

**Neue asymmetrische Aminosäuresynthesen auf Basis von
Menthon als chiraalem Auxiliär**

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

**von
Michael Kirschbaum
aus Düren
1999**

Für Petra

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Eingereicht am:

26. Januar 1999

Tag der mündlichen Prüfung:

25. März 1999

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1996 bis Januar 1999 am Institut für Organische Chemie des Fachbereichs 9, Chemie der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung, die intensive Betreuung sowie für die gewährten Freiheiten bei der Durchführung dieser Arbeit. Zahlreiche Ratschläge und Gespräche waren mir eine große Hilfe.

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

Desweiteren möchte ich allen danken, die durch Aufnahme von Spektren und Chromatogrammen oder Durchführung von Analysen zu dieser Arbeit beigetragen haben: Frau J. Köster, Frau I. Moeller, Frau A. Kessler, Frau B. Pongratz, Herrn Dr. C. M. Weisshuhn, Herrn J. Dönecke und Herrn R. Radon.

Weiterhin möchte ich folgenden Personen besonders danken: Herrn Prof. Dr. D. J. Brauer für die Erstellung der Röntgenstrukturanalysen, Herrn Prof. Dr. Eujen für die ^{19}F -entkoppelten ^{13}C -NMR-Messungen, Herrn Dr. Korth und der Universität GH Essen für die ESR-Messungen und Simulationen, Frau Dr. A. Vogt und der Degussa AG für die gaschromatographischen ee-Wert-Bestimmungen und für das gezeigte Interesse an dieser Arbeit, Herrn J. Schlösser für die Weiterentwicklung der OPA-Methode zur Bestimmung der Enantiomerenreinheiten von Aminosäuremethylenamiden sowie Herrn Dr. M. Roggel, Frau S. Nordhoff und Frau P. Titze für die schnelle Korrektur der Rohfassungen.

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, in der diese Arbeit entstanden ist. In diesem Zusammenhang möchte ich besonders meine Laborkollegen Jörg Lüttschwager und Michael Hahn erwähnen, die durch ein kreatives Chaos sowie durch Rat und Tat zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen Studenten, die im Rahmen ihrer Praktika für mich tätig waren, möchte ich ebenfalls danken.

Abstract:

In this work the synthesis of amino acids by using the chiral Menthylidenemethylimidazolidinon as a building block was investigated. The interest was focused on the development of new substitution methods.

As an alternative to the well known glycine anion and cation equivalents it was possible to generate a glycine radical equivalent based on the α -selenyl-MMI. However this MMI-radical adds to different alkenes only in poor yield and with poor diastereoselectivity.

It could be demonstrated, however, that the addition of radicals to the MMI-nitrone is a much more useful tool in the synthesis of substituted MMI-derivates. Several radical generation methods were tested and it was possible to open up new accesses to substituted MMI-nitrones. It could be shown that only nucleophilic radicals are able to add to the electron difficient nitrone, electrophilic radicals did not lead to addition products.

Furthermore a radical addition leading to the MMI-hydroxylamines in good yield and excellent diastereoselectivity was developed. Based on this method, which was described for the first time, the synthesis of enantiomeric pure *tert*-leucinmethylamide in good overall yields was possible.

Another efficient method which led to substituted MMI-nitrones was found in the HECK-reaction. The MMI-nitrone reacts under palladium catalysis with aryl and suitable alkyl halides in good yields, leading to the first example of the HECK-reaction of nitrones.

The substituted MMI-nitrones were used to generate enantiomerically pure D- α -aryl glycine methylamides (ee > 95 %) and disubstituted D- α -aryl- α -methyl amino acids (ee >99 %).

Using the enantiomeric *ent*-MMI building block based on (+)-menthone the L-forms of the amino acids and the amino acid methylamides were accessible, too.

INHALTSVERZEICHNIS:

I EINLEITUNG:	1
I.1 Bedeutung von Aminosäuren	1
I.2 Darstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren	5
I.3 Asymmetrische Synthese von Aminosäuren	6
II AUFGABENSTELLUNG:	11
III DURCHFÜHRUNG:	15
III.1 Etablierung eines Glycinradikaläquivalents auf Basis des MMI-Systems	15
III.1.1 Untersuchungen zur Darstellung verschiedener Glycinradikaläquivalente	16
III.1.1.1 Untersuchungen zur Darstellung von α -Halogen-Formyl-MMI-Derivaten	17
III.1.1.2 Untersuchungen zur Darstellung von α -Selenyl-MMI-Derivaten	19
III.1.2 Radikalische Additionen an Alkene	20
III.1.2.1 Addition am Allyltributylstannan	20
III.1.2.2 Addition an Acrylnitril	23
III.2 Radikalische Substitutionen und radikalische Additionen am MMI-Nitron 3	27
III.2.1 Photochemische Radikalgenerierung	29
III.2.2 Radikalgenerierung mittels Radikalstartreagenzien	31
III.2.3 Radikalgenerierung unter oxidativen Bedingungen	35
III.2.4 Reduktive Radikalgenerierung	40
III.2.5 Radikalische Additionen am MMI-Nitron 3	41
III.2.6 Mechanistische Betrachtung der Radikalreaktionen am MMI-Nitron 3	43
III.2.7 Anwendung der radikalischen Addition: Synthese von <i>tert</i> -Leucinmethyramid	48
III.2.8 Untersuchungen zur Einführung perfluorierter Alkylreste am MMI-Nitron 3	57
III.2.9 Untersuchung zur Darstellung des iodierten MMI-Nitrones 15:	66

III.3 Entwicklung alternativer Methoden zur Substitution des MMI-Nitrons 3	69
III.3.1 Metallorganische katalytische Methoden: Untersuchungen zur Etablierung der HECK-Reaktion am MMI-Nitron 3	69
III.3.2 Untersuchungen zur Addition von Arinen und Alkinen am MMI-Nitron 3	80
III.3.3 Untersuchungen zur elektrophilen aromatischen Substitution: Das MMI-Nitron als Elektrophil	86
III.4 Nutzung der neuen Substitutionsverfahren zur Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren und Aminosäurederivate	89
III.4.1 Untersuchungen zur Freisetzung von enantiomerenreinen α -monosubstituierten aromatischen Aminosäurederivaten	90
III.4.2 Untersuchungen zur Freisetzung von enantiomerenreinen α,α -disubstituierten aromatischen Aminosäurederivaten	97
IV ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK:	103
V EXPERIMENTELLER TEIL:	110
V.1 Allgemeine Angaben	110
V.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Aminosäuren:	113
V.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen	115
V.4 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 3	117
VI ANHANG:	235
VII LITERATUR:	240

I Einleitung:

1.1 Bedeutung von Aminosäuren

Aminosäuren gehören zu den bedeutendsten Stoffklassen in der Natur. Daher ist es nicht verwunderlich, daß Aminosäuren auf großes Interesse sowohl in der Medizin und Biologie als auch in der Chemie und Biochemie treffen.

Die überragende Stellung der Aminosäuren als Bausteine des Lebens beruht auf ihrer Fähigkeit, Makromoleküle (Proteine bzw. Peptide) zu bilden. Die Natur schuf aus zumeist nur 20, den sogenannten proteinogenen, Aminosäuren eine schier unvorstellbare Vielfalt an Verbindungen. Ihre einzigartigen dreidimensionalen Strukturen ermöglichen es den Proteinen, die verschiedensten Funktionen und Eigenschaften innerhalb und zuweilen auch außerhalb der Organismen zu erfüllen. So fungieren Proteine zum Beispiel als Enzyme, Hormone, Antibiotika, Rezeptoren und Neurotransmitter, um nur einige wenige ihrer Aufgaben zu nennen.¹

Zusätzlich zu den in Form von Proteinen gebundenen Aminosäuren verfügt der lebende Organismus jedoch auch über ein ständiges Reservoir an freien Aminosäuren (Aminosäurepool), welche selbst eine wichtige Rolle in unzähligen biologischen Prozessen wie z. B. in der Nukleotid- oder Porphyrinsynthese spielen. Da nicht auf alle einzelnen Funktionen und auf die daraus resultierenden Anwendungen (z. B. als Futtermittel oder Kosmetika) näher eingegangen werden kann, sei an dieser Stelle auf die Vielzahl von Artikeln und Reviews zu diesen Thema verwiesen².

Neben den 20 proteinogenen Aminosäuren, welche alle α -L-Aminosäuren sind, konnte eine Vielzahl von nichtproteinogenen Aminosäuren isoliert werden.¹ Ergänzt werden diese durch die unnatürlichen, d. h. rein synthetisch hergestellten, Aminosäuren.³

Einige dieser ungewöhnlichen Aminosäuren zeigten in biologischen Untersuchungen interessante Eigenschaften, welche eine direkte Nutzung in der Medizin oder Agrochemie möglich macht (Abb. I-1).⁴

¹Bis 1994 konnten bereits über zweitausend Aminosäuren isoliert werden und die Zahl steigt ständig weiter an.

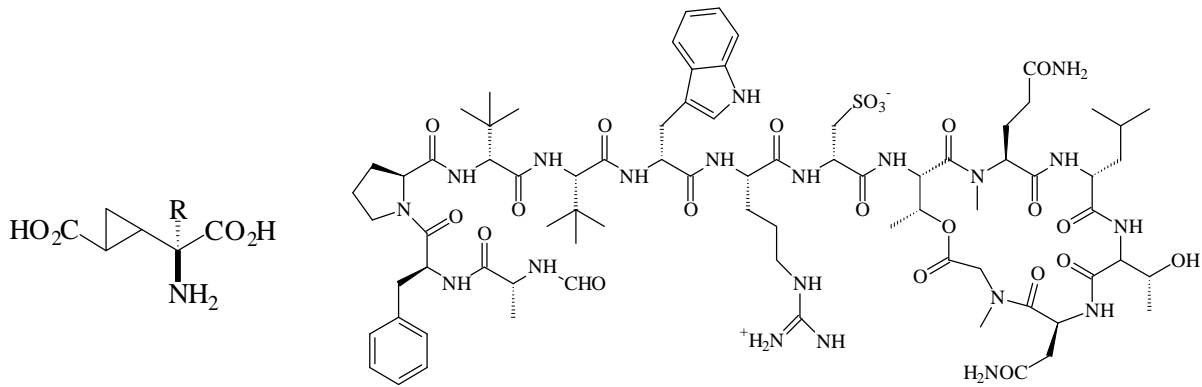


Abb. I-1 :

Die 2-Amino-2-carboxycyclopropylglycine (links) stellen eine neue Klasse potenter und selektiver Antagonisten für Glutamatrezeptoren dar.⁵

Das rechts abgebildete Discodermin A, welches aus *Discodermia kiiensis* isoliert werden konnte, soll als Beispiel für natürlich vorkommende Peptide mit nichtproteinogenen Aminosäuren dienen. Discodermin A hemmt die Phospholipase A₂ sowie die tumorfördernde Wirkung von Okadainsäure.⁶

Von größerem Interesse ist jedoch der Einsatz dieser Aminosäuren im Bereich der Peptidmimetika.⁷ Durch ihre Bedeutung in allen Organismen (s. o.) stellen Proteine und Peptide prinzipiell ideale (z. B. pharmazeutische) Wirkstoffe dar. Praktisch besitzen Medikamente auf Proteinbasis jedoch nur eine geringe Bedeutung. Dieses ist hauptsächlich auf die schnelle Metabolisierung, besonders körperfremder Proteine, zurückzuführen. Die geringe Bioverfügbarkeit und eine zu geringe Resorption nach oraler Indikation stellen weitere Punkte dar, weshalb ein Einsatz von Proteinen und Peptiden meistens nicht sinnvoll erscheint.

Eine Lösung dieser Probleme stellen die Peptidmimetika dar, welche entweder die Peptide auf der Rezeptorebene imitieren (Agonisten) oder den Rezeptor eines Proteins blockieren (Antagonisten).

Die Suche nach solchen Mimics wird durch die Tatsache begünstigt, daß das aktive Zentrum eines Peptids zumeist nur aus 4 bis 8 Aminosäureeinheiten besteht. Die Nachahmung dieser Minimalsequenz ist die vordringliche Aufgabe beim Design solcher Mimetica (Abb. I-2). Die räumliche Anordnung der einzelnen Funktionalitäten, welche im Peptid oder Protein durch die tertiäre Struktur vorgegeben ist, spielt hierbei eine maßgebliche Rolle.

Insbesondere hier finden nichtproteinogene Aminosäuren Anwendung, da man durch ihren gezielten Einsatz die Struktur des verkürzten Peptids gut beeinflussen kann. In besonderem Maße gilt dies für den Einsatz von disubstituierten Aminosäuren, welche durch ihren größeren

räumlichen Anspruch die konformative Vielfalt des Mimics einschränken. Gleichzeitig bewirkt die Verwendung von nichtproteinogenen Aminosäuren eine höhere metabolische Stabilität, da Proteasen oftmals auf die proteinogenen Aminosäuren spezialisiert sind.

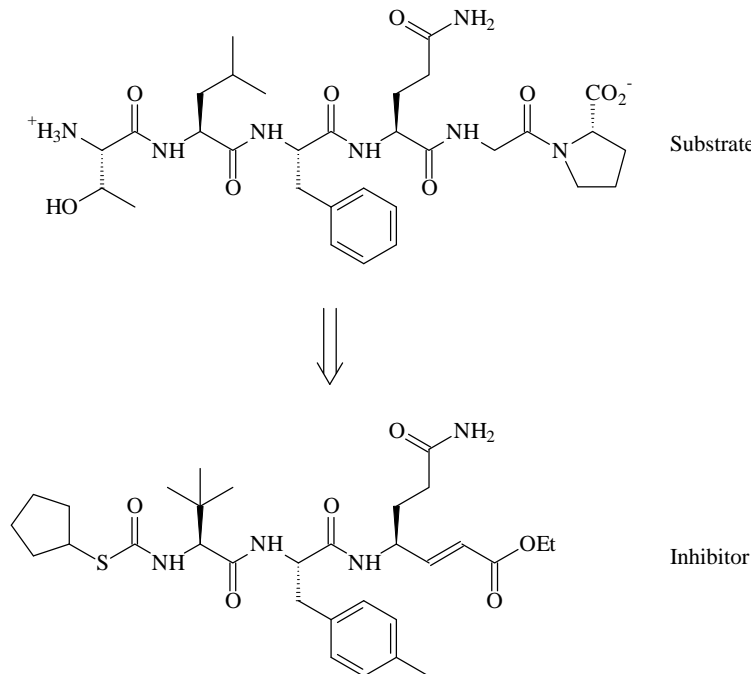
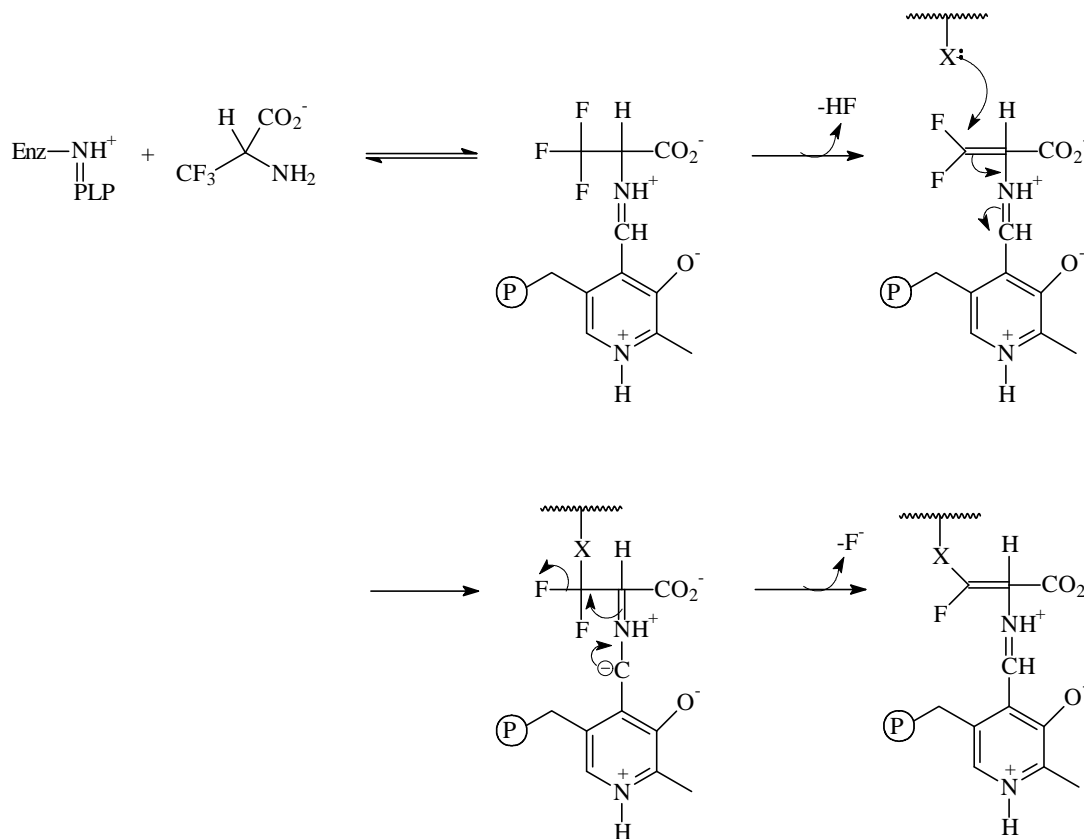


Abb. I-2 :

Auf Basis des Substrats der menschlichen Rhinovirus-(HRV)-Protease konnte durch Einführung von nichtproteinogenen Aminosäuren ein effizienter irreversibler Inhibitor des Enzyms gewonnen werden. Die Irreversibilität wird durch die Einführung eines terminalen Michael-Akzeptors erreicht.⁸

Der Einsatz von speziell funktionalisierten Aminosäuren ermöglicht desweiteren eine gezielte und reversible Inhibition von Enzymen und Rezeptoren. Trifluoralanin inaktiviert beispielsweise eine Gruppe von pyridoxalphosphat-(PLP)-abhängigen bakteriellen Enzymen, welche die Racemisierung von Alanin bewirken. Das so generierte D-Alanin benötigen die Bakterien für den Aufbau ihrer Zellwände.

Der Mechanismus dieser irreversiblen Inhibition konnte von FARACI und WALSH aufgeklärt werden (Abb. I-3).⁹ Daß fluorierte Aminosäuren allgemein effiziente Werkzeuge zur bleibenden Blockierung von Proteinen darstellen, zeigen zum Beispiel die Arbeiten von SILVERMAN, welcher den Mechanismus der Inaktivierung von γ -Aminobuttersäure-Aminotransferase durch 4-Amino-5-fluor-5-hexensäure aufklären konnte.¹⁰

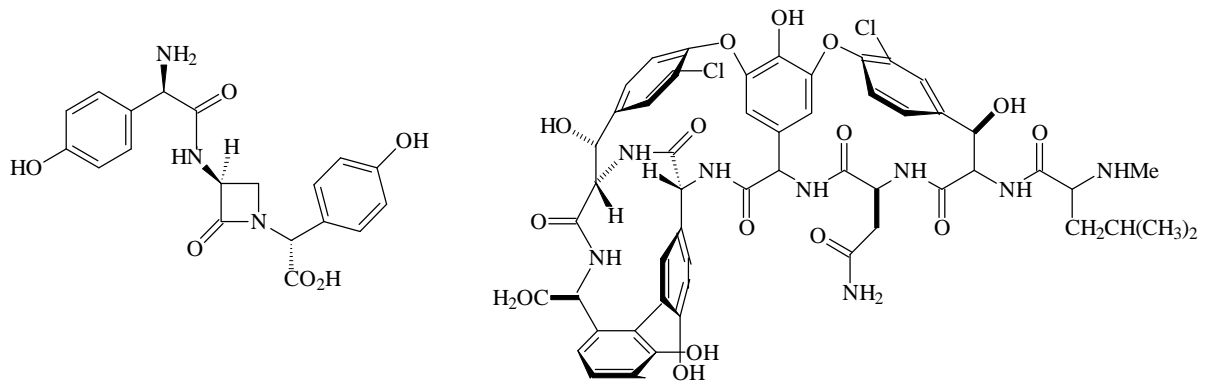
**Abb. I-3 :**

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

Fluorierte Aminosäuren haben zudem in den letzten Jahren vermehrt Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da bei ihnen antibakterielle, antihypertensive, cancerostatische und cytotoxische Eigenschaften nachgewiesen werden konnten.¹¹

Eine weitere Quelle pharmakologisch interessanter Wirkstoffe, die in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat, stellt die Isolierung von Naturstoffen aus allen Arten von Organismen dar¹¹. Eine Vielzahl dieser neuen Leitstrukturen beinhalten als Bausteine nicht proteinogene Aminosäuren. Ein Beispiel hierfür sind die Glycopeptid-Antibiotika, zu denen das Norcardicin G oder das Vancomycin zählen (Abb. I-4).¹²

¹¹Die Vertreter dieser Gruppe, die wohl das größte Aufsehen in der neueren Literatur erregt haben, stellen das Taxol bzw. die Epothilone dar.

**Abb. I-4 :**

Das Norcardicin G (links) und Vancomycin (rechts, hier sind die Agylcone dargestellt) stellen Prototypen einer großen Familie von Antibiotika dar. Das Vancomycin insbesondere gilt heute in der klinischen Behandlung als das „Mittel des letzten Ausweges“ gegen multiresistente Erreger.

Die Totalsynthese von Vancomycin gelang erst vor wenigen Monaten zeitgleich in den Arbeitskreisen von EVANS und NICOLAOU.¹³ Die hierzu benötigten Aminosäuren mußten nach neuen eigens entwickelten Synthesewegen dargestellt werden, da kein allgemein praktikabler Syntheseweg zur Verfügung stand. Hierin kommt zum Ausdruck, daß heute immer noch ein immenser Bedarf an neuen leistungsfähigen Aminosäuresynthesen besteht, obwohl bereits zahlreiche Verfahren in der Literatur beschrieben wurden und ständig neue Syntheserouten hinzukommen.

1.2 Darstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren

Zur Darstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung. Diese lassen sich grob in sechs Klassen unterscheiden:

- Extraktion von Proteinhydrolysaten
- Fermentation
- enzymatische Methoden
- chemische Synthese mit anschließender Racematspaltung
- Chiral-Pool-Synthese
- asymmetrische Synthese

Welche dieser Methoden im Einzelfall den günstigsten Zugang zum gewünschten Produkt darstellt, hängt von der zu generierenden Aminosäure selbst ab. Zumeist bestimmen technische und wirtschaftliche Aspekte die Wahl des Verfahrens.

Allgemein kann jedoch festgestellt werden, daß in der technischen Produktion von Aminosäuren die Fermentation, die chemische Synthese mit anschließender Racematspaltung sowie in den letzten Jahren vermehrt die enzymatischen Methoden angewendet werden.

Die asymmetrische Synthese findet nur vereinzelt Anwendung, wenn es um die industrielle Darstellung von Aminosäuren geht. Als „Paradebeispiel“ eines solchen asymmetrischen Syntheseverfahrens gilt der Monsanto-Prozeß für die Herstellung von L-DOPA mittels asymmetrischer Hydrierung.

Im Rahmen der Darstellung geringer Mengen spezieller Aminosäuren hingegen stellt die asymmetrische Synthese heute durchaus ein konkurrenzfähiges Verfahren dar. Da man ausgehend von zumeist nur einem Basisbaustein eine Vielzahl verschiedener enantiomerenreiner Aminosäuren synthetisieren kann, erweist sich die asymmetrische Synthese vor allem im Rahmen der Erstellung von (Peptid-) Bibliotheken sowie bei der Optimierung von Wirkstoffen von besonderem Nutzen.

1.3 Asymmetrische Synthese von Aminosäuren

Die Vielzahl der bekannten asymmetrischen Synthesen von Aminosäuren machen es unmöglich, alle vorzustellen.¹⁴ Daher sollen im Anschluß nur die Grundprinzipien der bedeutendsten Methoden kurz erläutert werden, welche im direkten Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen.^{III}

Ein wichtiges Verfahren der asymmetrischen Aminosäuresynthese, die asymmetrische katalytische Hydrierung, ist bereits erwähnt worden. Hierbei wird eine Doppelbindung mit Hilfe eines chiral modifiziertem Wilkinson-Katalysators enantioselektiv reduziert. Als Substrate finden bevorzugt die gut zugänglichen α,β -Dehydroaminosäuren Verwendung.¹⁵ Die Modifikation des Rh(I)-Katalysators erfolgt in der Regel mittels chiraler

^{III} In diesem Zusammenhang sei auf die Übersichtsartikel von DUTHALER und WILLIAMS verwiesen.¹⁴

Phosphorliganden. Diese Methode eignet sich vorzüglich zur Darstellung von Aryl-, Furyl- sowie von Thienylalaninen in hohen Enantiomerenreinheiten.¹⁶

Neben der asymmetrischen Hydrierung wurde eine Vielzahl weiterer enantioselektiver Methoden beschrieben, welche sich jedoch entweder als zu spezifisch oder als nicht enantioselektiv genug erwiesen, um größere Bedeutung zu erlangen.

Als geeigneter haben sich substratkontrollierte asymmetrische Synthesen herausgestellt. Mit Hilfe verschiedener chiraler Auxiliare gelang es, sowohl Glycinanionen- als auch Glycinkationenäquivalente zu generieren (Abb. I-5).

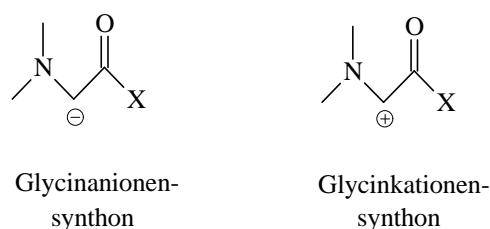


Abb. I-5

Bereits 1981 entwickelte SCHÖLLKOPF die Bislactimether-Methode, welche lange Zeit als konkurrenzlos galt, was ihre Diastereoselektivität und Variabilität betrifft.¹⁷ Als chirales Auxiliar finden enantiomerenreine Aminosäuren (Valin oder Tle) Verwendung, welche mit Glycin zum Diketopiperazin kondensiert werden. Durch anschließende *O*-Alkylierung wird der Bislactimether gebildet, welchen man mit einer starken Base deprotoniert. Das so gebildete Enolat kann mit einer breiten Palette von Elektrophilen (z. B. Alkylhalogeniden) umgesetzt werden. Anschließend Hydrolyse und Abtrennung des Auxiliars führen zu den enantiomerenreinen Aminosäuren (Abb. I-6).

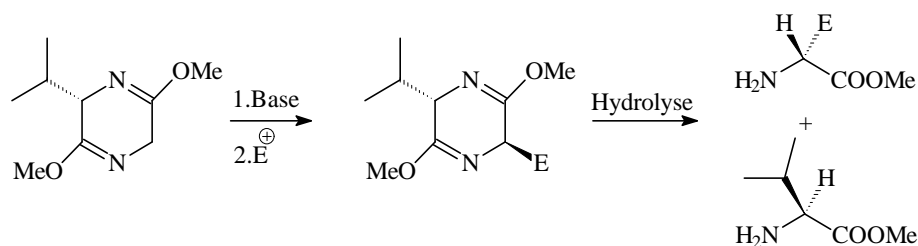


Abb. I-6 :

Aminosäuresynthese nach SCHÖLLKOPF

SEEBACH entwickelte 1986 durch Acetalisierung von Pivaldehyd mit Glycinmethyramid das 2-*tert*-Butylmethylimidazolidin-4-on-(BMI)-System.¹⁸ Das gebildete *N,N*-Acetal fällt hierbei zunächst racemisch an. Die enantiomerenreinen Verbindungen erhält man nur über den Umweg der diastereomeren Mandelsäuresalze und anschließender Kristallisation. Nach Boc-Schützung der freien Aminofunktion kann wiederum mit Base das Enolat gebildet werden, welches mit Elektrophilen umgesetzt wird. Nach saurer Hydrolyse können die enantiomerenreinen Aminosäuren isoliert werden (Abb. I-7).

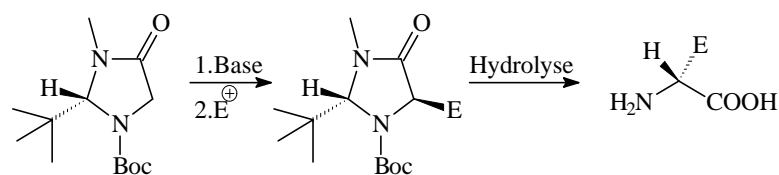


Abb. I-7 :

Aminosäuresynthese nach SEEBACH

Weitere interessante chirale Glycinbausteine wurden unter anderem von WILLIAMS (1988)¹⁹ und MYERS (1996)²⁰ eingeführt (Abb. I-8). Alle diese Methoden basieren auf der Reaktion chiraler Enolate mit Elektrophilen. Die Diastereoselektivitäten der Verfahren sind zumeist sehr gut, woraus hohe Enantiomerenreinheiten der freigesetzten Aminosäuren folgen, wobei sowohl L- und D- als auch α,α -disubstituierte Aminosäuren zugänglich sind.

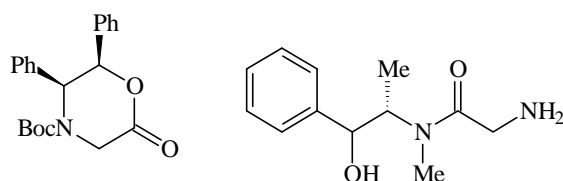


Abb. I-8 :

Chirale Glycinanionenäquivalente nach WILLIAMS (links) und MYERS (rechts)

Die Methoden eignen sich gut bei Gebrauch primärer Alkylhalogenide als Elektrophile. Sekundäre Alkylhalogenide führen weniger häufig zu akzeptablen Ausbeuten, während die Verfahren sich nicht zur Einführung tertiärer Alkylgruppen eignen.

Neben den Glycinanionäquivalenten stellen die Glycinkationäquivalente eine weitere Möglichkeit der asymmetrischen Aminosäuresynthese dar. Basierend auf den vorgestellten Bausteinen von SEEBACH und WILLIAMS gelangt man zu chiralen

Glycinkationäquivalenten durch Halogenierung in α -Position der Aminosäure (Abb. I-9). Anschließend kann in einer Substitutionsreaktion das Halogen gegen ein beliebiges Nukleophil ausgetauscht werden.

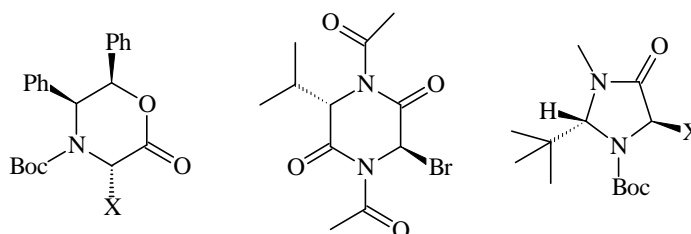


Abb. I-9 :

Chirale Glycinkationenäquivalente nach WILLIAMS²¹ (links), BADRAN²² (Mitte) und SEEBACH²³ (rechts)

Die Überführung von Aminosäuren in chirale Imine und Nitronen stellt ebenfalls einen gangbaren Weg zu Glycinkationenäquivalenten dar (Abb. I-10). Eine Addition von metallorganischen Reagenzien erfolgt in den meisten Fällen hochdiastereoselektiv, und nach Abspaltung des chiralen Auxiliars erhält man die enantiomerenreinen Aminosäuren. Im Vergleich zu den Glycinanionenäquivalenten haben die Kationenäquivalente aber bisher deutlich weniger Beachtung erfahren.

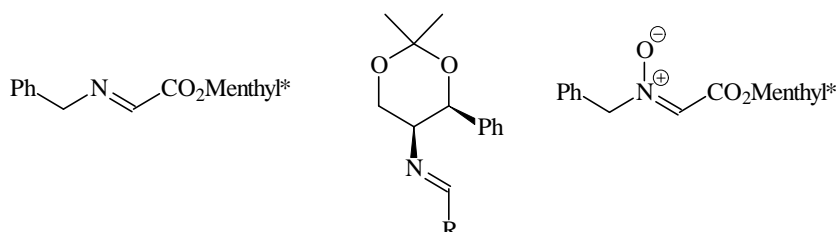
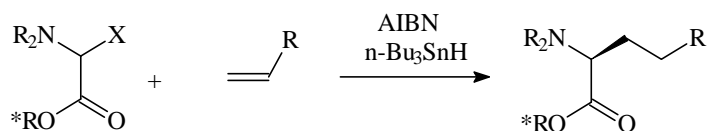


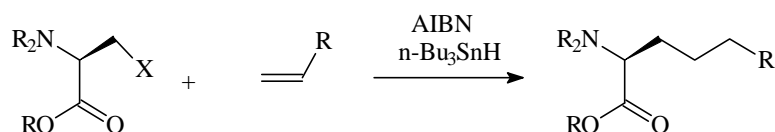
Abb. I-10 :

Chirale Imine und Nitronen als Glycinanionenäquivalente nach ENDERS²⁴ (links), WEINGES²⁵ (Mitte) und PANFIL (links)

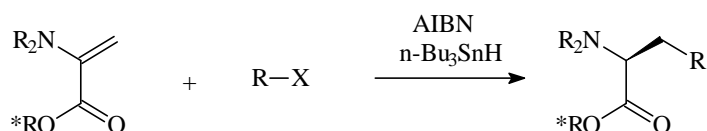
Radikalische Methoden zur stereoselektiven Aminosäuresynthese waren bisher eher von akademischem Interesse. Die bereits erwähnten α -halogenierten Glycinsynthone stellen in diesem Zusammenhang potente Glycinradikaläquivalente dar. Deren Addition an Alkene verläuft diastereoselektiv und lässt sich zur asymmetrischen Synthese nutzen (Abb. I-11).²⁶

**Abb. I-11**

Etablierter in der Aminosäuresynthese sind die β -Alaninradikaläquivalente.²⁷ Hierbei ist die Stereochemie allerdings vorgegeben und die Radikalreaktion wird nur zur Kettenverlängerung genutzt (Abb. I-12).

**Abb. I-12**

Die Addition von Radikalen an chirale α,β -Dehydroaminosäurederivate stellt eine weitere asymmetrische Möglichkeit zur Aminosäuresynthese dar (Abb. I-13). Trotz guter Diastereoselektivitäten ist diese Methode jedoch auf die Synthese „kettenverlängerter“ Alanine beschränkt.^{26a, 28}

**Abb. I-13**

Alle diese verschiedenen Verfahren stellen effektive Möglichkeiten zur Aminosäuresynthese dar. Die Variabilität dieser Methoden ist jedoch mehr oder weniger stark beschränkt, so daß weiter nach effektiven Bausteinen zur Aminosäuresynthese gesucht wird. Insbesondere die Synthese tertiär-substituierter, aromatischer oder speziell (z. B. perfluorierter) α -substituierter Aminosäuren stellt ein großes Problem dar, welches die Entwicklung neuer asymmetrischer Verfahren erforderlich macht.

II Aufgabenstellung:

Hintergrund:

Auf Basis von Menthon als chiralem Auxiliar wurde im hiesigen Arbeitskreis in mehreren Diplom- und Doktorarbeiten²⁹ eine Methode zur asymmetrischen Synthese von α -substituierten Aminosäuren entwickelt. Als zentraler Baustein dient hierbei das spirocyclische Menthylidenmethylimidazolidinon (MMI) **1**, welches leicht durch Acetalisierung von Menthon mit Glycinmethyramid zugänglich ist (Abb. II-1).

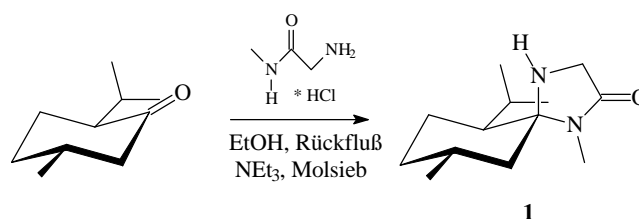


Abb. II-1

Diese zentrale Verbindung kann man leicht in guten Ausbeuten in verschiedene Derivate überführen, welche entweder als Glycinanionenäquivalent **2** oder Glycinkationenäquivalente **3** und **4** Verwendung finden (Abb. II-2).

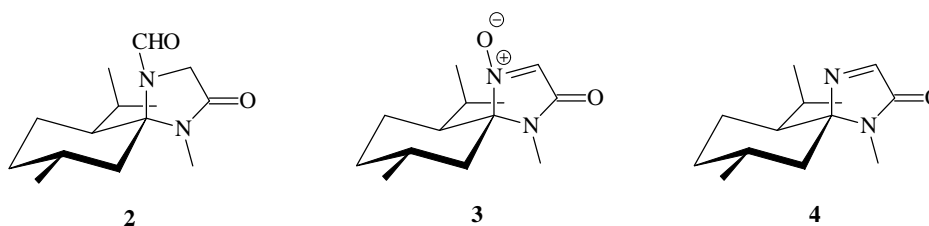


Abb. II-2

Inbesondere auf Basis des MMI-Nitrons **3** gelang es, verschiedene Reaktionssequenzen zu etablieren (Abb. II-3), welche zu α -substituierten Aminosäuren und Hydroxyaminosäuren sowie zu α,α -disubstituierten Aminosäuren führen. Die Einführung der Seitenketten erfolgte hierbei jeweils durch die Addition metallorganischer Reagenzien an das Nitron **3**.

Die beschriebene Methode eignet sich besonders gut zur Einführung von primären und sekundären Alkylseitenketten. Bei der Einführung tertiärer Reste wie z. B. mit *tert*-Butyllithium treten Nebenreaktionen auf, welche die Ausbeute stark reduzieren. Die

Einführung spezieller Reste, z. B. fluorierter Alkylketten oder auch verschiedener aromatischer Seitenketten, lassen sich nicht oder nur in schlechten Ausbeuten realisieren. Ein weiteres Problem der Methode stellt die hohe Reaktivität des Nitrons **3** dar, welche tiefe Reaktionstemperaturen ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) bedingt. Dieses Problem verhinderte unter anderem eine erfolgreiche Übertragung der Methode in den Technikums-Maßstab.

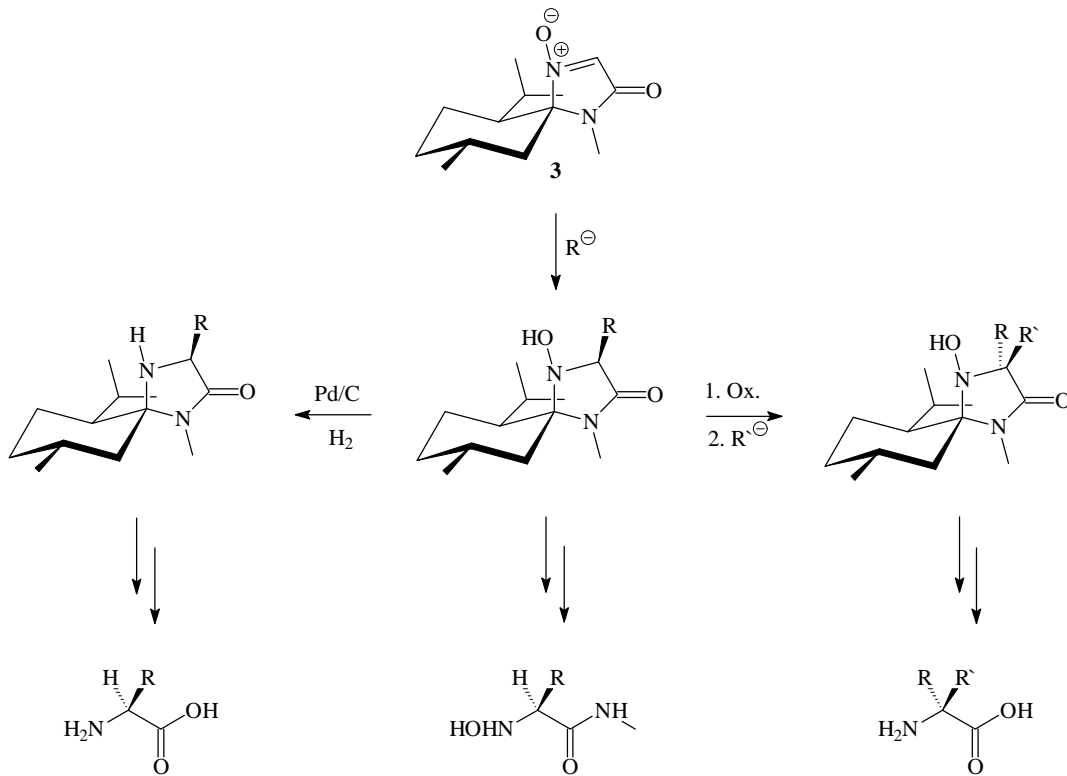


Abb. II-3

GRUNDLER konnte in seiner Dissertation zeigen³⁰, daß neben der nukleophilen Addition auch radikalische Substitutionen am MMI-Nitron **3** möglich sind (Abb. II-4). Als Radikalquelle diente die Oxidation von Carbonsäuren mit Kaliumperoxodisulfat und Silbernitrat.

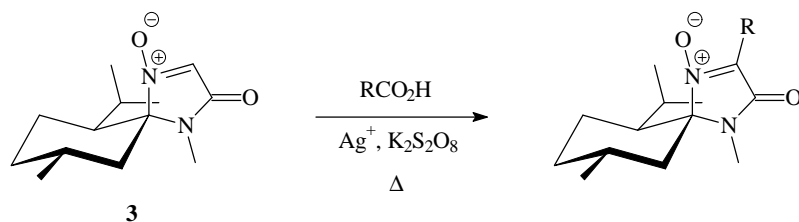


Abb. II-4

Die so erhaltenen substituierten MMI-Nitrone konnten mit Lithiumaluminiumhydrid stereoselektiv reduziert werden. Die anschließende Freisetzung der Aminosäuren gelang GRUNDLER jedoch nicht.

Die radikalische Methode weist im Vergleich zur nukleophilen Addition allerdings einige Vorteile auf. Zum einen gelingt es, in guten Ausbeuten neben primären und sekundären auch tertiäre und aromatische Seitenketten einzuführen. Zum anderen ist die Reaktion wesentlich einfacher handhabbar und eine Überführung in einen größeren Maßstab sollte problemlos möglich sein.

Problemstellung der vorliegenden Arbeit:

Die radikalische Substitution am MMI-Nitron **3** zeigte, daß das Potential des MMI-Bausteins noch nicht ausgeschöpft ist. Daher sollen neue Methoden zur selektiven Einführung von Seitenketten an das MMI-System etabliert werden, welche die Variabilität des Bausteins weiter erhöhen. Der praktische Nutzen dieser neuen Verfahren soll anschließend durch die Freisetzung der entsprechenden Aminosäuren oder Aminosäurederivate unterstrichen werden.

Zur Lösung der Aufgabenstellung sollten folgende Fragen bearbeitet werden:

- Besteht die Möglichkeit auf Basis des MMI-Systems ein Glycinradikaläquivalent zu etablieren?
- Gibt es, neben der von GRUNDLER eingeführten, weitere Methoden zur radikalischen Substitution des MMI-Nitrons **3**?
- Ist eine radikalische Addition am MMI-Nitron **3** möglich?
- Können weitere Methoden als die bereits bekannten zur Einführung von Seitenketten erschlossen werden?

- Wie variabel und selektiv sind die einzelnen Methoden?

Ist beispielsweise die Einführung von tertiären, aromatischen oder perfluorierten Resten möglich?

- Können enantiomerenreine Aminosäuren und Aminosäurederivate mittels dieser neuen Methoden erhalten werden?

III Durchführung:

III.1 Etablierung eines Glycinradikaläquivalents auf Basis des MMI-Systems

Hintergrund:

Lange Zeit fanden Radikalreaktionen, im Vergleich zu ionischen Methoden, nur wenig Beachtung in der organischen Synthese. Erst seitdem gezeigt werden konnte, daß auch Radikalreaktionen in guten Ausbeuten mit hoher Regio- und Stereoselektivität realisiert werden können, stieg das Interesse an solchen Methoden deutlich.³¹

Auch im Bereich der Aminosäuresynthese spielen radikalische Methoden daher eine immer größere Rolle.³² Analog zu den etablierten Glycinanionenäquivalenten gelang es, chirale Glycinradikaläquivalente zu entwickeln. Auf Basis des bereits beschriebenen Formyl-MMI-Bausteins sollte es nun in Analogie möglich sein, auch ein α -Glycinradikaläquivalent darzustellen und es zur stereoselektiven Addition an Alkene zu nutzen (Abb. III-1).

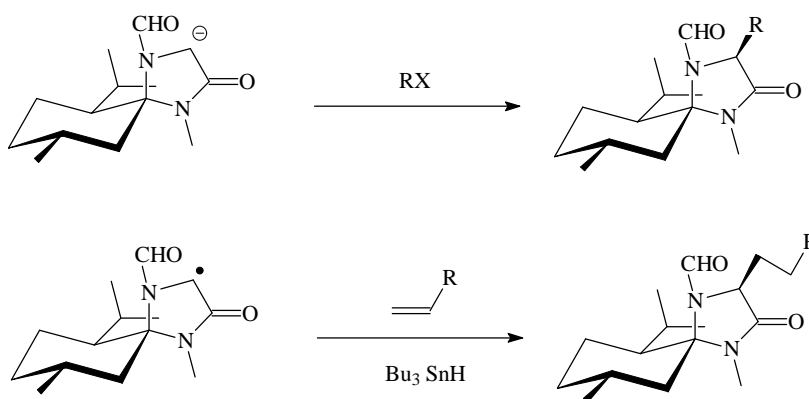


Abb. III-1

Radikale am α -Kohlenstoff der Aminosäuren nehmen hierbei durch ihre erhöhte Stabilisierung, ähnlich der entsprechenden α -Anionen, eine besondere Stellung ein. Diese Stabilisierung beruht auf der direkten Nachbarschaft zur Amino- als auch zur Carbonylfunktion der Carbonsäure, wodurch eine extensive Delokalisation des Radikals

möglich ist (Abb. III-2). Damit zählen diese α -Kohlenstoff-Radikale zur Gruppe der captodativen Radikale.

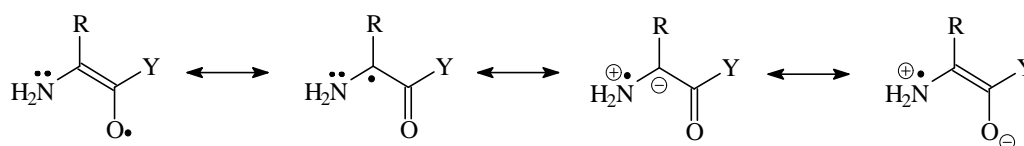


Abb. III-2 :

Delokalisierung der α -Kohlenstoff-Radikale von Aminosäuren.

Der captodative Effekt wurde von VIEHE et al.³³ als Kombination der mesomeren Effekte eines elektronen-ziehenden (capto) und eines elektronen-schiebenden (dative) Substituenten am Radikalzentrum postuliert.^{IV} Eine weitere Folge dieses Effektes stellt neben der erhöhten Stabilität auch eine erleichterte Bildung von α -Kohlenstoff-Radikalen dar, welche damit auch selektiv zugänglich sind.

Präparativ stehen verschiedene Methoden zur Generierung von α -Kohlenstoff-Radikalen zur Verfügung (z. B. Wasserstoffabstraktion durch ein Primärradikal, oxidative und reduktive Radikalgenerierungen etc.).³⁴

III.1.1 Untersuchungen zur Darstellung verschiedener Glycinradikaläquivalente

Das MMI 1 und das Formyl-MMI 2 selbst können durch Wasserstoffabstraktion direkt als Vorstufen für α -Kohlenstoff-Radikale dienen. Der Einsatz dieser Radikalgenerierungsmethoden konnte sich jedoch in der asymmetrischen Aminosäuresynthese nicht durchsetzen. Gebräuchlicher sind Radikalgenerierungsmethoden ausgehend von funktionalisierten Glycinbausteinen, wobei sich die α -Halogen-³⁵ und α -Carbonsäurederivate³⁶ als besonders zweckmäßig erwiesen haben (Abb. III-3).

^{IV}Neben diesem gibt es noch verschiedene andere analoge Konzepte zur Beschreibung dieser Radikale (z. B. „push-pull“-stabilisierte Radikale).

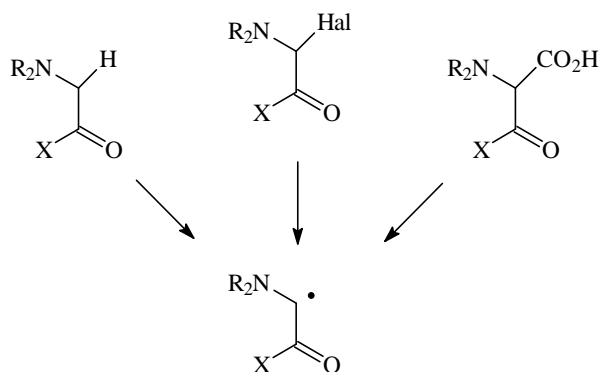


Abb. III-3

Daher wurde versucht, das α -Bromformyl-MMI sowie die Formyl-MMI- α -Carbonsäure³⁷ darzustellen.

III.1.1.1 Untersuchungen zur Darstellung von α -Halogen-Formyl-MMI-Derivaten

Eine Halogenierung von Aminosäurederivaten in α -Stellung kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Eine Möglichkeit stellt die radikalische Bromierung mittels NBS unter Verwendung von AIBN als Radikalstarter dar.

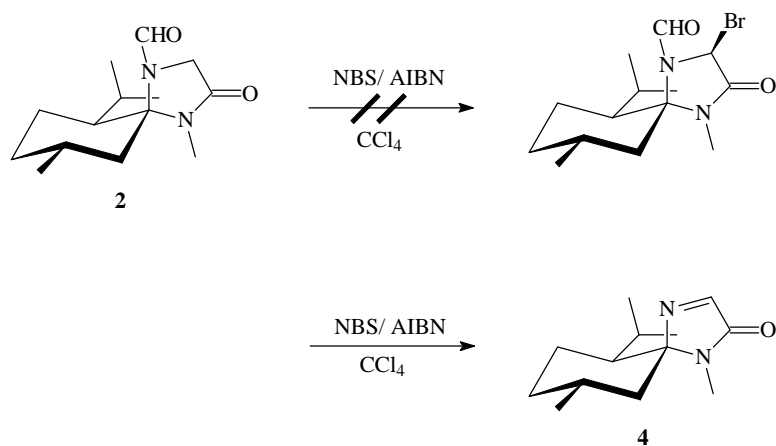


Abb. III-4

Hierzu wurde das Formyl-MMI **2** mit *N*-Bromsuccinimid und einer geringen Menge AIBN in Tetrachlorkohlenstoff mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Als Produkt konnte überraschenderweise quantitativ das MMI-Imin **4** gewonnen werden (Abb. III-4).

Mechanistisch kann man diese Reaktion dadurch erklären, daß der radikalische Angriff nicht in α -Position zur Carbonylgruppe erfolgt, sondern zunächst das Wasserstoffatom der Formylschutzgruppe abstrahiert wird. Das hieraus resultierende Radikal der Formylgruppe bildet unter Freisetzung von Kohlenmonoxid ein Aminylradikal, welches durch Eliminierung eines weiteren Wasserstoffradikals (vermutlich in mehreren Schritten) das Imin **4** bildet (Abb. III-5).³⁸

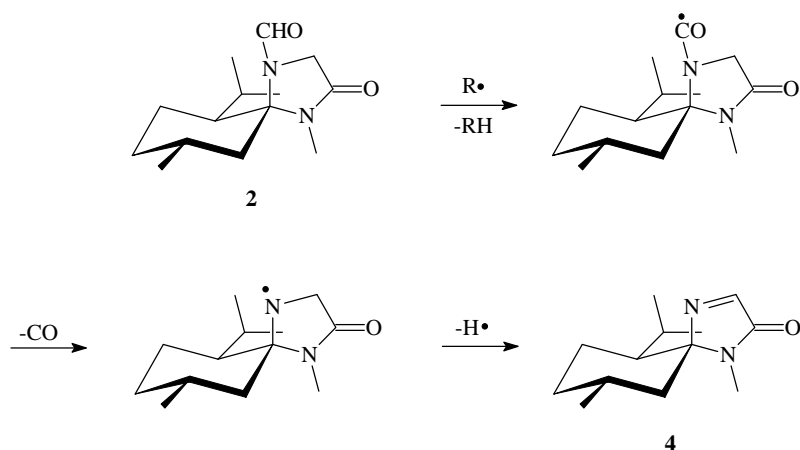


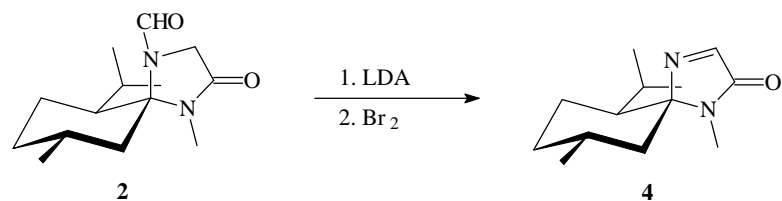
Abb. III-5

Diese mechanistischen Überlegungen konnten dadurch bestätigt werden, daß das Formyl-MMI **2** bei der Reaktion mit äquimolaren Mengen an Radikalstartern (z. B. AIBN) ebenfalls die Bildung des MMI-Imins **4** zeigt, anstatt wie erwartet dimerisierte Produkte zu bilden, welche für captodative Radikale allgemein beobachtet werden.³⁹

Allgemein schränkt die radikalische Labilität der Formylschutzgruppe damit die Eignung des Formyl-MMI **2** als radikalischen Baustein ein, da als Nebenreaktion stets die Iminbildung unterdrückt werden muß.

Die Einführung anderer weniger labiler Schutzgruppen am MMI-System konnte lange Zeit nicht realisiert werden. Jüngst entwickelte jedoch STRALLA ein Verfahren zur Darstellung verschiedenst geschützter MMI-Derivate.^{29c} Erste Versuche, die Bausteine in die α -bromierten Verbindungen zu überführen, stehen allerdings noch aus.

Zur Darstellung der α -halogenierten Formyl-MMI-Derivate wurde nun auf eine anionische Reaktionsführung zurückgegriffen, wobei zunächst mit LDA bei $-55\text{ }^\circ\text{C}$ das Enolat des Formyl-MMI **2** generiert und dieses dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit Brom umgesetzt wurde.

**Abb. III-6**

Wiederum konnte nicht das gewünschte Produkt nach wäßriger Aufarbeitung isoliert werden, sondern auch hier konnte eine Iminbildung **4** nachgewiesen werden (Abb. III-6). Analoge Reaktionen mit anderen elektrophilen Halogenreagenzien führten ebenfalls in keinem Fall zur Bildung des α -halogenierten Formyl-MMI.

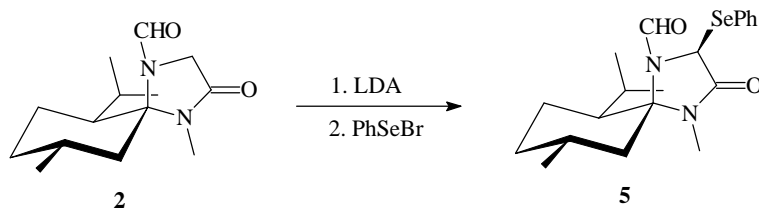
Weitere Methoden zur Darstellung des gewünschten α -halogenierten Formyl-MMI-Derivates wurden im Rahmen verschiedener Arbeiten ohne Erfolg erprobt.⁴⁰ Es stellt sich daraus die Frage, ob diese Verbindungen bei Raumtemperatur überhaupt stabil sind oder ob eine spontane Abspaltung von Bromwasserstoff und Kohlenmonoxid einsetzt.

Da sich das α -Brom-Formyl-MMI einem einfachen direkten Zugang entzog, wurde dieser Weg zu einem Glycinradikaläquivalent zunächst verworfen.

III.1.1.2 Untersuchungen zur Darstellung von α -Selenyl-MMI-Derivaten

Als Alternative zum Einsatz von α -Halogen-Formyl-MMI-Derivaten bietet sich die Verwendung von α -selenierten Bausteinen an. Schon seit langem ist bekannt, daß Phenylchalkogenide sich analog der Halogenide in Radikalreaktionen einsetzen lassen.⁴¹ Als besonders geeigneter Vertreter haben sich die Phenylselenide erwiesen, welche nur geringfügig inaktiver als die Halogenide selbst sind. Die Reaktivität der Phenylsulfide ist zu gering, um einen effektiven Halogenidersatz zu gewährleisten, wobei jedoch eine Vielzahl von Radikalreaktionen auf ihrem Einsatz beruhen. RENAUD zeigte, daß unter Einsatz von Phenylseleniden als Radikalquellen stereoselektive Reaktionen in guten Enantioselektivitäten möglich sind.⁴²

Die Darstellung des MMI- α -Phenylselenids **5** erfolgte mittels Generierung des Formyl-MMI-Enolats, das mit Diphenylselenid bzw. Phenylselenenylbromid als Elektrophil umgesetzt wurde (Abb. III-7).

**Abb. III-7**

Die Reaktion verläuft analog der Einführung von Alkylresten an **2** hochstereoselektiv, so daß im NMR-Spektrum des Rohprodukts nur eines der beiden möglichen Diastereomeren nachweisbar ist. Nach allen Erfahrungen verläuft der Angriff des Enolats hierbei bevorzugt mit der sterisch weniger gehinderten Seite, so daß bevorzugt das Diastereomer gebildet wird, bei welchem der eingeführte Rest sich auf der Isopropylgruppe abgewandten Seite befindet. Man erhält nach Säulenchromatographie in ca. 30proz. Ausbeute ein farbloses, klebriges Öl. Das Phenylselenyl-MMI zersetzt sich bei RT und Tageslicht langsam in Diphenyldiselenid (leicht an der Gelbfärbung zu sehen) und MMI-Imin **4**, weshalb eine Lagerung bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ im Dunkeln notwendig ist. Damit steht ein Baustein zur Radikalgenerierung am MMI-System bereit.

III.1.2 Radikalische Additionen an Alkene

Ausgehend vom MMI- α -Phenylselenid **5** bestehen zwei Möglichkeiten zur Radikalgenerierung. Zum einen kann durch Bestrahlung mit sichtbarem Licht die Selen-Kohlenstoff-Bindung gespalten werden, zum anderen kann dies thermisch durch Erhitzen geschehen. Beide Methoden wurden jeweils an Acrylnitril und Allylstannan erprobt.

III.1.2.1 Addition am Allyltributylstannan

Allyltributylstannan eignet sich besonders gut als Testalken für die oben genannten radikalischen Additionen. Der Mechanismus der Radikaladdition ist in Abb. III-8 dargestellt.

Addiert ein Radikal an das Allylstannan, so wird (schnell) ein Tributylzinnradikal freigesetzt und das allylsubstituierte Produkt bildet sich. Das Tributylzinnradikal kann anschließend in einer Kettenreaktion das nächste Radikal freisetzen, welches mit einem weiteren Allyltributylstannan reagiert.

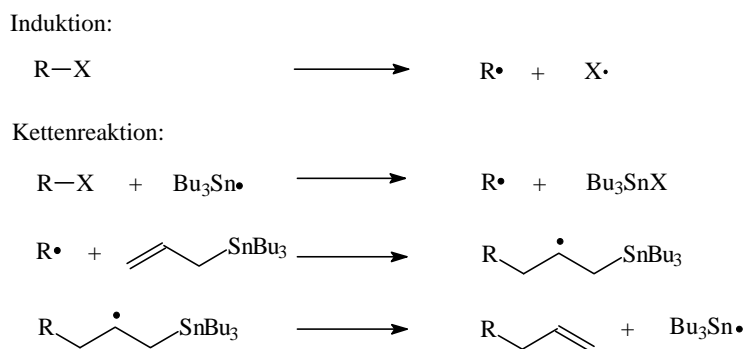


Abb. III-8

In unserem Fall wurde durch Bestrahlung mit einer 100-Watt-Halogenlampe unter Eiskühlung das MMI-Phenylselenid **5** mit dem Allyltributylstannan umgesetzt.

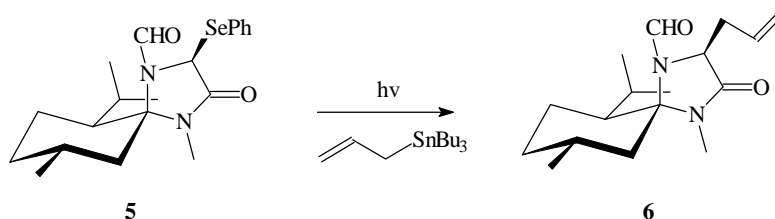
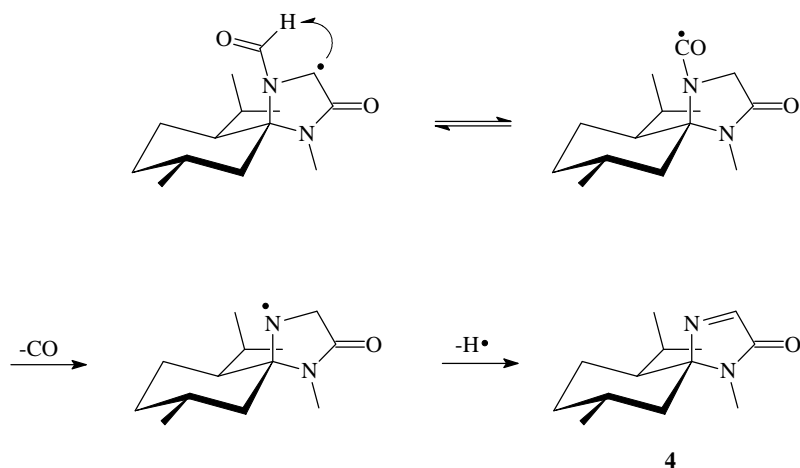


Abb. III-9

Neben dem allylsubstituierten Formyl-MMI **6** konnte (Abb. III-9), wie erwartet, ebenfalls Dehydro-MMI **4** nachgewiesen werden (Abb. III-10). Auch hier tritt, wie schon im Rahmen der radikalischen Bromierung beschrieben, eine radikalische Labilität der Formylschutzgruppe auf.

**Abb. III-10 :**

Ein möglicher Mechanismus der Iminbildung verläuft ausgehend von den aus dem Selenid gebildeten Radikal, zunächst unter einer (unter Umständen) intramolekularen Wasserstoffabstraktion des Wasserstoffatoms der Formylschutzgruppe. Anschließend kann unter Freisetzung von Kohlenmonoxid ein Aminylradikal gebildet werden, welches unter Abspaltung eines Wasserstoffradikals das Imin bildet. Hierbei können direkt freie Wasserstoffradikale emittiert werden oder die Wasserstoffabspaltung verläuft über mehrere Stufen. Alternativ zur intramolekularen Wasserstoffübertragung muß auch die Möglichkeit einer intermolekularen Wasserstoffübertragung in Betracht gezogen werden. Die Folgeschritte bleiben in beiden Fällen jedoch die gleichen.

Neben diesen bekannten Produkten lagen weitere Substanzen in Spuren vor, so daß von einer selektiven Reaktion nicht gesprochen werden kann. Das NMR-Spektrum des Rohproduktes^V zeigte, daß beide Diastereomere gebildet worden sind. Der Vergleich der chemischen Verschiebungen mit den bekannten Werten der reinen Diastereomeren ergab, daß bevorzugt der Allylrest von der sterisch weniger gehinderten Seite des MMI-Radikals eingeführt wurde. Aus dem Vergleich der Intensitäten der ¹H-NMR-Signale der beiden Diastereomeren konnte auf die Diastereoselektivität der Reaktion geschlossen werden (Abb. III-11). Diese liegt mit ca. 40 % de weit unterhalb des erwarteten Wertes, da ansonsten die Additionen am MMI-System mit > 95 % de ablaufen. Auch der Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Diastereoselektivitäten zeigt,⁴³ daß durchaus höhere Selektivitäten auf Basis dieses Verfahrens möglich sind.^{VI}

^V Lediglich die entstandenen Stannane und Selenide waren vorher abgetrennt worden.

^{VI} Jedoch finden sich auch eine Vielzahl von Beispielen mit geringerer oder ähnlicher Stereoselektivität.

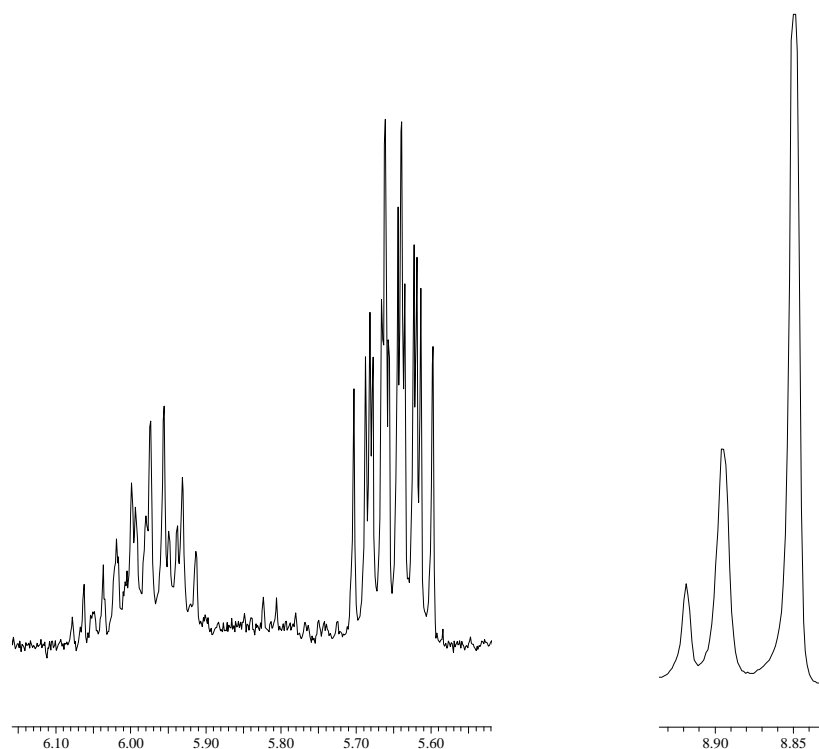


Abb. III-11:

Die Bestimmung der Verhältnisse der beiden Diastereomeren kann grob an den abgebildeten Signalgruppen festgemacht werden. Links ist der Vergleich der Signale des Protons am C-18 dargestellt (dddd), während rechts die Signale der Formylschutzgruppen-Protonen (s) miteinander verglichen werden. Die Intensitätsverhältnisse betragen:

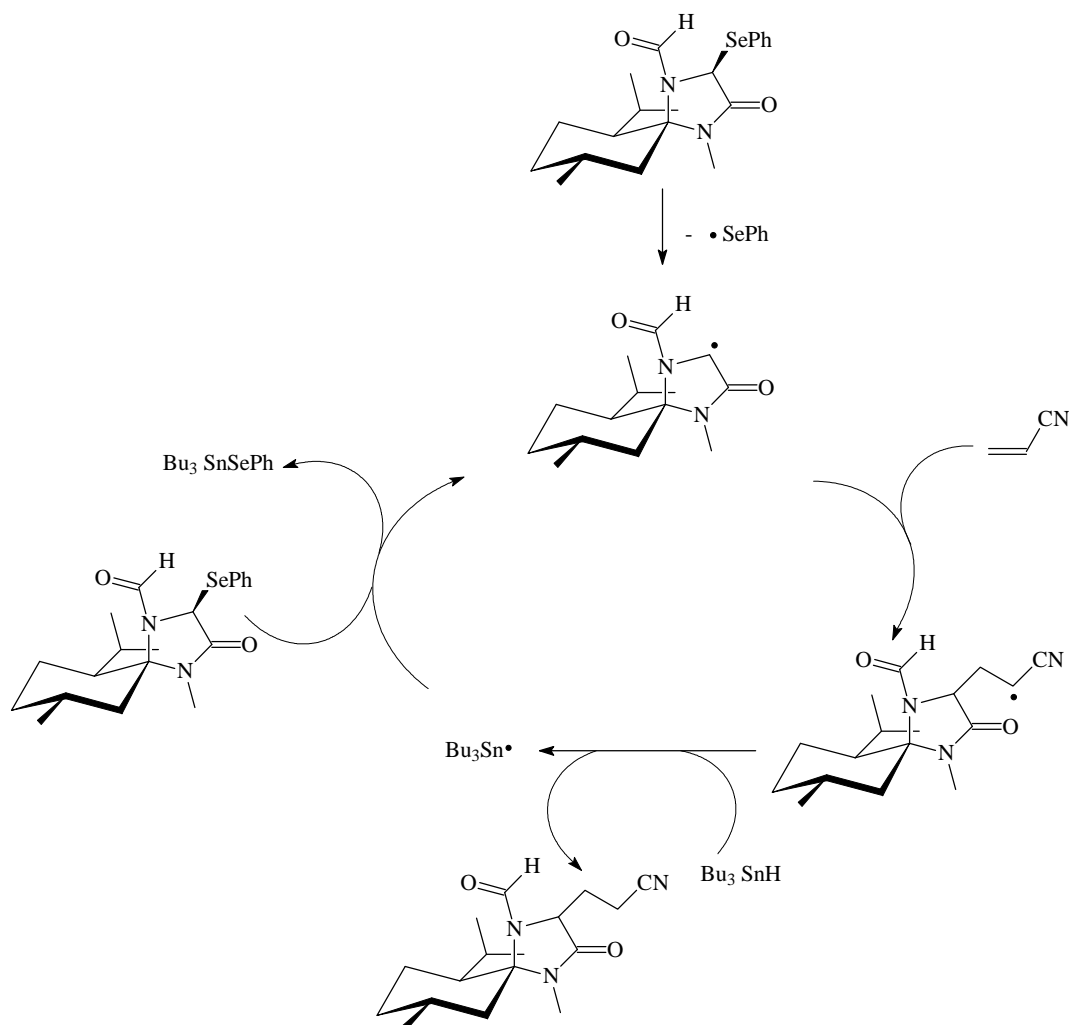
Links 1: 2.24 und rechts 1: 2.32, woraus ein de-Wert von ca. 40 % folgt.

Eine Addition an Allyltributylstannan unter thermischer Radikalgenerierung gelang bisher nicht.

III.1.2.2 Addition an Acrylnitril

Das Acrylnitril wurde als Testalken gewählt, da es sich anionisch nicht ans Formyl-MMI **2** addieren läßt.^{VII} Da das Acrylnitril keine „radikalische Abgangsgruppe“ besitzt, wie z. B. das Allyltributylstannan, wurde als Hilfsreagenz zur Übertragung eines Wasserstoffatoms Tributylstannan eingesetzt. Abb. III-12 zeigt den mechanistischen Ablauf dieser Reaktion, welche in der Literatur auch als GIESE-Methode bezeichnet wird.⁴⁴

^{VII} Nutzt man Acrylnitril als Elektrophil im Rahmen der Enolatroute, so polymerisiert man das Alken vollständig.

**Abb. III-12:**

Mechanismus der Addition des MMI-Phenylselenids **5** an Acrylnitril (GIESE-Methode).

Das Phenylselenid **5** wird photolytisch oder thermisch gespalten, wobei das hierbei entstandene MMI-Radikal an das Acrylnitril unter Ausbildung eines Radikals in α -Stellung zum Nitril addiert. Dieses Radikal abstrahiert anschließend ein Wasserstoffatom vom Tributylstannan, wodurch ein Zinn-Radikal generiert wird, das wiederum in der Lage ist, durch Reaktion mit dem Phenylselenid **5** ein MMI-Radikal zu generieren, womit die Radikalkettenreaktion wieder von vorne beginnt.

Unter den Reaktionsbedingungen der Addition des Formyl-MMI-Radikals an das Allylstannan konnte unter Einsatz von Acrylnitril als ungesättigtes System keine Produktbildung beobachtet werden. Isoliert wurde nur eine Mischung aus Formyl-MMI **2** und MMI-Imin **4**.

Die Bildung von **2** erklärt sich durch eine Reaktion des MMI-Radikals mit in der Lösung vorhandenem Tributylstannan unter Wasserstoffübertragung (Abb. III-13).

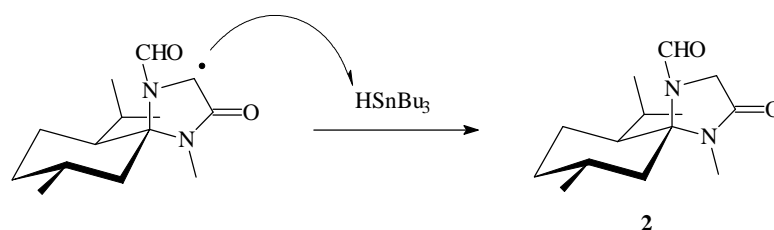


Abb. III-13

Diese Nebenreaktion stellt ein generelles Problem solcher Radikalreaktionen dar. Ist die Reaktionsgeschwindigkeit dieser Wasserstoffübertragung größer als die Geschwindigkeit der Addition an das Alken, so eignet sich die beschriebene Methode nicht zur radikalischen Addition.

Weiterhin darf die Geschwindigkeit der Reaktion des sekundär gebildeten Radikals mit einem weiteren Alken nicht größer sein als die Geschwindigkeit der Wasserstoffabstraktion dieses Radikals. Ansonsten polymerisiert das Alken und es kommt nicht zur gewünschten einmaligen Addition. Durch die Geschwindigkeit der Zugabe des Tributylzinnhydrids kann bei annähernd gleichen Reaktionsgeschwindigkeiten Einfluß auf die Produktbildung genommen werden. Jedoch konnte auch bei langsamer Zugabe des Tributylstannans zunächst keine Produktbildung beobachtet werden.

Erst durch den Einsatz thermischer Methoden zur Radikalgenerierung^{VIII} gelang es schließlich in 32proz. Ausbeute das Additionsprodukt **7** von Acrylnitril und Formyl-MMI **2** zu isolieren (Abb. III-14).

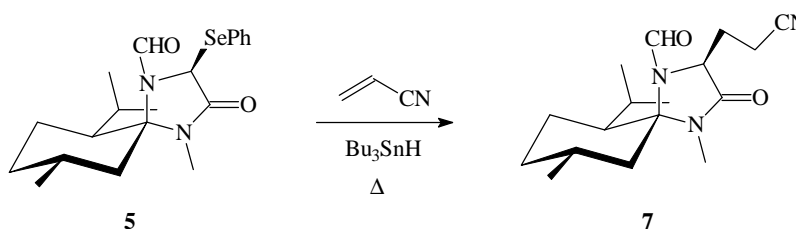


Abb. III-14

^{VIII}Die Reaktion wurde in siedendem Toluol unter Schutzgas durchgeführt, wobei das Tributylstannan langsam über mehrere Stunden zugetropft wurde.

Als Nebenprodukte wurden weiterhin Formyl-MMI **2** und MMI-Imin **4** erhalten. Aus dem NMR-Rohspektrum läßt sich in diesem Fall keine Aussage über die Stereoselektivität der Reaktion treffen. Nach Säulenchromatographie kann man nur ein Diastereomer isolieren. Im NMR-Spektrum sind hier nur Spuren eines eventuell zweiten Diastereomeren zu erkennen. Damit können keine Aussagen über die Diastereoselektivität der Reaktion getroffen werden.

Zusammenfassung der bisherigen Untersuchungen:

Es ist gelungen, auf Basis des Formyl-MMI **2** durch Einführung eines Phenylselenyl-Substituenten, einen Zugang zu einem Glycinradikaläquivalent **5** zu etablieren. Mit Hilfe dieses neuen Bausteins **5** lassen sich radikalische Additionen an Alkene durchführen. Damit wurde eine weitere Möglichkeit zur Einführung von Substituenten am MMI-System aufgezeigt. Gleichzeitig zeigt sich, daß die Reaktionen nur unter starker Nebenproduktbildung möglich waren und damit eine aufwendige Isolierung der Produkte nötig wird. Die Diastereoselektivität der radikalischen Addition ist, soweit bestimmbar, zu gering, um eine effiziente asymmetrische Aminosäuresynthese zu ermöglichen.

Zudem stellt das MMI- α -Phenylselenid **5** keinen idealen Synthesebaustein dar, da es sich zum einen schon bei Raumtemperatur und Tageslicht zersetzt und zum anderen nicht in kristalliner Form sondern als klebriges Öl vorliegt.

Auf Grund dieser Probleme wurde dieser Zugang zur Substitution des Formyl-MMI **2** im Rahmen der vorliegenden Arbeit zurückgestellt, da andere vielversprechendere Zugänge zu substituierten MMI-Derivaten bearbeitet werden sollten. Prinzipiell bestehen jedoch Chancen, insbesondere durch die (inzwischen mögliche) Variation der Schutzgruppe und der Reaktionsbedingungen, ein wirkungsvolles Glycinradikaläquivalent zu etablieren.

III.2 Radikalische Substitutionen und radikalische Additionen am MMI-Nitron 3

Hintergrund:

Alternativ zur Generierung eines Glycinradikaläquivalents besteht die Möglichkeit der Addition von Radikalen an ein ungesättigtes Glycinsynthron. Diese Variante wurde für α,β -ungesättigte Aminosäurederivate beschrieben und konnte auch asymmetrisch an chiralen Dehydroglycinbausteinen realisiert werden (Abb. III-15).⁴⁵ Die Übertragbarkeit dieser Methode auf einen α,β -ungesättigten MMI-Baustein wird zur Zeit von NORDHOFF untersucht.^{40b}

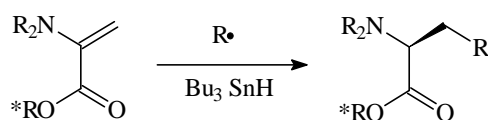


Abb. III-15

Das MMI-Nitron **3** und das MMI-Imin **4** stellen ebenfalls ungesättigte Aminosäurebausteine dar. Im Unterschied zu den oben beschriebenen Systemen liegt hier jedoch eine Kohlenstoff-Stickstoffdoppelbindung anstatt einer Kohlenstoff-Kohlenstoffdoppelbindung vor.

