

Stereoselektive [3,3]-sigmatrope Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen

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

vorgelegt von

Stephanie Knieps

aus Gummersbach

1999

Meinen Eltern

Eingereicht am:

05. 02. 1999

Tag der mündlichen Prüfung:

18. 03. 1999

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 1996 bis Januar 1999 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs Chemie an der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach gilt mein Dank für die interessante Themenstellung und die freundliche Betreuung während der Durchführung. Sein stetes Interesse an dieser Arbeit sowie zahlreiche anregende Diskussionen und wertvolle Ratschläge habe ich in dieser Zeit zu schätzen gelernt.

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

Danken möchte ich ferner der Studienstiftung des deutschen Volkes, die meine Promotion durch ein Stipendium unterstützt hat.

Abstract

Due to their highly ordered transition states [3,3]-sigmatropic rearrangements represent a most efficient strategy to create new chiral centers. But in contrast to Claisen-rearrangements the possible applications of other hetero-Cope-reactions for asymmetric synthesis have not been examined in a similar extensive way. For 3-aza-1-oxa-Cope-rearrangements, which offer an attractive method for allylic *O,N*-transpositions, the interest concentrated on chirality transfer involving a stereogenic center inside the electrocyclic arena.

In this thesis 3-aza-1-oxa-Cope-rearrangements under the influence of a remote stereogenic center were studied. By the incorporation of the imidate double bond in a chiral cyclic auxiliary, rearrangements of allylic imidates to allylic amides could be realized with high diastereoselectivity. Therefore different chiral 4-oxazolidinones and 4-imidazolidinones were synthesized and transformed into their allylic imidate derivatives, which could be rearranged under catalysis of [PdCl₂(PhCN)₂].

The first part of this work deals with the synthesis of the starting compounds. Despite various attempts the cyclization of homochiral α -hydroxycarboxylic acid amides with aldehydes or their acetals to 4-oxazolidinones did not proceed with sufficient diastereoselectivity, even if sterically demanding carbonyl compounds were reacted with (*R*)-3,3-dimethyl-2-hydroxybutyric acid amide (**R**)-**53**, which could be obtained in high optical purity by enzymatic resolution. But two 4-oxazolidinones, (**2R,5S**)-**81** and (**2S,5R**)-**83**, could be obtained conveniently and with high diastereomeric purity by recrystallisation. Reactions of 4-imidazolidinones were investigated with racemic starting materials **92** and **93**.

These γ -lactams were converted to 4-allyloxy-2,5-dihydro-oxazoles and -imidazoles by reaction with differently substituted allylic bromides **117a-k** and silver(I)oxide. While reactions with *trans*-configured allylic halides proceeded smoothly and with high ambidoselectivity of the substrate and chemoselectivity at the allylic moiety, only few examples of more complex *O*-allylic imidates could be obtained by this method.

The rearrangement of the 3-aza-1-oxa-Cope-systems proceeded with complete diastereoselectivity, the homochiral 4-allyloxy-2,5-dihydro-oxazoles **124** and **126** yielded only one diastereomer and the reaction of racemic *O*-allylic imidates **130** and **131** derived from 4-imidazolidinones led only to one pair of enantiomers.

As a further aspect of this concept of asymmetric induction in 3-aza-1-oxa-Cope-reactions a rearrangement under spiroasymmetric induction was studied. Therefore a diastereomerically pure 4-imidazolidinone **99** derived from (–)-menthone was converted into the *O*-allylic imidates **135**, but here an S_N2'-reaction also occurred. Unfortunately, the spirocyclic 3-aza-1-oxa-Cope-systems could be rearranged with moderate diastereoselectivity only. This seems to be caused by a competition of boat- and chair-like-transition state.

Inhaltsverzeichnis

I EINLEITUNG	1
II PROBLEMSTELLUNG	9
III DURCHFÜHRUNG	12
III-1 4-Oxazolidinone	12
III-1.1 Synthese von α -Hydroxycarbonsäureamiden	12
III-1.1.1 Hintergrund	12
III-1.1.2 Racemische Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamids	13
III-1.1.3 Enzymatische Racematspaltung von 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid	14
III-1.1.4 Racemische Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamids	17
III-1.2 Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen	18
III-1.3 Versuche zur Synthese des (5 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methyl-2-phenyl-4-oxazolidinons	19
III-1.4 Synthese von 2-Alkyl-5-alkyl-4-oxazolidinonen	21
III-1.4.1 Hintergrund	21
III-1.4.2 Synthese des (5 <i>S</i>)-2- <i>tert</i> -Butyl-5-methyl-4-oxazolidinons	23
III-1.4.3 Synthese des (5 <i>S</i>)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinons	24
III-1.4.4 Synthese von 4-Oxazolidinonen mit größeren Substituenten in 5-Position	27
III-2 Monocyclische und spirocyclische 4-Imidazolidinone	31
III-2.1 Synthese monocyclischer 4-Imidazolidinone	31
III-2.2 Synthese eines spirocyclischen 4-Imidazolidinons	33
III-3 Überführung in die Lactimallylether	35
III-3.1 Hintergrund	35
III-3.2 4-Oxazolidinone	37
III-3.2.1 Einführung unsubstituierter Allylsubstituenten	37
III-3.2.2 Synthese substituierter Allylhalogenide	39
III-3.2.3 Umsetzung 2,2-disubstituierter 4-Oxazolidinone	43
III-3.2.4 Umsetzung des 4-Oxazolidinons (2<i>R</i>,5<i>S</i>)- 81	44
III-3.2.5 Umsetzung des 4-Oxazolidinons (2<i>S</i>,5<i>R</i>)- 83	47
III-3.3 4-Imidazolidinone	48
III-3.3.1 Umsetzung monocyclischer Imidazolidinone mit Allyliodid	48
III-3.3.2 Umsetzung des Imidazolidinons 95 mit substituierten Allylhalogeniden	49
III-3.3.3 Umsetzung des Imidazolidinons 96 mit substituierten Allylhalogeniden	50
III-3.3.4 Umsetzung des spirocyclischen 4-Imidazolidinons 99	52
III-4 [3,3]-sigmatrope Umlagerung der Lactimallylether	54
III-4.1 Hintergrund	54
III-4.2 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen an 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazol-Systemen	55
III-4.2.1 Umlagerung eines sterisch anspruchsvollen Systems	55
III-4.2.2 Umlagerung von 4-Allyloxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-oxazolen	56

III-4.2.3 Stereoselektive Umlagerung von 4-Allyloxy-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazolen	57
III-4.2.4 Stereoselektive Umlagerung von 4-Allyloxy-2,5-di- <i>tert</i> -butyl-2,5-dihydro-oxazolen	61
III-4.3 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen an monocyclischen 4-Allyloxy-2,5-dihydro-imidazol-Systemen	62
III-4.4 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen an spirocyclischen 4-Allyloxy-2,5-dihydro-imidazol-Systemen	63
III-5 Versuche zur Abspaltung der Auxiliare	66
IV ZUSAMMENFASSUNG	69
V EXPERIMENTELLER TEIL	74
V-1 Synthese der Ausgangsverbindungen	78
V-1.1 Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamids (53)	78
V-1.2 Enzymatische Racematspaltung des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamids (53)	81
V-1.3 Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenyl-buttersäureamids (61)	83
V-1.4 Synthese des 2,2-Dimethyl-3-phenyl-propionaldehyd-Dimethylacetals (82)	86
V-2 Synthese von 4-Oxazolidinonen	87
V-2.1 Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen	87
V-2.2 Synthese von 2,5-disubstituierten 4-Oxazolidinonen	89
V-3 Synthese von 4-Imidazolidinonen	99
V-3.1 Synthese monocyclischer 4-Imidazolidinone	99
V-3.2 Synthese des spirocyclischen 4-Imidazolidinons 99	102
V-4 Synthese von 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazolen	104
V-4.1 Umsetzungen mit Allyliodid	104
V-4.2 Umsetzungen mit substituierten Allylbromiden	107
V-5 Synthese von 4-Allyloxy-2,5-dihydro-imidazolen	117
V-5.1 Umsetzungen der monocyclischen 4-Imidazolidinone	117
V-5.2 Umsetzungen des spirocyclischen 4-Imidazolidinons 99	125
V-6 Synthese von <i>N</i>-Allyl-4-oxazolidinonen und -4-imidazolidinonen	134
V-6.1 Synthese von <i>N</i> -Allyl-4-oxazolidinonen	134
V-6.2 Synthese von 3- <i>N</i> -Allyl-1- <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl-4-imidazolidinonen	143
V-6.3 Synthese von (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>R</i>)-1- <i>N</i> -(1-Alkyl-2-propenyl)-4- <i>N</i> - <i>tert</i> -butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-onen	149
V-7 Synthese von Aminosäure-α-alkylallylamiden	154
V-7.1 Hydrolyse mono- und spirocyclischer <i>N</i> -(1-Alkylallyl)-imidazolidinone	154
V-7.2 Synthese von <i>N</i> -Benzoyl-Glycin- α -methylallylamid (151)	156
VI LITERATURVERZEICHNIS	158

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
aliph.	aliphatisch
arom.	aromatisch
ax	axial
Bdg.	Bedingungen
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
BOM	Benzyloxymethyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
<i>c</i>	<i>cis</i>
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
COSY	korrerierte Spektroskopie
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung, Deformationsschwingung
de	Diastereomerenüberschuß
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuß
eq	äquatorial, Äquivalente
Et	Ethyl
gal	Galactose
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
Hal	Halogen
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
m	Multipllett
man	Mannose

Me	Methyl
min	Minuten
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
v	Valenzschwingung
n. b.	nicht bestimmt
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	korreliertes NOE-Experiment
Nr.	Nummer
olefin.	olefinisch
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
Pr	Propyl
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
q	Quartett, quarternär
R	Rotamer
rd	Diastereomerenverhältnis
R _f	Ratio of Fronts
R _t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
s	Singulett, sekundär
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
S _N	nucleophile Substitution
t	Triplett
<i>t</i>	<i>trans</i>
<i>tert, t</i>	tertiär
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
wäßr.	wäßrig
ψ	pseudo

I EINLEITUNG

Beim definierten Aufbau von Stereozentren haben sich [3,3]-sigmatrope Umlagerungen schon seit längerer Zeit in vielfältigen Anwendungen als wertvoll erwiesen. Sowohl die Cope-Umlagerung (Abb. I-1, **A**) als auch ihre Hetero-Analoga (**B** - **G**) verlaufen über hochgeordnete, meist sesselförmige Übergangszustände, die eine effiziente Übertragung der stereochemischen Information der Ausgangssubstanzen auf die Produkte gewährleisten.

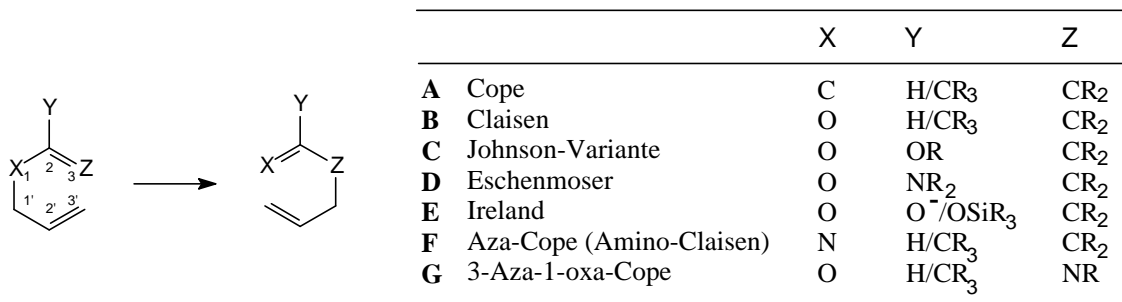


Abb. I-1: Die Cope-Umlagerung und einige Hetero-Analoga

Besonders die Claisen-Umlagerung (**B**) hat dabei großes Interesse auf sich gezogen, da hier ausgehend von leicht zugänglichen chiralen Allylalkoholen eine sterisch kontrollierte Knüpfung von C-C-Bindungen erfolgt.¹ Dies belegen auch die vielen Methoden, die zur Generierung modifizierter Oxa-Cope-Systeme entwickelt wurden, wie z. B. von *Johnson*² (Ketenacetale aus Orthoestern (**C**)), *Eschenmoser*³ (Keten-*N,O*-Acetale (**D**)) und *Ireland*⁴ (Esterenolate bzw. Silylketenacetale (**E**)). Die Ireland-Variante nutzt dabei die Tatsache, daß anionenbeschleunigte Umlagerungen unter sehr milden Bedingungen ablaufen; ihre Bedeutung rührt vor allem aber daher, daß sie diastereoselektiv zum *threo*- oder *erythro*-Isomeren führt, da hier nicht nur die Geometrie der allylischen Doppelbindung bekannt ist, sondern darüber hinaus auch die Bildung von (*E*)- oder (*Z*)-Enolat durch Base und Lösungsmittel kontrolliert werden kann.⁵ Dieser stereogene Effekt wird als interne asymmetrische Induktion bezeichnet. Von relativer asymmetrischer Induktion spricht man dagegen, wenn chirale Information übertragen wird. Dies kann als Chiralitätstransfer entlang des pericyclischen Systems geschehen, wenn der umlagernde Cyclus selbst ein Chiralitätszentrum enthält, so daß eine der beiden möglichen Sesselkonformationen des Übergangszustands bevorzugt wird. Außerdem können auch Substituenten am Hetero-Cope-System, die ihrerseits chiral sind, durch die Abschirmung einer Seite der vinyllischen oder allylischen Doppelbindung eine Diastereoselektion bewirken. Eine weitere Möglichkeit, Cope-Umlagerungen und ihre Hetero-Analoga asymmetrisch zu gestalten, liegt in der Verwendung chiraler Katalysatoren.

Neben der Claisen-Umlagerung haben auch andere Hetero-Cope-Umlagerungen, die zur Einführung neuer Funktionalitäten dienen können, in den letzten Jahren zunehmendes Interesse gefunden.⁶ Es gibt aber immer noch nur wenige Beispiele für die Verwendung anderer Hetero-Cope-Systeme in der asymmetrischen Synthese.⁷

Mit Hilfe von [3,3]-sigmatropen Umlagerungen lassen sich auch *O,N*-Allyltranspositionen verwirklichen.⁸ Die Umlagerung von Allylimidaten, die als 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme aufgefaßt werden können,⁹ eröffnet einen Zugang zu α -substituierten Allylamiden bzw. Allylaminen. Chirale Allylamine sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Stickstoff-haltigen Naturstoffen, da ihre Doppelbindung auf vielfältige Weise funktionalisiert werden kann. Die Bedeutung dieser Substanzklasse läßt sich auch daran erkennen, daß in den letzten Jahren verschiedene neue Synthesewege zu solchen Systemen entwickelt wurden.¹⁰

Eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung wurde erstmals 1937 zur Synthese von Allylamiden eingesetzt, als *Mumm* und *Möller* den Crotylimidoether **1** bei 215 °C quantitativ in das α -Methylallylamid **2** überführten (Abb. I-2).¹¹

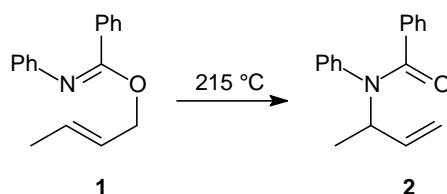


Abb. I-2: 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung von *Mumm* und *Möller*

Eine bemerkenswerte Verbesserung der Reaktionsführung erreichte *Overman*, indem er die für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung notwendige Temperatur durch die Verwendung von Trichloracetimidaten auf 80 - 140 °C senken konnte (s. Abb. I-3).¹²

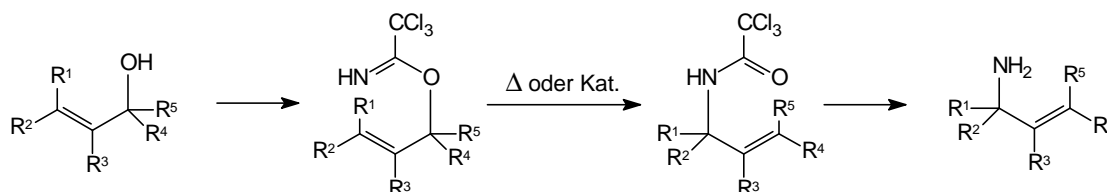


Abb. I-3: *Overman*-Umlagerung

Auch die Katalyse der Umlagerungsreaktion durch Übergangsmetallsalze ist eng mit seinem Namen verknüpft. Zunächst gelang ihm unter Einsatz katalytischer Mengen Quecksilber(II)-trifluoracetat die Umlagerung von Allyltrichloracetimidaten bei Raumtemperatur, später führte er mit dem Bis(benzonitril)dichloropalladium(II)-Komplex den gängigsten und bislang effektivsten Katalysator für die Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen ein.¹³ Mechanistische Studien anhand der relativen asymmetrischen Induktion ergaben, daß die Palladium(II)-katalysierte Umlagerung über ein cyclisches Carbenium-Intermediat verläuft, das dem Übergangszustand der unkatalysierten Reaktion sehr nahe kommt (s. Kap. III-4.1).¹⁴

Während die Umlagerung von Trichloracetimidaten eine wohletablierte Methode zur Darstellung achiraler oder racemischer Allylamide ist,^{10a} wird erst in der jüngeren Literatur über die Nutzung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen zum kontrollierten Aufbau von Stereozentren berichtet, obwohl bereits 1976 *Inouye* et al. bei der thermischen Umlagerung des ausgehend von enantiomerenangereichertem (*R*)-4-Phenyl-3-*trans*-buten-2-ol (s. Abb. I-3, $R^2 = \text{Ph}$, $R^5 = \text{Me}$, $R^1 = R^3 = R^4 = \text{H}$) hergestellten Trichloracetimidats einen vollständigen Chiralitätstransfer beobachtet hatten.¹⁵

Wie bei der Claisen-Umlagerung gibt es auch bei der Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen unterschiedliche Möglichkeiten, eine Übertragung der chiralen Information von den Edukten auf die Produkte zu erreichen (s. Abb. I-4).¹⁶ Weist der umlagernde Cyclus wie bei Weg **A** selbst ein stereogenes Zentrum auf, gelingt der Chiralitätstransfer meist sehr gut, das eingesetzte Chiralitätszentrum wird aber bei der Reaktion zerstört. Eine asymmetrische Induktion kann auch erzielt werden, indem eine Seite der allylischen Doppelbindung (Weg **B**) oder der Doppelbindung des Imidats (Weg **C**) durch einen chiralen Substituenten R^* abgeschirmt wird. (Dabei kann die chirale Information auch in den Resten R^2 bzw. R^1 selbst lokalisiert sein.) Hierbei bleibt die eingesetzte chirale Information erhalten.

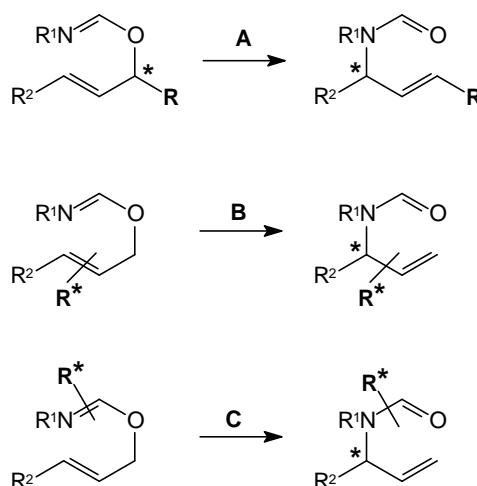


Abb. I-4: Möglichkeiten zur asymmetrischen Induktion in 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerungen

Bei Weg **A** wird die asymmetrische Induktion dadurch erreicht, daß das im umlagernden 3-Aza-1-oxa-Cope-System vorhandene Chiralitätszentrum über die Beeinflussung des Konformerengleichgewichts die Konfiguration des gebildeten Allylamids und die Geometrie der Doppelbindung bestimmt. Dies ist in Abb. I-5 für ein (*R*)-konfiguriertes Allylimidat gezeigt.

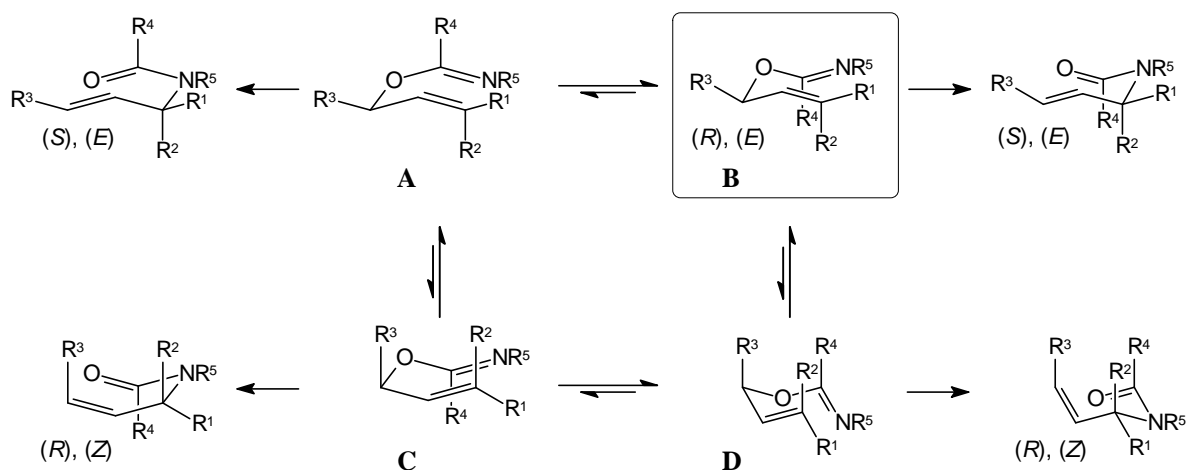


Abb. I-5: Asymmetrische Induktion durch ein Chiralitätszentrum im umlagernden Cyclus (CIP-Konfigurationsbezeichnung für $N > R^3CH=CH > R^1 > R^2$ u. $O > CH=CR^1R^2 > R^3 > H$)

Da in acyclischen Systemen Übergangszustände, die sich von einer Sesselkonformation ableiten, in der Regel bevorzugt und wegen 1,3-diaxialer Wechselwirkungen Konformere mit äquatorialer Substitution begünstigt sind, wird die Umlagerung bevorzugt aus der hervorgehobenen Konformation heraus erfolgen.

Die folgenden Beispiele für diastereoselektive 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerungen zeigen, daß sich Asymmetriezentren durch Chiralitätstransfer (entsprechend Weg **A**) kontrolliert aufbauen lassen. Außerdem zeigen sie auch das Synthesepotential der Umlagerungsprodukte in Bezug auf die Generierung chiraler Synthesebausteine und in Hinblick auf die Synthese von Naturstoffen und deren Analoga.

Die von Metz et al. entwickelte Synthesesequenz zur Darstellung chiraler Aminoalkohole nutzt diese Art der asymmetrischen Induktion.¹⁷ Wie in Abb. I-6 gezeigt, wird der ausgehend von Glycerinaldehyd zugängliche Allylalkohol in das Trichloracetimidat überführt und katalytisch umgelagert. Das chirale Auxiliar wird bei der Ozonolyse zurückgewonnen.

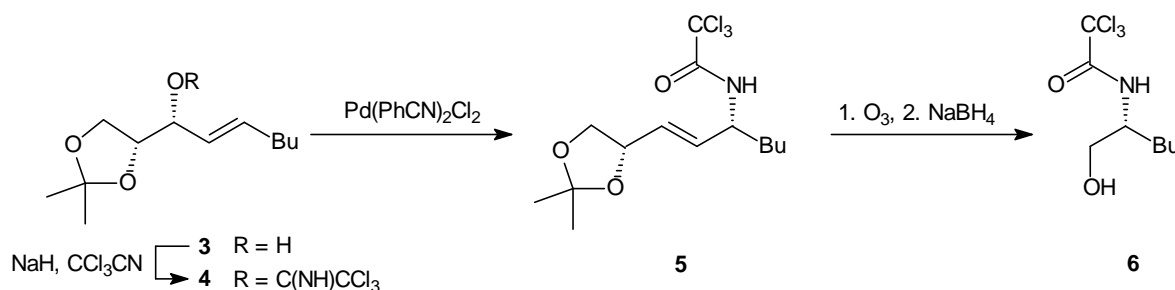


Abb. I-6: Darstellung chiraler Aminoalkohole von Metz

Zur Darstellung disubstituierter Aminosäuren wurde die Umlagerung von Trichloracetimidaten von Larchevêque et al. eingesetzt (Abb. I-7).¹⁸ Die disubstituierten Allylalkohole **7** wurden ausgehend von dem *chiral pool* aufgebauten α -Hydroxyaldehyden durch Addition von Vinylmetallverbindungen hergestellt. Obwohl das chirale Auxiliar wiedergewonnen werden kann, ist die Synthese der Edukte so aufwendig, daß das Verfahren nur für wertvolle Produkte sinnvoll erscheint. Bei der thermischen Umlagerung entsteht auch bei sehr ähnlichen Resten R² und R³ nur eines der möglichen Diastereomeren; bei den Versuchen zur katalytischen Umlagerung mit Palladium(II)- bzw. Quecksilber(II)-Salzen kommt es aber zu Zersetzung. Dies wurde auch bei der Umlagerung von (*Z*)-substituierten Allylalkoholen zur Darstellung von (*E*)-Alken-Dipeptid-Isosteren beobachtet.¹⁹

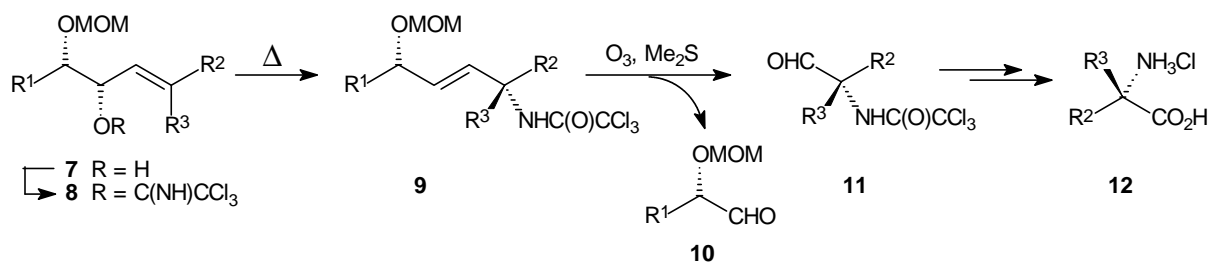


Abb. I-7: Synthese disubstituierter Aminosäuren von Larchevêque (R¹ = Ph, *i*Pr; R² = Me, Bu, Ph; R³ = Me, Et, Bu)

Die unter schonenden Bedingungen und unter vollständigem Chiralitätstransfer verlaufende thermische Umlagerung von Trifluoracetimidaten **16** wurde von *Thomas* et al. verwendet, um zu Aminosäuren zu gelangen, außerdem wurde sie zum Aufbau eines komplexeren Zielmoleküls, des Thyminpolyoxin C **18**, erfolgreich eingesetzt (Abb. I-8).²⁰

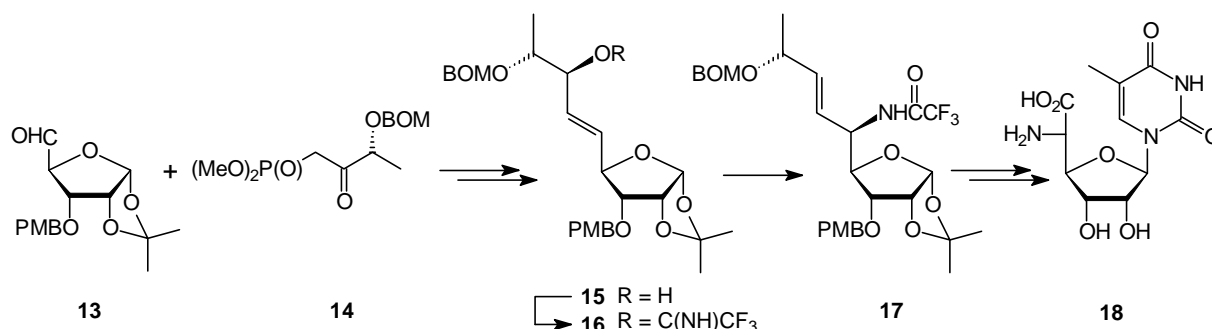


Abb. I-8: Synthese von Thyminpolyoxin C von *Thomas*

Daß in diesem Fall die relative asymmetrische Induktion vorwiegend von der Konfiguration des eingesetzten Trifluoracetimidats **16** abhängt und kaum von dem chiralen Zuckerrest beeinflusst wird, zeigen Ergebnisse von *Bellus* et al., die bei der Synthese von Peptid-verknüpften Oligonucleotiden bei der thermischen 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung ausgehend von analogen primären Allylalkoholen nur eine äußerst schwache Diastereoselektivität beobachten konnten (Abb. I-9).²¹ Auch die Selektivitäten für die 3 β -OBn-Verbindungen sind nicht merklich besser (Für X = Cl 1.1 : 1, für X = F 1.5 : 1). Eine katalytische Umlagerung ließ sich nicht realisieren.

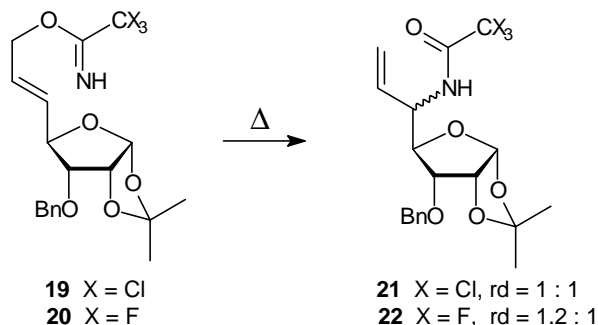


Abb. I-9: Umlagerung primärer Trihalogenacetimidate von *Bellus*

Cyclopentenole und Cyclohexenole können ebenfalls als Ausgangsverbindungen für die von *Overman* eingeführte Reaktionssequenz dienen. Auch hierbei ist der stereochemische Verlauf vornehmlich durch die Konfiguration der Hydroxyfunktion bestimmt, da die Reaktion suprafacial verläuft. Durch die Einbindung der Doppelbindung in einen Cyclus kann die Reaktion nur aus einer Konformation mit axialen Substituenten heraus erfolgen (s. Abb. I-5, **C** und **D**: R² und R³ sind Teil des Cycloalkenols, für große Reste R⁴ kann die Wannen-Konformation **C** begünstigt sein).

In der Synthese des Cyclopenten-Bausteins des in tRNA vorkommenden modifizierten Nucleosids Queuosin führte *van Boom* eine diastereoselektive *O,N*-Allyltransposition durch (s. Abb. I-10).²²

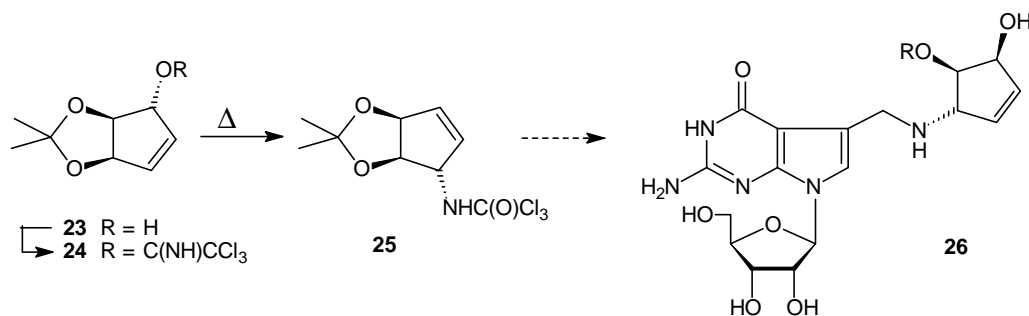


Abb. I-10: Synthesesequenz zu Queuosin und glycosylierten Derivaten nach *van Boom* (R = H, β -D-man, β -D-gal)

Bei der Synthese ungesättigter Nucleosid-Analoga wurden von *Hewson et al.* Hetero-Cope-Umlagerungen genutzt, die unter bemerkenswert milden Bedingungen ablaufen (Abb. I-11)²³ So konnte statt des Trichloracetimidats von **27** sofort das Umlagerungsprodukt **28** isoliert werden. Daß andere Hetero-Cope-Umlagerungen unter dem Einfluß von Substituenten mit negativer (Partial-)Ladung beschleunigt ablaufen, ist ein bekanntes und in der Synthese weit-hin genutztes Phänomen. Daß auch hier die milden Bedingungen der Umlagerung durch das Ring-Sauerstoffatom bedingt sind, liegt nahe, weil das entsprechende carbocyclische System erst unter Rückfluß umgelagert werden kann. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen ist es möglich, die heterocyclischen Basen auch direkt einzuführen, wie an der Reaktion zu **29** gezeigt wurde.

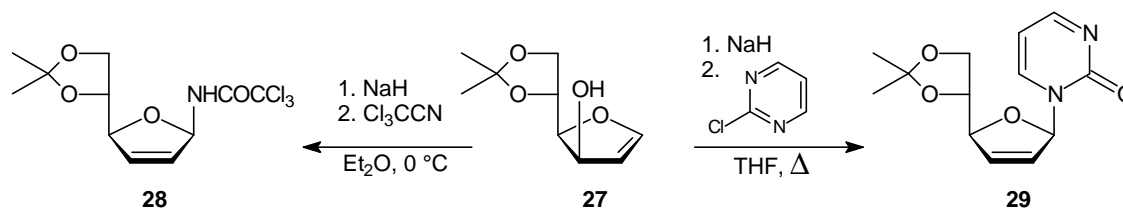


Abb. I-11: 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung zur Synthese von Nucleosid-Analoga von *Hewson*

Auch hier ist der stereochemische Verlauf der Reaktion durch die Konfiguration der Hydroxygruppe von **27** festgelegt. Die allylische Doppelbindung des Glycals **27** ist zwar durch die 4'-Seitenkette abgeschirmt, die Umlagerung kann aber nur stattfinden, wenn aus der Konformation des Fünfrings, in der die Trichloracetimidat-Gruppe eine pseudoaxiale Position einnimmt, die allylische Doppelbindung von oben angegriffen wird. Dabei wird ein Wannens-Übergangszustand durchlaufen.

Während es für die bisher dargestellte Art der relativen asymmetrischen Induktion durch Übertragung der Chiralität eines Asymmetriezentrums im Ring selbst (entsprechend Weg A in Abb. I-4) eine Reihe von eindrucksvollen Beispielen gibt,²⁴ wurde die andere Möglichkeit, die [3,3]-sigmatrope Umlagerung durch Abschirmung einer Seite des umlagernden Hetero-Cope-Systems diastereoselektiv zu gestalten, bisher sehr selten in der Literatur untersucht.^{25,26}

Eine Ausnahme bilden die Arbeiten von *Isobe et al.*, die 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerungen beschrieben, deren Diastereoselektivität auf der Abschirmung einer Seite der allylischen

Doppelbindung (Weg **B** in Abb. I-4) beruht.²⁶ Sie nutzten die Umlagerung der in Abb. I-12 gezeigten exocyclischen Allyltrichloracetimide **31** bei der Synthese von Tetrodotoxin und optimierten die thermische Umlagerung durch Zugabe von Kaliumcarbonat, das sich anderen Basen und Radikalfängern bei der Vermeidung aromatischer Nebenprodukte als überlegen erwies.

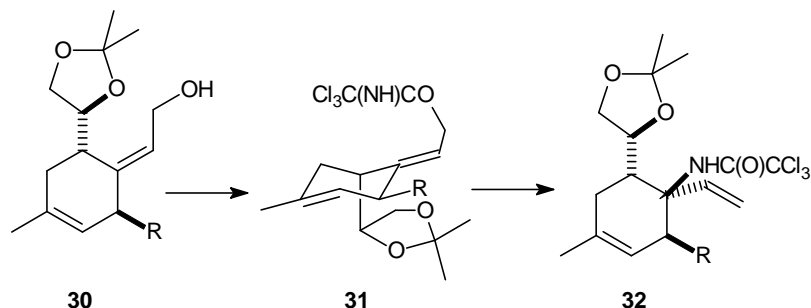


Abb. I-12: Relative asymmetrische Induktion an einem Beispiel von *Isobe* (R = H, OEt)

Diese Methode wurde auch an anderen Edukten überprüft, darunter auch an (–)-Myrtenol (s. Abb. I-13).^{26b} Aufgrund der Einbindung der Doppelbindung in ein cyclisches System verläuft die Umlagerung des Trichloracetimidats **34** hochdiastereoselektiv. Die Konfiguration des Produkts konnte über einen Nuclear-Overhauser-Effekt zwischen dem Amid-Proton und einem Proton der Methylenbrücke nachgewiesen werden.

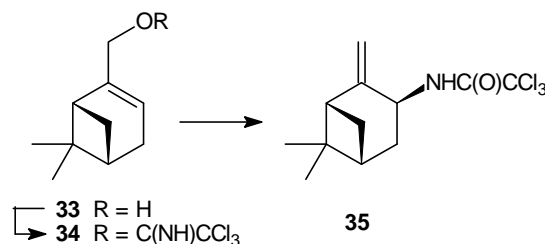


Abb. I-13: Asymmetrische Induktion durch Abschirmung der allylischen Doppelbindung

Die dritte Möglichkeit, 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerungen asymmetrisch zu gestalten, indem eine Seite der C=N-Doppelbindung des Imidats abgeschirmt wird (entsprechend Weg **C** in Abb. I-4) ist meines Wissens bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Grund dafür ist vermutlich die Konzentration des Interesses auf die von *Overman* eingeführte Synthesesequenz, bei der die benötigte chirale Information über den Allylalkohol eingebracht werden kann und die Generierung des Imidats nur in seltenen Fällen Probleme bereitet. Die Untersuchung dieser Möglichkeit ist aber durchaus von Interesse, denn in Analogie zur Claisen-Umlagerung sollten auch bei der Umlagerung von Allylimidaten durch effiziente Abschirmung einer Seite der Doppelbindung des Imidats sehr gute Diastereoselektivitäten erreicht werden.

