiver Baustein zur Verfügung, mit dem eine Zweitsubstitution erfolgen kann [65 u. 66] sowie durch Reduktion eine Konfigurationsumkehr erfolgen sollte, wodurch der Zugang zu  $\alpha,\alpha'$ -dialkylierten *N*-Hydroxyaminosäuremethylamiden und  $\alpha$ -D-*N*-Hydroxy-aminosäuremethylamiden möglich würde (Abb. II-5).



**Abb. II-5:** Mögliche Synthese von zweitalkylierten  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamiden **25** und  $\alpha$ -D-Hydroxyaminosäuremethylamiden *ent*-**23**

In der eigenen Diplomarbeit [68] konnte unter nicht reproduzierbaren Bedingungen das chirale **MMI**-Nitroxylradikal **27g** durch Umsatz des **MMI**-Hydroxylamins **17g** mit MeMgBr isoliert werden. Wie bereits in Kapitel I erwähnt, sind chirale Nitroxylradikale per se als chirale Katalysatoren bei der enantioselektiven Oxidation und diastereoselektiven Rekombination interessant (Abb. II-6).



**Abb. II-6**

### ***Problemstellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit***

In den zuvor zitierten Arbeiten wurde zwar schon eine vielfältige **MMI**-Chemie entwickelt, jedoch blieben wichtige Aspekte hinsichtlich der präparativen Darstellung der *N*-Hydroxy-aminosäure-Derivate **22**, **23**, **25** und *ent*-**23** ungeklärt. So gelang es bisher nicht, Hydroxy-geschützte *N*-Hydroxyaminosäuremethylamide bzw. *N*-Hydroxyaminosäuren sowie die  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **25** und  $\alpha$ -D-Hydroxyaminosäuremethylamide *ent*-**23** unter Zuhilfenahme des **MMI**-Nitrons **12** darzustellen, so daß dessen Anwendbarkeit in bezug auf die Darstellung von diesen Derivaten in Zweifel gezogen werden mußte.

Daneben war die Synthese und synthetische Anwendbarkeit von neuen chiralen

**MMI-Nitroxylradikalen 27** zu überprüfen.

*Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, das Synthesepotential des MMI-Systems hinsichtlich der Darstellung enantiomerenreiner N-Hydroxy-aminosäuren systematisch zu untersuchen.*

*Darüber hinaus sollte ausgehend vom MMI-Nitron 12 die Darstellung von neuen chiralen MMI-Nitroxylradikalen 27 und deren Eigenschaften systematisch studiert werden.*

Die Aufgabenstellung wurde anhand folgender Fragen bearbeitet:

1. Ist die Darstellung der Kettentautomere **21** optimierbar? (Kap. III-1)
2. Ist ausgehend von den **MMI-Hydroxylaminen 14** eine direkte hydrolytische Freisetzung der  $\alpha$ -Hydroxyaminosäuremethamide möglich? (Kap. III-2)
3. Ist diese Methode auf die Darstellung von  $\alpha$ -D-Hydroxyaminosäuremethamiden anwendbar? (Kap. III-5)
4. Ist die Darstellung des Kettentautomeren auf  $\alpha,\alpha'$ -dialkylierte Systeme übertragbar? (Kap. III-6)
5. Sind N-Hydroxy-aminosäuren durch Schützung der O-Funktion des Hydroxylamins **14** durch saure Hydrolyse darstellbar? (Kap. III-7)
6. Ist die Darstellung von **MMI-Nitroxylradikalen 27** gezielt möglich? (Kap. III-8)
7. Können  $\alpha,\alpha'$ -zweitsubstituierte-Aminosäuren zur Generierung von Nitroxylradikalen eingesetzt werden? (Kap. III-8)
8. Ist der Einsatz dieser Nitroxylradikale als chirales Reagenz - wie in Kapitel I beschrieben - möglich? (Kap. III-9 und Kap. III-10)

### III. Durchführung

#### 1. Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren 21

In eigenen Arbeiten [68] konnte bereits gezeigt werden, daß die **MMI**-Nitronen **12** und die **MMI**-Hydroxylamine **14** zur Darstellung von  $\alpha$ -L-N-Hydroxyaminosäuremethylamiden eingesetzt werden können. Die Versuchsreihen basierten auf Arbeiten von *Kliegel et al.* [69], der die Ring-Ketten-Tautomerien von *N*-(2-Hydroxyalkyl)-nitronen **28** zu 3-Hydroxy-1,3-oxazolidinen **29** beschreibt. Zumeist liegt das Gleichgewicht auf der Seite der offenkettigen Nitronen **28**. Die Gleichgewichtszusammensetzung wird von den Substituenten  $R^1 - R^6$  bestimmt und beträgt nur in einem Einzelfall 100 % des 3-Hydroxy-1,3-oxazolidins **29** ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$ ;  $R^5 = R^6 = \text{H}$ ). Die Nitron-Form **28** kann mittels Diphenylborinsäureanhydrid als Bor-Chelat **30**, die 1,3-Oxazolidin-Form **29** (im Fall von  $R^4 = \text{H}$ ) durch Dehydrierung mit Quecksilber(II)-oxid zum Nitron **31** derivatisiert werden (Abb. III-1). *Kliegel* führt jedoch nicht aus, ob das Gleichgewicht durch geeignete Reaktionsführung in die eine oder andere Richtung ohne Einsatz von Abfangreagenzien beeinflusst werden kann.

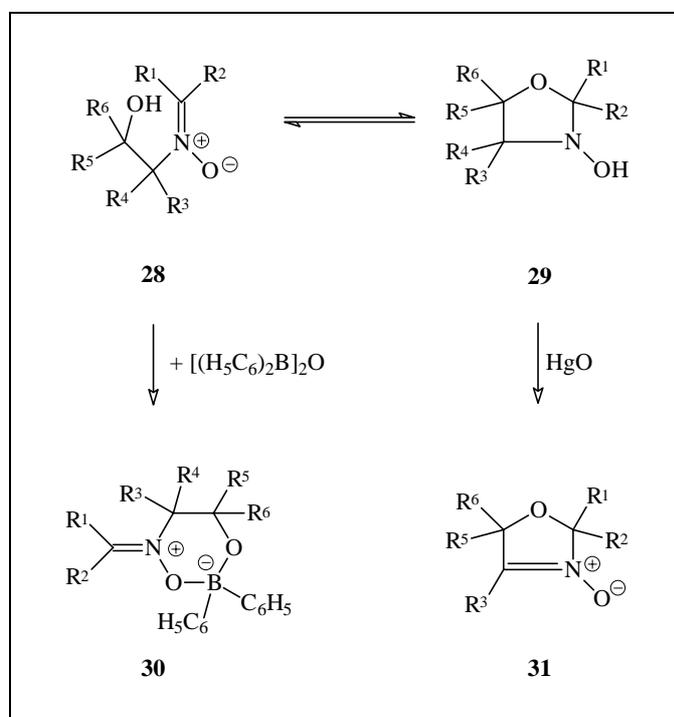


Abb. III-1

*Kliegels* Ergebnisse nutzend wurden drei Synthesestrategien zur Darstellung des Kettentauto-

meren **21** verfolgt, die jeweils von folgenden Ausgangsverbindungen ausgehen:

- vom **MMI-Nitron 12**,
- vom **MMI-Hydroxylamin 14** - mit Grignard-Reagenzien,  
- mit *Meerwein*-Salz,  
- durch Schaffung *Lewis*-saurer Bedingungen,
- vom **MMI-Hydroxylamin 14** durch Anwendung lithiumorganischer Reagenzien.

### 1.1 Vom **MMI-Nitron 12** ausgehende Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren **21**

Durch die Addition von *Grignard*-Reagenzien an das **MMI-Nitron 12** und die anschließende Ringöffnung, durch die basischen und - vom Magnesium stammenden - *Lewis*-sauren Bedingungen sowie durch Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur, gelangt man zum Kettentautomeren **21** (Abb. III-2).

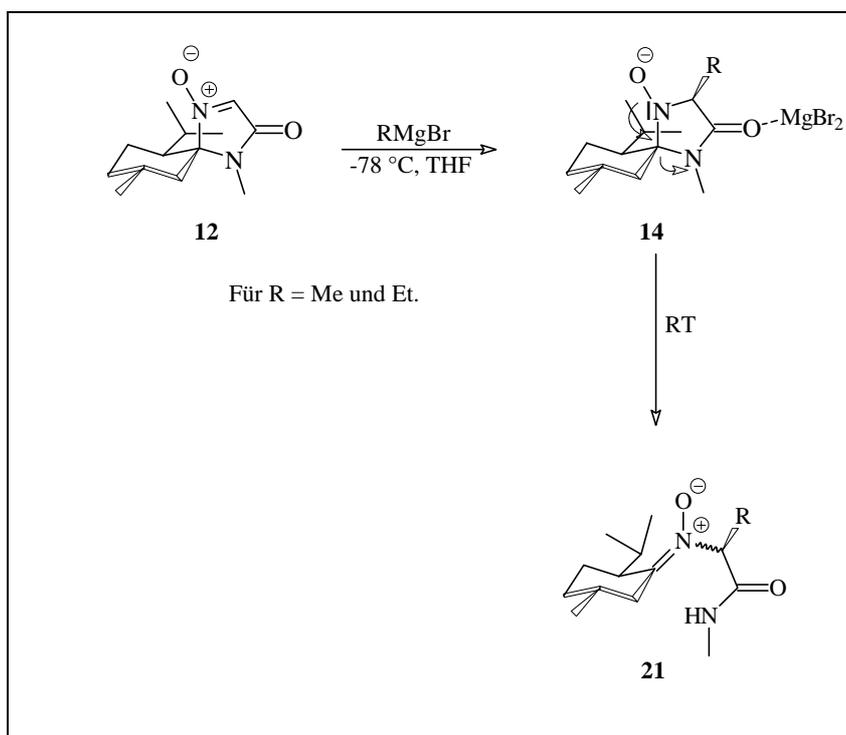


Abb. III-2

Obwohl diese Methode dem Anschein nach die beste Alternative darstellt, da hier *in situ* eine Addition von Alkylresten an das **MMI-Nitron 12** sowie eine Ringöffnung induziert wird, ist sie mit einigen Nachteilen verbunden. Vor allem ist die Gefahr der Epimerisierung am

$\alpha$ -Zentrum gegeben, zumal die Additionsbedingungen formal einen leichten Überschuß an *Grignard*-Reagenzien erfordern<sup>7</sup>. Eine Epimerisierung konnte in der Tat nach einer Reaktionszeit von 12 h bei Raumtemperatur festgestellt werden. Außerdem war die Reinheit und Ausbeute der isolierten offenkettigen Nitrone **21** nicht optimal [68].

Das *Schlenk*-Gleichgewicht könnte eine Erklärung für die Addition des *Grignard*-Reagenzes an das **MMI**-Nitron **12** und die anschließende Ringöffnung zum offenkettigen Nitron **21** bieten [71] (Abb. III-3):



**Abb. III-3:** *Schlenk*-Gleichgewicht

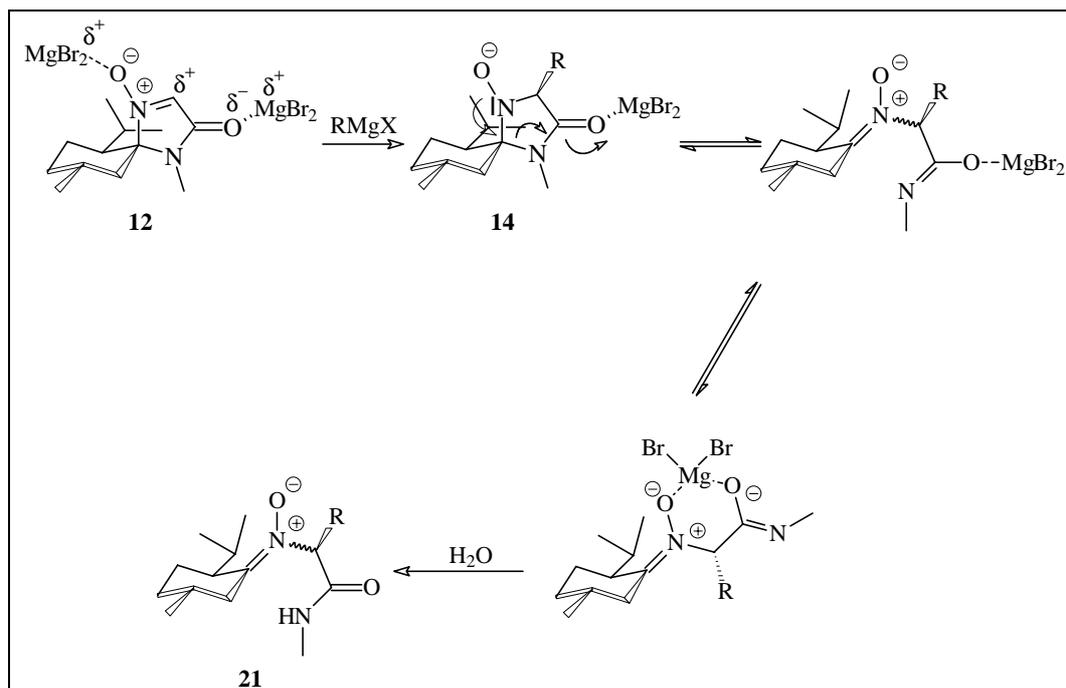
Die Gegenwart der Lewis-Säure  $\text{MgBr}_2$  in Lösungen von *Grignard*-Reagentien hat einen starken Einfluß auf deren Reaktivität. In vielen Fällen bewirkt die Koordinierung von  $\text{MgBr}_2$  mit dem Elektrophil, beispielsweise einem Epoxid oder einer Carbonylgruppe, daß das *Grignard*-Reagenz als relativ schlechtes Nucleophil Additions- und Substitutionsreaktionen in hohen Ausbeuten eingeht. Man nimmt zudem an, daß die Anwesenheit von  $\text{MgBr}_2$  die Bildung der *Grignard*-Reagentien aus Alkylhalogeniden und Magnesium ermöglicht [72].

$\text{MgBr}_2$  könnte, bezogen auf die Addition von *Grignard*-Reagenzien an das **MMI**-Nitron **12**, eine doppelte Funktion einnehmen. Zuerst sollte eine zweifache Koordination von  $\text{MgBr}_2$  an das Oxoanion des Nitrons sowie an die Carbonylgruppe erfolgen. Dadurch ist der  $\alpha$ -Kohlenstoff am **MMI**-Nitron **12** zusätzlich für die Addition aktiviert. Nach der Addition des Restes "R" müßte aus sterischen Gründen die Koordination der Lewis-Säure  $\text{MgBr}_2$  an das **MMI**-Hydroxylaminoxoanion **14** schwächer werden. Dadurch bedingt könnte durch Temperaturerhöhung auf Raumtemperatur die Koordination an der Carbonylgruppe für die Ringöffnung maßgeblich sein.

Durch Koordination von  $\text{MgBr}_2$  an die Carbonylgruppe des **MMI**-Hydroxylaminoxoanions **14** könnte dann Lewis-Säuren-katalysiert eine Ringöffnung induziert werden.

Möglicherweise wird die Ringöffnung dadurch begünstigt, daß bei der Ringöffnung des **MMI**-Hydroxylamins **14** ein sechsgliedriger Chelat-Komplex entstehen kann (Abb. III-4).

<sup>7</sup> In der Literatur wird von mannigfaltigen Additionsverfahren von *Grignard*-Reagenzien an Nitrone berichtet. Es fällt jedoch auf, daß immer ein Reagenzüberschuß von mindestens zwei Äquivalenten zugesetzt wird. Eine explizite Erklärung zu dieser Tatsache steht allerdings noch aus [70].



**Abb. III-4:** Möglicher Mechanismus bei basischen bzw. vom Magnesiumbromid stammenden *Lewis*-sauren Bedingungen

Eine Syntheseverbesserung in bezug auf chemische und optische Reinheit und eine Erhöhung der chemischen Ausbeute sollten durch eine Verkürzung der Reaktionszeit wie auch durch den Verzicht auf den Reagenzüberschuß von  $\text{RMgX}$  realisierbar sein.

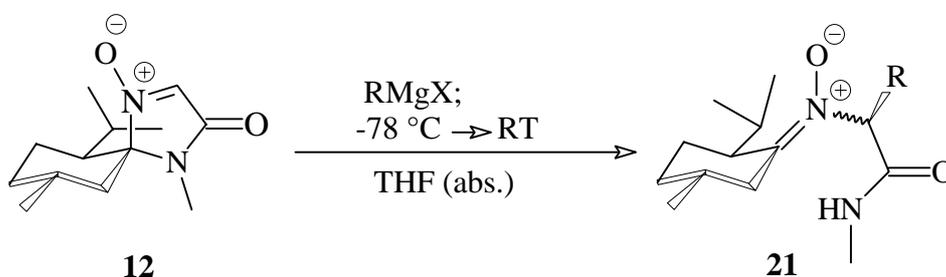
Tatsächlich konnte gezeigt werden, daß durch Verringerung der Reaktionszeit bei Raumtemperatur eine Epimerisierung am  $\alpha$ -Kohlenstoff verhindert werden kann (nähere Ausführungen dazu siehe Experimenteller Teil Kap. V, Seite 129). Allerdings muß das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt werden, um zum analysenreinen Kettentautomeren **21** zu gelangen. Ein weiterer Nachteil der Methode ist, daß die kombinierte Additions-/Ringöffnungsreaktion nur eine geringe Variationsbreite in bezug auf die Einführung von Alkylresten bietet. So ist die Methode auf Methyl- und Ethyl-Reste beschränkt. Zwar konnten Ringöffnungsprodukte **21** bei der Reaktion von *i*-PrMgCl sowie *i*-ButylMgBr mit dem **MMI**-Nitron **12** mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden - laut  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie betrug der Umsatz weniger als 10 % . Im wesentlichen wurden jedoch nicht umgesetztes Edukt **12** sowie einige nicht identifizierbare Produkte detektiert.

Eine Senkung der Reagenzmenge auf äquimolare Mengen führte ebenfalls zu keiner Verbesserung, da hier die Additionsreaktion an das **MMI**-Nitron **12** unvollständig verläuft und so bei "R = Me" 30 % und "R = Et" 32 % Edukt nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert wurde. Auf Versuche der Einführung von "R = *i*-Pr und *i*-Butyl" wurde verzichtet, da hier die

Additionsreaktion selbst bei Zugabe von Reagenzüberschuß unvollständig abläuft.

Da bei Reaktionen von *Grignard*-Reagenzien mit Elektrophilen die *Lewis*-Säure  $MgX_2$  einen maßgeblichen Einfluß besitzt, könnten diese Ergebnisse eine Erklärung dafür liefern, warum in der Literatur bei Additionsreaktionen von *Grignard*-Reagenzien an Nitronen immer ein Reagenzüberschuß eingesetzt wird [70] (siehe Fußnote 7, Seite 21). Die unvollständige Addition an das **MMI**-Nitron **12** könnte ein Indiz dafür sein, daß bei äquimolarer Reagenzzugabe die Menge der sich bildenden *Lewis*-Säure zu gering ist und dadurch nicht genügend Mengen *Lewis*-Säure  $MgX_2$  zur Aktivierung des Elektrophils zur Verfügung stehen. Weitere Untersuchungen dazu wurden in Kapitel III-1.2.4 vorgenommen.

Tabelle III-1 gibt eine Übersicht über die durchgeführten Additions-/Ringöffnungsexperimente:



21	R	Reaktionszeit bei RT	Reagenz-äquivalente	Ausbeute <sup>A</sup>
a	Me	I: 12 h	2.5 eq.	30 %
		II: 4 h	2.5 eq.	35 %
		III: 12 h	1.0 eq.	22 %
b	Et	I: 12 h	2.5 eq.	56 %
		II: 4 h	2.5 eq.	51 %
		III: 12 h	1.0 eq.	25 %
c	<i>i</i> -Pr	I: 12 h	2.5 eq.	12 % <sup>B</sup>
		II: 4h	2.5 eq.	8 % <sup>B</sup>
d	<i>i</i> -Butyl	I: 12h	2.5 eq	9 % <sup>B</sup>
		II: 4h	2.5 eq	7 % <sup>B</sup>

**Tab. III-1**

A: Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

B: Umsätze, bestimmt durch Integration von spezifischen <sup>1</sup>H-NMR-Signalen. Ketten-tautomere wurden nicht isoliert. Zur Integration wurde das Proton am C-3 der offenen und geschlossenen Verbindung verwendet (siehe dazu auch Seite 27).

I: (jeweils) Ergebnisse aus [68].

## 1.2 Vom MMI-Hydroxylamin **14** ausgehende Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren **21**

### 1.2.1 Darstellung der MMI-Hydroxylamine **14**

Die ersten erfolgreichen Additionen von *Grignard*-Verbindungen an das MMI-Nitron **12** wurden von *Brinkmann* [63] für R = Me, Et durchgeführt. Dabei wurde hauptsächlich ein Vorderseitenangriff beobachtet. Unter den von *Brinkmann* erarbeiteten Versuchsbedingungen führte *Vogt* [65] eine Reihe weiterer Substituenten mit guten Diastereoselektivitäten und chemischen Ausbeuten ein.

Weiterführend konnte in eigenen Arbeiten gezeigt werden, daß die chemischen Ausbeuten und diastereoselektiven Reinheiten sowie die optische Reinheit durch geeignete Modifikation der Reaktionsbedingungen entscheidend verbessert werden konnten. So gelang es, durch Reduzierung der Temperatur von  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  [65] auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  eine Erhöhung der Diastereoselektivitäten von 91 % de auf  $> 95\text{ }%$  de zu erreichen. Außerdem konnten die chemische Reinheit und Ausbeute durch Temperaturniedrigung gravierend verbessert werden, so daß in den meisten Fällen auf eine Umkristallisierung oder säulenchromatographische Aufreinigung verzichtet werden konnte.

Auch die Wahl des Lösungsmittels ist ausschlaggebend. So konnte gezeigt werden, daß die Addition von *Grignard*-Reagenzien an das MMI-Nitron **12** in THF viel sauberer als in Diethylether oder in Toluol verläuft. Neuerdings gelang *Kirschbaum* im hiesigen Arbeitskreis eine neue Methode der Addition von Alkylresten an das MMI-Nitron **12** mittels oxidativer Radikalgenerierung aus Alkylhydrazinen [73]. Diese Methode ist der metallorganischen hinsichtlich der Einführung des Restes von *tert*-Butyl überlegen und erfordert geringeren apparativen Aufwand als die metallorganische Variante. Daher wurde auf die Weiterentwicklung der Addition von *tert*-Butyllithium an das MMI-Nitron **12** verzichtet. Die dargestellten MMI-Hydroxylamine **14** sind in Abb. III-5 sowie in Tab. III-2 beschrieben.

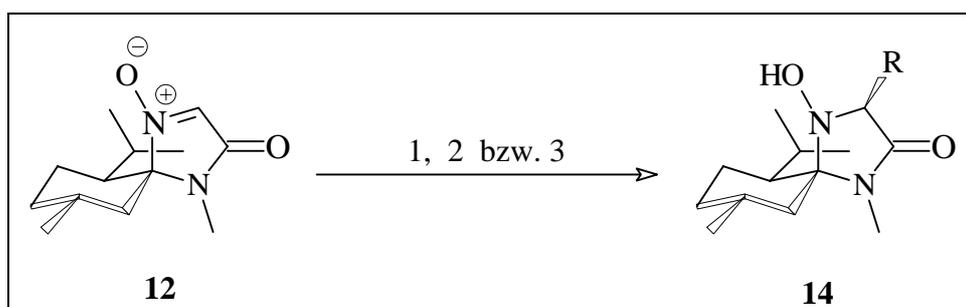


Abb. III-5

- 1)  $\text{RMgX}$ , THF (abs.),  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 2)  $\text{RLi}$ , THF(abs.),  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 3) *tert*-Butylhydrazin-hydrochlorid,  $\text{PbO}_2$ , Essigsäureethylester, RT

<b>R</b>	<b>Me</b>	<b>Et</b>	<b><i>i</i>-Pr</b>	<b><i>tert</i>-Butyl</b>
<b>14</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
<b>Ausbeute</b>	98 % (1) 83 % [63]	97 % (1) 77 % [63]	40 % (1) 39 % [65]	60 % (2) [68] 40 % [65] 95 % (3) [73]
<b>de %<sup>1</sup></b>	> 95 (1) 91 [65]	> 95 (1)	> 95 (1)	> 95 (1) > 95 (3)

Tab. III-2

### 1.2.2 Vom MMI-Hydroxylamin **14** ausgehende Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren **21** mit *Grignard*-Reagenzien

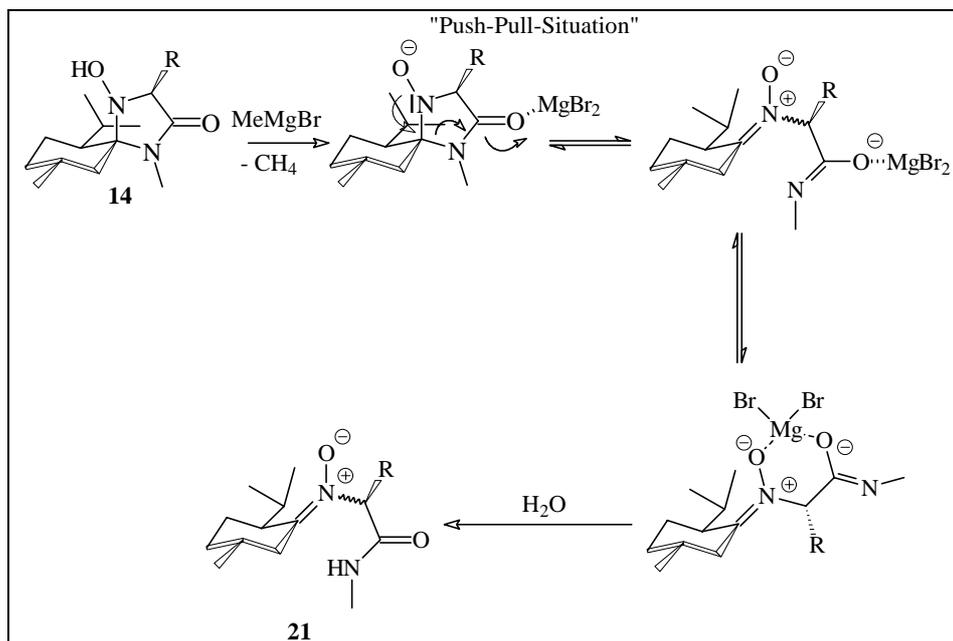
In eigenen Arbeiten [68] wurde die Ringöffnung der MMI-Hydroxylamine **14** durch Zugabe von *Grignard*-Reagenzien beschrieben. Eine Untersuchung der generellen Anwendbarkeit dieser Darstellungsmethode ist wichtig, um eine allgemeine Methode zur Darstellung von  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren-Vorstufen zu etablieren.

Tatsächlich ist die Methode geeignet, bei allen eingesetzten MMI-Hydroxylaminen **14** eine Ringöffnung zum Kettentautomeren **21** zu erreichen. Des weiteren kann in keinem der Fälle eine Epimerisierung in  $\alpha$ -Stellung zum Nitron-Stickstoff erkannt werden. Dabei ist zu beachten - wie auch für weitere Aldo- und Ketonnitronen bekannt, daß die zunächst gebildeten geometrischen Isomere in Lösung zu E/Z-Isomeren isomerisieren [74]. Daher erhält man unter diesen Bedingungen E/Z-Isomere der offenkettigen Nitronen **21**.

Es gelang, durch Verkürzung der Reaktionszeit auf 4 h bei Raumtemperatur sowie durch Erniedrigung der Reagenzzugabe von 1.1 äq. auf 1.0 äq. MeMgBr die chemische Reinheit sowie die Ausbeute bei allen dargestellten Kettentautomeren **21** entscheidend zu verbessern, so daß keine Umkristallisierung oder säulenchromatographische Reinigung vorgenommen werden mußten. Dies ist insbesondere wichtig, da die Kettentautomere **21** stark säurelabil sind und trotz Zugabe von Triethylamin in das Laufmittelgemisch ein Ausbeuteverlust, besonders bei R = Me und Et, hingenommen werden mußte.

Mechanistisch betrachtet sollte hier zunächst das *Grignard*-Reagenz als Base dienen und das MMI-Hydroxylamin **14** zum Oxoanion deprotonieren. Anschließend sollte eine Koordination von MgBr<sub>2</sub> an die Carbonylgruppe erfolgen. Durch das "schiebende" freie Elektronenpaar des Hydroxylaminstickstoffs und die an den Carbonylgruppen elektronenziehende *Lewis-Säure* MgBr<sub>2</sub> entsteht eine Situation, die als eine "Push-Pull"-Situation angesehen werden kann und sich günstig auf die Ringöffnung auswirken sollte.

Direkt nach Erreichen der Raumtemperatur wird die Ringöffnung induziert und man erhält die offenkettigen Nitrone **21** (Abb. III-6).



**Abb. III-6:** Möglicher Mechanismus der Ringöffnung von MMI-Hydroxylaminen **14** mit MeMgBr

Die charakteristische Unterscheidung der Ring-Kettentautomere **14** und **21** ist über NMR-spektroskopische Methoden leicht möglich:

Im Gegensatz zu den ringförmigen Hydroxylamin-Tautomeren fehlt in den kettenförmigen Verbindungen jeweils das Signal für das Spiro-C-Atom (im Bereich von 85-95 ppm). Statt dessen treten die entsprechenden Nitron-C-Atome im Bereich von 155-160 ppm auf. Eine Gegenüberstellung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **14a** und **21a** zeigt ebenfalls charakteristische Unterschiede (Abb. III-7). Das tautomere Proton erfährt aufgrund seiner Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Funktionalitäten den stärksten Tieffeldshift beim Übergang aus der cyclischen in die offenkettige Form [ $\delta(\text{NOH}) = 5.46$  vs.  $\delta(\text{N}(\text{CO})\text{HCH}_3) = 8.42$ ].

Das Quartett des Protons am neu aufgebauten C-3,  $\alpha$ -ständig zur Nitronfunktion in **21a**, unterliegt einer stärkeren Entschirmung gegenüber der elektronischen Umgebung in **14a** [ $\delta(\text{CH-3 in } \mathbf{14a}) = 3.67$  vs.  $\delta(\text{CH-3 in } \mathbf{21a}) = 4.96$ ].

Ferner fällt in der offenkettigen Verbindung die drastische Tieffeldverschiebung eines Menthyl-Methylenprotons auf. Es wird als dublettirtes Multiplett bei  $\delta = 3.51$  registriert und taucht in keiner bekannten Hydroxylaminverbindung des MMI-Systems in ähnlicher Weise auf. [Anmerkung: Bei Abb. III-7 <sup>1</sup>H-NMR von **14a** oben  $\delta = 3.5$  (q, 2 H) und 1.2 (t, 3 H)

Lösungsmittelverunreinigung (Diethylether)].

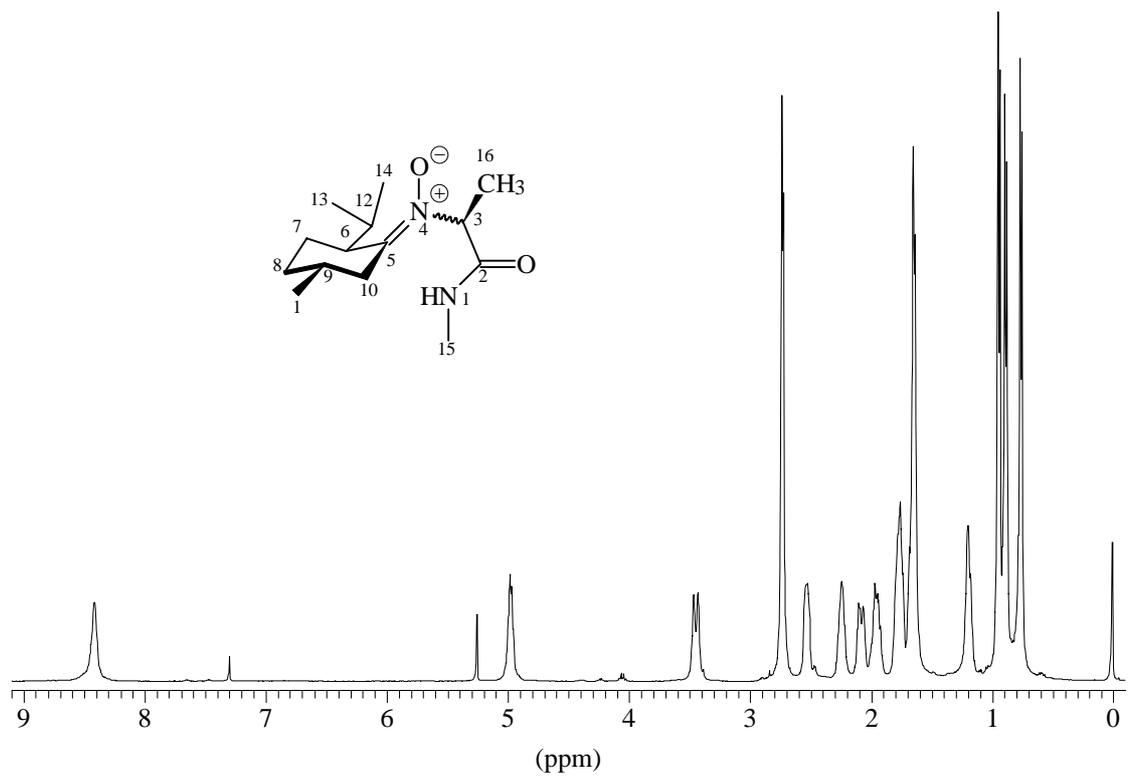
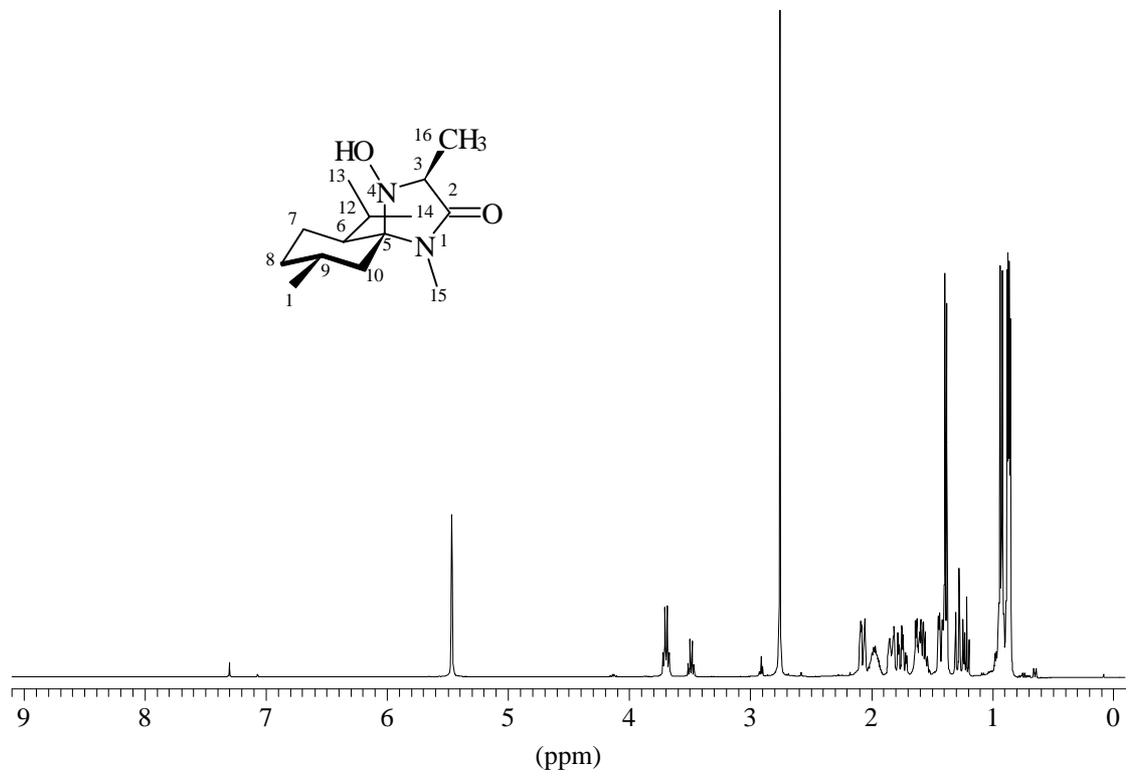
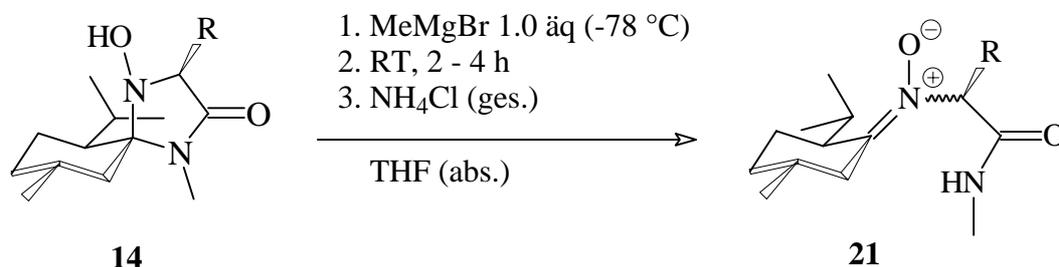


Abb. III-7: <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von **14a** (oben) und **21a** (unten)

Die Ergebnisse der Ringöffnungsreaktion mit MeMgBr als *Grignard*-Reagenz sind in Tab. III-3 zusammengefaßt:



R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl
<b>21</b>	a	b	c	d
<b>Ausbeute</b>	70 %	77 %	88 % 64 % [68]	94 % 62 % [68]
<b>E/Z-Isomeren- verhältnis</b>	6:1	6:1	3:1	1.5:1

Tab. III-3

Die Ringöffnungsreaktion von den **MMI**-Hydroxylaminen **14** zu den Kettentautomeren **21** ist nicht auf MeMgBr als *Grignard*-Reagenz beschränkt. Ähnliche Ergebnisse können auch mit EtMgBr als Ringöffnungsreagenz erzielt werden. Jedoch ist EtMgBr teurer als MeMgBr. Daher wurden außer dem Methylderivat keine anderen *Grignard*-Reagenzien als Ringöffnungsreagenz verwendet.

### 1.2.3 Optimierungsversuche zur Darstellung des Kettentautomeren **21** mit *Meerwein*-Salz

In eigenen Arbeiten [68] konnte gezeigt werden, daß bei der Umsetzung des **MMI**-Hydroxylamins **14** mit *Meerwein*-Salz das Kettentautomere **21** gebildet wird. Dies war zunächst ein überraschendes Ergebnis, zumal man hier mit einer Bildung des  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäureesters **32** rechnete (siehe Abb. III-9 Seite 30).

Daher soll zunächst die ursprüngliche Syntheseintention erläutert werden:

In ihrer Doktorarbeit entwickelte *Vogt* eine neue Methode zur asymmetrischen Synthese von monocyclischen  $\beta$ -Lactamen [65]. Diese werden in jüngster Zeit als Inhibitoren von Leukocyten-Elastase (HLE) untersucht. Ihnen wird eine hohe Wirksamkeit bei Entzündungsprozessen beigemessen [75]. Ausgehend vom **MMI**-Imin **13** wurde mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (*Mukaiyamas* Reagenz) als carbonsäureaktivierendem Agens nach einer Variante von *Georg* [76] in 61 %iger Ausbeute das **MMI**- $\beta$ -Lactam **33** erhalten (Abb. III-8).

Das Ziel war die Abspaltung der chiralen Hilfsfunktion unter Erhalt der  $\beta$ -Lactam-Struktur. *Vogt* entwickelte ein Konzept zur selektiven *O*-Alkylierung am  $\gamma$ -Lactam **33**. Sie versetzte **33** mit Oxoniumsalz, wobei zur Charakterisierung hinreichend stabile Alkoxymethyleniminiumsalze **34** entstanden. Die basische Hydrolyse der Salze **34** durch kurzzeitiges Schütteln in Dichlormethan mit Natriumhydrogencarbonatlösung lieferte nach Abtrennung der Dichlormethanphase die monocyclischen  $\beta$ -Lactame **35** (Abb. III-8).

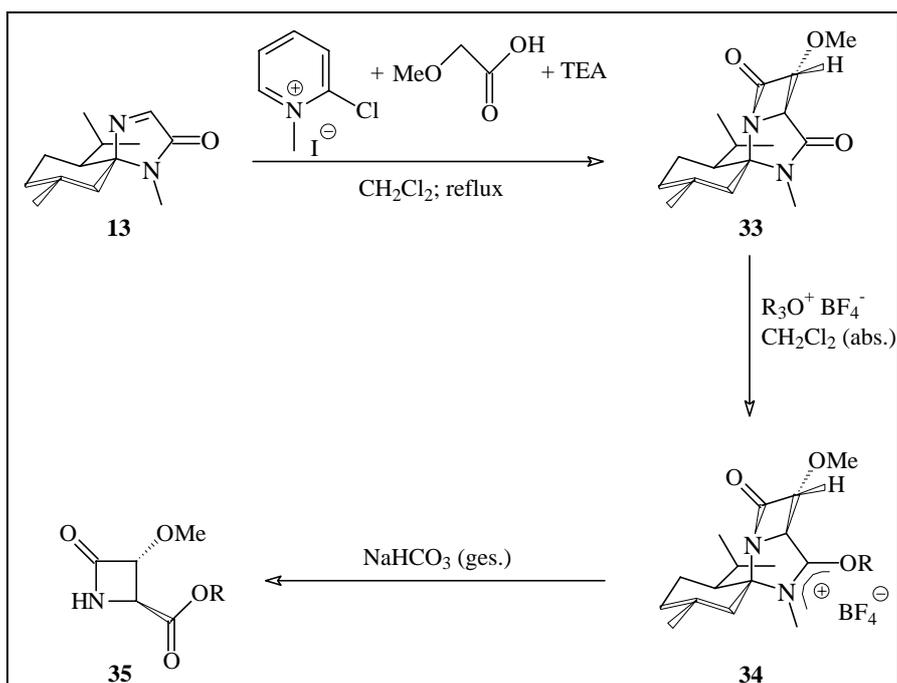


Abb. III-8

Diese Reaktionsbedingungen, angewendet auf den Baustein **14**, sollten bei Angriff auf den Amid-Sauerstoff des **MMI**-Methylhydroxylamins **14** das entsprechende Alkoxymethyleniminiumsalz **36** liefern. Durch anschließende basische Hydrolyse müßten die  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäureester **32** entstehen (Abb. III-9).

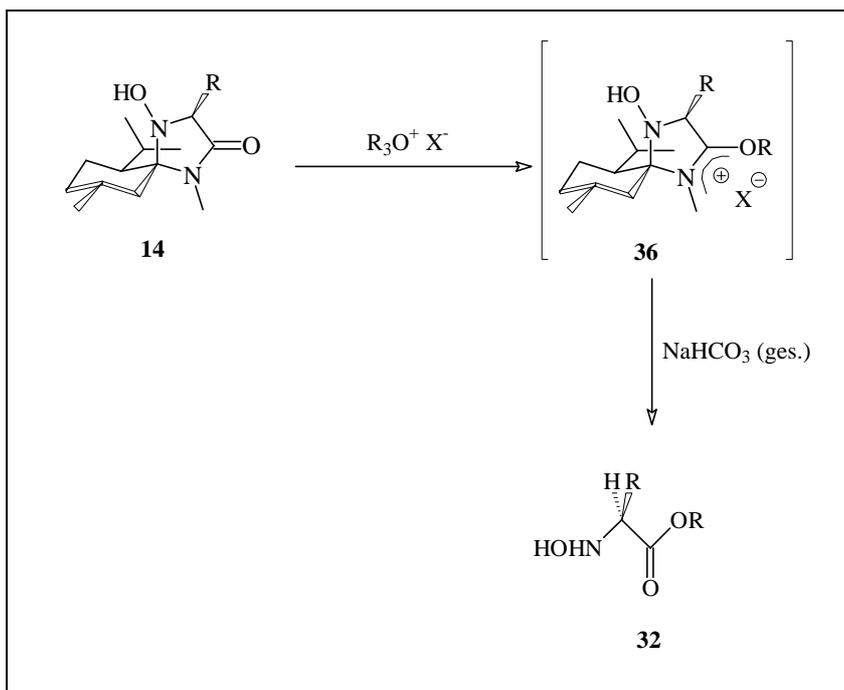


Abb. III-9

Grundsätzlich ist bei Folgereaktionen an Alkoxy-methyleniminiumsalzen mit Nucleophilen zu beachten, daß es sich um ambidente Kationen [77] handelt. Je nach Wahl der Bedingungen wird einer der folgenden Reaktionswege durchlaufen (Abb. III-10):

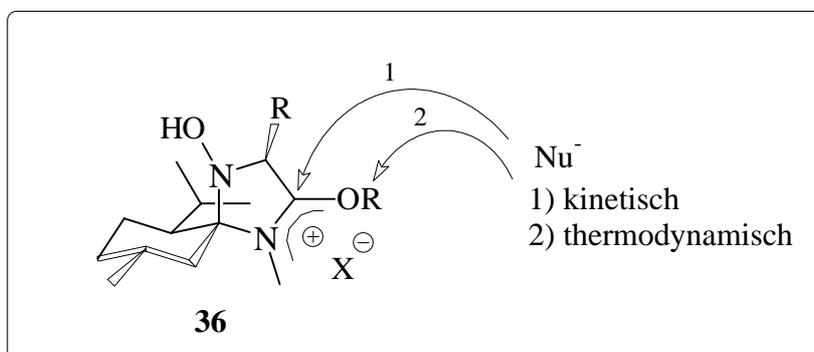


Abb. III-10

- 1) Das Nucleophil greift am  $sp^2$ -hybridisierten C-Atom an (Atom mit der geringsten Elektronendichte). Diese Ionenpaar-Assoziation erfordert nahezu keine Aktivierungsenergie und führt zum kinetisch bevorzugten Produkt.
- 2) Das Nucleophil greift an der polarisierten  $O$ -Alkylbindung an. Unter Dealkylierung des Kations wird die ursprüngliche Amidbindung zurückgebildet (thermodynamisches Produkt).

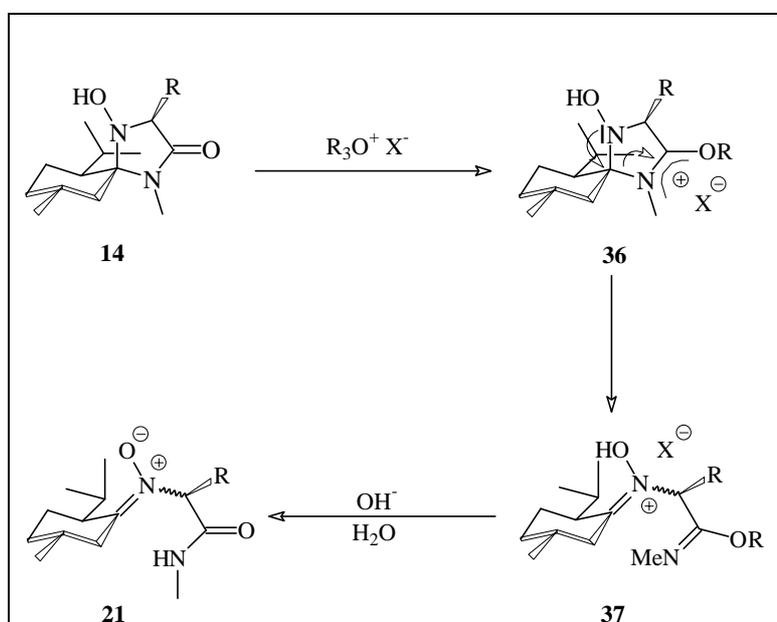
Die am eigenen System zu untersuchenden Reaktionsfolgen dürften daher nur unter kinetisch

kontrollierten Bedingungen die gewünschten  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäureester liefern.

Tatsächlich wird bei der Umsetzung des **MMI**-Hydroxylamins **14** das Alkoxy-methyleniminiumsalz **36** gebildet. Dadurch entsteht erneut eine "Push-Pull"-Situation, die zu einer Ringöffnung zum Kettentautomerem **21** führt.

Die erhaltene Ringöffnung zu den Kettentautomeren **21** könnte durch folgenden Mechanismus erklärt werden:

Zunächst findet erwartungsgemäß die O-Alkylierung des **MMI**-Methylhydroxylamins **14** zum Alkoxy-methyleniminiumsalz **36** statt. Die Spezies reagiert dann wahrscheinlich durch Ringöffnung zum offenkettigen Imidat **37**, das basisch zum offenkettigen Tautomeren **14** hydrolysiert wird (Abb. III-11).



**Abb. III-11:** Möglicher Ringöffnungsmechanismus mittels *Meerwein*-Salz

Die bisherigen Ergebnisse der Ringöffnung mittels *Meerwein*-Salz waren nicht zufriedenstellend, da die Reaktionszeit mit 48 h bis zu drei Tagen bei Raumtemperatur als sehr lang anzusehen ist. Auch gelang die Ringöffnung nur mit dem Ethyl-Derivat.

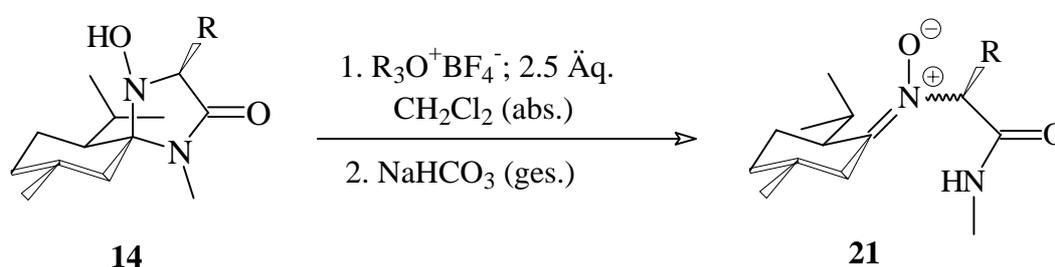
Weitere Versuche der Ringöffnung der **MMI**-Hydroxylamine **14** mit dem Methyl-*Meerwein*-Salz und dem Methyltriflat verliefen uneinheitlich. NMR-spektroskopisch konnten zwar die jeweiligen offenkettigen Nitronen **21** charakterisiert werden, doch entstanden zahlreiche nicht charakterisierbare Nebenprodukte, die sich nicht säulenchromatographisch trennen ließen.

Folglich scheint das Ethyl-*Meerwein*-Salz für die Ringöffnungsreaktion essentiell zu sein.

Um die Reaktionszeit zu verkürzen, wurde nach Zugabe des Reagenzes bei 0 °C die Tempe-

ratur schrittweise auf 30 bis 40 °C erhöht. Zwar konnte so die Ringöffnungsreaktion beschleunigt werden, jedoch brachte die Temperaturerhöhung den Nachteil einer uneinheitlichen Reaktion mit sich. Insgesamt fiel die Ausbeute um 30 %. Außerdem mußte eine säulenchromatographische Aufreinigung erfolgen, die bei einer Reaktionsführung bei Raumtemperatur nicht notwendig ist.

Somit ist eine Verbesserung der Ringöffnung mit *Meerwein*-Salz nicht gelungen. Diese Methode kann dennoch als Alternative zur Ringöffnungsmethode mit *Grignard*-Reagenzien in Betracht gezogen werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle III-4 zusammengestellt.



R	Me	<i>tert</i> -Butyl
<b>21</b>	a	d
<b>Reaktions- temperatur</b>	a: 0 °C bis RT b: 0 °C bis 30 °C c: 0 °C bis 40 °C	a: 0 °C bis RT
<b>Reagenz</b>	(1) Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> (2) Me <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> (3) Methyltriflat	(1) Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>
<b>Reaktionszeit</b>	a: 48 h b: 12 h c: 12 h	3 d
<b>Ausbeute</b>	71 % (1a) [68] 12 % (2a)* 16 % (3a)* 25 % (1b)* 21 % (1c)*	93 % [68]
<b>E/Z-Isomeren- verhältnis</b>	1:1.9 (1a)	1:5 (1a)

**Tab. III-4**

\*Die angegebenen Ausbeuten entsprechen dem <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch ermittelten Umsatz.

#### 1.2.4 Versuche zur Generierung des Kettentautomeren 21a durch Schaffung Lewis-saurer Bedingungen

*Grignard*-Reagenzien bewirken wegen ihrer basischen und ihrer - aufgrund der durch das *Schlenk*-Gleichgewicht entstehenden *Lewis*-Säure  $\text{MgBr}_2$ -sauren Eigenschaften eine Ringöffnung des *N,N'*-Acetals **14** zum offenkettigen Nitron **21**.

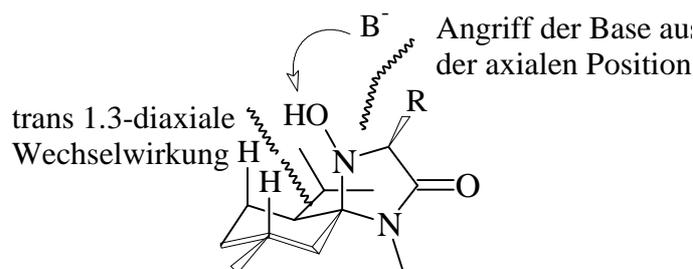
Da die Synthesesequenz Bestandteil eines Patentes mit der DEGUSSA AG [78] darstellt, sollte auch die ökonomische Sichtweise berücksichtigt werden. Wirtschaftlich betrachtet ist das Verfahren durch den Einsatz von metallorganischen Reagenzien sehr teuer.

Analysiert man den auf Seite 26 in Abb. III-6 dargestellten mit *Grignard*-Reagenzien induzierten Ringöffnungsmechanismus, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein:

1. Deprotonierung des **MMI**-Hydroxylamins **14** zum Oxoanion durch das metallorganische Reagenz.
2. Anlagerung der *Lewis*-Säure  $\text{MgBr}_2$  an die Carbonylgruppe des **MMI**-Hydroxylaminoxoanions. Dadurch bedingt entsteht die in Abb. III-6 auf Seite 26 beschriebene "Push-Pull"-Situation, welche die Ringöffnung zum Kettentautomeren **21** induzieren sollte.

Daher müßte es möglich sein, durch eine geeignete Reaktionsführung ähnliche Bedingungen zu schaffen, indem man zum **MMI**-Hydroxylamin **14** eine geeignete Base (nicht metallorganischen Charakters) sowie geeignete *Lewis*-Säuren hinzugibt. Dabei muß die Wahl der Base, der *Lewis*-Säure und des Lösungsmittels so erfolgen, daß folgende Bedingungen erfüllt sind:

- *Das Kation der Base sollte selbst nur geringe Lewis-saure Eigenschaften besitzen.*
- *Die Lewis-Säure und die einzusetzende Base sollten keine oder nur geringe Komplexe mit sich selbst bilden (z. B.  $\text{Et}_3\text{N}$  und  $\text{BF}_3$ ).*
- *Das Lösungsmittel sollte so gewählt werden, daß es keine oder nur sehr geringe aggregat- bzw. komplexbildende Eigenschaften mit Lewis-Säuren besitzt.*
- *Die ausgewählte Base sollte nur einen geringen sterischen Anspruch besitzen, da das Hydroxylamin in axialer Position zum Menthytring steht und es dadurch zu einer trans 1.3-diaxialen sterischen Wechselwirkung der axial stehenden Wasserstoffe und der Hydroxylamingruppe kommt. Außerdem dürfte der eingeführte Rest "R" auch durch sterische Effekte den Angriff der Base erschweren (Abb. III-12).*



14

Abb. III-12

Die aufgestellten Postulate sollten eine erfolgreiche Ringöffnungsreaktion begründen und werden durch die Ergebnisse der eigenen Diplomarbeit bestätigt, denn es erwies sich, daß durch Zugabe von Triethylamin oder Natriumhydrid mit  $MgI_2$  als *Lewis*-Säure zu dem **MMI**-Hydroxylamin **14a** keine Produktbildung zum offenkettigen Nitron **21a** erfolgt [68].  $Et_3N$  neigt anscheinend zur Komplexbildung mit der *Lewis*-Säure. Außerdem wäre es möglich, daß es durch die relativ geringe Basizität sowie den großen sterischen Anspruch von  $Et_3N$  gar nicht zu einer Deprotonierung des Hydroxylamins kommt.

Natriumhydrid ist die kleinste mögliche Base, so daß sterische Effekte hier vernachlässigbar sind. Das Gegenion der Base scheint bedeutender zu sein. Wahrscheinlich verhindert das Natriumion die Komplexbildung der *Lewis*-Säure an der Carbonylgruppe oder es lagert sich am **MMI**-Hydroxylaminooxanion **14a** an und erschwert dadurch einen "Push-Pull"-Mechanismus. Beide Effekte könnten sich möglicherweise addieren und so jegliche Bildung des Kettentautomeren **21a** verhindern (Abb. III-13).

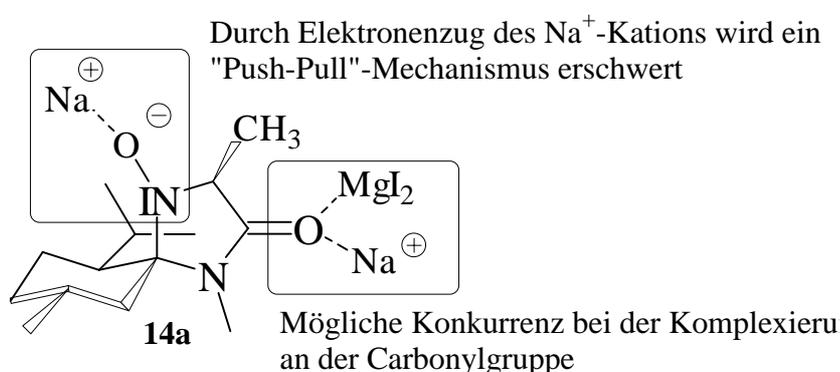


Abb. III-13

Außerdem stellt sich die Frage, ob basische Bedingungen für die Ringöffnung der **MMI**-Hydroxylamine **14** essentiell notwendig sind oder ob *Lewis*-Säuren alleine eine Ringöffnung induzieren können.

Zunächst wurde die Generierung des Kettentautomeren **21a** aus **14a** mit Hilfe verschiedener Basen, *Lewis*-Säuren und Lösungsmittel sowie unterschiedlicher Reaktionstemperaturen untersucht. Dabei stellte sich heraus, daß die Ringöffnung zum offenkettigen Nitron **21a** in unpolaren Lösungsmitteln wie Toluol mit verschiedensten Basen und *Lewis*-Säuren besser verläuft als in THF.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß mit sterisch gehinderten Basen die Deprotonierung des **MMI**-Hydroxylamins **14a** zum Oxoanion nicht vollständig verläuft. LDA greift beispielsweise partiell die  $\alpha$ -Position des **MMI**-Hydroxylamins **14a** an, die zu einer Teilepimerisierung am  $\alpha$ -Zentrum führt. Mit LDA als Base konnte kein Ringöffnungsprodukt identifiziert werden, sondern jeweils nur eine Nitronbildung **15a** sowie nicht umgesetztes Edukt. Während die Ringöffnung der **MMI**-Hydroxylamine **14** mit MeMgBr bei Raumtemperatur erfolgt, konnte dies bei den eingesetzten *Lewis*-Säuren und Basen zunächst nicht erreicht werden. Durch Temperaturerhöhung von Raumtemperatur auf Siedetemperatur konnte zumindest eine geringe Ringöffnung beobachtet werden.

Als beste Reaktionsbedingung zur Unterstützung der Ringöffnung konnten die *Lewis*-Säure MgBr<sub>2</sub>, die Base Kalium-*tert*-butylat und Toluol bei 110 °C identifiziert werden. Hier gelang es, eine quantitative Ringöffnung zum offenkettigen Nitron epimerisierungsfrei herzustellen. Unter analogen Bedingungen (mit Ausnahme der Reaktionstemperatur) gelang diese Reaktion mit gleich gutem Ergebnis auch bei Raumtemperatur, was zunächst überraschte.

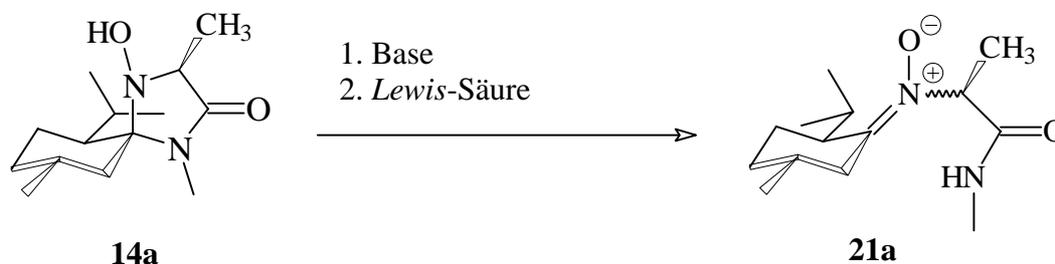
Anscheinend ist die Zusammenwirkung der Base, der *Lewis*-Säure und des Lösungsmittels so gut, daß - ähnlich wie beim *Grignard*-Reagenz - keine störenden Effekte, wie auf Seite 34 beschrieben, auftreten (Tab. III-5).

Damit ist es gelungen, den von dem *Grignard*-Reagenz ausgeübten Effekt der Ringöffnung der Hydroxylamine **14** zu den Kettentautomeren **21** mit einer herkömmlichen Base und der *Lewis*-Säure MgBr<sub>2</sub> und einem unpolaren Lösungsmittel (Toluol) zu erreichen.

Das Erreichen dieses Ergebnisses verifiziert die auf S. 33 aufgestellte Arbeitshypothese.

Beim Einsatz von *Lewis*-Säuren ohne Zugabe von Basen kann zwar meistens eine Ringöffnung mittels DC-Analytik festgestellt werden, doch liegt sie i.d.R. unterhalb der NMR-spektroskopischen Nachweisgrenze. Die Reaktion zum Kettentautomeren **21a** erwies sich nur mit BF<sub>3</sub>-Etherat in THF bei Raumtemperatur als zufriedenstellend. Die Aufarbeitung zum freien offenkettigen Nitron **21a** ist aufwendiger als die Ringöffnung mit MeMgBr, da eine Komple-

xierung des sich bildenden Amids mit  $\text{BF}_3$  stattfindet und deswegen erst eine Umkomplexierung mit TMEDA erfolgen muß. Des weiteren entstehen bei dieser Reaktion eine Reihe nicht identifizierbarer Nebenprodukte. Die Ergebnisse der Experimente zur Generierung des offenkettigen Nitrons **21a** sind in Tab. III-5 vollständig zusammengestellt:



<i>Lewis-Säure</i>	<i>Base</i>	<i>Temperatur</i>	<i>Lösungs- mittel</i>	<i>Produkt- bildung***</i>
$\text{MgI}_2$	NaH	RT	THF	-- [68]
$\text{MgI}_2$	$\text{Et}_3\text{N}$	RT	THF	-- [68]
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	LDA	$-78\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	--
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	LDA	$-78\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	Toluol	--
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	KO <i>t</i> Bu	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	< 2.5 %
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	NaH	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	--
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	KO <i>t</i> Bu	$0\text{ °C} \rightarrow \text{Rückfluß}$	THF	8 %
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	KO <i>t</i> Bu	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	Toluol	87 %
$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$	KO <i>t</i> Bu	$0\text{ °C} \rightarrow \text{Rückfluß}$	Toluol	71 %
$\text{MgClO}_4$	KO <i>t</i> Bu	RT	THF	--
$\text{LiClO}_4$	KO <i>t</i> Bu	RT	THF	--
LiBr	KO <i>t</i> Bu	RT	THF	--
$\text{TiCl}_4$	--	$-78\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	< 2.5 %
$\text{BBr}_3$	--	$-78\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	< 2.5 %
$\text{Et}_2\text{AlCl}$	--	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	< 2.5 %
$\text{Et}_2\text{AlCN}$	--	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	< 2.5 %
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	--	$0\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$	THF	ca 50 % (+ Neben- produkte)

**Tab. III-5**

\*\*\* Die Produktbildung wurde durch Integration charakteristischer Signale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt (siehe Seite 26 und 27).

### 1.3 Versuche zur Darstellung von 21a mit lithiumorganischen

#### Reagenzien

Lithium und Magnesium sind Metalle mit ähnlichen elektronischen Eigenschaften. Die soge-

nannte „Querbeziehung“ zwischen Lithium und Magnesium im Periodensystem wurde frühzeitig erkannt [79].

Die Gemeinsamkeiten ihrer Eigenschaften lassen sich auch auf metallorganische Reagenzien und Reaktionen übertragen [80]. Da die Elektronegativität der beiden Metalle nur 0.3 Punkte voneinander abweicht (EN nach *Pauling* Li: 1.0; Mg: 1.3), bilden beide Metalle kovalente metallorganische Verbindungen mit zwei Elektronen-Mehrzentrenbindungen aus [80].

Lithiumorganyle LiR ähneln somit in ihrem Verhalten den *Grignard*-Reagenzien RMgX und sollten deshalb ebenfalls eine Ringöffnung von **14a** gestatten. Da Lithiumorganyle jedoch reaktiver<sup>8</sup> sind und deswegen eher zu Nebenreaktionen neigen, muß aber die Möglichkeit der Epimerisierung in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylfunktion in Erwägung gezogen werden.

Bei der Umsetzung von **14a** mit Methyllithium (2 äq.) [68] entsteht jedoch nicht wie erwartet als Hauptprodukt das offenkettige System **21a**. Im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum können nur Spuren dieser Verbindung nachgewiesen werden. Als Hauptprodukt (60 %) <sup>9</sup> entsteht vielmehr das MMI-Imin **16a** neben einer Reihe nicht identifizierbarer Produkte.

Dieser Vorgang überrascht, da das acideste Proton das H-Atom am Hydroxylamin des MMI-System ist. Unter diesen Voraussetzungen ist nach Deprotonierung an dieser Stelle eine Eliminierung zum Imin **16a** unmöglich, da ein Oxyanion nicht als Abgangsgruppe fungieren kann. Auch eine zweite Deprotonierung,  $\alpha$ -ständig zur Carbonylfunktion, ist bei 2 äq. Methyllithium wahrscheinlich. Aus dieser Zwischenstufe kann keine Eliminierung zum Imin **16a** erfolgen. Dieser Vorgang ist also nur dadurch zu erklären, daß es bei der Aufarbeitung mit ges. Ammoniumchloridlösung zu einer Eliminierung von Wasser kommt (Abb. III-14, siehe auf der folgenden Seite). Jedoch reicht gesättigte Ammoniumchloridlösung nicht aus, um **14a** direkt in **16a** zu überführen.

Mit *n*-BuLi wird ein ähnliches Ergebnis erhalten, so daß man von ähnlichen Verhältnissen ausgehen kann.

Vergleicht man dieses Ergebnis genau mit der Ringöffnung des MMI-Hydroxylamins **14a** mittels *Grignard*-Reagenz, so liegt beim *Grignard*-Reagenz die *Lewis*-Säure MgBr<sub>2</sub> im *Schlenk*-Gleichgewicht vor, während beim Lithiumorganyl nach Deprotonierung des Hydroxylamins **14a** das Lithium als Kation vorliegt und sich bevorzugt am Oxoanion anlagern sollte. Dadurch sollte sich eine "Push-Pull"-Situation nicht ausbilden können und so die Ringöffnung inhibiert werden.

<sup>8</sup> Diese Aussage sollte jedoch nicht verallgemeinert werden und ist vom reagierenden System abhängig [80].

<sup>9</sup> Der Umsatz wurde durch Integration charakteristischer Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt.

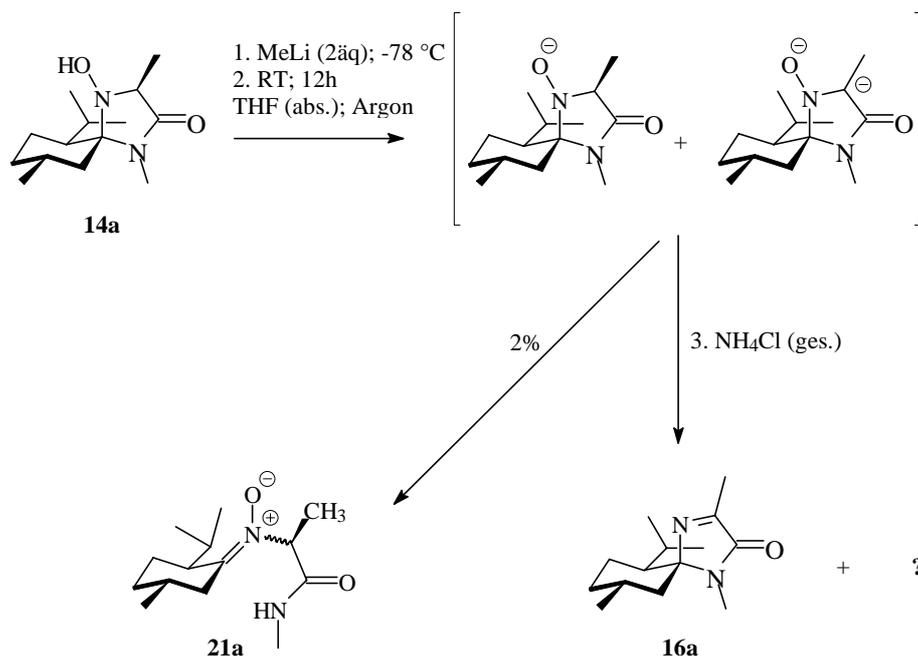
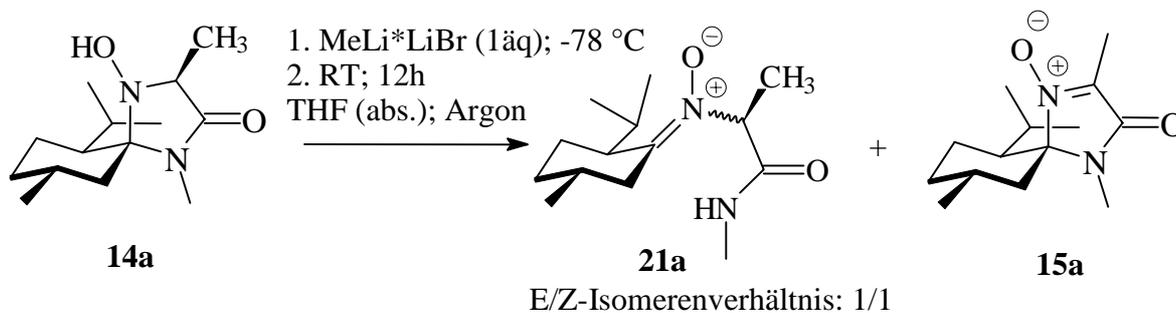


Abb. III-14

Nach dieser theoretischen Beschreibung sollte es aber möglich sein, durch Zugabe einer *Lewis*-Säure mit dem Lithiumorganyl eine Ringöffnung zum offenkettigen Nitron **21a** zu induzieren. Mit Zugaben von 1 äq. eines Methylolithium-Lithiumbromid-Komplexes kann tatsächlich eine Ringöffnung zum Kettentautomerem **21a** mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden (Abb. III-15). Hauptsächlich wird jedoch das **MMI**-Nitron **15a** isoliert. Eine mechanistische Erklärung dafür ist derzeit nicht möglich.