Die Addition von Radikalen an ungesättigte Systeme ist jedoch nicht auf C-C-Doppelbindungen beschränkt,⁴⁶ sondern auch an Iminen,⁴⁷ Hydrazone⁴⁸ und Oximethern⁴⁹ können radikalische Additionen durchgeführt werden. Unter anderem konnte auf Basis der radikalischen Addition an Oximether eine asymmetrische Aminosäuresynthese⁵⁰ beschrieben werden.^{IX}

Die Addition von Radikalen an Nitronen führt im allgemeinen zur Ausbildung persistenter Nitroxylradikale.⁵¹ Neben den Nitrosoverbindungen finden die Nitronen damit Verwendung als Spin-Traps. Spin-Traps gelangen zum Einsatz, um Radikale, z. B. in chemischen Reaktionen oder biologischen Prozessen, mittels ESR-Spektroskopie nachzuweisen. Über die Hyperfeinstruktur des ESR-Spektrums der gebildeten Nitroxylradikale können Aussagen über die Art und die Struktur der eingefangenen Radikale gemacht werden. Damit stellen Spin-

^{IX} Als chirales Auxiliar dient bei dieser Methode das Oppolzer-Camphersultam. Es werden Diastereoselektivitäten > 90 % erzielt.

Traps interessante Werkzeuge zur Aufklärung von Mechanismen⁵² und zur Bestimmung von Geschwindigkeitskonstanten⁵³ radikalischer Prozesse dar.

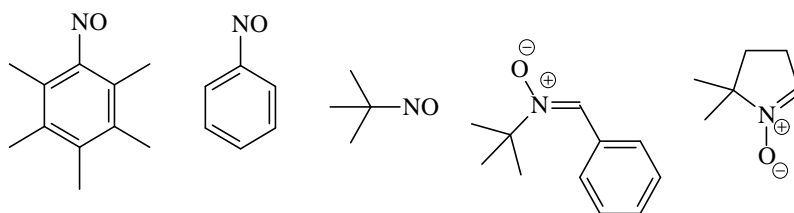


Abb. III-16:

Häufig verwendete Spin Traps: (von links) Pentamethylnitrosobenzol (PMNB), Nitrosobenzol (NB), 2-Methyl-2-nitrosopropan (BNO), Phenyl-*N-tert*-Butylnitron (PBN) und 5,5-Dimethyl-1-pyrrolin-*N*-oxid (DMPO).

Radikalische Additionen an Nitrone spielen in der präparativen organischen Synthese bisher keine Rolle. IWAMURA beschrieb diese zwar, jedoch die meist geringen Ausbeuten (ca. 15-70 %) der Reaktionen verhinderten bislang einen präparativen Einsatz dieser Methode.⁵⁴ Ebenfalls konnte IWAMURA eine radikalische Substitution am Nitron beobachten (Abb. III-17). Hier lagen die Ausbeuten jedoch noch wesentlich niedriger als bei der radikalischen Addition (< 20 %).

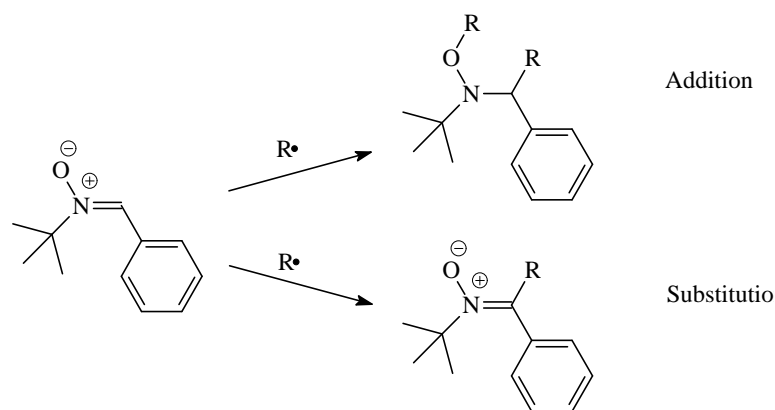


Abb. III-17

SHONO berichtete,⁵⁵ daß eine elektrochemische Kupplung von Carbonylverbindungen an Nitrone durchführbar ist. Ein denkbarer Mechanismus dieser Reaktion verläuft über eine radikalische Addition an das Nitron. Dieser Mechanismus konnte jedoch bisher nicht

bewiesen werden. Ansonsten finden sich in der Literatur keine Beispiele für präparative Radikalreaktionen an Nitronen.

Im Rahmen seiner Dissertation zeigte GRUNDLER,³⁰ daß radikalische Substitutionen am MMI-Nitron **3** möglich sind. Auf Basis der Radikalgenerierung durch Oxidation von Carbonsäuren mittels Kaliumperoxodisulfat und Silbernitrat gelang es, eine Vielzahl verschiedener Alkylreste in guten Ausbeuten am Nitron einzuführen (Abb. III-18).

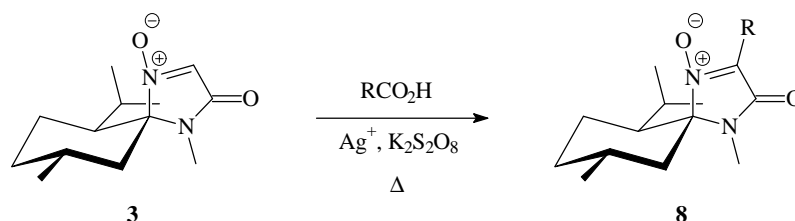


Abb. III-18

Da die Verwendung äquimolarer Mengen Silbernitrat für eine allgemeine Aminosäuresynthese nicht in Betracht kommt,⁵⁶ besteht Interesse an weiteren verwendbaren Methoden zur Radikalgenerierung. Zudem konnte GRUNDLER nicht zeigen, daß sich auf Basis der substituierten Nitronen **8** ein Zugang zu enantiomerenreinen Aminosäuren erschließen läßt.

Zusätzlich sollte es ebenfalls möglich sein, eine radikalische Addition am MMI-Nitron, wie von IWAMURA beschrieben, durchzuführen.

III.2.1 Photochemische Radikalgenerierung

Die homolytische Spaltung von chemischen Bindungen durch Bestrahlung stellt ein gängiges Verfahren zur Radikalerzeugung dar. Insbesondere Alkylhalogenverbindungen, aber auch Alkylsulfide und Selenide, Ether, Carbonylverbindungen, Azoverbindungen und viele Substanzklassen mehr, eignen sich zur photochemischen Radikalgenerierung.⁴⁶ Hinzu kommt eine Vielzahl von Verfahren, wo die Radikale nicht direkt durch die Einwirkung des Lichtes gebildet, sondern mit Hilfe von Photosensibilisatoren oder über den Umweg der Bildung von Primärradikalen erzeugt werden. Die meisten dieser Verfahren beruhen auf der Bestrahlung mit UV-Licht.⁵⁷

Alle diese Methoden lassen sich nicht nutzen, um Radikalreaktionen am MMI-Nitron **3** durchzuführen, da, wie schon GRUNDLER in seiner Dissertation berichtete, unter UV-Bestrahlung die Isomerisierung des Nitrons zum Oxaziridin **9** eintritt (Abb. III-19).⁵⁸

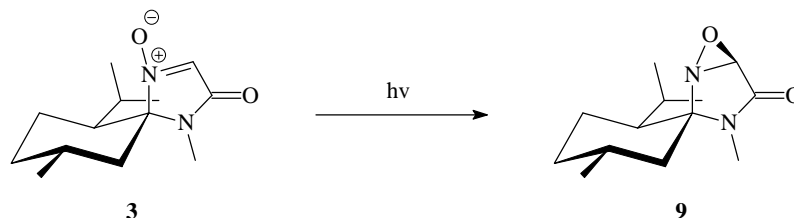


Abb. III-19

Dieses Oxaziridin ist einer anschließenden radikalischen Addition nicht mehr zugänglich.

Diese Isomerisierung läßt sich dadurch umgehen, daß anstelle einer UV-Lampe mit einer Sun-Lamp gearbeitet wird. Sichtbares Licht ist energieärmer und damit ist eine Isomerisierung des Nitrons nicht mehr möglich. Allerdings eignete sich die Methode damit auch nicht mehr für die große Mehrzahl der oben erwähnten photolytischen Radikalgenerierungsverfahren. Die Bindungsstärken der zu spaltenden Verbindungen sind zumeist wesentlich größer als die Energie des sichtbaren Lichtes.

Unter den noch zu Verfügung stehenden Verfahren der photolytischen Radikalgenerierung bot sich die homolytische Spaltung von Hexabutyldistannan an.⁵⁹ Die so erzeugten Tributylstannyl-Radikale sollten mit Alkyljodiden oder -bromiden unter Ausbildung eines Alkylradikals reagieren (Abb. III-20), das anschließend an das MMI-Nitron **3** addieren sollte.

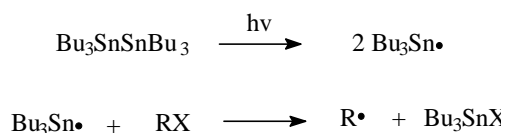


Abb. III-20

Die Durchführung der Reaktion erfolgte unter Einsatz einer 100-Watt-Halogenlampe, sowohl unter Verwendung von Isopropyljodid als auch *tert*-Butylbromid bei Bestrahlungszeiten bis zu 8 Stunden. Isoliert werden konnte in allen Fällen ausschließlich das Edukt. Modifikationen

der Reaktion durch Einsatz von Tributylzinnhydrid führten ebenfalls nicht zum Erfolg (Abb. III-21).

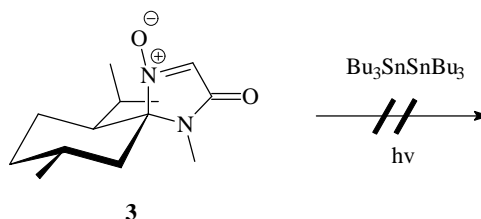


Abb. III-21

Eine Begründung, warum keine Reaktion eintritt, könnte einmal in einer nicht ausreichenden Leistung der Halogenlampe begründet sein, zum andern stellt sich die Frage, ob während der Addition an das MMI-Nitron Radikalkettenprozesse möglich sind. Falls dies nicht der Fall ist, erhöht sich automatisch die Reaktionszeit, da eine mindestens äquimolare Menge Radikale durch die Bestrahlung gebildet werden muß.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß photolytische Methoden der Radikalgenerierung bisher nicht zur Addition von Radikalen an das MMI-Nitron **3** geeignet sind.

III.2.2 Radikalgenerierung mittels Radikalstartreagenzien

Neben der photolytischen Radikalgenerierung stellt der Einsatz von Radikalstartreagenzien eine wirkungsvolle Methode zur Radikalgenerierung dar. Radikalstartreagenzien stellen thermisch labile Substanzen dar, die bei erhöhten Temperaturen definiert in Radikale zerfallen. Die Primärradikale erzeugen durch Abstraktion, z. B. eines Wasserstoff- oder Halogenatoms, ein Sekundärradikal, das anschließend an das ungesättigte System addiert. Meist sind nur geringe Mengen dieser Radikalstartreagenzien nötig, da die radikalischen Additionen zumeist als Radikalkettenprozesse verlaufen.³¹

Die Addition von Alkylhalogeniden an Alkene mit AIBN oder auch Dibenzoylperoxid als Radikalstarter stellt eine gebräuchliche Anwendung dieser Methode dar. Durch Zusatz von Tributylzinnhydrid kann die Methode so modifiziert werden, daß als Produkte keine neuen

Alkylhalogenide auftreten, sondern die reduzierten Additionsprodukte isoliert werden können (Abb. III-22).^x

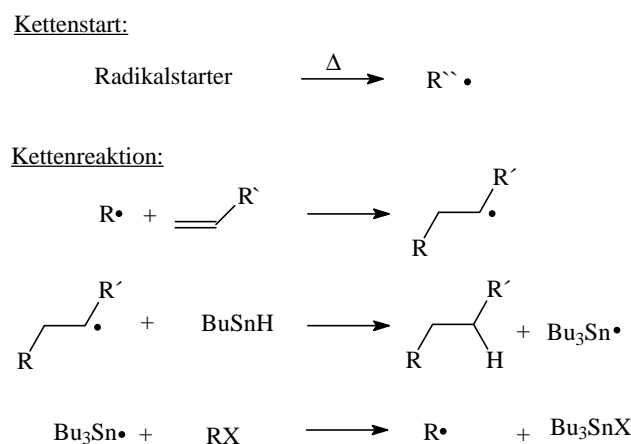


Abb. III-22

Führt man diese Reaktion am MMI-Nitron **3** in Toluol bei 110 °C mit AIBN als Radikalstarter, Isopropyljodid als Alkylhalogenid und Tributylstannan als Reduktionsmittel aus, so läßt sich nur eine geringe Produktbildung feststellen (Abb. III-23). Das Produkt stellt hierbei nicht ein isopropylsubstituiertes Addukt oder Substitutionsprodukt des MMI-Nitrons dar, sondern es kann ausschließlich das Substitutionsprodukt des primären AIBN-Radikals nachgewiesen werden.

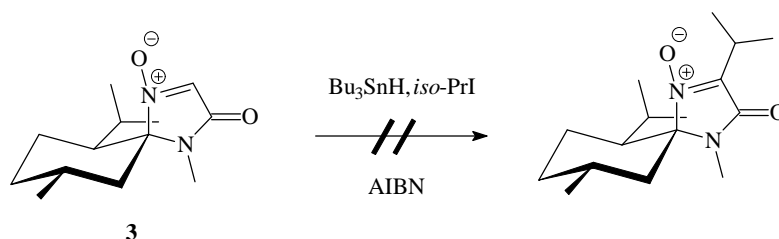


Abb. III-23

Auch bei Verwendung von Dibenzoylperoxid als Radikalstarter bildet sich ausschließlich das phenylsubstituierte Nitron. Hieraus läßt sich schließen, daß am MMI-Nitron keine Radikalkettenreaktionen ablaufen, da ansonsten neben den isolierten Produkten auch die Substitutionsprodukte des Isopropyljodids gebildet werden müßten.

^x Diese Methodik wird auch als GIESE-Methode bezeichnet.

Unter Einsatz eines Überschusses an AIBN und Dibenzoylperoxid erhält man, wie GRUNDLER bereits zeigen konnte,³⁰ in guten Ausbeuten die Substitutionsprodukte **8** der Primärradikale (Abb. III-24).

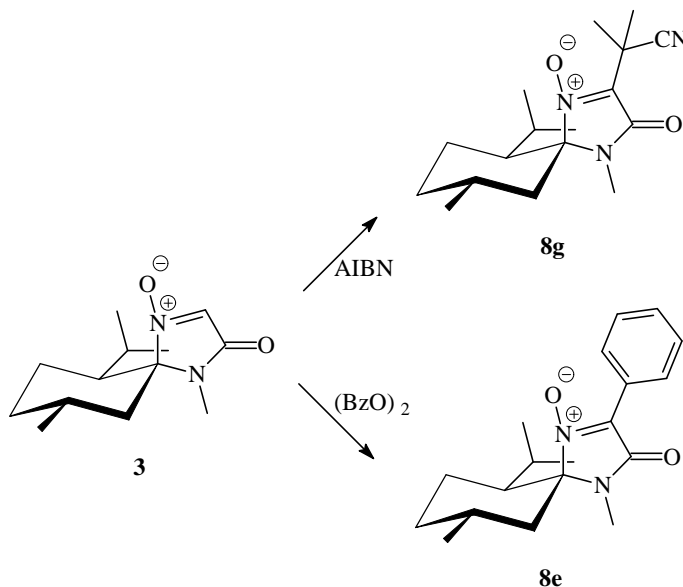


Abb. III-24

Verwendet man hingegen Initiatoren, welche unter Ausbildung von Sauerstoff-Radikalen anstatt von Kohlenstoff-Radikalen zerfallen, z. B. *tert*-Butylperoxid, so findet keine Bildung der Substitutionsprodukte statt, sondern das Nitron kann annähernd quantitativ zurückgewonnen werden. Nur sehr lange Reaktionszeiten (3 Tage, 110 °C) ermöglichen die Bildung geringer Mengen eines Produktes **10** (Abb. III-25). Hierbei handelt es sich jedoch nicht um ein Substitutionsprodukt, sondern um ein Oxidationsprodukt des MMI-Nitrons.

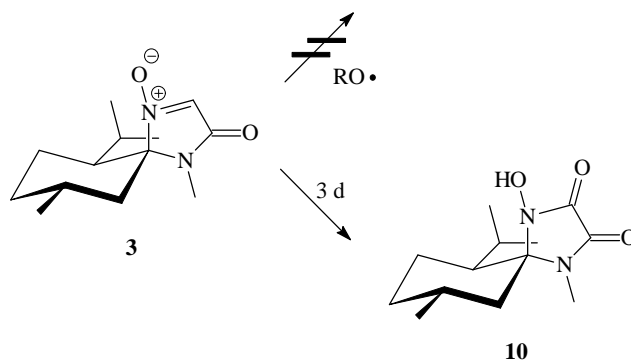


Abb. III-25

Eine Bildung von Sekundärradikalen und deren Substitution an das MMI-Nitron **3** ist unter Verwendung dieser Klasse von Initiatoren möglich und wird in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Das unterschiedliche Verhalten der verschiedenen Radikalstarter ist auf die elektronischen Eigenschaften des MMI-Nitrons **3** zurückzuführen. Das Nitron ist durch die benachbarte Carbonylfunktion relativ elektronenarm und reagiert daher bevorzugt mit nukleophilen Radikalen, während eine Reaktion mit elektrophilen Radikalen weniger begünstigt ist. So reagiert z. B. ein Phenylradikal (z. B. generiert aus Dibenzoylperoxid) so schnell mit dem Nitron **3**, daß eine Bildung von Sekundärradikalen nicht möglich ist. Im Fall eines elektrophilen Primärradikals, z. B. des *tert*-Butyloxiradikals, ist hingegen die Bildung des sekundären Radikals schneller und dieses kann an **3** addieren. Dieses läßt sich ebenfalls auf Basis der Grenzorbital-Wechselwirkungen erklären (Abb. III-26).⁶⁰

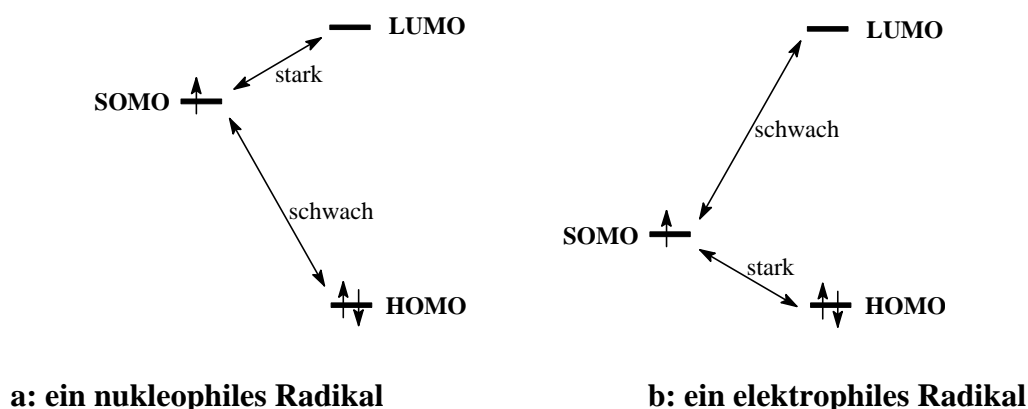


Abb. III-26:

Grenzorbitalwechselwirkung für ein nukleophiles und ein elektrophiles Radikal

Das MMI-Nitron besitzt durch die direkte Nachbarschaft der Carbonylfunktion ein tief liegendes LUMO, welches bevorzugt mit einem hoch liegenden SOMO reagiert. Solche hoch liegenden SOMO's besitzen Radikale mit elektronenspendenden Gruppen (nukleophile Radikale), während Radikale mit elektronenziehenden Nachbargruppen (elektrophile Radikale) ein tief liegendes SOMO besitzen.^{XI}

Durch die Tatsache, daß elektrophile Radikale nicht oder schlechter als nukleophile Radikale mit dem MMI-Nitron **3** reagieren, wird die Variabilität der radikalischen Einführung von Seitenketten begrenzt.

^{XI}Radikale mit tief liegenden SOMO's reagieren bevorzugt mit solchen Verbindungen, die ein hoch liegendes HOMO besitzen.

III.2.3 Radikalgenerierung unter oxidativen Bedingungen

Alternativ zu den bisher beschriebenen Methoden zur Radikalgenerierung können auch Redox-Reaktionen zur Radikalbildung genutzt werden.⁶¹ Hierzu stehen eine Vielzahl sowohl oxidativer als auch reduktiver Verfahren zur Verfügung. Dabei findet keine homolytische Spaltung einer Bindung in zwei Radikale statt, sondern der Redoxprozeß liefert in der Regel nur ein Radikal. Oftmals verlaufen solche Reaktionen unter Übertragung eines einzelnen Elektrons, weshalb man diese Reaktionen dann auch als SET-Prozesse (single electron transfer) bezeichnet.

Als oxidative Methode wurde von GRUNDLER bereits die Erzeugung von Radikalen mittels Kaliumperoxodisulfat und Silbernitrat eingeführt.³⁰ Dieses Verfahren beruht auf der oxidativen Decarboxylierung der Carbonsäuren (Abb. III-27).

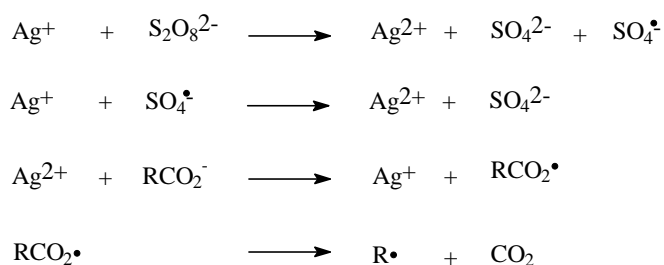


Abb. III-27

Der Einsatz von Silbernitrat erfolgt hier, da die eigentlich oxidierende Spezies intermediär gebildete Ag^{2+} -Ionen darstellen. Diese von MINISCI⁶² etablierte Methode eignet sich zur Einführung verschiedener Alkyl- und auch Arylreste am MMI-Nitron (Abb. III-28). Als Produkte können in guten Ausbeuten die substituierten MMI-Nitrone isoliert werden.

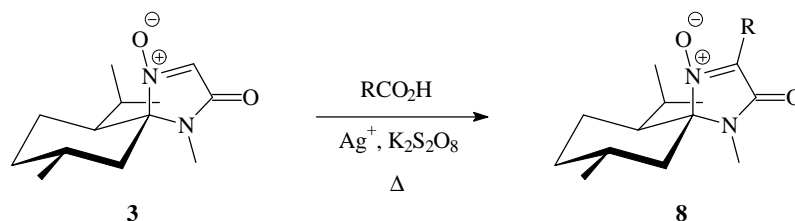


Abb. III-28

Nachteilig an dieser Methode wirkt sich insbesondere der Einsatz äquimolarer Mengen Silbernitrat aus, da der Einsatz von Schwermetallsalzen aus Umweltschutzgründen bedenklich und im Bereich pharmazeutischer Produkte undenkbar ist.

In seinen Arbeiten zur radikalischen Substitution von heterocyclischen Aromaten beschrieb MINISCI weitere Möglichkeiten zur oxidativen Radikalgenerierung.⁶³ Einige dieser Methoden ließen sich ebenfalls zur Substitution des MMI-Nitrons **3** nutzen.

Kaliumperoxodisulfat erwies sich hierbei als ein besonders geeignetes Oxidationsreagenz.

Neben dem Einsatz als reines Oxidationsmittel zerfällt das Peroxodisulfat unter homolytischer Spaltung der Sauerstoff-Sauerstoff-Bindung in zwei $\text{SO}_4^{\bullet-}$ -Radikale,⁶⁴ womit Peroxodisulfate auch als Radikalstartreagenzien wirken (Abb. III-29).

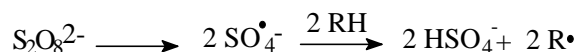


Abb. III-29

Diese Eigenschaft läßt sich nutzen, um durch Wasserstoffabstraktion aus Ethern⁶⁵ und Alkoholen⁶⁶ Radikale zu generieren. Die Radikalbildung verläuft hierbei unter Spaltung der schwächsten C-H-Bindung, welche in beiden Fällen jeweils die α -C-H-Bindung ist. Die so erzeugten sekundären Radikale reagieren mit dem MMI-Nitron **3** unter Ausbildung der substituierten MMI-Nitrone **8**. Nach dieser Methode konnte z. B. der 1,4-Dioxanyl-Rest am MMI-Nitron eingeführt werden. Das während dieser Reaktion generierte neue Stereozentrum am Dioxanring kann durch die chirale Induktion des MMI nicht oder nur minimal beeinflusst werden^{XII}, daher isoliert man als Produkt ein Diastereomerenmisch der dioxanyl-substituierten MMI-Nitrone **8h** (Abb. III-30).

^{XII} Eine effektive Steuerung der Stereochemie am MMI-Baustein ist allgemein nur in α -Position möglich, da hier die sterische Hinderung der Isopropylgruppe des Menthonrings einen Rückseitenangriff unterbindet.

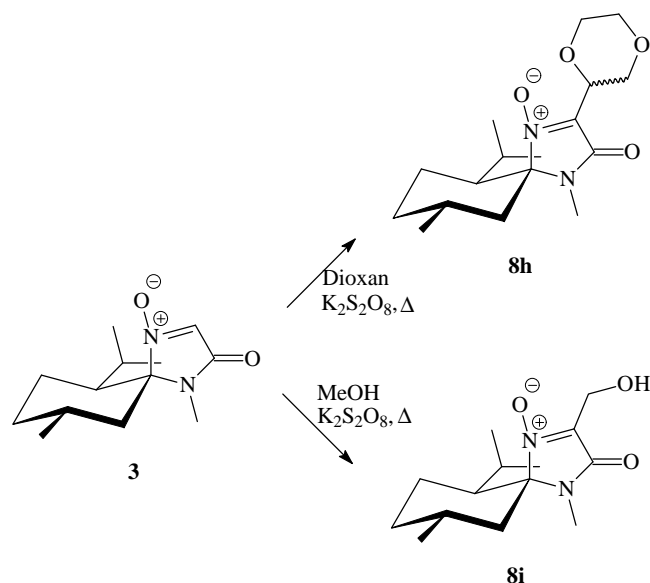


Abb. III-30

Verwendet man als Lösungsmittel ein Toluol-Methanol-Gemisch statt des Dioxans, so erhält man in 69proz. Ausbeute das serinanaloge substituierte Nitron **8i**.

Auch Alkene können mittels Peroxodisulfaten in Radikale überführt werden.⁶⁷ Unter Übertragung eines Elektrons der π -Bindung des Alkenes auf das Oxidationsmittel entsteht ein Radikalkation, welches durch Reaktion mit Wasser in ein neutrales Radikal überführt wird (Abb. III-31).

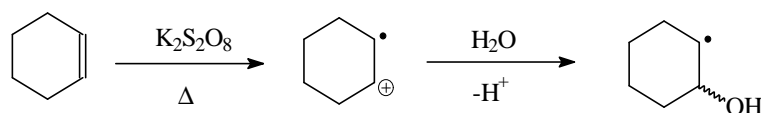


Abb. III-31

Eine anschließende Addition an das MMI-Nitron **3** führt wieder zu den entsprechenden substituierten MMI-Nitronen **8**. Diese Methode wurde beispielhaft mit Cyclohexen durchgeführt, wobei es zur Produktbildung kommt. Durch die Ausbildung zweier neuer Stereozentren wurde jedoch ein Gemisch von verschiedenen Diastereomeren isoliert.

Neben den Peroxodisulfaten erwies sich der Einsatz von FENTON`s-Reagenz ebenfalls als geeignetes Mittel zur Radikalgenerierung unter Wasserstoffabstraktion.⁶⁸ FENTON`s Reagenz stellt eine Kombination von Fe^{2+} -Salzen mit Wasserstoffperoxid dar, welche unter Bildung von OH-Radikalen abläuft (Abb. III-32). Diese Primärradikale sind die eigentlich reaktive

Spezies, die eine Wasserstoffabstraktion an Ether oder Alkoholen bewirkt. Die so gebildeten sekundären Radikale addieren anschließend wiederum an das MMI-Nitron **3** unter Ausbildung der Substitutionsprodukte **8**.



Abb. III-32

Der Einsatz dieser Methode erwies sich als vorteilhaft, da in allen Beispielen bei Raumtemperatur gearbeitet werden konnte. Das MMI-Nitron wurde im entsprechenden Alkohol oder Ether gelöst und anschließend mit einer Eisen(II)-sulfat-Lösung und Wasserstoffperoxid zeitgleich versetzt (Abb. III-33).

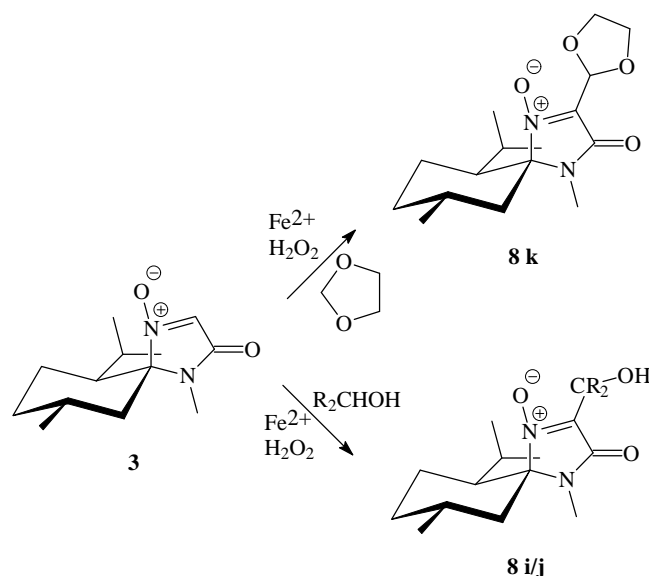


Abb. III-33

Als einzige Produkte konnten die substituierten MMI-Nitronen **8** isoliert werden, d. h. eine Addition der primären OH-Radikale an das MMI-Nitron kann nicht nachgewiesen werden^{XIII}. Ausgehend von Methanol, Isopropanol und 1,3-Dioxolan konnte mit dieser Methode zu den entsprechenden substituierten MMI-Nitronen **8 i,j,k** gelangt werden.

8	i	j	k
R	-CH ₂ OH	-C(CH ₃) ₂ OH	2-(1,3-Dioxoyl)
% Ausbeute	86	68	34

Tabelle 1

^{XIII}Die Begründung für dieses Verhalten läßt sich wiederum aus den elektronischen Eigenschaften des Radikals und des MMI-Nitrons ableiten. (siehe auch III.1. III.2.2)

Ketone und Carbonsäurederivate lassen sich ebenfalls durch Wasserstoffabstraktion in α -Position zur Carbonylfunktion als Radikalvorstufen nutzen. Neben der Verwendung von Kaliumperoxodisulfat und Silbersalzen finden hierzu insbesondere Mn(III)- und Ce(IV)-Salze Anwendung.⁶⁹

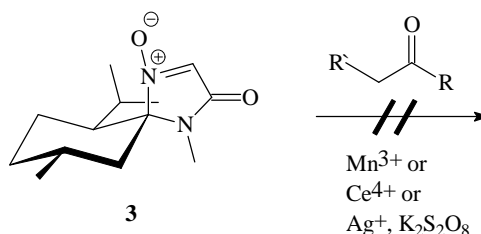


Abb. III-34

Die erzeugten Radikale befinden sich in direkter Nachbarschaft zu einer Carbonylfunktion und stellen damit elektronenarme Radikale dar. Das gleichfalls elektronenarme MMI-Nitron sollte nach den bisher erzielten Ergebnissen (siehe III.2.2) nicht oder nur schlecht mit solchen Radikalen reagieren. Entsprechend dieser Erwartung ließen sich weder Aceton, Essigsäure noch Malonsäuremethylester mit Mangan(III)-acetat bei erhöhten Temperaturen (60-120 °C) an das MMI-Nitron **3** addieren (Abb. III-34). Das Edukt konnte in allen Fällen zurückgewonnen werden. Die Radikalgenerierung aus Aceton und Cyclohexanon mittels Kaliumperoxodisulfat und Silbersalzen^{62a,63} konnte ebenfalls nicht zur Produktbildung genutzt werden.

Neben den bisher erprobten oxidativen Radikalgenerierungsmethoden werden in der Literatur noch einige weitere Varianten beschrieben. Einige dieser Methoden führen allerdings nicht zur Abstraktion eines bestimmten Wasserstoffatoms,⁷⁰ sondern man erhält ein Gemisch verschiedener Radikale, so daß kein einheitliches Produkt erhalten würde. Oder die generierbaren Radikale sind im Rahmen der Aminosäuresynthese uninteressant. Daher wurde auf die Etablierung weiterer oxidativer Methoden zunächst verzichtet.

III.2.4 Reduktive Radikalgenerierung

Auch reduktive Redoxprozesse lassen sich zur Radikalgenerierung nutzen. Das MMI-Nitron **3** kann jedoch selbst zum Hydroxylamin **11** reduziert werden (Abb. III-35). So scheiterten alle Versuche, Radikale aus Alkylhalogeniden mittels Samarium(II)iodid⁷¹ zu generieren daran, daß das MMI-Nitron **3** bevorzugt selbst reduziert wurde. Auch eine Reaktionsführung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte diese Reduktion nicht unterbinden. Ebenfalls konnte die Radikalgenerierung mittels Alkylquecksilberverbindungen durch Reduktion mit Natriumborhydrid⁷² wahrscheinlich aus diesem Grunde nicht erfolgreich durchgeführt werden.

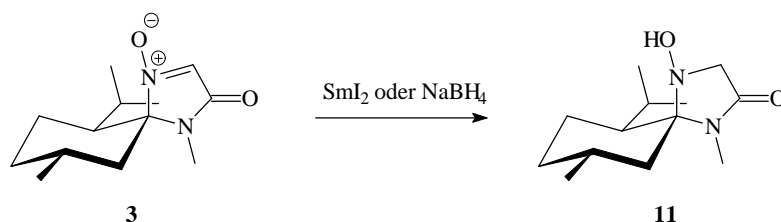


Abb. III-35

Die Reaktion von Alkylhalogeniden mit Zinkpulver sollte ebenfalls zu einer Radikalbildung führen.⁷³ Obwohl das MMI-Nitron **3** unter diesen Bedingungen nicht reduziert wurde, konnte keine Produktbildung beobachtet werden (Abb. III-36). Auch verschiedenste Modifikationen der Reaktionsbedingungen, des Lösungsmittels und der Zusatz von Kupfer-(I)-Verbindungen führten nicht zur gewünschten Produktbildung.⁶¹

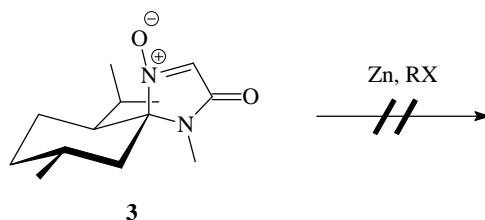


Abb. III-36

Weitere reduktive Radikalgenerierungen wurden im Zusammenhang mit der Einführung perfluorierter Alkylreste am MMI-Nitron durchgeführt und werden daher im Anschluß gesondert behandelt.

III.2.5 Radikalische Additionen am MMI-Nitron 3

Neben der radikalischen Substitution kann unter geeigneten Bedingungen auch eine radikalische Addition am MMI-Nitron **3** realisiert werden. Als einfaches Verfahren zur radikalischen Addition von Alkylresten an das MMI-Nitron **3** hat sich die Radikalgenerierung aus Alkylhydrazinen erwiesen.⁷⁴ Die Hydrazine werden mit Hilfe von Bleidioxid in die Diimine überführt, welche spontan unter Stickstoffentwicklung Radikale freisetzen (Abb. III-37).

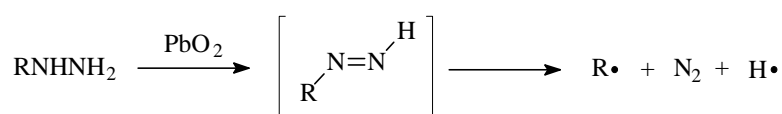


Abb. III-37

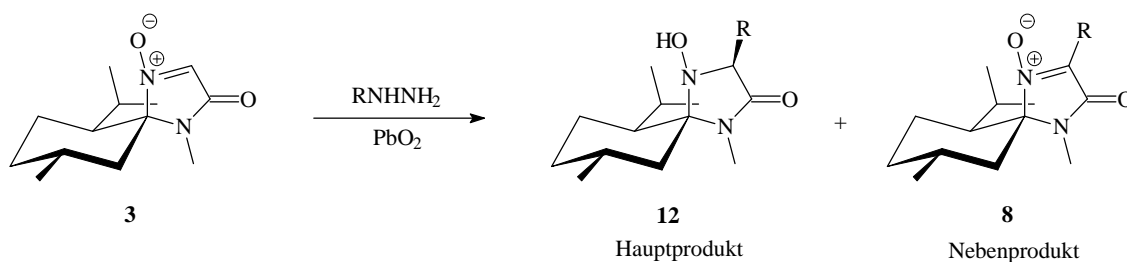


Abb. III-38

12	a	b	c	e	f
R	Me	Et	<i>t</i> -Bu	Ph	4-F-Ph
% Ausbeute	38	52	98	48	27
% de	ca. 80	> 95	> 95	> 95	> 95

Tabelle 2

Die Addition der Radikale ergibt hochdiastereoselektiv die substituierten MMI-Hydroxylamine **12** (Abb. III-38). Die hohe Stereoselektivität ergibt sich durch die Isopropylgruppe des Menthonrings, welche einen möglichen Rückseitenangriff des Radikals ans Nitron **3** unterbindet. Die angegebenen de-Werte wurden mittels NMR-Spektroskopie ermittelt, wobei nur im Falle des Methyl-MMI-Hydroxylamins **12a** eine Bildung des zweiten Diastereomeren nachgewiesen werden konnte. Aus den Intensitäten der ¹H-NMR-Signale wurde auf den de-Wert geschlossen.

Insbesondere eignet sich dieses Verfahren zur Einführung des *tert*-Butylrestes am MMI-Baustein. Die Reaktion verläuft in diesem Fall quantitativ und ohne Nebenproduktbildung, so daß in 98proz. Ausbeute das *tert*-Butyl-MMI-hydroxylamin diastereomerenrein erhalten werden kann.

Als Nebenprodukte können je nach Rest und Reaktionsbedingung auch die substituierten MMI-Nitrone **8** erhalten werden.

Der Einsatz von Arylhydrazinen führt nur im Fall des Phenylhydrazins und des *p*-Fluorphenylhydrazins zur Isolierung der Hydroxylamine **12**. Unter Verwendung anderer para-substituierter aromatischer Hydrazine bilden sich die entsprechenden substituierten MMI-Imine **13**, da die entsprechenden Hydroxylamine **12** unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil sind und unter Eliminierung von Wasser in die stabileren MMI-Imine **13** übergehen (Abb. III-39).

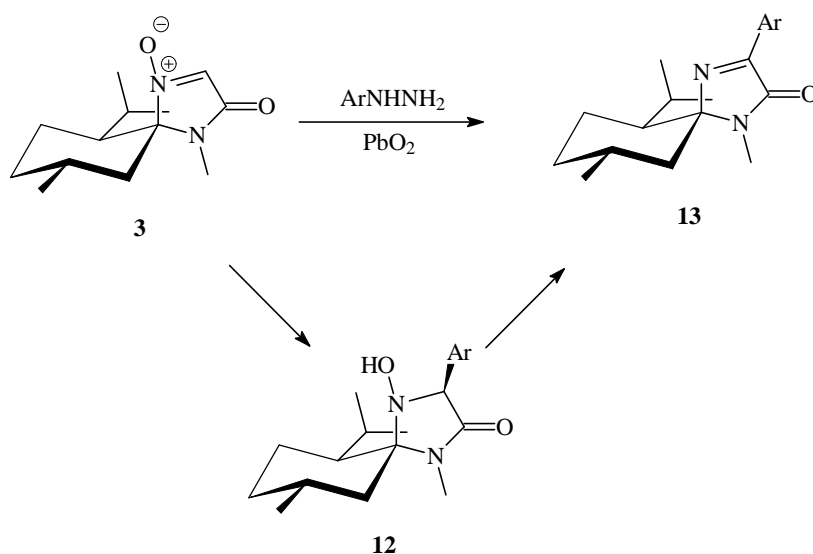


Abb. III-39:

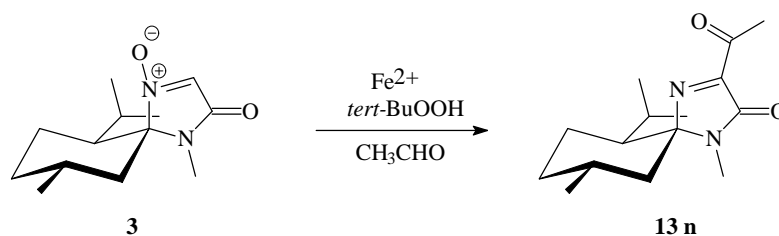
Für R = aromatische Reste

Diese höhere Stabilität der Imine wird durch die zusätzliche Konjugation der Imin-Doppelbindung mit dem Aromaten bewirkt. Zusätzlich spielen die Reaktionsbedingungen eine entscheidende Rolle, ob eine Dehydratisierung im Anschluß an die radikalische Addition erfolgt oder nicht.

	R	% Ausbeute
13 l	<i>p</i> -Trifluormethylphenyl	21
13 m	<i>p</i> -Bromphenyl	25

Tabelle 3

Ein weiteres Verfahren, welches ebenfalls zu den substituierten MMI-Iminen führt, stellt die radikalische Addition von Aldehyden gefolgt von einer Dehydratisierung dar. Die Radikalgenerierung erfolgt hierbei mittels Eisen(II)-salzen und *tert*-Butylperoxid und verläuft mechanistisch analog der Radikalbildung des FENTON-Reagenzes.⁷⁵ Durch Wasserstoffabstraktion wird aus Acetaldehyd das Sekundärradikal generiert, welches ans MMI-Nitron addiert.

**Abb. III-40**

Isoliert wurde das substituierte MMI-Imin **13n** in 56proz. Ausbeute (Abb. III-40), welches wahrscheinlich wiederum aus dem Hydroxylamin durch Wassereliminierung gebildet worden ist. Auch hier ist das Imin durch die zusätzliche Konjugation mit der Carbonylgruppe stabilisiert.

III.2.6 Mechanistische Betrachtung der Radikalreaktionen am MMI-Nitron 3

Auf Basis der bisher vorgestellten Reaktionen verschieden generierter Radikale mit dem MMI-Nitron **3** lassen sich erste Aussagen über den Mechanismus dieser Reaktion treffen.

In der Literatur werden zwei verschiedene Mechanismen⁷⁶ zur Bildung von Nitroxylradikale aus Nitronen beschrieben (Abb. III-41). Ein Mechanismus beschreibt die direkte Addition eines Radikals an das Nitron unter Ausbildung des Nitroxylradikals. Die zweite Variante geht von einer durch Redoxprozesse induzierten Bildung des Radikals am Nitron aus,⁷⁷ wobei die

Einführung der Seitenkette im zweiten Schritt durch Addition eines Nucleophils durchgeführt wird^{XIV}. Auch hier gelangt man schließlich zu den gleichen Nitroxylradikalen.

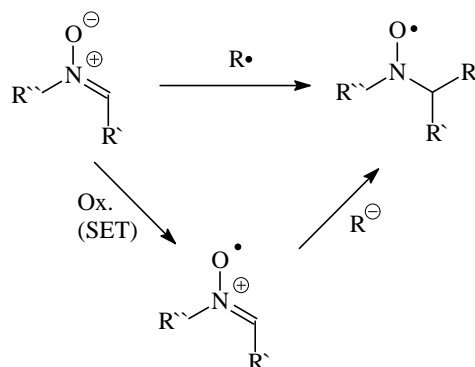


Abb. III-41

Da in den bisher beschriebenen erfolgreichen Versuchen oftmals keine Nucleophile im Reaktionsmedium vorhanden waren oder diese sich nicht im Produkt wiederfanden, kann davon ausgegangen werden, daß dieser Mechanismus bei der Reaktion von Radikalen mit dem MMI-Nitron **3** keine Rolle spielt.

Daß die Reaktion über die Zwischenstufe eines Nitroxylradikals verläuft, konnte mit Hilfe von ESR-Messungen bewiesen werden. Unter Ausnutzung des Hydrazinverfahrens wurde *tert*-Butylhydrazin im Unterschuß mit dem MMI-Nitron **3** und Bleidioxid versetzt. Nach kurzer Reaktionszeit wurde ein Teil der Lösung mit flüssigem Stickstoff eingefroren und zur ESR-Messung genutzt (Abb. III-42).

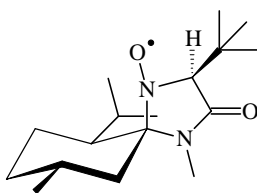
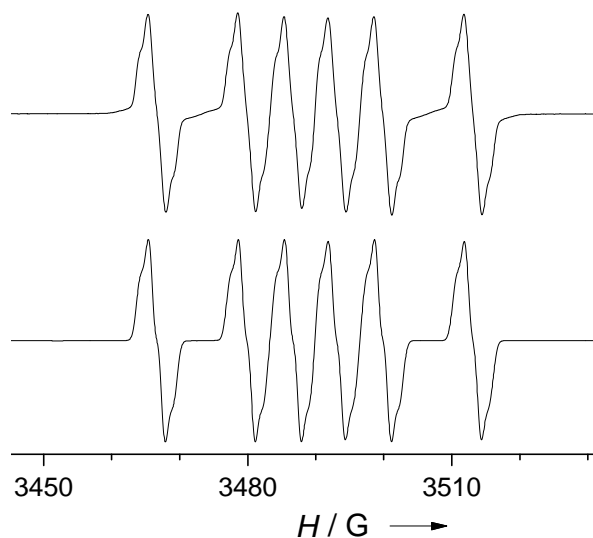


Abb. III-42:

Das abgebildete *tert*-butylsubstituierte MMI-Nitroxylamin entsteht als Intermediat der Addition des *tert*-Butyl-Radikals ans MMI-Nitron **3**.

^{XIV} Auch bekannt als „inverted spin trapping“ Mechanismus.

**Abb. III-43:**

ESR-Spektrum des oben abgebildeten Intermediats. (Oben gemessenes Spektrum; unten das simulierte Spektrum)

Abb. III-43 zeigt das erhaltene ESR-Spektrum: Man erkennt die zu erwartende Aufspaltung des Signals durch den Kernspin des Stickstoffatoms am Nitroxylamin. Da Stickstoffatome einen Kernspin von $I = 1$ besitzen, tritt diese Kopplung in Form eines Triplets auf. Dieses Triplet wird durch den Kernspin des Wasserstoffatoms am α -Kohlenstoffatom weiter aufgespalten. Der Wasserstoff besitzt einen Kernspin von $I = 1/2$, womit man zu einem Duplett von Triplets gelangt. Als Kopplungskonstanten konnten für die N-Kopplung ein Wert von 13,2 Gauss und für die H-Kopplung von 20,0 Gauss ermittelt werden, was im Rahmen der zu erwarteten Werte für ähnliche Nitroxylradikale liegt. Die relative Breite der Signale deutet auf weitere Fernkopplungen hin, welche sich allerdings in Rahmen dieser Messung nicht weiter auflösen ließen. Denkbar sind jedoch weitere Kopplungen der Wasserstoffatome des *tert*-Butylrestes oder des Menthonrings.

Der erste Schritt der Radikalreaktionen verläuft also durch eine Addition der gebildeten Radikale an das MMI-Nitron **3** unter Ausbildung des Nitroxylradikals. Das Auftreten nur eines ESR-Signals weist darauf hin, daß die Addition der Radikale an das Nitron hochdiastereoselektiv ablaufen.

Diese Nitroxylradikale stellen im allgemeinen sehr stabile Produkte da, die nur langsam unter Disproportionierung in die entsprechenden Nitrone und Hydroxylamine zerfallen (Abb. III-44).⁷⁸ Desweiteren können die Nitroxylradikale mit einem weiteren Alkylradikal unter

Ausbildung der *O*-alkylierten Produkte reagieren.⁵⁴ Diese von IWAMURA beschriebene Reaktion konnte in keinem Fall beobachtet werden. Ein Grund hierfür besteht mit Sicherheit in der sterischen Hinderung der Substituenten am MMI-System, die eine Annäherung eines weiteren Radikals an das Nitroxylradikal erschweren.

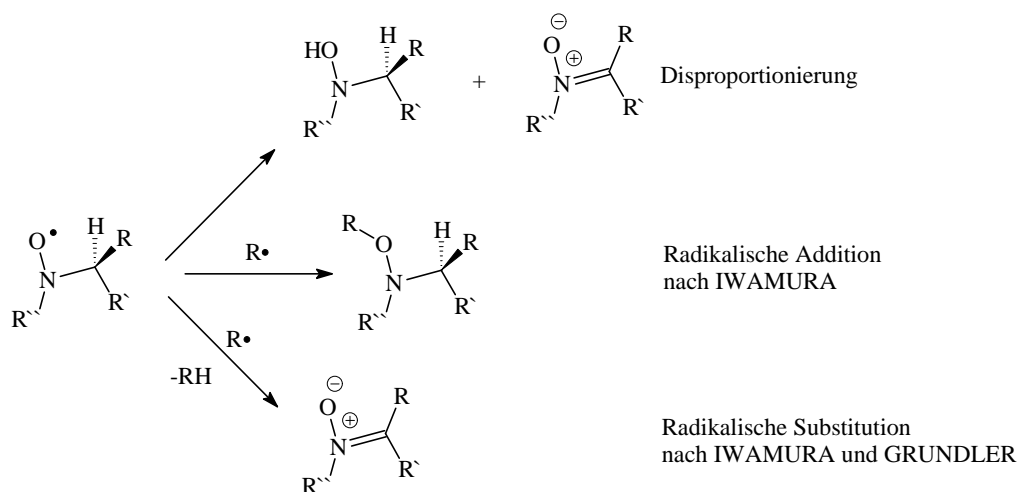


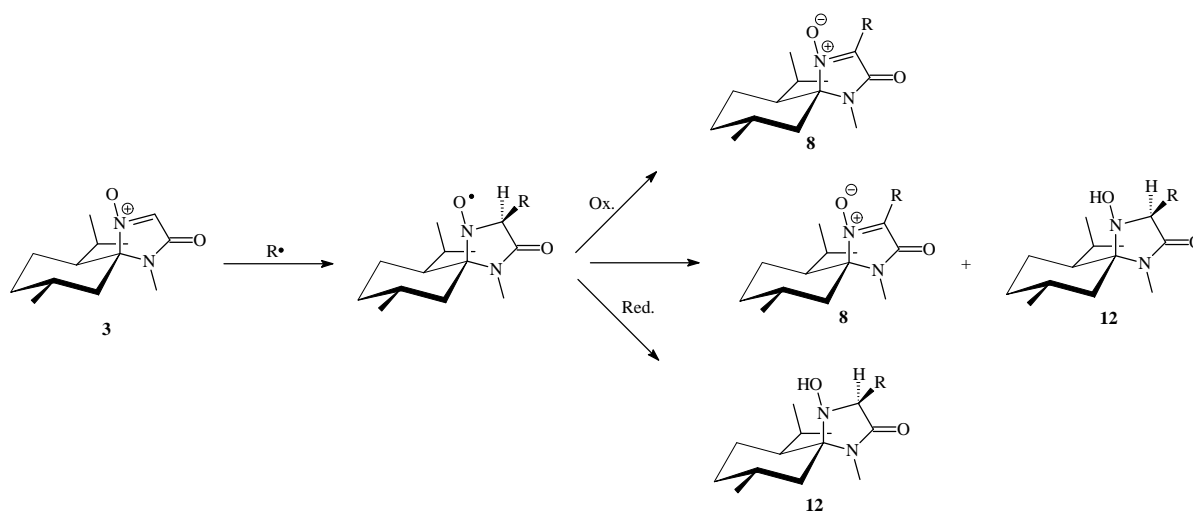
Abb. III-44:

Mögliche literatur-bekanntere Reaktionswege der intermediären Nitroxylradikale.

GRUNDLER führte als möglichen Mechanismus die Wasserstoffabstraktion am α -Kohlenstoff des MMI-Nitroxylradikals ein.³⁰ Formal würde diese Abstraktion zur Bildung der substituierten Nitrone **8** führen, jedoch sollte die sterische Hinderung dieses Prozesses noch wesentlich ausgeprägter sein, als dies im Falle der zuvor erwähnten *O*-Alkylierung ist. Daher erscheint ein solcher Mechanismus eher als unwahrscheinlich.

Neben den bisher beschriebenen Möglichkeiten können Nitroxylradikale jedoch auch im Rahmen von Redoxreaktionen reagieren. Untersucht man die bisher erhaltenen Reaktionen, die unter Substitution abliefen, so stellt man fest, daß in allen Fällen die Reaktionen unter oxidativen Bedingungen durchgeführt wurden. Im Falle der beschriebenen radikalischen Addition befindet sich zwar ebenfalls ein Oxidationsmittel im Reaktionsmedium, jedoch gleichzeitig liegt mit dem Hydrazin (bzw. dem Aldehyd) auch ein Reduktionsmittel vor.

Daraus läßt sich folgende mechanistische Überlegung ableiten (Abb. III-45):

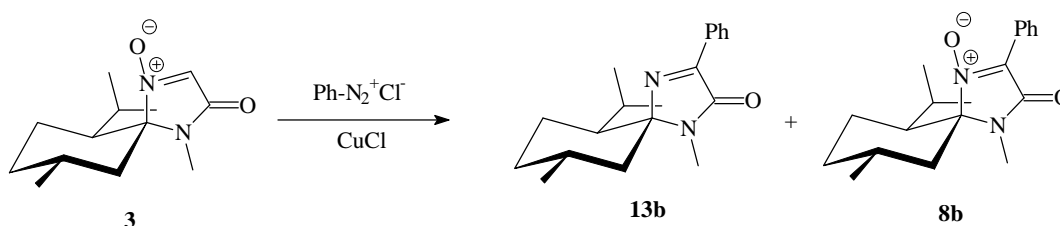
**Abb. III-45:**

Mechanismus der radikalischen Addition und Substitution am MMI-Nitron **3**.

Das intermediär gebildete Nitroxylradikal wird durch Oxidation in die substituierten MMI-Nitron **8** überführt und durch Reduktion werden die MMI-Hydroxylamine **12** (bzw. die MMI-Imine **13**) gebildet. In Abwesenheit eines geeigneten Oxidations- oder Reduktionsmittels sollte es zur Bildung beider Produkte durch Disproportionierung der MMI-Nitroxylradikale kommen.

Ein weiterer Punkt, der diesen Mechanismus stützt, ist die Tatsache, daß keine Radikalkettenreaktionen am MMI-Nitron **3** durchführbar sind, sondern, daß in allen Fällen mindestens äquimolare Mengen Radikalstarter eingesetzt werden müssen. Der vorgeschlagene Mechanismus würde dieses Verhalten erklären, da die gebildeten Nitroxylradikale nicht zur Generierung neuer Radikale genutzt werden können, sondern durch Oxidation oder Reduktion der „Kettenabbruch“ bewirkt wird.

Als Beispiel für die Produktbildung unter Disproportionierung des intermediär gebildeten Nitroxylradikals kann die MEERWEIN-Arylierung⁷⁹ am MMI-Nitron **3** herangezogen werden.

**Abb. III-46**

In Abwesenheit eines geeigneten Oxidations- und Reduktionsmittels können aus einem Diazoniumsalz^{XV} mittels Kupfer(I)-chlorid^{XVI} die entsprechenden Arylradikale freigesetzt werden. Die Addition der mittels dieser Methode generierten Phenylradikale am MMI-Nitron **3** führt im gleichen Maße zur Bildung sowohl des substituierten MMI-Nitrons **8b** als auch des MMI-Imins **13b** (Abb. III-46). Die erzielten Ausbeuten (< 10 %) und Umsätze (< 30 %) dieser Reaktionsvariante lassen jedoch keine präparative Anwendung dieser Methodik zu.

III.2.7 Anwendung der radikalischen Addition: Synthese von *tert*-Leucinmethyamid

Die bisher beschriebenen Untersuchungen zur Reaktion von Radikalen mit dem MMI-Nitron **3** geben einen Überblick über geeignete und weniger geeignete Radikalquellen zur Einführung von Substituenten am MMI-Baustein. Mit Hilfe der erzielten Ergebnisse gelang es außerdem, einen Vorschlag für den Reaktionsmechanismus der radikalischen Addition und Substitution am MMI-Nitron abzuleiten. Die Anwendbarkeit dieser Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren sollte nun am Beispiel der *tert*-Leucin-Synthese demonstriert werden.

Hintergrund:

tert-Leucin (Tle) stellt aus mehreren Gründen ein interessantes Ziel dar: Die Einführung von tertiären Seitenketten am MMI-Baustein erwies sich bislang als problematisch, wodurch die Variabilität des Bausteins stark eingeschränkt ist. Da zur Darstellung von Tle eine *tert*-Butylgruppe an das MMI-Nitron **3** addiert werden muß, ist dieses ein geeignetes Beispiel zur Erweiterung der Produktvariabilität des Bausteins.

Weiterhin stellt Tle selbst ein interessantes Produkt dar. Insbesondere in der asymmetrischen Synthese bedient man sich häufig des Tle und seiner Derivate.⁸⁰ Dies geschieht einmal in der diastereoselektiven Synthese durch Verwendung von Tle als chiraalem Auxiliar oder in enantioselektiven Methoden als Bestandteil des chiralen Katalysators (Abb. III-47). Die

^{XV} Die eingesetzte Diazoniumsalz-Lösung wurde durch Umsatz von Anilin mit Natriumnitrit nach der allgemeinen Organikum-Vorschrift hergestellt.

^{XVI} Die Oxidationskraft der Kupfer(I)-salze sowie die reduzierende Wirkung der Kupfer(II)-salze reichen anscheinend nicht aus, um das gebildete Nitroxylradikal selektiv in ein Produkt zu überführen.

Wirkung beruht jeweils auf der extremen Differenzierung zwischen der großen *tert*-Butylgruppe gegenüber dem kleinen Wasserstoffsubstituenten.

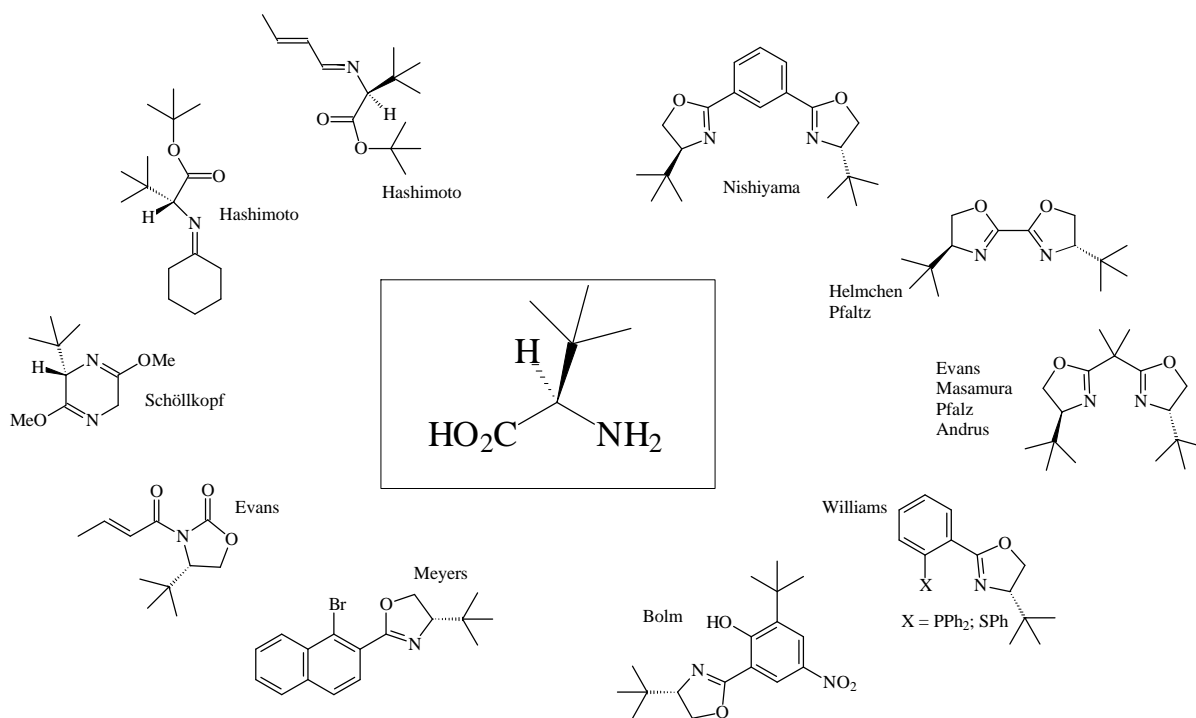


Abb. III-47

Beispiele für die Anwendung von Tle in der asymmetrischen Synthese: Links sind einige wichtige stöchiometrische Applikationen in der diastereoselektiven Synthese dargestellt, während rechts einige interessante chirale Liganden für die enantioselektive Katalyse abgebildet sind.

Neben dem Einsatz als chiraalem Hilfsstoff findet enantiomerenreines Tle ebenfalls Verwendung als Baustein biologisch aktiver Moleküle. Abbildung 48 zeigt eine Auswahl verschiedener Tle-enthaltenen Komponenten mit interessanten pharmazeutischen Anwendungen.

Hierbei wird das Tle häufig in der Form des Methylamids eingesetzt, weshalb ebenfalls Interesse an der enantioselektiven Darstellung dieses Bausteins besteht.⁸¹

Diesen vielfältigen Anwendungen gegenüber steht die Tatsache, daß nur L-Tle kommerziell erhältlich ist. In der Literatur wurden zwar verschiedene Methoden zur Darstellung der D-Form beschrieben, jedoch erwies sich keines der Verfahren als geeignet zur Darstellung größerer Mengen D-Tle.⁸⁰

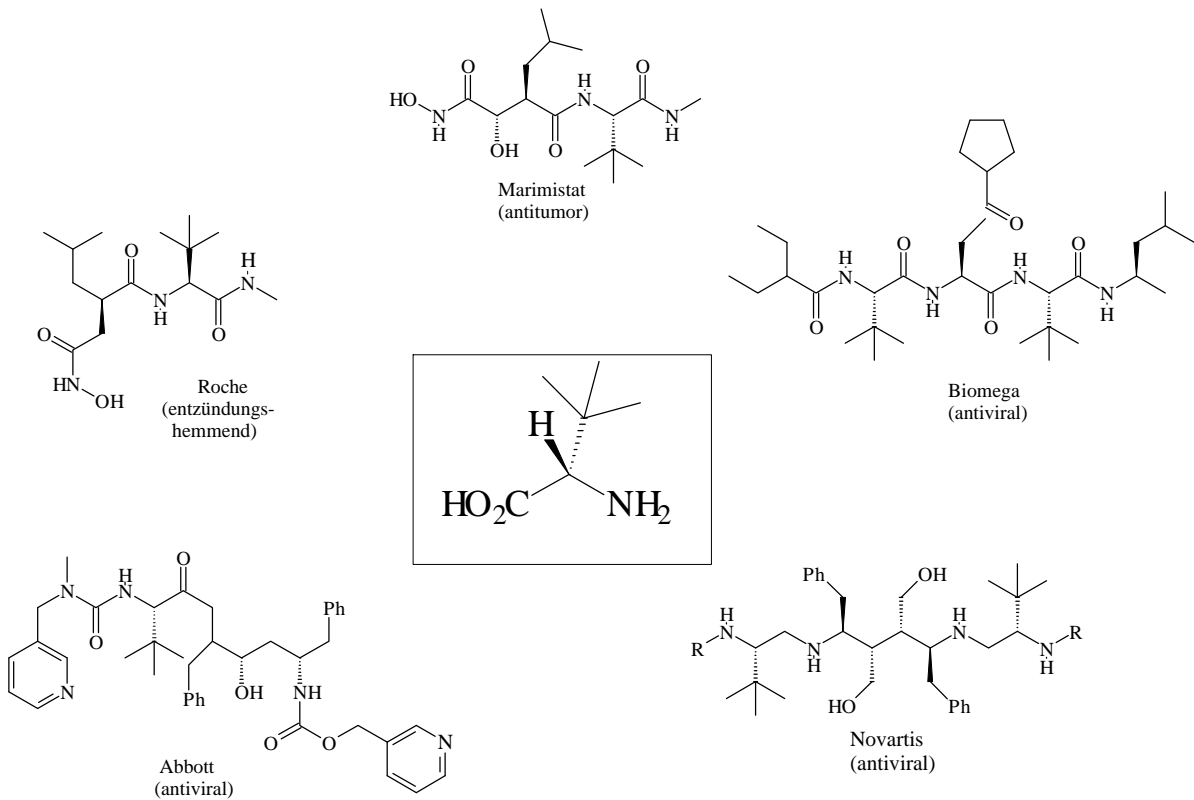


Abb. III-48

Beispiel für die Anwendung von Tle als Bestandteil von Wirkstoffen.

Neben der Racematspaltung und der asymmetrischen Synthese konnten insbesondere enzymatische Methoden zur Darstellung von Tle etabliert werden. So stellt die Degussa AG L-Tle unter Einsatz eines enzymatischen Prozesses im Kilogrammaßstab dar. Ausgehend von Trimethylpyruvat wird in einer reduktiven Aminierung mit Hilfe einer Dehydrogenase das L-Tle gebildet (Abb. III-49).

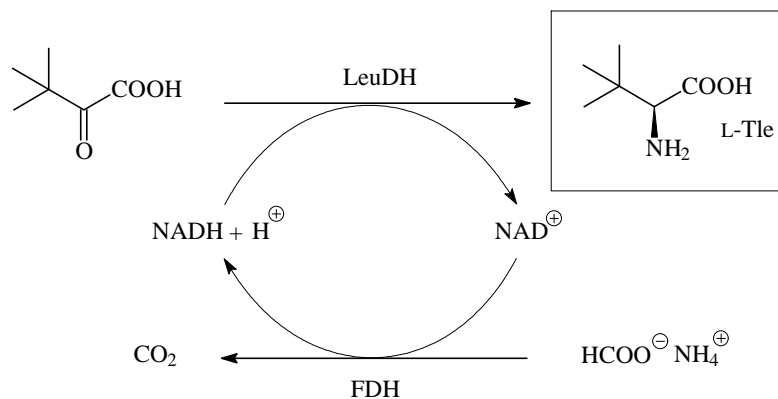


Abb. III-49:

Darstellung von L-Tle nach dem Degussa-Verfahren mit der Leucindehydrogenase (LeuDH). Die Regenerierung des benötigten Cofaktors NADH gelingt mit Hilfe von Ammoniumformiat und einer Formiatdehydrogenase.

Auf Basis der bereits vorgestellten radikalischen Addition ans MMI-Nitron **3** ausgehend von Alkylhydrazinen gelang es, eine Methode zur Darstellung von enantiomerenreinem *tert*-Leucinmethylamid in beiden Formen zu entwickeln.

Unter Einsatz von Bleidioxid als Oxidationsmittel wird in 98proz. Ausbeute das *tert*-butylsubstituierte MMI-Hydroxylamin **11c** erhalten. Die anschließende katalytische Desoxygenierung von **11c** führte in einer quantitativen Reaktion zu dem entsprechenden substituierten-MMI **14c**, aus welchem durch saure Hydrolyse mit 1 N Salzsäure bei 100 °C enantiomerenreines *L*-*tert*-Leucinmethylamid in 66proz. Ausbeute und 99,7 % ee^{XVII} erhalten werden konnte (Abb. III-50). Die Bedingungen der Desoxygenierung und Hydrolyse entsprechen hierbei den von VOGT entwickelten Standardmethoden.^{29b}

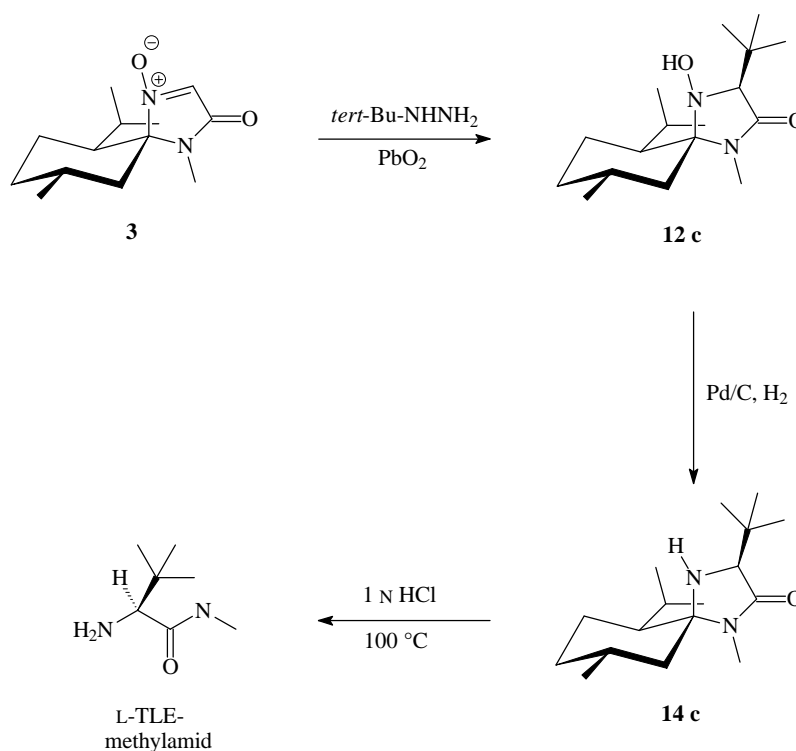


Abb. III-50

Das beschriebene Verfahren konnte ebenfalls mit dem ent-MMI-Nitron *ent*-**1**, basierend auf (+)-Menthon als chiralem Auxiliar, durchgeführt werden, wobei das *D*-*tert*-Leucinmethylamid in 62proz. Ausbeute und 99,5 % ee erhalten wurde.

Der Einsatz von Bleidioxid im Rahmen der radikalischen Addition machte die ansonsten effektive Methode problematisch, da der Einsatz von Bleisalzen in der Synthese

^{XVII} Die Bestimmung der Enantiomerenreinheiten erfolgte bei Degussa AG mittels chiraler Gaschromatographie nach Silylierung.

pharmakologisch interessanter Produkte nicht toleriert wird.^{XVIII} Daher erschien es nötig, die Reaktionsbedingungen so zu modifizieren, daß auf einen Einsatz von Schwermetallen verzichtet werden kann.

Die Aufgabe des Bleidioxids in der Synthese beruht auf der Oxidation des Hydrazins zum Diimin.⁸² Zur Oxidation von Hydrazinen eignen sich diverse Oxidationsmittel. Da jedoch die Radikalbildung im Vordergrund der Reaktion steht, können nur Einelektronenoxidationsmittel verwendet werden. Andere Oxidationsmittel führen zu einer 4-Elektronenoxidation am Hydrazin, was die Bildung freier Radikale verhindert.⁸³ Versuche der Radikalgenerierung mit Brom und Iod konnte dies bestätigen, da es in keinem Fall zu einer Produktbildung am MMI-Nitron **3** kam.

Zur Radikalbildung konnten hingegen folgende Oxidationsmittel genutzt werden: Natriumiodat, Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit, Eisen(III)-chlorid (wasserfrei und als Hexahydrat), Natriumnitrit, Percarbonat, Natriumperborat, *meta*-Chlorperbenzoesäure, Monomagnesiumperphthalsäure sowie Kaliumperoxodisulfat. Die Reaktionen wurden in Essigester sowohl bei Raumtemperatur als auch unter Rückfluß, unter Einsatz freien *tert*-Butylhydrazins als auch des entsprechenden Hydrochlorids, mit 3-6 Äquivalenten Hydrazinüberschuß durchgeführt. Als Reaktionsprodukte konnte in den meisten Fällen eine Mischung aus substituiertem MMI-Nitron **8c** und MMI-Hydroxylamin **11c** isoliert werden. Das Verhältnis der entstandenen Produkte hängt hierbei stark vom verwendeten Oxidationsmittel ab. So erhält man unter Einsatz von 30proz. Wasserstoffperoxidlösung als Oxidationsmittel in Essigester unter Rückfluß bis zu 90 % *tert*-butylsubstituiertes MMI-Nitron **8c**, so daß es sich nicht mehr um eine radikalische Addition sondern um eine radikalische Substitution handelt (Abb. III-51).

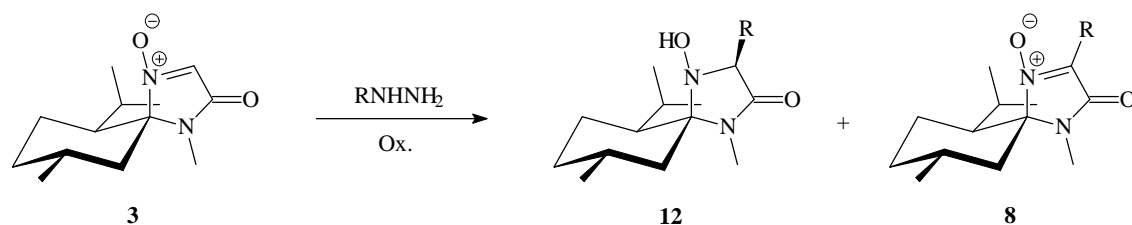


Abb. III-51

^{XVIII}Zum einen basiert dies auf dem nötigen analytischen Nachweis von Blei in allen weiteren Produktstufen. Zum anderen wird Produkten, die mit Hilfe von Schwermetallen hergestellt werden, seitens der Kunden nur wenig bis kein Vertrauen entgegen gebracht, so daß ein solches Produkt unverkäuflich wäre.

	Bleidioxid, RT		30 % Wasserstoffperoxid, 80 °C	
	Nitron	Hydroxylamin/Imin	Nitron	Hydroxylamin/Imin
<i>tert</i> -BuNHNH ₂		0 : 100		90 : 10
<i>p</i> -Br-PhNHNH ₂		33 : 66		92 : 8
<i>p</i> -F-PhNHNH ₂		-		91 : 9

Tabelle 4:

Vergleich der Produktbildung bei Einsatz unterschiedlicher Oxidationsmittel. (Die angegebenen Verhältnisse sind mit Hilfe von GC- oder NMR-Messungen ermittelt worden.)

Durch den Einsatz von *para*-Bromphenylhydrazin unter analogen Bedingungen konnte gezeigt werden, daß sich die so modifizierte Methode allgemein zur Bildung der Substitutionsprodukte eignet. Das *para*-bromphenylsubstituierte MMI-Nitron **8** wurde in einem Verhältnis von 12,5 : 1 gegenüber dem entsprechenden MMI-Imin bevorzugt gebildet. Damit steht eine weitere Methode zur radikalischen Substitution von **3** zur Verfügung.

Erklären läßt sich dieses Verhalten durch eine Konkurrenz zwischen der Reduktion des intermediären Nitroxylradikals durch das Hydrazin und der Oxidation des Nitroxylradikals durch das jeweilige Oxidationsmittel. Je größer die Oxidationskraft des Oxidationsmittels, desto mehr substituiertes MMI-Nitron wird gebildet.

Ziel der Optimierung war es jedoch, ein Verfahren zur radikalischen Addition zu entwickeln. Der Einsatz von Natriumperiodat und Kaliumperoxodisulfat führte zur überwiegenden Bildung des *tert*-butylsubstituierten Hydroxylamins **12c**. Allerdings konnten in beiden Fällen geringe Mengen des substituierten Nitrons **8c** nachgewiesen werden. Erst die Durchführung der Reaktion im Zweiphasensystem Wasser/Toluol mit Kaliumperoxodisulfat als Oxidationsmittel führte zur ausschließlichen Bildung von **11c** in 96proz. Ausbeute. Hierbei findet die eigentliche Radikalgenerierung wahrscheinlich bevorzugt in der wäßrigen Phase statt, während die radikalische Addition bevorzugt in der organischen Phase abläuft. Damit wird das intermediäre Nitroxylradikal, welches in der organischen Phase vorliegen sollte, vom wasserlöslichen Oxidationsmittel getrennt. Eine oxidative Produktbildung ist nun erschwert möglich. Führt man die Reaktion unter Verwendung von Methylhydrazin durch, so ist nur eine minimale Produktbildung feststellbar, was ebenfalls auf die örtliche Trennung der Radikalgenerierung und Radikaladdition zurückgeführt werden kann. Die instabileren Methylradikale reagieren wahrscheinlich schneller unter Rekombination miteinander, als daß sie nach einem Phasenwechsel ans MMI-Nitron **3** addieren. Im Falle von Ethylhydrazin erreicht man vergleichbare Ausbeuten wie unter Verwendung von Bleidioxid, während unter Verwendung von Phenylhydrazin die Ausbeute gesteigert werden konnte (Abb. III-52).

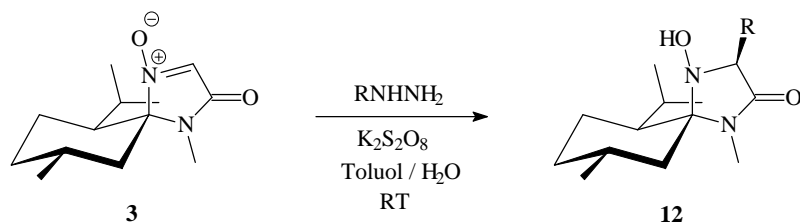


Abb. III-52

12	a	b	c	e
R	Me	Et	<i>t</i> -Bu	Ph
% Ausbeute	< 10	41	96	71
% de	-	> 95	> 95	> 95

Tabelle 5

Das NMR-Spektrum des Rohproduktes von **12 c** zeigte (Abb. III-53), daß ausschließlich das gewünschte Produkt diastereomerenrein (> 95 % de) isoliert wurde.