Neben der Verwendung kovalent gebundener chiraler Auxiliare besteht eine weitere Möglichkeit zur asymmetrischen Induktion im Einsatz chiraler Katalysatoren. In neuen Arbeiten von *Overman* wird von ausbaufähigen ersten Erfolgen auf diesem Gebiet berichtet. Nach umfangreichen Untersuchungen an unterschiedlichen Modells substraten stellten sich die zweikernigen chlorverbrückten kationischen Palladiumkomplexe **A** und **B** als vielversprechende Katalysa-

toren heraus.²⁷ Obwohl dabei sowohl verschiedene Diamin-Liganden untersucht, als auch die verbrückenden Chloratome durch andere Halogenide und Pseudohalogenide ersetzt sowie unterschiedliche Gegenionen untersucht wurden, sind die erzielten Enantioselektivitäten noch nicht ausreichend hoch. In Abb. I-14 sind die besten Ergebnisse für die einzelnen Katalysatoren dargestellt. Bessere Enantioselektivitäten und eine höhere Substrattoleranz wurden mit planarchiralen cyclopalladierten Katalysatoren **C** und **D** erreicht, aber auch hier führt jede Variation am Substrat (*N*-Substituent und Imidat-Rest, sowie R^1 und R^2) zu deutlich schlechteren Enantioselektivitäten und Ausbeuten.²⁸

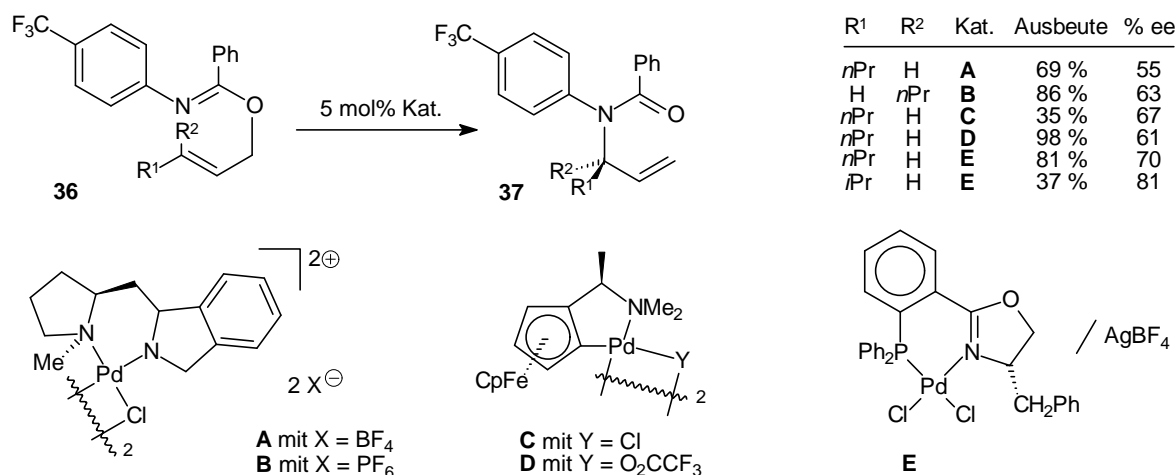


Abb. I-14: Chirale Katalysatoren **A** bis **D** von *Overman* bzw. **E** von *Hayashi*

Kürzlich berichteten auch *Hayashi* et al. über ihre Ergebnisse zur asymmetrischen Katalyse der 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung an dem gleichen Modells substrat.²⁹ Sie untersuchten Komplexe mit Bisoxazolin- und Oxazolin-phosphin-Liganden, die - wie auch in den Arbeiten von *Overman* - mit Silbersalzen dehalogeniert, aber nicht charakterisiert wurden. Die besten Ergebnisse wurden mit dem System **E** erzielt, aber auch hier führen geringfügige Veränderungen des Substrats zu deutlichen Verschlechterungen von Ausbeute und Selektivität. Die asymmetrisch katalysierte 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung wird daher wohl noch einiger Optimierungsarbeit bedürfen, bevor sie sich zu einer präparativ wertvollen Methode entwickeln kann.

II PROBLEMSTELLUNG

Die einzige, bisher in der Literatur noch nicht beschriebene Möglichkeit, Umlagerungen von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen asymmetrisch zu gestalten, liegt in der Abschirmung einer Seite der C=N-Doppelbindung des Imidats.

Um eine diastereofaciale Selektivität zu erhalten, sollte die konformative Flexibilität der eingesetzten Hetero-Cope-Systeme eingeschränkt sein. Eine Fixierung der geometrischen Anordnung von chiraler Information und dem „target“ der asymmetrischen Induktion kann durch den Übergang von acyclischen zu cyclischen oder spirocyclischen Verbindungen erreicht werden, in denen die Weitergabe chiraler Information im allgemeinen sehr wirkungsvoll gelingt.

In der folgenden Abbildung ist eine solche Einbindung der Doppelbindung in ein cyclisches System, das die Vorderseite der Doppelbindung abschirmt, dargestellt. Die hervorgehobene Konformation ist dabei gegenüber der invertierten Sesselkonformation (die hier so gezeichnet ist, daß die Position des in den Cyclus eingebundenen Imidats vergleichbar ist) dadurch begünstigt, daß keine Abstoßung zwischen dem Rest R und der allylischen Doppelbindung auftritt. Für eine gute Diastereoselektion ist außerdem wichtig, daß diese Sesselkonformation auch im Vergleich zu der entsprechenden Wannen-Konformation im Gleichgewicht deutlich bevorzugt ist, da diese zum Produkt mit entgegengesetzter Konfiguration führt.

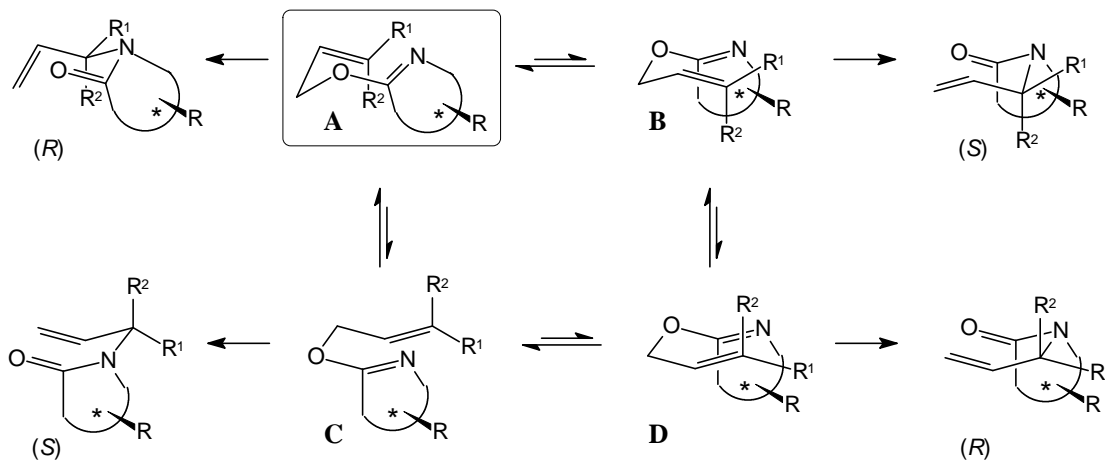


Abb. II-1: Asymmetrische Induktion durch Abschirmung einer Seite der Doppelbindung des Imidats (CIP-Konfiguration für $N > CH_2=CH > R^1 > R^2$)

Eine Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieses Konzepts in der asymmetrischen Synthese ist die Zugänglichkeit enantio- oder diastereomerenreiner Allylimidate, außerdem sollte eine einfache Möglichkeit zur Abspaltung des chiralen Auxiliars bei der Synthesepaltung berücksichtigt werden.

Bei diesen Überlegungen setzte die im hiesigen Arbeitskreis angefertigte Dissertation von Roth an, in der das Umlagerungsverhalten von cyclischen und spirocyclischen Lactimallyl-ethern und -thioethern untersucht wurde.³⁰ Während sich bei einer Reihe von (-)-Menthon-abgeleiteten Bausteinen Probleme bei der Generierung der Allylimidate oder -thioimidate ergaben, erwiesen sich 4-Oxazolidinone **39** als erfolgversprechendere Ausgangsverbindungen.

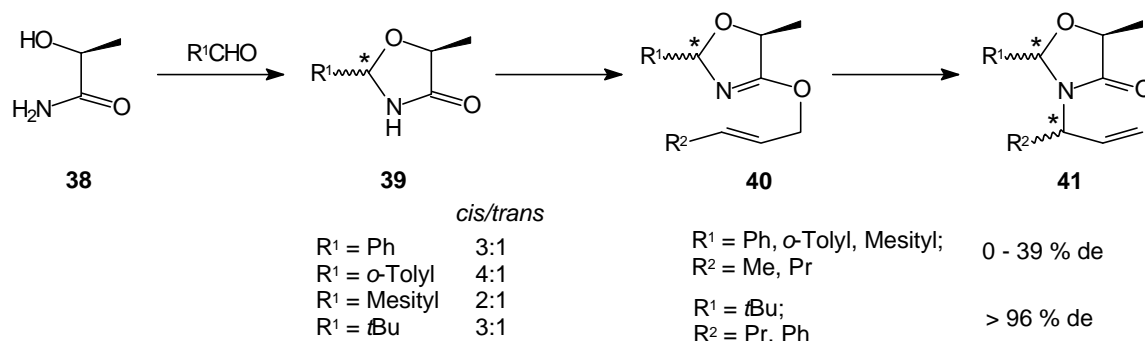


Abb. II-2: Synthese und Umlagerung von Allylimidaten von Roth

Aus der Kondensation von L-Milchsäureamid (**38**) und verschiedenen substituierten Benzaldehyden sowie Pivalaldehyd wurden Epimerengemische der entsprechenden 4-Oxazolidinone **39** erhalten, von denen nur das *cis*-substituierte *N,O*-Acetal des Benzaldehyds diastereomerenrein isoliert werden konnte. Durch Umsetzung der 4-Oxazolidinone mit Silber(I)oxid und substituierten Allylhalogeniden konnten die Lactimallylether **40** in einem Schritt synthetisiert werden.

Die Palladium(II)-katalysierten [3,3]-sigmatropen Umlagerungen der Benzaldehyd-abgeleiteten Lactimallylether zu den Allylamiden **41** verliefen zwar in guten Ausbeuten, aber mit nur geringer Diastereoselektivität (max. 39 % de). Bei der Umsetzung der *tert*-Butyl-substituierten Oxazoline mußte das *cis/trans*-Epimerengemisch eingesetzt werden. Die Diastereoselektivität ließ sich aber auch anhand der Isomerengemische bestimmen. Da nur zwei der vier möglichen Produkte gebildet wurden, verlief die Umlagerung offenbar unabhängig von der Konfiguration des *tert*-Butyl-Substituenten unter vollständiger Diastereoselektion. Die mögliche Nebenreaktion einer [1,3]-sigmatropen Umlagerung wurde nicht beobachtet.

Zur Abspaltung des chiralen Auxiliars aus der umgelagerten Verbindung **41** enthält das 4-Oxazolidinon zwei Sollbruchstellen: Nach Spaltung der Acetalfunktion muß auch die Amidbindung gespalten werden, damit primäre chirale Allylamine freigesetzt werden können. Die Rückgewinnung des Milchsäureamids ist aufgrund seines geringen Preises bei diesem Schritt nur von untergeordneter Bedeutung.

Nachdem in der Dissertation von Roth an einem Diastereomerengemisch gezeigt werden konnte, daß [3,3]-sigmatrope Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen durch Abschirmung einer Seite der Doppelbindung des Imidats unter hoher Diastereoselektion verlaufen können, ist es das Ziel dieser Arbeit, eine hochdiastereoselektive 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung ausgehend von homochiralen Ausgangsverbindungen zu realisieren und die Möglich-

keiten einer präparativen Nutzung zu untersuchen. Dazu sollen zunächst verschiedene diastereomerenreine Fünfring-Lactame synthetisiert werden, die dann als Ausgangssubstanzen für die Synthesesequenz aus Generierung der Lactimallylether und nachfolgender [3,3]-sigmatroper Umlagerung eingesetzt werden sollen (Abb. II-3).

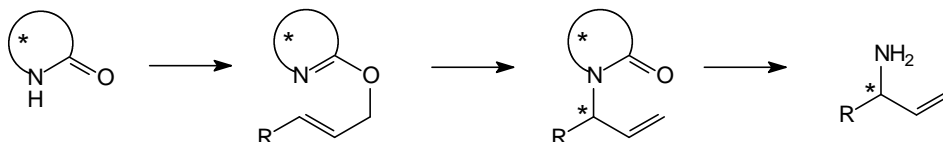


Abb. II-3: Schematische Darstellung der Synthesesequenz

Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Synthese und Umsetzung unterschiedlich substituierter 4-Oxazolidinone **42**. Außerdem soll auch untersucht werden, ob sich 4-Imidazolidinone **43** in ihre Lactimallylether überführen und umlagern lassen. Des weiteren soll das Synthesepotential dieses Weges in Hinblick auf die Variabilität der Substituenten am Allylsystem abgeschätzt werden.

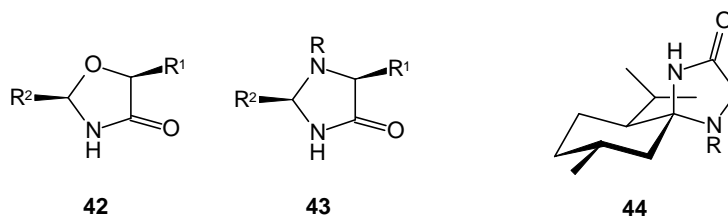


Abb. II-4: Ausgangssysteme

In einem zweiten Schritt soll die Umlagerungsreaktion unter spiroasymmetrischer Induktion untersucht werden. Dazu sollen von Menthon abgeleitete, spirocyclische Lactame **44** als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

III DURCHFÜHRUNG

III-1 4-Oxazolidinone

Aufgrund der Ergebnisse von *Roth* (s. Abb. II-2) sollten zunächst in präparativem Maßstab unterschiedlich substituierte 4-Oxazolidinone zugänglich gemacht werden, um anschließend den Einfluß der Substitution dieser Ausgangsverbindungen auf die Selektivität der [3,3]-sigmatropen Umlagerung zu untersuchen.

III-1.1 Synthese von α -Hydroxycarbonsäureamiden

III-1.1.1 Hintergrund

Während 4-Oxazolidinone mit einer Methylgruppe in 5-Position ausgehend von dem kommerziell erhältlichen L-Milchsäureamid dargestellt werden können, stehen α -Hydroxycarbonsäureamide mit größeren Substituenten nicht in enantiomerenreiner Form kommerziell zur Verfügung.

Für eine Synthese enantiomerenreiner α -Hydroxycarbonsäureamide **45** bieten sich zunächst natürlich vorkommende α -Hydroxycarbonsäuren als Edukte an. Leicht in das gewünschte Amid überführbar ist die in beiden Absolutkonfigurationen verfügbare Mandelsäure **46** (s. Abb. III-1). Von Nachteil ist aber die stark ausgeprägte Tendenz von α -Arylcarbonsäurederivaten zur Racemisierung, die dann auch bei ersten Versuchen zur Aminolyse von Mandelsäureestern beobachtet wurde. Weil außerdem der sterische Anspruch von Phenylsubstituenten aufgrund ihrer Planarität nicht sehr groß ist, wurde stattdessen die Synthese des *tert*-Butyl-substituierten α -Hydroxycarbonsäureamids **45** (mit $R = tBu$) angegangen, das überraschenderweise in enantiomerenreiner Form bisher nicht in der Literatur beschrieben wurde.³¹

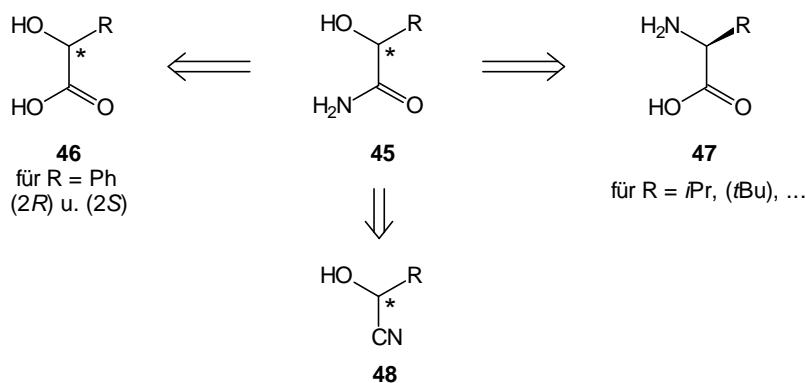


Abb. III-1: Mögliche Zugänge zu α -Hydroxycarbonsäureamiden

Weitere Ausgangsverbindungen aus dem *chiral pool*, die sich für die Synthese von α -Hydroxycarbonsäurederivaten anbieten, sind Aminosäuren. Zur Synthese des gewünschten *tert*-Butyl-substituierten Amids **45** muß jedoch eine nicht natürlich vorkommende Aminosäure, *L-tert*-Leucin, eingesetzt werden. α -Aminosäuren lassen sich zwar unter meist vollständiger Retention über eine Sequenz von Diazotierung und Hydrolyse glatt in α -Hydroxycarbonsäuren überführen, so auch im Fall des *L-tert*-Leucins,³² nachteilig ist aber neben dem Preis des Edukts auch die Tatsache, daß der folgende Schritt, die Überführung in die Carbonsäureamide, erneut racemisierungsanfällig ist.

Enzymatische Verfahren³³ könnten in diesem Zusammenhang einen vorteilhafteren Zugang zu dem *tert*-Butyl-substituierten α -Hydroxycarbonsäureamid **45** ermöglichen, das in racemischer Form durch Hydrolyse des von Pivalaldehyd abgeleiteten Cyanhydrins **50** erhalten werden kann.³⁴

Eine enzymatische Racematspaltung könnte auf der Stufe der Cyanhydrine durchgeführt werden, wie an einer Vielzahl von Beispielen, unter anderem an dem *tert*-Butyl-substituierten Cyanhydrin, eingehend untersucht worden ist.^{35,36a} Auch die Synthese des Cyanhydrins ließe sich unter Verwendung einer Oxynitrilase asymmetrisch gestalten.³⁶ Außerdem besteht aber auch die Möglichkeit, eine enzymatische Racematspaltung erst nach der - wieder mit der Gefahr einer Racemisierung behafteten - Verseifung³⁷ am α -Hydroxycarbonsäureamid selbst durchzuführen. Aus diesem Grund sollte zunächst diese Möglichkeit untersucht werden.

III-1.1.2 Racemische Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamids

Durch Umsetzung von Natrium- oder Kaliumcyanid mit Pivalaldehyd in einem gepufferten System läßt sich das Cyanhydrin des Pivalaldehyds problemlos und quantitativ erhalten (Abb. III-2). Die analytischen Daten des erhaltenen Produkts entsprechen den in der Literatur angegebenen.³⁸

Zur Hydrolyse von Cyanhydrinen kann man saure Bedingungen wählen. In diesem Fall ist zwar keine Schützung der Hydroxyfunktion notwendig, eine saure Verseifung der Nitrilfunktion führt aber in der Regel direkt zu α -Hydroxycarbonsäuren. Eine Möglichkeit, Cyanhydrine selektiv zu den Amidgruppen zu hydrolysieren, ist die der *Pinner*-Synthese entsprechende Generierung und Pyrolyse von Imidoester-Hydrochloriden.³⁹ Die Reaktionsführung bei einer basischen Hydrolyse erschien jedoch vorteilhafter, auch wenn dafür die Hydroxyfunktion als THP-Ether geschützt werden mußte.

Zur Hydrolyse wurde der THP-Ether **51** unter Phasentransfer-Bedingungen mit basischer Wasserstoffperoxid-Lösung umgesetzt.⁴⁰ Das in guter Ausbeute erhaltene Produkt weist statt der $C\equiv N$ -Valenzschwingung die für primäre Amide typischen Banden bei 1680 und 1580 cm^{-1} auf. Auch die NMR-Spektren bestätigen eine erfolgreiche Umsetzung. Statt der Signale der Nitrilgruppe finden sich die Signale der Amid-Kohlenstoffatome der beiden Diastereomere bei 174.9 und 174.6 ppm.

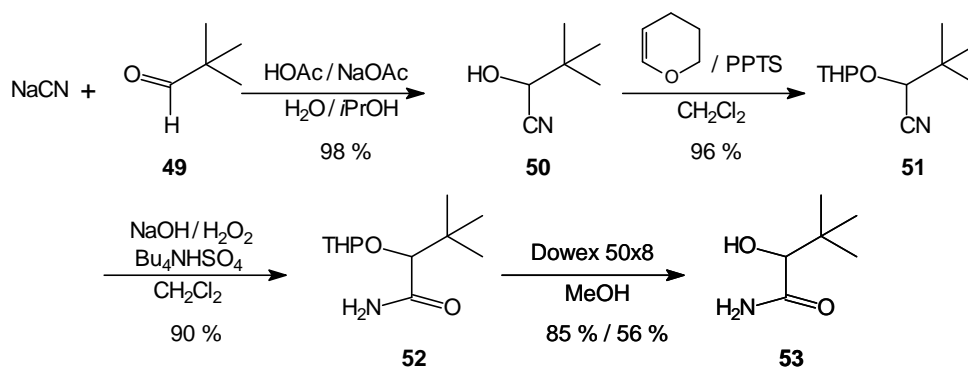


Abb. III-2: Synthese von *rac*-3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid (**53**)

Die Abspaltung der THP-Schutzgruppe gelang durch Behandeln einer methanolischen Lösung des geschützten Amids **52** mit dem stark sauren Ionenaustauscher Dowex 50x8. Nach Aufarbeitung erhielt man das Rohprodukt **53** in 85 % Ausbeute. Für die enzymatische Racematspaltung mußte das Produkt jedoch aus Toluol umkristallisiert werden, nach der Umkristallisation wurde das Produkt in 56 % Ausbeute isoliert. Die Gesamtausbeute der Synthesesequenz ausgehend von Pivalaldehyd beträgt 47 % unter Einbeziehung der abschließenden Umkristallisation.

Durch Umsetzung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin konnte das α -Hydroxycarbonsäureamid **53** in das Acetat **54** überführt werden. Die NMR-Spektren zeigen die für die Einführung einer Acetylgruppe erwarteten Signale und das Massenspektrum weist einen Molpeak auf. Besonders charakteristisch ist das IR-Spektrum, das neben der C=O-Valenzschwingung des Esters bei 1745 cm⁻¹ auch die beiden für primäre Amide typischen Banden bei 1685 cm⁻¹ und etwas schwächer bei 1605 cm⁻¹ zeigt.

III-1.1.3 Enzymatische Racematspaltung von 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid

Enzymatische Racemattrennungen mit Hilfe hydrolytischer Enzyme sind aufgrund der hohen Chemo- und Stereoselektivität bei der Differenzierung sowie der großen Stabilität der Enzyme gegenüber organischen Lösungsmitteln eine wohl etablierte Methode in der organischen Synthese. Dabei lassen sich sekundäre Alkohole mit Substituenten, deren sterischer Anspruch stark unterschiedlich ist, meist sehr gut differenzieren. Aufgrund der großen Erfahrung gibt es für einige Enzyme bereits Modellvorstellungen, die Vorhersagen über die absolute Stereochemie des gebildeten Produktes ermöglichen.⁴¹

Durch Esterhydrolasen kann sowohl die Hydrolyse eines racemischen Esters oder die Umesterung mit anderen Alkoholen als auch die Veresterung eines Alkohols katalysiert werden. Dabei müssen die beiden Enantiomere des Substrats durch das Enzym mit unterschiedlicher Geschwindigkeit umgesetzt werden, damit eine Differenzierung erreicht werden kann. Im optimalen Fall wird nur ein Antipode umgesetzt und das andere Enantiomer bleibt zurück, so daß Alkohol und Ester in maximal 50 % Ausbeute erhalten werden können. Außerdem sollte die Produktseite des Reaktionsgleichgewichts durch Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen

bevorzugt werden. Dies kann erreicht werden, indem eines der Edukte, zweckmäßigerweise Wasser oder Alkohol bei der enzymatischen Esterhydrolyse oder Umesterung bzw. der Acyldonor bei der Veresterung in großem Überschuß eingesetzt wird. Außerdem kann die Reaktion durch Entfernen eines der Produkte aus dem Gleichgewicht irreversibel gestaltet werden. Bei der enzymatischen Veresterung unter Verwendung von Enolestern geschieht dies, indem das entstehende Enol zur entsprechenden Carbonylverbindung tautomerisiert.

Bei der zu realisierenden Racemattrennung des 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamids **53** wurde eine enzymatische Veresterung mit Vinylacetat in Dioxan untersucht. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch Gaschromatographie an einer chiralen Cyclo-dextrinphase, wobei sowohl der eingesetzte Alkohol **53** als auch das Acetat **54** basisliniengetrennt werden konnten.

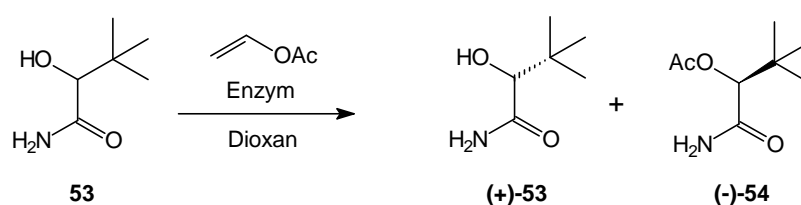


Abb. III-3: Enzymatische Veresterung von 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid (**53**)

Enzym	Reaktionszeit ^a 50 % Umsatz	% ee (ROH)	% ee (ROAc)	Umsatz nach 18 d	% ee (ROH)	% ee (ROAc)
<i>Candida rugosa</i> ^b Amano AY	-	-	-	1 %	n. b.	n. b.
<i>Candida rugosa</i> ^b Meito OF	-	-	-	2 %	n. b.	n. b.
<i>Candida rugosa</i> ^b Sigma CCL	-	-	-	3 %	n. b.	n. b.
<i>Pseudomonas sp.</i> Amano AK	-	-	-	16 %	n. b.	n. b.
<i>Achromobacter sp.</i> Meito AL	-	-	-	28 %	42	> 99
<i>Pseudomonas cepacia</i> ^c Amano PS	18 d	99	99	50 %	99	99
<i>Alcaligenes sp.</i> Meito PL	7 d	98	98	50 %	> 99	> 99
<i>Alcaligenes sp.</i> Meito QL	4 d	> 99	> 99	50 %	> 99	99

^aProbennahme nach 0.5 h, 6 h, 26 h, 2 d, 3 d, 4 d, 7 d, 18 d, ^b*Candida rugosa* wurde früher als *Candida cylindracea* klassifiziert, ^c*Pseudomonas cepacia* wurde früher als *Pseudomonas fluorescens* klassifiziert.

Das sterisch sehr anspruchsvolle *tert*-Butyl-substituierte α -Hydroxycarbonsäureamid **53** scheint ein sehr schlechtes Substrat für die untersuchten Enzyme zu sein, denn die Umsetzung findet nur sehr langsam statt und bei den Lipasen aus *Candida rugosa* konnte nach 18 Tagen

nur ein äußerst geringer Umsatz von unter 5 % festgestellt werden. Auch die Lipasen Amano AK und Meito AL lieferten nur unzureichende Umsätze. Die Geschwindigkeit der Acetylierung durch die Lipasen aus *Alcaligenes sp.* sowie Lipase PS (*Pseudomonas cepacia*) ist aber durchaus akzeptabel, besonders in Hinblick auf die Tatsache, daß die beobachtete Selektivität sehr erfreulich ist. Nur einer der enantiomeren Alkohole wurde von den Enzymen umgesetzt, erst bei Umsätzen von wenig unter 50 % ließ sich das andere Enantiomer des Acetats überhaupt nachweisen. Eine Verlängerung der Reaktionszeit nach Erreichen des 50 %igen Umsatzes auf 18 Tage führte bei den *Alcaligenes sp.*-Lipasen nicht zu höherem Umsatz und kaum zu einer Verschlechterung des Enantiomerenüberschusses des Acetats.

Für eine Racemattrennung in präparativem Maßstab wurde aufgrund der kürzesten Reaktionszeit Lipase QL (*Alcaligenes sp.*) ausgewählt. Die Umsetzungen gelangen im 5-g-Maßstab unter Einsatz von 300 mg des Enzyms innerhalb von 7 Tagen. In den präparativen Ansätzen wurden bei einem Umsatz von 50 % das Acetat (-)-**54** mit 96 bis 98 % ee gebildet und der Alkohol (+)-**53** mit einem Enantiomerenüberschuß von 95 % bis 97 % ee erhalten. Der für diese Umsetzung bestimmte E-Wert liegt über 200.⁴²

Die Trennung von Substrat und Produkt gestaltete sich zunächst schwierig, denn die Versuche zur Umkristallisation führten nicht zum Erfolg. Deshalb wurde eine Trennung im 4-g-Maßstab durch Säulenfiltration durchgeführt, nach der neben einer Zwischenfraktion das Acetat (-)-**54** in 66 % und der Alkohol (+)-**53** in 59 % Ausbeute bezogen auf den jeweiligen Anteil in dem eingesetzten Gemisch erhalten wurden. Die beiden Verbindungen konnten mit unverminderter Enantiomerenreinheit isoliert werden. Die spezifischen Drehwerte betragen + 62.6 für den Alkohol und - 17.2 für das Acetat (jeweils $c = 2.5$, Methanol).

Wie in Abb. III-4 dargestellt, erfolgte die Zuweisung der Konfiguration durch Hydrolyse des (+)- α -Hydroxycarbonsäureamids (+)-**53** zur entsprechenden α -Hydroxysäure (-)-**55** und Vergleich mit dem Drehwert der 2-Hydroxy-3,3-dimethylbuttersäure, die entweder ausgehend von *L-tert*-Leucin oder durch Racematspaltung in enantiomerenreiner Form in der Literatur beschrieben ist.^{32a,b} Für die (*R*)-konfigurierte α -Hydroxysäure wurde dort der spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -4.3$ ($c = 4$, H_2O) bestimmt.^{32a}

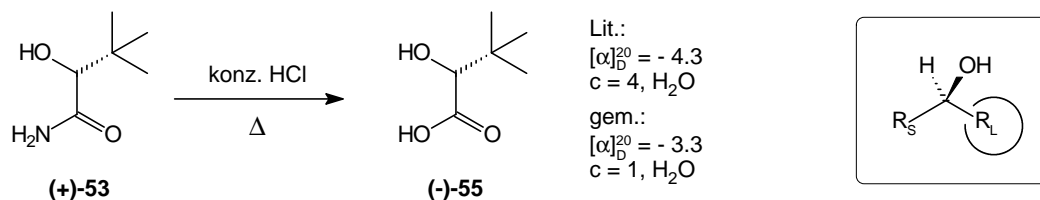


Abb. III-4: Bestimmung der Konfiguration von (+)-**53**

Bei dem Produkt der Hydrolyse von (+)-**53** wurde ein Wert von - 3.3 ($c = 1$, H_2O) gemessen. Die Differenz zwischen diesen Werten kann dadurch erklärt werden, daß es unter den Hydrolysebedingungen zu einer partiellen Racemisierung kommen kann. Trotzdem kann aber anhand dieser Werte dem Alkohol (+)-**53** die (*R*)-Konfiguration zugewiesen werden.

Die Bildung des (*S*)-konfigurierten Acetats und die Isolierung des nicht umgesetzten (*R*)-konfigurierten Alkohols entspricht auch dem *active site*-Modell für Lipase QL, nach dem das in Abb. III-4 gezeigte Modellssubstrat schneller umgesetzt wird als das Substrat mit entgegengesetzter Konfiguration.⁴³ Das hier umgesetzte α -Hydroxycarbonsäureamid weist allerdings einen sehr viel polareren Rest R_S auf als die beim Screening zur Erstellung dieses Modells untersuchten Substrate.

Aus dem Acetat (–)-**54** konnte mit Kaliumcarbonat nahezu quantitativ der (*S*)-konfigurierte Alkohol (–)-**53** mit 94 % ee erhalten werden. Der Drehwert beträgt -57.5 ($c = 2.5$, Methanol). Für die weitere Synthese wurde jedoch ausschließlich das (*R*)-konfigurierte α -Hydroxycarbonsäureamid eingesetzt, dessen Konfiguration der des L-Milchsäureamids entgegengesetzt ist.

III-1.1.4 Racemische Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamids

Das Einbringen eines 1,1-Dimethyl-2-phenylethylrestes in ein 4-Oxazolidinonsystem erschien sinnvoll, weil die so substituierten Verbindungen besser detektierbar sein sollten und eine größere Kristallisationstendenz aufweisen könnten. Ein solcher Substituent kann sowohl durch Verwendung des Aldehyds **57** (s. Kap.III-1.4.3) als auch des α -Hydroxycarbonsäureamids **61** (s. Kap. III-1.1.4) in ein 4-Oxazolidinonsystem eingebracht werden.

Durch Umsetzung von Isobutyraldehyd mit Benzylchlorid unter basischen Bedingungen und bei 70 °C lässt sich der gewünschte Aldehyd **57** nach Destillation im Hochvakuum mit einer etwas besseren Ausbeute als in der Literatur angegeben erhalten.⁴⁴ Der Aldehyd ist lichtempfindlich, kann aber unter inerten Bedingungen bei -20°C über mehrere Monate unzersetzt gelagert werden.

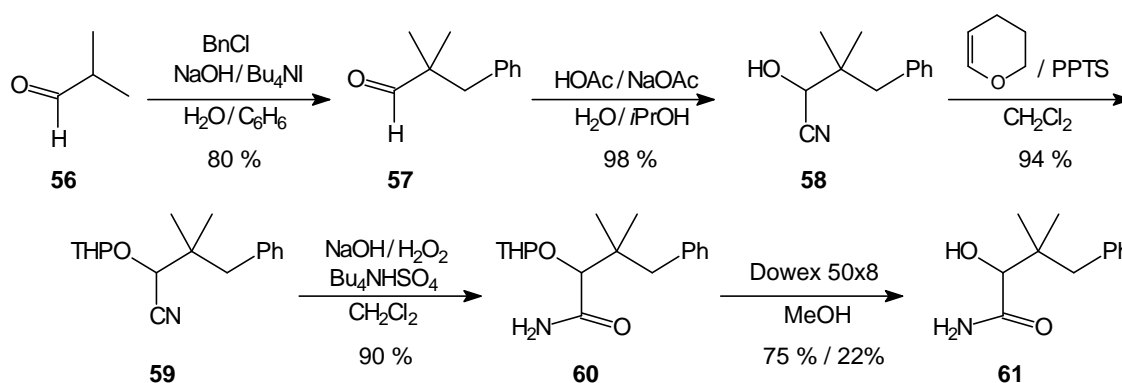


Abb. III-5: Synthese von *rac*-2,2-Dimethyl-2-hydroxy-3-phenylbuttersäureamid (**61**)

Ausgehend von dem so dargestellten Aldehyd **57** wurde die Synthese des α -Hydroxycarbonsäureamids genau analog zu der Synthese der *tert*-Butyl-substituierten Verbindung **53** gestaltet. Die Synthese des Cyanhydrins, die Schützung und auch die anschließende Hydrolyse gelangen in sehr guten Ausbeuten. Die im Vergleich zur Synthese von **53** etwas schlechtere Ausbeute von 75 % bei der Entfernung der Schutzgruppe wird durch die Umkristallisation noch einmal merklich auf 22 % verringert. Die spektroskopischen Daten der Zwischen-

produkte und des α -Hydroxycarbonsäureamids **61** entsprechen den Ergebnissen bei der analogen Synthesesequenz zu **53**. Durch Reaktion des racemischen α -Hydroxycarbonsäureamids **61** mit Essigsäureanhydrid und Pyridin wurde dessen Acetat **62** erhalten.

In diesem Fall konnte aber eine Basislinientrennung der Enantiomeren weder für den Alkohol **61** noch für das Acetat **62** über Gaschromatographie oder HPLC an chiraler Phase erreicht werden. Ein Versuch zur Veresterung des Alkohols **61** in Gegenwart von Lipase QL wurde nach 25 Tagen mit einem Umsatz von nur 12 % abgebrochen. Da dieses Ergebnis keine präparative Perspektive bot, wurde auf Versuche zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch Derivatisierung verzichtet. Auch wurden andere Möglichkeiten zur Darstellung eines enantiomerenreinen Amids **61** nicht untersucht, weil zur Bestimmung der Diastereoselektivität bei der Bildung von 4-Oxazolidinonen racemische Ausgangsverbindungen eingesetzt werden konnten.

III-1.2 Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen

Mit der Synthese von in 2-Position symmetrisch substituierten 4-Oxazolidinonen sollten Ausgangssysteme bereitgestellt werden, anhand derer beurteilt werden kann, ob die von *Roth* beobachtete Diastereoselektion (s. Abb. II-2) ausschließlich von dem sterisch anspruchsvollen Substituenten in 2-Position abhängt oder ob auch die Methylgruppe oder größere Reste in 5-Position den stereochemischen Verlauf der Reaktion beeinflussen.

Die 4-Oxazolidinone sollten dabei in 2-Position möglichst kleine Substituenten aufweisen, damit später die [3,3]-sigmatrope Umlagerung unter milden Bedingungen stattfinden kann. Aufgrund der besseren Stabilität wurden Dimethyl-*N,O*-acetale den in 2-Position unsubstituierten 4-Oxazolidinonen vorgezogen. Sie können leicht durch Kondensation von Aceton mit α -Hydroxycarbonsäureamiden hergestellt werden.

Im Zuge der Untersuchungen über Circular dichroismus und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Eigenschaften von 4-Oxazolidinonen synthetisierte *Polonski*⁴⁵ das (5*S*)-2,2,5-Trimethyl-4-oxazolidinon (**63**) nach einer Vorschrift von *Fischer*⁴⁶, der das gewünschte Produkt durch Umsetzung von HCl-haltigem Aceton mit Milchsäureamid bei Raumtemperatur in 55 % Ausbeute isolieren konnte.

Durch Entfernen des bei der Reaktion entstehenden Wassers über einen mit 3Å-Molsieb gefüllten Soxhlet-Extraktor konnte in Aceton als Lösungsmittel und mit *p*TsOH als Katalysator eine nahezu quantitative Umsetzung des L-Milchsäureamids erreicht werden (Abb. III-6).

Schmelzpunkt und Drehwert des so synthetisierten Dimethylacetals (*S*)-**63** stimmen mit den von *Polonski* bestimmten Werten, die spektroskopischen Daten mit den für das racemische 4-Oxazolidinon **63** publizierten überein.⁴⁷

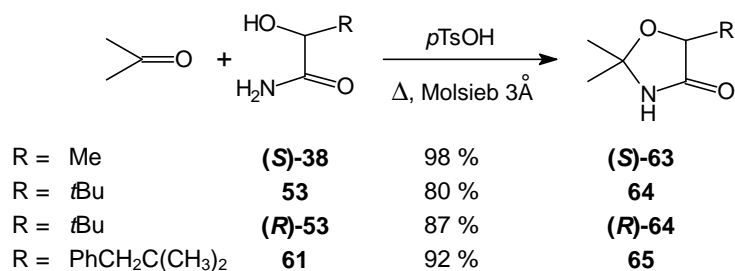


Abb. III-6: Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen

Mit dieser Methode wurden auch das racemische und das enantiomerenreine *tert*-Butylsubstituierte 4-Oxazolidinon **64** und **(R)-64** in guter Ausbeute erhalten. Daß diese Katalisierungsmethode nicht zu einer Racemisierung führt, konnte durch Gaschromatographie an chiraler Phase im Vergleich mit der racemischen Referenzsubstanz nachgewiesen werden.

Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit der erwarteten Struktur. Das ¹H-NMR-Spektrum wird durch die drei Singulets der *tert*-Butylgruppe und der beiden nicht isochronen Methylgruppen dominiert, das ¹³C-NMR-Spektrum zeigt die charakteristischen Signale des *spiro*-C-Atoms bei 89.30 ppm und des Carbonyl-C-Atoms bei 173.96 ppm, und im IR-Spektrum findet sich die Carbonylschwingung des Lactams bei 1705 cm⁻¹.