Umsatz (laut NMR-Spektroskopie): **21a**: 11 %; als Hauptprodukt konnte **15a** identifiziert werden

Abb. III-15

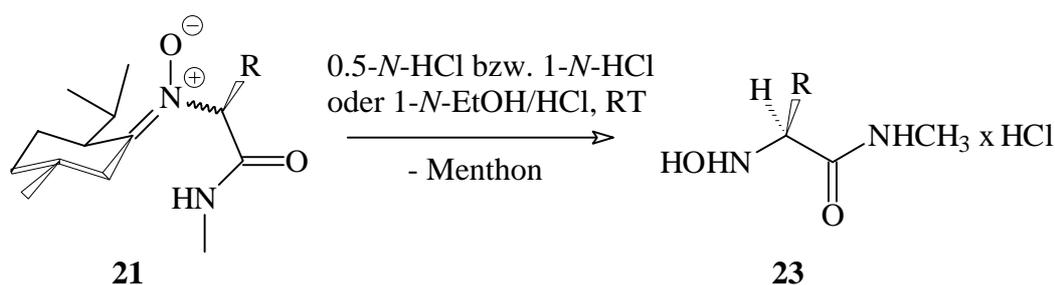
## 2. Untersuchungen zur Freisetzung von $\alpha$ -L-N-Hydroxy-aminosäuremethyleniden

### 2.1 Hydrolyse der Kettentautomere **21** zu $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethyleniden

Die Kettentautomere **21a-c** können erwartungsgemäß leicht mit 0.5-N-HCl bzw. 1-N-HCl bei Raumtemperatur über Nacht schonend hydrolysiert werden, wie in vorherigen [43; 65] und eigenen Arbeiten [68] beschrieben wurde.

Das offenkettige Nitron **21d** hydrolysiert unter diesen Bedingungen nicht. Durch Aufnahme des Kettentautomeren **21d** in 1-N-ethanolischer-HCl verläuft die Hydrolyse bei Raumtemperatur jedoch sehr rasch. Die Anwendung dieser Bedingungen bei den übrigen Kettentautomeren **21a-c** gelingt ebenso gut und kann deshalb als Alternativmethode zur Hydrolyse der offenkettigen Nitrone **21** angewendet werden<sup>10</sup>.

Die Ergebnisse der Freisetzung der  $\alpha$ -N-Hydroxy-aminosäuremethylenide sind in Tabelle III-6 zusammengefaßt:



R	Me	Et	i-Pr	tert-Butyl
23	a	b	c	d
Ausbeute	93 % [65] [68]	94 % [68]	97 % [65] [68]	83 %

Tab. III-6

Die Freisetzung der  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethylenide **23** aus den Kettentautomeren **21**

verläuft ohne Racemisierung. Eine ausführliche Darstellung der Bestimmung der optischen Reinheit bzw. der Enantiomerenreinheit dieser Substanzklasse erfolgt in Kapitel III-2.3.

## 2.2 Untersuchungen zur Freisetzung der $\alpha$ -L-Hydroxyaminosäuremethyamide **23** ausgehend von den MMI-Hydroxylaminen **14**

*Brinkmann* versuchte, das MMI-Methylhydroxylamin **14a** unter sauren Bedingungen zum L-N-Hydroxyalaninhydrochlorid **22a** zu hydrolysieren [63]. Die Versuche scheiterten aber an der Hydrolysebeständigkeit von **14a**. Unter drastischen Bedingungen trat zunehmend die Eliminierung der N-Hydroxygruppe in den Vordergrund, die zum MMI-Methylimin **16a** führte (Abb. III-16).

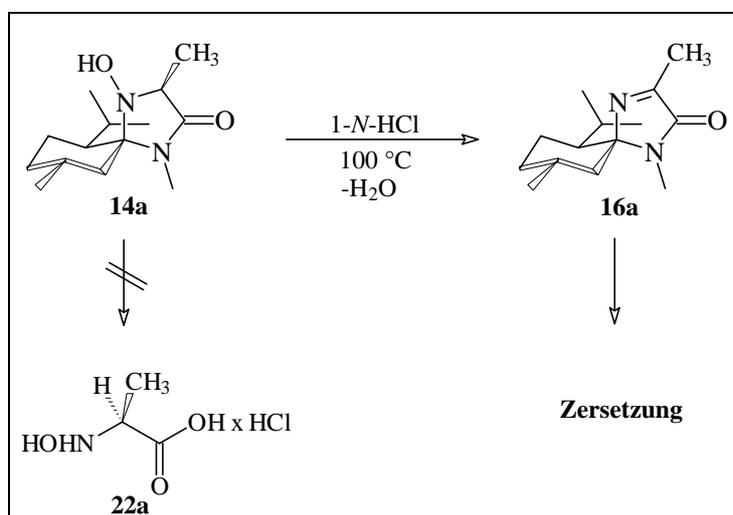


Abb. III-16

Bei Versuchen zur Benzylierung der Hydroxygruppe des MMI-Hydroxylamins **14a** unter Verwendung von Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat und Trifluormethansulfonsäure als Katalysator entsteht nicht, wie erwartet, das Benzyl- geschützte MMI-Hydroxylamin **58a** [81] (siehe Kap. III-7.1, Seite 83). Es entsteht vielmehr das Kettentautomere **21a** - wenn auch unvollständig - in einer Produkt-/Edukt-Verteilung von 1: 6.5 (**21a** / **14a**)<sup>11</sup> [68]. Die Reaktion ist ohne Zugabe des Benzylierungsreagenzes unter sonst gleichen Bedingungen reproduzierbar (Abb. III-17).

<sup>10</sup> Die erzielten Ausbeuten mit dieser Hydrolysemethode unterscheiden sich nicht von der bisherigen Methode unter Verwendung von 0.5-N-HCl.

<sup>11</sup> Das Produkt-/Edukt-Verhältnis wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt.

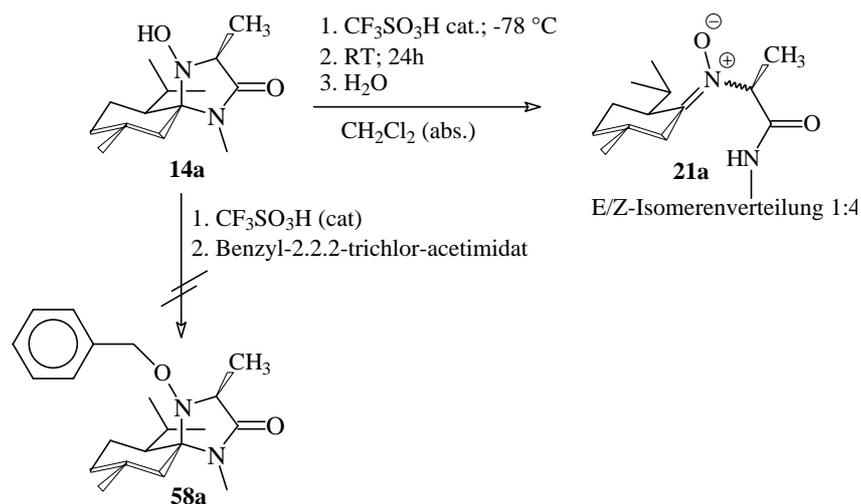
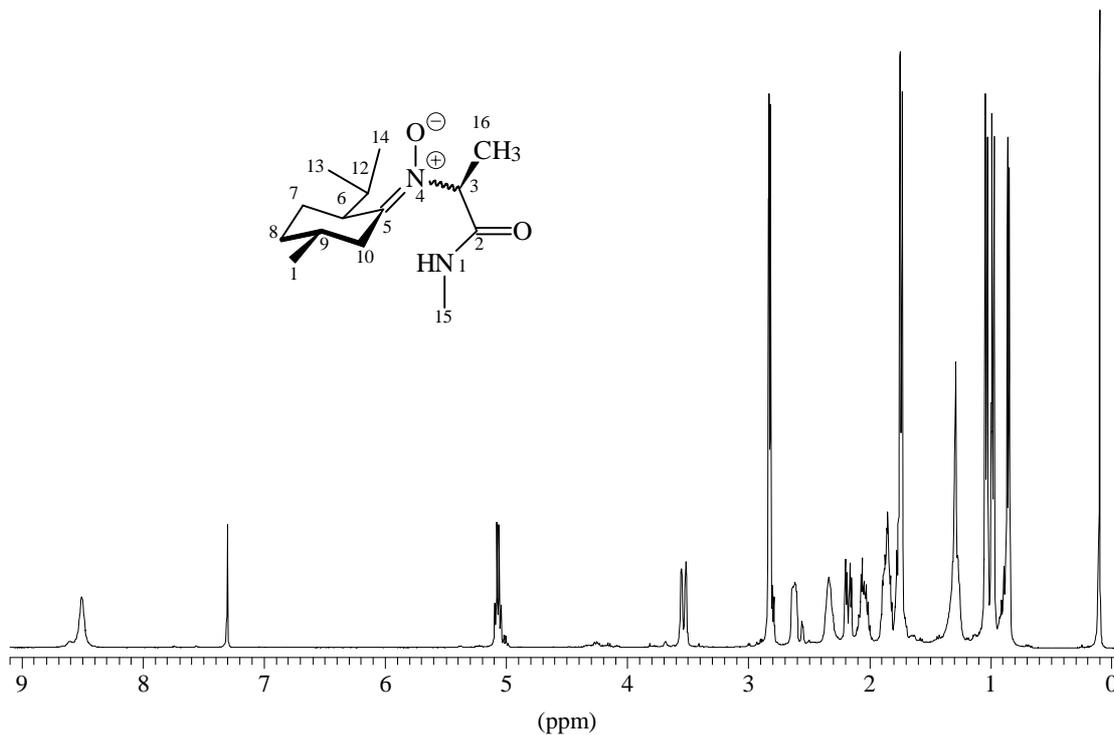


Abb. III-17

Angesichts dieses Hintergrundwissens sollte es möglich sein, Hydrolysebedingungen zu finden, unter denen die **MMI**-Hydroxylamine **14** direkt zu den  $\alpha$ -L-N-Hydroxyaminomethylamidmethylamiden hydrolysiert werden.

Tatsächlich kann bei Raumtemperatur nach sieben Tagen in gesättigter ethanolischer-HCl und 2-N-HCl (15:1) eine vollständige Umsetzung des **MMI**-Hydroxylamins **14a** zu dem  $\alpha$ -N-Hydroxyalaninmethylamid **23a** festgestellt werden. Mit Hilfe der DC-Analytik konnte nachgewiesen werden, daß die Hydrolyse des **MMI**-Hydroxylamins **14a** zu dem  $\alpha$ -N-Hydroxyalaninmethylamid **23a** über das Kettentautomere **21a** verläuft. Um diesen Umstand mit letzter Sicherheit zu belegen, wurde die Hydrolyse des Hydroxylamins **14a** in gesättigter absoluter ethanolischer-HCl durchgeführt. Dabei sollte, durch Fehlen von Wasser, die Reaktion auf der Stufe des offenkettigen Nitrons **21a** stehenbleiben.

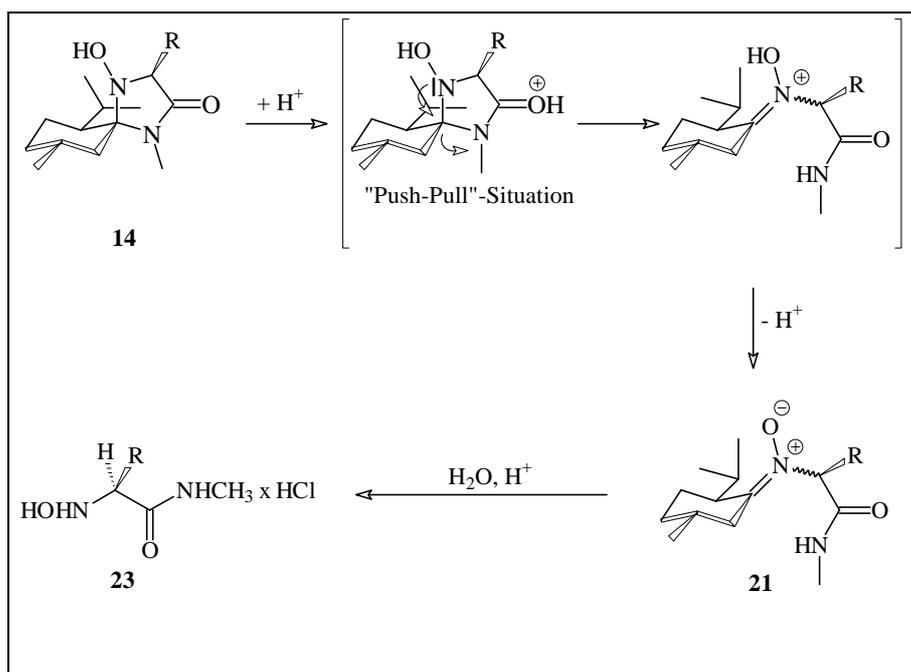
In der Tat konnte nach drei Tagen bei Raumtemperatur eine quantitative Ringöffnung des **MMI**-Hydroxylamins **14a** zum Kettentautomeren **21a** mittels NMR-Spektroskopie verifiziert werden (Abb. III-18).



**Abb. III-18:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts von **21a**

Aus den erhaltenen Ergebnissen ist der mögliche Mechanismus der Hydrolyse des **MMI**-Hydroxylamins **14a** zu dem  $\alpha$ -*N*-Hydroxyalaninmethylamid **23a** leicht ableitbar:

Zunächst sollte ein Angriff des Protons an die Carbonylgruppe der Verbindung **14** erfolgen, wie bereits bei den Ringöffnungsreaktionen mit *Grignard*-Reagenzien und *Meerwein*-Salz beschrieben wurde. Dabei bildet sich wahrscheinlich erneut eine "Push-Pull-Situation", die eine Ringöffnung zum offenkettigen Nitron **21** bewirkt, das anschließend zu den  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminsäuremethylamiden **23** hydrolysiert wird (Abb. III-19).

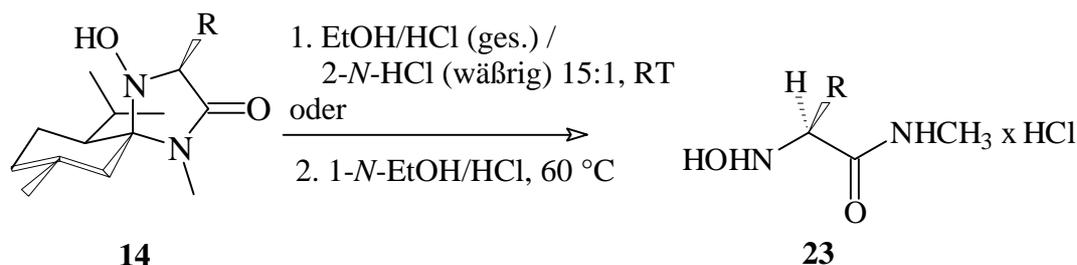


**Abb. III-19:** Möglicher Mechanismus der säureinduzierten Ringöffnung und Hydrolyse

Diese Hydrolysemethode ist ohne weiteres auf andere **MMI**-Hydroxylamine **14** als **14a** übertragbar. So ist es möglich, unter - bis auf eine andere Reaktionszeit - gleichen Hydrolysebedingungen (ges. EtOH/HCl und 2-N-HCl aq. RT) die jeweiligen  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** in guten chemischen Ausbeuten zu erhalten.

Der Nachteil dieser Hydrolysemethode ist die sehr lange Reaktionszeit. Sie liegt bei  $R = \text{tert Butyl}$  **14d** bei mehr als 35 Tagen und ist nicht akzeptabel. Aus diesem Grund wurden andere Hydrolysemethoden untersucht, welche die Reaktionszeit verkürzen, ohne daß Nebenreaktionen wie die Eliminierung der Hydroxylgruppe eintreten. Es stellte sich heraus, daß in einer 1-N-EtOH/HCl bei 60 °C die optimalen Hydrolysebedingungen realisiert werden konnten. Dabei ist zu beachten, daß die Reaktion sofort nach vollständigem Umsatz abgebrochen wird, da sonst Nebenproduktbildung eintritt. So wird laut DC-Analytik vermehrt nach quantitativer Hydrolyse des **MMI**-Hydroxylamins **14** ein Nebenprodukt detektiert.

Wird allerdings die Hydrolysereaktion der **MMI**-Hydroxylamine **14** rechtzeitig abgebrochen, entsteht kein Nebenprodukt. Außerdem kann keine Bildung von **MMI**-Imin **16**, die durch eine Wasserabspaltung durch Eliminierung der Hydroxylgruppe am **MMI**-Hydroxylamin **14** entstehen würde, nachgewiesen werden (siehe Abb. III-16, Seite 40). Daher ist diese Freisetzungsmethode gegenüber derjenigen bei Raumtemperatur wegen der entscheidenden Verkürzung der Reaktionszeit zu favorisieren. Die Ergebnisse der beiden Hydrolysemethoden sind in Tabelle III-7 zusammengefaßt:



R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl
<b>23</b>	a	b	c	d
<b>Reaktionszeit</b>	(1) 7 d (2) 12 h	(1) 6 d (2) 12 h	(1) 15 d (2) 20 h	(1) 37 d (2) 20 h
<b>Ausbeute</b>	(1) 99.5 % (2) 98 %	(1) 99 % (2) 98 %	(1) 86.5 % (2) 86 %	(1) 88 % (2) 90 %

Tab. III-7

Die Freisetzung der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** aus den **MMI**-Hydroxylaminen **14** verläuft ohne Racemisierung. Eine ausführliche Diskussion über die Bestimmung der optischen Reinheit bzw. der Enantiomerenreinheit dieser Substanzklasse erfolgt in Kapitel III-2.3.

### 2.3 Bestimmung der optischen Reinheit der $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23**

Eine direkte Bestimmung der Enantiomerenreinheit der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** gelang bisher noch nicht. Zunächst wurden die Drehwerte der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** bestimmt. Dabei wurde zuerst **23a** jeweils aus der Hydrolyse des Kettentautomeren **21a** und des **MMI**-Hydroxylamins **14a** dargestellt. Dann wurde **23a** jeweils aus den Hydrochloriden freigesetzt, um einen direkten Vergleich mit der optischen Reinheit des von *Ottenheim* [42a] beschriebenen Produkts zu erhalten.

Aus dem Vergleich der erhaltenen Drehwerte der beiden freigesetzten  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23a** und dem erzielten Drehwert von *Ottenheim* kann eine epimerisierungsfreie Hydrolyse aus dem Kettentautomere **21a** und dem **MMI**-Hydroxylamin **14a** angenommen werden. Der Drehwert des aus dem offenkettigen Nitron **21a** erhaltenen  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamids **23a** ist sogar höher als der von *Ottenheim* erzielte Wert. Die jeweiligen Drehwerte der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** sind in Tabelle III-8 dargestellt:



Da die Drehwerte bei den aus den Kettentautomeren **21** stammenden  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylenamiden **23** alle etwas höher liegen, können dadurch auch höhere Enantiomerenreinheiten angenommen werden<sup>12</sup>.

### 3. Versuche zur Darstellung der invertierten MMI-Hydroxylamine **24**

#### 3.1 Darstellung der substituierten MMI-Nitrone **15**

Der Zugang zu den substituierten MMI-Nitronen **15** wurde bereits von *Brinkmann* [63] durch Oxidation der MMI-Hydroxylamine **14** mit MCPBA als Oxidationsmittel mit sehr guten chemischen Ausbeuten beschrieben. *Vogt* [65] konnte dieses Verfahren auf eine Reihe von verschiedenen Derivaten von **15** ausdehnen. Neuerdings gelang es *Grundler* [67], durch eine radikalische Substitution an das MMI-Nitron **12** direkt einige substituierte MMI-Nitrone **15** in Anlehnung an ein Verfahren von *Yoshida* [82] und *Bernardi* [83] darzustellen. Dadurch konnte die Syntheseroute im Hinblick auf die vom MMI-Nitron **12** ausgehende Darstellung von  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren und zweitsubstituierten  $\alpha, \alpha'$ -Aminocarbonsäuren um einen Schritt verkürzt werden (Abb. III-20).

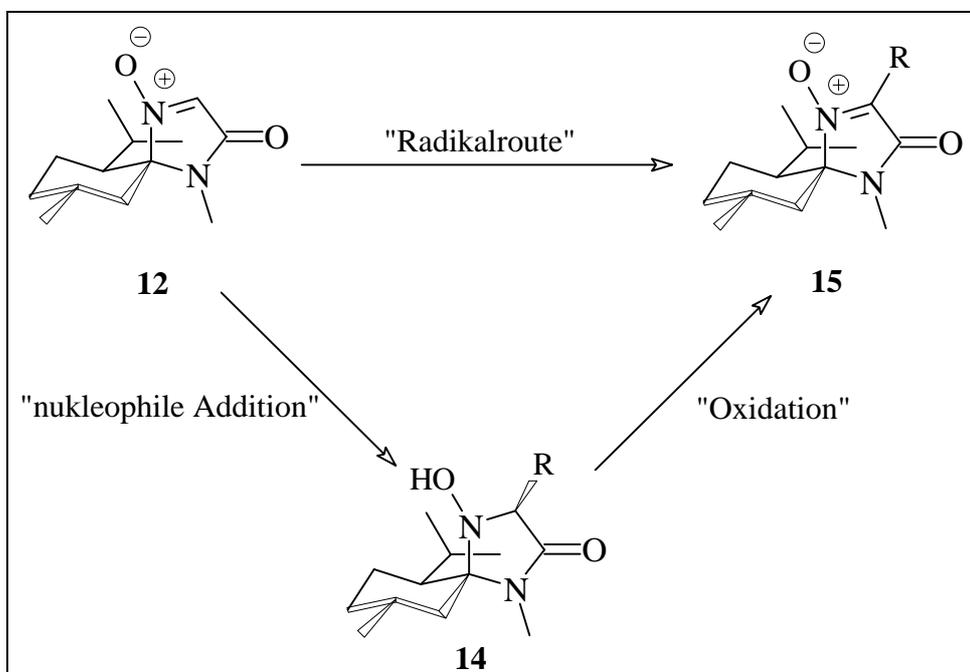


Abb. III-20

<sup>12</sup> Die Synthesesequenz, ausgehend vom MMI-Nitron **12**, zur Darstellung der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylenamide **23** wurde ohne Aufreinigungsschritte während der einzelnen Syntheseschritte vorgenommen, um eine repräsentative Aussage zur Güte des Syntheseverfahrens bzw. der Enantiomerenreinheiten zu erlangen.

Die Ergebnisse der radikalischen Substitution am **MMI-Nitron 12** sowie die Oxidation der **MMI-Hydroxylamine 14** sind in der Tabelle III-10 dargestellt:

R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl
<b>15</b>	a	b	c	d
<b>Eingesetzte Carbonsäuren</b>	--	Propionsäure	Isobuttersäure	Pivalinsäure
<b>Ausbeute</b> (nach PSC!)	--	45 %	48 %	68 %
<b>Ausbeute</b> (Oxidation der Hydroxylamine)	92 %	98 %	88 %	92 %
<b>Gesamtausbeute</b> Nach 2 Stufen (Nukleophile Addition/ Oxidation)	90 %	97 %	35 %	87 %

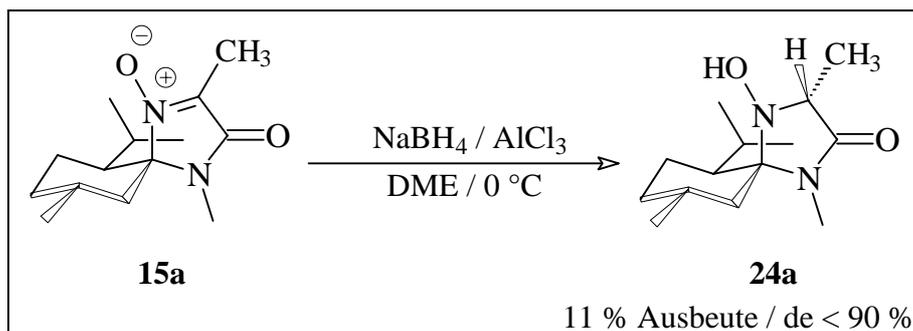
**Tab. III-10**

Die radikalische Addition an das **MMI-Nitron 12** ist allerdings mit diversen Nachteilen behaftet. Jedoch wird an dieser Stelle auf ihre intensive Erörterung verzichtet und auf Kapitel III-4.2 verwiesen, in dem sie detailliert behandelt werden.

### 3.2 Versuche zur Darstellung der invertierten **MMI-Hydroxylamine 24**

Die Reduktion des **MMI-Nitrons 15a** mit Metallhydriden durch einen "Vorderseitenangriff" an das **MMI-System 15a** wurde schon von *Brinkmann* [63] bearbeitet. Er nahm an, daß durch aprotische Reaktionsbedingungen (Dimethoxyethan) [84] mit einer Lewis-Säure (wasserfreies  $\text{AlCl}_3$ ) zur Aktivierung des **MMI-Nitron 15** und  $\text{NaBH}_4$  als Reduktionsmittel optimale Umsätze sowie Diastereoselektivitäten erzielt werden können.

Das Ergebnis war ernüchternd. Es konnten weder hohe chemische Umsätze (11 % Ausbeute) noch hohe Diastereoselektivitäten erzielt werden (Abb. III-21). Nur durch Umkristallisation konnte **24a** diastereomerenrein erhalten werden.



**Abb. III-21**

Aufgrund dieser Tatsache war die Suche nach neuen Reduktionsbedingungen zur

stereochemisch eindeutigen Synthese von den Hydroxylaminen **24** im Hinblick auf die Darstellung von  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren und  $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminocarbonsäuren essentiell.

### 3.2.1 Versuche zur Darstellung der invertierten MMI-Hydroxylamine **24** mittels katalytischer Hydrierung

Zahlreiche asymmetrische katalytische Hydrierungen von C-N-Doppelbindungssystemen sind heute bekannt [85]; in erster Linie wurden Ketimine untersucht. Die katalytische Hydrierung der MMI-Nitronen **15** sollte genauso wie bei der Reduktion mit Metallhydriden diastereoselektiv durch einen Vorderseitenangriff verlaufen. Als erwartete Nebenreaktion könnte aber, nach der Reduktion des Nitrons, eine Desoxygenierung der entstandenen Hydroxylamine **24** zu den invertierten sekundären Aminen **18** ablaufen, wie von *Vogt* beschrieben [65].

Mit Hilfe des *Pearlman's* Reagenz [ $\text{Pd}(\text{OH})_2$  auf Aktivkohle] kann tatsächlich nach drei Tagen ein Substanzgemisch identifiziert werden, welches das zuvor Beschriebene bestätigt. Die Verbindungen **15a**, **24a** und **18a** wurden in einem Verhältnis von 1/1/1 isoliert (Abb. III-22).

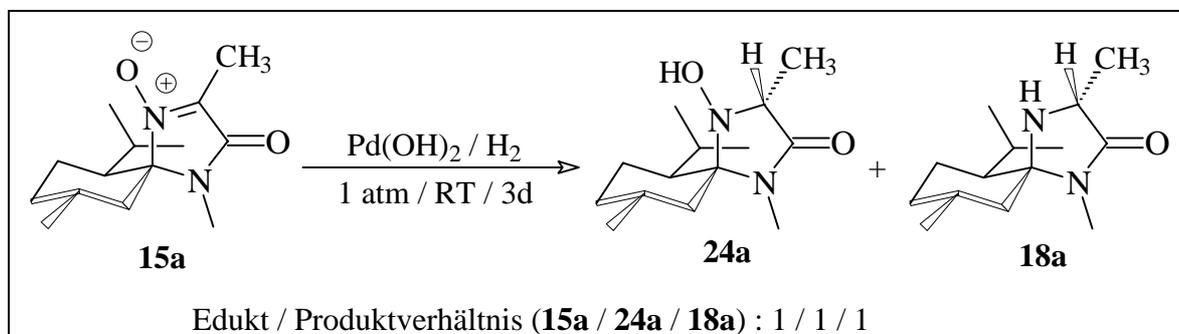


Abb. III-22

Der stereochemische Verlauf dieser Reaktion läßt sich durch Vergleich der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der gebildeten Produkte **24a** und **18a** mit denen aus einer Alkyladdition an das Nitron **12** hergestellten Systeme **14a** und **19a** sowie durch Heranziehen von Vergleichsspektren von **24a** und **18a** (aus Arbeiten von *Vogt* [65] und *Brinkmann* [63]) verifizieren. In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der beiden Diastereomere **14a** und **24a** unterscheiden sich hauptsächlich die Verschiebungen dreier Wasserstoffe: des  $\alpha$ -Protons, des äquatorial ständigen Menthylprotons an (C-10) und des axial stehenden Menthylprotons (C-6). Die Signale der beiden Erstgenannten werden im neuen *R*-Produkt um 1.0 ppm bzw. 0.05 ppm hochfeldver-

schofen, während der axial ständige Wasserstoff der chiralen Hilfsfunktion eine Entschirmung um 0.37 ppm erfährt. Die beiden diastereomeren Amine **18a** und **19a** unterscheiden sich in der chemischen Verschiebung des  $\alpha$ -Protons im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum um 0.1 ppm (**18a**: 3.57 ppm; **19a**: 3.47 ppm). Ein zweites Unterscheidungsmerkmal ist die chemische Verschiebung des C-10 Kohlenstoffs des Menthylrestes im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum. Hier ist das *R*-Produkt um 5.44 ppm gegenüber dem *S*-Produkt hochfeldverschoben (**18a**: 42.91 ppm; **19a**: 48.35 ppm). Dieses Ergebnis der diastereoselektiven Reduktion (Inversion am C-3) des **MMI**-Nitrons **15a** sowie gleichzeitige Desoxygenierung des erhaltenen **MMI**-Hydroxylamins **24a** zu dem sekundären **MMI**-Amin **18a** stellt eine sehr interessante Möglichkeit mit hohem Potential zur Synthese von  $\alpha$ -D-Aminocarbonsäuren, ausgehend von substituierten Nitronen des Typs **15**, dar und wird ausführlich in Kapitel III-4.2.1 auf Seite 62 behandelt.

Zur quantitativen Darstellung der Hydroxylamine **24** eignet sich diese Methode jedoch nicht, da auch bei Variation der Katalysatoren immer mit dem Desoxygenierungsprodukt gerechnet werden muß. Aus diesem Grunde wurden diesbezüglich weitere Untersuchungen unterlassen.

### 3.2.2 *Versuche zur Darstellung der invertierten MMI-Hydroxylamine 24 mittels Metallhydriden*

*Brinkmanns* Versuch, unter den von ihm entwickelten Reaktionsbedingungen eine quantitative Reduktion des Nitrons **15a** diastereomerenrein zu erreichen, scheiterte [63]. Versuche der Reduktion von **15a** mit  $\text{LiAlH}_4$  (4 äq.) und gebremsten Lithiumaluminiumhydriden ( $\text{HLi-Al(OEt)}_3$ , 4 äq.) in THF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bzw.  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  mißlingen, da eine quantitative Zersetzung des Nitrons **15a** zu Menthon stattfand. Durch Einsatz eines halben Äquivalents  $\text{LiAlH}_4$  bei  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  konnte zwar die Zersetzung des **MMI**-Nitrons **15a** verhindert werden, doch verlief hier die Reduktion nicht quantitativ. Stereochemisch war sie aber zu dem gewünschten Hydroxylamin **24a** in einem Edukt-/Produktverhältnis von 2:1 eindeutig.

Nach *Brinkmanns* [63] Argumentation ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich, da es bei der Reduktion des Nitrons **15a** zu Selbstassoziationen bzw. Wasserstoffbrückenbindungen des gebildeten Hydroxylamins **24a** und dem Edukt **15a** kommt und so die vollständige Reduktion erschwert bzw. unterbunden wird. Daher sollte durch Auswahl eines protischen Lösungsmittels bei der Reduktion mit Metallhydriden eine Selbstassoziation von Edukt/Produkt vermieden werden. Ob eine Lösungsmittelassoziation mit dem Nitron **15a** eine Reaktivitätsinhibierung bewirkt, kann nicht vorhergesagt werden.

Tatsächlich findet mit Hilfe von  $\text{NaBH}_4$  (6 äq.) in EtOH bei  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  eine stereochemisch

eindeutige Reduktion sowie eine quantitative Umsetzung zum gewünschten **MMI-Hydroxylamin 24a** statt.

Die Anwendung dieser schonenden Reduktionsmethode auf andere substituierte Nitrone **15a** kann nicht verallgemeinert werden. Zwar gelingt die diastereomerenreine Reduktion des Ethyl-Nitrons **15b** unter den gleichen Reaktionsbedingungen zum Hydroxylamin **24b** quantitativ, doch ist hier schon das Limit dieser Reduktionsmethode erreicht. Bereits bei der Reduktion des Nitrons **15c** (R = *i*-Pr) verläuft die Reaktion trotz eines Reagenzüberschusses von 20 äq. NaBH<sub>4</sub> nicht vollständig (Produkt-/Eduktverhältnis (laut <sup>1</sup>H-NMR) 7.7 : 2.4).

Erst durch einen Wechsel des Hydridreagenzes von NaBH<sub>4</sub> zu LiBH<sub>4</sub> gelingt eine vollständige und stereochemisch saubere Reduktion des **MMI-Nitrons 15c** zu dem **MMI-Hydroxylamin 24c**.

Alternativ entwickelte *Grundler* [67] eine Reduktionsmethode der substituierten Nitrone **15** mit LiAlH<sub>4</sub> in Diethylether bei Raumtemperatur. Ihm gelang es, die Nitrone **15c** (R = *i*-Pr), **15d** (R = *tert*-Butyl) und **15e** (R = Adamantyl) stereochemisch eindeutig zu reduzieren. Dies war insbesondere für die Reduktion des **MMI-Nitrons 15d** wichtig, da sich das Nitron nicht mit LiBH<sub>4</sub> als Reduktionsmittel zu dem Hydroxylamin **24d** reduzieren ließ.

Zunächst ließ sich diese Reduktionsmethode der substituierten Nitrone **15c** und **15d** nicht reproduzieren, allerdings ohne daß ein plausibler Grund dafür erkennbar war. Offenbar waren die Reaktionsbedingungen mit LiAlH<sub>4</sub> zu drastisch, da sich die beiden Nitrone vollständig zersetzten.

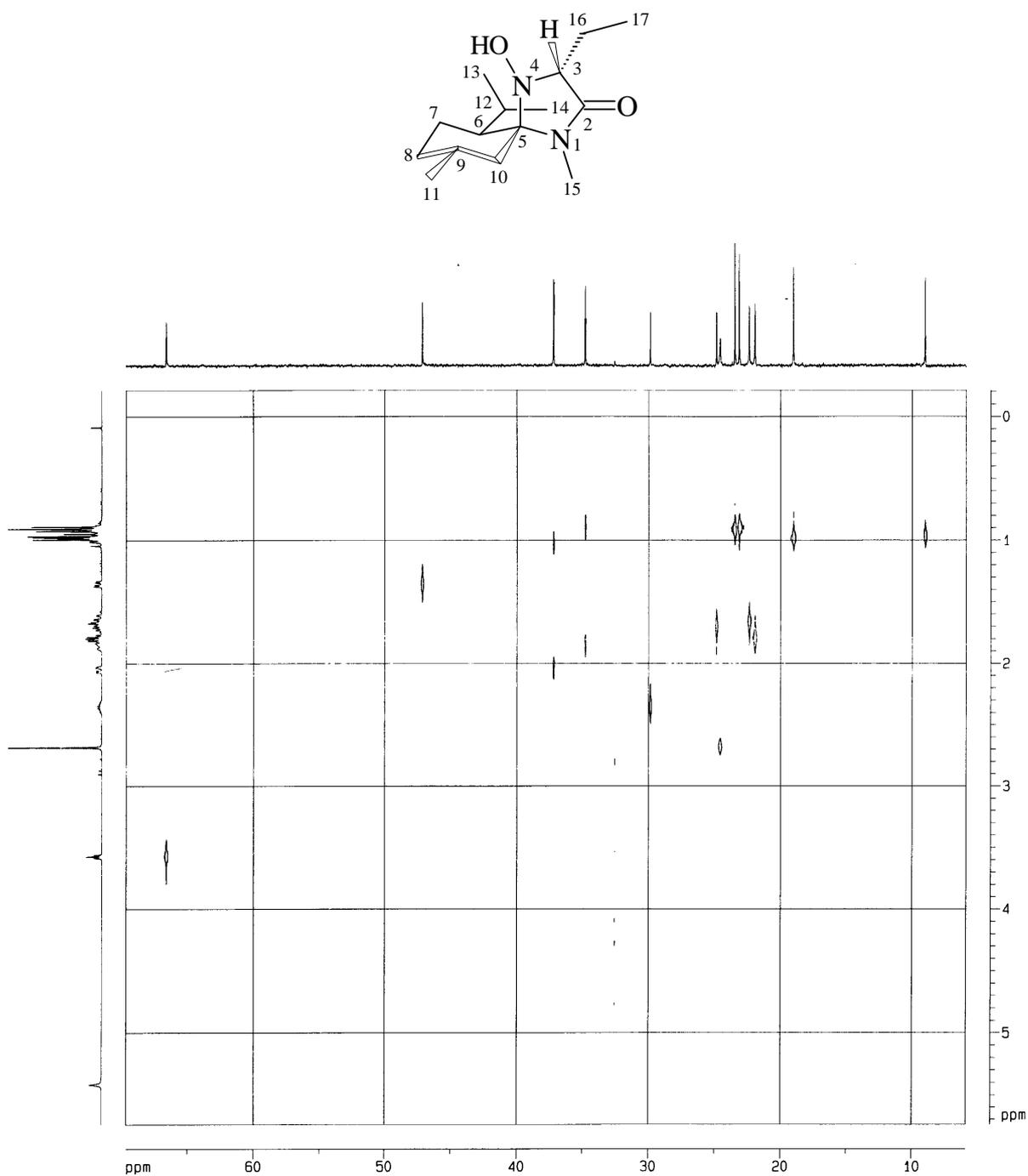
Erst durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 0 °C während der gesamten Reaktionsdauer konnten die **MMI-Hydroxylamine 24c** und **24d** analysen- und diastereomerenrein kristallin sowie in guten chemischen Ausbeuten erhalten werden.

Die stereochemische Eindeutigkeit dieser Reduktionsmethoden ließ sich, wie im Kapitel III-3.2.1 beschrieben, durch den Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der invertierten (3R)-Hydroxylamine **24** mit denen der (3S)-Hydroxylamine **14** verifizieren.

Im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-korrelierten NMR-Spektrum von **24b** können sehr leicht Strukturelemente zugeordnet werden:

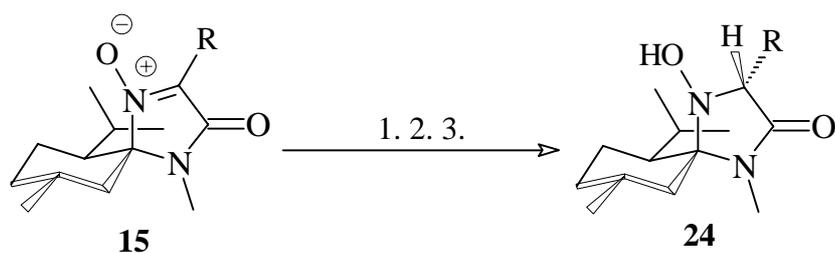
Die genaue Zuordnung des C-3 Kohlenstoffs zu dem entsprechenden α-Proton am C-3 ist trivial. Die chemische Verschiebung des C-3 liegt im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bei 66.59 ppm und beim <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bei 3.57 ppm mit einer Kopplung von <sup>3</sup>J = 4.68 Hz. Schwieriger ist die Zuordnung der C-6, C-9, und C-10 Kohlenstoffe zu entsprechenden Protonen. So gehört das Dublett von Dubletts bei 1.35 ppm zum axial ständigem Proton am C-6 Kohlenstoff bei

47.59 ppm. Weiterhin kann eindeutig nachgewiesen werden, daß das Multiplett bei 2.34 ppm vom axial ständigem Proton am C-9 Kohlenstoff (29.86 ppm) gehört. Außerdem kann dokumentiert werden, daß das Doppelmultiplett (2.03 ppm) die CH<sub>2</sub>-Gruppe am C-10 Kohlenstoff (37.22 ppm) darstellt (Abb. III-23).



**Abb. III-23:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR-korreliertes Spektrum von **24b**

Die Ergebnisse der diastereoselektiven Reduktion der **MMI**-Nitrone **15** zu den **MMI**-Hydroxylamine **24** sind in Tabelle III-11 zusammengefaßt:



1.) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 0 °C → RT; 2.) LiBH<sub>4</sub>, THF (abs.), 0 °C → RT;  
3.) LiAlH<sub>4</sub>, THF (abs.), 0 °C

R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl
<b>24</b>	a	b	c	d
<b>Ausbeute</b>	96 % (1)	94 % (1)	86 % (2) 97 % (3)	97 % (3)
<b>de %*</b>	> 95	> 95	> 95	> 95

**Tab. III-11**

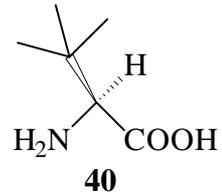
\* Bestimmung der Diastereomerenreinheit durch Integration von charakteristischen Signalen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum

## 4. Darstellung von $\alpha$ -D-*tert*-Leucin

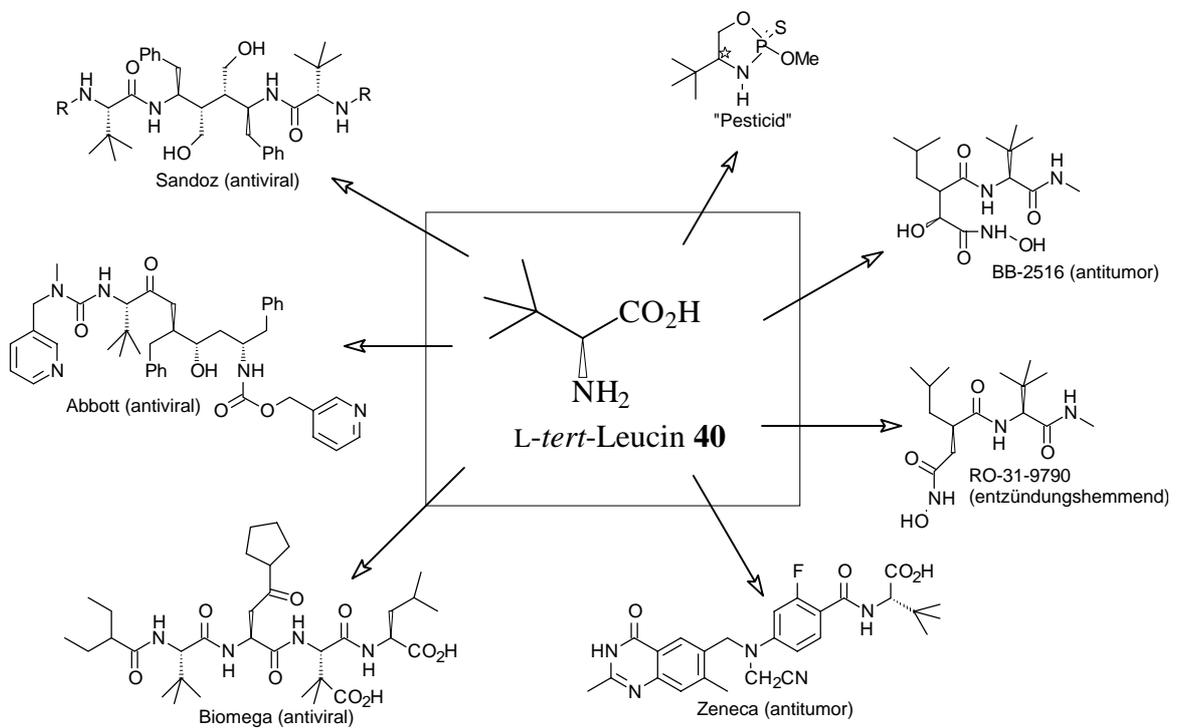
*tert*-Leucin zählt zu den nichtproteinogenen Aminosäuren (Abb. III-24 *L-tert*-Leucin **40**).

Allerdings findet man diese Aminosäuren in der Natur [86].

*Fusetani et al.* [86<sup>b-f</sup>] isolierten beide Enantiomere in Meeresschwämmen. Die Aminosäure *tert*-Leucin ist durch ihre besonderen Eigenschaften von hohem aktuellem Interesse für Wirkstoffforscher in bezug auf die Darstellung von neuen Medikamenten und Pflanzenschutzmitteln in verschiedensten Applikationen. Eine Auswahl jüngerer bedeutender Entwicklungen auf diesem Gebiet ist in Abb. III-25 dargestellt [87].

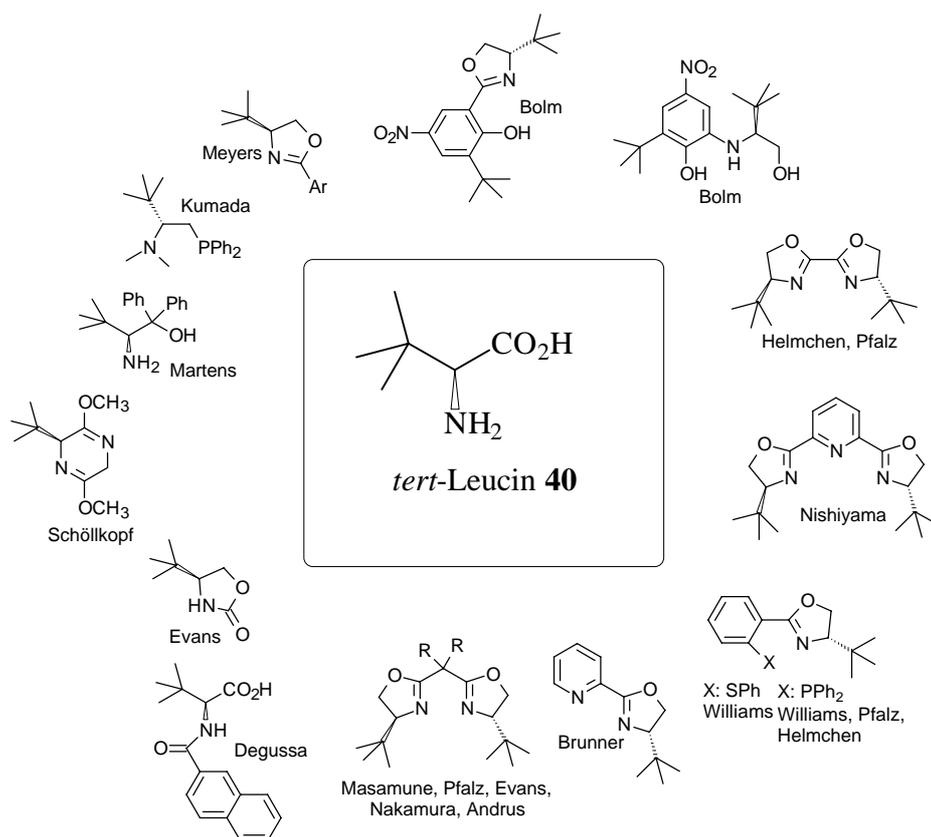


**Abb. III-24**



**Abb. III-25:** Entwickelte Wirkstoffe, in denen *L-tert*-Leucin inkorporiert ist<sup>13</sup>

Außerdem findet *tert*-Leucin aufgrund seiner interessanten sterischen Eigenschaften wachsende Anwendung als Templat in der asymmetrischen Synthese und Katalyse. Einige herausragende chirale Auxiliare, die in der asymmetrischen Synthese und Katalyse durch ihre hohe stereochemische Induktionen für Aufsehen sorgten, sind in Abb. III-26 aufgeführt [87; 89].



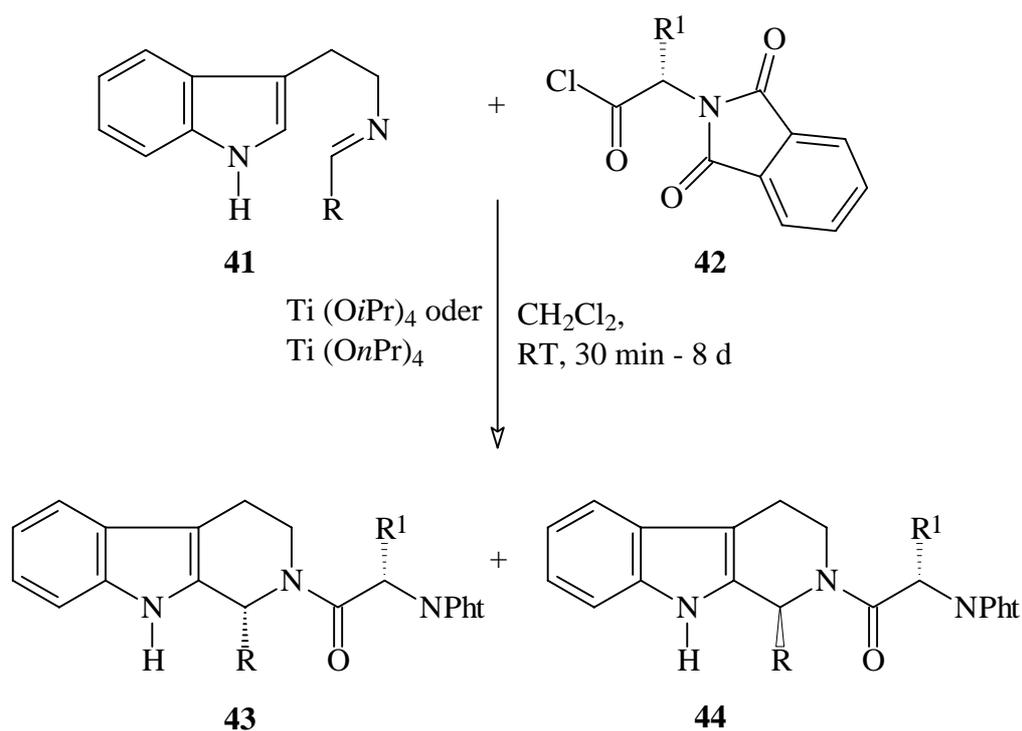
**Abb. III-26:** Chirale Auxiliare auf Basis von *tert*-Leucin

*Waldmann* [90] berichtet von einer außergewöhnlichen Anwendung von *tert*-Leucin als chiraler Hilfsgruppe bei einer asymmetrischen *Picet-Spengler*-Reaktion [91]. Diese Reaktion ist eine der wichtigsten Synthesemethoden der Heterocyclen- und Naturstoffchemie.

Bei Behandlung der von Tryptamin abgeleiteten *Schiff*-Basen **41** mit den *N,N*-Phthaloylgeschützten Aminosäurechloriden **42** in Gegenwart von Titanalkoxiden entstehen die gewünschten Tetrahydro- $\beta$ -carboline **43** und **44** glatt und in zufriedenstellenden Ausbeuten mit ausgezeichneter Diastereoselektivität. Dabei erzielte *Waldmann* mit Einsatz von *tert*-Leucin als chiraler Hilfsgruppe die größten Diastereoselektivitäten - teilweise größer 99:1 (**43:44**) -

<sup>13</sup> Weitere ausgewählte Beispiele siehe [88].

(Abb. II-27).



**Abb. III-27:** Asymmetrische *Picet-Spengler*-Reaktion mit *N,N*-Phthaloyl-*tert*-Leucin als chiraler Hilfsgruppe

Zunächst war jedoch die Anwendung von *tert*-Leucin in der Wirkstoffforschung sowie in der asymmetrischen Synthese durch die Problematik der leichten Darstellbarkeit dieser einfach aussehenden Verbindung in enantiomerenreiner Form limitiert. So gelang es nicht bzw. nur mit mäßigen Ausbeuten, *tert*-Leucin über Enolatchemie mit Hilfe von klassischen Glycinanionäquivalenten, wie den *Schöllkopf*- [92], *Evans*- [93], *Oppolzer*- [94] und *Seebach*-Systemen [95] sowie dem neuen herausragenden, auf Basis von Pseudoephedrin agierenden Glycinanion-äquivalent von *Myers* [96], enantiomerenrein zu generieren. Dies ist auf eine zu geringe Aktivität der *tert*-Butylhalogenide zurückzuführen. Zwar gelang *Kunz* [97] schon 1988 die Darstellung von beiden Enantiomeren in guten optischen Reinheiten mit Hilfe von Arabinopyranosylamin als chiraalem Auxiliär, allerdings ist dieses Verfahren hinsichtlich ökonomischer Gesichtspunkte der Darstellung von *D-tert*-Leucin fragwürdig.

*Corey* und *Link* entwickelten eine exzellente katalytische Methode zur Darstellung von *L-tert*-Leucin, ausgehend vom *tert*-Butyl-trichlormethylketon **45** unter Verwendung von Oxazaborilidin **46** als Katalysator [98] (Abb. III-28).

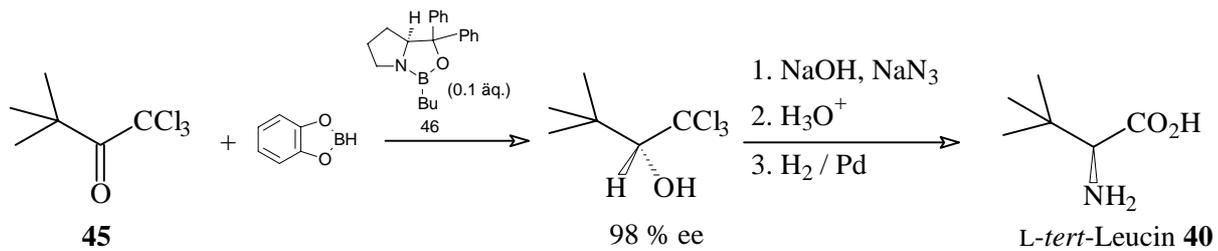


Abb. III-28

Weltweit beschäftigten sich viele Arbeitsgruppen mit der klassischen chemischen und biokatalytischen Synthese von optisch reinem *tert*-Leucin [89f.]. Jedoch gelang lange Zeit nicht die Entwicklung einer Methode, welche es ermöglicht, diese Aminosäure in Kilogramm-mengen wirtschaftlich darzustellen.

Erst kürzlich konnte die Arbeitsgruppe *Drauz* (DEGUSSA AG) [99] eine chemoenzymatische Synthese von *L-tert*-Leucin durch eine enzymatische reduktive Aminierung mit dem Cofaktor NADH aufzeigen, wobei der Cofaktor, nach einem Verfahren von *Wandrey* und *Kula* [100], regeneriert wird (Abb. III-29). Mit diesem Verfahren gelang erstmals die industrielle Darstellung von *L-tert*-Leucin mit hohen chemischen Ausbeuten und optischen Reinheiten (> 99.5 % ee). Außerdem ist anzumerken, daß mit Trimethylpyruvat ein sehr preisgünstiger industrieller Grundstoff als Ausgangsverbindung zur Verfügung steht.

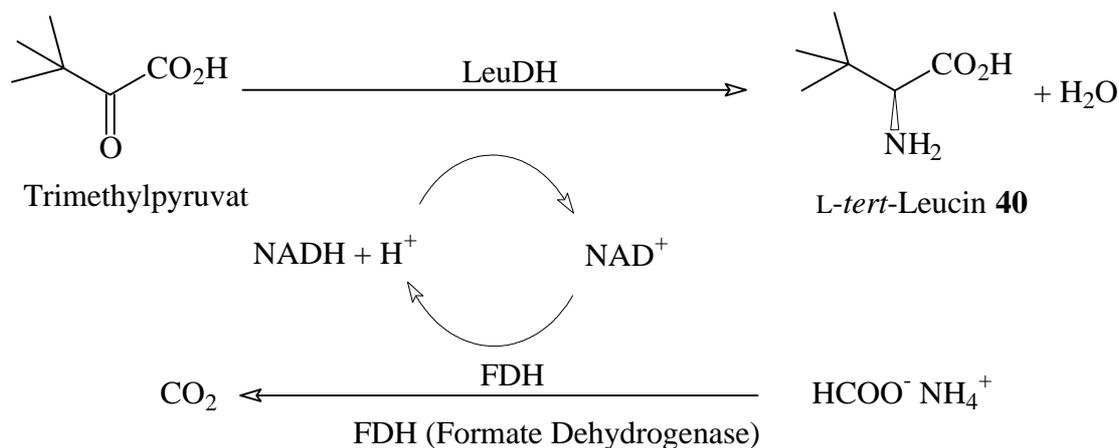
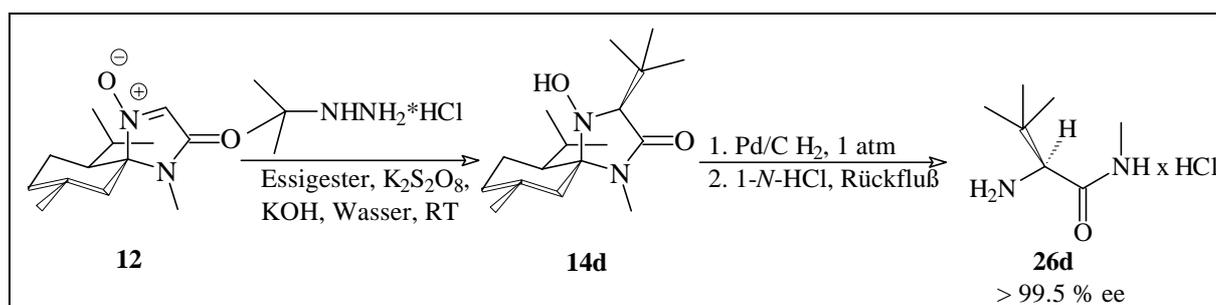


Abb. III-29

Mit dem von *Brinkmann* entwickelten **MMI-Nitron 12** steht ein Glycin-Kation-Äquivalent zur Verfügung, mit dem eine Vielzahl von  $\alpha$ -Aminosäuren herstellbar sind [63; 65].

Schon *Vogt* gelang der Zugang zu *tert*-Leucin-Methylamid mit einer Addition von *tert*-Butyllithium an das Nitron **12**. Diese Reaktionsmethode konnte allerdings bei einem Großversuch bei der DEGUSSA AG nicht überzeugen, da eine Reihe von Nebenprodukten entstanden. *Hahn* beseitigte in seiner Diplomarbeit zwar dieses Problem, doch war dazu ein großer apparativer Aufwand nötig, so daß dieses Verfahren nicht für die Darstellung von größeren Mengen *tert*-Leucin geeignet ist. *Kirschbaum* [73] gelang kürzlich die Entwicklung einer Methode, mit der man in der Lage ist, die *tert*-Butylgruppe quantitativ diastereomerenrein an das Nitron **12** zu addieren. Bei einem Großversuch im Rahmen der Ausarbeitung eines Patentes [101] mit der DEGUSSA AG konnte das Potential dieses Verfahren demonstriert werden (Enantiomerenreinheit des dargestellten *tert*-Leucinmethylamid > 99.5 % ee); (Abb. III-30). Das Verfahren stellt eine direkte Konkurrenz zur chemoenzymatischen Methode von *Drauz* dar.



Durch Einsatz des enantiomeren **MMI-ent**-Nitrons **12** (ausgehend von (+)-Menthon als chiraalem Auxiliar) gelangt man durch die gleiche Verfahrensweise zum D-*tert*-Leucin. Dieser Weg erscheint aber wegen des um den Faktor 5 teureren (+)-Menthons gegenüber dem (-)-Menthon unökonomisch. Aus diesem Grund - und da es bisher noch kein kommerzielles und ökonomisch sinnvolles Verfahren zur Darstellung von D-*tert*-Leucin gibt - ist die Suche nach einer neuen Darstellungsmethode dieser Substanz von hohem Interesse.

Beginnend vom **MMI**-Nitron **12** sollte, nach Einführung der *tert*-Butylgruppe durch Inversion des *tert*-Butylrestes in  $\alpha$ -Position und anschließender hydrolytischer Freisetzung, die optisch reine Darstellung von D-*tert*-Leucin ermöglicht werden. Folgende Strategien zur Darstellung dieser Verbindung wurden vorangetrieben (Abb. III-31):

1. Radikalische Addition der *tert*-Butylgruppe an das **MMI**-Nitron **12** und anschließende Oxidation zum **MMI**-Nitron **15d** oder Dehydratisierung zum **MMI**-Imin **16d**.
2. Radikalische Substitution der *tert*-Butylgruppe an das Nitron **12** zum Nitron **15d**.
3. Katalytische Hydrierung des Imins **16d** zum sekundären Amin **18d** und anschließende hy-

- drolytische Freisetzung der Aminosäure.
- Katalytische Hydrierung des Imins **16d** zum sekundären Amin unter sauren Bedingungen. Dadurch bedingt sollte sofort nach der Reduktion eine hydrolytische *in situ* Abspaltung des chiralen Auxiliars beginnen.
  - Katalytische Hydrierung des Nitrons **15d** sowie anschließende Desoxygenierung des entstandenen Hydroxylamins **24d** und nachfolgende hydrolytische Freisetzung zum Aminosäuremethyamid.
  - Stereochemisch eindeutige Reduktion des Nitron **15d** zum Hydroxylamin **24d** mittels  $\text{LiAlH}_4$  und anschließende Desoxygenierungsreaktion unter sauren Bedingungen. Dabei sollte das *D*-*tert*-Leucinmethyamid **ent-26d** erhalten werden.

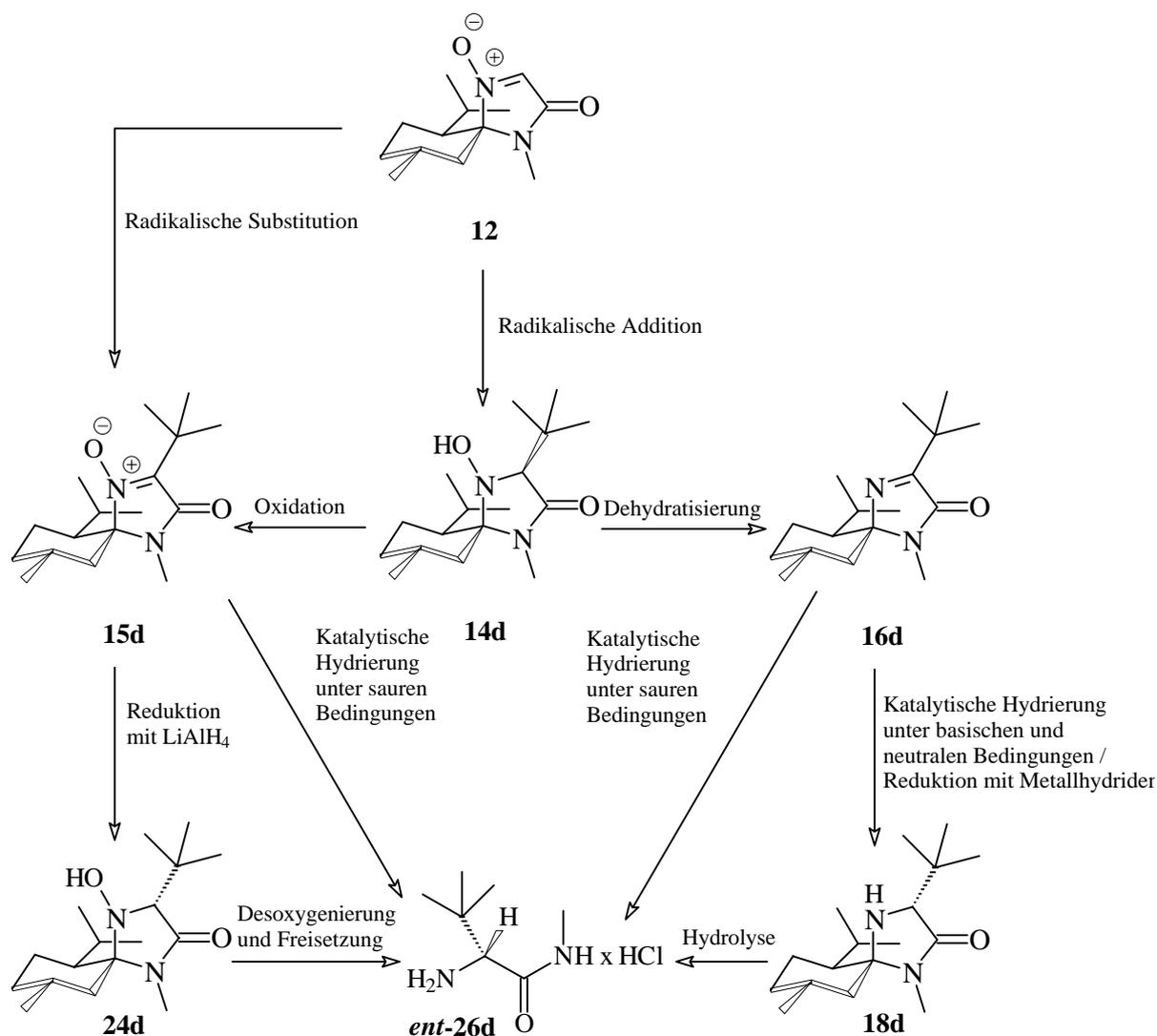


Abb. III-31

## 4.1. Versuche zur Darstellung des MMI-Amins 18d

### 4.1.1 Darstellung des MMI-*tert*-Butyl-imins 16d

*Brinkmann* erreichte bereits die Dehydratisierung der MMI-Hydroxylamine **14** (R = Me, Et und *i*-Pr [65]) unter Einsatz von 1.1-Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Ketiminen **16** [63].

Unter diesen Bedingungen konnte bei **14d** zunächst keine Umsetzung festgestellt werden. Erst durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 42 °C in Dichlormethan wird das MMI-Imin **16d** nach säulenchromatographischer Aufreinigung als Feststoff mit 64 % Ausbeute gewonnen (Abb. III-32) [68].

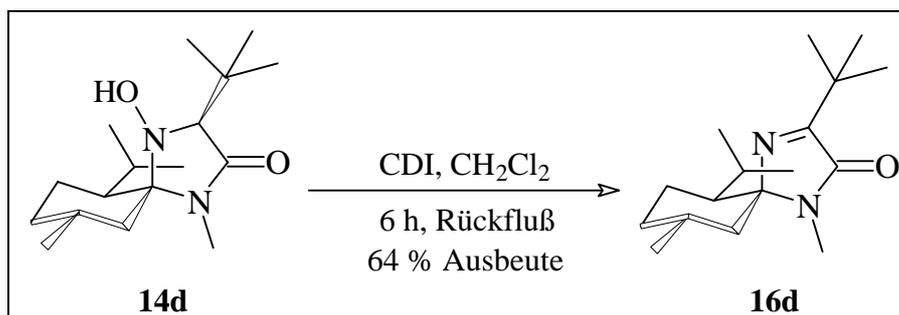


Abb. III-32

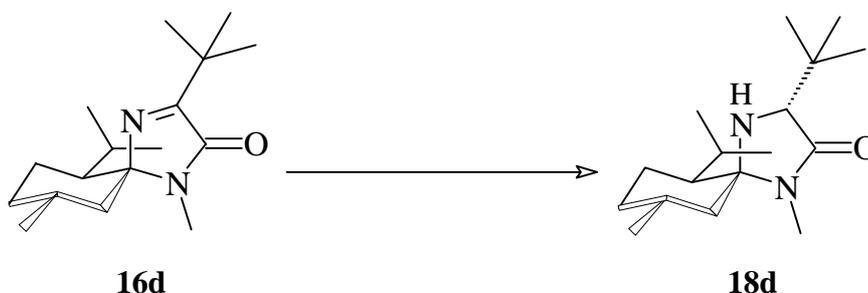
### 4.1.2 Versuche zur diastereoselektiven Hydrierung des *tert*-Butyl-imins 16d

*Vogt* zeigte das Synthesepotential des chiralen spirocyclischen Glycinbausteins **MMI-10** unter anderem zur Darstellung von enantiomeren D- $\alpha$ -Aminosäuren durch Umkehr der Konfiguration (Elimination / Reduktion) am  $\alpha$ -Zentrum mittels katalytischer Hydrierung [65]. Die Hydrierung von **18** (für R = Me, Et und *i*-Pr) gelang am glattesten mit Pd(OH)<sub>2</sub> auf Aktivkohle (*Pearlman's* Reagenz) in Ethanol bei Raumtemperatur und 1 atm Wasserstoff. Dabei konnten in allen Fällen hohe chemische Ausbeuten und sehr gute Diastereoselektivitäten (> 99.5 % de) erreicht werden.

In einer weiteren Arbeit [68] wurde unter anderem versucht, das MMI-*tert*-Butyl-imin **16d** unter den von *Vogt* entwickelten sowie unter modifizierten Bedingungen zu reduzieren. Dabei konnte keine Produktbildung des sekundären Amins **18d** festgestellt werden. Es wurde vermutet, daß eine kinetische Hemmung der Reaktion ursächlich dafür ist, da durch den sterischen Anspruch der *tert*-Butylgruppe eine optimale Anlagerung an den Katalysator und somit die Wasserstoffübertragung inhibiert sein könnte. Folglich sollte eine katalytische Hydrierung unter erhöhtem Druck die Inversion der *tert*-Butylgruppe ermöglichen.

Umfangreiche Hochdruckversuche mit verschiedenen Katalysatoren unterschiedlicher Hersteller erbrachten unter basischen und neutralen Bedingungen nicht den erwünschten Erfolg.