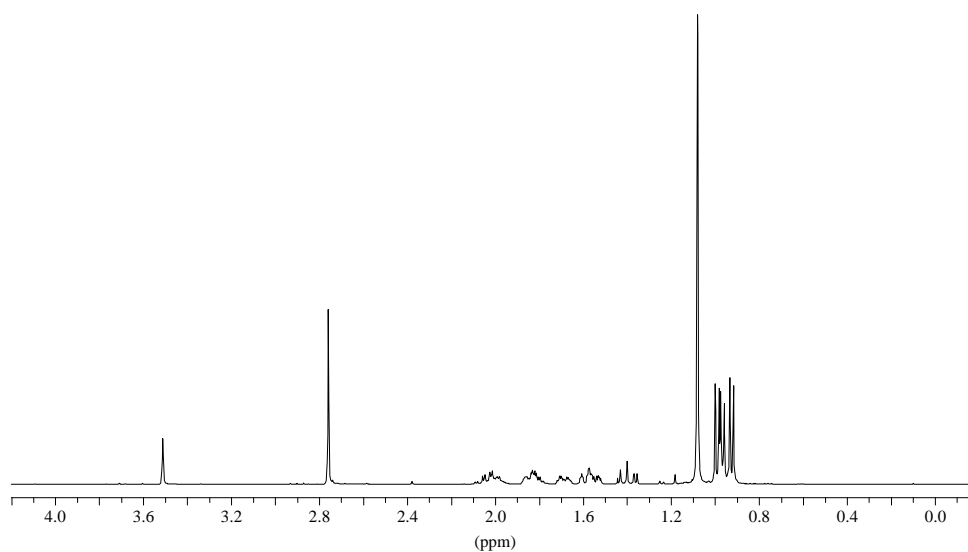


Abb. III-53:

Roh-¹H-NMR-spektrum des *tert*-butylsubstituierten MMI-Hydroxyamin **12 c**. Die Verbindung liegt NMR-spektroskopisch rein vor.

Ohne weitere Aufreinigung sollte anschließend die Desoxygenierung mit Pd/C und Wasserstoff durchgeführt werden. Trotz Einsatz größerer Mengen Katalysator und längerer Reaktionszeiten konnte zunächst keine Produktbildung beobachtet werden (Abb. III-54).

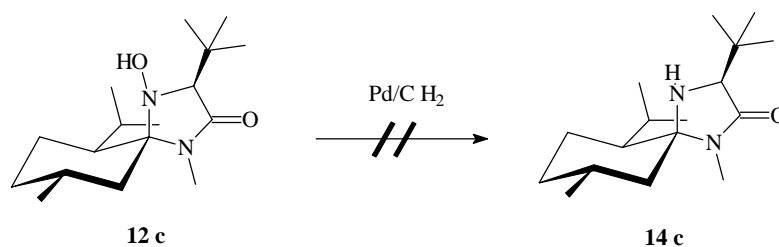


Abb. III-54

Da die Reaktion unter Verwendung von Bleidioxid in der Vorstufe noch problemlos ablief, muß das Scheitern der Desoxygenierung in den veränderten Reaktionsbedingungen der radikalischen Addition begründet sein.

Die Wirkung schwefelhaltiger Verbindungen als Katalysatorgifte ist allgemein bekannt, so daß als wahrscheinlichste Ursache eine Verunreinigung des Rohproduktes mit Schwefelverbindungen anzunehmen ist. In einer ionenchromatographischen Untersuchung des Rohprodukts konnten geringe Mengen Sulfat-Ionen nachgewiesen werden. Allerdings konnte auch durch mehrmalige wäßrige Extraktion das Rohprodukt nicht so aufgereinigt werden, daß eine Desoxygenierung unter Palladium-Katalyse möglich war. Daher sollten neben den Sulfat-Ionen weitere nichtionische Schwefelverbindungen im Rohprodukt enthalten sein^{XIX}, welche eine Vergiftung des Katalysators bewirken.

Um die Desoxygenierung trotzdem erfolgreich durchführen zu können, wurde nach alternativen katalytischen Verfahren gesucht. Verschiedene verfügbare Katalysatoren auf Basis von Pd/C; Pt/C und Raney-Nickel wurden hierzu getestet. Keiner der Katalysatoren eignete sich zur Desoxygenierung von **11c**, wobei insbesondere Raney-Nickel als unempfindlich gegen Schwefelverunreinigungen gilt und bereits zur Desoxygenierung von Hydroxylaminen genutzt wurde.⁸⁴ Einschränkend muß erwähnt werden, daß alle Reaktionen nur mit einem Wasserstoffdruck von 1 bar bei RT durchgeführt werden konnten und damit nicht alle Möglichkeiten einer Optimierung zur Verfügung standen.

Methoden, die äquimolare Mengen Reduktionsmittel verwenden, wie die von VOGT beschriebenen Deoxygenierungen mit Zink und Essigsäure oder Schwefelkohlenstoff,^{29b} konnten nicht zur Lösung dieses Problems herangezogen werden, da diese Methoden wieder Bedenken hinsichtlich einer Produktion im größerem Maßstab mit sich bringen.

^{XIX} Denkbar ist die Bindung niederwertiger Schwefelverbindungen durch die Reduktion von Kaliumperoxodisulfat mit dem Hydrazin. Da bereits sehr geringe Mengen Katalysatorgift zur Inaktivierung ausreichen, kann eine genaue Identifizierung der störenden Bestandteile hier nicht vorgenommen werden.

Gelöst wurde das Problem schließlich durch Reinigung des Produktes durch eine einfache Umkristallisation. Anschließend konnte ohne Probleme nach der Standardmethode desoxygeniert werden. Eine anschließende saure Hydrolyse mit Salzsäure führte zum tert-Leucinmethyramid in 73proz. Ausbeute (over all) und Enantiomerenreinheiten von > 99.5 % ee. In Zusammenarbeit mit der Degussa AG wurde auf Basis dieser Reaktionssequenz ein Patent zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren und Aminosäurederivate erstellt.⁸⁵

GRUNDLER beschrieb in seiner Arbeit die radikalische Substitution des MMI-Nitrons mittels Oxidation von Carbonsäuren (siehe 2.2.3).³⁰ Hierzu verwendete er ebenfalls Kaliumperoxodisulfat. Eine anschließende diastereoselektive Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führte zur Bildung der invertierten MMI-Hydroxylamine. Die folgende Desoxygenierung scheiterte und auch eine Optimierung des verwendeten Katalysators führte nicht zur Bildung der invertierten MMI-Systeme. Damit verschloß sich der Zugang zu den D-Aminosäuren mittels radikalischer Substitution.

Auf Basis der oben beschriebenen Ergebnisse gelang es HAHN⁸⁶ zu zeigen, daß auch die Desoxygenierung der invertierten MMI-Hydroxylamine nach einfacher Umkristallisation möglich ist. Das heißt, daß auch hier wahrscheinlich Schwefelverbindungen zu einer Vergiftung des Katalysators geführt haben und bei Verwendung von Kaliumperoxodisulfat in Zukunft besonders auf die Reinigung der Produkte geachtet werden muß.

HAHN gelang es im Rahmen seiner Untersuchungen einen Zugang zu D-tert-Leucinmethyramid ausgehend von tert-butylsubstituierten-MMI-Nitron **8c** zu erschließen, womit ein weiteres Verfahren, neben der radikalischen Addition, zugänglich wurde (Abb. III-55).

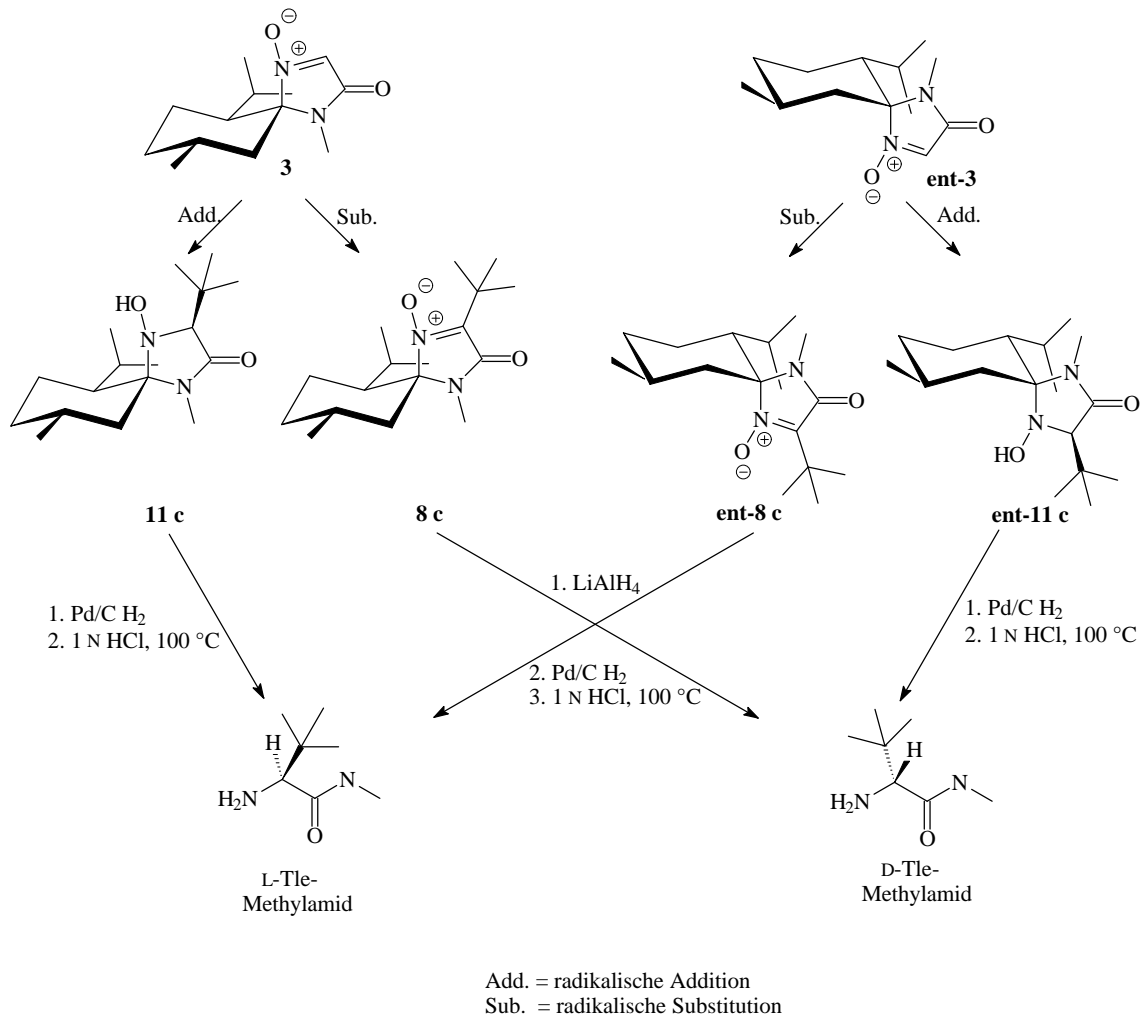


Abb. III-55

III.2.8 Untersuchungen zur Einführung perfluorierter Alkylreste am MMI-Nitron 3

Hintergrund:

Eine weitere Gruppe pharmakologisch interessanter Substanzen stellen die fluorierten Aminosäuren dar. Durch die Substitution eines Wasserstoffs durch ein Fluoratom ändern sich die Eigenschaften und damit die biologische Aktivität der Aminosäuren, während durch die vergleichbare Größe der Fluor- und Wasserstoffatome der sterische Anspruch der verschiedenen Derivate identisch bleibt. Damit stellt die selektive Einführung von Fluor, nicht

nur bei Aminosäuren sondern auch bei Peptiden, ein elegantes Mittel zur Erzeugung pharmakologisch interessanter Produkte dar.

Daher ist es nicht verwunderlich, daß die Gruppe der fluorierten Aminosäuren ein breites Spektrum interessanter biologischer Funktionen besitzen, z. B. wurden antibakterielle, kanzerostatische oder cytotoxische Wirkungen beschrieben.^{11a} Die Eigenschaft des Fluors wie aller Halogene als gute „leaving group“ fungieren zu können, begründet den Einsatz von fluorierten Aminosäuren als effektive Inhibitoren. (Im Rahmen der Einleitung dieser Arbeit wurde bereits die irreversible Inhibition pyridoxalphosphatabhängiger Enzyme durch Trifluoralanin beschrieben.) So gelingt es, durch den Einsatz von fluorierten Aminosäuren die enzymatische Decarboxylierung von Aminosäuren, einen wichtigen Biosyntheseweg, zu inhibieren.⁸⁷ Damit besteht indirekt Einfluß auf wichtige biologische Prozesse wie die Kontrolle des Blutdrucks oder die Bildung von Histamin, welches insbesondere bei Allergien eine Rolle spielt.

Zur Darstellung von fluorierten Aminosäuren wurde ein Vielzahl von Methoden beschrieben, welche zumeist nur die Racemate liefern.^{11a} In der Literatur finden sich jedoch neben enzymatischen auch einige asymmetrische Synthesen. Unter Ausnutzung von chiralen Glycinanionäquivalenten gelingt die Addition an perfluorierte Aldehyde in guten Ausbeuten und Selektivitäten.⁸⁸ Eine weitere Methode stellt die asymmetrische Hydrierung geeigneter fluorierter Dehydroaminosäuren dar.^{11a} Ansonsten sind die meisten beschriebenen asymmetrischen Synthesen auf die Darstellung einzelner spezieller Aminosäuren zugeschnitten.⁸⁹

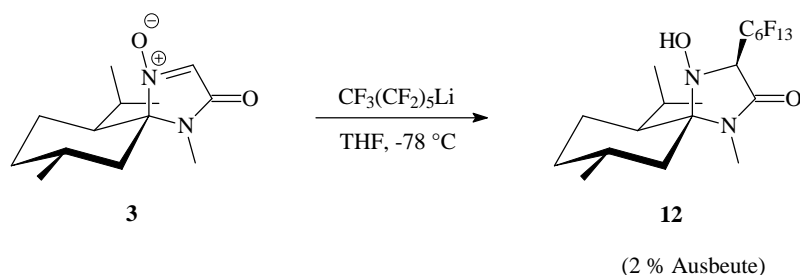


Abb. III-56

Auch mit Hilfe des MMI-Bausteins wurde versucht, einen Zugang zu perfluorierten Aminosäuren zu schaffen. Die Addition von Perfluorhexyllithium gelang VOGT in 2proz. Ausbeute (Abb. III-56).^{29b} Damit stellt dieses Verfahren keinen idealen Zugang dar. Weitere

Untersuchungen zur ionischen Einführung von perfluorierten Resten am MMI-Baustein werden zur Zeit von MATTHÄUS durchgeführt.⁹⁰

Die Addition perfluorierter Radikale an ungesättigte Systeme stellt eine etablierte Methode in der organischen Synthese dar.⁹¹ Die Übertragung dieser Radikalreaktionen auf das MMI-Nitron **3** sollte sich daher zur Darstellung der perfluoralkylsubstituierten MMI-Derivate nutzen lassen. Durch den Einfluß der Fluoratome ändern sich die Eigenschaften der perfluorierten Radikale im Vergleich zu den entsprechenden Alkylradikalen. Dies kommt insbesondere in der Geometrie der Radikale zum Ausdruck, welche keine planare sondern eine pyramidale Struktur besitzen (Abb. III-57).

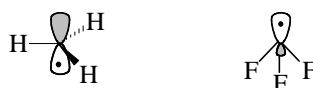


Abb. III-57:

Strukturen des planaren Methylradikals (links) und des pyramidalen Trifluormethylradikals (rechts).

Auch die Elektronegativität der perfluorierten Radikale unterscheidet sich stark von den entsprechenden Alkylradikalen. Dieser Unterschied steht in einem direkten Zusammenhang mit der Durchführbarkeit der Radikalreaktionen am MMI-Nitron **3**, da bereits festgestellt werden konnte, daß elektrophile Radikale nicht ans MMI-Nitron **3** addierbar sind. Daher ist es sinnvoll, zunächst die Ionisationspotentiale⁹² der Radikale zu betrachten (Tabelle 6).^{XX}

Radikal	(CH ₃) ₃ C	CH ₃ CH ₂	CH ₃	CH ₂ F	CF ₃	HCF ₂ CF ₂	HO ₂ CCH ₂	BuOO	BuO
IP (eV)	6,70	8,12	9,84	9,04	9,25	9,29	~ 10,9	~ 11,5	~ 12

Tabelle 6

Das Ionisationspotential der perfluorierten Radikale ist im Vergleich zu den Alkylradikalen erhöht, was eine geringe Reaktivität im Falle der Addition ans MMI-Nitron **3** mit sich bringen sollte. Vergleicht man allerdings das Ionisationspotential aller angegebenen Radikale, so stellt man fest, daß die perfluorierten Radikale genau zwischen den nukleophilen Alkylradikalen und den bisher nicht zur Reaktion geeigneten, elektrophilen Radikalen einzuordnen sind. Damit läßt sich keine Vorraussage über die Durchführbarkeit der radikalischen Addition am MMI-Nitron **3** ableiten.

^{XX}Das Ionisationspotential steht in direkter Korrelation zur Lage des SOMO's der Radikale und stellt damit eine geeignete Größe zum Vergleich der Nukleophilie der Radikale dar.

Zur Radikalgenerierung standen auch hier verschiedene Methoden zur Verfügung. GRUNDLER konnte in seinen Arbeiten bereits zeigen, daß die oxidative Radikalgenerierung ausgehend von Trifluoressigsäure mit Kaliumperoxodisulfat nicht zum gewünschten Produkt führte.³⁰

Die elektrochemische Oxidation von Trifluoressigsäure,⁹³ welche prinzipiell auf demselben Mechanismus beruht, ließ sich ebenfalls nicht nutzen.

Ausgehend von Perfluoralkylhalogeniden stand jedoch eine Vielzahl weiterer Methoden zur Radikalgenerierung zur Verfügung, welche zur Addition am MMI-Nitron genutzt werden sollten.

Photochemische Methoden wurden aufgrund der bereits beschriebenen Oxaziridinbildung nicht erprobt. Der Einsatz von „nukleophilen“ Radikalstartern (z. B. Dibenzoylperoxid)⁹⁴ führte wie erwartet nicht zur gewünschten Produktbildung. Jedoch auch durch Einsatz elektrophiler Radikalstartreagenzien wie DTBP⁹⁵ gelang es nicht, eine erfolgreiche Reaktion am MMI-Nitron durchzuführen. Analog scheiterte in diesem Fall auch die FENTON-Methodik.⁹⁶

Eine wichtige Methode zur Erzeugung von Perfluoralkylradikalen stellt die chemische Reduktion von Perfluoralkylhalogeniden dar (Abb. III-58).⁹⁷ Hierzu wurde eine Vielzahl von Varianten beschrieben, welche am MMI-Nitron **3** erprobt wurden.

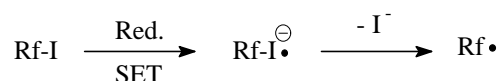


Abb. III-58

Einige dieser Methoden lassen sich nur schwer von metallorganischen, d. h. anionischen, Methoden abgrenzen. Sehr oft wurde unter BARBIER-Bedingungen⁹⁸ gearbeitet, womit die Reduktion nicht unbedingt auf der Stufe des Radikals stoppte, sondern auch die entsprechenden Anionen gebildet werden könnten. Folgende Reduktionsmittel bzw. Systeme wurden erprobt.:

- | | | |
|--|--|--|
| - Zn ⁹⁹ | - Zn/ TiCl ₄ ¹⁰⁰ | - Rongalithe ¹⁰¹ |
| - SnCl ₂ / AgOAc ⁹⁸ | - Cu ¹⁰² | - CuCl/N(CH ₂ CH ₂ OH) ₃ ¹⁰³ |
| - K ₂ S ₂ O ₈ / HCO ₂ Na ⁹⁸ | - Fe/ CrCl ₃ ⁹⁸ | - Mg ¹⁰⁴ |
| - SmI ₂ ⁹⁸ | | |

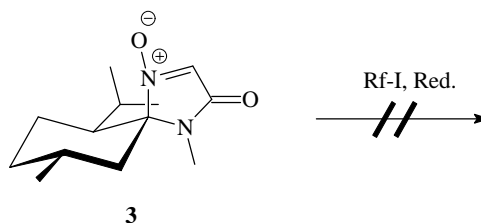


Abb. III-59

Die Reaktionen wurden je nach Vorschrift mit verschiedenen Perfluoralkylhalogeniden^{XXI} in unterschiedlichen Lösungsmittel durchgeführt, allerdings konnte in keinem Fall die Bildung eines perfluoralkyl-modifizierten Reaktionsproduktes nachgewiesen werden (Abb. III-59). Einzige Ausnahme bildet hierbei die Reaktion des Perfluorocetylodids mit Samariumiodid, wo neben dem als Hauptprodukt vorliegendem reduzierten MMI-Hydroxylamin Spuren eines neuen Produktes isoliert werden konnten, welches später als perfluorocetylsubstituiertes MMI-Imin **13 Rf4** identifiziert werden konnte. Versuche der Optimierung der Reaktion mißlingen, so daß nach weiteren Verfahren gesucht werden mußte.

Als geeignetes Reduktionssystem erwies sich der Einsatz von Zink unter Anwesenheit eines Vitamin B₁₂ analogen Co(III)-Komplexes.¹⁰⁵

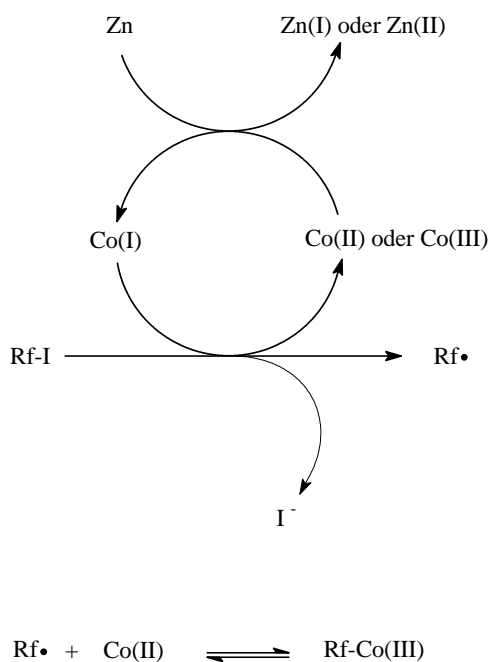


Abb. III-60

^{XXI} Standardmäßig fanden Perfluorisopropylodid und Perfluorocetylodid Verwendung.

Die eigentlich reaktive Spezies stellt hier der durch die Reduktion gebildete Co(I)-Komplex dar. Dieser reagiert mit dem Alkylhalogenid in einem Einelektronenprozeß unter Bildung eines Co(II)-Komplexes und des entsprechenden Radikals (Abb. III-60). Dieses Radikal liegt im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Methoden nicht als freies Radikal vor sondern als Radikalpaar, bzw. als Co(III)-Alkylverbindung.¹⁰⁶ Dieses „potentielle“ Radikal kann anschließend auf das MMI-Nitron **3** übertragen werden und der Co-Komplex wird mit Hilfe des Zinks wieder in die aktive Co(I)-Form überführt. Eine anschließende Reduktion des gebildeten MMI-Nitroxylradikals mittels Zink und die anschließende Protonierung durch das Lösungsmittel (Ethanol) führt zur Ausbildung der entsprechenden MMI-Hydroxylamine. Isoliert werden jedoch im Falle der Perfluoralkylhalogenide die entsprechenden MMI-Imine **13 Rf**, was wie bereits beschrieben durch die Eliminierung von Wasser, hier unter lewisaurer Katalyse, zu erklären ist (Abb. III-61).

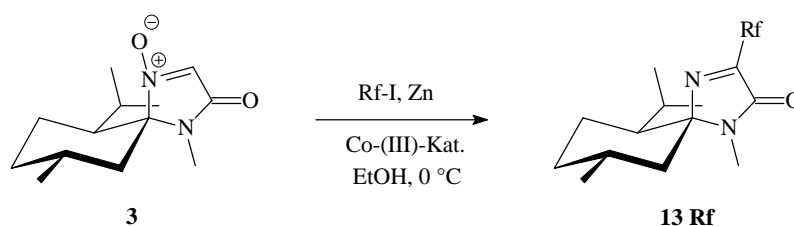


Abb. III-61

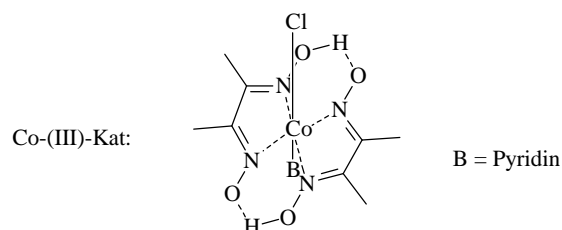


Abb. III-62:

Unter Verwendung des Chloro-(pyridin)-cobaloxims-(III)¹⁰⁷ als Katalysator (Abb. III-62) gelang es, die perfluorsubstituierten MMI-Imine **13 Rf** in geringen Ausbeuten darzustellen. Eine Steigerung des Umsatzes wurde wahrscheinlich durch die parallel verlaufende direkte Reduktion der Perfluoralkylhalogenide mittels Zink verhindert, da die hierbei entstehenden freien Radikale nicht ans MMI-Nitron addieren (siehe oben).

13	Rf2	Rf3	Rf4
R	$-(CF_2)_3CF_3$	$-(CF_2)_5CF_3$	$-(CF_2)_7CF_3$
% Ausbeute	26	19	28

Tabelle 7

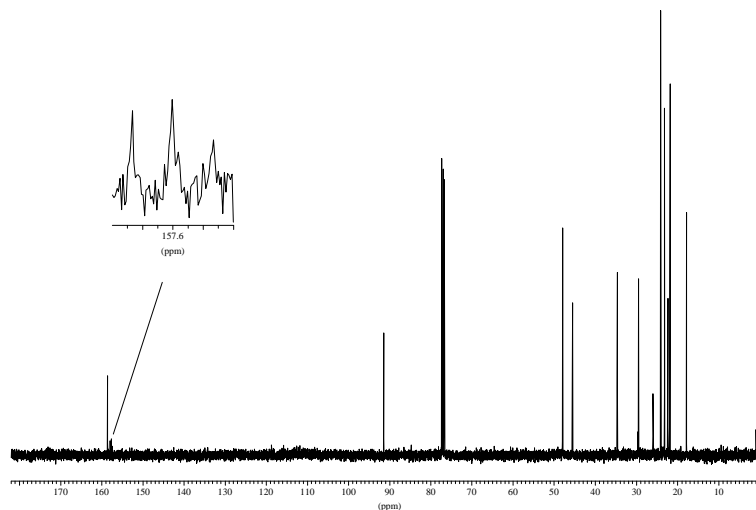


Abb. III-63:

^{13}C -NMR-Spektrum des Perfluorohexylsubstituierten MMI-Imin **13Rf3**. Im Unterschied zu den bekannten Spektren der „normalen“ MMI-Imine tritt durch die Fluorkopplungen eine Aufspaltung der beteiligten Kohlenstoffsignale auf. Das Imin-Kohlenstoffatom wird durch die direkt benachbarten Fluoratome aufgespalten. Durch die Fernkopplung mit weiteren Fluoratomen liegt hier jedoch kein reines Triplett oder Duplett vor, sondern man erkennt ein diffuses Multiplett. Alle weiteren Kohlenstoffatome der Perfluorkette liegen im Bereich von 110-125 ppm und gehen durch die vielfältigen Kopplungen im Grundrauschen des Spektrums unter.

Einen interessanten Nebenaspekt der Methode stellt die Tatsache dar, daß dieses Verfahren im Falle „normaler“ Alkylhalogenide nicht zur Produktbildung genutzt werden kann,^{107,44} obwohl dieser Zugang nicht auf perfluorierte Radikale beschränkt sein sollte.

Ein weiterer radikalischer Zugang zu perfluoralkylsubstituierten MMI-Derivaten eröffnete sich über eine thermische Radikalgenerierung.⁹² Die Perfluoralkylhalogenide zerfallen bei 130 °C unter homolytischer Spaltung der Kohlenstoff-Iodbindung (Abb. III-64).

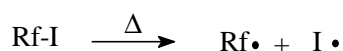


Abb. III-64

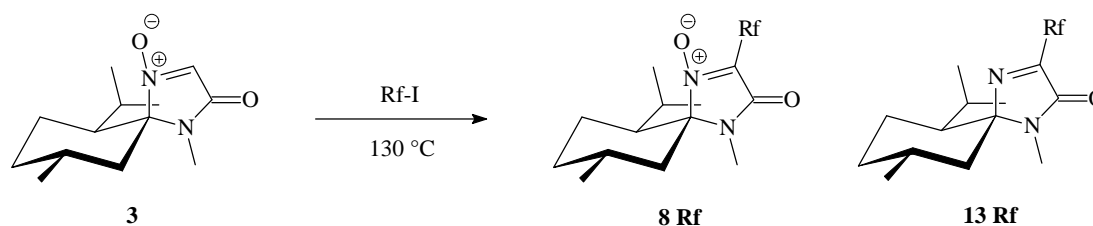


Abb. III-65

Die so erhaltenen perfluorierten Radikale konnten an das MMI-Nitron **3** addiert werden. Dies gelang allerdings nur, wenn die Reaktion in Substanz, d. h. ohne Lösungsmittel durchgeführt wurde, ansonsten konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Dieses Verhalten kann durch das Auftreten konkurrierender Nebenreaktionen erklärt werden, welche in Abwesenheit des Lösungsmittels unterdrückt werden. So sind zum einen Reaktionen mit dem Solvens selbst denkbar, zum anderen müssen Prozesse wie die Rekombination von Radikalen oder Radikaleliminierungen berücksichtigt werden.

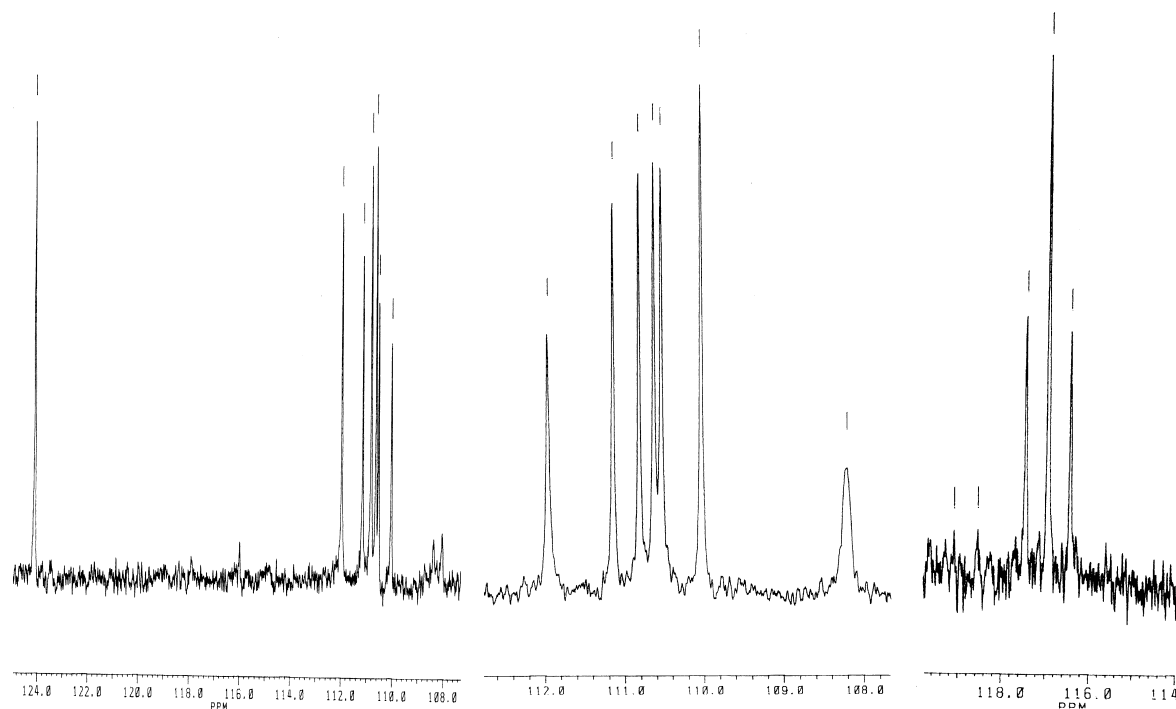
Die relativ langsame Reaktion ließ sich durch Zusatz von metallischem Kupfer stark beschleunigen.¹⁰⁸ Als Produkte konnten im gleichen Maße die perfluorsubstituierten MMI-Nitron **8 Rf** und Imine **13 Rf** nach Säulenchromatographie isoliert werden (Abb. III-65). Um auch kurzketzige Perfluoralkylhalogenide mit einem Siedepunkt kleiner 100 °C nutzbar zu machen, mußte die Reaktion bei 130 °C unter leichtem Druck durchgeführt werden. Eine Absenkung der Temperatur unter 100 °C war nicht möglich.

13	Rf1	Rf2	Rf3	Rf4
R	-CF(CF ₃) ₂	-(CF ₂) ₃ CF ₃	-(CF ₂) ₅ CF ₃	-(CF ₂) ₇ CF ₃
% Ausbeute	- (50)	35 (50)	20 (31)	25
8	Rf1	Rf2	Rf3	Rf4
R	-CF(CF ₃) ₂	-(CF ₂) ₃ CF ₃	-(CF ₂) ₅ CF ₃	-(CF ₂) ₇ CF ₃
% Ausbeute	- (50)	35 (50)	34 (66)	40

Tabelle 8

Im Klammern ist die Zusammensetzung des Rohproduktes angegeben. (nach GC oder NMR-Messungen)

Als einziges Halogenid entzog sich Trifluoriodmethan unter diesen Bedingungen der Addition ans MMI-System. Ein solch abweichendes Verhalten der Trifluormethylradikale wurde bereits von MINICSI beschrieben,⁹⁵ so daß eine radikalische Einführung des Trifluormethylrestes nicht möglich war.

**Abb. III-66:**

Verschiedene ^{13}C -NMR-Spektren von **8 Rf4**. Da durch die zahlreichen Kopplungen des Fluors mit den Kohlenstoffatomen die ^{13}C -NMR-Signale eine breite Multipllettstruktur aufwiesen, mußten zur eindeutigen Charakterisierung des Nitrons **8 Rf4** zusätzliche NMR-Messungen durchgeführt werden. Links ist ein ^{13}C -NMR Spektrum abgebildet, bei welchem die Anregung über benachbarte CF_2 -Gruppen erfolgte. Bei 124,09 ppm erkennt man das Signal des Nitron-Kohlenstoffes, während zwischen 110 und 112,5 ppm die Signale der CF_2 -Gruppen zu sehen sind. Es sind hier nur 6 Signale erkennbar, während theoretisch aber 7 Signale sichtbar sein müßten. Die Anzahl der CF_2 -Gruppen wurde deshalb durch ein DEPT45-Spektrum überprüft (Mitte). Hier erkennt man alle 7 CF_2 -Gruppen und eine Überlagerung von Signalen findet nicht mehr statt. Zur Vervollständigung der Charakterisierung ist rechts das ^{13}C -NMR-Spektrum unter selektiver Anregung der CF_3 -Gruppe dargestellt. Man erkennt, wie erwartet, nur ein Signal einer CF_3 -Gruppe bei 116,93 ppm, die durch die benachbarte CF_2 -Gruppe in ein Triplet aufgespalten wird.

Die Bildung sowohl der substituierten Nitrone als auch der entsprechenden Imine bestätigen den zuvor abgeleiteten Mechanismus der radikalischen Addition am MMI-Nitron. In Abwesenheit eines Oxidations- oder Reduktionsmittels zerfallen die intermediär gebildeten MMI-Nitroxylradikale wie erwartet unter Disproportionierung.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß perfluorierte Radikale nur erschwert an das MMI-Nitron **3** addierbar sind. Die Generierung perfluoralkylsubstituierter MMI-Derivate gelingt daher ausschließlich unter genau definierten Bedingungen, welche etwaige Nebenreaktionen unterdrücken.

III.2.9 Untersuchung zur Darstellung des iodierten MMI-Nitrones **15**

Im Rahmen der Versuche der reduktiven Radikalgenerierung aus Perfluorhalogeniden konnte ein neues unerwartetes MMI-Derivat zugänglich gemacht werden. Unter Einsatz von Perfluorisopropyljodid^{XXII} in Pyridin als Lösungsmittel gelang es, mit Zink als Reduktionsmittel in Ausbeuten bis zu 20 % **15** zu isolieren.

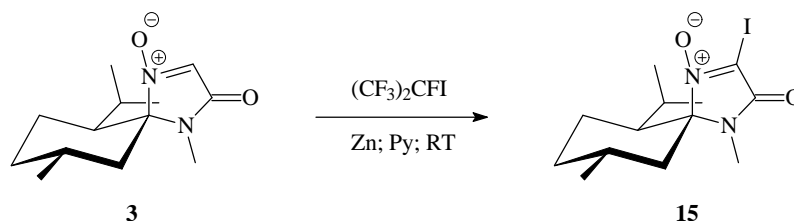
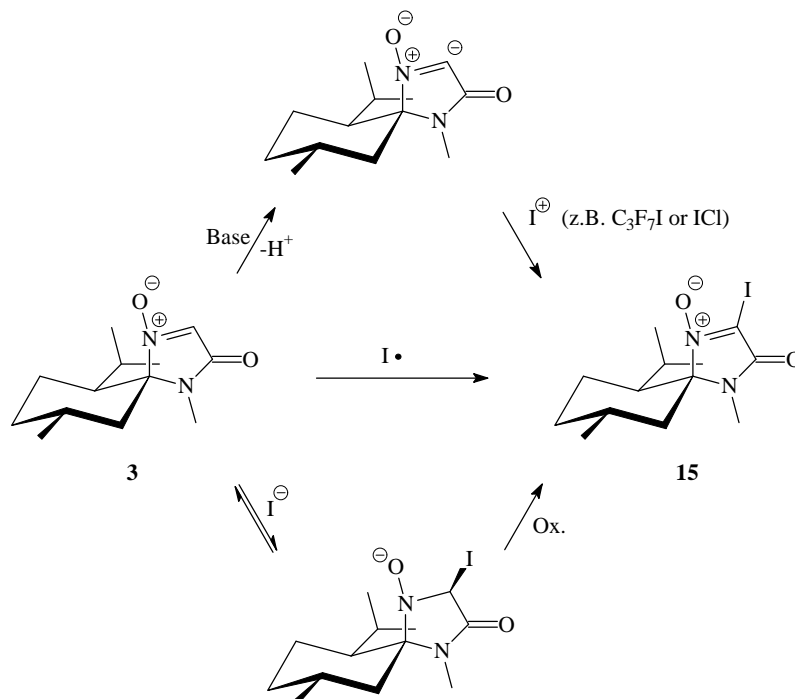


Abb. III-67:

Die NMR-Spektren wiesen die Struktur eines Nitrones auf, wobei die Signale des α -Kohlenstoffs fehlten und auch von einem möglichen Substituenten weder im ^{13}C , ^1H oder im ^{19}F -Spektrum ein Signal feststellbar war. In Kombination mit dem Ergebnis der massenspektroskopischen Analyse konnte damit **15** als iodsubstituiertes MMI-Nitron charakterisiert werden. Die Auslöschung des ^{13}C -Signals des C2-Kohlenstoffs kann hierbei durch das Quadrupolmoment des Iods erklärt werden, welches Einfluß auf die Breite des Signals ausübt. Ein analoges Verhalten wird auch häufig in Nachbarschaft von Stickstoffatomen beobachtet.¹⁰⁹

Es stellte sich nun die Frage, wie die Bildung mechanistisch zu interpretieren ist und ob zu diesem interessanten Produkt ebenfalls auf alternativen, wirtschaftlicheren Wegen gelangt werden kann. Mechanistisch boten sich drei verschiedene Reaktionswege zu **15** an.

^{XXII}Andere Perfluorhalogenide zeigten bisher diese Reaktion nicht.

**Abb. III-68:**

Mögliche Mechanismen der Bildung von **15**.

Durch die mögliche Bildung von intermediären Perfluoralkylzinkverbindung⁶⁹ könnte z. B. eine Deprotonierung des MMI-Nitrons **3** eintreten, welche anschließend mit dem Perfluoralkyliodid unter Freisetzung eines Perfluorisopropylanions die Verbindung **15** bilden könnte. Daß hier nicht das Iod als Iodid als Abgangsgruppe dient, ließe sich durch die hohe Elektronegativität des Perfluoralkylrestes erklären, welche eine Umpolung des Alkylhalogenids bewirken könnte.

Eine Übertragung dieses Mechanismus durch Deprotonierung des MMI-Nitron **3** mit LDA oder BuLi und anschließender Umsetzung mit Elektrophilen (unter anderen auch I_2 und ICl) führten jedoch nicht zu den erwarteten substituierten Nitronen. Es konnten die von GRUNDLER³⁰ beschriebenen Dimerisationsprodukte in geringen Ausbeuten detektiert werden.

Ebenfalls denkbar wäre die nukleophile Addition von Iodid an **3**, was zur Ausbildung des MMI-Hydroxylamins führen sollte. Das Gleichgewicht dieser Reaktion sollte aufgrund der guten Abgangsgruppeneigenschaft des Iodids jedoch auf der Seite der Edukte liegen. Trotzdem ist es vorstellbar, daß durch Oxidation des Iod-MMI-Hydroxylamins aus dem Gleichgewicht **15** gebildet werden könnte^{XXIII 110}. Da kein adäquates Oxidationsmittel im

^{XXIII}Die FORRESTER-HEPBURN-Methode zur Darstellung von Nitroxylradikalen verläuft nach diesem Mechanismus, wobei das gebildete Produkt der Oxidation nicht ein Nitron sondern das Radikal ist.

Reaktionsmedium vorhanden war, erscheint dieser Mechanismus als eher unwahrscheinlich. Eine Übertragung der Reaktion auf ein Gemisch von **3**, NaI und $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6^{\text{XXIV}}$ in Pyridin führte entsprechend nicht zu einer Produktbildung.

Der letzte denkbare Mechanismus geht von einer radikalischen Substitution aus, wobei das Iodradikal wieder durch die mögliche Umpolung des Perfluoralkylhalogenids begünstigt werden sollte. Eine mögliche Übertragung der Reaktion ist aufgrund der Einschränkung der radikalischen Reaktionen des MMI-Nitrons (z. B. Isomerisierung unter Bestrahlung) bisher nicht möglich gewesen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß mit dem Iod-MMI-Nitron **15** ein potentiell interessanter Baustein entdeckt wurde, jedoch kein einfacher, wirtschaftlicher Weg zu größeren Mengen dieses Produktes entwickelt werden konnte.

^{XXIV} Kaliumhexacyanoferrat-(III) wurde als Oxidationsmittel gewählt, da sein Redoxpotential nur knapp nicht zur Oxidation von Iodid zu Iod ausreicht.

III.3 Entwicklung alternativer Methoden zur Substitution des MMI-Nitrons 3

III.3.1 Metallorganische katalytische Methoden: Untersuchungen zur Etablierung der HECK-Reaktion am MMI-Nitron 3

Hintergrund:

Die synthetische Anwendung von Nitronen beschränkt sich weitgehend auf die Addition von Nukleophilen sowie auf 1,3-dipolare Cycloadditionen.¹¹¹ Durch Einführung der radikalischen Addition und Substitution am MMI-Nitron **3** konnte gezeigt werden, daß das Potential der Nitrone als Bausteine in der organischen Synthese noch nicht voll ausgeschöpft ist. Daher stellt sich die Frage, welche weiteren Methoden sich zur Einführung von Substituenten am MMI-Nitron **3** eignen.

Neben den ionischen und radikalischen Verfahren zur Modifikation von Alkenen hat in den letzten Jahren die metallorganische Katalyse an Bedeutung gewonnen.¹¹² Auf Basis verschiedener Übergangsmetalle konnten Katalysatorkomplexe entwickelt werden, welche die verschiedensten Reaktionen am Alken bewirken. Hierbei reicht das Potential von der Hydrierung über Metathesereaktionen bis zur Olefinoxidation.¹¹³ Auf Basis chiraler Liganden konnten auch diverse asymmetrische Varianten entwickelt werden. Abbildung 69 zeigt beispielsweise die von TROST¹¹⁴ entwickelte katalytische asymmetrische Allylierung von Nukleophilen als Möglichkeit der asymmetrischen Aminosäuresynthese.

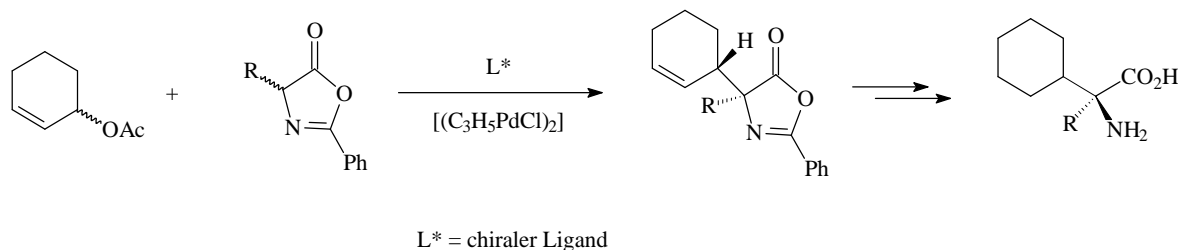


Abb. III-69:

Katalytische asymmetrische Allylierung von Nukleophilen

Da es sich um katalytische Verfahren handelt, spielen diese auch in der technischen Chemie eine immer größere Rolle (z. B. Monsanto-Essigsäure-Verfahren).

Unter anderem konnte von HECK die nach ihm benannte Reaktion zur Substitution von Alkenen entwickelt werden.¹¹⁵ Unter Verwendung eines Palladiumkatalysators gelingt es, hiermit Arylierungen und Vinylierungen von Alkenen durchzuführen.

Im Rahmen der Aminosäuresynthese wurde die HECK-Reaktion bereits eingesetzt, allerdings nur im Rahmen der Kettenverlängerung ungesättigter oder halogener Aminosäurederivate.¹¹⁶

Im folgenden sollte geklärt werden, ob eine Übertragung der HECK-Reaktion auf das MMI-Nitron **3** möglich ist und damit zu substituierten MMI-Derivaten gelangt werden kann. Der Mechanismus der HECK-Reaktion ist in Abb. III-70 dargestellt:

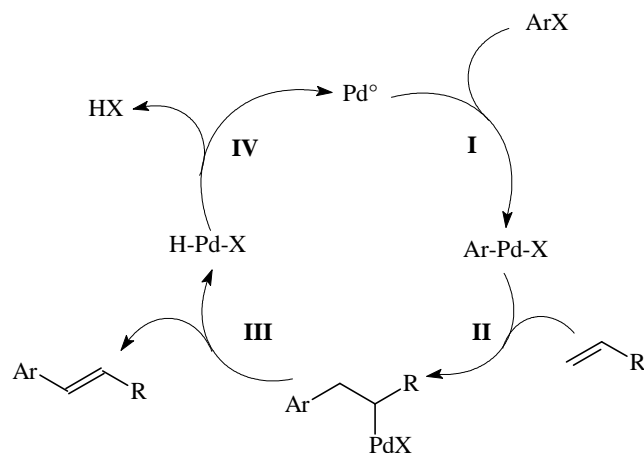


Abb. III-70:

Mechanismus der HECK-Reaktion:

- I.** Oxidative Addition des Arylhalogenids an den Palladium(0)-Komplex .
- II.** Addition des Alkens an den Komplex und Insertion des Alkens in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung.
- III.** Abspaltung des substituierten Alkens unter β -Eliminierung.
- IV.** Regenerierung des Katalysators durch Abspaltung von HX (in der Regel mittels Base).

Die Verwendung des MMI-Nitrons **3** als Alkenkomponente sollte prinzipiell nach diesem Mechanismus möglich sein. Einziger Unterschied zur Reaktion mit einem Alken besteht in der Ausbildung einer Palladium-Stickstoff-Bindung, anstelle einer Pd-C-Bindung nach Insertion des Nitrons **3**. Der Stickstoff sollte in diesem Fall quaternär vorliegen, da die N-O-Bindung von dieser Reaktion unberührt bleiben sollte (Abb. III-71).

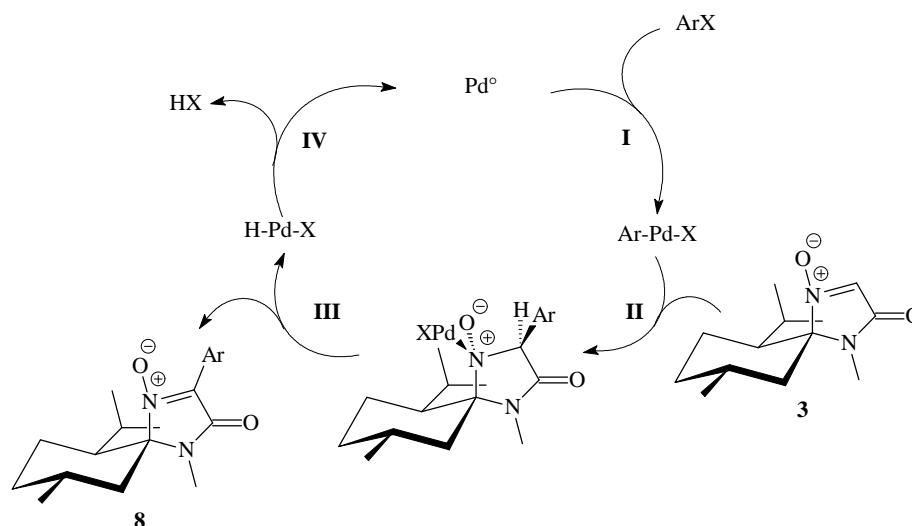


Abb. III-71:

Übertragung des HECK-Mechanismus auf das MMI-Nitron **3**

Die Stabilität dieser Pd-N-Bindung sollte damit einen entscheidenden Einfluß auf die Durchführbarkeit der HECK-Reaktion an **3** besitzen, da die zur Lösung der Doppelbindung notwendige Energie durch die neu gebildeten Bindungen kompensiert werden muß. Positiv könnte sich hier das Sauerstoffanion am Stickstoff auswirken, da dieses eventuell als intramolekularer Ligand am Palladium zu einer Stabilisierung des Intermediats beitragen könnte (Abb. III-72).¹¹⁷

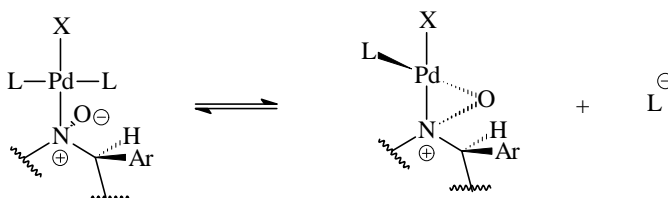


Abb. III-72:

Mögliche Stabilisierung des Zwischenprodukts durch intramolekulare Komplexierung.

Ein weiterer Faktor, der die Durchführung der HECK-Reaktion erschwert, stellt die Tatsache dar, daß die β -Eliminierung in der Regel eine syn-Eliminierung darstellt (Abb. III-73).¹¹⁸

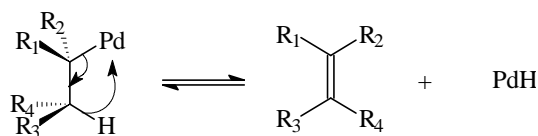


Abb. III-73:

β -Eliminierung

Da auch die Insertion des Alkens in die Pd-C-Bindung von der gleichen Seite stattfindet (syn), erfolgt die Eliminierung erst nach einer inneren Rotation der intermediären Alkylpalladiumspezies.¹¹⁹ Im Falle des MMI-Nitrons **3** kann eine solche innere Rotation nicht stattfinden, da der Fünfring zur einer Fixierung der zu drehenden Bindung führt. Eine Eliminierung muß daher aus der ungünstigen trans-Stellung erfolgen.^{XXV}

Die HECK-Reaktion am MMI-Nitron **3** wurde in DMF mit Palladiumacetat¹²⁰ und Triphenylphosphin als Katalysator^{XXVI}, Natriumacetat als Base und 4-Iodtoluol als Halogenid unter Sauerstoffausschluß durchgeführt. Nach 72 h bei 130 °C konnte ein Umsatz (GC) von knapp 20 % nachgewiesen werden, welcher sich durch Verlängerung der Reaktionszeit nur geringfügig steigern ließ. Als Produkte konnte das substituierte Nitron **8 o1** und das entsprechende Imin **13 o1** in einem Verhältnis von 12 : 1 nachgewiesen werden (Abb. III-74).

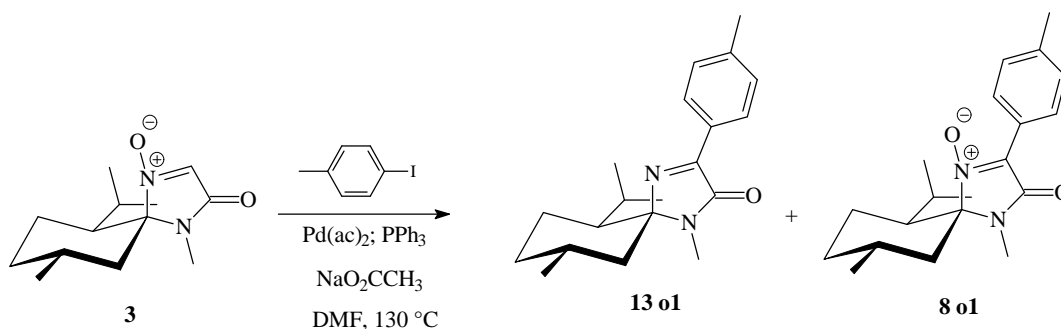


Abb. III-74:

^{XXV} Die sterische Hinderung der einzelnen Substituenten und die weitere Fixierung des Systems durch das Spirozentrum stellten zusätzliche Gründe dar, die eine Eliminierung behindern könnten.

^{XXVI} Die Ausbildung des entsprechenden Bis-(Triphenylphosphino)-Palladium-(0)-Komplexes erfolgt nach HAYASHI in situ.

Prinzipiell ließ sich aus diesem Ergebnis ableiten, daß die HECK-Reaktion am MMI-Nitron **3** möglich ist. Um dieses Verfahren in der Synthese zu nutzen, mußte allerdings zunächst eine Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgen.

Die HECK-Reaktion bietet mehrere Ansatzpunkte einer Optimierung:

- Variation des verwendeten Halogenids
- Variation der Reaktionstemperatur und des Lösungsmittels
- Einsatz aktiverer Katalysatoren
- Variation der verwendeten Basen

Unter gleichen Bedingungen wurde die Reaktion ebenfalls mit 4-Brombenzotrinitril und Perfluorooctyljodid durchgeführt. Auch hier konnten bei nur geringen Umsätzen in beiden Fällen die Bildung der substituierten Nitrone **8** und Imine **13** nachgewiesen werden. Der Perfluoralkylrest wurde hierbei insbesondere erprobt, da nach einer Alternative zur radikalischen Einführung perfluorierter Substituenten gesucht wurde. QIU und BURTON zeigten, daß die HECK-Reaktion ein geeignetes Mittel zu Darstellung perfluoralkylsubstituierter Alkene darstellt.¹²¹

Da die geringen Ausbeuten des Verfahrens sich als unabhängig von den eingesetzten Arylhalogeniden erwiesen, wurde als nächstes das verwendete Lösungsmittel modifiziert. DMF war ursprünglich ausgewählt worden, da es als polar aprotisches Lösungsmittel auch die Lösung von ionischen Verbindungen erlaubt (insbesondere der verwendeten Base Natriumacetat). Zusätzlich ermöglichte DMF eine Durchführung der Reaktion bei Temperaturen von bis zu 150 °C. Der Einsatz von Toluol und Acetonitril unter Rückfluß führte nicht zu einer Steigerung der Ausbeuten, vielmehr war eine Produktbildung nicht mehr nachweisbar. Auch durch Einsatz von Triethylamin als Base konnte unter diesen Bedingungen die Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden.

Eine Absenkung der Reaktionstemperatur unter Verwendung von DMF als Lösungsmittel führte zu einer verlangsamten Produktbildung. Unterhalb von 100 °C war eine Reaktion nicht mehr möglich. Die Erhöhung der Temperatur auf 150 °C hingegen führte nicht zu einer

nachweisbaren Beschleunigung der Reaktion, so daß die weiteren Versuche standardmäßig in DMF bei 130 °C durchgeführt wurden.

Ein effizientes Mittel zur Optimierung der HECK-Reaktion steht mit der Modifikation des Katalysators zur Verfügung. Palladiumacetat stellt einen eher unreaktiven Katalysator der HECK-Reaktion dar. Insbesondere da die eigentlich aktive Spezies ein Pd⁰-Komplex darstellt, welcher zunächst aus dem Palladiumacetat reaktiv gebildet werden muß^{xxvii}.¹¹⁵ Der direkte Einsatz von Palladium(0)-Komplexen hingegen führt zu wesentlich aktiveren Katalysatoren, da der eingesetzte Komplex quasi selber aktiv ist^{xxviii}. Weiterhin kann ein enormer Einfluß auf die HECK-Reaktion durch die Wahl der Liganden am Palladium ausgeübt werden. Der Einsatz von Phosphinen als Liganden hat sich, wie auch im Falle anderer metallorganischer Katalysen, als geeignete Wahl erwiesen.¹²² Ein Nachteil der Palladiumphosphino-Komplexe stellt jedoch die extreme Oxidationsempfindlichkeit dar, welche ein Arbeiten unter absolutem Sauerstoffausschluß bedingt^{xxix}.

Die Reaktion des MMI-Nitrons mit Perfluorocetylodid unter Verwendung von Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0)¹²³ als Katalysator mit Natriumacetat als Base in DMF bei 130 °C führte zu einer Beschleunigung der Reaktion. Nach 72 h konnte ein Umsatz von 74 % (GC) nachgewiesen werden, wobei substituiertes Nitron **8Rf4** und Imin **13Rf4** im Verhältnis von 6 : 4 gebildet wurden.

Mechanistisch kann die Imin-Bildung durch die Abspaltung des oxidierten Palladium-(II)-komplexes aus dem Intermediat erklärt werden (Abb. III-75).

Das zurückbleibende MMI-Oxoanion könnte durch anschließende Protonierung in das Hydroxylamin überführt werden, welches wiederum unter Elimination von Wasser das MMI-Imin **13** bildet. Die Protonierung könnte alternativ bereits am Katalysatorkomplex stattfinden, wodurch die Abspaltung des Palladiums erleichtert werden sollte. Gegen diese Variante spricht jedoch die starke sterische Abschirmung des Oxoanions im Katalysatorkomplex. Das so gebildete Pd(II) muß, um den katalytischen Kreisprozeß zu schließen, in einen Palladium(0)-Komplex überführt werden. Wie diese Reduktion abläuft, kann nicht mit Sicherheit gesagt

^{xxvii} Der genaue Mechanismus dieser Bildung ist nicht bekannt, aber in der Literatur wird allgemein eine Bildung von Pd⁰ durch Reduktion aus dem Reaktionsmedium vorausgesetzt.

^{xxviii} Die aktive Spezies wird oftmals nur durch Eliminierung eines Ligandens erzeugt.

^{xxix} Die Ballonteknik zum Arbeiten unter Schutzgas erwies sich im folgenden als ungeeignet, so daß bei Einsatz des Pd(PPh₃)₄-Komplexes im Argonstrom gearbeitet wurde.

werden, allerdings bietet sich eine Parallele zum Einsatz von Palladium(II)-acetat als HECK-Katalysator an.

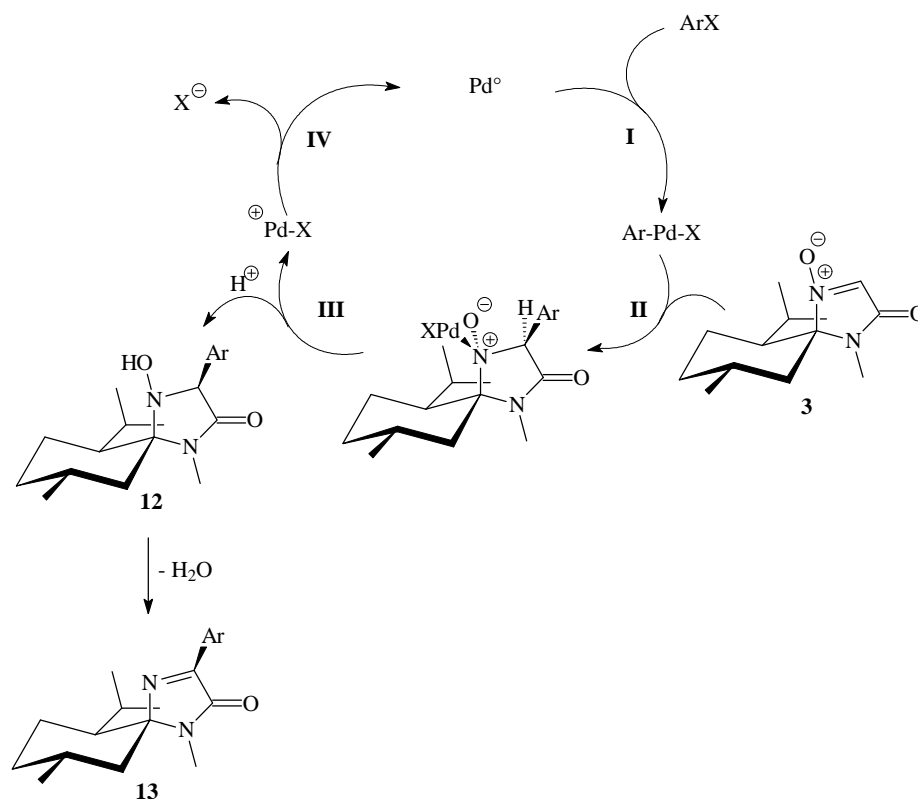


Abb. III-75:

Mechanismus der Iminbildung: I. Oxidative Addition; II. Insertion; III. Heterolytische Abspaltung des Katalysators; IV. reduktive Regenerierung des Katalysators.

CACCHI et al. beschreiben für die HECK-Reaktion an α,β -ungesättigten Enonen und Acrylaten ebenfalls die Bildung von Additionsprodukten.¹²⁴ Durch Zusatz von Triethylammoniumformiat gelingt es, die Reaktion in guten Ausbeuten durchzuführen. Das Formiat dient hierbei als Reduktionsmittel, um das Palladium-(II) wieder in die aktive Palladium-(0)-Form zu überführen (Abb. III-76).

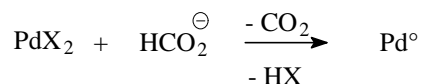


Abb. III-76:

Überträgt man die Reaktionsbedingungen auf die HECK-Reaktion am MMI-Nitron **3**, so kann zunächst keine Produktbildung festgestellt werden. Setzt man statt des Triethylammoniumsalzes jedoch Natriumformiat als Basenkomponente ein, so erhält man mit

Palladiumacetat/Triphenylphosphin als Katalysatorsystem nach 12h bei 130 °C in DMF eine quantitative Umsetzung des MMI-Nitrons **3** mit Perfluorooctyliodid. Als Produkte konnten das substituierte MMI-Nitron **8Rf4** und das entsprechende Imin **13Rf4** im Verhältnis 55 : 45 und nicht wie erwartet nur MMI-Imin **13** detektiert werden. Trotz Einsatz des weniger aktiven Katalysators konnte die Reaktion vollständig innerhalb von 12 h realisiert werden. Daraus wurde gefolgert, daß die Wahl der Base einen entscheidenden Einfluß auf die Produktbildung besitzen sollte.

Unter Einsatz von Triethylamin konnte in keinem Fall eine Produktbildung beobachtet werden, während die Verwendung von Natriumacetat nur langsam zur Produktbildung führt. Natriumformiat führt schnell zur Bildung eines Produktgemisches. Vergleicht man die drei Basen, so unterscheiden sich diese maßgeblich durch ihre Größe, d. h. je kleiner die Base, desto größer die Reaktionsgeschwindigkeit. Die reduzierende Wirkung von Natriumformiat verfälscht den Vergleich der Produktzusammensetzung, weshalb nach einer kleinen nicht reduzierenden Base gesucht wurde. Diese Kriterien erfüllt Kaliumcarbonat.

Führt man die HECK-Reaktion wie beschrieben mit Kaliumcarbonat als Base und Palladiumacetat als Katalysator mit Perfluorooctyliodid am MMI-Nitron **3** durch, so erhält man nach 12 h als einziges nachweisbares Produkt das perfluorooctylsubstituierte MMI-Nitron **8Rf4** in 85proz. Ausbeute (Abb. III-77).

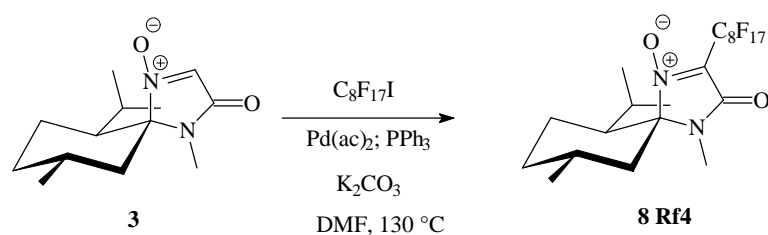
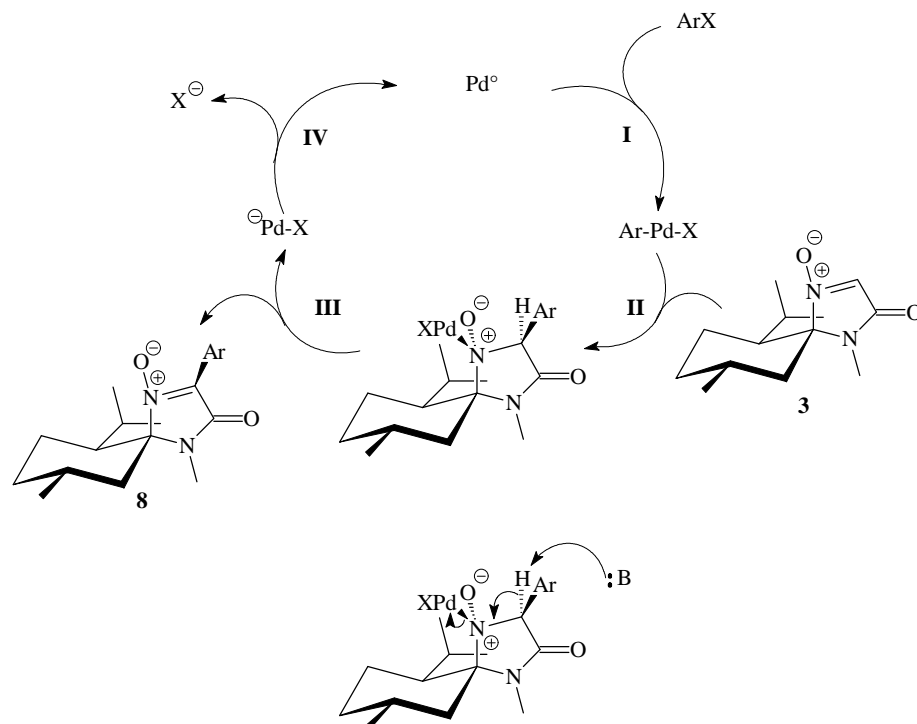


Abb. III-77:

Die Tatsache, daß die Größe der Base eine solche Rolle bei dieser Reaktion spielt, macht eine Modifikation des angenommenen Mechanismus notwendig. Die Aufgabe der Base bestand bisher ausschließlich in der Regeneration des aktiven Palladiumkatalysators durch Entfernen von Säure aus dem Gleichgewicht.

**Abb. III-78**

Mechanismus der HECK-Reaktion am Nitron **3**: I. Oxidative Addition; II. Insertion; III. Abspaltung des Katalysators; IV. Abspaltung des Halogenidanions zur Regenerierung des Katalysators.

Wahrscheinlicher ist es jedoch, daß die Base durch Deprotonierung des Zwischenprodukts der Reaktion in α -Stellung zur Carbonylfunktion die Eliminierung des Palladiumkatalysators einleitet. Das zu abstrahierende Proton wird hierbei zum einem von der Isopropylgruppe des Menthonrings (Rückseitenangriff) und zum anderen von dem bei der Insertion eingeführtem Rest (Vorderseitenangriff) sterisch abgeschirmt. Die Deprotonierung gelingt nur mit solchen Basen, die klein genug sind, um in die verbleibene Lücke zwischen den abschirmenden Gruppen zu gelangen. Nach der Deprotonierung kann der trans-ständige Palladiumrest leicht eliminiert werden. Alternativ zu Deprotonierung kann eine konzertierte Eliminierung nicht ausgeschlossen werden, was an der Bedeutung der Größe der Base für diesen Mechanismus nichts ändert. Gleichzeitig kann man aus diesen Ergebnissen folgern, daß eine β -Eliminierung des entsprechenden Palladiumhydrids aus dem Intermediat nicht möglich ist (siehe oben).

Die Reaktion ließ sich auf eine Vielzahl von Arylbromiden und -iodiden übertragen, wobei sowohl *para*, *meta* und *ortho* substituierte Aromaten in guten Ausbeuten an **3** einführbar waren (Abb. III-79). Lediglich die Einführung von *ortho-ortho* disubstituierten Arylhalogeniden konnte nur mit geringen Umsätzen realisiert werden.

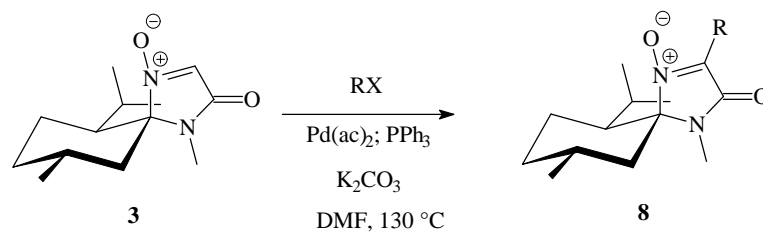


Abb. III-79:

Substituent	8	Ausbeute %
Phenyl-	e	93
<i>p</i> -Tolyl-	o1	83
<i>m</i> -Tolyl-	o2	76
<i>o</i> -Tolyl-	o3	80
2-Naphthyl-	q	56
Mesityl-	p	(16)

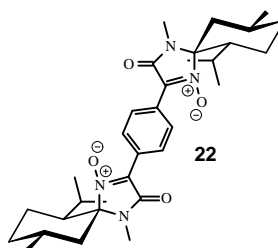
Substituent	8	Ausbeute %
<i>p</i> -Fluorphenyl-	f	83
3,4,5-Trifluorphenyl-	t	71
<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	91
<i>p</i> -Cyanophenyl-	s	80
<i>p</i> -Bromphenyl- ^{xxx}	m	28
<i>o</i> -Methoxyphenyl-	v1	28
<i>p</i> -Methoxyphenyl-	v2	35
<i>o</i> -Aminophenyl-	w	36
<i>p</i> -Nitrophenyl-	x	53

Tabelle 9:

Die Werte in Klammer geben die Umsätze der Reaktion nach 12h Reaktionszeit an.

Auch funktionalisierte Aromaten konnten zur HECK-Reaktion genutzt werden, wobei die Ausbeuten der Reaktionen durch eine notwendige säulenchromatographische Reinigung teilweise geringer ausfielen. Perfluorierte Alkylreste konnten, wie schon gezeigt, ebenfalls in guten Ausbeuten eingesetzt werden, wobei sich nur langkettige Perfluoralkylhalogenide als nutzbar erwiesen.^{xxxI} Andere Alkylhalogenide sind allgemein nur bedingt in HECK-Reaktionen einsetzbar, da eine mögliche β -Eliminierung bevorzugt vor der Insertion eines Alkens in die Pd-C Bindung abläuft.¹²⁵

^{xxx} Neben dem *p*-bromphenylsubstituierten MMI-Nitron **8u** bildet sich auch durch zweifache Reaktion das entsprechende C_2 -symmetrische Produkt **22** in 26 %iger Ausbeute.



^{xxxI} Perfluorisopropylidid und Perfluorbutylidid lassen sich auch unter Druck nicht im Rahmen einer HECK-Reaktion ans MMI-Nitron addieren.

Die Reste, die kein β -Wasserstoffatom besitzen, führten in nur geringer Ausbeute zu den substituierten MMI-Nitronen **8**. Dieses Verhalten wurde auf die geringere energetische Stabilität der gebildeten Nitrone zurückgeführt, da eine Konjugation mit dem π -System des Aromaten fehlt. Die Deprotonierung in α -Stellung zur Carbonylfunktion sollte ebenfalls erschwert sein, da auch das gebildete Anion eine geringere Mesomeriestabilisation erfährt. Die Eliminierung des Palladiumkatalysators sollte daher erschwert ablaufen.

Substituent	8	Ausbeute %	
		K_2CO_3	KOH
Neopentyl	y	(26)	60 (100)
Perfluorocetyl-	Rf4	85	nb

Tabelle 10:

Die Werte in Klammer geben die Umsätze der Reaktion nach 12h Reaktionszeit an. Nb = nicht bestimmt

Der Einsatz von KOH, einer stärkeren Base als Kaliumcarbonat, ermöglichte auch hier die quantitative Umsetzung von Neopentyljodid mit dem MMI-Nitron innerhalb von 12 h in 60proz. Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung zu **8y** (Abb. III-80).

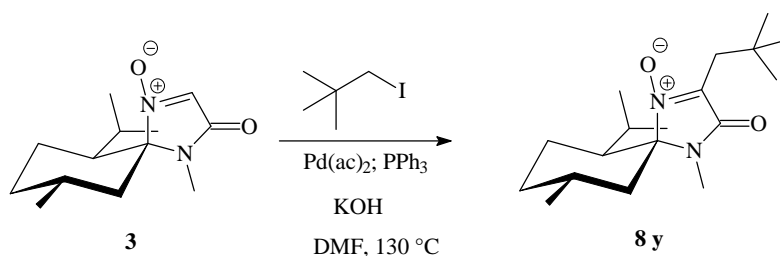


Abb. III-80:

Nur Benzylhalogenide konnten mit dieser Methodik noch nicht zur Substitution des MMI-Nitrons **3** genutzt werden, da bevorzugt die Substitution des Halogenids durch die Base zu beobachten war. Der Einsatz weniger nukleophiler und gleichzeitig kleiner Basen führte in diesem Fall bislang nicht zu einer akzeptablen Produktbildung.

Neben den substituierten Nitronen **8** läßt sich je nach Rest ein weiteres Nebenprodukt **21** isolieren. Dabei handelt es sich um das Produkt der Kreuzkupplung zweier Arylhalogenide, welche ebenfalls unter Palladiumkatalyse möglich ist (Abb. III-81).¹²⁶

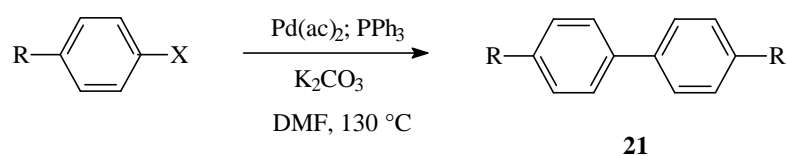


Abb. III-81:

Bildung von Nebenprodukten durch Kreuzkupplungen.

Daher wird es nötig, das Arylhalogenid im geringem Überschuß einzusetzen, um quantitativ zu den MMI-Nitronen **8** zu gelangen.^{xxxii}

III.3.2 Untersuchungen zur Addition von Arinen und Alkinen am MMI-Nitron **3**

Im Rahmen der HECK-Reaktion wurde unter anderem auch *o*-Bromanisol als Halogenidkomponente eingesetzt. Neben dem erwarteten *o*-methoxyphenylsubstituiertem MMI-Nitron **8 v1** konnte zusätzlich auch phenylsubstituiertes MMI-Nitron **8 e** isoliert werden (Abb. III-82).

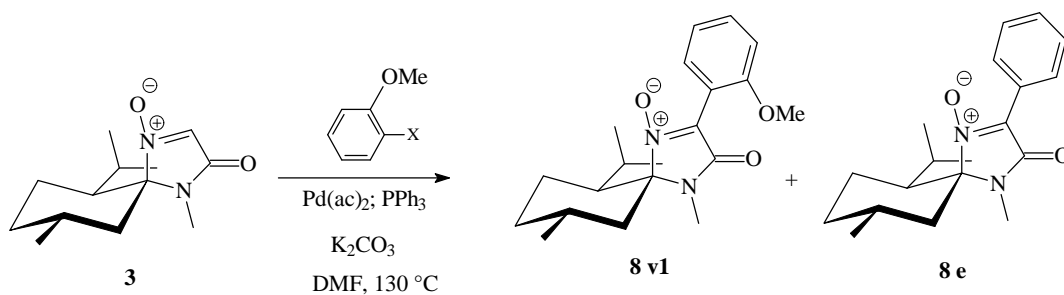


Abb. III-82:

Wie diese Nebenproduktbildung mechanistisch abläuft, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden.^{xxxiii}

^{xxxii} Wie groß der Überschuß sein muß, hängt von dem eingesetzten Arylhalogenid ab und muß in Einzelfall optimiert werden. Spielt die Nebenproduktbildung keine Rolle, so reicht ein Überschuß von 50 % in allen Fällen zur quantitativen Produktbildung aus.

^{xxxiii} Auch unter Einsatz von *p*-Bromanisol konnte inzwischen als Nebenprodukt phenylsubstituiertes MMI-Nitron isoliert werden.