Auch das ausgehend von dem sterisch noch anspruchsvolleren racemischen α -Hydroxycarbonsäureamid **61** synthetisierte 4-Oxazolidinon **65** wird in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Lage der ¹³C-Signale von *spiro*- und Carbonyl-C-Atom entspricht mit 89.08 ppm und 173.84 ppm den bei den anderen 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen beobachteten chemischen Verschiebungen.

Anhand der beiden enantiomerenrein zugänglichen 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinone **(S)-63** und **(R)-64** soll später geklärt werden, ob ein Methyl- oder *tert*-Butylrest in 5-Position eine Diastereoselektion bei der Umlagerung der aus diesen Systemen herstellbaren substituierten Allylimidate haben kann.

III-1.3 Versuche zur Synthese des (5*R*)-2-*tert*-Butyl-5-methyl-2-phenyl-4-oxazolidinons

Die in der Einleitung dargestellten Modellvorstellungen sowie die Betrachtung der mit dem Programm Hyperchem⁴⁸ geometrieoptimierten Modelle der aus den 4-Oxazolidinonen abgeleiteten 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazole legen nahe, daß vorwiegend die Substitution des acetalischen Zentrums die Diastereoselektivität der Umlagerung beeinflussen wird, da der Substituent in 5-Position sehr weit von dem Stickstoff-Atom entfernt ist, zu dem bei der Umlagerungsreaktion eine neue Einfachbindung geknüpft wird. Andererseits sollte ein sterisch anspruchsvoller Substituent in 2-Position zu einer Differenzierung der Seiten der Imidat-Doppelbindung führen. Um die 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung in der asymmetrischen

Synthese nutzen zu können, ist demnach die Verfügbarkeit von 4-Oxazolidinonen mit definierter Stereochemie am acetalischen Zentrum Voraussetzung.

Daß am Anfang dieser Arbeit Untersuchungen zu 2-*tert*-Butyl-2-phenyl-5-methyl-4-oxazolidinonen (**66**) standen, geht auf die Beobachtung von *Roth* zurück, daß *tert*-Butyl-Substituenten eine sehr gute Diastereoselektivität bewirken, während unsubstituierte Phenylreste zu einer vernachlässigbar geringen asymmetrischen Induktion bei der Umlagerung führen (s. Abb. II-2). Aus diesem Grund sollte für ein von **66** abgeleitetes 3-Aza-1-oxa-Cope-System eine gute Diastereoselektivität der Umlagerung erwartet werden können.

Ein solches *N,O*-Ketal des Pivalophenons war zwar nicht literaturbekannt, aber *Greiner* und *Ortholand* berichteten von einer Methode zur Synthese des Ketals von L-Milchsäure und Pivalophenon mit einem Diastereomerenverhältnis von 95 : 5.⁴⁹ Dabei wurde L-Milchsäure in Gegenwart katalytischer Mengen PPTS mit Pivalophenon-Dimethylactal in Ethylacetat/Toluol umgesetzt, wobei das entstehende Methanol durch Destillation entfernt wurde. Auch andere unsymmetrisch substituierte Dimethylketale (1-Tetralon-, Acetophenon- und Pinakolon-Dimethylketal) konnten auf diese Weise mit L-Milchsäure umgesetzt werden. Die Ausbeuten lagen zwischen 43 und 75 %. Bei Einsatz stärkerer Säuren als Katalysatoren wurden schlechtere Diastereoselektivitäten beobachtet.

Unter analogen Bedingungen wurde versucht, L-Milchsäureamid mit dem Dimethylacetal des Pivalophenons **67**, das durch Umsetzung des Ketons mit Trimethylorthoformiat unter Katalyse von *p*TsOH in Methanol erhalten wurde,⁵⁰ umzusetzen, wobei aber keine Reaktion festgestellt werden konnte. Daher wurde eine Umketalisierung des Dimethylketals unter Katalyse von Bortrifluorid-Etherat untersucht, aber auch hier konnte kein 4-Oxazolidinon isoliert werden.

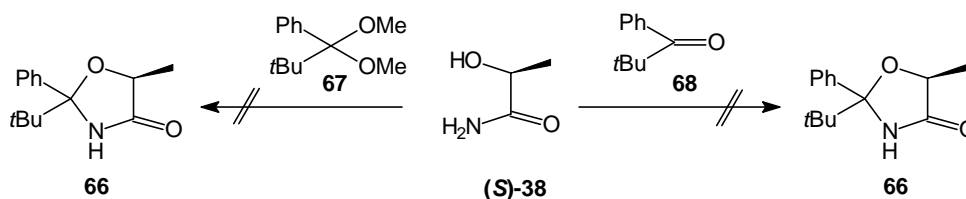


Abb. III-7: Versuche zur Ketalisierung von Pivalophenon mit L-Milchsäureamid

Auch die Versuche, L-Milchsäureamid direkt mit Pivalophenon (**68**) umzusetzen, führten in keinem Fall zu einer Umsetzung. Es wurden dabei unterschiedliche Lösungsmittel (Toluol, Chloroform, Ethanol, Acetonitril, Tetrahydrofuran und Dioxan) untersucht, wobei die Umsetzungen entweder am Wasserabscheider oder aber unter Rückfluß mit einem Soxhlet-Extraktor, der mit Molsieb bestückt war, durchgeführt wurden. Als Katalysatoren wurden *para*-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Etherat und Schwefelsäure eingesetzt, die bei der Synthese von 4-Dioxolanonen⁵¹ oder von 4-Imidazolidinonen^{45,46,52} unter Verwendung von Carbonylkomponenten mit geringerem sterischen Anspruch eingesetzt worden waren.

Grund für das Fehlschlagen dieser Versuche ist vermutlich die im Vergleich zu den α -Hydroxycarbonsäuren geringere Reaktivität der Amide und der sterische Anspruch des Pivalophenons.

Eine weitere Methode zur diastereoselektiven Bildung von Ketalen unter sehr milden Bedingungen ist die von *Noyori* eingeführte Umsetzung von Bis(trimethylsilyl)derivaten der Säurekomponente mit Ketonen unter Katalyse von Trimethylsilyltriflat.⁵³ Sie wurde vorwiegend für die Bildung von 4-Dioxolanonen oder 1,3-Dioxan-4-onen eingesetzt,⁵⁴ darunter auch das Ketal aus Milchsäure und Pivalophenon, das mit einem Diastereomerenverhältnis von 95 : 5 erhalten wurde (s. Abb. III-8, **a**)⁵⁵ Dagegen ist Umketalisierung von bissilylierten α -Hydroxy-*N*-methyloamiden zur Synthese von 4-Oxazolidinonen erstmals 1994 von *Hünig* et al. beschrieben worden (**c** und **d**).⁵⁶ Dabei wurde bei -78 °C das *trans*-Isomere im Überschuß gebildet, bei 0°C dagegen entstand das *cis*-Produkt bevorzugt. Die Ausbeute bei der Ketalisierung der bissilylierten *N*-Methylamide ist deutlich geringer als bei dem analogen 4-Dioxolanon (**b**), und die Selektivitäten machen eine anschließende Diastereomerentrennung nötig.

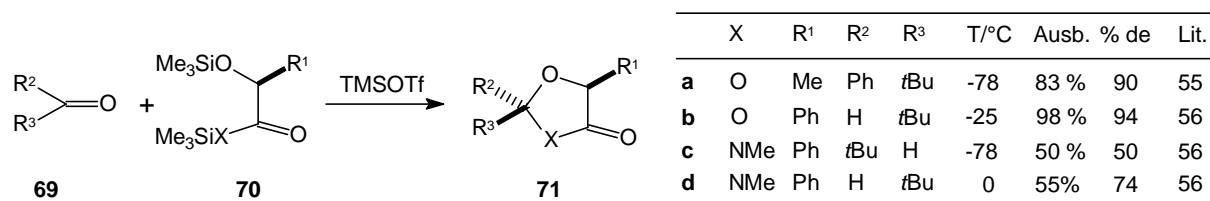


Abb. III-8: Literatur-Beispiele für Ketalisierungen nach der *Noyori*-Methode

Im Gegensatz zu den α -Hydroxy-*N*-methyloamiden ließ sich das primäre Amid der L-Milchsäure aber nicht kontrolliert zum bissilylierten Produkt umsetzen. Sowohl bei der von *Hünig* benutzten Methode der Silylierung⁵⁶ mit Lithiumhexamethyldisilazid und Trimethylsilylchlorid als auch bei der Umsetzung mit Hexamethyldisilazan unter Katalyse von *o*-Benzoessäuresulfimid, einem ebenfalls für die Silylierung von Amiden eingesetzten Verfahren,⁵⁷ ließen sich nur Gemische mono- und mehrfach silylierter Produkte erhalten, die sich auch bei Kugelrohrdestillation nicht trennen ließen und teilweise zersetzten, so daß eine Ketalisierung nach der *Noyori*-Methode für das hier betrachtete System nicht untersucht werden konnte. Die Versuche zur Synthese des Pivalophenon-*N,O*-Ketals **66** wurden aufgegeben.

III-1.4 Synthese von 2-Alkyl-5-alkyl-4-oxazolidinonen

III-1.4.1 Hintergrund

Statt der Synthese 2,2-disubstituierter 4-Oxazolidinone sollte nun versucht werden, durch Variation der Reaktionsbedingungen sowie durch Wahl der Substituenten an α -Hydroxycarbonsäureamid und Carbonylkomponente eine diastereoselektive Synthese von *N,O*-Acetalen zu erreichen oder aber eine praktikable Methode zur Trennung der entstehenden Epimere zu entwickeln.

Fünfringacetale sind in der asymmetrischen Synthese weithin genutzte Bausteine, die *Seebach* im Zusammenhang mit seinem Konzept der Selbstregeneration von Stereozentren eingehend untersucht hat.⁵⁸ Während aber 5-Oxazolidinone⁵⁹ **72** und 4-Imidazolidinone⁶⁰ **73**, die ausgehend von Aminosäuren oder ihren (Methyl-)Amiden leicht erhalten werden können, ebenso wie die aus natürlichen Hydroxysäuren zugänglichen 1,3-Dioxolan-4-one^{49,51,55,61} **74** häufig als Intermediate bei der Synthese nichtnatürlicher Amino- und Hydroxysäuren eingesetzt werden, sind 4-Oxazolidinone^{45,46,52,56} **75** in ungleich geringerem Umfang untersucht worden (Abb. III-9).

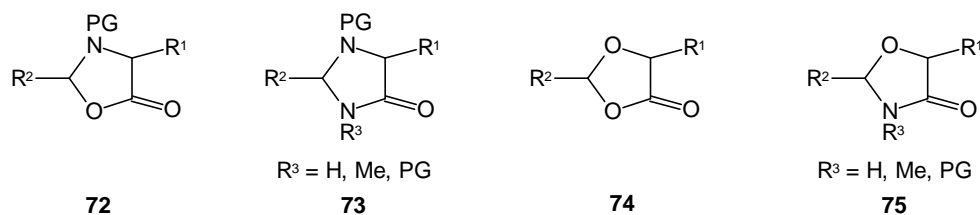


Abb. III-9: Fünfring-Acetale

Im Rahmen des hier verfolgten Synthesekonzeptes sind nur Lactame mit freier NH-Funktion oder solche mit leicht abspaltbaren Schutzgruppen von Interesse.

Aufgrund ihrer ZNS-stimulierenden Eigenschaften wurden 1965 eine Reihe von 4-Oxazolidinonen **75** (insbesondere mit $\text{R}^1 = \text{Styryl}$) untersucht.^{52a} Unter den 30 synthetisierten Verbindungen gab es nur drei an 2-Position unsymmetrisch substituierte 4-Oxazolidinone, über deren Diastereomerenverhältnis keine Angaben gemacht wurden.

Auch die antiviralen Eigenschaften sowie die antitumorale Wirkung einiger Vertreter der 4-Oxazolidinone wurde unlängst untersucht.⁶² Sie entsprechen einem aktiven Strukturfragment, das den aus Schwämmen isolierten Mycalamiden und einem Insektentoxin, dem Pederin, gemeinsam ist. Die Synthese der 4-Oxazolidinone **78** erfolgte ausgehend von (*S*)- und (*R*)-3-Phenylmilchsäureamid **77**, sie führte zu chromatographisch trennbaren Diastereomerenmischungen (in Mengen von weniger als 80 mg), in denen das *cis*-Epimer im Überschuß vorlag. Bei *in vitro*-Tests gegen die Leukämie-Zelllinie P388 zeigten die 4-Oxazolidinone die höchste Cytotoxizität unter allen untersuchten Analoga. Während die Wirkung von der Konfiguration am acetalischen Zentrum, die aufgrund von NOE-Experimenten ermittelt werden konnte, unabhängig ist, wiesen die (*5R*)-Epimere die größere Cytotoxizität auf.

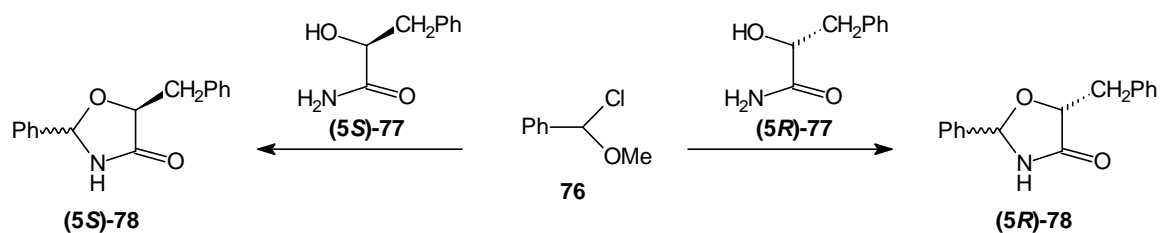


Abb. III-10: Synthese von 4-Oxazolidinonen mit antitumorale Wirkung

In einer umfassenderen Arbeit über 4-Oxazolidinone **75** wurde von *Pilgrim* und *Pollard* eine ganze Reihe von Aldehyden mit racemischem Milchsäureamid kondensiert, dabei fehlen aber Angaben über die erzielten Diastereoselektivitäten, obwohl anschließend eine chromatographische Diastereomerentrennung durchgeführt wurde.^{52b} Das *cis*-Isomer wurde dabei in der Regel in größeren Mengen isoliert als das *trans*-Isomer. Die Zuordnung der Konfiguration erfolgte durch Vergleich der Lage der ¹H-NMR-Signale der Ringprotonen. Aufgrund der Überlegung, daß im *trans*-Isomer die Protonen eine größere Entschirmung erfahren als im *cis*-Isomer, wurden den Diastereomeren, deren Ringprotonen bei tieferem Feld absorbieren, die *trans*-Konfiguration zugewiesen.

Eine bevorzugte Bildung der *cis*-Diastereomeren wird bei der Synthese von Fünfring-Acetalen bei thermodynamisch kontrollierten Darstellungsmethoden sehr häufig beobachtet. Das *cis*-Isomer ist thermodynamisch begünstigt, wenn die beiden Substituenten in 2- und 5-Position des Fünfrings eine pseudoäquatoriale Position einnehmen können.⁶³ Für das *cis*-substituierte 4-Oxazolidinon **79** aus *rac*-Mandelsäure-*N*-methylamid und Benzaldehyd, das von *Hünig* unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen als Hauptprodukt erhalten und durch fraktionierte Kristallisation isoliert wurde, konnte die *cis*-Konfiguration nicht nur aufgrund der Unterschiede der chemischen Verschiebungen der Ringprotonen in beiden Diastereomeren und aufgrund von NOE-Experimenten zugewiesen, sondern außerdem durch eine Röntgenstrukturanalyse bestätigt werden. Im festen Zustand liegt wie erwartet eine „envelope“-Konformation vor.⁵⁶

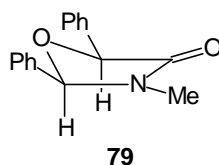


Abb. III-11: Schematische Darstellung der Struktur von 2,5-Diphenyl-3-methyl-4-oxazolidinon nach *Hünig*

In dieser Arbeit soll nun, in größerem Umfang als bisher in der Literatur beschrieben, die Acetalisierung von α -Hydroxycarbonsäureamiden mit geeigneten Aldehyden oder Dimethylacetalen im Hinblick auf die mit verschiedenen Substituenten erzielte Diastereoselektivität untersucht werden.

III-1.4.2 Synthese des (5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methyl-4-oxazolidinons

Zunächst wurde die Synthese des *tert*-Butyl-substituierten 4-Oxazolidinons von *Roth* durch Kondensation von L-Milchsäureamid mit Pivalaldehyd nachvollzogen (s. Abb. III-12).³⁰ Zwar konnte die Ausbeute der Reaktion von 39 % auf 88 % gesteigert werden, indem das bei der Reaktion entstehende Wasser nicht mit Hilfe eines Wasserabscheiders sondern über einen Soxhlet-Extraktor mit Molsieb entfernt wurde, aber das erzielte Diastereomerenverhältnis von 3.5 : 1 war nur unwesentlich besser als das von *Roth* beschriebene von 3.0 : 1. Das Diastereomerenverhältnis wurde hier wie auch bei den im folgenden beschriebenen Synthesen der 4-Oxazolidinone aus dem Verhältnis der Integrale des Protons an 2-Position der beiden

epimeren Produkte bestimmt. Die Zuordnung der Konfiguration von *cis*- und *trans*-Isomeren wird in Kapitel III-1.4.4 diskutiert.

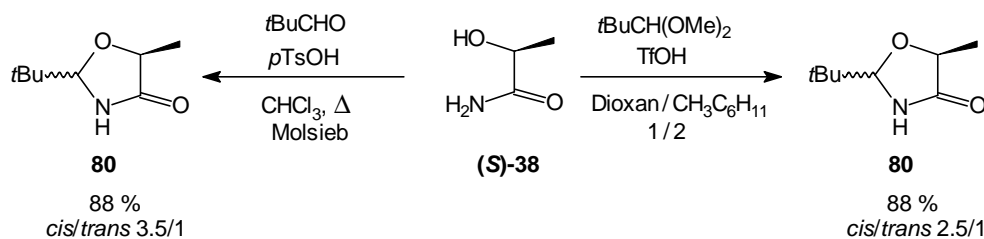


Abb. III-12: Synthese von (5*S*)-2-*tert*-Butyl-5-methyl-4-oxazolidinon (**80**)

Anfang 1995 beschrieben *Greiner* et al. eine weitere Methode zur stereoselektiven Synthese von 1,3-Dioxolan-4-onen, diesmal jedoch unter Verwendung einer starken Säure, der Trifluormethansulfonsäure, als Katalysator.⁶⁴ Zunächst wird das Dimethylacetal des Pivalaldehyds in einem Lösungsmittelgemisch von Methylcyclohexan/Dioxan 2/1 mit Milchsäure bei 80 - 90 °C zur Reaktion gebracht, wobei im Wasserabscheider bereits Methanol aufgefangen wird, dann erst wird die Trifluormethansulfonsäure zugegeben und nach 2 h wird die Reaktion durch Zugabe von Diisopropylethylamin abgebrochen. Aufgrund der Verwendung einer starken Säure als Katalysator und der deutlich verkürzten Reaktionszeit erschien diese Methode auch für α -Hydroxyamide geeignet, obwohl natürlich im Gegensatz zu der Umacetalisierung mit α -Hydroxysäuren hier vor der Zugabe des Katalysators keine Reaktion stattfindet.

Das Dimethylacetal des Pivalaldehyds konnte durch Umsetzung mit Trimethylorthoformiat in Methanol unter Katalyse sehr kleiner Mengen konz. Schwefelsäure entsprechend der Vorschrift von *Greiner* gewonnen werden.⁶⁴

Wie in Abb. III-12 dargestellt, lieferte die Umsetzung des Dimethylacetals mit L-Milchsäureamid nach 4.5 h Reaktionszeit ein *cis/trans*-Diastereomergemisch im Verhältnis 2.5 : 1 in einer Ausbeute von 88 %, so daß dieses Verfahren nicht zu einer Verbesserung geführt hat.

Die spektroskopischen Daten des nach den beiden Methoden gewonnenen 4-Oxazolidinons **80**, eines sublimierbaren, aber nach kurzer Zeit zerfließenden Feststoffs, stimmen mit den von *Roth* beschriebenen überein.³⁰ Eine Trennung der Diastereomeren ließ sich weder durch Umkristallisation noch über Säulenchromatographie erreichen.

III-1.4.3 Synthese des (5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinons

Für die Wahl von 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd **57** als Carbonylkomponente gibt es eine Reihe von Gründen. Zunächst könnte der im Vergleich zu Pivalaldehyd etwas größere sterische Anspruch eine Verbesserung der Diastereoselektivität bewirken. Außerdem sollte der Phenylrest zu einer größeren Kristallisationstendenz des Produktes, sowie zu besseren Möglichkeiten der Reaktionskontrolle (Detektierbarkeit von Reagenz und Produkt bei DC-

und höhere Siedepunkte für GC-Reaktionskontrolle) führen. Schließlich ist der hier verwendete Aldehyd **57** im Gegensatz zu Pivalaldehyd, der, obwohl großtechnisch zugänglich,⁶⁵ sehr teuer ist, ausgehend von günstig kommerziell erhältlichem Isobutyraldehyd einfach und in großen Mengen erhalten werden kann (s. Abb. III-5).

Bei den Versuchen zur Kondensation des Aldehyds **57** mit L-Milchsäureamid in siedendem Toluol unter Verwendung eines Wasserabscheiders konnten in sehr guten Ausbeuten *cis/trans*-Diastereomergemische von 3.5 : 1 bis 3.9 : 1 isoliert werden (s. Abb. III-13). Setzte man statt *para*-Toluolsulfonsäure (+)-Camphersulfonsäure als Katalysator ein, so wurde unter analogen Bedingungen das gewünschte 4-Oxazolidinon **81** in 60 % Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 3.7 : 1 erhalten. Auch der Wechsel zu Lösungsmitteln mit niedrigerem Siedepunkt (Benzol, Chloroform) brachte keine besseren Ergebnisse.

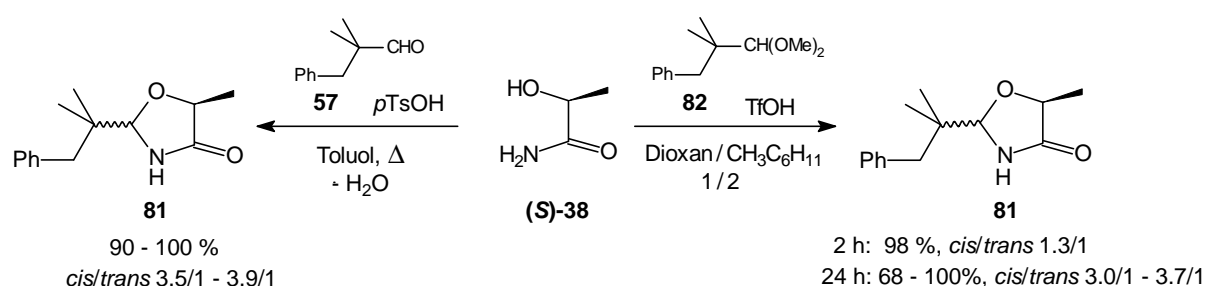


Abb. III-13: Synthese des 4-Oxazolidinons **81** durch Acetalisierung und Umacetalisierung

Zur Darstellung des nicht literaturbekannten Dimethylacetals **82** des phenylsubstituierten Aldehyds wurde dieser in Analogie zur Darstellung des Pivalaldehyd-Dimethylacetats unter Katalyse von konz. Schwefelsäure mit Trimethylorthoformiat in Methanol umgesetzt. Nach Destillation im Hochvakuum wurde das Produkt in 91 % Ausbeute erhalten. Die Bildung des Dimethylacetals zeigt sich im IR-Spektrum am Verschwinden der C=O-Valenzschwingung des Edukts bei 1725 cm⁻¹, im ¹H-NMR-Spektrum fehlt das Signal des Aldehydprotons und stattdessen findet man ein Signal bei 3.84 ppm sowie die Signale der Protonen der Methyl-ethergruppen bei 3.57 ppm. Im ¹³C-NMR-Spektrum tritt statt des Signals des Carbonyl-C-Atoms bei 206.0 ppm die Absorption des Acetal-C-Atoms bei 113.6 ppm auf.

Wie in Abb. III-13 gezeigt, lieferte die Kondensation des so erhaltenen Dimethylacetals **82** mit L-Milchsäureamid das 4-Oxazolidinon **81** ebenfalls in guter Ausbeute, das Diastereomerenverhältnis war abhängig von der Reaktionszeit. Die Reaktion verlief sehr viel schneller als unter Katalyse der bisher eingesetzten etwas schwächeren *para*-Toluolsulfonsäure, doch bildete sich laut gaschromatographischer Reaktionskontrolle zu Beginn der Reaktion das Produkt in einem noch ungünstigeren *cis/trans*-Verhältnis als unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen. Beendete man die Reaktion nach 2 h, so wurde das *cis*-Isomer nur in sehr geringem Überschuß erhalten, unter thermodynamischer Reaktionskontrolle (24 h, Rückfluß) entstanden *cis*- und *trans*-Epimer wie bei der Kondensation mit *para*-Toluolsulfonsäure in einem Verhältnis von 3.0 : 1 bis 3.7 : 1. Die Umacetalisierung konnte nicht bei

tiefere Temperaturen durchgeführt werden, da das entstehende Methanol aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden mußte, um überhaupt befriedigende Umsätze zu erzielen.

Eine weitere, neue Methode, die in der Literatur zur stereoselektiven Synthese von 1,3-Dioxolan-4-onen beschrieben worden ist, beruht auf der Verwendung von Scandiumtriflat als Katalysator.⁶⁶ Unter dem Einfluß dieser Lewis-Säure lassen sich α -Hydroxysäuren bereits bei Raumtemperatur mit Aldehyden zur Reaktion bringen. Aufgrund der milden Acetalisierungsbedingungen werden gute Diastereoselektivitäten erreicht.

Leider ließen sich diese Ergebnisse nicht auf die Acetalisierung mit α -Hydroxycarbonsäureamiden übertragen. Bei niedrigen Temperaturen konnte gaschromatographisch kein Umsatz festgestellt werden (**A** und **B**), und bei 110 °C wurde nach 2 Tagen das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 60 % mit einem Diastereomerenverhältnis von nur 1,2 : 1 erhalten (**C**, s. Abb. III-14), so daß auch diese Methode gegenüber der Katalyse mit *para*-Toluolsulfonsäure keinerlei Vorteil bietet.

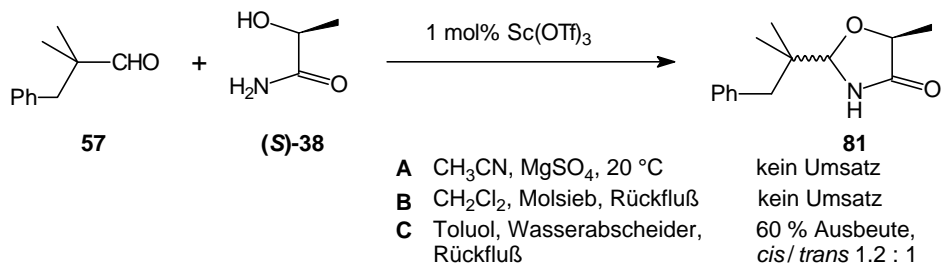


Abb. III-14: Scandiumtriflat-katalysierte Synthese des 4-Oxazolidinons **81**

Da keine Methode gefunden werden konnte, die gewünschten 4-Oxazolidinone diastereomerenrein zu synthetisieren, wurde nach einer Möglichkeit zur Trennung gesucht. Während eine säulenchromatographische Trennung nicht erfolgreich war, konnten beide Stereoisomere über präparative HPLC isoliert werden. Für die weitere Synthese war es allerdings erforderlich, einen Zugang zu größeren Mengen diastereomerenreinen Materials zu erschließen. Dies gelang durch ein- bis zweimalige Umkristallisation des Diastereomeregemisches aus kleinen Mengen Cyclohexan oder Pentan (6 g aus 10 ml), bei der - bezogen auf das eingesetzte Diastereomeregemisch - das *cis*-Diastereomer mit einer Ausbeute von 40 - 50 % und weiteren 10 - 15 % Ausbeute aus der Mutterlauge rein erhalten werden konnte.

Die analytischen Daten stehen im Einklang mit der angegebenen Struktur der Produkte. Für beide Diastereomere findet man mit 1710 cm⁻¹ (*cis*) und 1700 cm⁻¹ (*trans*) für Fünfring-Lactame typische Wellenzahlen für die C=O-Valenzschwingung. Die Massenspektren beider Stereoisomere weisen einen Molpeak auf. Die charakteristischen chemischen Verschiebungen der Ring-Protonen und Ring-C-Atome sind auf Seite 30 tabellarisch zusammen mit den Daten der übrigen 4-Oxazolidinone dargestellt.

Die Zuweisung von *cis*- und *trans*-Konfiguration zu den beiden diastereomeren Produkten **81** erfolgte aufgrund der chemischen Verschiebungen der Ringprotonen im $^1\text{H-NMR}$ in Analogie zu den von Roth gefundenen und in der Literatur angegebenen Daten ähnlicher Verbindungen. Wie erwartet, sind die Ringprotonen des Hauptproduktes im Vergleich zu denen des Nebenproduktes leicht hochfeldverschoben, so daß dem Hauptprodukt die *cis*-Konfiguration zugeordnet werden kann. Durch ein NOESY-Experiment⁶⁷ konnte bei dem bevorzugt entstandenen Diastereomeren die räumliche Nähe der Protonen an 2- und 5-Position nachgewiesen werden, für das Nebenprodukt wurde unter den gleichen Bedingungen ein solches Verhalten nicht beobachtet, so daß die Zuordnung von *cis*- bzw. *trans*-konfiguriertem Stereoisomer zusätzlich abgesichert werden konnte. Die zwischen den beiden Ringprotonen auftretende Fernkopplung beträgt für das *cis*-substituierte System 1.8 Hz und für das *trans*-Produkt 2.5 Hz.

III-1.4.4 Synthese von 4-Oxazolidinonen mit größeren Substituenten in 5-Position

Nachdem an den beiden ausgehend von L-Milchsäureamid zugänglichen 4-Oxazolidinonen **80** und **81** unter Anwendungen verschiedener Acetalisierungsmethoden keine Synthese mit so guter Stereoselektivität realisiert werden konnte, daß auf eine anschließende Diastereomeren-trennung verzichtet werden könnte, wurde untersucht, ob sich unter dem Einfluß sterisch anspruchsvoller Substituenten in 5-Position eine höhere Selektivität erzielen ließe. Damit verband sich die Erwartung, daß bei größeren Substituenten der Unterschied der Stabilität von *cis*-Produkt mit zwei pseudoäquatorialen Substituenten und *trans*-Produkt größer sei und unter thermodynamischer Kontrolle auf diese Weise eine verbesserte Selektivität erreicht werden könnte.

Dazu wurden die bereits bei der Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen verwendeten α -Hydroxycarbonsäureamide **53** und **61** eingesetzt. Während das *tert*-Butyl-substituierte System **53** sowohl racemisch als auch in enantiomerenreiner Form zur Verfügung steht, ist das α -Hydroxyamid **61** nur als Racemat verfügbar. Für die Untersuchung der Diastereoselektivität der Kondensationsreaktion zu 4-Oxazolidinonen ist dies zunächst ausreichend, wohingegen eine Anwendung der diastereoselektiven Umlagerung nur möglich ist, wenn enantiomerenreine Ausgangssubstanzen verwendet werden.

Die beiden α -Hydroxycarbonsäureamide **53** und **61** wurden mit Pivalaldehyd sowie mit 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd (**57**) oder dessen Dimethylacetal **82** umgesetzt (Abb. III-15). Die Ergebnisse bezüglich Ausbeute und Selektivität sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt. Die 4-Oxazolidinone **83** bis **86** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten gebildet, aber die Diastereoselektivitäten sind nicht besser als die bei der Cyclisierung mit L-Milchsäureamid erreichten. Bemerkenswert ist, daß das *cis/trans*-Verhältnis des Produktes **86** mit dem sterisch anspruchsvollsten Substituenten auf beiden Seiten unabhängig von der verwendeten Methode mit etwa 2 : 1 signifikant unter den bei den anderen 4-Oxazolidinonen erreichten Diastereoselektivitäten liegt. Zwar kann aus dem Wechsel des Katalysators unter thermodynamisch kontrollierten Bedingungen kein verändertes Produktverhältnis resultieren,

aber durch die Untersuchung zweier Methoden kann ausgeschlossen werden, daß die schlechtere Selektivität etwa durch eine zu kurze Reaktionszeit bedingt ist.

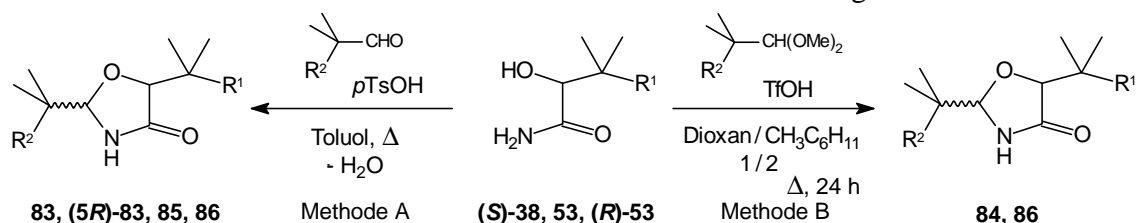


Abb. III-15: Synthese von 4-Oxazolidinonen mit sterisch anspruchsvollen Resten

Produkt	R ¹	R ²	Bdg.	Ausbeute	<i>cis/trans</i>	Trennbarkeit der Diastereomeren
83	CH ₃	CH ₃	A	95 %	4.0 : 1	Umkristallisation: <i>cis</i> -Produkt in 35 % Ausb., 94 % de
(5R)-83	CH ₃	CH ₃	A	95 %	3.6 : 1	Umkristallisation: <i>cis</i> -Produkt in 52 % Ausb., 97 % de
84	CH ₃	CH ₂ Ph	B	83 %	3.2 : 1	Säulenchromatographie: <i>cis</i> -Produkt 30 % Ausb., 94 % de <i>trans</i> -Produkt 6 % Ausb., > 98 % de
85	CH ₂ Ph	CH ₃	A	95 %	4.2 : 1	keine Trennung erfolgreich
86	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	A	99 %	2.0 : 1	Umkristallisation: <i>cis</i> -Produkt in 40 % Ausb., 94 % de
86	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	B	82 %	1.8 : 1	Säulenchromatographie: <i>trans</i> -Produkt in 5% Ausb., 97 % de

Da keine ausreichende Diastereoselektivität erreicht werden konnte, ist auch hier eine Trennung der epimeren Produkte die Voraussetzung für den Einsatz dieser Systeme als Ausgangsprodukte für die Bildung von Lactimallythern und anschließender [3,3]-sigmatroper Umlagerung.

Aus dem Di-*tert*-butyl-substituierten 4-Oxazolidinon **83** läßt sich durch einmaliges Umkristallisieren aus sehr kleinen Mengen Pentan oder Cyclohexan (2 g aus ca. 5 ml) das *cis*-Produkt in akzeptablen Gesamtausbeuten isolieren. Da das zugrundeliegende α -Hydroxycarbonsäureamid (**R**)-**53** aus der enzymatischen Racematspaltung nahezu enantiomerenrein zur Verfügung steht, und das andere Enantiomer (**S**)-**53** durch Verseifung des Acetats (**S**)-**54** erhalten werden kann, ermöglicht das Di-*tert*-butyl-substituierte System prinzipiell den Zugang zu Umlagerungsprodukten mit unterschiedlicher absoluter Konfiguration. Steht dagegen das 4-Oxazolidinon nur ausgehend von einer enantiomeren Form des α -Hydroxycarbonsäureamids zur Verfügung wie bei dem von L-Milchsäureamid abgeleiteten System **81**, so kann die absolute Konfiguration des neu gebildeten Zentrums entweder durch den Einsatz der *trans*-anstelle der *cis*-Verbindung oder durch die Geometrie der eingesetzten allylischen Doppelbindung beeinflusst werden.

Bei dem anderen, von *rac*-3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid **53** abgeleiteten 4-Oxazolidinon **84** gelang eine Trennung der Diastereomeren über Säulenchromatographie, so daß hier beide Produkte charakterisiert werden konnten. Wegen der geringen Ausbeute und des Auftretens einer großen Mischfraktion erscheint die säulenchromatographische Diastereomerentrennung von **84** weniger geeignet, in großem Maßstab Ausgangssubstanz für die Untersuchung der Umlagerungsreaktion zu liefern als die Umkristallisationen von **81** und **83**. Aus diesem Grund wurde auch auf eine Synthese des 4-Oxazolidinons ausgehend von (*R*)-**53** verzichtet.

Im Falle des 4-Oxazolidinons **85** gelang eine Diastereomerentrennung durch Umkristallisation nicht. Auch eine säulenchromatographische Trennung war nicht möglich.

Bei dem sterisch anspruchsvollsten der untersuchten Systeme, dem 4-Oxazolidinon **86**, konnte das *cis*-Produkt schließlich durch dreimalige fraktionierte Umkristallisation aus geringen Mengen Cyclohexan (2 g auf 5 ml) mit einer Gesamtausbeute von 40 % in einer Reinheit von 94 % erhalten werden. Zu analytischen Zwecken konnte das *trans*-Produkt (neben einer großen Mischfraktion) in nur 6 % Ausbeute mit 97 % erhalten werden. Die Trennbarkeit der Diastereomeren bietet aber keine Vorteile gegenüber den auch ausgehend von enantiomerenreinem Material zugänglichen *cis*-4-Oxazolidinonen (**2R,5S**)-**81** und (**2S,5R**)-**83**.

Die analytischen Daten bestätigen die angegebene Struktur der 4-Oxazolidinone. Bei allen Verbindungen bis auf das Di-*tert*-Butyl-substituierte System **83** findet sich der Molekülionenpeak im Massenspektrum. Das Vorliegen einer Lactamstruktur wird in den NMR-Spektren durch die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffatome und der Amid-Protonen sowie die Lage der Carbonylschwingungen bei 1670 bis 1710 cm⁻¹ bestätigt.

Die für die 4-Oxazolidinone mit sperrigen Substituenten in 5-Position beobachteten chemischen Verschiebungen in den NMR-Spektren stimmen mit den Daten des bereits von Roth synthetisierten Pivalaldehyd-Ketals³⁰ der L-Milchsäure **80** und des (*5R*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinons (**81**) überein, für das die Zuordnung der *cis*-Struktur zum Hauptprodukt durch Vergleich von ¹H-NMR-Signallagen und NOESY-Experimente an *cis*- und *trans*-Produkt untermauert werden konnte.