Nur zweimal konnte mittels DC-Analytik (durch Vergleich mit dem Diastereomeren **19d**) eine geringe Produktbildung nachgewiesen werden. Die Produktbildung lag allerdings unterhalb der Nachweisgrenze der NMR-Spektroskopie (< 2.5 %), so daß in den NMR-Spektren nur Edukt nachgewiesen werden konnte. Die vorgenommenen Versuche und Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle III-12 zusammengefaßt:



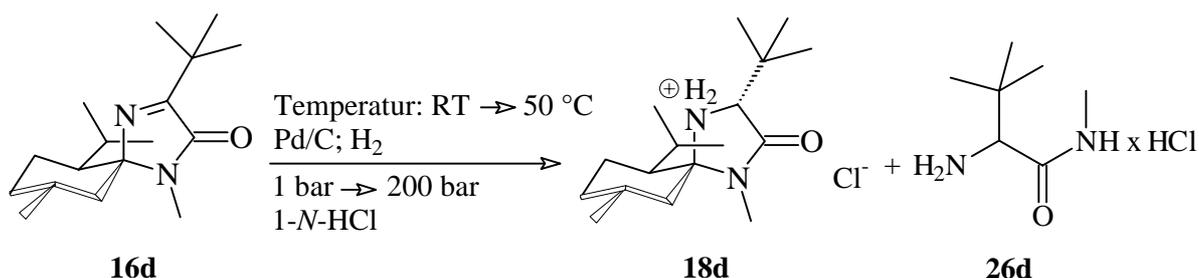
Lösungs- mittel	Katalysator	Druck	Tempe- ratur	Zeit	Produkt- bildung
EtOH	Pd / C E101 R/W 10 % (DEGUSSA)	50 bar	RT	5 h	keine
EtOH	Pd/C E101 R/W 10 % (DEGUSSA)	150 bar	RT	16 h	< 2.5 %
Essigester	Pd/C (trocken) E199 R/D 5 % (DEG.)	150 bar	RT	16 h	keine
EtOH	Pd(OH) <sub>2</sub> /C 20 % (Aldrich)	150 bar	RT	16 h	< 2.5 %
EtOH	Pd/C E101 R/W 10 % (DEGUSSA)	135 bar	50 °C	5 h	keine
MeOH	Pd(OH) <sub>2</sub> /C 20 % (Aldrich)	135 bar	50 °C	24 h	keine

**Tab. III-12**

Das Auffinden nur geringer Produktmengen **18d** zeigt, daß die Hydrierung des *tert*-Butyl-amins **16d** zwar erfolgen kann, doch verläuft sie anscheinend reversibel. Durch den sterischen Anspruch der *tert*-Butylgruppe liegt das Gleichgewicht auf Seiten des Imins **16d**. Läuft die Hydrierung des Imins **16d** hingegen unter sauren Bedingungen ab, sollte nach erfolgter Hydrierung sofort eine Protonierung des entstandenen sekundären Amins **18d** eintreten und so das Gleichgewicht quantitativ auf Seiten des Produkts verschoben werden, da hier nach der Protonierung keine Dehydrierung stattfinden kann. Bei längeren Reaktionszeiten sollte nach einer erfolgten Hydrierung die hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars geschehen, so daß man in einem Schritt zu *D-tert*-Leucinmethyramid **ent-26d** gelangt.

Tatsächlich gelingt unter den oben genannten Bedingungen eine diastereoselektive Hydrierung und eine gleichzeitig einsetzende hydrolytische Spaltung zum Aminosäuremethy-

lamid **26d**. Die Versuchsbedingungen sind in Tabelle III-13 zusammengefaßt:



Versuch Nr.	Temperatur	Druck	Katalysator	Reaktionszeit
1	RT	1 bar	Degussa E101 R/W 10 %	24 h
2	RT	50 bar	Degussa E101 R/W 10 %	4 h
3	RT	50 bar	Degussa E101 R/W 10 %	12 h
4	50 °C	50 bar	Degussa E101 R/W 10 %	12 h
5*	50 °C	190 bar	Degussa E101 R/W 10 %	12 h

\* (in 1-N-MeOH/HCl)

Tab. III-13

Bei den ersten drei Umsetzungen konnte keine Produktbildung festgestellt werden. Die Versuche 4 und 5 zeigten dagegen deutliche Produktbildung zum *tert*-Butyl-MMI-Amin **18d** und eine geringe Bildung des *tert*-Leucinmethylamids **26**. Bemerkenswert ist, daß die Druckerhöhung von 50 bar auf 190 bar nur eine geringe Ausbeutensteigerung innerhalb der gleichen Reaktionszeit erbrachte. Die Ausbeuten betragen für Versuch 4 30 % des *tert*-Butyl-MMI-Amins **18d** und 6 % des *tert*-Leucinmethylamids **26** sowie für Versuch 5 38 % des *tert*-Butyl-MMI-Amins **18d** und 8 % des *tert*-Leucinmethylamids **26**.

Der Rest besteht aus nicht umgesetztem Edukt. Durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie wurde eindeutig nachgewiesen, daß es sich tatsächlich um das erwünschte *tert*-Butyl-MMI-Amin **18d** handelt.

Somit wurde gezeigt, daß prinzipiell eine katalytische Hydrierung des *tert*-Butyl-MMI-Imins **16d** zum sekundären Amin **18d** unter protischen Bedingungen diastereoselektiv erfolgen kann. NMR-spektroskopisch konnte das andere Diastereomere **19d** nicht nachgewiesen werden.

Der Vorteil der Methode ist, daß nach der katalytischen Hydrierung eine Hydrolyse des MMI-Systems zum *tert*-Leucinmethylamid **26** stattfindet. Dadurch bedingt besteht nun die Möglichkeit, ausgehend vom *tert*-Butyl-MMI-Imin **16d** in einer Eintopfreaktion enantioselectiv zum *tert*-Leucinmethylamid *ent*-**26d** zu gelangen. In zukünftigen Versuchen sollten die Reaktionszeiten optimiert werden, um eine vollständige Reduktion mit anschließender Hydrolyse zu gewährleisten. Außerdem sollte überprüft werden, ob das *tert*-Leucinmethylamid *ent*-**26d**

enantiomerenrein vorliegt. Das ist jedoch durch milde Hydrolysebedingungen anzunehmen.

#### 4.1.3 Versuche zur diastereoselektiven Reduktion des *tert*-Butyl-imins **16d** mit Metallhydriden

*Brinkmann* zeigte während seiner Dissertation, daß eine diastereoselektive Reduktion des Imins **16a** (R = Me) durch einen Vorderseitenangriff des Hydridreagenzes zum sekundären Amin **18a** mit NaBH<sub>4</sub> möglich ist [63]. Da allerdings die Stereoselektivität der NaBH<sub>4</sub>-Reduktion unbefriedigend war (laut GC-Analyse 86 % de), wurde auf die Anwendung dieses Verfahrens in bezug auf die Reduktion von weiteren Iminderivaten **16** verzichtet. Jedoch sollte eine Reduktion des Imins **16d** durch den hohen sterischen Anspruch der *tert*-Butylgruppe ausschließlich von der Vorderseite stattfinden.

Allerdings konnte durch Umsetzung des **MMI**-Imins **16d** mit NaBH<sub>4</sub> oder LiBH<sub>4</sub> keine Umsetzung festgestellt werden. Durch Zugabe von LiAlH<sub>4</sub> (-78 °C → RT) in THF fand zwar eine Reaktion statt, die jedoch zu einer Reihe von Zersetzungsprodukten führte. Auch durch eine während der gesamten Reaktionsdauer konstante Temperatur von 0 °C konnte das **MMI**-Imin **18d** nicht diastereomerenrein gewonnen werden (Abb. III-33).

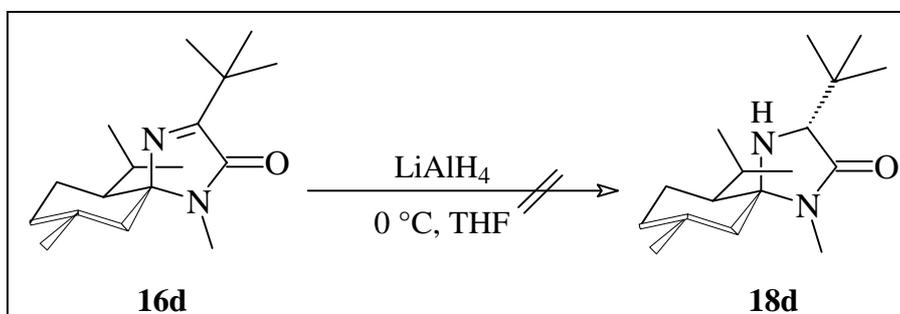


Abb. III-33

## 4.2 Versuche zur diastereoselektiven Reduktion des **MMI-*tert*-Butyl-nitrons 15d**

### 4.2.1 Versuche zur diastereoselektiven Hydrierung des **MMI-*tert*-Butyl-nitrons 15d**

In Kapitel III-3.2.1. (Seite 49) wurde gezeigt, daß die Hydrierung des Nitrons **15a** chemisch nicht eindeutig zu einem Produkt verläuft, sondern daß nach erfolgter Hydrierung des

Nitrons **15a** zum Hydroxylamin **24a** eine Desoxygenierung zum Amin **18a** stattfand. Das Ergebnis sollte den Grundstein für einen eleganten Syntheseweg von  $\alpha$ -D-Aminosäuren legen. Das Potential der Synthese wird dadurch verstärkt, daß bei Durchführung der katalytischen Hydrierung unter sauren Bedingungen eine Hydrolyse des entstandenenamins **18** zu den  $\alpha$ -D-Aminosäuremethylamiden **ent-26** möglich sein sollte. Dadurch sollte die Möglichkeit bestehen, ausgehend vom substituierten Nitron **15** in einem Eintopfverfahren durch nacheinander ablaufende Reaktionsschritte (diastereoselektive Hydrierung, Desoxygenierung und hydrolytische Abspaltung des chiralen Auxiliars) zu enantiomerenreinen  $\alpha$ -D-Aminosäuremethylamiden **ent-26** zu gelangen.

Zunächst wurde versucht, das Nitron **15a** (R = Me) unter diesen Bedingungen umzusetzen. In der Tat gelingt die Darstellung von  $\alpha$ -D-Alaninmethylamid **ent-26a** nach 4 Tagen in einer Ausbeute von 30 %; der Rest besteht aus nicht umgesetztem Edukt **15a**. Durch Verlängerung der Reaktionszeit auf zwei Wochen gelangt man quantitativ zu **ent-26a** (Abb. III-35).

Es stimmte in seinem Drehwert ( $[\alpha]_D^{20} = -10.78^\circ$  (c = 1, MeOH)) sehr gut mit aus  $\alpha$ -D-N-Hydroxyalaninmethylamid **ent-23a** gewonnenem authentischen Material (93 % ee; ( $[\alpha]_D^{20} = -10.07^\circ$  (c = 1, MeOH))<sup>14</sup> überein, so daß man von gleich hohen Enantiomerenreinheiten ausgehen kann (Abb. III-34).

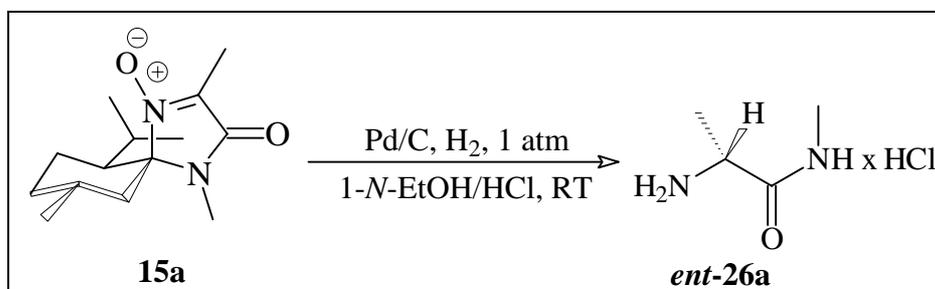


Abb. III-34

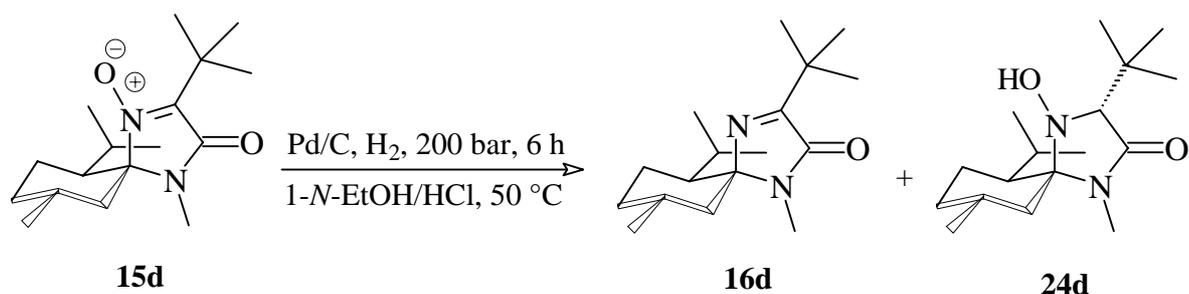
In einer Arbeit im hiesigen Arbeitskreis war es nicht gelungen, unter Wasserstoffnormaldruck und Palladium auf Kohle (10 %), Lindlar-Katalysator (Pd/CaCO<sub>3</sub>/ 3.5 % Pb), Palladium auf Calciumcarbonat, Palladium auf Bariumsulfat, Pd(OH)<sub>2</sub> auf Kohle und Raney Nickel das **MMI-tert-Butyl-nitron 15d** zu reduzieren [67]. Auch unter Hochdruck konnte zunächst keine Umsetzung festgestellt werden.

Es stellte sich nunmehr heraus, daß Verunreinigungen aus der radikalischen Substitution der *tert*-Butylgruppe an das Nitron **12** die Ursache für das negative Ergebnis waren (siehe S. 47).

<sup>14</sup> Die Verbindung **ent-23a** wurde zu Verbindung **ent-26a** reduziert und deren Enantiomerenreinheit mit telchiralem GC überprüft (siehe dazu Kap. III-2.3, Seite 44).

Bei der radikalischen Substitution wird Peroxodisulfat als Oxidationsmittel eingesetzt. Dabei entstehen anscheinend Polysulfate bzw. Polyschwefelverbindungen, die den Katalysator vergiften, wodurch eine Hydrierung des Nitrons **15d** unterbunden wird<sup>15</sup>. Auch eine säulenchromatographische Aufreinigung erbrachte keine Verbesserung, da sich die Schwefelverunreinigung nicht vom öligen Produkt abtrennen ließ.

Somit mußte die Darstellung des Nitron **15d** über den klassischen Weg (Addition / Oxidation, siehe Seite 46) erfolgen. Das so dargestellte Nitron **15d** ließ sich zunächst nicht mit Wasserstoff bei Normaldruck und Pd/C (RT) unter sauren Bedingungen hydrieren. Erst durch Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 200 bar und 50 °C konnte eine Umsetzung zum Hydroxylamin **24d** und Imin **16d** im Verhältnis 1:1 festgestellt werden. NMR-spektroskopisch wurde nachgewiesen, daß das isolierte **MMI**-Hydroxylamin **24d** diastereomerenrein vorliegt (Abb. III-35).



Edukt/Produktverhältnis (**15d**:**16d**:**24d**): 1:0.5:0.5

**Abb. III-35**

Nach Bildung des Hydroxylamins **24d** kommt es anscheinend unter Wasserabspaltung zur Bildung des Imins **16d**. Eine Hydrierung dieses Imins zum sekundären **MMI**-Amin **18d** konnte nicht nachgewiesen werden, da die Reaktionszeit zu kurz war. Da jedoch unter ähnlichen Bedingungen eine diastereoselektive Hydrierung mit anschließender Hydrolyse mit dem Imin **18d** in Ansätzen gelang (siehe Seite 61), sollte die Möglichkeit bestehen, lediglich durch Verlängerung der Reaktionszeit unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen ausgehend vom **MMI**-Nitron **15d** in einem Schritt  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid **ent-26d** darzustellen. Deshalb sollten weitere Hochdruckversuche in späteren Arbeiten unternommen werden.

<sup>15</sup> Die Schwefelverunreinigung konnte durch Elementaranalyse nachgewiesen werden [102].

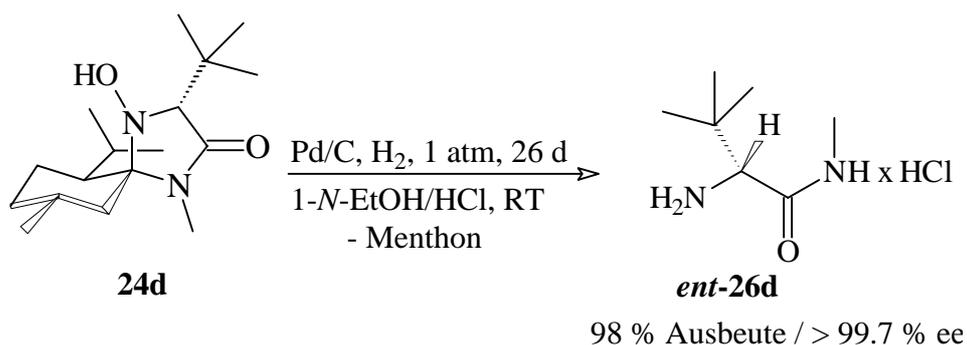
### 4.3 Darstellung von $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid *ent*-26d ausgehend vom MMI-Hydroxylamin 24d

Wie in Kapitel III-3.2.2 beschrieben, läßt sich das *tert*-Butyl-Hydroxylamin **24d** sehr leicht durch Reduktion des Nitrons **15d** mit LiAlH<sub>4</sub> diastereomerenrein erhalten.

Im hiesigen Arbeitskreis wurde in einer früheren Arbeit vergeblich versucht, das dargestellte Hydroxylamin **24d** zu dem sekundären MMI-*tert*-Butyl-amin **18d** zu reduzieren [67].

Führt man jedoch die katalytische Hydrierung unter sauren Bedingungen durch, findet eine Desoxygenierung zum sekundären Amin **18d** statt, das durch die sauren Bedingungen zum  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid *ent*-26d quantitativ abreagiert<sup>16</sup>.

Die Güte dieses Verfahrens ist durch die hohe Enantiomerenreinheit des dargestellten  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamids *ent*-26d gekennzeichnet (> 99.7 % ee) (Abb. III-36).



**Abb. III-36:** Darstellung von  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid *ent*-26d

Somit wurde erstmals eine erfolgreiche Methode etabliert,  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid *ent*-26d enantiomerenrein anhand des MMI-Systems darzustellen. Jetzt ist es möglich, mit nur einem Auxiliar beide Enantiomere optisch rein zu erhalten. Die lange Reaktionszeit könnte sicherlich unter Hochdruckbedingungen sowie leicht erhöhte Temperatur reduziert werden, ohne die optische Reinheit des  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid *ent*-26d zu gefährden.

<sup>16</sup> Anm.: Bei Nutzung der radikalischen Substitution (Darstellung von **15d**) als Syntheseausgangspunkt muß das Hydroxylamin **24d** mind. zweimal umkristallisiert werden, da sonst aufgrund von Schwefelverunreinigungen keine Reduktion zum Amin **18d** stattfindet. Bei der klassischen Route ist keine Umkristallisierung nötig.

## 5. Darstellung der $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäuremethamide *ent*-23

### 5.1 Versuche der Darstellung der Kettentautomere 47

In Kapitel III-1 sind eine Reihe von Verfahren dargestellt, die, ausgehend von den MMI-Hydroxylaminen **14**, zu den offenkettigen Nitronen **21** führen.

Mit den in Kapitel III-3 dargestellten Hydroxylaminen **24** sollte nun die Möglichkeit bestehen, durch Anwendung der bewährten Ringöffnungsverfahren zu den Kettentautomeren **47** zu gelangen. Diese sollten nach hydrolytischer Abspaltung des chiralen Auxiliars zu den  $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäuremethamiden *ent*-**23** reagieren (Abb. III-37).

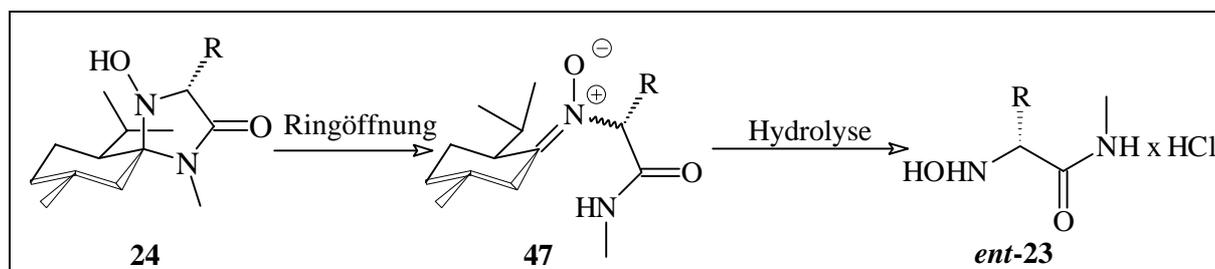


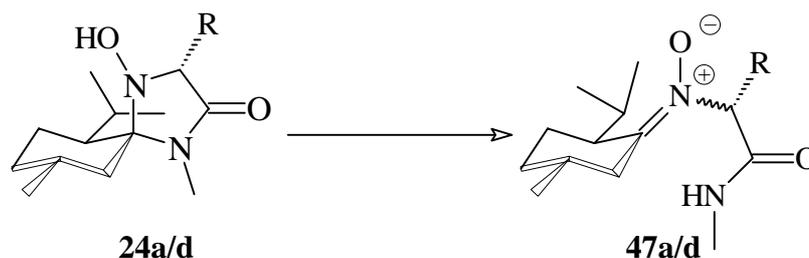
Abb. III-37: Synthesestrategie zur Darstellung der  $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäuremethamide *ent*-**23**

In der Praxis konnte bei allen durchgeführten Ringöffnungsversuchen zunächst keine oder nur eine sehr geringe Bildung des offenkettigen Nitrons **47** festgestellt werden.

Während beim Ringöffnungsversuch von **24a/d** mit *Grignard*-Reagenzien nur Edukt und nach längerer Reaktionszeit das Nitron **15a/d** erhalten wird (eine mechanistische Erklärung dafür ist derzeit nicht möglich), findet eine Ringöffnung des Hydroxylamins **24a/d** mit *Meerwein*-Salz sowie  $\text{BF}_3$ -etherat zum Kettentautomeren **47a/d** statt.

Jedoch entstehen bei dieser Reaktion eine Vielzahl von Nebenprodukten bzw. Zersetzungsprodukten, deren Struktur nicht aufgeklärt werden konnte, da sie sich nicht säulenchromatographisch auftrennen ließen.

Die Ergebnisse sowie Reaktionsbedingungen sind in Tabelle III-14 zusammengefaßt:



<b>24</b>	<b>a</b>		<b>d</b>
<b>R</b>	Me		<i>tert</i> -Butyl
<b>Ringöffnungsreagenz:</b>	(1): (2): (3):	MeMgBr BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	(1): MeMgBr (2): Et <sub>3</sub> O <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>
<b>Lösungsmittel</b>	(1), (3): (2):	THF CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (abs.)	(1): THF (abs.) (2): CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (abs.)
<b>Temperatur / Reaktionszeit</b>	(1): (2a): (2b): (3):	78 °C → RT, 12 h RT, 4 d Rückfluß, 8 h Rückfluß, 3 d	(1): 78 °C → RT, 12 h (2): RT, 2 d
<b>Umsatz</b>	(1): (2a):	Kein Umsatz (nur Edukt) 6 % ( <b>47a</b> ) (E/Z: 1:1) + Zersetzungsprodukte	(1): Edukt / Nitron <b>15d</b> (1:2)
(laut <sup>1</sup> H-NMR-Spektroskopie)	(2b): (3):	15 % ( <b>47a</b> ) (E/Z: 1:1) + Zersetzungsprodukte ca. 20 % ( <b>47a</b> ) (E/Z: 1:1) + Zersetzungsprodukte	(2): Edukt / ( <b>47d</b> ) (7:5)

Tab. III-14

## 5.2 Darstellung der $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäuremethyamide *ent*-23 ausgehend von den MMI-Hydroxylaminen **24**

Vogt zeigte, daß man das MMI-Amin **18a** (R = Me) schon bei Raumtemperatur mit Hilfe von verdünnter wäßriger HCl (0.75 N-HCl) unter Abspaltung von Menthon zu dem  $\alpha$ -D-Alanin-methylamid *ent*-**26a** racemisierungsfrei hydrolysieren kann [65]. Mit den diastereomeren Aminen **19** ist die Hydrolyse unter diesen Bedingungen nicht möglich. Als Erklärung wurde angenommen, daß durch den *syn*-ständigen Methylrest zur *iso*-Propylgruppe des Mentongerüsts eine starke sterische Wechselwirkung vorliegt, welche

größer sein sollte als bei dem korrespondierende Diastereomeren **19a**, bei welchem der Methylrest *anti* zur *iso*-Propylgruppe des Menthongerüsts steht. *Vogt* argumentierte, daß die leichte Hydrolysierbarkeit der Amine **18** aus dieser sterischen Wechselwirkung resultiere (Abb. III-38).

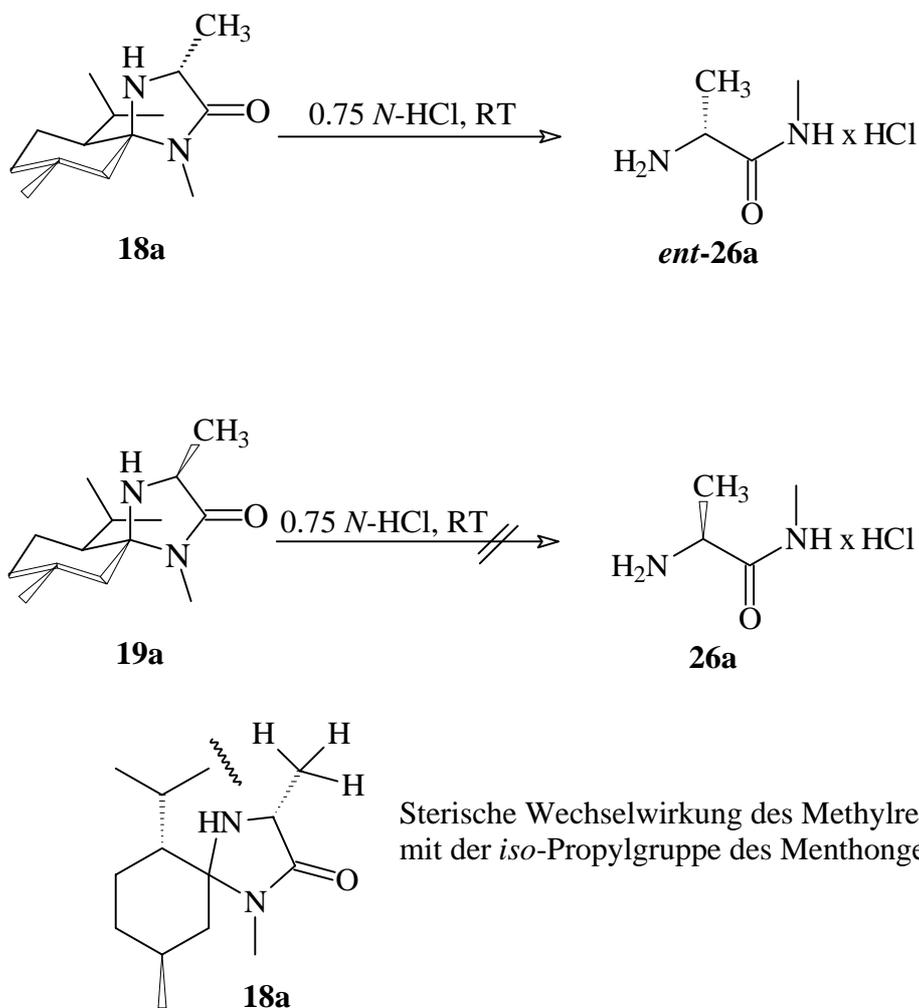


Abb. III-38

Ähnlich sollten sich die **MMI**-Hydroxylamine **24** verhalten. Jedoch gelingt die Hydrolyse von **24a** in 0.75 N-HCl (wäßrig) bei Raumtemperatur nicht.

Wird die Reaktion hingegen in ethanolischer HCl durchgeführt (EtOH/HCl (ges.) + 2-N-HCl; 15:1), findet eine quantitative Hydrolyse des **MMI**-Hydroxylamins **24a** zu dem  $\alpha$ -D-N-Hydroxyalaninmethylamid *ent*-**23a** statt. Auch hier verläuft die Hydrolysereaktion über das Kettentautomere **47**, so daß man vom gleichen Ringöffnungsmechanismus wie bei den Hydroxylaminen **14** ausgehen kann (siehe dazu Seite 43)., Das Kettentautomere **47** wird dann

unter Abspaltung von Menthon zum Säureamid **ent-23a** hydrolysiert. Unter gleichen Bedingungen läßt sich das Hydroxylamin **24b** (R = Et) zu dem  $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäuremethyamid **ent-23b** hydrolysieren. Jedoch verhindert schon dieser Rest (R = Et) das Hydrolyseverfahren.

Es gelang bisher nicht, unter diesen Hydrolysebedingungen die Hydroxylamine **24c/d** zu den  $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäuremethyamid **ent-23c/d** freizusetzen. Im übrigen fällt auf, daß die Reaktionszeit zur Darstellung der  $\alpha$ -D-N-Hydroxyalaninmethyamide **ent-23a/b** um einiges höher liegt als diejenige zur Darstellung der Antipoden **23**. Dies ist zunächst verwunderlich, zumal durch die hervorgerufene sterische Wechselwirkung (wie oben beschrieben) bei den Hydroxylaminen **24** eine leichtere Hydrolisierbarkeit zu erwarten gewesen wäre.

Untersucht man jedoch die Röntgenstrukturanalysen von **14a** und **24a** (siehe Dissertation *Brinkmann*), so stellt man fest, daß hier ein stereoelektronischer Effekt sehr relevant ist.

Bei dem Hydroxylamin **24a** ist die Hydroxygruppe stark *anti*-ständig gegenüber der invertierten Methylgruppe, was durch die Röntgenstrukturanalyse des Hydroxylamins **24d** verifiziert werden konnte. Dies bedeutet, daß bei den Hydroxylaminen **24** die Inversionsbarriere des Hydroxylamins sehr hoch sein sollte, wodurch eine antiperiplanare Ausrichtung des freien Elektronenpaares ohne eine konformative Veränderung nicht möglich ist (Abb. III-39).<sup>17</sup>

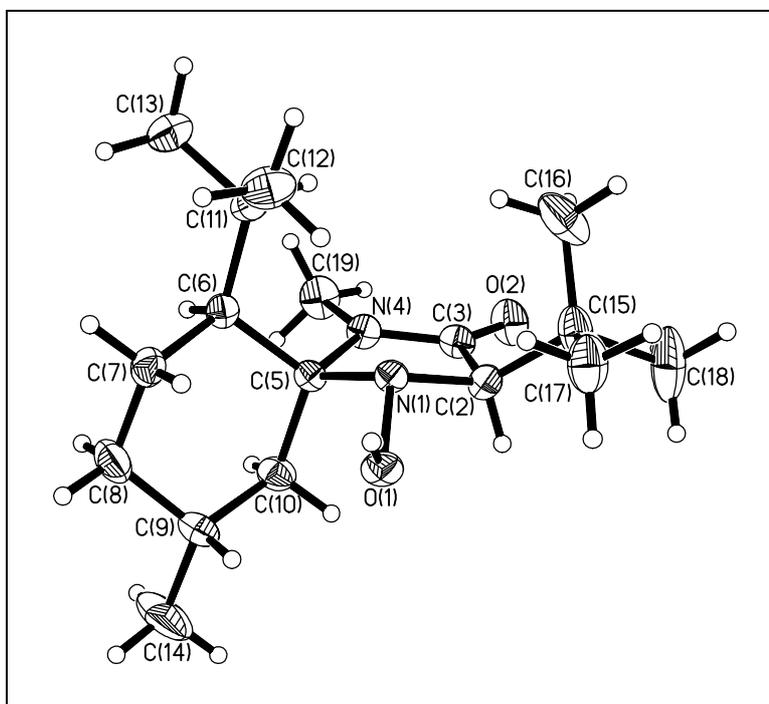


Abb. III-39: Röntgenstrukturanalyse von **24d**

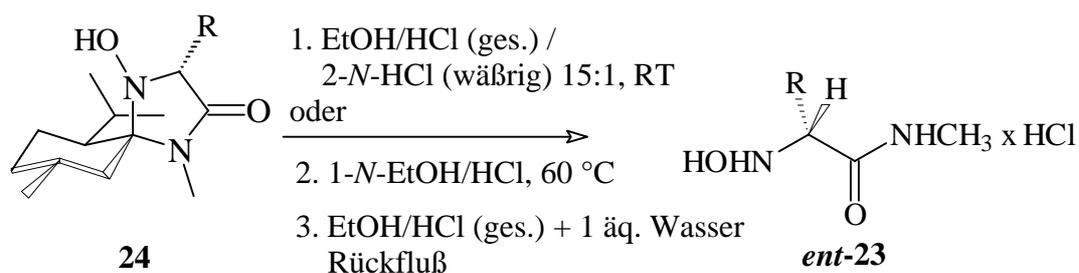
<sup>17</sup> *Brinkmann* zeigte, daß dieses Spiroketal **24a** in seiner kristallinen Form so konformativ starr ist, daß sogar das freie Elektronenpaar des substituierten Aminstickstoffatoms in der Röntgenstrukturanalyse lokalisiert werden konnte [63].

Hingegen befindet sich bei der Röntgenstrukturanalyse von **14a** die Hydroxygruppe nahezu senkrecht auf dem Fünfring. Daher kommt das freie Elektronenpaar bei den Hydroxylaminen **14** sehr leicht zu einer antiperiplanaren Stellung zur Austrittsgruppe der Methylamidfunktion. Durch das Vorliegen derartiger optimaler Überlappungen der Orbitale wird die gewünschte Ringöffnung begünstigt.

Aufgrund dieser Überlegungen sollte mittels einer Temperaturerhöhung auch bei den Hydroxylaminen **24** die Ringöffnung bei der Hydrolysereaktion vermehrt ermöglicht werden.

Tatsächlich können unter den gleichen wie in Kapitel III-2.2 beschriebenen Bedingungen bei 60 °C (1-*N*-EtOH/HCl) die Hydroxylamine **24a-c** zu den  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamiden **ent-23a-c** hydrolysiert werden.

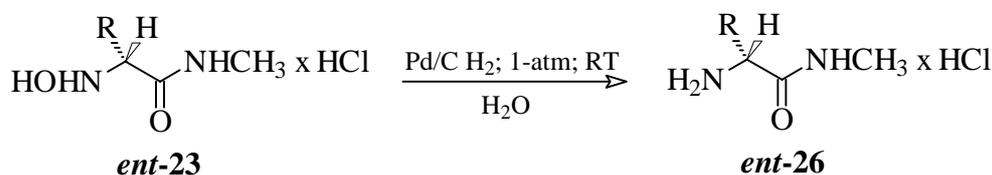
Jedoch gelingt die Hydrolyse von dem **MMI-tert-Butyl**-hydroxylamin **24d** unter diesen Bedingungen nicht. Erst durch mehrere Tage andauerndes Rückflußkochen in gesättigter ethanolischer HCl erhält man das  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamid **ent-23d** in guten chemischen Ausbeuten. Dies zeigt, welche hohe Inversionsbarriere bei **24d** überwunden werden muß, um eine antiperiplanare Stellung des freien Elektronenpaares zu ermöglichen, die die gewünschte Ringöffnung und Hydrolyse bewirkt. Die Ergebnisse sind in Tab. III-15 zusammengestellt:



R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl
<b>ent-23</b>	a	b	c	d
<b>Reaktionszeit</b>	(1) 9 d (2) 12 h	(1) 11 d (2) 12 h	(2) 20 h	(3) 17 d
<b>Ausbeute</b>	(1) 89 % (2) 95 %	(1) 94 % (2) 98 %	(2) 78 %	(3) 85 %

Tab. III-15

Zur Enantiomerenreinheitsbestimmung wurden die  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyleamide **ent-23**<sup>18</sup> mittels katalytischer Hydrierung zu den  $\alpha$ -Aminosäuremethyleamiden **ent-26** reduziert, von denen eine Enantiomerenreinheitsbestimmung vorgenommen wurde (Tab. III-16).



R	Me	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl
<b>ent-26</b>	a	b	c	d
<b>Ausbeute</b>	89 %	81 %	85 %	98 %
<b>ee %</b>	93	91	--	92

Tab. III-16

Die Freisetzung der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyleamide **ent-23** aus den **MMI**-Hydroxylaminen **24** erfolgte mit hohen optischen Reinheiten, obwohl die Freisetzungsbedingungen im Vergleich zur Freisetzung der Antipoden viel drastischer gewesen waren und deshalb mit niedrigeren Enantiomerenreinheiten gerechnet worden war<sup>19</sup>.

## 6. Darstellung von zweitsubstituierten $\alpha$ , $\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyleamiden **25**

Während zur Darstellung von monosubstituierten  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäure-Derivaten zahlreiche - neuerdings auch asymmetrische - Synthesemethoden bekannt sind, ist über die Darstellung von disubstituierten Vertretern dieser Substanzklasse wenig beschrieben.

*Schöllkopf et al.* [103] und *Kolasa et al.* [104] wählten zwei klassische Syntheserouten zur Darstellung von disubstituierten  $\alpha, \alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäure-Derivaten, die sich bereits zur Darstellung der monosubstituierten Vertreter dieser Substanzklasse bewährt hatten.

*Schöllkopf* versetzte *N*-Benzyliden- $\alpha$ -alkylaminosäuremethylester-*N*-oxide **48** unter basischen

<sup>18</sup> Zur Enantiomerenreinheitsbestimmung wurden diejenigen  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyleamide **ent-23** verwendet, die nach dem Hydrolyseverfahren (2) und (3) dargestellt wurden.

<sup>19</sup> Die vom **MMI**-Nitron **12** ausgehende Synthesesequenz zur Darstellung der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyleamide **ent-23** wurde ohne Aufreinigungsschritte während der einzelnen Syntheseschritte vorgenommen, um eine repräsentative Aussage zur Güte des Syntheseverfahrens bzw. der Enantiomerenreinheiten zu erlangen.

Bedingungen mit Alkylhalogeniden und erhielt die höheren Nitronester **49** in guten Ausbeuten. Anschließend setzte er nach *Chimiak* [36] mit Hydroxylaminhydrochlorid aus den Nitronestern **49** glatt die  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylester **50** und mit konzentrierter Salzsäure die  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuren **51** frei (Abb. III-40).

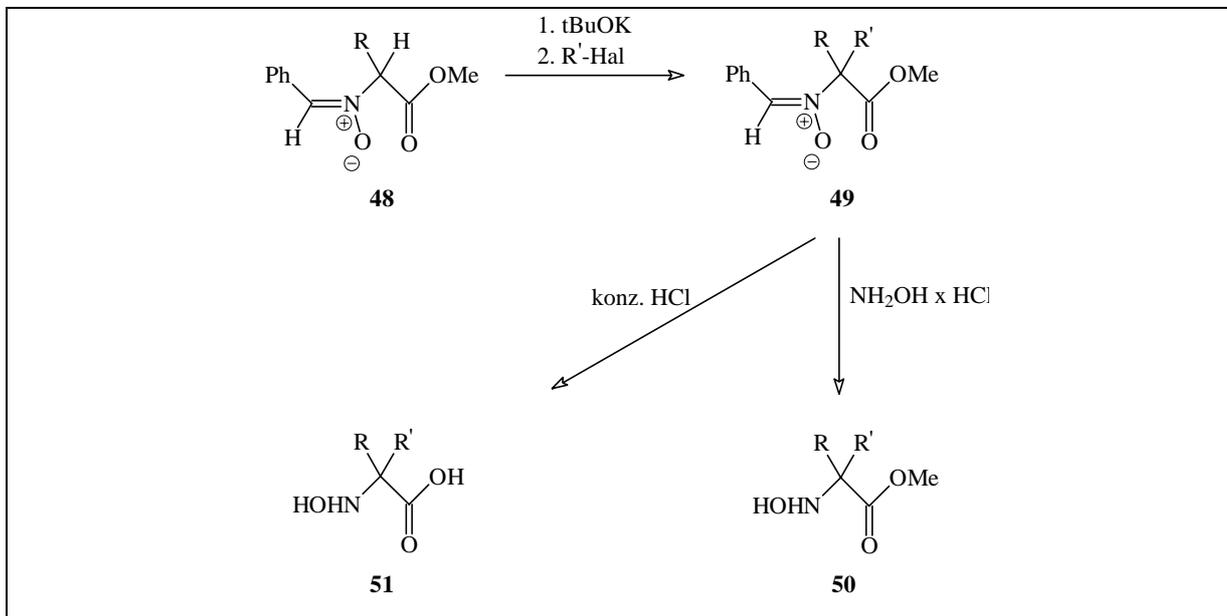


Abb. III-40

*Kolasa* setzte *O*-Benzyl-oximaminosäure-Derivate mit Methylolithium um und erhielt nach wäßriger Aufarbeitung die  $\alpha,\alpha$ -Dimethyl-*N*-benzyloxyaminosäure in 67 %iger Ausbeute.

Da bislang noch keine asymmetrische Darstellungsmethode von dialkylierten *N*-Hydroxyaminosäuren existierte, war die Erzielung eines Durchbruchs bei der asymmetrischen Synthese dieser Verbindungsklasse eine vorrangige Intention der vorliegenden Arbeit.

Überlegt wurde, ob es möglich sei, ausgehend von den durch Zweitalkylierung der substituierten **MMI**-Nitrone **15** gewonnenen **MMI**-Hydroxylamine **17** durch Einsatz der bewährten Ringöffnungsmethoden zu den  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyleniden **25** zu gelangen (Abb. III-41).

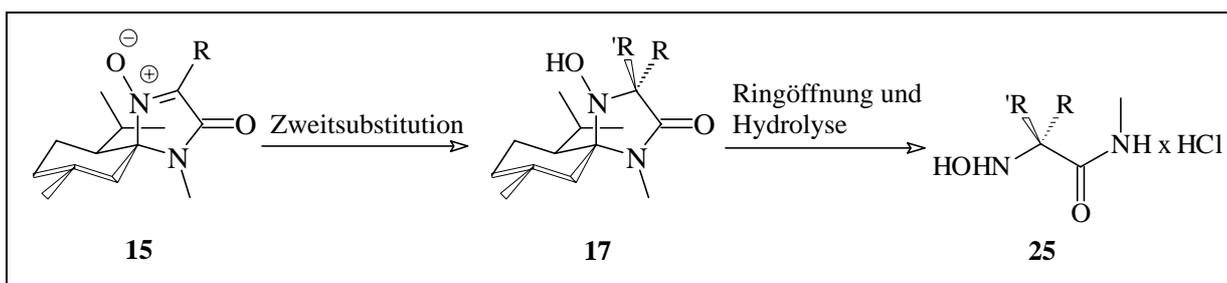
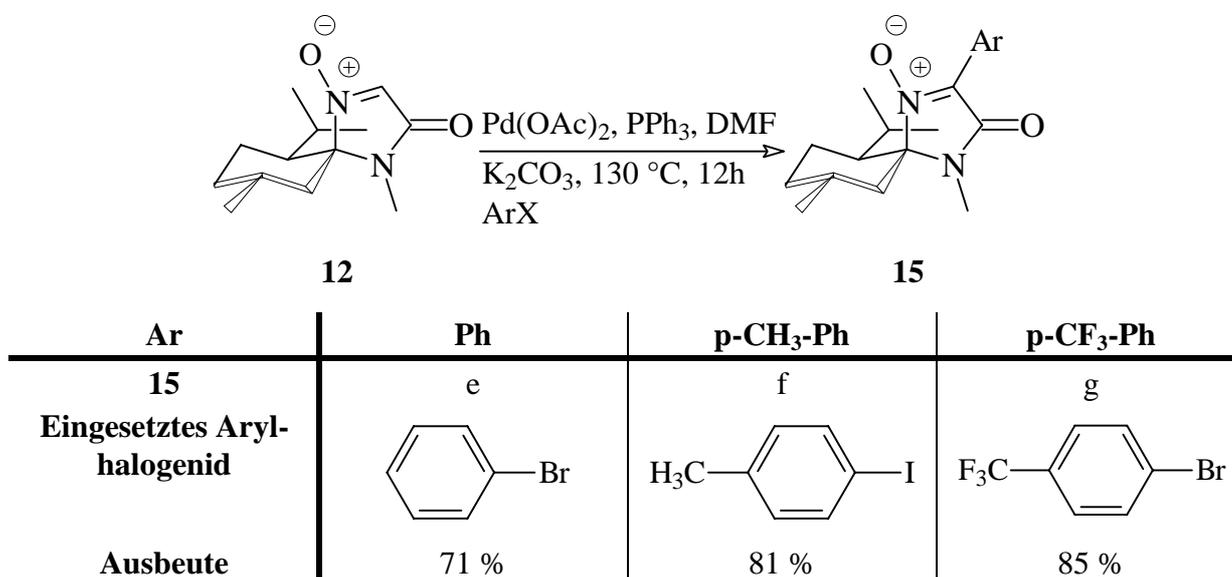


Abb. III-41: Synthesestrategie zur Darstellung der  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylenide **25**

## 6.1 Darstellung der Ausgangsverbindungen

Der Zugang zu den alkylsubstituierten **MMI**-Nitronen **15** ist in Kapitel III-3.1 beschrieben. Jedoch ist die Darstellung zu substituierten  $\alpha$ -Arylnitronen (außer R = Ph [66; 67]) über die in Kapitel III-3.1 beschriebenen Verfahren derzeit nicht möglich. *Kirschbaum* [73] entwickelte ein neues Verfahren der *Heck*-Reaktion<sup>20</sup> mit Nitronen als Olefinkomponente, um zu den substituierten  $\alpha$ -Arylnitronen **15** zu gelangen. Damit können viele substituierte Arylnitronen **15** erhalten werden, mit denen eine Reihe dialkylierter Aminosäurederivate zugänglich sein sollten. Die Ergebnisse der Darstellung von Arylnitronen mittels der *Heck*-Reaktion sind in der Tabelle III-17 präsentiert:



**Tab. III-17**

Während die Darstellung von  $\alpha, \alpha'$ -dialkylierten **MMI**-Hydroxylaminen **17** lange scheiterte, gelang es *Vogt* [65], sie erstmals zu generieren. Bei Einsatz von stärker basischen *Grignard*-Reagenzien wie Ethylmagnesiumbromid findet beim Methylnitron **15a** vorzugsweise eine Deprotonierung der  $\alpha$ -ständigen Methylgruppe statt, so daß **15a** für jeglichen nucleophilen Angriff blockiert ist,<sup>21</sup> wohingegen bei schwach basischen *Grignard*-Reagenzien wie Vinyl- und Alkylmagnesiumbromid die Addition an das **MMI**-Nitron **15a** quantitativ verläuft. Erst durch einen Wechsel des Lösungsmittels von Ether zu Benzol gelang es, stärker basische *Grignard*-Reagenzien an das **MMI**-Nitron **15a** zu addieren.

<sup>20</sup> Zu einer der neueren bedeutenden Reaktionen der Organischen Chemie gehört die *Heck*-Reaktion [105], eine Palladium-katalysierte C-C Verknüpfung einer Aryl-, Alkyl- bzw. Vinylkomponente mit einem Olefin.

<sup>21</sup> *Black* nutzte diese  $\alpha$ -Acidität gezielt aus, um eine Kettenverlängerung an Methylnitronen durchzuführen [107].

In eigenen Arbeiten [68] konnte gezeigt werden, daß unter diesen Bedingungen bei der Zweitsubstitution von Methylnitron **15a** mit *Grignard*-Reagenzien kettenverlängerte Iminderivate **16** in größeren Mengen entstehen.

Nach Arbeiten von *Schwartz* [106] konnte dieses Phänomen leicht erklärt werden. Demnach unterliegen Ketonitrone dem in Abb. III-42 dargestellten Tautomerengleichgewicht. Mit beiden Verbindungen aus dem Gleichgewicht ist eine Reaktion des *Grignard*-Reagenzes möglich: Entweder eine normale Addition an das Nitron, die zum gewünschten Hydroxylamin **17** führt oder eine *Michael*-Addition mit dem aus dem Gleichgewicht gebildeten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System die zu einem kettenverlängerten Produkt führt, welches unter einem derzeit nicht erkläraren Mechanismus zum Imin **16** reagiert. Der mögliche Reaktionsverlauf ist in Abb. III-42 dargestellt:

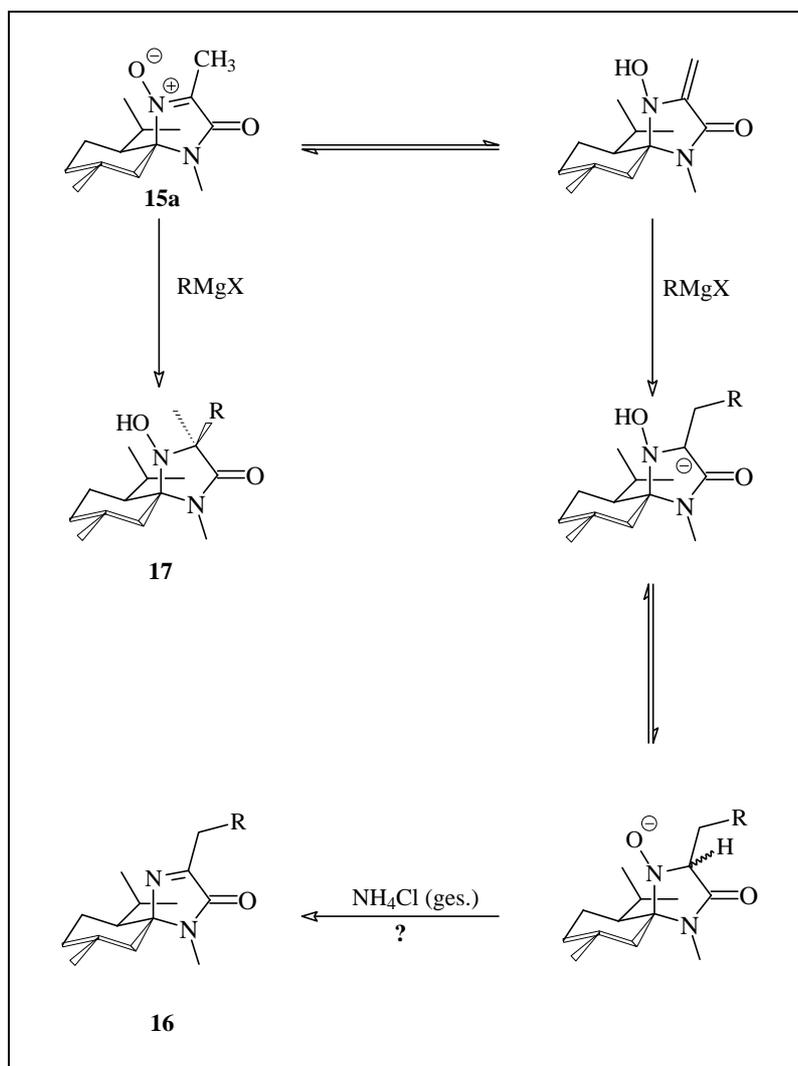


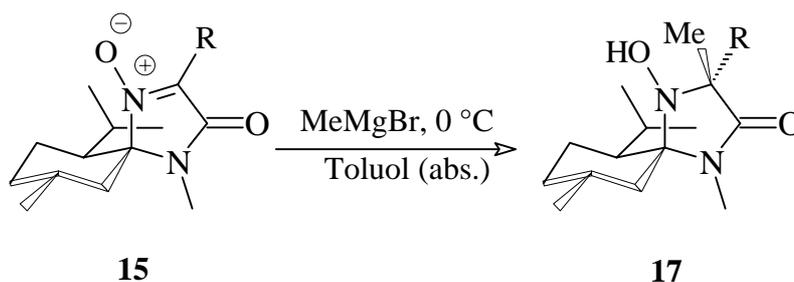
Abb. III-42

Zwar gelingt es, eine Reihe von Substituenten an das **MMI**-Nitron **15a** mittels *Grignard*-

Reagenzien zu addieren, doch liegen die Ausbeuten zumeist weit unter 50 % [65; 66; 108], so daß in künftigen Arbeiten neue Additionsverfahren entwickelt werden sollten, z. B. die Anwendung von Cupraten oder Cerorganen. Cuprate und Cerorganen haben als weiche metallorganische Nucleophile mit geringer Basizität eine verbreitete Anwendung in der organischen Synthese gefunden [72].

*Matthäus* [66] entwickelte ein Verfahren, welches es jetzt ermöglicht, an höheren **MMI**-Nitronen **15** ( $R \neq \text{Me}$ ) mittels *Grignard*-Reagenzien verschiedene Reste einzuführen. Durch die Rückseitenabschirmung der *iso*-Propylgruppe des Menthongerüsts findet ausschließlich eine Vorderseitenaddition an den substituierten Nitronen **15** statt und man erhält die Hydroxylamine **17** diastereomerenrein in guten chemischen Ausbeuten.

Unter analogen Bedingungen wurden eine Reihe von zweitsubstituierten **MMI**-Hydroxylaminen **17** dargestellt (Tab. III-18):



R/Me	Et/Me	<i>i</i> Pr/Me	<i>tert</i> -Butyl/Me	Ph/Me	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -Ph/Me	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph/Me
<b>17</b>	a	b	c	d	e	f
<b>Ausbeute</b>	88 %	90 %	98 %	82 %	77 %	81 %
<b>de<sup>a</sup> %</b>	> 95	> 95	> 95	> 95	> 95	> 95

**Tab. III-18**

a. Bestimmung der Diastereomerenreinheit mittels <sup>1</sup>H-NMR

Die Bildung des quartären Kohlenstoff-Zentrum wurde <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch eindeutig im DEPT-Spektrum belegt (siehe DEPT-Spektrum von **17c** Abb. III-43):

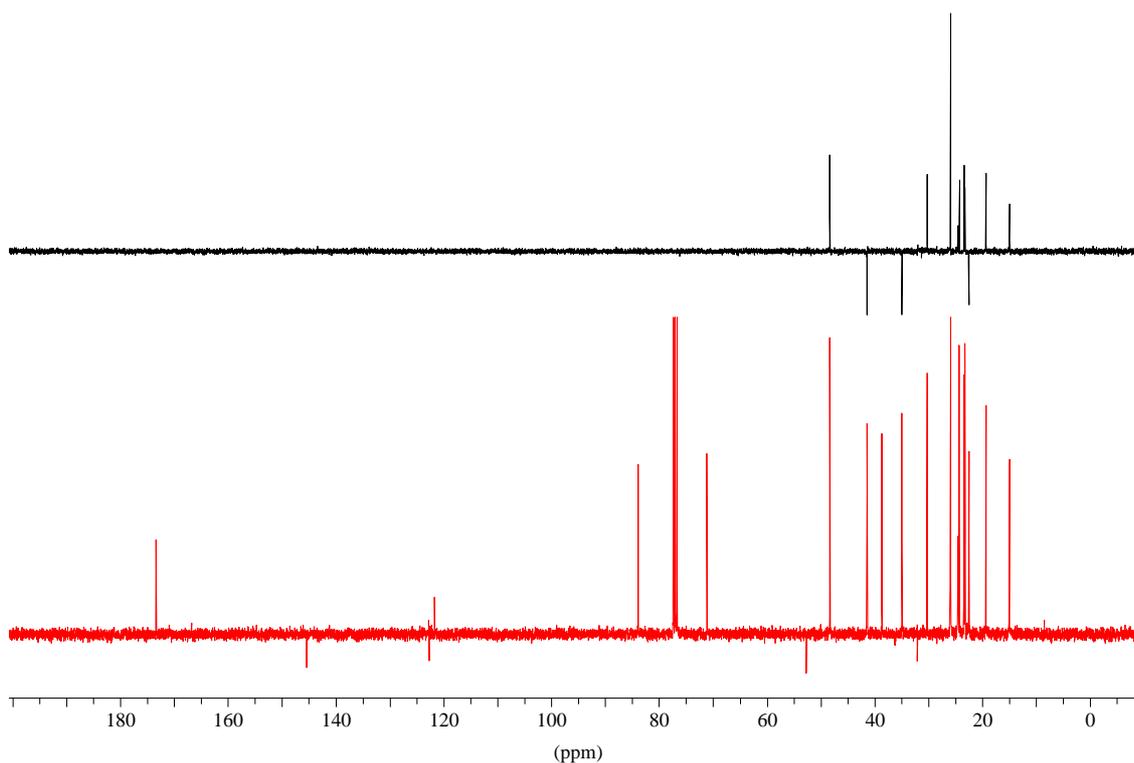


Abb. III-43: DEPT-Spektrum von **17c** (Quartäres Zentrum C-3 bei 71.08 ppm)

## 6.2 Freisetzung von zweitsubstituierten $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyamidn 25

In der eigenen Diplomarbeit gelang die Ringöffnung des Hydroxylamins **17g** mittels *Grignard*-Reagenzien zu dem Kettentautomer **52g** nicht [68]. Unerwartet fand unter diesen Bedingungen eine quantitative Reaktion zum **MMI**-Nitroxylradikal **27g** statt, die nicht reproduzierbar ist. Bei Anwendung neuer Chargen des *Grignard*-Reagenzes konnte nur Edukt zurückgewonnen werden (Abb. III-44).

Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von THF zu Toluol (bei RT), um die Stärke der *Lewis*-Säure  $\text{MgBr}_2$  zu erhöhen, führte zu keiner Umsetzung des Hydroxylamins **17a/g** zu dem Kettentautomeren **52a/g**. Ebenfalls scheiterte unter verschiedenen Bedingungen die Öffnung des Hydroxylamins **17a/g** durch Zugabe von *Meerwein*-Salz als Ringöffnungsreagenz. Auch die Generierung des  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethyamid **25a** durch saure Hydrolyse aus dem **MMI**-Hydroxylamin **17a** gelang nicht.

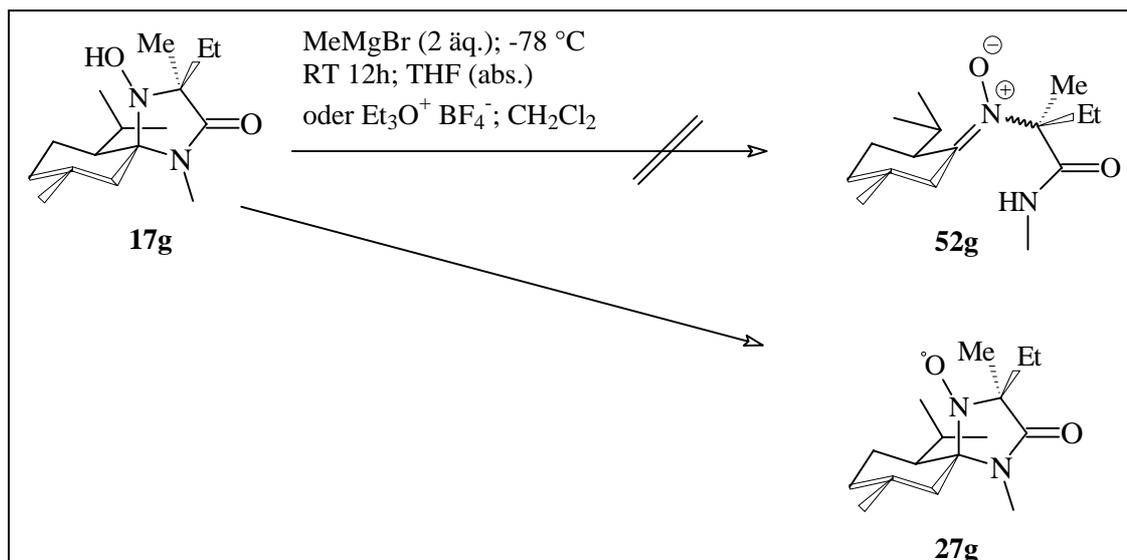


Abb. III-44

W\u00e4hrend bei dem Ring\u00f6ffnungsversuch des Hydroxylamins **17a** mit *Meerwein*-Salz nur Edukt isoliert werden konnte (Abb. III-46), findet eine Hydrolyse mit ges\u00e4ttigter ethanolischer HCl (+ 1 \u00c4q. Wasser, 90 °C geschlossener Kolben) quantitativ statt. Jedoch verl\u00e4uft die Reaktion leider nicht ausschlie\u00dflich zum erw\u00fcnschten Produkt **25a** sondern zu einer Reihe nicht identifizierbarer Nebenprodukte. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um Disproportionierungsprodukte des Zwischenproduktes **25a** (siehe Einleitung Seite 7), was aber nicht explizit nachgewiesen werden konnte. Auch die Herabsetzung der Temperatur (R\u00fcckflu\u00df, 60 °C, RT) oder Herabsetzung der S\u00e4urest\u00e4rke (7-*N*-EtOH/HCl, 2-*N*-EtOH/HCl, 1-*N*-EtOH/HCl) erbrachte keinen Erfolg (Abb. III-45). Entweder konnte keine Umsetzung festgestellt werden oder es wurden Zersetzungsprodukte gefunden.

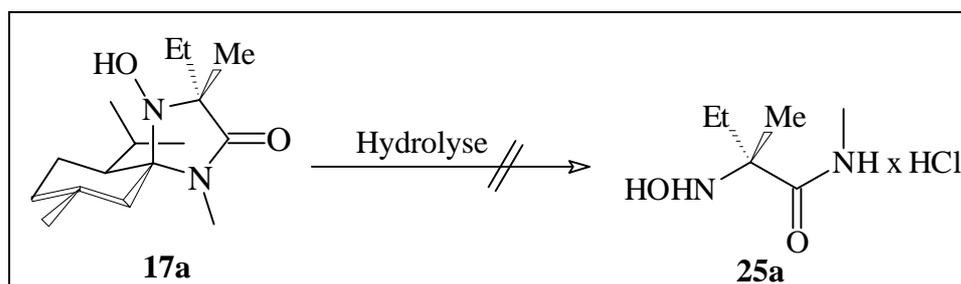


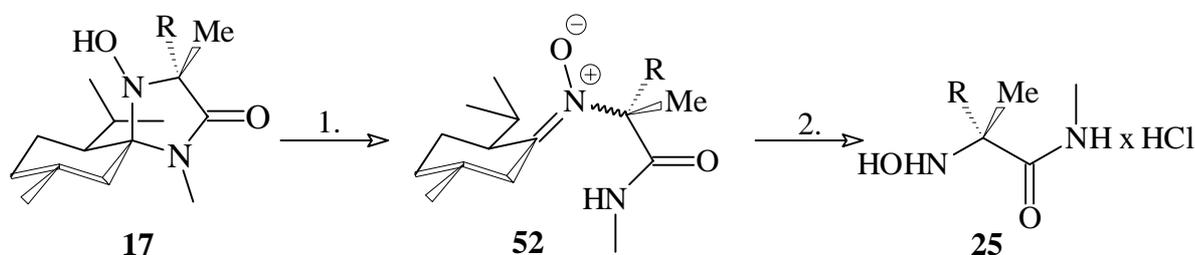
Abb. III-45

F\u00fchrt man die Ring\u00f6ffnungsreaktion jedoch mit MeMgBr in Toluol durch und erh\u00f6ht die Temperaturer auf 90 °C, so gelingt die gew\u00fcnschte Umsetzung zu den Kettentautomeren **52**.

Einwandfrei k\u00f6nnen die Kettentautomere **52** mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum als Hauptprodukte nachgewiesen werden und es entstehen nur geringe Nebenproduktmengen.

Da die Nebenprodukte dieser Reaktion weder wasserlöslich noch säurelabil sind, wurde auf eine aufwendige Aufreinigung und - dadurch bedingt - auf eine vollständige Charakterisierung der Kettentautomere **52** verzichtet, sondern direkt mit einer 1-*N*-ethanolischen HCl bei 60 °C zu den  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylenamiden **25** hydrolysiert.

Dabei ist ein deutlicher Reaktivitätsunterschied zwischen den einzelnen Hydroxylaminen **17** festzustellen. Während bei dem Ringöffnungsversuch von **17c** (R= *tert*-Butyl/Me) auch bei Rückfluß keine Umsetzung zum Kettentautomeren **52c** festzustellen ist, findet die Ringöffnungsreaktion bei den Aryl-substituierten Hydroxylaminen **17d - f** schon bei Raumtemperatur statt, wenn auch nicht vollständig. Die Ergebnisse dieser Synthesesequenz sind in Tab. III-19 dargestellt:



1. MeMgBr, Toluol, 90 °C, 12h; 2. 1-*N*-EtOH/HCl, 60 °C, 12h

R	Et	<i>i</i> -Pr	<i>tert</i> -Butyl	Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> -Ph	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> -Ph
<b>25</b>	a	b	c	d	e	f
<b>Ausbeute<sup>a</sup></b>	63 %	42 %	--	68 %	46 %	51 %

**Tab. III-19**

a. Gesamtausbeute nach Ringöffnung und anschließender Hydrolyse

Die Enantiomerenreinheiten dieser Säurederivate **25** wurden nicht direkt bestimmt. Jedoch setzte *Matthäus* [66] mit einem ähnlichen Syntheseverfahren<sup>22</sup> die disubstituierten  $\alpha,\alpha'$ -Aminosäuren **54** frei, von denen er nach einem Verfahren von *Schneider* und *Lobell* [109] die Enantiomerenreinheit bestimmte. Alle freigesetzten dialkylierten  $\alpha,\alpha'$ -Aminosäuren zeigten demnach Enantiomerenreinheiten >99 % ee.

<sup>22</sup> Zweitsubstitution der *MMI*-Nitron **15** zu den diastereomerenreinen *MMI*-Hydroxylaminen **17**.

Da der wichtige stereochemische Schritt der nucleophilen Addition von *Grignard*-Reagenzien an das **MMI**-Nitron **15** unter gleichen Bedingungen und teilweise mit den gleichen Resten durchgeführt wurde und nie das andere Diastereomere von **17** nachgewiesen werden konnte sowie nach dieser Reaktion keine Epimerisierung unter den in beiden Synthesesequenzen angewendeten Bedingungen möglich ist, können gleich hohe Enantiomerenreinheiten bei den  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylenamiden **25** angenommen werden. Damit ist es gelungen, diese bedeutende Verbindungsklasse erstmals optisch rein darzustellen.

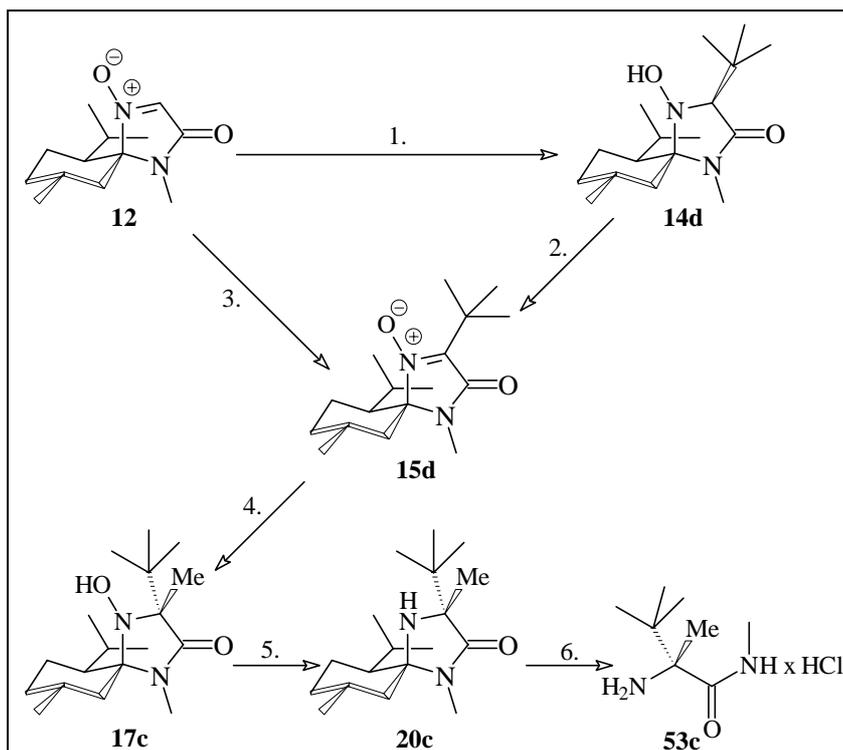
### 6.3 Darstellung von R- $\alpha$ -Methyl-*tert*-leucin **54c**

$\alpha$ -Alkyl-Aminosäuren, insbesondere diejenigen der  $\alpha$ -Methyl-Serie, haben in den letzten Jahren eine erhöhte Aufmerksamkeit erfahren. Eingebaut in Peptide lösen sie spezielle konformative Effekte aus und erhöhen die Resistenz gegenüber Proteasen. Die Aminosäuren selbst können als Enzyminhibitoren wirken [110].

Aus diesem Grund ist die asymmetrische Darstellung dieser Spezies von hohem synthetischen Interesse. Einige ältere und neuere effiziente asymmetrische Methoden zur Darstellung dieser Substanzklasse sind in letzten Jahren in der Literatur beschrieben worden [111].

*Vogt* und *Matthäus* [65 u. 66] gelang es mit Hilfe des **MMI**-Systems, eine neue Synthesemethode dieser Aminosäuren zu etablieren. Jedoch wurde bisher in der Literatur keine Synthese der sterisch anspruchsvollen  $\alpha$ -Methyl-*tert*-leucin **54c** erwähnt.

Ausgehend vom **MMI**-Nitron **12** gelangt man problemlos in nur vier oder fünf Stufen optisch rein zu dem R- $\alpha$ -Methyl-*tert*-leucinmethylenamid **53c** in einer Gesamtausbeute von 39 % und 75.5 % (Abb. III-46). Wählt man die vierstufige Synthese, so muß nach der Zweitsubstitution wegen der aufgrund der radikalischen Substitution eingeführten Schwefelverunreinigung mehrfach umkristallisiert werden, um eine Desoxygenierung zu dem sekundären Amin **20c** durchführen zu können.



**Abb. III-46:**

1.  $\text{PbO}_2$ , *tert*-Butylhydrazinhydrochlorid, Essigester, 3-*N*-MeOH/KOH, RT, 4 h, 95 % Ausbeute; 2. *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C → RT, 12 h, 92 % Ausbeute; 3. Pivalinsäure,  $\text{AgNO}_3/\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ , 80 °C, 68 % Ausbeute; 4.  $\text{MeMgBr}$ , Toluol 0 °C → RT, 12 h, a: 98 % Ausbeute, b. 65 % Ausbeute nach zweimaligem Umkristallisieren; 5. Pd/C  $\text{H}_2$ , 1 atm, RT, 10 d, 98 % Ausbeute; 6. 2-*N*-HCl, Rückfluß, 9 d, 90 % Ausbeute.

Da bekannte direkte Hydrolysemethoden zur Darstellung der freien Aminosäure **54c** aus dem Methylamid **53c** mißlingen, mußte auf die zuerst von *Heimgartner* entwickelte [112] und anschließend von *Seebach* [113] angewendete indirekte Methode zur Freisetzung von sterisch anspruchsvollen dialkylierten Aminosäuremethylamiden zu den freien dialkylierten Aminosäuren zurückgegriffen werden.

Dabei wird zunächst das zuvor aus dem Hydrochlorid zum freien Amin freigesetzte Methylamid **53c** zum Amid **55c** benzoyliert. Anschließend findet in einem HCl-Dioxan-Gemisch die Hydrolyse des Methylamids zur freien Säure **56c** über einen anchimeren Effekt statt. Die Abspaltung der Benzoylgruppe zur freien Aminocarbonsäure **54c** erfolgt entsprechend dem in Abb. III-47 dargestellten Syntheseverlauf in konzentrierter HCl unter Rückfluß in einer Gesamtausbeute von 47 % (ausgehend vom **MMI**-Nitron **12**).

Wie auf Seite 77 beschrieben, kann auch hier für **54c** eine Enantiomerenreinheit > 99 % ee

angenommen werden.