Eine mögliche Erklärung wurde in der Ausbildung eines Arins gesehen, welches in einer [3+2]-dipolaren Cycloaddition mit dem MMI-Nitron reagieren sollte. Eine anschließende Isomerisierung (z. B. basenkatalysiert) könnte zum phenylsubstituierten MMI-Nitron führen (Abb. III-83).

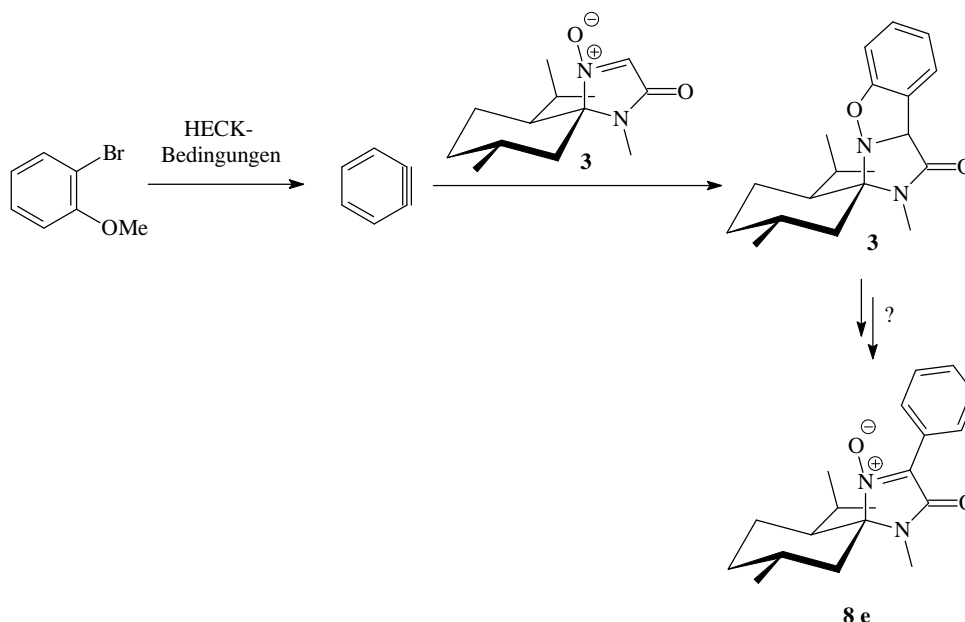
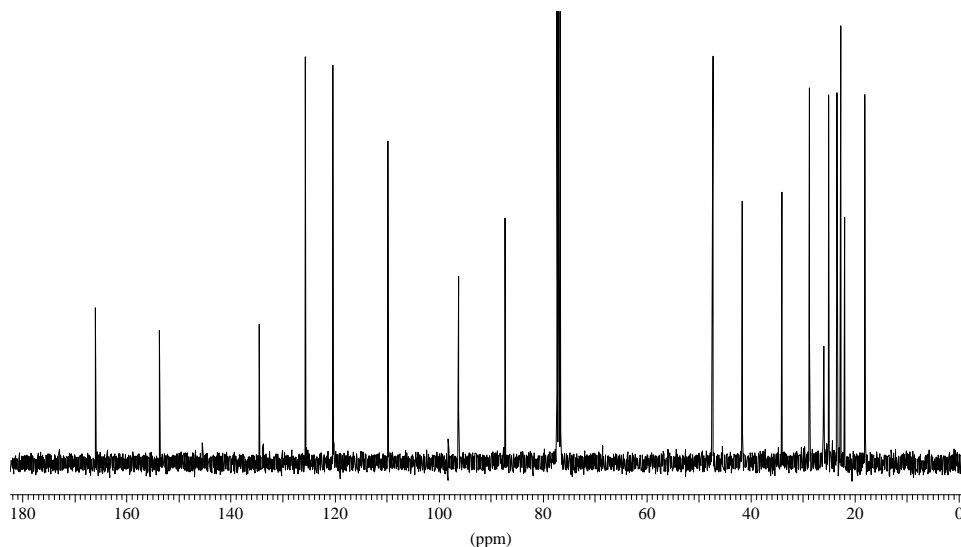


Abb. III-83:

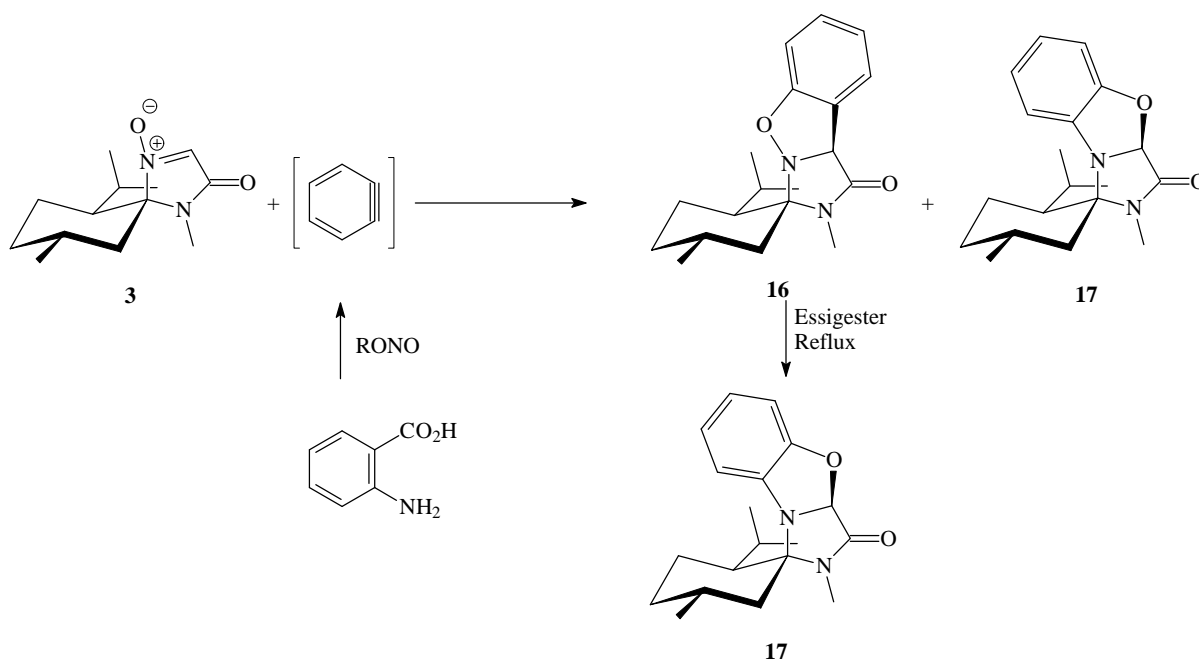
Hypothese der Bildung des phenylsubstituierten MMI-Nitron **8e** aus 2-Bromanisol.

Diese Hypothese ließ sich einfach überprüfen, indem man das MMI-Nitron **3** mit alternativ dargestelltem Arin zur Reaktion brachte. Allgemein wurden die [3+2]-dipolare Cycloadditionen bereits von GRUNDLER an **3** durchgeführt.³⁰ Jedoch ist der Spezialfall der Addition von Alkinen und auch von Arinen noch nicht untersucht worden.

Zur Aringenerierung wurde Anthranilsäure mit Isoamylnitrit in siedendem Dichlormethan umgesetzt.¹²⁷ Das sich im Reaktionsmedium befindende Nitron sollte direkt mit dem gebildeten Arin zum entsprechenden Produkt abreagieren. Isoliert werden konnte ein Gemisch aus zwei Substanzen, von denen eines das erwartete Produkt **16** der [3+2]-dipolaren Cycloaddition darstellte.¹²⁸ Eine Isolierung dieses Produktes war jedoch nicht möglich, da es sich im Rahmen einer thermischer Isomerisierung vollständig in das zweite Produkt **17** umwandeln ließ (Abb. III-85). Die Analyse der NMR-Spektren ergab, daß es sich bei dem zweiten Produkt um das Oxazol **17** handelt (Abb. III-84).

**Abb. III-84:**

Die Abbildung zeigt das ^{13}C -NMR des umgelagerten Produktes. Markantester Unterschied zum entsprechenden Spektrum des 1,3-Addukts besteht in der chemischen Verschiebung des Kohlenstoffatoms in α -Stellung zur Carbonylfunktion, welcher von 68.9 ppm auf 96.2 ppm verschoben wird. Dies läßt sich leicht dadurch erklären, daß im umgelagerten Produkt dieses Kohlenstoffatom Bestandteil eines *N,O*-Acetals ist, und damit wesentlich entschirmt als im Fall des Isooxazols sein sollte.

**Abb. III-85:**

Die Instabilität von Isoxazolen ist bereits seit langem in der Literatur bekannt. Unter Spaltung der labilen N-O-Bindung sind verschiedene Umlagerungsreaktionen je nach Substitutionmuster des Isoxazols bekannt.¹²⁹ Die Bildung von Oxazolderivaten wurde als erstes von BALDWIN beschrieben.¹³⁰ Die Umlagerung verläuft unter intermediärer Bildung

eines Aziridins, welches im Gleichgewicht mit dem Oxazol vorliegt. Im Falle der Addition des Arins liegt dieses Gleichgewicht vollständig auf der Seite des Oxazols, da die Aziridinbildung die Aufhebung des aromatischen und damit stabilisierten Zustands erfordert. Abbildung III-86 zeigt den wahrscheinlichen Mechanismus der Umlagerung:

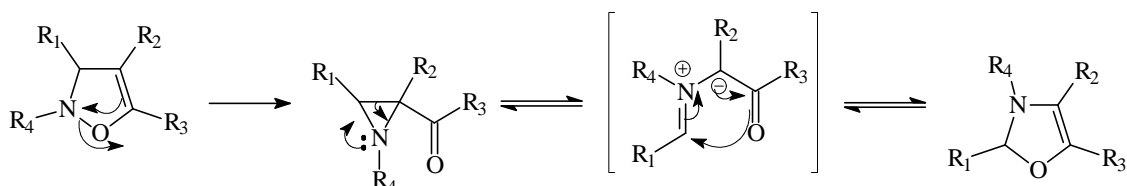


Abb. III-86:

Mechanismus der thermischen Umlagerung des Isoxazols zum Oxazol.

Zum einen ergibt sich aus dieser Reaktion, daß die Nebenproduktbildung der HECK-Reaktion bei Einsatz von Bromanisolen nicht über einen Arin-Mechanismus abläuft. Zum anderen führt die beobachtete Umlagerung zu einer interessanten Perspektive der Anwendung des MMI-Systems.

Betrachtet man die Struktur des gebildeten MMI-Oxazols **17** etwas genauer, so stellt man fest, daß durch die Verknüpfung zweier Fünfringe miteinander, ein konvex-konkaves System gebildet wurde. Gelänge es, die [2+3]-dipolare Cycloaddition sowie die anschließende Umlagerung zum Oxazol mit einem Alkin durchzuführen, erhielte man ein Alken, das bevorzugt von der konvexen Seite angegriffen werden sollte.¹³¹ Ein Angriff des Alkens von der konkaven Seite sollte zusätzlich durch die sterische Hinderung des equatorialen Protons am C10-Kohlenstoff des Menthonrings erschwert werden (Abb. III-87).

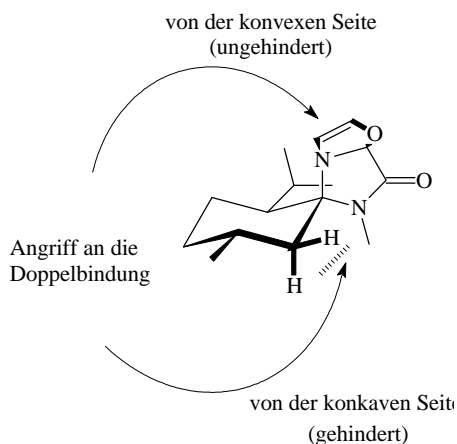


Abb. III-87:

Die sterische Hinderung kann an der Verschiebung des $^1\text{H-NMR}$ -Signals dieses Protons durch den Anisotropieeffekt des Aromaten belegt werden. Damit stünde auf Basis des MMI ein Baustein für weitere interessante Reaktionen (z. B. Diels-Alder-Reaktionen) zur Verfügung.

Die Anfertigung einer Röntgenstrukturanalyse zur Unterstützung dieser Idee gelang bisher nicht. Dieses lag zumeist daran, daß es wahrscheinlich durch den Einfluß des Luftsauerstoffs zur Oxidation des Oxazols **17** kommt. Dieses so erhaltene Nebenprodukt **18** kristallisiert besser und schneller, als das eigentlich gewünschte Oxazol. So konnte von diesem Oxidationsprodukt eine Röntgenstrukturanalyse erstellt werden (Abb. III-88).

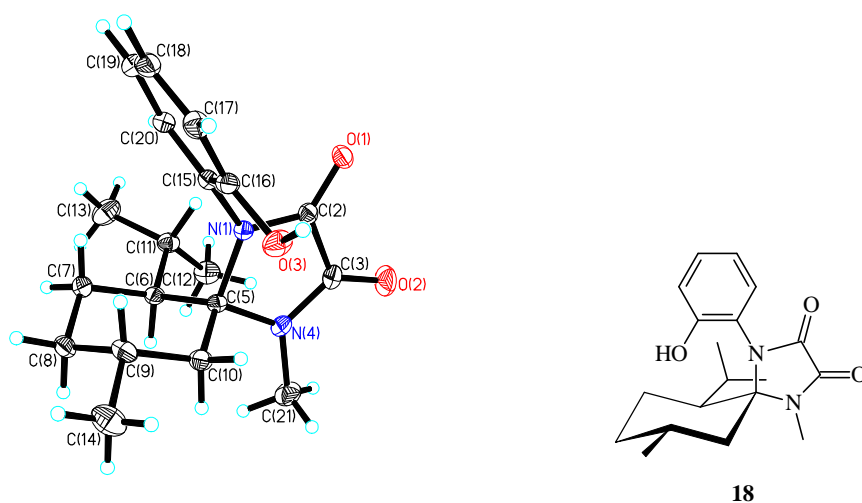


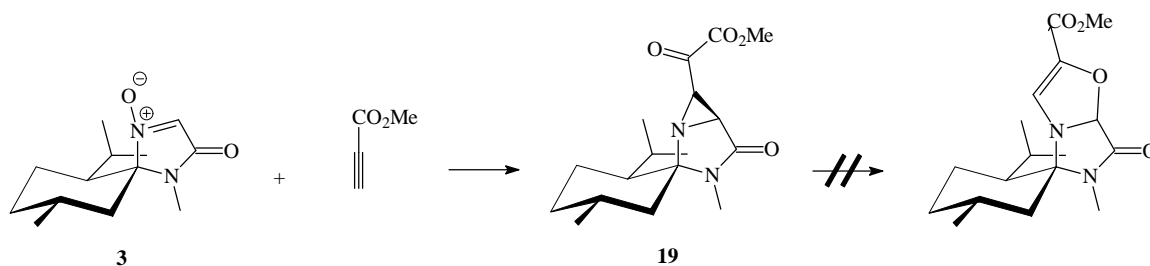
Abb. III-88:

Röntgenstrukturanalyse von **18**.

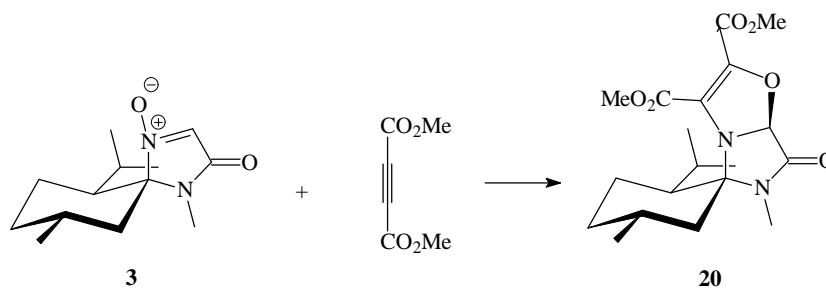
Man erkennt, daß durch Oxidation in α -Stellung zur Carbonylfunktion eine zweite Carbonylgruppe erhalten wurde. Die zuvor bestehende Acetalstruktur kann nicht mehr aufrecht erhalten werden, so daß sich eine freie phenolische OH-Gruppe gebildet hat.

Versuche, das Oxazol **17** unter Ausschluß von Sauerstoff zu kristallisieren, führten bislang nicht zu röntgenfähigen Kristallen.

Die Umsetzung von 1-Hexin mit dem MMI-Nitron **3** führte zu keiner nachweisbaren Produktbildung. Verwendet man hingegen Acetylcyclohexenylmethylester als Alkin, so kann als Hauptprodukt das bereits als Intermediat beschriebene MMI-Aziridin **19** erhalten werden (Abb. III-89).

**Abb. III-89:**

Dieses Aziridin **19** läßt sich auch bei erhöhten Temperaturen nicht zum Oxazol isomerisieren. Der Einsatz von Acetylendicarbonsäuremethylester führt schließlich zum gewünschten Oxazol **20**, wie sich aus den Roh-NMR-Spektren schließen ließ (Abb. III-90). Jedoch scheiterte bisher die Isolierung des Produkts mittels säulenchromatographischer Methoden oder Destillation, wahrscheinlich wegen der Hydrolyseempfindlichkeit des neu gebildeten Acetals.

**Abb. III-90:**

Damit konnte gezeigt werden, daß prinzipiell durch eine [2+3]-dipolare Cycloaddition von Alkinen mit dem MMI-Nitron gefolgt von einer anschließenden Umlagerung zu den Oxazolen gelangt werden kann. Diese sollten durch ihre Geometrie interessante „Building Blocks“ in der asymmetrischen Synthese darstellen. Ein präparativer Zugang zu einem in der asymmetrischen Synthese brauchbaren Baustein konnte bisher jedoch nicht etabliert werden.

III.3.3 Untersuchungen zur elektrophilen aromatischen Substitution: Das MMI-Nitron als Elektrophil

Hintergrund:

Jüngst berichteten NAKAGAWA et al. von der Möglichkeit, enantioselektive Pictet-Spengler-Reaktionen ausgehend von Nitronen unter Einsatz chiraler Lewissäurekatalysatoren durchzuführen (Abb. III-91).¹³²

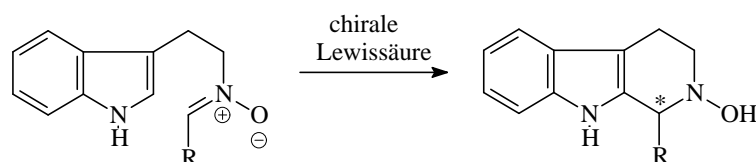


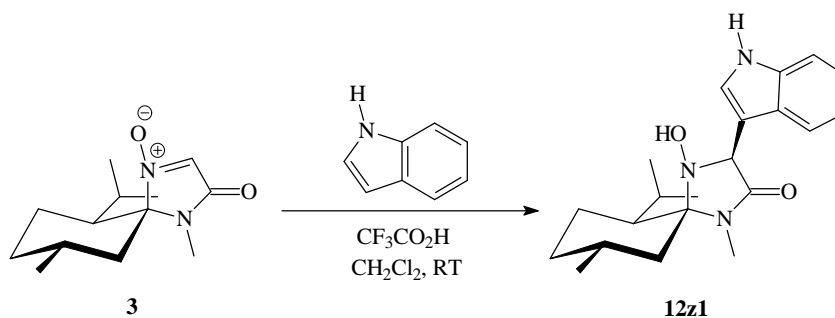
Abb. III-91:

Asymmetrische Pictet-Spengler-Reaktion nach NAKAGAWA

Betrachtet man die Reaktion mechanistisch, so handelt es sich hierbei um die nukleophile Addition eines Aromaten an ein durch Lewissäure aktiviertes Nitron, oder wie im Rahmen der Aromatenchemie üblicher, um einen elektrophilen Angriff des Nitrons am aromatischen System. Solche Pictet-Spengler-Reaktionen mit Nitronen oder Iminen (meist als Zwischenstufe) sind in der Literatur seit langem bekannt und finden insbesondere in der Naturstoffsynthese verbreitete Anwendung.¹³³

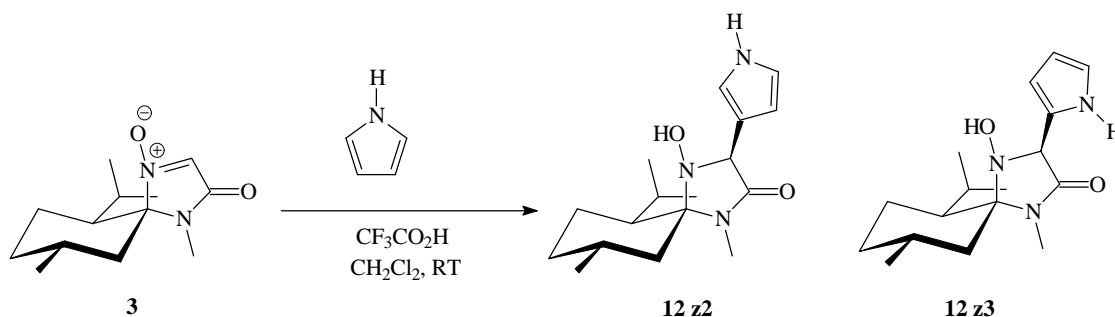
Neben dem Aufbau heterocyclischer Bausteine sollte sich diese elektrophile Substitution auch in einer intermolekularen Reaktion durchführen lassen. Daher wurde versucht, das MMI-Nitron **3** an Indol zu addieren. Indol eignet sich als elektronenreicher Aromat besonders gut zur elektrophilen Substitution.

Unter Einsatz von Trifluoressigsäure als Lewissäure gelang es schließlich, die Reaktion unter Ausbildung des MMI-Hydroxylamins **12z1** in 66proz. Ausbeute zu realisieren (Abb. III-92).

**Abb. III-92:**

Die Reaktion verlief diastereoselektiv, da im NMR-Spektrum nur ein Diastereomer nachgewiesen werden konnte. Dies ist auf die sterische Hinderung der Isopropylgruppe des Menthonrings zurückzuführen, welche einen Rückseitenangriff am Nitron unterbindet.

Eine Übertragung der Reaktion auf andere Aromaten bringt diverse Probleme mit sich. Pyrrol stellt einen ähnlich aktivierten Aromaten wie das Indol dar. Daher verläuft die elektrophile aromatische Substitution des Nitrons in ähnlicher Ausbeute wie im Falle des Indols. Jedoch wird hier nicht ein einziges Produkt gebildet, sondern man erhält ein Produktgemisch (Abb. III-93). Dies stellt ein allgemeines Problem der elektrophilen aromatischen Substitution dar, daß nicht eine spezielle Position selektiv angegriffen wird, sondern daß häufig verschiedene Möglichkeiten bestehen.¹³⁴ Zwar dirigieren schon vorhandene Substituenten am Aromaten die Position des Angriffs, jedoch treten trotzdem häufig Produktgemische auf.

**Abb. III-93:**

Elektrophile aromatische Substitution des MMI-Nitrons **3** an Pyrrol. Die Produkte konnten nicht eindeutig identifiziert werden. Theoretisch könnte es sich auch um die Bildung von Diastereomeren handeln.

Im Fall von Pyrrol stabilisiert das Heteroatom sowohl einen Angriff in 2- als auch in 3-Position, folglich ist es nicht verwunderlich, daß ein Produktgemisch erhalten wurde.¹³⁴

Die Substitution an weniger aktivierten Aromaten konnte bei Raumtemperatur und mit Trifluoressigsäure als Katalysator nicht realisiert werden. Weder Chinolin, Toluol, Phenol

noch Resorcin ließen sich an das MMI-Nitron addieren. Die Durchführung der Reaktion bei erhöhten Temperaturen führte nicht zur gewünschten Produktbildung sondern das MMI-Nitron **3** zersetzte sich. Auch der Einsatz anderer stärkerer Lewissäuren (z. B. TiCl_4) führte zu einer Zersetzung des Nitrons und nicht zur Bildung der gewünschten MMI-Hydroxylamine. Auch diese Reaktionen traten nicht unerwartet auf, da bereits in verschiedenen Arbeiten über die Labilität des MMI-Nitrons **3** unter lewissauren Bedingungen berichtet worden ist.^{29a,86}

Damit stellt die elektrophile aromatische Substitution zwar prinzipiell einen interessanten Zugang zu substituierten MMI-Derivaten dar, jedoch bedarf es noch einiger Optimierungen, um beliebige aromatische Reste am MMI-Nitron einführen zu können. Momentan eignet sich die Methode nur zur Einführung einiger spezieller stark aktivierter aromatischer Reste am MMI-Baustein.

III.4 Nutzung der neuen Substitutionsverfahren zur Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren und Aminosäurederivate

Hintergrund:

Die Freisetzung von Aminosäuren aus den MMI-Derivaten wurde schon in Rahmen verschiedener Arbeiten untersucht. VOGT entwickelte schließlich einen allgemeinen Reaktionsweg zur Freisetzung von Aminosäuren aus den MMI-Hydroxylaminen.^{29b} Es zeigte sich jedoch, daß die Methode nicht generell auf alle möglichen Reste übertragbar war, sondern daß im Einzelfall eine Optimierung der Reaktionsbedingungen nötig wurde. GRUNDLER mißlang beispielsweise die Freisetzung von Aminosäuren aus den invertierten MMI-Hydroxylaminen^{xxxiv, 30}. Daher beschäftigen sich im Arbeitskreis mehrere Mitarbeiter zeitgleich mit der Freisetzung verschiedener Aminosäuren. So gelang es HAHN, die Freisetzung von *N*-Hydroxyaminosäuremethyleniden aus verschiedenen MMI-Hydroxylaminen zu etablieren.⁸⁶ MATTHÄUS zeigte, daß durch Cyclisierung von anderen Aminosäuren als Glycin mit Menthon direkt zu substituierten MMI-Derivaten gelangt werden kann.⁹⁰ Nach Disubstitution der (durch Oxidation erhaltenen) entsprechenden Nitronen beschäftigte er sich mit der Freisetzung der α,α -dialkylsubstituierten Aminosäuren.

Da es Ziel dieser Arbeit ist, die Variabilität des MMI-Bausteins zu erhöhen, sollte sich im folgenden auf die Freisetzung von Aminosäuren mit aromatischen oder perfluorierten Resten konzentriert werden, die bisher nicht zugänglich waren.

^{xxxiv} Die vermutliche Ursache wurde bereits im Rahmen der Tle-methylamid-synthese beschrieben: Schwefelverbindungen führen zu einer Vergiftung des Katalysators der Desoxygenierung.

III.4.1 Untersuchungen zur Freisetzung von enantiomerenreinen α -monosubstituierten aromatischen Aminosäurederivaten

Untersuchung zur diastereoselektiven Reduktion der aromatisch substituierten MMI-Nitrone **8** mit Hydridreagenzien:

GRUNDLER konnte zeigen, daß eine diastereoselektive Reduktion der durch radikalische Substitution zugänglichen substituierten MMI-Nitrone **8** mit Lithiumaluminiumhydrid zu den invertierten MMI-Hydroxylaminen **23** führt.³⁰ HAHN beschrieb, daß bei dieser Reaktion stark auf die Temperatur geachtet werden muß, da ansonsten die Bildung von Nebenprodukten durch Zersetzung auftritt. Weiterhin zeigt er, daß auch weniger reaktive Hydridreagenzien wie Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid zur Reduktion einiger Reste nutzbar sind (Abb. III-94).⁸⁶

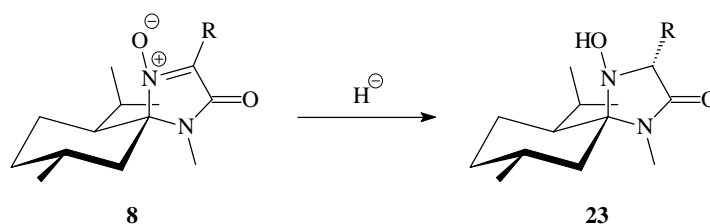


Abb. III-94:

Auf Basis dieser Grundlagen sollte es möglich sein, auch die aromatisch substituierten MMI-Nitrone **8** in die entsprechenden invertierten MMI-Hydroxylamine **23** zu überführen.

Führt man die Reaktion mit Natriumborhydrid in Ethanol bei 0 °C durch, so isoliert man als einziges Produkt die substituierten MMI-Imine **13** (Abb. III-95). Erklärbar ist diese Reaktion durch eine Eliminierung von Wasser aus den zunächst gebildeten Hydroxylaminen **23**. Die Reaktion sollte jedoch unter basischen Bedingungen nicht ablaufen, da das Hydroxid eine sehr schlechte Abgangsgruppe darstellt. Erklärungsversuche, die Reaktion im Rahmen einer wäßrigen Aufarbeitung zu deuten, wurden entkräftet, da auch vor der Aufarbeitung in keinen Fall **23** nachgewiesen werden konnte. Daher kann nur spekuliert werden, ob die Aktivierung der Abgangsgruppe durch in der Lösung vorhandene Lewissäuren ausreicht, um die Eliminierung zu bewirken.¹³⁵ Die sterischen Wechselwirkungen des aromatischen Restes mit

der Isopropylgruppe des Menthonrings im invertierten MMI-Hydroxylamin **23**, sowie die Stabilisierung des Imins **13** durch die mögliche zusätzliche Konjugation der Doppelbindung mit dem Aromaten begünstigen zusätzlich die Reaktion.

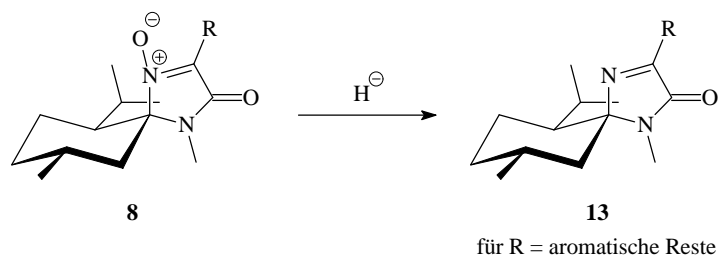


Abb. III-95:

Seitenkette R	13	Ausbeute (%)
<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	88
<i>p</i> -Trifluormethylphenyl -	l	30

Tabelle 11

Auch die Reaktionsführung mit Lithiumaluminiumhydrid bei 0 °C in Diethylether führte zum gleichen Ergebnis, der Bildung von **13**, ohne daß weitere Zersetzungsprodukte beobachtet werden konnten.

Ein interessantes Verhalten zeigte das 3,4,5-trifluorphenylsubstituierte MMI-Nitron **8t**, wo die Reaktion nicht auf der Stufe des Imins stehen blieb, sondern das substituierte MMI-Amin **24t** gebildet wurde (Abb. III-96). Dieses Produkt sollte man eigentlich erwarten, da aus der Literatur bekannt ist, daß Imine mit Natriumborhydrid reduziert werden können.¹³⁶ BRINKMANN beschreibt diese Reduktion für MMI-Imin **13** mit R= H und Me.^{29a} Bei anderen Resten erwies sich das Imin **13** als inert gegen Natriumborhydrid. Durch die elektronenziehende Wirkung der Fluoratome erhöht sich jedoch die Polarisierung des Imins, was eine Erhöhung der Reaktivität mit sich bringt, so daß eine diastereoselektive Reduktion möglich wird. Ein analoges Reaktionsverhalten konnte für perfluoralkylierte Nitronen (und Imine) nachgewiesen werden. Damit steht für die hoch fluorierten Reste bereits ein diastereoselektiver Zugang zu den substituierten MMI-Aminen **24** zur Verfügung.

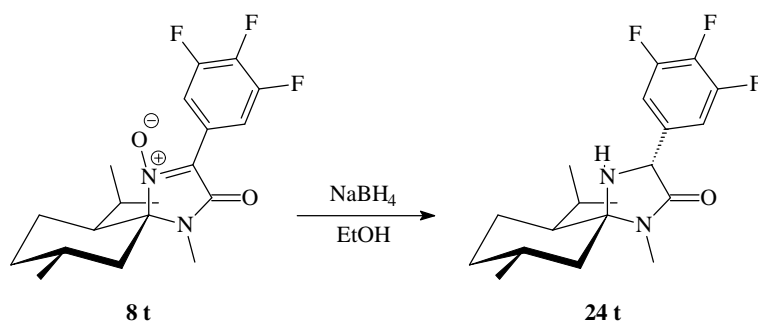


Abb. III-96:

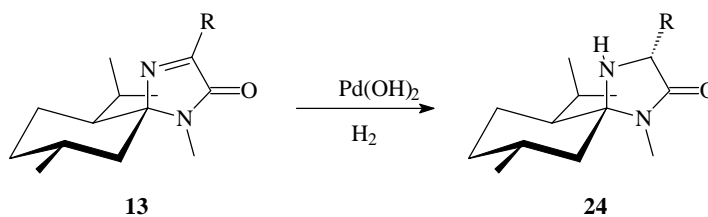
Seitenkette R	24	Ausbeute (%)
3,4,5-Trifluorphenyl -	t	22
Perfluorooctyl -	Rf4	30

Tabelle 12

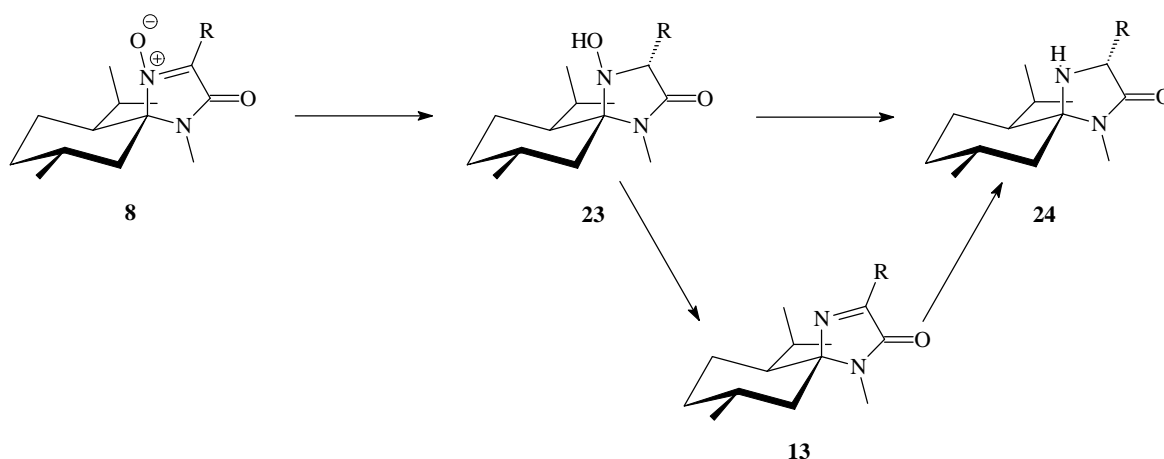
Es hat sich aber gezeigt, daß bei langen Reaktionszeiten neben dem invertierten MMI-Aminen **24** auch die diastereomeren MMI-Amine **14** nachgewiesen werden konnten. Dies stellt die Folge der basischen Reaktionsbedingungen dar, welche langsam zu einer Epimerisierung des Produktes führen.

Untersuchungen zur Darstellung der invertierten MMI-Amine **24** durch katalytische Hydrierung :

Ausgehend von den durch Reduktion aus dem Nitron **8** erhaltenen aromatischen MMI-Iminen **13** gelangt man durch katalytische Hydrierung zu den invertierten Aminen **24**. Diese Methode wurde von VOGT am MMI-Baustein etabliert,^{29b} wobei sich Pearlman`s Reagenz ($\text{Pd}(\text{OH})_2$) als idealer Katalysator erwies. Ausgehend von **13f** konnte in 90proz. Ausbeute zum entsprechenden diastereomerenreinen MMI-Amin **24f** gelangt werden (Abb. III-97). Das eingesetzte **13f** enthielt als Verunreinigung allerdings noch einen geringen Anteil nicht umgesetztes Nitron **8f**. Nach der Reaktion konnte dieses Edukt jedoch nicht mehr nachgewiesen werden und auch kein zusätzliches weiteres Produkt war isolierbar. Daher stellte sich die Frage, ob die aromatisch substituierten Nitrone **8** nicht direkt in die invertierten MMI-Amine **24** durch katalytische Hydrierung überführt werden können.

**Abb. III-97:**

Das MMI-Nitron **8f** ließ sich entsprechend mit Pearlman's Reagenz und Wasserstoff in 12 Stunden Reaktionszeit zum entsprechenden MMI-Amin **24f** umsetzen. Daraus folgt, daß hier mehrere Reaktionen in einer Eintopfreaktion durchgeführt wurden. Abb. III-98 zeigt zwei verschiedene denkbare Reaktionswege zu **24f**, wobei nicht nachgewiesen werden kann, ob die Reaktion über eine Eliminierung zum intermediär entstehenden Imin **13f** oder ob die Reaktion direkt unter Desoxygenierung des Hydroxylamins **23f** abläuft. Isoliert wurde diastereomerenrein **24f** in 95proz. Ausbeute.

**Abb. III-98:**

Mögliche Reaktionswege zur Bildung von **24**.

Führt man die Reaktion mit dem phenylsubstituierten Nitron **8e** durch, so erhält man in Abhängigkeit von Reaktionsdauer neben dem invertierten MMI-Amin **24e** ebenfalls das diastereomere Amin **14e** (Abb. III-99). Unter Einsatz eines neutralen Katalysators (Pd/C) konnte diese Epimerisierung nicht beobachtet werden, so daß auch hier von einer basenkatalysierten Äquilibrierung des Stereozentrums ausgegangen werden muß. Die Tatsache, daß VOGT unter diesen Bedingungen keine Isomerisierung feststellen konnte, kann wieder

mit den Eigenschaften der aromatischen Seitenkette erklärt werden, welche die Ausbildung eines Enolats und die damit verbundene Epimerisierung des Stereozentrums begünstigt.

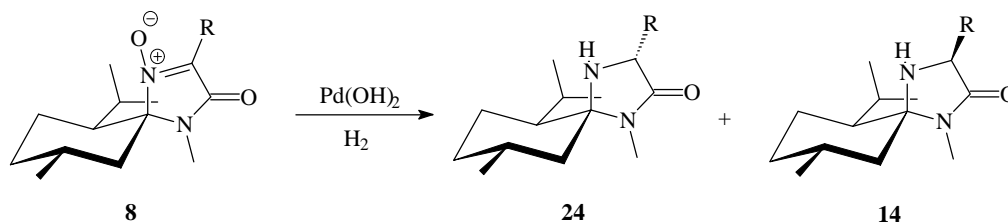


Abb. III-99:

Darstellung enantiomerenreiner aromatischer Aminosäuremethyllamide 25

Führt man die Reaktion unter sauren Bedingungen durch, so gelangt man von den aromatisch substituierten MMI-Nitronen **8** direkt zu den freigesetzten Aminosäuremethyllamiden **25** in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Die Reaktion verläuft wie zuvor über die MMI-Amine **24**, welche unter sauren Bedingungen, wie von VOGT für die invertierten MMI-Amine **24** beschrieben,^{29b} nicht stabil sind, sondern unter Abspaltung des chiralen Auxiliars direkt zu den gewünschten Aminosäurederivaten führen (Abb. III-100).

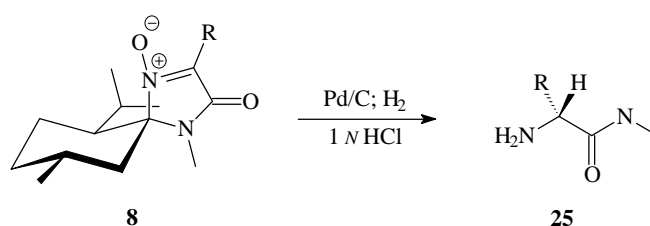


Abb. III-100:

Zu den entsprechenden L-Aminosäurederivaten **ent-25** gelangt man durch Einsatz der entsprechenden enantiomeren Nitrone **ent-8**, welche ebenfalls durch die HECK-Reaktion aus dem **ent**-MMI-Nitron **3** zugänglich sind.

D-Aminosäure-methylamide	Seitenkette R	25	Ausbeute %	Enantiomerenreinheit (% ee)
	Phenyl-	e	63	> 95
	<i>p</i> -Tolyl-	o1	79	> 95
	<i>m</i> -Tolyl-	o2	91	> 95
	<i>o</i> -Tolyl-	o3	keine Reaktion	-
	<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	80	98

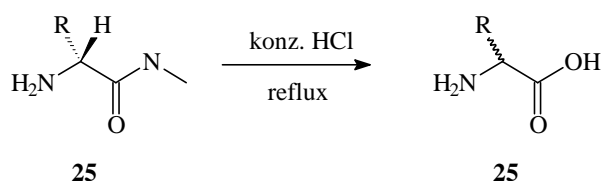
L-Aminosäure-methylamide	Seitenkette R	ent 25	Ausbeute %	Enantiomerenreinheit (% ee)
	Phenyl-	e	75	> 95
	<i>p</i> -Tolyl-	o1	85	> 95
	<i>m</i> -Tolyl-	o2	85	> 95
	<i>o</i> -Tolyl-	o3	keine Reaktion	-
	<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	80	98
	<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	81	nB

Tabelle 13:

Die Enantiomerenreinheiten wurden mittels chiraler GC¹³⁷ oder nach dem OPA-Verfahren¹³⁸ ermittelt.

Die Reaktion wird eingeschränkt durch die Tatsache, daß aromatische Nitronen **8**, die in ortho-Stellung substituiert sind, nicht zu **25** reagieren. Setzt man **8o3** als Edukt ein, so erhält man ausschließlich das entsprechende MMI-Imin **13o3**. Die sterische Wechselwirkung des aromatischen Substituenten mit der Isopropylgruppe des Menthonrings verhindert wahrscheinlich die Bildung des invertierten MMI-Amins **24o3**. Die Reduktion von Nitron **8o3** zum Imin **13o3** kann hingegen realisiert werden, da eine sofortige Eliminierung von Wasser die sterische Hinderung des entsprechenden MMI-Hydroxylamins **23o3** aufhebt. Als Lösung für dieses Problem bietet sich die Reaktionsführung unter höherem Wasserstoffdruck an, um das Gleichgewicht in Richtung des instabilen Amins **24o3** zu verschieben. Da die Durchführung von Hochdruckreaktionen an der Universität Wuppertal nicht möglich war, konnte dieser Ansatz zur Lösung dieses Problems noch nicht erprobt werden.

Die Freisetzung der Aminosäuren **26** aus den entsprechenden Methylamiden **25** konnte in konzentrierter Salzsäure unter Rückfluß durchgeführt werden (Abb. III-101).

**Abb. III-101:**

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheiten zeigte, daß während der Freisetzung eine Racemisierung eingetreten ist, was im Vergleich mit alkylsubstituierten Derivaten wieder auf die Stabilisierung des Enols (Enolats) durch die Konjugation mit dem Aromaten zurückzuführen ist. Eine Freisetzung unter mildereren Bedingungen konnte nicht oder nur unter starker Verlängerung der Reaktionszeiten realisiert werden. Eine Verbesserung der Enantiomerenreinheiten soll nach CASPO' durch die Freisetzung von Aminosäuren unter Druck bei erhöhter Temperatur und kurzen Reaktionszeiten möglich sein.^{137a}

D-Aminosäuren	Seitenkette R	26	Enantiomeren- reinheit (% ee)
		e	
	Phenyl-	e	75
	<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	72

L-Aminosäuren	Seitenkette R	ent 26	Enantiomeren- reinheit (% ee)
		e	
	Phenyl-	e	> 60
	<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	> 87

Tabelle 14:

Die Enantiomerenreinheiten wurden mittels chiraler GC oder nach dem OPA-Verfahren bestimmt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß auf Basis des MMI-Systems zu monosubstituierten aromatischen Aminosäuremethylamiden **25** in guten Ausbeuten und hohen Enantioselektivitäten gelangt werden kann. Durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen gelingt es dabei, ausgehend von den substituierten Nitronen **8** in einer Eintopfsynthese direkt zu den enantiomerenreinen Aminosäuremethylamiden **25** zu gelangen.

Die Verseifung der Methylamide **25** zu den freien Aminosäuren **26** gelingt nur unter teilweiser Racemisierung, da die zusätzliche Konjugation der aromatischen Seitenketten die Bildung von Enolen und Enolaten und damit eine Äquilibrierung des Stereozentrums begünstigen.

III.4.2 Untersuchungen zur Freisetzung von enantiomerenreinen α,α -disubstituierten aromatischen Aminosäurederivaten

Dialkylierung der aromatisch substituierten MMI-Nitrone **8**

Die substituierten MMI-Nitrone können durch Reaktion mit Grignardreagenzien diastereoselektiv in die disubstituierten MMI-Hydroxylamine überführt werden. Schon BRINKMANN und VOGT konnten zeigen,^{29a,b} daß die Reaktion in guten Ausbeuten durchführbar ist. Substituenten, die in α -Stellung zur Nitronfunktionalität ein Proton besitzen, neigen hierbei durch die Acidität dieses Protons jedoch zu Bildung von Nebenprodukten. MATTHÄUS optimierte die Reaktionsbedingungen so,⁹⁰ daß trotzdem gute Ausbeuten erzielt werden können.



Abb. III-102:

Bei aromatisch substituierten Nitronen besteht das Problem der Nebenproduktbildung nicht, so daß die Dialkylierung in Toluol bei 0 °C mit 3 Äquivalenten Methylmagnesiumbromid glatt zu den diastereomerenreinen MMI-Hydroxylaminen **27** führte (Abb. III-102). Einzige Ausnahme bilden aus sterischen Gründen die aromatischen Nitrone, die in ortho-Stellung

substituiert sind, wie auch schon im Falle der katalytischen Hydrierung beschrieben. Man isoliert hier ein nicht weiter charakterisiertes Produktgemisch.^{xxxv}

Seitenkette R	27	Ausbeute %	Seitenkette R	ent 27	Ausbeute %
Phenyl-	e	95*	Phenyl-	e	nb
<i>p</i> -Tolyl-	o1	84	<i>p</i> -Tolyl-	o1	84
<i>m</i> -Tolyl-	o2	80	<i>m</i> -Tolyl-	o2	73
<i>o</i> -Tolyl-	o3	keine Reaktion	<i>o</i> -Tolyl-	o3	keine Reaktion
<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	80	<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	82
<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	83	<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	81
3,4,5-Trifluorphenyl-	t	83	3,4,5-Trifluorphenyl-	t	83
Perfluorocetyl-	Rf4	79	Perfluorocetyl-	Rf4	nb

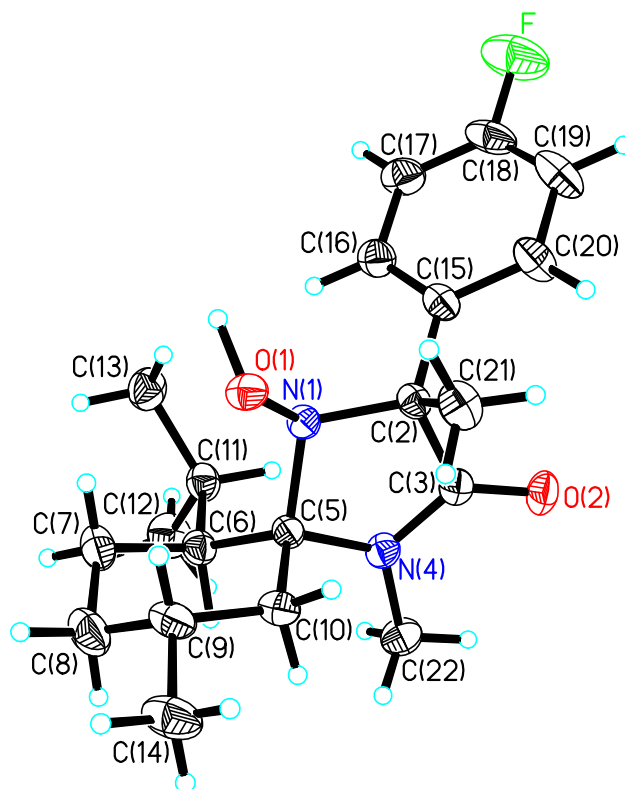
Tabelle 15:

* = Rohausbeute ohne anschließende Umkristallisation; nb = nicht bestimmt (durchgeführt)

Die enantiomeren Nitrone **ent-8** konnten wiederum analog in die entsprechenden Hydroxylamine **ent-27** überführt werden.

Daß der Angriff, hier des Methyl-GRIGNARD-Reagenzes, auf die MMI-Nitronen **8** stets von der weniger gehinderten Seite (Vorderseitenangriff) und nicht von der durch die Isopropylgruppe des Menthonrings abgeschirmten Seite (Rückseitenangriff) erfolgt, soll hier noch einmal durch die Röntgenstrukturanalyse von **27f** unterstrichen werden (Abb. III-103). Auf dieser Abschirmung basieren alle beschriebenen diastereoselektiven Reaktionen am MMI-Baustein. Dies begründet die Einsatzmöglichkeit des Systems in der Synthese von enantiomerenreinen Aminosäuren.

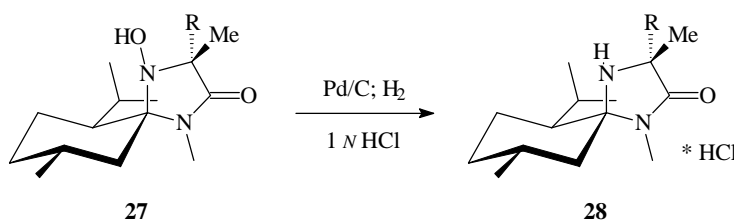
^{xxxv} Die Isolierung und Charakterisierung der einzelnen Produkte wird von HERMANN im Rahmen seiner Doktorarbeit untersucht, da er das disubstituierte MMI-Hydroxylamin **27 o3** zum Aufbau von cyclischen Aminosäuren benötigt und die Optimierung der Reaktion betreibt.

**Abb. III-103:**

Struktur des Methyl-para-fluorphenyl substituierten MMI-Hydroxylamins **27 f**.

Desoxygenierung der disubstituierten MMI-Hydroxylamine **27**

Die disubstituierten MMI-Hydroxylamine **27** und *ent*-**27** lassen sich mit Pd/C zu den entsprechenden MMI-Aminen **28** und *ent*-**28** desoxygenieren (Abb. III-104). Im Vergleich mit der Reaktion der monoalkylierten MMI-Hydroxylamine verlief die Reduktion wesentlich langsamer und es wurde eine größere Menge Katalysator benötigt. Isoliert werden konnten unter salzsaurer Bedingungen die Hydrochloride der disubstituierten MMI-Amine **28** und *ent*-**28**.

**Abb. III-104:**

Seitenkette R	28	Ausbeute %	Seitenkette R	ent-28	Ausbeute %
<i>p</i> -Tolyl-	o1	90	<i>p</i> -Tolyl-	o1	99
<i>m</i> -Tolyl-	o2	94	<i>m</i> -Tolyl-	o2	95
<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	95	<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	94
<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	95	<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	95
3,4,5-Trifluorphenyl-	t	keine Reaktion	3,4,5-Trifluorphenyl-	t	keine Reaktion
Perfluorocetyl-	Rf4	keine Reaktion	Perfluorocetyl-	Rf4	keine Reaktion

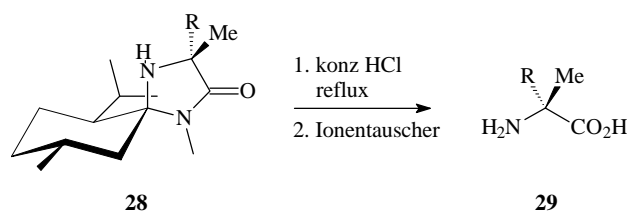
Tabelle 16:

Alle Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten Hydrochloride.

Auch diese Methode ist limitiert: Die 3,4,5-trifluorphenyl-substituierten MMI-Hydroxylamine **27t** und **ent-27t** ließen sich nicht in die entsprechenden MMI-Amine überführen. Das Scheitern dieser Reaktion muß auf die speziellen Eigenschaften des Fluors zurückgeführt werden, welche z. B. die elektronischen Eigenschaften oder die Polarität der Hydroxylamine stark verändern. Das perfluorocetyl-substituierte MMI-Hydroxylamin **27Rf4** ließ sich daher ebenfalls nicht unter katalytischen Bedingungen desoxygenieren.

Freisetzung der enantiomerenreinen disubstituierten Aminosäuren

Aus den disubstituierten MMI-Aminen **28** und **ent-28** lassen sich durch saure Hydrolyse die enantiomerenreinen Aminosäuren **29** und **ent-29** freisetzen. Da keine Gefahr der Racemisierung besteht, kann die Hydrolyse problemlos mit konzentrierter Salzsäure unter Rückfluß in 72 Stunden durchgeführt werden. Die Aminosäuren fielen hierbei zunächst als Hydrochloride an, welche mit Hilfe von sauren Ionentauschern in die freien Aminosäuren überführt werden konnten (Abb. III-105).

**Abb. III-105:**

D-Aminosäuren	Seitenkette R	29	Ausbeute %	Enantiomeren- reinheit (%) ee
	<i>p</i> -Tolyl-	o1	65	> 99
<i>m</i> -Tolyl-	o2	97	> 99	
<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	80	> 95 ^a	
<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	86	> 99	

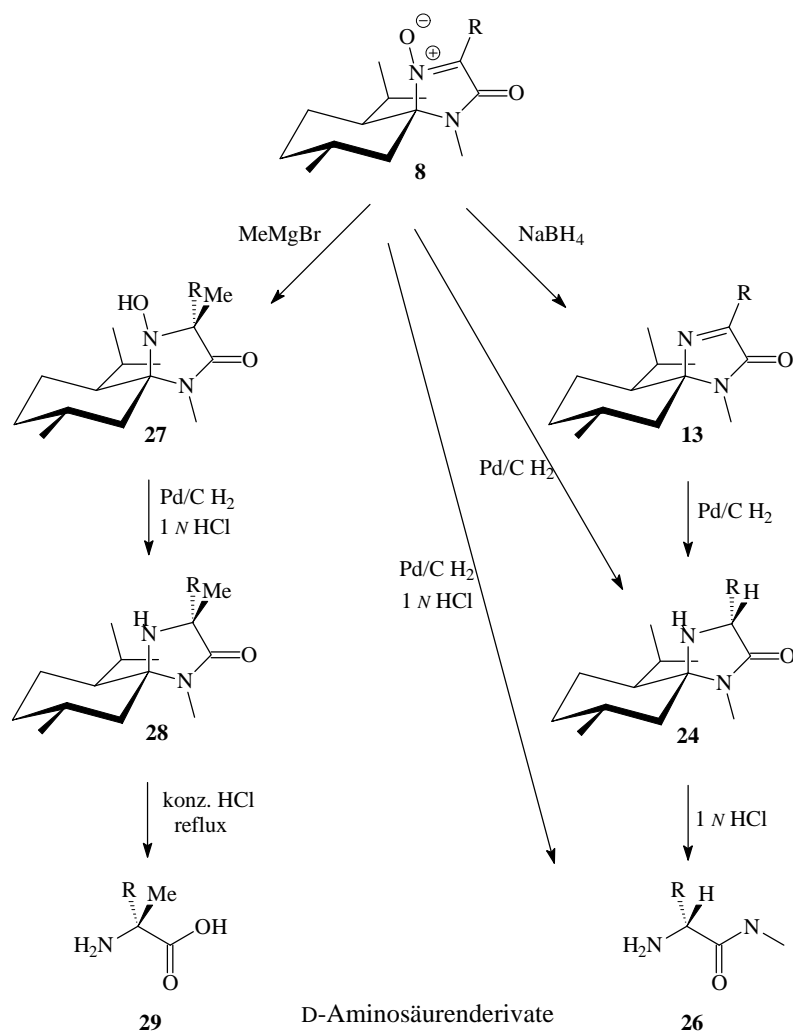
L-Aminosäuren	Seitenkette R	ent 29	Ausbeute %	Enantiomeren- reinheit (%) ee
	<i>p</i> -Tolyl-	o1	81	> 95 ^a
<i>m</i> -Tolyl-	o2	81	> 95 ^a	
<i>p</i> -Fluorphenyl -	f	80	> 95 ^a	
<i>p</i> -Trifluormethylphenyl-	l	64	> 99	

Tabelle 17:

Die Enantiomerenreinheiten wurden mittels des BGIT-¹³⁹ oder OPA-Verfahrens bestimmt.

a = Aufgrund eines leichten Tailings der HPLC-Peaks wurde die Enantiomerenreinheit nur mit > 95 % ee angegeben.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß ausgehend von den aromatisch substituierten MMI-Nitronen **8** in guten Ausbeuten und Selektivitäten zu den α -monosubstituierten Aminosäuremethylamiden und den α,α -disubstituierten Aminosäuren gelangt werden kann. Abb. III-106 faßt die Ergebnisse der Untersuchungen zur Freisetzung zusammen.

**Abb. III-106:**

Mögliche Syntheserouten zur Darstellung von enantiomerenreinen aromatischen Aminosäuren und Aminosäuremethylamiden. Zu der anderen enantiomeren Form der Aminosäuren gelangt durch Einsatz von (+)-Menthon als chiralem Auxiliar.

IV Zusammenfassung und Ausblick:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neue Methoden zur Einführung von Seitenketten am Menthylidenmethylimidazolidinon-(MMI)-Baustein etabliert. So gelang es, ein Glycinradikaläquivalent auf Basis des Formyl-MMI-Phenylselenids **5** zu entwickeln. Die Addition der entsprechenden MMI-Radikale an zwei „Testalkene“ verlief jedoch unter Nebenproduktbildung und einer, im Vergleich zu ionischen Reaktionen am MMI-Baustein, unbefriedigenden Diastereoselektivität (Abb. IV-1). Daher wurde auf weitere Untersuchungen zur Optimierung eines Glycinradikaläquivalents auf Basis des MMI verzichtet.

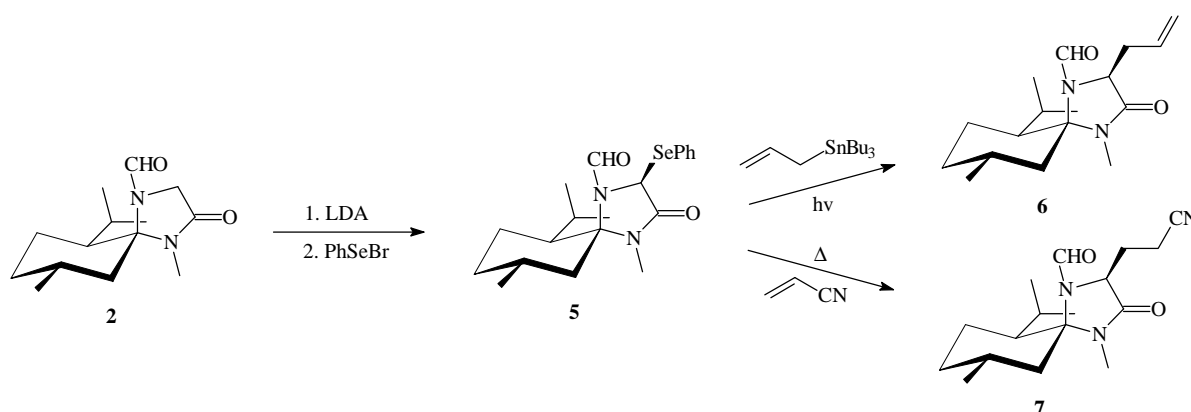
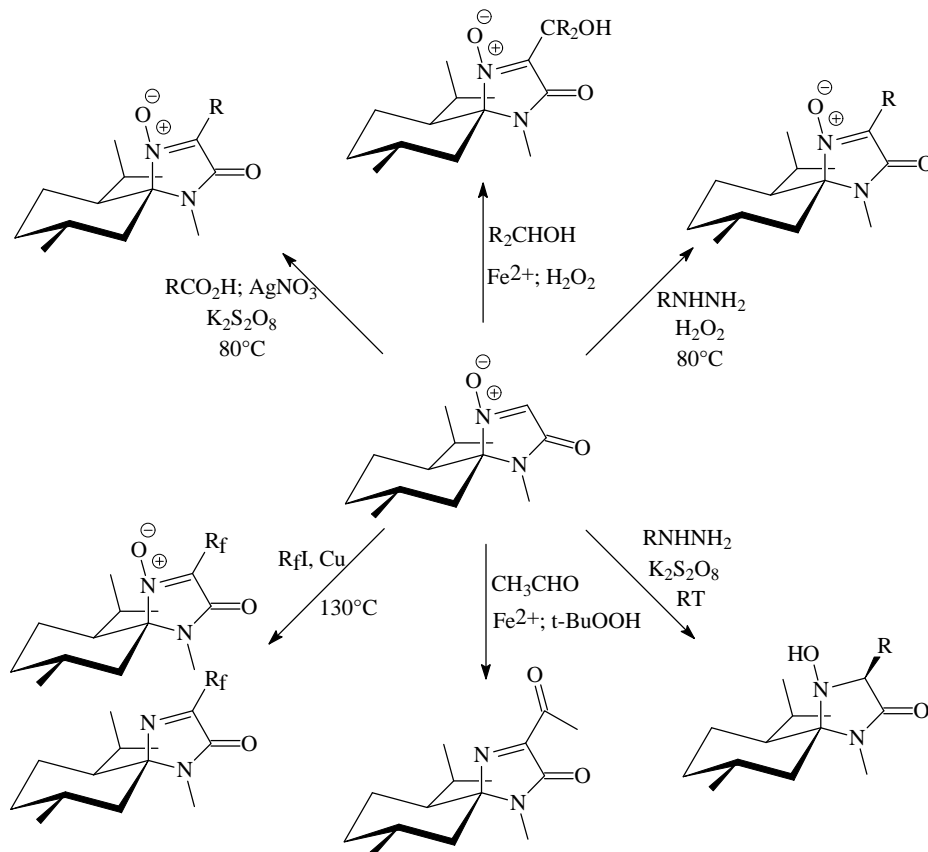


Abb. IV-1:

Verwendung des MMI-Bausteins als Glycinradikaläquivalent.

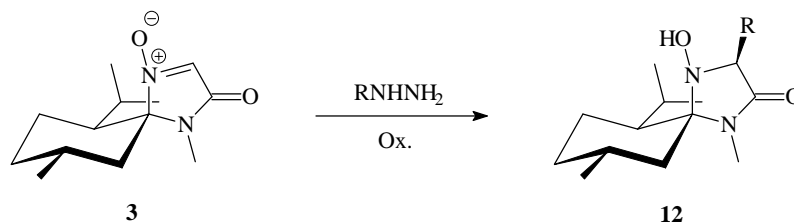
Die radikalische Substitution des MMI-Nitrons **3** wurde erstmalig von GRUNDLER beschrieben. Durch systematische Untersuchung verschiedener Radikalgenerierungsmethoden gelang es, weitere präparativ nutzbare Verfahren zur radikalischen Substitution des MMI-Nitrons **3** zugänglich zu machen und die Variabilität der Methode deutlich zu erhöhen. Neben Carbonsäuren können jetzt z. B. auch Alkylhydrazine, Alkohole, Ether oder perfluorierte Alkylhalogenide als Radikalquellen genutzt werden (Abb. IV-2).

Weiterhin zeigte sich, daß die elektronischen Eigenschaften des MMI-Nitrons **3** nur eine Reaktion mit nukleophilen Radikalen ermöglicht, während elektrophile Radikale nicht zur Substitution des MMI-Systems genutzt werden können.

**Abb. IV-2:**

Präparativ nutzbare radikalische Verfahren zur Einführung von Substituenten am MMI-Nitron **3**.

Neben der radikalischen Substitution gelang es, auch eine Methode zur radikalischen Addition am MMI-Nitron zu etablieren, welche in dieser Form zum ersten Mal für Nitron beschrieben werden konnte (Abb. IV-3). Sie führt hochdiastereoselektiv zu den MMI-Hydroxylaminen und eignet sich insbesondere zur Einführung tertiärer Reste am MMI-Baustein. Damit stellt die radikalische Addition an **3** eine ideale Ergänzung zur Reaktion mit Grignard-Reagenzien dar.

**Abb. IV-3:**

Radikalische Addition am MMI-Nitron **3**.

Am Beispiel der *tert*-Leucinmethyamid synthese konnte das Potential dieser neuen Methode im Hinblick auf die Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren gezeigt werden. Die radikalische Addition verläuft hier in bis zu 98proz. Ausbeute und die Enantiomerenreinheit des isolierten *tert*-Leucinmethyamids beträgt > 99,5 % ee (Abb. IV-4).

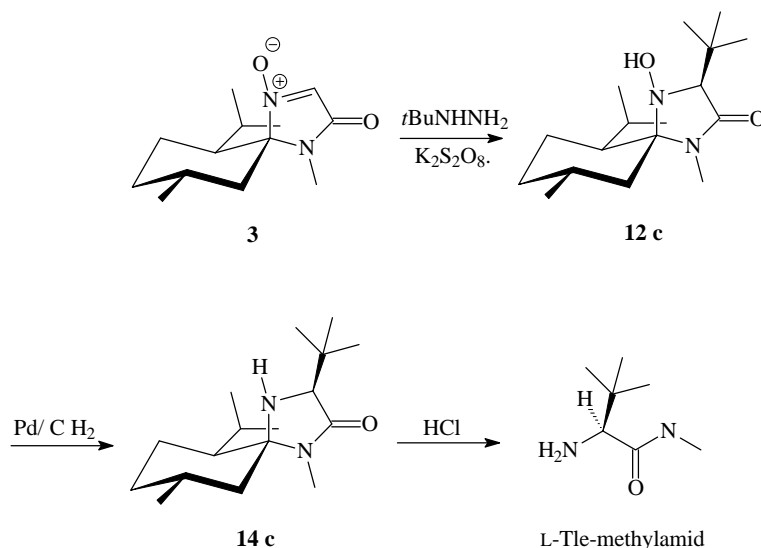


Abb. IV-4:

Synthese von *tert*-Leucinmethyamid unter Anwendung der radikalischen Addition am MMI-Nitron **3**.

Neben den radikalischen Methoden konnte erstmals gezeigt werden, daß auch die HECK-Reaktion ein geeignetes Mittel zur Substitution von Nitronen, hier dem MMI-Nitron **3**, darstellt (Abb. IV-5). Es gelang mit dieser Methode, eine Vielzahl von aromatischen sowie auch perfluoralkylierten und alkylierten^{XXXVI} substituierten MMI-Nitronen **8** zu generieren. Das Verfahren zeichnet sich insbesondere durch hohe Ausbeuten und einen geringen präparativen Aufwand aus.

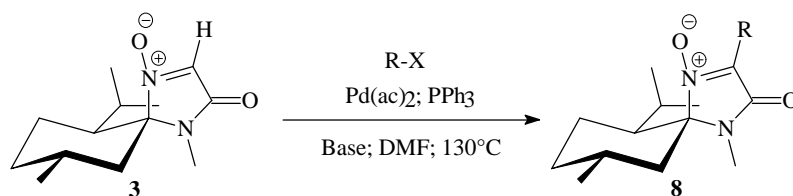


Abb. IV-5:

HECK-Reaktion am MMI-Nitron **3**.

^{XXXVI} Nur solche Alkylreste sind zugänglich, welche „HECK-geeignet“ sind, d. h. daß kein Wasserstoffatom in β -Position zum Nitron vorhanden sein darf.

Die Methode stellt damit nicht nur eine Alternative zu den bisher bekannten Methoden am MMI-System dar, sondern erweist sich zumeist als die Methode der Wahl zur Einführung aromatischer, perfluorierter und geeigneter Alkyl-Reste am MMI-Baustein.

Da die HECK-Reaktion an Nitronen hier erstmalig beschrieben wird, sollte in weiteren Arbeiten geklärt werden, ob eine Übertragung dieses Verfahrens auf beliebige Nitrone möglich ist. Damit würde sich deren Potential als Bausteine in der organischen Synthese noch weiter erhöhen.

Durch Freisetzung der aromatisch substituierten Aminosäuremethylamide direkt aus den Nitronen **8** in guten Enantioselektivitäten gelang es, mehrere Reaktionen in einer Eintopfsynthese zusammenzufassen und damit das Verfahren zur Freisetzung wesentlich zu vereinfachen (Abb. IV-6).

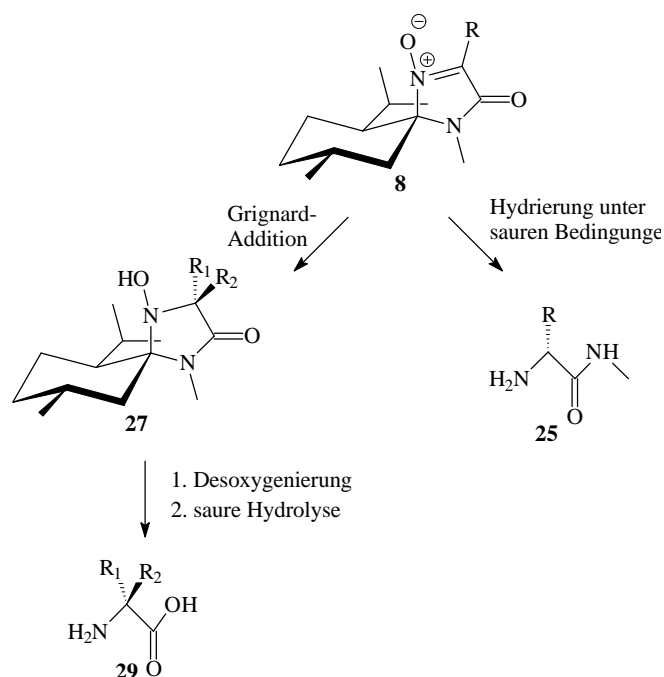


Abb. IV-6:

Freisetzung von aromatischen Aminosäuren und deren Derivate aus den substituierten Nitronen **8**.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß disubstituierte aromatische Aminosäuren, ausgehend von den substituierten MMI-Nitronen **8**, leicht und in guten Ausbeuten zugänglich sind. Die

hierbei erzielten Enantiomerenreinheiten von > 99 % ee belegen die Qualität des MMI-Bausteins zur asymmetrischen Aminosäuresynthese.

Die Freisetzung perfluorierter Aminosäuren ließ sich hingegen bisher nicht bewerkstelligen, da die Desoxygenierung der entsprechenden Derivate nicht möglich war. Es gelang jedoch die perfluoralkylsubstituierten Nitronen in mäßiger Ausbeute diastereoselektiv zu reduzieren (Abb. IV-7), so daß eine saure Freisetzung zu den entsprechenden perfluoralkylierten Aminosäuren führen sollte.

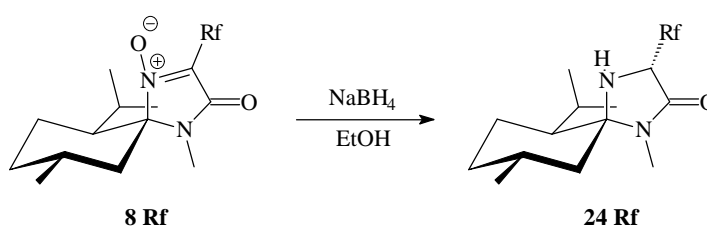


Abb. IV-7:

Diastereoselektive Reduktion perfluoralkylierter MMI-Nitronen **8 Rf**. Ein möglicher Zugang zu perfluoralkylsubstituierten Aminosäuren.

Mit der elektrophilen Addition des MMI-Nitrons **3** an das Indol konnte ein weiterer Zugang zur Addition aromatischer Reste ans MMI-System eröffnet werden (Abb. IV-8). Die Übertragung der Reaktion auf beliebige weitere Aromaten gelang bisher, wahrscheinlich aus Gründen der lewissauren Labilität des MMI-Nitrons, nicht. Durch Optimierung dieses Verfahrens sollte es möglich sein, die Anwendungsbreite dieser Methode zu erhöhen, womit eine weitere alternativer Zugang zu aromatischen Aminosäurederivaten mittels des MMI-Bausteins zur Verfügung stünde.

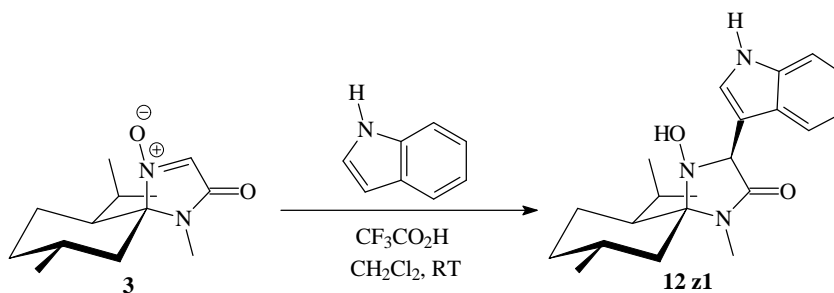


Abb. IV-8:

Elektrophile aromatische Substitution des MMI-Nitrons **3**.

Weitere interessante Bausteine auf Basis des MMI wurden durch die Synthese des iodierten Nitrons **15** und des Oxazols **20** zugänglich (Abb. IV-9).

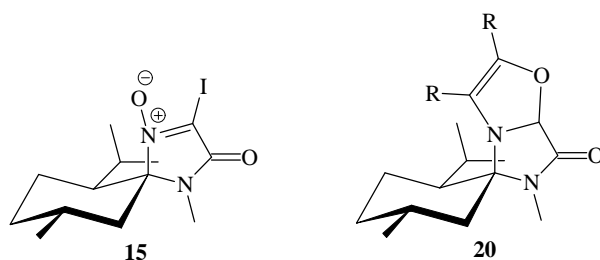


Abb. IV-9:

Interessante neue Bausteine auf Basis des MMI.

Auf Basis des Iodnitrons eröffnen sich weitere Methoden zur selektiven Einführung von Seitenketten am MMI-Baustein, z. B. durch Anwendung von Kupplungsreaktionen nach STILLE, SUZUKI, etc., während die Oxazole auf Grund ihrer speziellen Geometrie interessante Bausteine, z. B. für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen, darstellen könnten.

Im Vergleich mit den anderen in der Literatur beschriebenen chiralen Glycinbausteinen von SCHÖLLKOPF, SEEBACH, WILLIAMS und MYERS (Abb. IV-10) zeichnet sich das MMI-System durch die nunmehr äußerst variable Einführung von Seitenketten aus.

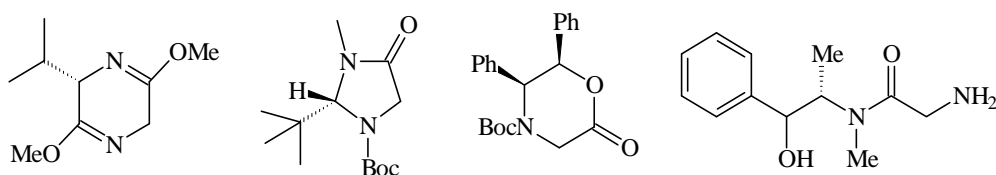
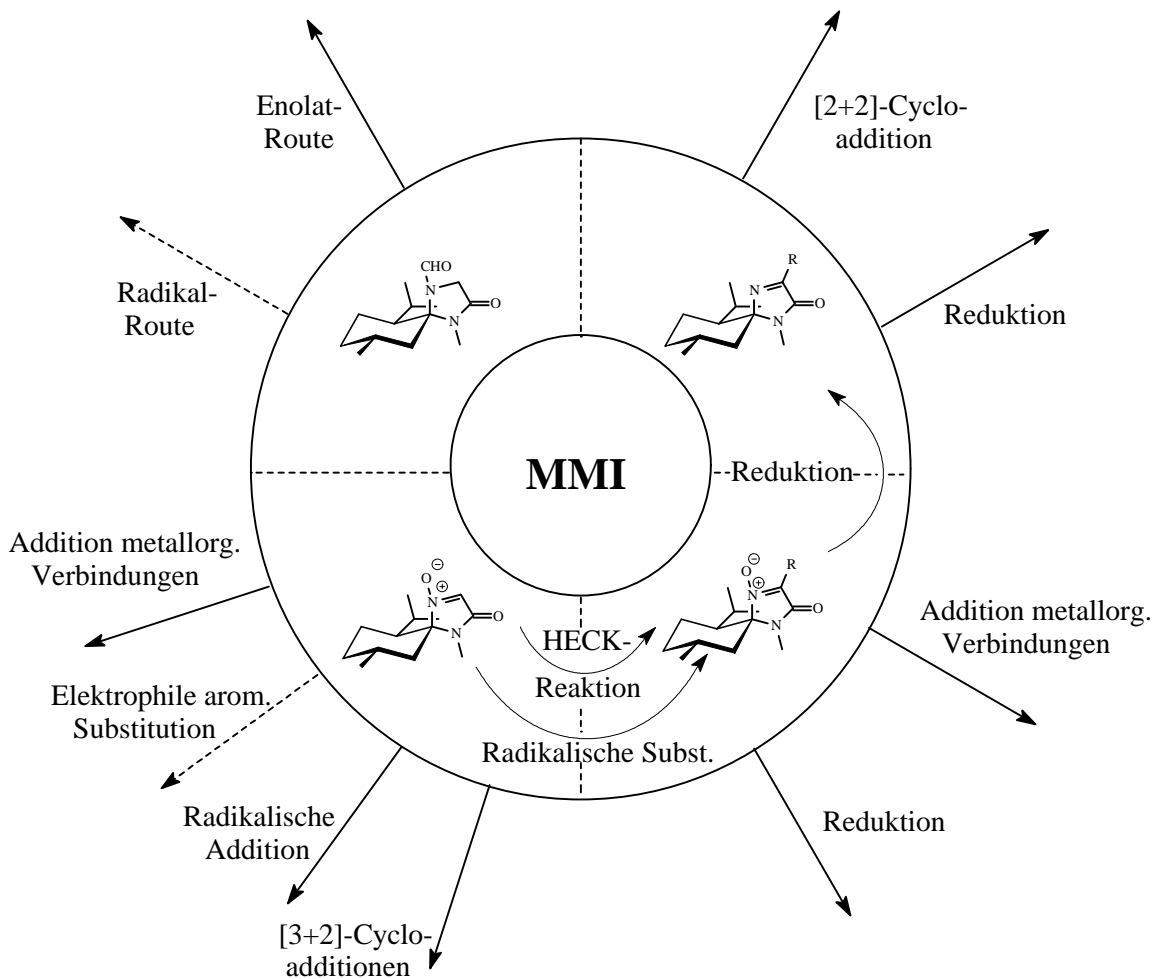


Abb. IV-10:

Glycin-Bausteine von SCHÖLLKOPF, SEEBACH, WILLIAMS und MYERS.