In der folgenden Tabelle sind die relevanten chemischen Verschiebungen der synthetisierten 4-Oxazolidinone zusammengestellt. Das Diastereomer, dem aufgrund der Lage der chemischen Verschiebungen der Protonen in 2- und 5-Position eine *cis*-Konfiguration zugeordnet wurde, ist immer auch das im Überschuß entstandene Produkt. Die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen sind zwar nicht sehr groß, aber in sich konsistent: Die Signale der Ringprotonen des *cis*-Produkts sind gegenüber denen des *trans*-Produktes leicht hochfeldverschoben. Die 4-Oxazolidinone **83** bis **86** mit sterisch anspruchsvolleren Resten in 5-Position weisen dabei größere Unterschiede bei den Signallagen auf als die von L-Milchsäureamid abgeleiteten Systeme. Auch der Betrag der Fernkopplung zwischen den Ringprotonen ist in *cis*- und *trans*-Isomer verschieden. Das *cis*-Isomer weist immer eine kleinere

Fernkopplung auf, die Unterschiede sind aber zu gering, um eine sichere Unterscheidung zu ermöglichen. Anhand der ^{13}C -NMR-Daten lassen sich ebenfalls die *cis*- und *trans*-Produkte unterscheiden. Während bei den 5-Methyl-substituierten 4-Oxazolidinonen die acetalischen Kohlenstoffatome des *cis*-Diastereomeren im Vergleich zum *trans*-Isomeren nur um 0.4 bis 0.5 ppm hochfeldverschoben sind, sind die entsprechenden Signale bei den sterisch anspruchsvolleren 4-Oxazolidinonen **83** bis **86** um etwa 2.2 bis 2.5 ppm zu höherem Feld verschoben. Die Unterschiede bei den Signallagen der Kohlenstoffatome in 5-Position sind nicht so stark ausgeprägt und die Signale der Carbonyl-Kohlenstoffatome bei 175 bis 177 ppm erlauben keine Aussage über die Substitution des Cyclus.

Struktur	Nr.	Isomer	H-2 ppm	H-5 ppm	$J_{2,5}$ Hz	C-2 ppm	C-4 ppm	C-5 ppm
	80	<i>cis</i> ^a	4.84	4.37	2.0	93.51	176.97	74.18
		<i>trans</i> ^a	4.90	4.41	2.5	93.92	177.06	74.35
	81	<i>cis</i> ^b	4.92	4.40	1.8	92.12	176.59	74.01
		<i>trans</i> ^b	4.99	4.48	2.5	92.64	176.98	74.34
	83	<i>cis</i>	4.73	3.85	2.5	91.90	176.18	84.33
		<i>trans</i> ^a	4.83	3.91	2.6	94.21	175.05	84.79
	84	<i>cis</i>	4.80	3.88	2.3	90.59	175.90	84.18
		<i>trans</i>	4.90	3.97	2.9	92.77	175.06	84.89
	85	<i>cis</i> ^a	4.76	3.87	2.3	91.78	176.26	82.15 ^c
		<i>trans</i> ^a	4.91	3.94	2.8	94.29	175.26	82.15 ^c
	86	<i>cis</i>	4.84	3.90	2.4	90.57	176.20	81.98
		<i>trans</i>	4.99	4.02	2.8	92.99	175.42	82.42

Alle Spektren wurden in CDCl_3 aufgenommen. ^aaus dem Diastereomerenmischung bestimmt, ^bKonfiguration des acetalischen Zentrums durch NOESY-Spektren bestätigt, ^cVerbreitertes Signal

Für die im weiteren vorgesehenen Untersuchungen der Überführung von 4-Oxazolidinonen in ihre Lactimallylether und der Diastereoselektivität der Umlagerungsreaktion stehen demnach zwei *cis*-konfigurierte 4-Oxazolidinone ((**2R,5S**)-**81** und (**2S,5R**)-**83**) in nahezu diastereomerenreiner Form zur Verfügung, die beide ausgehend von enantiomerenreinen α -Hydroxycarbonsäureamiden synthetisiert werden konnten.

III-2 Monocyclische und spirocyclische 4-Imidazolidinone

III-2.1 Synthese monocyclischer 4-Imidazolidinone

Im Gegensatz zu den 4-Oxazolidinonen, die in der Literatur eher selten Erwähnung finden, sind 4-Imidazolidinone weitaus besser untersuchte Verbindungen, unter anderem, weil ihnen bei der Entwicklung von *Seebachs* Konzept der Selbstregeneration von Stereozentren eine Schlüsselposition zukommt.⁵⁸

Dabei ist allerdings das von *Seebach* vorwiegend genutzte System, das Boc-BMI **87**,⁶⁸ als Ausgangsprodukt für die eigene Synthese ebensowenig einsetzbar wie die diastereomerenrein zugänglichen von anderen Aminosäuren abgeleiteten 4-Imidazolidinone **88**,⁶⁹ da für die Generierung der Lactimallylether unsubstituierte Lactame benötigt werden.

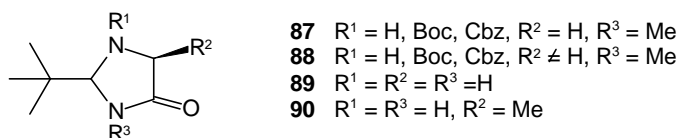


Abb. III-16: Von *Seebach* entwickelte 4-Imidazolidinone (ohne Berücksichtigung der Stereochemie an 2-Position)

Auch solche unsubstituierten Systeme wurden von *Seebach* beschrieben: So läßt sich das 2-*tert*-Butyl-4-imidazolidinon (**89**) durch eine klassische Racematspaltung mit der in beiden Absolutkonfigurationen verfügbaren Camphersulfonsäure mit 96 % ee erhalten.⁷⁰ In einer Publikation von 1998 wird ein modifiziertes Verfahren etwas detaillierter beschrieben.⁷¹ Demnach wird nach der Racematspaltung mit (*S*)-(+)-Camphersulfonsäure nur eine Reinheit von 85 % ee erreicht und eine zweite Racematspaltung mit *N*-Acetyl-D-valin angeschlossen, nach der das (*R*)-konfigurierte Produkt mit > 99 % ee erhalten werden kann. Eine alternative Synthese des am Amin-Stickstoff-Atom benzoylgeschützten Derivats von **89** unter Verwendung von (*S*)- α -Methylbenzylamin ist ebenfalls bekannt.⁷² Eine weitere Möglichkeit, zu einem unsubstituierten Lactam mit definierter Konfiguration am acetalischen Zentrum zu gelangen, liegt in der ebenfalls von *Seebach* beschriebenen selektiven Boc-Schätzung des durch Kondensation von L-Alaninamid und Pivalaldehyd synthetisierten 4-Imidazolidinons **90**, bei dem unter milden Bedingungen zunächst nur das *cis*-substituierte System geschützt wird.⁷³

Für die Untersuchungen der [3,3]-sigmatropen Umlagerungsreaktion ausgehend von 4-Imidazolidinonen sollten aber zunächst nur racemische Edukte eingesetzt werden, da zuerst die Frage geklärt werden sollte, ob sich eine Überführung der 4-Imidazolidinone in ihre Lactimallylether überhaupt realisieren läßt.

Bei den meisten von *Seebach* entwickelten Verfahren zur einstufigen Synthese der oben genannten 4-Imidazolidinone wird Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Die in Gegen-

wart von Triethylamin *in situ* aus Methylamin und Aminosäuremethylester-Hydrochloriden erzeugten Aminosäuremethyllamide sind jedoch besser löslich als die entsprechenden primären Amide. Vielleicht ist dies der Grund für die moderaten Aubeuten bei der Synthese der Lactame **89** und **90** (jeweils mit $R^1 = H$) von 71 bzw. 72 %.^{70,73}

Aus diesem Grund wurde das im hiesigen Arbeitskreis entwickelte Verfahren zur Kondensation von Glycinmethylamid mit Menthon zum vielseitig nutzbaren *Menthosan*-Baustein⁷⁴ **97** (s. Abb. III-20) in modifizierter Form zur Synthese von 4-Imidazolidinonen mit freier NH-Funktion eingesetzt. Durch Umsetzung von Glycinamid-Hydrochlorid in Gegenwart einer äquimolaren Menge Triethylamin mit dem entsprechenden Aldehyd ließen sich die 4-Imidazolidinone **92** und **93** in guten bis sehr guten Ausbeuten gewinnen (Abb. III-17). Während Pivalaldehyd **49** in vierfachem Überschuß eingesetzt wurde, waren 1.1 Äquivalente des etwas höher siedenden und besser detektierbaren Aldehyds **57** ausreichend. Die Abtrennung des bei der Reaktion entstehenden Wassers über einen Soxhlet-Extraktor mit Molsieb 3 Å oder 4 Å ist zwar aufwendiger als bei dem Verfahren von *Seebach*, das Molsieb kann jedoch wiederverwendet werden.

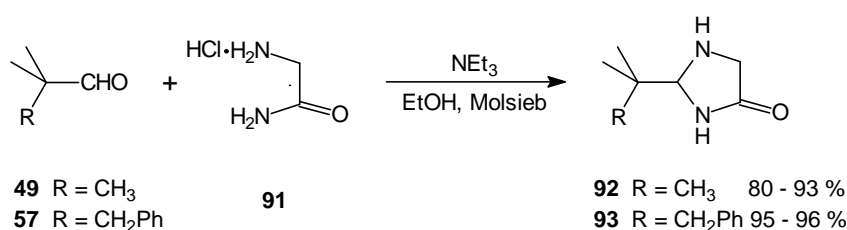


Abb. III-17: Synthese von 4-Imidazolidinonen

Die analytischen Daten des so synthetisierten 2-*tert*-Butyl-4-imidazolidinons (**92**) stimmen mit den Literaturdaten überein und auch die Struktur des 4-Imidazolidinons **93** konnte bestätigt werden. Charakteristisch sind die NMR-Signale der Ringprotonen, auch hier wird zwischen dem acetalischen Proton bei 4.39 ppm und einem der nicht isochronen Protonen an 5-Position eine Fernkopplung von 1.6 Hz beobachtet. Die geminale Kopplung zwischen den Protonen dieser Methylengruppe bei 3.42 und 3.27 ppm beträgt 15.6 Hz. Die chemischen Verschiebungen im ¹³C-NMR-Spektrum entsprechen ebenfalls der 4-Imidazolidinonstruktur. Aufgrund des Quadrupolmoments der Stickstoffatome kann es bei diesem und anderen 4-Imidazolidinonen zu Signalverbreiterungen kommen. Die Lage der Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1680 cm⁻¹ spricht für ein wenig gespanntes Fünfring-Lactam.

Alternativ wurde noch eine weitere Synthesemethode untersucht, die für die Darstellung tetrasubstituierter 4-Imidazolidinone beschrieben wurde.⁷⁵ Dabei wurde Aminoacetonitril-Hydrochlorid (**94**) mit einer äquimolaren Menge des Aldehyds **57** und einem leichten Überschuß Natriumhydroxid in wäßrigem Ethanol zur Reaktion gebracht (Abb. III-18). Diese Reaktionsfolge aus Hydrolyse des Nitrils und anschließender Kondensation ist aber in Bezug auf Ausbeute und Reinheit des Rohprodukts ungünstiger als das oben vorgestellte Verfahren.

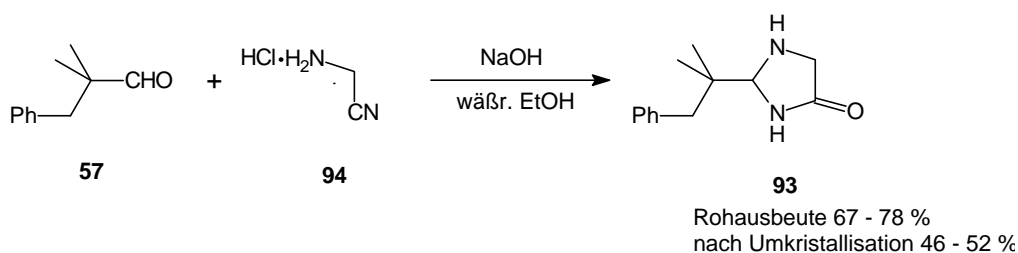


Abb. III-18: Darstellung von 4-Imidazolidinonen aus Aminoacetonitril-Hydrochlorid

Damit die beiden 4-Imidazolidinone **92** und **93** als Edukte für die Synthese von *O*-Allylimidaten genutzt werden können, ist es notwendig, vorher die Amin-Funktion zu schützen, da sonst unter den basischen Bedingungen bei der Bildung von Lactimallythern zunächst die Amin-Funktion alkyliert würde. Deshalb wurde, wie in Abb. III-19 gezeigt, durch Umsetzung mit Boc-Anhydrid eine Boc-Schutzgruppe eingeführt. Die Umsetzung verläuft quantitativ und nach Umkristallisation erhält man die Produkte **95** bzw. **96** in 63 % bzw. 70 % Ausbeute.

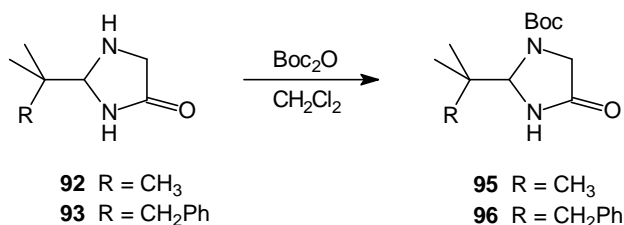


Abb. III-19: Boc-Sch\u00fctzung der 4-Imidazolidinone

Die erfolgreiche Einf\u00fchrung der Schutzgruppe zeigt sich am Auftreten eines Singulett bei etwa 1.4 ppm im ¹H-NMR-Spektrum, die Signale der Ringprotonen erscheinen um etwa 0.5 ppm tieffeldverschoben. Im ¹³C-NMR-Spektrum werden zus\u00e4tzlich Signale bei 154 bis 155 ppm f\u00fcr das Kohlenstoffatom des Carbamats, f\u00fcr das quatern\u00e4re Kohlenstoffatom bei 79 bis 81 ppm und bei 27 bis 28 ppm f\u00fcr die Methylgruppe beobachtet. Die Einf\u00fchrung der Schutzgruppe wirkt sich nur marginal auf die chemische Verschiebung der Ring-Kohlenstoffatome aus, mit Ausnahme der Carbonyl-Kohlenstoffatome, die eine Hochfeldverschiebung von 4-5 ppm erfahren. Die gehinderte Rotation der Boc-Schutzgruppe f\u00fchrt zum Auftreten von Linienverbreiterungen.

III-2.2 Synthese eines spirocyclischen 4-Imidazolidinons

Weil ein Transfer von Chiralit\u00e4t oft wirkungsvoller gelingt, wenn die konformative Flexibilit\u00e4t weitgehend eingeschr\u00e4nkt ist, werden bei spirocyclischen Acetalen oft sehr hohe asymmetrische Induktionen beobachtet. Daher sollte das 3-Aza-1-oxa-Cope-System auch in eine geeignete spirocyclische Verbindung eingebracht werden.

Das im hiesigen Arbeitskreis eingehend untersuchte *Menthosan*-System **97** kam daf\u00fcr nicht in Frage, da das Methylamid keine weitere Reaktion zum *O*-Allylimidat erlaubt. F\u00fcr das Konzept der eigenen Arbeit geeignet war dagegen der k\u00fcrzlich von *Stralla* synthetisierte Spiro-

cyclus **98**.⁷⁶ Bei der Umsetzung von Glycinamid-Hydrochlorid mit (-)-Menthon erhielt er ein Diastereomerenmisch, aus dem das hier dargestellte Isomer **98** bei Zugabe von Pentan auskristallisierte. Weil sich die beiden diastereomeren 4-Imidazolidinone aus Glycinamid und (-)-Menthon in der Mutterlauge langsam ineinander umwandeln und weil das kristallin ausfallende Isomer **98** dem Gleichgewicht laufend entzogen wird, können sehr viel höhere Ausbeuten erzielt werden, als es dem ursprünglichen Diastereomerenverhältnis entspricht. Nach einer Umkristallisation steht diastereomerenreines Material zur Verfügung.

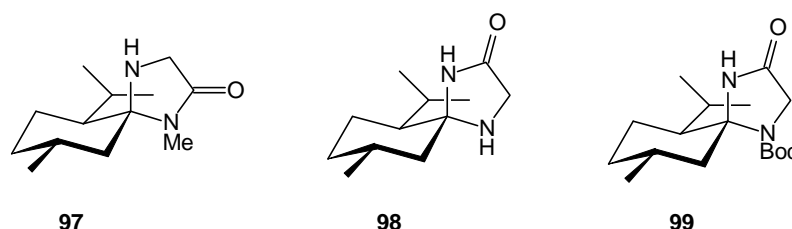


Abb. III-20: *N,N*-Ketale des (-)-Menthons

Die Zuordnung der (*S*)-Konfiguration am neu gebildeten Spirozentrum konnte von *Stralla* nachgewiesen werden, indem er das Amin-Stickstoffatom durch eine Formylgruppe schützte, anschließend eine Methylierung des Lactam-Stickstoffatoms durchführte und die so gewonnene Verbindung mit dem bereits bekannten, formylgeschützten *Menthosan*-Baustein⁷⁴ verglich.⁷⁶

Auch das Verhalten des neuen Spirocyclus bei der Boc-Schätzung bestätigte diese Zuordnung. Während sich das isolierte (*5S*)-Diastereomere **98** in reinem Di-*tert*-Butoxydicarbonat glatt in das Boc-geschützte Derivat **99** überführen ließ, beobachtete *Stralla* bei der Umsetzung des Diastereomerenmisches, daß nur das Produkt mit äquatorialer Boc-geschützter Amin-Funktion **99** isoliert werden konnte.⁷⁶ Dies steht im Einklang mit der Erwartung, daß die axiale Amin-Funktion des (*5R*)-Stereoisomeren unreaktiver sein sollte. Erschwert wurden diese Untersuchungen durch die Tatsache, daß der geschützte Spirocyclus **99** aufgrund der gehinderten Rotation der Boc-Schutzgruppe als Rotamerengemisch vorlag.

Auch die eigenen Arbeiten leisteten einen Beitrag zur Festlegung der Konfiguration des neuen spirocyclischen Bausteins **98**. Mit der Röntgenstrukturanalyse eines ausgehend von **98** hergestellten Umlagerungsproduktes konnte die (*5S*)-Konfiguration endgültig nachgewiesen werden (s. Abb. III-62).

Die Synthese des Boc-geschützten Spirocyclus **99** wurde nachvollzogen, so daß neben den monocyclischen 4-Imidazolidinonen auch ein spirocyclisches System als Ausgangsprodukt für die Synthese von *O*-Allylimidaten zur Verfügung stand.

III-3 Überführung in die Lactimallylether

III-3.1 Hintergrund

Das weitere Verfolgen des Synthesekonzeptes erfordert nun die Überführung der Ausgangsverbindungen in umlagerungsfähige 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme. Dazu muß die den 4-Oxazolidinonen und 4-Imidazolidinonen gemeinsame Struktureinheit eines Lactams in einen Lactimallylether überführt werden. Für die Transformation von Lactamen oder allgemeiner von Amiden in Lactimether sind mehrere Vorgehensweisen denkbar (Abb. III-21).

Eine regioselektive *O*-Methylierung oder *O*-Ethylierung der ambidenten Amid-Funktion ist mit einer Reihe von Reagenzien, wie Dialkylsulfaten, Alkylhalogeniden, Trialkyloxoniumtetrafluoroboraten oder Trifluormethansulfonsäurealkylestern beschrieben.^{77a} Ein direktes Einbringen eines Allylsystems ist auf diese Weise jedoch nicht beschrieben, so daß anschließend eine Umesterung mit einem geeignet substituierten Allylalkohol durchgeführt werden muß, um zu *O*-Allylimidaten zu gelangen.⁷⁷ Eine weitere Möglichkeit eines zweistufigen Zugangs ist die Bildung von Imidoylchloriden und ihre Umsetzung mit Allylalkoholen oder -alkoholaten.⁷⁸ Ein direkter Zugang - wenn auch nicht zu *O*-Allyl- sondern zu den analogen *O*-Benzylimidaten - läßt sich durch Umsetzung von Lactamen mit Benzyltrichloracetimidaten⁷⁹ unter Katalyse von Trimethylsilyltriflat erreichen.⁸⁰

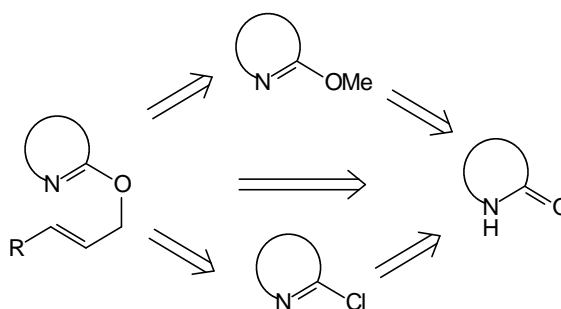


Abb. III-21: Möglichkeiten zur Synthese von *O*-Allylimidaten

Aufgrund von Erfahrungen aus dem hiesigen Arbeitskreis war jedoch mit keiner der hier vorgestellten Methoden eine zufriedenstellende Überführung der zu untersuchenden 4-Oxazolidinone bzw. der 4-Imidazolidinone in ihre *O*-Allylimidate zu erwarten. Bei der Suche nach geeigneten Methoden zur Überführung der spirocyclischen *N,O*-Ketale aus Salicylsäureamid und (-)-Menthon **100** in ihre *O*-Allylderivate konnte *Masukowitz*, wie in Abb. III-22 gezeigt, die zersetzungsempfindlichen Imidoylchloride **103** in völlig unzureichenden Ausbeuten von 8 % gewinnen, darüberhinaus beobachtete er eine partielle Epimerisierung des Spirozentrum, wenn er diastereomerenreines Material einsetzte.⁸¹ Die Synthese über die Methylactimether **101** wurde von *Darius* untersucht.⁸² Diese konnten zwar in guten Ausbeuten gewonnen werden, aber eine Umesterung ließ sich nicht realisieren. Ebenso scheiterte eine direkte Synthese der *O*-Allylimidate durch Umsetzung des Spiroketals **100** mit Allyltrichloracetimidaten **102**.

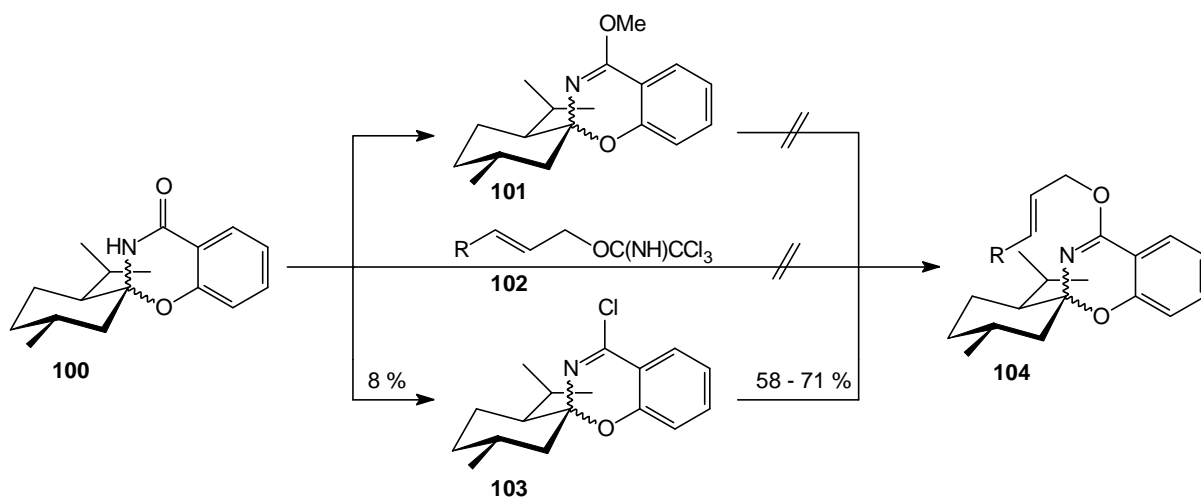


Abb. III-22: Untersuchungen zur Bildung von *O*-Allylimidaten eines spirocyclischen *N,O*-Ketals von *Masukowitz* und *Darius*

Ähnlich negative Erfahrungen mit den bisher dargestellten Synthesemethoden machte *Roth*, der zwar in guten Ausbeuten eine *O*-Methylierung der 4-Oxazolidinone **39** (s. Abb. II-2) erreichen konnte, dem aber die Umesterung mit Allylalkoholen gar nicht oder nur in sehr schlechten Ausbeuten gelang.³⁰

Er konnte jedoch die *O*-Allylimidate dieser 4-Oxazolidinone in einem Schritt gewinnen, indem er sie, mit einem leichten Überschuß an Silber(I)oxid vermischt, in Substanz mit Allylhalogeniden zur Reaktion brachte. Die dabei erreichten Ausbeuten von 58 bis 95 % sind um so bemerkenswerter, als die Reaktion nicht nur mit hoher Ambidoselektivität verläuft, sondern außerdem anscheinend ausschließlich ein S_N - und kein S_N' -Angriff des Allylhalogenids stattfindet, so daß unter den vier möglichen Produkten nur das gewünschte 3-Aza-1-oxa-Cope-System **40** neben Spuren der *N*-alkylierten Verbindung **105** beobachtet werden konnte (Abb. III-23). Auch bei dem spirocyclischen Oxazin **100** führte dieses Verfahren der Umsetzung zum Erfolg.⁸² Das eingesetzte Silber(I)oxid wirkt dabei zum einen als Base, zum anderen führt es zur Bildung unlöslicher Silberhalogenide.

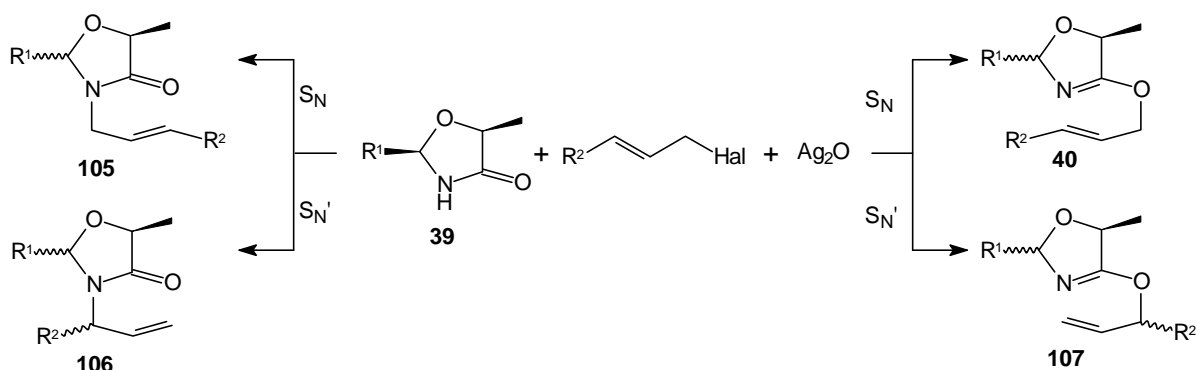


Abb. III-23: Mögliche Produkte bei der direkten Bildung von *O*-Allylimidaten nach der Methode von *Roth* ($R^1 = \text{Ph, } o\text{-Tolyl, Mesityl}$; $R^2 = \text{H, Me, Pr}$ und $R^1 = t\text{Bu, } R^2 = \text{Pr, Ph}$)

Die Umsetzung substituierter Allylhalogenide mit Lactamen zur Generierung von *O*-Allylimidaten ist bisher nicht in der Literatur beschrieben worden. Lange bekannt ist allerdings, daß Silber(I)oxid zur Generierung von Methylimidaten eingesetzt werden kann.⁸³ In der jüngeren Literatur ist auch die Umsetzung des Silbersalzes eines Hydroxamsäureesters mit Allylbromid beschrieben. Da in diesem Fall neben den *O*-Allylethern aber auch das *N*-Allylprodukt gebildet wurde, wurden substituierte Allylreste über die Umsetzung der entsprechend substituierten Allylalkohole mit den *N*-Alkoxy-Imidoylechloriden synthetisiert.⁸⁴

III-3.2 4-Oxazolidinone

III-3.2.1 Einführung unsubstituierter Allylsubstituenten

Bei der Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen, deren allylische Doppelbindung nicht substituiert ist, wird kein neues Stereozentrum aufgebaut. Dennoch erschien die Umsetzung von 4-Oxazolidonen mit Allyliodid sinnvoll, weil für das unsubstituierte Allylsystem auch die entsprechenden *N*-substituierten Produkte als Referenzsubstanzen zugänglich sind und so die Ambidoselektivität der Reaktion genau untersucht werden kann. Außerdem kann anhand der Diastereomerengemische der unsubstituierten 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme festgestellt werden, ob ein großer sterischer Anspruch des Auxiliars eine Umlagerung beeinträchtigen kann.

Dazu wurden entsprechend der Vorgehensweise von *Roth* die Diastereomerengemische der sterisch anspruchsvollen 4-Oxazolidinone **83** bis **86** in Substanz mit Silber(I)oxid vermischt und langsam mit Allyliodid versetzt (s. Abb. III-24).³⁰ *Roth* beschrieb, daß die Reaktion wenige Minuten nach Beginn der Allyliodid-Zugabe einsetzte und eine Erwärmung und Aufhellung des Reaktionsgemischs zu beobachten war. Ansonsten wurde die Reaktion durch kurzzeitiges Erhitzen in Gang gebracht. Mit einer älteren Charge des Silbersalzes ließ sich jedoch auch durch Erwärmen keine Reaktion induzieren. Dies gelang erst bei Einsatz einer neuen Charge kommerziell erhältlichen Silber(I)oxids, das jedoch innerhalb weniger Wochen seine Aktivität verlor. Um mit Reagenz von reproduzierbarer Aktivität arbeiten zu können, wurde frisch gefälltes Silber(I)oxid eingesetzt,⁸⁵ das 2-3 Tage lang bei 80 °C im Hochvakuum getrocknet worden war. Bei Einsatz dieses Silbersalzes kam es zu sehr stark exothermen Reaktionen, die unter teilweiser Zersetzung verliefen. Erst nach einer gewissen Alterung konnten mit dem so hergestellten Silber(I)oxid Umsetzungen mit Allyliodid nach der Vorgehensweise von *Roth* durchgeführt werden. Die Reaktion wurde daher durch die Verwendung von Lösungsmittel abgemildert. Dies ist ohnehin sinnvoll, da die gesundheits-schädlichen und relativ teuren Allylhalogenide in großem Überschuß eingesetzt werden mußten, damit überhaupt ein rührfähiges Gemisch entstand. Die Umsetzungen zu *O*-Allylimidaten konnten sehr gut in Dioxan oder THF durchgeführt werden. Das frisch gefällte Silber(I)oxid behielt seine Aktivität über einige Monate.

Die diastereomeren Allylimidate **109** bis **111** konnten, nachdem die flüchtigen Bestandteile in eine Kühlfalle kondensiert und die Silbersalze über adsorptive Filtration abgetrennt worden waren, in Ausbeuten von 85-96 % erhalten werden; aufgrund der Flüchtigkeit des *O*-Allyl-

produkts **108** konnte dieses nur mit 23 % Ausbeute isoliert werden. Dabei wurden in den Spektren der *O*-Allylimidate keine Spuren der *N*-alkylierten Produkte gefunden.

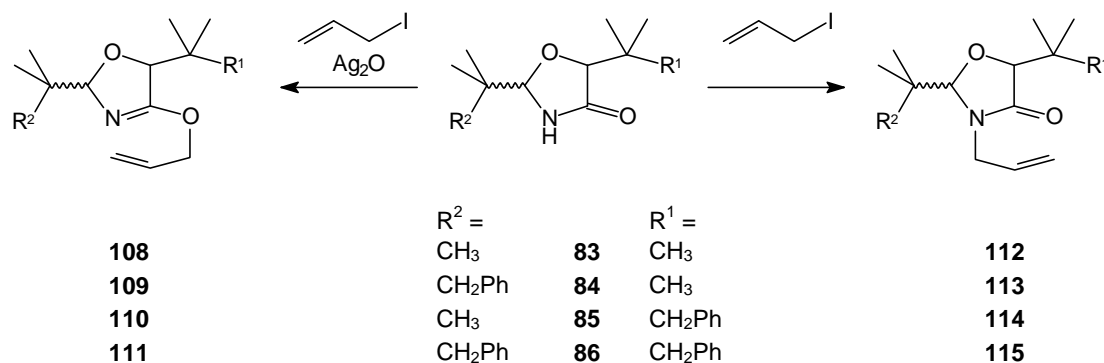


Abb. III-24: Umsetzungen mit Allyliodid

Zur Darstellung der *N*-alkylierten Referenzverbindungen wurden die 4-Oxazolidinone **83** bis **86** mit einem Überschuß an Kaliumhydroxid und Allyliodid umgesetzt, wobei die Produkte der *N*-Alkylierungen in Ausbeuten von 69 bis 84 % erhalten werden konnten.

Die beiden mit hoher Ambidoselektivität gebildeten Produkte aus *O*- und *N*-Alkylierung unterscheiden sich in ihren spektroskopischen Eigenschaften signifikant. Aus der Arbeit von Roth war bekannt, daß sich die NMR-Signale der Methylengruppe im Allylrest zur Unterscheidung der isomeren Produkte eignen.³⁰ Die an den hier synthetisierten Allyl-substituierten Verbindungen **108** bis **115** beobachteten Verschiebungen (s. Abb. III-25) entsprechen den Ergebnissen von Roth.

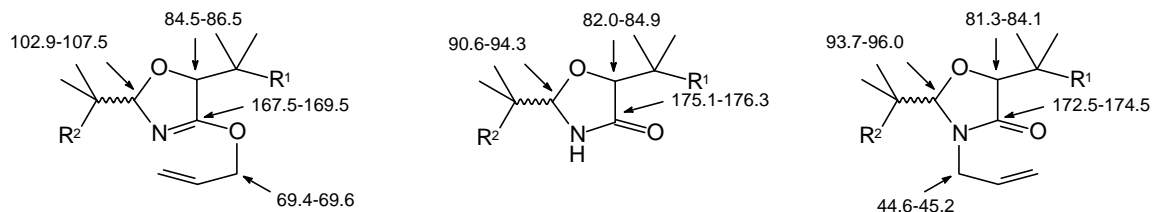


Abb. III-25: ¹³C-NMR-chemische Verschiebungen [ppm] ($R^1, R^2 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Ph}$)

Im Hinblick auf die späteren Umlagerungen substituierter Allylsysteme, für die keine Referenzverbindungen zugänglich sind, ist aber auch von Interesse, inwieweit die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome im Fünfring von *O*- oder *N*-Substitution beeinflusst wird. Der Einfluß der Allylsubstitution zeigt sich am deutlichsten am Kohlenstoffatom in 4-Position: Das Carbonyl-Kohlenstoffatom ist im Vergleich zu den 4-Oxazolidinonsystemen in beiden Fällen zu hohem Feld verschoben, erwartungsgemäß ist diese Hochfeldverschiebung für das Imidat ausgeprägter als für das Amid. Außerdem ermöglicht auch die Lage der Signale des acetalischen Kohlenstoffatoms eine Aussage darüber, ob eine *O*- oder *N*-Substitution vorliegt. Die Kohlenstoffatome in 2-Position erfahren bei den Imidaten eine größere Verschiebung zu tiefem Feld als bei den *N*-substituierten Amididen. Das entsprechende Signal der als Edukt eingesetzten 4-Oxazolidinone liegt bei höherem Feld als das der Allyl-

substituierten Systeme. Obwohl die genaue Signallage bei den sterisch weniger anspruchsvollen 4-Oxazolidinonen deutlich unterschiedlich sein kann, sind die Unterschiede zwischen unsubstituiertem Edukt sowie *N*- und *O*-Allylprodukt bei allen Verbindungen konsistent und ermöglichen eine sichere Unterscheidung der isomeren Produkte.

Auch die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von *N*-Allylamiden und *O*-Allylimidaten sind charakteristisch. Die Unterschiede zwischen den Produkten aus *N*- und *O*-Alkylierung sowie *cis*- und *trans*-substituierten Verbindungen sind konsistent, aber vom Betrag her zu gering, um bei anderen 4-Oxazolidinonsystemen eine Aussage treffen zu können. Lediglich bei den Methylenprotonen des Allylrestes unterscheiden sich die Signallagen um etwa 1 ppm, da aber sehr verschiedene Allylsysteme untersucht werden sollen, kann dies für die Charakterisierung anderer Verbindungen nur von sehr begrenztem Nutzen sein.

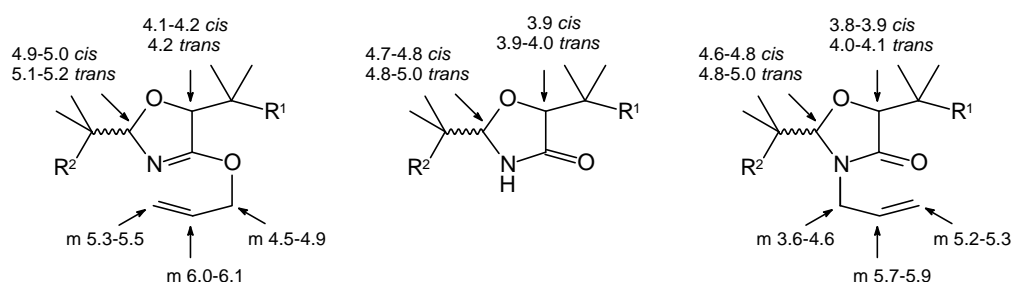


Abb. III-26: $^1\text{H-NMR}$ -chemische Verschiebungen [ppm] ($\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Ph}$)

Deutlich verschieden sind die im Fünfringsystem auftretenden Fernkopplungen zwischen den beiden Ringprotonen, im *O*-Allylprodukt betragen sie 4 bis 5 Hz, in der *N*-Allylverbindung 2 bis 2.5 Hz. Da diese Kopplung vorwiegend von der Konformation und den elektronischen Eigenschaften des Fünfrings abhängt, sollte ihr Betrag auch bei substituierten Allylsubstituenten einen Anhaltspunkt dafür bieten, wie das Allylsystem mit dem Ring verknüpft ist.

Wenn die entsprechenden Ausgangsverbindungen für die Lactimallylether in ausreichender Menge zur Verfügung standen, wurde jeweils eine *O*- und *N*-Alkylierung mit Allyliodid durchgeführt, um Vergleichsdaten zu erhalten. Diese sind jeweils bei den entsprechenden Ausgangssystemen mit aufgeführt.

III-3.2.2 Synthese substituerter Allylhalogenide

Damit bei der [3,3]-sigmatropen Umlagerung von Lactimallylethern überhaupt ein neues Stereozentrum gebildet wird, muß die allylische Doppelbindung des 3-Aza-1-oxa-Cope-Systems substituiert sein. Da bei entgegengesetzter Geometrie der Doppelbindung bei der Umlagerung die bezüglich des neuen Chiralitätszentrums epimeren Produkte gebildet werden, dürfen die eingesetzten Allylhalogenide nur einen möglichst geringen Anteil des jeweils anderen geometrischen Isomeren enthalten.

Im Gegensatz zu Allylalkoholen, die in etwas größerer Vielfalt kommerziell verfügbar sind, ist das Angebot an Allylhalogeniden äußerst begrenzt. So ist Crotylbromid **117b** nur in technischer Qualität erhältlich, d. h. es enthält neben 85 % eines Gemisches von *trans*- und *cis*-Isomeren (13 : 1) noch 15 % des 3-Brom-1-butens, das bei S_N' -Substitution des Crotylalkohols entsteht. Cinnamylbromid **117d** und *trans*-4-Brom-2-butensäuremethylester **117k** sind dagegen in guter Reinheit zu erhalten (s. Abb. III-30).