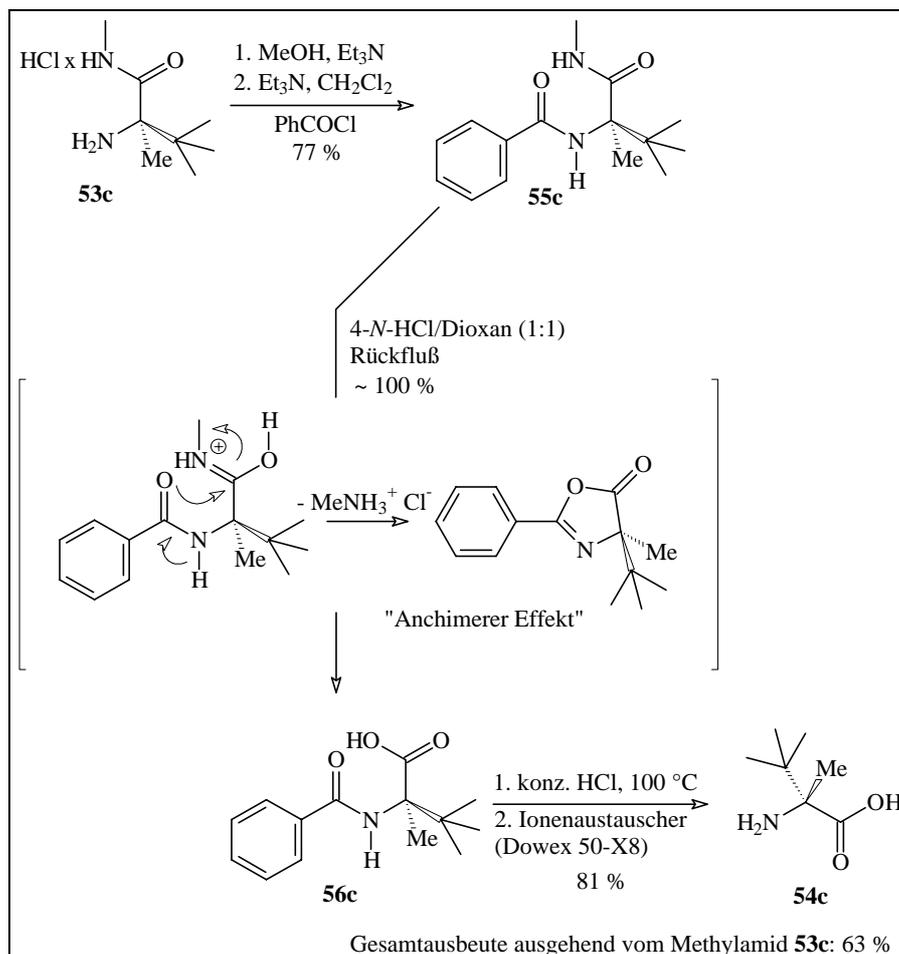


Abb. III-47

## 7. Darstellungsversuche von *O*-Benzyl-geschützten $\alpha$ -*N*-Hydroxy-aminosäuren **57**

In der Literatur sind viele Verfahren zur Darstellung von *O*-geschützten  $\alpha$ -*N*-Hydroxy-aminosäuren **57** beschrieben<sup>23</sup>. Diese  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren-Derivate **57** haben den Vorteil, daß sie vor oxidativer Decarboxylierung und Disproportionierung geschützt sind (siehe Einleitung). Jedoch ist die geschilderte Tatsache nicht allein für die Bedeutung dieser Derivate ausschlaggebend. Vielmehr ist die Synthese der *O*-geschützten-Derivate von großer Bedeutung, um zu *N*-Hydroxypeptiden zu gelangen [115]. Zwar ist es möglich, durch geeignete Reaktionsbedingungen eine Reaktion vorzunehmen, z. B. Acylierung entweder am Stickstoffa-

<sup>23</sup> Siehe unter anderem in den Literaturstellen von: [35 u. 114].

tom [116] des Hydroxylamins oder am Sauerstoffatom [35c/d].

Jedoch ist die Synthese von *N*-Hydroxypeptiden einfacher, wenn die *O*-Funktion bei der *N*-Hydroxyamidbildung geschützt ist, um eine *O*-Acylierung zu vermeiden. Der große Vorteil der Benzylschutzgruppe ist, daß sie sich nach erfolgter Acylierung bzw. Peptidbildung sehr leicht reaktiv abspalten läßt, ohne daß die frei werdende Hydroxygruppe reduziert wird [35a; 117] (Abb. III-48).

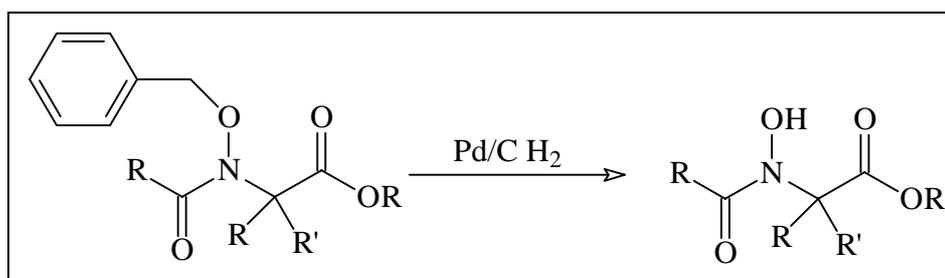


Abb. III-48

Ausgehend von den **MMI**-Hydroxylaminen **14** sollte es möglich sein, durch Benzylierung der Hydroxylamine **14** und anschließender saurer Hydrolyse die *O*-Benzyl geschützten  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren **57** zu erhalten (Abb. III-49).

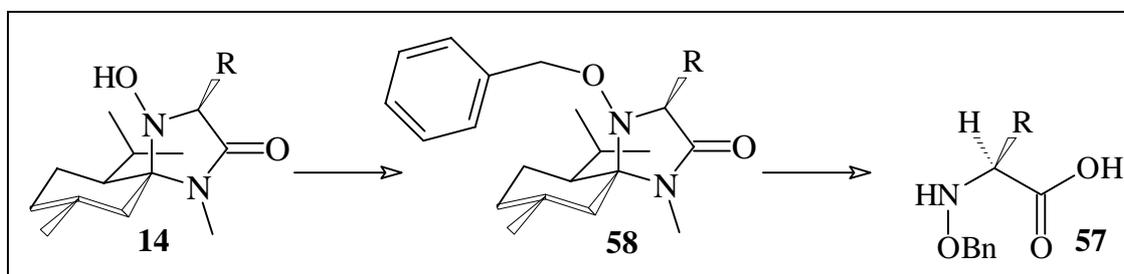


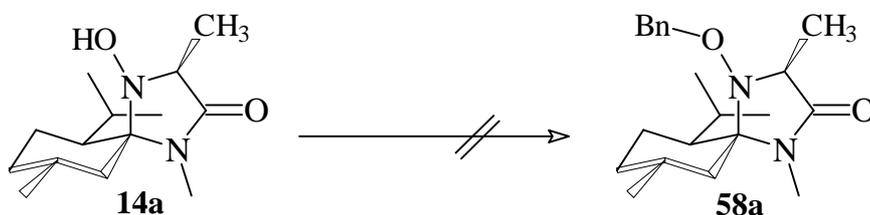
Abb. III-49: Synthesestrategie zur Darstellung von **57**

## 7.1 Darstellungsversuche von *O*-Benzyl-geschützten Hydroxylaminen **58**

In der eigenen Diplomarbeit [68] wurde bereits unter verschiedensten Bedingungen vergeblich versucht, die Benzyl-geschützten Hydroxylamine **58** darzustellen.

Da es aber von besonderem Interesse ist, diese geschützten Systeme **58** darzustellen, wurden weitere Versuche unternommen. Jedoch scheiterten zahlreiche literaturbekannten Synthesemethoden [131] sowie eigene modifizierte Methoden zur Benzylierung von Hydroxylaminen an dem **MMI**-System **14a**, so daß es derzeit nicht möglich ist, auf diesem Syntheseweg die

Benzyl-geschützten **MMI**-Hydroxylamine **58** und, dadurch bedingt, die Benzyl-geschützten  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuren **57** darzustellen. Die durchgeführten Versuche sind in der Tab. III-20 zusammengefaßt:



Eingesetztes Edukt	Versuchsbedingungen	Erhaltenes Produkt bzw. zurückgewonnenes Edukt
<b>14a</b>	Et <sub>3</sub> N; (RT); Et <sub>2</sub> O; Benzylbromid; 24h [118]	Edukt
<b>14a</b>	Et <sub>3</sub> N; (RT); DMF; Benzylbromid; 24h [118]	Edukt
<b>14a</b>	Et <sub>3</sub> N; (RT); Benzylbromid; 24h	Edukt
<b>14a</b>	1. BuLi; -78 °C; 2. Benzylbromid; (RT); Et <sub>2</sub> O; 12h	Edukt
<b>14a</b>	Et <sub>3</sub> N; (RT); DMF; 12h; Benzylchlorid	Edukt
<b>12</b>	1. CH <sub>3</sub> MgBr; -78 °C; Toluol (abs.) 2. Benzylbromid; (RT); 6h	<b>14a</b> / <b>21a</b> (Produktverhältnis wurde nicht bestimmt)
<b>12</b>	1. CH <sub>3</sub> MgBr; -78 °C; THF (abs.) 2. Benzylbromid; 6h, -50 °C; -20 °C NH <sub>4</sub> Cl	<b>21a</b>
<b>14a</b>	NaH; Benzylbromid in THF (abs.); (RT); 12h	<b>15a</b>
<b>14a</b>	NaH; ( <i>N</i> -Bu) <sub>4</sub> N <sup>+</sup> I <sup>-</sup> ; Benzylbromid in THF (abs.); (RT); 12h; [119]	<b>15a</b>
<b>14a</b>	Benzyl-2,2,2-trichlor-acetimidat; CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H katalytische Mengen; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; (RT); [81]	<b>14a/21a</b> (Produktverhältnis 6.5:1)
<b>14a</b>	NaH, BnBr, THF, 0 °C → Rückfluß	<b>16a/15a</b> (Produktverhältnis 6:1)
<b>14a</b>	NaH, Methyl- <i>tert</i> -butylether, BnBr, Rückfluß	Edukt
<b>14a</b>	Methyl- <i>tert</i> -butylether, Na, 0 °C → RT, BnBr	Edukt
<b>14a</b>	Methyl- <i>tert</i> -butylether, LDA, -78 °C → Rückfluß, BnBr	Zersetzung
<b>14a</b>	Ph <sub>3</sub> P, DEAD, BnOH, RT [120]	Edukt
<b>14a</b>	Et <sub>3</sub> N, CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl, BnOH, THF, RT	Edukt

Tab. III-20

## 7.2 Darstellung der O-Benzoyl-MMI-Hydroxylamine **59**

Da die direkte Benzoylierung der **MMI**-Hydroxylamine **14** scheiterte, wurde eine indirekte Methode gewählt. Zunächst werden die Hydroxylamine **14a/b** und **24a** nach *Geffken* [121] zu den Benzoylhydroxylaminen **59a/b** und **60a** umgesetzt, die dann nach einem Verfahren von *Pettit* [122] zu den Benzylhydroxylaminen **58** reduziert werden könnten (Abb. III-50).

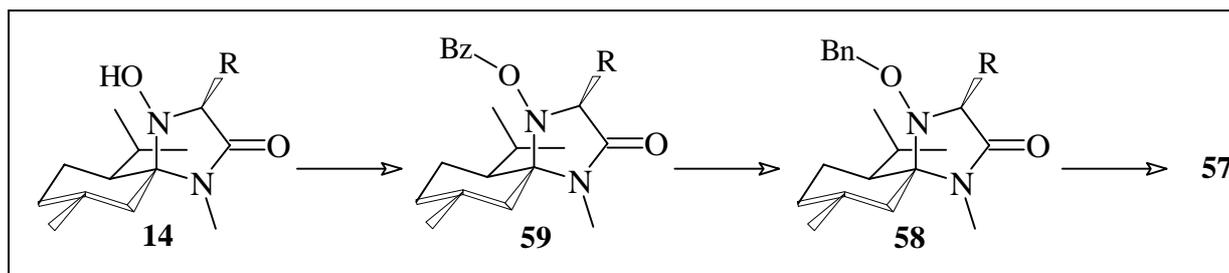


Abb. III-50: Synthesestrategie zur Darstellung von **57**

Wie schon in eigenen Arbeiten [68] erläutert, gelingt die Benzoylierung der Hydroxylamine **14a/b** quantitativ. Auch das Diastereomere **24a** lässt sich nach dem Verfahren von *Geffken* problemlos in guten chemischen Ausbeuten in das Benzoyl-geschützte Hydroxylamin **60a** überführen (Abb. III-51).

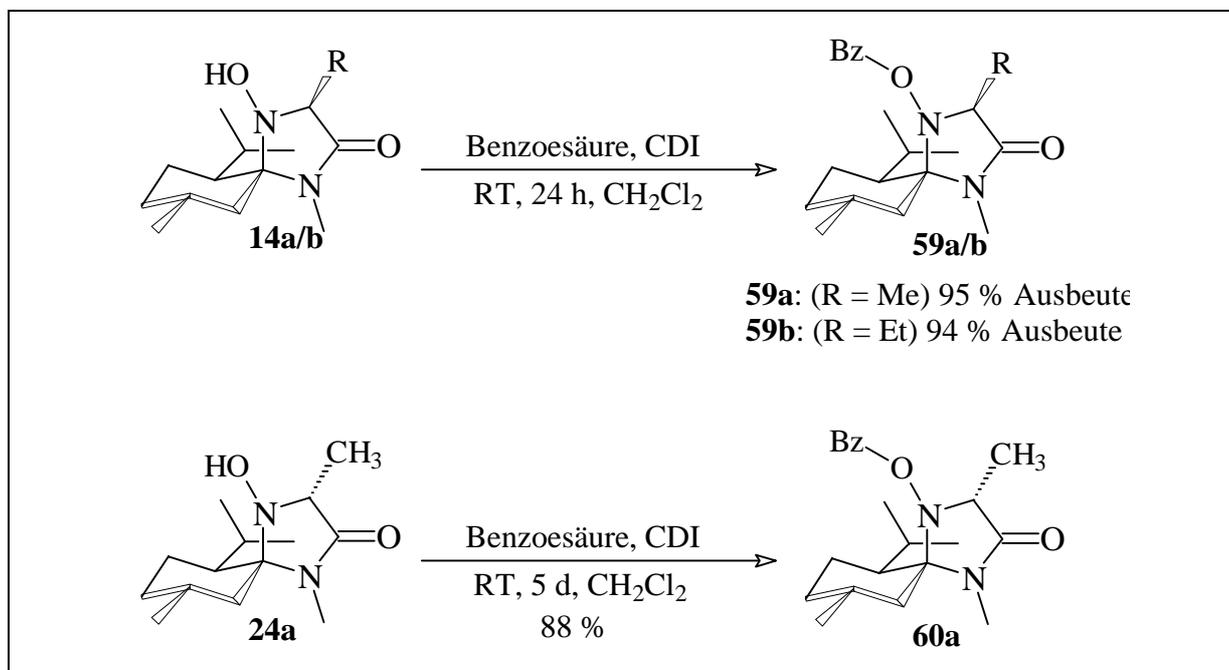


Abb. III-51

### 7.3 Versuche zur Darstellung der Benzylhydroxylamine **58** aus den Benzoylhydroxylaminen **59**

*Pettit et al.* [122] und *Agosta et al.* [123] gelang es, Verfahren zu entwickeln, mit denen es möglich ist, unter reduktiven Bedingungen mit Metallhydriden von Lactonen bzw. Estern zu deren Etherverbindungen zu gelangen. Versetzt man Lactone oder Ester unter normalen Bedingungen mit Metallhydriden, so kommt es zur Spaltung bzw. bei den Lactonen zu

Ringöffnung und man erhält zwei Alkoholkomponenten. Wird jedoch bei der Reduktion der Ester bzw. der Lactone mit Metallhydriden  $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$  hinzugegeben, findet quantitativ die Reaktion zum Ether statt (Abb. III-52).

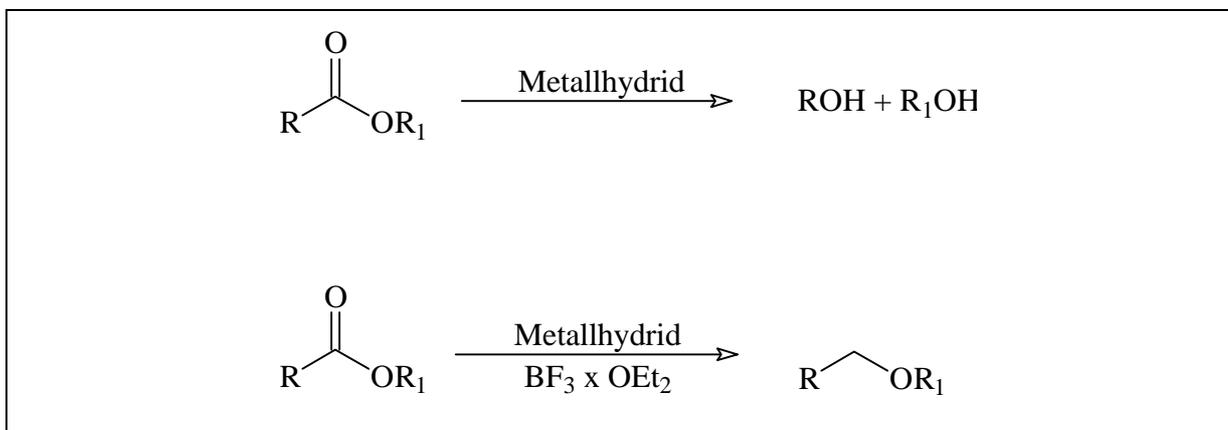
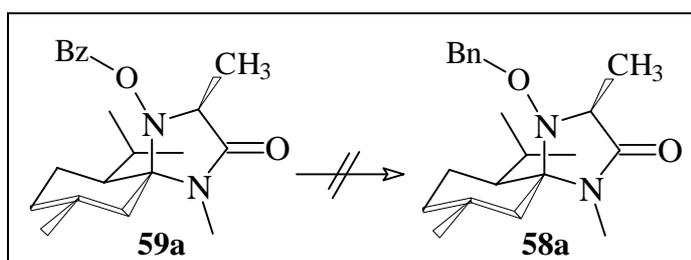


Abb. III-52

Versucht man mit diesem Verfahren, das Benzoylhydroxylamin **59a** zum Benzylhydroxylamin **58a** mit verschiedenen Metallhydriden und Reaktionstemperaturen zu reduzieren, werden nur Zersetzungsprodukte oder Edukt isoliert. Auch der Einsatz von  $\text{BH}_3 \times \text{THF} + \text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$  [124],  $\text{BMS} + \text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$  [125] und des  $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ -Systems [126] als Reduktionsmittel, um aus den Benzoylhydroxylamin **59a** zu **58a** zu gelangen, scheiterte, so daß es bisher nicht möglich ist, die Benzylhydroxylamine **59** als Vorstufe der freien Säure **57** darzustellen.

Abschließend sind die Versuchsbedingungen in Tabelle III-21 zusammengefaßt:



Versuchsbedingungen	Ergebnis
$\text{LiBH}_4$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , THF, 0 °C → Rückfluß, 1 h	Zersetzung
$\text{LiAlH}_4$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , THF, -78 °C → RT, 12 h	Zersetzung
$\text{LiBH}_4$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , THF, 0 °C → RT, 12 h	Zersetzung
$\text{NaBH}_4$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , THF, 0 °C → RT, 12 h	Zersetzung
$\text{LiBH}_4$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , THF, -78 °C → RT, 6 d	Keine Umsetzung (nur Edukt zurückgewonnen)
$\text{BH}_3 \times \text{THF}$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , Rückfluß, 2 d	Keine Umsetzung (nur Edukt zurückgewonnen)
$\text{BMS}$ , $\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ , THF, Rückfluß, 2 d	Keine Umsetzung (nur Edukt zurückgewonnen)
$\text{NaBH}_4/\text{I}_2$ , 0 °C → RT, THF, 9 d	Keine Umsetzung (nur Edukt zurückgewonnen)

Tab. III-21

In den folgenden drei Kapiteln III-8 bis III-10 werden die Durchführungen der Versuchsreihen zum zweiten großen Themenkomplex der vorliegenden Arbeit, den Versuchen zu den Nitroxylradikalen, erläutert.

## 8. Darstellung von neuen Nitroxylradikalen

### 8.1 Darstellung von neuen chiralen Nitroxylradikalen auf Basis des MMI-Systems

Die Bedeutung chiraler Nitroxylradikale in der organischen Synthese hat zugenommen. Die herausragenden Arbeiten von *Rychnovsky* [58] und *Braslau* [60], auf die bereits in der Einleitung hingewiesen wurde, leisteten einen wesentlichen Beitrag dazu. Allerdings ließen bislang die Ergebnisse der chiralen Induktion bei der enantioselektiven Oxidation von Alkoholen und der diastereoselektiven Rekombination prochiraler Radikale mit chiralen Nitroxylradikalen im Hinblick auf Konkurrenzverfahren (z. B. enantioselektive Reduktion zu Alkoholen) zu wünschen übrig [127].

Daher ist die Entwicklung von neuen chiralen Nitroxylradikalen für diese Anwendungsgebiete in der organischen Synthese bedeutsam.

Bereits bei dem Ringöffnungsversuch des zweitsubstituierten MMI-Hydroxylamins **17g** zum Kettentautomeren **52g** (siehe Seite 77) wurde unter nicht reproduzierbaren Bedingungen quantitativ das chirale MMI-Nitroxylradikal **27g** erhalten. Damit schien es möglich zu sein, gezielt eine Synthese zu neuen chiralen Nitroxylradikalen auf Basis des MMI-Systems **10** zu entwickeln.

#### 8.1.1 Darstellung des MMI-Nitroxylradikals **27h**

Die retrosynthetische Betrachtung der Verbindung **27h** führt zu drei möglichen Synthesewegen (Abb. III-53):

1. Die klassische Route durch Cyclisierung von Menthon **61** und Glycinmethylamid **62** zu dem MMI-System **10**, welches durch Oxidation in das MMI-Nitron **12** überführt wird. Anschließend sollte man durch nacheinander durchgeführte Alkylierungs-, Oxidations- und Dialkylierungsreaktionen sowie erneute Oxidationsreaktion zum MMI-Nitroxylradikal **27h** gelangen.
2. Cyclisierung von racemischen Alaninmethylamid *rac*-**63** und Menthon **61** zu den beiden

diastereomer sekundären Aminen **18a** und **19a**, die durch Oxidation in das substituierte **MMI-Nitron 15a** überführt werden. Nachfolgend sollte durch Alkylierung und anschließende Oxidation das Nitroxylradikal **27h** erhalten werden können.

3. Ausgehend vom Aminosäuremethyamid **64** sollte man durch Cyclisierung mit Menthon auch direkt zu dem sekundären Amin **20h** kommen, das dann durch Oxidation in das Radikal **27h** überführt wird.

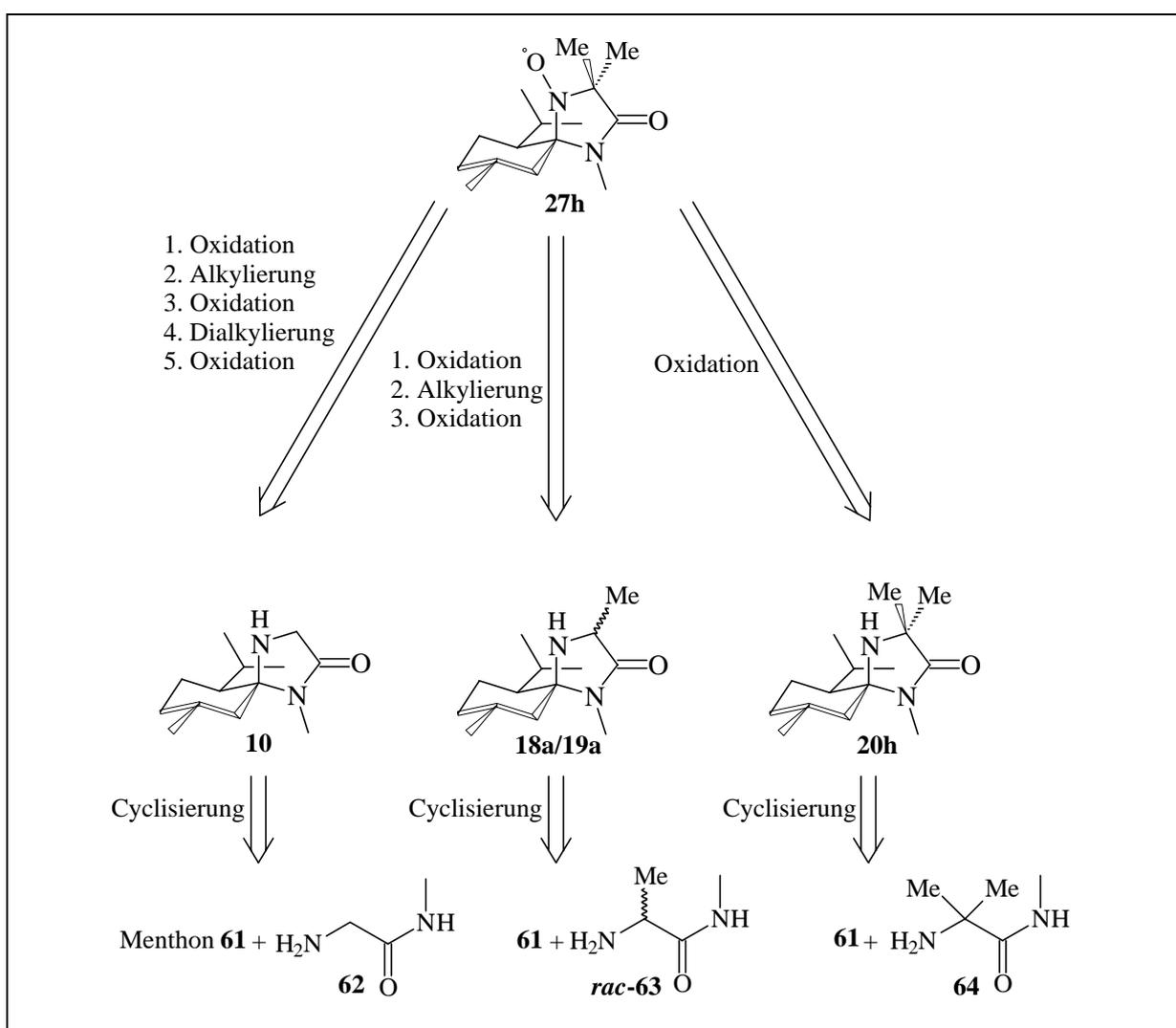


Abb. III-53: Retrosynthese von **27h**

### 8.1.1.1 Darstellung des MMI-Nitroxylradikals **27h** ausgehend vom Glycinmethylamid **62**

Nach Cyclisierung des Glycinmethylamids **62** mit Menthon **61** zu dem MMI-System **10** (Ausbeute 65 %) wird eine Oxidation mit *m*-CPBA zum MMI-Nitron **12** in einer Ausbeute von 98 % durchgeführt. Die Alkylierung von **12** mit MeMgBr führt ohne Probleme zu dem Hydroxylamin **14a**, das sich in guten Ausbeuten zum Nitron **15a** oxidieren läßt. Die Dialkylierung des Nitrons **15a** verläuft - wie in Kapitel III-6.1 beschrieben - problematisch und führt zur Bildung von Nebenprodukten. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird das erwünschte MMI-Hydroxylamin **17h** erhalten, das sich ohne Probleme mit MMPP (Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz) in das MMI-Nitroxylradikal **27h** überführen läßt (Abb. III-54).

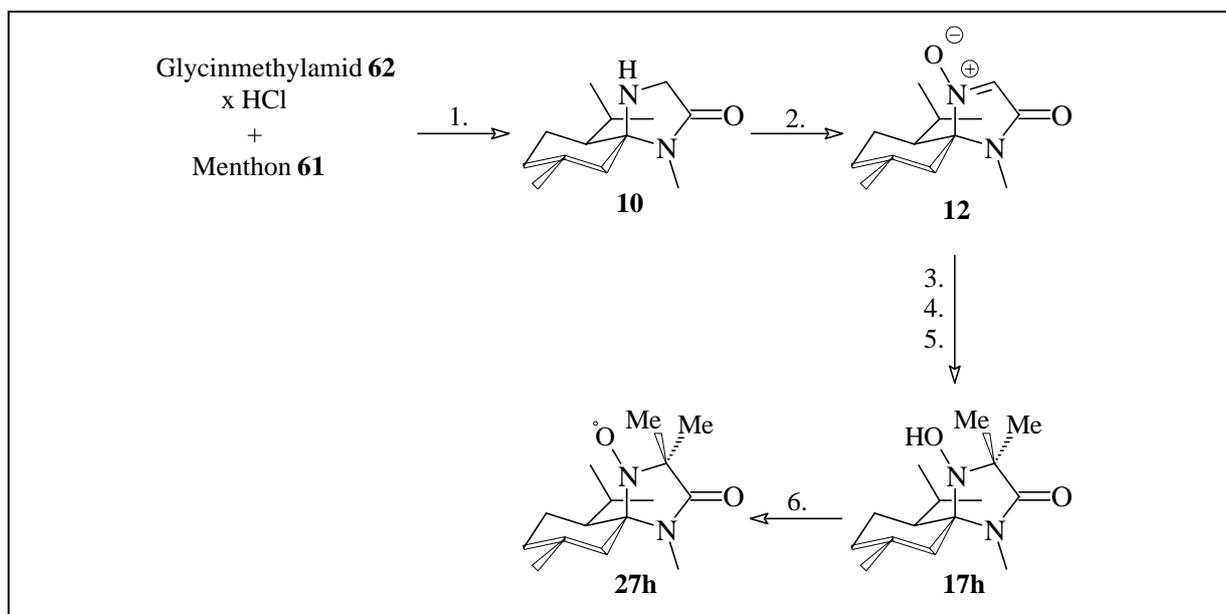


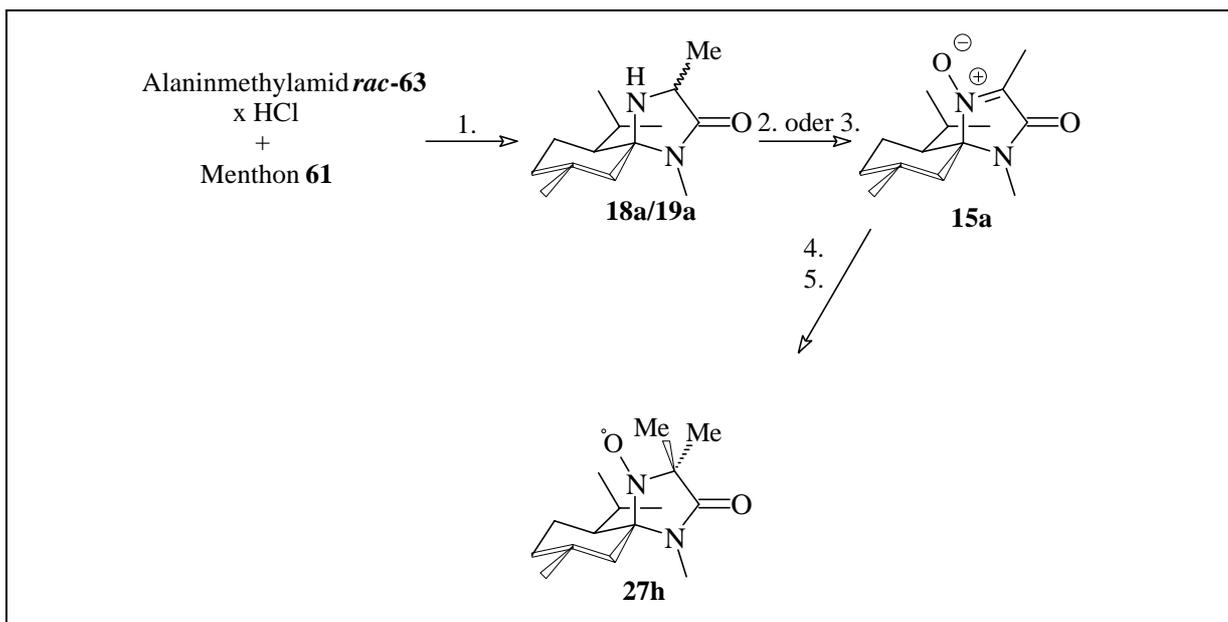
Abb. III-54

1. EtOH, Et<sub>3</sub>N, Rückfluß 18 h, 65 % Ausbeute; 2. *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 h, 94 % Ausbeute; 3. MeMgBr, THF, -78 °C → -20 °C, 5 h, 98 % Ausbeute; 4. *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 5 h, 92 % Ausbeute; 5. MeMgBr, Toluol, 0 °C, 6 h, 65 % Ausbeute; 6. MMPP, EtOH, 50 °C, 36 h, 73 % Ausbeute; Gesamtausbeute über 6 Stufen: 26 %

### 8.1.1.2 Darstellung des MMI-Nitroxylradikals **27h** ausgehend vom Alaninmethylamid *rac*-**63**

Nach einem Verfahren von *Matthäus* [66] ist es jetzt möglich, höhere Aminosäuremethyl-

amide als Glylinmethyramid optisch rein (D oder L) oder als Racemat mit Menthon zu den sekundären MMI-Aminen **18a/19a** umzusetzen. Dadurch bedingt wird die Synthese zum Nitroxylradikal **27h** um zwei Stufen verkürzt. Nach der Oxidation der Diastereomere **18a/19a** mit *m*-CPBA oder MMPP zu dem MMI-Nitron **15a** wird unter gleichen Bedingungen wie im vorherigen Kapitel beschrieben mit MeMgBr dialkyliert und mit MMPP zum Nitroxylradikal **27h** oxidiert (Abb. III-55).



**Abb. III-55**

1. *n*-Butanol, Et<sub>3</sub>N, Rückfluß, 20 h, 67 % Ausbeute; 2. *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → 40 °C, 12h, 71 % Ausbeute; oder 3. MMPP, EtOH/H<sub>2</sub>O (5:1), 40 °C, 48 h, 62 % Ausbeute; 4. MeMgBr, Toluol, 0 °C, 6 h, 65 % Ausbeute; 5. MMPP, EtOH, 50 °C, 36 h, 73 % Ausbeute; Gesamtausbeute über 4 Stufen: mit 2.: 22.6 % und mit 3.: 20 %.

Obwohl die oben aufgezeigte Syntheseroute eine geringere Gesamtausbeute als die im vorherigen Kapitel dargestellte liefert, ist sie aufgrund der zwei Stufen kürzeren Synthesesequenz vorzuziehen. Außerdem ist die Syntheseroute im einzelnen noch nicht optimiert worden.

### 8.1.1.3 Versuche zur Darstellung des MMI-Nitroxylradikals **27h** ausgehend vom $\alpha$ -Methylalaninmethyramid **64**

Die eleganteste Darstellungsmethode des Nitroxylradikals **27h** wäre, es durch Cyclisierung des  $\alpha$ -Methylalaninmethyramids **64** mit Menthon und anschließender Oxidation des erhalte-

nen Amins **20h** zu generieren. Damit wäre es möglich, in nur zwei Schritten zu dem Radikal **27h** zu gelangen. Adaptiert man das im vorigen Kapitel vorgestellte von *Matthäus* entwickelte Verfahren zur Darstellung der substituierten **MMI**-Amine **18/19** aus monosubstituierten Aminosäuremethylenamiden und Menthon auf den oben dargestellten Sachverhalt, sollte es möglich sein, durch Rückflußkochen in *n*-Butanol die beiden Komponenten **64** und **61** zu dem Amin **20h** umzusetzen.

Unerwartet entstehen bei dieser Reaktion nicht ausschließlich das gewünschte Diastereomere **20h**, sondern auch die bei dieser Cyclisierungsreaktion anderen möglichen Diastereomere **65** und wahrscheinlich *iso*-**20h** in einem  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelten Verhältnis von (**20h**):(*iso*-**20h**):(**65**) = 1:0.66:0.23 (Abb. III-56). Integriert wurden dabei die Signale der N-CH<sub>3</sub>-Gruppe der drei Diastereomere ( $^1\text{H-NMR}$  400 MHz, CDCl<sub>3</sub>: **20h** (2.58 ppm, s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); **65** (2.88 ppm, s 3H, N-CH<sub>3</sub>); **66** (2.58 ppm, s 3H, N-CH<sub>3</sub>)). Um eine genaue Zuordnung der Diastereomeren **20h/65** zu gewährleisten, wurde **20h** nach *Vogt* [65] aus dem **MMI**-Hydroxylamin **17h** hergestellt. **65** wurde von *Stralla* [128] zu Verfügung gestellt. Es ist jetzt durch ein neues von ihm entwickeltes Verfahren diastereomerenrein zugänglich.

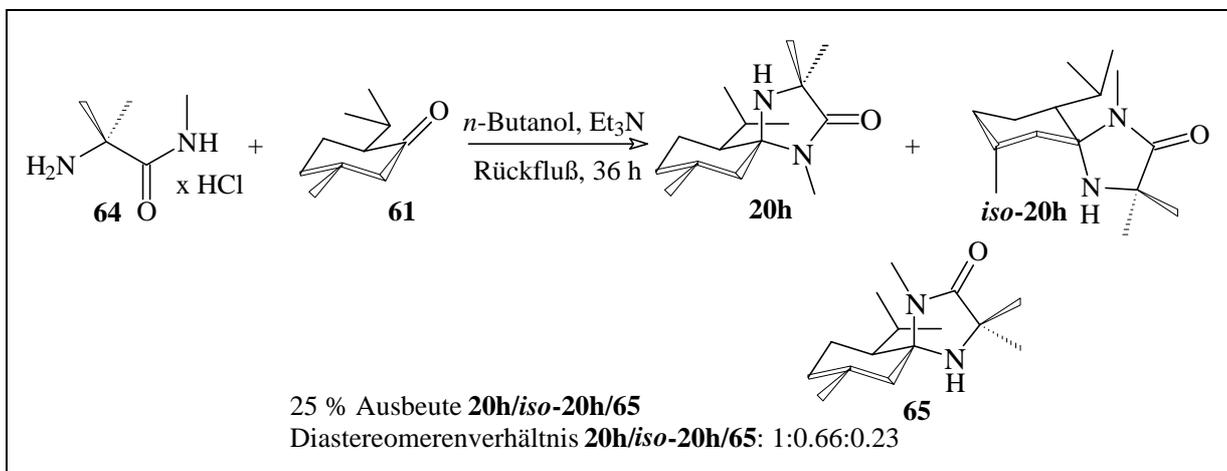


Abb. III-56

Die beiden Diastereomere **20h** und **65** konnten mit Hilfe von Vergleichsspektren eindeutig identifiziert werden. Es ist wahrscheinlich, daß es sich bei der dritten Verbindung um das *iso*-**MMI**-Amin **20h** handelt und nicht um das Amin *iso*-**65** (siehe Abb. III-57). Dies kann allerdings nicht abschließend beurteilt werden, da es nicht gelang, dieses Isomergemisch durch Säulenchromatographie zu trennen. Warum jedoch unter diesen Reaktionsbedingungen eine noch nie aufgetretene *iso*-Menthon Bildung vermehrt in Erscheinung tritt und es dadurch bedingt zur Cyclisierung mit dem Aminosäuremethylenamid kommt, kann derzeit mechanistisch

nicht erklärt werden.<sup>24</sup>

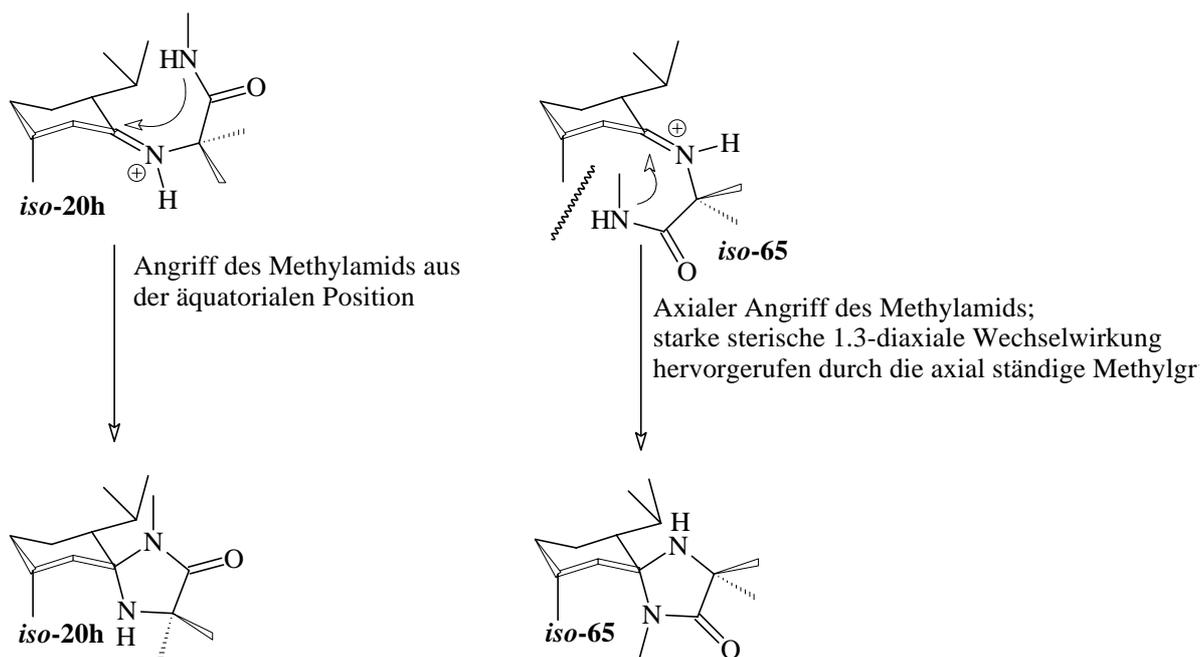


Abb. III-57

### 8.1.2 Darstellung des MMI-Nitroxylradikals 27c

Da es bisher nicht gelang, die *tert*-Leucinmethylamide **26** / *ent*-**26** mit Menthon anhand der von *Matthäus* entwickelten Bedingungen zu den **MMI**-Aminen **18d/19d** zu cyclisieren, ist es notwendig, das **MMI**-Nitron **12** als Ausgangsverbindung zur Darstellung des Nitroxylradikals **27c** zu nutzen. Wie auf Seite 80 beschrieben, kommt man in drei Stufen zu dem **MMI**-Hydroxylamin **17c**, welches sich mit MMPP in einer Ausbeute von 87 % zu dem **MMI**-Nitroxylradikal **27c** oxidieren läßt (Abb. III-58).

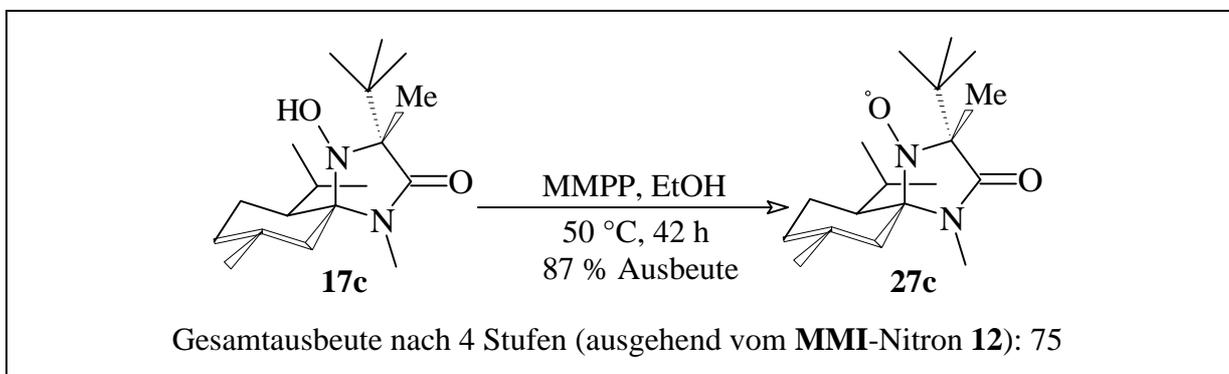


Abb. III-58

<sup>24</sup> Massenspektroskopisch konnte nachgewiesen werden, daß es sich bei den isolierten Verbindungen um die vier möglichen Diastereomere handelt (Massenspektrum zeigte nur einen Molpeak bei  $M^+ = 252$ ).

### ESR-spektroskopische Untersuchung des Nitroxylradikals 27c

#### Hyperfeinstruktur von Nichtwasserstoff-Kernen bei der ESR-Spektroskopie

Grundsätzlich tragen in einem Molekül alle magnetischen Kerne, an denen das Radikalelektron eine endliche Aufenthaltswahrscheinlichkeit hat, zur Hyperfeinstruktur im ESR-Spektrum bei. So ist z. B. beim Methyl-Radikal außer der Kopplung mit den drei Protonen eine Aufspaltung durch den Kohlenstoff zu erwarten. Allerdings besteht das natürliche Isotopengemisch aus 1.1 % paramagnetischen  $^{13}\text{C}$ -Kernen und zu 98.8 % aus diamagnetischen  $^{12}\text{C}$ -Kernen. Daher ist bei routinemäßiger Aufnahme von ESR-Spektren die  $^{13}\text{C}$ -Hyperfeinstruktur nicht zu beobachten, kann jedoch bei erhöhter Verstärkung aufgefunden werden. Anders liegen die Verhältnisse bei organischen Stickstoff-Verbindungen. Der magnetische  $^{14}\text{N}$ -Kern ( $I=1$ ) ist zu 99.6 % im natürlichen Isotopengemisch vorhanden und bestimmt somit die Hyperfeinstruktur, sofern das Radikalelektron mit diesem Kern in Wechselwirkung treten kann. Heute sind praktisch von allen organischen Stickstoff-Verbindungen paramagnetische Derivate bekannt und ihre ESR-Spektren wurden vielfältig für Konstitutions- und Konformationsuntersuchungen genutzt [46].

Eine besondere Bedeutung kommt dabei den Stickstoffoxid-Radikalen (Nitroxiden) zu, da sie als Spinlabel oder Spintrap eine breite Anwendung gefunden haben. Nitroxide sind stabile (persistente) Radikale, die sich formal durch Oxidation von Hydroxylaminen erhalten lassen [129] (Abb. III-59). Das Radikalelektron verteilt sich entsprechend der beiden Grenzformen über den Sauerstoff und Stickstoff.

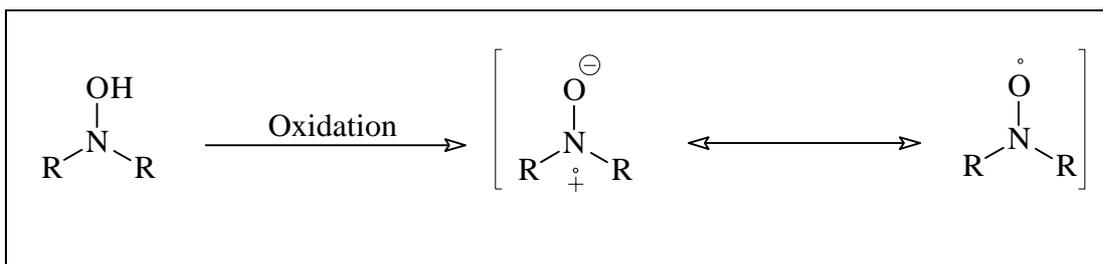


Abb. III-59

Erwartungsgemäß wird durch eine ESR-spektroskopische Untersuchung des Nitroxylradikals **27c**, die freundlicherweise von Dr. *Korth* durchgeführt wurde, analog zu allen anderen dargestellten Nitroxylradikalen ein Triplett erhalten.

Die  $a_{\text{N}}$ -Kopplungskonstante von 16.03 [G] ist für Nitroxide diesen Typs üblich [130]. Durch die stark eingeschränkte konformative Beweglichkeit von **27c** kann eine "long-range"-Kopplung des Nitroxylradikals zu dem axial-ständigen C-6-Proton mit einer Kopplungskon-

stante  $a_H$ : 2.75 [G] festgestellt werden. Dadurch spaltet sich das Triplett zu einem Sextett auf (Abb. III-60). Durch Simulation des ESR-Spektrums von **27c** kann eindeutig bewiesen werden, daß es sich bei der "long-range"-Kopplung um ein äquatorial-ständiges C-10-Proton handelt und nicht um die beiden axial-ständigen C-6/10-Protonen.

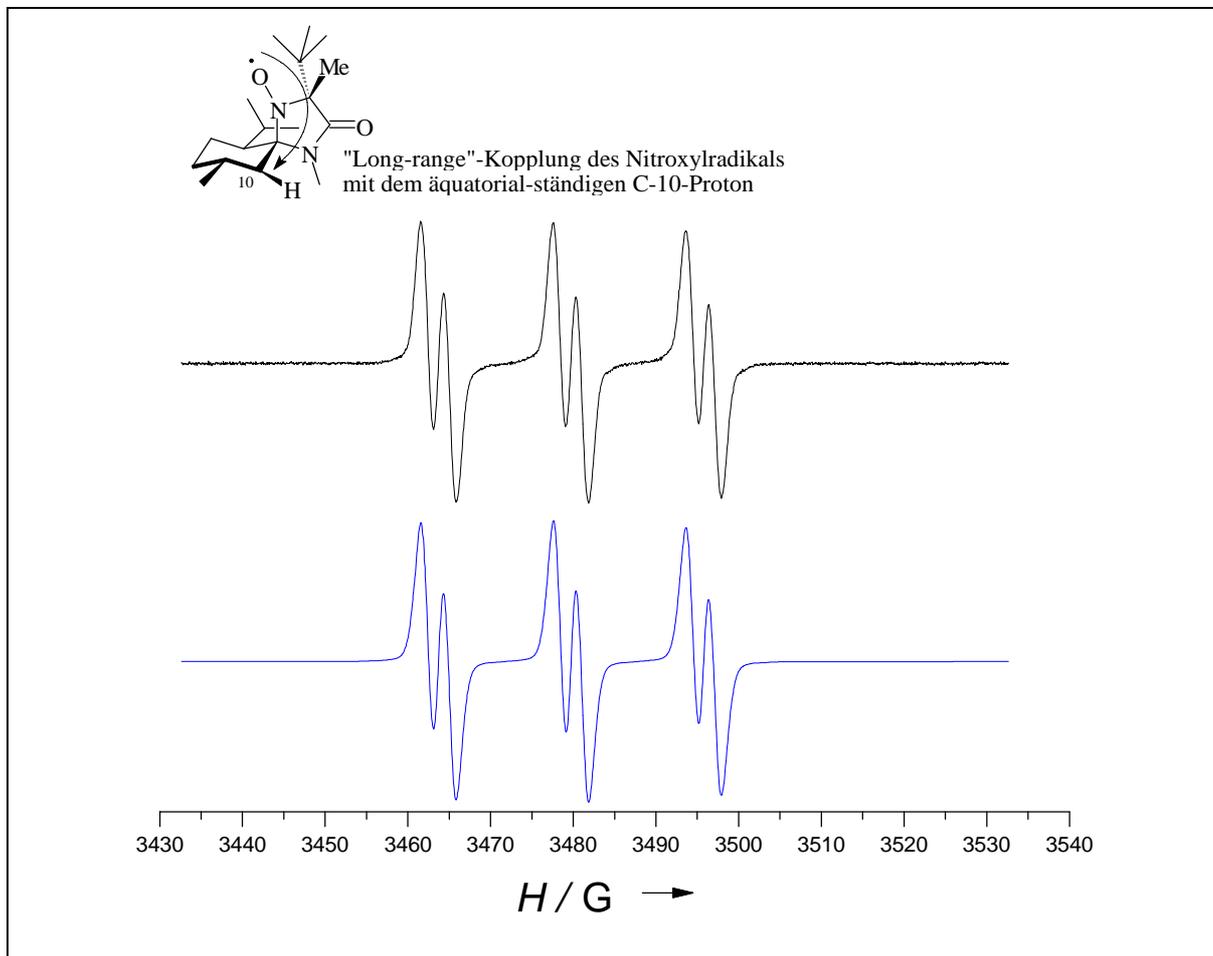


Abb. III-60: ESR-Spektrum von **27c** (oben); simuliertes ESR-Spektrum von **27c** (unten)

## 8.2 Darstellung des chiralen Nitroxylradikals **72**

Im nächsten Kapitel werden die Eigenschaften der chiralen **MMI**-Nitroxylradikale **27c** und **27h** in bezug auf deren chirale Induktion bei der diastereoselektiven Rekombination überprüft. Es ist ein Teilziel dieser Arbeit, zu überprüfen, ob enantiomerenreine dialkylierte  $\alpha$ -Aminosäure-Derivate nach Umsetzung mit chiralen Ketonen und anschließender Oxidation zum Nitroxylradikal ähnliche oder sogar bessere Induktionen bei der oben dargestellten Reaktion zeigen. Es sollte ermöglicht werden, *R*- $\alpha$ -Methyl-*tert*-leucinmethylamid **53c** (Darstellung siehe Seite 80) mit Aceton zu dem *N,N*-Acetal **71** umzusetzen und anschließend zum chiralen Nitroxylradikal **72** zu oxidieren (Abb. III-61).

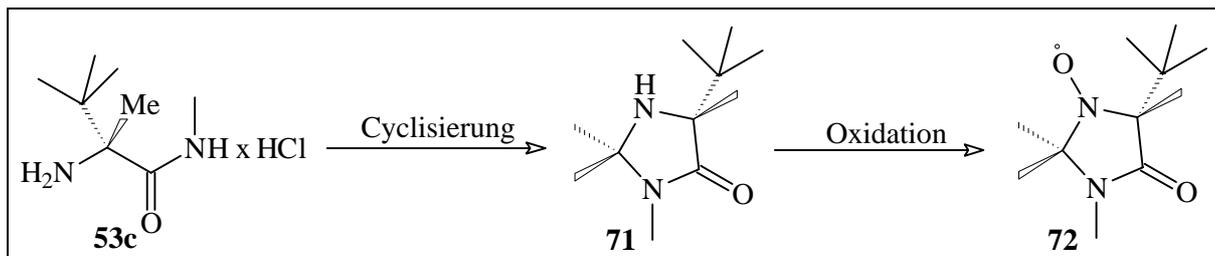


Abb. III-61

Eine direkte Umsetzung des Methylamids **53c** durch eine *in situ* Freisetzung des Hydrochlorids mit  $\text{Et}_3\text{N}$  in Aceton unter Rückfluß und Molsieb gelang nicht. Wird aber das Aminosäuremethylamid-Hydrochlorid zunächst separat mittels Ionenaustauscher in das Amin überführt, gelingt die Umsetzung zu dem chiralen *N,N*-Acetal **71** in einer Ausbeute von 89 % (Abb. III-62).

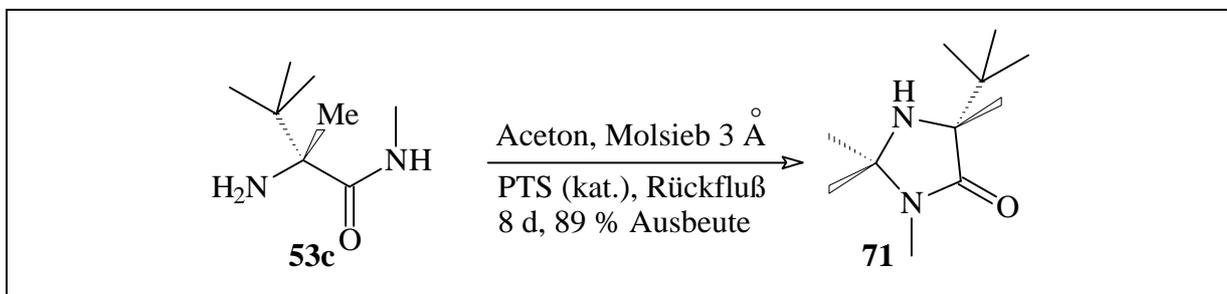


Abb. III-62

Überraschend führt die Oxidation des sekundären Amins **71** mit  $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$  [132] oder Natriumvanadat/ $\text{H}_2\text{O}_2$  allerdings nicht zum Nitroxylradikal **72**, sondern durch Abspaltung der *tert*-Butylgruppe quantitativ zum Methylnitron **73** (Abb. III-63).

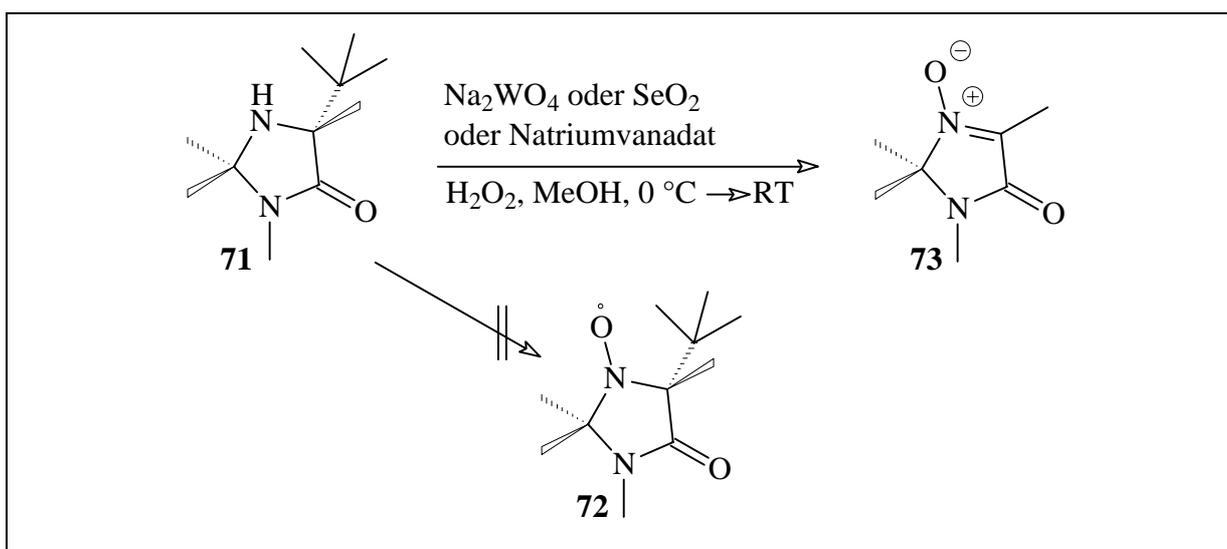


Abb. III-63

Eine mechanistische Erklärung für diese unerwartete Reaktion ist momentan nicht möglich.

Anscheinend finden bei dieser Reaktion Elektronentransfer-Prozesse im ersten Schritt statt, so daß eine - wie auch immer geartete - radikalische Spezies von **71** entsteht, die zur Abspaltung der *tert*-Butylgruppe führt.

Mit Persäuren als Oxidationsmitteln sollte die oben dargestellte Reaktion nicht stattfinden können, da hier primär die Oxidation durch eine Sauerstoffübertragung erfolgt.

Oxidiert man das Amin **71** mit MMPP in Toluol bei 45 °C, so werden das Nitroxylradikal **72** und das entsprechende Hydroxylamin **74** in einem Produktverhältnis (**72:74**) von 2:1 isoliert. Wird die Reaktion in EtOH unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt, erhält man nach quantitativer Umsetzung das Nitroxylradikal **72** in einer Ausbeute von 65 % (Abb. III-64).

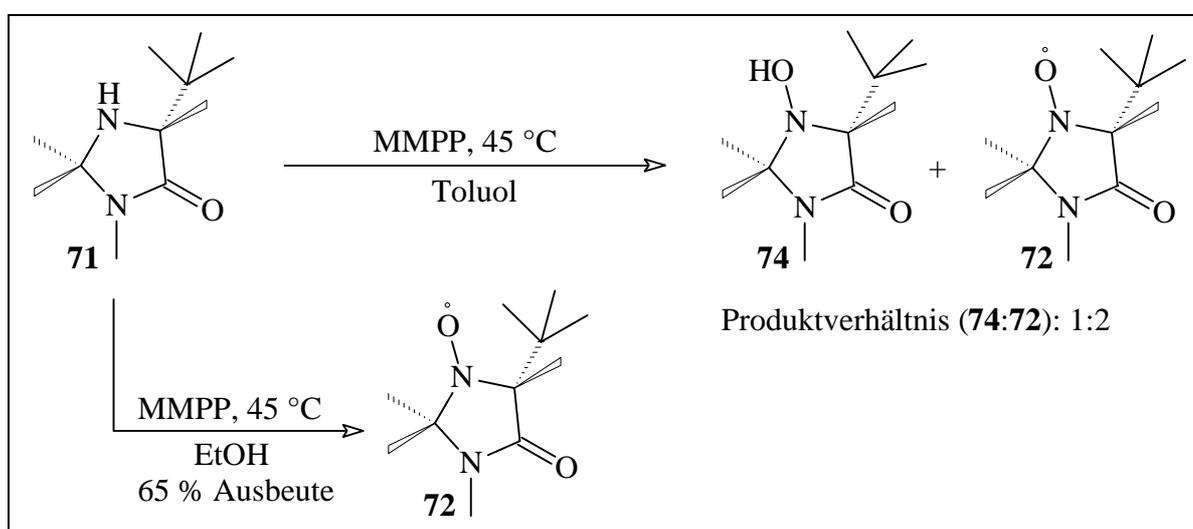


Abb. III-64

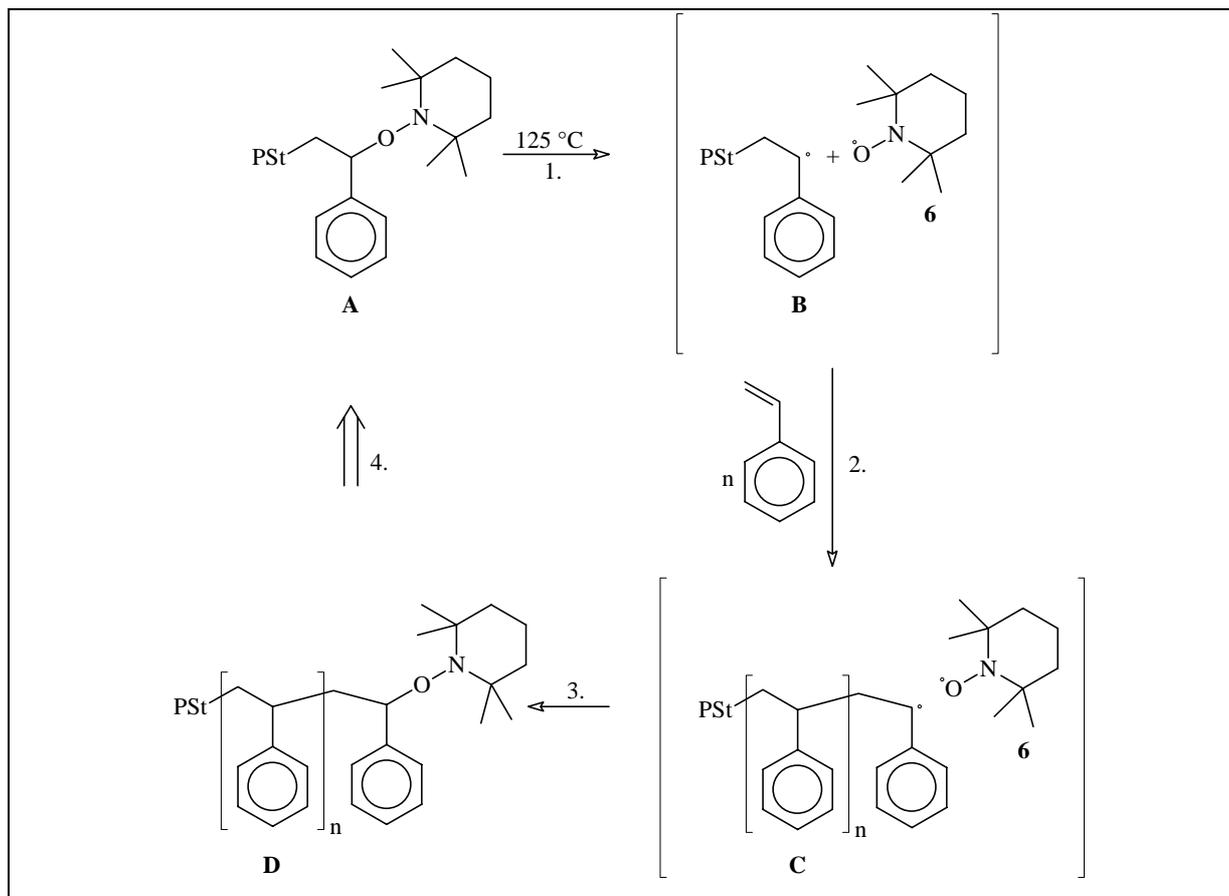
### 8.3 Darstellung des Nitroxylradikals **76**

Die Darstellung von Polymeren mit der klassischen radikalischen Polymerisation ist geprägt durch schlechte Polydispersität, undefinierte Kettenabbrüche, durch eine daraus resultierende breite Molekulargewichtsverteilung sowie eine uneinheitliche Polymerstruktur (was Taktizität und Kettenverzweigungen anbetrifft).

Es gelang, mit einigen neuen Polymerisationsverfahren, etwa der anionischen Polymerisation ("living free anionic polymerisation") [133], der Gruppen-Transfer-Polymerisation [133] sowie der homokatalytischen *Ziegler-Natta*-Polymerisation [134] mit homogenen *ansa*-Zirconocenkomplexen und Methylaluminoxan, enge Polydispersitäten und einheitliche Polymerstrukturen mit einer geringen Molmassenbreite zu erzielen. Die Entwicklung einer "Living Free Radical Polymerisation"-Methode war lange Zeit mit immensen Schwierigkeiten verbunden [133]. Es galt, ein System zu entwickeln, daß homolytisch in zwei Radikale zer-

fällt, wobei eines davon ein sehr stabiles sterisch anspruchsvolles Radikal darstellen sollte, das keine Polymerisation initiiert. Gleichzeitig sollten Kettenabbrüche nur mit dem stabilen Radikal erfolgen, so daß hier wieder eine leichte homolytische Spaltung erfolgen kann.

Nach Pionierarbeiten von *Moad* und *Rizzardo* [135] sowie *Georges* [136] ist es jetzt möglich, mit dem Nitroxylradikal TEMPO als Mediator eine "Living Free Radical Polymerisation" durchzuführen (Abb. III-65). Seitdem wird über zahlreiche Anwendungen auf diesen Gebiet mit TEMPO als Mediator berichtet [137]. Erst kürzlich gelang es *Janda et al.*, mit dieser Methode definierte bifunktionelle Blockpolymere darzustellen [138].



**Abb. III-65**

1. Thermisch homolytische Spaltung von **A** in **B** und **6**; 2. Kontrollierte Polymerisation mit Styrol ohne Kettenabbruch der Polymerradikale durch Diffusionskontrolle des Nitroxylradikals **6**; 3. Rekombination des Nitroxylradikals **6** und des Polymerradikals **C** zu **D**; 4. Erneuter Start durch homolytische Spaltung von **D** unter den gleichen Bedingungen möglich.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe *Müllén*, MPI Mainz, wurde das **MMI**-Nitroxylradikal **27h** hinsichtlich seiner Eigenschaften bei der radikalischen Polymerisation überprüft.

Dabei zeigte **27h** als Mediator bei der "Living Free Radical Polymerization" in jeglicher Hinsicht vielversprechende Eigenschaften. Da es hierbei zunächst nicht nötig ist, ein chirales

Nitroxylradikal einzusetzen, wurde aus dem  $\alpha$ -Methyl-alaninmethylamid **64** durch Cyclisierung mit Cyclohexanon das spirocyclische *N,N*-Acetal **75** dargestellt, das sich ohne Probleme mit MMPP in das Nitroxylradikal **76** überführen läßt (Abb. III-66).

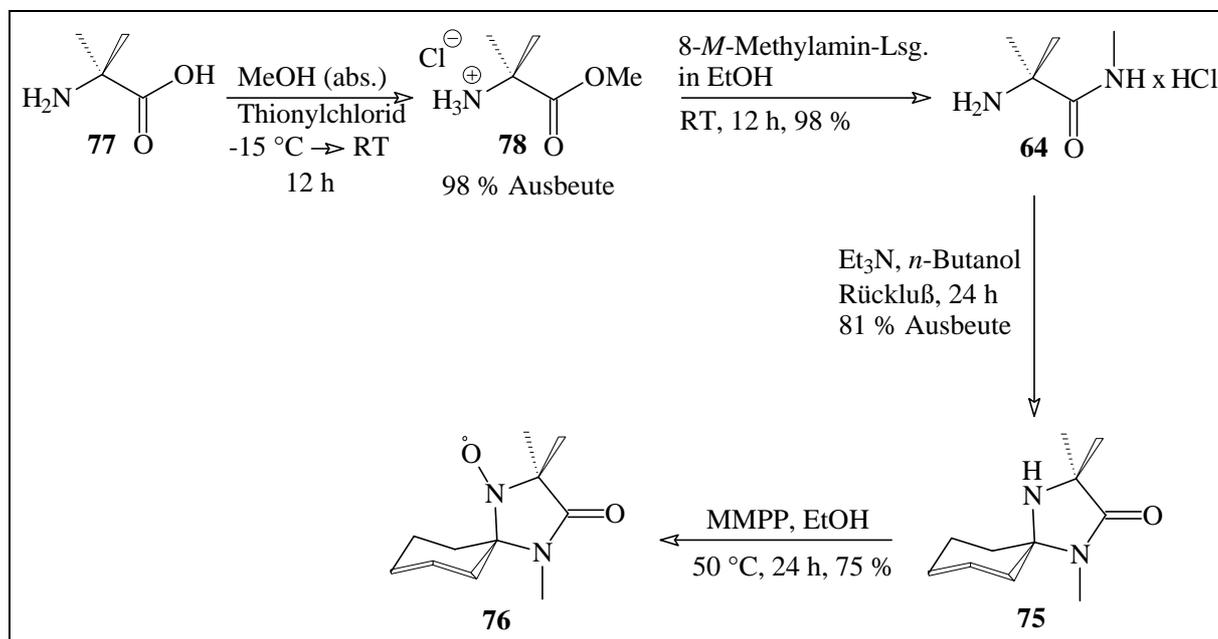


Abb. III-66

Die Ergebnisse hinsichtlich der Eigenschaften der Nitroxylradikale **76**, **27c** und **72** bei der "Living Free Radical Polymerization" stehen noch aus.