Auf Basis ionischer, radikalischer und katalytischer Methoden können sowohl primäre, sekundäre, tertiäre, aromatische und perfluorierte Seitenketten am MMI-Baustein eingeführt werden. Ergänzt werden diese Methoden durch die Möglichkeit von Cycloadditionen, welche β -Lactamstrukturen oder auch 3-Hydroxyprolin zugänglich machen. Eine solche Variabilität zeichnet bislang keinen der anderen Bausteine aus (Abb. IV-11).

**Abb. IV-11:**

Mögliche Variationen zur stereoselektiven Aminosäuresynthese auf Basis des MMI 1.

Ein Nachteil des MMI-Systems stellt die primäre Bildung der enantiomerenreinen Aminosäuremethyamide bei der Abspaltung des chiralen Auxiliars dar, welche oftmals nur schwer, in mehreren Schritten oder unter teilweiser Racemisierung in die freien Aminosäuren überführbar sind. Andere Bausteine lassen sich oftmals unter milderer Bedingungen direkt in die freien Aminosäuren überführen.

Ziel zukünftiger Arbeiten sollte es daher sein, eine Verknüpfung der enormen Variabilität des MMI-Bausteins mit der leichten Hydrolysierbarkeit anderer Glycinbausteine zu kombinieren, um damit zu einem noch effizienteren System zur Darstellung beliebiger enantiomerenreiner Aminosäuren zu gelangen.

V Experimenteller Teil:

V.1 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:

a: Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde eine mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolie der Firma E. Merck, Darmstadt, benutzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Löschung der Fluoreszenz des Indikators im UV-Licht (254 nm), Anfärben in einer Iodkammer oder Besprühen mit einer ethanolischen Ninhydrinlösung (0,2 g in 100 ml EtOH) oder Molybdätdiphosphorsäure und anschließendem Erwärmen mit dem Heißluftfön.

b: Präparative Säulenchromatographie (PSC)

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

c: Gaschromatographie (GC)**Geräte:**

Gaschromatograph:	Shimadzu GC-14A
Integrator	Shimadzu Typ CR-5a
Trennsäule	Kapillarsäule SE 52 (l= 25m)
Detektor	FID

Geräteparameter:

Injektortemperatur	250 °C
Detektortemperatur	250 °C
Temperaturprogramm	100 °C- 10 °C- 300 °C
Trägergas	Wasserstoff
Brenngas	Wasserstoff / Pressluft

d: High Pressure Liquid Chromatographie (HPLC)

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheiten der generierten Aminosäuren wurden verschiedene HPLC-Methoden eingesetzt.

HPLC-System:	Merck-Hitachi L 6200
Detektor:	Merck-Hitachi UV-Detektor L 4250
Trennsäule	LiChrospher 100 RP-18-Säule (25 cm x 4 mm I.D., 5 µm, endcapped, Merck-Hitachi).
Integrator:	Merck-Hitachi Integrator D 2500

Eluent, Fluß und Dektionswellenlänge siehe jeweils bei den einzelnen Methoden.

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. Die Länge der verwendeten Küvette betrug 1 dm.

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 δ -Werten, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel, als Standard angegeben.

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

Massenspektroskopie:

Die Messungen erfolgten mit dem Gerät Varian MAT 311 A.

Elementaranalyse:

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

V.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit von Aminosäuren

Methode A: Silylierung gefolgt von chiraler Gaschromatographie

Die Bestimmung der Enantiomeregehalte erfolgte durch die Degussa AG, Hanau.

Methode B: BGIT-Methode

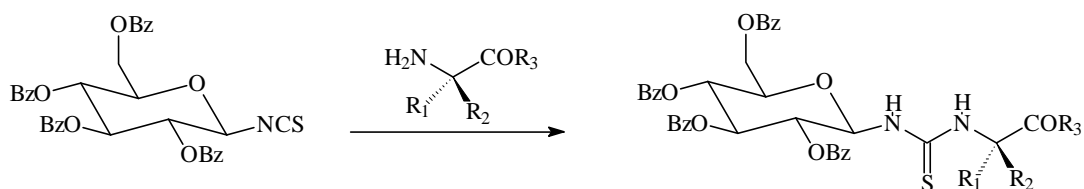
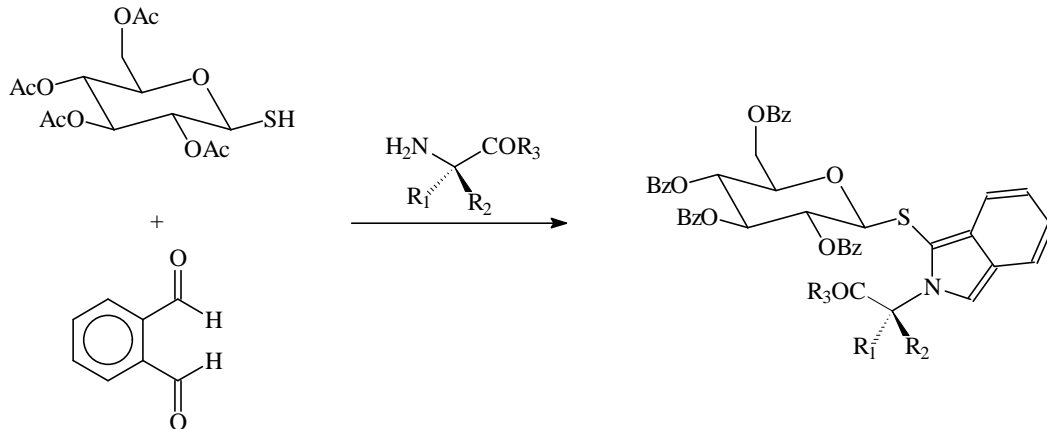


Abb. V-1

Derivatisierung der Aminosäurederivate mit einem chiralen Isothiocyanat und anschließender Trennung der Diastereomeren mittels HPLC nach einem von SCHNEIDER und LOBELL entwickelten Verfahren.¹³⁸

5 mg der Aminosäure werden in 10 ml 50 proz. wäßrigen Acetonitril aufgenommen, welches 0.055 ml Triethylamin enthält. 50 µl dieser Stammlösung werden mit 50 µl einer 0.66proz. BGIT-Lösung (2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-β-D-gluco-pyranosyl-isothiocyanat) in Acetonitril versetzt und 30 min geschüttelt. Man füllt auf ein Gesamtvolumen von 1 ml auf und injiziert 10 µl der so erhaltenen Lösung,

(Eluent: Acetonitril/ 0.1proz. wäßrige TFA-Lösung = 60:40; Detektionswellenlänge 231 nm, Fluß 0.8 ml/min, weitere Daten siehe HPLC-allgemein)

Methode C: OPA-Methode**Abb. V-2**

Derivatisierung der Aminosäurederivate mit ortho-Phthalaldehyd und einem chiralen Thiol und anschließender Trennung der Diastereomeren mittels HPLC nach einer Methode von CSAPO'.¹³⁷

1 mg der Aminosäure werden im 1 ml Boratpuffer (12.37g Borsäure gelöst in 500 ml Wasser und mit NaOH auf pH = 9.5 eingestellt) gelöst. 100 µl dieser Stammlösung werden mit 15 µl Derivatisierungsreagenzlösung (8 mg o-Phthalaldehyd (OPA) und 44 mg Tetraacetyl-1-thio-β-D-glucose (TATG) in 1ml Methanol gelöst) versetzt und sofort kräftig gemischt. Nach genau 6 min werden 20 µl der Probelösung injiziert.

(Eluent: Methanol/ Wasser = 70:30; Detektionswellenlänge 325 nm; Fluß 0.8 ml/min, weitere Daten siehe HPLC-allgemein)

V.3 Darstellung der Ausgangsverbindungen

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

62.8 g Glycinmethylester (500 mmol) in 160 ml Ethanol_{abs} 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 Soxhlet-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 in einem 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 **1** 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 **1** als kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten werden. Die Ausbeute beträgt 65%.

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

4.5g MMI **1** (20 mmol) werden in 60 ml Diethylether_{abs} gelöst und unter Argonschutzgas mit 2.11 g Ameisensäureessigsäureanhydrid (24 mmol) versetzt und 24 h gerührt (GC-Kontrolle). Durch Zugabe von Essigester werden die bereits ausgefallenen Produktkristalle wieder in Lösung gebracht. Es wird zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung geschüttelt, bevor die organische Phase über

Natriumsulfat getrocknet wird. Das im Vakuum getrocknete Produkt (Schm.: 131 °C) kann direkt in der Alkylierungsreaktionen eingesetzt werden.

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

22.4 g MMI 1 (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 Na₂S₂O₃-Lösung und durchmischt die Phasen 1 h durch heftiges Rühren gut. Danach werden 200 ml gesättigte NaHCO₃ hinzugefügt. Nach Beendigung der Gasentwicklung trennt man die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und einrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt kann aus Diethylether umkristallisiert werden. (Ausbeute: 94 %, Schm.: 133.5 °C)

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]dec-3-en-2-on, Dehydro-MMI (4)

7.35 g MMI 1 (35 mmol) werden in 300 ml Aceton_{abs} gelöst und unter Argonschutzgas mit 9.6 g PDC (25 mmol) versetzt. Falls nach 3 d Rühren bei RT noch Edukt nachweisbar ist (GC-Kontrolle), wird weiteres Oxidationsmittel zugesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diethylether aufgeköcht und die noch heiße Lösung abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittel wird das Rohprodukt aus n-Pentan umkristallisiert. (Ausbeute: 72 %, Schm.: 73 °C)

V.4 Synthese der Verbindungen aus Kapitel 3**(3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-(phenylselenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (5)**

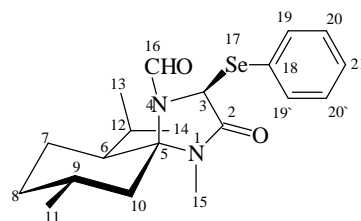
Aus 0.8 ml n-Butyllithium-Lösung (1.6M in Hexan, 1.45 mmol) und 0.2 ml Diisopropylamin in 2 ml THF_{abs} wird bei -15 °C unter Argon eine LDA-Lösung hergestellt. Anschließend werden bei -55 °C 250 mg des Formyl-MMI **2** (0.99 mmol) in 10 ml THF_{abs} zugetropft und die entstandene trübe, gelbliche Enolatlösung wird weitere 30 min bei -55 °C gerührt. Nach Abkühlen auf -78 °C werden schnell (2 mmol) Diphenylselenid zugegeben. Man läßt die Mischung auf -20 °C erwärmen, bevor man mit 10 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung quenchst. Nach Zusatz von 20 ml Essigester wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 70:30) erhält man als Produkt ein farbloses Öl, welches sich bei Raumtemperatur und Sonnenlicht schnell gelblich verfärbt.

Ausbeute: 20-50 % (Die Ausbeuten variieren stark.)

Rf: 0.37 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 3050 (CH, arom.); 2950, 2920, 2860 (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); 1665 (C=O, Formamid). Weitere intensive Banden: 1410; 1325; 1110; 740; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.83 (s, 1 H, NCH_O); 7.55 -7.73 (m, 2 H, arom.-CH-19/19'); 7.30 -7.40 (m, 3 H, arom.-CH-20/20'/21); 5.56 (s, 1 H, CH-C3); 2.69 (s, 3H, N-CH₃); 1.35 - 2.0 (m, 8 H, Menthyl-CH₂ bzw. -CH); 0.90 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-C11/13/14); 0.83 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-C11/13/14); 0.75 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-C13/14); 0.8-1.15 (1 Menthyl-H, verdeckt).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 167.09 (s, C-2); 159.35 (d, C-16); 137.62 (d, C-19/19'); 129.59 (d, C-21); 129.21 (d, C-20/20'); 126.95 (s, C-18); 82.37 (s, C-5); 57.18 (d, C-3); 46.75 (d, C-6); 44.00 (t, C-10); 33.63 (t, C-8); 27.88 (d, C-9); 25.82 (q, C-15); 24.96 (d, C-12); 23.80 (q, C-13/14); 22.37 (t, C-7); 17.96 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 408 (3 %, M^+); 251 (100 %, M^+ -SePh); 223 (25 %, M^+ -COSePh); 208 (7 %, M^+ - $\text{C}_3\text{H}_9\text{SePh}$); 167 (4 %, M^+ - $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{SePh}$); 139 (7 %, M^+ - $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{SePh}$); 69 (28 %); 55 (27 %); 41 (25 %).

(5R,6S,9R)- 3-Allyl-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (6)

160 mg (0,4 mmol) **5** und 0,3 ml (mmol) Allyltributylzinn werden in 2,5 ml Toluol gelöst. Zur Entfernung des Sauerstoffs in der Lösung, wird diese anschließend 5 min mit Argon gespült. Nach 4 h Bestrahlung mit einer 100 Watt Halogenlampe unter Schutzgas, werden alle flüchtigen Komponenten im Hochvakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Laufmittel: EE/CH = 1:1) gereinigt. Isoliert wird ein farbloses Öl, das ein Gemisch aus den beiden möglichen Diastereomeren ist.

Ausbeute: 34 %

Rf: 0.35 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 169.47 (s, C-2); 160.45 (d, C-16); 132.83 (d, C-18); 119.88 (t, C-19); 82.00 (s, C-5); 59.61 (d, C-3); 47.21 (d, C-6); 45.29 (t, C-10); 34.03 (t, C-8); 33.55 (t, C-17); 28.47 (d, C-9); 25.75 (q, C-15); 25.06 (d, C-12); 24.05 (q, C-13/14); 22.10 (t, C-7); 17.98 (q, C-13/14).

Die Charakterisierung der Reinverbindungen erfolgte bereits in den Arbeiten von VOGT.^{29b}

(3S,5R,6S,9R)- 3-(2-Cyanoethyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (7)

460 mg (1 mmol) **5** und 0,6 ml (10 mmol) Acrylnitril werden in 20 ml Toluol gelöst und in einer Argonatmosphäre unter Rückfluß gekocht. 0,9 ml (3 mmol) Tributylzinnhydrid gelöst in 10 ml Toluol werden über 3 h zugetropft. Nach weiteren 12 h kochen unter Rückfluß wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: EE/CH = 1:1). Es konnten 110 mg eines farbloses Öls isoliert werden.

Ausbeute: 36 %

Rf: 0,20 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Schmp.: 107 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2960, 2925, 2870 (CH, aliphatisch); 2245 (CN); 1700 (C=O, Lactam); 1660 (C=O, Formamid). Weitere intensive Banden: 1455; 1415; 1365; 1340; 910; 730.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.86 (s, 1 H, NCH₂O); 4.29 (dd, 1 H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 3.05 Hz, CH-3); 2.85 (s, 3H, N-CH₃); 2.41-2.5 (m, 1 H, ³J = 3.05, CH_aH_b-C17); 2.28-2.39 (m, 1 H, ³J = 7.1, CH_aH_b-C17); 2.41-2.64 (m, 2 H, CH₂-C18); 1.2 - 2.1 (m, 8 H, Menthyl-CH₂ bzw. -CH), 1.01 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-C13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-C11); 0.76 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-C13/14); 0.8-1.15 (1 Menthyl-H, verdeckt).

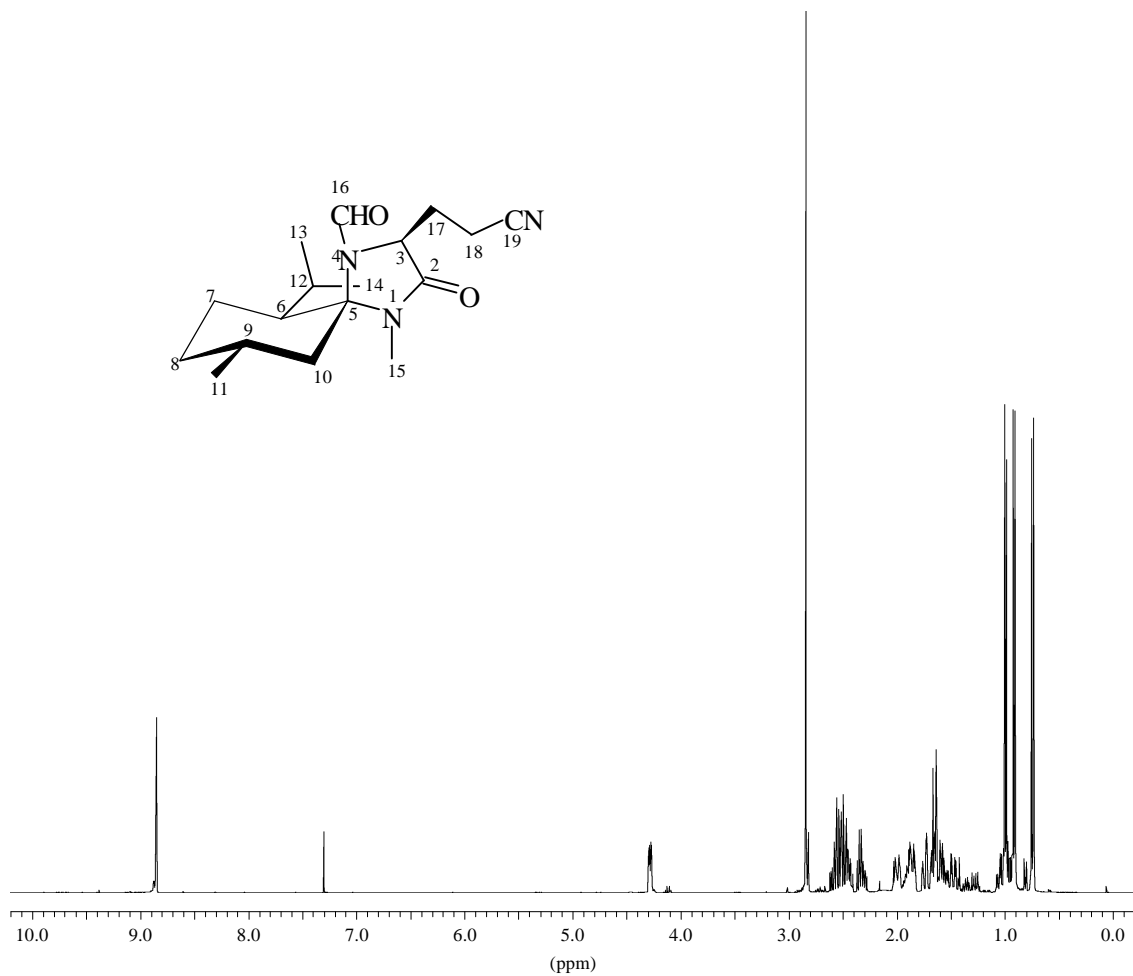


Abb. V-3: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 7.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 168.58 (s, C-2); 160.62 (d, C-16); 118.93 (d, C-19); 82.22 (s, C-5); 57.39 (d, C-3); 46.87 (d, C-6); 45.86 (t, C-10); 33.70 (t, C-8); 28.25 (d, C-9); 26.63 (t, C-17); 25.74 (q, C-15); 25.03 (d, C-12); 23.80 (q, C-13/14); 22.63 (q, C-11); 22.18 (t, C-7); 17.91 (q, C-13/14); 13.55 (t, C-18).

MS (EI, 70eV): m/z = 305 (33 %, M^+); 290 (6 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 262 (17 %, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$); 220 (93 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{O}_2\text{N}$); 192 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_2$); 165 (68 %); 125 (7 %); 111 (18 %); 82 (41 %); 69 (20 %); 55 (56 %); 41 (40 %).

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$

$\text{Mm} = 305.42 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 66.9 %	H = 8.9 %	N = 13.8 %
gefunden:	C = 66.6 %	H = 8.9 %	N = 13.5 %

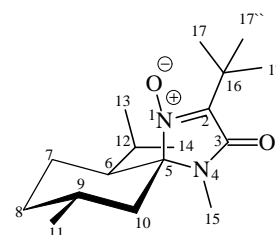
(5*S*,6*S*,9*R*)- 2-*tert.*-Butyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8c)

0,5 g (2,1 mmol) MMI-Nitron, 0,75 g (6 mmol) *tert* Butylhydrazinhydrochlorid und 0,68 ml (6 mmol) 30 %ige Wasserstoffperoxid-Lösung werden in 30 ml Essigester dispergiert und 8 h unter Rückfluß gekocht, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Anschließend werden bei Raumtemperatur ca. 20 ml Wasser zugeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit 20 ml Essigester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Isoliert werden 530 mg eines farblosen Öles.

(Eine weitere Reinigung, z.B. durch Säulenchromatographie, war nicht möglich. Um zum reinen Produkt zu gelangen mußte anschließend eine Oxidation mit *m*-CPBA erfolgen (siehe auch Doktorarbeit M. HAHN⁸⁶)).

Ausbeute: 86 % (Reinheit größer 90 % laut GC)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 163.47 (s, C-3); 141.03 (s, C-3); 88.43 (s, C-5); 46.51 (d, C-6); 43.41 (t, C-10); 34.22 (t, C-8); 33.38 (s, C-16); 27.18 (d, C-9); 26.33 (q, C-17); 24.76 (q, C-15); 24.21 (d, C-12); 23.79 (q, C-13/14); 22.34 (q, C-11); 22.11 (t, C-7); 17.05 (q, C-13/14).



Die Charakterisierung der Reinverbindungen erfolgte bereits in den Arbeiten von GRUNDLER und HAHN.^{30,86}

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-phenyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8e)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 0,63ml (6 mmol) Brombenzol, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester ; 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „flashen“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 1,2 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 93 %

Rf: 0.59 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 157 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 69.2^\circ$ (c = 1.7, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3060 (CH, arom.); 2960, 2920, 2850 (CH, aliph.); 1690 (C=O, Lactam); 1540 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1420; 1380; 1300; 1260; 780; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.76-8.78 (m, 2 H, CH-17/17'); 7.30-7.51 (m, 3 H, CH-18/18'/19); 3.01 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.74-2.79 (m, 1 H, CH-9); 2.40 (m, 1 H, CH_a-7); 2.02 (dm, 1 H, ³J = 13.0 Hz, CH_e-8); 1.50-1.80 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10); 0.9-1.06 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/12/13); 0.70 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).

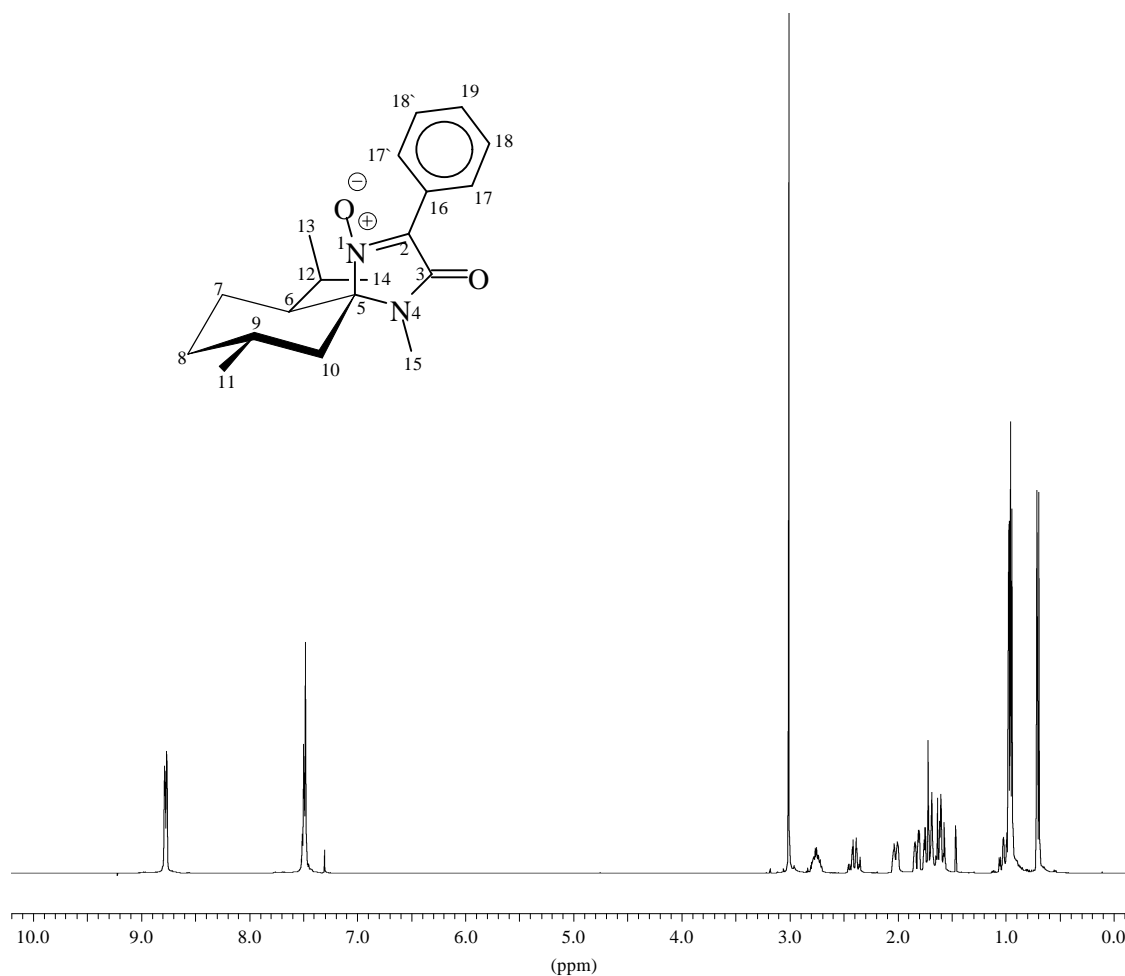


Abb. V-4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8e**.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.97 (s, C-3); 131.22 (s, C-16); 130.57 (d, C-19); 128.15 (d, C-18/18'); 127.46 (d, C-17/17'); 126.16 (s, C-2); 88.76 (s, C-5); 46.75 (d, C-6); 43.06 (t, C-10); 34.05 (t, C-8); 26.88 (d, C-9); 24.79 (q, C-15); 24.37 (d, C-12); 23.54 (q, C-11); 22.10 (q, C-13/14); 19.84 (t, C-7); 16.59 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 314 (100 %, M^+); 297 (94 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 255 (3 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}$); 238 (8 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}$); 229 (38 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 213 (7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$); 187 (31 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 109 (31 %); 82 (23 %); 69 (57 %); 55 (68 %); 41 (55 %).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

$\text{Mm} = 314.42 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 72.6 %	H = 8.3 %	N = 8.9 %
gefunden:	C = 73.0 %	H = 8.3 %	N = 8.7 %

(5*R*,6*R*,9*S*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-phenyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-8e)

Durchführung und spektroskopische Daten analog des Enantiomeren **8e**.

Ausbeute: 84 %

Schmp.: 157 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -69.6^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

(5*S*,6*S*,9*R*)- 2-(*p*-Fluorphenyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8f)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 0.65ml (6 mmol) 1-Brom-4-fluorbenzol, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches aus Pentan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 1.15 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 83 %

Rf: 0.57 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 91 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +69.9^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3060 (CH, arom.); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); 1600 (C=C, arom.); 1550 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1500; 1380; 1165; 850.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 8.83-8.88 (m, 2 H, CH-17/17'); 7.11 -7.16 (m, 2 H, CH-18/18'); 2.98 (s, 3 H, N- CH_3 -15); 2.69-2.74 (m, 1 H, CH-9); 2.35 (m, 1 H, CH_a -7); 1.98 (dm, 1 H, $^3\text{J} = 12.4$ Hz, CH_e -8); 1.52-1.81 (m, 5 H, CH-12 , CH_e -7, CH-6 , CH_aH_e -10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a -8, verdeckt); 0.92 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.5$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.90 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.5$ Hz, CH_3 -11/12/13); 0.65 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -11/13/14).

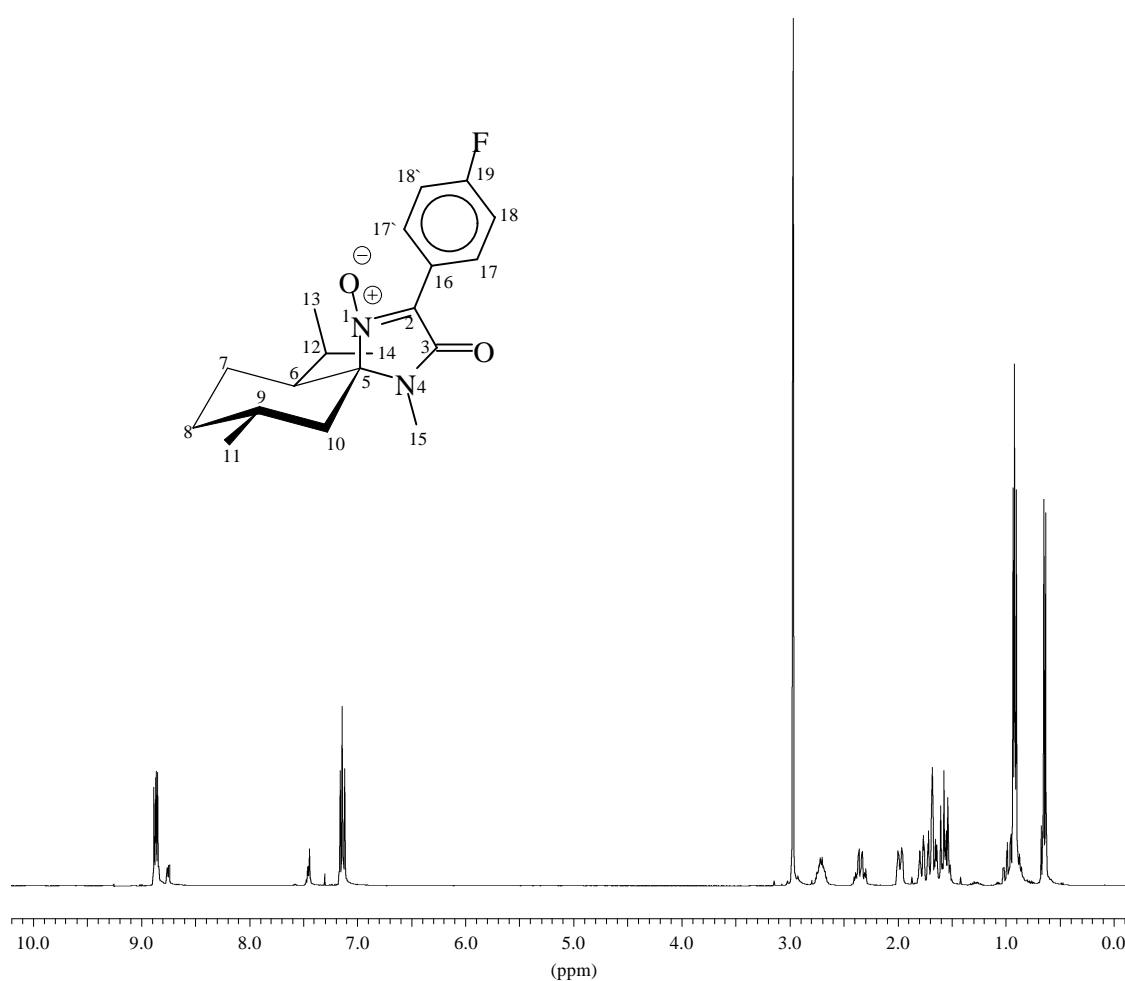


Abb. V-5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 8f.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 163.42 (d, $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 253.2$ Hz, C-19); 162.84 (s, C-3); 130.46 (s, C-2); 129.80 (dd, $^3\text{J}_{\text{C,F}} = 8.4$ Hz, C-17/17'); 122.50 (s, C-16); 115.20 (dd, $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 21.3$ Hz C-18/18'); 88.70 (s, C-5); 46.62 (d, C-6); 43.89 (t, C-10); 33.91 (t, C-8); 26.89 (d, C-

9); 24.68 (q, C-15); 24.27 (d, C-12); 23.41 (q, C-11); 21.99 (q, C-13/14); 19.72 (t, C-7); 16.43 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -107.65$ (tt, 1 F, $^3J = 14.2$ Hz, $^4J = 5.6$ Hz, CF-19).

MS (EI, 70eV): $m/z = 332$ (96 %, M^+); 315 (100 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 297 (50 %, $\text{M}^+ - \text{OF}$); 273 (7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 259 (11 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$); 247 (25 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 231 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$); 205 (3 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 123 (41); 109 (27 %); 69 (60 %); 55 (75 %); 41 (45 %).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$

$M_m = 332.41$ g/mol

berechnet:	C = 69.5 %	H = 7.5 %	N = 8.4 %
gefunden:	C = 69.3 %	H = 7.4 %	N = 8.2 %

(5R,6R,9S)- 2-(p-Fluorphenyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (ent-8f)

Durchführung und spektroskopische Daten analog des Enantiomeren **8f**.

Ausbeute: 81 %

Schmp.: 91 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -70.5^\circ$ (c = 1.1, CHCl_3)

(5S,6S,9R)- 2-(2,4-Dioxynyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8h)

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron und 1,62 g (6 mmol) Kaliumperoxodisulfat werden in 20 ml eines Dioxan-Wassergemisches gelöst und 12 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird 3 mal mit ca. 20 ml Essigester extrahiert und die gesammelten org. Phasen werden mit

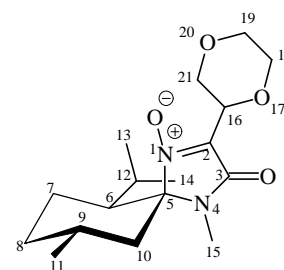
Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 340 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 52 %

Rf: (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Die NMR-Signale der beiden Diastereomeren können nicht eindeutig zugeordnet werden, weshalb hier jeweils beide Werte angegeben werden.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 4.60-4.90 (m, 1 H, CH-16); 3.50-4.30 (m, 6 H, CH-17/19/20); 2.81,2.82 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.30-2.60 (m, 1 H, CH-9); 2.00-2.20 (m, 1 H, CH_a-7); 1.80-1.95 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.30-1.75 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.85 (d, 3 H, CH₃-11/13/14 überlagert); 0.83 (d, 3 H, CH₃-11/12/13 überlagert); 0.58, 0.62 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 161.65, 161.52 (s, C-3); 132.62, 132.75 (s, C-2); 90.23, 90.30 (s, C-5); 67.69, 67.51 (d, C-16); 66.91, 66.82, 66.75, 65.94, 65.64, 65.40 (t, C-17/19/20); 46.10, 46.04 (d, C-6); 42.53, 42.33 (t, C-10); 33.82, 33.56 (t, C-8); 26.49, 26.39 (d, C-9); 24.41 (q, C-15); 24.04, 23.93 (d, C-12); 23.29, 23.22 (q, C-11); 22.99, 22.21 (q, C-13/14); 19.39, 19.30 (t, C-7); 16.33, 16.21 (q, C-13/14).

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-2-(hydroxymethyl)-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8i)

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron werden in 10 ml Methanol gelöst und gleichzeitig mit 1.67 g (6 mmol) Eisen-(II)-sulfat Heptahydrat gelöst in 5 ml Wasser und 0.7 ml (6 mmol)

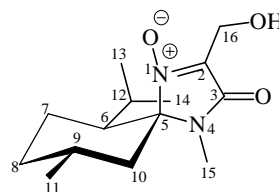
Wasserstoffperoxid (30 % Lösung) versetzt. (Achtung stark exotherme Reaktion). Nach Abkühlen der Lösung auf RT wird mittels DC eine Reaktionskontrolle durchgeführt und gegebenen falls weitere Eisen-(II)-sulfat-Lösung und Wasserstoffperoxid gleichzeitig zugegeben. Nach Entfernen des Methanols am Rotationsverdampfer wird die wäßrige Phase 3 mal mit ca. 20 ml Essigester extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über Kieselgel filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 410 mg eines farblosen Feststoffes. Falls nötig kann eine Reinigung des Produktes durch Säulenchromatographie (EE/CH = 1:1) erfolgen.

Ausbeute: 86 %

Rf: 0.16 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod (schwach), Molybdatophosphorsäure

Schmp.: 139 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3200-3550 (OH); 2950, 2920, 2870 (CH, aliphatisch); 1700 (C=O, Lactam); 1565 (C=N; Nitron);. Weitere intensive Banden: 1440; 1290.



¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 4.61 (d, 2 H, ³J = 6.5 Hz, CH₂OH-16); 3.71 (t, 1 H, ³J = 6.5 Hz, CH₂OH-16); 2.92 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.59-2.62 (m, 1 H, CH-9); 2.23-2.28 (m, 1 H, CH_a-7); 1.94-1.99 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.50-1.80 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.9-1.01 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.94 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/12/13); 0.72 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.06 (s, C-3); 136.19 (s, C-2); 90.21 (s, C-5); 53.59 (t, C-16); 46.40 (d, C-6); 42.73 (t, C-10); 33.85 (t, C-8); 26.78 (d, C-9); 24.69 (q, C-15); 24.25 (d, C-12); 23.50 (q, C-11); 21.94 (q, C-13/14); 19.68 (t, C-7); 16.51 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 268 (78 %, M⁺); 251 (68 %, M⁺ -OH); 233 (12 %, M⁺ -H₃O₂); 221 (29 %, M⁺ -C₄H₉); 182 (14 %, M⁺ -C₆H₁₄); 167 (23 %, M⁺ - C₆H₁₃O); 158 (19 %, M⁺ - C₈H₁₄); 140 (36 %); 109 (52 %); 81 (28 %); 69 (66 %); 55 (100 %); 41 (84 %).

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-2-(2-(2-hydroxy)-propyl)-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8j)

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron werden in 10 ml Isopropanol gelöst und gleichzeitig mit 1.67 g (6 mmol) Eisen-(II)-sulfat Heptahydrat, gelöst in 5 ml Wasser, und 0.7 ml (6 mmol) Wasserstoffperoxid (30 % Lösung) versetzt. (Achtung stark exotherme Reaktion). Nach Abkühlen der Lösung auf RT wird mittels DC eine Reaktionskontrolle durchgeführt und gegebenenfalls weitere Eisen-(II)-sulfat-Lösung und Wasserstoffperoxid gleichzeitig zugegeben. Die wässrige Phase wird 3 mal mit ca. 20 ml Essigester extrahiert. Die gesammelten org. Phasen werden über Kieselgel filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, welches durch Flashchromatographie (EE:/CH = 1/1) gereinigt wird. Ausbeute 400 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 68 %

Rf: (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 3200-3550 (OH); 2960, 2930, 2880 (CH, aliphatisch); 1715 (C=O, Lactam); 1565 (C=N; Nitron);. Weitere intensive Banden: 1460; 1430; 1390; 1185.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.58-2.63 (m, 1 H, CH-9); 2.21-2.26 (m, 1 H, CH_a-7); 1.95 (dm, 1 H, ³J = 13.1 Hz, CH_e-8); 1.45-1.72 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 1.60 (s, 3 H, CH₃-17/18); 1.59 (s, 3 H, CH₃-17/18); 0.9-1.00 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/12/13); 0.77 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 161.50 (s, C-3); 140.60 (s, C-2); 89.45 (s, C-5); 70.20 (s, C-16); 46.37 (d, C-6); 42.98 (t, C-10); 33.84 (t, C-8); 26.87 (d, C-9); 26.48 (t, C-17/18); 26.87 (t, C-17/18); 24.64 (q, C-15); 24.16 (d, C-12); 23.54 (q, C-11); 21.98 (q, C-13/14); 19.87 (t, C-7); 16.76 (q, C-13/14).

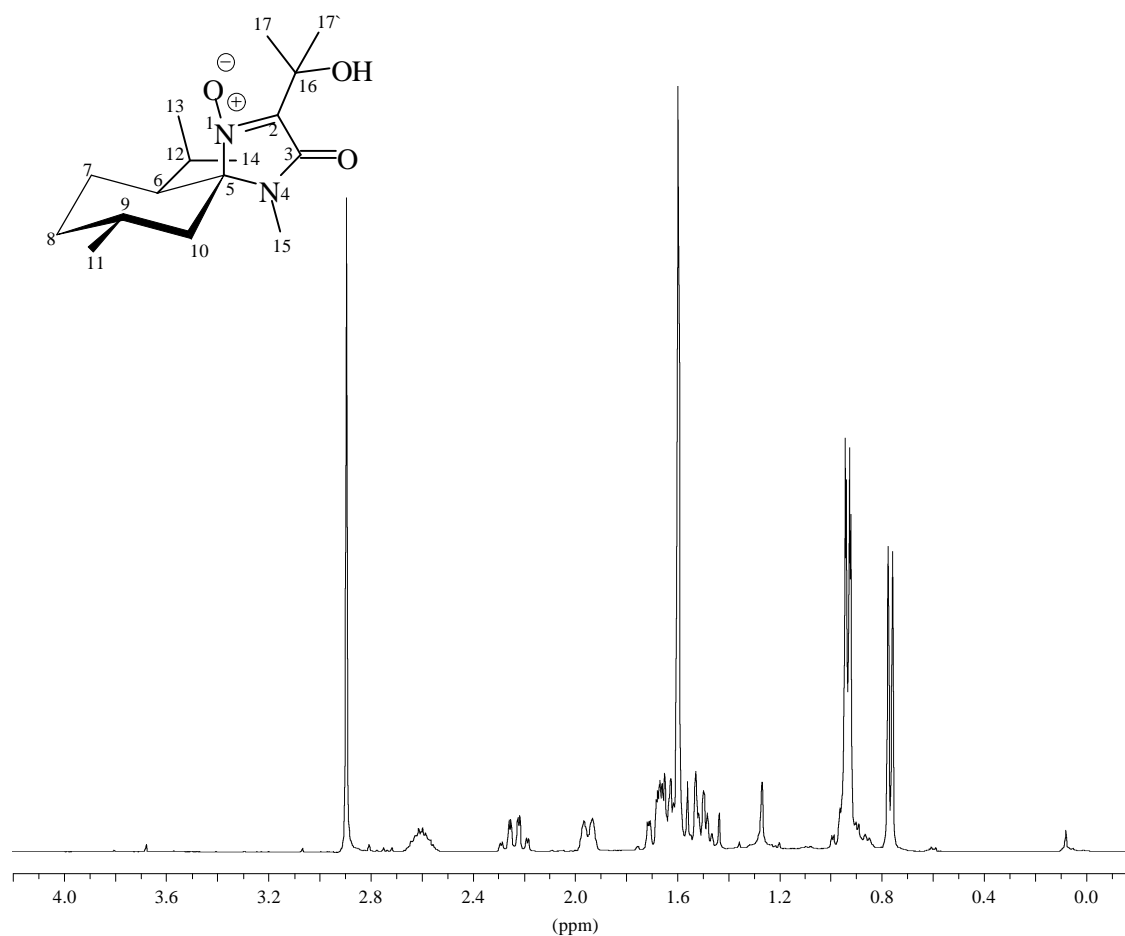


Abb. V-6: ^1H -NMR-Spektrum von **8j**.

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(2`-(1,3-dioxoyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8k)

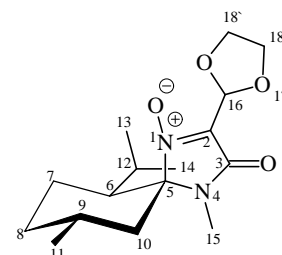
476 mg (2 mmol) MMI-Nitron werden in 10 ml 1,3-Dioxolan gelöst und gleichzeitig mit 1.67 g (6 mmol) Eisen-(II)-sulfat Heptahydrat, gelöst in 5 ml Wasser, und 0.7 ml (6 mmol) Wasserstoffperoxid (30 % Lösung) versetzt. (Achtung stark exotherme Reaktion). Nach Abkühlen der Lösung auf RT wird mittels DC eine Reaktionskontrolle durchgeführt und gegebenen falls weitere Eisen-(II)-sulfat-Lösung und Wasserstoffperoxid gleichzeitig zugegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wird im Überschuß Eisensulfat zugesetzt und mit

Iodstärkepapier auf oxidierende Substanzen geprüft. Man nimmt die Reaktionsmischung in *tert*-Butylmethylether und Wasser auf und trennt die organische Phase anschließend ab. Die wäßrige Phase wird zweimal mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die gesammelten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Reinigung des Produktes durch Säulenchromatographie (EE/CH = 1/1) isoliert man 180 mg eines farblosen Öls. (Neben dem gewünschten Produkt läßt sich noch eine geringe Menge des Isomeren 4-(1,3-Dioxol)-Nitron in den Spektren nachweisen.).

Ausbeute: 34 %

Rf: 0.36 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2940, 2910, 2860 (CH, aliphatisch); 1700 (C=O, Lactam); 1550 (C=N; Nitron);. Weitere intensive Banden: 1425; 1110; 930; 725.



¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 6.13 (s, 1 H, CH-16); 4.27 (m, 2 H, CH_{AA}-CH_{BB}-18/18'); 3.99 (m, 2 H, CH_{AA}-CH_{BB}-18/18'); 2.86 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.45-2.65 (m, 1 H, CH-9); 2.10-2.25 (m, 1 H, CH_a-7); 1.88-1.95 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.42-1.75 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.8-1.10 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.90 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14); 0.90 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/12/13); 0.70 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 161.29 (s, C-3); 134.19 (s, C-2); 96.59 (d, C-16), 90.45 (s, C-5); 66.37 (t, C-18/18'); 46.53 (d, C-6); 42.54 (t, C-10); 33.85 (t, C-8); 26.72 (d, C-9); 24.53 (q, C-15); 24.25 (d, C-12); 23.54 (q, C-11); 21.96 (q, C-13/14); 19.61 (t, C-7); 16.39 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 310 (35 %, M⁺); 293 (52 %, M⁺ -OH); 264 (19 %, M⁺ -CH₂O₂); 247 (15 %); 225 (15 %, M⁺ -C₆H₁₃); 221 (22 %, M⁺ - C₅H₁₃O); 139 (18 %); 109 (23 %); 81 (27 %); 73 (100 %); 69 (44 %); 55 (54 %); 41 (52 %).

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(*p*-trifluormethylphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8l)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 0.83 ml (6 mmol) 4-Brom-benzotrifluorid, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 1.46 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 91 %

Rf: 0.57 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 168 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 63.5^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3070 (CH, arom.); 2950, 2920, 2860 (CH, aliph.); 1690 (C=O, Lactam); 1540 (C=N), 825 (CH-out of plane). Weitere intensive Banden: 1425, 1370; 780; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.95 (d, 2 H, ³J = 8.5 Hz, arom.-CH-17/17'); 7.74 (d, 2 H, ³J = 8.5 Hz, arom.-CH-18/18'); 3.02 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.70-2.74 (m, 1 H, -CH-9); 2.34-2.38 (m, 1 H, CH_a-7); 2.02-2.04 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.57-1.78 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.9-1.04 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14); 0.96 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11/12/13); 0.67 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

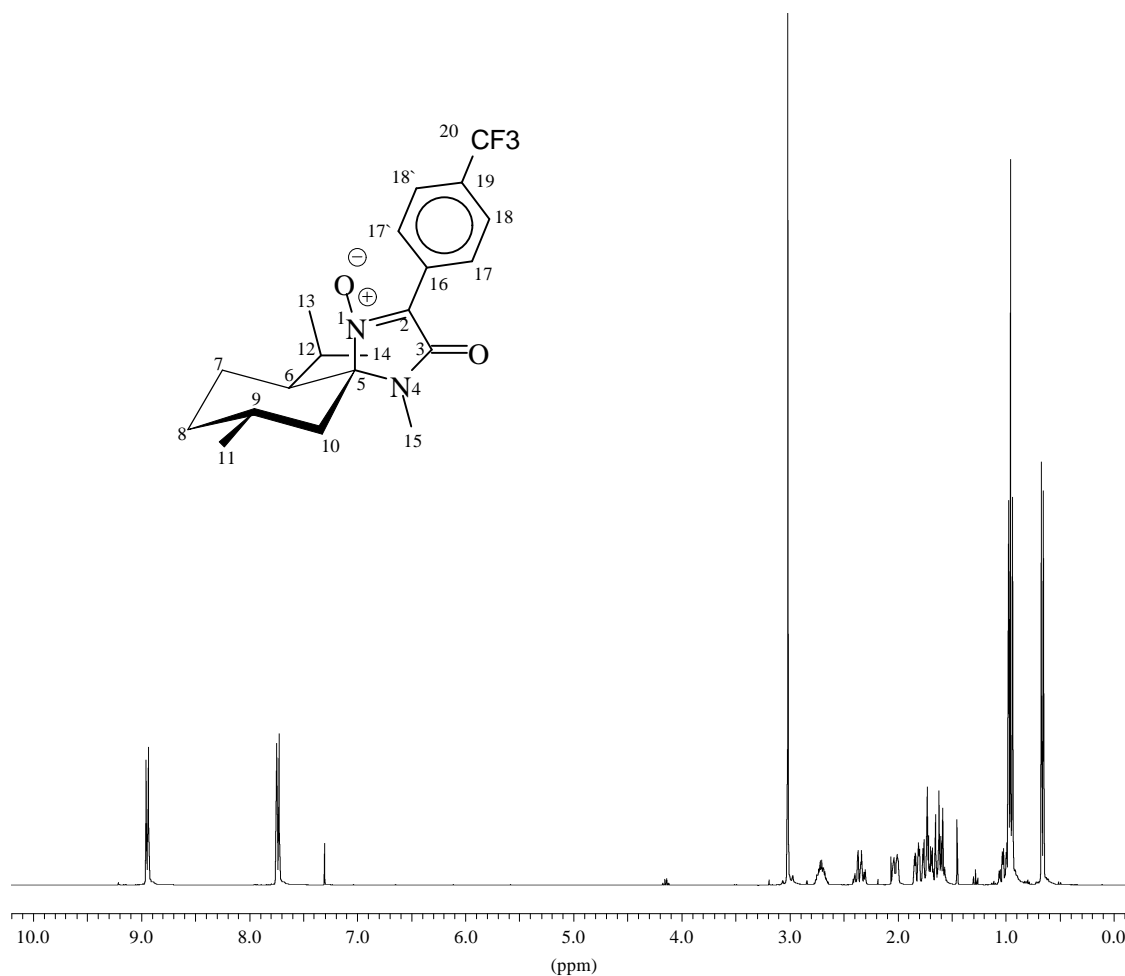


Abb. V-7: ^1H -NMR-Spektrum von **8l**.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.58$ (s, C-3); 131.74 (q, $^2\text{J} = 32.5$ Hz, C-19); 130.17 (s, C-2); 129.39 (s, C-16); 127.54 (d, C-17/17'); 125.04 (dq, $^3\text{J} = 3.8$ Hz, C-18/18'); 123.78 (q, $^1\text{J} = 272.6$ Hz, C-20); 89.49 (s, C-5); 46.81 (d, C-6); 43.02 (t, C-10); 33.96 (t, C-8); 26.97 (d, C-9); 24.89 (q, C-15); 24.40 (d, C-12); 23.53 (q, C-11); 22.05 (q, C-13/14); 19.79 (t, C-7); 16.52 (q, C-13/14).

^{19}F -NMR (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -63.53$ (s, 3 F, CF_3 -20).

MS (EI, 70eV): $m/z = 382$ (48 %, M^+); 365 (100 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 339 (3 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 323 (5 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 297 (10 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 282 (3 %, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{16}$); 255 (15 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 109 (20 %); 95 (7 %); 81 (8%); 69 (42 %); 55 (43 %); 41 (40 %).

EA:	$C_{20}H_{25}N_2O_2F_3$	Mm = 382.42 g/mol		
	berechnet:	C = 62.8 %	H = 6.5 %	N = 7.3 %
	gefunden:	C = 62.5 %	H = 6.4 %	N = 6.8 %

(5R,6R,9S)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(p-trifluormethylphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-8l)

Durchführung und spektroskopische Daten analog des Enantiomeren **8l**.

Ausbeute: 82 %

Schmp.: 165 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ$ (c = 1.1, $CHCl_3$)

(5S,6S,9R)- 2-(p-Bromphenyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8m)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 0.71 g (3 mmol) 1-Brom-4-fluorbenzol, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt werden muß (EE/CH = 2:8). Isoliert werden 230 mg eines farblosen Feststoffes.

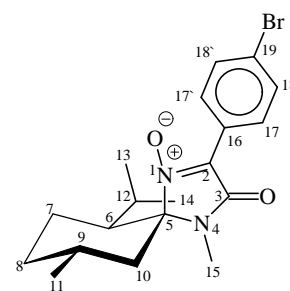
Ausbeute: 28 % (nicht analysenreines Produkt)

Rf: 0.60 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 195-200 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3060 (CH, arom.); 2950, 2920, 2870 (CH, aliph.); 1690 (C=O, Lactam); 1540 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1380; 1290; 1005; 830; 780; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.74 (m, 2 H, CH-18/18'); 7.62 (m, 2 H, CH-17/17'); 3.01 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.71-2.78 (m, 1 H, CH-9); 2.35-2.42 (m, 1 H, CH_a-7); 2.03 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.48-1.85 (m, 5 H, CH-13, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.95-1.06 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, CH₃-11/13/14 überlagert); 0.66 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.72 (s, C-3); 131.45 (d, C-18/18'); 130.49 (s, C-16); 128.85 (s, C-17/17'); 125.12 (s, C-2); 124.93 (s, C-19) 89.10 (s, C-5); 46.78 (d, C-6); 42.98 (t, C-10); 34.01 (t, C-8); 26.90 (d, C-9); 24.82 (q, C-15); 24.38 (d, C-12); 23.54 (q, C-11); 22.09 (q, C-13/14); 19.81 (t, C-7); 16.52 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 394 (47 %, M⁺[⁸¹Br]); 392 (47 %, M⁺[⁷⁹Br]); 377 (94 %, M⁺ - OH[⁸¹Br]); 377 (93 %, M⁺ - OH[⁷⁹Br]); 349 (3 %, M⁺ - C₃H₇); 333 (5 %, M⁺ - C₄H₉); 309 (13 %, M⁺ - C₆H₁₃[⁸¹Br]); 307 (14 %, M⁺ - C₆H₁₃[⁷⁹Br]); 293 (3 %, M⁺ - C₇H₁₅); 267 (20 %, M⁺ - C₈H₁₅O[⁸¹Br]); 265 (20 %, M⁺ - C₈H₁₅O[⁷⁹Br]); 109 (30 %); 96 (13 %); 82 (36 %); 69 (68 %); 55 (100 %); 41 (63 %).

(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(p-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8o1)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 1.3 g (6 mmol) 4-Iodtoluol, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt . (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 1.15 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 83 %

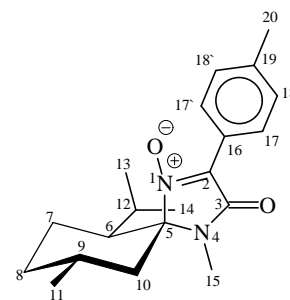
Rf: 0.59 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 152 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +74.8^\circ$ (c=1.1, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3070 (CH, arom.); 2950, 2920, 2860 (CH, aliphatic); 1690 (C=O, Lactam); 1540 (C=N), 825 (CH-out of plane). Weitere intensive Banden: 1425, 1370; 780; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, CH-17/17'), 7.29 (d, 2H, ³J = 8.2 Hz, CH-18/18'); 2.99 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.73-2.77 (m, 1 H, CH-9); 2.41 (s, 3 H, CH₃-22); darunter: 2.29-2.40 (m, 1 H, CH_a-7); 1.95-2.05 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.60-1.90 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.68 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.93 (s, C-3); 140.97 (s, C-19); 131.20 (s, C-16); 128.82 (d, C-17/17'); 127.42 (d, C-18/18'); 123.45 (s, C-2); 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); 22.10 (q, C-13/14); 21.62 (q, C-22); 19.80 (t, C-7); 16.53 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 328 (39 %, M^+); 311 (100 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 297 (33 %, $-\text{CH}_3\text{O}$); 283 (3 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 269 (4 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}$); 243 (10 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 229 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$); 201 (15 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 149 (32 %); 109 (11 %); 95 (8 %); 82 (13 %); 69 (24 %); 55 (32 %); 41 (33 %).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ $M_m = 328.45 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 73.1 %	H = 8.6 %	N = 8.5 %
gefunden:	C = 72.6 %	H = 8.4 %	N = 8.8 %

(5R,6R,9S)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(p-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-801)

Durchführung und spektroskopische Daten analog des Enantiomeren **801**.

Ausbeute: 81 %

Schmp.: 152 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -74.7^\circ$ (c=1.2, CHCl_3)

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(*m*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8o2)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 0.73 ml (6 mmol) 3-Brom-toluol, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, welches nach längerem Stehen bei 4 °C auskristallisiert. Isoliert werden 1.05 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 76 %

Rf: 0.60 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 114 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 59.9^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3080 (CH, arom.); 2960, 2930, 2870 (CH, aliphatic); 1705 (C=O, Lactam); 1605 (C=C-arom.); 1545 (C=N), 790 (CH-out of plane). Weitere intensive Banden: 1370; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.56-8.61 (m, 1 H, CH-18); 7.28-7.50 (m, 3 H, CH-17/20/21); 3.00 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.72-2.80 (m, 1 H, CH-9); 2.43 (s, 3 H, CH₃-22); überlagert: 2.35-2.44 (m, 1 H, CH_a-7); 2.01 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.56-1.83 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.9-1.06 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14); 0.70 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

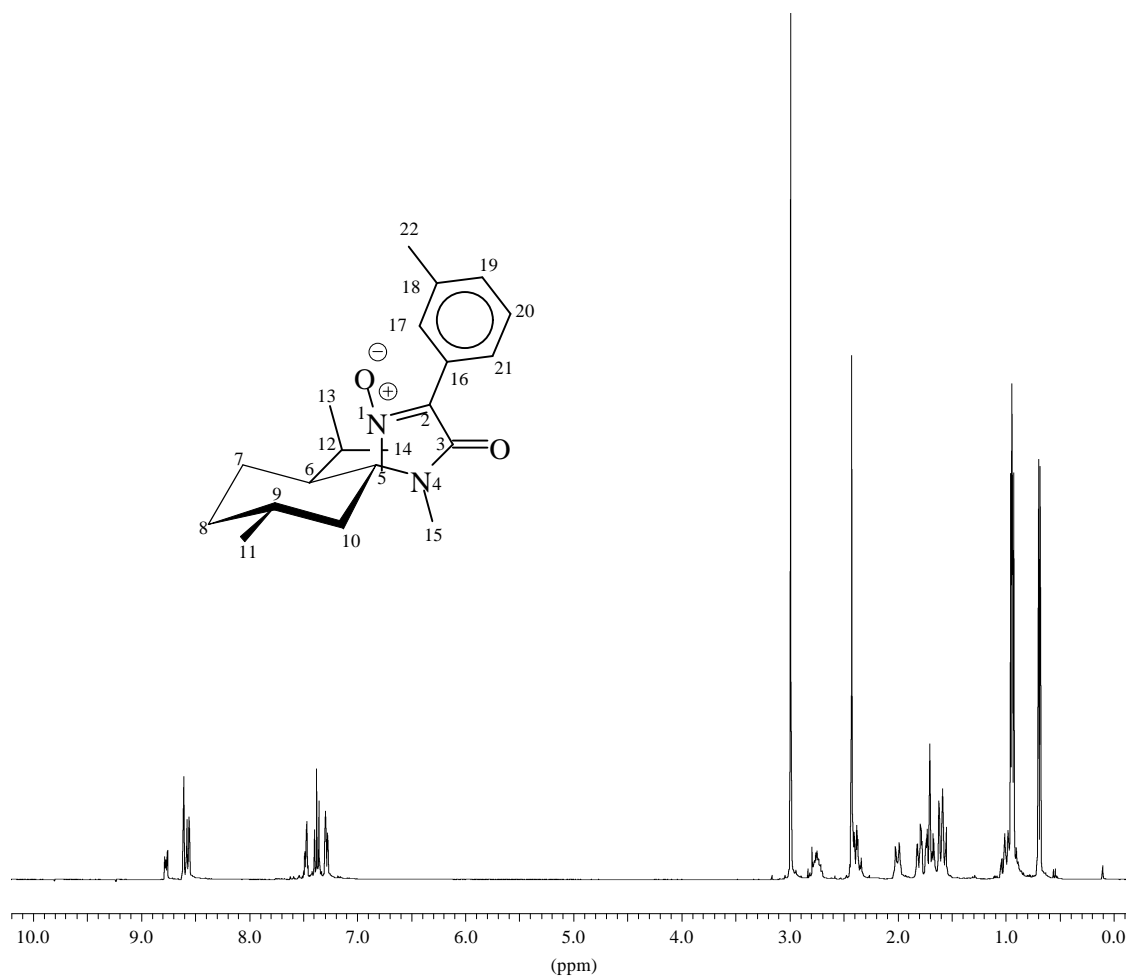


Abb. V-8: ¹H-NMR-Spektrum von **8o2**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.97 (s, C-3); 137.70 (s, C-18); 132.47 (s, C-16); 131.23 (d, C-19); 128.33 (d, C-17); 126.03 (s, C-2); 124.67 (d, C-21); 88.60 (s, C-5); 46.69 (d, C-6); 43.01 (t, C-10); 34.00 (t, C-8); 26.95 (d, C-9); 24.73 (q, C-15); 24.34 (d, C-12); 23.49 (q, C-11); 22.07 (q, C-13/14); 21.51 (q, C-22); 19.80 (t, C-7); 16.59 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 328 (68 %, M⁺); 311 (100 %, M⁺ -OH); 297 (50 %, -CH₃O); 283 (2 %, M⁺ -C₃H₇); 269 (5 %, M⁺ -C₄H₁₁); 243 (16 %, M⁺ -C₆H₁₃); 229 (8 %, M⁺ - C₇H₁₅); 201 (19 %, M⁺ - C₈H₁₅O); 149 (18 %); 109 (20 %); 95 (7 %); 81 (11 %); 69 (42 %); 55 (51 %); 41 (29 %).

EA:	$C_{20}H_{28}N_2O_2$	Mm = 328.45 g/mol		
berechnet:	C = 73.2 %	H = 8.5 %	N = 8.5 %	
gefunden:	C = 73.9 %	H = 8.2 %	N = 8.2 %	

(5R,6R,9S)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(m-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-8o2)

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **8o1**.

Ausbeute: 77 %

Schmp.: 119 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -68.1^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃)

(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(o-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8o3)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 0.72 ml (6 mmol) 2-Brom-toluol, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, welches nach längerem Stehen bei 4 °C auskristallisiert. Isoliert werden 1,1 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 80 %

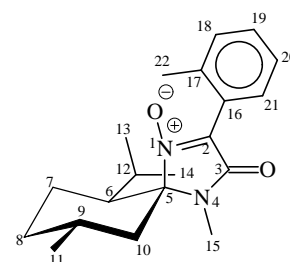
Rf: 0.52 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 121 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +174.8^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2960, 2920, 2870 (CH, aliph); 1710 (C=O, Lactam); 1600 (C=C-arom.); 1555 (C=N, Nitron); 755 (CH- out of plane). Weitere intensive Banden: 1420;1375; 780.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.43 (m, 4 H, CH-18/19/20/21); 3.02 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.71-2.75 (m, 1 H, CH-9); 2.34 (s, 3 H, CH₃-22); darunter: 2.29-2.40 (m, 1 H, CH_a-7); 1.97-2.03 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.60-1.84 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 1.00 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.78 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.68 (s, C-3); 138.69 (s, C-17); 135.81 (s, C-16); 130.54 (d, C-19); 130.22 (d, C-21); 129.70 (d, C-18); 125.54 (d, C-20); 124.09 (s, C-2); 89.77 (s, C-5); 46.49 (d, C-6); 43.62 (t, C-10); 34.00 (t, C-8); 26.81 (d, C-9); 24.91 (q, C-15); 24.47 (d, C-12); 23.62 (q, C-11); 22.07 (q, C-13/14); 20.01 (q, C-22) überlagert mit 20.01 (t, C-7); 16.90 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 328 (37 %, M⁺); 311 (100 %, M⁺ -OH); 297 (5 %, -CH₃O); 277 (9 %); 252 (4 %, M⁺ -C₅H₉); 243 (16 %, M⁺ -C₆H₁₃); 227 (4 %, M⁺ - C₆H₁₃O); 201 (13 %, M⁺ - C₈H₁₅O); 109 (8 %); 91 (8 %); 82 (7 %); 69 (24 %); 55 (28 %); 41 (26 %).

**(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(2-naphtyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-1-en-3-on-1-oxid (8q)**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 1.25 g (6 mmol) 2-Brom-naphthalin, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, welches in ca. 10 ml Diethylether aufgenommen wird. Nach wenigen Minuten kristallisiert das Produkt aus der Lösung aus und kann abgenutscht werden. Isoliert werden 850 mg eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 56 %

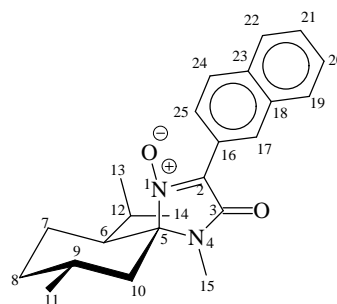
Rf: 0.51 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 165 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 344.2^\circ$ (c = 2.0, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3040 (CH, arom.); 2950, 2910, 2860 (CH, aliph.); 1695 (C=O, Lactam); 1595 (C=C, arom.); 1550 (C=N). Weitere intensive Banden: 1420, 1370; 800; 775.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.01 (dm, 1 H, CH_h-arom.); 7.91-7.93 (m, 1 H, CH_h-arom.); 7.74-7.76 (m, 1 H, CH_h-arom.); 7.52-7.64 (m, 4 H, CH_h-arom.); 3.09 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.78-2.84 (m, 1 H, CH₉); 2.33-2.42 (m, 1 H, CH_a-7); 1.90-2.05 (m, 2 H, CH_e-8, CH_e-10); 1.64-1.90 (m, 4 H, CH₁₂, CH_e-7, CH₆, CH_a-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 1.05 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14); 1.03 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.81 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 163.0 (s, C-3); 134.9 (s, C-23); 133.7 (s, C-18); 131.1 (d, C-17); 130.5 (s, C-16); 129.1 (d, C-24); 128.6 (d, C-19); 126.5 (d, C-22); 126.2 (d, C-25); 125.6 (d, C-21); 125.0 (d, C-20); 122.1 (s, C-2); 90.03 (s, C-5); 46.70 (d, C-6); 43.60 (t, C-10); 34.04 (t, C-8); 26.85 (d, C-9); 25.08 (q, C-15); 24.57 (d, C-12); 23.68 (q, C-11); 22.12 (q, C-13/14); 19.92 (t, C-7); 16.88 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 364 (25 %, M^+); 347 (99 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 291 (7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{13}$); 279 (28 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 265 (5 %, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$); 237 (30 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 109 (34 %); 96 (15 %); 82 (51 %); 69 (63 %); 55 (100 %); 41 (85 %).

EA:	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	Mm = 364.48 g/mol		
berechnet:	C = 75.8 %	H = 7.7 %	N = 7.7 %	
gefunden:	C = 75.6 %	H = 7.7 %	N = 7.7 %	

(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-perfluoroisopropyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8Rf1)

500 mg (2.1 mmol) MMI-Nitron und 380 mg (6 mmol) Kupferpulver werden zusammen gemörsert, so daß ein gut gemischtes Pulver entsteht. Nach Überführen dieser Mischung in eine Ampulle werden 0,85 ml (6 mmol) Perfluoroisopropyljodid zugegeben. Nach Einfrieren mit flüssigem Stickstoff wird die Ampulle evakuiert und abgeschmolzen. Anschließend erhitzt man die Ampulle in einem Stahlrohr für 12 h auf 130 °C. Nach Abkühlen wird die Ampulle geöffnet und der Inhalt mit Essigester ausgewaschen. Nach Filtration der so erhaltenen Lösung über Kieselgel erhält man als Produkt eine Mischung aus dem perfluoroisopropylierten Nitron **8 RF1** und dem entsprechenden Imin **13 RF1**, welche sich

durch Säulenchromatographie an Kieselgel nicht vollständig trennen ließen. Isoliert wurden 630 mg eines farblosen Öls, welche nach und NMR-Untersuchungen ein 1:1-Gemisch der beiden Komponenten darstellte (Es gelang nur das Nitron in geringer Menge analysenrein zu erhalten.)

Rf: 0.58 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2970, 2940, 2890 (CH, aliph); 1725 (C=O, Lactam); 1565 (C=N; Nitron). Weitere intensive Banden: 1440; 1300; 1240; 1140; 975; 725.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 2.94 (s, 3 H, N- CH_3 -15); 2.35-2.50 (m, 1 H, CH -9); 2.10-2.16 (ddm, 1 H, J = 13.9 Hz, J = 3.6 Hz, CH_a -7); 1.92-1.97 (dm, 1 H, CH_e -8); 1.54-1.72 (m, 5 H, CH -12, CH_e -7, CH -6, CH_a H_e -10); 0.80-0.99 (m, 1 H, CH_a -8 verdeckt); 0.94 (d, 3 H, 3J = 6.9 Hz, CH_3 -11/13/14); 0.94 (d, 3 H, 3J = 6.6 Hz, CH_3 -11/13/14); 0.71 (d, 3 H, 3J = 6.8 Hz, CH_3 -11/13/14).

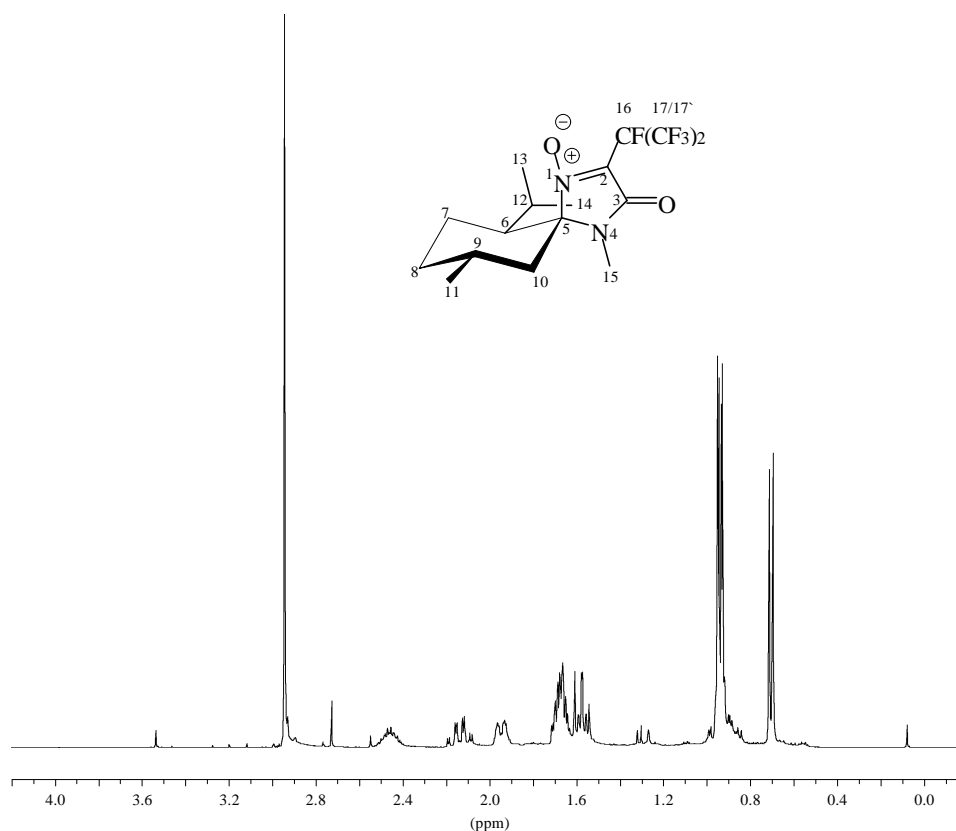


Abb. V-9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8 Rf1**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 158.76 (s, C-3); 92.96 (s, C-5); 46.62 (d, C-6); 43.61 (t, C-10); 33.67 (t; C-8); 26.61 (d, C-9); 25.21 (q, C-15); 24.28 (d, C-12); 23.74 (q, C-11); 21.88 (q, C-13/14); 20.01 (t, C-7); 16.62 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 191.00 (m, 1 F, $\underline{\text{CF}}(\text{CF}_3)_\text{A}(\text{CF}_3)_\text{B}$ -16); - 73.78 (dm, 1 F, $\text{CF}(\underline{\text{CF}_3})_\text{A}(\text{CF}_3)_\text{B}$ -17); - 74.34 (dm, 1 F, $\text{CF}(\text{CF}_3)_\text{A}(\underline{\text{CF}_3})_\text{B}$ -17).

MS (EI, 70eV): m/z = 405 (23 %, M^+ -1); 389 (40 %, M^+ -OH); 362 (12 %, -C₃H₇); 320 (3 %, M^+ -C₆H₁₃); 305 (9 %, M^+ - C₆H₁₂O); 278 (11 %, M^+ - C₈H₁₅O); 137 (23 %); 109 (62 %); 95 (15 %); 81 (23 %); 69 (18 %); 55 (95 %); 41 (100 %).

**(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-perfluorbutyl-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-1-en-3-on-1-oxid (8Rf2)**

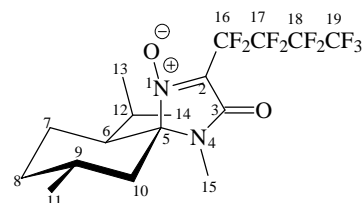
500 mg (2.1 mmol) MMI-Nitron und 380 mg (6 mmol) Kupferpulver werden zusammen gemörsert, so daß ein gut gemischtes Pulver entsteht. Nach Überführen dieser Mischung in eine Ampulle werden 1.0 ml (6 mmol) Perfluorbutyliodid zugegeben. Nach Einfrieren mit flüssigem Stickstoff wird die Ampulle evakuiert und abgeschmolzen. Anschließend erhitzt man die Ampulle in einem Stahlrohr für 12 h auf 130 °C. Nach Abkühlen wird die Ampulle geöffnet und der Inhalt mit Essigester ausgewaschen. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (EE/CH = 1:4) lieferte 330 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 35 %

Rf: 0.57 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2980, 2940, 2890 (CH, aliphatisch); 1730 (C=O, Lactam); 1565 (C=N; Nitron). Weitere intensive Banden: 1445; 1360; 1240; 1215; 1145.; 895; 720.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.97 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.44-2.51 (m, 1 H, CH-9); 2.13-2.18 (m, 1 H, CH_a-7); 1.96-2.00 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.57-1.78 (m, 5 H, CH-12, CH_c-7, CH-6, CH_aH_c-10); 0.85-1.05 (m, 1 H, CH_a-8 verdeckt); 0.98 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 158.58 (s, C-3); 93.30 (s, C-5); 46.71 (d, C-6); 43.21 (t, C-10); 33.65 (t, C-8); 26.64 (d, C-9); 25.13 (q, C-15); 24.26 (d, C-12); 23.69 (q, C-11); 21.86 (q, C-13/14); 19.77 (t, C-7); 16.50 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 81.29 (t, 3 F, ³J = 9.7 Hz, CF₃-21); - 116.55 (dm, 1 F, CF_ACF_B-16); - 116.67 (dm, 1 F, CF_ACF_B-16); - 123.50, - 126.74 (2 * m, 2 F, CF₂-17/18).

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-perfluorhexyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8Rf3)

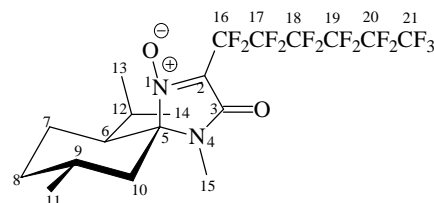
500 mg (2.1 mmol) MMI-Nitron und 380 mg (6 mmol) Kupferpulver werden zusammen gemörsert, so daß ein gut gemischtes Pulver entsteht. Nach Überführen dieser Mischung in einen 5 ml Rundkolben werden 1.3 ml (6 mmol) Perfluorhexyliodid zugegeben. Anschließend erhitzt man die Mischung 12 h auf 100 °C. Nach mehrmaligem Waschen mit Essigester wird die Lösung abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (EE/CH = 1:4) liefert 395 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 34 %

Rf: 0.56 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2970, 2940, 2885 (CH, aliphatisch); 1725 (C=O, Lactam); 1560 (C=N; Nitron). Weitere intensive Banden: 1440; 1360; 1240; 1200; 1150.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.98 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.47-2.51 (m, 1 H, CH-9); 2.11-2.18 (m, 1 H, CH_a-7); 1.96-2.00 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.57-1.82 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.85-1.00 (m, 1 H, CH_a-8 verdeckt); 0.98 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14); 0.74 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 158.59 (s, C-3); 93.27 (s, C-5); 115-130 (m, C-2/16/17/18/19/20/21); 46.70 (d, C-6); 43.23 (t, C-10); 33.65 (t, C-8); 26.64 (d, C-9); 25.13 (q, C-15); 24.26 (d, C-12); 23.69 (q, C-11); 21.85 (q, C-13/14); 19.78 (t, C-7); 16.50 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 81.22 (t, 3 F, ³J = 9.3 Hz, CF₃-21); - 116.43 (m, 2 F, CF_ACF_B-16); - 121.74, - 121.74, - 123.05, - 126.49 (4 * m, 2 F, CF₂-17/18/19/20).