Zur Synthese von Allylhalogeniden mit definierter Konfiguration der Doppelbindung eignen sich Allylalkohole sehr gut, die in vielfältiger Form und meist mit guten (*E*)/(*Z*)-Verhältnissen angeboten werden. Zur Darstellung von Allylhalogeniden aus Allylalkoholen gibt es mehrere Möglichkeiten.⁸⁶

Zunächst stand aufgrund ihrer größeren Reaktivität die Synthese von Allyliodiden im Vordergrund. Nach der von *Olah* beschriebenen Umsetzung von Allylalkoholen mit Trimethylsilylchlorid und Natriumiodid erfolgte zwar eine Reaktion, es konnten in der Regel aber nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.⁸⁷ Lediglich wenn das Lösungsmittel nicht vollständig abdestilliert wurde, wurden die gewünschten *trans*-Allylhalogenide neben ihren Isomeren erhalten. Auch Variation des Reagenz/Substrat-Verhältnisses, der Reaktionsdauer und der Aufarbeitung führten nicht zum Erfolg. Ebenso wenig konnte das gewünschte Produkt nach Umsetzungen der Allylalkohole mit Natrium- oder Tetrabutylammoniumiodid unter Katalyse von Bortrifluorid erhalten werden.⁸⁸ Schließlich wurde Cinnamyliodid durch einen *Finkelstein*-Austausch aus dem entsprechenden Bromid hergestellt und unmittelbar danach in einer *O*-Alkylierung eingesetzt, wobei aber keine besseren Ergebnisse erzielt wurden als bei *O*-Alkylierungen mit Cinnamylbromid. Trotz Lagerung des Cinnamyliodids im Dunkeln und unter Zugabe von Silberwolle kam es zu Zersetzung.

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurden die Versuche zur Bildung substituierter *O*-Allylimidate zunächst mit käuflichem Crotylbromid und Cinnamylbromid durchgeführt. Parallel zu diesen Versuchen wurden statt der Allyliodide die Allylbromide synthetisiert, die in der Literatur auch umfassender beschrieben sind.^{89,91-98} Zunächst wurde die Umsetzung von *trans*-2-Hexen-1-ol **116c** mit Brom und Triphenylphosphit durchgeführt (Abb. III-27).⁸⁹ Als Nebenprodukt wurde aber auch das terminale Alken **118c** gebildet, das bei S_N' -Reaktion des Allylalkohols entsteht. In verschiedenen Versuchen wurden internes und terminales Alken in Verhältnissen von 7 : 1 bis 30 : 1 gebildet.

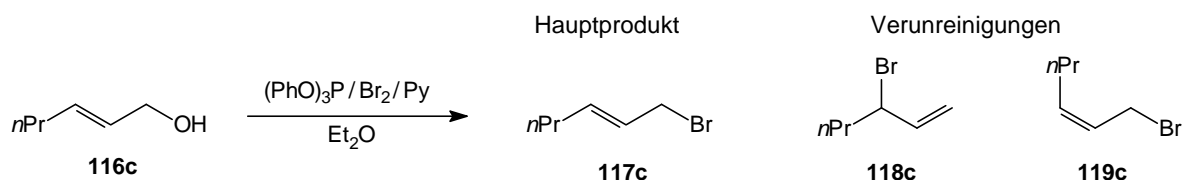


Abb. III-27: Synthese von Hexenylbromid (**117c**)

Der Anteil des unerwünschten Isomeren läßt sich anhand des ^1H -NMR-Spektrums des Rohprodukts bestimmen, wie dies in Abb. III-28 für ein Ergebnis mit einer schlechten Selektivität

von 10 : 1 gezeigt ist. Die chemischen Verschiebungen des ABMX-System des terminalen Alkens **118c** sind deutlich verschieden von den Signalen der Protonen des gewünschten Produktes. Außerdem enthält das Reaktionsprodukt Spuren des *cis*-konfigurierten Allylbromids **119c**, die aber nicht unbedingt auf eine Isomerisierung im Verlauf der Reaktion zurückzuführen sein müssen, sondern durch den Gehalt an unerwünschtem *cis*-Isomeren in dem eingesetzten Allylalkohol bedingt sind.

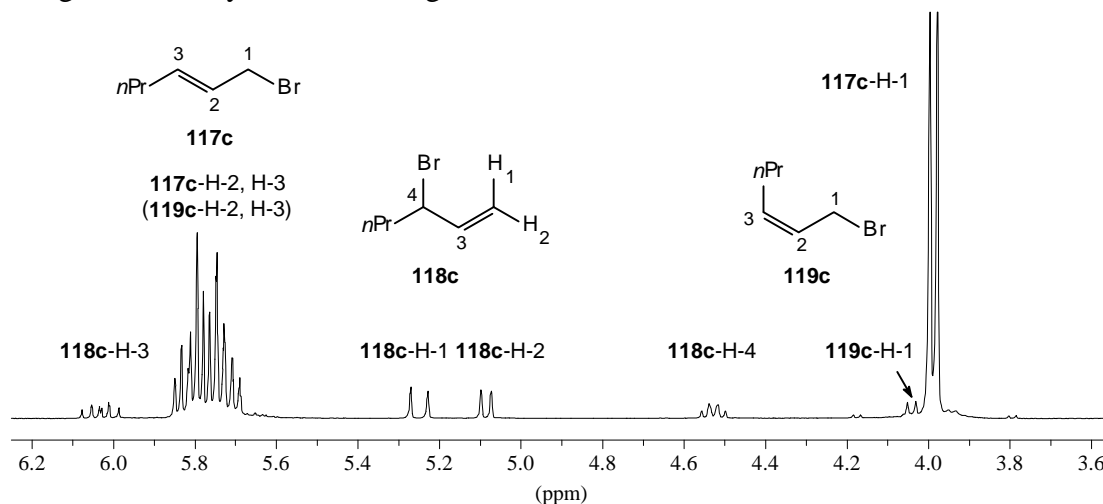


Abb. III-28: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohprodukts von *n*-Hexenylbromid, Verhältnis **117c/118c** 10/1, **117c/119c** 36/1

Diese Ergebnisse waren nicht zufriedenstellend, da auch bei Destillation des Rohprodukts keine Abtrennung des terminalen Alkens erreicht werden konnte und Zersetzung auftrat. Daher wurde die in Abb. III-29 gezeigte Umsetzung mit Phosphortribromid, die zur Synthese komplexerer Allylbromide in der Literatur beschrieben ist,⁹¹⁻⁹⁸ zunächst für *trans*-Hexenol **116c** untersucht. Die Reinheit des isolierten Produktes war mit Verhältnissen von 60 : 1 zwischen internem und terminalem Alken und 18 : 1 zwischen *cis*- und *trans*-Isomer erheblich besser als bei der vorher angewendeten Methode. Auch bei Umsetzung von *trans*-Crotylalkohol **116b** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$) mit Phosphortribromid konnte das Produkt **117b** in guter Reinheit erhalten werden, allerdings wurde der als Lösungsmittel verwendete Diethylether in diesem Fall nicht vollständig entfernt, um Zersetzung vorzubeugen. Beide Allylbromide ließen sich im Dunkeln bei 5 °C über Monate unzersetzt aufbewahren.

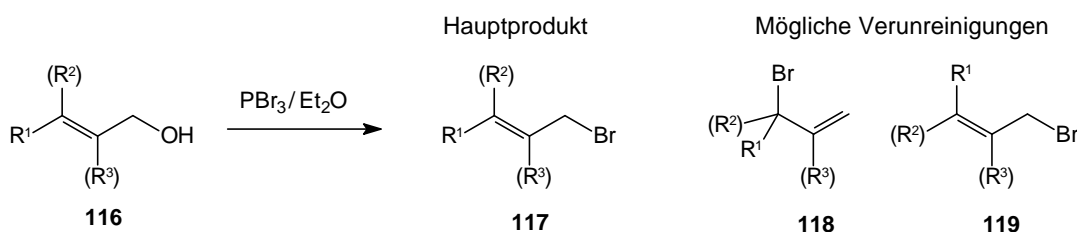


Abb. III-29: Synthese substituierter Allylbromide **117b,c,e-j**, R^1 , R^2 , R^3 s. Abb. III-30

Außerdem konnten durch Umsetzung mit Phosphortribromid entsprechend Abb. III-29 die kommerziell erhältlichen Terpenalkohole **116e** bis **h** in ihre bereits literaturbekannten Allylbromide überführt werden (s. Abb. III-30). Durch Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Neryl- und Geranyl bromid konnte ausgeschlossen werden, daß es bei der Umsetzung von

Geraniol zu einer Isomerisierung der Doppelbindung gekommen war, bei den Cyclohexensystemen **117g** und **117h** ist dies ohnehin nicht möglich. Auch der aus dem Benzylidenacetal des *cis*-Buten-1,4-diols durch reduktive Öffnung mit Lithiumaluminiumhydrid/Aluminiumtrichlorid dargestellte *cis*-Allylalkohol⁹⁰ **116i** ließ sich sehr gut zum Allylbromid umsetzen, bei der Synthese von **117j** wurde dagegen auch ein nicht charakterisiertes Nebenprodukt gebildet.

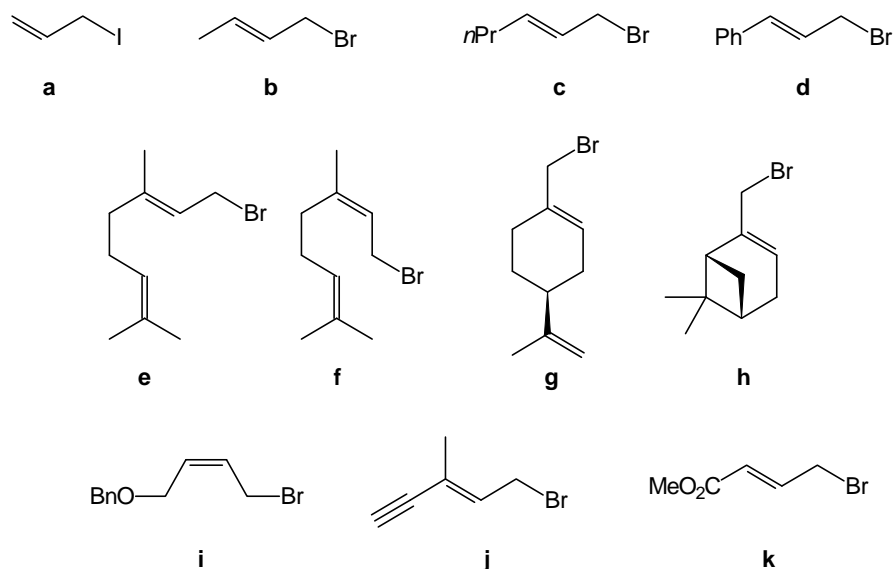


Abb. III-30: Übersicht über verwendete Allylhalogenide **117a-k**

Edukt	Produkt	Ausbeute	Reinheit	Lit.
(Produkt käuflich)	117a	-	keine Isomere möglich	-
<i>trans</i> -Crotylalkohol (Produkt käuflich)	117b	37 % ^a	117b/118b 120 : 1, 117b/119b 18 : 1 (117b/118b 6 : 1, 117b/119b 13 : 1)	91
<i>trans</i> -2-Hexen-1-ol	117c	82 %	117c/118c 10 : 1 bis 60 : 1, 117c/119c 18 : 1	89,92
(Produkt käuflich)	117d	-	118d u. 119d nicht nachweisbar	-
Geraniol	117e	95 %	Spuren eines Isomeren, 119f (= 117e) nicht nachweisbar	93
Nerol	117f	83 %	12 % eines Isomeren sowie Spuren von 119e (= 117f)	94
(-)-Perillaalkohol	117g	90 %	Spuren eines Isomeren, (nicht 119g)	95
(-)-Myrtenol	117h	82 %	118h u. 119h nicht nachweisbar	96
<i>cis</i> -4-Benzyloxy- 2-buten-1-ol ⁹⁰	117i	74 %	118j u. 119j nicht nachweisbar	97
<i>trans</i> -3-Methyl- 2-penten-4-in-1-ol	117j	86 %	11 % eines Isomeren	98
(Produkt käuflich)	117k	-	118k u. 119k nicht nachweisbar	-

^aDas Produkt ließ sich als ca. 50 %ige Lsg. in Et₂O erhalten, Ausbeute bezogen auf Gehalt an Produkt.

Damit stehen für die Versuche zur Generierung der *O*-Allylimidate die oben aufgeführten Allylhalogenide von sehr unterschiedlicher Struktur zur Verfügung.

III-3.2.3 Umsetzung 2,2-disubstituierter 4-Oxazolidinone

Die Synthese von Lactimallylethern mit geminaler Disubstitution in 2-Position sollte klären, ob ein Chiralitätszentrum in 5-Position ausreichend ist, um eine Diastereoselektion der Umlagerung zu bewirken. Da zu Anfang der Arbeit jedoch nur käufliches Crotylbromid mit einem hohen Anteil an terminalem Alken **118b** als Reagenz zur Verfügung stand, konnten bei der Umsetzung die gewünschten *O*-Allylimidate nicht rein erhalten werden, sondern sie enthielten das *O*-Allylprodukt der Reaktion mit **118b** als Nebenprodukt. Bei dem Versuch der säulenchromatographischen Abtrennung kam es zu Zersetzung. Wegen des eingesetzten Gemisches der Allylbromide kann hier keine Aussage über eine mögliche S_N' -Reaktion gemacht werden, die zu dem gleichen Nebenprodukt führen würde. Aufgrund der NMR-Spektren der Rohprodukte kann eine *N*-Alkylierung als Nebenreaktion ausgeschlossen werden. Diese Versuche wurden nicht mit selbst hergestelltem Reagenz wiederholt, weil eine Aussage über die Diastereoselektivität der Umlagerung auch anhand der Reaktion der hier erhaltenen Gemische möglich ist, da beide *O*-Allylverbindungen zu gut unterscheidbaren Allylaminen umgelagert werden.

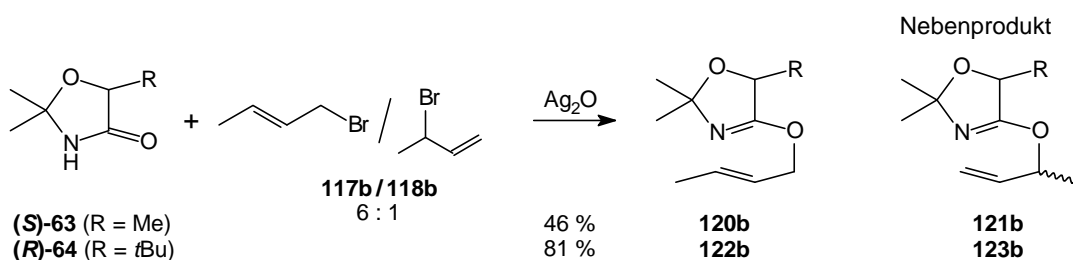


Abb. III-31: Umsetzung disubstituierter 4-Oxazolidinone mit käuflichem Crotylbromid

Außerdem sollte ein größerer Allylsubstituent in das *tert*-Butyl-substituierte 4-Oxazolidinon **(R)-64** eingebracht werden. Für diese Reaktion konnte das Allylbromid **117c** eingesetzt werden, das nur Spuren der unerwünschten Isomeren enthielt.

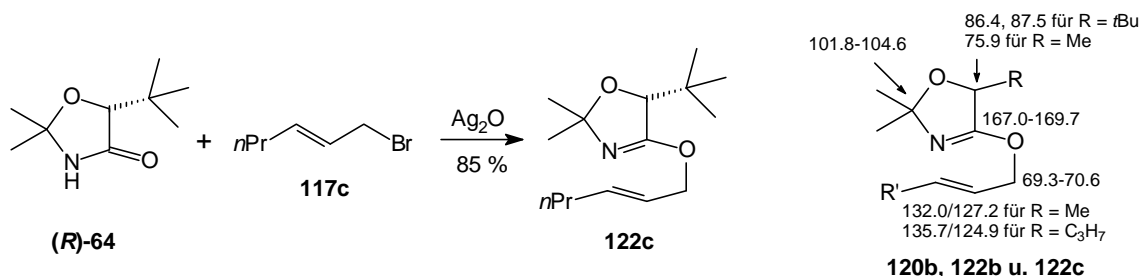


Abb. III-32: Synthese von **122c** und relevante chemische Verschiebungen [ppm] von 2,2-disubstituierten 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazolen

Das gewünschte Produkt **122c** wurde in guter Ausbeute und in sehr guter Reinheit isoliert. Die Reaktion verlief mit sehr hoher Ambidoselektivität und auch eine S_N' -Reaktion konnte nicht beobachtet werden.

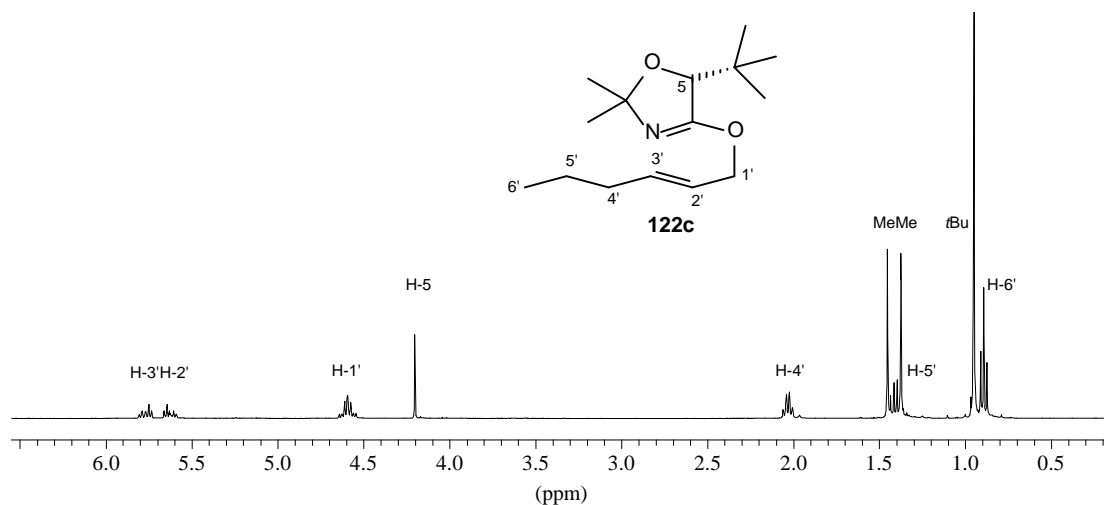


Abb. III-33: ^1H -NMR-Spektrum von **122c**

Auch die übrigen, in Abb. III-32 zusammenfassend gezeigten NMR-Daten der drei 2,2-disubstituierten Verbindungen bestätigen die Umsetzung zu den *O*-Allylimidaten. In Analogie zu den in Abb. III-25 dargestellten chemischen Verschiebungen von *O*- und *N*-alkylierten Produkten kann aus den Lagen der Signale der Ring-Kohlenstoffatome von **120b**, **122b** u. **122c** auf das Vorliegen von *O*-Allylimidat-Strukturen geschlossen werden.

Mit Verbindung **122c** steht damit ein in 5-Position sterisch anspruchsvoll substituierter *O*-Hexenyllactimether rein zur Verfügung, an dem die Diastereoselektivität der Umlagerungsreaktion untersucht werden kann, ohne daß gleichzeitig die Umlagerungsprodukte eines anderen 3-Aza-1-oxa-Cope-Systems gebildet werden.

III-3.2.4 Umsetzung des 4-Oxazolidinons (*2R,5S*)-**81**

Entsprechend den Modellvorstellungen sollte eine asymmetrische Induktion von präparativem Wert durch Substituenten an acetalischer Position der 4-Oxazolidinone bewirkt werden. Daher bildete die Umsetzung der 4-Oxazolidinone mit einem Chiralitätszentrum in 2-Position einen der Schwerpunkte dieser Arbeit. Zwei der synthetisierten 4-Oxazolidinone waren in präparativem Maßstab in diastereomerenreiner Form zugänglich. Zunächst sind hier die *O*-Alkylierungsversuche an dem ausgehend von L-Milchsäureamid synthetisierten 4-Oxazolidinon (*2R,5S*)-**81** dargestellt, im folgenden Kapitel werden dann Umsetzungen des Di-*tert*-butyl-substituierten Systems (*2S,5R*)-**83** mit ausgewählten Allylbromiden beschrieben.

Die Umsetzung des 4-Oxazolidinonsystems (*2R,5S*)-**81** wurde zuerst mit *trans*-Allylbromiden untersucht. Auch hier wurde zunächst Crotylbromid eingesetzt, das 3-Brom-1-buten (**118b**) als Verunreinigung enthielt. Wie in Abb. III-34 dargestellt, bildet sich bei dieser Reaktion ein

O-alkyliertes Nebenprodukt **125b**, das **121b** und **123b** entspricht. Eine säulenchromatographische Aufreinigung ließ sich auf der Stufe der *O*-Allylimidate nicht ohne Zersetzung erreichen. Auf die Struktur des Nebenproduktes **125b** konnte jedoch aus dem nach der Umlagerung des Gemisches isolierten Nebenprodukt zurückgeschlossen werden (s. Abb. III-51 und Abb. III-52).

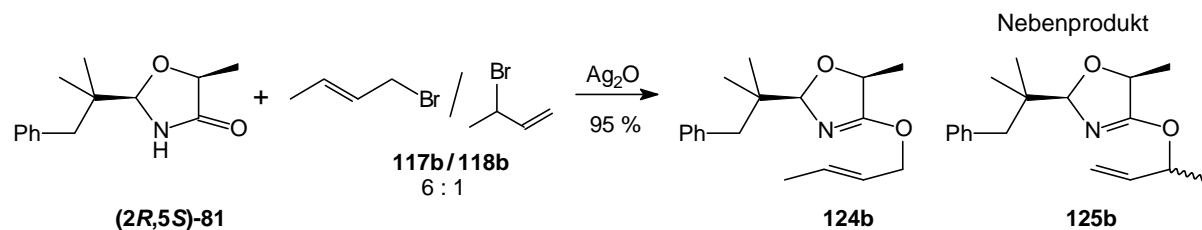


Abb. III-34: Umsetzung mit käuflichem Crotylbromid

Wenn bei der Reaktion von 4-Oxazolidinonen jedoch Allylhalogenide eingesetzt werden können, die keine Verunreinigungen aufweisen, so werden auch die gewünschten *O*-Allylprodukte in sehr guter Reinheit und guten Ausbeuten gebildet. Da es sehr unwahrscheinlich ist, daß es unter den Bedingungen der Aufarbeitung (Entfernen von Lösungsmittel und überschüssigem Reagenz im Vakuum sowie adsorptive Filtration mit einem großen Überschuß an Lösungsmittel) zu einer Abtrennung eines Nebenproduktes kommt, kann anhand der NMR-Spektren der Rohprodukte ausgeschlossen werden, daß eine S_N2' -Reaktion stattfindet, denn das Nebenprodukt **125**, das bei einem S_N2' -Angriff eines *trans*-disubstituierten Allylbromids **117** entstehen würde, kann nur in einem Verhältnis nachgewiesen werden, das der Verunreinigung des eingesetzten Reagenzes entspricht. Abb. III-35 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des Crotyllactimethers **124b**, der noch geringe Mengen des Nebenproduktes enthält.

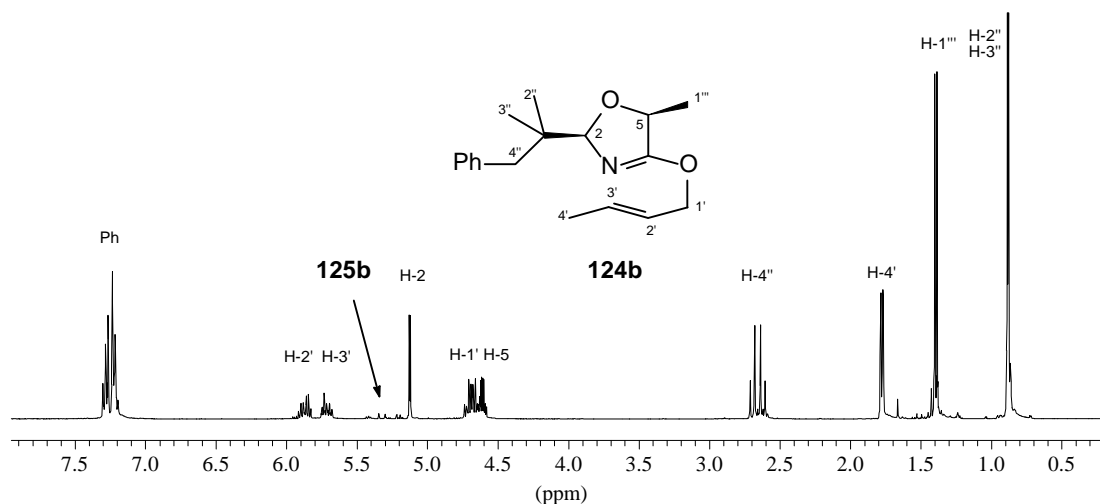
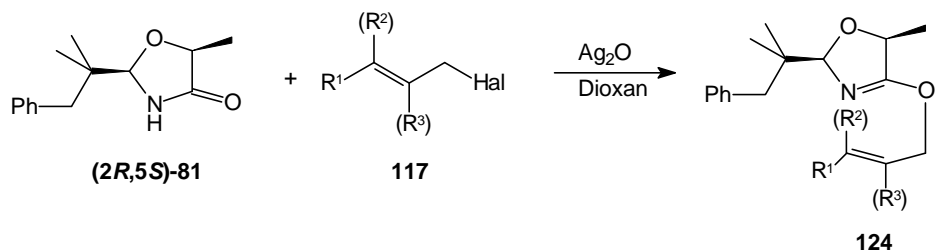


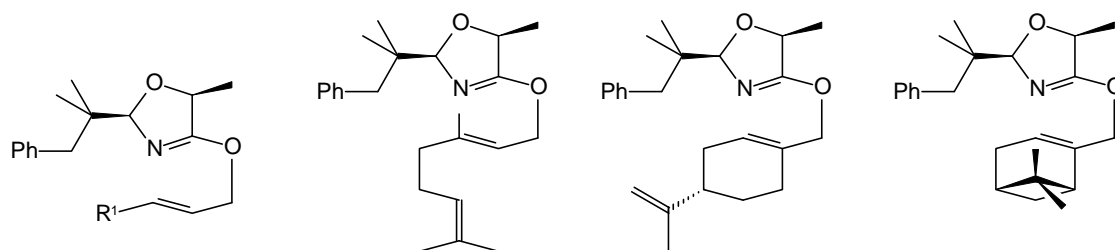
Abb. III-35: ^1H -NMR-Spektrum des *O*-Crotyllactimethers **124b**

Daß die Reaktion unter hoher Ambidoselektivität verlief, ließ sich für die Umsetzung des 4-Oxazolidinons **(2R,5S)-81** mit Allyliodid **117a** auch direkt über gaschromatographische Reaktionskontrolle nachweisen, da das *N*-Allylprodukt **143a** (s. Abb. III-54), das als Referenzsubstanz zur Verfügung stand, nicht detektiert werden konnte.

Für die unsubstituierte Allylverbindung **117a** und die *trans*-disubstituierten Allylsysteme **117b,c** und **k** wurden die *O*-alkylierten Produkte **124** in guten Ausbeuten gebildet (Abb. III-36).



Übersicht über die gebildeten Produkte



124a	R ¹ = H	95 %
124b	R ¹ = Me	81 %
124c	R ¹ = <i>n</i> Pr	86 %
124k	R ¹ = CO ₂ Me	61 %

124e 27 %

124g 40 %

124h 27 %

Abb. III-36: Umsetzung mit Allylhalogeniden (Für **117a** Hal = I, sonst Hal = Br)

Bei den Versuchen zur Umsetzung mit Cinnamylbromid **117d** (R¹ = Ph) konnten zwar in den Spektren des Rohprodukts auch die charakteristischen Signale der Ring-Protonen und Ring-Kohlenstoffatome sowie der Methylengruppe des *O*-Allylrestes nachgewiesen werden, es gelang jedoch nicht, das gewünschte Produkt aus dem komplexen Gemisch von Zersetzungsprodukten zu isolieren. Eine Umsetzung mit dem *cis*-substituierten Reagenz **117i** wurde nicht durchgeführt, da das über mehrere Stufen hergestellte Allylbromid nicht in ausreichender Menge zur Verfügung stand und zunächst mit 4-Imidazolidinonen umgesetzt wurde.

Die Umsetzungen des 4-Oxazolidinons (**2R,5S**)-**81** mit trisubstituierten Allylbromiden **117e** bis **h** und **j** verliefen ebenfalls nicht in allen Fällen erfolgreich. Bei der Umsetzung mit Nerylbromid **117f**, das eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung enthält, sowie bei der Umsetzung mit dem eine Dreifachbindung enthaltenden Allylbromid **117j** wurde das Edukt zurückerhalten. Die Rohprodukte **124e,g** und **h** enthielten nicht charakterisierbare Nebenprodukte, durch Säulenchromatographie ließen sich die *O*-alkylierten Produkte **124g** und **h** aber isolieren. Beim Versuch einer Abtrennung der letzten Spuren von Nebenprodukten aus der nach Säulenchromatographie in 27 % Ausbeute erhaltenen Geranyl-substituierten Verbindung **124e** mittels HPLC kam es jedoch zu vollständiger Zersetzung, denn hierbei konnte nur das 4-Oxazolidinon (**2R,5S**)-**81** zurückerhalten werden.

Die spektroskopischen Daten der *O*-Allylimidate **124** entsprechen den für die bisher betrachteten *O*-Allylsystemen aufgefundenen Werten. Alle Verbindungen weisen im Massenspektrum einen Molpeak auf und die C=N-Valenzschwingung der Imidate liegt bei 1655 bis 1670 cm^{-1} . Die Signale der Atome des 2,5-Dihydro-oxazolrings liegen in den für *O*-Allylimidate typischen Bereichen (s. Abb. III-37), sie werden durch die Art des Allylsystems kaum beeinflusst. Aufgrund der sehr unterschiedlichen elektronischen und sterischen Eigenschaften der eingebrachten Allylsysteme variieren die Signallagen der Atome in 1'- bis 3'-Position sehr stark.

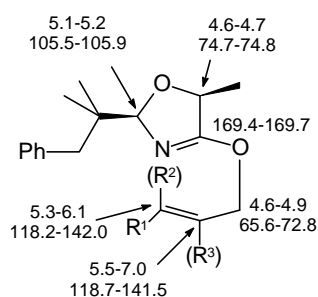


Abb. III-37: Chemische Verschiebungen [ppm] der *O*-Allylimidate **124a-c,e,g,h** u. **k**

Zur Untersuchung der Umlagerungsreaktion von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen, die sich von dem 4-Oxazolidinon (**2R,5S**)-**81** ableiten, stehen somit neben dem unsubstituierten *O*-Allylimidat **124a** drei Verbindungen mit *trans*-konfigurierter Doppelbindung **124b,c** und **k** sowie zwei Verbindungen, die sich von komplexeren Allylbromiden ableiten, **124g** und **h**, zur Verfügung.

III-3.2.5 Umsetzung des 4-Oxazolidinons (**2S,5R**)-**83**

Ein weiteres 4-Oxazolidinon, das diastereomerenrein vorliegende Di-*tert*-butyl-substituierte System (**2S,5R**)-**83**, sollte auf seine Eignung in Bezug auf die Generierung von Lactimallylethern und anschließender [3,3]-sigmatroper Umlagerungsreaktion untersucht werden.

Da diese Ausgangsverbindung weniger gut zugänglich war, wurde sie nur mit zwei substituierten Allylbromiden, **117c** und **d**, die in guter Reinheit verfügbar waren, umgesetzt. Bei der Reaktion von Cinnamylbromid **117d** mit dem 4-Oxazolidinon (**2S,5R**)-**83** kam es jedoch, ebenso wie mit der zuvor betrachteten Verbindung (**2R,5S**)-**81**, zu Zersetzung.

Die Reaktion mit *trans*-Hexenylbromid **117c** lieferte dagegen ein Rohprodukt in guter Ausbeute, das den unerwünschten α -Propylallylether **127c** nur in Spuren enthielt. In diesem Fall gelang aber eine säulenchromatographische Abtrennung des Nebenproduktes, so daß das Hauptprodukt **126c** rein erhalten werden konnte.

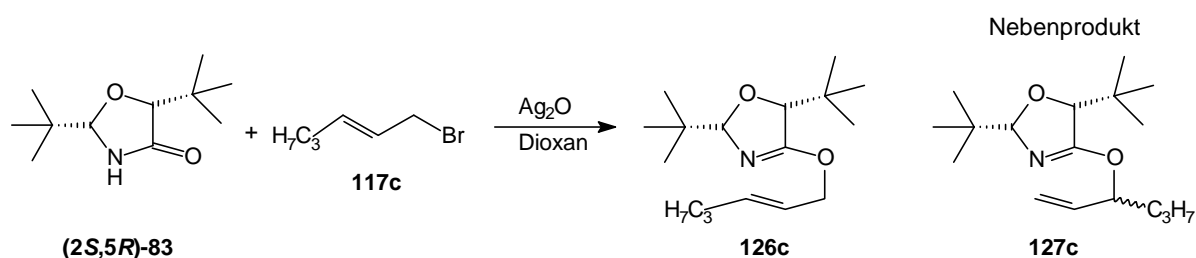


Abb. III-38: Umsetzung von $(2S,5R)\text{-83}$ mit *trans*-Hexenylbromid

Die beobachteten chemischen Verschiebungen des isolierten Hauptprodukts stehen im Einklang mit den bei dem Lactimallylether **108** des nicht diastereomerenreinen Di-*tert*-Butyl-System **83** gefundenen Werten. Auch die Lage der C=N-Bande bei 1650 cm^{-1} im IR-Spektrum sowie der Molpeak im Massenspektrum bestätigen, daß eine *O*-Alkylierung erfolgt ist.

III-3.3 4-Imidazolidinone

Im Gegensatz zu den 4-Oxazolidinonen, bei denen es schon im Vorfeld dieser Arbeit Beispiele für Umsetzungen zu Allylimidaten in Gegenwart von Silber(I)oxid gab, war die Anwendung dieser Methode auf 4-Imidazolidinone noch nicht erfolgreich durchgeführt worden. Roth berichtete im Gegenteil von erfolglosen Versuchen, das von (–)-Menthon abgeleitete 4-Imidazolidinon **128** mit verschiedenen Allylhalogeniden umzusetzen (Abb. III-39).³⁰ Er hatte dabei nur komplexe Produktgemische erhalten.

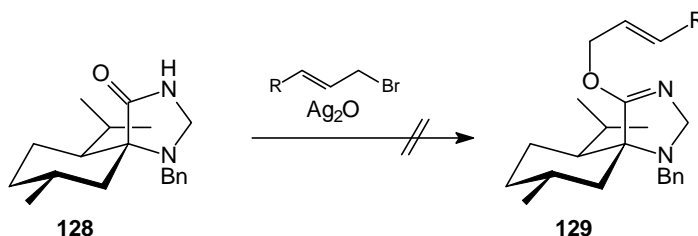


Abb. III-39: Versuch zur Bildung von *O*-Allylimidaten von Roth (R = Pr, Ph)

Aufgrund dieser Erfahrung sollte die Methode der *O*-Alkylierung mit Allylhalogeniden und Silber(I)oxid zunächst an monocyclischen 4-Imidazolidinonen untersucht werden.

III-3.3.1 Umsetzung monocyclischer Imidazolidinone mit Allyliodid

Aufgrund der von Roth geschilderten Zersetzungserscheinungen bei seinen Versuchen zur Synthese von *O*-Allylethern aus dem 4-Imidazolidinon **128** lag die Vermutung nahe, daß er bei seinen Versuchen ein zu aktives Silbersalz ohne Lösungsmittel benutzt haben könnte, da anfangs bei den Versuchen in dieser Arbeit ähnliche Probleme aufgetreten waren.

Bei Umsetzung mit frisch gefälltem, aber einige Tage gelagertem Silber(I)oxid in Dioxan als Lösungsmittel konnten aber die Lactimallylether **130** und **131** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Als Referenzsubstanzen wurden die *N*-alkylierten 4-Imidazolidinone **132a**

und **133a** durch Reaktion mit Allyliodid und Kaliumhydroxid ebenfalls in sehr guten Ausbeuten synthetisiert (Abb. III-40).

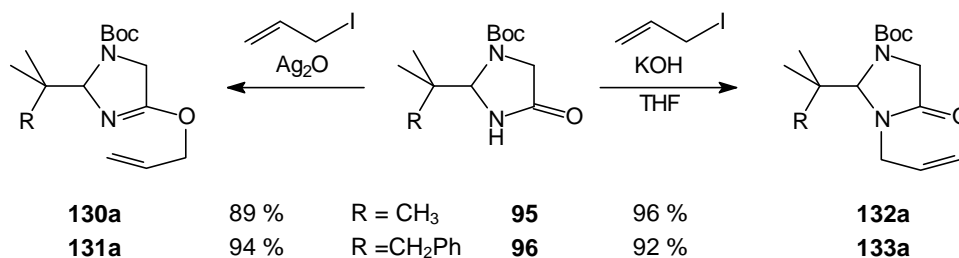


Abb. III-40: Umsetzung monocyclischer 4-Imidazolidinone mit Allyliodid

Auch bei den 4-Imidazolidinonen sind die Unterschiede der chemischen Verschiebungen in den NMR-Spektren der *N*-Allylprodukte und der *O*-Allylimidate signifikant, so daß anhand der Signallage der Kohlenstoff-Atome in 2- und 5-Position sowie der Methylengruppe des Allylsubstituenten eine Aussage über die Ambioselektivität der Umsetzungen mit substituierten Allylbromiden möglich ist. In der folgenden Abbildung sind einige ¹³C-NMR-Signallagen zusammengestellt. Die chemischen Verschiebungen der Protonenspektren eignen sich dagegen weniger zu einer Unterscheidung von Produkten einer *N*- und *O*-Alkylierung, da bereits bei den unsubstituierten Allylverbindungen einige Überlagerungen von Signalen auftreten. Im Vergleich zu den 4-Oxazolidinonen treten bei den Boc-geschützten 4-Imidazolidinonen sehr viel häufiger Linienverbreiterungen auf, die zum einen durch eine gehinderte Rotation der Carbamatgruppe und zum anderen durch das Quadrupolmoment des Stickstoffs bedingt sind.

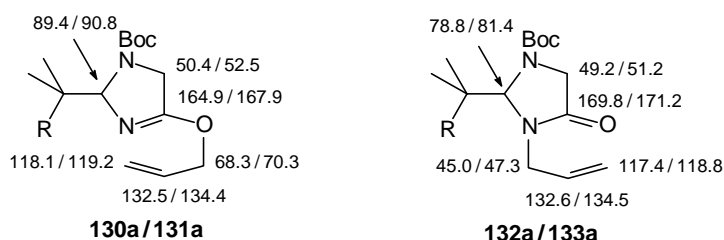


Abb. III-41: Ausgewählte ¹³C-NMR-Daten (R = Me/R = CH₂Ph)

III-3.3.2 Umsetzung des Imidazolidinons **95** mit substituierten Allylhalogeniden

Vor den Versuchen, substituierte Allylsysteme in das von (-)-Menthon abgeleitete spirocyclische 4-Imidazolidinon **99** einzubringen, schien es sinnvoll, dies zunächst an sterisch weniger anspruchsvollen 4-Imidazolidinonen zu untersuchen. Dazu standen die racemischen Fünfring-Lactame **95** und **96** zur Verfügung. Mit dem aus Arbeiten von *Seebach* bekannten und auch in enantiomerenreiner Form beschriebenem Ausgangssystem⁷⁰⁻⁷² **95** wurden nur einfache, *trans*-disubstituierte Allylbromide umgesetzt.