## 9. Versuche zur diastereoselektiven Rekombination von prochiralen Radikalen mit chiralen Nitroxylradikalen

### 9.1 Darstellung der Hydrazinderivate

In der Arbeit *Braslaus* [60] zur diastereoselektiven radikalischen Rekombination wurde überdies ein Verfahren zur Darstellung der Hydrazinderivate vorgestellt. Dabei setzte sie z. B. 1-Bromethylbenzol mit wasserfreiem Hydrazin unter Ultraschall zum Hydrazin-Derivat quantitativ um. Eine Adaptierung dieses Verfahrens war zunächst nicht reproduzierbar, da nur Zeretzungsprodukte isoliert wurden. Erst eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  ermöglichte die quantitative Umsetzung des 1-Bromethylbenzol **79** zum 1-Phenylethylhydrazin **80a** (Abb. III-67).

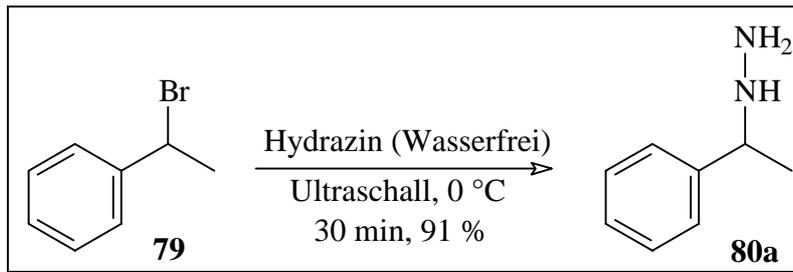
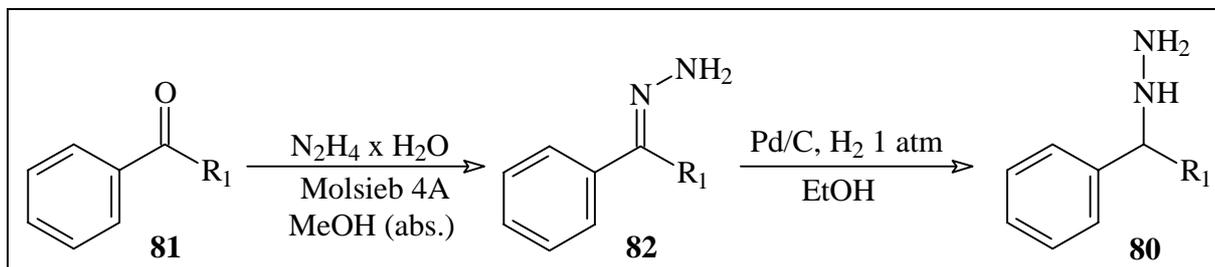


Abb. III-67

Auf eine generelle Anwendung dieses Verfahrens bezüglich der Darstellung anderer Hydrazinderivate wurde verzichtet, da zur Zeit Hydrazin als wasserfreies Reagenz nicht im Handel erhältlich ist und die wasserfreie Darstellung dieser Verbindung einen intensiven apparativen Aufwand erfordert.

Deshalb wurde ausgehend von aromatischen Ketonen eine zweistufige Synthese entwickelt. Zunächst wird z. B. Acetophenon nach einem Verfahren von *Takeda et al.* [139] in Hydrazon überführt, welches sich ohne Probleme mittels katalytischer Hydrierung in das entsprechende Hydrazin-Derivat überführen läßt (Tab. III-22).



Eingesetztes Edukt	Hydrazon-Ausbeute	Hydrazin-Derivatausbeute
 81a	82a: nicht bestimmt	80a: Gesamtausbeute über zwei Stufen: 46 %
 81b	82b: 76 % Ausbeute	80b: 81 % Ausbeute
 81c	82c: 80 % Ausbeute	80c: 73 % Ausbeute

Tab. III-22

## 9.2 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination

### 9.2.1 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination mit den MMI-Nitroxylradikalen 27c/h

In Kapitel 7 wurde die Problematik aufgezeigt, eine *O*-Alkylierung an den **MMI**-Hydroxylaminen **14** durchzuführen. Deshalb wurde zunächst versucht, die beiden **MMI**-Nitroxylradikale **27c/h** mit *tert*-Butylhydrazin als Modellreaktion umzusetzen, um festzustellen, ob überhaupt eine radikalische Rekombination an dieser sterisch anspruchsvollen Stelle des Nitroxylradikals durchzuführen ist.

Die erhaltenen Ergebnisse dieser Umsetzungen bestätigen, daß diese Befürchtung nicht ganz unbegründet ist. Unter den von *Braslau* entwickelten Bedingungen wurden die beiden Radikale mit *tert*-Butylhydrazin-Hydrochlorid bei Raumtemperatur zwar zu *O*-*tert*-Butylhydroxylaminen **68** und **83** umgesetzt, doch konnten selbst bei einem Überschuß von 3 äq. des Hydrazinreagenzes nach säulenchromatographischer Abtrennung vom Edukt **27c/h** nur 53 % (**68**) und 24 % (**83**) isoliert werden (Abb. III-68).

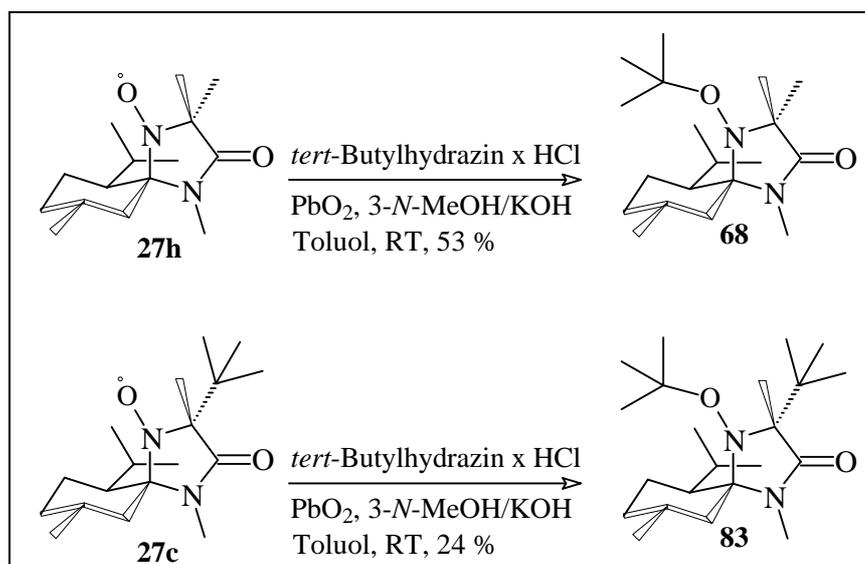


Abb. III-68

Die durch die Modellversuche erhaltenen Ergebnisse zeigen, daß die Möglichkeit bestehen sollte, eine stereoselektive radikalische Rekombination vorzunehmen. Sofern bei diesen Versuchen hohe Selektivitäten erzielt werden, könnte diese Methode zur Darstellung von enantiomerenreinen Alkoholen eingesetzt werden (Abb. III-69). Freilich stellt sie keine Konkurrenz zur enantioselektiven Reduktion - z. B. nach *Corey* [127] - dar. Andererseits wäre theoretisch durch diese Methode ein Zugang zu optisch aktiven tertiären Alkoholen möglich, die nur mit großem synthetischen Aufwand zugänglich sind. Zudem sollte nach hydrogenolytischer *N*-*O*-Spaltung das chirale Auxiliar optisch rein zurückgewonnen werden,

welches dann wieder durch Oxidation regeneriert wird.

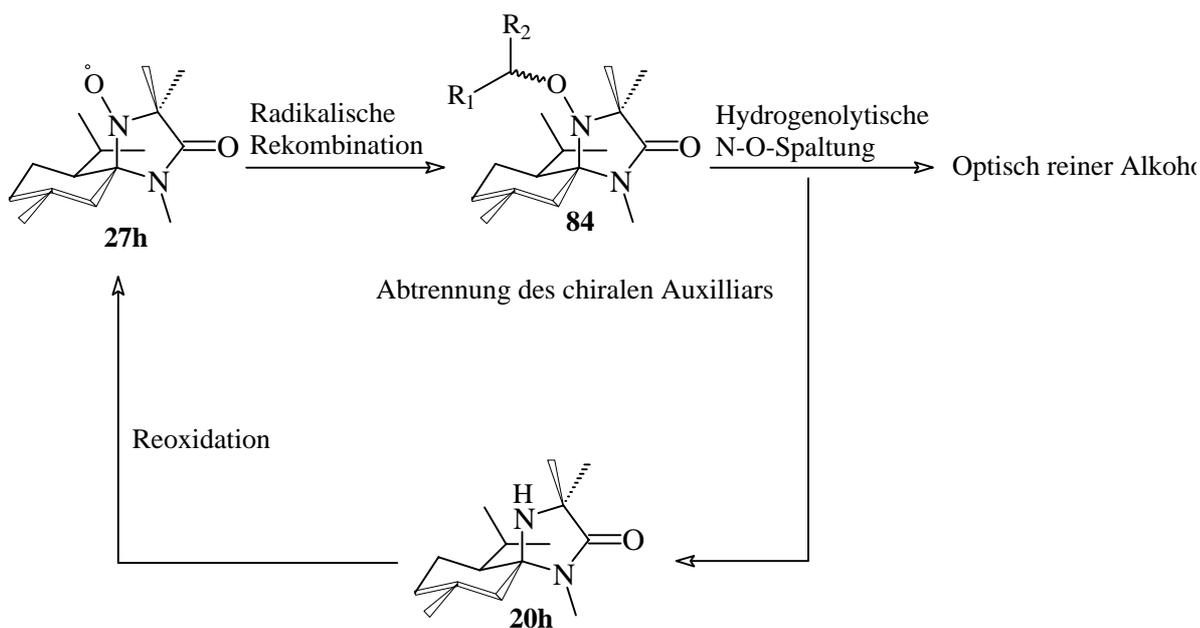


Abb. III-69: Synthesepfung am Beispiel von **27h**

Die Ergebnisse der Versuche der beiden **MMI-Nitroxylradikale 27c/h** mit dem 1-Phenyl-ethylradikal verliefen ernüchternd. Es konnte keine der hohen Erwartungen an die Systeme bezüglich der chemischen Ausbeute und den hohen Diastereoselektivitäten erfüllt werden (Abb. III-70). Das von *Braslau* eingesetzte Nitroxylradikal **9** ist hier deutlich überlegen.

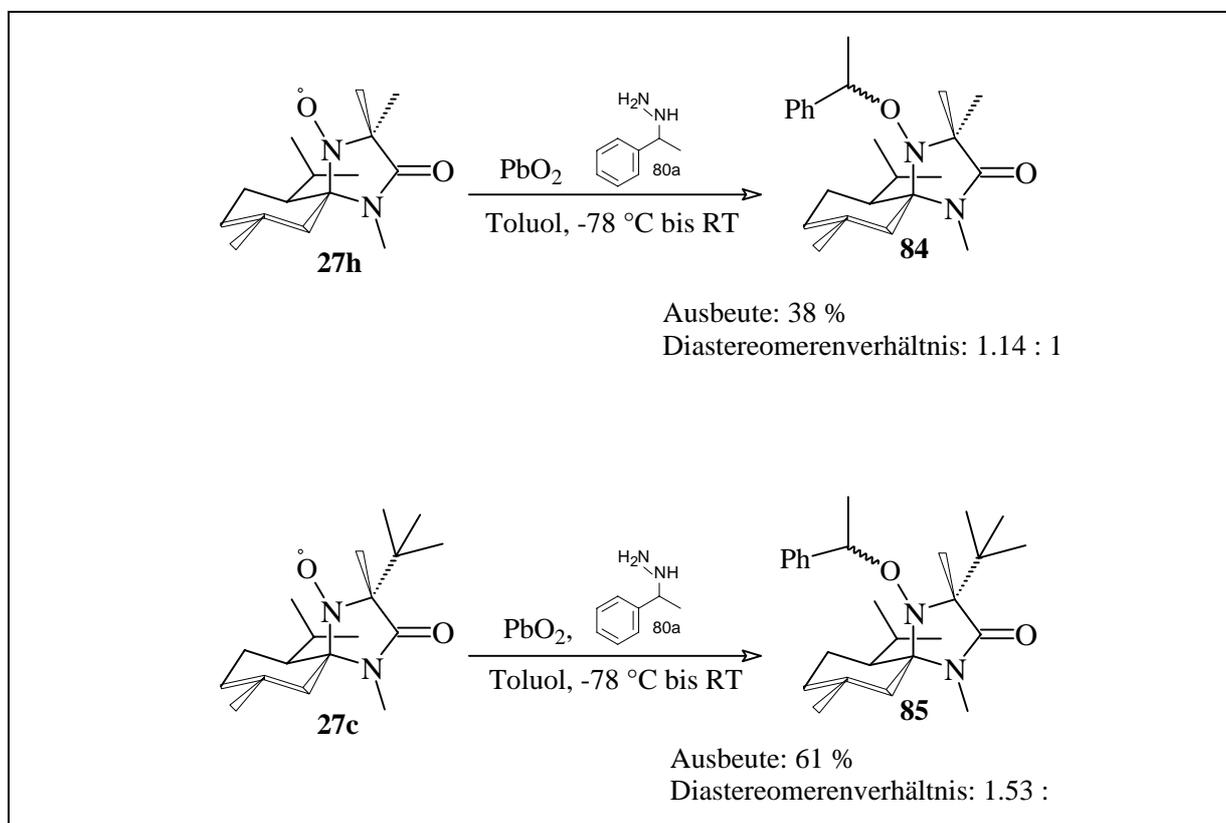
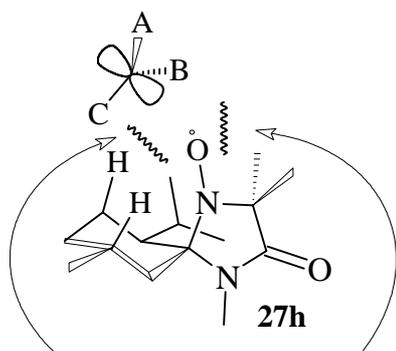


Abb. III-70: Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

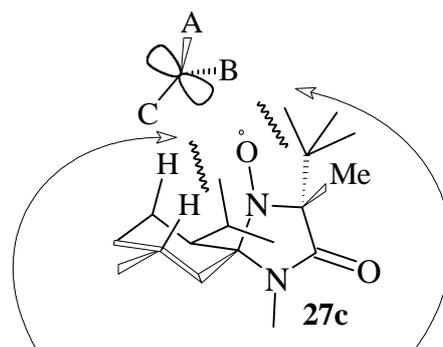
Zunächst überraschen diese Resultate. Analysiert man jedoch die geometrischen Verhältnisse der beiden Radikale (Abb. III-71), kommt es zu zwei sterischen Wechselwirkungen mit dem herannahenden Radikal:

1. 1.3-diaxiale Wechselwirkung der beiden axial ständigen Protonen (C-7 und C-9).
2. Wechselwirkung der beiden Methylgruppen bei **27h** und - bzw. verstärkt - mit der *tert*-Butylgruppe bei **27c**.

Bei dem Nitroxylradikal **27h** sollten die beiden dargestellten sterischen Wechselwirkungen gleich bzw. ähnlich groß sein, so daß es zu keiner bevorzugten Ausrichtung des prochiralen Radikals kommt. Betrachtet man das Nitroxylradikal **27c**, so ist hier die *tert*-Butylgruppe die sterisch anspruchsvollste Gruppe; damit verbunden kommt es an dieser Stelle zu einer bevorzugten Ausrichtung des Radikals.



1.3-diaxiale Wechselwirkung.  
Sterische Wechselwirkung der beiden Methylgruppen.  
Beide Gruppen üben ähnlichen sterischen Einfluß auf das Radikal aus, so daß es zu keiner Vorzugsausrichtung kommt.



1.3-diaxiale Wechselwirkung.  
Verstärkte sterische Wechselwirkung bedingt durch die *tert*-Butylgruppe.  
Hier sollte der sterische Einfluß der *tert*-Butylgruppe überwiegen.

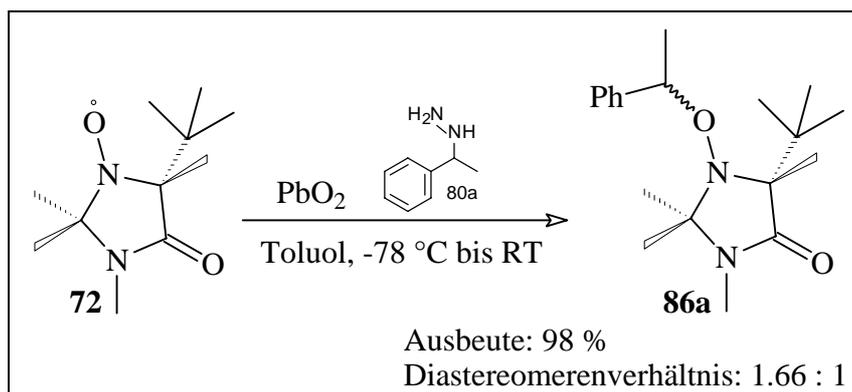
Abb. III-71

Diese Sachverhalte haben Konsequenzen auf die weitere Vorgehensweise:

1. Das Menthongerüst übt bei dieser Reaktion nur eine sehr geringe stereochemische Induktion aus und könnte sogar der von der *tert*-Butylgruppe herrührenden Induktion entgegenwirken ("mismatched").
2. Demzufolge müßten bei der radikalischen Rekombination des Nitroxylradikals **72** mit dem 1-Phenylethylradikal gleiche oder höhere stereochemische Induktionen entstehen.

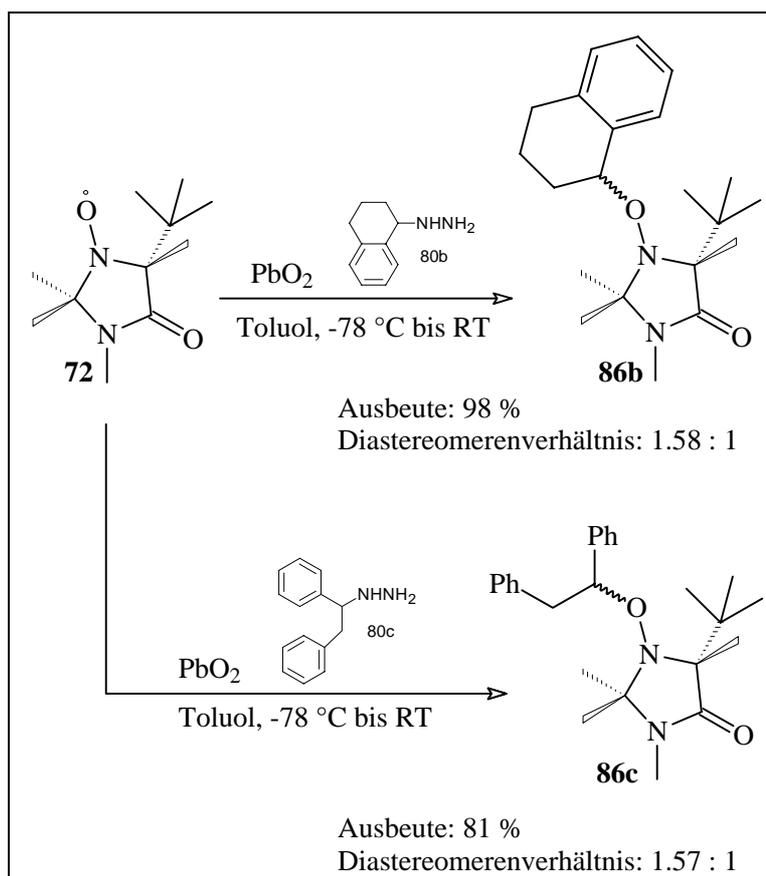
### 9.2.2 Versuche zur diastereoselektiven Rekombination mit dem Nitroxylradikal **72**

Die Ergebnisse der Umsetzung des Nitroxylradikals **72** mit dem 1-Phenylethylhydrazin **80a** unterstreichen oben dargelegte Schlußfolgerungen. Zwar können erneut nur marginale Diastereomerenverhältnisse erreicht werden; allerdings werden höhere Selektivitäten als mit dem Nitroxylradikal **27c** erzielt (Abb. III-72).



**Abb. III-72:** Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die Umsetzung von **72** mit dem Tetralinhydrazin **80b** und dem Hydrazin-Derivat **80c** führte nicht zu den höheren Selektivitäten, die man nach den Erfahrungen von *Braslaw* erwartet hatte. Daher ist das Nitroxylradikal **72** als Syntheseäquivalent zur Darstellung optisch reiner Alkohole (siehe auch Abb. III-69) unbrauchbar (Abb. III-73).



**Abb. III-73:** Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

## 10. Versuche zur enantioselektiven Oxidation mit chiralen

### Nitroxylradikalen

Die erste beschriebene stoichiometrische Oxidation von Methanol und *iso*-Propanol mittels 4-Hydroxy-TEMPO war von *Golubev et al.* [140] entwickelt worden. Zunächst wurde das Oxoammonium-Salz separat aus dem TEMPO-Reagenz durch Oxidation mit Chlor dargestellt und anschließend in stoichiometrischen Mengen zu dem Alkohol hinzudosiert.

Dabei wurden das Oxoammonium-Salz quantitativ in das Hydroxylamin überführt und jeweils die beiden Alkohole in respektablen Ausbeuten zu Formaldehyd und Aceton oxidiert.

Die erste katalytische Oxidationsmethode von Alkoholen mit *m*-CPBA als Reoxidans des Nitroxylradikals **6** wurde 1975 von den Arbeitsgruppen *Cella et al.* [141] und *Ganem et al.* [142] beschrieben. Anschließend wurden von einigen Arbeitsgruppen mehrere katalytische Methoden mit verschiedenen Primäroxidantien unter sauren, neutralen und basischen Bedingungen entwickelt [56].

Der erste gelungene Versuch, mit Nitroxylradikalen (Oxoammonium-Salz) eine stereoselektive Oxidation von primären Alkoholen in Anwesenheit von sekundären Alkoholen durchzu-

führen, gelang der Arbeitsgruppe *Semmelhack* [143a]. Das Oxoammonium-Salz wurde durch elektrochemische Oxidation in Anwesenheit einer Base regeneriert<sup>25</sup>.

Aufbauend auf dieser und anderen Arbeiten [56] wurde festgestellt, daß bei einer Oxidation unter basischen Bedingungen sterische Effekte eine größere Bedeutung haben als bei einer Oxidation unter sauren Bedingungen<sup>26</sup>. Der Mechanismus dieser Reaktion unter sauren und basischen Bedingungen konnte nicht einwandfrei geklärt werden. Doch postulierten *Semmelhack* [143b] sowie *Ma* und *Bobbitt* [144] verschiedene Übergangszustände zu dieser Reaktion. *Semmelhack* favorisierte einen cyclischen Übergangszustand **A**, der über eine Art cyclische *Cope*-Eliminierung verläuft, konnte jedoch den cyclischen Übergangszustand **B** nicht ausschließen (Abb. III-74). *Ma* und *Bobbitt* postulierten den acyclischen Übergangszustand **C**.

*Van Bekkum* [145] zeigte, daß durch die wachsende Bedeutung von sterischen Effekten unter basischen Bedingungen der cyclische Übergangszustand **A** von größerer Bedeutung ist, während unter sauren Bedingungen der acyclische Übergangszustand **C** zu favorisieren ist (Abb. III-74).

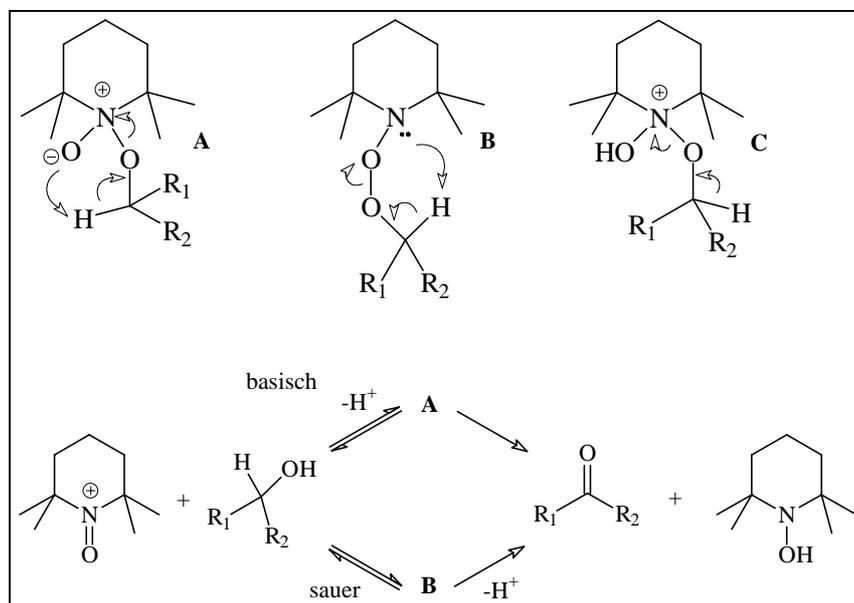


Abb. III-74

Durch den cyclischen Übergangszustand sollte bei einer enantioselektiven Oxidation unter basischen Bedingungen und mit einem chiralen Nitroxylradikal eine stärkere stereochemische

<sup>25</sup> Ohne eine Base verläuft die Oxidation äußerst langsam.

<sup>26</sup> Unter sauren Bedingungen ist eine selektive Oxidation von primären Alkoholen in Anwesenheit sekundärer Alkohole nicht möglich.

Induktion erfolgen als unter sauren Bedingungen, wo der acyclische Übergangszustand von Bedeutung ist.

Dies konnte durch die Arbeiten von *Rychnovsky* bestätigt werden [58]. *Osa* und *Bobbitt* [146] stellten hingegen eindrucksvoll dar, daß die chirale Induktion nicht unbedingt vom Nitroxylradikal herrühren muß. Sie zeigten nicht nur, daß eine enantioselektive elektrokatalytische Oxidation von racemischen Alkoholen mit TEMPO als Katalysator und einer chiralen Base ((-)-Sparteïn) zu hohen Enantioselektivitäten führt, sondern es stellte sich zudem heraus, daß mit (-)-Sparteïn als chiraler Base nur ein Enantiomer zum Keton oxidiert wird und die Oxidation bei genau 50 % Umsetzung stoppt. Das andere Isomer wurde enantiomerenrein zurückgewonnen ( $ee = > 99\%$ ).

Adaptiert man die allgemein üblichen katalytischen Verfahren unter basischen Bedingungen mit TEMPO zur Oxidation von sekundären Alkoholen [56] auf die chiralen Nitroxylradikale **27c/h** und **72**, so kann nur eine geringe, vom Primäroxidans herrührende Umsetzung und praktisch keine chirale Induktion festgestellt werden (Abb. III-75).

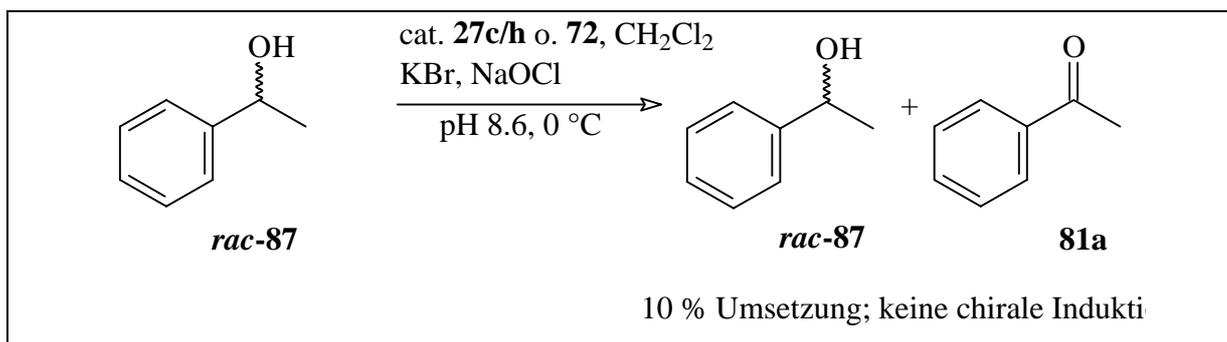


Abb. III-75

Es zeigte sich, daß die Nitroxylradikale **27c/h** und **72** unter verschiedenen Primäroxidanden nicht stabil sind, sondern zu Menthon oder Aceton fragmentieren, ähnlich wie dies von auf Aminoalkoholen [147] basierenden Nitroxylradikalen **88** bekannt ist (Abb. III-76).

Dieses Ergebnis überrascht sehr, weil die Methylamid-Gruppe des *N,N*-Acetals eine stark elektronenziehende und gleichzeitig stabilisierende Gruppe darstellt und man - dadurch bedingt - nicht erwartet hatte, daß sich die Nitroxylradikale **27c/h** und **72** unter den gleichen Bedingungen wie normale *N,O*-Acetale zersetzen würden (Abb. III-76).

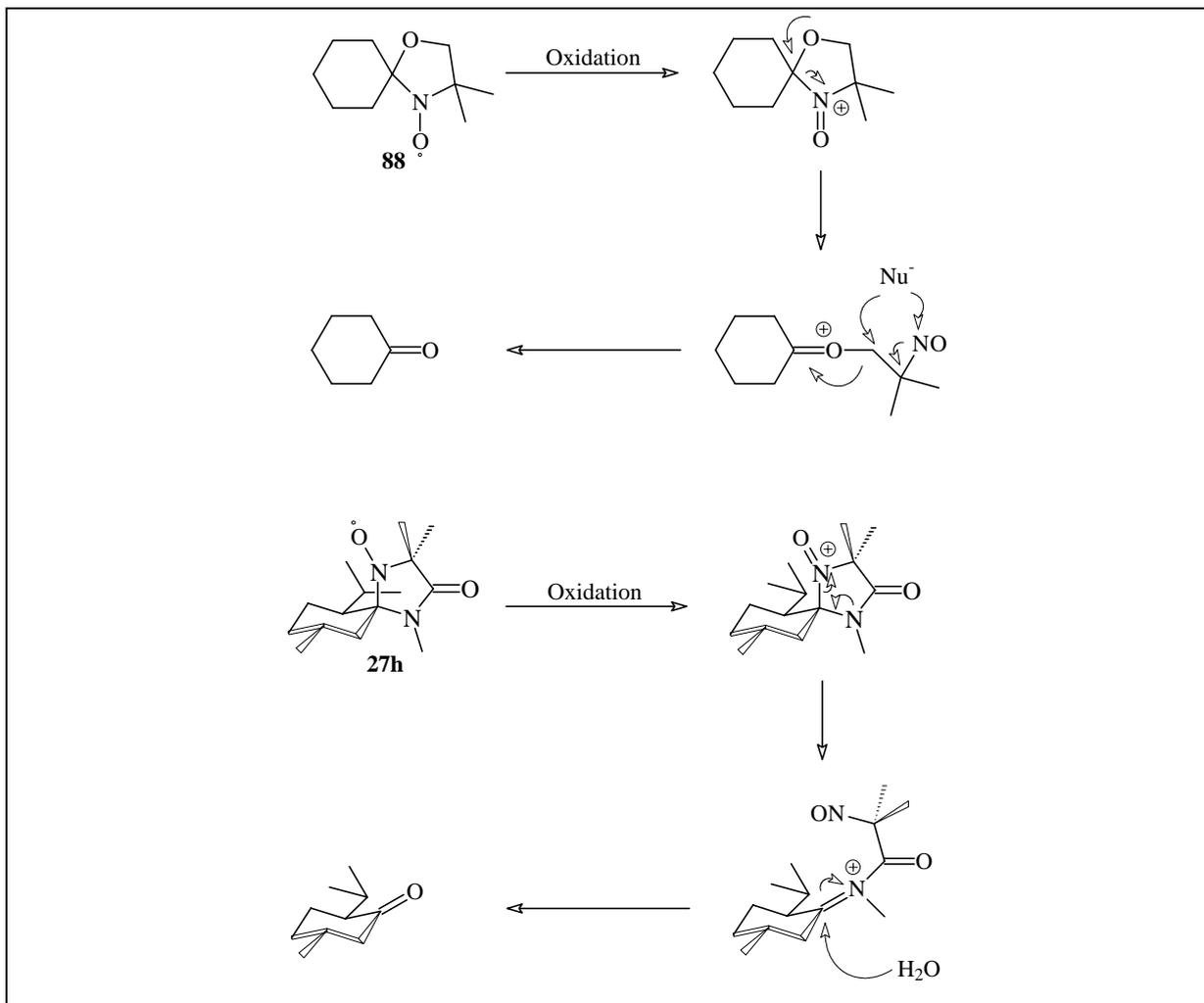


Abb. III-76

## IV. Zusammenfassung und Wertung

### 1. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Synthesepotential des 1991 im hiesigen Arbeitskreis erstmals beschriebenen chiralen spirocyclischen Glycinbausteins **MMI-10** im Hinblick auf die Darstellung enantiomerenreiner  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** und *ent*-**23** sowie dialkylierter  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **25** untersucht (Abb. IV-1).

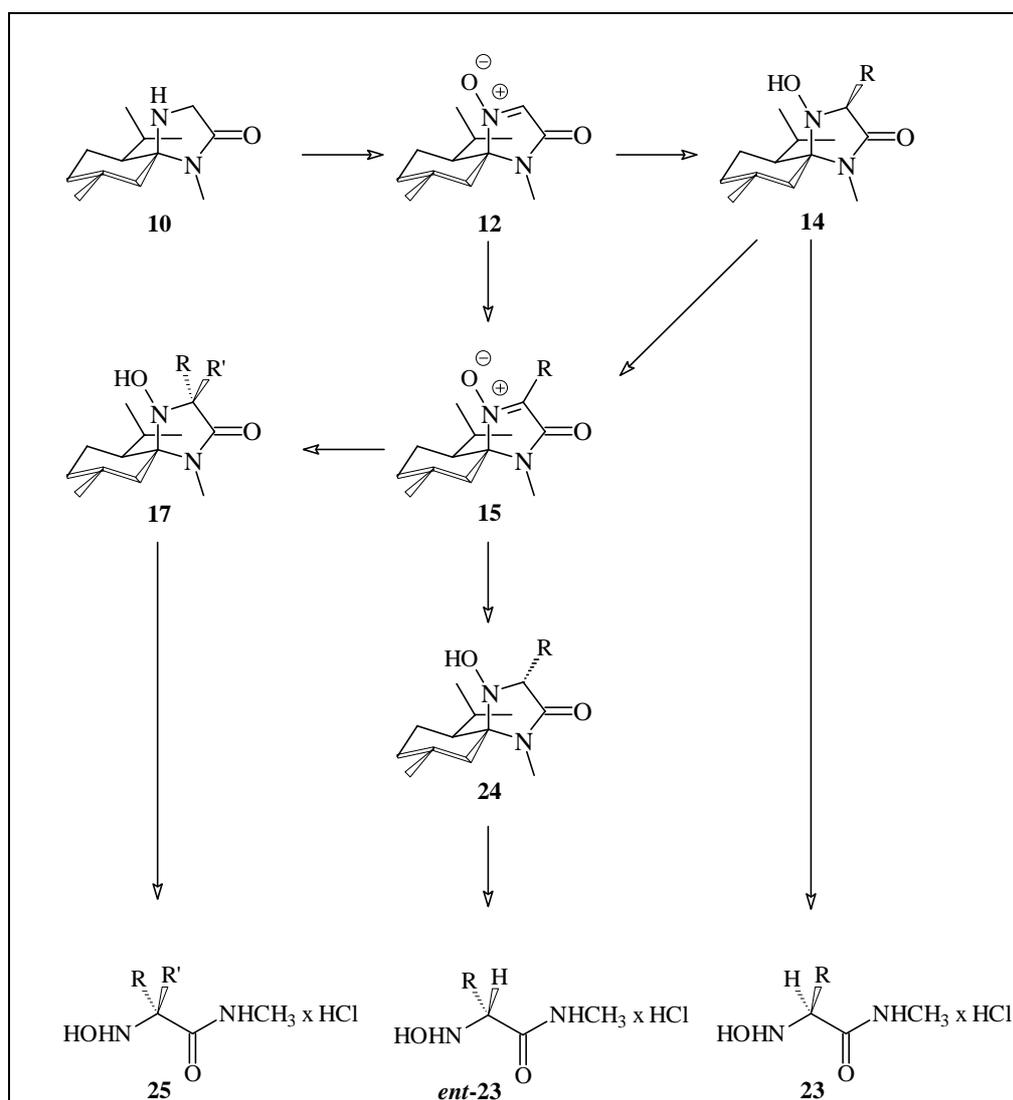


Abb. IV-1

Außerdem sollte das **MMI**-System **10** dahingehend überprüft werden, ob es möglich ist, neue chirale Nitroxylradikale darzustellen, um deren Nutzung in asymmetrischen Polymerisationen und Oxidationen zu testen (Abb. IV-2).

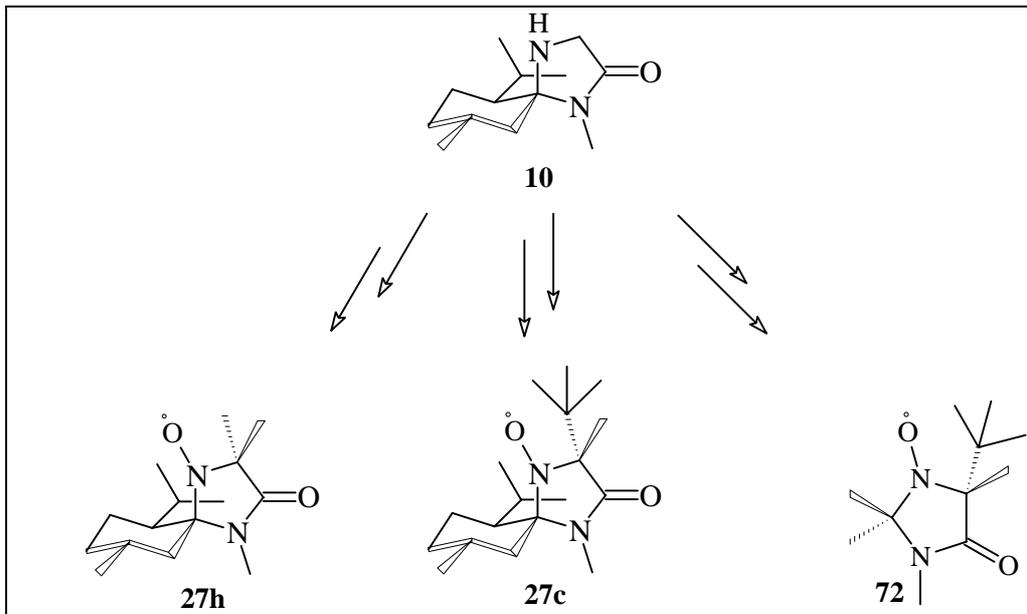
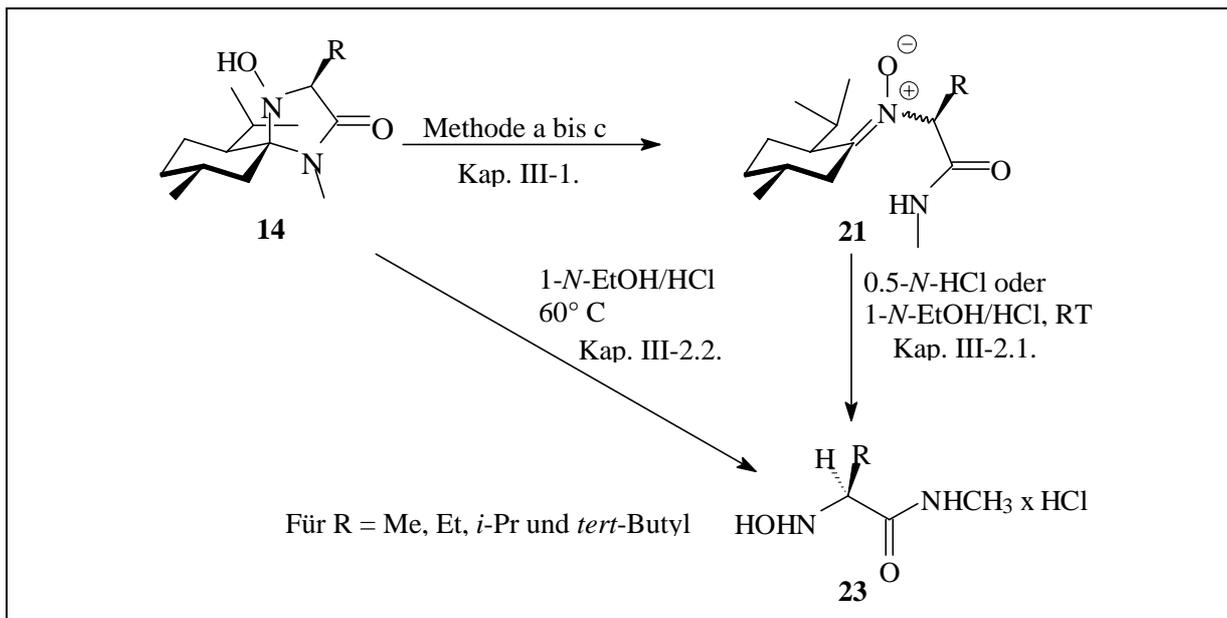


Abb. IV-2

An mehreren Beispielen konnte erstmals gezeigt werden, daß die L- $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethanamide **23** racemisierungsfrei sowohl über die Kettentautomere **21** als auch direkt aus den **MMI**-Hydroxylaminen **14** erhalten werden können.

Darüber hinaus gelang es, mehrere Darstellungsmethoden für die Kettentautomere **21** zu etablieren. Insbesondere ist es jetzt möglich, ohne *Grignard*-Reagenzien durch Schaffung ähnlicher Bedingungen quantitativ eine Ringöffnung unter milden Bedingungen zu induzieren (Abb. IV-3).



**Abb. IV-3:** a: MeMgBr, Kap. III-1.2.2; b: Et<sub>3</sub>O<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, Kap. III-1.2.3; c: MgBr<sub>2</sub> x Et<sub>2</sub>O, KOtBu, Toluol, Kap. III-1.2.4

Durch die Syntheseroute über das Nitron **15** wird die Möglichkeit eröffnet - ohne Rückgriff auf den von (+)-Menthon abgeleiteten Baustein *ent*-MMI-10 - enantiomerenreine D- $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethylamide **ent-23** und  $\alpha,\alpha'$ -disubstituierte Derivate **25** zu erhalten.

Außerdem gelang es, ausgehend vom MMI-Nitron **12**, erstmals das  $\alpha$ -D-*tert*-Leucinmethylamid **ent-26d** und R- $\alpha$ -Methyl-*tert*-leucin **54c** enantiomerenrein darzustellen. In Abb. IV-4 wird die Anwendungsbreite der in dieser Arbeit behandelten Folgechemie der Nitrone **15** mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel gezeigt.

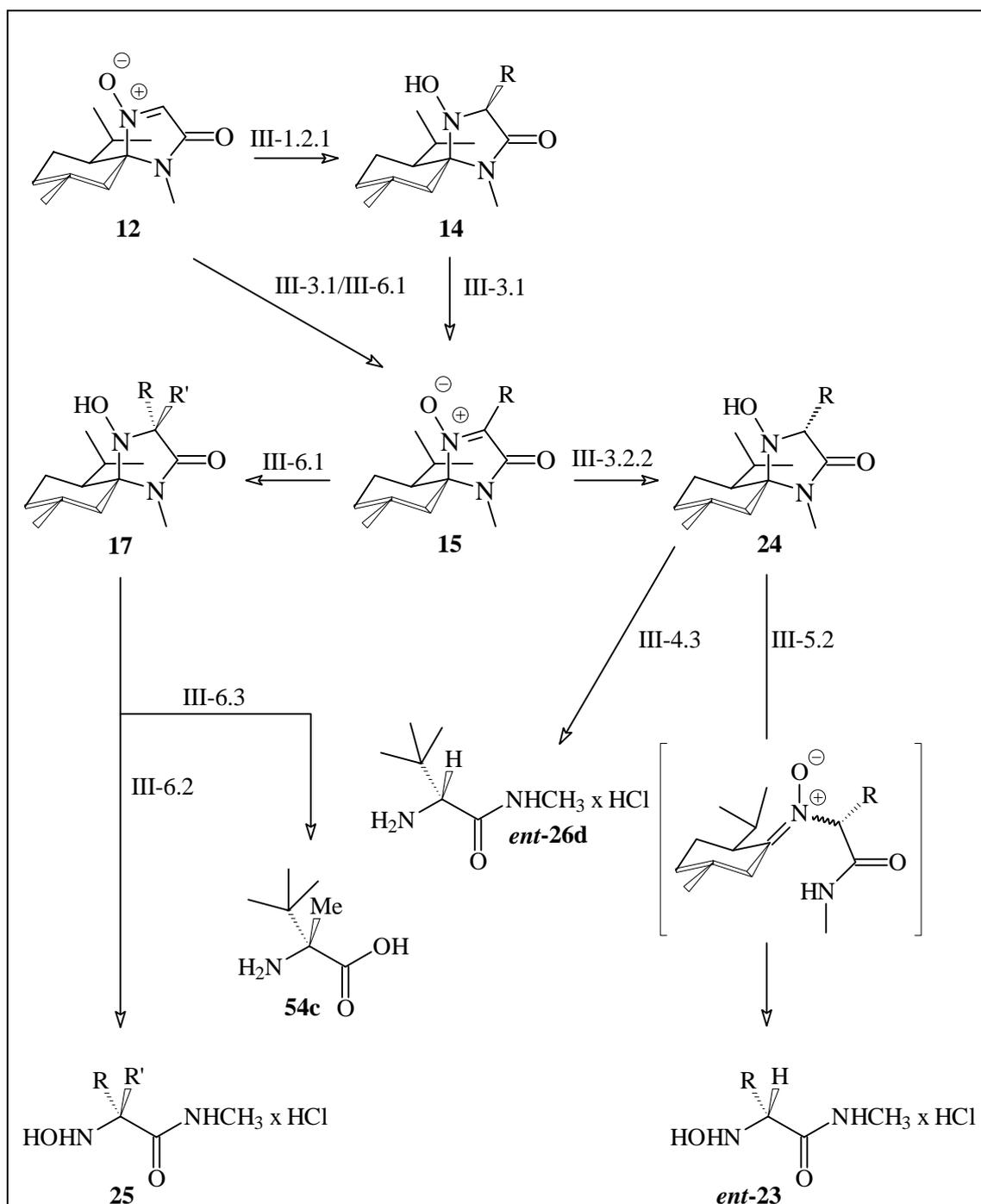


Abb. IV-4

Ausgehend vom **MMI-Nitron 12** wurden die Nitroxylradikale **27c/h** und **72** in guten Ausbeuten synthetisiert. Die Synthese von **27h** gelang ebenfalls ausgehend von racemischen Alanin, welches zu den Aminen **18a/19a** mit Menthon cyclisiert und anschließend in zwei Schritten zu dem Radikal umgesetzt wurde (Abb. IV-5).

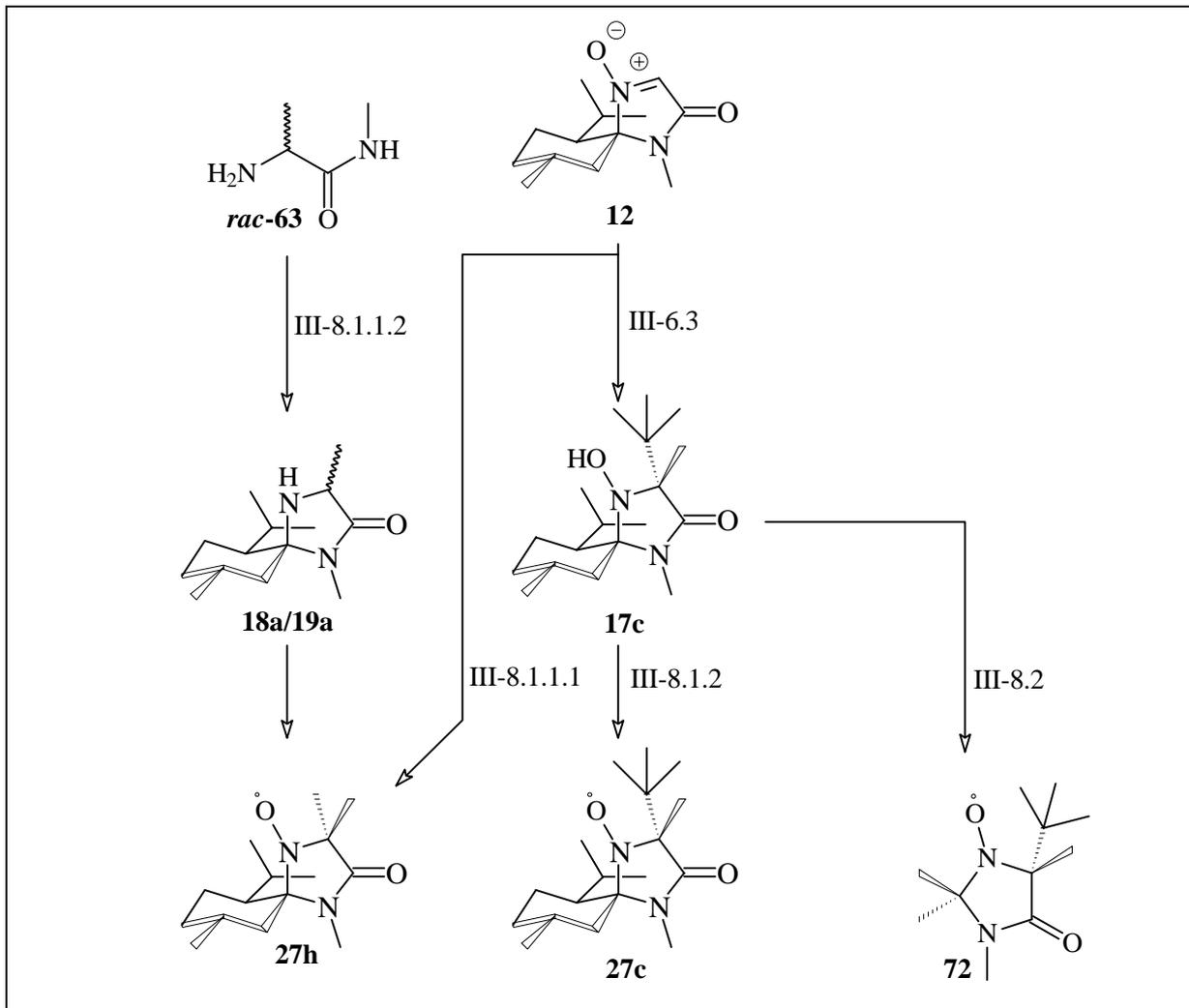


Abb. IV-5

Bei den Versuchen zur radikalischen diastereoselektiven Rekombination der chiralen Nitroxylradikale **27c/h** (Kap. III-9.1.1) und **72** mit prochiralen Radikalen zeigte sich, daß nur geringe Diastereomerenverhältnisse erzielt werden können, wobei das Nitroxylradikal **72** die besten chiralen Induktionen erzielte (Kap. III-9.1.2.) (Abb. IV-6).

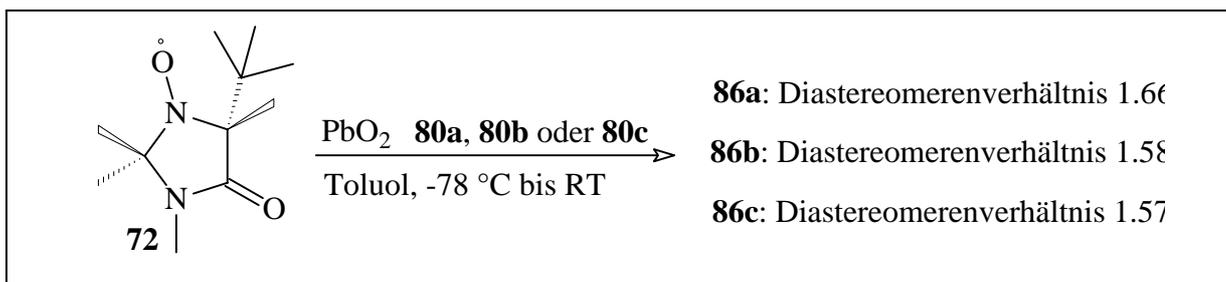


Abb. IV-6

## 2. Wertung

*Synthesepotential des MMI-Systems im Hinblick auf die Darstellung von  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäure-Derivaten zu dem Oppolzer-Sultam*

Betrachtet man die verschiedenen Synthesemethoden zur Darstellung von  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren, so werden sie zumeist aus enantiomerenreinem Material wie z. B.  $\alpha$ -Aminosäuren [42a/c] und  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren [42d] durch geeignete Transformationen gewonnen. Sämtliche Methoden haben den Nachteil, daß sie auf den "chiral-pool" beschränkt sind. Mit dem *Oppolzer-Auxiliar A* war es erstmals möglich,  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren flexibel in bezug auf Variabilität der Reste enantiomerenrein darzustellen (siehe Einleitung Seite 9) (Abb. IV-7).

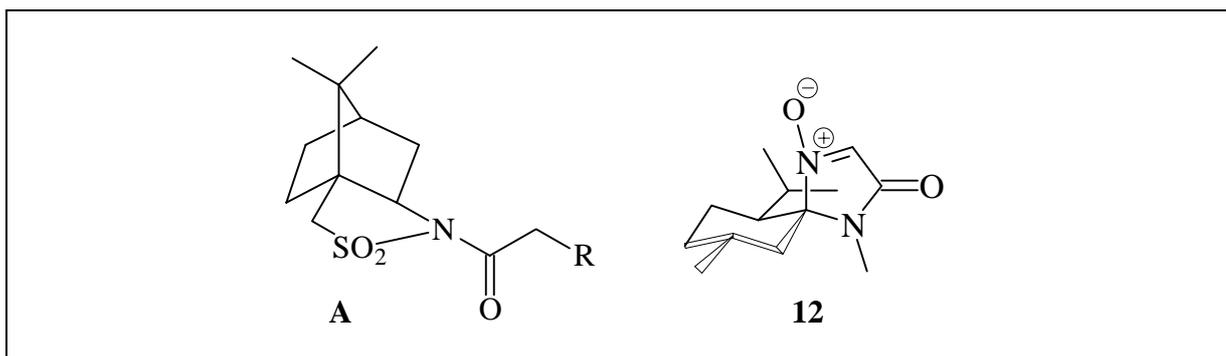


Abb. IV-7

Vergleicht man die beiden Auxiliare **A** und **MMI-12**, so ist zunächst festzustellen, daß nach Freisetzung der  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren-Derivate beide Auxiliare zurückgewonnen werden können. Während das *Oppolzer-Sultam A* nach der Freisetzung der Säure sofort wieder acyliert werden kann, wird nach Freisetzung aus dem **MMI-System** Menthon zurückgewonnen, das erst wieder mit Glycinmethanid cyclisiert und anschließend oxidiert werden muß, um

zu **12** zu gelangen.

Auch sind beide Auxiliare in bezug auf ein "scale up" getestet worden, so daß es kein Problem darstellt, **A** [43b] und **12** [65] in Kilogrammengen zu synthetisieren. Ebenfalls ist bei beiden Auxiliaren eine große Variation in bezug auf die Einführung von Resten möglich. Während bei **A** durch eine einfache Acylierung die Acylsultame dargestellt werden und anschließend eine diastereoselektive elektrophile Aminierung durchgeführt wird, ist es beim **MMI**-Nitron **12** möglich, entweder durch nucleophile oder radikalische Addition eine Bandbreite von Resten einzuführen.

Die optischen Reinheiten dieser erhaltenen Produkte sind bei beiden Systemen exzellent. Es kann nicht hinreichend beurteilt werden, ob die elektrophile Aminierung mit dem 1-Chloro-1-nitrosocyclohexan bei anspruchsvollen Resten limitiert ist.

Bei der Darstellung von  $\alpha$ -D-N-Hydroxyaminosäure-Derivaten muß das Enantiomere von Auxiliar **A** eingesetzt werden. Demgegenüber ist es mit dem alkylierten **MMI**-Baustein **15** möglich, eine Konfigurationsumkehr durchzuführen, so daß mit einem chiralen Auxiliar beide Enantiomere der  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethyamide darstellbar sind.

Diesbezüglich ist das **MMI**-System dem *Oppolzer*-System deutlich überlegen. Außerdem ist der Zugang zu enantiomerenreinen zweitsubstituierten  $\alpha,\alpha'$ -N-Hydroxyaminosäuremethyamidinen mit dem **MMI**-System **12** jetzt möglich geworden, wobei derzeit bei **A** keine Synthesversuche unternommen worden sind. Der Vorteil des *Oppolzer*-System liegt darin, daß durch diese Methode der Zugang zu freien  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuren gewährleistet ist.

Hier ist das *Oppolzer*-System **A** dem **MMI**-System **12** sichtlich überlegen, da es bisher nicht gelungen ist, aus  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethyamidinen die freien Säuren zu generieren. Aus diesem Grund ist es wichtig, in folgenden Arbeiten eine Möglichkeit zu finden, mit der die Methyamide in die freien Säuren überführt werden.

*Synthesepotential der neuen Nitroxylradikale im Hinblick auf die radikalische diastereoselektive Rekombination sowie enantioselektiven Oxidation im Vergleich zu bekannten Systemen*

Die hohen in die neuen Nitroxylradikale **27c/h** und **72** gesetzten Erwartungen konnten weder in der radikalischen Rekombination noch in der enantioselektiven Oxidation erfüllt werden.

Insbesondere zeigten alle drei neuen Nitroxylradikale geringe Induktionen bei der diastereoselektiven Rekombination mit prochiralen Radikalen, so daß das bekannte Nitroxylradikal **9** in dieser Hinsicht deutlich überlegen ist (siehe Einleitung Seite 13). Die enantioselective Oxidation von racemischen Alkoholen scheiterte sowohl mit **27c/h** als auch mit **72**, da sich diese Nitroxylradikale unter diesen Bedingungen als nicht stabil erwiesen.

Deshalb ist es notwendig, in späteren Arbeiten weitere neue chirale Nitroxylradikale zu entwickeln.

## V. EXPERIMENTELLER TEIL

### ALLGEMEINE ANGABEN

Es wurden folgende Geräte und Materialien eingesetzt:

#### Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren gemessen (Büchi 510) und sind nicht korrigiert.

#### Chromatographische Verfahren:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumfolie der Firma *E. Merck* (KGaA), Darmstadt, benutzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Löschung der Fluoreszenz des Indikators im UV-Licht (254nm), Anfärben in einer Iodkammer oder Besprühen mit einer ethanolischen Ninhydrinlösung (0,2 g in 100 ml EtOH) und anschließendem Erwärmen mit dem Heißluftfön.

Zur präparativen Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 60 (40-63 µm) der Firma *E. Merck* eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorbionsmittel betrug allgemein 1:100.

Die gaschromatographische Reaktionskontrolle wurde mit einem Shimadzu GC-14A an einer Kapillarsäule SE 52 (l= 25m) durchgeführt.

Bei den HPLC-Trennungen wurden folgende Geräte eingesetzt: Pumpe L 6200, UV-Detektor L-4250, Chromato-Integrator D-2500 (*Merck-Hitachi*).

#### Drehwerte:

Die Drehwerte wurden mit einem Gerät der Firma *Perkin Elmer* (Polarimeter 241) gemessen. Die in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert angegebene Konzentration *c* ist als Substanzmenge (in g) pro 100 ml Lösung definiert. Es wurden nur solche Substanzen vermessen, die gemäß der Elementaranalyse analysenrein waren.

#### IR-Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer der Firma *Perkin-Elmer* (Spektrometer 1420) aufgenommen.

NMR-Spektroskopie:

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit dem Spektrometer ARX 400 der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen sind in  $\delta$ -Werten, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel, als Standard angegeben.

Massenspektroskopie:

Die Messungen erfolgten mit dem Gerät Varian MAT 311 A.

Hochauflösende Massenspektroskopie:

Die Messungen für **23d** und *ent-23d* erfolgten mit dem Gerät Finnigan H-SQ 30

Die weiteren Messungen erfolgten mit dem Gerät Thermoquest/Finnigan Mat 95

Elementaranalyse:

Die Elementaranalyse erfolgte mit dem Mikroelementar-Analysator 240B der Firma *Perkin-Elmer*.

An dieser Stelle danke ich allen, die durch Aufnahme von Spektren oder Durchführung von Analysen zu dieser Arbeit beigetragen haben: Frau I. Moeller, Herrn Dr. C. M. Weisshuhn, Prof. Dr. Brauer, Frau Dr. Vogt (Degussa AG), Frau J. Kösters, Herrn R. Radon, Herrn Musche (Bayer AG), Herrn C. Lenz (Universität zu Köln) und Herrn Dr. Korth (Universität Essen).

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme und kameradschaftliche Arbeitsatmosphäre, in der diese Arbeit entstanden ist. In diesem Zusammenhang möchte ich besonders Herrn Dr. Roggel sowie meine Laborkollegen Michael Kirschbaum, Jörg Lüttschwager und Mike Matthäus, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, erwähnen.

## DARSTELLUNG DER AUSGANGSVERBINDUNGEN

### **(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]decan-2-on, MMI (10)**

Zu 62.8 g Glycinmethylester (500 mmol) in 160 ml Ethanol<sub>abs</sub> werden bei RT mit 156 ml einer käuflichen 8 M ethanolischen Methylamin-Lösung (1.25 mol) versetzt und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 40.5 g Triethylamin (400 mmol) und 61.6 g (-)-Menthon (400 mmol) versetzt und unter Verwendung eines Soxlet-Aufsatzes, der mit 100 g Molsieb 3 Å (Kapazität 14 %) gefüllt ist, unter Schutzgas (Argon) 18 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Zweiphasensystem Wasser/Diethylether aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen der Lösung kann der Rückstand aus Cyclohexan/Diethylether = 8:2 umkristallisiert werden. Bei Destillation der Mutterlauge im Vakuum kann der Anteil von **10** weiter gesteigert werden. Als erste Fraktion erhält man nicht umgesetztes Menthon (70 °C, 1 mbar), gefolgt von der Produktfraktion (140-150 °C, 1 mbar). Nach Versetzen der Produktfraktion mit Cyclohexan kann weiteres **10** als kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten werden. Die Ausbeute beträgt 65 %.

### **(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]dec-1-en-3-on-1-oxid, Nitron (12)**

22.4 g MMI **7** (100 mmol) in 600 ml Dichlormethan werden im Eisbad innerhalb von drei Stunden mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente, 70 g) wasserhaltiger m-CPBA (Aldrich) versetzt. Die Suspension wird 5 h bei 0 °C gerührt (GC-Kontrolle). Nach vollständiger Reaktion gibt man zur Reduktion überschüssiger Persäure eine 10 %ige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung und durchmischt die Phasen 1 h durch heftiges Rühren gut. Danach werden 200 ml gesättigte NaHCO<sub>3</sub> hinzugefügt. Nach Beendigung der Gasentwicklung trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt kann aus Diethylether umkristallisiert werden. (Ausbeute: 94 %, Schm.: 133.5 °C)

**ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV)****AAV 1: Grignard-Reaktion an das MMI-Nitron 12**

20 mmol des MMI-Nitrons **12** werden in 400 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und unter Argon auf -78 °C gekühlt. Unter gutem Rühren werden 2.5 Äquivalente einer 1 M *Grignard*-Lösung langsam zugetropft und die entstandene Suspension bei -50 °C nachgerührt (DC-Kontrolle). Nach Erwärmung auf -20 °C wird die Mischung zügig mit 200 ml einer eiskalten halbgesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. Nach der Trennung der Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation diastereomerenrein gewonnen.

**AAV 2: Grignard-Reaktion an das MMI-Nitron 12 und anschließende Ringöffnung zum Kettentautomeren 21**

1.22 mmol des MMI-Nitrons **12** werden in 20 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und unter Argon auf -78 °C gekühlt. Unter gutem Rühren werden 2.5 Äquivalente einer 1 M *Grignard*-Lösung langsam zugetropft. Die entstandene Suspension wird auf 20 °C erwärmt und nachgerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Mischung mit 50 ml einer halbgesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Nach der Trennung der organischen Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die E/Z-Isomere werden durch Säulenchromatographie diastereomerenrein erhalten.

**AAV 3: Ringöffnung des MMI-Hydroxylamins 14 zum Kettentautomeren 21****a) Ringöffnung mit *Grignard*-Reagenzien**

1.86 mmol des MMI-Hydroxylamin **14** werden in 25 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und unter Argon auf -78 °C gekühlt. Unter gutem Rühren werden 1.0 Äquivalente einer 3 M *Methyl-Grignard*-Lösung langsam zugetropft. Die entstandene Suspension wird auf 20 °C erwärmt und nachgerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Mischung mit 50 ml einer halbgesättigten

NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Nach der Trennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die E/Z-Isomere werden durch Säulenchromatographie diastereomerenrein erhalten.

b) Ringöffnung mit *Meerwein*-Salz

1 mmol des MMI-Hydroxylamins **14** wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Schutzgas (Argon) in 10 ml Dichlormethan<sub>abs.</sub> gelöst. Im Eisbad werden 2.5 Äquivalente Triethyloxonium-tetra-fluoroborat zugegeben und die Lösung nach Entfernen des Eisbades 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, kurz geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man die E/Z-Isomere, welche diastereomerenrein über Säulenchromatographie erhalten werden.

c) Ringöffnung mit MgBr<sub>2</sub> und Kalium-*tert*-butylat

1 mmol des MMI-Hydroxylamin **14** werden in 25 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst und unter Argon auf 0 °C gekühlt. Unter gutem Rühren werden 1 Äquivalent Kalium-*tert*-butylat und 6 Äquivalente der *Lewis*-Säure MgBr<sub>2</sub> x Et<sub>2</sub>O zugegeben. Die entstandene Suspension wird auf 20 °C erwärmt und nachgerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Mischung mit 50 ml einer halbgesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Nach der Trennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die E/Z-Isomere werden durch Säulenchromatographie diastereomerenrein erhalten.

AAV 4: Hydrolyse der Kettentautomeren **21** zu den  $\alpha$ -*N*-Hydroxy-aminosäuremethylamiden **23**

a) Hydrolyse mit wäßriger HCl

1 mmol **21** werden in 4 ml 0.5 N HCl gelöst und 24 h stengelassen. Beim Eindampfen im Wasserstrahlvakuum wird das freigewordene Menthon ausgetrieben. Das Rohprodukt liegt bereits sehr sauber vor. Die freie Verbindung wird nach Ionenaustauschchromatographie (DOWEX 50 x W 8) erhalten. Nach Einrotieren der ammoniakalischen Lösung liegt ein Öl vor, aus dem das Produkt nach Zusatz von Toluol und erneutem Einrotieren als weißer Feststoff gewonnen werden kann.

b) Hydrolyse mit 1-*N*-EtOH/HCl

1 mmol **21** werden in 10 ml 1 *N*-EtOH/HCl gelöst und 4 h gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wäßrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt. Das Rohprodukt liegt bereits sehr sauber vor.

AAV 5: Hydrolyse der Hydroxylamine **14/24** zu den  $\alpha$ -*N*-Hydroxy-aminosäuremethylamiden **23** und *ent-23*

## a) Hydrolyse mit gesättigter EtOH/HCl

1 mmol **14/24** werden in 15 ml gesättigter EtOH/HCl und 1 ml 2-*N*-HCl gelöst und bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wäßrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt. Das Rohprodukt **23/ent-23** liegt bereits sehr sauber vor.

b) Hydrolyse mit 1-*N*-EtOH/HCl bei 60 °C

1 mmol **14/24** werden in 10 ml 1 *N*-EtOH/HCl gelöst und bei 60 °C gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wäßrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt. Das Rohprodukt **23/ent-23** liegt bereits sehr sauber vor.

AAV 6: Reduktion der  $\alpha$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethylamide **23** und *ent-23* zu den  $\alpha$ -Aminosäuremethylamiden **26/ent-26**

### Hydrogenolyse mit Pd/C

1 mmol der  $\alpha$ -N-Hydroxyaminosäuremethyamide **23/ent-23** werden in 8ml Wasser gelöst. Nun werden 100-150 mg Katalysator (*Degussa*, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) zugegeben und bei 1 atm H<sub>2</sub> hydriert. Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die wäßrige Lösung bei 30 °C im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das Produkt **26/ent-26** liegt in der Regel bereits sehr sauber vor.

### AAV 7: Radikalische Substitution des MMI-Nitron **12** zu den substituierten MMI-Nitronen **15**

Ein Lösungsmittelgemisch aus 12.5 ml H<sub>2</sub>O und 12.5 ml Dichlorethan wird sorgfältig entgast, nacheinander 1.05 mmol Nitron **12**, 3.15 mmol (3 äq.) Carbonsäure, 1.58 mmol (1.5 äq.) K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> und 1.05 mmol AgNO<sub>3</sub> gelöst, und unter Schutzgas Rückfluß gekocht. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschicht- und Gaschromatographie verfolgt und die Reaktion so lange fortgeführt, bis nahezu kein Edukt nachgewiesen werden kann. Gegebenenfalls kann der Reaktionsverlauf zum Ende der Reaktion durch mehrfaches Nachdosieren von Kaliumperoxodisulfat und Silbernitrat bis zu einem maximalen Verhältnis von 10 bzw. 5 Äquivalenten, bezogen auf das eingesetzte Nitron, beschleunigt werden. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wird die wäßrige Phase abgetrennt und die organische Phase dreimal mit je 20 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden zweimal mit je 25 ml Dichlormethan gegengeschüttelt, die organischen Phasen vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Das nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

### AAV 8: Oxidation der MMI-Hydroxylamine **14**

70 mmol **14** werden in ca. 450 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> im Eis-/ Kochsalzbad innerhalb einer Stunde mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente) wasserhaltiger *m*-CPBA (Aldrich) umgesetzt. Die weiße Suspension wird insgesamt 5 h bei 0 °C gerührt (GC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz wird zur Reduktion überschüssiger Persäure eine 10 %ige Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung zugege-

ben und die Phasen 1 h durch heftiges Rühren gut durchmischt. Danach werden 150 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung hinzugefügt. Nach Beendigung der  $\text{CO}_2$ -Entwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt liegt bereits in sehr reiner Form vor und kann umkristallisiert werden.

AAV 9: Reduktion der **MMI**-Nitronen **15** zu den **MMI**-Hydroxylaminen **24**

a) Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$

3.96 mmol des **MMI**-Nitrons **15** werden in 100 ml Ethanol gelöst und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter gutem Rühren werden 6 Äquivalente Natriumborhydrid zugegeben. Die entstandene Suspension wird auf  $20\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und nachgerührt (DC-Kontrolle). Anschließend wird die Reaktionsmischung bis zur trocknen einrotiert. Der erhaltene Rückstand in 50 ml Wasser und 50 ml Diethylether aufgenommen und ausgeschüttelt. Nach der Trennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation diastereomerenrein gewonnen.

b) Reduktion mit  $\text{LiBH}_4$

0.69 mmol des **MMI**-Nitrons **15** werden in 10 ml  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst und unter Argon auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter gutem Rühren werden 10 Äquivalente  $\text{LiBH}_4$  zugegeben und bei  $20\text{ }^\circ\text{C}$  nachgerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz wird die Mischung zügig mit 20 ml einer halbgesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Nach der Trennung der Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation diastereomerenrein gewonnen.

c) Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$

3.94 mmol des **MMI**-Nitrons **15** werden in 100 ml  $\text{THF}_{\text{abs}}$  unter Argon gelöst und auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Unter gutem Rühren werden 2 Äquivalente  $\text{LiAlH}_4$  zugegeben und über Nacht bei  $0\text{ }^\circ\text{C}$  nachgerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Mischung zügig mit 20 ml einer halbgesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Nach der Trennung der Phasen wird noch zweimal mit

Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation diastereomerenrein gewonnen.