MS (EI, 70eV): m/z = 556 (19 %, M⁺); 539 (26 %, M⁺ -OH); 515 (11 %, -C₃H₉); 497 (9 %, M⁺ -C₄H₁₁); 471 (9 %, M⁺ -C₆H₁₃); 457 (24 %, M⁺ - C₇H₁₅); 430 (15 %, M⁺ - C₈H₁₅O); 137 (32 %); 109 (96 %); 95 (25 %); 81 (38 %); 69 (100 %); 55 (97 %); 41 (82 %).

**(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-perfluorooctyl-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-1-en-3-on-1-oxid (8Rf4)**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2,1 mmol) MMI-Nitron, 0.85 ml (3 mmol) Perfluorooctyliodid, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h

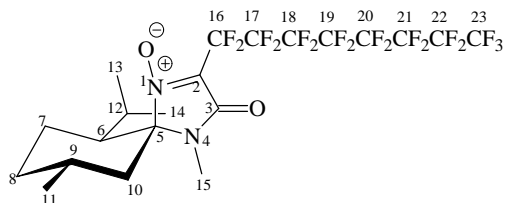
auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 1.17 g eines farblosen Öls.

Ausbeute: 85 %

Rf: 0.56 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2960, 2940, 2890 (CH, aliphatisch); 1725 (C=O, Lactam); 1560 (C=N; Nitron). Weitere intensive Banden: 1440; 1240; 1210; 1150.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.97 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.47-2.51 (m, 1 H, CH-9); 2.11-2.18 (m, 1 H, CH_a-7); 1.96-2.01 (dm, 1 H, ³J = 13.2 Hz, CH_e-8); 1.57-1.82 (m, 5 H, CH-12, CH_c-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.92-1.03 (m, 1 H, CH_a-8 verdeckt); 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.74 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 158.59 (s, C-3); 93.27 (s, C-5); 115-130 (m, C-2/16/17/18/19/20/21/22/23); 46.71 (d, C-6); 43.23 (t, C-10); 33.65 (t, C-8); 26.64 (d, C-9); 25.13 (q, C-15); 24.26 (d, C-12); 23.70 (q, C-11); 21.85 (q, C-13/14); 19.78 (t, C-7); 16.50 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 81.23 (t, 3 F, ³J = 11.3 Hz, CF₃-21); - 116.40 (m, 2 F, CF_ACF_B-16); - 122.06, - 122.28, - 122.28, - 122.51, - 123.05, - 126.48 (6 * m, 2 F, CF₂-17/18/19/20/21/22).

MS (EI, 70eV): $m/z = 656$ (19 %, M^+); 539 (11; 571 (82 %, $M^+ - C_6H_{13}$); 557 (10 %, $M^+ - C_7H_{15}$); 545 (96 %, $M^+ - C_8H_{16}$); 529 (20 %, $M^+ - C_8H_{16}O$); 271 (14 %); 127 (100 %); 109 (49 %); 95 (25 %); 82 (44 %); 69 (64 %); 55 (82 %); 41 (47 %).

**(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(p-phenylnitril)-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-1-en-3-on-1-oxid (8s)**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 550 g (3 mmol) 4-Brombenzonitril, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 10.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 570 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 80 %

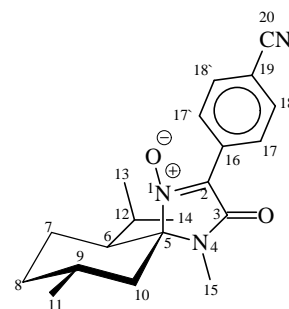
Rf: 0.54 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 215 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3085 (CH, arom.); 2960, 2940, 2890, 2870 (CH, aliphatic); 2230 (CN), Nitril); 1700 (C=O, Lactam); 1605 (C=C-arom.); 1540 (C=N). Weitere intensive Banden: 1500; 1435; 1385; 1305; 860; 845.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.96$ (d, 2 H, $^3J = 8.5$ Hz, CH-18/18'); 7.76 (d, 2 H, $^3J = 8.5$ Hz, CH-17/17'); 3.02 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.67-2.71 (m, 1 H, CH-9); 2.28-2.35 (m, 1 H,

$\underline{\text{CH}}_a$ -7); 2.06 (dm, 1 H, $\underline{\text{CH}}_e$ -8); 1.56-1.84 (m, 5 H, $\underline{\text{CH}}_l$ -12, $\underline{\text{CH}}_e$ -7, $\underline{\text{CH}}_l$ -6, $\underline{\text{CH}}_a$ $\underline{\text{H}}_e$ -10); 0.9-1.06 (m, 1 H, $\underline{\text{CH}}_a$ -8, verdeckt); 0.98 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ -11/13/14); 0.95 (d, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ -11/12/13); 0.65 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3$ -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.36$ (s, C-3); 133.61 (s, C-16); 130.15 (s, C-2); 131.87 (d, C-18/18'); 127.41 (d, C-17/17'); 118.45 (s, C-20); 113.51 (s, C-19); 89.86 (s, C-5); 46.82 (d, C-6); 43.01 (t, C-10); 33.91 (t, C-8); 26.94 (d, C-9); 24.94 (q, C-15); 24.40 (d, C-12); 23.54 (q, C-11); 22.03 (q, C-13/14); 19.76 (t, C-7); 16.52 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): $m/z = 339$ (16 %, M^+); 322 (50 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 280 (4 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}$); 266 (7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{13}$); 254 (18 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 240 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$); 212 (23 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 109 (53 %); 96 (10 %); 82 (30 %); 69 (61 %); 55 (99 %); 41 (100 %).

(5S,6S,9R)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(3,4,5-trifluorophenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8t)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 1.26 g (6 mmol) 1-Brom-3,4,5-trifluorbenzol, 40 mg (0.16 mmol) Palladiumacetat, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin und 1.6 g (11.6 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 60 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel

abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 1.09 g eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 71 %

Rf: 0.66 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod (schwach)

Schmp.: 123 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +78.2^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3110 (CH, arom.); 2980, 2950, 2890, 2860 (CH, aliphatisch); 1710 (C=O, Lactam); 1600 (C=C-arom.); 1560 (C=N). Weitere intensive Banden: 1525; 1400; 1240; 885; 700.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (m, 2 H, CH-17/17'); 3.01 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.66-2.72 (m, 1 H, CH-9); 2.31-2.35 (m, 1 H, CH_a-7); 12.01-2.05 (dm, 1 H, ³J = 13.3 Hz, CH_e-8); 1.46-1.82 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11/12/13); 0.63 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.24 (s, C-3); 150.83 (ddd, ¹J_{C,F} = 251.6 Hz, ²J_{C,F} = 10.1 Hz, ³J_{C,F} = 4.1 Hz, C-18/18'); 140.81 (dt, ¹J_{C,F} = 258.7 Hz, ²J_{C,F} = 7.9 Hz, C-19); 128.63 (s, C-2); 122.03 (t, ³J_{C,F} = 5.0 Hz, C-16); 111.90 (ddd, ²J_{C,F} = 17.8 Hz, ³J_{C,F} = 5.7 Hz, C-17/17'); 89.53 (s, C-5); 46.80 (d, C-6); 42.97 (t, C-10); 33.93 (t; C-8); 26.96 (d, C-9); 24.90 (q, C-15); 24.41 (d, C-12); 23.52 (q, C-11); 22.04 (q, C-13/14); 19.76 (t, C-7); 16.49 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = -134.1 (m, 2 F, CF-18/18'); -155.2 (m, 1 F, CF-19).

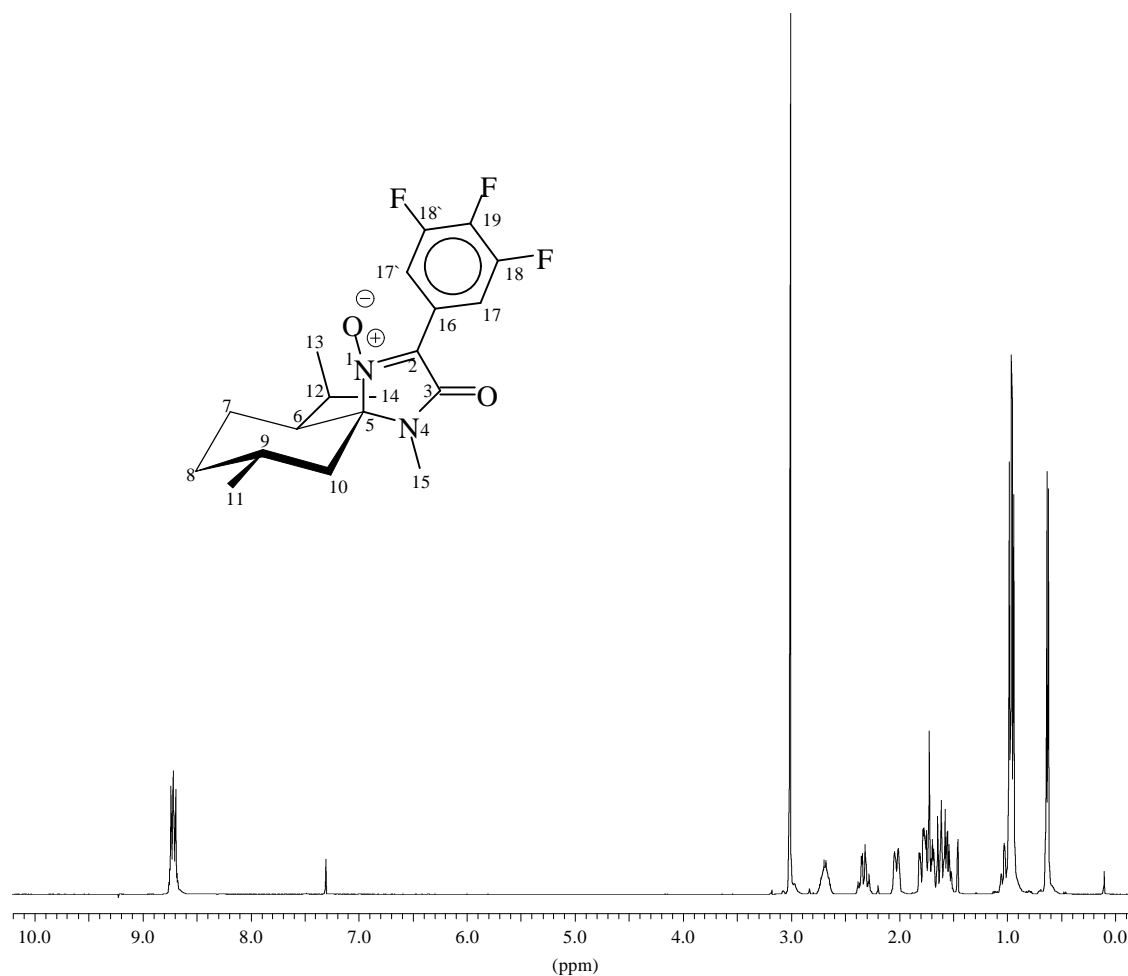


Abb. V-10: ^1H -NMR-Spektrum von **8t**.

MS (EI, 70eV): $m/z = 368$ (51 %, M^+); 351 (100 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 309 (11 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}$); 283 (23 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 267 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}$); 241 (21 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 109 (30 %); 95 (10 %); 82 (10 %); 69 (40 %); 55 (67 %); 41 (74 %).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$

$\text{Mm} = 368.39 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 62.0 %	H = 6.3 %	N = 7.6 %
gefunden:	C = 62.2 %	H = 6.3 %	N = 7.5 %

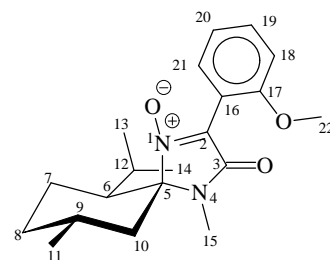
(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-2-(*o*-methoxyphenyl)-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8v1)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 0.37 ml (3 mmol) 2-Brom-anisol, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt werden muß (EE/CH = 2:8). Isoliert werden 200 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 28 %

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3090 (CH, arom.); 2980, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); 1610 (C=C-arom.); 1560 (C=N; Nitron). Weitere intensive Banden: 1510; 1465; 1385; 1260; 1190; 1035; 695.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.43 (m, 4 H, CH-18/19/20/21); 3.02 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.71-2.75 (m, 1 H, CH-9); 2.34 (s, 3 H, CH₃-22); darunter: 2.29-2.40 (m, 1 H, CH_a-7); 1.97-2.03 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.60-1.84 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 1.00 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.78 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.32 (s, C-3); 157.84 (s, C-17); 131.60 (d, C-19); 128.15 (d, C-21); 120.01 (d, C-20); 113.64 (s, C-16); 111.36 (d, C-18); 91.38 (s, C-5); 55.28 (q, C-22) 46.07 (d, C-6); 43.09 (t, C-10); 33.36 (t, C-8); 26.26 (d, C-9); 24.49 (q, C-15); 24.22 (d, C-12); 23.28 (q, C-11); 21.55 (q, C-13/14); 18.35 (t, C-7); 16.23 (q, C-13/14).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$

Mm = 344.15 g/mol

berechnet:	C = 69.7 %	H = 8.2 %	N = 8.1 %
gefunden:	C = 69.9 %	H = 8.1 %	N = 8.0 %

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-2-(*p*-methoxyphenyl)-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8v2)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 0.37 ml (3 mmol) 4-Brom-anisol, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt werden muß (EE/CH = 2:8). Isoliert werden 250 mg eines farblosen Feststoffes.

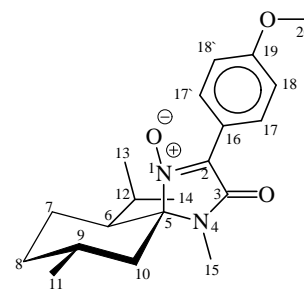
Ausbeute: 35 %

Rf: 0.56 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 205 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3090 (CH, arom.); 2980, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); 1610 (C=C-arom.); 1560 (C=N; Nitron), 840 (CH-out of plane). Weitere intensive Banden: 1510; 1465; 1385; 1260; 1190; 1035; 695.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.84 (m, 2H, CH-17/17'), 7.00 (m, 2H, CH-18/18'); 3.88 (s, H, CH₃-20); 2.99 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.76-2.84 (m, 1 H, CH-9); 2.38-2.43 (m, 1 H, CH_a-7); 1.99-2.05 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.55-1.84 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10); 0.9-1.02 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.96 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.94 (d, 3 H, ³J = 7.3 Hz, CH₃-11/13/14); 0.69 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 163.19 (s, C-3); 161.15 (s, C-19); 130.89 (s, C-2); 129.37 (d, C-17/17'); 119.12 (s, C-2); 113.56 (d, C-18/18'); 88.22 (s, C-5); 55.25 (t, C-20); 46.76 (d, C-6); 43.02 (t, C-10); 34.10 (t, C-8); 27.04 (d, C-9); 24.73 (q, C-15); 24.36 (d, C-12); 23.52 (q, C-11); 22.14 (q, C-13/14); 19.86 (t, C-7); 16.56 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 344 (17 %, M⁺); 327 (100 %, M⁺ -OH); 271 (3 %, M⁺ -C₄H₉O); 244 (3 %, M⁺ -C₆H₁₂O); 217 (16 %, M⁺ - C₈H₁₅O); 110 (8 %); 95 (5 %); 82 (19 %); 69 (29 %); 55 (40 %); 41 (28 %).

EA: C₂₀H₂₈N₂O₃

Mm = 344.15 g/mol

berechnet:	C = 69.7 %	H = 8.2 %	N = 8.1 %
gefunden:	C = 69.6 %	H = 8.1 %	N = 8.0 %

(5*S*,6*S*,9*R*)- 2-(*o*-Aminophenyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8w)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 0.51 g (3 mmol) 2-Brom-anilin, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch gereinigt (EE/CH = 2:8). Isoliert werden 250 mg eines gelbbraunen Feststoffes.

Ausbeute: 36 %

Rf: 0.42 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Schmp.: 144 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3450; 3390 (NH); 3040 (CH, arom.); 2980, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1695 (C=O, Lactam); 1570 (C=N, Nitron), 750 (CH-out of plane). Weitere intensive Banden: 1655; 1640; 1615; 1460; 1225; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (dd, 1 H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-21); 7.28-7.33 (m, 1 H, CH-18); 6.87 (m, 1 H, CH-19); 7.72 (dm, 1 H, ³J = 8.0 Hz, CH-20); 4.77 (s, 2 H, NH₂); 3.03 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.72-2.76 (m, 1 H, CH-9); 2.37-2.42 (m, 1 H, CH_a-7); 1.99-2.03 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.62-1.86 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10); 0.8-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.98 (2 * d, 6 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14 überlagert); 0.75 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).

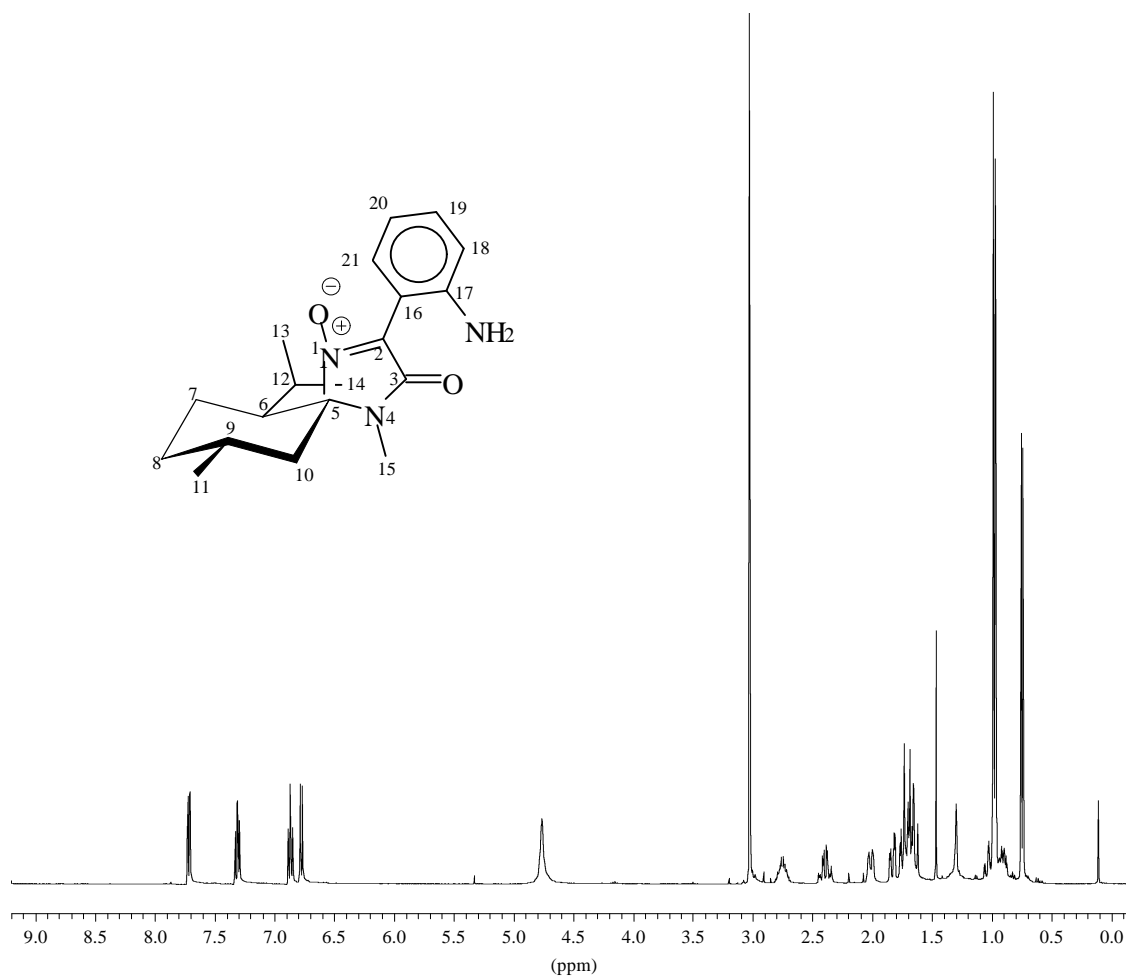


Abb. V-11: ¹H-NMR-Spektrum von **8w**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.23 (s, C-3); 148.31 (s, C-17); 137.46 (s, C-2); 132.06 (d, C-19); 130.97 (d, C-21); 117.95 (d, C-20); 117.90 (d, C-20); 110.53 (s, C-16); 88.81 (s, C-5); 46.80 (d, C-6); 43.84 (t, C-10); 34.11 (t, C-8); 26.99 (d, C-9); 25.12 (q, C-15); 24.53 (d, C-12); 23.71 (q, C-11); 22.10 (q, C-13/14); 20.26 (t, C-7); 16.88 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 329 (20 %, M⁺); 312 (100 %, M⁺ -OH); 244 (18 %, M⁺ -C₆H₁₃); 202 (11 %, M⁺ - C₈H₁₅O); 109 (10 %); 97 (6 %); 82 (13 %); 69 (18 %); 55 (30 %); 41 (20 %).

**(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(*p*-nitrophenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-1-en-3-on-1-oxid (8x)**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 0.61 g (3 mmol) 1-Brom-4-nitro-benzol, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.8 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein gelbes Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt werden muß (EE/CH = 2:8). Isoliert werden 400 mg eines gelben kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 53 %

Rf: 0.55 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 210 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 90.0^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3110 (CH, arom.); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph.); 1705 (C=O, Lactam); 1595 (C=C-arom.); 1540 (C=N), 1520 (NO₂). Weitere intensive Banden: 1350; 865.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 9.05 (m, 2H, CH-18/18`), 8.32 (m, 2H, CH-17/17`); 3.04 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.69 (m, 1 H, CH-9); 2.32-2.36 (m, 1 H, CH_a-7); 2.02-2.07 (m, 1 H, CH_e-8); 1.59-1.87 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_c-10); 0.9-1.05 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.65 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).

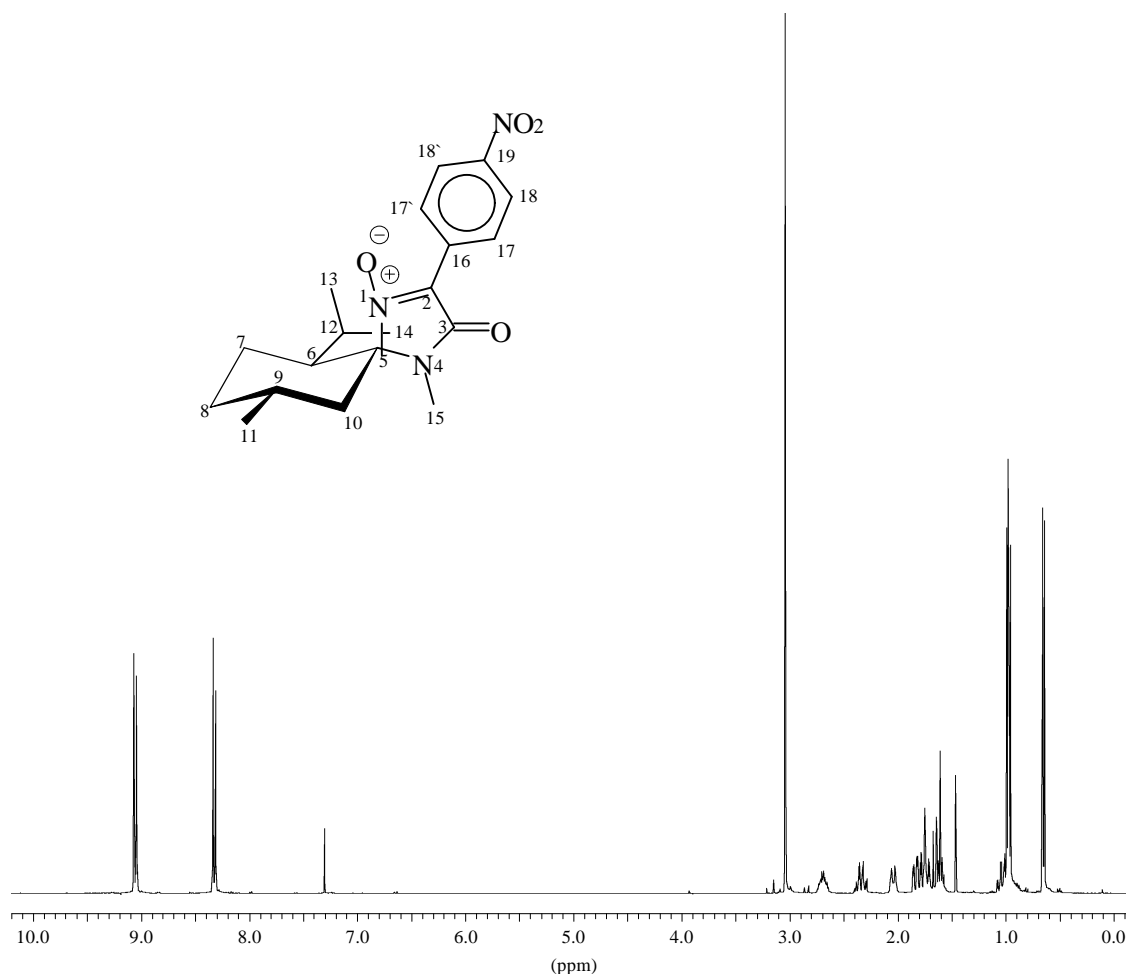


Abb. V-12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8x**.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.33 (s, C-3); 148.08 (s, C-19); 131.90 (s, C-16); 129.77 (s, C-2); 128.02 (d, C-17/17'); 123.32 (d, C-18/18'); 90.00 (s, C-5); 46.87 (d, C-6); 43.02 (t, C-10); 33.91 (t, C-8); 26.96 (d, C-9); 24.97 (q, C-15); 24.43 (d, C-12); 23.55 (q, C-11); 22.04 (q, C-13/14); 19.77 (t, C-7); 16.52 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 359 (68 %, M^+); 342 (100 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 300 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{11}$); 274 (11 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 258 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}$); 232 (8 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$); 109 (20 %); 95 (7 %); 82 (14 %); 69 (39 %); 55 (47 %); 41 (42 %).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$

$\text{Mm} = 359.42 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 63.5 %	H = 7.0 %	N = 11.7 %
gefunden:	C = 63.6 %	H = 7.1 %	N = 11.6 %

(5*S*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-neopentyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (8y)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 0.5 g (2.1 mmol) MMI-Nitron, 0.4 ml (3 mmol) 2,2-Dimethyl-1-iod-propan, 20 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 80 mg (0.3 mmol) Triphenylphosphin und 0.35 g (6 mmol) Kaliumhydroxid unter Schutzgas in 20 ml DMF suspendiert und 12 h auf 130° C erwärmt werden. (Vor der Erwärmung auf 130 °C muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Argon sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Essigester zugesetzt. Der nichtlösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Essigester (3 * 50 ml) gewaschen. Nach Abziehen des Lösungsmittels (Rotationsverdampfer und Hochvakuum) wird das Rohprodukt in 10 ml Cyclohexan : Essigester = 4:1 aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert (bzw. „geflasht“). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein leicht gelbliches Öl als Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt werden muß (EE/CH = 2:8). Isoliert werden 390 mg eines farblosen kristallinen Feststoffes.

Ausbeute: 60 %

Rf: 0.58 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

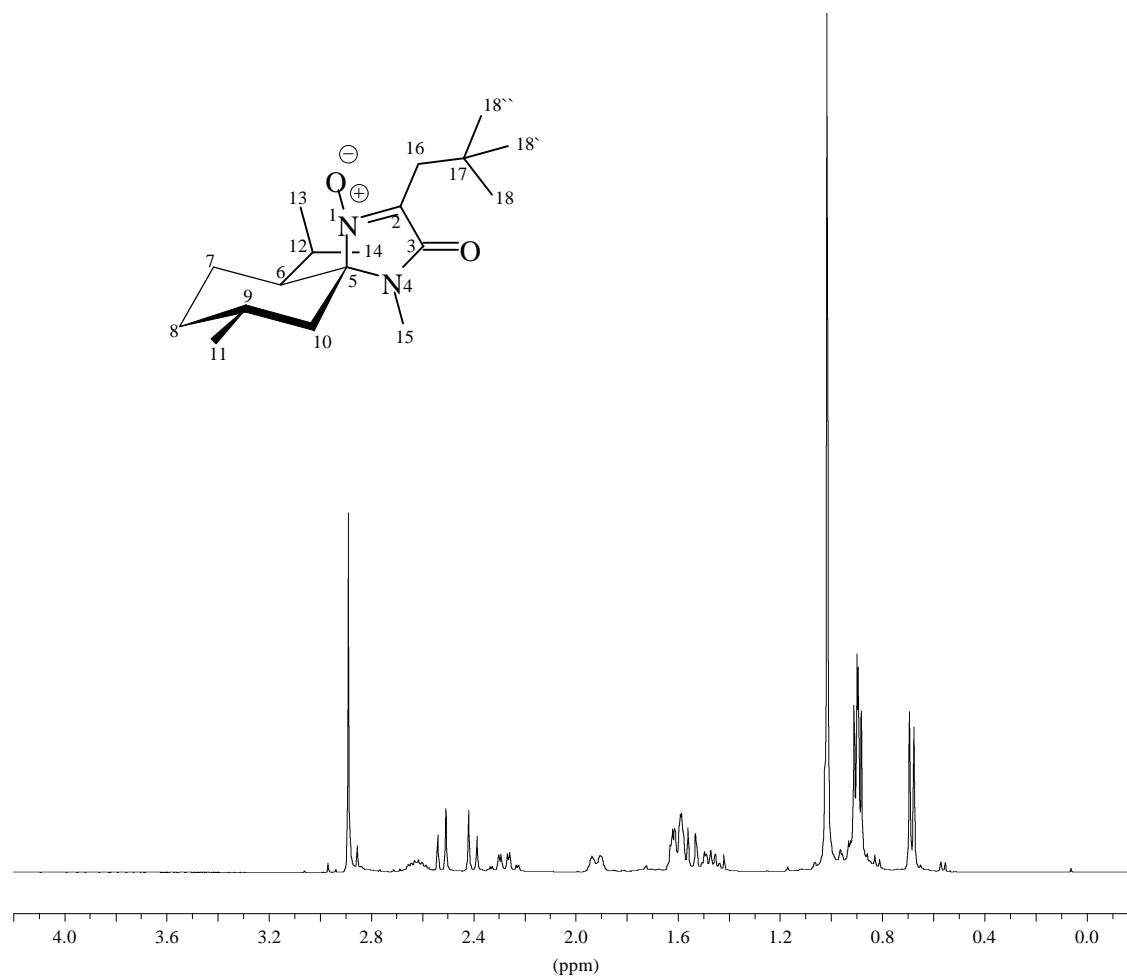
Schmp.: 101 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 103.8^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2980, 2940, 2880 (CH, aliphatisch); 1700 (C=O, Lactam); 1570 (C=N).

Weitere intensive Banden: 1440; 1375; 1290; 1255; 895; 705.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.55-2.70 (m, 1 H, CH-9); 2.53 (d, 1 H, ³J = 12.9 Hz, CH_AH_B-16); 2.41 (d, 1 H, ³J = 12.9 Hz, CH_AH_B-16); 2.15-2.35 (m, 1 H, CH_a-7); 1.80-1.90 (m, 1 H, CH_e-8); 1.45-1.60 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_c-10); 1.02 (s, 9 H, CH₃-18/18'/18''); 0.8-1.00 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.92 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.90 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.69 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 164.08 (s, C-3); 137.26 (s, C-2); 89.66 (s, C-5); 46.16 (d, C-6); 43.92 (t, C-10); 35.36 (t, C-16); 34.76 (s, C-17); 34.07 (t, C-8); 30.34 (q, C-18/18'/18''); 26.83 (d, C-9); 24.68 (q, C-15); 24.28 (d, C-12); 23.62 (q, C-11); 22.08 (q, C-13/14); 20.22 (t, C-7); 16.98 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 308 (73 %, M^+); 291 (38 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 252 (81 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$); 235 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$); 167 (20 %, $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$); 140 (67 %, $\text{M}^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{24}$); 110 (6 %); 95 (19 %); 82 (16 %); 69 (30 %); 57 (69 %); 41 (55 %).

EA: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

$\text{Mm} = 308.46 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 70.1 %	H = 10.5 %	N = 9.1 %
gefunden:	C = 70.5 %	H = 10.4 %	N = 9.0 %

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

0.478 g (2 mmol) MMI-Nitron und 1.5 g (6 mmol) Bleidioxid werden in 10 ml Essigester dispergiert und mit 0.35 ml (6 mmol) Methylhydrazin versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei RT gerührt, wobei ein starke Gasentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Essigester gewaschen (ca. 30 ml). Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum folgt eine säulenchromatographische Reinigung des Produkts. (EE/CH = 1:2). Isoliert werden 190 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 38 %

Spektroskopische Daten siehe Doktorarbeit BRINKMANN und HAHN.^{29a,86}

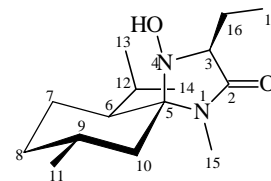
**(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)- 3-Ethyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-
diazaspiro[4,5]-decan-2-on (12b)**

0.5 g (2 mmol) MMI-Nitron und 2.25 g (6 mmol) Ethylhydrazin-oxalat werden in 10 ml Toluol suspendiert und mit 0.96 g (24 mmol) Natriumhydroxid gelöst in 10 ml Wasser versetzt. Anschließend werden 1,63 g (6 mmol) Kaliumperoxodisulfat zugegeben und es wird bei RT heftig 12 h gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit ca 20 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE/CH = 1:4) erhält man 220 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 41 %

Schmp.: 177 °C

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 5.40 (s, 1 H, N-OH); 3.56 (t, 1 H, ³J = 6.5 Hz, CH-3); 2.76 (s, 3 H, N-CH₃-15); 0.80-2.05 (m, 23 H, Menthyl- und Ethylprotonen); darin 1.06 (t, 3 H, ³J = 7.3 Hz, CH₃-17); 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14); 0.89 (d, 3 H, ³J = 76.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.88 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



Spektroskopische Daten siehe Doktorarbeit BRINKMANN und HAHN.^{29a,86}

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)- 3-*tert*-Butyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (12c)

a: Standardverfahren mit Bleidioxid (geeignet nur für kleine Ansätze!):

7.0 g (29.4 mmol) MMI-Nitron, 10.5g (84 mmol) *tert*-Butylhydrazinhydrochlorid und 21 g (84 mmol) Bleidioxid werden in 140 ml Essigester dispergiert und mit 15 ml 3N methanolischer Kaliumhydroxidlösung versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei RT gerührt, wobei eine starke Stickstoffentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Essigester gewaschen (ca. 500 ml). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 8.3 g eines farblosen Feststoffes, welcher bei Bedarf aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann.

b: Modifiziertes Verfahren mit Kaliumperoxodisulfat (Reaktionführung für größere Ansätze)

Jeweils 100 ml einer Lösung von 50.0 g (0.21 mol) MMI-Nitron in 1000 ml Toluol, 340.6 g (1.26 mol) Kaliumperoxodisulfat (bzw. Dispersion) in 1000 ml Wasser und 157 g (1.26 mol) *tert*-Butylhydrazinhydrochlorid in 1000 ml 10proz. Natronlauge werden in einen 4 l Mehrhalskolben gegeben und stark gerührt. Anschließend werden alle 30 min je weitere 100 ml der drei Lösungen gleichzeitig zugegeben, wobei als Reaktionskontrolle jeweils auf die einsetzende Stickstoffentwicklung geachtet wird. 30 min nach der letzten Zugabe wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit ca. 300 ml Toluol

gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden noch zweimal mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 53.4 g leicht gelblich gefärbtes Rohprodukt (Ausbeute = 85.8 %), das laut NMR-Spektren rein vorliegt.

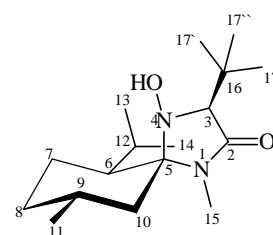
Durch Umkristallisation aus Cyclohexan werden 43.4 g (0.147 mol) farblose Kristalle erhalten

Bemerkung: Das weitere Aufreinigen der Mutterlauge gestaltete sich schwierig, da Umkristallisationen aus Pentan bzw. Cyclohexan nur ca 3 g weiteres Produkt ergaben. Der vom Lösungsmittel befreite Rückstand kristallisiert jedoch über Nacht aus, so daß durch Waschen mit Pentan die Ausbeute weiter gesteigert werden kann.

Ausbeute: 95 %

Rf: 0.68 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod, Molybdätophosphorsäure

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 5.21 (s, 1 H, N-OH); 3.49 (s, 1 H, CH-3); 2.74 (s, 3 H, N-CH₃-15); 1.30-2.10 (m, 9 H, CH/CH₂-Menthylprotonen); 1.06 (s, 9 H, CH₃-17/17'/17''); 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.91 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.18 (s, C-2); 83.94 (s, C-5); 76.34 (d, C-3); 48.50 (t, C-10); 47.89 (d, C-6); 34.86 (t, C-8); 34.46 (s, C-16); 28.30 (d, C-9); 26.45 (s, C-17/17'/17''); 25.52 (q, C-15); 25.38 (d, C-12); 25.11 (q, C-11); 24.82 (t, C-7); 22.53 (q, C-13/14); 18.90 (q, C-13/14).

Weitere spektroskopische Daten siehe Dissertation VOGT.^{29b}

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

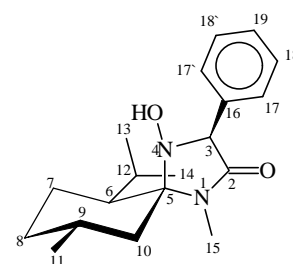
0.5 g (2 mmol) MMI-Nitron und 0.6 ml (6 mmol) Phenylhydrazin werden in 10 ml Toluol gelöst und mit 10 ml Wasser versetzt. Anschließend werden 1.63 g (6 mmol) Kaliumperoxodisulfat zugegeben und es wird bei RT heftig 12 h gerührt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit ca 20 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE/CH = 1:4) erhält man 450 mg eines farblosen Öls, das nach Lagerung bei 0 °C kristallisiert.

Ausbeute: 71 %

Rf: 0.58 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod, Molybdätophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3200-3500 (OH); 2950, 2920, 2860 (CH, aliph); 1690 (C=O, Lactam).
Weitere intensive Banden: 1460; 1410; 700.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.25-7.50 (m, 5 H, CH_{arom}); 4.80 (s, 1 H, N-OH); 4.84 (s, 1 H, CH-3); 2.85 (s, 3 H, N-CH₃-15); 0.85-2.10 (m, 18 H, Menthylprotonen); darin 1.06 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.01 (s, C-2); 135.84 (s, C-16); 129.41 (d, C-17/17'); 128.23 (d, C-18/18'); 127.99 (d, C-21); 85.42 (s, C-5); 71.84 (d, C-3); 48.36 (d, C-6); 46.26 (t, C-10); 34.92 (t, C-8); 28.98 (d, C-9); 25.51 (q, C-15); 24.94 (d, C-12); 24.66 (q, C-11); 23.22 (t, C-7); 22.46 (q, C-13/14); 18.67 (q, C-13/14).

Weitere spektroskopische Daten siehe Diplomarbeit MATTHÄUS.¹⁴⁰

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)- 3-(*p*-Fluorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (12f)

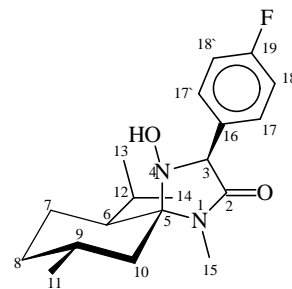
1 g (4.2 mmol) MMI-Nitron, 2.05 g (12.6 mmol) 4-Fluorphenylhydrazinhydrochlorid und 3 g (12.6 mmol) Bleidioxid werden in 60 ml Toluol dispergiert und mit 8 ml 3N methanolischer Kaliumhydroxidlösung versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei RT gerührt, wobei eine starke Stickstoffentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Toluol gewaschen (ca. 50 ml). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt (EE/CH = 1:4). Isoliert werden 380 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 27 %

Rf: 0.60 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), (schwach) UV, Iod, Molybdatophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3250-3550 (OH); 2950, 2920, 2860 (CH, aliphatisch); 1690 (C=O, Lactam); 1600 (C=C, Aromat). Weitere intensive Banden: 1505; 1405; 1220; 1155; 830.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7,34 (d, 2 H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HF} = 5.5 Hz, CH-17/17'); 7.01 (d, 2 H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HF} = 8.7 Hz, CH-18/18'); 5.22 (s, 1 H, CH-3); 4.75 (s, 1 H, N-OH); 2.78 (s, 3 H, N-CH₃-15); 0.85-2.10 (m, 18 H, Menthylprotonen); darin 1.03 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.92 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 169.92 (s, C-2); 162.52 (d, ¹J_{C,F} = 246.2 Hz, C-19); 131.64 (d, ⁴J_{C,F} = 3.0 Hz, C-16); 130.99 (dd, ³J_{C,F} = 8.2 Hz, C-17/17'); 115.10 (dd, ²J_{C,F} = 19.4 Hz C-18/18'); 71.07 (d, C-3); 48.27 (d, C-6); 46.25 (t, C-10); 34.85 (t, C-8); 28.80 (d, C-

9); 25.45 (q, C-15); 25.15 (d, C-12); 24.59 (q, C-11); 23.39 (t, C-7); 22.63 (q, C-13/14); 18.64 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): $m/z = 334$ (11 %, M^+); 315 (55 %, $M^+ - H_3O$); 249 (53 %, $M^+ - C_6H_{13}$); 222 (100 %, $M^+ - C_8H_{16}$); 84 (60 %); 69 (37 %); 56 (91 %); 41 (76 %).

(3S,5R,6S,9R)- 4-Hydroxy-3-(3-indolyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (12z1)

1 g (4.2 mmol) Nitron, 1.47 g (12.6 mmol) Indol und 0.53 ml (4.6 mmol) werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur 5 Tage gerührt. Anschließend wird die Lösung dreimal mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung können 980 mg eines farblosen Feststoffs isoliert werden, der aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 66 %

Rf: 0.23 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod, Molybdätophosphorsäure

Schmp.: 117 °C (Zersetzung)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3150-3550 (OH); 3040 (CH, arom.); 2940, 2910, 2850 (CH, aliph.); 1675 (C=O, Lactam); 1610 (C=C-arom.). Weitere intensive Banden: 1445; 1355; 1220; 1090; 810; 630.

1H -NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.72$ (s, 1 H, N-H); 7.65 (d, 3 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-23); 7.28 (d, 3 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-20); 7.12-7.20 (m, 2 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-21/22); 7.01 (m, 1 H, $^3J = 1.8$ Hz, CH-17); 5.10 (s, 1 H, CH-3); 4.61 (s, 1 H, N-OH); 2.94 (s, 3 H, N-CH₃-15); 1.36-2.24 (m, 9 H, Menthylprotonen CH/CH₂); 1.13 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH₃-11/13/14); 1.01 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH₃-11/13/14); 0.94 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz, CH₃-11/13/14).

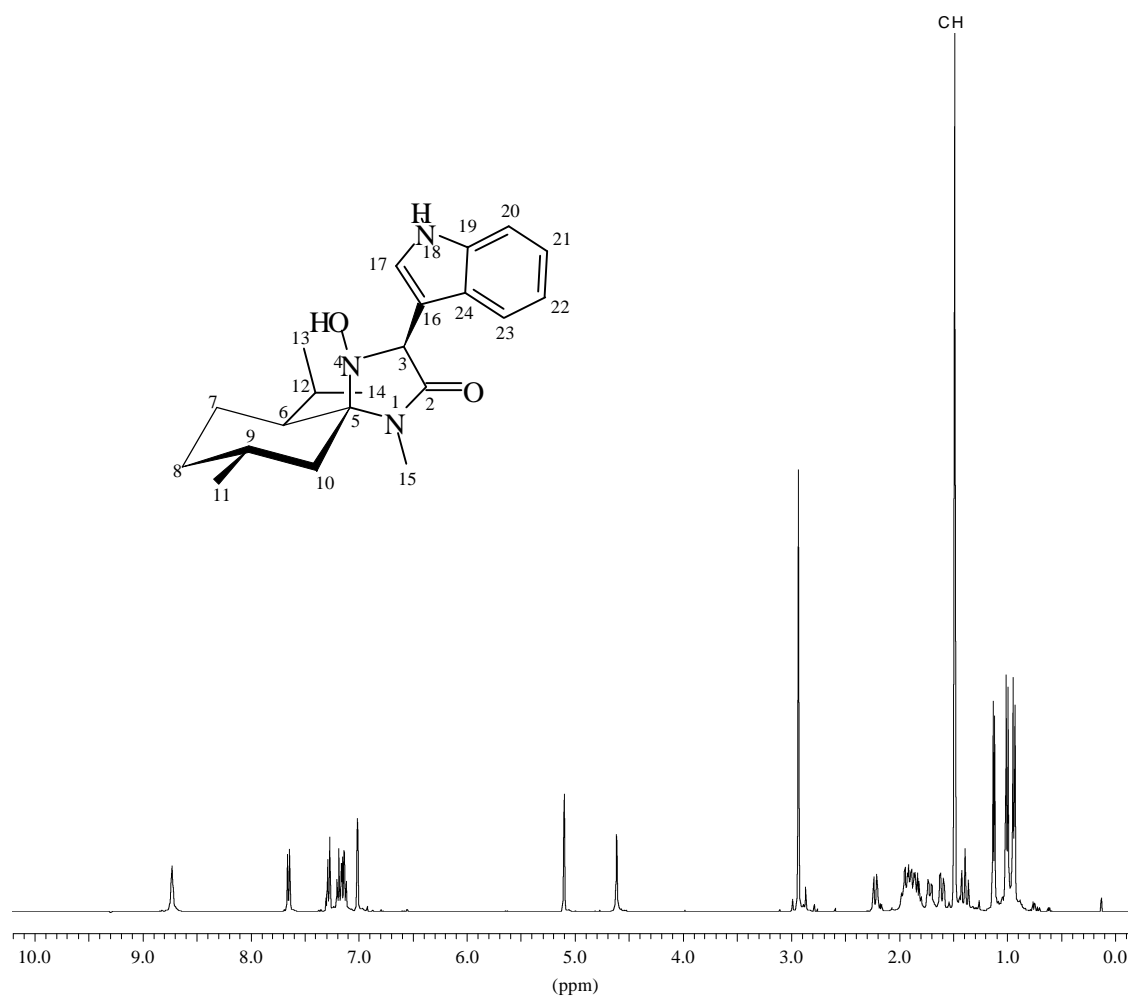


Abb. V-13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **12 z1**.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 171.76 (s, C-2); 136.27 (s, C-19); 127.36 (s, C-24); 126.38 (d, C-23); 121.79 (d, C-22); 119.62 (d, C-21); 119.07 (d, C-17); 111.49 (d, C-20); 107.85 (s, C-16); 87.06 (s, C-5); 65.30 (d, C-3); 48.48 (d, C-6); 46.69 (t, C-10); 34.99 (t, C-8); 29.13 (d, C-9); 25.70 (q, C-15); 24.94 (d, C-12); 23.57 (q, C-11); 22.32 (t, C-7); 21.94 (q, C-13/14); 18.86 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 355 (6 %, M^+); 336 (16 %, $\text{M}^+ - \text{OH}$); 270 (12 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 226 (16 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 117 (100 %, $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}$); 95 (6 %); 82 (20 %); 69 (19 %); 55 (35 %); 41 (38 %).

**(5R,6S,9R)-3-(p-Fluorphenyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-3-en-2-on (13 f)**

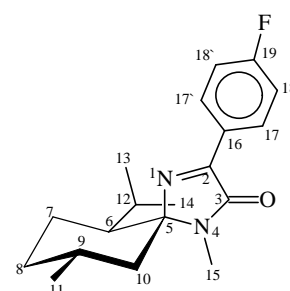
750 mg (2.25 mmol) **8f** werden in 20 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C mit 511 mg (13.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Unter Rühren erwärmt man langsam auf RT. Nach 48 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird in 50 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit ca. 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Isoliert werden 630 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 88 %

Rf: (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 3070 (CH, arom.); 2940, 2910, 2860 (CH, aliph.); 1690 (C=O, Lactam); 1600 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1500; 1400; 1315; 1150; 840.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.52-8.56 (m, 2 H, arom.-CH-17/17[^]); 7.14 -7.19 (m, 2 H, arom.-CH-18/18[^]); 2.97 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.15-2.30 (m, 1 H, CH-9); 1.55-2.10 (m, 5 H, CH_e-8, CH_aH_e-7, CH-6, CH_a-10); 1.05-1.40 (m, 3 H, CH_e-10, CH-12, CH_a-8); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.88 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.57 (d, 3H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14);.



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.77 (d, ¹J_{C,F} = 252 Hz, C-19); 163.17 (s, C-3); 160.05 (s, C-2); 130.53 (dd, ³J_{C,F} = 8.7 Hz, C-17/17[^]); 127.49 (s, C-16); 115.44 (dd, ²J_{C,F} = 21.5 Hz C-18/18[^]); 88.56 (s, C-5); 47.75 (d, C-6); 45.46 (t, C-10); 34.30 (t; C-8); 29.60 (d, C-9); 25.62 (q, C-15); 24.19 (d, C-12); 23.09 (q, C-11); 22.37(t, C-7); 21.95 (q, C-13/14); 18.07 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): $m/z = 315$ (51 %, $M^+ + 1$); 298 (11 %, $M^+ - CH_4$); 295 (9 %, $M^+ - F$); 218 (10 %, $M^+ - C_7H_{13}$); 205 (70 %, $M^+ - C_8H_{14}$); 190 (100 %, $M^+ - C_9H_{18}$); 122 (26 %, C_7H_7NF); 105 (15 %); 95 (37 %); 86 (43 %); 55 (50 %); 49 (56 %); 41 (79 %).

(5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(p-trifluormethylphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-on (13 l)

1.2 g (3.5 mmol) **8 l** werden in 35 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C mit 900 mg (23.8 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Unter Rühren erwärmt man langsam auf RT. Nach 48 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird in 50 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit ca. 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Isoliert werden 380 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 30 %

Rf: 0,62 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 99 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 73.0^\circ$ (c = 1.4, $CHCl_3$)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3050 (CH, arom.); 2940, 2880, 2840 (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); 1600 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1410; 1320; 1165; 1125; 1060; 1020; 990; 860.

¹H-NMR (400.1 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.61$ (d, 2 H, $^3J = 8.2$ Hz, arom.- \underline{CH} -17/17'); 7.71 (d, 2 H, $^3J = 8.2$ Hz, arom.- \underline{CH} -18/18'); 2.97 (s, 3 H, N- \underline{CH}_3 -15); 2.18-2.24 (m, 1 H, \underline{CH} -9); 1.55-2.02 (m, 5 H, \underline{CH}_e -8, \underline{CH}_a \underline{H}_e -7, \underline{CH} -6, \underline{CH}_a -10); 1.05-1.25 (m, 3 H, \underline{CH}_e -10, \underline{CH} -12, \underline{CH}_a -8); 0.95 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, \underline{CH}_3 -11/13/14); 0.86 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, \underline{CH}_3 -11/13/14); 0.54 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz, \underline{CH}_3 -11/13/14);.

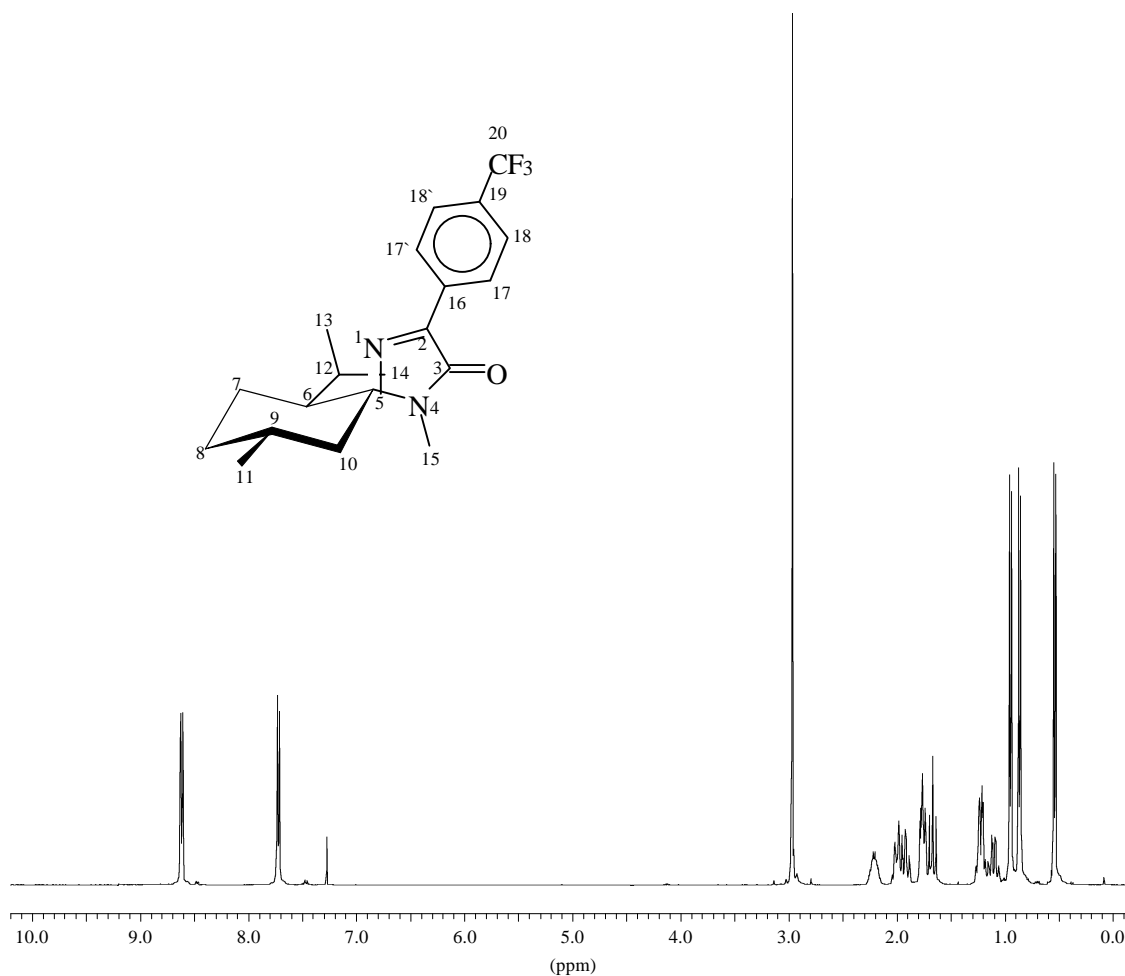


Abb. V-14: ¹H-NMR-Spektrum von **13 I**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.77 (s, C-3); 160.41 (s, C-2); 134.30 (s, C-16); 132.46 (q, ²J_{C,F} = 32.4 Hz, C-19); 128.62 (d, C-18/18'); 125.35 (d, C-17/17'); 123.95 (q, ¹J_{C,F} = 274.8 Hz, C-20); 89.14 (s, C-5); 47.96 (d, C-6); 45.47 (t, C-10); 34.97 (t, C-8); 29.68 (d, C-9); 25.73 (q, C-15); 24.26 (d, C-12); 23.13 (q, C-11); 22.53 (t, C-7); 22.03 (q, C-13/14); 18.09 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 63.45 (s, 3 F, CF₃).

MS (EI, 70eV): m/z = 367 (18 %, M⁺+1); 366 (13 %, M⁺); 309 (6 %, M⁺ - C₄H₉); 296 (4 %, M⁺ - C₅H₁₀); 254 (95 %, M⁺ - C₈H₁₆); 109 (6 %); 95 (7 %); 82 (57 %); 68 (20 %); 55 (84 %); 41 (100 %).

EA:	$C_{20}H_{25}N_2OF_3$	Mm = 366.42 g/mol		
berechnet:	C = 65.9 %	H = 6.9 %	N = 7.5 %	
gefunden:	C = 65.6 %	H = 6.9 %	N = 7.6 %	

**(5R,6S,9R)-3-(p-Bromphenyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-3-en-2-on (13 m)**

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron, 1.34 g (6 mmol) 4-Brom-phenylhydrazinhydrochlorid und 1.45 g (6 mmol) Bleidioxid werden in 30 ml Toluol dispergiert und mit 2 ml 3 N methanolischer Kaliumhydroxidlösung versetzt. Das Gemisch wird 12 h bei RT gerührt, wobei eine starke Stickstoffentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Toluol gewaschen (ca. 50 ml). Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch gereinigt (EE/CH = 1:4). Isoliert werden 190 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 24 %

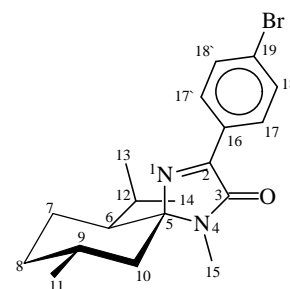
Rf: 0,64 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Schmp.: 131 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2950, 2930, 2860 (CH, aliphatisch); 1680 (C=O, Lactam); 1600 (C=N, Imin).

Weitere intensive Banden: 1480; 1395; 1315; 1165; 1065; 840.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.40 (m, 2 H, CH-18/18'); 7.59 (m, 2 H, CH-17/17'); 2.95 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.15-2.30 (m, 1 H, CH-9); 1.55-2.10 (m, 5 H, CH_e-8, CH_aCH_e-7, CH-6, CH_a-10); 1.10-1.40 (m, 3 H, CH_e-10, CH-12, CH_a-8); 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.85 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.53 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 162.80 (s, C-3); 160.25 (s, C-2); 131.57 (d, C-17/17'); 129.74 (d, C-18/18'); 129.96 (s, C-16); 126.08 (s, C-19); 88.70 (s, C-5); 47.72 (d, C-6); 45.27 (t, C-10); 34.86 (t, C- 8); 29.52 (d, C-9); 25.56 (q, C-15); 24.12 (d, C-12); 23.03 (q, C-11); 22.42 (t, C-7); 21.96 (q, C-13/14); 17.98 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 377 (38 %, $\text{M}^+[^{81}\text{Br}]$); 375 (40 %, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}]$); 266 (29 %, $\text{M}^+[^{81}\text{Br}] - \text{C}_8\text{H}_{15}$); 264 (26 %, $\text{M}^+[^{79}\text{Br}] - \text{C}_8\text{H}_{15}$); 185 (30 %, $^{81}\text{BrC}_7\text{H}_7\text{N}$); 183 (36 %, $^{79}\text{BrC}_7\text{H}_7\text{N}$); 157 (100 %, $^{81}\text{BrC}_6\text{H}_4$); 155 (71 %, $^{79}\text{BrC}_6\text{H}_4$); 95 (8 %); 82 (20 %); 76 (59 %); 56 (10 %); 41 (38 %).

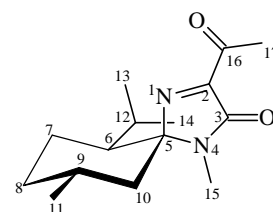
(5R,6S,9R)-3-(Ethyl-1'-on)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-on (13 n)

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron und 1.24 ml (24 mmol) Acetaldehyd werden in 4 ml Eisessig gelöst und gleichzeitig mit 6.6 g (24 mmol) Eisen-(II)-sulfat Heptahydrat, gelöst in 10 ml Wasser, und 3.2 ml (22.4 mmol) tert-Butylhydroperoxid (70proz. Lösung in Wasser) versetzt. (Achtung stark exotherme Reaktion). Nach 2 h rühren bei RT wird weiteres Eisen-II-sulfat zugegeben, um überschüssiges Peroxid zu zerstören. Anschließend wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die gesammelten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Man erhält ein farbloses Öl, welches gegebenenfalls durch Flashchromatographie (EE/CH = 1:1) gereinigt wird. Ausbeute 130 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 24 %

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2950, 2920, 2860 (CH, aliphatisch); 1720 (C=O, Keton); 1695 (C=O, Lactam); 1600 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1450; 1400; 1360.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.93 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.63 (s, 3 H, CH₃-17); 1.50-2.30 (m, 6 H, CH-9, CH_e-8, CH_aH_e-7, CH-6, CH_a-10); 1.10-1.40 (m, 3 H, CH_e-10, CH-12, CH_a-8); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.89 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.58 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 194.54 (s, C-16); 161.37 (s, C-3); 160.30 (s, C-2); 89.81 (s, C-5); 48.01 (d, C-6); 45.20 (t, C-10); 34.74 (t, C-8); 29.56 (d, C-9); 27.93 (q, C-17); 25.79 (q, C-15); 24.15 (d, C-12); 23.12 (q, C-11); 22.38 (t, C-7); 21.90 (q, C-13/14); 18.24 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 264 (23 %, M⁺); 249 (8 %, M⁺ -CH₃); 321 (16 %, M⁺ -C₃H₇); 208 (10 %, M⁺ -C₄H₈); 181 (57 %, M⁺ -C₆H₁₁); 167 (23 %, M⁺ -C₇H₁₃); 154 (100 %, M⁺ -C₈H₁₄); 111 (13 %); 95 (10 %); 82 (16 %); 69 (17 %); 55 (39 %); 41 (48 %).

(5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(perfluorbutyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-on (13 Rf2)

Durchführung siehe Darstellung des **8 RF2**. Als zweites Produkt können nach der Säulenchromatographie 320 mg eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 35 %

Rf: 0.62 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2970, 2940, 2890 (CH, aliphatisch); 1730 (C=O, Lactam); 1640 (C=N; Imin). Weitere intensive Banden: 1360; 1240; 1240; 1210; 1140.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 2.96 (s, 3 H, N- CH_3 -C15); 2.10-2.15 (m, 1 H, - CH -9); 1.96-2.04 (dm, 1 H, CH_e -8); 1.67-1.90 (m, 4 H, CH_aH_e -7, CH -6, CH_a -10); 1.09-1.23 (m, 3 H, CH_e -10, CH -12, CH_a -8); 0.98 (d, 3 H, 3J = 6.6 Hz, CH_3 -11/13/14); 0.91 (d, 3 H, 3J = 7.0 Hz, CH_3 -11/13/14); 0.60 (d, 3 H, 3J = 6.8, CH_3 -11/13/14).

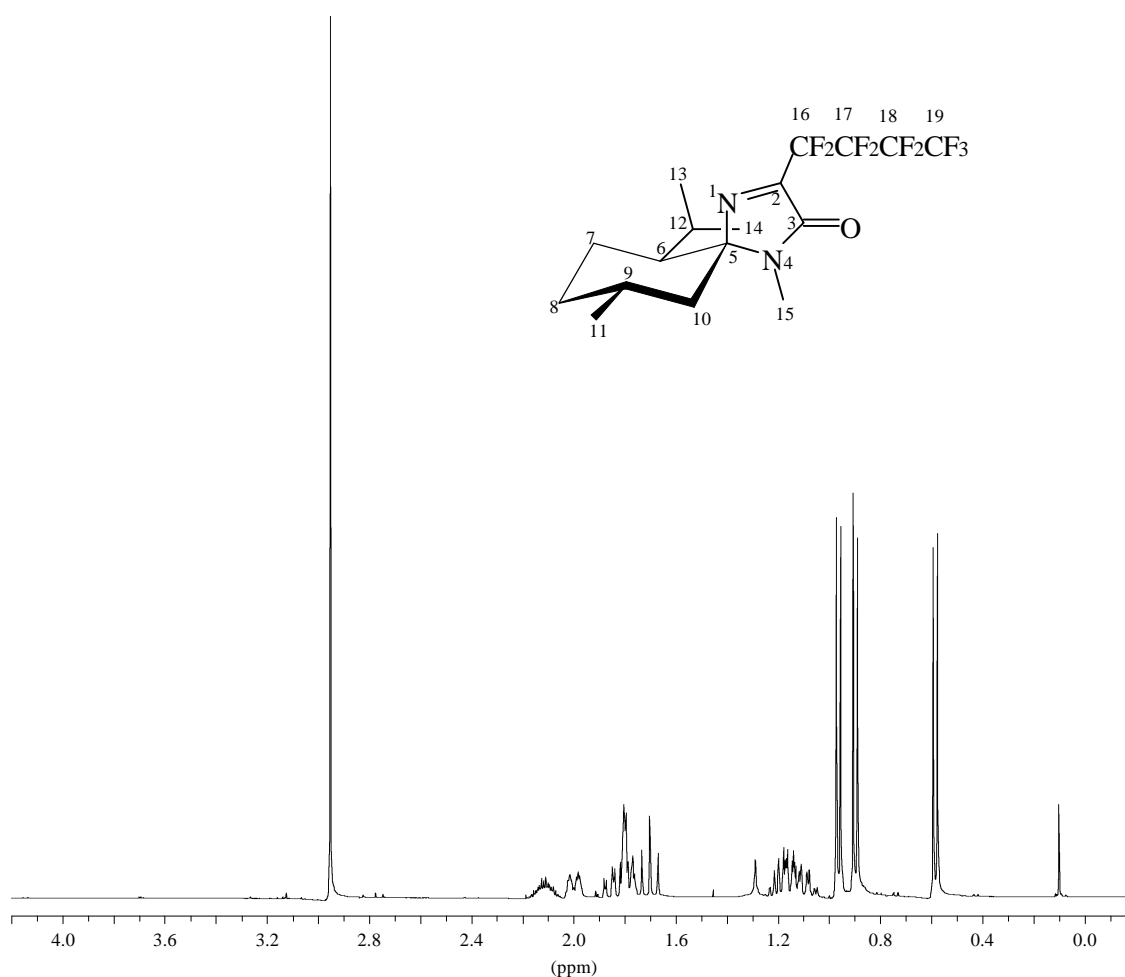


Abb. V-15: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **13 Rf2**.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 158.52 (s, C-3); 157.54 (tm, C-2); 115-130 (m, C-16/17/18/19); 91.43 (s, C-5); 47.96 (d, C-6); 45.48 (t, C-10); 34.69 (t, C-8); 29.51 (d, C-9); 26.01 (q, C-15); 24.15 (d, C-12); 23.21 (q, C-11); 22.37 (t, C-7); 21.87 (q, C-13/14); 17.86 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): $\delta = -81.35$ (t, 3 F, $^3J = 9.7$ Hz, CF₃-21); -114.91 (dt, 1 F, $^2J = 297$ Hz, $^3J = 12.6$ Hz, CF_AF_B-16); -117.15 (dt, 1 F, $^2J = 297$ Hz, $^3J = 12.6$ Hz, CF_AF_B-16); -122.67 , -125.97 (4 * m, 2 F, CF₂-17/18).

MS (EI, 70eV): $m/z = 440$ (45 %, M⁺); 425 (9 %, M⁺ -CH₃); 397 (9 %, M⁺ -C₃H₉); 384 (25 %, M⁺ -C₄H₈); 269 (15 %, M⁺ -C₅H₁₁); 357 (100 %, M⁺ -C₆H₁₁); 330 (46 %, M⁺ -C₈H₁₄); 271 (34 %); 111 (13 %); 95 (17 %); 82 (14 %); 69 (86 %); 55 (72 %); 41 (59 %).

(5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(perfluorhexyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-on (13 Rf3)

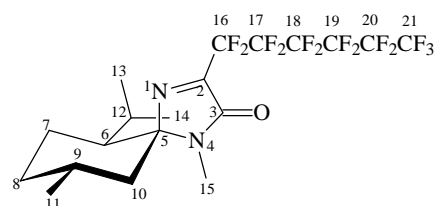
Durchführung siehe Darstellung des **8 RF3**. Als zweites Produkt können nach der Säulenchromatographie 230 mg eines farblosen Öls isoliert werden.

Ausbeute: 20 %

Rf: 0.72 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2950, 2920, 2870 (CH, aliph); 1720 (C=O, Lactam); 1660 (C=N; Imin). Weitere intensive Banden: 1455; 1350; 1240; 1140; 870; 740.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.96$ (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.07-2.15 (m, 1 H, -CH-9); 1.90-2.05 (m, 1 H, CH_e-8); 1.67-1.90 (m, 4 H, CH_aH_e-7, CH-6, CH_a-10); 1.08-1.30 (m, 3 H, CH_e-10, CH-12, CH_a-8); 0.97 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-11/13/14); 0.90 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃-11/13/14); 0.59 (d, 3 H, $^3J = 6.9$, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 158.52 (s, C-3); 157.60 (tm, C-2); 115-130 (m, C-16/17/18/19/20/21); 91.42 (s, C-5); 47.94 (d, C-6); 45.48 (t, C-10); 34.66 (t; C-8); 29.50 (d, C-9); 26.00 (q, C-15); 24.13 (d, C-12); 23.13 (q, C-11); 22.36 (t, C-7); 21.81 (q, C-13/14); 17.84 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 81.30 (t, 3 F, ³J = 9.6 Hz, CF₃-21); - 114.91 (dt, 1 F, ²J = 296 Hz, ³J = 12.3 Hz, CF_AFB-16); - 117.15 (dt, 1 F, ²J = 296 Hz, ³J = 12.3 Hz, CF_AFB-16); - 121.77, - 121.77, - 123.14, - 126.47 (4 * m, 2 F, CF₂-17/18/19/20).

MS (EI, 70eV): m/z = 540 (45 %, M⁺); 521 (10 %, M⁺-F); 497 (6 %, M⁺-C₃H₉); 484 (17 %, M⁺-C₄H₈); 469 (10 %, M⁺-C₅H₁₁); 457 (68 %, M⁺-C₆H₁₁); 430 (31 %, M⁺-C₈H₁₄); 271 (37 %); 111 (15 %); 95 (18 %); 82 (23 %); 69 (100 %); 55 (90 %); 41 (74 %).

**(5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(perfluorooctyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-
dec-3-en-2-on (13 Rf4)**

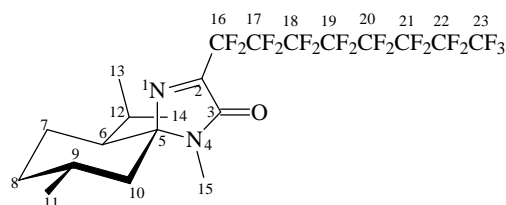
500 mg (2.1 mmol) MMI-Nitron und 380 mg (6 mmol) Kupferpulver werden zusammen gemörsert, so daß ein gut gemischtes Pulver entsteht. Nach Überführen dieser Mischung in einen 5 ml Rundkolben werden 1.1 ml (4 mmol) Perfluorooctylliodid zugegeben. Anschließend erhitzt man die Mischung 12 h auf 130 °C. Nach mehrmaligem Waschen mit Essigester wird die Lösung abfiltriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Anschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (EE/CH = 1:4) liefert 330 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 25 %

Rf: 0.79 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 2950, 2920, 2870 (CH, aliphatisch); 1720 (C=O, Lactam); 1660 (C=N; Imin). Weitere intensive Banden: 1455; 1350; 1240; 1140; 870; 740.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 2.96 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.07-2.20 (m, 1 H, -CH-9); 1.90-2.03 (dm, 1 H, CH_e-8); 1.70-1.90 (m, 4 H, CH_aH_e-7, CH-6, CH_a-10); 1.05-1.40 (m, 3 H, CH_e-10, CH-12, CH_a-8); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.91 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.60 (d, 3 H, ³J = 6.9, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 158.53 (s, C-3); 157.63 (tm, C-2); 115-130 (m, C-16/17/18/19/20/21/22/23); 91.42 (s, C-5); 47.95 (d, C-6); 45.49 (t, C-10); 34.68 (t, C-8); 29.51 (d, C-9); 26.00 (q, C-15); 24.14 (d, C-12); 23.20 (q, C-11); 22.36 (t, C-7); 21.83 (q, C-13/14); 17.85 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 81.25 (t, 3 F, ³J = 9.4 Hz, CF₃-23); - 114.84 (dt, 1 F, ²J = 297 Hz, ³J = 12.5 Hz, C_FA_FB-16); - 117.15 (dt, 1 F, ²J = 297 Hz, ³J = 12.5 Hz, C_FA_FB-16); - 121.56, - 121.72, - 122.13, - 122.27, - 123.08, - 126.49 (6 * m, 2 F, CF₂-17/18/19/20/21/22).

(5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(o-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-3-en-2-on (13 o3)

250 mg (0.76 mmol) **8 o1** werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 50 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 d gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 180 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 76 %

Rf: 0.60 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

Schmp.: 124 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3080 (CH, arom.); 2960, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1715 (C=O, Lactam); 1620 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1460; 1410; 1320; 1000; 775.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): δ = 8.01 (d, 1 H, $^3\text{J} = 7.7$ Hz, CH -21); 7.35 (dm, 1 H, $^3\text{J} = 7.3$ Hz, CH -19); 7.27-7.34 (m, 2 H, CH -18/20); 2.97 (s, 3 H, N- CH_3 -15); 2.53 (s, 3 H, CH_3 -16); 2.18-2.25 (m, 1 H, CH -9); 1.91-2.00 (m, 1 H, CH_e -8), 1.55-1.90 (m, 4 H, CH_a H_e -7, CH -6, CH_a -10); 1.08-1.33 (m, 3 H, CH_e -10, CH -12, CH_a -8); 0.97 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.89 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.61 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, CH_3 -11/13/14).

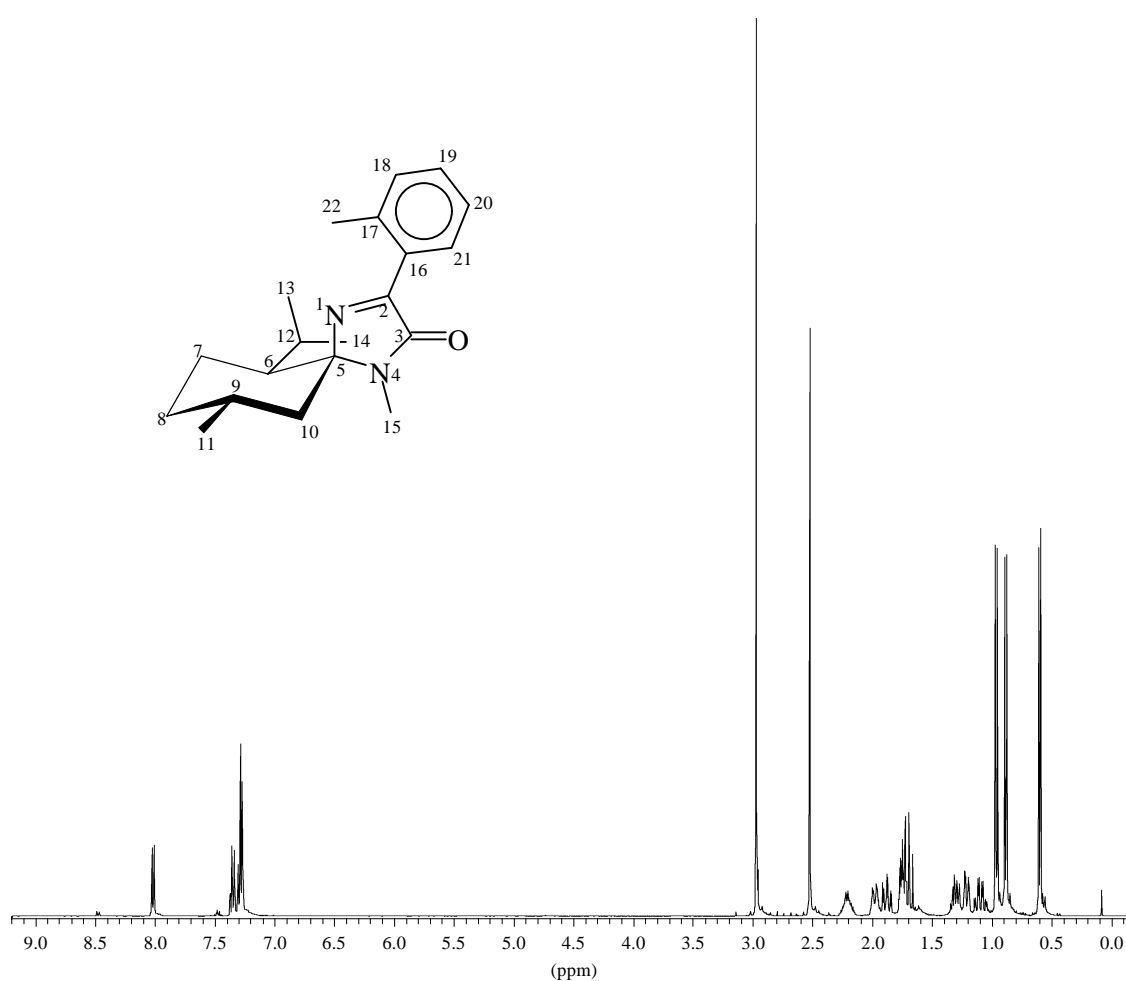


Abb. V-16: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **13 o3**.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 164.86 (s, C-2); 163.28 (s, C-3); 138.19 (s, C-17); 131.03 (d, C-19); 130.48 (s, C-16); 130.06 (d, C-21); 129.80 (d, C-18); 125.66 (d, C-20); 89.09 (s, C-5); 47.67 (d, C-6); 46.23 (t, C-10); 35.11 (t, C-8); 29.78 (d, C-9); 25.87 (q, C-15);

24.42 (d, C-12); 23.35 (q, C-11); 22.69 (t, C-7); 22.18 (q, C-13/14); 21.20 (q, C-22); 18.32 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): $m/z = 312$ (100 %, M^+); 298 (6 %, $M^+ - CH_2$); 269 (11 %, $M^+ - C_3H_7$); 254 (5 %, $M^+ - C_4H_{11}$); 227 (10 %, $M^+ - C_6H_{13}$); 201 (34 %, $M^+ - C_8H_{15}$); 82 (13 %); 69 (9 %); 55 (19 %); 41 (22 %).