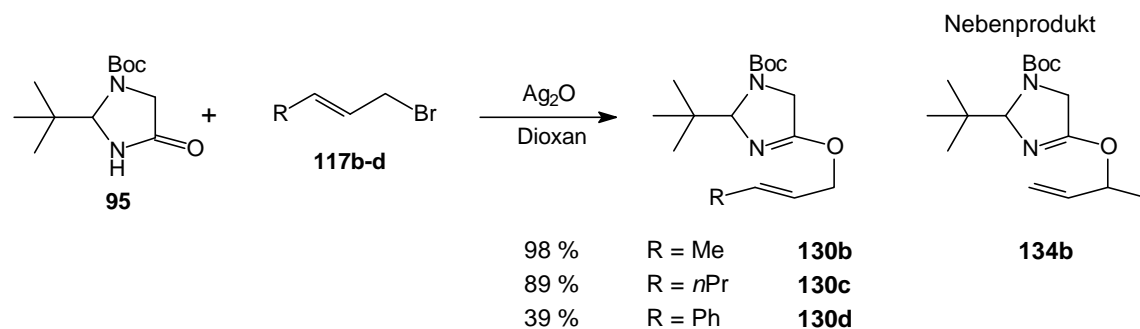


Abb. III-42: Umsetzungen des 4-Imidazolidinons **95**

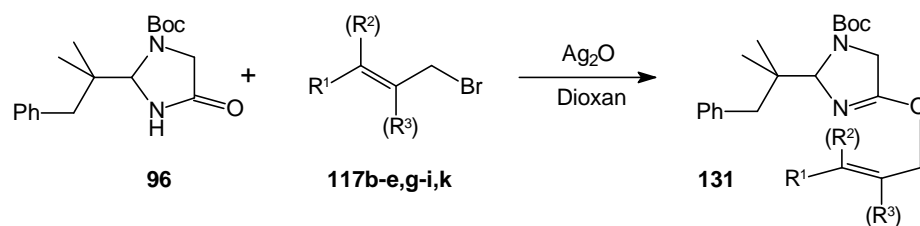
Zur Darstellung des Crotylimidats **130b** wurde *trans*-Crotylbromid eingesetzt, das zu etwa 15 % 3-Brom-1-buten enthält. Das nahezu quantitativ erhaltenen Rohprodukt enthielt das gewünschte Produkt **130b** und das Nebenprodukt **134b** im Verhältnis von 6 : 1. Eine Trennung war auf dieser Stufe nicht möglich. Bei der Umsetzung mit Hexenylbromid von hoher Reinheit konnte der *O*-Allylether **130c** dagegen nach adsorptiver Filtration ohne ein in einer S_N' -Reaktion entstandenes Nebenprodukt rein erhalten werden. Bei Versuchen, 4-Oxazolidinone mit Cinnamylbromid zur Reaktion zu bringen, waren immer Zersetzungsprodukte aufgetreten. Bei der Reaktion von Cinnamylbromid mit dem 4-Imidazolidinon **95** wurde jedoch ein Rohprodukt erhalten, das den gewünschten Cinnamylether **130c** zu etwa 90 % enthält. Auch hier führte der Versuch einer Aufreinigung durch Säulenchromatographie zu teilweiser Zersetzung.

Die spektroskopischen Daten aller drei Verbindungen entsprechen der Erwartung für *O*-Allylimidate. Die NMR-chemischen Verschiebungen der Atome des Fünfrings entsprechen in etwa den bei **130a** beobachteten Signallagen.

III-3.3.3 Umsetzung des Imidazolidinons **96** mit substituierten Allylhalogeniden

Das zweite, monocyclische 4-Imidazolidinon wurde mit einer größeren Zahl substituierter Allylbromide umgesetzt. Auch in diesem Fall wurde der *O*-Crotylether **131b** mit einem Allylbromid hergestellt, das Verunreinigungen enthielt, auf die das entstandene Nebenprodukt zurückgeführt werden kann. Bei der Umsetzung mit Hexenylbromid wurde das *O*-alkylierte Produkt rein erhalten.

Bei der Umsetzung mit den aus Geraniol, Nerol und Perillaalkohol hergestellten Bromiden **117e,f** und **g** sowie mit dem Bromcrotonsäureester **117k** konnte nur Zersetzung festgestellt werden. Dagegen ließ sich bei Umsetzung mit dem sterisch anspruchsvollen Myrtenylbromid **117h** das gewünschte Produkt nach Säulenchromatographie rein erhalten (Abb. III-43). Nach der Reaktion des 4-Imidazolidinons mit dem *cis*-konfigurierten Allylbromid **117i** wurde statt einer adsorptiven Filtration eine Flash-Chromatographie durchgeführt, danach wurden 54 % eines Öls erhalten, das neben dem Produkt noch Verunreinigungen enthielt.



Übersicht über die gebildeten Produkte:

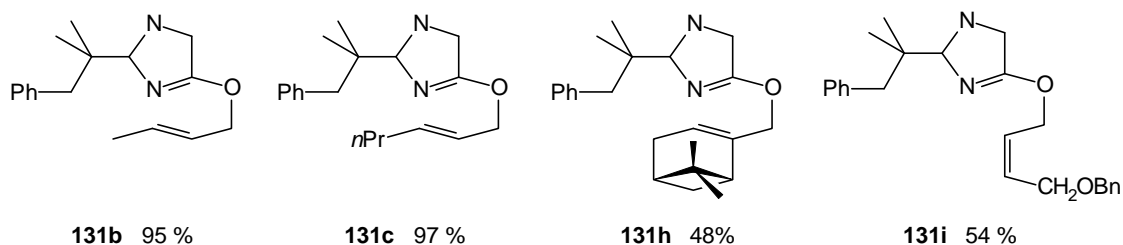


Abb. III-43: Umsetzungen des 4-Imidazolidinons **96**

Die Lage der Signale in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **131** entspricht den bei den übrigen 4-Allyloxy-2,5-dihydro-imidazolen gefundenen chemischen Verschiebungen. Auch hier kommt es, wie in Abb. III-44 am Beispiel des Hexenyl-lactimethers **131c** gezeigt, zu Signalverbreiterungen, die durch das Quadrupolmoment der Stickstoffatome und eine gehinderte Rotation der Boc-Schutzgruppe verursacht werden können. Die Massenspektren von **131b,c,h** und **i** weisen einen Molpeak oder charakteristische Fragmente auf. Die IR-Spektren sind hier weniger aussagekräftig, da die Verschiebung der Bande im Carbonylbereich von der C=O-Valenzschwingung des Amids zu einer C=N-Valenzschwingung des Imidats noch von der Absorption der Doppelbindung der Carbamat-Schutzgruppe überlagert wird.

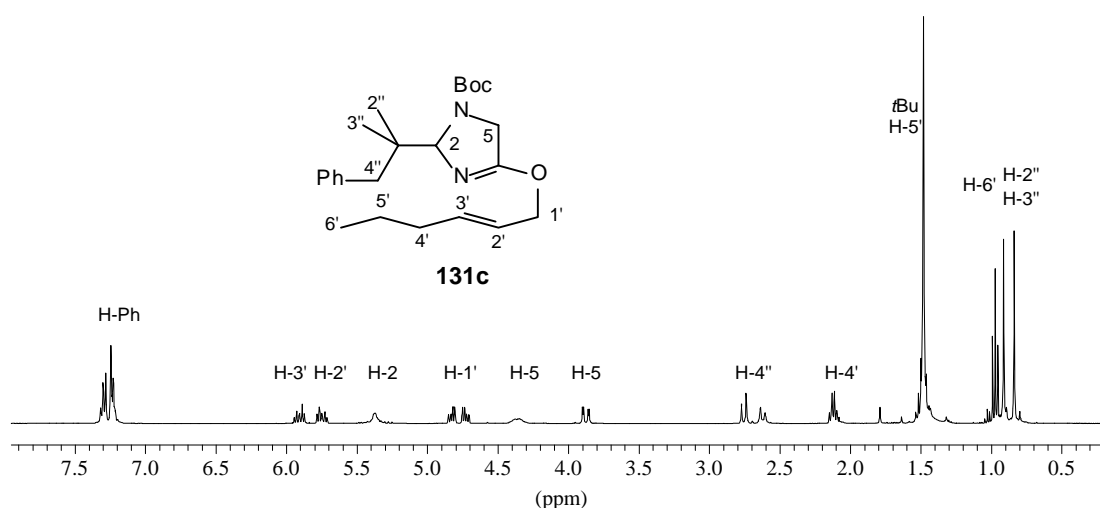


Abb. III-44: ^1H -NMR-Spektrum von **131c**

III-3.3.4 Umsetzung des spirocyclischen 4-Imidazolidinons **99**

Da sich an den anderen 4-Imidazolidinonsystemen zumindest mit einigen Allylbromid-Reagenzien **117** eine Umsetzung erreichen ließ, sollten diese Ergebnisse nun auf das in diastereomerenreiner Form verfügbare, von (-)-Menthon abgeleitete 4-Imidazolidinon **99** übertragen werden, um diesen Baustein auf seine Eignung als Quelle chiraler Induktion in der 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung zu untersuchen.

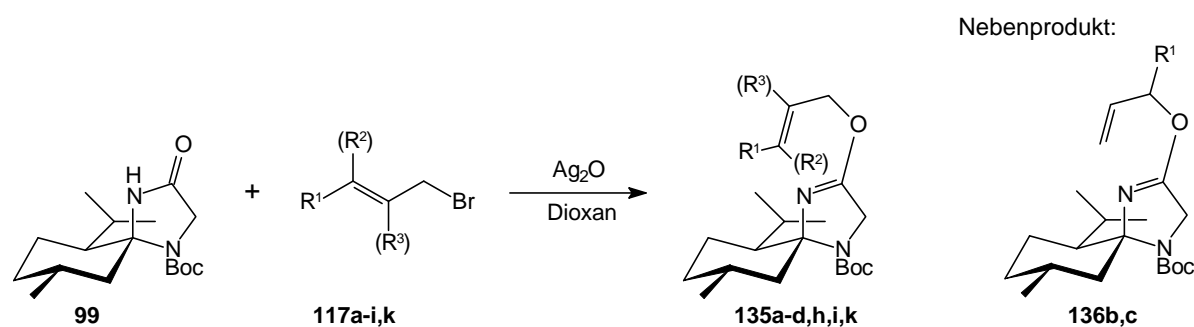
Auch hier wurde das 4-Imidazolidinonsystem zunächst mit Allyliodid umgesetzt. In Gegenwart von Silber(I)oxid lieferte die Reaktion in sehr guter Ausbeute das gewünschte *O*-Allyl-Derivat **135a**, bei den Versuchen zu einer direkten *N*-Alkylierung mit Kaliumhydroxid als Base wurde jedoch ein Gemisch mehrerer Produkte erhalten, so daß bei diesem Ausgangssystem die *N*-Allylverbindung erst durch die Umlagerungsreaktion zugänglich wurde.

Die Umsetzungen mit *trans*-Allylbromiden **117a-d** und **k** ergaben die gewünschten Produkte in guten Ausbeuten, mit Ausnahme der labilen Cinnamylverbindung **117d** (Abb. III-45). Allerdings findet bei diesem Ausgangssystem ein S_N' -Angriff des Allylbromids als Nebenreaktion statt, denn hier wurden auch mit Crotyl- und Hexenylbromid in sehr hoher Reinheit die α -Alkylallyl-ether **136b** und **c** als Nebenprodukte gebildet.

Mit käuflichem Crotylbromid wurden ebenso wie mit dem selbst hergestellten Reagenz von sehr guter Reinheit (s. Tab. zu Abb. III-30) bei der Umsetzung **135b** und **136b** in Verhältnissen von 4.5 : 1 bis 7 : 1 gebildet. Da die *O*-alkylierten Systeme, ebenso wie das Edukt bei Raumtemperatur als Rotamerengemische vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, ob noch weitere Verunreinigungen, wie etwa der *cis*-konfigurierte Crotyl-ether, im Rohprodukt vorliegen. Die Versuche zur säulenchromatographischen Abtrennung des Nebenproduktes lieferten nur in analytischem Maßstab den reinen *O*-Crotyllactimether **135b**, so daß bei der Umlagerung Gemische von **135b** und **136b** eingesetzt werden mußten. Nach der Umlagerung konnte das auf das α -Methylallylprodukt zurückgehende Isomere jedoch durch Umkristallisation abgetrennt werden.

Bei der Umsetzung mit Hexenylbromid **117c/118c** (10 : 1 bzw. 60 : 1) werden die *O*-Allyl-ether **135c/136c** im Verhältnis von 7 : 1 bzw. 15 : 1 erhalten, auch hier gelang eine chromatographische Abtrennung des unerwünschten Nebenprodukts nicht in präparativen Mengen.

Auch die nach Abdestillieren flüchtiger Substanzen und adsorptiver Filtration erhaltenen Rohprodukte der *O*-Allylimidate **135h** und **i** enthielten noch Verunreinigungen, die säulenchromatographisch abgetrennt wurden. Eine Aussage über die Struktur möglicher Nebenprodukte ist bei diesem Ausgangssystem wegen des Vorliegens als Rotamerengemisch nicht möglich. Anhand der vorliegenden Informationen kann eine S_N' -Reaktion als Nebenreaktion nicht ausgeschlossen werden. Bei den Reaktionen mit Geranyl-, Neryl- und Perillylbromid **117e-g** kam es zu Zersetzung.



Übersicht über die gebildeten Produkte:

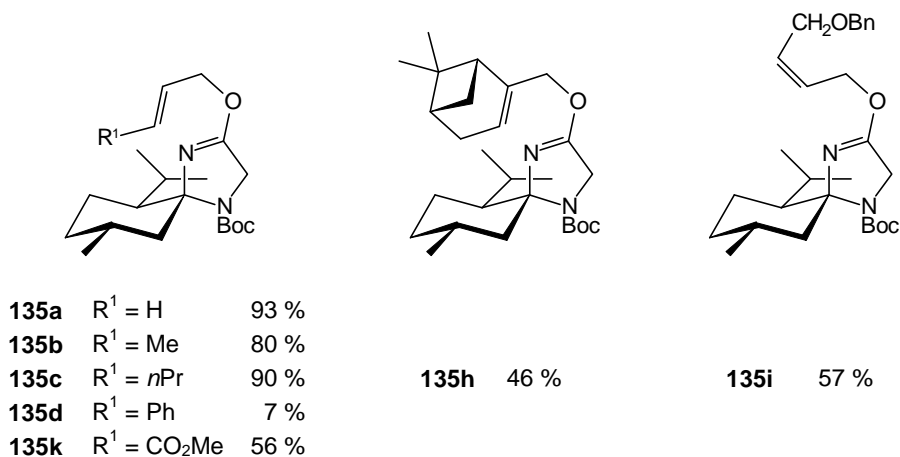


Abb. III-45: Spirocyclische *O*-Allylimidate

Auch bei den spirocyclischen *O*-Allylimidaten kann anhand der NMR-Spektren die angenommene Struktur bestätigt werden. Wie in dem Boc-geschützten Edukt **99** liegen auch die Produkte der Umsetzung mit Allylbromiden als Rotamerengemische vor. In den ¹³C-NMR-Spektren kommt es zu Signalverdopplungen, wobei das Verhältnis der Signale vom verwendeten Lösungsmittel beeinflusst wird. Dennoch kann aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen von Edukt und Produkten eindeutig geschlossen werden, daß eine *O*- und keine *N*-Alkylierung erfolgt ist, da das *spiro*-Kohlenstoffatom eine Tieffeld- und das Carbonyl-Kohlenstoffatom eine starke Hochfeldverschiebung erfährt. Dies steht im Einklang mit den bisher betrachteten *O*-Alkylierungsprodukten. Die chemischen Verschiebungen im Allylteil der Verbindungen sind natürlich stark unterschiedlich, wie sich schon an der großen Bandbreite der chemischen Verschiebung des Kohlenstoffatom an 1'-Position andeutet.

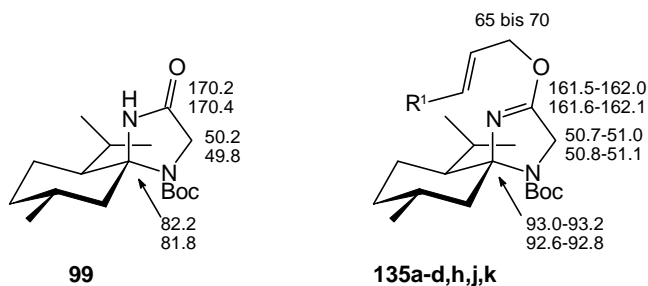


Abb. III-46: Vergleich chemischer Verschiebungen [ppm] der ¹³C-NMR-Spektren des Spirocyclus **99** und der abgeleiteten *O*-Allylimidate **135**

Für die Untersuchung der [3,3]-sigmatropen Umlagerungsreaktion stehen somit neben den racemischen monocyclischen Vergleichssystemen auch 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme zur Verfügung, an denen eine spiroasymmetrische Induktion untersucht werden kann.

III-4 [3,3]-sigmatrope Umlagerung der Lactimallylether

III-4.1 Hintergrund

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen kann thermisch, bei Temperaturen von etwa 150 - 250 °C, durchgeführt werden, von präparativer Bedeutung ist die thermische Umlagerung aber vor allem bei der Umlagerung von Trichlor- oder Trifluoracetimidaten, die sich bereits bei Temperaturen von 80 bis 150 °C umlagern lassen.

Durch Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren läßt sich die Reaktionstemperatur aber deutlich erniedrigen, so daß die Umlagerung bereits bei Raumtemperatur stattfindet. Die Regioselektivität der Umlagerungsreaktion ist aber von der Natur des verwendeten Metallkomplexes abhängig.¹⁴ Bei Katalyse durch Pd(PPh₃)₄- oder Pt(PPh₃)₄-Komplexe werden ein kationischer π -Allyl-Palladium-Komplex und ein Amidanion als Intermediate postuliert, ein solcher Mechanismus erklärt, daß es neben Produkten der [3,3]-sigmatropen Umlagerung auch zur Bildung von [1,3]-Produkten (anti-Cope) kommt. Bei Verwendung von Komplexen zweiwertiger Metalle, wie [PdCl₂(PhCN)₂], [PdCl₂(MeCN)₂] oder [Hg(CO₂CF₃)₂] werden ausschließlich die [3,3]-Produkte gebildet. In diesem Fall wird, wie in Abb. III-47 dargestellt, durch eine Komplexierung eine Cyclisierung induziert, bei der ein Carbeniumion als Intermediat gebildet wird, das der Struktur des Übergangszustands der thermischen Umlagerung sehr nahe kommt. Bestätigt wird dieser Mechanismus auch durch die Beobachtung, daß sich in 2-Position substituierte Allylsysteme (R₂ ≠ H) nur schwer umlagern lassen.⁹⁹

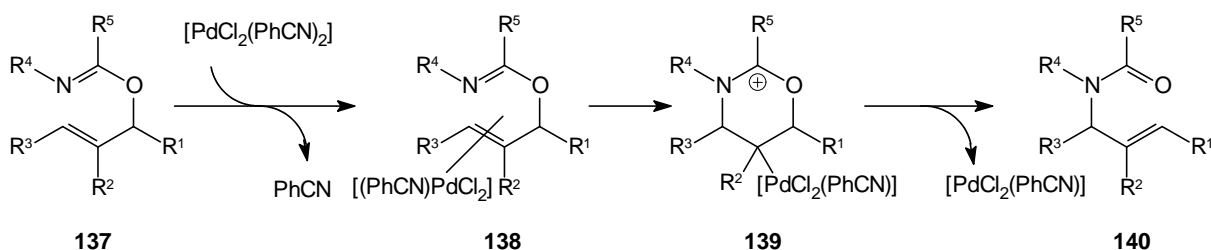


Abb. III-47: Mechanismus der Palladium(II)-katalysierten Umlagerung

Ist das eingesetzte 3-Aza-1-oxa-Cope-System chiral, so sind die beiden Seiten der allylischen Doppelbindung diastereotop und bei der Koordination des Metallatoms entstehen diastereomere Komplexe **138** bzw. Cyclen **139**, wobei das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten von Koordination und Cyclisierung der beiden Diastereomere für den stereochemischen Ausgang der Reaktion entscheidend ist. Beruht die Diastereoselektivität einer Umlagerungsreaktion auf dem Vorhandensein eines Chiralitätszentrums im umlagernden System selbst, also auf der Energiedifferenz zwischen konkurrierenden Sesselkonformationen des Übergangszustands, so kann es zu einer Verschlechterung der Selektivität kommen, wenn bei der

Bildung der diastereomeren Palladiumkomplexe keine ausreichende Differenzierung erfolgt und außerdem die Cyclisierung und die Eliminierung des Palladiumkomplexes sehr schnell erfolgen.^{14,27a}

In diesem Zusammenhang ist die Methode der stereoselektiven Umlagerung durch Abschirmung einer Seite der allylischen Doppelbindung sehr vorteilhaft, da hier auch bei thermischer Reaktionsführung eine Differenzierung der diastereotopen Seiten der Doppelbindung die Ursache der Stereoselektivität ist. Ähnlich ist dies für das in dieser Arbeit betrachtete Konzept zur Diastereoselektion durch Abschirmung einer Seite der Doppelbindung des Imidats, denn in diesem Fall ist - bei ausreichendem sterischen Anspruch des abschirmenden Substituenten - die Selektivität der Umlagerung darin begründet, daß nur in einem der Halbräume um die C=N-Doppelbindung eine für eine Reaktion ausreichende Annäherung der (an das Palladium koordinierten) allylischen Doppelbindung an die Doppelbindung des Imidats möglich ist.

Als Katalysator wurde der leicht herstellbare Bis(benzonitril)dichloropalladium(II)-Komplex gewählt,⁸⁵ da sich auch die im hiesigen Arbeitskreis von *Roth* und *Masukowitz* untersuchten, von 4-Oxazolidinonen und Oxazinen abgeleiteten Lactimallylether **39** und **104** mit diesem Katalysator umlagern ließen.^{30,81}

III-4.2 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen an 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazol-Systemen

III-4.2.1 Umlagerung eines sterisch anspruchsvollen Systems

Zunächst sollte überprüft werden, ob die Umlagerung von Lactimallylethern, die sich von 4-Oxazolidinonen mit sterisch anspruchsvollen Substituenten ableiten, problemlos verläuft. Daher wurde das Diastereomeregemisch des Lactimallylethers **111** mit katalytischen Mengen des Palladiumkomplexes versetzt. Nach 2 Stunden war die Umsetzung vollständig. Das nach Abtrennung des Katalysators durch adsorptive Filtration erhaltene Rohprodukt enthielt keine Spuren des Edukts. Die Spektren des Umlagerungsprodukts entsprachen denen des durch direkte N-Alkylierung hergestellten 4-Oxazolidinons **115** (Abb. III-48).

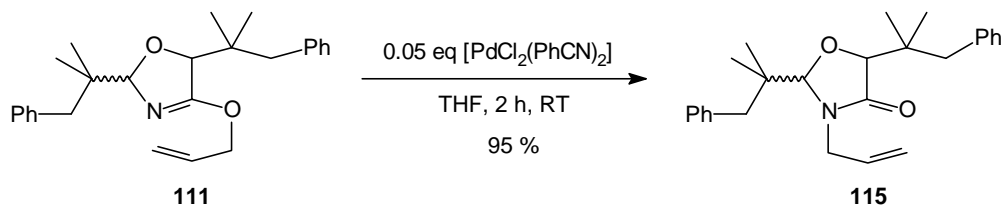


Abb. III-48: Umlagerung des sterisch anspruchsvollen 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazols **111**

Aus der quantitativen Umlagerung des sterisch anspruchsvollsten der 4-Oxazolidinon-abgeleiteten 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme ergibt sich, daß eine vollständige Umlagerung für alle der synthetisierten 4-Allyl-2,5-dihydrooxazole erwartet werden kann.

III-4.2.2 Umlagerung von 4-Allyloxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-oxazolen

Um festzustellen, ob auch durch Reste in 5-Position der 4-Allyl-2,5-dihydro-oxazole eine asymmetrische Induktion erfolgt, wurde das diastereomerenreine *O*-Hexenylimidat **122c** katalytisch umgelagert (Abb. III-49).

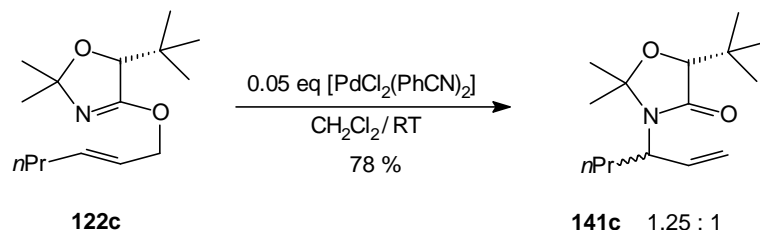


Abb. III-49: Einfluß eines sterisch anspruchsvollen Restes in 5-Position

Das nach Abtrennen des Katalysators durch adsorptive Filtration erhaltene Umlagerungsprodukt enthielt dabei zwei Diastereomere im Verhältnis 1.25 : 1, das sich aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts durch Integration der Signale von H-1', H-2' und H-5 bestimmen ließ (Abb. III-50). Da unter den Bedingungen der Aufarbeitung eine Veränderung des Verhältnisses der diastereomeren Produkte sehr unwahrscheinlich ist, erfolgt tatsächlich eine, wenn auch geringe, asymmetrische Induktion durch den *tert*-Butyl-Substituenten in 5-Position.

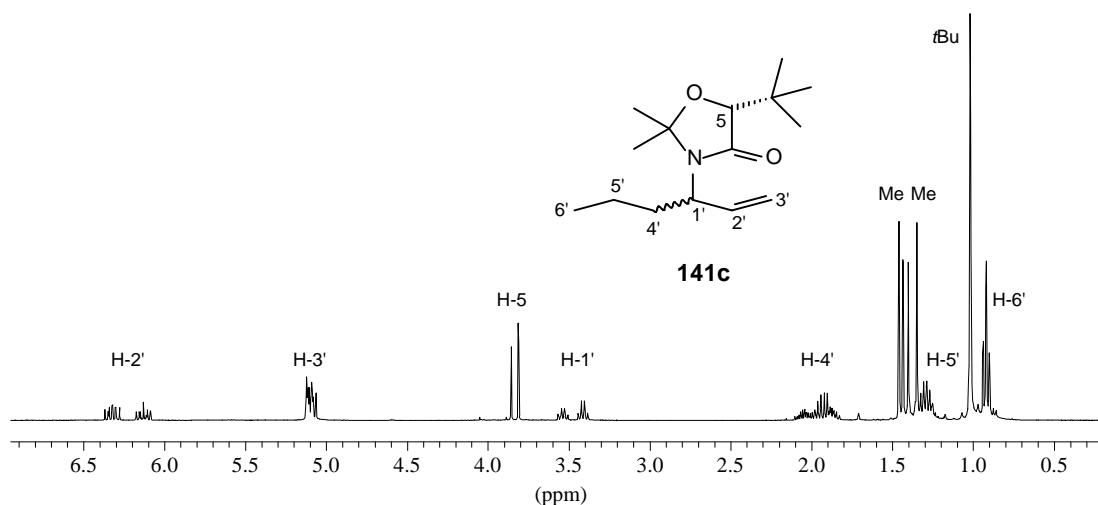


Abb. III-50: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts **141c**

Ein ähnliches Ergebnis wurde auch bei der Umlagerung des analogen *O*-Crotyllactimethers **122b** erhalten. Das Rohprodukt **141b** der Umlagerung enthielt zwei diastereomere α -Methylallylamine im Verhältnis 1.2 : 1. Bei der Umlagerung des *O*-Crotyllactimethers **120b**, bei dem eine Diastereoselektivität nur durch einen Methylsubstituenten in 5-Position bewirkt werden könnte, entstehen die beiden analogen α -Methylallylamine **142b** annähernd im Verhältnis 1 : 1. Da für die Umlagerungen der Crotylether **120b** und **122b** nur die Rohprodukte der *O*-Alkylierung zur Verfügung standen, die die entsprechenden α -Methylallylether **121b** und

123b als Verunreinigungen enthielten (s. Abb. III-31), enthalten die Rohprodukte der Umlagerungsreaktionen von **120b** und **122b** als Nebenprodukte die Umlagerungsprodukte der α -Methylallylether. Versuche zur Trennung der Umlagerungsprodukte der Crotyllactimether wurden nicht unternommen, da die Aussage über die Diastereoselektivität anhand der Rohspektren erfolgte.

Daß eine, wenn auch geringe, asymmetrische Induktion durch einen sterisch anspruchsvollen Substituenten in 5-Position bewirkt werden kann, ist aufgrund von Modellbetrachtungen eher unerwartet. Dieser stereogene Einfluß des Substituenten in 5-Position sollte sich aber vorteilhaft auf die Diastereoselektivität der Umlagerungsreaktionen auswirken, wenn *cis*-substituierte 4-Oxazolidinone eingesetzt werden, da hier beide Substituenten die gleiche Seite der Imidat-Doppelbindung abschirmen.

III-4.2.3 Stereoselektive Umlagerung von 4-Allyloxy-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazolen

Sterisch anspruchsvolle Substituenten in 2-Position des Fünfrings, in den die C=N-Doppelbindung eingebunden ist, sollten - im Gegensatz zu der schwachen asymmetrischen Induktion durch Reste in 5-Position - zu einer besseren Diastereoselektivität der Umlagerung führen, da diese dem Stickstoffatom des Imidats, das im Zuge der Umlagerung mit der allylischen Doppelbindung verknüpft wird, sehr viel näher sind.

Als erstes sollen die Ergebnisse der Umlagerungsreaktionen an den *O*-Allylethern mit einer Methylgruppe in 5-Position dargestellt werden, da aufgrund der Ergebnisse bei der Umlagerung von **120b** eine Diastereoselektion hier ausschließlich durch den Substituenten in 2-Position bewirkt werden sollte.

Auch für dieses Ausgangssystem wurde zunächst der unsubstituierte Lactimallylether **124a** unter Katalyse des Palladiumkomplexes zur Umlagerung gebracht (Abb. III-54). Die Reaktion zum *N*-Allylamid **143a** verlief quantitativ.

Bei den ersten Versuchen zur Synthese von 3-Aza-1-Cope-Systemen mit substituierten Allylbromiden standen nur Reagenzien zur Verfügung, die das terminale Bromalken als Verunreinigung in einem Anteil von bis zu 15 % enthielten. Aus den damit erhaltenen Gemischen der Lactimallylether konnte das unerwünschte α -Alkylallylsystem nur in wenigen Fällen abgetrennt werden. Daher wurden die Gemische der unterschiedlich substituierten 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazole in Umlagerungsreaktionen eingesetzt. Unter Katalyse von $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ wurden beide Komponenten des 6 : 1 Gemisches der *O*-Allylimdate **124b** und **125b** umgelagert (s. Abb. III-51).

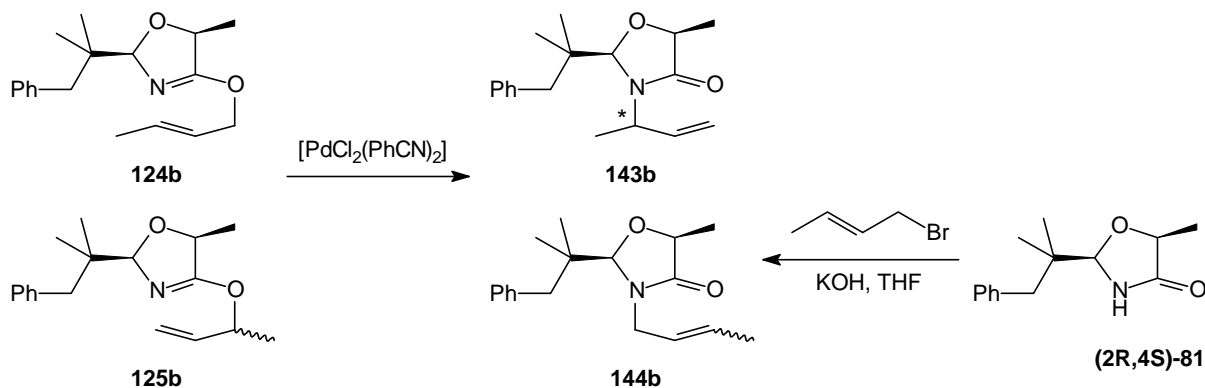


Abb. III-51: Umlagerungsprodukte von Gemischen aus Crotyl- und α -Methylallylether **124b** und **125b**

Das gewünschte Umlagerungsprodukt **143b** konnte durch Säulenchromatographie in 58 % Ausbeute isoliert werden. Daneben wurden 7 % des Nebenproduktes **144b** erhalten. Anhand der Signale der olefinischen Protonen in den NMR-Spektren lassen sich das terminale Olefin **143b** und das 3'-Methyl-substituierte Allylsystem **144b** gut voneinander unterscheiden (Abb. III-52).

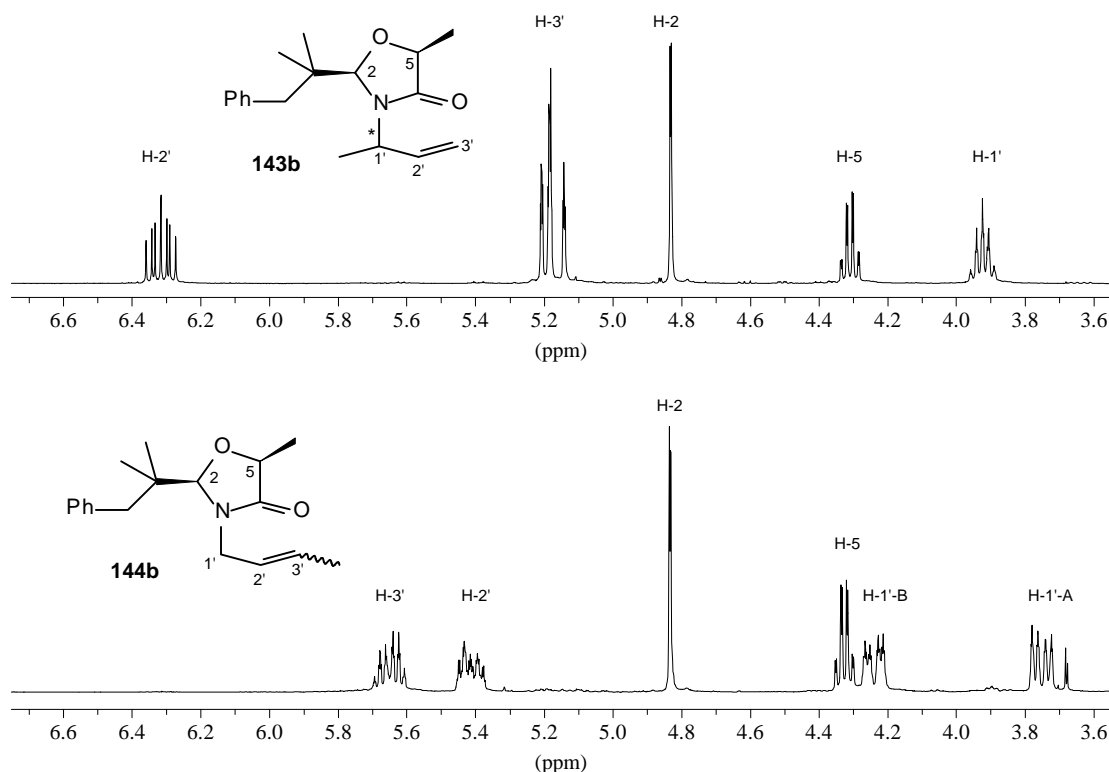


Abb. III-52: Ausschnitte aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Umlagerungsprodukte von **124b** und **125b**

Das Proton in α -Position zum Stickstoff des Hauptprodukts **143b** erscheint als Pseudoquintett, während die Methylenprotonen des Nebenproduktes ein AB-System bilden. Das nach der chromatographischen Trennung erhaltene Nebenprodukt weist eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung auf. Dies ist zwar ohne eine Simulation nicht aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu

entnehmen, ergibt sich aber aus der Signallage des Kohlenstoffatoms der Methylgruppe, die bei einem *cis*-konfigurierten System bei 13 bis 15 ppm zu erwarten wäre, während das isolierte Nebenprodukt zwei Signale bei 17.6 und 17.7 ppm aufweist (eines für die Methylgruppe in 5-Position), was der Erwartung für ein *trans*-Crotylssystem entspricht.¹⁰⁰ Aus der Isolierung nur eines der Doppelbindungsisomeren allein kann aber nicht auf eine Diastereoselektion bei der Bildung des α -Methylallylethers **125b** oder bei der Umlagerung dieses Systems geschlossen werden. Bei den ¹³C-NMR-Spektren der Rohprodukte aus Umlagerungsreaktionen, bei denen das Edukt mit verunreinigtem Crotylbromid hergestellt worden war, trat nur in zwei von sechs Versuchen ein Signal unter 17 ppm auf, in diesen beiden Fällen kann dies aber auch auf andere Verunreinigungen zurückzuführen sein.

Eine selektive Bildung des Nebenproduktes mit einer *trans*-Doppelbindung ließe sich unter der Annahme einer Abschirmung der Vorderseite der Imidat-Doppelbindung durchaus rationalisieren. Wie Abb. III-53 zeigt, wird das (1'*S*)-Epimer ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) über einen Sessel-Übergangszustand mit äquatorialer Methylgruppe zum *trans*-Produkt führen, im Falle des (1'*R*)-Epimeren ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$) wäre die Bildung der *cis*-konfigurierten Doppelbindung bei effizienter Abschirmung der Vorderseite der C=N-Doppelbindung (d. h. ohne Beteiligung der Konformere **B** und **D** aus Abb. II-1) nur über eine Sesselkonformation mit einem axialen Methylsubstituenten möglich. Würde stattdessen ein Wannen-Übergangszustand durchlaufen, in dem die Methylgruppe äquatorial steht, wird auch bei dieser Ausgangskonfiguration eine *trans*-Doppelbindung gebildet werden.