**AAV 10:** Dehydratisierung der MMI-Hydroxylamine **14** zu den MMI-Ketimininen **16**

3.4 mmol der Hydroxylamin-Verbindung **14** werden in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_{2\text{abs}}$  gelöst. Bei Raumtemperatur werden 0.84 g 1.1-Carbonylimidazol zugegeben und die klare Lösung 6 h unter Rückfluß gerührt (Gelbfärbung). Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) werden 30 ml 0.25 N HCl zugefügt und noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle, die bereits eine hohe Reinheit aufweisen, können an Kieselgel chromatographiert werden.

**AAV 11:** Darstellung der MMI-Nitrone **15** mittels *Heck*-Reaktion

In 50 ml DMF wird nacheinander 4.2 mmol Nitron **12**, 6.3 mmol (1.5 äq.) Arylhalogenid, 42 mg  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 168 mg Triphenylphosphin und 12.6 mmol  $\text{K}_2\text{CO}_2$  gelöst und sorgfältig entgast. Anschließend wird unter Schutzgas 12 h auf 130 °C erhitzt. Der Reaktionsverlauf wird mittels Dünnschicht- und Gaschromatographie verfolgt und die Reaktion so lange fortgeführt, bis nahezu kein Edukt nachgewiesen werden kann. Zur Aufarbeitung des Ansatzes wird die Reaktionslösung filtriert und bis zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie aufgereinigt (Cyclohexan/Essigester 1/1) und man erhält die Arylnitrone **15** analysenrein als farblose Feststoffe.

**AAV 12:** *Grignard*-Addition an die MMI-Nitrone **15** zu den  $\alpha,\alpha$ -dialkylierten MMI-Hydroxylaminen **17**

5.98 mmol des Ketonitrons **15** werden in 100 ml  $\text{Toluol}_{\text{abs}}$  gelöst und unter Schutzgasatmosphäre auf -15 °C gekühlt. Danach werden 3 Äquivalente einer 1 M *Grignard*-Lösung langsam eingetropft. Nach Entfernen des Eisbades rührt man noch über Nacht nach und quencht

durch Zusatz von Wasser und gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das Produkt aus Cyclohexan kristallisiert werden oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhalten werden.

*AAV 13:*                    Darstellung der  $\alpha,\alpha'$ -*N*-Hydroxyaminosäuremethamide **25**

1.7 mmol der Hydroxylamin-Verbindung **17** werden in 50 ml  $\text{Toluol}_{\text{abs}}$  gelöst. Bei Raumtemperatur werden 6 Äquivalente einer 3 M  $\text{MeMgBr}$ -Lösung langsam eingetropft und unter Schutzgas auf 90 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle werden in 25 ml einer 1-*N*-EtOH/HCl-Lösung aufgenommen und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingeeengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wäßrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt. Das Rohprodukt **25** liegt bereits sehr sauber vor.

*AAV 14:*                    Reduktion der MMI-Hydroxylamine **17** zu den sekundären MMI-Aminen **20**

Hydrogenolyse mit Pd/C

1 mmol des kristallinen MMI-Hydroxylamins **17** werden vollständig in einer 1-*N*-ethanolischen HCl-Lösung gelöst. Nun werden 100-150 mg Katalysator (*Degussa*, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) zugegeben und bei 1 atm  $\text{H}_2$  hydriert. Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 30 °C im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das Produkt liegt in der Regel bereits sehr sauber vor. Durch Zugabe mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Ausschütteln mit Essigester können Produktproben gas- und dünnschichtchromatographisch untersucht werden.

**AAV 15: Darstellung der Hydrazin-Derivate 80****a) Darstellung der Hydrazin-Derivate 80 mittels Ultraschall**

29 mmol Hydrazin wird zu dem Benzylhalogenid **79** (1.45 mmol) gegeben und 30 min bei 0° C beschallt. Die Reaktionslösung wird mit 15 ml Diethylether verdünnt, die Phasen getrennt und die Hydrazinphase mit 5 ml Diethylether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 5 ml 10 %-iger wäßriger KOH- und gesättigter wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Hydrazin-Derivat **80** als viskoses Öl.

**b) Darstellung der Hydrazine 80 durch Reduktion der Hydrazone 82**

Zu 5 ml Methanol<sub>abs.</sub> werden 1g 4A Molsieb (Pulver) und 20 mmol Hydrazin-Hydrat unter Schutzgas gegeben und gerührt. Anschließend wird 5 ml Methanol indem 1 mmol des Arylketons **81** gelöst ist langsam zugetropft und 4 h nachgerührt (DC-Kontrolle). Nach Abbruch der Reaktion wird das Molsieb abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die erhaltenen rohen Öle **82** werden in 25 ml Ethanol aufgenommen und mit 100-150 mg Katalysator (*Degussa*, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) versetzt und bei 1 atm H<sub>2</sub> hydriert (DC-Kontrolle (Ninhydrin)). Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das Produkt **80** liegt in der Regel bereits sehr sauber vor.

**AAV 16: Radikalische Rekombination**

Bleidioxid (1.32 mmol) und das Nitroxylradikal **27c/h** oder **72** (0.44 mmol) werden in 0.75 ml Toluol suspendiert. Die Nitroxylmischung wird auf -78 °C abgekühlt und das in 0.5 ml Toluol suspendierte Hydrazin-Derivat **80** (1.32 mmol) portionsweise zugegeben. Das Hydrazin-Gefäß wird mit 0.75 ml Toluol gespült und dieses ebenfalls zur gekühlten Nitroxylsuspension gegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 h unter langsamer Erwärmung auf Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 10 ml Diethylether verdünnt, durch Celite filtriert und dieses mit 20 ml Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das Produkt durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhalten werden.

## SYNTHESE DER VERBINDUNGEN AUS KAPITEL III

### Verbindungen aus Kapitel III-1

#### (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1.3.9-trimethyl-1.4-diaza-spiro[4.5]-decan-2-on (14a)

Nach AAV 1 werden 4.76 g (20 mmol) mit 16.7 ml käuflicher 3 M Methylmagnesiumbromidlösung in THF umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung liegt ein farbloser Feststoff vor, aus dem durch Umkristallisation in Diethylether das Produkt als farbloser Feststoff analysenrein erhalten wird.

Ausbeute: 98 %

Schmp.: 175.5 °C

R<sub>f</sub>: 0.34 (Cyclohexan/Essigester = 1/1), Iod.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +26.3^\circ$  (c=3, CHCl<sub>3</sub>)

IR (kBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3340cm<sup>-1</sup> (s, NOH), 2850-3000cm<sup>-1</sup> (s, CH, aliph.), 1685 cm<sup>-1</sup> (s, C=O).

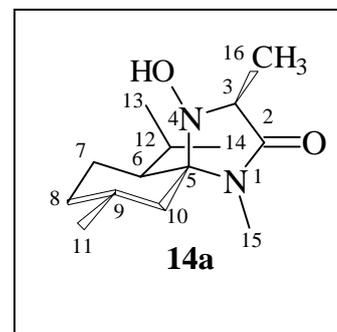


Abb. V-1

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> siehe Abb. III-7 oben, S. 27):  $\delta$  = 5.46 (s, 1H, NOH); 3.67 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH-3); 2.75 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 1.21-2.05 (m, 7H, CH<sub>2</sub> und CH<sub>3</sub>); 1.39 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-16); 0.92 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14); 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14); 0.86 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.37 (s, C-2); 87.48 (s, C-5); 63.02 (d, C-3); 48.36 (d, C-6); 43.10 (t, C-10); 35.10 (t, C-8); 29.57 (d, C-9); 25.52 (q, C-15); 24.49 (d, C-12); 24.43 (q, C-11); 22.60 (q, C-13/14); 18.84 (q, C-13/14); 12.82 (q, C-16).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  254 (18 %,  $M^+$ ), 239 (12 %,  $M^+ - CH_3$ ), 211 (6 %,  $M^+ - C_3H_7$ ), 169 (72 %), 142 (100 %).

<b>EA:</b> $C_{14}H_{25}N_2O_2$	$M_m = 254,37$ g/mol					
berechnet:	C	66.11 %	H	10.30 %	N	11.01 %
gefunden:	C	66.28 %	H	10.40 %	N	10.87 %

**(3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-3-Ethyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (14b)**

Nach AAV 1 werden 4 g (16.8 mmol) mit 14 ml käuflicher 3 M Ethylmagnesiumbromidlösung in THF umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung liegt ein farbloser Feststoff vor, aus dem durch Umkristallisation in Diethylether das Produkt als farbloser Feststoff analysenrein erhalten wird.

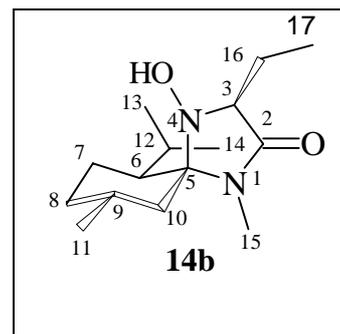
Ausbeute: 97 %

Schmp.: 176.7°C

$R_f$ : 0.54 ( $CH_2Cl_2$  / MeOH 95/5); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 1.5^\circ$  ( $c=2$ ,  $CHCl_3$ )

**IR** (kBr):  $\tilde{\nu}$  \*  $cm = 3350cm^{-1}$  (s, NOH), 2840-3000 $cm^{-1}$  (s, CH, aliph.), 1685  $cm^{-1}$  (s, C=O).



**Abb. V-2**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.57$  (s, 1H, NOH), 3.54 (t, 1dH  $^3J = 6.3$  Hz, CH-3), 2.74 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 1.21 – 2.05 (m 9H,  $CH_2$  und CH), 1.85 (m, 2H,  $H_2$ -16), 1.05 (t, 3H,  $^3J = 7.4$  Mz,  $CH_3$ -17), 0.92 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $CH_3$ -11/13/14), 0.88 (d, 3H,  $^3J = 4.4$  Hz,  $CH_3$ -11/13/14), 0.86 (d, 3H,  $^3J = 4.5$  Hz,  $CH_3$ -11/13/14).

**$^{13}C$ -NMR** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 172.88$  (s, C-2), 87.00 (s, C-5), 68.85 (d, C-3), 48.33 (d,

C-6), 44.35 (t, C-10), 35.13 (t, C-8), 29.31 (d, C-9), 25.44 (q, C-15), 24.99 (d, C-12), 24.55 (q, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 23.23 (t, C-7), 22.58 (q, C-11/13/14), 20.95 (t, C-16), 18.79 (q, C-11/13/14), 11.05 (q, C-17).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 268 (5 %, M<sup>+</sup>), 267 (43 %, M<sup>+</sup> - H), 252 (16 %, M<sup>+</sup> - H-CH<sub>3</sub>), 251 (55 % M<sup>+</sup> - OH), 224 (M<sup>+</sup> - H-C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>), 196 (M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>).

<b>EA:</b> C <sub>15</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	$M_m = 268.40 \text{ g/mol}$					
berechnet:	C	67.13 %	H	10.51 %	N	10.44 %
gefunden:	C	67.01 %	H	10.86 %	N	10.81 %

**(3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-3,6-diospropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (14c)**

Nach AAV 1 werden 1 g (4.21 mmol) **12** mit 5.26 ml käuflicher 2 M Ethylmagnesiumchlorid-lösung in THF umgesetzt. Nach wässriger Aufarbeitung liegt ein farbloses zähes Öl vor, aus dem nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 2/1) das Produkt als farbloser Feststoff analysenrein erhalten wird.

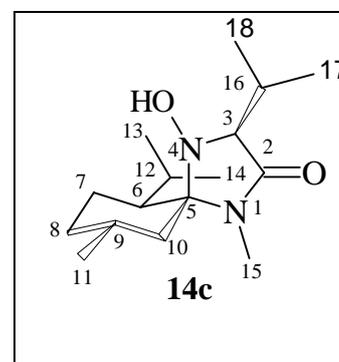
Ausbeute: 40 %

Schmp.: 134.1°C

R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/Essigester = 1:1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -1.5^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (kBr):  $\tilde{\nu} \cdot \text{cm} = 3420, 3350$  (NOH), 2960, 2930, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1670 (C=O); weitere intensive Banden: 1405, 1360, 1000, 900, 760, 650.



**Abb. V-3**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.72$  (s, 1H, NOH), 3.60 (t, 1H <sup>3</sup>J = 3.7 Hz, CH-3), 2.70 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.20 – 0.82: Menthyl- und Isopropylprotonen: 25 H, darin: 2.20 – 2.04 (m, 1H, CH-9), 2.04 – 1.89 (m, 2H, CH-16, CH<sub>a</sub>-7), 1.86 – 1.67 (m, 2H, CH<sub>e</sub>-8, CH-12), 1.66 – 1.53

(m, 2H, CH<sub>e</sub>-10, CH<sub>e</sub>-7), 1.46 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>aa</sub> = 12.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ae</sub> = 4.3 Hz, CH-6), 1.31 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = <sup>3</sup>J 12.3 Hz, CH<sub>a</sub>-10), 1.03 (<sup>3</sup>J = 7.0 Hz), 0.93 (<sup>3</sup>J = 6.8 Hz), 0.88 (<sup>3</sup>J = 6.6 Hz), 0.85 (<sup>3</sup>J = 6.9 Hz), verdeckt: (CH<sub>a</sub>-8).

<sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.92 (s, C-2), 84.22 (s, C-5), 72.46 (d, C-3), 47.82 (d, C-6), 47.36 (t, C-10), 34.78 (t, C-8), 28.71 (d<sub>2</sub>, C-9), 28.25 (q, C-16), 25.02 (q, C-15), 24.99 (d, C-12), 24.73 (q, C-11), 23.78 (t, C-7), 22.46 (q, C-13/14), 18.81 (q, C-13/14), 18.62 (q, C-17/18), 17.81 (q, C-17/18).

MS (EI, 70 eV): m/z = 282 (10 %, M<sup>+</sup>), 197 (39 %, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 170 (100 %, M<sup>+</sup> - C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>), 128 (45 %), 82 (47 %), 55 (70 %), 41 (84 %).

EA: C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 268.43 g/mol

berechnet:	C	68.05 %	H	10.71 %	N	9.92 %
gefunden:	C	67.95 %	H	10.71 %	N	9.68 %

**(3S, 5S, 6S, 9R)-3-tert-Butyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4 -diazaspiro [4.5]-decan-2-on (14d):**

Methode A:

1.0 g MMI-Nitron **12** (4.2 mmol) werden in 120 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und in einer Argonatmosphäre auf -78 °C gekühlt. 4 ml *tert*-Butyllithium (ebenfalls auf -78 °C gekühlt) als 1.4 M Lösung werden langsam zugetropft und die trübe Lösung auf -20 °C aufgetaut. Danach wird der Ansatz unter gutem Rühren in eine eiskalte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat werden getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum erhält man **14d** als weißen Feststoff. Nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester = 2/1) liegt **14d** analysenrein vor.

Ausbeute: 60 %

Methode B:

1.0 g MMI-Nitron **12** (4.2 mmol) und (12.6 mmol) PbO<sub>4</sub> und (12.6 mmol) *tert*-Butylhydrazin-Hydrochlorid werden bei Raumtemperatur in 50 ml Essigester suspendiert. Anschließend wird portionsweise eine (12.6 mmol) 3-*N* methanolische KOH-Lösung hinzugegeben. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wird die Reaktionsmischung noch eine Stunde nachgerührt (DC-Kontrolle), durch Celite filtriert und dieses mit 20 ml Essigester gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum erhält man **14d** als weißen Feststoff. Nach Umkristallisation Cyclohexan liegt **14d** analysenrein vor.

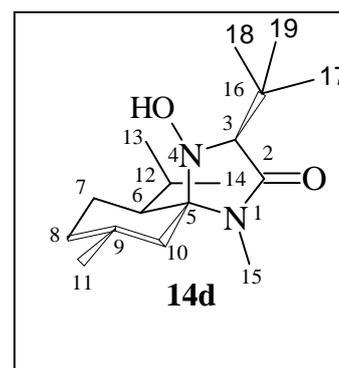
Ausbeute: 95 %

Schmp.: 171.8 °C /Zers.)

R<sub>f</sub>: 0.57 (Cyclohexan/Essigester = 1:1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3420 (NOH), 2970, 2940, 2920, 2880, 2860, (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam); weitere intensive Banden: 1460, 1410, 1370, 1120, 1000, 850, 750.



**Abb. V-4**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.07 (s, 1H, NOH), 3.50 (s, 1H, CH-3), 2.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.04 – 0.91: 27 Menthyl- und *tert*-Butylprotonen, darin: 1.07 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.98 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14), 0.96 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-11), 0.92 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.63 (s, C-2), 84.42 (s, C-5), 76.83 (d, C-3), 49.01 (t, C-10), 48.40 (d, C-6), 35.36 (t, C-8), 35.00 (s, C-16), 28.86 (d, C-9), 26.94 (3q, C-17/18/19), 26.02 (q, C-15), 25.87 (d, C-12), 25.33 (q, C-11), 24.90 (t, C-7), 23.44 (q, C-13/14), 19.48 (q, C-13/14).

**MS** (EI, 70 eV): m/z = 296 (15.5 %, M<sup>+</sup>), 281 (7 %, M<sup>+</sup> - CH<sub>3</sub>), 239 (39 %, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 211 (45.5 %, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 184 (100 %, CH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 111 (45 %),

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 296.45 g/mol

berechnet: C 68.88 %    H 10.88 %    N 9.45 %

gefunden: C 68.73 %    H 10.86 %    N 9.36 %

**(Ξ)-(1*S*,2'*S*,5'*R*)-1-(*N*-Methyl-carbamol)-ethyl-(2'*i*sopropyl-5'-methyl)-cyclohydriden-lamin-*N*-oxid (21a)**

a): Nach AAV 2 werden 290 mg (1.22 mmol) des MMI-Nitrons **12** in 50 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und mit 1.02 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Nach Säulenchromatographie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (96/3/1) liegt ein Isomer als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 35 %

b): Nach AAV 3a werden 150 mg (0.59 mmol) des MMI-Hydroxylamin **14a** in 20 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und mit 0.19 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum erhält man die beiden E/Z-Isomere als weißen Feststoff.

Ausbeute: 70 %

c): Nach AAV 3b werden 162 mg (0.64 mmol) des MMI-Hydroxylamin **14a** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sub>abs.</sub> gelöst und mit 302 mg Triethyloxoniumtetrafluoroborat (1.59 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 71 %

d) Nach AAV 3c werden 150 mg (0.59 mmol) des MMI-Hydroxylamin **14a** in 20 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst und mit 1 Äquivalent Kalium-*tert*-butylat und 6 Äquivalente MgBr<sub>2</sub> x Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach Säulenchromatographie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 71 %

Schmp.: 133°C

R<sub>f</sub>: 0.11 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 96:4), UV

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3280 (NH, Amid), 2950, 2920, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1645 (C=O, Lactam); weitere intensive Banden: 1530, 1175, 1020.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, siehe Abb. III-7 unten, S. 27):  $\delta$  = 8.42 (s, breit, 1H, CONHCH<sub>3</sub>), 4.96 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH-2), 3.44 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>e</sub>-10), 2.72 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, CONHCH<sub>3</sub>), 1.64 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-16), 0.93 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.75 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.29$  (s, C-3), 158.22 (s, C-5), 65.42 (d, C-2), 46.72 (d, C-6), 31.53 (t, C-10), 31.37 (q, C-15), 29.23 (d, C-9), 27.30 (q, C-12), 26.55 (t, C-8), 24.75 (q, C-11), 21.93 (t, C-7), 21.06 und 19.38(2q, C-13/14), 17.95 (q, C-16).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z = 254$  (17 %,  $\text{M}^+$ ), 237 (82 %,  $\text{M}^+ - \text{OH}$ ), 196 (80 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ), 154 (60 %), 138 (57 %), 87 (100 %), 41 (88 %,  $\text{C}_3\text{H}_5^+$ ).

**EA:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 254.37$  g/mol  
berechnet: C 66.11 % H 10.30 % N 11.01 %  
gefunden: C 66.53 % H 10.49 % N 11.81 %

**(E)-(1*S*,2'*S*,5'*R*)-1-(*N*-Methyl-carbamoyl)-2-methyl-ethyl-(2'-isopropyl-5'-methyl)-cyclohexylen-amin-*N*-oxid (21b)**

a): Nach AAV 2 werden 290 mg (1.22 mmol) des MMI-Nitrons **12** in 50 ml  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst und mit 1.02 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Nach Säulenchromatographie in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Feststoff vor.

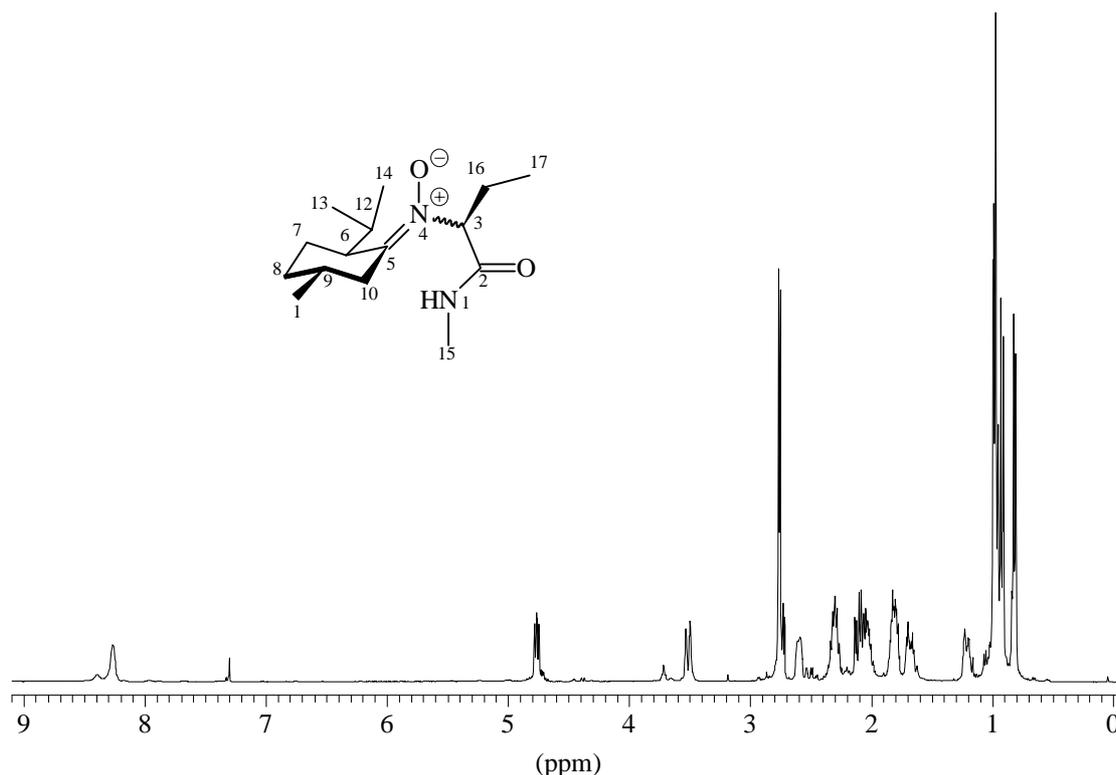
Ausbeute: 56 %

b): Nach AAV 3a werden 500 mg (1.87 mmol) des MMI-Hydroxylamins **14b** in 25 ml  $\text{THF}_{\text{abs}}$  gelöst und mit 0.62 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Nach Säulenchromatographie in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 77 %

$R_f$ : 0.2/0.27 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ), UV

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.26$  (s, breit, 1 H,  $\text{CONHCH}_3$ ); 4.76 (dd, 1 H,  $^3J_A = 5.7$  Hz,  $^3J_B = 8.6$  Hz, CH-3); 3.51 (dm, 1 H,  $^3J = 13.92$  Hz,  $\text{CH}_e$ -10); 2.76 (d, 3 H,  $^3J = 4.9$  Hz,  $\text{CONHCH}_3$ ); 0.98 (t, 3 H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -17); 0.95 (d, 2 H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14); 0.92 (d, 3 H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14); 0.82 (d, 3 H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14).



**Abb. V-5:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **21b**

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.96 (s, C-2); 158.25 (s, C-5), 71.24 (d, C-3); 46.09 (d, C-6); 31.67 (q, C-15); 30.55 (t, C-10); 28.24 (d, C-9); 26.59 (t, C-8); 25.71 (d, C-12); 25.03 (t, C-7/16); 24.51 (t, C-7/16); 21.48 (q, C-11); 20.27 (q, C-13/14); 18.54 (q, C-13/14); 11.33 (q, C-17)

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu}$  \*  $\text{cm}^{-1}$  = 3220 (NH, Amid); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph.); 1660 (C=O, Amid) 1520 (C=N); weitere intensive Banden: 1175.

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  = 268 (22 %,  $\text{M}^+$ ); 251 (100%,  $\text{M}^+$ -OH); 210 (81 %,  $\text{M}^+$ - $\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}$ ); 168 (58 %,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ ); 152 (50 %,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}^+$ ); 137 (19 %,  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}^+$ )

**EA:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 268.40$  g/mol  
 berechnet: C 67.13 % H 10.51 % N 10.44 %  
 gefunden: C 66.52 % H 10.40 % N 10.57 %

**( $\Xi$ )-(1*S*,2'*S*,5'*R*)-1-(*N*-Methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl-(2'-isopropyl-5'-methyl)-cyclohexyliden-amin-*N*-oxid (**21c**)**

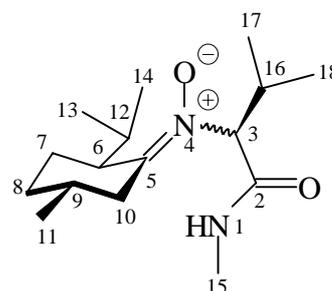
Nach AAV 3a werden 268 mg (0.95 mmol) des MMI-Hydroxylamins **14c** in 15 ml  $\text{THF}_{\text{abs}}$ .

gelöst und mit 0.31 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Nach Säulen- chromatographie in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Fest- stoff vor.

Ausbeute: 88% (EIZ-Isomerenverhältnis 3:1)

R<sub>f</sub>: 0.21/0.27 (Essigester), UV

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3280 (NH, Amid), 2880 – 2960 (s, CH, aliph.), 1660 (s, C=O), 1550 (m, C=N); weitere intensive Banden: 1460, 1410, 1160.



**Abb. V-6**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.19 (s, breit, 1 H, CONHCH<sub>3</sub>); 4.41 (d, 1 H, <sup>3</sup>J = 9.8 Hz, CH-2); 3.52 (dm, 1 h, <sup>3</sup>J = 14.5 Hz, CH<sub>e</sub>-10); 2.76 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz, CONHCH<sub>3</sub>); 2.65-0.83: 25 Menthyl- und Isopropylprotonen, darin: 1.03 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, C-17/18); 0.99 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.97 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.90 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-17/18); 0.83 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-11).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.45 (s, C-3); 158.54 (s, C-5); 76.86 (d, C-2); 46.50 (d, C-6); 32.55 (d, C-9); 30.66 (t, C-10); 30.39 (q, C-15); 28.33 (d, C-12); 26.89 (t, C-8); 25.88 (d, C-16); 25.02 (t, C-7); 22.02 (q, C-11); 21.34 und 20.49 (2 q, C-13/14); 18.84 und 18.58 (2 q, C-17/18).

**MS** (EI, 70 eV): m/z = 282 (15 %, M<sup>+</sup>), 265 (55 %, M<sup>+</sup> - OH), 224 (46 %, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>), 182 (28 %), 114 (100 %).

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 282.40 g/mol

berechnet: C 68.05 % H 10.71 % N 9.92 %

gefunden: C 67.52 % H 10.40 % N 9.94 %

**( $\Xi$ )-(1*S*,2'*S*,5'*R*)-1-(*N*-Methyl-carbamoyl)-2-methyl-*tert*-butyl-(2'-isopropyl-5'-methyl)-cyclohexyliden-amin-*N*-oxid (21d)**

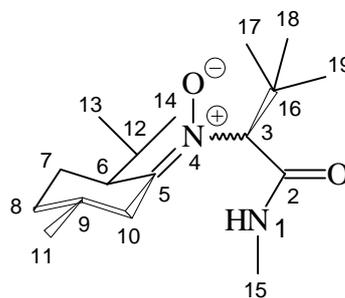
a): Nach AAV 3a werden 220 mg (0.74 mmol) des MMI-Hydroxylamins **14d** in 15 ml THF<sub>abs.</sub> gelöst und mit 0.24 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Nach Säulenchromatographie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 94% (EIZ-Isomerenverhältnis 1.5:1)

b): Nach AAV 3b werden 170 mg (0.57 mmol) des MMI-Hydroxylamin **14d** in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. gelöst und mit 273 mg Triethyloxoniumtetrafluoroborat (1.43 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Et<sub>3</sub>N (96/3/1) liegen die E/Z-Isomere als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 93 %

R<sub>f</sub>: 0.48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5), UV



**Abb. V-7**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, siehe Abb. III-35, S. 57): E/Z - Isomere:  $\delta$  = 8.8/8.5 (s, breit, 1 H, CONHCH<sub>3</sub>); 4.58/4.54 (s, 1 H, CH-3); 3.47(dm, CH<sub>e</sub>-10); 2.74/2.71 (d, 3 H, CONHCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 4.9 Hz); 2.46-0.79 Menthyl- und *tert*-Butylprotonen: 26 H, darin: 1.16/1.15 (s, 9 H, CH<sub>3</sub>-17/18/19); 0.97 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>-11/13/14, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz); 0.89 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14); 0.83 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14); 0.80 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 168.54/167.94 (E/Z, s, C-2); 159.27/157.66 (E/Z, d, C-5); 76.42/75.98 (E/Z, d, C-3); 46.95 (E/Z, d, C-6); 41.03 (E/Z, d, C-6); 35.49/35.37 (E/Z, s, C-16); 34.67 (E/Z, t, C-10); 32.52 (d, C-9); 30.07 (E/Z, t, C-10); 29.70/29.36 (E/Z, q, C-15); 28.50/28.37 (E/Z, q, C-17/18/19); 28.19/27.99 (E/Z, d, C-12); 26.61/26.51 (E/Z, t, C-8); 25.41 (E/Z, d, C-9); 25.10 (E/Z, t, C-7); 22.07 (E/Z, q, C-11); 21.98 (E/Z, t, C-7); 20.69 (E/Z, q, C-

11); 20.36, 20.04, 19.77, 18.66 (E/Z, q, C-13/14).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3240 (NH, Amid); 2950, 2920, 2860 (CH, aliph.); 1660 (C=O, Amid); weitere intensive Banden 1530, 1460, 1150.

$C_{17}H_{32}N_2O_2$ ,  $M_m = 296.45$  g/mol

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z = 296$  (21 %,  $M^+$ ); 279 (85 %,  $M^+ - OH$ ); 239 (59 %,  $M^+ - C_2H_3NO$ ); 223 (63 %,  $M^+ - C_2H_3NO_2$ ); 168 (8 %,  $C_{10}H_{18}NO^+$ ); 152 (11 %,  $C_{10}H_{18}N^+$ ); 58 (100 %,  $C_2H_4NO^+$ ).

## Verbindungen aus Kapitel III-2

### *N*-Hydroxy-L-Alaninmethyamid (**23a**)

Nach AAV 4a werden 254 mg (1 mmol) **21a** freigesetzt. Man erhielt 110 mg (0.93 mmol) **23a** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 93 %

Nach AAV 5a werden 254 mg (1 mmol) **14a** freigesetzt. Man erhielt 152 mg (0.99 mmol) **23a** x HCl als farblosen Feststoff. Die freie Verbindung wird nach Ionenaustauschchromatographie (DOWEX 50 x W 8) erhalten. Nach Einrotieren der ammoniakalischen Lösung liegt ein Öl vor, aus dem das Produkt nach Zusatz von Toluol und erneutem Einrotieren als weißer Feststoff gewonnen wird.

Ausbeute: 99,5 %

Nach AAV 5b werden 254 mg (1 mmol) **14a** freigesetzt. Man erhielt 151 mg (0.98 mmol) **23a** x HCl als farblosen Feststoff. Die freie Verbindung wird nach Ionenaustauschchromatographie (DOWEX 50 x W 8) erhalten. Nach Einrotieren der ammoniakalischen Lösung liegt ein Öl vor, aus dem das Produkt nach Zusatz von Toluol und erneutem Einrotieren als weißer Feststoff gewonnen wird.

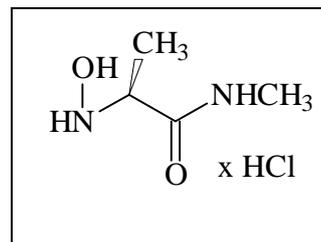
Ausbeute: 98 %

Schmp.: 129 - 130 °C; Lit. : 131 - 132 °C

$R_f$ : 0.55 (Cyclohexan/iPrOH 9:1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} =$  (nach AAV 4a)  $-46,0^\circ$  ( $c=2$ , MeOH)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) -42,5^\circ$  ( $c=2$ , MeOH)



**Abb. V-8**

**$^1\text{H-NMR}$  (23a x HCl)** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11.57$  und  $10.89$  (3 H,  $\text{NH}_2\text{OH}^+$ );  $8.56$  (1 H,  $\text{CONHCH}_3$ );  $3.96$  (q, 1 H,  $^3J = 6.9$  Hz, CH-2);  $2.64$  (d, 3 H,  $^3J = 4.5$  Hz,  $\text{CONHCH}_3$ );  $1.33$  (d, 3 H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ -4).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (23a x HCl)** (100.6 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168.60$  (s, C-1);  $59.54$  (d, C-2);  $26.23$  (q, C-5);  $14.23$  (q, C-4).

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu} \cdot \text{cm} = 3300, 3270, 3230$  (NHOH);  $2960, 2920, 2880$ , (CH aliph.),  $1640, 1620$  (C=O Amid); weitere intensive Banden:  $1540, 1400, 1310, 1010$

**MS** (EI 70 eV):  $m/z = 118$  (5 %,  $\text{M}^+$ );  $60$  (100 %,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHOH}^+$ );  $58$  (46 %,  $\text{CONHCH}_3^+$ );  $44$  (26 %);  $42$  (64 %,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{NH}^+$ ).

**HRMS** (EI):  $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 118.14$  g/mol

berechnet:  $118.0742$  M/z [ $\text{M}^+$ ]

gefunden:  $118.0717$  M/z [ $\text{M}^+$ ]

### **N-Hydroxy-L-ethyl-aminosäure-methylamid (23b)**

Nach AAV 4a werden  $187$  mg ( $0.69$  mmol) **21b** freigesetzt. Man erhält  $109$  mg ( $0.65$  mmol) **23b** x HCl als farbloser Feststoff.

Ausbeute:  $94$  %

Nach AAV 5a werden  $268$  mg ( $1$  mmol) **14b** freigesetzt. Man erhielt  $166$  mg ( $0.99$  mmol) **23b** x HCl als farblosen Feststoff.

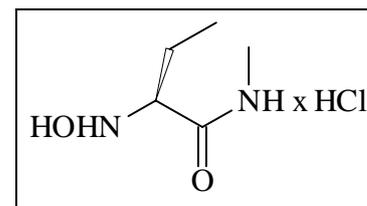
Ausbeute:  $99$  %

Nach AAV 5b werden 268 mg (1 mmol) **14b** freigesetzt. Man erhielt 164 mg (0.98 mmol) **23b** x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 98 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 4a}) +40,7^\circ$  (c=2.1, MeOH)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) +38,46^\circ$  (c=2.1, MeOH)



**Abb. V-9**

**$^1\text{H-NMR}$**  (**23b** x HCl) (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.51$  (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 1.66-1.51 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ -3); 3.76 (dd, 1 H,  $^3J_{\text{A}} = 5.4$  Hz,  $^3J_{\text{B}} = 8.6$  Hz, CH-2); 0.67 (t, 3 H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ -4).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (**23b** x HCl) (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 168.19$  (s, C-1); 63.39 (d, C-2); 25.81 (q, C-5); 20.72 (t, C-3); 8.57 (q, C-4).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu} \text{ * cm} = 3380$  (NOH); 2960, 2940, 2880, 2860 (CH, aliph.); 1705 (Amid); 1630 (Amid).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z = 132$  84 %,  $\text{M}^+$ ); 103 (3 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ); 86 (8 %,  $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{O}^+$ ); 74 (100 %,  $\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}^+$ ); 58 (18 %,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}^+$ ).

**HRMS** (ED):  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_{\text{m}} = 132.16$  g/mol

berechnet: 132.0899 M/z [ $\text{M}^+$ ]

gefunden: 132.0916 M/z [ $\text{M}^+$ ]

### **N-Hydroxy-L-valin-methylamid (23c)**

Nach AAV 4b werden 187 mg (0.66 mmol) **21c** freigesetzt. Man erhält 116 mg (0.64 mmol) **23c** x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 97 %

Nach AAV 5a werden 282 mg (1 mmol) **14c** freigesetzt. Man erhielt 156 mg (0.86 mmol) **23c** x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 86 %

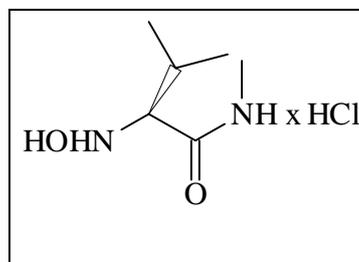
Nach AAV 5b werden 268 mg (1 mmol) **14c** freigesetzt. Man erhielt 156 mg (0.86 mmol) **23c** x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 86 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 4b}) +50.1^\circ$  (c=2, MeOH)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) +48.4^\circ$  (c=2, MeOH)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3310 (NOH); 3100 - 2250 (C-NH<sub>2</sub><sup>+</sup> -); 1690 (C=O); 1610, 1595 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>- Deformationsschwingung); weitere intensive Banden: 1510, 1495, 1460, 1440, 1195.



**Abb. V-10**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3.79$  (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz; CH-2), 2.72(s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.14 (m, 1H, CH-3), 0.99 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz; CH<sub>3</sub>-4/5), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz; CH<sub>3</sub>-4/5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 167.97$  (s, C-1), 70.38 (d, C-2), 27.70 (q, C-6), 26.14 (d, C-3), 18.75 und 17.93 (q, C-4/5).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 146 (8 %, M<sup>+</sup>-HCl), 103 (9 %, M<sup>+</sup>-HCl-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 88 (100 %, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHNHOH<sup>+</sup>) 58 (53 %, CONHCH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 38 (33 %, H<sup>37</sup>Cl<sup>+</sup>); 36 (99 %, H<sup>35</sup>Cl<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI): C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl      M<sub>m</sub> = 146.16 g/mol

berechnet:            146.1055 M/z [M<sup>+</sup>]

gefunden:            146.1058 M/z [M<sup>+</sup>]

### **N-Hydroxy-L-tert-leucin-methylamid (23d)**

Nach AAV 4b werden 198 mg (0.67 mmol) **21d** freigesetzt. Man erhält 109 mg (0.55 mmol) **23d** x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 83 %

Nach AAV 5a werden 296 mg (1 mmol) **14d** freigesetzt. Man erhielt 172 mg (0.88 mmol) **23d** x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 88 %

Nach AAV 5b werden 296 mg (1 mmol) **14d** freigesetzt. Man erhielt 176 mg (0.90 mmol) **23d** x HCl als farblosen Feststoff.

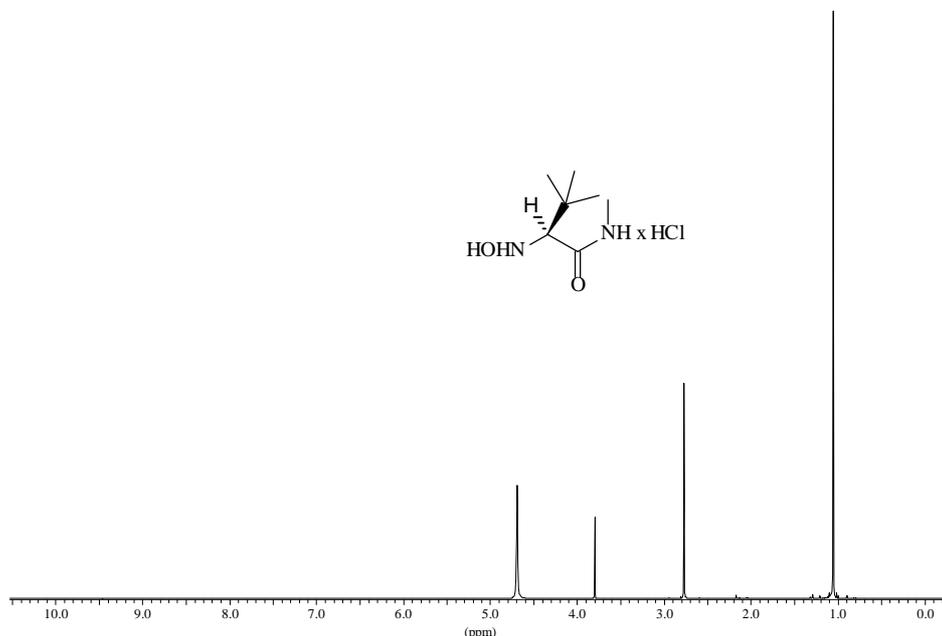
Ausbeute: 90 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 4b}) +53.06^\circ$  (c=2, MeOH)

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) +53.05^\circ$  (c=2, MeOH)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3320 (NOH); 3100 - 2300 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-); 1655 (C=O); 1550 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-  
Deformationsschwingung); weitere intensive Banden: 1460, 1395.

**<sup>1</sup>H-NMR** (**23d** \* HCl) (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3.80$  (s, 1H, CH-2), 2.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).



**Abb. V-11:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **23**

$^{13}\text{C}$ -NMR (**23d** \* HCl) (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 169.60$  (s, C-1), 75.79 (d, C-2), 34.61 (s, C-3), 28.41 (q, C-4/5/6), 27.88 (q, C-7).

MS (DCI):  $m/z = 161.1$  (100 %,  $\text{M}^+\text{-H}$ ), 160.2 (9 %,  $\text{M}^+$ ), 145.2 (31 %,  $\text{M}^+\text{-CH}_3$ ).

MS (EI, 70 eV):  $m/z = 160$  (5 %,  $\text{M}^+$ ), 102 (51 %,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{NHOH}^+$ ), 58 (20 %,  $\text{CONHCH}_3^+$ ), 57 (53 %,  $(\text{CH}_3)_3^+$ ), 42 (60 %).

HRMS (FAB):  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 160.21$  g/mol

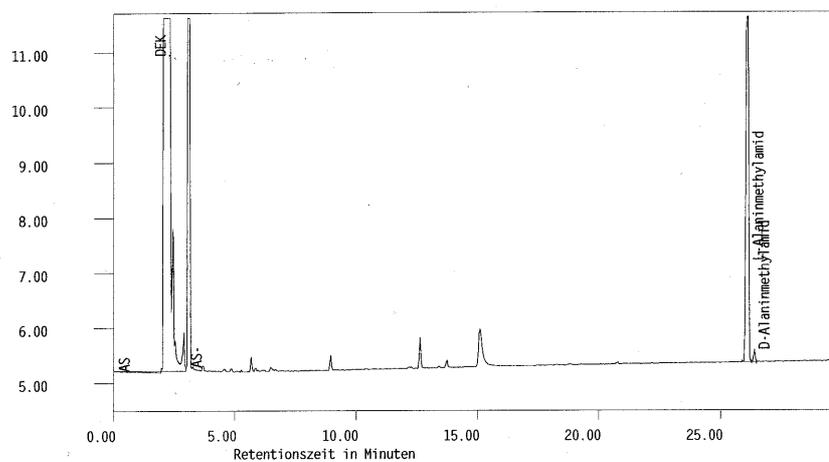
berechnet: 161.1290  $M/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

gefunden: 161.1287  $M/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

### L- $\alpha$ -Alaninmethyramid (**26a** x HCl)

Nach AAV 6 werden 154 mg (1 mmol) **23a** x HCl freigesetzt. Man erhielt 116 mg (0.84 mmol) **26a** x HCl (98 % ee) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 84 %



Degussa Wolfgang Abt.ZFE-OA Gaschromatographie

Alaninmethylamid

Seite 1

Proben Name : OCMHD97 A.Nr. 1050/98

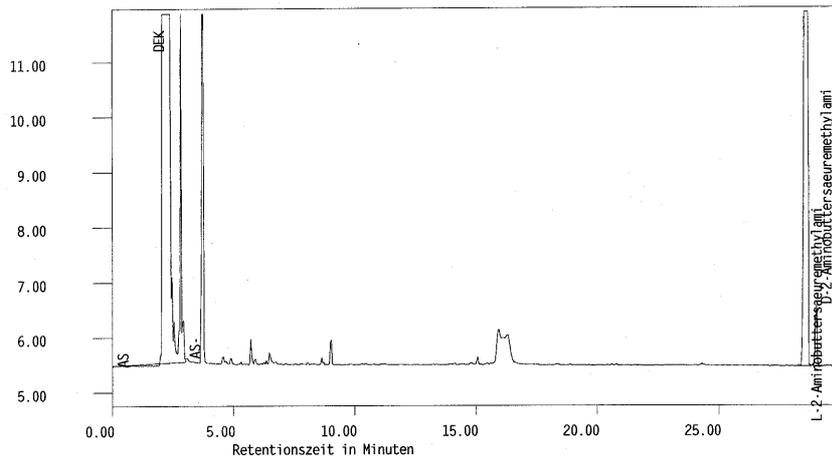
Report Nr.:152.01

**Abb. V-12:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von L-Alaninmethylamid (98 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

### L- $\alpha$ -Aminobuttersäuremethylamid (**26b** x HCl)

Nach AAV 6 werden 168 mg (1 mmol) **23b** x HCl freigesetzt. Man erhielt 111 mg (0.73 mmol) **26b** x HCl (93 % ee) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 73 %



Degussa Wolfgang Abt. ZFE-0A Gaschromatographie

2-Aminobuttersäuremethylamid

Seite 1

Proben Name : OCMHE12A A.Nr. 1052/98

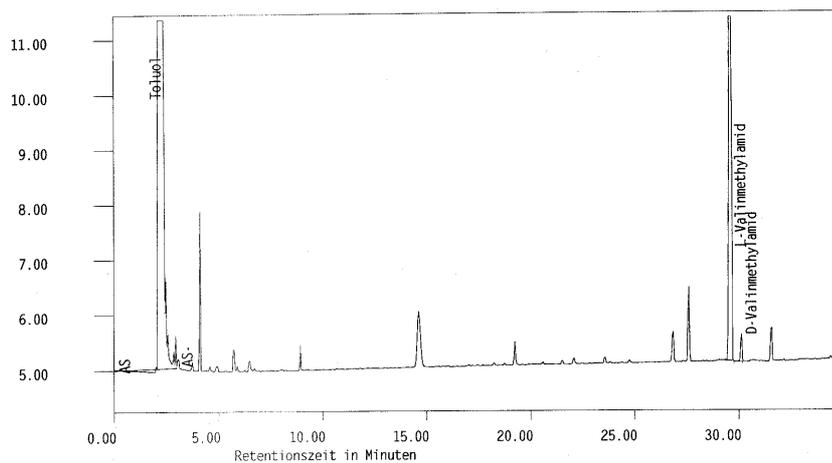
Report Nr.:161.10

**Abb. V-13:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von L-Aminobuttersäuremethylamid (93 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

### L- $\alpha$ -Valinmethylamid (26c x HCl)

Nach AAV 6 werden 182 mg (1 mmol) **23c** x HCl freigesetzt. Man erhielt 121 mg (0.73 mmol) **26c** x HCl (95 % ee) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 73 %



Degussa Wolfgang Abt.ZFE-OA Gaschromatographie

Valinmethylamid

Seite 1

Proben Name : OCMHE 16A A.Nr. 1054/98

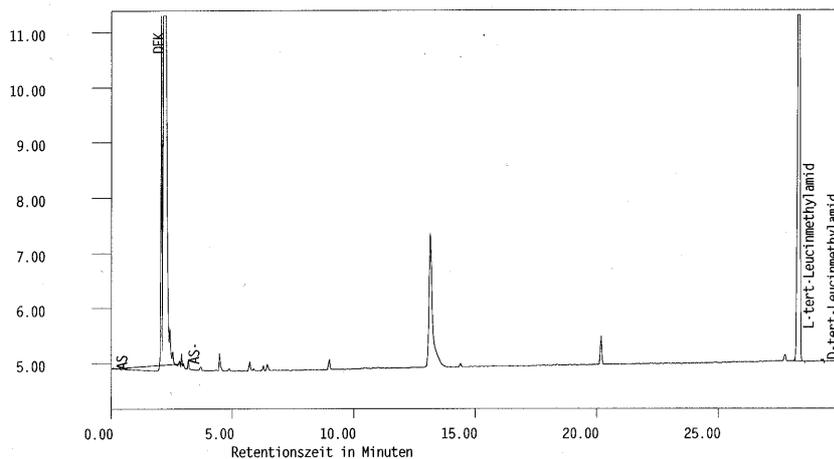
Report Nr.:170.01

**Abb. V-14:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von L-Valinmethylamid (95 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

### L- $\alpha$ -tert-Leucinmethylamid (26d x HCl)

Nach AAV 6 werden 196 mg (1 mmol) **23d** x HCl freigesetzt. Man erhielt 173 mg (0.96 mmol) **26d** x HCl (> 99 % ee) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 96 %



Degussa Wolfgang Abt. ZFE-0A Gaschromatographie

tert.-Leucinmethylamid

Seite 1

Proben Name : OCHHE16B A.NR. 1055/98

Report Nr.: 117.01

**Abb. V-15:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von *L-tert*-Leucinmethylamid (> 99 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

### Verbindungen aus Kapitel III-3

#### (5*S*,6*S*,9*R*)-6-isopropyl-2,4,9-trimethyl-1.4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (**15a**)

Nach AAV 8 werden 10g (39 mmol) **14a** in 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 1.5 Äquivalenten MCPBA zum Nitron **15a** oxidiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als wachsartiger Feststoff vor.

Ausbeute: 92 %

Schmp.: 46.1°C

R<sub>f</sub>: 0.59 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5), UV.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +94.4^\circ$  (c=2.7, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2860 - 3000 (s, CH, aliph.), 1715 (s, C=O); 1595 (s, C=N); 1265 (s, N-O)

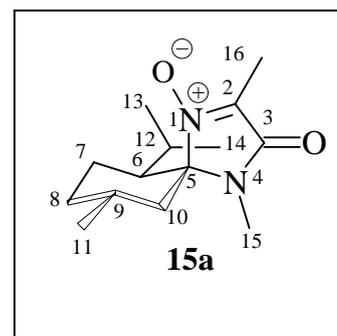


Abb. V-16

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.89 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ); 2.65 (m, 1 H, CH-9); 2.28 (dtd, 1 H,  $^2\text{J} = ^3\text{J}_{\text{aa}} = 13.6$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{ae}} = 3.5$  Hz,  $\text{CH}_a$ -7); 2.06 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -16); 1.93 (dm, 1 H,  $^2\text{J} = 13.0$  Hz,  $\text{CH}_e$ -8); 1.64 (dd, 1 H,  $^2\text{J} = 1.9$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{ea}} = 4.2$  Hz,  $\text{CH}_e$ -10); 1.61-1.43 (m, 4 H,  $\text{CH}_a$ , CH-6, CH-12,  $\text{CH}_e$ -7); 0.94 (dtd halb verdeckt, 1 H,  $^2\text{J} = ^3\text{J}_{\text{aa}} = 13.0$  Hz,  $^3\text{J}_{\text{ae}} = 3.4$  Hz,  $\text{CH}_a$ -8); 0.91 (d, 3 H,  $^3\text{J} = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11); 0.89 (d, 3 H,  $^3\text{J} = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ -13/14); 0.63 (d, 3 H,  $^3\text{J} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -14/13).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.51 (s, C-3); 135.29 (s, C-2); 89.75 (s, C-5); 46.50 (d, C-6); 42.28 (t, C-10); 34.16 (t, C-8); 27.07 (d, C-9); 24,75 (q, C-15); 24,38 (d, C-12); 23,61 (q, C-11); 22.19 (q, C-13/14); 19.86 (t, C-7); 16.45 (q, C-14/13); 7.68 (q, C-16).

**MS** (EI, 70<sub>e</sub>V):  $m/z$  = 252 (8 %,  $\text{M}^+$ ), 251 (56 %,  $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 250 (90 %,  $\text{M}^+ - 2\text{H}$ ), 235 (23 %),  $\text{M}^+ - \text{OH}$ ), 233 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{O}$ , -3H), 208 (37 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_8$ ), 41 (84 %).

**EA:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 252.36$  g/mol  
 berechnet: C 66.63 % H 9.95 % N 11.10 %  
 gefunden: C 66.39 % H 9.45 % N 11.01 %

**(5*S*,6*S*,9*R*)-2-Ethyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (15b)**

Nach AAV 8 werden 10g (37 mmol) **14b** in 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 1.5 Äquivalenten MCPBA zum Nitron **15b** oxidiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als wachsartiger Feststoff vor.

Ausbeute: 98 %

Nach AAV 7 werden 238 mg (1 mmol) **12** mit 222 mg (3 mmol) Propionsäure zum Nitron **15b** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als wachsartiger Feststoff vor.

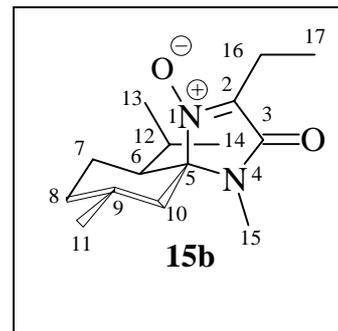
Ausbeute: 45 %

R<sub>f</sub>: 0.25 (Cyclohexan/Essigester = 7:3), UV.

Schmp.: 46.8 °C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +24.5^\circ$  (c=0.75, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2960, 2930, 2870 (s, CH, aliph.), 1755 (s, C=O); 1570 (s, C=N), 1280 (s, N-O); weitere intensive Banden: 1430, 1220, 870, 685.



**Abb. V-17**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, siehe Abb. III.-20, S. 36):  $\delta$  = 2.79 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>); 2.65-2.37 (m, 1 H, CH-9); 2.45 (q, 1 H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>A</sub>-16); 2.35 (q, 1 H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>B</sub>-16); 2.17 (dtd, 1 H, <sup>2</sup>J = <sup>3</sup>J<sub>aa} = 13.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ae} = 3.4 Hz, CH<sub>a</sub>-7); 1.83 (dm, 1 H, <sup>2</sup>J = 13.0 Hz, CH<sub>e</sub>-8); 1.59 (dd, 1 H, <sup>2</sup>J = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ea} = 4.2 Hz, CH<sub>e</sub>-10); 1.55-1.30 (m, 4 H, CH<sub>a</sub>-10, CH-6, CH-12, CH<sub>e</sub>-7); 1.07 (t, 3 H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>-17); 0.84 (dtd halb verdeckt, 1 H, <sup>2</sup>J = <sup>3</sup>J<sub>aa} = 13.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ae} = 3.4 Hz, CH<sub>a</sub>-8); 0.81 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>-11); 0.80 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.57 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>-14/13).</sub></sub></sub></sub></sub>

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.90 (s, C-3); 138.79 (s, C-2); 89.03 (s, C-5); 45.94 (d, C-6); 42.84 (t, C-10); 33.68 (t, C-8); 26.64 (d, C-9); 24.30 (q, C-15); 23.81 (d, C-12); 23,24 (q, C-13/14); 21.81 (q, C-11); 19.47 (t, C-7); 16.32 (q, C-14/13); 15.18 (t, C-16); 8.70 (q, C-17).

**MS** (EI, 70 eV): m/z = 266 (29 %, M<sup>+</sup>), 249 (75 %, M<sup>+</sup> - OH), 181 (15 %, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 41 (100 %, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup>).

**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 266.37 g/mol

berechnet: C 67.64 % H 9.84 % N 10.52 %

gefunden: C 67.42 % H 10.02 % N 10.45 %

**(5S, 6S, 9R)-2,6-Diisopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (15c):**

Nach AAV 8 werden 10g (37 mmol) **14c** in 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 1.5 Äquivalenten MCPBA zum Nitron **15c** oxidiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als wachsartiger Feststoff vor.

Ausbeute: 88 %

Nach AAV 7 werden 238 mg (1 mmol) **12** mit 264 mg (3 mmol) Isobuttersäure zum Nitron **15c** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als wachsartiger Feststoff vor.

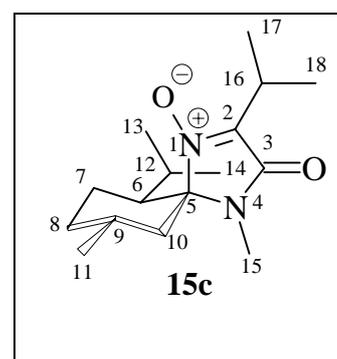
Ausbeute: 48 %

Schmp.: 82.9°C

R<sub>f</sub>: 0.58 (Cyclohexan / Essigester 7/3); UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +45.8^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2920, 2905, 2850 (s, CH, aliph.), 1690, 1680 cm<sup>-1</sup> (s, C=O), 1550 (s, C=N), 1230 (s, N-O).



**Abb. V-18**

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.17 (sept., 1H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH-16), 2.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.70 – 0.63: 24 Menthyl- und Isopropylprotonen.

**<sup>13</sup>C-NMR** (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.76 (s, C-2), 141 (s, C-2), 88.68 (s, C-5), 46.12 (d, C-6), 42.67 (t, C-10), 33.84 (t, C-8), 26.81 (d, C-9), 24.36 (q, NCH<sub>3</sub>), 23.92 (d, C-12), 23.42 (d, C-16), 19.62 (q, NCH<sub>3</sub>), 123.92 (d, C-12), 23.42 (d, C-16), 19.62 (t, C-17), 23.32, 22.00, 17.43, 17.25, 16.56 (q, C-11/13/14/17/18).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  280 (31 %,  $M^+$ ), 263 (87 %,  $M^+ - OH$ ), 195 (16 %,  $M^+ - C_6H_{13}$ ), 109 (36 %), 55 (85 %), 41 (100 %,  $C_3H_5^+$ ).

**EA:**  $C_{16}H_{28}N_2O_2$   $M_m = 280.41$  g/mol  
 berechnet: C 68.53 % H 10.06 % N 9.99 %  
 gefunden: C 67.60 % H 10.25 % N 9.61 %

**(5*S*, 6*S*, 9*R*)-2-*tert*-Butyl-6 isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (15d):**

Nach AAV 8 werden 10g (34 mmol) **14d** in 200 ml  $CH_2Cl_2$  mit 1.5 Äquivalenten MCPBA zum Nitron **15d** oxidiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloses Öl vor.

Ausbeute: 92 %

Nach AAV 7 werden 238 mg (1 mmol) **12** mit 306 mg (3 mmol) Pivalinsäure zum Nitron **15d** umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloses Öl vor.

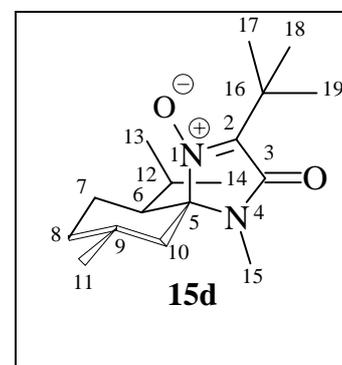
Ausbeute: 68 %

$R_f$ : 0.58 (Cyclohexan / Essigester 2/1); UV

$R_f$ : 0.78 ( $CH_2Cl_2/MeOH = 95/5$ ), UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +66.7^\circ$  ( $c=1$ ,  $CH_2Cl_2$ )

**HPLC** (RP-18,  $MeOH/H_2O = 80/20$ , Flow: 0.8 ml/min,  $\lambda = 255$  nm):  $R_t = 4.9$  min



**Abb. V-19**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2.87$  (s, 3 H,  $NCH_3$ ); 2.72 - 0.74: 29 Menthyl- und *tert*-Butylprotonen: darin: 1.44: (s, 9 H,  $C(CH_3)_3$ ); 0.94 (d, 3 H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $CH_3-11$ ); 0.92 (d, 3

H,  $^3J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.75 (d, 3 H,  $^3J = 6.7$  Hz, CH<sub>3</sub>-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 163.48$  (s, C-2); 141.03 (s, C-3); 89.44 (s, C-5); 46.52 (d, C-6); 43.41 (t, C-10); 34.26 (t, C-8); 33.38 (s, C-16); 27.12 (d, C-9); 26.33 (q, C-17/18/19); 24.67 (q, C-15); 24.22 (d, C-12); 23.79 (q, C-13/14); 22.34 (q, C-11); 20.12 (t, C-7); 17.05 (q, C-13/14).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2960, 2940, 2880 (CH); 1705 (C=O); 1545 (C=N).

**MS** (EI, 70eV):  $m/z = 294$  (60 %, M<sup>+</sup>); 277 (100 %, M<sup>+</sup> - OH); 166 (43 %, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>+</sup>); 152 (9 %, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub><sup>+</sup>); 126 (53 %, C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sup>+</sup>); 55 (51 %, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>); 41 (60 %, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>).

<b>EA:</b> C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	M <sub>m</sub> = 294.43 g/mol				
berechnet: C	69.35 %	H	10.27 %	N	9.51 %
gefunden: C	69.46 %	H	9.98 %	N	9.57 %

**(3R, 5S, 6S, 9R)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on-  
(24a):**

Nach AAV 9a wurden 1g (3.97 mmol) **15a** mit NaBH<sub>4</sub> umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloser Feststoff vor.

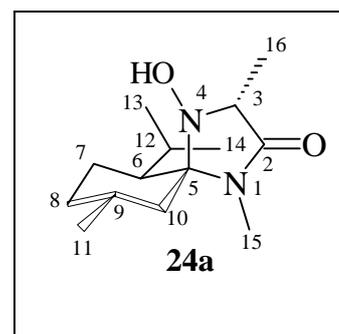
Ausbeute: 96 %

Schmp.: 186.2°C

R<sub>f</sub>: 0.58 (Cyclohexan / Essigester 7/3); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -37.9^\circ$  (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3300 (s, NOH) 2960, 2940, 2860 (s, CH, aliph.), 1685 (s, C=O).



**Abb. V-19**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.77 (s, 1H, NOH), 3.57 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH-3), 2.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.21 – 2.40 (m, 7H, CH<sub>2</sub> und CH), 1.29 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>-16), 0.95 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.76 Hz, CH<sub>3</sub>-11), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14), 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 4.58 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.98 (s, C=O, C-2), 84.09 (s, C-5), 61.89 (d, C-3), 47.11 (d, C-6), 37.10 (t, C-10), 34.80 (t, C-8), 29.75 (d, C-9), 25.11 (q, C-15), 24.66 (d, C-12), 23.47 (q, C-11), 23.15 (q, C-13/14), 22.31 (t, C-7), 18.87 (q, C-13/14), 15.05 (q, C-16).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 254 (18 %, M<sup>+</sup>), 239 (12 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 211 (6 %, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 169 (72 %), 142 (100 %).

**EA:** C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>                      M<sub>m</sub> = 254.37 g/mol  
berechnet: C 66.11 %      H 10.30 %      N 11.01 %  
gefunden: C 66.39 %      H 10.02 %      N 10.87 %

**(3R, 5S, 6S, 9R)-3-Ethyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (24b)**

Nach AAV 9a wurden 1g (3.7 mmol) **15b** mit NaBH<sub>4</sub> umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 94 %

Schmp.: 172.6°C

R<sub>f</sub>: 0.54 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5); Iod

Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18.29° (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3320 (NOH), 2940, 2915, 2880, 2860 (CH, aliph.), 1670 (C=O); weitere intensive Banden: 1450, 1405, 1380, 1360, 1345, 1305, 1065, 985.

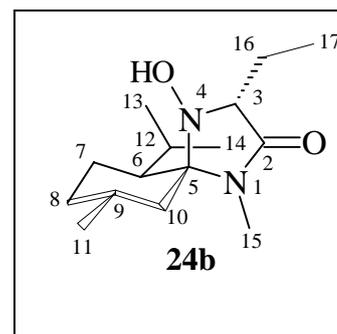


Abb. V-20

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , siehe Abb. III-23, S. 51):  $\delta$  = 5.37 (s, 1H, NOH), 3.57 (t, 1H, CH-3), 2.68 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.34 (m, 1H, CH-9), 2.03 (dm, 1H,  $\text{CH}_e$ -10), 1.85 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -8), 1.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -16), 1.75 (m, 1H, CH-12), 1.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -7), 1.35 (dm, 1H, CH-6), 0.98 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.97 (d, 3H,  $^3\text{J} = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.95 (d, 3H,  $^3\text{J} = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.90 (t, 3H,  $^3\text{J} = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -17).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , siehe Abb. III-23, S. 51):  $\delta$  = 170.11 (s, C-2), 83.99 (s, C-5), 66.59 (d, C-3), 47.59 (d, C-6), 37.22 (t, C-10), 34.79 (t, C-8), 29.86 (d, C-9), 24.863 (d, C-12), 24.60 (q, C-15), 23.48 (q, C-11/13/14), 23.15 (q, C-11/13/14), 22.40 (t, C-7), 21.96 (t, C-16), 19.01 (q, C-11/13/14), 9.04 (q, C-17).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  268 (22 %,  $\text{M}^+$ ), 253 (9 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 225 (8 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$ ), 211 (6 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ), 198 (14 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$ ), 183 (69 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 156 (100 %,  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2^+$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 268.40$ g/mol
berechnet: C 67.13 %	H 10.51 %    N 10.44 %
gefunden: C 66.91 %	H 10.58 %    N 10.02 %

**(3R, 5S, 6S, 9R)-3-Isopropyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (24c)**

Nach AAV 9b wurden 200mg (0.71 mmol) **15c** mit  $\text{LiBH}_4$  umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 86 %

Nach AAV 9c wurden 1.1g (3.94 mmol) **15c** mit  $\text{LiAlH}_4$  umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloser Feststoff vor.

Ausbeute: 97 %

Schmp.: 184.5°C

R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/Essigester 1:1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -0.9^\circ$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3300 (O-H-Valenzschw.), 2970, 2920, 2850, (CH-Valenzschw. aliph.), 1680 (C=O-Valenzschw. Lactam); 1460,1380,1360,1350, (C-H-Deformationsschw. aliph.), 1260, 1090, 1080, 1030 990.

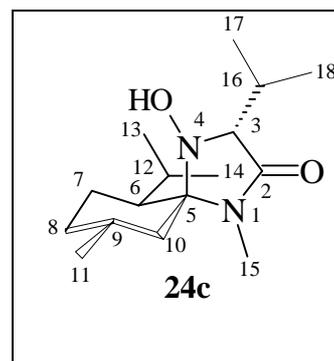


Abb. V-21

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.64 (s, 1H, NOH), 3.52 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 2.93 Hz; CH (C-2)), 2,69(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.31 (m, 1H, H<sub>ax</sub> an C7), 2.2 - 0.7 (m, 23 H, Menthylprotonen, Isopropylprotonen).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.55 (s, C-3), 83.76 (s, C-5), 70.20 (d, C-2), 47.07 (d, C-6), 37.44 (t, C-10), 34.74 (t, C-8), 30.00 (d, C-9), 24.84 (d, C-12), 24.71 (d, C-16), 24.50 (q, C-15), 23.44 (q, C-13/14), 23.15 (q, C-11), 22.49 (t, C-7), 19.15 (q, C-13/14) 19.03 (q, C-17/18).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 282 (23 %, M<sup>+</sup>), 267 (9 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 239 (14 %, M<sup>+</sup> - H,-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 212 (27 %), 197 (80 %, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 170 (100%), 55 (50 %, (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>), 41(46% (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>).

**EA:** C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>                      M<sub>m</sub> = 282.43 g/mol  
 berechnet: C 68.05 %      H 10.71 %      N 9.92 %  
 gefunden: C 68.20 %      H 10.64 %      N 10.02 %

**(3R, 5S, 6S, 9R)-3- tert-Butyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (24d)**

Nach AAV 9c wurden 1g (3.4 mmol) **15d** mit LiAlH<sub>4</sub> umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan / Essigester 1/1) lag das Produkt als farbloser Feststoff vor.

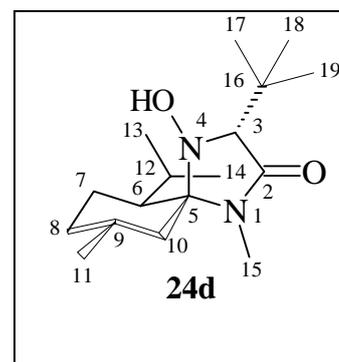
Ausbeute: 97 %

Schmp.: 201.2°C

R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/iPrOH 9:1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +8.7^\circ$  (c=0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3400 (O-H-Valenzschw.), 2960, 2940, 2880, (CH-Valenzschw. aliph.), 1700 (C=O-Valenzschw. Lactam); 1460,1430,1410,1390, 1370 (C-H-Deformationsschw. aliph.).



**Abb. V-22**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.48 (s, 1H, N-OH), 3.31 (s, 1H, CH (C-2)), 2.69 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.2 - 0.8 (m, 18 H, Menthylprotonen), 1.08 (s, 9 H, *t*-Butylprotonen).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.52 (s, C-3), 83.88 (s, C-5), 73.53 (d, C-2), 47.18 (d, C-6), 38.35 (t, C-10), 34.75 (t, C-8), 34.46 (s, C-16), 31.40 (d, C-9), 26.99 (q, C-17/18/19), 24.57 (q, C-15), 23.86 (q, C-12), 23.48 (q, C-13/14) 23.16 (q, C-11), 22.42 (t, C-7), 19.17 (q, C-13/14).

**MS** (EI, 70 eV): *m/z* 296 (37 %, M<sup>+</sup>), 281 (9 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 263 (17 %), 253 (15 %), 239 (58 %, M<sup>+</sup> - H,-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 226 (51 %), 211 (89 %, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 184 (100%, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 139 (41 %), 128 (39 %), 111 (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>) 69 (64 %), 55 (78 %, (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>), 41(100% (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sup>+</sup>).