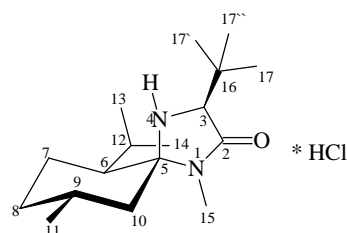
**(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)- 3-*tert*-Butyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-
decan-2-on Hydrochlorid (14c)**

43.4 g (0.147 mol) *tert*-Butyl-MMI-hydroxylamin werden in 200 ml Ethanol gelöst und mit 200 ml 1.5 N HCl-Lösung und 20 g Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10proz., Wassergehalt 51 %) versetzt. Man evakuiert kurz den Kolben, begast mit Wasserstoff und rührt die Suspension 3 Tage.

Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit 1 N HCl und Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 49.4 g eines farblosen, leicht feuchten Rohprodukts.

Ausbeute: 95 %

1H -NMR (400.1 MHz, CD_3OD): $\delta = 3.87$ (s, 1 H, CH_3 -3); 2.88 (s, 3 H, N- CH_3 -15); 0,90-2.00 (m, 27 H, Menthyl- und *tert*-Butylprotonen); darin 1.26 (s, 9 H, CH_3 -17/17'/17''); 1.04 (d, 3 H, $^3J = 5.7$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.98 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.96 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 167.70$ (s, C-2); 85.33 (s, C-5); 68.50 (d, C-3); 47.78 (d, C-6); 44.97 (t, C-10); 34.79 (s; C-16); 34.32 (t; C-8); 27.02 (d, C-9); 27.02 (q, C-15); 26.29 (s; C-17/17'/17''); 25.92 (d, C-12); 24.24 (q, C-11); 23.55 (t, C-7); 21.72 (q, C-13/14); 20.01 (q, C-13/14).

Weitere spektroskopische Daten siehe Dissertation VOGT.^{29b}

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

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron und 1 ml (7 mmol) Perfluorisopropyljodid werden in 10 ml Pyridin gelöst und mit 260 mg (4 mmol) unter Argonschutzgas versetzt. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl-Lösung gequenscht und dreimal mit 50 ml Essigester extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EE/CH = 1/1) konnten 190 mg eines weißen Feststoffes isoliert werden.

Ausbeute: 26 %

Rf: 0.44 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Molybdätophosphorsäure

Schmp.: 60 °C (Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +76.5^\circ$ (c = 0.6, CHCl_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2950, 2920, 2850 (CH, aliphatisch); 1700 (C=O, Lactam); 1520 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1425; 1390; 1275; 1220.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.00$ (s, 3 H, N- CH_3 -15); 2.62-2.68 (m, 1 H, CH -9); 2.24-2.29 (m, 1 H, CH_a -7); 1.96-2.02 (m, 1 H, CH_e -8); 1.53-1.79 (m, 5 H, CH -12, CH_e -7, CH -6, CH_aH_e -10); 0.9-1.00 (m, 1 H, CH_a -8, verdeckt); 0.95 (d, 3 H, $^3J = 6.5$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.94 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.66 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -11/13/14).

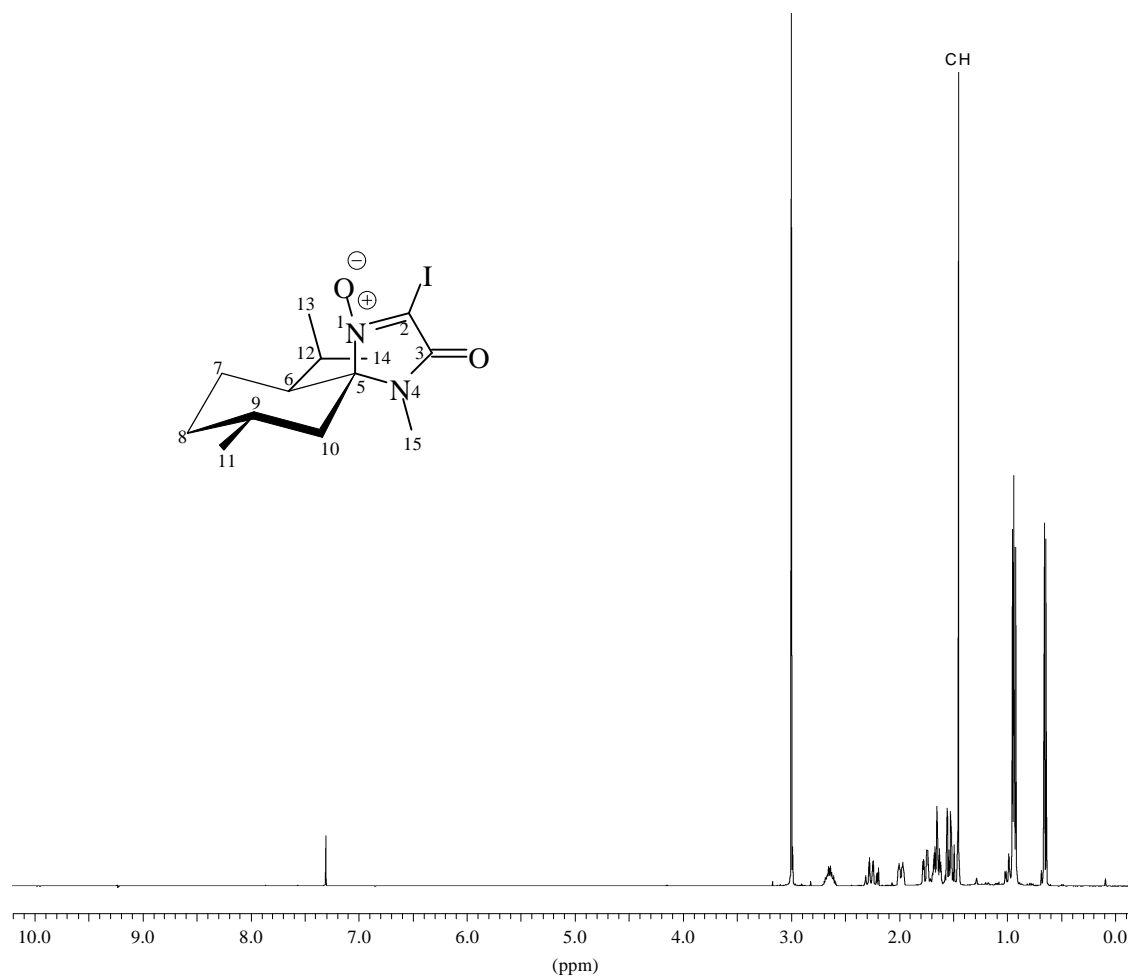


Abb. V-17: ^1H -NMR-Spektrum von **15**.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 161.59 (s, C-3); 99.02 (s, C-5); 46.84 (d, C-6); 42.86 (t, C-10); 33.84 (t, C-8); 26.82 (d, C-9); 25.59 (q, C-15); 24.30 (d, C-12); 23.58 (q, C-11); 21.90 (q, C-13/14); 19.62 (t, C-7); 16.11 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 364 (68 %, M^+); 347 (48 %, M^+ -OH); 237 (35 %, M^+ -I); 220 (22 %, M^+ -IOH); 177 (35 %, M^+ - $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{IO}$); 137 (25 %, M^+ - $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{IO}$); 109 (19 %); 95 (19 %); 81 (30 %); 69 (58 %); 55 (87 %); 41 (100 %).

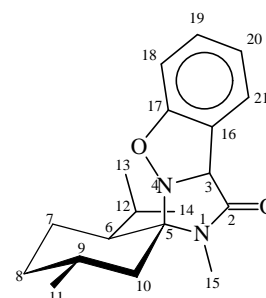
**(8*a*S,3*S*)-3-((2*S*,5*R*)-2'-Isopropyl-5'-methylcyclohexyliden)-2-methyl-
1,2,3,8*b*-tetrahydro-benzo[*d*]-imidazo[5,1-*b*]-isoxazol-1-on (16)**

476 mg (2 mmol) MMI-Nitron und 250 mg (2.1 mmol) Isoamylnitrit werden in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan zum Sieden erhitzt. Zu dieser Lösung werden 275 mg (2 mmol) Anthranilsäure, gelöst in 5 ml wasserfreiem Aceton, langsam zugetropft. Anschließend werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und das Produkt wird in 20 ml Essigester aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion mit 10 ml Wasser wird die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 400 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: kann nicht angeben werden, da die Isolierung des Reinprodukts nicht möglich ist.

Rf: 0.58 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 6.74-8.50 (m, 4 H, CH-arom.); 5.05 (s, 1 H, CH-3); 2.78 (s, 3 H, N-CH₃-15); 0.6-2.3 (m, 18 Menthylptotonen).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 170.53 (s, C-2); 154.89 (s, C-17); 129.48 (d, C-21); 123.74 (d, C-19); 123.17 (s, C-16); 121.42 (d, C-20); 106.34 (d, C-18); 90.91 (s, C-5); 68.86 (d, C-3), 48.56 (d, C-6); 41.27 (t, C-10); 34.64 (t, C-8); 29.32 (d, C-9); 25.99 (q, C-15); 24.37 (d, C-12); 24.09 (q, C-11); 22.30 (q, C-13/14); 22.27 (t, C-7); 18.17 (q, C-13/14).

**(3a*S*,1*S*)-1-((2'*S*,5'*R*)-2'-Isopropyl-5'-methylcyclohexyliden)-2-methyl-
1,2,3,3a-tetrahydro-benzo[d]-imidazo[5,1-b]-oxazol-3-on (17)**

Das Rohprodukt der Darstellung von **16** wurde in Essigester gelöst und 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 290 mg eines kristallinen farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 46 %

Rf: 0.58 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod, Molybdätophosphorsäure

Schmp.: > 230 °C (ab 210 °C einsetzende Zersetzung)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2960, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1715 (C=O, Lactam); 1605 (C=C, arom.); 760 (CH- out of plane). Weitere intensive Banden: 1480; 1420; 1370; 1320; 1225; 915; 660.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.21 (dd, 1 H, ³J = 7.7 Hz, CH-18); 7.21 (ddd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, 7.7 Hz, CH-20); 6.93 (dd, 1 H, ³J = 7.7 Hz, CH-19); 6.87 (ddd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, 7.7 Hz, CH-21); 5.64 (s, 1 H, CH-3); 2.89 (s, 3 H, N-CH₃-15); 1,2-2.3 (m, 8 Menthylptotonen-CH, CH₂), 0.85-1.00 (m, 1 H, CH_e-10, verdeckt); 1.04 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14); 0.74 (d, 3 H, ³J = 6.2 Hz, CH₃-11/13/14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 165.99 (s, C-2); 153.74 (s, C-17); 134.53 (s, C-16); 125.69 (d, C-20); 120.40 und 120,34 (d, C-19/21); 109.76 (d, C-18); 96.23 (d, C-3), 87.31 (s, C-5); 47.31 (d, C-6); 41.66 (t, C-10); 34.05 (t; C-8); 28.76 (d, C-9); 26.02 (q, C-15); 25.03 (d, C-12); 23.45 (q, C-11); 22.71 (q, C-13/14); 21.96 (t, C-7); 18.04 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 314 (80 %, M⁺); 299 (4 %, M⁺-CH₃); 271 (9 %, M⁺-C₃H₇); 257 (3 %, M⁺-C₄H₁₁); 231 (10 %, M⁺-C₆H₁₁); 203 (49 %, M⁺-C₁₀H₁₉); 125 (100 %,); 111 (7 %); 95 (9 %); 82 (24 %); 71 (37 %); 55 (55 %); 43 (90 %).

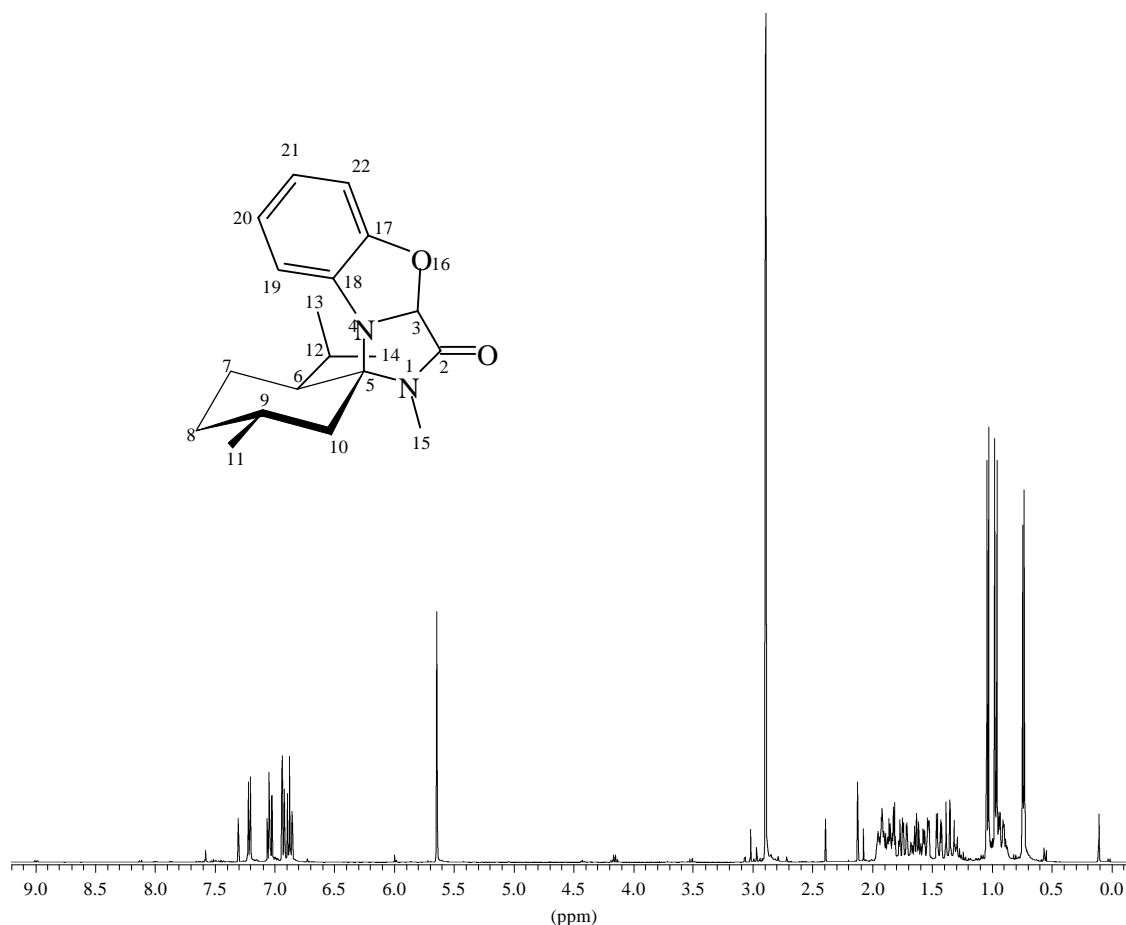


Abb. V-18: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17**.

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

Mm = 314.42 g/mol

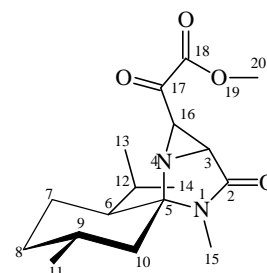
berechnet:	C = 71.5 %	H = 8.3 %	N = 8.9 %
gefunden:	C = 72.4 %	H = 8.3 %	N = 8.8 %

(2S)-2-((2`S,5`R)-2`Isopropyl-5`methyl-cyclohexyliden)-3-methyl-6-(1`-oxo-essigsäuremethylester)-4-oxo-1,3-diaza-bicyclo[3,1,0]-hexan (19)

238 mg (1 mmol) Nitron und 0.08 ml (1 mmol) Propiolsäuremethylester werden in 5 ml DMF gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, das neben dem Produkt noch etwas Nitron enthält. Eine säulenchromatographische Trennung führte jedoch nicht zum Reinprodukt.

Ausbeute: (konnte nicht bestimmt werden, siehe oben)

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.93$ (s, 3 H, CH_3 -20.); 3.62 (d, 1 H, $^3J = 5.1$ Hz, CH -3); 3.23 (d, 1 H, $^3J = 5.1$ Hz, CH -16); 2.63 (s, 3 H, N- CH_3 -15); 0.8-2.1 (m, 18 Menthylprotonen).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.19$ (s, C-17); 167.88 (s, C-2); 160.51 (s, C-18); 85.26 (s, C-5); 53.28 (d, C-3), 49.36 (d, C-16); 46.35 (d, C-6); 43.23 (t, C-10); 40.76 (q, C-20); 34.67 (t, C-8); 28.56 (d, C-9); 25.13 (q, C-15); 24.35 (d, C-12); 24.24 (q, C-11); 21.96 (q, C-13/14); 21.69 (t, C-7); 18.01 (q, C-13/14).

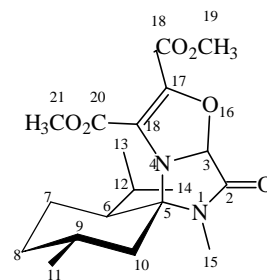
**(3a*S*,1*S*)-1-((2*S*,5'*R*)-2'-Isopropyl-5'-methylcyclohexyliden)-5,6-dicarboxymethyl-2-methyl-1,2,3,3a-tetrahydroimidazo[5,1-b]isoxazol-3-on
(20)**

238 mg (1 mmol) Nitron und 0.37 ml (3 mmol) Acetylendicarbonsäuremethylester werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, das neben dem Produkt noch überschüssigen Acetylendicarbonsäuremethylester enthält. Eine säulenchromatographische oder destillative Trennung ist jedoch nicht möglich, da das gebildete Produkt unter diesen Bedingungen nicht stabil ist.

Ausbeute: (konnte nicht bestimmt werden)

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.59$ (s, 1 H, CH -3); 3.74 (s, 3 H, CH_3 -19/21); 3.73 (s, 3 H, CH_3 -19/21.); 2.76 (s, 3 H, N- CH_3 -15); 0.8-1.8 (m, 18 Menthylprotonen) darin 0.86 (d, 3

H, $^3J = 6.8$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-11/13/14}$); 0.80 (d, 3 H, $^3J = 5.8$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-11/13/14}$); 0.78 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, $\underline{\text{CH}}_3\text{-11/13/14}$).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.36$ (s, C-2); 163.08 (s, C-19/21); 161.77 (s, C-19/21); 145.24 (s, C-17); 124.00 (s, C-18); 96.33 (d, C-3), 92.78 (s, C-5); 53.15 (q, C 22/23); 52.37 (q, C 22/23); 47.09 (d, C-6); 40.04 (t, C-10); 34.14 (t; C-8); 28.65 (d, C-9); 26.05 (q, C-15); 24.65 (d, C-12); 23.78 (q, C-11); 21.92 (q, C-13/14); 20.71 (t, C-7); 17.27 (q, C-13/14).

4,4'-Bitolyl (21 a)

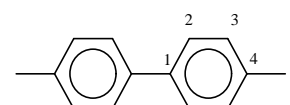
Fällt als Nebenprodukt der Darstellung von **801** an.

Ausbeute: 11 % (Die Ausbeute hängt jedoch stark von der eingesetzten Menge überschüssigem Arylhalogenid ab.)

Rf: 0.75 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu} * \text{cm} = 3040$ (CH, arom.); 2940 (CH, aliph.); 815 (CH- out of plane). Weitere intensive Banden: 1510; 1125, 845.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.62$ (d, 4 H, $^3J = 8.0$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-3/3'}/3''/3'''$); 7.36 (d, 4 H, $^3J = 8.0$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{-2/2'}/2''/2'''$); 2.52 (s, 6 H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-5/5'}$).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 138.30$ (s, C-4/4'); 136.94 (s, C-1/1'); 129.40 (d, C-3/3'}/3''/3'''), 126.94 (d, C-2/2'}/2''/2'''), 21.01 (q, C-5/5').

MS (EI, 70eV): $m/z = 182$ (100 %, M^+); 167 (35 %, $M^+ - \text{CH}_3$); 154 (9 %, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_3$); 91 (8 %, C_7H_7); 57 (18 %); 41 (17 %).

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}$ $M_m = 182.26 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 92.3 %	H = 7.7 %
gefunden:	C = 92.0 %	H = 7.8 %

4,4'-Bi-(trifluormethylphenyl) (21 b)

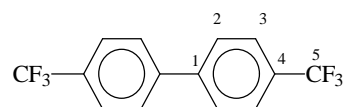
Fällt als Nebenprodukt der Darstellung von **8l** an.

Ausbeute: 7 % (Die Ausbeute hängt jedoch stark von der eingesetzten Menge überschüssigem Arylhalogenid ab.)

Rf: 0.71 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu} \cdot \text{cm} = 830$ (CH- out of plane). Weitere intensive Banden: 1325; 1170, 1130; 1070.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{-}7.76$ (m, 8 H, CH -arom.).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.28$ (s, C-1/1'); 130.36 (q, $^2J = 32.8 \text{ Hz}$, C-4/4'); 127.64 (d, C-3/3'/3''/3'''), 126.00 (d, C-2/2'/2''/2'''), 124.1 (q, $^1J = 271.8 \text{ Hz}$, C-5/5').

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.95$ (s, 6 F, CF_3 -5/5').

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6$ $M_m = 290.20 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 57.9 %	H = 2.8 %
gefunden:	C = 58.6 %	H = 3.1 %

**1,4-Bis-2`-((5`S,6`S,9`R)-6`-isopropyl-4`,9`-dimethyl-1`,4`-diazaspiro[4,5]-
dec-1`-en-3`-on-1`-oxid)-benzol (22)**

Nebenprodukt der Darstellung von **8 u**. Nach säulenchromatographischer Trennung werden 150 mg eines farblosen Feststoffes isoliert.

Ausbeute: 26 %

Rf: 0.48 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3060 (CH, arom.); 2950, 2920, 2860 (CH, aliph.); 1695 (C=O, Lactam); 1540 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1540; 1470; 850; 790.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 8.90 (s, 4H, CH-arom.); 3.01 (s, 3 H, N-CH₃-15); 2.72-2.77 (m, 1 H, CH-9); 2.36-2.43 (m, 1 H, CH_a-7); 2.02 (m, 1 H, ³J = 12.4 Hz, CH_e-8); 1.57-1.86 (m, 5 H, CH-12, CH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10); 0.9-1.00 (m, 1 H, CH_a-8, verdeckt); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 7.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.67 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 162.85 (s, C-3); 130.73 (s, C-16); 128.02 (d, C-17/17'/17''/17'''); 127.08 (s, C-2); 89.05 (s, C-5); 46.82 (d, C-6); 42.98 (t, C-10); 34.02 (t, C-8); 26.98 (d, C-9); 24.81 (q, C-15); 24.37 (d, C-12); 23.54 (q, C-11); 22.09 (q, C-13/14); 19.80 (t, C-7); 16.52 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 550 (5 %, M⁺); 533 (20 %, M⁺ -OH); 517 (23 %, M⁺ -O₂H); 465 (3 %, M⁺ -C₆H₁₃); 449 (3 %, M⁺ -C₇H₁₅); 407 (4 %, C₈H₁₅O₂), 109 (19 %); 96 (9 %); 82 (34 %); 69 (33 %); 55 (41 %); 41 (100 %).

**(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4,5]-
decan-2-on (24 e)**

250 mg (0.8 mmol) des disubstituierten MMI-Nitrons **8e** werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 50 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichten Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 210 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 89 %

Rf: 0.43 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod, Molybdätophosphorsäure

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 3250-3550 (NH); 3060 (C-H, arom.); 2950, 2920, 2860 (CH, aliph.); 1900 (C=O, Lactam); 1600 (C=C, arom.). Weitere intensive Banden: 1445; 1420; 1400; 1320; 985; 690.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.27-7.43 (m, 5 H, CH-arom.); 4.59 (s, 1 H, CH-3); 2.79 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.30 (s, 1 H, N-H breit); 1.90-1.97 (m, 1 H, CH-9); 1.24-1.81 (m, 7 H, CH_e-8, CH_aH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10, CH-12); 0.87-1.02 (m, 1 H, CH_a-8 verdeckt); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

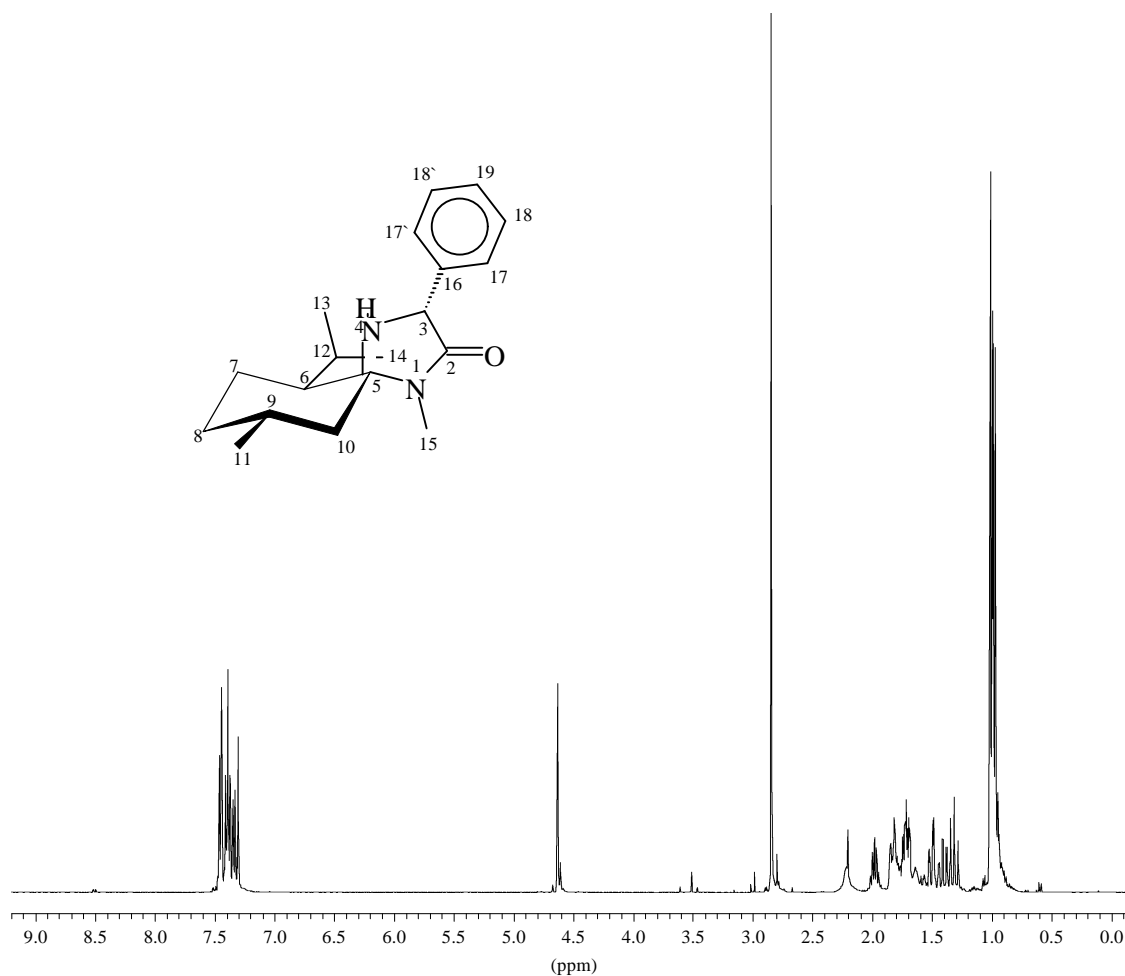


Abb. V-19: ^1H -NMR-Spektrum von **24 e**.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.42 (s, C-2); 138.59 (s, C-16); 128.24 (d, C-18/18'); 127.85 (d, C-17/17'); 127.63 (d, C-19); 80.37 (s, C-5); 61.49 (d, C-3); 46.43 (d, C-6); 42.09 (t, C-10); 34.14 (t, C-8); 29.66 (d, C-9); 25.12 (q, C-15); 24.39 (d, C-12); 23.69 (q, C-11); 22.17 (t, C-7); 21.78 (q, C-13/14); 18.95 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 300 (57 %, M^+); 285 (18 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 257 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 243 (20 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 229 (11 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$); 215 (83 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 201 (6 %, C_7H_{15}); 188 (15 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 110 (3 %); 78 (89 %); 63 (100 %).

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)- 3-(*p*-Fluorphenyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (24 f)

250 mg (0.75 mmol) des substituierten MMI-Nitrons **8f** werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 50 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 220 mg eines farblosen Öls. (Nach längerem Stehen bei RT kristallisiert aus dem Öl ein farbloser Feststoff aus.)

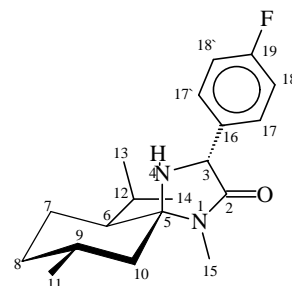
Ausbeute: 92 %

Rf: 0.41 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod, Molybdatophosphorsäure

Schmp.: 123 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * cm = 3350, 3250-3550 (NH); 2940, 2900, 2860 (CH, aliph); 1685 (C=O, Lactam); 1600 (C=C, arom.). Weitere intensive Banden: 1505; 1400; 1215; 875.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (dd, 2 H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HF} = 5.4 Hz, CH-17/17'); 7.05 (dd, 2 H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HF} = 8.7 Hz, CH-18/18'); 4.62 (s, 1 H, CH-3); 2.81 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.22 (s, 1 H, N-H breit); 1.82-1.93 (m, 1 H, CH-9); 1.27-1.83 (m, 7 H, CH_e-8, CH_aH_e-7, CH-6, CH_aH_e-10, CH-12); 0.89-1.04 (m, 1 H, CH_a-8 verdeckt); 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.98 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 172.05 (s, C-2); 162.40 (d, ¹J_{CF} = 245.6 Hz, C-19); 134.64 (d, ⁴J_{CF} = 3.0 Hz, C-16); 129.54 (dd, ³J_{CF} = 8.1 Hz, C-17/17'); 115.20 (d, ²J_{CF} = 21.4

Hz, C-18/18`); 80.37 (s, C-5); 60.76 (d, C-3); 46.60 (d, C-6); 42.30 (t, C-10); 34.26 (t; C-8); 29.58 (d, C-9); 25.23 (q, C-15); 24.64 (d, C-12); 23.85 (q, C-11); 22.34 (t, C-7); 21.93 (q, C-13/14); 19.07 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -115.28$ (tt, 1 F, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, CF-19).

MS (EI, 70eV): $m/z = 318$ (85 %, M^+); 303 (29 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 275 (12 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 261 (43 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 247 (18 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$); 223 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 221 (20 %, C_7H_{13}); 206 (14 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 109 (7 %); 82 (25 %); 68 (10 %); 55 (24 %); 45 (25 %).

(3R,5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-perfluorooctyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (24 Rf4)

650 mg (1 mmol) **8 Rf4** werden in 20 ml Ethanol gelöst und bei 0 °C mit 511 mg (13.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Unter Rühren erwärmt man langsam auf RT. Nach 12 h Rühren bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Rückstand wird in 50 ml Essigester aufgenommen und dreimal mit ca. 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Nach säulenchromatographischer Reinigung isoliert man 190 mg eines farblosen Öls.

Ausbeute: 30 %

Rf: 0.38 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Ninhydrin

IR (Film): $\tilde{\nu}$ * $\text{cm} = 3360, 3250-3600$ (NH); 2960, 2930, 2875 (CH, aliphatic); 1710 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1425; 1240; 1210; 1150.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.30$ (ddd, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, CH-3); 2.78 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.14 (d, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, N-H); 1.2-1.9 (m, 8 H, CH-9, CH_e-8, CH_aCH_e-7, CH-6, CH_aCH_e-10, CH-12); 0.80-1.00 (m, 1 H, CH_a-8 verdeckt); 0.96 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz; CH₃-11/13/14); 0.89 (d, 6 H, $^3J = 7.0$ Hz, 2 * CH₃-11/13/14).

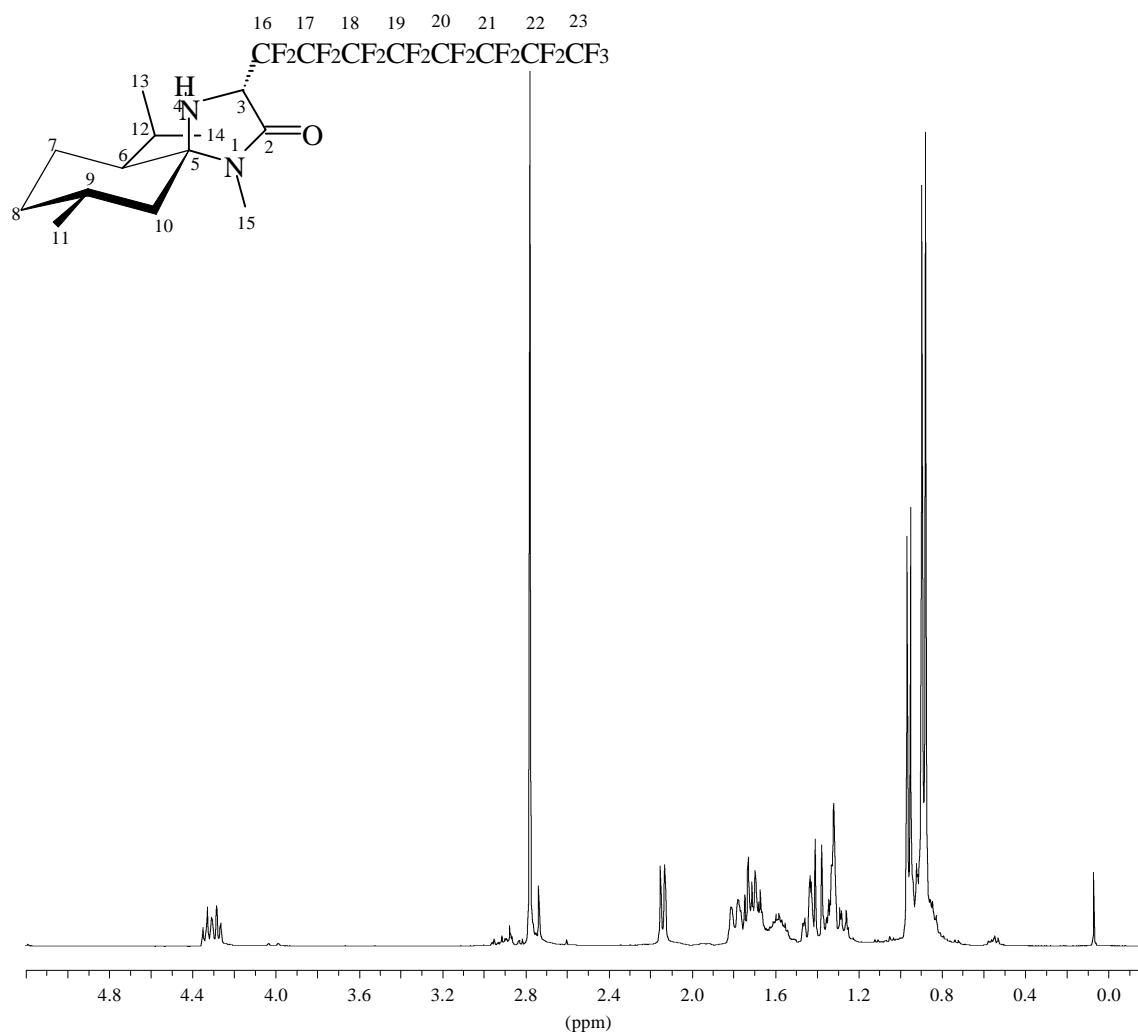


Abb. V-20: ¹H-NMR-Spektrum von **24 Rf4**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 164.31 (s, C-2); 115-120 (m, C-16/17/18/19/20/21/22/23); 80.22 (s, C-5); 57.82 (dt, ³J_{HF} = 25.2 Hz, C-3); 46.89 (d, C-6); 44.16 (t, C-10); 34.11 (t, C-8); 30.10 (d, C-9); 25.25 (q, C-15); 24.39 (d, C-12); 23.74 (q, C-11); 22.14 (t, C-7); 21.88 (q, C-13/14); 18.08 (q, C-13/14).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, CDCl₃): δ = - 81.35 (t, 3 F, ³J = 10.0 Hz, CF₃-23); - 119.00 (dm, 1 F, ²J = 285 Hz, C_FA_FB-16); - 122.21 (dm, 1 F, ²J = 285 Hz, C_FA_FB-16); - 120.59, - 122.31, - 122.31, - 122.31, - 123.16, - 126.58 (6 * m, 2 F, CF₂-17/18/19/20/21/22).

MS (EI, 70eV): m/z = 642 (29 %, M⁺); 626 (21 %, M⁺ -CH₄); 585 (40 %, M⁺ -C₄H₁₁); 570 (22 %); 556 (100 %, M⁺ -C₆H₁₂); 531 (12 %, M⁺ -C₈H₁₅); 111 (21 %); 82 (25 %); 69 (44 %); 58 (47 %).

46.78 (t, C-10); 34.35 (t; C-8); 28.89 (d, C-9); 25.51 (q, C-15); 24.69 (d, C-12); 23.89 (q, C-11); 22.44 (t, C-7); 21.95 (q, C-13/14); 18.70 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -134.75$ (ddm, 2 F, $^3J_{\text{FF}} = 20.6$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.4$ Hz, CF-18/18'); -162.73 (tt, 1 F, $^3J_{\text{FF}} = 20.6$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 6.7$ Hz, CF-19).

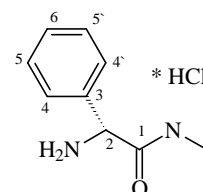
MS (EI, 70eV): $m/z = 354$ (74 %, M^+); 339 (51 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 311 (29 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 297 (50 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 283 (26 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$); 267 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{15}$); 255 (21 %, C_7H_{15}); 242 (57 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 110 (11 %); 82 (66 %); 69 (27 %); 55 (31 %); 41 (53 %).

***D*-Phenylglycin-methylamid Hydrochlorid (25 e)**

250 mg (0.8 mmol) des substituierten MMI-Nitrons **8e** werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 100 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 63 %

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.51-7.55$ (m, 2 H, CH-4/4'); 7.47-7.49 (m, 3 H, CH-C6/5/5'); 4.97 (s, 1 H, CH-2); 2.76 (s, 3 H, N-CH_3 -7).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 169.35$ (s, C-1); 134.58 (s, C-3); 131.05 (d, C-6); 130.48 (d, C-5); 129.16 (d, C-4); 57.91 (d, C-2); 26.54 (q, C-7).

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode A: Chirale Gaschromatographie: 95.9 % ee

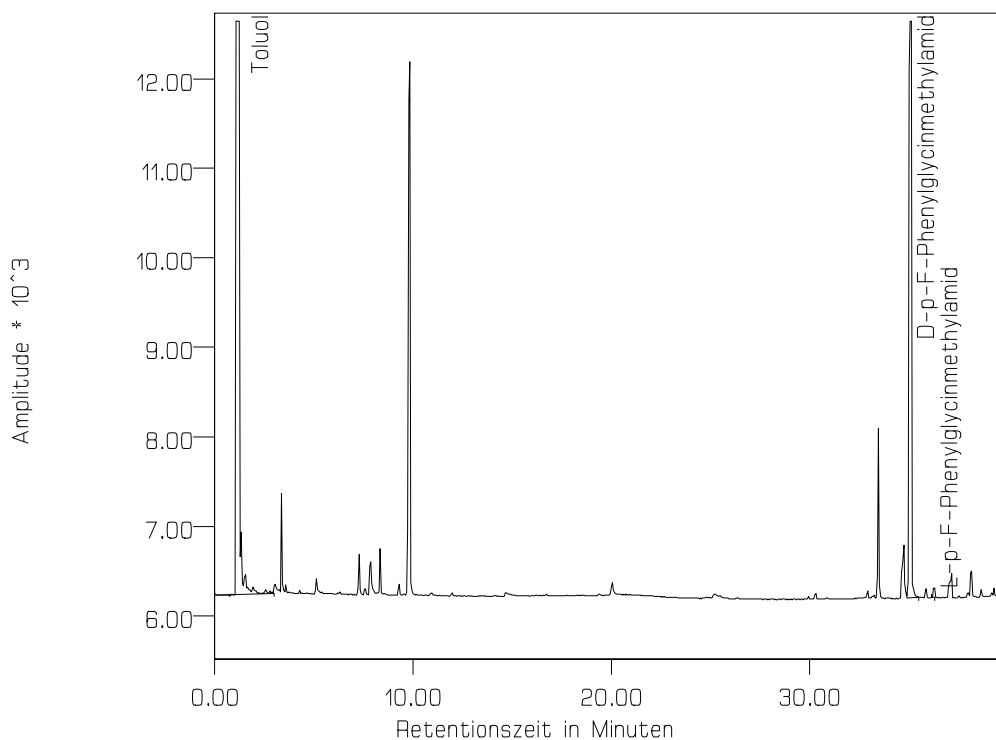


Abb. V-21: Bestimmung des ee-Wertes von **25 e** mittels chiraler GC.

Methode C: OPA-Verfahren: > 95 % ee

***L*-Phenylglycin-methyamid Hydrochlorid (*ent*-**25 e**)**

Durchführung siehe enantiomeres Produkt **25 e**.

Ausbeute: 75 %

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode A: Chirale Gaschromatographie: 96.7 % ee

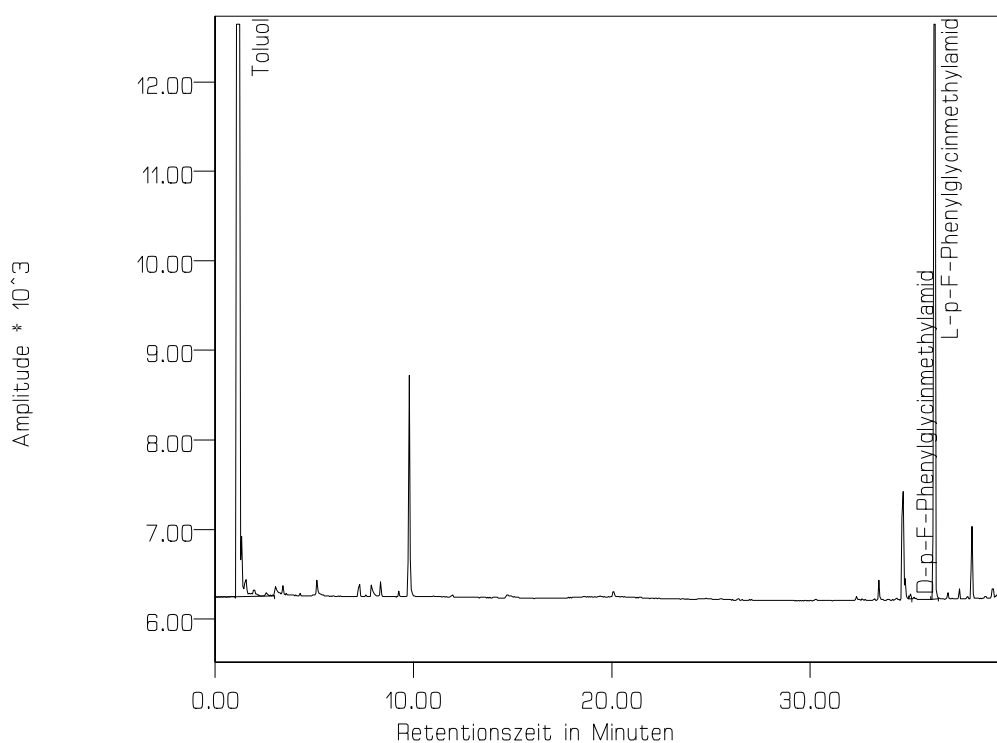


Abb. V-22: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-**25 e** mittels chiraler GC.

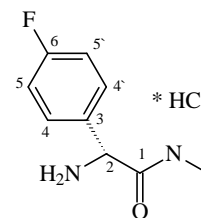
Methode C: OPA-Verfahren: 96.8 % ee

***D*-p-Fluorphenylglycin-methylamid Hydrochlorid (**25 f**)**

250 mg (0.75 mmol) des substituierten MMI-Nitrons **8f** werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 130 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 80 %

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.58$ (dd, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.2$ Hz, CH-4/4'); 7.21 (dd, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, CH-5/5'); 5.02 (s, 1 H, CH-2); 2.76 (s, 3 H, N-CH_3 -7).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 169.21$ (s, C-1); 164.96 (d, $^1J_{\text{CF}} = 248.8$ Hz, C-6); 131.60 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$ Hz, C-4); 130.67 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, C-3); 117.29 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 22.3$ Hz, C-5); 57.11 (d, C-2); 26.57 (q, C-7).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CD_3OD): $\delta = -113.50$ (tt, 1 F, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.1$ Hz, CF-19).

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode A: Chirale Gaschromatographie: 98.5 % ee

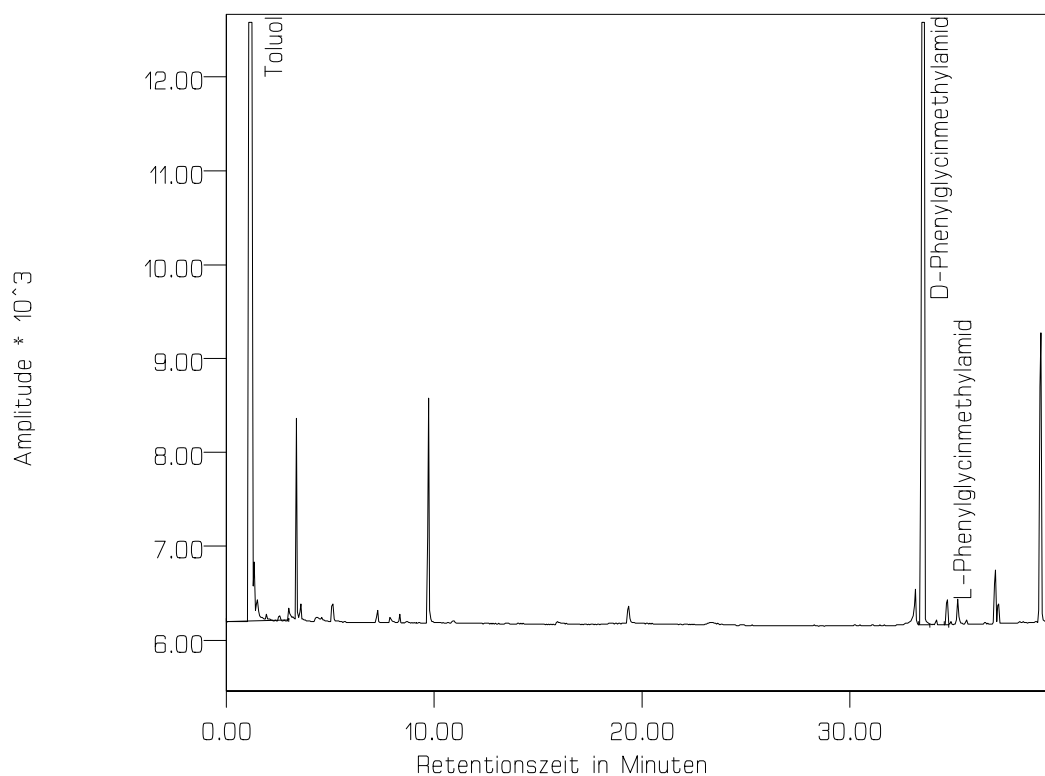


Abb. V-23: Bestimmung des ee-Wertes von **25 f** mittels chiraler GC.

***L*-p-Fluorphenylglycin-methylamid Hydrochlorid (*ent*-25 f)**

Durchführung siehe enantiomeres Produkt **25 e**.

Ausbeute: 85 %

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode A: Chirale Gaschromatographie: 98.0 % ee

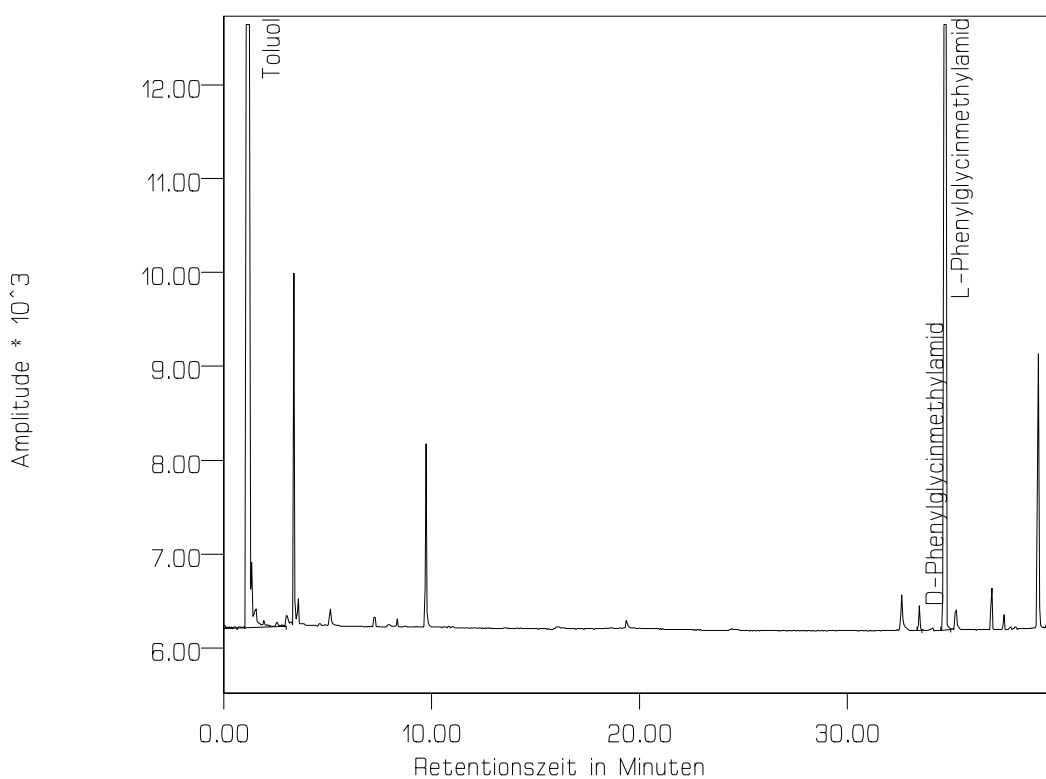


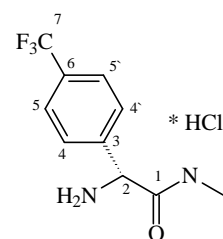
Abb. V-24: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-25 f mittels chiraler GC.

***D*-p-Trifluormethylphenylglycin-methylamid Hydrochlorid (25 l)**

250 mg (0.65 mmol) des substituierten MMI-Nitrons **ent-8l** werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 140 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 81 %

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, D_2O): $\delta = 7.83$ (d, 2 H, $^3J = 8.2$ Hz, CH-5/5'); 7.68 (d, 2 H, $^3J = 8.2$ Hz, CH-4/4'); 5.22 (s, 1 H, CH-2); 2.74 (s, 3 H, N-CH_3 -8).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 170.42$ (s, C-1); 138.22 (s, C-3); 133.75 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.7$ Hz, C-6); 130.88 (d, C-3); 128.83 (qd, $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Hz, C-5/5'); 125.99 (q, C-7); 58.35 (d, C-2); 28.35 (q, C-8).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, D_2O): $\delta = -63.09$ (s, 3 F, CF_3 -19).

D-p-Tolylglycin-methylamid Hydrochlorid (25 o1)

250 mg (0.75 mmol) des substituierten MMI-Nitrons **8o1** werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 145 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 91 %

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C: OPA-Verfahren: > 95 % ee

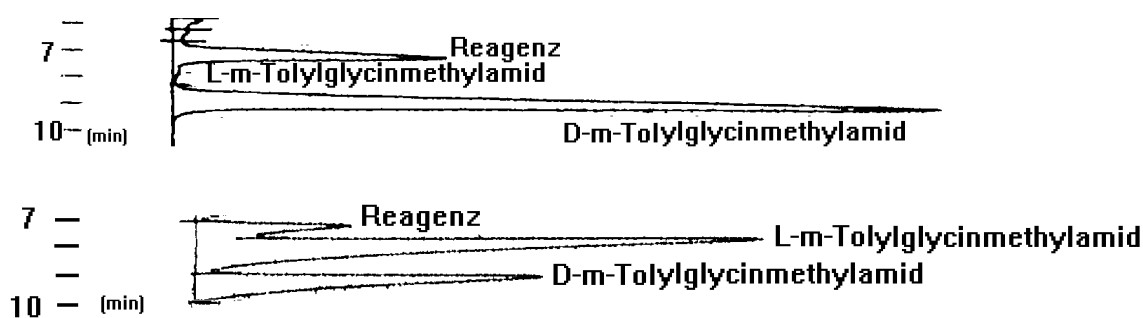


Abb. V-25: Bestimmung des ee-Wertes von **25 o1** mittels der OPA-Methode. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

***L*-p-Tolylglycin-methylamid Hydrochlorid (*ent*-25 o1)**

Durchführung siehe enantiomeres Produkt **25 o1**.

Ausbeute: 85 %

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C: OPA-Verfahren: > 95 % ee

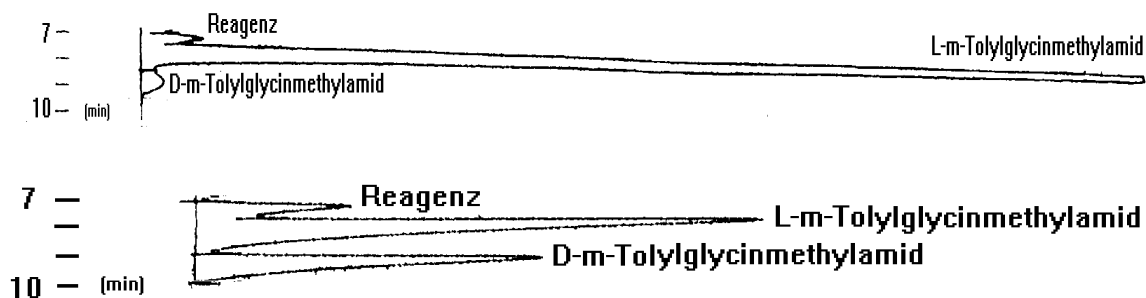


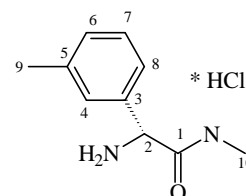
Abb. V-26: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-25 o1 mittels der OPA-Methode. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

***D*-m-Tolylglycin-methylamid Hydrochlorid (25 o2)**

250 mg (0.75 mmol) des substituierten MMI-Nitrons **8o2** werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 12 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 127 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 79 %

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 7.26-7.52 (m, 2 H, CH-arom.); 5.06 (s, 1 H, CH-2); 2.72 (s, 3 H, N-CH₃-10); 5.06 (s, 1 H, CH-2); 2.35 (s, 3 H, CH₃-9).



¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 171.21 (s, C-1); 142.32 (s, C-3); 134.33 (s, C-5); 133.20 (d, C-4); 131.81 (d, C-7); 130.50 (d, C-6); 127.13 (d, C-8); 58.86 (d, C-2); 28.28 (q, C-10); 22.66 (q, C-9).

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C: OPA-Verfahren: > 95 % ee

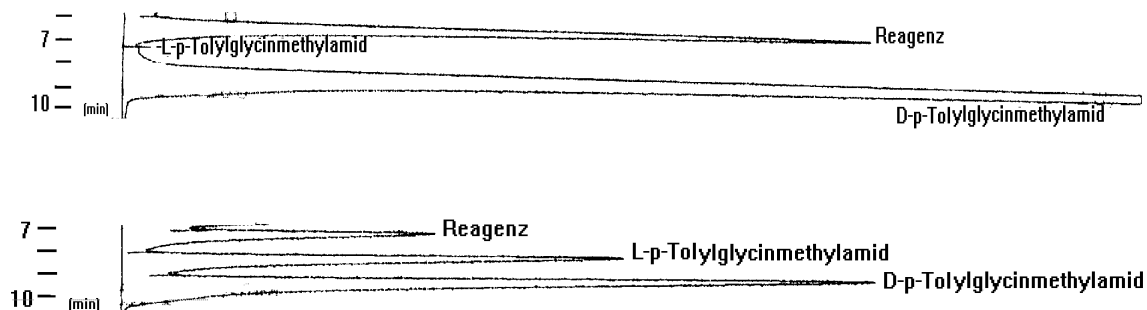


Abb. V-27: Bestimmung des ee-Wertes von **25 o2** mittels der OPA-Methode. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

L-o-Tolylglycin-methylamid Hydrochlorid (ent-25 o2)

Durchführung siehe enantiomeres Produkt **25 e**.

Ausbeute: 85 %

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C: OPA-Verfahren: > 95 % ee

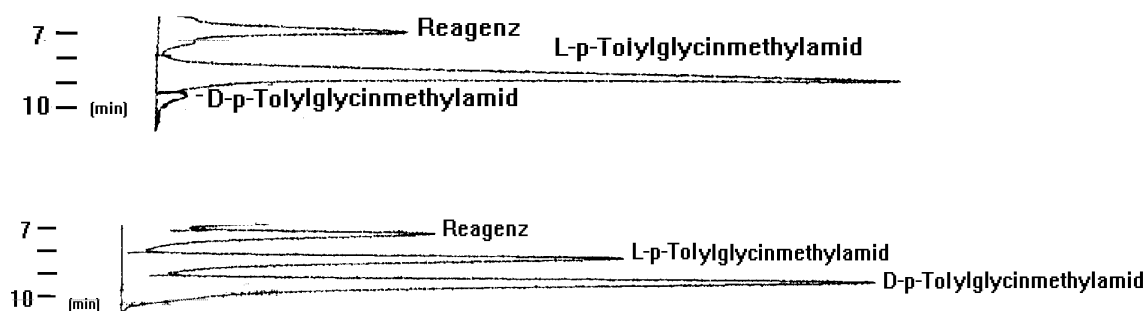


Abb. V-28: Bestimmung des ee-Wertes von **ent-25 o2** mittels der OPA-Methode. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

D-Phenylglycin-Hydrochlorid (26 e)

100 mg D-Phenylglycinmethylamid Hydrochlorid werden in 10 ml konz. Salzsäure gelöst und 36 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Salzsäure im Vakuum abgezogen und man erhält eine Mischung aus Phenylglycin-Hydrochlorid und Methylamin-Hydrochlorid, welche direkt zur Bestimmung des ee-Wertes genutzt wurde.

(Zum reinen Phenylglycin kann man prinzipiell durch den Einsatz von sauren Ionentauscher gelangen.)

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode A. Chirale Gaschromatographie: 63.7 % ee.

Methode C: OPA-Verfahren: 64.6 % ee.

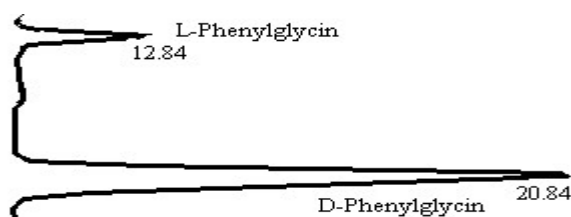


Abb. V-29: Bestimmung des ee-Wertes von **26e** mittels der OPA-Methode: Chromatogramm der Aminosäure **26 e**.

L-Phenylglycin- Hydrochlorid (ent-26 e)

Durchführung siehe enantiomeres Produkt **26 e**.

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode A. Chirale Gaschromatographie: 75.6 % ee.

Methode C: OPA-Verfahren: 77.8 % ee.

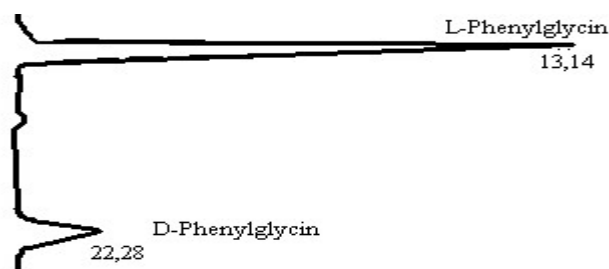


Abb. V-30: Bestimmung des ee-Wertes von *ent-26e* mittels der OPA-Methode: Chromatogramm der Aminosäure *ent-26e*

**(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-(p-Fluorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-
1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (27 f)**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 500 mg (1.5 mmol) **8f** in ca. 10 ml Toluol gelöst und mit 3 äq. Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in THF) unter Schutzgas bei 0 °C versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C werden 20 ml gesättigte NH₄Cl zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit ca. 20 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält als Produkt einen farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 420 mg.

Ausbeute: 80 %

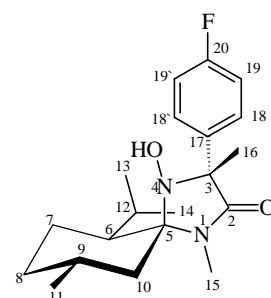
Rf: 0.74 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod

Schmp.: 218 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -56.2^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3490 (OH); 2960, 2940, 2870 (CH, aliph.); 1690 (C=O, Lactam); 1605 (C=C-arom.); Weitere intensive Banden: 1510; 1425, 1230; 1160; 825.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (dd, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, CH-18/18'); 7.03 (dd, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, CH-19/19'); 4.52 (s, 1 H, N-OH); 2.80 (s, 3 H, $\text{N-CH}_3\text{-C15}$); 2.39-2.45 (m, 1 H, CH-9); 2.18-2.24 (m, 1 H, $\text{CH}_e\text{-10}$); 1.89-1.93 (m, 1 H, $\text{CH}_e\text{-8}$); 1.82 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-16}$); 1.30-1.82 (m, 6 H, CH-6 , $\text{CH}_a\text{H}_e\text{-7}$, $\text{CH}_a\text{-8}$, $\text{CH}_a\text{-10}$, CH-12); 0.96 (d, 3 H, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-11/13/14}$); 0.92 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_3\text{-11/13/14}$); 0.89 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-11/13/14}$).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.30$ (s, C-2); 161.97 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.0$ Hz, C-20); 138.91 (s, C-17); 128.35 (dd, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz, C-18/18'); 114.63 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.3$ Hz, C-19/19'); 84.25 (s, C-5); 69.41 (d, C-3); 48.08 (d, C-6); 40.82 (t, C-10); 34.69 (t, C-8); 30.04 (d, C-9); 25.15 (q, C-15); 24.72 (d, C-12); 23.46 (q, C-11); 23.09 (q, 23.09); 22.75 (t, C-7); 20.25 (q, C-13/14); 18.88 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -116.63$ (tt, 1 F, $^3J_{\text{HF}} = 8.6$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.4$ Hz, CF-19).

MS (EI, 70eV): $m/z = 348$ (34 %, M^+); 330 (7 %, $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$); 305 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 291 (7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 278 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$); 263 (69 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 245 (16 %, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}$); 236 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 218 (26 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$); 95 (7 %); 82 (15 %); 69 (11 %); 55 (32 %); 41 (22 %).

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$

$\text{Mm} = 348.46$ g/mol

berechnet:	C = 68.9 %	H = 8.4 %	N = 8.0 %
gefunden:	C = 69.7 %	H = 8.6 %	N = 8.0 %

**(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-(p-Fluorphenyl)-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-
1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (*ent*-27 f)**

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **27 f**.

Ausbeute: 82 %

Schmp.: 220 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 48.0^\circ$ (c = 0.7, CHCl₃)

**(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(p-
trifluormethylphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (27 l)**

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 500 mg (1.3 mmol) **8l** in ca. 10 ml Toluol gelöst und mit 3 äq. Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in THF) unter Schutzgas bei 0 °C versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C werden 20 ml gesättigte NH₄Cl zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit ca. 20 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält als Produkt einen farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 430 mg.

Ausbeute: 83 %

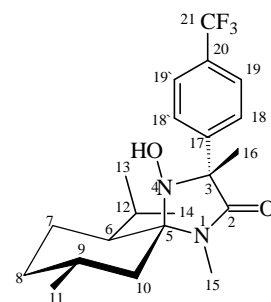
Rf: 0.63 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod

Schmp.: 219 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = - 65.3^\circ$ (c = 0.6, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3400 (OH); 2960, 2930, 2880 (CH, aliph.); 1695 (C=O, Lactam); 1625 (C=C-arom.). Weitere intensive Banden: 1415; 1335; 1165; 1120; 1075; 855.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, 2 H, $^3J = 8.2$ Hz, CH-19/19'); 7.58 (d, 2 H, $^3J = 8.2$ Hz, CH-18/18'); 5.01 (s, 1 H, N-OH breit); 2.77 (s, 3 H, N- CH_3 -C15); 2.38 - 2.45 (m, 1 H, CH-9); 2.18 - 2.23 (m, 1 H, CH_e -10); 1.88 - 1.92 (m, 1 H, CH_e -8); 1.82 (s, 3 H, CH_3 -16); 1.27 - 1.82 (m, 6 H, CH-6 , CH_aH_e -7, CH_a -8, CH_a -10, CH-12); 0.96 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.92 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.91 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.82$ (s, C-2); 147.05 (s, C-17); 127.01 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$ Hz, C-20); 127.01 (d, C-18/18'); 124.76 (qd, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C-19/19'); 124.22 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271.7$ Hz, C-21); 84.57 (s, C-5); 69.68 (d, C-3); 48.05 (d, C-6); 40.92 (t, C-10); 34.66 (t, C-8); 30.06 (d, C-9); 25.26 (q, C-15); 24.69 (d, C-12); 23.46 (q, C-11); 23.05 (q, C-16); 22.72 (t, C-7); 20.57 (q, C-13/14); 18.96 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.94$ (s, 3 F, CF_3 -21).

MS (EI, 70eV): $m/z = 398$ (23 %, M^+); 383 (7 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 355 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 341 (4 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 328 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$); 313 (47 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 297 (8 %, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}$); 286 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 96 (4 %); 82 (15 %); 69 (13 %); 55 (23 %); 41 (17 %).

EA: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$

Mm = 398.46 g/mol

berechnet:	C = 63.3 %	H = 7.3 %	N = 7.0 %
gefunden:	C = 63.2 %	H = 7.2 %	N = 7.2 %

(3S,5S,6R,9S)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(p-trifluormethylphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (*ent*-27 I)

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **27 I**.

Ausbeute: 81 %

Schmp.: 215 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +64.9^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃)

(3R,5R,6S,9R)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(p-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (27 o1)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 500 mg (1.5 mmol) **8o1** in ca 10 ml Toluol gelöst und mit 3 äq. Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in THF) unter Schutzgas bei 0 °C versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C werden 20 ml gesättigte NH₄Cl zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit ca. 20 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält als Produkt einen farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 440 mg.

Ausbeute: 84 %

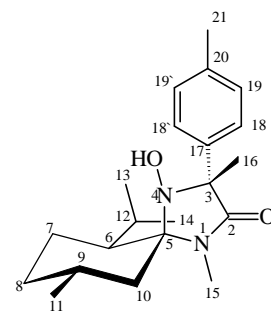
Rf: 0.61 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Schmp.: 212 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -56.8^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3400 (OH); 3010 (CH, arom.); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph); 1695 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1515; 1450; 1430; 1410; 1370; 815.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, 2 H, ³J = 7.8 Hz, CH-19/19'); 7.16 (d, 2 H, ³J = 7.8 Hz, CH-18/18'); 4.80 (s, 1 H, N-OH breit); 2.78 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.37 (s, 3 H, CH₃-21); 2.32-2.46 (m, 1 H, CH-9); 2.21-2.25 (m, 1 H, CH_e-10); 1.88-1.93 (m, 1 H, CH_e-8); 1.82 (s, 3 H, CH₃-16); 1.29-1.84 (m, 6 H, CH-6, CH_aH_e-7, CH_a-8, CH_a-10, CH-12); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.49 (s, C-2); 139.99 (s, C-17); 136.22 (s, C-20); 128.32 (d, C-19/19'); 126.38 (d, C-18/18'); 83.90 (s, C-5); 69.35 (d, C-3); 47.92 (d, C-6); 40.65 (t, C-10); 34.55 (t, C-8); 29.76 (d, C-9); 24.89 (q, C-15); 24.43 (d, C-12); 23.30 (q, C-11); 22.92 (q, C-16); 22.47 (t, C-7); 20.70 (q, C-13/14); 20.00 (q, C-21); 18.80 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 344 (35 %, M^+); 330 (14 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2$); 301 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 287 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 274 (8 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$); 259 (47 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 245 (16 %, $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{O}$); 232 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 218 (27 %, $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{18}$); 91 (9 %); 82 (10 %); 69 (12 %); 55 (16 %); 41 (14 %).

EA: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 344.49 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 73.2 %	H = 8.1 %	N = 9.4 %
gefunden:	C = 74.0 %	H = 7.9 %	N = 9.6 %

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(*p*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (*ent*-27 o1)

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **27 I**.

Ausbeute: 84 %

(3R,5R,6S,9R)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(m-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (27 o2)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 500 mg (1.5 mmol) **8o2** in ca. 10 ml Toluol gelöst und mit 3 äq. Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in THF) unter Schutzgas bei 0 °C versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C werden 20 ml gesättigte NH₄Cl zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit ca. 20 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält als Produkt einen farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 420 mg.

Ausbeute: 80 %

Rf: 0.61 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Schmp.: 218 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -58.1^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3420 (OH); 3010 (CH, arom.); 2970, 2940, 2880 (CH, aliph); 1695 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1415; 710.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 (m, 1 H, CH-18); 7.39 (dm, 1 H, ³J = 8.0 Hz, CH-22); 7.24 (ddm, 1 H, CH-21); 7.10 (dm, 1 H, ³J = 7.5 Hz, CH-20); 4.62 (s, 1 H, N-OH breit); 2.79 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.38 (s, 3 H, CH₃-21); 2.38-2.46 (m, 1 H, CH-9); 2.20-2.25 (m, 1 H, CH_e-10); 1.88-1.92 (m, 1 H, CH_e-8); 1.83 (s, 3 H, CH₃-16); 1.29-1.81 (m, 6 H, CH-6, CH_aH_e-7, CH_a-8, CH_a-10, CH-12); 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14).

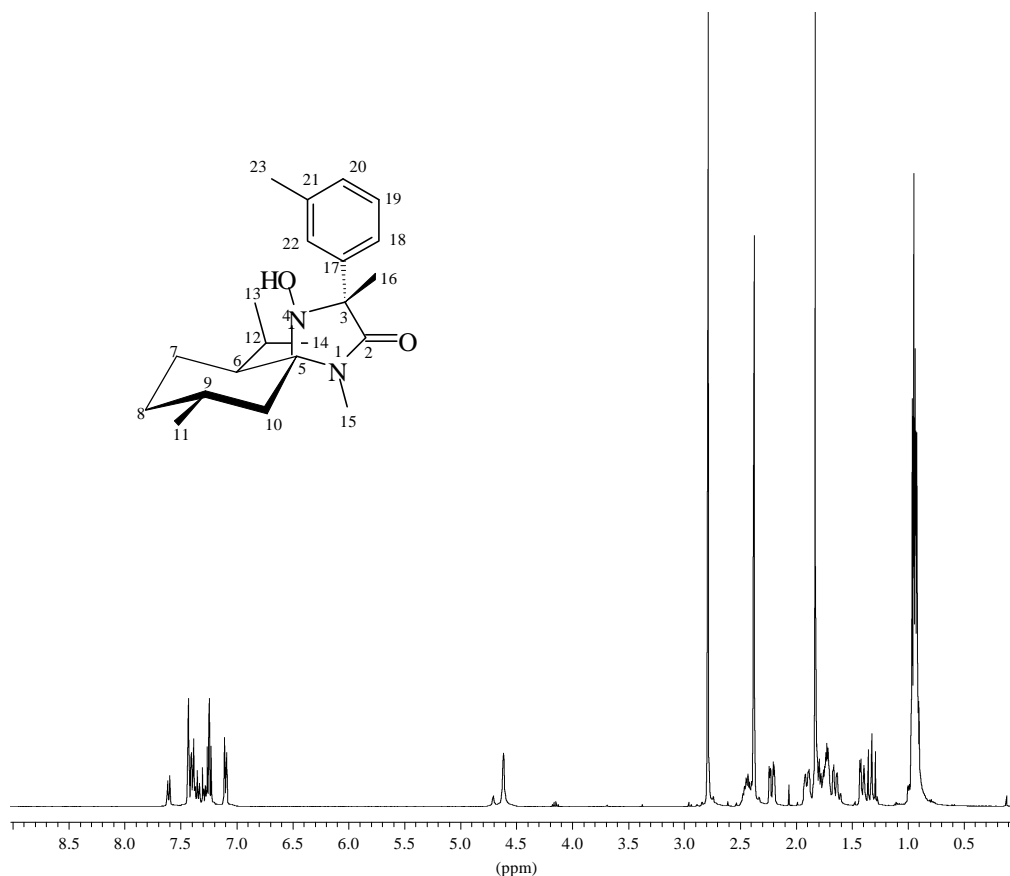


Abb. V-31: ^1H -NMR-Spektrum von **27 o2**.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.49 (s, C-2); 142.96 (s, C-17); 137.31 (s, C-19); 127.76 (d, C-18); 127.46 (d, C-21); 126.61 (d, C-20); 123.72 (d, C-22); 84.09 (s, C-5); 69.71 (d, C-3); 48.15 (d, C-6); 40.83 (t, C-10); 34.73 (t, C-8); 29.97 (d, C-9); 25.08 (q, C-15); 24.61 (d, C-12); 23.49 (q, C-11); 23.10 (q, C-16); 22.65 (t, C-7); 21.49 (q, C-13/14); 20.11 (q, C-21); 19.91 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 344 (56 %, M^+); 330 (12 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_2$); 301 (9 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 274 (6 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$); 259 (36 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 245 (14 %, C_7H_{15}); 232 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 218 (33 %, $\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{18}$); 91 (9 %); 82 (20 %); 69 (16 %); 55 (23 %); 41 (12 %).

EA: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

$\text{Mm} = 344.49 \text{ g/mol}$

berechnet:	C = 73.2 %	H = 8.1 %	N = 9.4 %
gefunden:	C = 73.2 %	H = 8.0 %	N = 9.3 %

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(*m*-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (*ent*-27 o2)

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **27 o2**.

Ausbeute: 73 %

Schmp.: 217 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -58.4^\circ$ ($c = 0.7$, CHCl₃)

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-perfluorocyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (27 Rf4)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 500 mg (0.76 mmol) **8 Rf4** in ca. 10 ml Toluol gelöst und mit 3 äq. Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in THF) unter Schutzgas bei 0 °C versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C werden 20 ml gesättigte NH₄Cl zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit ca. 20 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält als Produkt einen rötlichen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 400 mg.

Ausbeute: 79 %

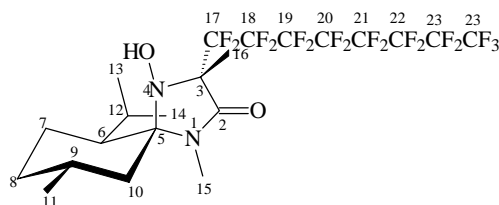
Rf: 0.69 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), Iod

Schmp.: 117 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3200-3550 (OH); 2960, 2930, 2880 (CH, aliphatisch); 1710 (C=O, Lactam).

Weitere intensive Banden: 1460; 1240; 1205; 1145; 810; 735.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.62$ (s, 1 H, N-OH breit); 2.80 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.35-2.39 (m, 1 H, CH-9); 1.92-2.01 (m, 1 H, CH_e-10); 1.78-1.92 (m, 1 H, CH_e-8); 1.75 (s, 3 H, CH₃-16); 1.25-1.75 (m, 6 H, CH-6, CH_aH_e-7, CH_a-8, CH_a-10, CH-12); 0.93 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, CH₃-11/13/14); 0.91 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH₃-11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.1$ (s, C-2); 115-130 (m, C-17/18/19/20/21/22/23/24); 85.13 (s, C-5); 47.92 (d, C-6); 41.57 (t, C-10); 34.52 (t, C-8); 31.78 (q, C-16); 30.12 (d, C-9); 25.47 (q, C-15); 24.03 (d, C-12); 23.47 (q, C-11); 22.98 (t, C-7); 22.42 (q, C-13/14); 18.12 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -81.23$ (t, 3 F, $^3\text{J} = 10.0$ Hz, CF₃-24); -116.55 (dm, 1 F, $^2\text{J} = 290$ Hz, CF_ACF_B-17); -118.36 (dm, 1 F, $^2\text{J} = 290$ Hz, CF_ACF_B-17); -121.74 , -122.03 , -122.21 , -123.05 , -126.46 , -126.50 (6 * m, 2 F, CF₂-18/19/20/21/22/23).

MS (EI, 70eV): $m/z = 672$ (15 %, M⁺); 653 (8 %, M⁺ -F); 639 (6 %, CH₅O); 629 (7 %, M⁺ -C₃H₉); 615 (7 %, M⁺ -C₄H₁₁); 602 (15 %); 587 (65 %, M⁺ -C₆H₁₃); 560 (70 %, M⁺ -C₈H₁₆); 141 (100 %, C₅H₉O₂N); 108 (18 %); 91 (26 %); 79 (19 %); 69 (18 %); 55 (16 %); 41 (11 %).

EA: C₂₁H₂₅N₂O₂F₁₇

Mm = 672.42 g/mol

berechnet:	C = 39.3 %	H = 3.7 %	N = 4.2 %
gefunden:	C = 39.6 %	H = 3.8 %	N = 4.2 %

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(3,4,5-trifluorphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (27 t)

In einem 100 ml Zweihalskolben werden 500 mg (1.4 mmol) **8t** in ca. 10 ml Toluol gelöst und mit 3 äq. Methylmagnesiumbromid (3 molare Lösung in THF) unter Schutzgas bei 0 °C versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C werden 20 ml gesättigte NH₄Cl zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit ca. 20 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man erhält als Produkt einen farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann. Isoliert werden 430 mg.