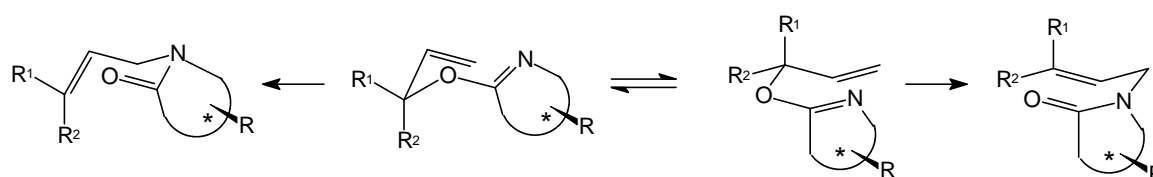


Abb. III-53: Mögliche Selektivität bei der Generierung substituierter Doppelbindungen

Um die Strukturzuweisung für das Nebenprodukt zusätzlich zu untermauern, wurde es direkt durch *N*-Alkylierung mit Crotylbromid und KOH synthetisiert (s. Abb. III-51). Die NMR-chemischen Verschiebungen des dabei erhaltenen Hauptproduktes entsprechen denen des in der [3,3]-sigmatropen Umlagerung erhaltenen Nebenproduktes.

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung der *O*-Crotyl- und *O*-Hexenylsysteme **124b** und **124c** wurde aber auch unter Verwendung von Ausgangsverbindungen durchgeführt, die keine α -Alkylallylether **125** als Verunreinigungen enthielten (Abb. III-54). Dabei wurde nach der Umlagerung nur ein einziges Produkt erhalten. Auch hier ist eine Abtrennung eines Diastereomeren unter den Bedingungen der Aufarbeitung äußerst unwahrscheinlich. Die 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerung an diesen Systemen verläuft also mit sehr hoher Diastereoselektivität, so daß mit diesen Reaktionen das zugrundeliegende Synthesekonzept der asymmetrischen Induktion durch Abschirmung einer Seite der Imidat-Doppelbindung bestätigt werden konnte.

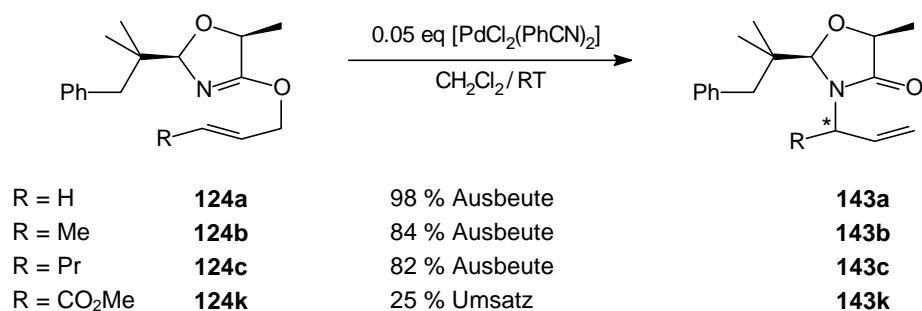


Abb. III-54: [3,3]-sigmatrope Umlagerung der *O*-Allylether **124a-c** und **k**

Die allylische Doppelbindung kann sich nur der nicht durch den *tert*-Butylrest abgeschirmten Unterseite der C=N-Bindung nähern, so daß unter der Annahme, daß ein Sessel-Übergangszustand durchlaufen wird, das neue Stereozentrum der Umlagerungsprodukte **143** die (*R*)-Konfiguration aufweisen sollte (Abb. III-55). Diese Annahme beruht auf Modellbetrachtungen, wurde jedoch nicht experimentell belegt.

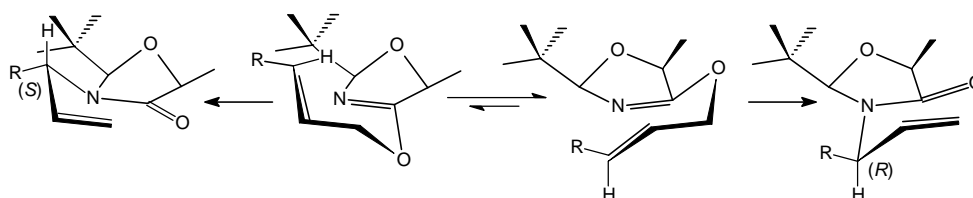


Abb. III-55: Erwartete Konfiguration des neuen Stereozentrums

Die chemischen Verschiebungen der Ring-Kohlenstoffatome liegen in den für *N*-Allylprodukte typischen Bereichen und auch die chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome des Allylrestes verändern sich aufgrund des Übergangs von einem internen zu einem terminalen Olefin. Außerdem findet man statt der *O*-Methylengruppe des Edukts bei etwa 69 ppm jetzt das Signal eines tertiären Kohlenstoffatoms unter 60 ppm. Des weiteren geht die Umlagerung mit einer Verschiebung der Bande im Carbonylbereich des IR-Spektrum von 1660 cm⁻¹ auf 1700 cm⁻¹ einher.

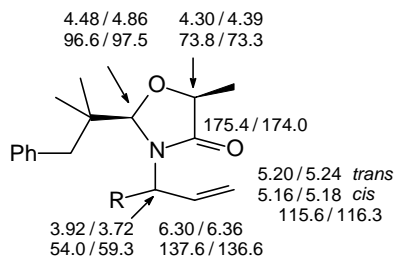


Abb. III-56: Chemische Verschiebungen [ppm] von **143b** (R = Me) / **143c** (R = Pr)

Bei der Umlagerung des Allylesters **124k** konnte bei der Aufarbeitung nach 12 h nur ein Gemisch aus Edukt und 25 % Produkt erhalten werden. Das ¹H-NMR-Spektrum des isolierten

Gemischs enthält keine Hinweise auf Nebenprodukte, so daß auch hier von einer hochselektiven Umlagerung ausgegangen werden kann. Das Produkt wurde nicht isoliert. Eine unvollständige Umsetzung war bei diesem System zu befürchten, da eine zu einer Esterfunktion konjugierte Doppelbindung umgelagert werden muß, während im Produkt isolierte Doppelbindungen vorliegen. Dadurch wird die Energiedifferenz zwischen Imidat und Amid herabgesetzt, die bei alkylsubstituierten Systemen bei etwa 15 kcal/mol liegt.¹⁰¹

Die beiden, ausgehend von (–)-Perillaalkohol und (–)-Myrtenol synthetisierten 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme **124g** und **124h**, bei deren Umlagerung der Einfluß einer zusätzlichen chiralen Information im Allylteil hätte untersucht werden können, ließen sich katalytisch nicht umlagern. Dies ist vermutlich auf die Substitution in 2'-Position zurückzuführen, da so die Cyclisierung mit dem Palladiumkomplex stark erschwert ist.⁹⁹

Im Gegensatz zu thermischen Umlagerungen von Trichloracetimidaten, die üblicherweise bei Temperaturen um 140 °C durch geführt werden, ist dies für die hier eingesetzten, nicht aktivierten *O*-Allylimidate keine praktikable Möglichkeit, wie Ergebnisse von *Masukowitz* zeigten, der für sterisch nicht gehinderte Systeme bei Temperaturen von 200 °C in Dekalin nur sehr gering Umsätze und Zersetzung beobachtete.⁸¹

III-4.2.4 Stereoselektive Umlagerung von 4-Allyloxy-2,5-di-*tert*-butyl-2,5-dihydro-oxazolen

In reiner Form war nur ein Vertreter der vom Di-*tert*-butyl-substituierten 4-Oxazolidinon abgeleiteten Lactimallylether erhalten worden. Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung des Hexenylethers **126c** lieferte quantitativ eines der möglichen diastereomeren Produkte. Die absolute Konfiguration der Stereozentren des hier eingesetzten Systems ist den Zentren des ausgehend von L-Milchsäureamid zugänglichen 4-Oxazolidinons (**2*S*,5*R***)-**83** entgegengesetzt. Daher ist zu erwarten, daß das neugebildete Stereozentrum hier eine (*S*)-Konfiguration aufweist. Dies konnte jedoch nicht experimentell nachgewiesen werden.

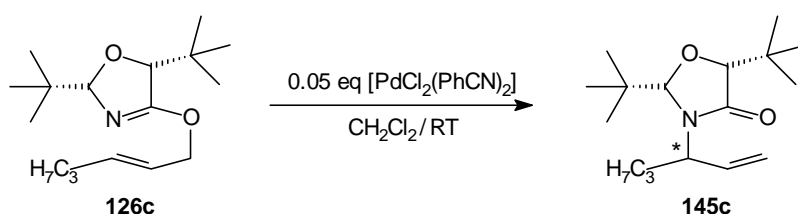


Abb. III-57: Stereoselektive Umlagerung eines 4-Allyloxy-di-*tert*-butyl-2,5-dihydro-oxazols

Die in den NMR-Spektren beobachteten chemischen Verschiebungen der Atome des Fünfrings entsprechen den bei dem Allyl-substituierten System **112** gemessenen Werten, die Lagen der Allylsignale sind ähnlich wie in den Spektren von **143b** und **143c**. Auch die veränderte Lage der C=O-Valenzschwingung bei 1700 cm⁻¹ belegt die Umlagerung.

III-4.3 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen an monocyclischen 4-Allyloxy-2,5-dihydroimidazol-Systemen

Die Umlagerung der von racemischen 4-Imidazolidinonen abgeleiteten Lactimallylether **130** und **131** kann zwar nur zu racemischen Produkten führen, eine Aussage über die Diastereoselektivität der Reaktion ist aber dennoch möglich. Bei effizienter Abschirmung einer Seite sollte nur eines der beiden möglichen Enantiomerenpaare, und zwar entsprechend den Modellvorstellungen das Racemat der *like*-Produkte, entstehen. Bei unvollständiger Diastereoselektivität sollten in den NMR-Spektren auch Signale der *unlike*-Produkte zu erkennen sein.

In Abb. III-58 sind die Ergebnisse der [3,3]-sigmatropen Umlagerungen der 4-Allyloxy-2,5-dihydro-imidazolsysteme **130** und **131** zusammengestellt. Die Umsetzungen der *trans*-substituierten Allylether verliefen in guten Ausbeuten, außer bei dem Cinnamylsystem **130d**. Hier konnten statt des gewünschten α -Phenylallylamids lediglich Zersetzungsprodukte isoliert werden. Auch die Umsetzung des *cis*-substituierten Systems **131i** verlief nicht erfolgreich.

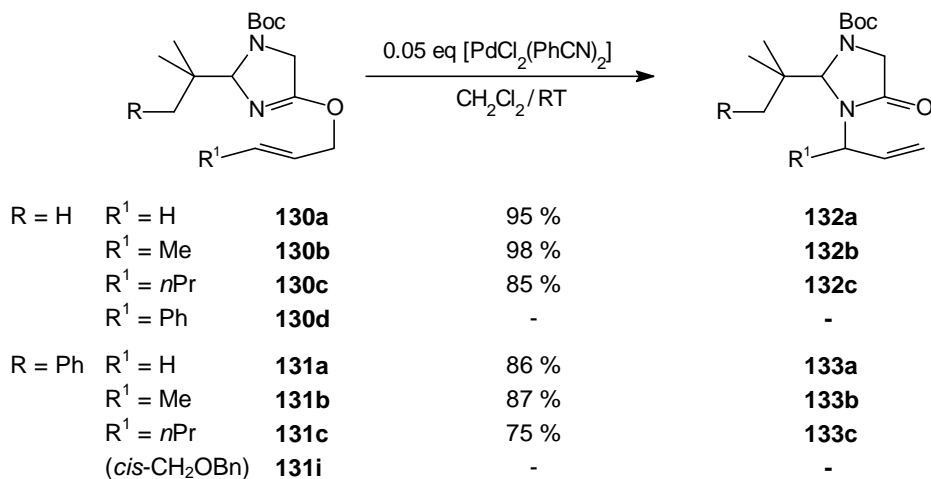


Abb. III-58: [3,3]-sigmatrope Umlagerung der von 4-Imidazolidinon abgeleiteten Lactimallylether **130** und **131**

Die bei den Umlagerungsreaktionen der unsubstituierten Allylsysteme **130a** und **131a** erhaltenen Produkte sind mit den Produkten **132a** und **133a** der direkten *N*-Alkylierung identisch (s. Abb. III-41). Die NMR-Spektren bestätigen auch bei den Methyl- und Propyl-substituierten Systemen die erfolgreiche Umlagerung. Die Signallagen der Kohlenstoffatome an 2- und 5-Position sind im Vergleich zu den Ausgangsverbindungen in charakteristischer Weise verschoben, und die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome des Allylsystems verändert sich ähnlich wie bei den unsubstituierten Allylsystemen **132a** und **133a**. Aufgrund des α -Alkylsubstituenten absorbieren die 1'-Kohlenstoffatome jedoch bei etwas tieferem Feld als in den Allylaminen **132a** und **133a**. In den ¹³C- wie auch in den ¹H-NMR-Spektren kommt es zu einer Verbreiterung der Signale, die für die den Stickstoffatomen benachbarten Positionen besonders ausgeprägt ist. Der Übergang von einem *trans*-substituierten Allylsystem zu einem terminalen Olefin zeigt sich auch in den ¹H-NMR-Spektren. Dabei scheint die [3,3]-sigmatrope Umlagerung auch an diesen Ausgangssystemen mit sehr hoher Diastereoselektivität abzulaufen, denn in den Spektren der Rohprodukte gibt es keine Hinweise auf die Bildung des

nicht begünstigten Enantiomerenpaares. Ein Nebenprodukt wurde lediglich bei der Umlagerung des Crotylsystems **130b** beobachtet. Dabei handelt es sich aber um das Umlagerungsprodukt des α -Methylallyl ethers, der als Verunreinigung des Edukts nicht hatte abgetrennt werden können.

Das Myrtenyl-Derivat **131h** ließ sich, wie auch die analoge 2,5-Dihydro-oxazolverbindung **124h** nicht katalytisch zur Umlagerung bringen. Auch eine thermische Reaktionsführung wurde für dieses 4-Allyl-2,5-dihydro-imidazol untersucht. Unter Rückfluß in Xylol wurde kein Umlagerungsprodukt gebildet, sondern neben dem Edukt zu etwa 30 % das 4-Imidazolidinon **96** zurückerhalten, so daß wohl auch unter drastischeren Bedingungen keine Umlagerungsreaktion sondern eine Zersetzung auftreten würde.

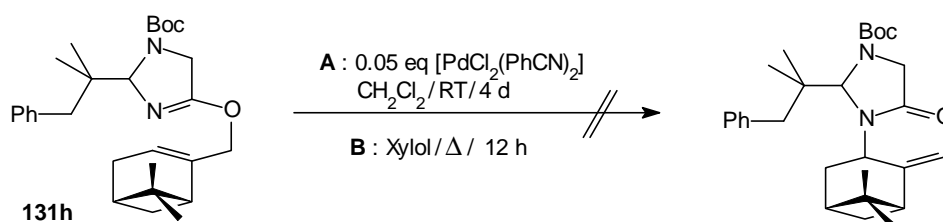


Abb. III-59: Versuche zur Umlagerung des Myrtenol-Derivats **131h**

Die Synthesesequenz scheint nach den bisherigen Ergebnissen zwar auf Allyl ether begrenzt, die in 2'-Position nicht substituiert sind, die Diastereoselektivität der [3,3]-sigmatropen Umlagerung ist aber auch bei den hier untersuchten 4-Allyloxy-2,5-dihydroimidazolsystemen sehr gut, so daß auch diese Verbindungen einen guten Zugang zu enantiomerenreinen α -substituierten Allylaminderivaten bieten sollten, wenn man homochirale, geeignet substituierte Edukte einsetzt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte dies, um den Aspekt der spiroasymmetrischen Induktion ergänzt, untersucht werden.

III-4.4 [3,3]-sigmatrope Umlagerungen an spirocyclischen 4-Allyloxy-2,5-dihydroimidazol-Systemen

Zur Betrachtung der Umlagerungsreaktion an Imidaten, die in ein spirocyclisches System eingebunden sind, waren ausgehend von dem Boc-geschützten *N,N*-Acetal aus (-)-Menthon und Glycinamid **99** die bei Raumtemperatur als Rotamerengemisch vorliegenden *O*-Allylimidate **135** synthetisiert worden.

Zunächst wurde die Umlagerung der unsubstituierten Allylverbindung **135a** untersucht, das Produkt konnte dabei in guter Ausbeute erhalten werden (Abb. III-60). Obwohl bei diesem Ausgangssystem das *N*-Allylprodukt nicht als Referenzsubstanz zur Verfügung stand, ist die Umlagerung anhand der NMR-Spektren gut zu belegen, da die chemischen Verschiebungen sich auch hier in der erwarteten Weise verändern und bei den substituierten Allylsystemen die Umlagerung zu einem terminalen Olefin selbst im ^1H -NMR-Spektrum eines Menthonderivats zu charakteristischen Veränderungen führt. Eine weitere, sowohl charakteristische als auch

erfreuliche Veränderung ist die Tatsache, daß die umgelagerten Systeme in den NMR-Spektren nicht mehr als Rotamerengemische auftreten.

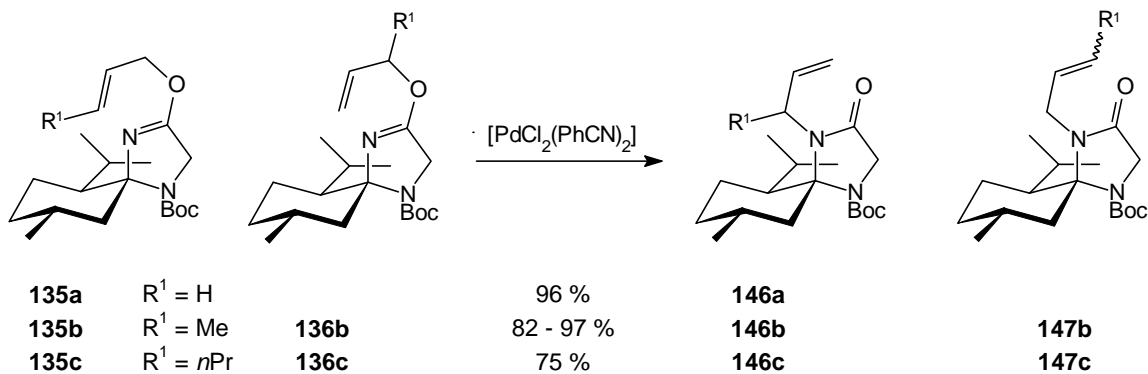


Abb. III-60: Umlagerung unter spiroasymmetrischer Induktion

Für die Umlagerungsreaktion der Crotyl- und Hexenylverbindungen mußten Gemische eingesetzt werden, die das terminale Olefin als Verunreinigung enthielten.

Im Rohprodukt der Umlagerung von **135b/136b** wurde das Nebenprodukt mit einem Anteil von ca. 15 % erhalten, dies entsprach in etwa dem Verhältnis der Edukte. Das gewünschte Umlagerungsprodukt entstand jedoch, anders als bei den bisher beschriebenen monocyclischen chiralen Auxiliaren, als Gemisch zweier Diastereomere, die im Rohprodukt immer ein Verhältnis von 5 : 1 bis 6 : 1 aufwiesen. Die Verhältnisse der Isomeren in den Rohspektren wurden aus den Signalen von H-2' für **146** bzw. H-2' und H-3' für das Nebenprodukt **147** bestimmt, die wie auch die Signale dieser Protonen in den analogen 4-Oxazolidinonen **143b** und **144b** (s. Abb. III-52) sehr gut separiert sind. Das H-2'-Signal des im Unterschluß gebildeten Diastereomeren von **146b** ist um 0.4 ppm hochfeldverschoben.

Durch Umkristallisation aus Pentan konnte das Umlagerungsprodukt rein erhalten werden, und durch Säulenchromatographie aus der Mutterlauge wurde das Nebenprodukt isoliert. Bei der Umkristallisation wurde das im Überschuß vorliegende Isomer angereichert. Durch eine Röntgenstrukturanalyse konnte hier der stereochemische Verlauf der [3,3]-sigmatropen Umlagerungsreaktion aufgeklärt werden. Daß hierbei tatsächlich das Hauptisomer vermessen wurde, wurde dadurch gewährleistet, daß ein großer Einkristall geteilt und eine Hälfte NMR-spektroskopisch untersucht wurde. Die zweite Hälfte wurde erneut umkristallisiert, und einer der Kristalle konnte röntgenographisch vermessen werden (Abb. III-61 und Abb. III-62).

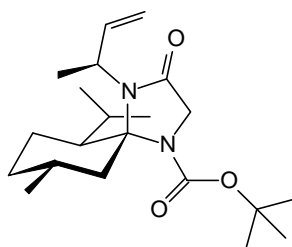


Abb. III-61: Struktur des α -Methylallylamids (**1'S**)-**146b**

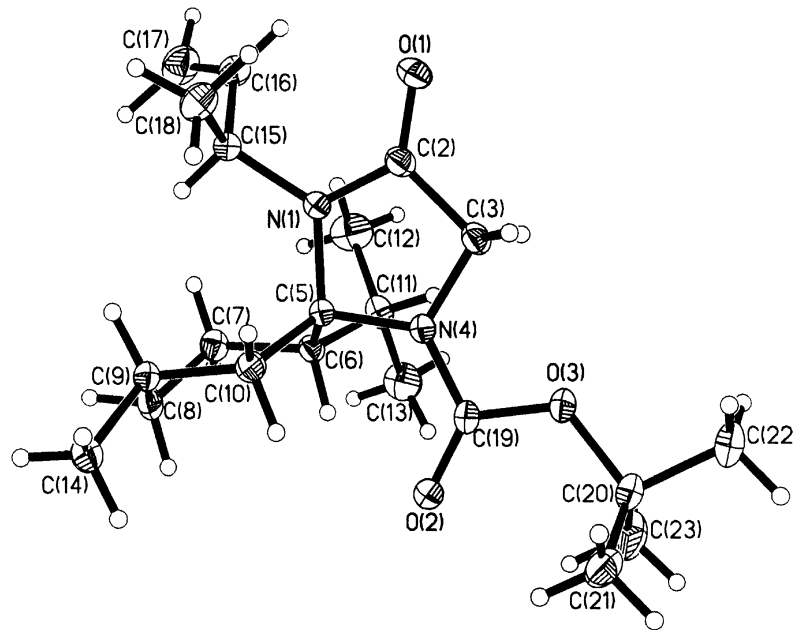


Abb. III-62: Röntgenstrukturanalyse von (1'S)-146b

Das Ergebnis war zunächst unerwartet, da das neugebildete Stereozentrum an 1'-Position die (*S*)-Konfiguration aufweist. Der spirocyclische Crotyllactimether entspricht dem in Abb. II-1 gezeigten Schema, das heißt bei gleicher Anordnung der Imidatfunktion wird die Vorderseite der C=N-Doppelbindung durch die Isopropylgruppe des Menthylrestes abgeschirmt. Bei einer Reaktion aus der in acyclischen Systemen bevorzugten Sesselkonformation wäre für das neue Stereozentrum jedoch die (*R*)-Konfiguration zu erwarten. Die Reaktion verläuft jedoch offensichtlich bevorzugt, wenn auch nicht ausschließlich, aus einer Wannenkongformation heraus ab. Die Bevorzugung dieser Konformation erscheint bei einer Modellbetrachtung plausibel, da im Vergleich zu der entsprechenden Sesselform geringere Wechselwirkungen mit dem Menthylsystem zu erwarten sind. Bei Betrachtung des Modells des 3-Aza-1-oxa-Cope-Systems fällt auch ins Auge, daß die sterische Abschirmung durch die axialen Menthylprotonen für beide Übergangszustände sehr groß ist. Dies zeigte sich in den für die Umlagerung benötigten Reaktionszeiten. Laut gaschromatographischer Reaktionskontrolle betrug der Umsatz nach 4 h 35 %, nach 24 h 80 % und nach einem weiteren Tag 90 %, bei dem Hexenylsystem **135c** verläuft die Umlagerung noch langsamer, nach 2 Tagen erreichte man 66 %, nach 6 Tagen 82 % Umsatz.

Zur Umlagerung des Hexenylsystems **135c** wurden ebenfalls Gemische eingesetzt, die den isomeren α -Propylallylether **136c** enthielten. Das Verhältnis der beiden Isomeren **146c/147c** im Rohprodukt entsprach dem des jeweils eingesetzten Gemisches mit 7 : 1 bis 15 : 1. Auch bei der Umlagerung dieses Allylimidats verlief die Bildung des α -Propylamins **146c** nicht unter vollständiger Diastereoselektion, es wurden zwei Diastereomere im Verhältnis 7 : 1 bzw. 15 : 1 gebildet. Ein Zusammenhang zu den mit gleichem Anteilen gebildeten Nebenprodukten besteht vermutlich aber nicht. Durch Säulenchromatographie konnte das Hauptprodukt rein erhalten werden, außerdem wurde das Isomer **147c** isoliert.

Bei den komplexeren Allylimidaten waren die Versuche zur Umlagerung jedoch weniger erfolgreich. Nach drei Tagen konnten weder der Myrtenyllactimether **135h**, noch der α,β -ungesättigte Ester **135k** umgesetzt werden, bei der Reaktion des Cinnamylsystems **135d** dagegen kam es zu Zersetzung. Lediglich der *cis*-konfigurierte Allylkohol **135i** ließ sich zur Reaktion bringen. Da hier unmittelbar nach der Umlagerung eine säulenchromatographische Trennung durchgeführt wurde, kann keine Aussage über das Isomerenverhältnis im Rohprodukt gemacht werden. Nach der chromatographischen Reinigung wurde ein Gemisch zweier isomerer Produkte **146i** im Verhältnis 2.5 : 1 erhalten, die sich aber auch in einem zweiten Versuch nicht trennen ließen.

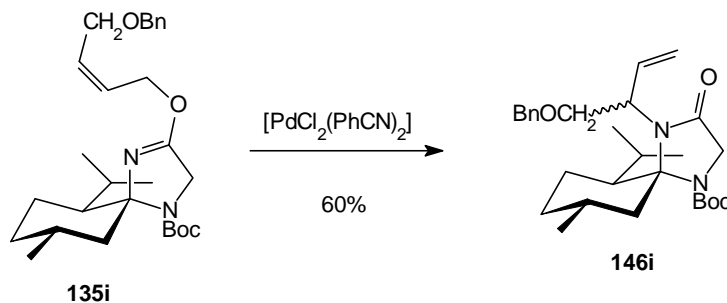


Abb. III-63: Umlagerung des *cis*-substituierten Allylimidats **135i**

Aus den Ergebnissen zur Umlagerung der *trans*-substituierten Allylimidate geht hervor, daß der sterische Anspruch des diastereomerenrein zugänglichen Spirocyclus mit axial-ständiger Amid-Funktion wohl zu groß ist. Eine spiroasymmetrische Induktion sollte sich besser mit dem Diastereomer dieses Systems durchführen lassen, in dem das Amid-Stickstoffatom eine äquatoriale Position einnimmt. Der Einfluß der Isopropylgruppe sollte für eine effiziente Induktion ausreichen, und bei diesem Auxiliar würde vermutlich ein Sesselübergangszustand deutlich bevorzugt sein. Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch die Untersuchungen von *Darius* über die Umlagerungen an den bereits erwähnten Spirocyclen aus Salicylsäureamid und (-)-Menthon, bei denen das Isomer mit axialer Allylimidatfunktion sich nur schwer umsetzen ließ (s. Abb. III-22).⁸²

III-5 Versuche zur Abspaltung der Auxiliare

Um die Anwendbarkeit des in dieser Arbeit betrachteten Konzept der asymmetrischen Induktion in 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerungen für die stereoselektive Synthese abschätzen zu können, ist natürlich zunächst die in der Umlagerungsreaktion auftretenden Diastereoselektion der wichtigste Punkt. Daneben sind aber auch die Bandbreite der möglichen Substituenten sowie Methoden, mit denen sich das Umlagerungsprodukt aus dem chiralen Auxiliar freisetzen läßt, von großer Bedeutung für eine Anwendung in der asymmetrischen Synthese.

Da im Zusammenhang mit der Untersuchung der Selektivität der Umlagerung erhebliche Probleme bei der selektiven Generierung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen überwunden werden mußten, haben die zur Abspaltung der Auxiliare durchgeführten Versuche eher exemplarischen Charakter.

Eine prinzipielle Schwierigkeit liegt dabei in den freizusetzenden Substanzen selbst. Sowohl α -Methyl- als auch α -Propylallylamin weisen relativ niedrige Siedepunkte auf (63 °C bzw. 113 °C) und sind recht gut wasserlöslich.¹⁰² Bei Versuchen zur basischen Spaltung des Amids sind deshalb besonders bei höheren Temperaturen Probleme bei der Isolierung der Allylamine zu befürchten. Aus diesem Grund, und weil die Versuche von *Masukowitz* zur basischen Spaltung *N*-alkylierter Isopropyliden-Acetale des Salicylsäureamids fehlgeschlagen waren,⁸¹ wurden Versuche zur sauren Hydrolyse durchgeführt. Bei Umsetzungen mit Salzsäure sollten sich die Allylamine als Hydrochloride isolieren lassen. Eine weitere Möglichkeit zu ihrer Isolierung wäre eine *in situ*-Derivatisierung.

Dabei erbrachten die Versuche zur Hydrolyse mit Salzsäure an den diastereomerenreinen *N*-alkylierten 4-Oxazolidinonderivaten **143b** und **143c** (s. Abb. III-54) keinerlei Erfolge. Die Edukte wurden nach 4 Tagen in konz. Salzsäure und THF bei Raumtemperatur, nach 3 Tagen in konz. Salzsäure und Methanol (3 : 1) unter Rückflußbedingungen ebenso wie unter Rückfluß in methanolischer Salzsäure nahezu unzerstört zurückerhalten.

Die monocyclischen 4-Imidazolidinone standen nur in racemischer Form als Ausgangsverbindungen für die Hydrolyse zur Verfügung. Die Versuche zur Hydrolyse dieser Systeme sind aber nicht nur zur Bereitstellung racemischer Referenzverbindungen von Interesse, sondern sie sind auch als Vorversuche zu werten, um die Frage zu klären, ob sich für dieses System, bei dem die [3,3]-sigmatrope Umlagerung hochdiastereoselektiv verläuft, für enantiomerenreine Ausgangsverbindungen eine präparative Perspektive bietet. In einem Gemisch aus konz. Salzsäure und Dichlormethan (2 : 1) ließen sich innerhalb von 2 Tagen die *N,N*-Acetale **133b** und **133c** zu den entsprechenden α -Alkylallylamiden spalten (Abb. III-64). Das α -Methylallylsystem ließ sich jedoch nicht ganz sauber erhalten, es gibt Hinweise auf eine partielle Isomerisierung der Doppelbindung. Im gleichen Medium, allerdings unter Rückfluß, konnten auch aus dem nach Umkristallisation in homochiraler Form vorliegenden α -Methylallylderivat des spirocyclischen Imidazolidinons **146b** und der diastereomerenangereicherten α -Propylallylverbindung **146c** die jeweiligen α -Alkylallyl-glycinamid-Hydrochloride **148b** und **148c** erhalten werden, sie wiesen jedoch auch Hinweise auf ein weiteres Produkt auf.

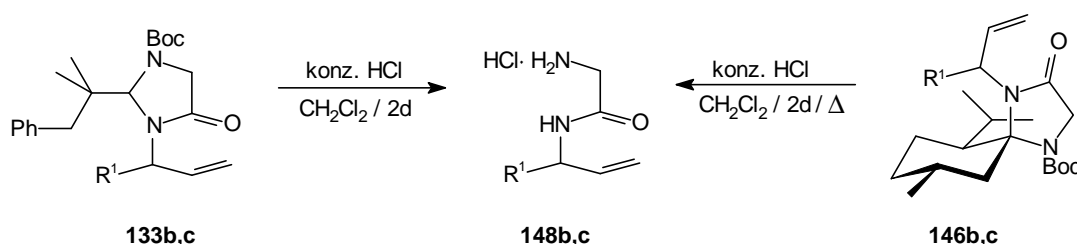


Abb. III-64: Teilfreisetzung zu den α -Alkylallylamiden **148b,c** ($\text{R}^1 = \text{Me}, n\text{Pr}$)

Eine Freisetzung der α -Propylallylamine aus den Amiden **148b** und **148c** ließ sich auch unter drastischeren Bedingungen (halbkonz. Salzsäure, Rückfluß) nicht realisieren, obwohl sich Aminosäuremethyleamide unter diesen Bedingungen spalten lassen.^{74b}

Probleme bei der Hydrolyse sterisch anspruchsvoller Amide sind bekannt. So beschrieb *Seebach*, daß sich α,α -disubstituierte Aminosäuremethyamide nicht mehr durch konz. Salzsäure bei 180 °C unter Druck hydrolysieren ließen, wenn der sterische Anspruch der Substituenten größer war als in α -Methylphenylalanin.¹⁰³ In diesem Fall ließ sich jedoch eine Umsetzung mit Hilfe einer von *Heimgartner* entwickelten Methode erreichen.¹⁰⁴ Das durch Umsetzung der freien Aminofunktion des *N*-Methylaminosäureamids mit Benzoylchlorid erhaltene Benzoyl-geschützte Amin läßt sich aufgrund des anchimeren Effektes unter sehr viel mildereren Bedingungen, mit 4 N Salzsäure und Dioxan (1 : 1) innerhalb von 4 h unter Rückflußbedingungen, spalten. Dies schien auch für die Hydrolyse der α -Alkylallylglycinamide eine vielversprechende Methode zu sein. Zunächst sollte eine racemische Modellverbindung untersucht werden, daher wurde über die Synthesesequenz von *Overman* (s. Abb. I-3) das α -Methylallylamin **149** hergestellt, wobei sich auch hier die Spaltung der Trichloracetamide als nicht trivial erwies. Dies wurde in einer *Yamada*-Kupplung mit Diethylphosphorylcyanid mit Benzoylglycin umgesetzt.¹⁰⁵ Auf der Stufe des so erhaltenen α -Methylallylamids des *N*-Benzoylglycins **151** ließe sich bei Verwendung der Methode von *Heimgartner* zur Hydrolyse nicht racemischer Ausgangsverbindungen eine Bestimmung der Enantiomerenreinheit durchführen, da das Racemat von **151** durch HPLC an chiraler Phase getrennt werden konnte. Das α -Methylallylamid **151** ließ sich aber unter den von *Seebach* erfolgreich verwendeten Bedingungen nicht umsetzen, es kam zu Zersetzung.

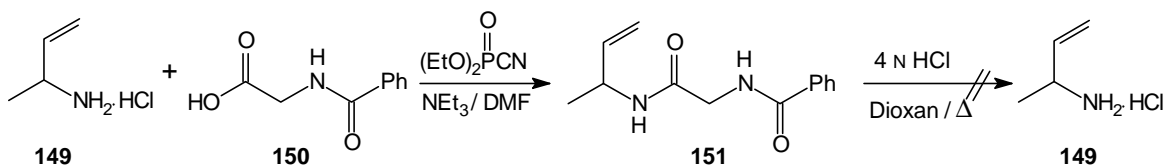


Abb. III-65: Versuch der Amid-Spaltung nach der Methode von *Heimgartner*

Daher läßt sich anhand der hier unternommenen, naheliegenden Versuche zur Freisetzung der chiralen Allylamine vorerst keine Lösung für diese Problematik finden.

IV ZUSAMMENFASSUNG

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen stellt eine wertvolle Methode zur *O,N*-Allyltransposition dar. Die unterschiedlichen Möglichkeiten, stereochemische Information in das umlagernde System einzubringen und die Reaktion so asymmetrisch zu gestalten, sind aber nicht in so umfassender Weise untersucht worden wie für die Claisen-Umlagerung. In der eigenen Arbeit sollte daher das für 3-Aza-1-oxa-Cope-Umlagerungen in der Literatur bisher noch nicht beschriebene Konzept, eine asymmetrische Induktion durch selektive Abschirmung einer Seite der Imidat-Doppelbindung zu erreichen, realisiert werden. Dabei stand zunächst die Synthese von geeignet substituierten, homochiralen 4-Oxazolidinonen und von 4-Imidazolidinonen im Vordergrund. Diese Ausgangssysteme wurden dann zu Lactimallythern umgesetzt, die sich mit hoher Diastereoselektivität zu den entsprechenden Allylamiden umlagern ließen.

Zur Untersuchung der Umlagerungsreaktion ausgehend von homochiralen 4-Oxazolidinonen mit sterisch anspruchsvollen Resten in 2-Position wurden, in Anlehnung an bekannte Methoden zur Synthese von 4-Dioxolanonen, zunächst verschiedene Verfahren zur Ketalisierung von L-Milchsäureamid mit Pivalophenon untersucht, bei denen aber keine Umsetzung erreicht werden konnte. Bei den zur Acetalisierung von L-Milchsäureamid (**S**)-**38** mit Pivalaldehyd oder dem benzylsubstituierten Isobutyraldehyd **57** eingesetzten Verfahren wurden zwar sehr gute Ausbeuten, aber bestenfalls Diastereoselektivitäten von etwa 4 : 1 erreicht (s. Abb. IV-1, mit $R^1 = \text{Me}$).

	R^2	R^1	<i>cis</i> : <i>trans</i>
(5S) - 80	Me	Me	3.5 : 1
(5S) - 81	CH ₂ Ph	Me	3.9 : 1
83	Me	<i>t</i> Bu	4.0 : 1
(5R) - 83	Me	<i>t</i> Bu	3.6 : 1
84	CH ₂ Ph	<i>t</i> Bu	3.2 : 1
85	Me	C(CH ₃) ₂ CH ₂ Ph	4.2 : 1
86	CH ₂ Ph	C(CH ₃) ₂ CH ₂ Ph	2.0 : 1

Abb. IV-1: Synthese von 4-Oxazolidinonen

Ausgehend von der Annahme, daß α -Hydroxycarbonsäureamide mit sterisch anspruchsvolleren Substituenten bei der Kondensation mit Aldehyden oder der Umacetalisierung mit Dimethylacetalen eine höhere Selektivität bewirken könnten, wurden die α -Hydroxycarbonsäureamide **53** ($R^1 = t\text{Bu}$) und **61** ($R^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{Ph}$) synthetisiert. Durch eine enzymatische Veresterung mit Lipase QL aus *Alcaligenes sp.* konnten der Alkohol (**R**)-**53** und dessen Acetat (**S**)-**54** in präparativem Maßstab mit guten Enantiomerenüberschüssen gewonnen werden, **61** wurde in racemischer Form in der Acetalisierungsreaktion eingesetzt. Aber auch mit sterisch anspruchsvolleren Edukten konnte die Diastereoselektivität bei der Bildung des Fünfringsystems nicht weiter verbessert werden (s. Abb. IV-1, $R^1 \neq \text{Me}$). Dennoch gelang es, diastereomerenreine Ausgangsverbindungen für die Generierung von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen bereitzustellen, da sich die im Überschuß gebildeten *cis*-Diastereomere (**2R,5S**)-**81**

und **(2*S*,5*R*)-83** durch Umkristallisation mit guter Diastereomerenreinheit isolieren ließen (s. Abb. IV-2). Außerdem wurden in 2-Position symmetrisch substituierte 4-Oxazolidinone wie **(*R*)-64** synthetisiert.