#### **Röntgenstrukturanalyse** (siehe Abb. III-39, S. 69)

Crystal System:	rthorhombic		
Space Group:	212121		
Unit cell dimension	a = 9.5947	alpha	= 90°
	b = 13.8532	beta	= 90°
	c = 14.207	gamma	= 90°
Volume, Z	1876.97 Å <sup>3</sup>		
Crystal size	0.24 x 0.27 x 0.44 mm		

Refinement method        SHELXS-86; SHELXL-93  
 Final R indices [1>2 $\sigma$ (1)]    R1 = 0.0351, wR2 = 0.0811  
 R indices (all data)        R1 = 0.0491, wR2 = 0.0810

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>            M<sub>m</sub> = 296.45 g/mol  
 berechnet: C 68.88 %    H 10.88 %    N 9.45 %  
 gefunden: C 69.13 %    H 10.65 %    N 9.31 %

## Verbindungen aus Kapitel III-4/5

### (5*S*,6*S*,9*R*)-3-*tert*-Butyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1.4-diazaspiro[4.5]-dec-3-en-2-on (16d)

Nach AAV 10 werden 618 mg (2.14 mmol) **14d** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. mit 1.6 g (9.9 mmol) 1.1-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach wäßriger Aufarbeitung erhält man 382 mg des gewünschten Imins **16d** in einer 98 %igen Reinheit als farbloses Öl.

Ausbeute: 64 %

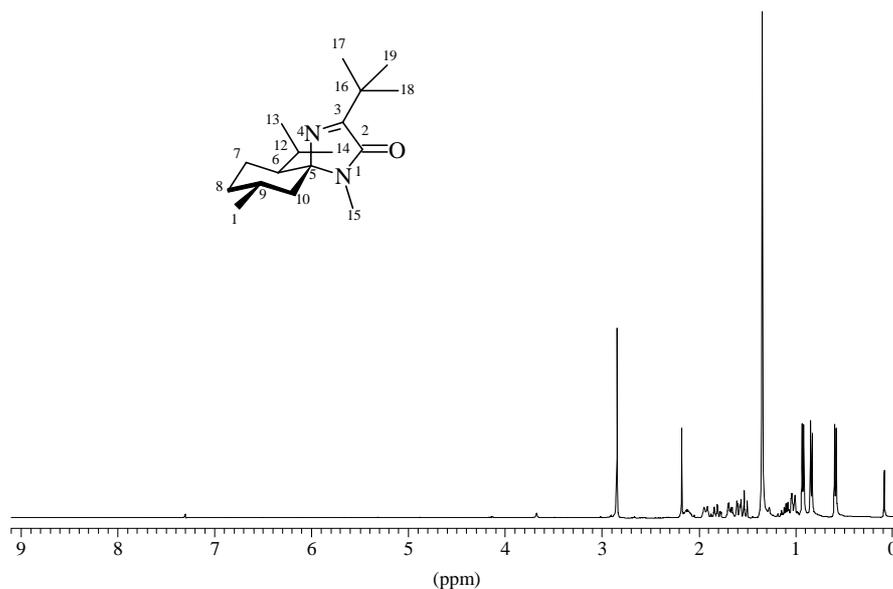
Schmp.: 88°C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +7.35^\circ$  (c=2.5, CHCl<sub>3</sub>)

R<sub>t</sub>: (RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O = 8/2 Flow: 0.8 ml/min,  $\lambda = 255$  nm): R<sub>t</sub> = 6.06 min

R<sub>f</sub>: 0.78 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5), UV

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.84$  (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-15); 2.10 - 0.58: Menthyl-, Isopropyl- und *tert*-Butylprotonen 27 H, darin: 1.34 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 0.92 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>-11); 0.84 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.59 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-14/13).



**Abb. V-23:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **16d**

Anm.: Bei  $\delta = 2.1$  (s, 6 H) Lösungsmittelverunreinigung (Aceton).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.28$  (s, C-2); 162.95 (s, C-3); 87.89 (s, C-5); 47.24 (d, C-6); 45.51 (t, C-10); 35.15 (t, C-8); 34.97 (s, C-16); 29.81 (d, C-9); 26.89 (3 q, C-17/18/19); 25.39 (q,  $\text{NCH}_3$ ); 24.04 (d, C-12); 23.39 (q, C-11); 22.61 (t, C-7); 22.28, 18.46 (q, C-13/14).

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  \*  $\text{cm} = 2960, 2940, 2895$  (CH); 1710 (C=O, Lactam), 1630 (C=N).

**MS** (EI, 70eV):  $m/z = 278$  (35 %,  $\text{M}^+$ ); 263 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ); 221 (5 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{NO}$ ); 152 (6 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 278.43$ g/mol
berechnet: C 73.33 %	H 10.86 % N 10.06 %
gefunden: C 72.64 %	H 10.78 % N 10.00 %

**(2S,5R,6S,9R)-2-tert-Butyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]-decan-3-on-hydrochlorid (19d x HCl)**

Nach AAV 14 werden 48 mg **14ed** (0.17 mmol) in Gegenwart von 7 mg Katalysator in 5 ml 1 N HCl hydrogenolysiert. Es werden 55 mg der Substanz als pulveriger Feststoff erhalten.

Ausbeute: 98 %

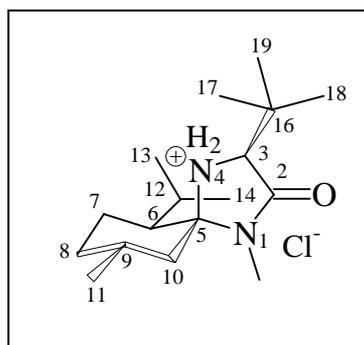


Abb. V-24

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOD):  $\delta = 3.93$  (s, 1 H, CH-3); 2.93 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 1.91-0.83: 27 Menthyl und *tert*-Butylprotonen, darin: 1.14 (s, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 0.93 (d, 3 H,  $^3J = 6.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11); 0.89 (d, 3 H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -13/14); 0.83 (d, 3 H,  $^3J = 6.8$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOD):  $\delta = 168.12$  (s, C-2); 84.90 (s, C-5); 67.79 (d, C-3); 46.30 (d, C-6); 43.65 (t, C-10); 33.73 (t, C-8); 33.08 (s, C-16); 28.70 (d, C-9); 26.83 (q, C-15); 25.35 (3 q, C-17/18/19); 24.70 (d, C-12); 23.46 (q, C-13/14); 22.49 (t, C-7); 21.01 (q, C-11); 18.93 (q, C-13/14).

Weitere spektroskopische Daten siehe Vogt [65].

### *N*-Hydroxy-D-Alaninmethyamid (*ent*-23a)

Nach AAV 5a werden 254 mg (1 mmol) **24a** freigesetzt. Man erhielt 137 mg (0.89 mmol) *ent*-**23a** x HCl als farblosen Feststoff. Die freie Verbindung wird nach Ionenaustauschchromatographie (DOWEX 50 x W 8) erhalten. Nach Einrotieren der ammoniakalischen Lösung liegt ein Öl vor, aus dem das Produkt nach Zusatz von Toluol und erneutem Einrotieren als weißer Feststoff gewonnen wird.

Ausbeute: 89 %

Nach AAV 5b werden 254 mg (1 mmol) **24a** freigesetzt. Man erhielt 146 mg (0.95 mmol) *ent*-**23a** x HCl als farblosen Feststoff. Die freie Verbindung wird nach Ionenaustauschchromatographie (DOWEX 50 x W 8) erhalten. Nach Einrotieren der ammoniakalischen Lösung liegt ein Öl vor, aus dem das Produkt nach Zusatz von Toluol und erneutem Einrotieren als weißer Feststoff gewonnen wird.

Ausbeute: 95 %

Schmp.: 128 - 129 °C; Lit. : 131 - 132° C

R<sub>f</sub>: 0.55 (Cyclohexan/iPrOH 9:1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) +40.9^\circ$  (c=2, MeOH)

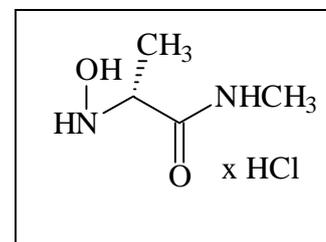


Abb. V-25

<sup>1</sup>H-NMR (*ent-23a* x HCl) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 11.57$  und  $10.89$  (3 H, NH<sub>2</sub>OH<sup>+</sup>);  $8.56$  (1 H, CONHCH<sub>3</sub>);  $3.96$  (q, 1 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH-2);  $2.64$  (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 4.5 Hz, CONHCH<sub>3</sub>);  $1.33$  (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-4).

<sup>13</sup>C-NMR (*ent-23a* x HCl) (100.6 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 168.60$  (s, C-1);  $59.54$  (d, C-2);  $26.23$  (q, C-5);  $14.23$  (q, C-4).

IR (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3300, 3270, 3230 (NHOH); 2960, 2920, 2880, (CH aliph.), 1640, 1620 (C= O Amid); weitere intensive Banden: 1540, 1400 1310, 1010

MS (EI 70 eV): m/z = 118 (5 %, M<sup>+</sup>); 60 (100 %, CH(CH<sub>3</sub>)NHOH<sup>+</sup>); 58 (46 %, CONHCH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 44 (26 %); 42 (64 %, CH<sub>3</sub>C=NH<sup>+</sup>).

HRMS (EI): C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>                      M<sub>m</sub> = 118.14 g/mol

berechnet:                      118.0742 M/z [M<sup>+</sup>]

gefunden:                      118.0741 M/z [M<sup>+</sup>]

### **N-Hydroxy-D-ethyl-aminosäure-methylamid (*ent-23b*)**

Nach AAV 5a werden 268 mg (1 mmol) **24b** freigesetzt. Man erhielt 158 mg (0.94 mmol) *ent-23b* x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 94 %

Nach AAV 5b werden 268 mg (1 mmol) **24b** freigesetzt. Man erhielt 164 mg (0.98 mmol) *ent-23b* x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 98 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) -39.1^\circ$  ( $c=2.1$ , MeOH)

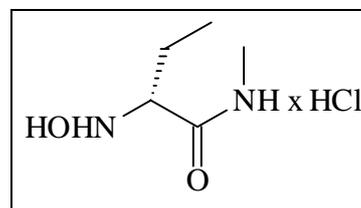


Abb. V-26

$^1\text{H-NMR}$  (*ent-23b* x HCl) (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.51$  (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 1.66-1.51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-3); 3.76 (dd, 1 H,  $^3J_A = 5.4$  Hz,  $^3J_B = 8.6$  Hz, CH-2); 0.67 (t, 3 H,  $^3J = 7.6$  Hz, CH<sub>3</sub>-4).

$^{13}\text{C-NMR}$  (*ent-23b* x HCl) (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 168.19$  (s, C-1); 63.39 (d, C-2); 25.81 (q, C-5); 20.72 (t, C-3); 8.57 (q, C-4).

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3380 (NOH); 2960, 2940, 2880, 2860 (CH, aliph.); 1705 (Amid); 1630 (Amid).

**MS** (EI, 70eV):  $m/z = 132$  (84 %, M<sup>+</sup>); 103 (3 %, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 86 (8 %, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sup>+</sup>); 74 (100 %, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>); 58 (18 %, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NO<sup>+</sup>).

**HRMS** (EI): C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  $M_m = 132.16$  g/mol

berechnet: 132.0899 M/z [M<sup>+</sup>]

gefunden: 132.0913 M/z [M<sup>+</sup>]

### *N*-Hydroxy-D-valin-methylamid (*ent-23c*)

Nach AAV 5b werden 268 mg (1 mmol) **24c** freigesetzt. Man erhielt 141 mg (0.78 mmol) *ent-23c* x HCl als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 78 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = (\text{nach AAV 5b}) -45.75^\circ$  ( $c=2$ , MeOH)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3310 (NOH); 3100 - 2250 (C-NH<sub>2</sub><sup>+</sup> -); 1690 (C=O); 1610, 1595 (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-Deformationsschwingung); weitere intensive Banden: 1510, 1495, 1460, 1440, 1195.

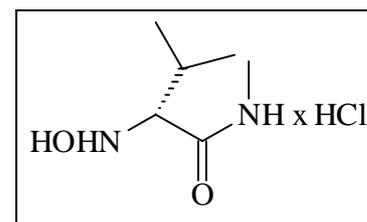


Abb. V-27

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.79$  (d, 1H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz; CH-2), 2.72 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.14 (m, 1H, CH-3), 0.99 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.9$  Hz;  $\text{CH}_3$ -4/5), 0.90 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.9$  Hz;  $\text{CH}_3$ -4/5).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 167.97$  (s, C-1), 70.38 (d, C-2), 27.70 (q, C-6), 26.14 (d, C-3), 18.75 und 17.93 (q, C-4/5).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  146 (8 %,  $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ), 103 (9 %,  $\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{C}_3\text{H}_7$ ), 88 (100 %,  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHNHOH}^+$ ) 58 (53 %,  $\text{CONHCH}_3^+$ ), 38 (33 %,  $\text{H}^{37}\text{Cl}^+$ ); 36 (99 %,  $\text{H}^{35}\text{Cl}^+$ ).

**HRMS** (EI):  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 146.16$  g/mol

berechnet: 146.1055  $M/z$  [ $\text{M}^+$ ]

gefunden: 146.1053  $M/z$  [ $\text{M}^+$ ]

### ***N*-Hydroxy-*D*-*tert*-leucin-methylamid (*ent*-23d)**

296 mg (1 mmol) **14d** werden in 10 ml ges. ethanolische-HCl (+ 1 äq. Wasser) gelöst und 17 Tage bei Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Abtrennung der organischen Phasen wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 166 mg (0.85 mmol) eines farblosen hydroskopischen Feststoffes.

Ausbeute: 85 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -49.4^\circ$  (c=1.5, MeOH)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3320 (NOH); 3100 - 2300 ( $-\text{NH}_2^+$ ); 1655 (C=O); 1550 ( $-\text{NH}_2^+$ -Deformationsschwingung); weitere intensive Banden: 1460, 1395.

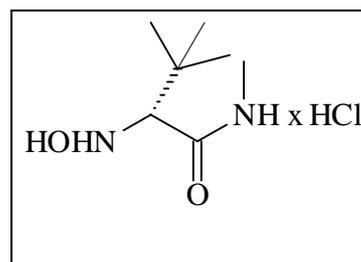


Abb. V-28

$^1\text{H-NMR}$  (*ent*-**23d** x HCl) (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.80$  (s, 1H, CH-2), 2.77 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (*ent*-**23d** x HCl) (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 169.60$  (s, C-1), 75.79 (d, C-2), 34.61 (s, C-3), 28.41 (q, C-4/5/6), 27.88 (q, C-7).

**MS** (DCI):  $m/z = 161.1$  (100 %,  $\text{M}^+\text{-H}$ ), 160.2 (9 %,  $\text{M}^+$ ), 145.2 (31 %,  $\text{M}^+\text{-CH}_3$ ).

**MS** (EI, 70<sub>e</sub>V):  $m/z = 160$  (5 %,  $\text{M}^+$ ), 102 (51 %,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{NHOH}^+$ ), 58 (20 %,  $\text{CONHCH}_3^+$ ), 57 (53 %,  $(\text{CH}_3)_3^+$ ), 42 (60 %).

**HRMS** (FAB):  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 160.21$  g/mol

berechnet: 161.1290  $M/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

gefunden: 161.1290  $M/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$

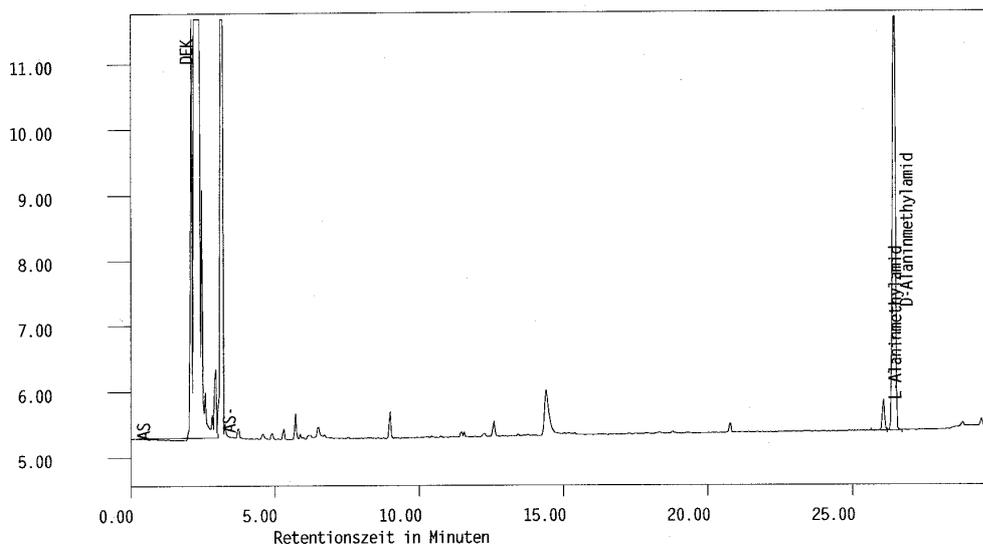
#### D- $\alpha$ -Alaninmethyamid (*ent*-**26a** x HCl)

Nach AAV 6 werden 154 mg (1 mmol) *ent*-**23a** x HCl freigesetzt. Man erhielt 122 mg (0.89 mmol) *ent*-**26a** x HCl (93 % ee) als farblosen Feststoff.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -10.07^\circ$  ( $c=2.3$ , MeOH)

406 mg (1.61 mmol) des Nitrones **15a** wird in 20 ml 1-*N*-EtOH/HCl gelöst und mit 50 mg Pd/C (E101 RW 10 % Degussa) versetzt und bei 1 atm Wasserstoffdruck hydriert. Nach 10 Tagen wird die Reaktion abgebrochen (DC-Kontrolle). Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Abtrennung der organischen Phasen wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 184 mg (1.34 mmol) eines farblosen hydropischen Feststoffes.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -10.78^\circ$  ( $c=2.3$ , MeOH)



Degussa Wolfgang Abt. ZFE-OA Gaschromatographie

Alaninmethylamid

Seite 1

Proben Name : OCMHE1 A.Nr. 1051/98

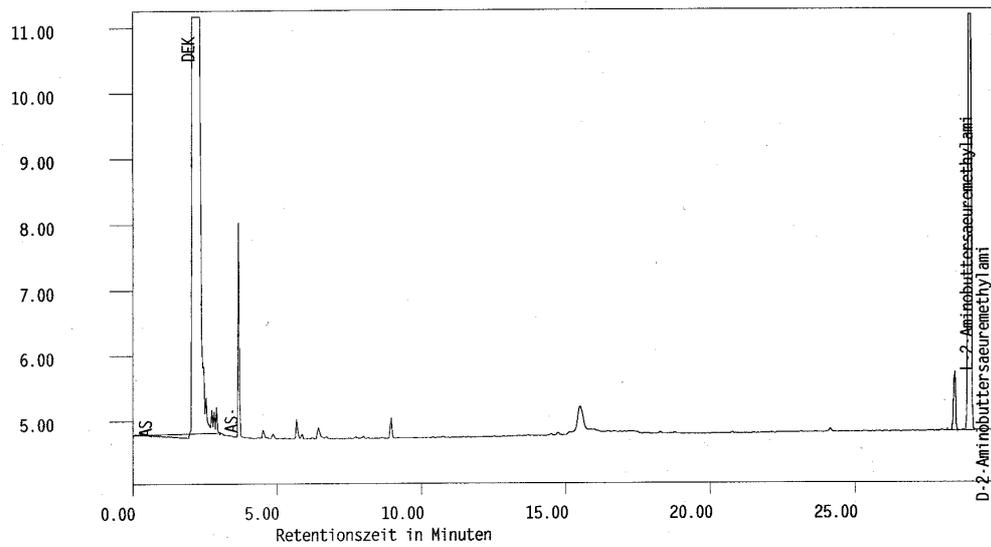
Report Nr.:154.00

**Abb. V-29:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von D-Alaninmethylamid (93 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

### D- $\alpha$ -Aminobuttersäuremethylamid (*ent*-26b x HCl)

Nach AAV 6 werden 168 mg (1 mmol) *ent*-23b x HCl freigesetzt. Man erhielt 123 mg (0.81 mmol) *ent*-26b x HCl (91 % ee) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 81 %



Degussa Wolfgang Abt.ZFE-OA Gaschromatographie

2-Aminobuttersaeuremethylamid

Seite 1

Proben Name : OCMHE 12B A.Nr. 1053/98

Report Nr.:164.10

**Abb. V-30:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von D-Aminobuttersäuremethylamid (91 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

#### D- $\alpha$ -Valinmethylamid (*ent*-26c x HCl)

Nach AAV 6 werden 182 mg (1 mmol) *ent*-23c x HCl freigesetzt. Man erhielt 141 mg (0.85 mmol) *ent*-26c x HCl (95 % ee) als farblosen Feststoff.

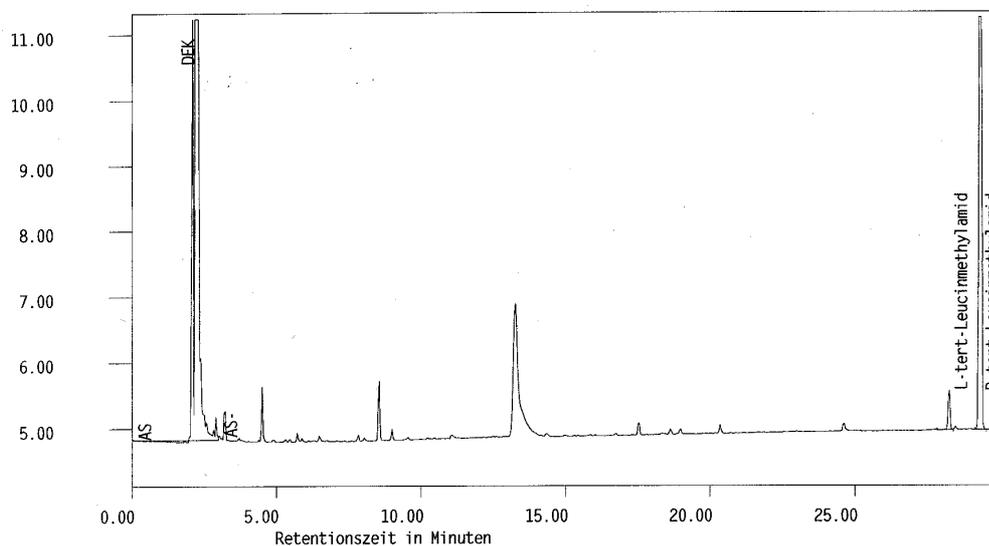
Ausbeute: 85 %

#### D- $\alpha$ -*tert*-Leucinmethylamid (*ent*-26d x HCl)

Nach AAV 6 werden 196 mg (1 mmol) *ent*-23d x HCl freigesetzt. Man erhielt 165 mg (0.92 mmol) *ent*-26d x HCl (92 % ee) als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 92 %

296 mg (1 mmol) des Hydroxylamines **24d** wird in 20 ml 1-*N*-EtOH/HCl gelöst und mit 50 mg Pd/C (E101 RW 10 % Degussa) versetzt und bei 1 atm Wasserstoffdruck hydriert. Nach 26 Tagen wird die Reaktion abgebrochen (DC-Kontrolle). Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Abtrennung der organischen Phasen wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 176 mg (0.98 mmol) des Methylamids **ent-26d** x HCl (> 9.7 % ee).



Degussa Wolfgang Abt.ZFE-0A Gaschromatographie

tert.Leucinmethylamid

Seite 1

Proben Name : OCHHE17 A.NR. 1056/98

Report Nr.:119.00

**Abb. V-31:** GC-Bestimmung der Enantiomerenreinheit von *D-tert*-Leucinmethylamid (92 % ee): Messung wurde durchgeführt bei der *Degussa AG* in Hanau von Dr. Vogt.

**Verbindungen aus Kapitel III-6****(5*S*, 6*S*, 9*R*)-2-Phenyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (15e):**

Nach AAV 11 wurde 1g (4.2 mmol) des Nitrones **12** mit Phenylbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 936 mg ( 3 mmol) **15e** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 71 %

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 84.0^\circ$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>)

Weitere spektroskopische Daten siehe Matthäus und Grundler [66 u. 67 ]

**(5*S*, 6*S*, 9*R*)-2-Phenyl-6-isopropyl-4,9,19-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (15f):**

Nach AAV 11 wurde 1g (4.2 mmol) des Nitrones **12** mit *p*-Tolylbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 1.1 g ( 3.4 mmol) **15f** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 81 %

Schmp.: 153°C

R<sub>f</sub>: 0.66 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 69.83^\circ$  (c=1.5, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3080 (CH, Aryl), 3040 (CH, Aryl), 2960 (CH, aliph.), 2930 (CH, aliph.), 2900 (CH, aliph.), 2880 (CH, aliph.), 1695 (C=O), 1610 (C=C, Aryl), 1550 (C=N), 830 (CH, Aryl Deform.); weitere intensive Banden: 1500, 1460, 1430, 1405, 1380, 1350, 1335, 1305, 1285.

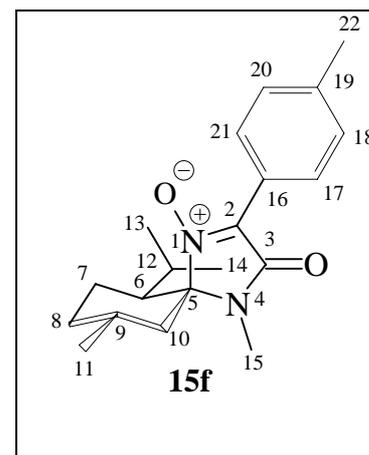


Abb. V-32

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.70 (d, 2H,  $^3J$  = 8.4 Hz, CH-17/21), 7.29 (d, 2H,  $^3J$  = 8.2 Hz, CH-18/20), 2.99 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 273 - 277 (m, 1H, CH-9), 2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -22); von 0.67 2.38: 18 Menthylprotonen, darin: 0.96 (d, 3H,  $^3J$  = 6.6 Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.93 (d, 3H,  $^3J$  = 7.0 Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.68 (d, 3H,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 162.93 (s, C-3), 140.97 (s, C-2), 131.20 (s, C-19), 128.82 (d, C-17/18/20/21), 127.42 (d, C-17/18/20/21), 123.45 (s, C-16), 88.45 (s, C-5), 46.71 (d, C-6), 42.98 (t, C-10), 34.04 (t, C-8), 26.97 (d, C-9), 24.72 (q, C-15), 24.33 (d, C-12), 23.50 (q, C-11/13/14), 22.10 (q, C-11/13/14), 21.62 (q, C-22), 19.80 (t, C-7), 16.53 (q, C-11/13/14).

**MS** (EI, 70<sub>e</sub>V):  $m/z$  328 (24 %,  $\text{M}^+$ ), 311 (100 %,  $\text{M}^+\text{-OH}$ ), 297 (13 %,  $\text{M}^+ - \text{HNO}$ ), 269 (3 %,  $\text{M}^+\text{-C}_2\text{H}_5\text{NO}$ ), 201 (15 %), 166 (10%,  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}^+$ ), 119 (9 %,  $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}^+$ ), 91 (7 %,  $\text{C}_7\text{H}_7^+$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 328.45$ g/mol
berechnet: C 73.14 %	H 8.59 %      N 8.53 %
gefunden: C 72.61 %	H 8.41 %      N 8.77 %

**(5*S*, 6*S*, 9*R*)-19-Trifluormethyl-2-phenyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (15g):**

Nach AAV 11 wurde 1g (4.2 mmol) des Nitrones **12** mit *p*-Triflurtoloylbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 1.4 g ( 3.57 mmol) **15g** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 85 %

Schmp.: 168°C

R<sub>f</sub>: 0.47 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +63.51^\circ$  (c=0.6, CHCl<sub>3</sub>)

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3100, 3080, 3060 (CH, Aryl), 2970, 2950, 2900, 2880 (CH, aliph.), 1700 (C=O), 1620 (C=C), 1545 (C=N), 1320 (C-F), 860, 845 (CH, Deform.); weitere intensive Banden: 1405, 1390, 1165, 1125, 1110, 1070.

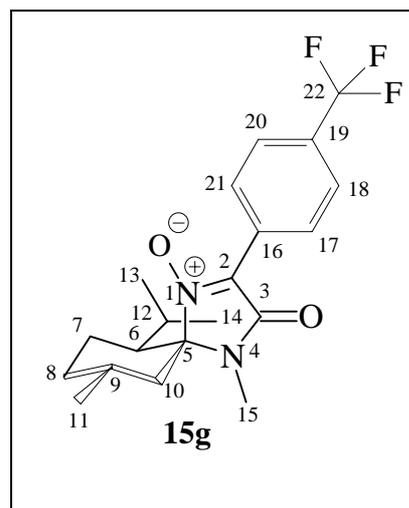


Abb. V-33

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.94 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, CH-17/21), 7.73 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, CH-18/20), 3.02 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.70 - 2.81 (m, 1H, CH-9), 2.36 (dtd, 1H, <sup>2</sup>J = 12.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ae</sub> = 3.3 Hz, CH<sub>a</sub>-7), 2.02 (dm, 1H, <sup>2</sup>J = 12.8 Hz, CH<sub>e</sub>-8), 1.84 (dd, 1H, <sup>2</sup>J = 1.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ae</sub> = 4.0 Hz, CH<sub>e</sub>-10), 1.57 - 1.82 (m, 4H, CH<sub>a</sub>-10, CH-6, CH-12, CH<sub>e</sub>-7), 1.02 (dtd, halb verdeckt, 1H, <sup>2</sup>J = <sup>3</sup>J<sub>aa</sub> = 12.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>ae</sub> = 3.0 Hz, CH<sub>a</sub>-8), 0.97 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.95 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.67 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 162.58 (s, C-3), 131.76 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.6 Hz, C-19), 130.20 (s, C-2), 129.39 (s, C-16), 127.54 (d, C-17/21), 125.05 (s, C-18/20), 125.14 (q, halb verdeckt, <sup>1</sup>J = 272.4 Hz, C-19), 89.49 (s, C-5), 46.81 (d, C-6), 43.01 (t, C-10), 33.95 (t, C-8), 26.96 (d, C-9), 24.88 (q, C-15), 24.39 (d, C-12), 23.53 (q, C-11/13/14), 22.05 (q, C-11/13/14), 19.78 (t, C-7), 16.52 (q, C-11/13/14).

<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -63.09 (s, 3F, CF<sub>3</sub>-22).

MS (EI, 70 eV): m/z 383 (7 %, M<sup>+</sup>+H), 382 (37 %, M<sup>+</sup>), 365 (100 %, M<sup>+</sup> - OH), 323 (3 %, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO), 309 (9 %, M<sup>+</sup>-C<sub>5</sub>H<sub>13</sub>), 297 (14%, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub><sup>+</sup>), 282 (5%), 255 (15%), 166 (7 %, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sup>+</sup>), 145 (6 %, C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub><sup>+</sup>).

EA: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub> F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 382.42 g/mol

berechnet: C 62.81 %    H 6.59 %    N 7.33 %  
gefunden: C 62.75 %    H 6.56 %    N 7.45 %

**(3*R*,5*S*, 6*S*, 9*R*)-3-Ethyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on- (17a):**

Nach AAV 12 wurden 452 mg (1.7 mmol) des Nitrons **15b** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 421 mg ( 1.50 mmol) **17a** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 88 %

Schmp.: 148.5°C

R<sub>f</sub>: 0.37 (Cyclohexan / Essigester 7/3); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$  (c=1.6, CHCl<sub>3</sub>)

Weitere spektroskopische Daten siehe Vogt [65].

**(3*R*, 5*S*, 6*S*, 9*R*)-4-Hydroxy-3,6-diisopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (17b):**

Nach AAV 12 wurden 1.6 g (5.7 mmol) des Nitrons **15c** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 1.5 g ( 5.07 mmol) **17b** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 90 %

Schmp.: 195°C

R<sub>f</sub>: 0.59 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +17.3^\circ$  (c=1.5, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3400cm (NOH), 2970, 2930, 2910, 2880, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1680 (C= O); weitere intensive Banden: 1485, 1465, 1450, 1430, 1405, 1360, 1345, 1195, 1080, 1060, 1025, 990, 965.

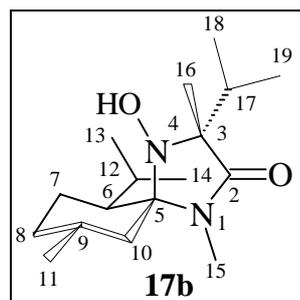


Abb. V-34

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.57 (s, 1H, breit, NOH), 2.71 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.36 - 2.33: 31 Menthyl-Methyl- und iso-Propylprotonen, darin: 2.36 - 2.33 (m, 1H, CH-9), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub> -16), 1.02 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14/18/19), 1.00 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14/18/19), 0.91 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14/18/19), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14/18/19), 0.88 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14/18/19).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.79 (s, C-2), 83.92 (s, C-5), 69.31 (s, C-3), 47.87 (d, C-6), 41.08 (t, C-10), 36.18 (d, C-9), 34.73 (t, C-8), 30.08 (d, C-17), 24.57 (q, C-15), 24.20 (d, C-12), 23.35, 23.12, 22.45, 19.38, 17.94, 17.41, 17.05, (q, C-11/13/14/16/18/19).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 297 (11 %, M<sup>+</sup>+H), 296 (61 %, M<sup>+</sup>) 281 (19 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 253 (65 %), 211 (82 %, M<sup>+</sup> - C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>), 184 (100 %, M<sup>+</sup> - C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>), 141 (66 %).

**EA:** C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>                      M<sub>m</sub> = 296.45 g/mol  
 berechnet: C 68.88 %      H 10.88 %      N 9.45 %  
 gefunden: C 68.70 %      H 10.65 %      N 9.73 %

**(3R, 5S, 6S, 9R)-3-tert-Butyl-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (17c):**

Nach AAV 12 wurden 1.6 g (5.4 mmol) des Nitrons **15d** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 1.6 g ( 5.3 mmol) **17c** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 98 %

Schmp.: 216°C

R<sub>f</sub>: 0.59 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 24° (c=1.05, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3400cm (NOH), 3000, 2960, 2920, 2880, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1670 (C=O); weitere intensive Banden: 1470, 1450, 1430, 1400, 1390, 1380, 1370, 1360, 1345, 1050.

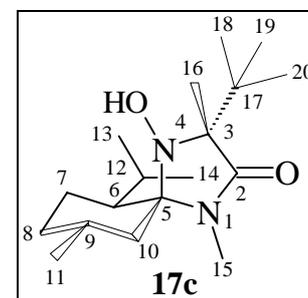


Abb. V-35

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.25 (s, 1H, breit, NOH), 2.70 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.39 (m, 1H, CH-9), 2.05 (dm, 1H,  $\text{CH}_a$ -10), 1. (m, 2H, CH-8, CH-12), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -16), 1.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ -7), 1.16 (dm, 1H,  $\text{CH}_e$ -10), 1.05 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ -18/19/20), 1.02 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.92 (d, 3H,  $^3\text{J} = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.88 (d, 3H,  $^3\text{J} = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , siehe Abb. III-43, S. 76):  $\delta$  = 173.43 (s, C-2), 83.87 (s, C-5), 71.08 (s, C-3), 48.23 (d, C-6), 41.34 (t, C-10), 38.56 (s, C-17), 34.80 (t, C-8), 30.17 (d, C-9), 25.43 (d, C-12), 23.30, (q, C-11/13/14), 23.13 (q, C-11/13/14), 22.46 (t, C-7), 19.23 (q, C-11/13/14), 14.88 (q, C-11/13/14).

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  310 (31 %,  $\text{M}^+$ ), 295 (7 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 253 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ), 237 (32 %), 225 (14 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 211 (10%), 198 (13 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$ ), 183 (37 %), 141 (17 %), 117 (14 %), 69 (16 %), 57 (13 %,  $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ).

**EA:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 310.48$  g/mol  
 berechnet: C 69.63 % H 11.04 % N 9.02 %  
 gefunden: C 69.89 % H 10.94 % N 9.06 %

**(3S, 5S, 6S, 9R)- 4-Hydroxy-6-isopropyl-3-phenyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (17d):**

Nach AAV 12 wurden 1.7 g (5.4 mmol) des Nitrons **15e** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 1.4 g ( 4.4 mmol) **17d** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 82 %

Schmp.: 215°C

R<sub>f</sub>: 0.53 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 67.81^\circ$  (c=1.5, CHCl<sub>3</sub>)

Spektroskopische Daten siehe *Matthäus* [66]

**(3*S*, 5*S*, 6*S*, 9*R*)- 4-Hydroxy-6-isopropyl-3-tolyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (17e):**

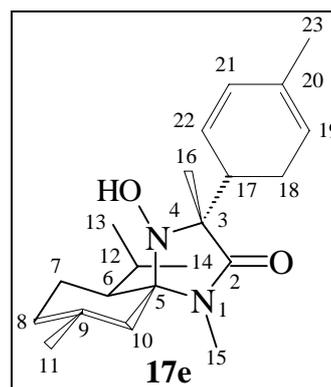
Nach AAV 12 wurden 2 g (6.1 mmol) des Nitrons **15f** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 1.6 g (4.6 mmol) **17e** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 77 %

Schmp.: 199°C

R<sub>f</sub>: 0.63 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3380cm (NOH), 3100, 3050, 3010, (CH, Aryl), 2990, 2950, 2920, 2890, 2860, 2840 (CH, aliph.), 1680 (C=O); weitere intensive Banden: 1510, 1470, 1445, 1420, 1400, 1360, 1180, 1140, 1080, 1060, 1040, 810.



**Abb. V-36**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.49 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.0 Hz, CH-18/20), 7.15 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 7.8 Hz, CH-19/21), 4.79 (s, 1H, breit, NOH), 2.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.47 - 2.41 (m, 1H, CH-9), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-23), 2.24 - 2.20 (dm, 1H, CH<sub>e</sub>-10), 1.90 (m, 1H, CH-8), 1.84 - 1.65 (s, 3H, CH-12, CH<sub>3</sub>-7) darin: 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-16); 1.41 (m, 1H, CH-6), 1.37 (m, 1H, CH<sub>a</sub>-10), 0.97 - 0.91 (3d, 9H, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.60$  (s, C-2), 140.08 (s, C-20), 136.36 (s, C-17), 128.44 (d, C-19/21), 126.48 (d, C-18/20), 84.00 (s, C-5), 69.45 (s, C-3), 48.02 (d, C-6), 40.74 (t, C-10), 34.65 (t, C-8), 29.87 (d, C-9), 24.97 (q, C-15), 24.54 (d, C-12), 23.40 (q, C-11/13/14), 22.56 (t, C-7), 20.80 (q, C-23), 20.04 (q, C-16), 18.89 (q, C-11/13/14).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  344 (30 %,  $\text{M}^+$ ), 329 (3 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 259 (51 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 245 (19 %), 232 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$ ), 218 (28 %).

**EA:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 344.49$  g/mol  
 berechnet: C 73.22 % H 9.36 % N 8.13 %  
 gefunden: C 72.53 % H 9.17 % N 7.97 %

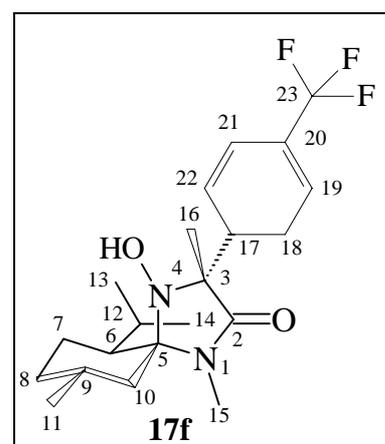
**(3*S*, 5*S*, 6*S*, 9*R*)- 4-Hydroxy-6-isopropyl-3-(*p*-trifluor)-tolyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (17f):**

Nach AAV 12 wurden 2.2 g (5.7 mmol) des Nitrons **15g** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 1.8 g (4.6 mmol) **17f** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 81 %

Schmp.: 196°C

$R_f$ : 0.74 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod



**Abb. V-37**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.75$  (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, CH-18/22), 7.54 (d, 2H,  $^3J = 8.2$  Hz, CH-19/21), 5.39 (s, 1H, breit, NOH), 2.74 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.44 - 0.88 21 Menthyl- und Methylprotonen, darin: 1.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -16); 0.96 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.90 (d, 3H,  $^3J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.90$  (s, C-2), 147.02 (s, C-17), 129.08 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$  Hz, C-20), 126.99 (d, C-17/21), 124.20 08 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 27.17$  Hz, C-23), 124.66 (d, C-18/22), 84.59 (s, C-5), 69.65 (s, C-3), 48.04 (d, C-6), 40.88 (t, C-10), 34.64 (t, C-8), 29.99 (d, C-9), 25.23 (q, C-15), 24.65 (d, C-12), 23.44 (q, C-11/13/14), 23.00 (q, C-11/13/14), 22.62 (t, C-7), 20.71 (q, C-16), 18.94 (q, C-11/13/14).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -62.90$  (s, 3F, C-23).

Weitere spektroskopische Daten siehe *Kirschbaum* [73].

**(2*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-2-Ethyl-6-isopropyl-2,4,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on-*N*-oxyl (27g)**

Schmp.: 67°C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +94.79^\circ$  (c=1.2,  $\text{CHCl}_3$ )

$R_f$ : 0.7 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ), UV.

Durch das paramagnetische Moment des Radikals kommt es zur extremen Linienverbreiterung der NMR-Signale, so daß eine Auswertung nicht möglich ist.

**ESR** (g-Faktor: 2.017056): (t,  $a_N = 13.469$  [G]).

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu} \cdot \text{cm} = 2940, 2910, 2860, 2820$  (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); weitere intensive Banden 1450, 1400.

$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M_m = 281.41$  g/mol

**MS** (EI, 70eV):  $m/z = 281$  (100 %,  $\text{M}^+$ ); 196 (20 %,  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}^+$ ); 168 (7 %,  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}^+$ ); 151 (17 %,  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}^+$ ); 55 (45 %,  $\text{C}_4\text{H}_4^+$ ).

**EA:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 281.41$  g/mol

berechnet: C 28.29 % H 10.39 % N 9.95 %

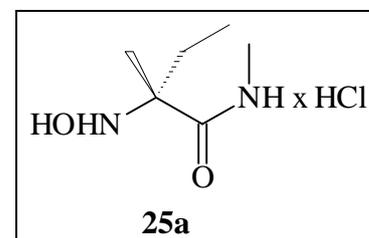
gefunden: C 68.04 % H 10.36 % N 9.58 %

**R- $\alpha$ -N-Hydroxy-methyl-aminobuttersäuremethyramid (25a x HCl):**

Nach AAV 13 wurden 500 mg (1.8 mmol) der Hydroxylamin-Verbindung **17a** in 50 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst. Bei Raumtemperatur werden 6 Äquivalente einer 3 M MeMgBr-Lösung langsam eingetropft und unter Schutzgas 12 h auf 90 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle werden in 25 ml einer 1-N-EtOH/HCl-Lösung aufgenommen und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 206 mg (1.1 mmol) **25a x HCl** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 63 %

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3500 - 2700cm (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-), 3250 (NOH), 1650 (C=O); weitere intensive Banden: 1560, 1520, 1465, 1410, 1390, 1285, 1185, 1160, 960.



**Abb. V-38**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.91 (m, 1H<sub>A/B</sub>, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz CH<sub>2</sub>-3), 1.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-5), 0.92 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, CH<sub>3</sub>-4).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 174.74 (s, C-1), 63.15 (s, C-2), 33.98 (t, C-3), 28.38 (q, C-6), 23.47 (q, C-5), 9.31 (q, C-4).

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HCl                      M<sub>m</sub> = 146.18 g/mol x HCl

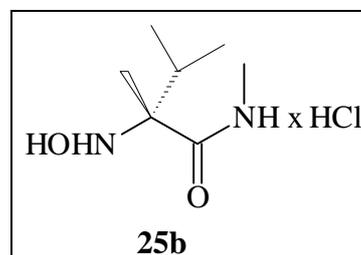
**MS** (EI, 70 eV): m/z 74 (12 %, C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>), 73 (68 %, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sup>+</sup>), 72 (100 %, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>), 59 (2 %, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sup>+</sup>), 58 (5 %, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NO<sup>+</sup>), 57 (8 %, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO<sup>+</sup>), 56 (6 %, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NO<sup>+</sup>), (47 %, C<sub>2</sub>HNO<sup>+</sup>), 42 (18 %, NO<sup>+</sup>), 36 (49 %, H<sup>35</sup>Cl<sup>+</sup>).

**R- $\alpha$ -N-Hydroxy-methyl-valinmethyamid (25b x HCl):**

Nach AAV 13 wurden 592 mg (2 mmol) der Hydroxylamin-Verbindung **17b** in 50 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst. Bei Raumtemperatur werden 6 Äquivalente einer 3 M MeMgBr-Lösung langsam eingetropft und unter Schutzgas 12 h auf 90 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle werden in 25 ml einer 1-N-EtOH/HCl-Lösung aufgenommen und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 164 mg (1.2 mmol) **25b x HCl** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 42 %

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3650 - 2700cm (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 3400 (NOH), 2970 (CH, aliphat.), 1665 (C=O); weitere intensive Banden: 1550, 1510, 1465, 1410, 1250, 1165.



**Abb. V-39**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.76 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.14 (m, 1H, CH-3), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-6), 0.97 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-4/5), 0.94 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-4/5).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 174.66 (s, C-1), 66.10 (s, C-2), 36.57 (d, C-3), 28.43 (q, C-7), 21.01 (q, C-6), 18.33 (q, C-4/5), 17.95 (q, C-4/5).

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HCl                      M<sub>m</sub> = 160.21 g/mol x HCl

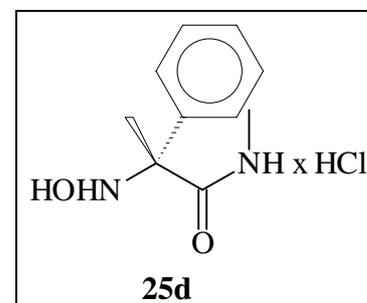
**MS** (EI, 70 eV): m/z 160 (6 %, M<sup>+</sup>), 101 (20 %, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO), 86 (100 %, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO<sup>+</sup>), 72 (7 %, C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>), 56 (10 %, C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NO<sup>+</sup>), 55 (16 %, C<sub>2</sub>HNO<sup>+</sup>), 42 (47 %, NO<sup>+</sup>).

**R- $\alpha$ -N-Hydroxy-methyl-phenylglycinmethyramid (25d x HCl):**

Nach AAV 13 wurden 660 mg (2 mmol) der Hydroxylamin-Verbindung **17d** in 50 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst. Bei Raumtemperatur werden 6 Äquivalente einer 3 M MeMgBr-Lösung langsam eingetropft und unter Schutzgas 12 h auf 90 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle werden in 25 ml einer 1-N-EtOH/HCl-Lösung aufgenommen und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 311 mg (1.36 mmol) **25d x HCl** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 68 %

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3650 - 2400cm (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-), 3250 (NOH), 1660 (CH, aliph.), 770, 725 (CH, Aryl, Deform.); weitere intensive Banden: 1535, 1490, 1440, 1400, 1265, 1210, 1150.



**Abb. V-40**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 2.54 (s, 5H, CH-4/5/6/7/8), 2.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 174.71 (s, C-1), 137.64 (s, C-3), 132.41 (d, C-6), 131.80 (d, C-4/8), 128.56 (d, C-5/7), 64.32 (s, C-2), 28.61 (q, C-10), 23.55 (q, C-9).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HCl                      M<sub>m</sub> = 193.23 g/mol x HCl

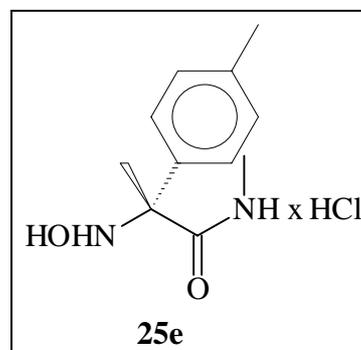
**MS** (EI, 70 eV): m/z 121 (24 %, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sup>+</sup>), 120 (100 %, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>NO<sup>+</sup>), 119 (3 %, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NO<sup>+</sup>), 104 (7 %, C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sup>+</sup>), 91 (2 %, C<sub>7</sub>H<sub>7</sub><sup>+</sup>), 77 (10 %, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 58 (3 %, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NO<sup>+</sup>), 42 (73 %, CNO<sup>+</sup>).

**R- $\alpha,\alpha'$ -N-Hydroxy-methyl-tolylglycinmethylamid (25e x HCl):**

Nach AAV 13 wurden 688 mg (2 mmol) der Hydroxylamin-Verbindung **17e** in 50 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst. Bei Raumtemperatur werden 6 Äquivalente einer 3 M MeMgBr-Lösung langsam eingetropft und unter Schutzgas 12 h auf 90 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle werden in 25 ml einer 1-N-EtOH/HCl-Lösung aufgenommen und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 224 mg (0.92 mmol) **25e x HCl** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 46 %

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3700 - 2400cm (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-), 3250 (NOH), 1660 (C=O.), 810 (CH, Aryl, Deform.); weitere intensive Banden: 1535, 1500, 1400, 1265, 1210, 1150, 1115, 1015, 860, 730.



**Abb. V-41**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.24 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, CH-8), 7.19 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 8.3 Hz, CH-5/7), 2.56 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-10) 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-9).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 174.77 (s, C-1), 142.76 (s, C-6), 134.50 (s, C-3), 132.10 (d, C-4/8), 128.32 (d, C-5/7), 63.96 (s, C-2), 28.40 (q, C-11), 23.36 (q, C-9/10), 22.34 (q, C-9/10).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> x HCl

M<sub>m</sub> = 208.26 g/mol x HCl

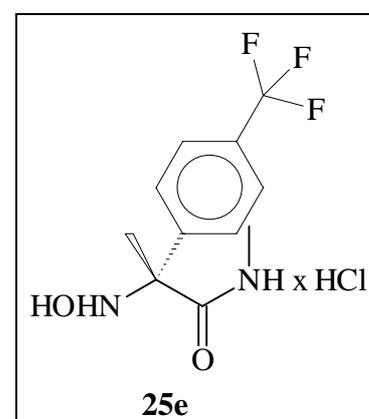
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  208 (1.5 %,  $M^+$ ), 134 (100 %,  $M^+ - C_3H_6NO$ ), 120 (9 %), 93 (9 %) 91 (8 %,  $C_7H_7^+$ ), 71 (6 %,  $C_3H_6 NO^+$ ), 58 (9 %,  $C_2H_4 NO^+$ ), 56 (11 %,  $C_2H_2NO^+$ ), 55 (7 %,  $C_2HNO^+$ ), 42 (57 %,  $CNO^+$ ).

**R- $\alpha,\alpha'$ -N-Hydroxy-methyl-trifluortolyl-glycinmethylamid (25f x HCl):**

Nach AAV 13 wurden 676 mg (1.7 mmol) der Hydroxylamin-Verbindung **17f** in 50 ml Toluol<sub>abs.</sub> gelöst. Bei Raumtemperatur werden 6 Äquivalente einer 3 M MeMgBr-Lösung langsam eingetropft und unter Schutzgas 12 h auf 90 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung mit gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die erhaltenen rohen Öle werden in 25 ml einer 1-N-EtOH/HCl-Lösung aufgenommen und über Nacht bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur fast bis zur Trockene eingengt. Die zurückbleibende Lösung wird mit 2 ml Wasser und 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die Lösung noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die wässrige Phase abgetrennt. Anschließend wird das Wasser durch Gefriertrocknen entfernt und man erhält 258 mg (0.86 mmol) **25f x HCl** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 51 %

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3700 - 2300cm ( $-NH_2^+$ ), 3240 (NOH), 1650 (C=O.), 1605 (C=C, Aryl), 1310 (C=F), 826 (C-H, Aryl, Deform.); weitere intensive Banden: 1530, 1490, 1400, 1150, 1110, 1055, 1000, 850, 650.



**Abb. V-42**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $D_2O$ ):  $\delta$  = 7.85 (d, 2H,  $^3J$  = 8.5 Hz, CH-4/8), 7.71 (d, 2H,  $^3J$  = 8.4 Hz, CH-5/7), 2.74 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $CH_3$ -9).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 173.93$  (s, C-2), 141.58 (s, C-3), 133.57 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz, C-6), 129.36 (d, C-4/8), 128.74 (d, C-5/7), 127.99 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.7$  Hz, C-10), 63.97 (s, C-2), 28.60 (q, C-11), 23.36 (q, C-9).

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -63.07$  (t, C-10).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \times \text{HCl}$   $M_m = 262.23$  g/mol  $\times \text{HCl}$

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  190 (14 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}^+$ ), 189 (28 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5\text{NO}^+$ ), 188 (100 %,  $\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}^+$ ), 172 (17 %), 145 (5 %,  $\text{C}_7\text{H}_4\text{F}_3^+$ ), 58 (2 %,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}^+$ ), 42 (71 %,  $\text{CNO}^+$ ).

**(3R, 5R, 6S, 9R)- 3-tert-Butyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (20c):**

Nach AAV 14 wurden 310 mg (1 mmol) des kristallinen MMI-Hydroxylamins **17c** vollständig in einer 1-*N*-ethanolischen HCl-Lösung gelöst. Nun werden 100-150 mg Katalysator (*Degussa*, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) zugegeben und 10 Tage bei 1 atm  $\text{H}_2$  hydriert. Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 30 °C im Wasserstrahlvakuum eingedampft und man erhält 323 mg (0.98 mmol) **20c x HCl** als farblosen Feststoff. Durch Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Ausschütteln mit Essigester kann das Hydrochlorid in das freie Amin überführt werden.

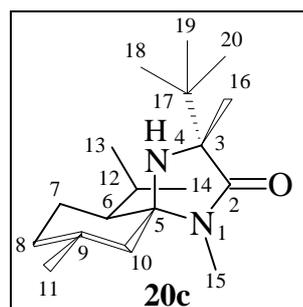
Ausbeute: 98 %

Schmp.: 117°C

$R_f$ : 0.62 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +2.92^\circ$  ( $c=1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3340 (NH), 2980, 2950, 2930, 2870, 2850, (CH, aliph.), 1680 (C=O); weitere intensive Banden: 1485, 1460, 1425, 1410, 1390, 1360, 1310, 1270, 1195, 1155, 1060, 770



**Abb. V-43**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.71$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.86-0.85 : 30 Methyl- und tert-Butylprotonen, darin : 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -16), 1.03 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (d, 3H,  $^3\text{J}=6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.92 (d, 3H,  $^3\text{J}=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14), 0.89 (d, 3H,  $^3\text{J}=7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11/13/14).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.06$  (s, C-2), 78.86 (s, C-5), 64.98 (s, C-3), 47.79 (d, C-6), 45.51 (t, C-10), 37.46 (s, C-17), 34.52 (t, C-8), 29.49 (d, C-9), 25.35 (q, C-18/19/20), 24.73, (q, C-15), 24.00 (q, C-11/13/14), 23.81 (d, C-12), 22.56 (q, C-16), 22.52 (t, C-7), 22.11 (q, C-11/13/14), 19.74 (q, C-11/13/14).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  295 (14 %,  $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 294 (75 %,  $\text{M}^+$ ), 279 (64 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 251 (17 %) 237 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ), 223 (65 %,  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}^+$ ), 209 (46 %,  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}^+$ ), 195 (27 %), 181 (16 %), 167 (48 %), 153 (23 %).

<b>EA:</b> $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$	$M_m = 294.48$ g/mol
berechnet: C 73.42 %	H 11.64 %    N 9.51 %
gefunden: C 73.29 %	H 11.56 %    N 9.74 %

### **R- $\alpha$ -Methyl-tert-leucinmethylamid (53c):**

1 g (3.4 mmol) **20c** werden in 50 ml 2-*N*-HCl suspensiert und anschließend bei 100 °C 9 Tage gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung bis zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst und über einen Ionenaustauscher (Dowex 50-X8) geleitet. Anschließend wird das Ionenaustauscherharz bis zur Neutralität mit Wasser gespült. Es wird nun so lange mit 10 %iger  $\text{NH}_3$ -Lösung gespült, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-Reaktion ergeben. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung im Wasserstrahlvakuum wird der feste Rückstand noch zweimal mit in wenig Wasser gelöst, einrotiert und im Hochvakuum getrocknet und man erhält 483 mg (3.1 mmol) des Methylamids.

Ausbeute: 90 %

Schmp.: 78°C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +24.90^\circ$  (c=0.8, MeOH)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3400 (NH, Valenz. asym.), 3360 (NH, Valenz. sym.) 3340 ( $\text{CONHCH}_3$ ), 3300 ( $\text{CONHCH}_3$ ), 3000, 2950, 2900, 2870 (CH, aliph.), 1640 (C=O.); weitere intensive

Banden: 1540, 1515, 1480, 1460, 1405, 1395, 1370, 1240, 1225, 1200, 1170, 1125, 1050, 1040, 880, 860, 780.

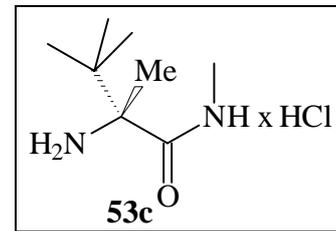


Abb. V-44

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, MeOH):  $\delta = 2.73$  (s, 3H,  $\text{NHCH}_3$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -7), 0.99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz, MeOH):  $\delta = 179.11$  (s, C-1), 63.41 (s, C-2), 37.60 (s, C-3), 26.25 (q, C-8), 26.01 (q, C-4/5/6), 22.22 (s, C-7).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  158 (6 %,  $\text{M}^+$ ), 157 (46 %,  $\text{M}^+-\text{H}$ ), 156 (10 %,  $\text{M}^+-2\text{H}$ ), 142 (16 %,  $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ,  $-\text{H}$ ), 141 (21 %,  $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ,  $-2\text{H}$ ), 100 (33 %,  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}^+$ ), 97 (34 %,  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}^+$ ), 83 (10 %,  $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^+$ ), 72 (82 %), 58 (17 %,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}^+$ ), 57 (33 %,  $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ), 56 (100 %,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}^+$ ), 42 (49 %,  $\text{CNO}^+$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	$M_m = 158.24$ g/mol				
berechnet: C	60.72 %	H	11.47 %	N	17.70 %
gefunden: C	60.83 %	H	11.26 %	N	17.43 %

### R- $\alpha$ -Methyl-*tert*-leucin (54c):

#### Benzoylierung von 53c

Eine Lösung von 1.6 g (10.13 mmol) **53c** in 50 ml Dichlormethan und 12.6 mmol  $\text{NEt}_3$  wird auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird unter Rühren die Reaktionslösung langsam mit 12.6 mmol Benzoylchlorid und einer katalytischen Menge 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird dann nacheinander mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert. Nach Vereinigung der wäßrigen Phasen werden sie noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Abschließend werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel eingedampft und man erhält 2 g (7.8 mmol) **55c** als farbloses Öl

Ausbeute: 77 %

#### Hydrolyse des Methylamids

2 g (7.8 mmol) **55c** wird mit 20 ml Dioxan und 20 ml 4-N-HCl versetzt und 12h bei 80 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung viermal mit Diethylether extrahiert. Abschließend werden die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum einrotiert. Man erhält 1.94 g (7.8 mmol) **56c** als farbloser Feststoff.

Ausbeute: ca. 100 %

#### Freisetzung der Aminosäure:

249 mg (1 mmol) werden 30 ml mit konzentrierter HCl auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird dann mit 15 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert und die wäßrige Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst und über einen Ionenaustauscher (Dowex 50-X8) geleitet. Anschließend wird das Ionenaustauscherharz bis zur Neutralität mit Wasser gespült. Es wird nun so lange mit 10 %iger NH<sub>3</sub>-Lösung gespült, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-Reaktion ergeben. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung im Wasserstrahlvakuum wird der feste Rückstand noch zweimal in wenig Wasser gelöst, einrotiert und im Hochvakuum getrocknet und man erhält 117 mg (0.81 mmol) der freien Säure.

Ausbeute: 81 %

Gesamtausbeute : 63 % (ausgehend von **53c**)

Sublimiert bei > 250°C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 19.09^\circ$  (c=1.1, MeOH)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3470 (NH, Valenz. asym.), 3370 (NH, Valenz. sym.) 3300-2500 (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2960 (CH, aliph.), 1600 (CO<sub>2</sub><sup>-</sup>); weitere intensive Banden: 1510, 1480, 1400, 1380, 1355.

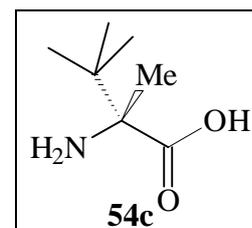


Abb. V-45

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 1.52$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>-7), 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 175.65$  (s, C-1), 68.53 (s, C-2), 37.42 (s, C-3), 26.48 (q, C-4/5/6), 19.68 (s, C-7).

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $M_m = 145.20$  g/mol

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  100 (52 %,  $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$ ), 89 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{10}$ ), 88 (53 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$ ), 85 (8 %,  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}^+$ ), 71 (76 %,  $\text{C}_5\text{H}_{11}$ ), 57 (23 %,  $\text{C}_4\text{H}_9^+$ ), 55 (28 %,  $\text{C}_4\text{H}_7^+$ ), 43 (95 %,  $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}^+$ ).

### Verbindungen aus Kapitel III-7

#### (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Benzoyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**59a**)

97.6 mg (0.8 mmol) Benzoesäure werden in 20 ml wasserfreien Dichlormethan unter Rühren mit 129.72 mg (0.8 mmol) 1.1'-Carbonyldiimidazol zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Gasentwicklung versetzt man die Reaktionslösung mit 159 mg (0.63 mmol) MMI-Hydroxylamin **14a** und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 100 ml Dichlormethan hinzu, extrahiert zunächst mit 20 ml eiskalter 1 N HCl und danach mit 20 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Nach Trocknung der organischen Phase über  $\text{MgSO}_4$  und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man **59a** analysenrein als farblose Kristalle.

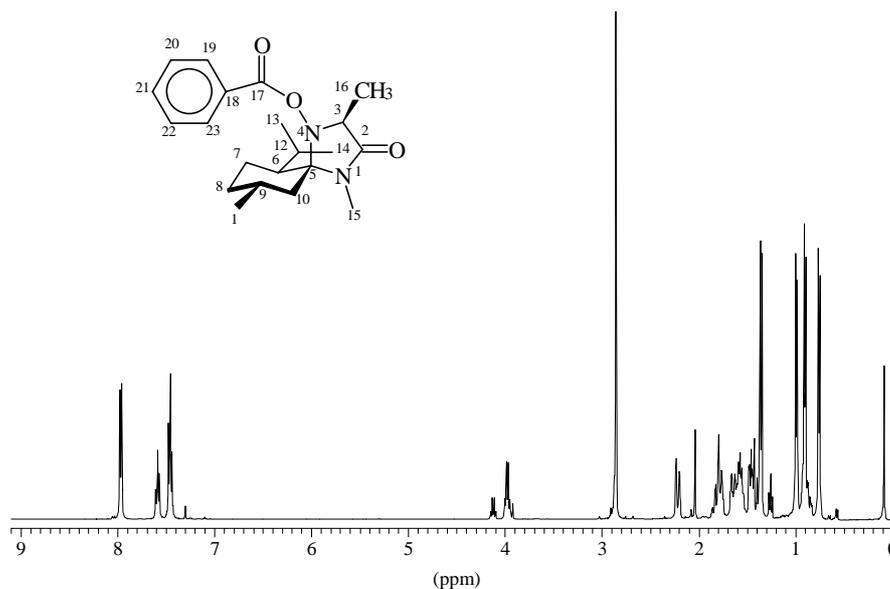
Ausbeute: 95 %

$R_f$ : 0.71 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$ ), UV.

Schmp.: 113°C

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +68.91^\circ$  ( $c=3.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.96$  (m, 2 H, CH-19/23); 7.57 (m, 1 H, CH-21); 7.45 (m, 2H, CH-20/22); 3.97 (q, 1 H,  $^3J = 7.1$  Hz, CH-3); 2.85 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 2.22 (dm, 1 H,  $^3J = 14.1$  Hz,  $\text{CH}_e$ - 10), 1.83-0.75: 21 Menthylprotonen, darin: 1.35 (d, 1 H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ -16); 0.99 (d, 3 H,  $^3J = 6.73$  Hz,  $\text{CH}_3$ -13/14); 0.90 (d, 3 H,  $^3J = 6.74$  Hz,  $\text{CH}_3$ -14/13); 0.75 (d, 3 H,  $^3J = 6.49$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), Anm.: Bei  $\delta = 4.1$  (q, 2 H), 2.0 (s, 3 H) und 1.3 (t, 3 H) Lösungsmittelverunreinigung (Essigester).



**Abb. V-46:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **59a**

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 173.29 (s, C-2); 164.96 (s, C-17); 133.52 (d, C-21); 129.68 (d, C-19/23); 128.79 (d, C-20/22); 128.46 (s, C-18); 88.91 (s, C-5); 63.04 (d, C-3); 48.86 (d, C-6); 42.09 (t, C-10); 34.81 (t, C-8); 29.21 (d, C-9); 26.08 (q, C-15); 24.88 (d, C-12); 24.20 (q, C-11); 22.62 (t, C-17); 22.26 (q, C-13/14); 18.73 (q, C-14/13); 11.64 (q, C-16).

**IR** (KBr-Preßling):  $\tilde{\nu}$  \*  $\text{cm}^{-1}$  = 3070, 3040 (CH, arom.); 2980, 2950, 2930, 2860 (CH, aliph.), 1740 (C=O, Ester); 1700 (C=O, Lactam); 1600, 1580 (C=C, arom.); 710 (CH-out-of-plane, arom.).

**MS** (EI, 70eV):  $m/z$  = 358 (7 %,  $\text{M}^+$ ); 273 (34 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$ ); 237 (33 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2$ ); 153 (8 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ ); 105 (100 %,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$ ); 77 (22 %,  $\text{C}_7\text{H}_5^+$ ); 55 (16 %,  $\text{C}_4\text{H}_4^+$ ).

<b>EA:</b> $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 358.48$ g/mol
berechnet: C 70.36 %	H 8.44 %      N 7.81 %
gefunden: C 70.49 %	H 8.43 %      N 7.61 %

**(3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Benzoyl-3-ethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (59b)**

100.7 mg (0.83 mmol) Benzoesäure werden in 20 ml wasserfreien Dichlormethan unter Rühren mit 133.9 mg (0.83 mmol) 1.1'-Carbonyldiimidazol zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Gasentwicklung versetzt man die Reaktionslösung mit 173 mg (0.64 mmol) MMI-Hydroxylamin **14b** und rührt 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 100 ml

Dichlormethan hinzu, extrahiert zunächst mit 20 ml eiskalter 1 N HCl und danach mit 20 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man **59b** analysenrein als farbloses Öl.

Ausbeute: 94 %

R<sub>f</sub>: 0.69 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95/5), UV.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.94 (m, 2 H, CH-19/24); 7.57 (m, 1 H, CH-22); 7.44 (m, 2 H, CH-21/23); 3.74 (t, 1 H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, CH-3); 2.83 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 2.12 (dm, 1 H, <sup>3</sup>J = 13.0 Hz, CH<sub>e</sub>-10); 1.92-0.69: 23 Menthyl-Ethylprotonen, darin: 1.07 (t, 3 H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>-17); 0.98 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.89 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>-13/14); 0.70 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-11).

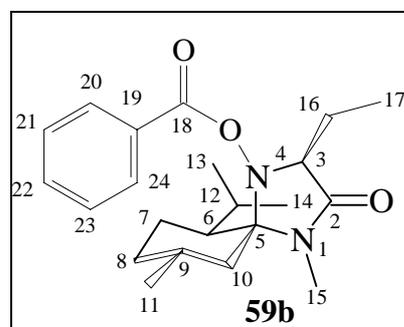


Abb. V-47

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.63 (s, C-2); 165.03 (s, C-18); 133.49 (d, C-22); 129.43 (d, C-20/22); 129.43 (d, C-20/24); 128.78 (d, C-21/23); 128.30 (s, C-19); 88.77 (s, C-5); 68.88 (d, C-3); 48.81 (d, C-6); 42.51 (t, C-10); 34.85 (t, C-8); 28.78 (d, C-9); 25.95 (q, C-15); 24.99 (d, C-12); 24.18 (q, C-11); 22.70 (t, C-7); 22.24 (q, C-13/14); 20.31 (t, C-16); 18.85 (q, C-13/14); 11.57 (q, C-17).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3080 (CH, arom.); 2960, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1750 (C=O, Ester); 1700 (C=O, Lactam); 1620, 1590 (C=C, arom.).

C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M<sub>m</sub> = 372.50 g/mol

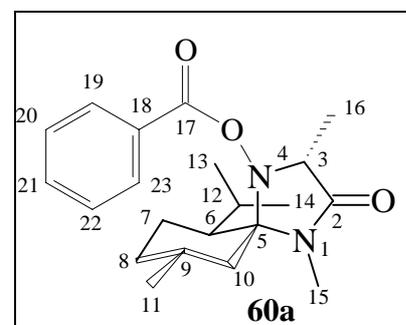
MS (EI, 70 eV): m/z = 372 (5 %, M<sup>+</sup>); 167 (12 %, C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sup>+</sup>); 105 (100 %, C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>O<sup>+</sup>); 77 (18 %, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>); 55 (19 %, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub><sup>+</sup>).

**(3*R*, 5*S*, 6*S*, 9*R*)-4-Benzoyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (60a):**

100.7 mg (0.83 mmol) Benzoesäure werden in 20 ml wasserfreien Dichlormethan unter Rühren mit 133.9 mg (0.83 mmol) 1.1'-Carbonyldiimidazol zur Reaktion gebracht. Nach Beendigung der Gasentwicklung versetzt man die Reaktionslösung mit 173 mg (0.64 mmol) MMI-Hydroxylamin **24a** und rührt 5 d bei Raumtemperatur. Anschließend fügt man 100 ml Dichlormethan hinzu, extrahiert zunächst mit 20 ml eiskalter 1 *N* HCl und danach mit 20 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man **60a** analysenrein als farbloses Öl.

Ausbeute: 88 %

R<sub>f</sub>: 0.70 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 95/5); UV



**Abb. V-48**

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.98 (dd, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>O</sub> = 7.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>m</sub> = 1.4 Hz, CH-19/23); 7.62 (m, 1 H, CH-21); 7.48 (m, 2H, CH-20/22); 3.89 (q, 1 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH-16); 2.80 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>); 2.27-0.89: 21 Menthylprotonen, darin: 1.44 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-16); 1.17 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14); 0.92 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14); 0.90 (d, 3 H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.18 (s, C-2); 164.52 (s, C-17); 133.60 (d, C-21); 129.63 (d, C-19/23); 128.96 (s, C-18); 128.82 (d, C-20/22); 86.57 (s, C-5); 64.66 (d, C-3); 48.32 (d, C-6); 39.09 (t, C-10); 34.45 (t, C-8); 30.18 (d, C-9); 25.71 (s, C-15); 25.13 (d, C-12); 24.00 (q, C-11/13/14); 22.79 (q, C-11/13/14); 22.26 (t, C-7); 18.54 (q, C-11/13/14); 15.59 (q, C-16).