Ausbeute: 83 %

Rf: 0.69 (Cyclohexan/ Essigester = 1:1), UV, Iod

Schmp.: > 235 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3390 (OH); 3110 (CH, arom.); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph.); 1695 (C=O, Lactam); 1625 (C=C-arom.). Weitere intensive Banden: 1525; 1430; 1340; 1040; 700.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (ddm, 2 H, ³J_{HF} = 9.6 Hz, ⁴J_{HF} = 6.6 Hz, CH-18/18`); 4.41 (s, 1 H, N-OH breit); 2.80 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.35-2.42 (m, 1 H, CH-9); 2.15-2.21 (m, 1 H, CH_e-10); 1.79-1.94 (m, 1 H, CH_e-8); 1.78 (s, 3 H, CH₃-16); 1.27-1.78 (m, 6 H, CH-6, CH_aH_c-7, CH_a-8, CH_a-10, CH-12); 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14); 0.95 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14).

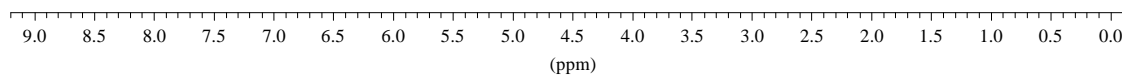
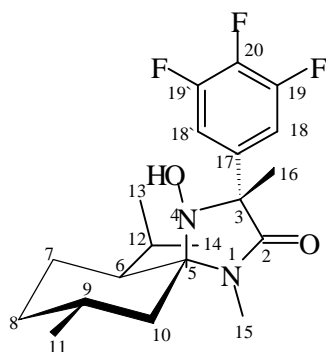


Abb. V-32: ^1H -NMR-Spektrum von **27 t**.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 171.01 (s, C-2); 110.95 (dd, $^2J_{\text{CF}}$ = 22.5 Hz, C-18/18'); 84.59 (s, C-5); 69.17 (d, C-3); 47.95 (d, C-6); 40.88 (t, C-10); 34.57 (t, C-8); 30.13 (d, C-9); 25.34 (q, C-15); 24.70 (d, C-12); 23.45 (q, C-11); 23.06 (q, 23.09); 22.92 (t, C-7); 20.58 (q, C-13/14); 19.03 (q, C-13/14). (Durch die geringe Löslichkeit der Substanz in Chloroform sind die Signale der Kohlenstoffe 17/19/19' und 20 im Spektrum nicht sichtbar.)

^{19}F -NMR (376.5 MHz, CDCl_3): δ = - 135.28 (ddm, 2 F, $^3J_{\text{HF}}$ = 9.6 Hz, $^3J_{\text{FF}}$ = 20.7 Hz, CF -19/19'); - 163.24 (tt, 1 F, $^3J_{\text{HF}}$ = 6.6 Hz, $^3J_{\text{FF}}$ = 20.7 Hz, CF -20).

MS (EI, 70eV): $m/z = 384$ (21 %, M^+); 369 (2 %, $M^+ -CH_3$); 341 (4 %, $M^+ -C_3H_7$); 327 (5 %, $M^+ -C_4H_9$); 299 (38 %, $M^+ -C_6H_{13}$); 272 (100 %, $M^+ -C_8H_{16}$); 149 (20 %); 109 (4 %); 82 (16 %); 69 (16 %); 55 (20 %); 41 (24 %).

EA: $C_{20}H_{27}N_2O_2F_3$ $M_m = 384.44$ g/mol

berechnet:	C = 62.5 %	H = 7.1 %	N = 7.3 %
gefunden:	C = 62.4 %	H = 7.2 %	N = 7.2 %

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(3,4,5-trifluorphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on (*ent*-27 t)

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **27 o2**.

Ausbeute: 83 %

Schmp.: > 235 °C

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(*p*-Fluorphenyl)-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on Hydrochlorid (28 f)

250 mg **27 f** (0.71 mmol) werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 5 d gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 265 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 95 %

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2200-3700; 3380 (NH⁺); 2960, 2940, 2880 (CH, aliph.); 1715 (C=O, Lactam); 1610 (C=C-arom.); 840 (CH- out of plane). Weitere intensive Banden: 1560; 1520; 1410; 1240.

¹H-NMR (400.1 MHz, CDCl₃): δ = 7.98 (dd, 2 H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HF} = 5.0 Hz, CH-18/18'); 7.44 (dd, 2 H, ³J_{HH} = 8.3 Hz,); 2.99 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.29 (s, 3 H, CH₃-16); 0.37-2.29 (m, 18 Menthylprotonen); darin 1.04 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-11/13/14); 0.93 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.39 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14).

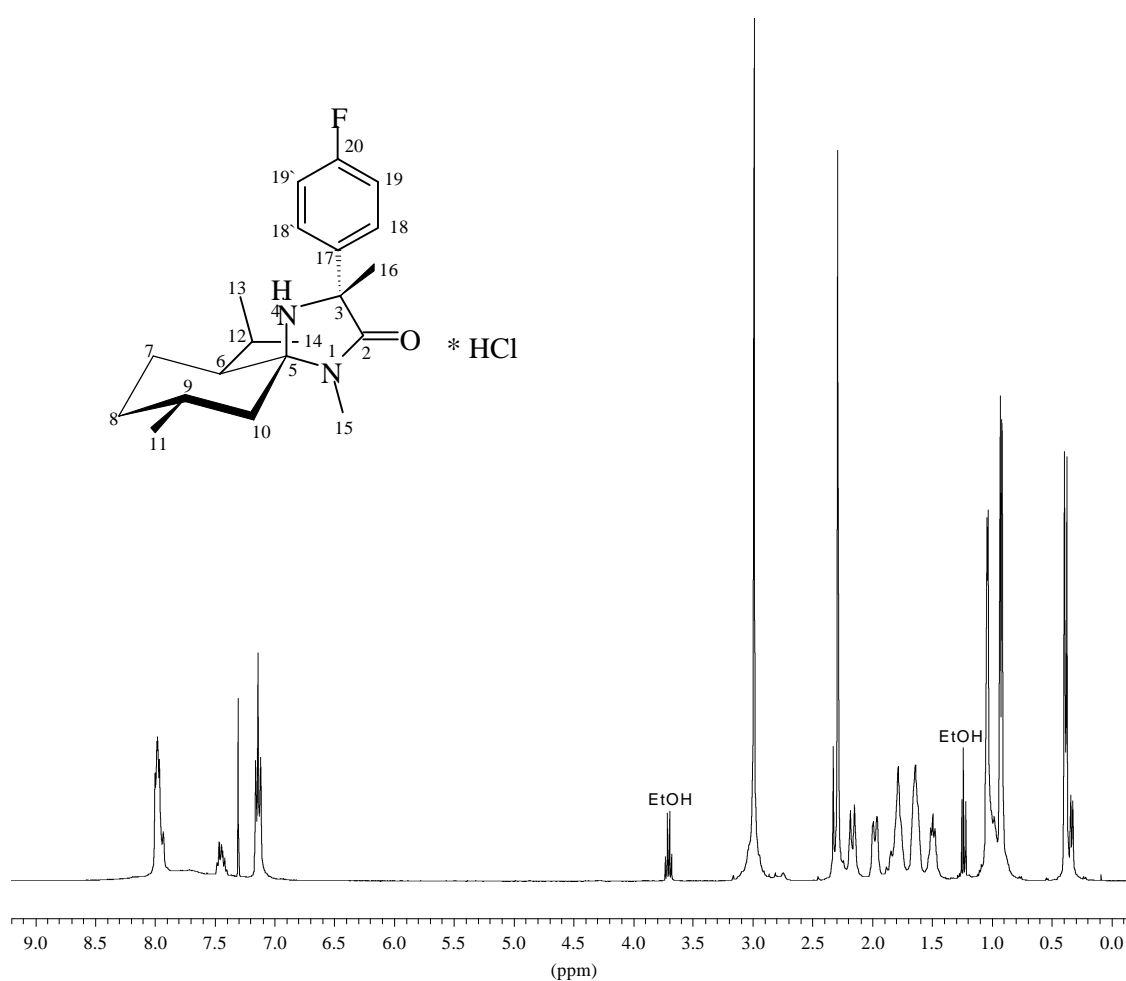


Abb. V-33. ¹H-NMR-Spektrum von **28 f**.

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ = 168.33 (s, C-2); 163.15 (d, ¹J_{CF} = 250.7 Hz, C-20); 133.06 (d, ⁴J_{CF} = 3.1 Hz, C-17); 129.07 (dd, ³J_{CF} = 8.4 Hz, C-18/18'); 116.34 (dd, ²J_{CF} = 21.5 Hz, C-19/19'); 83.80 (s, C-5); 67.79 (d, C-3); 46.54 (d, C-6); 43.18 (t, C-10); 33.66 (t, C-8);

28.00 (d, C-9); 27.45 (q, C-16); 24.26 (q, C-15); 24.15 (d, C-12); 24.04 (q, C-11); 22.03 (t, C-7); 21.63 (q, C-13/14); 18.01 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CDCl_3): $\delta = -111.06$ (tt, 1 F, CF_2 -19 breit).

MS (EI, 70eV): $m/z = 332$ (44 %, M^+); 317 (27 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 289 (10 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 275 (34 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 261 (22 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$); 247 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 229 (25 %); 96 (6 %); 82 (29 %); 68 (10 %); 55 (18 %); 41 (12 %).

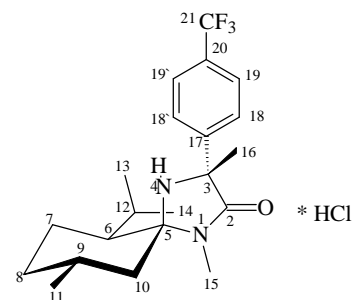
(3R,5R,6S,9R)- 6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(p-trifluormethylphenyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-decan-2-on Hydrochlorid (28 I)

250 mg **27 I** (0.63 mmol) werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 5 d gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 250 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 95 %

IR (KBr): $\tilde{\nu} \text{ * cm} = 3345$ (NH.); 2950, 2920, 2870 (CH, aliphatisch); 1685 (C=O, Lactam); 840 (CH arom.-out of plane). Weitere intensive Banden: 1410, 1325; 1165; 1120; 1070.

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.86$ (d, 2 H, $^3\text{J} = 8.3$ Hz, $\text{CH}_{19/19'}$); 7.59 (d, 2 H, $^3\text{J} = 8.3$ Hz, $\text{CH}_{18/18'}$); 2.83 (s, 3 H, N- CH_3 -C15); 1.70 (s, 3 H, CH_3 -16); 0.45-2.00 (m, 18-Menthylprotonen); darin 0.97 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.76 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, CH_3 -11/13/14); 0.46 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 175.02$ (s, C-2); 149.73 (s, C-17); 133.1 (q, C-20); 126.82 (d, C-18/18'); 125.71 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271.1$ Hz, C-21); 124.64 (qd, C-19/19'); 82.12 (s, C-5); 65.25 (d, C-3); 46.93 (d, C-6); 46.33 (t, C-10); 35.45 (t, C-8); 30.78 (d, C-9); 30.15 (q, C-15); 26.95 (d, C-12); 26.36 (q, C-16); 24.19 (q, C-11); 24.05 (t, C-7); 22.47 (q, C-13/14); 19.01 (q, C-13/14).

$^{19}\text{F-NMR}$ (376.5 MHz, CD_3OD): $\delta = -64.46$ (s, 3 F, CF_3 -21).

MS (EI, 70eV): $m/z = 382$ (27 %, M^+); 367 (10 %, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 339 (10 %, $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 325 (18 %, $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$); 311 (8 %, $\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$); 297 (100 %, $\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$); 283 (7 %, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$); 270 (10 %, $\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$); 95 (4 %); 82 (20 %); 69 (12 %); 55 (17 %); 41 (11 %).

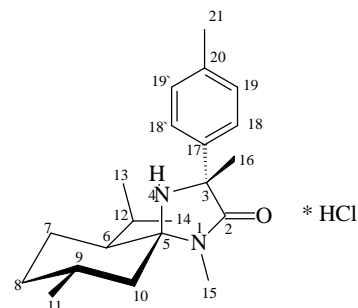
**(3R,5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(p-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-
decan-2-on Hydrochlorid (28 o1)**

250 mg **27 o1** (0.73 mmol) werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 5 d gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 240 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 90 %

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2250-3650 (NH⁺); 2940, 2910, 2860 (CH, aliphatisch); 1700 (C=O, Lactam).
 Weitere intensive Banden: 1550; 1450; 1405; 1260; 1060; 820; 700.

¹H-NMR (400.1 MHz, CD₃OD): δ = 7.46 (d, 2 H, ³J = 8.1 Hz, CH-19/19'); 7.19 (d, 2 H, ³J = 8.1 Hz, CH-18/18'); 2.90 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.31 (s, 3 H, CH₃-21); 1.82 (s, 3 H, CH₃-16); 0.35-2.00 (m, 18 Menthylprotonen); darin: 0.98 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.85 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14); 0.38 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ = 173.62 (s, C-2); 139.69 (s, C-17); 138.80 (s, C-20); 130.98 (d, C-19/19'); 127.61 (d, C-18/18'); 83.77 (s, C-5); 67.33 (d, C-3); 47.61 (d, C-6); 46.48 (t, C-10); 34.98 (t, C-8); 29.88 (d, C-9); 28.87 (q, C-15); 26.78 (d, C-12); 26.00 (q, C-11); 24.37 (q, C-16); 23.87 (t, C-7); 22.14 (q, C-13/14); 21.06 (q, C-21); 18.90 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 328 (24 %, M⁺); 313 (21 %, M⁺ -CH₃); 285 (9 %, M⁺ -C₃H₇); 271 (16 %, M⁺ -C₄H₉); 257 (17 %, M⁺ -C₅H₉); 243 (100 %, M⁺ -C₆H₁₃); 229 (26 %, M⁺ -C₇H₁₅); 216 (11 %, M⁺ -C₈H₁₆); 96 (7 %); 82 (26 %); 69 (12 %); 55 (15 %); 41 (15 %).

**(3R,5R,6S,9R)-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-(m-tolyl)-1,4-diazaspiro[4,5]-
 decan-2-on Hydrochlorid (28 o2)**

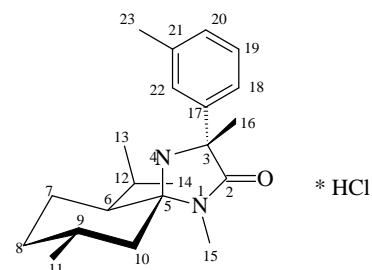
250 mg **27 o2** (0.73 mmol) werden in 20 ml 1 N ethanolischer HCl gelöst und mit 100 mg Pd/C-Katalysator (Degussa, E 101 R/W 10 % ig, Wassergehalt 51 %) versetzt. Nach leichtem Evakuieren wird der Kolben mit Wasserstoff begast und die Suspension wird weitere 5 d gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und mehrmals intensiv mit Ethanol

gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden einrotiert und man erhält 250 mg eines farblosen Feststoffes.

Ausbeute: 94 %

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2300-3700 (NH⁺); 2960, 2940, 2880 (CH, aliphatic); 1720 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1555; 1460; 1415; 805; 715.

¹H-NMR (400.1 MHz, CD₃OD): δ = 7.23-7.61 (m, 4 H, CH_{arom}.); 2.98 (s, 3 H, N-CH₃-C15); 2.36 (s, 3 H, CH₃-21); 2.00 (s, 3 H, CH₃-16); 0.30-2.10 (m, 18 Menthylprotonen); darin: 1.01 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11/13/14); 0.90 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-11/13/14); 0.31 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ = 170.89 (s, C-2); 140.31 (s, C-17); 138.54 (s, C-19); 131.39 (d, C-18); 130.13 (d, C-21); 128.76 (d, C-20); 125.19 (d, C-22); 85.32 (s, C-5); 69.08 (d, C-3); 47.23 (d, C-6); 45.49 (t, C-10); 34.59 (t, C-8); 29.65 (d, C-9); 27.79 (q, C-15); 27.55 (d, C-12); 26.89 (q, C-11); 24.36 (q, C-16); 23.80 (t, C-7); 21.92 (q, C-13/14); 21.52 (q, C-21); 18.80 (q, C-13/14).

MS (EI, 70eV): m/z = 328 (43 %, M⁺); 313 (25 %, M⁺ -CH₃); 285 (13 %, M⁺ -C₃H₇); 271 (34 %, M⁺ -C₄H₉); 257 (20 %, M⁺ -C₅H₁₃); 243 (100 %, M⁺ -C₆H₁₃); 229 (22 %, M⁺ -C₇H₁₅); 216 (15 %, M⁺ -C₈H₁₆); 96 (5 %); 82 (31 %); 69 (14 %); 55 (17 %); 41 (15 %).

***D*-(*p*-Fluorphenyl)-methyl-glycin (29 f)**

200 mg (0.53 mmol) **28f** werden in 10 ml konz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zusatz von 1 ml Eisessig wird 12 h unter Rückfluß gekocht. (Damit kein HCl-Gas entweicht, wird die Apparatur mit einem Ballon verschlossen). Anschließend wird die Salzsäure (und gleichzeitig das entstandene Menthon) am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird wiederum in konz. Salzsäure aufgenommen und 2 d unter Rückfluß gekocht.

Nach Entfernen der Salzsäure im Vakuum wird der feste Rückstand in Wasser gelöst und über eine mit saurem Ionenaustauscher gefüllte Säule gegeben. Nach Waschen der Säule mit dest. H₂O kann die Aminosäure mit 12.5 proz. NH₃-Lösung eluiert werden. Nach Entfernen aller flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum (alternativ Gefriertrocknung) erhält man 75 mg der reinen Aminosäuren als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 80 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +48.4^\circ$ (c = 0.4, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 2500-3300 (NH₃⁺, CH); 1585 (C=O, Carboxylat). Weitere intensive Banden: 1510;1390; 1355; 1230; 830.

¹H-NMR (400.1 MHz, CD₃OD): $\delta = 7.49$ (dd, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.1$ Hz, CH-4/4'); 7.18 (dd, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$ Hz, CH-5/5'); 1.88 (s, 3 H, CH₃-7).

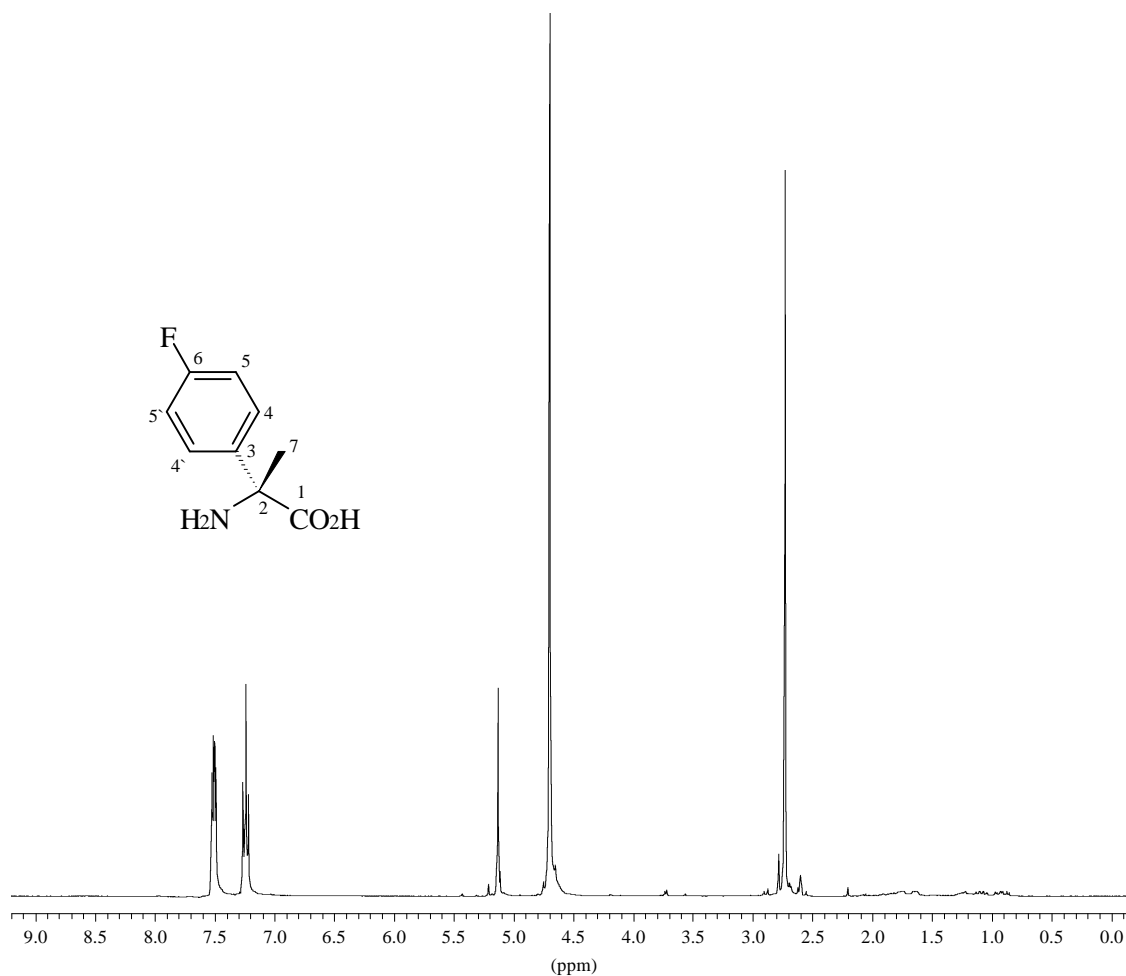


Abb. V-34: ^1H -NMR-Spektrum von **29 f**.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CD_3OD): $\delta = 178.22$ (s, C-1); 164.93 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.1$ Hz, C-6); 136.00 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz, C-3); 130.41 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$ Hz, C-4/4'); 118.10 (dd, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz, C-5/5'); 62.31 (s, C-2); 23.75 (q, C-7).

^{19}F -NMR (376.5 MHz, CD_3OD): $\delta = -113.71$ (tt, 1 F, $^3J_{\text{HF}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 5.1$ Hz, CF-19).

MS (EI, 70eV): $m/z = 138$ (100 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$); 120 (27 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{F}$); 93 (7 %); 77 (5 %); 65 (8 %); 42 (50 %, $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}$).

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 95 % ee.

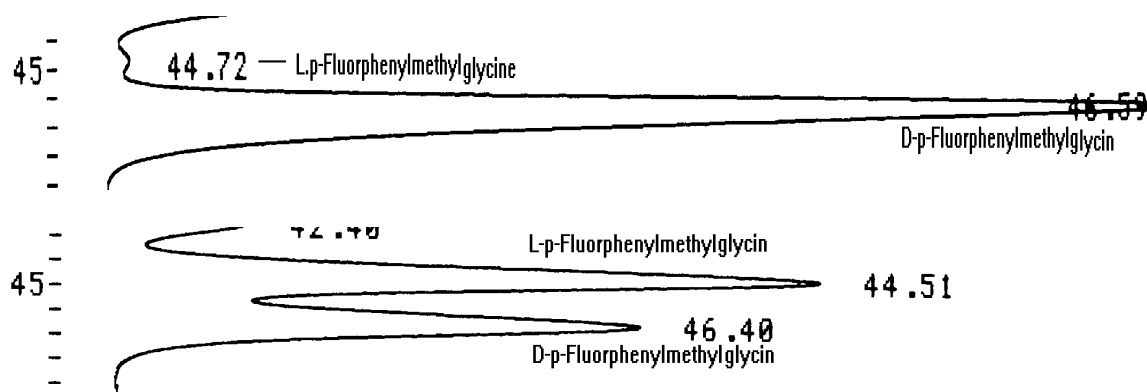


Abb. V-35: Bestimmung des ee-Wertes von **29 f** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren (Störpeak bei 42.4 min).

***L*-(*p*-Fluorphenyl)-methyl-glycin (*ent*-**29 f**)**

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **29 f**.

Ausbeute: 80 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -49.4^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH)

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 95 % ee.

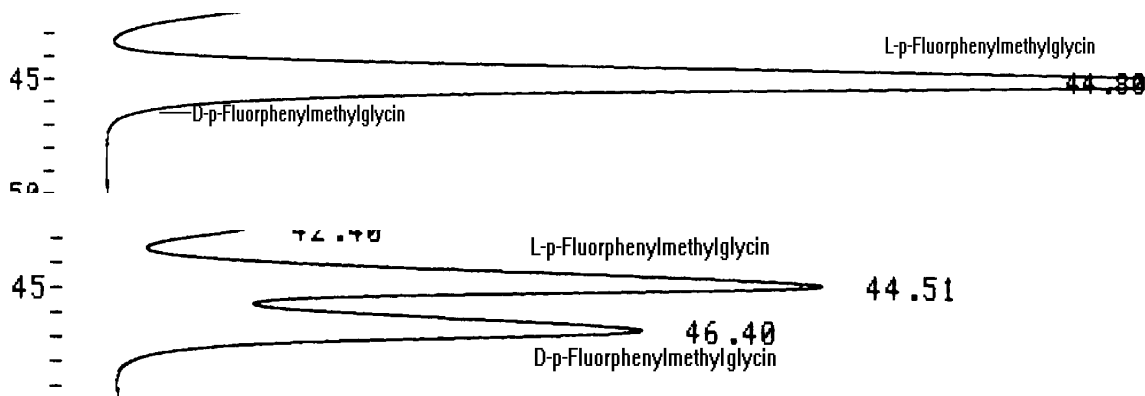


Abb. V-36: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-**29 f** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren. (Störpeak bei 42.4 min)

***D*-(*p*-Trifluormethylphenyl)-methyl-glycin (29 I)**

200 mg (0.48 mmol) **28I** werden in 10 ml konz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zusatz von 1 ml Eisessig wird 12 h unter Rückfluß gekocht. (Damit kein HCl-Gas entweicht, wird die Apparatur mit einem Ballon verschlossen). Anschließend wird die Salzsäure (und gleichzeitig das entstandene Menthon) am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird wiederum in konz. Salzsäure aufgenommen und 2 d unter Rückfluß gekocht.

Nach Entfernen der Salzsäure im Vakuum wird der feste Rückstand in Wasser gelöst und über eine mit sauren Ionenaustauscher gefüllte Säule gegeben. Nach Waschen der Säule mit dest. H₂O kann die Aminosäure mit 12,5 proz. NH₃-Lösung eluiert werden. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum (alternativ Gefriertrocknung) erhält man 92 mg der reinen Aminosäuren als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 86 %

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3300-3700; 2500-3300 (NH₃⁺); 3000 (CH, aliphatisch); 1590 (C=O, Carboxylat). Weitere intensive Banden: 1510; 1390; 1360; 1230; 835

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): δ = 7.82 (d, 2 H, ³J = 8.4 Hz, CH-5/5'); 7.70 (d, 2 H, ³J = 8.4 Hz, CH-4/4'); 1.95 (s, 3 H, CH₃-8).

¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): δ = 177.61 (s, C-1); 144.03 (s, C-3); 132.31 (q, ²J_{CF} = 32.5 Hz, C-6); 128.83 (d, C-4/4'); 128.29 (qd, ³J_{CF} = 3.8 Hz, C-5/5'); 126.17 (q, ²J_{CF} = 271.6 Hz, C-7); 63.94 (s, C-2); 23.01 (q, C-8).

¹⁹F-NMR (376.5 MHz, D₂O): δ = - 62.87 (s, 3 F, CF₃-19).

MS (EI, 70eV): m/z = 218 (2 %, M⁺ -CH₃); 188 (100 %, M⁺ -CO₂H); 172 (16 %, M⁺ -C₂O₂H₅); 145 (9 %, C₇H₄F₃); 69 (3 %); 42 (45 %, C₂H₄N).

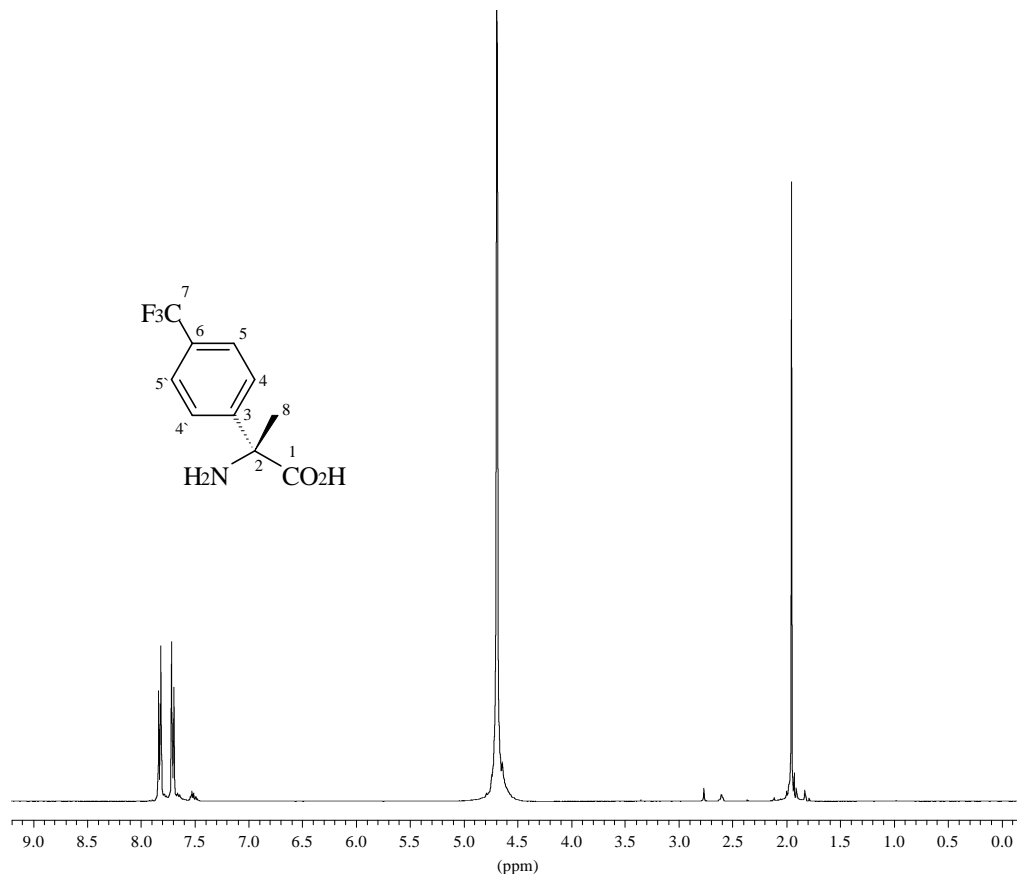


Abb. V-37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **291**.

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 99 % ee.

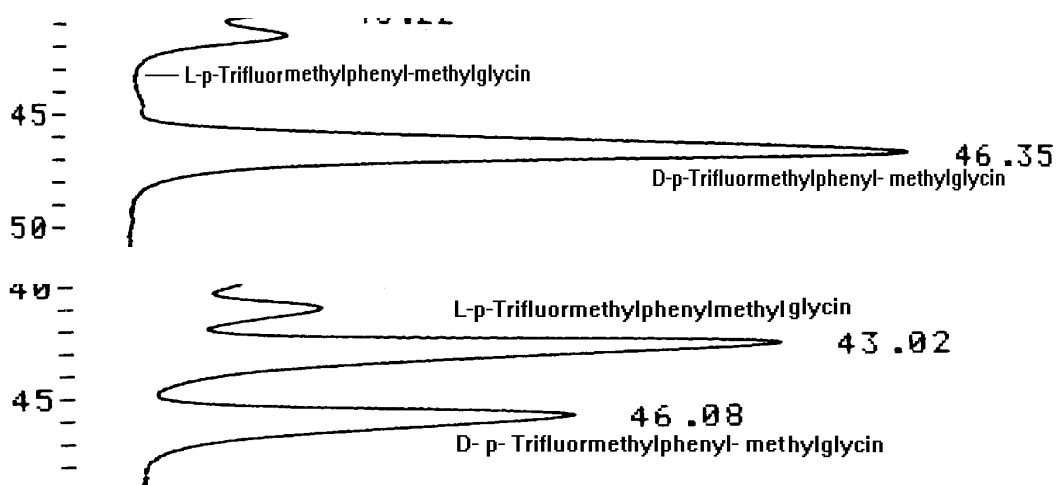


Abb. V-38: Bestimmung des ee-Wertes von **291** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren. (Störpeak bei 41.4 min)

L-(*p*-Trifluormethylphenyl)-methyl-glycin (*ent*-**29 1**)

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **29 1**.

Ausbeute: 86 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 52.5^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH)

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 99 % ee.

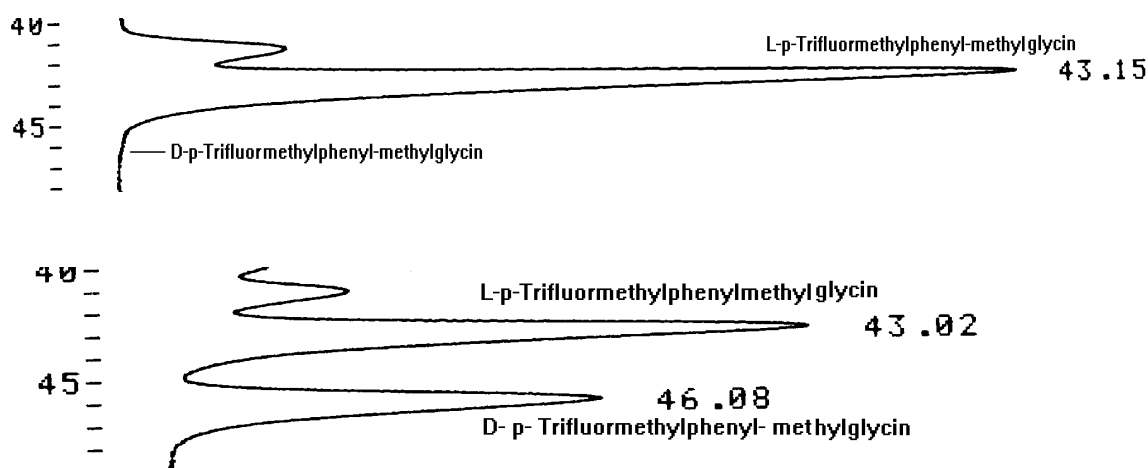


Abb. V-39: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-**29 1** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren. (Störpeak bei 41.4min)

D-*p*-Tolyl-methyl-glycin (**29 o1**)

200 mg (0.55 mmol) **28o1** werden in 10 ml konz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zusatz von 1 ml Eisessig wird 12 h unter Rückfluß gekocht. (Damit kein HCl-Gas entweicht wird die Apparatur mit einem Ballon verschlossen). Anschließend wird die Salzsäure (und gleichzeitig

das entstandene Menthon) am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird wiederum in konz. Salzsäure aufgenommen und 2 d unter Rückfluß gekocht.

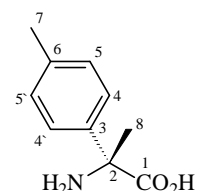
Nach Entfernen der Salzsäure im Vakuum wird der feste Rückstand in Wasser gelöst und über eine mit saurem Ionenaustauscher gefüllte Säule gegeben. Nach Waschen der Säule mit dest. H₂O kann die Aminosäure mit 12,5 proz. NH₃-Lösung eluiert werden. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum (alternativ Gefriertrocknung) erhält man 65 mg der reinen Aminosäuren als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 65 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -54.5^\circ$ (c = 0.4, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3300-3700; 2300-3300 (NH₃⁺); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph.); 1600 (C=O, Carboxylat). Weitere intensive Banden: 1435; 1375; 1345; 1255; 1225; 1110; 860; 800; 715; 680; 600

¹H-NMR (400.1 MHz, D₂O): $\delta = 7.38$ (d, 2 H, ³J = 8.2 Hz, CH-5/5`); 7.30 (d, 2 H, ³J = 8.2 Hz, CH-4/4`); 1.90 (s, 3 H, CH₃-8); 1.87 (s, 3 H, CH₃-7).



¹³C-NMR (100.6 MHz, D₂O): $\delta = 178.49$ (s, C-1); 141.78 (s, C-3); 137.03 (s, C-5); 131.89 (d, C-5/5`); 128.07 (d, C-4/4`); 65.15 (s, C-2); 23.61 (q, C-8); 22.40 (q, C-7).

MS (EI, 70eV): m/z = 134 (100 %, M⁺ -CO₂H); 120 (16 %, M⁺ -C₂O₂H₃); 93 (7 %, C₇H₉); 77 (5 %); 42 (50 %, C₂H₄N).

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 99 % ee.

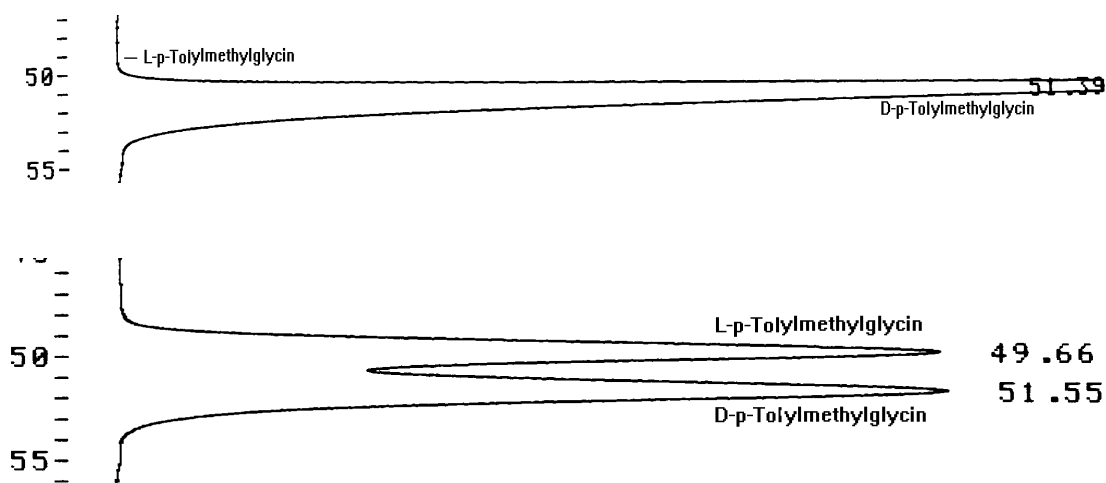


Abb. V-40: Bestimmung des ee-Wertes von **29 o1** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

***L*-p-Tolyl-methyl-glycin (ent-29 o1)**

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **29 o1**.

Ausbeute: 65 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +55.2^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH)

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 95 % ee.

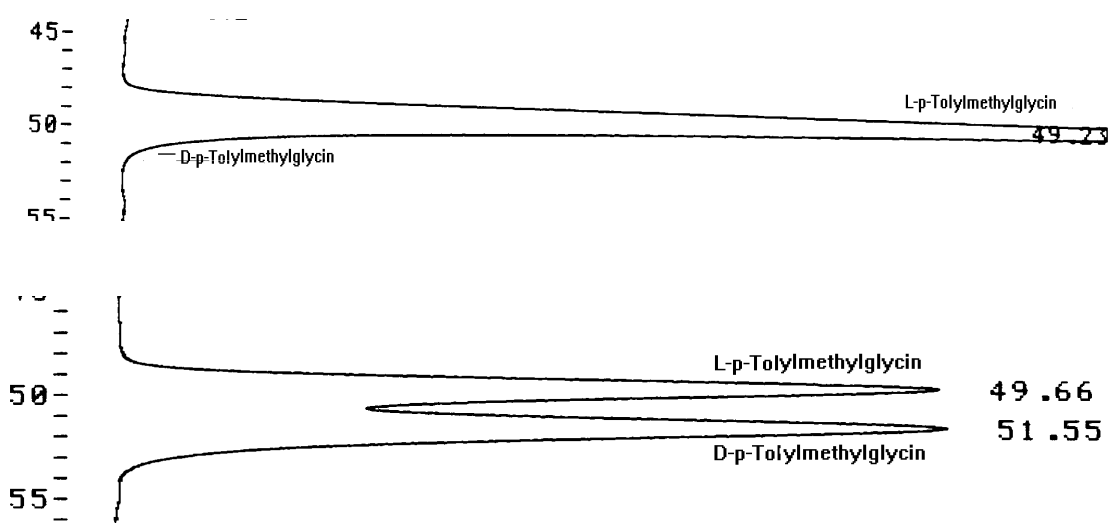


Abb. V-41: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-**29 o1** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

***D*-m-Tolyl-methyl-glycin (**29 o2**)**

200 mg (0.53 mmol) **28o2** werden in 10 ml konz. Salzsäure aufgenommen. Nach Zusatz von 1 ml Eisessig wird 12 h unter Rückfluß gekocht. (Damit kein HCl-Gas entweicht, wird die Apparatur mit einem Ballon verschlossen). Anschließend wird die Salzsäure (und gleichzeitig das entstandene Menthon) am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird wiederum in konz. Salzsäure aufgenommen und 2 d unter Rückfluß gekocht.

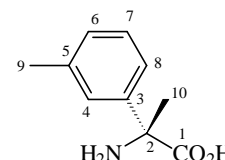
Nach Entfernen der Salzsäure im Vakuum wird der feste Rückstand in Wasser gelöst und über eine mit saurem Ionenaustauscher gefüllte Säule gegeben. Nach Waschen der Säule mit dest. H₂O kann die Aminosäure mit 12,5 proz. NH₃-Lösung eluiert werden. Nach Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum (alternativ Gefriertrocknung) erhält man 100 mg der reinen Aminosäuren als farblosen Feststoff.

Ausbeute: 97 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -46.8^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ * cm = 3300-3700; 2500-3300 (NH_3^+); 2960, 2930, 2870 (CH, aliph); 1625 (C=O, Carboxylat). Weitere intensive Banden: 1390; 1360; 700

$^1\text{H-NMR}$ (400.1 MHz, D_2O): $\delta = 7.56-7.58$ (m, 1 H, CH-4); 7.17-7.40 (m, 3 H, CH-6/7/8); 2.35 (s, 3 H, CH_3-9); 1.86 (s, 3 H, CH_3-10).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 175.83$ (s, C-1); 140.72 (s, C-3); 139.59 (s, C-5); 130.07 (d, C-4); 129.63 (d, C-7); 127.69 (d, C-6); 124.02 (d, C-8); 64.08 (s, C-2); 22.97 (q, C-10); 21.54 (q, C-9).

MS (EI, 70eV): $m/z = 134$ (100 %, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$); 120 (27 %, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{O}_2\text{H}_3$); 104 (4 %); 91 (10 %, C_7H_7); 77 (6 %); 42 (58 %, $\text{C}_2\text{H}_4\text{N}$).

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 99 % ee.

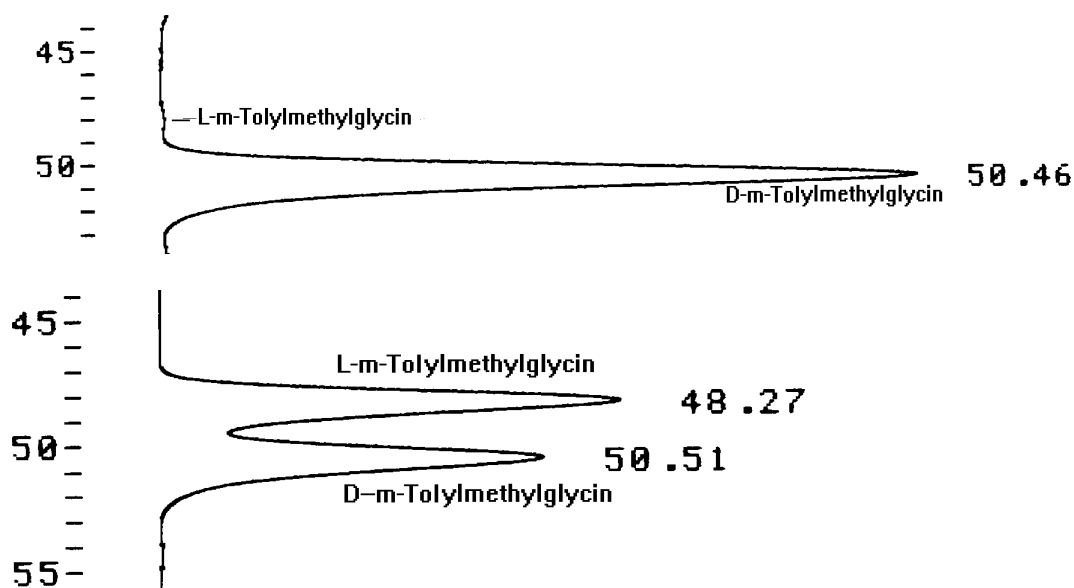


Abb. V-42: Bestimmung des ee-Wertes von **29 02** mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

***L*-m-Tolyl-methyl-glycin (*ent*-29 o2)**

Durchführung und spektroskopische Daten analog den Daten des Enantiomeren **29 o2**.

Ausbeute: 97 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -56.8^\circ$ ($c = 0.4$, MeOH)

Enantiomerenreinheit: (Erläuterung der einzelnen Methoden siehe IV.2.)

Methode C. BGIT-Verfahren: > 95 % ee.

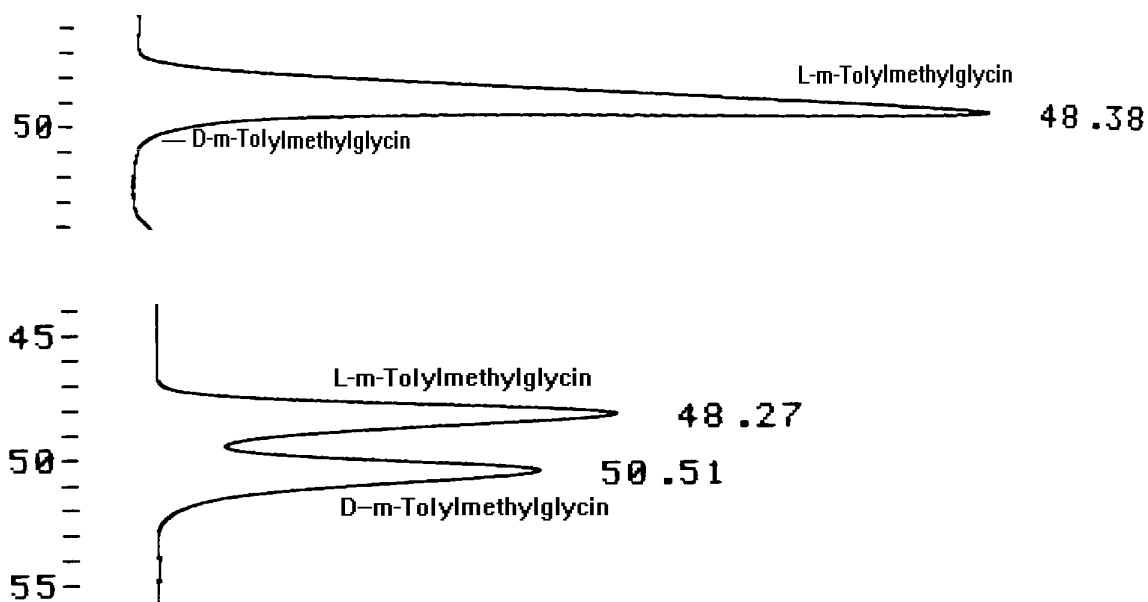
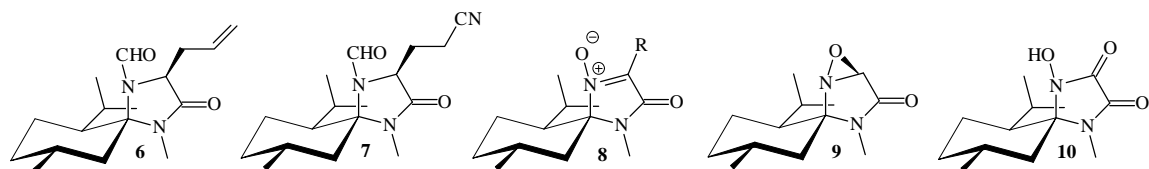
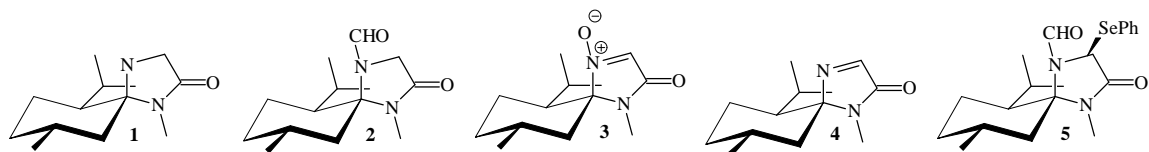


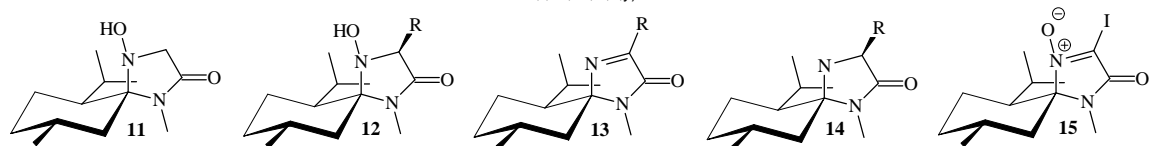
Abb. V-43: Bestimmung des ee-Wertes von *ent*-29 o2 mittels der BGIT-Methode: Chromatogramm der Aminosäure. Oben ist das Chromatogramm der enantiomerenreinen Aminosäure abgebildet; unten das Chromatogramm einer Mischung beider Aminosäuren.

VI Anhang:

Substanzverzeichnis:



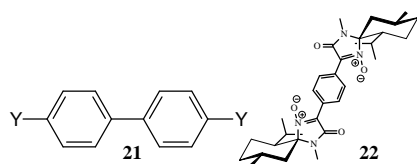
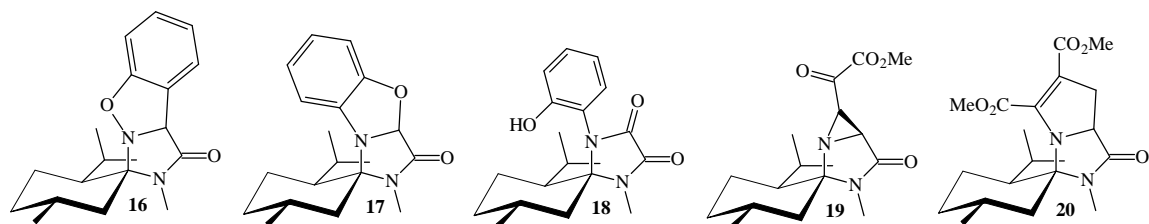
26 Vertreter
(Reste: c;e;f;g;h;i;j;k;l;m;o1;o2;
o3;p;q;Rf1;Rf2;Rf3;Rf4;
s;t;v1;v2;w;x;y)



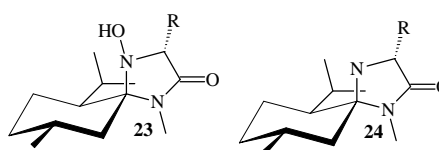
6 Vertreter
(Reste: a;b;c;e;f;z1)

8 Vertreter
(Reste: f;l;m;o3;Rf1;
Rf2;Rf3;Rf4)

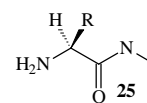
1 Vertreter
(Rest: c)



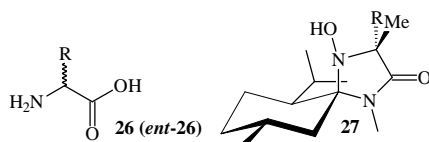
2 Vertreter
(Rest y = CH₃; CF₃)



4 Vertreter
(Reste: e;f;Rf4;t)

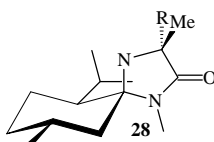


4 Vertreter
(Reste: e;f;o1;o2)

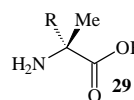


4 Vertreter
(Reste: e;f)

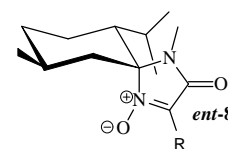
7 Vertreter
(Reste: e;f;l;o1;o2;Rf4;t)



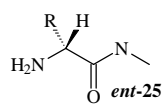
4 Vertreter
(Reste: f;l;o1;o2)



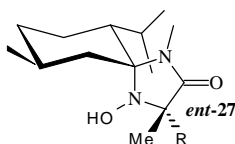
4 Vertreter
(Reste: f;l;o1;o2)



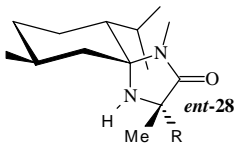
6 Vertreter
(Reste: e;f;l;o1;o2;t)



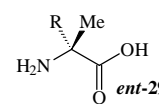
5 Vertreter
(Reste: e;f;l;o1;o2)



5 Vertreter
(Reste: f;l;o1;o2,t)

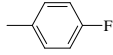





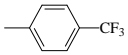
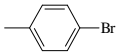

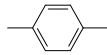


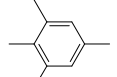

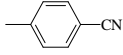
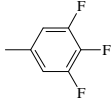

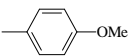

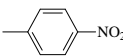

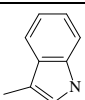
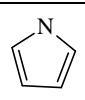


4 Vertreter
(Reste: f;l;o1;o2)



4 Vertreter
(Reste: f;l;o1;o2)

Reste R

a Me	b Et	c t-Bu	d Pr	e Ph
f 	g 	h 	i 	j 
k 	l 	m 	n 	o1 
o2 	o3 	p 	q 	Rf1 C₃F₇
Rf2 C₄F₉	Rf3 C₆F₁₃	Rf4 C₈F₁₇	s 	t 
v1 	v2 	w 	x 	y 
z1 	z2 			

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
abs	absolut
AIBN	Azoisobutyronitril
aliph	aliphatisch
äq.	Äquivalente
arom	aromatisch
ax.	axial
ber.	berechnet
BGIT	2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -benzoyl- β -D-gluco-pyranosyl- isothiocyanat
BMI	2- <i>tert</i> -Butylmethylimidazolidin-4-on
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
CH	Cyclohexan
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschichtchromatogramm
de	diastereomeric excess
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMF	Dimethylformamid
DTBP	Di- <i>tert</i> -butylperoxid
EA	Elementaranalyse
EE	Essigester
ee	enantiomeric excess
<i>ent</i>	Spiegelbildisomere
eq.	equatorial
ESR	Elektronenspinresonanz
Et	Ethyl

EtOH	Ethanol
ges	gesättigt
FID	Flammen-Ionisations-Detektor
GC	Gaschromatogramm
h	Stunde
HOMO	Höchstes besetztes Molekülorbital
HPLC	High pressure liquid chromatograph
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LeuDh	Leucindehydrogenase
LUMO	Tiefstes unbesetztes Molekülorbital
m	Multipllett
<i>m</i>	<i>meta</i>
m-CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minuten
Mm	Molmasse
MMI	Menthylidenmethylimidazolidinon
MS	Massenspektroskopie
ν	Valenzschwingung
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
<i>o</i>	<i>ortho</i>
OPA	<i>ortho</i> -Phthalaldehyd
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
proz.	prozentige
q	Quartett
Rf	Ratio of Front

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
sec	sekundär
SET	Einelektronenübertragung
Schmp	Schmelzpunkt
sub.	substituiert
SUMO	Einfach besetztes Molekülorbital
t	Triplett
TATG	D-Tetraacetyl-thio- β -glycose
TFA	Trifluoressigsäure
TLE	<i>tert</i> -Leucin
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett (254 nm)
wäβr	wäβrig

VII Literatur:

- ¹ Eine Auswahl einiger interessanter Reviews über Aminosäuren sind nachfolgend aufgeführt.
- a) G.C.Barrett, „Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids“, Chapman and Hall, London, **1985**.
 - b) J.P.Greenstein, M.Winitz, „Chemistry of the Amino acids“, Vol. 1-3, R.E. Krieger, Malabar, Florida **1984**.
 - c) G.M. Coppola, H.F. Schuster, „Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids“ J. Wiley & Sons, New York **1987**.
 - d) J. Martens, *Topics in Curr. Chem.*, **1984**, 125, 167.
 - e) K.M. Hermann, R.L. Sommerville, „Amino Acids: Biosynthesis and Genetic Regulation“, Addison-Wesley, London, **1983**.
- ²
- a) H.D Jakubke, H. Jeschkeit, „Aminosäuren, Peptide, Proteine“, Verlag Chemie, Weinheim **1992**.
 - b) C.K. Mathews, K.E. van Holde, „Biochemistry“, The Benjamin Cumming Publishing Company Inc. , Redwood City California **1990**.
 - c) K. Drauz, A. Bommarius, G.Knaup, M. Kottenhahn and m. Schwarm, *Chiral Europe `94*, **1994**.
- ³ R.K. Konat, H. Kessler, *Praxis der Naturwissenschaften*, **1995**, 7/44, 9-18.
- ⁴ H. Heimgartner, *Angew. Chem.*, **1991**, 103, 271 und darin zitierte Literatur.
- ⁵ P.L. Ornstein, T.J. Bleisch, M.B. Arnold, R.A. Wright, B.G. Johnson and D.D. Schoepp *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 346-357.
- ⁶ C.A. Bewley und D.J. Faulkner, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 2280-2297.
- ⁷
- a) A. Giannis und T. Kolter, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 1303 und darin zitierte Literatur.
 - b) B. Testa, E. Kyburz, W. Fuhrer und R. Giger, „Perspectives in Medicinal Chemistry“, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim **1993**.
 - c) H. Kessler, *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 572.
 - d) V.W. Cornish, D. Mendel und P. G. Schultz, *Angew. Chem.*, **1995**, 107, 677.
 - e) R. M. C. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1994**, 113, 1.
 - f) R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.*, **1993**, 13, 327.

- g) G. Wess und K. H. Baringhaus, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1994**, *42*, 164.
- ⁸ P.S. Dragowich et al, *J. Med.Chem.*, **1998**, *41*, 2819-2834.
- ⁹ W.S. Faraci and C.T. Walsh, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 431-437.
- ¹⁰ a) R.B. Silverman, K.A. Bichler and A.J. Leon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1241-1252.
b) R.B. Silverman, K.A. Bichler and A.J. Leon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1253-1261.
- ¹¹ a) V.P. Kuhkar, V.A. Soloshonok, „Fluorine containing Amino Acids“, John Wiley & Son Inc., New York **1994**.
b) R. Filler, Y. Kobayashi, L.M. Yagupolskii, „Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry“, Elsevier, Amsterdam **1993**.
- ¹² a) C.A. Townsend; A.M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 913.
b) M. Dekker, „Glycopeptide Antibiotics“, New York **1994**.
- ¹³ a) D.A. Evans, M.R. Wood, B.W. Trotter, T.I. Richardson, J. C. Barrow und J. L. Katz, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 2864.
b) D.A. Evans, C.J. Dinsmore, P.S. Watson, M.R. Wood, B.W. Trotter, T.I. Richardson, B. W. Trotter und J. L. Katz, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 2868
c) K.C. Nicolaou, S. Natatajan, H. Li, N.F. Jain, R. Hughes, M.E. Solomon, J.M. Ramanjulu, C.N.C. Boddy und M. Takayanagi, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 2872.
d) K.C. Nicolaou, N.F. Jain, S. Natatajan, R. Hughes, M.E. Solomon, H. Li, J.M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A.E. Koumbis und T. Bando, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 2879.
d) K.C. Nicolaou, M. Takayanagi, N.F. Jain, S. Natatajan, A.E. Koumbis, T. Bando und J.M. Ramanjulu, *Angew. Chem.*, **1998**, *110*, 2881.
- ¹⁴ a) R.M. Williams, „Synthesis of Optically Active α -Aminoacids“, *Organic Chemistry Series Volume 7*, Pergamon Press, Oxford **1989**.
b) R.O. Duthaler, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1539.
- ¹⁵ Review über die Darstellung von α,β -Dihydroaminosäuren:
C.-Gi Shin, N. Takahashi, Y. Yonezawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2020.
- ¹⁶ L. Marko, F. Ungvari, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *432*, 1-214.
Siehe auch Literaturstelle 14.
- ¹⁷ U. Schöllkopf, T. Tiller und J. Barderhagen, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5293.

- ¹⁸ D. Seebach, M. Boes, R. Naef und W. B. Schweitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5390.
- ¹⁹ a) R. M. Williams, *Aldrichimica Acta*, **1992**, *25*, 11.
b) R. M. Williams und M.-N Im, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9276.
- ²⁰ A.G. Myers, J.L. Gleason, T. Yoon and D.W. Kung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 656-673.
- ²¹ a) R.M. Williams, P.J. Sinclair, D. Zhai, D.J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1547-1557.
b) R.M. Williams, J.A. Hendrix, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3723-3728.
- ²² T.W. Badran, C.J. Easton, E. Horn, K. Kociuba, B.L. May, D.M. Schliebs, E.R.T. Ticknik, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 197-200.
- ²³ C.P. Schicki, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 665-668.
- ²⁴ D. Enders, W. Steglich, R. Kober, K. Papadopoulos, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1693.
- ²⁵ K. Weiniges, H. Brachmann, P. Stahnecker, H. Rodewald, M. Nixdorf, H. Irngartinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 556.
- ²⁶ a) C.L.L. Chai, D.M. Page, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4373.
siehe auch Literaturstelle 32
- ²⁷ R.M. Adlington, J.E Baldwin, A. Basak, R.P. Kozyrod, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1983**, 944.
- ²⁸ C.L.L. Chai, A.R. King, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4295
- ²⁹ a) M. Brinkmann, Dissertation, Paderborn **1992**.
b) A. Vogt, Dissertation, Wuppertal, **1995**.
c) D. Stralla, Dissertation, Wuppertal, laufende Arbeiten.
- ³⁰ A.Grundler, Dissertation, Wuppertal, **1997**.
- ³¹ a) D.P. Curran, N.A. Porter, B. Giese, „Stereochemistry of Radical Reactions“, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim **1995**.
b) B. Giese, „Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds“, Pergamon Press, Oxford **1986**.
- ³² C.J. Easton, *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 53-82.
- ³³ a) H.G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 148.
b) H.G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 917.
- ³⁴ P. Renaud, L. Giraud, *Synthesis*, **1996**, 913-926.

- 35 D.P.G. Hamon, R.A. Massy-Westropp, P. Razzino, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4183.
- 36 a) D.H.R. Barton, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4297.
b) D.H.R. Barton, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5479.
- 37 Diplomarbeit M. Kirschbaum, Wuppertal **1996**.
- 38 W. C. Danen und F. A. Neugebauer, *Angew. Chem.*, **1975**, *87*, 823-850.
- 39 N. Obata, K.J. Niimura, *J. Chem. Soc.*, **1977**, 233.
siehe auch Literaturstelle 32.
- 40 a) Diplomarbeit S. Nordhoff, Wuppertal **1996**.
b) Dissertation S. Nordhoff, Wuppertal, laufende Arbeiten.
siehe auch 29c.
- 41 S.D, Burke, W.F. Fobare, D.M. Armistead, *J. Am. Chem.Soc.*, **1982**, *47*,3348.
siehe auch Literaturstelle 31.
- 42 a) A.Stojanovic, P. Renaud, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 353-373.
b) S. Abazi, P. Renaud, *Synthesis*, **1996**, 253.
siehe auch 31.
- 43 S. Hanessian, H. Yang, R. Schaun, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2507-2508.
- 44 B.Giese, *Angew. Chem.*, **1985**, *97*, 555.
- 45 H. Kessler, V. Wittmann, M. Köck und M. Kottenhahn, *Angew. Chem.*, **1992**, *104*, 874.
- 46 Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie, C-Radikale“ Ed. M. Regitz und B. Giese, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band E19b, Teil1 und 2.
- 47 a) S. Kim, K.S. Yoon und Y.S. Kim, *Tetrahedron.*, **1998**, *39*, 1587.
b) M.P.Bertrand, L. Feray, R. Nouguier, L. Stella, *Synlett*, **1998**, 780:
- 48 a) S. Kim , *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 623.
- 49 a) S. Kim und T.A. Lee, *Synlett*, **1997**, 950.
b) H. Miyabe, R. Shibata, C. Ushiro und T. Naito, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 631.
c) S. Kim und I.Y. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1587.
- 50 H. Miyabe, C. Ushiro und T. Naito, *Chem. Commun.*, **1997**, 1789.
- 51 E.G. Jansen und D.L. Haire, in „Advavces in Free Radikal Chemistry“, **1990**, *Vol. 1*,
Ed. D.D, Tanner, 253
- 52 a) M.S. Blois Jr., H.W. Brown, R.M Lemmon, R.D. Londbolm, M. Weissbluth, „Free Radikals in Biological Systems“, Academic Press, New York, **1961**.
- 53 C.L. Greenstock, R.H. Wiebe, *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1560.

- 54 a) M. Iwamura und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 856.
b) M. Iwamura und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 860.
c) M. Iwamura und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 702.
d) M. Iwamura und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 703.
- 55 T. Shono, N. Kise, T. Fujimoto, A. Yamanami und R. Nomura *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1733.
- 56 A. Vogt, Degussa AG, mündliche Mitteilung.
- 57 Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie; Photochemie“ Ed. E. Müller, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band IV/5a.
siehe auch 46.
- 58 a) Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie; Stickstoff-Verbindungen“ ed. E. Müller, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band X/4.
b) M. Schulz, A. Rieche, D. Becker, *Chem. Berichte*, **1966**, *99*, 3233.
- 59 G.E. Keck, J.H. Byers, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5442.
- 60 a) I. Fleming, „Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen“, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1990**.
- 61 P.I. Dalko, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7578.
- 62 a) F. Minisci, *Synthesis*, **1973**, 1.
b) F. Minisci, A. Citterio, C. Giordano, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 27.
- 63 F. Minisci, *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *62*, 1.
- 64 D.D. Tanner, S.A.A. Osman, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4689.
- 65 A. Ledwit, P.J. Russel, L.H. Sutcliffe, *Chem. Commun.*, **1971**, 970.
- 66 W. Buratti, G.P. Gardini, F. Minisci, F. Bertini, R. Galli, M. Perchincenzo, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *27*, 3655.
- 67 A. Clerici, F. Minisci, K. Ogawa, J.M. Surzur, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1149.
- 68 a) C. Walling, *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 125.
b) N. Jacobsen, K. Torssell, *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, *763*, 135.
c) G.P. Gardini, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *40*, 4113.
- 69 a) A.Citterio, A. Marion, A. Maronati, M. Nicolini, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7981.
b) C.P. Jasperse, D.P. Curran, T.L. Fevig, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237.
c) V. Nair, J. Mathew, J. Prabhakaran, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 127.
siehe auch 61.

- ⁷⁰ F. Minisci, A. Citterio, E. Vismara, C. Giordano, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4157.
weitere Methoden siehe 31.
- ⁷¹ D.P. Curran, M.J. Tottleben, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6050.
- ⁷² B. Giese, U. Lüning, *Synthesis*, **1982**, 734.
- ⁷³ B.S. Bronk, S.J. Lippard, R.L. Danheiser, *Organometallics*, **1993**, *12*, 3340.
siehe auch 61.
- ⁷⁴ R. Brauslau, L.C. Burrill II, L.K. Mahal, T. Wedeking, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 247.
und darin enthaltene Literatur.
- ⁷⁵ M. Bellati, T. Caronna, A. Citterio; F. Minisci, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1976**, 1835.
- ⁷⁶ L. Ebersson, J.J. McCullough; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, 49.
- ⁷⁷ a) V. Zubarev, O. Brede, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1994**, 1821.
b) V. Zubarev, O. Brede, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1995**, 2183
siehe auch 75 und darin enthaltene Literatur.
- ⁷⁸ a) D.F. Bawman, T. Gillan, K.V. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6555.
b) J. Martinie-Hombrouch, A. Rassat, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 433.
- ⁷⁹ M.P. Doyle, B. Siegfried, R.C. Elliott, J.F. Dellaria Jr.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2431.
und die darin enthaltene Literatur.
- ⁸⁰ A.S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz,
Tetrahedron Asymmetry, **1995**, *6*, 2851.
- ⁸¹ L.M. Pratt, R.P. Beckett, C.L. Bellamy, D.J. Corkill, J. Cossins, P-F. Courtney, S.J. Davies, A.H. Davidson, A.H. Drummond, K. Helfrich, C.N. Lewis, M. Mangan, F.M. Martin, K. Miller, P. Nayee, M.L. Ricketts, W. Thomas, R.S. Todd, M. Whittaker,
Bioorg. Med. Chem. Lett, **1998**, *8*, 1359.
siehe auch 80 und darin enthaltene Literaturstellen.
- ⁸² E.J. Corey, A.W. Gross, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 491.
- ⁸³ a) Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie; Stickstoff-Verbindungen IV“
Ed. D. Klamann, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band E16a.
b) Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie; Stickstoff-Verbindungen 1“,
Ed. E. Müller, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band X/2.
- ⁸⁴ Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie; Reduktion 1. Teil“, Ed. E. Müller,
O. Bayer, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band IV/1C.

- 85 H.-J. Altenbach, M. Kirschbaum, M. Hahn, M.S. Matthäus, A. Hermann, A. Vogt,
Deutsche Patentanmeldung vom 28.07.1998, Patent-Nr.: DE 198338538.
- 86 M. Hahn, Dissertation, Wuppertal, laufende Arbeiten.
- 87 a) J. Kollonitsch, L.M. Perkins, A.A. Patchett, G.A. Doldouras, S. Marburg, D.E.
Duggan, A.L. Maycock, S.D. Aster, *Nature*, **1978**, 274, 906.
b) R.R. Rando, *Enzyme Inhibitor*, **1978**, 8, 281.
siehe auch 11a.
- 88 a) J.M. McIntosh, R.K. Leavitt, P. Mishra, K.C. Cassidy, J.E Drake. R. Chadha, *J. Org.
Chem.*, **1988**, 53, 1947.
b) R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5277.
Als Review siehe auch 11a, S. 221ff.
- 89 a) M.K. Eberle, R.Keese, *Helv.Chim. Acta.*, **1998**, 81, 182..
b) C. Zhang, C. Ludin, M.K. Eberle, R.Keese, *Helv.Chim. Acta.*, **1998**, 81, 174.
c) A.R. Stingl, D. Seebach, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 279.
- 90 M.S. Matthäus, Dissertation, Wuppertal, laufende Arbeiten.
- 91 W.R. Dolbier Jr., *Top. Curr. Chem.*, **1997**, 192, 99.
- 92 Die angegeben Ionisationspotential wurden direkt aus den Übersichtsartikeln 91 und 60
übernommen.
Für genauere Information siehe die dort genannten Quellen.
- 93 a) K. Uneyama, H. Nanbu, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4598.
b) W. Dmowski, A. Biernacki, *J. Fluorine Chem.*, **1996**, 76, 193.
- 94 N.O. Brace, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 2879.
- 95 A. Bravo, H.-R. Bjorsvil, F. Fontana, L. Liguori, A. Mele, F. Minisci, *J. Org. Chem.*,
1997, 62, 7128.
- 96 E. Baciocchi, E. Murgia, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3799.
- 97 D.J. Burton, Z.Y. Yang, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 189.
siehe auch 61 und 92 sowie die darin enthaltenen Literaturstellen.
- 98 C.Blomberg, F.A.Hartog, *Synthesis*, **1977**, 18.
- 99 a) Y. Ding, G. Zhao, W.Huang, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 8119.
b) P. Laurent, H. Blancou, A. Commeyras, *Synthesis*, **1993**, 77.
- 100 C.R. Davis, D.J. Burton, Z.-Y. Yang, *J. Fluorine Chem.*, **1995**, 70, 135.
- 101 a) B.-N. Huang, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.*, **1993**, 64, 37.

- b) B.-N. Huang, J.-T. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *31*, 2711.
- 102 G.J. Chen, *J. Fluorine Chem.*, **1990**, *46*, 137.
- 103 a) D.J. Burton, L.J. Kenoe, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2596.
- b) D.J. Burton, L.J. Kenoe, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1339.
- 104 Q.-Y. Chen, Z.-M. Qiu, Z.-Y. Yang, *J. Fluorine Chem.*, **1987**, *36*, 149.
- 105 a) J.E. Baldwin, C.-S. Li, *Chem. Commun.*, **1987**, 166.
- b) C.-M. Hu, J. Chen, *Perkin Trans.1*, **1993**, 327.
- 106 R. Scheffold, *Chimia*, **1985**, *39*, 203.
- 107 G.N. Schrauzer, *Inorganic Chemistry*, 61 ff
- 108 a) J.O. Metzger, R. Mahler, A. Schmidt, *Liebigs Ann.*, **1996**, 693.
- b) J.O. Metzger, U. Linker, R. Mahler, G. Francke, 26. GDCh-Hauptversammlung-Posterpräsentation, **1997**.
- 109 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, „Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie“, Georg Thieme Verlag, Stuttgart- New York, **1991**.
- 110 A.R. Forrester, S.P. Hepburn, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 701.
- 111 a) Houben- Weyl „Methoden der Organischen Chemie; Stickstoff-Verbindungen IV“ Ed. D. Klamann, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Band E16d.
- 112 M. Schlosser, „Organometallics in Synthesis“, Wiley & Sons, New York, **1994**.
- 113 a) W.S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106.
- b) R.H. Grubbs, „Comprehensive Organometallic Chemistry“, Vol.8, **1982**, 499.
- c) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.*, **1997**, *119*
- c) J.E. Bäckvall, B. Ackermark, S.O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 335.
- 114 B.M. Trost und X. Ariza, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 2749.
- 115 a) R.F. Heck, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146.
- b) A. de Meijere und F. E. Meyer, *Angew. Chem.*, **1994**, *106*, 2473.
- 116 a) R.F.W.Jackson, M.J. Wythes, A. Wood, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5941.
- b) G.T. Crisp, P.T. Genik, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3541.
- 117 Als Beispiel für eine solche analoge intramolekulare Stabilisierung seien hier verschiedene (isolobale) Palladiumkomplexe angeführt.
- „Comprehensive Organometallic Chemistry“, Vol 6, Ed. Sir G. Wilkenson, Pergamon Press, Oxford, **1982**.
- 118 a) E.H. Brooks, F. Glockling, *J. Chem. Soc.*, **1967**, 1030.

- b) H. Munakata, M.L.H. Green, *Chem. Commun.*, **1970**, 881.
- ¹¹⁹ a) D.L. Thorn, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2079.
- b) T.A. Albright, R. Hoffmann, J.C. Thibeault, D.L. Thorn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3801.
- ¹²⁰ T. Hayashi, A. Kubo, F. Ozawa, *Pure Appl. Chem.*; **1992**, *64*, 421.
- ¹²¹ a) Z.M. Qui und D.J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3239.
- b) Z.M. Qui und D.J. Burton, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4319.
- c) Q. Chen, Z. Yang, C. Zhao, Z. Qui, *Perkin Trans. 1*, **1988**, 563.
- ¹²² J.F. Fauvarque, F. Pflüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *208*, 419.
- ¹²³ Der Katalysator wurde von Herrn P. Machnitzki zur Verfügung gestellt.
- ¹²⁴ a) S. Cacchi, *Synthesis*, **1984**, 575.
- b) G.E. Stokker, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3179.
- c) A. Amorese, A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, S. Cerrini, W. Fedeli, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *45*, 813.
- d) S. Cacchi, A. Arcadi, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4236.
- ¹²⁵ J.K. Stille, *Angew. Chem.*, **1986**, *98*, 504.
- ¹²⁶ a) D.W. Knight, in „Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, Ed. B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- b) V. Percec, J.Y. Bae, M. Zhao, D.H. Hill, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 176.
- c) F.R.S. Clark, R.O.C. Norman, C.B. Thomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 121.
- ¹²⁷ Analog der Praktikumsvorschrift zur Darstellung von Triptycen.
- ¹²⁸ H. Seidl, R. Huisgen und R. Knorr, *Chem. Ber.*, **1968**, *102*, 57.
- ¹²⁹ G. Schmidt, H.-U. Stracke und E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 3196.
- ¹³⁰ J.E. Baldwin, R.G. Pudussery, A.K. Qureshi, B. Sklarz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5325.
- ¹³¹ Als Beispiel für 5-Ring-5-Ring-Komponenten in der asymmetrischen Synthese siehe:
- a) E.J. Corey, J.O. Link, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3431.
- b) E.J. Corey, R.K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 614.
- ¹³² T. Kawate, H. Yamada, M. Matsumizu, A. Nishida and M. Nakagawa, *Synlett*, **1997**, 761.
- ¹³³ Reviews über die Pictet-Spengler-Reaktion:

-
- a) E.D. Cox J.M. Cook, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1797.
- b) H. Waldmann, G. Schmidt, H. Henke, M. Burkard, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 2402.
- c) M.W. Whaley, T.R. Govindachari, „Organic Reactions“, **1951**, Vol. 6, 151.
- ¹³⁴ J. March, „Advanced Organic Chemistry“, **1985**, John Wiley & Sons Inc., New York.
siehe auch weitere Lehrbücher der organischen Chemie.
- ¹³⁵ A.G.M. Barret, in „Comprehensive Organic Synthesis“, Vol. 8, Ed. B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- ¹³⁶ R.O. Hutchins, M.K. Hutchins, in „Comprehensive Organic Synthesis“, Vol. 8, Ed. B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**.
- ¹³⁷ Die Enantiomerenreinheitsbestimmung mittels chiraler Gaschromatographie wurde von der Degussa AG durchgeführt.
- ¹³⁸ a) J. Csapo´, Z. Csapo´-Kiss, L. Wagner, T. Talos, T.G. Martin, S. Folestad, A. Tivesten, S. Nemethy, *Analytica Chimica Acta*, **1997**, 339, 9.
b) J. Schlosser, Dissertation, Wuppertal, laufende Arbeiten
- ¹³⁹ a) M.P. Schneider, M. Lobell, *J. Chromatogr.*, **1993**, 633, 287.
b) M. Lobell, Dissertation D-468, Wuppertal **1994**.
- ¹⁴⁰ M.S. Matthäus, Diplomarbeit, Wuppertal **1995**.