### Verbindungen aus Kapitel III-8

#### (5*S*, 6*S*, 9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,3',9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (17h):

Nach AAV 12 wurde 1 g (3.9 mmol) des Nitrons **15a** mit einer 1 M MeMgBr-Lösung umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand durch Umkristallisation (Cyclohexan) aufgereinigt und man erhält 679 mg ( 2.53 mmol) **17h** als farblosen Feststoff.

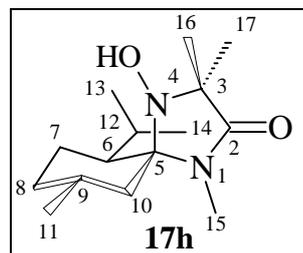
Ausbeute: 65 %

Schmp.: 134°C

R<sub>f</sub>: 0.46 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -6.19^\circ$  (c=1.05, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3270cm (NOH), 2990, 2950, 2920, 2890, 2870 (CH, aliphatic.), 1710, 1675 (C= O); weitere intensive Banden: 1460, 1440, 1410, 1390, 1375, 1365, 1355, 1350, 1310, 1260, 1200, 1095, 1075, 1045, 1000, 975, 805, 760.



**Abb. V-49**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.5 (s, 1H, breit, NOH), 2.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.38 - 0.90: 24 Menthyl- und Methylprotonen, darin: 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-16/17), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-16/17), 0.98 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.93 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.92 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.09 (s, C-2), 83.77 (s, C-5), 64.35 (s, C-3), 47.44 (d, C-6), 40.02 (t, C-10), 34.33 (t, C-8), 29.56 (d, C-9), 24.94 (q, C-15), 24.55 (d, C-12), 23.04 (q, C-11/13/14), 22.69 (q, C-11/13/14), 22.00 (t, C-7), 20.28 (q, C-11/13/14), 18.21 (q, C-16/17).

C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>                      M<sub>m</sub> = 268.39 g/mol

**MS** (EI, 70 eV): m/z 268 (9 %, M<sup>+</sup>), 267 (28 %, M<sup>+</sup>-H), 253 (3 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 225 (5 %), 211 (4 %, M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO), 194 (8 %, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO), 183 (45 %), 167 (12 %), 166 (11 %), 156

(100 %,  $M^+$  -  $C_8H_{16}$ ).

**(5*S*, 6*S*, 9*R*)-6-isopropyl-2,2',4,9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-3-on-N-oxyl (27h):**

1 g (3.7 mmol) **17h** werden in ca. 100 ml EtOH bei 50 °C innerhalb einer Stunde mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente) wasserhaltiger MMPP umgesetzt. Die weiße Suspension wird insgesamt 36 h bei 50 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz werden die Magnesiumsalze abflütert und das Filtrat einrotiert. Der erhaltene rötliche Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 721 mg (2.7 mmol) **27h** als roten wachsartigen Feststoff.

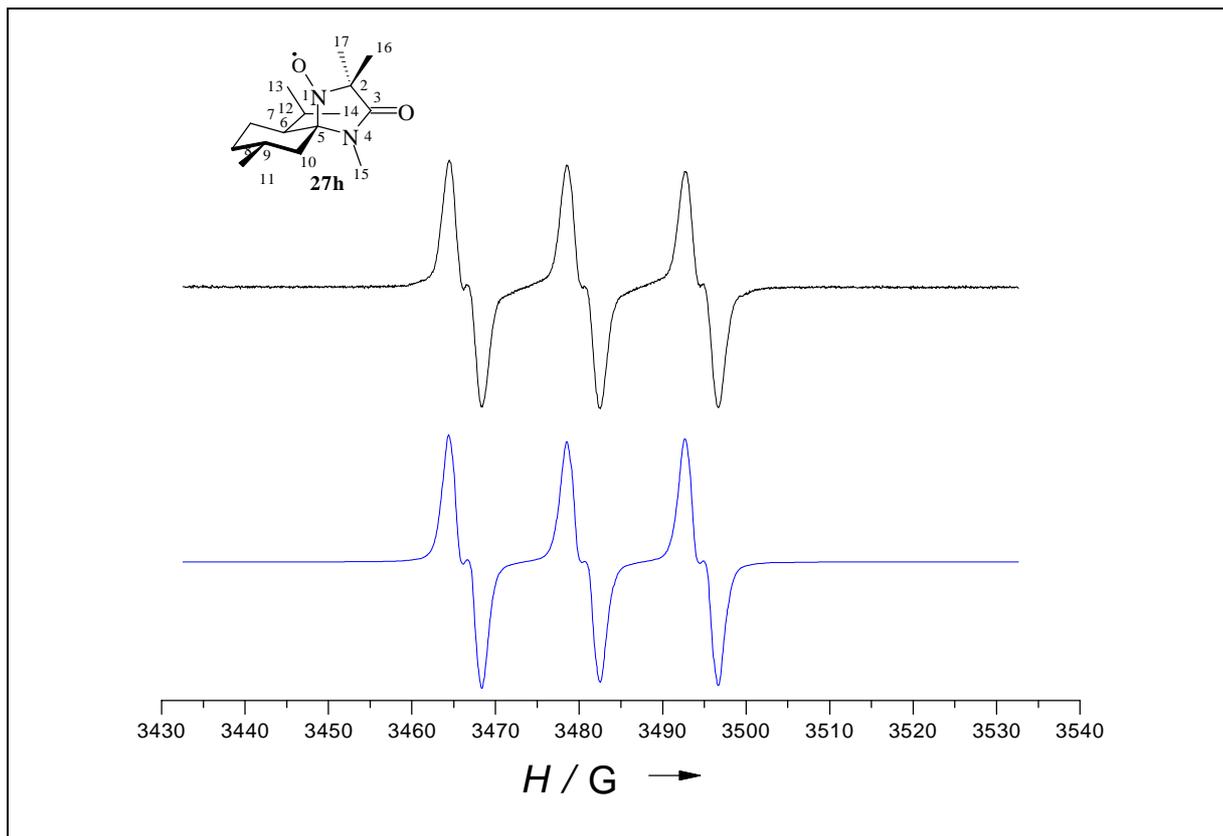
Ausbeute: 73 %

Schmp.: 94°C

R<sub>f</sub>: 0.46 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +45.31^\circ$  (c=1.1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2980, 2950, 2930, 2880 (CH, aliph.); 1710 (C=O); weitere intensive Banden: 1500, 1465, 1440, 1415, 1390, 1380, 1360, 1315, 1300, 1265, 1190, 1170, 1155, 1100, 1080, 1060.



**Abb. V-50:** ESR-Spektrum von **27h** (oben); simuliertes ESR-Spektrum von **27h** (unten)

**ESR** (g-Faktor: 2.00603): (t,  $a_N = 14.146$  [G],  $a_{He\ C-10} = 2.060$  [G]).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z = 267$  (13 %,  $M^+$ ); 252 (9 %,  $M^+ - CH_3$ ), 225 (6 %), 210 (5 %,  $M^+ - C_2H_3NO$ ), 198 (7 %), 183 (47 %), 169 (5.5 %), 155 (100 %,  $M^+ - C_8H_{16}$ ).

**EA:**  $C_{15}H_{27}N_2O_2$   $M_m = 267.39$  g/mol  
 berechnet: C 67.38 % H 10.18 % N 10.48 %  
 gefunden: C 67.04 % H 9.93 % N 10.05 %

**(5R 6S, 9R)-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (18a/19a)**

1.38 g (10 mmol) Alaninmethylamid-Hydrochlorid **rac-63** wird in 150 ml *n*-Butanol gelöst. Anschließend wird 9 mmol Triethylamin und 9 mmol Menthon zugegeben und die Reaktionslösung 26 h an einem Wasserabscheider auf 150 °C (Ölbad Temperatur) erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in jeweils 50 ml Diethylether und 50 ml Wasser aufgenommen und extrahiert. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird diese noch dreimal mit 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrock-

net und am Wasserstrahlvakuum einrotiert. Man erhält 1.59g (6.7 mmol) **18a/19a** als leicht braunes Öl.

Ausbeute: 67 %

Diastereomerenverhältnis (18a/19a) : 1 : 0.66

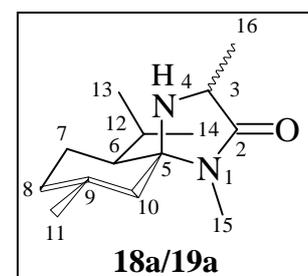


Abb. V-51

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.57 (q, 1 H,  $^3\text{J}$  = 6.7 Hz, CH-3, (18a)); 3.47 (q, 1 H,  $^3\text{J}$  = 6.8 Hz, CH-3, (19a)); 2.73 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$  (19a)); 2.72 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$  (18a)); 1.85-0.80: 42 Menthyl- und Methylprotonen, darin: 1.33 (d, 3 H,  $^3\text{J}$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ -16, (19a)); 1.32 (d, 3 H,  $^3\text{J}$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ -16, (18a)); 1.00 - 0.85 (jeweils 6 d, 18 H,  $\text{CH}_3$ -11/13/14, (18a/19a)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.22 (s, C-2, (19a)); 174.95 (s, C-2, (18a)); 80.91 (s, C-5, (18a)); 80.56 (s, C-5, (19a)); 54.40 (d, C-3, (19a)); 53.09 (d, C-3, (18a)); 48.35 (t, C-10, (19a)); 46.56 (d, C-6, (19a)); 46.32 (d, C-6, (18a)); 42.91 (t, C-10, (18a)); 34.51 (t, C-8, (19a)); 34.35 (t, C-8, (18a)); 29.52 (d, C-9, (18a)); 28.79 (d, C-9, (19a)); 25.14/25.10 (2q, C-15, (18a/19a)); 24.53/24.51 (2d, C-12, (18a/19a)); 23.90/23.75 (2q, C-11/13/14, (18a/19a)); 22.27 (t, C-7, (18a)); 21.94 (t, C-7, (19a)); 22.14/21.83/19.49/18.93/17.99/17.65 (6q, C-11/13/14/16, (18a/19a)).

**(5R, 6S, 9R)-6-isopropyl-1,3,3',9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (20h):**

Nach AAV 14 wurden 268 mg (1 mmol) des kristallinen MMI-Hydroxylamins **17h** vollständig in einer 1-*N*-ethanolischen HCl-Lösung gelöst. Nun werden 100-150 mg Katalysator (*Degussa*, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) zugegeben und 3 Tage bei 1 atm  $\text{H}_2$  hydriert. Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Lösung bei 30 °C im Wasserstrahlvakuum eingedampft und man erhält 245 mg (0.84 mmol) **20h x HCl** als farblosen Feststoff. Durch Zugabe von gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Ausschütteln mit Essigester kann das Hydrochlorid in das freie Amin überführt werden.

Ausbeute: 85 %

Schmp.: 74°C

R<sub>f</sub>: 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH = 95/5); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -24.49^\circ$  (c=1.02, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3350cm (NH), 2970, 2950, 2930, 2870, 2850 (CH, aliphat.), 1695 (C=O); weitere intensive Banden: 1510, 1470, 1430, 1410, 1365, 1315, 1270, 1225, 1190, 1170, 1085, 1005, 945, 935, 755.

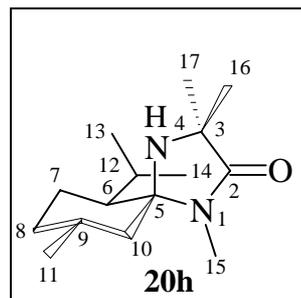


Abb. V-52

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.63$  (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.67 - 0.76: 24 Menthyl- und Methylprotonen, darin: 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-16/17), 1,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-16/17), 0.83-0.78 (3d, 9H, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 176.42$  (s, C-2), 79.45 (s, C-5), 58.16 (s, C-3), 46.53 (d, C-6), 46.28 (t, C-10), 34.21 (t, C-8), 28.95 (d, C-9), 28.73 (q, C-12), 26.95 (q, C-11/13/14/16/17), 25.01 (d, C-15), 24.28 (q, C-11/13/14/16/17), 23.83 (q, C-11/13/14/16/17), 22.20 (t, C-7), 21.86 (q, C-11/13/14/16/17), 18.64 (q, C-11/13/14/16/17).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 252 (13 %, M<sup>+</sup>), 237 (18 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 209 (6 %), 195 (12 %, M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO), 181 (14 %, M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO), 167 (100 %, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NO).

**EA:** C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O

M<sub>m</sub> = 252.40 g/mol

berechnet: C 71.38 %    H 11.18 %    N 11.10 %

gefunden: C 70.77 %    H 11.01 %    N 11.08 %

**(2R,5S, 6S, 9R)-2-tert-Butyl-6-isopropyl-2,4,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-3-on-N-oxyl (27c):**

1 g (3.2 mmol) **17c** werden in ca. 100 ml EtOH bei 50 °C innerhalb einer Stunde mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente) wasserhaltiger MMPP umgesetzt. Die weiße Suspensi-

on wird insgesamt 36 h bei 50 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz werden die Magnesiumsalze abflüßiert und das Filtrat einrotiert. Der erhaltene rötliche Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 860 mg (2.78 mmol) **27c** als roten wachsartigen Feststoff.

Ausbeute: 87 %

Schmp.: 132°C

R<sub>f</sub>: 0.69 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 108^\circ$  (c=1.1, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3000, 2960, 2950, 2935, 2880, 2860 (CH, aliph.); 1695 (C=O); weitere intensive Banden: 1490, 1470, 1420, 1400, 1370, 1355, 1310, 1190, 1180, 1060.

**ESR** (g-Faktor: 2.00626): (sechstett, a<sub>N</sub> =16.036 [G], a<sub>He C-10</sub> =2.53 [G] (siehe Abb. III-60, S 93)).

**MS** (EI, 70 eV): m/z = 309 (94 %, M<sup>+</sup>); 294 (5 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 279 (15 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>4</sub>N), 253 (100 %, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO), 236 (25 %, M<sup>+</sup>- C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO).

<b>EA:</b> C <sub>18</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	M <sub>m</sub> = 309.47 g/mol
berechnet: C 69.86 %	H 10.75 %    N 9.05 %
gefunden: C 70.03 %	H 10.53 %    N 9.02 %

**(3R)-3-tert-Butyl-1,3,5,5'-tetramethyl-1,4-diazacyclopentan-2-on (71):**

441 mg (2.79 mmol) **53c** und katalytische Mengen Paratoluolsulfonsäure (PTS) werden in 20 ml Aceton gelöst und unter Verwendung eines Soxhlet-Aufsatzes, der mit 2 g Molsieb 3 A (Kapazität 14 %) gefüllt ist, unter Schutzgas (Argon) 9 d unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Zweiphasensystem Dichlormethan/10-%ige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 491 mg (2.5 mmol) **71** als farblose kristalline Verbindung.

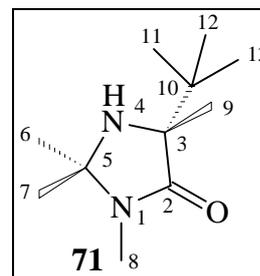
Ausbeute: 89 %

Schmp.: 131°C

R<sub>f</sub>: 0.20 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = + 36.63^\circ$  (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3330cm (NH), 2970, 2930, 2870 (CH, aliph.), 1670 (C= O); weitere intensive Banden: 1460, 1420, 1395, 1385, 1365, 1290, 1190, 1175, 1100, 1060, 770.



**Abb. V-53**

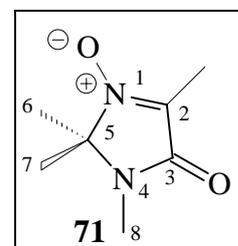
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.76 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.37 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ –11/12), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ –10), 1.01 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.21 (s, C-2), 73.24 (s, C-3/5), 65.94 (s, C-3/5), 36.57 (s, C-6), 28.63 (q, C-11/12), 28.06 (q, C-11/12), 25.29 (q, C-7/8/9), 24.81 (q, C-13), 22.39 (q, C-10).

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  199 (5 %,  $\text{M}^+ + \text{H}^+$ ), 198 (2 %,  $\text{M}^+$ ), 183 (9 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 141 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{NO}$ ), 127 (24 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}^+$ ), 72 (29%), 56 (61 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{NO}^+$ ), 42 (30%,  $\text{NCO}^+$ ).

**EA:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$   $M_m = 198.30$  g/mol  
 berechnet: C 66.62 % H 11.18 % N 14.13 %  
 gefunden: C 65.85 % H 10.93 % N 13.73 %

**2,4,5,5'-Tetramethyl-1,4-diazascyclopent-1-en-3-on-1-oxid (73):**



**Abb. V-54**

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.07 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ –9), 1.65 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ –6/7).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.90$  (s, C-3), 133.19 (s, C-2), 87.22 (s, C-5), 25.50 (q, C-9), 24.94 (q, C-8), 23.44 (q, C-8/9).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 156.18$  g/mol

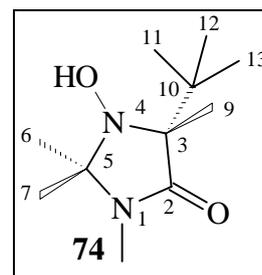
**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  156 (77 %,  $\text{M}^+$ ), 141 (9 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 125 (9%), 111 (4%), 100 (8%), 85 (9%), 71 (48%), 57 (26%,  $\text{C}_2\text{H}_3\text{NO}^+$ ), 56 (100 %,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{NO}^+$ ), 42 (30%,  $\text{NCO}^+$ ).

**(3R)-4-Hydroxy-3-tert-butyl-1,3,5,5'-tetramethyl-1,4-diazacyclopentan-2-on (74):**

Schmp.: 157°C

$R_f$ : 0.48 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3350cm (NOH), 2980, 2970, 2940, 2920, 2900, 2860 (CH, aliph.), 1660 (C= O); weitere intensive Banden: 1480, 1455, 1440, 1430, 1400, 1380, 1360, 1285, 1190, 1180, 1160, 1100, 1060, 1005, 810, 770.



**Abb. V-55**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.86$  (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 11/12$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 11/12$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3 - 10$ ), 1.091 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.48$  (s, C-2), 78.99 (s, C-3/5), 69.32 (s, C-3/5), 36.59 (s, C-6), 26.10 (q, C-11/12), 24.44 (q, C-7/8/9), 23.80 (q, C-13), 19.73 (q, C-11/12), 10.56 (q, C-10).

$\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$   $M_m = 214.30$  g/mol

**MS** (EI, 70 eV):  $m/z$  214 (3 %,  $\text{M}^+$ ), 199 (3 %,  $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ ), 157 (100 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{NO}$ ), 143 (4 %,  $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$ ), 129 (27%), 72 (31%), 56 (30%), 42 (30%,  $\text{NCO}^+$ ).

**(2R)-2-tert-Butyl-2,4,5,5'-tetramethyl-1,4-diazacyclopentan-3-on-N-oxyl (72):**

500 mg (2.5 mmol) **71** werden in ca. 50 ml EtOH bei 50 °C innerhalb einer Stunde mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente) wasserhaltiger MMPP umgesetzt. Die weiße Suspension wird insgesamt 36 h bei 50 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz werden die Magnesiumsalze abflütert und das Filtrat einrotiert. Der erhaltene rötliche Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 346 mg (1.62 mmol) **72** als rotes wachsartiges Öl.

Ausbeute: 65 %

R<sub>f</sub>: 0.35 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -3.33^\circ$  (c = 0.63, CHCl<sub>3</sub>)

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2990, 2970, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1705 (C=O); weitere intensive Banden: 1455, 1440, 1395, 1370, 1310, 1235, 1190, 1155, 1110, 1065.

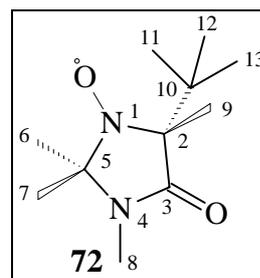


Abb. V-56

ESR (g-Faktor: 2.00607): (t, a<sub>N</sub> = 14.930 [G]).

MS (EI, 70 eV): m/z = 213 (2 %, M<sup>+</sup>); 198 (5 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 156 (12 %, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NO), 142 (13 %, M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO), 141 (24 %, M<sup>+</sup>-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO), 129 (21%), 97 (43%, C<sub>3</sub>NO<sup>+</sup>), 57 (100%), 42 (48%, NCO<sup>+</sup>).

EA: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 213.29 g/mol

berechnet: C 61.97 %    H 9.86 %    N 13.14 %

gefunden: C 62.03 %    H 9.89 %    N 13.08 %

**α-Methyl-alaninmethylester (78 x HCl)**

In 300 ml Methanol (abs.) werden 5 äq. SOCl<sub>2</sub> bei -5 °C langsam zugetropft. Dabei sollte die Temperatur nicht über -2 °C steigen. Anschließend wird 2.06 g (20 mmol) **77** in einem Ar-

beitsgang zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel eingedampft und man erhält 3.12 g des Aminosäuremethylesters (**78** x HCl).

Ausbeute: 98 %

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 3.87 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-3/4).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 175.36 (s, C-1), 59.28 (s, C-2), 56.19 (s, C-5), 25.35 (q, C-3/4).

### **α-Methyl-alaninmethyramid (64 x HCl)**

3.12 g Aminosäuremethylester (**78** x HCl) wird in 75 ml einer 8-*N*-ethanolischen Methylamin-Lösung gelöst und über Nacht gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel eingedampft und man erhält 3.06 g des Aminosäuremethylmethyramid (**64** x HCl).

Ausbeute: 98 %

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 2.75 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-3/4).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 178.75 (s, C-1), 58.17 (s, C-2), 28.42 (s, C-5), 27.10 (s, C-3/4).

### **1,3,3'-Trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (75)**

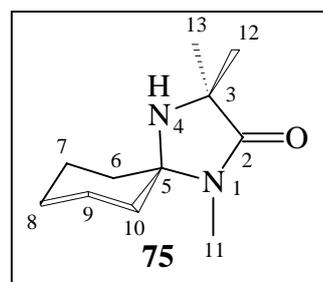
1.52 g (10 mmol) Alaninmethyramid-Hydrochlorid **64** werden in 150 ml *n*-Butanol gelöst. Anschließend werden 9 mmol Triethylamin und 9 mmol Cyclohexan zugegeben und die Reaktionslösung 26 h an einem Wasserabscheider auf 150 °C (Ölbad Temperatur) erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung bis zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in jeweils 50 ml Diethylether und 50 ml Wasser aufgenommen und extrahiert. Nach Abtrennung der wäßrigen Phase wird diese noch dreimal mit 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Wasserstrahlvakuum einrotiert. Man erhält nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Essigester 1/1) 1.59g (8.1 mmol) **75** als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 88 %

Schmp.: 74°C

R<sub>f</sub>: 0.16 (Cyclohexan / Essigester 1/1); Iod

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 3300cm (NH), 2970, 2920, 2850, 2800 (CH, aliph.), 1675 (C= O); weitere intensive Banden: 1510, 1440, 1410, 1360, 1345, 1325, 1275, 1265, 1245, 1230, 1195, 1170, 1160, 1140, 1070, 1010, 955, 915, 900, 865, 815, 775, 750, 695.



**Abb. V-57**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.77 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.82 - 0.90: 16 Menthyl- und Methylprotonen, darin: 1.291 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-12/13).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.96 (s, C-2), 75.97 (s, C-5), 58.51 (s, C-3), 36.37 (t, C-6/10), 27.92 (q, C-12/13), 25.39 (t, C-11), 24.83 (t, C-8), 22.26 (t, C-7/9).

**MS** (EI, 70<sub>e</sub>V): m/z 197 (5 %, M<sup>+</sup>+H), 196 (41 %, M<sup>+</sup>), 181 (2 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 167 (10 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>N), 153 (100 %, M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>N), 110 (27 %, M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>NO), 125 (24%), 68 (67%).

<b>EA:</b> C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	M <sub>m</sub> = 196.29 g/mol				
berechnet: C	67.35 %	H	10.20 %	N	14.28 %
gefunden: C	67.65 %	H	10.26 %	N	14.01 %

### 2,2',4-Trimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-3-on-N-oxyl (76):

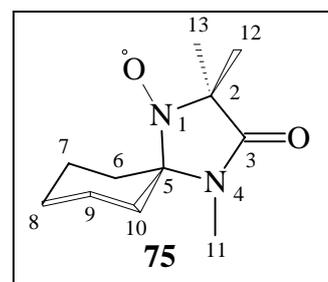
250 mg (1.27 mmol) **75** werden in ca. 50 ml EtOH bei 50 °C innerhalb einer Stunde mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente) wasserhaltiger MMPP umgesetzt. Die weiße Suspension wird insgesamt 36 h bei 50 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz werden die Magnesiumsalze abflütert und das Filtrat einrotiert. Der erhaltene rötliche Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) aufgereinigt und man erhält 357 mg (1.69 mmol) **76** als roten Feststoff.

Ausbeute: 75 %

Schmp.: 86°C

R<sub>f</sub>: 0.28 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2980, 2920, 2850 (CH, aliph.); 1705 (C=O); weitere intensive Banden: 1490, 1435, 1400, 1340, 1270, 1250, 1210, 1180, 1160, 1095, 1075, 960, 900, 890, 820, 745.



**Abb. V-58**

**ESR** (g-Faktor: 2.00594): (t, a<sub>N</sub> = 14.280 [G]).

**MS** (EI, 70 eV): m/z = 211 (12 %, M<sup>+</sup>), 196 (18 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 181 (41 %, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NH), 168 (8%), 153 (100 %, M<sup>+</sup>-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NO), 112 (57%), 111 (55%), 110 (47%), 68 (86%).

<b>EA:</b> C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	M <sub>m</sub> = 211.28 g/mol
berechnet: C 62.56 %	H 9.00 %      N 13.27 %
gefunden: C 62.59 %	H 9.04 %      N 13.20 %

## Verbindungen aus Kapitel III-9

### 1-Phenylethylhydrazin (**80a**)

Nach AAV 15a wurden 1-Phenylethylbromid 268 mg (1.45 mmol) mit 29 mmol Hydrazin (wasserfrei) versetzt und 30 min beschallt. Nach Aufarbeitung erhält man 179 mg (1.32 mmol) **80a** als farbloses Öl

Ausbeute: 91%

Nach AAV 15a wurde 1.2 g (10 mmol) Acetophenon **81a** umgesetzt. Man erhielt 626 mg (4.6 mmol) **80a** als farbloses Öl. (Anmerkung: Es ist darauf zu achten, daß bei der Aufarbeitung des Hydrazons **82a** nicht vollständig das Molsieb entfernt wird, da es sonst zur Dimerenbildung kommt.)

Ausbeute: 46%

R<sub>f</sub>: 0.39 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV / Ninhydrin

R<sub>f</sub>: (**82a**): 0.71 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH 95/5); UV / Ninhydrin

### 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphtyl-hydrazin (**80b**)

Nach AAV 15a wurden 1.46 g (10 mmol) des Ketons **81b** umgesetzt. Man erhielt 988 mg (6.1 mmol) **80b** als farbloses Öl.

Gesamtausbeute (**80b**): 61%

R<sub>f</sub>: (**82b**): 0.26 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV / Ninhydrin

R<sub>f</sub>: (**80b**): 0.23 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV / Ninhydrin

### 1,2-Diphenyl-1-hydrazin (**80c**)

Nach AAV 15a wurden 1.96 g (10 mmol) des Ketons **81c** umgesetzt. Man erhielt 1229 mg (5.8 mmol) **80c** als farbloses Öl.

Gesamtausbeute (**80c**): 58%

R<sub>f</sub>: (**82c**): 0.51 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV / Ninhydrin

R<sub>f</sub>: (**80c**): 0.38 (Cyclohexan / Essigester 1/1); UV / Ninhydrin

### (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*tert*-Butoxy-6-isopropyl-1,3,3',9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (**68**)

500 mg MMI-Nitroxylradikal **27h** (1.87 mmol) und (5.6 mmol) PbO<sub>4</sub> und (5.6 mmol) *tert*-Butylhydrazin-Hydrochlorid werden bei Raumtemperatur in 30 ml Toluol suspendiert. Anschließend wird portionsweise eine (5.6 mmol) 3-*N* methanolische KOH-Lösung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h gerührt (DC-Kontrolle), durch Celite filtriert und dieses mit 20 ml Essigester gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum erhält man zähes farbloses Öl. Nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) liegt **68** analysenrein vor.

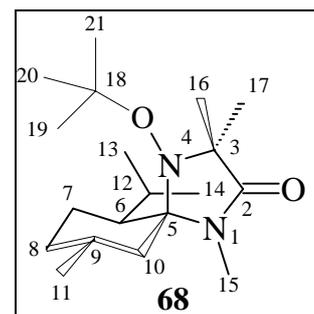
Ausbeute: 53 %

Schmp.: 64°C

R<sub>f</sub>: 0.57 (Cyclohexan / Essigester = 1/1); Phosphormolybdänsäure Hydrat

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -18.67^\circ$  (c=0.83, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (Film):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2980, 2940, 2900, 2860, 2850 (CH, aliph.), 1695 (C= O); weitere intensive Banden: 1510, 1460, 1435, 1410, 1390, 1375, 1365, 1310, 1260, 1250, 1235, 1180, 1155, 1140, 1095, 1070, 1050, 1030, 1000, 980, 960, 945, 885, 860, 830, 800, 755, 715, 665.



**Abb. V-59**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.70$  (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.30 - 0.70: 33 Menthyl-, Methyl- und Butylprotonen, darin: 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub> -16/17), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub> -16/17), 1.31 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.97 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.84 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.9Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.57$  (s, C-2), 86.42 (s, C-5), 78.98 (s, C-18), 66.28 (s, C-3), 48.05 (d, C-6), 40.75 (t, C-10), 34.57 (t, C-8), 29.56 (q, C-19/20/21), 28.93 (q, C-15), 28.75 (d, C-9), 25.64 (d, C-12), 25.36 (q, C-11/13/14/16/17), 23.33 (q, C-11/13/14/16/17), 22.25 (q, C-11/13/14/16/17), 19.78 (q, C-11/13/14/16/17).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 268 (17 %, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 253 (4 %, M<sup>+</sup> - C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>), 198 (8%), 183 (27%), 169 (5%), 156 (100 %, C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>).

<b>EA:</b> C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	M <sub>m</sub> = 324.50 g/mol
berechnet: C 70.32 %	H 11.18 %    N 8.63 %
gefunden: C 69.85 %	H 11.07 %    N 8.32 %

**(3R,5S,6S,9R)-4-tert-Butoxy-3-tert-Butyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (83)**

500 mg MMI-Nitroxylradikal **27c** (1.62 mmol) und (4.8 mmol) PbO<sub>4</sub> und (4.8 mmol) *tert*-Butylhydrazin-Hydrochlorid werden bei Raumtemperatur in 30 ml Toluol suspendiert. Anschließend wird portionsweise eine (4.8 mmol) 3-*N* methanolische KOH-Lösung hinzugege-

ben. Die Reaktionsmischung wird 24 h gerührt (DC-Kontrolle), durch Celite filtriert und dieses mit 20 ml Essigester gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels in Vakuum erhält man zähes farbloses Öl. Nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 1/1) liegt **83** analysenrein vor.

Ausbeute: 24 %

Schmp.: 116°C

R<sub>f</sub>: 0.72 (Cyclohexan / Essigester = 1/1); Phosphormolybdänsäure Hydrat

**IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  \* cm = 2980, 2950, 2940, 2920, 2890, 2845 (CH, aliph.), 1650 (C=O); weitere intensive Banden: 1475, 1450, 1425, 1390, 1380, 1355, 1345, 1160, 1095, 1050, 940, 925.

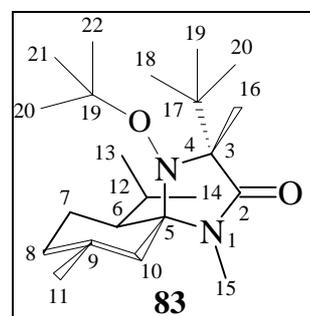


Abb. V-60

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.50 - 0.80: 39 Menthyl-, Methyl- und tert-Butylprotonen, darin: 1.48 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-22/23/24), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-16), 1.15 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-18/19/20), 1.05 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.9Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.93 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14), 0.82 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4Hz, CH<sub>3</sub>-11/13/14)

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 174.22 (s, C-2), 87.93 (s, C-21), 81.17 (s, C-5), 74.87 (s, C-3), 48.97 (d, C-6), 42.76 (t, C-10), 40.09 (s, C-17), 35.12 (t, C-8), 30.48 (q, C-18/19/20/22/23/24), 28.39 (d, C-9), 28.15 (d, C-18/19/20/22/23/24), 26.41 (d, C-15), 24.59 (d, C-12), 24.51 (q, C-11/13/14), 23.09 (t, C-7), 22.60 (q, C-11/13/14), 20.15 (q, C-11/13/14), 15.74 (q, C-16).

**MS** (EI, 70 eV): m/z 310 (67 %, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 295 (6 %, C<sub>17</sub>H<sub>31</sub> N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 267 (8%), 253 (100%, C<sub>16</sub>H<sub>31</sub> NO<sup>+</sup>), 237 (38%), 198 (21%), 183 (39%), 141 (22%), 125 (17%), 69 (19%), 57 (87 %, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>).

**EA:** C<sub>22</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

M<sub>m</sub> = 366.58 g/mol

berechnet: C 72.13 % H 11.47 % N 7.65 %

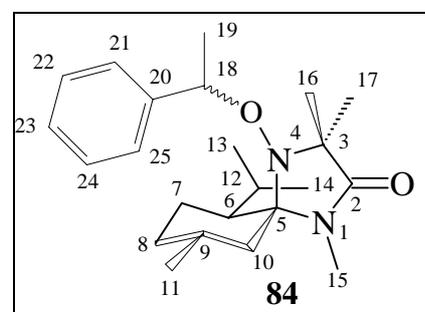
gefunden: C 71.65 % H 11.32 % N 7.32 %

**( $\Xi$ )-(5*S*,6*S*,9*R*)-4-Ethoxy-18-phenyl-6-isopropyl-1,3,3',9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (**84**):**

Nach AAV 16 wurden 267 mg (1 mmol) **27h** mit 408 mg (3 mmol) 1-Phenylethylhydrazin **80a** umgesetzt. Man erhält nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Essigester 1/1) (Abtrennung vom Edukt) 141 mg (0.38 mmol) des Diastereomerengemisches **84** als farbloses Öl.

Ausbeute: 38 %

R<sub>f</sub>: 0.58 (Cyclohexan / Essigester = 1/1); Iod / UV



**Abb. V-61**

Diastereomerenverhältnis: 1.14 : 1 (Bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR der beiden NCH<sub>3</sub>-Gruppen)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42 - 7.24: 10 Phenylprotonen der beiden Diastereomere, 4.99 - 4.90 (2q, 2H, CH<sub>3</sub>-19, Haupt- und Nebendiastereomere), 2.75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Hauptdiastereomere), 2.73 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Nebendiastereomere), 2.40 - 0.69: 54 Menthyl- und Methylprotonen der beiden Diastereomere.

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.50 (s, C-2, Nebendiastereomere), 174.43 (s, C-2, Hauptdiastereomere), 144.10 (s, C-20, Neben.), 142.78 (s, C-20, Haupt.), 128.30, 128.04, 127.91, 127.47, 127.38 (d, C-21/22/23/24/25, beide Diastereomere), 86.58 (s, C-5, Haupt.), 85.85 (s, C-5, Neben.), 81.90 (d, C-18, Neben.), 80.23 (d, C-18, Haupt.), 66.44 (s, C-3, Haupt.), 65.44 (s, C-3, Neben.), 40.55 (t, C-10, beide Diastereomere), 34.63 (t, C-8, Neben.), 34.20 (t, C-8, Haupt.), 29.30, 28.67, 26.49, 25.79, 25.53, 25.02, 24.80, 24.61, 23.76, 23.72, 23.61, 22.94, 22.47, 22.43, 22.34, 22.08 (t, C-7, Neben.), 21.82 (t, C-7, Haupt.), 18.89, 18.59.

**(Ξ)-(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-3-*tert*-Butyl-4-Ethoxy-21-phenyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (85):**

Nach AAV 16 wurden 309 mg (1 mmol) **27c** mit 408 mg (3 mmol) 1-Phenylethylhydrazin **80a** umgesetzt. Man erhält nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Essigester 1/1) (Abtrennung vom Edukt) 252 mg (0.61 mmol) des Diastereomergemisches **85** als farbloses Öl

Ausbeute: 61 %

R<sub>f</sub>: 0.74 (Cyclohexan / Essigester = 1/1); UV

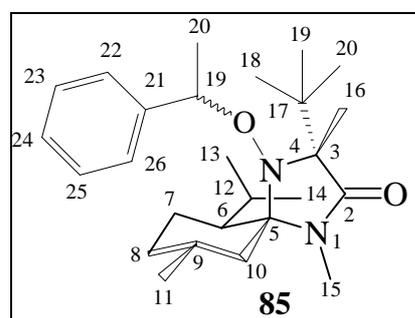


Abb. V-62

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.63 - 7.07: 10 Phenylprotonen der beiden Diastereomere, 5.24 (q, 1H, CH<sub>3</sub> -21, Neben.), 5.14 (q, 1H, CH<sub>3</sub> -21, Haupt.), 2.76 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Haupt.), 2.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Neben.), 3.00 - 0.83: 60 Menthyl-,Methyl- und *tert*-Butylprotonen der beiden Diastereomere.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.44 (s, C-2, Haupt.), 172.29 (s, C-2, Neben.), 143.48 (s, C-23, Neben.), 140.63 (s, C-23, Haupt.), 127.43 - 124.83 (5d, C-24/25/26/27/28), 85.76 - 13.77:17 tertiäre, sekundäre und primäre Kohlenstoffe.

C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>      M<sub>m</sub> = 414.63 g/mol

**MS** (EI, 70<sub>e</sub>V): m/z 309 (8 %, M<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 294 (4 %, C<sub>17</sub>H<sub>30</sub> N<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>), 253 (26%, C<sub>16</sub>H<sub>31</sub> NO<sup>+</sup>), 105 (100%, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub><sup>+</sup>), 77 (19%, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 57 (17%, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub> NO<sup>+</sup>).

**(Ξ)-(3*R*)-3-*tert*-Butyl-4-Ethoxy-16-phenyl-1,3,5,5'-tetramethyl-1,4-diazaspiropenton-2-on (86a):**

Nach AAV 16 wurden 213 mg (1 mmol) **72** mit 408 mg (3 mmol) 1-Phenylethylhydrazin **80a** umgesetzt. Man erhält nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Essigester

1/1) (Abtrennung vom Edukt) 312 mg (0.98 mmol) des Diastereomeregemisches **86a** als farbloses Öl

Ausbeute: 98 %

R<sub>f</sub>: 0.51/0.58 (Cyclohexan / Essigester = 1/1); UV

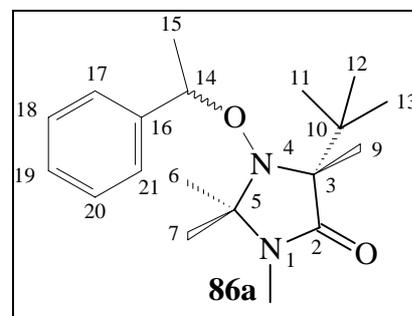


Abb. V-63

Diastereomerenverhältnis: 1.66:1 (Bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR mit Hilfe der NCH<sub>3</sub>-Gruppen)

Neben. = Nebendiastereomere

Haupt. = Hauptdiastereomere

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40 - 7.26: 10 Phenylprotonen der beiden Diastereomere, 4.99 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6.5 Hz, CH-14, Neben.), 4.92 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 6.9 Hz, CH-14, Haupt.), 2.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Neben.), 2.66 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Haupt.), 1.58 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, Neben.), 1.48 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, Haupt.), 1.38 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-6/7, Haupt.), 1.27 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-6/7, Neben.), 1.13 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-9, Neben.), 1.12 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-11/12/13, Haupt.), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-11/12/13, Neben.), 0.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-9, Haupt.).

<sup>13</sup>C-NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.57 (s, C-2, Neben.), 172.29 (s, C-2, Haupt.), 144.25/144.13 (s, C-16, Haupt. u. Neben.), 128.29, 128.19, 128.06, 127.78, 127.44, 127.17, 126.92, 125.73, 125.30 (d, C-17/18/19/20/21 der beiden Diastereomere), 83.27 (d, C-14 Haupt.), 82.14 (d, C-14, Neben.), 81.65 (s, C-5, Neben.), 80.88 (s, C-5, Haupt.), 73.30 (s, C-3, Neben.), 73.09 (s, C-3, Haupt.), 37.02\_/36.92 (s, C-10, Neben. u. Haupt.), 26.46, 26.42, 26.09, 26.04, 25.12, 25.02, 24.84, 24.06, 22.79, 22.04, 15.07, 14.68.

**(E)-(3R)-3-tert-Butyl-4-(14,15,16,17)-tetrahydro-naphtoxy-1,3,5,5'-tetramethyl-1,4-diazapiropenton-2-on (86b):**

Nach AAV 16 wurden 213 mg (1 mmol) **72** mit 408 mg (3 mmol) 1-Phenylethylhydrazin **80b** umgesetzt. Man erhält nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Essigester 1/1) (Abtrennung vom Edukt) 337 mg (0.98 mmol) des Diastereomeregemisches **86b** als

farbloses Öl

Ausbeute: 98 %

R<sub>f</sub>: 0.51/0.59 (Cyclohexan / Essigester = 1/1); UV

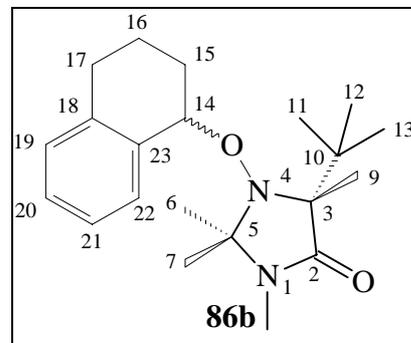


Abb. V-64

Diastereomerenverhältnis: 1.58:1 (Bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR mit Hilfe der CH-Protonen der beiden Diastereomere)

Neben. = Nebendiastereomere

Haupt. = Hauptdiastereomere

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55 - 7.11: 8 Phenylprotonen der beiden Diastereomere, 4.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, CH-14, Neben.), 4.78 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.6 Hz, CH-14, Haupt.), 3.00 - 1.32: 54 Methylen-, Methyl- und tert-Butylprotonen, darin: 2.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Neben.), 2.71 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>, Haupt.).

## VI. Literatur

- [1] Einige wesentliche der Reviews und Artikel über  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren sind nachfolgend aufgeführt.
- a) R.O. Duthaler, *Tetrahedron Report 349, Tetrahedron* **50** (1994) 1539-1650.
  - b) G.C. Barrett, "*Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*", Chapman and Hall 1985.
  - c) J.P. Grennstein, M. Winitz, "*Chemistry of the Amino Acids*", Vols. 1,2 und 3, R.E. Krieger, Malabar, Florida 1984.
  - d) G.M. Coppola, H.F. Schuster, "*Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*", J. Wiley & Sons, New York 1987
  - e) K.M. Hemann, R.L. Sommerville, "*Amino Acids: Biosynthesis and Genetic Regulation*", Addison-Wesley, London 1983
  - f) J. Martens, *Topics in Curr. Chem.* (1984) **125** 167.
  - g) H. Musso und I. Wagner, *Angew. Chem.* **95** (1983) 827.
  - h) K. Drauz, A. Kleemann, J. Martens, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1982) **21**, 584.
  - i) Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1978) **17** 176.
  - j) M.J.Ed. O'Donnell, *Tetrahedron*, (1988) **44**, 5253.
- [2] Siehe beispielsweise:
- a) D. Voet und J.G. Voet, *Biochemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1992.
  - b) L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1991.
  - c) G. Habermehl und P. Hammann, *Naturstoffchemie*, 1. Aufl., Springer Verlag Berlin 1992.
  - d) B. Hoppe und J. Martens, *Chem. unserer Zeit* **17** (1983) 41.
- [3]
- a) W.F. Degrado, *Adv. Protein Chem.* **39** (1988) 51.
  - b) H. Kessler, *Angew. Chem.* **94** (1982) 509.
  - c) V. J. Hrubby, W. Kazmierski, A.M. Kawasaki und T.O. Matsunaga in *Peptide Pharmaceuticals: Approaches to the Design of Novel Drugs* (Hrsg.: D.J. Ward), Open University Press, Milton Keynes 1991, Kap. 5
  - d) G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.* (**1996**) 117.
  - e) G. Jung, *Angew. Chem.* **104** (1992) 1484.

- [4] A.S. Bommarius, M. Kottenhahn, H. Klenk, K. Drauz, *Microbial Reagents in Organic Synthesis* (1992) 161-174.
- [5] Asta Medica, *German Offen DE* 38.23.590, **1989**.
- [6] H. C. J. Ottenheijm and J. D. M. Herscheid, *Chem. Rev.* **86** (1986) 697.
- [7] H. C. J. Ottenheijm, *Chimia* **39** (1985) 89.
- [8] M. A. Holmes, D. E. Tronrud and B. W. Matthews, *Biochemistry* **22** (1983) 236.
- [9] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, in "*Wirkstoffdesign*" Kap. 28., 504 - 520, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford, (1996).
- [10] B. W. Matthews, *Acc. Chem. Res.* **21** (1988) 333.
- [11] S. J. Endo, *Fermnet. Technol.* **40** (1962) 346.
- [12] D. H. Kim and Y. Jin, *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* **6** (1996) 153.
- [13] a) E. A. Kaczka, C. O. Gitterman, E. L. Dulaney and K. Folkers, *Biochemistry* **1** (1962) 340.  
b) H. T. Shigeura, *J. Biol. Chem.* **238** (1963) 3999.  
c) H. P. Fritz und O. v. Stetten, *Z. Naturforsch.* **28b** (1973) 772.
- [14] A. J. L. Cooper and O. W. Griffith, *J. Biol. Chem.* **254** (1979) 2748.
- [15] R.B. Silverman, in "*Medizinische Chemie*", (Hrsg. J.K. Seydel) Kap. 4. 121-130, VCH Verlag Weinheim, (1995).
- [16] S. Wattanasin, B. R. Boettcher, T. Scallen, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, **7** (1997) 3039-3044.
- [17] a) C. Brown, Ed., *Chirality in Drug Design and Synthesis*, Academic Press, London 1990.  
b) G. Folkers, C.E. Müller und H.J. Roth, *Stereochemie und Arzneistoffe*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996.
- [18] a) B. L. Müller in *Cyanide in Biology* (Hrsg.: B. Vennesland, E. E. Conn, C. J. Knowles, J. Westley and F. Wissing), Academic Press, New York 1981, S. 197.  
b) B. L. Müller and E. E. Conn, *J. Biol. Chem.* **254** (1979) 8575.
- [19] T. Emery and J. B. Neilands, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 1626.
- [20] J. Turkova, O. Mikes and F. Sorm, *Collection Czech. Chem. Commun.* **83** (1962) 591.

- [21] A. J. Birch, R. A. Massy-Westropp and R. W. Rickards, *J. Chem. Soc.*(1956) 3717.
- [22] A. H. Cook and C. A. Slater, *J. Chem. Soc.* (1956) 4133.
- [23] G. A. Snow, *J. Chem. Soc.* (1954) 2588.
- [24] Oxford and Raistrick, *J. Biochem.* **42** (1948) 323.
- [25] O. Neunhoeffer, *Z. Naturforsch.* **25b** (1970) 299.
- [26] a) U. Schmidt, J. Häusler, E. Ohler and H. Poisel, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **37** (1979) 251.  
b) H. C. J. Ottenheijm, R. Plate, J. H. Noordik and J. D. M. Herscheid, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 2147.
- [27] a) J. B. Neilands, *Science* **156** (1967) 1443.  
b) H. Maehr, *Pure Appl. Chem.* **28** (1971) 603.  
c) K. N. Raymond and C. J. Carrano, *Acc. Chem. Res.* **12** (1979) 183.
- [28] K. Umezawa, K. Nakazawa, T. Uemura, Y. Ikeda, S. Kondo, H. Naganawa, N. Kinoshita, H. Hashizume, M. Hamada, T. Takeuchi, S. Ohba, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 1389 - 1392.
- [29] a) K.J. Hale, J. Cai. V.M. Delisser, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 9345 - 9348.  
b) K.J. Hale, J. Cai, G. Williams, *Synlett* (**1998**) 149 - 152.  
c) K.J. Hale, J. Cai, *Chem. Commun.* (**1997**) 2319 - 2320.
- [30] T.A. Smitka, J.B. Deeter, A.H. Hunt, F.P. Mertz, R.M. Ellis, L.D. Boeck, R.C. Yao, *J. Antibiot.*, **41** (1988) 726.
- [31] a) O.D. Hensens, R.P. Borris, L.R. Koupal, C.G. Caldwell, S.A. Currie, A.A. Haidri, C.F. Homnick, S.S. Honeycutt, S.M. Lindenmayer, C.D. Schwartz, B.A. Weissberger, H.B. Woodruff, D.L. Zink, L. Zitano, J.M. Fieldhouse, T. Rollins, M.S. Springer, J.P. Springer, *J. Antibiot.* **44** (1991) 249.  
b) P.L. Durette, I.E. Kopka, T.J. Lanza, J.L. Goulet, J.F. Kinneary, C.G. Caldwell, M.L. Hammond, S.S. Bondy, R.A. Zambias, J. Boger, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2** (1992) 1033.  
c) R.F. Tsuji, M. Uramoto, H. Koshino, N.M. Tsuji, J. Magae, K. Nagai, M. Yamasaki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **56** (1992) 1686.
- [32] R.F. Tsuji, J. Yamakoshi, M. Uramoto, H. Koshino, M. Saito, M. Kikuchi, T. Masada, *Immunopharmacology* **29** (1995) 79.

- [33] a) C.G. Caldwell, K.M. Rupprecht, S.S. Bondy, A.A. Davis, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 2355.  
b) P.L. Durette, F. Baker, P.L. Barker, J. Boger, S.S. Bondy, M.L. Hammond, T.J. Lanza, A.A. Pessolano, C.G. Caldwell, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1237.
- [34] M. H. Seo, Y. Y. Lee and Y. M. Goo, *J. Korean Chem. Soc.* **39** (1995) 489.
- [35] a) T. Kolasa, A. Chimiak, *Tetrahedron* **30** (1974) 3591.  
b) A. H. Cook, C. A. Slater, *J. Chem. Soc.* (1956) 4130.  
c) C. Shin, K. Nanjo, E. Ando and Yoshimura, *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47** (1974) 3109.  
d) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **43** (1975) 428.
- [36] a) T. Polonski, A. Chimiak. *Tetrahedron Lett.* (**1974**) 2453.  
b) *Ibid. Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim.* **27** (1979) 459.
- [37] a) A. Ahmad, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47** (1974) 1819.  
b) B. L. Müller and E. E. Conn and I. J. McFarlane, *Acta Chem. Scand. B* **31** (1977) 343.  
c) J. D. M. Herscheid, H. C. J. Ottenheijm, *Tetrahedron Lett.* (**1978**) 5143.  
d) M. W. Tjihuis, J. D. M. Herscheid and H. C. J. Ottenheijm, *Synthesis* (**1980**) 890.
- [38] C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43** (1970) 3219.
- [39] a) T. Posner, *Justus Liebigs Ann.* **389** (1912) 1.  
b) N. Grossowicz Y. Lichtenstein, *Nature* **191** (1961) 412.  
c) T. F. Emery, *Biochemistry* **2** (1963) 1041.
- [40] a) L. Neelakanten, W. H. Hartung, *J. Org. Chem.* **23** (1958) 964.  
b) W.v. Miller, J. Ploechl, *Chem. Ber.* **26** (1893) 1545.  
c) C. D. Hurd, J. Longfellow, *J. Org. Chem.* **16** (1951) 761.
- [41] S. J. Danishefsky, M. D. Wittmann and R. L. Halcomb, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1981.
- [42] a) R.W. Feenstra, E.H.M. Stokkingreef, A.M. Reichwein, W.B.H. Lousberg, H.C.J. Ottenheijm, *Tetrahedron* **46** (1990) 1745 - 1756.  
b) P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F.L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 2371 - 2374.

- c) G. Grundke, W. Keese, M. Rimpler, *Synthesis* (1987) 1115.
- d) S. Hanessian und R.-Y. Yang, *Synlett* (1995) 633.
- [43] a) W. Oppolzer and O. Tamura, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 991.
- b) W. Oppolzer, O. Tamura und J. Deerberg, *Helv. Chim. Acta* **75** (1992) 1965.
- c) W. Oppolzer, O. Tamura, G. Sunderababa und M. Signer, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 5900.
- e) W. Oppolzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **44** (1996) 612.
- [44] H. Miyabe, C. Ushiro, T. Naito, *Chem. Commun.* (1997) 1789 - 1790.
- [45] L.B. Volodarsky, V.A. Rezikov, V.I. Ovcharenko, in *Synthetic Chemistry of Stable Nitroxides*, CRC Press, Inc.: Boca Raton, Florida, (1994).
- [46] T. J. Stone, T. Buckman, P. L. Nordio, U. M. McConnell, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **54** (1965) 1010.
- [47] J.F.W. Keana, T. Tamura, D.A. McMillen, P.C. Jost, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 4904 - 4912.
- [48] J.F.W. Keana, S.B. Keana, D. Beetham, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 3055 - 3056.
- [49] N. Naik, R. Braslau, *Tetrahedron Report 438*, *Tetrahedron* **54** (1998) 667 - 696.
- [50] J. Hoppe, K.G. Wagner, *Eur. J. Biochem.* **48** (1974) 519 - 525.
- [51] J.M.J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, F. Habashi, D. Schwarzenbach, U. Likic, M. Geoffroy, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 610 - 616.
- [52] a) A. Rassat, P. Rey, *Tetrahedron* **30** (1974) 3315 - 3325.
- b) J.F.W. Keana, L. Lex, J.S. Mann, J.M. May, J.H. Park, S. Pou, V.S. Prabhu, G.M. Rosen, B.J. Sweetman, Y. Wu, *Pure Appl. Chem.* **62** (1990) 201 - 205.
- [53] G.L. Millhauser, *Trends Biochem. Sci.* **17** (1992) 448 - 452.
- [54] a) G. Sosnovsky, *Pure Appl. Chem.* **62** (1990) 289 - 294.
- b) G. Sosnovsky, N.U.M. Rao, *J. Pharm. Sci.* **80** (1991) 693 - 699.
- [55] Siehe Referenz [54a].
- [56] A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H. van Bekkum, *Synthesis* (1996) 1153 - 1174.
- [57] C. Berti, M.J. Perkins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 864 - 865.
- [58] S.D. Rychnovsky, T.L. McLeron, H. Rajapakse, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 1194 - 1195.

- [59]  $S = \ln[(1-C)(1-ee)]/\ln[(1-C)(1+ee)]$ ; ee = enantiomeric excess, Siehe auch dazu H.B. Kagan J.C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **18** (1988) 249 - 330.
- [60] R. Braslau, L.C. Burrill II, L.K. Mahal, T. Wedeking, *Angew. Chem.* **109** (1997) 247 - 249.
- [61] a) A.G. Myers, M. Movassaghi, B. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 6569 - 6572.
- [62] P. Michon, A. Rassat, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2121 - 2124.
- [63] M. Brinkmann, Dissertation, Universität Paderborn 1992.
- [64] C.P. Schickli und D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* (1991) 655.
- [65] A. Vogt, Dissertation, Universität Wuppertal 1995.
- [66] a) M. Matthäus, Diplomarbeit, Universität Wuppertal 1995.  
b) M. Matthäus, laufende Dissertation, Universität Wuppertal.
- [67] A. Grundler, Dissertation, Universität Wuppertal 1997.
- [68] M.G. Hahn, Diplomarbeit, Universität Wuppertal 1996.
- [69] a) D. Döpp und H. Döpp in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie* (Hrsg.: D. Klamann und H. Hagemann) Band E 14b, Teil 2, G. Thieme Verlag Stuttgart 1990.  
b) W. Kliegel und H. Becker, *Chem. Ber.* **110** (1977) 2067.  
c) W. Kliegel und H. Becker, *Chem. Ber.* **110** (1977) 2090.  
d) W. Kliegel, B. Enders und H. Becker, *Chem. Ber.* **116** (1983) 27.  
e) W. Kliegel, B. Enders und H. Becker, *Liebigs Ann. Chem.* (1982) 1712.  
f) R.E. Valters, F. Fülöp und D. Korbonits, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **66** (1996) 1-71.
- [70] Siehe beispielsweise:  
a) J. Einhorn, C. Einhorn, F. Ratajczak, I. Gautier-Luneau und J.-L. Pierre, *J. Org. Chem.*, **62** (1997) 9385.  
b) N. Benfaremo, M. Steenbock, M. Klapper, K. Müllen, V. Enkelmann und K. Cabrera, *Liebigs Ann.*, (1996) 1413.  
c) T.D. Lee und J.F.W. Keana, *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 3237.
- [71] a) Ashby, Becker, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** (1963) 118.  
b) Ashby, Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 4363.
- [72] P. R. Jenkins, *Metallorganische Reagenzien in der Organischen Synthese*,

- (Hrsg.: St. G. Davies, R. G. Compton, J. Evans) VCH Weinheim (1995) S. 5.
- [73] M. Kirschbaum, laufende Dissertation, Universität Wuppertal.
- [74] J. Hammer und A. Macaluso, *Chem. Rev.* **64** (1964) 473.
- [75] a) M. Andonias, J. Anaya, J. Camara, E. Canet, A. Gateau-Olesker, S. D. Gero, M. Grande und J. I. M. Hernando, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* **3** (1993) 2547.  
b) W. K. Hagmann, K. R. Thompson, S. K. Shah, P. E. Finke, B. M. Ashe, H. Weston, A. L. Maycock und J. B. Doherty, *ibid.* **2** (1992) 681.
- [76] G. I. Georg, P. M. Mashava und X. Guan, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 581.
- [77] S. Hünig, *Angew. Chem.* **76** (1964) 400.
- [78] Patent: WO 97/10203, PCT/EP96/03984
- [79] N. N. Greenwood und A. Earnshaw, *Chemie der Elemente*, VCH Verlag Weinheim, 1990.
- [80] Ch. Elschenbroich und A. Salzer, *Organometallchemie*, (Hrsg.: Ch. Elschenbroich, F. Hensel und H. Hopf) B. G. Teubner Verlag Stuttgart 1993.
- [81] a) H. P. Wessel, T. Iversen und D. R. Bundle, *J. Chem. Perkin Trans. I* (1985) 2247.  
b) T. Iversen und D. R. Bundle, *J. C. S. Chem. Comm.* (1981) 1240.  
c) J. D. White, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 1624.  
d) U. Widmer, *Synthesis* (1987) 568.
- [82] M. Yoshida, Y. Morinaga, M. Ueda, N. Kamigata, M. Iyoda, *Chemistry Letters* (1992), 227.
- [83] a) R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **27** (1971) 3575.  
b) G. Hinisch, A. Jentzsch, I. Kirchner, *Tetrahedron Letters* **34** (1978) 619.  
c) F. Minisci, J.B. Hendrickson, C. Wentrup, *Topics in Current Chemistry, in Synthetic Organic Chemistry* Band 62, Springer Verlag Berlin.  
d) F. Minisci, F. Fontana, F. Coppa, Y.M. Yan, *J. Org. Chem.*, **60** (1995) 5430.
- [84] a) C.W. Whitehead, J.J. Traverso, H.R. Sullivan, F.J. Marshall, *J. Org. Chem.*, **26** (1961) 2814.  
b) E. Cohen, B. Klarberg, J.R. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.*, **82** (1960) 2731.
- [85] K. Harada und T. Munegumi in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. Trost und I. Fleming), Pergamon Press, Oxford 1991, Vol. 8, S. 139ff.

- [86] a) D. Schipper, *J. Antibiot.* **36** (1983) 1076.  
b) S. Matsunaga, N. Fusetani, S. Konosu, *J. Nat. Prod.* **48** (1985) 236.  
c) N. K. Gulavita, S. P. Gunasekera, S. A. Pomponi, E. V. Robison, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1767.  
d) N. Fusetani, S. Matsunaga, *Chem. Rev.* **93** (1993) 1793  
e) T. Hamada, T. Sugawara, N. Fusetani, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 609.  
f) T. Hamada, T. Sugawara, N. Fusetani, S. Matsunaga, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 719.
- [87] K. Drauz, A.S. Bommarius, M. Kottenhahn, M. Schwarm und K. Stingl, *Chiral USA '96*.
- [88] a) K.F. McClure und M.Z. Axt, *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* **8** (1998) 143.  
b) R.J. Andersen und J.E. Coleman, *Tetrahedron Letters* **38** (1997) 317.  
c) P.S. Dragovich et al., *J. Med. Chem.* **41** (1998) 2819.  
d) F.M. Martin et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* **8** (1998) 1359.  
e) S. Hanessian, A. Griffin und P.V. Devasthale, *Bioorganic & Medicinal Chem. Letters* **7** (1997) 3119.  
f) S.R. LaPlante, D.R. Cameron, N. Aubry, P.R. Bonneau, R. Déziel, C. Grand-Maître, W.W. Oglivie und S.H. Kawai, *Angew. Chem.* **110** (1998) 2858.
- [89] a) U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, *Synthesis* (1982) 861.  
b) J.R. Gage, D.A. Evans, *Org. Synth.* **68** (1989), 77.  
c) D.A. Evans, K.T. Chapman, D.T. Hung, A.T. Kawaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1184.  
d) T.D. Nelson, A.I. Meyers, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 2655.  
e) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2195.  
f) A.S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher und K. Drauz, *Tetrahedron Asymmetry* **6** (1995) 2851.
- [90] H. Waldmann, G. Schimdt, H. Henke und M. Burkard, *Angew. Chem.* **107** (1995) 2608.

- [91] W.M. Whaley, T.R. Govindachari, *Organic Reactions*, Vol. 6, Wiley, New York, (1951), S. 151 - 206.
- [92] U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* **109** (1983), 66 - 84.
- [93] D.A. Evans, T.C. Britton, R.L. Dorow, J.F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 6395.
- [94] W. Oppolzer, R. Moretti, *Helv. Chim. Acta* **69** (1986) 1923.
- [95] D. Seebach, D.D. Müller, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 949.
- [96] A.G. Myers, J.L. Gleason, T. Yoon und D.W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 656.
- [97] a) H. Kunz, W. Pfrengle, W. Sager, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 4109.  
b) H. Kunz, W. Pfrengle, *Tetrahedron* **44** (1988) 5487.
- [98] E.J. Corey, J.O. Link, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 1906.
- [99] A.S. Bommarius, K. Drauz, G. Krix, M.-R. Kula, M. Schwarm, (Degussa), *Pat. Appl.*, DE 44 25 067.3, (1994)
- [100] a) H. Schütte, J. Flossdorf, H. Sahn, M.-R. Kula, *Eur. J. Biochem.* **98** (1976) 151.  
b) M.-R. Kula, C. Wandrey, *Meth. Enzymol.* **136** (1988) 34.
- [101] H.-J. Altenbach, M. Kirschbaum, M. Matthäus, M.G. Hahn, A. Hermann, A. Vogt, (Degussa) *Pat. Appl.*, DE (1998). 198338538
- [102] Die Untersuchung wurde bei der Degussa AG in Hanau durchgeführt.
- [103] H. H. Lau, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* (1981) 1378.
- [104] T. Kolasa, S. K. Sharma, und M. J. Miller, *Tetrahedron* **44** (1988) 5440.
- [105] R.F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, New York (1985).
- [106] M. A. Schwartz und X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992), 1689.
- [107] D.St.C. Black, V.M. Clark, B.G. Odell und L. Todd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1976) 1944.
- [108] T. Daub, laufende Dissertation, Universität Wuppertal.
- [109] a) M. Lobell, Dissertation D-468, Wuppertal 1994.  
b) M.P. Schneider, M. Lobell, *J. Chromatogr.* **663** (1993) 287.
- [110] a) W.N. Speckamp, E.C. Roos, M.C. López, M.A. Brook und H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 3259.  
b) P. Balaram, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2** (1992), 845.  
c) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **105** (1993) 1303.

- d) K. Kurgess, K.-K. Ho, B. Pal, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 3808.
- e) M.P. Paradisi, I. Torrini, G.P. Zecchini, G. Lucente, E. Gavuzza, F. Mazza, G. Pochetti, *Tetrahedron* **51** (1995) 2379.
- f) H. Cheng, P. Keitz, J.B. Jones, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7671.
- g) U. Koert, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **43** (1995) 347.
- [111] a) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, (1989).
- b) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **103** (1991) 271.
- c) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* **55** (1983) 1799.
- d) A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* (1995) 217.
- e) T. Wirth, *Angew. Chem.* **109** (1997) 235.
- [112] a) D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 482.
- b) D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **70** (1987) 102.
- [113] A. Studer und D. Seebach, *Liebigs Ann.* (1995) 217.
- [114] a) A. Ahmad, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47** (1974) 1819.
- b) B. L. Müller and E. E. Conn and I. J. McFarlane, *Acta Chem. Scand. B* **31** (1977) 343.
- c) J. D. M. Herscheid, H. C. J. Ottenheijm, *Tetrahedron Lett.* (1978) 5143.
- d) M. W. Tjihuis, J. D. M. Herscheid and H. C. J. Ottenheijm, *Synthesis* (1980) 890.
- [115] M. Akiyama, M. Hasegawa, H. Takeuchi und K. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* (1979) 2599.
- [116] a) T. Sasaki, K. Mori, M. Ohno, *Synthesis* (1985), 280.
- b) A. Chimiak, T. Polonaski, *J. Prakt. Chem.* **322** (1980) 669.
- c) R.E. Steiger, *J. Biol. Chem.*, **153** (1944) 691.
- d) J.D.M. Herscheid, H.P.H. Scholten, M.W. Tjihuis, H.C.J. Ottenheijm, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **100** (1981) 73.
- e) O. Exner, B. Kakac, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **25** (1960) 1960.
- [117] T. Kolasa, A. Chimiak, *Tetrahedron* **33** (1977) 3285.
- [118] W. B. Lutz, *J. Org. Chem.* **36** (1971) 3835.
- [119] a) S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provelenghiou, *Tetrahedron Lett.* (1976) 3535.

- b) K. Kanai, I. Sakamoto, S. Ogawa, and T. Suami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **60** (1987) 1529.
- [120] E. Grochowowski, J. Jurczak, *Synthesis* (1976) 682.
- [121] D. Geffken, *Chem. Ber.* **119** (1986) 744.
- [122] a) G.R. Pettit, B. Green, T.R. Kasturi und U.R. Ghatak, *Tetrahedron* **18** (1962) 953.  
b) G.R. Pettit, W.J. Bowyer, *J. Org. Chem.* **25** (1960) 84.  
c) G.R. Pettit, D.M. Piatak, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 2127.
- [123] S. Wolff, A. Smith and W.C. Agosta, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 1607.
- [124] H.C. Brown, S. Narasimhan und Y.M. Choi, *Synthesis* (1981) 996.
- [125] a) H.C. Brown, Y.M. Choi und S. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 3153.  
b) C.F. Lane, *Chem. Rev.* **76** (1976) 773.  
c) S. Krishnamurthy, *Tetrahedron Letters* **23** (1982) 3315.
- [126] K. Drauz, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 3569.
- [127] E.J. Corey, C.J. Helal, *Angew. Chem.* **110**, (1998) 2092.
- [128] D. Stralla, laufende Dissertation, Universität Wuppertal.
- [129] H. B. Stegemann, in *Untersuchungsmethoden in der Chemie*, (Hrsg.: H. Naumer und W. Heller) G. Thieme Verlag Stuttgart (1990) S. 159.
- [130] a) H. G. Aurich, *Can. J. Chem.* **60** (1982) 1414.  
b) C. P. Sar, T. Kalai, N. M. Baracz, G. Jerkovich und K. Hideg, *Synthetic Communications* **25** (1995) 2929.
- [131] a) Hrsg.: D. Klamann und H. Hagemann) Band E 16a, Teil 1, in Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1990.  
b) E. Grochowowski, J. Jurczak, *Synthesis* (1976) 682.  
c) *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*, Volume 2, Edited by I. O. Sutherland (1979).  
d) L. A. Carpino, C. A. Giza und B. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 955.  
e) F. D. King, D. R. M. Walton, *Synthesis* (1975) 788.  
f) T. W. Green, P. M. G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. Aufl. Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., New York 1991.
- [132] a) E.G: Rozantsev, V.D. Sholle, *Synthesis*, (1971) 190.  
b) A.R. Forrester, J.M. Hay, R.H. Thomson, *Organic chemistry of stable free radicals*, S. 185, London und New York: Academic Press 1968.

- [133] a) B. Tieke, *Makromolekulare Chemie*, VCH-Weinheim (1997).  
b) H.-G. Elias, *Makromoleküle*, Band 1, 5. Auflage, Hüthig & Wepf Verlag  
Basel - Heidelberg - New York (1990).
- [134] a) H. Sinn, W. Kaminsky, *Adv. Organomet. Chem.* **18** (1980) 99.  
b) R.F. Jordan, *J. Chem. Ed.* **65** (1988) 285.  
c) H.-H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. Waymouth,  
*Angew. Chem.* **107** (1995) 1255.
- [135] a) G. Moad, E. Rizzardo, D.H. Solomon, *Macromolecules* **15** (1982) 909.  
b) D.H. Solemon, E. Rizzardo, P. Cacioli, *U.S. Patent 4,581,429, March 27,*  
(1985).
- [136] M.K. Georges, R.P.N. Veregin, P.M. Kazmaier, G.K. Hamer,  
*Macromolecules* **26** (1993) 2987.
- [137] a) E. Malmström, R.D. Miller und C.J. Hawker, *Tetrahedron* **53** (1997)  
15225.  
b) T.J. Connolly, J.C. Scaiano, *Tetrahedron Letters* **38** (1997) 1133.
- [138] D.J. Gravert, K.D. Janda, *Tetrahedron Letters* **39** (1998) 1513.
- [139] T. Takeda, R. Sasaki, S. Yamauchi und T. Fujiwara, *Tetrahedron* **53** (1998)  
557.
- [140] V.A. Golubev, E.G. Rozantsev, M.B. Neiman, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser.*  
*Khim.*, (1965) 1927; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* (**1965**) 1898.
- [141] B.J. Ganem, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 1998.
- [142] J.A. Cella, J.A. Kelley, E.F. Kenehan, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 1860.
- [143] a) M.F. Semmelhack, C.S. Chou, D.A. Cortés, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983)  
4492.  
b) M. F. Semmelhack, C.R. Schmid, D.A. Cortés, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986)  
1119.
- [144] Z. Ma, J.M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 6110.
- [145] A.E.J. de Nooy, A.C. Besemer, H. van Bekkum, *Tetrahedron* **51** (1995) 8023.
- [146] Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, F. Kurashima, J. Anzai, T. Osa und  
J.M. Bobbitt, *Chem. Commun.* (**1996**) 2745.
- [147] S. Chou, J.A. Nelson und T.A. Spencer, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2356.