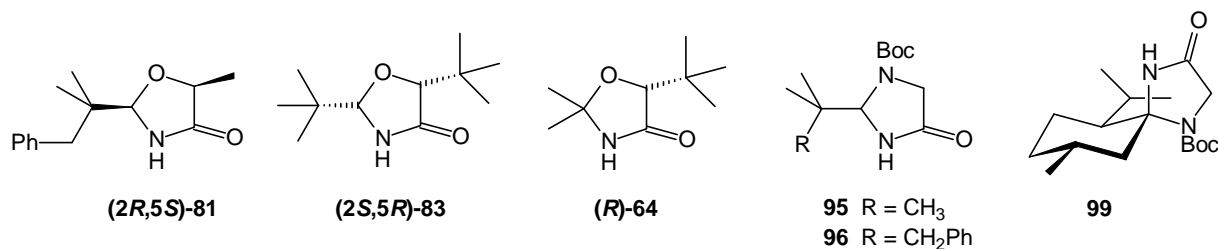


Abb. IV-2: Synthetisierte Ausgangssysteme

Zur Untersuchung der Überführung von 4-Imidazolidinonen in 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme und der Umlagerung dieser Systeme wurden die racemischen Ausgangsverbindungen **95** und **96** hergestellt. Daneben stand mit dem aus Arbeiten von *Stralla* hervorgegangenen 4-Imidazolidon aus Glycinamid und (–)-Menthon **99** auch ein Substrat zur Verfügung, anhand dessen eine Umlagerung unter spiroasymmetrischer Induktion betrachtet werden konnte.

Bei der Umsetzung der Fünfring-Lactame zu Lactimallythern ergaben sich jedoch einige Schwierigkeiten. So hängt der Erfolg der Umsetzung maßgeblich von der Aktivität des eingesetzten Silber(I)oxids ab, und die besten Ergebnisse konnten mit frisch gefälltem, aber einige Tage gealtertem Silbersalz erzielt werden. Aufgrund der größeren Aktivität des so gewonnenen Silberreagens war eine entscheidende Verbesserung der Reaktionsführung möglich, da die *O*-Alkylierung jetzt auch in Lösung durchgeführt werden konnte, und nur ein leichter Überschuss des Allylhalogenids nötig war, während dies zuvor in Substanz eingesetzt werden mußte.

Das zweite Problem betraf die Allylhalogenide selbst. Da die Versuche zur Synthese substituierter Allyliodide nicht erfolgreich waren, mußte anfangs kommerziell erhältliches Crotylbromid zur Untersuchung von *O*-Alkylierung und Umlagerung eingesetzt werden, mit dem aufgrund seines ca. 15 %igen Anteils an α -Methylallylbromid Produktgemische erhalten wurden. Durch Anwendung einer literaturbekannten Methode, der Umsetzung von Allylalkoholen mit Phosphortribromid, konnten jedoch Allylbromide von großer struktureller Vielfalt in meist guter Reinheit erhalten werden (**117**, s. Abb. III-30 und folgende Tabelle).

Um Aussagen über die Ambidoselektivität der *O*-Alkylierung machen zu können, wurden zunächst die Diastereomergemische **83** bis **86** zu den *N*-Allyloxazolidinonen sowie in *O*-Alkylierungsreaktionen umgesetzt, dabei gab es keine Hinweise auf eine unvollständige Ambidoselektivität. Außerdem dienten diese Verbindungen **108** bis **115** (s. Abb. III-24) als Modellsubstanzen, um den Einfluß von *O*- oder *N*-Alkylierung auf die chemischen Verschiebungen der Atome des Fünfrings einschätzen zu können. Die quantitative Umlagerung des sterisch anspruchsvollsten Systems **111** bestätigte, daß auch bei den übrigen 4-Oxazolidinon-Derivaten die katalysierte Umlagerung nicht durch den sterischen Anspruch der Substituenten verhindert wird.

Durch Umsetzung von (**R**)-**64** mit Hexenylbromid und anschließende [3,3]-sigmatrope Umlagerung konnte festgestellt werden, daß entsprechend der Modellvorstellung der Substituent in 5-Position nur einen äußerst geringen Einfluß auf den stereochemischen Verlauf der Reaktion hat.

Auch die Reaktionen der 4-Oxazolidinone mit substituierten Allylbromiden verliefen unter hoher Ambidoselektivität. Die auch als Produkte einer S_N' -Reaktion aufzufassenden α -Alkylallylether traten nur dann auf, wenn ihre Bildung auf eine Verunreinigung der eingesetzten Allylbromide zurückgeführt werden konnte. Die Umsetzungen der 4-Oxazolidinone (**2R,5S**)-**81** und (**2S,5R**)-**83** mit *trans*-konfigurierten Allylbromiden führten, außer im Fall des zersetzungsempfindlichen Cinnamylbromids, in guten Ausbeuten zu den 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen, die sich hochdiastereoselektiv zu den α -Alkylallylamiden umlagern ließen. Die Ausbeuten waren ebenfalls gut, bis auf den unzureichenden Umsatz von 25 % bei der Reaktion des α,β -ungesättigten Esters **124k**, bei dem die Aufhebung der Konjugation die Lage des Reaktionsgleichgewichts ungünstig beeinflusst.

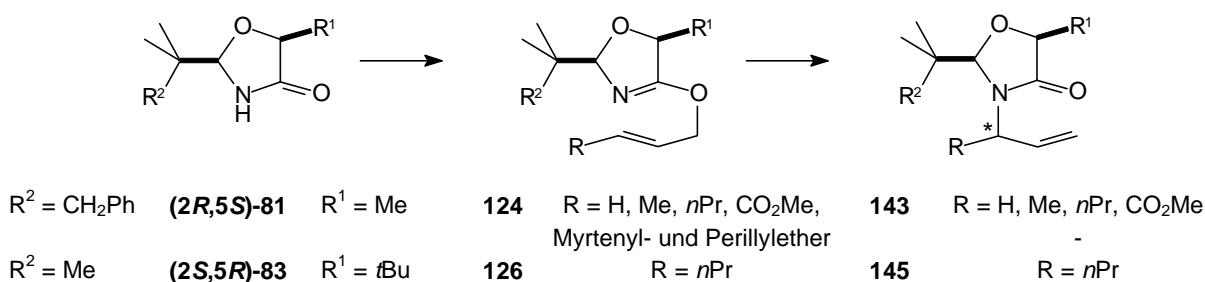


Abb. IV-3: Stereoselektive Umlagerung von 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazolen

Schwierigkeiten traten dagegen bei der Umsetzung von (**2S,5R**)-**83** mit den von Terpenalkoholen abgeleiteten Allylbromiden bei der Reaktion oder der chromatographischen Reinigung auf, so daß nur die Perillyl- und Myrtenyllactimether **124g** und **124h** isoliert werden konnten, die sich aber, vermutlich wegen des Substituenten in 2'-Position, nicht katalytisch umlagern ließen.

Somit konnte eine hochdiastereoselektive Umlagerung ausgehend von homochiralen 4-Oxazolidinonen in beiden absoluten Konfigurationen realisiert werden, so daß das zugrundeliegende Konzept der Synthese, eine asymmetrische Induktion durch Abschirmung einer Seite der Imidat-Doppelbindung zu erreichen, bestätigt werden konnte. Die Variabilität der möglichen Substituenten scheint jedoch eingeschränkt zu sein. Außerdem waren erste Versuche zur Hydrolyse des Produkts unter sauren Bedingungen bislang nicht erfolgreich.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden auch 4-Imidazolidinone auf ihre Eignung als Ausgangsstoffen für die Synthese von 3-Aza-1-oxa-Cope-Systemen untersucht. Dabei ließ sich eine selektive *O*-Alkylierung der 4-Imidazolidinone **95** und **96** mit *trans*-substituierten Allylhalogeniden erreichen, bei der Umsetzung von **96** mit komplexeren Terpen-abgeleiteten Allyl-

bromiden gelang jedoch außer im Fall des Myrtenylsystems **131h** keine Isolierung umlagerungsfähiger Produkte.

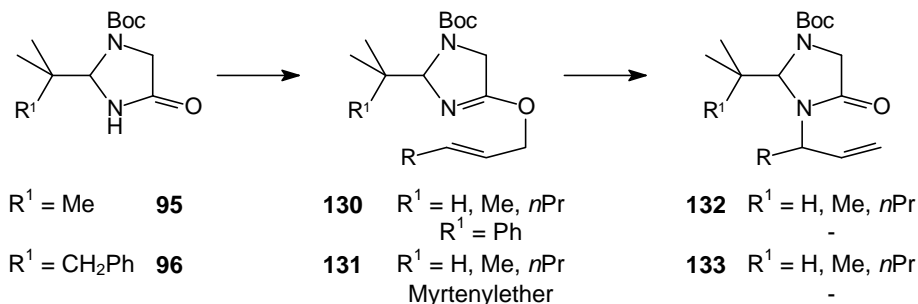


Abb. IV-4: Stereoselektive Umlagerung von 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazolen

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung der Crotyl- und Hexenylether **130b,c** und **131b,c** verlief ebenfalls unter sehr hoher Diastereoselektivität, denn es konnte nur die Bildung eines der beiden möglichen Enantiomerenpaare beobachtet werden, so daß auch 4-Imidazolidinone im Rahmen des zugrundeliegenden Synthesekonzepts prinzipiell als Ausgangsverbindungen geeignet sind.

Schließlich wurde in dieser Arbeit auch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung unter spiroasymmetrischer Induktion untersucht. Bei den Versuchen zur *O*-Alkylierung des 4-Imidazolidinons **99** mit Crotyl- und Hexenylbromid wurden jedoch in diesem Fall auch bei Einsatz reiner Allylbromid-Reagenzien S_N' -Produkte gebildet, die sich nicht in präparativem Maßstab von den Produkten **135b,c** abtrennen ließen. Für die übrigen spirocyclischen Lactimallylether **135d,h,k** und **j** konnte aufgrund des Vorliegens von Rotamerengemischen anhand der NMR-Spektren eine S_N' -Nebenreaktion nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Umlagerung der Crotyl- und Hexenyllactimether wurde das Produkt, abgesehen von dem Umlagerungsprodukt des α -Alkylallylethers, als Diastereomergemisch (ca. 5 : 1) gebildet, das heißt, die Umlagerung verlief in diesem Fall nicht mit der von den monocyclischen Systemen gewohnten sehr guten Diastereoselektivität.

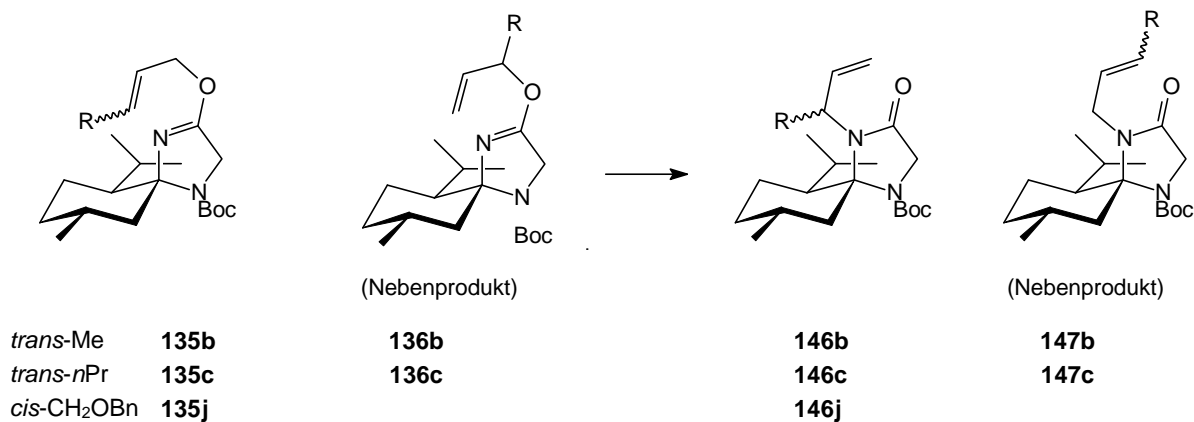


Abb. IV-5: Umlagerung unter spiroasymmetrischer Induktion (R = Me, *n*Pr)

Auch bei der Umlagerung des *cis*-konfigurierten Allylethers **135i** wurde ein Diastereomergemisch erhalten. Bei den übrigen, ausgehend von dem Spirocyclus **99** synthetisierten *O*-Allylethern (**135d** und **k** mit $R^1 = \text{Ph}$ und CO_2Me sowie dem Myrtenylether **135h**) ließ sich keine Umlagerung erreichen.

Das Auftreten diastereomerer Umlagerungsprodukte scheint dabei nicht durch eine ineffiziente Abschirmung einer Seite der Doppelbindung begründet zu sein, sondern dürfte im Gegenteil auf den zu großen sterischen Anspruch des Auxiliars zurückzuführen sein. Wie eine Röntgenstrukturanalyse des Hauptproduktes **146b** zeigte, weist das bevorzugt gebildete α -Methylallylamid am neu gebildeten Stereozentrum die (*S*)-Konfiguration auf. Dies ist durch einen wannenförmigen Übergangszustand auf der nicht durch die Isopropylgruppe abgeschirmten Seite der Imidat-Doppelbindung zu erklären.

Um an einem spirocyclischen Lactimallylether eine verbesserte Selektivität zu erreichen, sollten aufgrund der Erfahrungen dieser Arbeit Menthon-abgeleitete 4-Imidazolidinone mit einer äquatorialen Amid-Funktion eine bessere Perspektive bieten. Die Generierung von Lactimallythern ausgehend von homochiralen monocyclischen 4-Imidazolidinonen stellt ebenfalls eine vielversprechende Alternative zu den 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazolen dar, da auch die [3,3]-sigmatrope Umlagerung dieser 3-Aza-1-oxa-Cope-Systeme mit sehr guter Diastereoselektivität verläuft.

V EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Arbeitstechniken und Meßmethoden

Reaktionen, in denen sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindliche Substanzen eingesetzt wurden, wurden in inertisierten, geschlossenen Systemen mit Druckausgleich unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die Inertisierung erfolgte durch mehrmaliges Ausheizen im Vakuum und Begasen des Reaktionsgefäßes mit trockenem Argon. Flüssigkeiten und Lösungen wurden mit inertisierten Einwegspritzen, Feststoffe im Gegenstromverfahren in die Apparatur gegeben.

Beim Umgang mit Allylhalogeniden ist wegen des begründeten Verdachts auf cancerogenes Potential besondere Vorsicht geboten. Die verwendeten Glasgeräte wurden mit Methanol/wäßr. Ammoniaklösung (ca. 3 : 1) gespült und abgetrenntes, überschüssiges Reagenz mit dem gleichen Gemisch für mindestens 12 h umgesetzt.

Chromatographische Verfahren:

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie dienten Kieselgel-Fertigfolien (Aluminium SILG/UV254) der Firma Merck. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Fluoreszenz-auslöschung des Leuchtpigments im UV-Licht bei 254 nm, durch Anfärben in einer Iodkammer oder durch Besprühen mit einer Vanillin/Schwefelsäure-Lösung (1 : 100) und Erwärmen mittels Heißluftfön.

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40 bis 63 μm) eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorbtionsmittel betrug im allgemeinen 1 : 100. Die verwendeten Elutionsgemische sind an entsprechender Stelle aufgeführt.

Die gaschromatographische Reaktionskontrolle erfolgte mit einem Shimadzu GC-14A an einer Kapillarsäule SE 52 ($l = 24 \text{ m}$). Zur Gaschromatographie an chiraler Phase wurde eine FS-Cyclodex-beta I/P-Kapillarsäule ($l = 25 \text{ m}$) verwendet.

Bei den HPLC-Trennungen wurden folgende Geräte von Merck-Hitachi eingesetzt: Pumpe L 6200, UV-Detektor L 4250, Integrator D 2500. Als Säulen wurden Nucleosil und RP18 verwendet, die Detektion erfolgte bei 254 nm.

Schmelzpunktbestimmung:

Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit Geräten der Firmen Mettler (FP 61) oder Büchi (510) mit einer Aufheizrate von $2^\circ\text{C} / \text{min}$ bestimmt. Die angegebenen Werte sind nicht korrigiert.

Optische Rotation:

Die Drehwerte wurden mit dem Polarimeter 241 der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Die in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert $[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$ auftretende Variable c ist definiert als die Substanzmasse in g pro 100 ml Lösung. Die Größe l gibt die Küvettenlänge (in

dm) an. Bei der Angabe der Werte für $[\alpha]$ wird die Dimension (10^{-1} Grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$) nicht mit aufgeführt.

IR-Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer 1420 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen. Die Intensitäten der angegebenen Absorptionsbanden werden durch die Symbole vs (sehr stark), s (stark), m (mittel), w (schwach), vw (sehr schwach) und sh (Schulter) bezeichnet.

NMR-Spektroskopie:

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit den Geräten AC 250 und ARX 400 der Firma Bruker. Die chemischen Verschiebungen der ^1H - und ^{13}C -Spektren sind in δ -Werten bezogen auf die verwendeten Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Die Signalmultiplizität wird durch die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), ψ t (Pseudotriplett), q (Quartett), ψ q (Pseudoquartett) und m (Multipllett) charakterisiert. J steht für die Kopplungskonstante. Nachgestellte Buchstaben *c* und *t* bei Diastereomergemischen von 4-Oxazolidinonen und ihren Derivaten stehen für das *cis*- bzw. *trans*-Isomer. Rotamere der Boc-geschützten Spirocyclen oder Diastereomere werden mit a und b oder durch Indizes 1R und 2R für ein bzw. beide Rotamere bezeichnet, wenn das Verhältnis etwa 1 : 1 beträgt, sonst wird das im Überschuß vorliegende Rotamer mit „g“, das andere mit „k“ bezeichnet. Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgte durch 2D-COSY-Spektren (^1H - ^1H und ^1H - ^{13}C), sowie DEPT-Spektren. Quarternäre Kohlenstoffatome sind mit q, sekundäre mit s bezeichnet. Die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgt auch für die ^{13}C -NMR-Spektren mit 2 Dezimalen, um eine Angabe der ähnlichen Verschiebungen von Isomeren zu ermöglichen, die Werte sind jedoch aufgrund des Abstands der Datenpunkte mit einem Fehler von 0.01 ppm behaftet, außerdem sind Lösungsmittel- und Konzentrationseinflüsse zu berücksichtigen. Die Numerierung der einzelnen Atome erfolgte möglichst einheitlich, um strukturelle Ähnlichkeiten und Variationen auch im Spektrum anschaulich zu machen; sie entspricht daher nicht immer den IUPAC-Regeln.

Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 311 A aufgenommen.

Elementaranalysen:

Zur Elementaranalyse wurde der Mikroelemetaranalysator 240B der Firma Perkin-Elmer eingesetzt.

Bei der Durchführung meiner Arbeit habe ich sehr viel freundliche Unterstützung erfahren. Zunächst möchte ich mich bei Frau I. Moeller und Herrn Dr. C. M. Weissshuhn für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren, bei Frau J. Kösters, Frau B. Pongratz und Frau A. Kessler für die Massenspektren, bei Herrn J. Dönecke für die analytische und präparative HPLC sowie bei Herrn R. Radon für die Elementaranalysen bedanken. Für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse gilt Herrn Prof. D. J. Brauer mein besonderer Dank.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. M. Roggel, Herrn Oliver Block, Frau Sonja Nordhoff und Herrn Oliver Springer für ihre Hilfe beim Korrekturlesen ganz herzlich danken. Ein besonderer Dank gilt Herrn Herbert Schmidt für seine Hilfe beim Layout. Weiterhin danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises Altenbach, die mit ihrer Hilfsbereitschaft, ihren wertvollen Anregungen oder ganz praktischen Tips, vor allem aber durch die Verbreitung von guter Laune auch angesichts mancher Rückschläge eine so gute Arbeitsatmosphäre geschaffen haben. Meine Laborkollegen, die Herren Oliver Block, Carsten Rüggeberg, Oliver Springer und Engin Temeltas, haben an dieser Stelle ein ganz besonders herzliches Dankeschön verdient!

Allgemeine Arbeitsvorschrift I (Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen)

L-Milchsäureamid wird in getrocknetem Aceton unter Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure am mit Molsieb 3Å gefüllten Soxhlet-Extraktor unter Argon-Atmosphäre für 12 bis 18 h unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung versetzt man mit Natriumhydrogencarbonat, engt das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein, nimmt den Rückstand in ges. Natriumchloridlösung und Ethylacetat auf. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.

Allgemeine Arbeitsvorschrift II (Acetalisierung zur Darstellung von 4-Oxazolidinonen)

Das α -Hydroxycarbonsäureamid wird mit einer äquimolaren Menge 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd oder 4 bis 5 Äquivalenten Pivalaldehyd mit *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol oder Benzol für mindestens 12 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand in Ethylacetat und ges. Natriumchloridlösung aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion der wäßrigen Phase mit Ethylacetat werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, dann am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum vom Lösungsmittel und überschüssigem Reagenz befreit und man erhält das Rohprodukt als viskoses Öl.

Allgemeine Arbeitsvorschrift III (Umacetalisierung zur Darstellung von 4-Oxazolidinonen)

Unter Argon-Atmosphäre wird eine Mischung des α -Hydroxycarbonsäureamids und einer äquimolaren Menge des eingesetzten Dimethylacetals in abs. Dioxan und abs. Methylcyclohexan im Verhältnis 1 : 2 auf etwa 80°C am Wasserabscheider erhitzt, dann gibt man langsam eine TfOH-Lösung in abs. Dioxan zu und erhöht die Temperatur, bis die Lösung unter Rückfluß kocht. Nach 2 bis 24 h versetzt man zur Aufarbeitung die auf etwa 50°C abgekühlte Lösung mit Diisopropylethylamin. Die abgekühlte Lösung wird zweimal mit ges. Natriumcarbonatlösung und zweimal mit ges. Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, die wäßrigen Phasen werden vier- bzw. zweimal mit Methyl-*tert*-butylether gegengeschüttelt. Nach Trock-

nung über Natriumsulfat werden die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift IV (Synthese von 4-Imidazolidionen)

Eine Lösung von Glycinamid-Hydrochlorid und dem entsprechenden Aldehyd oder Keton in getrocknetem Ethanol wird mit einer äquimolaren Menge von abs. Triethylamin versetzt und unter Argon am Soxhlet-Extraktor, gefüllt mit Molsieb 3 oder 4 Å unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden zunächst die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt, dann der Rückstand in Ethylacetat und halbkonzentrierter Natriumchloridlösung aufgenommen. Nach dreimaliger Extraktion der wäßrigen Phase werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift V (Umsetzungen von Lactamen mit Allylhalogeniden)

Das 4-Oxazolidinon oder 4-Imidazolidinon wird mit einer äquimolaren Menge Silber(I)oxid innig verrieben und unter Kühlung tropfenweise mit einem Überschuß des Allylhalogenids versetzt. Nach einer kurzen Induktionsphase setzt eine exotherme Reaktion ein, bei der sich das Gemisch aufhellt. Sonst wird die Reaktion durch kurzzeitiges Erhitzen induziert. Nach 4 bis 12 h wird das überschüssige Reagenz in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Falle kondensiert und der Rückstand adsorptiv filtriert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VI (Umsetzung von Lactamen mit Allylhalogeniden)

Das 4-Oxazolidinon oder 4-Imidazolidinon wird in abs. Dioxan gelöst und mit 1.2 Äquivalenten Silber(I)oxid versetzt. Unter Argon gibt man tropfenweise eine Lösung aus 2.5 Äquivalenten Allyliodid oder des Allylbromids in leichtem Überschuß in abs. Dioxan zu und rührt bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel und überschüssiges Allyliodid im Hochvakuum in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Falle kondensiert und der Rückstand wird einer adsorptiven Filtration über Kieselgel unterzogen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VII (N-Alkylierung mit Allyliodid)

Zur Lösung des 4-Oxazolidinons oder 4-Imidazolidinons in abs. THF gibt man 10 Äquivalente gepulvertes Kaliumhydroxid sowie 5 Äquivalente Allyliodid und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel und überschüssiges Allyliodid im Vakuum in eine Kühlfalle kondensiert, der Rückstand in Diethylether und Wasser aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phasen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wird das *N*-Allylprodukt als farbloses Öl erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift VIII (Katalytische Umlagerung)

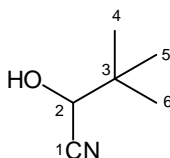
Unter inerten Bedingungen werden das 4-Allyloxy-dihydro-oxazol oder -imidazol in abs. Dichlormethan oder abs. THF gelöst und mit 0.05 Äquivalenten des Katalysators Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt. Nach 2 h bis 7 Tagen wird – bei großen Lösungsmittelmengen – der Ansatz im Vakuum bei maximal 40 °C eingeengt und dann der Katalysator durch adsorptive Filtration über Kieselgel (1-20 g, Cyclohexan/Ethylacetat 80/20 bis 95/5) abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Umlagerungsprodukt zumeist als Öl.

V-1 Synthese der Ausgangsverbindungen

V-1.1 Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamids (53)

V-1.1.1 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-butyronitril (50)

Zu einer Lösung von 22.1 g (450 mmol) Natriumcyanid und 73.8 g (900 mmol) Natriumacetat in 425 ml Wasser gibt man unter Eiskühlung eine Lösung von 25 ml (225 mmol) Pivalaldehyd in 425 ml Isopropanol, dann wird mit 26 ml (450 mmol) Eisessig versetzt. Nach 3 h bei Raumtemperatur versetzt man zur Phasentrennung mit Diethylether und schüttelt die wäßrige Phase fünfmal mit Diethylether aus. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Man erhält 24.9 g (98 %) des Produkts³⁸ als leicht gelbliche Flüssigkeit, die ohne Aufreinigung weiter eingesetzt werden kann.



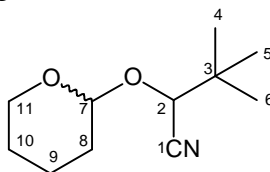
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.16 (s, 1H, H-2); 3.10 (s, br, 1H, OH); 1.11 (s, 9H, H-4 - H-6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 119.32 (q, C-1); 70.74 (C-2); 35.65 (q, C-3); 25.13 (C-4 - C-6)

V-1.1.2 3,3-Dimethyl-2-tetrahydropyranoxy-butyronitril (51)

Für 18 h werden 24.9 g (221 mmol) des Cyanhydrins **50** mit 30 ml (332 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 2.0 g PPTS in 400 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dreimaligem Gegenschütteln der wäßrigen Phasen wird die organische

Phase getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 41.9 g (96 %) einer leicht gelblichen Flüssigkeit.

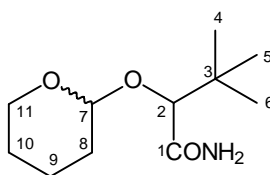


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 4.97 u. 4.74 (t, J = 2.8 Hz u. t, J = 2.8 Hz, 1H, H-7); 4.21 u. 3.88 (s u. s, 1H, H-2); 4.05, 3.80, 3.70 u. 3.60 (m, 2H, H-11); 2.00-1.50 u. 1.25 - 1.10 (m, 6H, H-8, H-9, H-10); 1.13 u. 1.09 (s u. s, 9H, H-4 -H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 118.60 u. 117.73 (q u.q, C-1); 101.14 u. 96.50 (C-7); 76.00 u. 73.15 (C-2); 62.37 u. 62.21 (s u. s, C-11); 35.73 u. 34.93 (q u. q, C-3); 30.05 u. 30.00 (s u. s, C-8); 25.74 u. 25.31 (C-4 - C-6); 25.62 u. 25.33 (s u. s, C-10); 18.88 u. 18.58 (s u. s, C-9)

V-1.1.3 3,3-Dimethyl-2-tetrahydropyranoxy-buttersäureamid (52)

Unter starkem Rühren und unter Eiskühlung gibt man zu einer Lösung von 40 g (203 mmol) des THP-geschützten Cyanhydrins **51** in 100 ml Dichlormethan 100 ml 30 %ige H_2O_2 -Lösung und 80 ml 20 %ige Natriumhydroxidlösung so zu, daß die Innentemperatur 20 °C nicht übersteigt. Dann gibt man 15.0 g (44 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zu und arbeitet nach 12 h bei Raumtemperatur auf. Nach Verdünnen mit Dichlormethan werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 0.5 M Salzsäure und halbkonz. Natriumchloridlösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 39.3 g (90 %) eines farblosen Feststoffs, der ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.53, 6.11, 6.09 u. 5.82 (4 x s, br, 2H, NH_2); 4.52 u. 4.41 (m u. m, 1H, H-7); 3.86, 3.45 u. 3.33 (m, m u. m, 2H, H-11); 3.80 u. 3.56 (s u. s, 1H, H-2); 1.80-1.37 (m, 6H, H-8, H-9, H-10); 0.99 u. 0.95 (s u. s, 9H, H-4 -H-6)

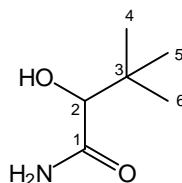
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 174.90 u. 174.55 (q u.q, C-1); 102.89 u. 97.76 (C-7); 87.05 u. 84.21 (C-2); 64.90 u. 63.09 (s u. s, C-11); 34.99 u. 34.08 (q u. q, C-3); 31.07 u. 30.77 (s u. s, C-8); 26.37 u. 26.20 (C-4 - C-6); 25.16 u. 24.25 (s u. s, C-10); 21.59 u. 20.04 (s u. s, C-9)

IR (KBr): ν = 3470 m, 3400-3100 m ν [NH_2]; 2920 s u. 2860 s ν [CH, aliph.]; 1690-1650 vs ν [C=O]; 1580 m δ [NH_2]; 1475 m; 1460 m; 1440 m ν [C-N]; 1390 m; 1380 m; 1360 m; 1320

w; 1280 w; 1275 w; 1260w; 1240 w; 1200 s; 1180w; 1150 w; 1120 m, 1070 m u. 1020 v[C-O]; 980 s; 905 m; 865 m; 810 m; 730 m

V-1.1.4 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamid (53)

Eine Lösung von 18.0 g (84 mmol) des THP-Ethers **52** in 500 ml Methanol wird mit 10 g Dowex 50 x 8 versetzt und für 12 h gerührt. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 9.4 g (85 %) des Rohprodukts. Nach Umkristallisation aus Toluol erhält man 6.2 g (56 %) des Produkts als farblose Kristalle.³⁴



¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 7.00(s, br, 2H, NH₂); 4.85 (s, br, 1H, OH); 3.43 (s, 1H, H-2); 0.89 (s, 9H, H-4 - H-6)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 175.64 (q, C-1); 78.95 (C-2); 34.76 (q, C-3); 26.84 (C-4 - C-6)

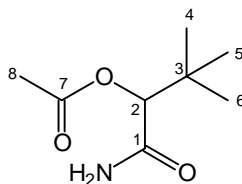
IR (KBr): ν = 3500-320 vs ν [NH₂, OH]; 2970 s, 2880 m u. 2850 m ν [CH, aliph.]; 1660 vs ν [C=O, Amid]; 1600 m δ [NH]; 1470 w; 1455 w; 1410 w; 1365 m u. 1320 m δ [C(CH₃)₃]; 1295 m; 1265 m; 1230 m; 1080 s u. 1065 s ν [CO]; 1010 m; 920 w; 700 w

MS (70 eV): m/z (%) = 99 (1) [M⁺ - CH₄O], 87 (23) [M⁺ - CH₂NO], 75 (100) [C₂H₅NO₂⁺], 69 (11), 57 (14) [C₄H₉⁺], 45 (18) [CHO₂], 41 (42) [C₃H₅⁺]

Schmp.: 133° C

V-1.1.5 2-Acetoxy-3,3-dimethyl-buttersäureamid (54)

262 mg (2 mmol) des α -Hydroxycarbonsäureamids **53** werden mit 1 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin für 18 h umgesetzt. Nach Entfernen flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum erhält man 326 mg (94 %) eines gelblichen Öls.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.17 u. 5.98 (s u. s,br, 2H, NH₂); 4.85 (s, br, 1H, H-2); 2.19 (s, 3H, H-8); 1.08 (s, 9H, H-4 - H-6)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171.61$ (q, C-7); 169.97 (q, C-1); 80.82 (C-2); 34.03 (q, C-3); 26.31 (C-4 - C-6); 20.91 (C-8)

IR (Film): $\nu = 3450$ s, 3350 s u. 3200 s $\nu[\text{NH}_2]$; 2970 s, 2950 s, 2920 m u. 2880 m $\nu[\text{CH}$, aliph.]; 1745 s $\nu[\text{C}=\text{O}$, Ester]; 1685 vs $\nu[\text{C}=\text{O}$, Amid]; 1605 m $\delta[\text{NH}]$; 1470 w; 1440 w; 1405 w; 1370 m u. 1330 m $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$; 1250 m $\nu[\text{CO}$, Acetat]; 1060 m u. 1030 m $\nu[\text{CO}]$; 965 w; 940 w; 920 w

MS (70 eV): m/z (%) = 173 (1) $[\text{M}^+]$, 158 (1) $[\text{M}^+-\text{CH}_3^+]$, 126 (6) $[\text{M}^+-\text{CH}_2\text{ON}^+]$, 117 (40) $[\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8^+]$, 98 (3) $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2^+]$, 87 (26) $[\text{M}^+-86]$, 75 (84) $[\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2^+]$, 69 (8), 57 (11) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$, 43 (100) $[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+]$

V-1.2 Enzymatische Racematspaltung des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamids (**53**)

V-1.2.1 Screening

50 mg des α -Hydroxycarbonsäureamids **53** werden in 1.0 ml Dioxan (mit einem Wassergehalt von 2 %) gelöst und nach Zugabe von 0.5 ml Vinylacetat und 8 mg Enzym bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Bestimmung des Umsatzes erfolgt nach Abzentrifugieren des Enzyms gaschromatographisch (Starttemperatur 102 °C, Aufheizrate 10 °C/min, Endtemperatur 180 °C, $R_t(\mathbf{53}) = 3.3$ min, $R_t(\mathbf{54}) = 4.6$ min); die Bestimmung der Enantiomerenreinheit durch Gaschromatographie erfolgt an chiraler Phase (120 °C isotherm, $R_t((\mathbf{R})\text{-}\mathbf{54}) = 45.9$ min, $R_t((\mathbf{S})\text{-}\mathbf{54}) = 49.3$ min, $R_t((\mathbf{R})\text{-}\mathbf{53}) = 55.1$ min, $R_t((\mathbf{S})\text{-}\mathbf{53}) = 57.7$ min).

V-1.2.2 Präparative enzymatische Veresterung von 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamid (**53**)

5.00 g 3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid **53** werden in 150 ml abs. Dioxan unter Zugabe von 3 ml Wasser gelöst, mit 25 ml Vinylacetat versetzt und nach Zugabe von 300 mg Lipase QL (*Alcaligenes sp.*) bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle von Umsatz und Enantiomerenüberschuß erfolgt, wie unter V-1.3.1 beschrieben. Nach 7 Tagen wird bei einem Umsatz von 50 % die Reaktion durch Abfiltrieren des Enzyms abgebrochen und das Filtrat eingengt. Die Trennung von Acetat und Alkohol erfolgt durch Säulenfiltration (4 g des Rohprodukts, 50 g Kieselgel, Ethylacetat) und liefert 1.02 g (59 %) **(R)**-**53** mit 95 % ee, 1.50 g (66 %) **(S)**-**54** mit 98 % ee und eine Mischfraktion von 1.24 g. Die spektroskopischen Daten beider Produkte entsprechen denen der racemischen Verbindungen.

(R)-3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamid ((R)-53)

Schmp.: 118° C

EA: C₆H₁₃NO₂ (131.17)

ber.: C = 54.94 H = 9.99 N = 10.68

gef.: C = 55.08 H = 9.75 N = 9.91

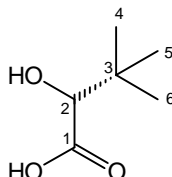
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +62.6$ (c = 2.5, MeOH)(S)-2-Acetoxy-3,3-dimethyl-buttersäureamid ((S)-54)**Schmp.:** 103° C**EA:** C₈H₁₅NO₃ (173.21)

ber.: C = 55.47 H = 8.73 N = 8.09

gef.: C = 55.41 H = 8.66 N = 7.86

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -17.2$ (c = 2.5, MeOH)Hydrolyse zu (R)-3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäure ((R)-55)

100 mg (0.76 mmol) (R)-3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamid ((R)-53) werden in 15 ml konz. Salzsäure für 3 Tage in einer verschlossenen Apparatur unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung fünfmal mit Diethylether extrahiert und nach Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 72 mg der α -Hydroxysäure^{32b} (R)-55 als farbloser Feststoff.



¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): $\delta = 3.55$ (s, 1H, H-2); 3.3 (s, br, OH); 0.87 (s, 9H, H-4 - H-6)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): $\delta = 175.53$ (q, C-1); 77.66 (C-2); 34.10 (q, C-3); 25.92 (C-4 - C-6)

IR (KBr): $\nu = 3500-3250$ vs ν [OH]; 2950 s, 2890 m u. 2850 m ν [CH, aliph.]; 1710 vs ν [C=O, Säure]; 1470 m; 1365 m δ [C(CH₃)₃]; 1260 m; 1200 s; 1170 sh; 1075 s ν [CO]; 1010 m; 970 w; 870 w; 695 w

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -3.3$ (c = 1.0, H₂O)

V-1.2.3 Hydrolyse zu (*S*)-3,3-Dimethyl-2-hydroxy-buttersäureamid ((*S*)-53)

0.87 g (5 mmol) des (*S*)-2-Acetoxy-3,3-dimethyl-buttersäureamids ((*S*)-54) werden für 2 h mit 50 ml einer 1.5 M Lösung von Kaliumcarbonat in Methanol/Wasser (2 : 1) umgesetzt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung durch Zugabe von Ammoniumchlorid auf pH 8 gebracht, am Rotationsverdampfer wird das Methanol entfernt und die Lösung wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 0.64 g (97 %) des Alkohols (*S*)-53 in 94 % ee laut Gaschromatographie an chiraler Phase (s. V-1.2.1). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der racemischen Verbindung.

Schmp.: 190° C

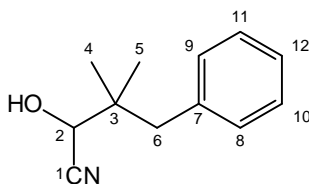
EA: C₆H₁₃NO₂ (131.17) ber.: C = 54.94 H = 9.99 N = 10.68
 gef.: C = 55.06 H = 9.85 N = 10.28

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -57.5$ (c = 2.5, MeOH)

V-1.3 Synthese des 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenyl-buttersäureamids (61)

V-1.3.1 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenyl-butyronitril (58)

Wie unter V-1.1.1 beschrieben, versetzt man 22.1 g (450 mmol) Natriumcyanid und 73.8 g (900 mmol) Natriumacetat in 425 ml Wasser und 36.5 g 2,2-Dimethyl-3-phenyl-propionaldehyd⁴⁴ (57) (225 mmol) in 425 ml Isopropanol mit 26 ml (450 mmol) Eisessig. Nach 8 h bei Raumtemperatur arbeitet man auf und erhält 41.6 g (98 %) des Produkts als leicht gelbliche Flüssigkeit, die ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt wird.



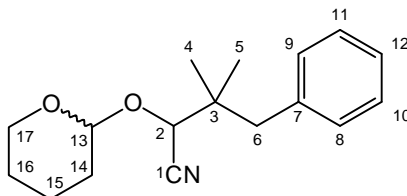
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.41-7.23 (m, 5H, H-8 - H-12); 4.17 (s, 1H, H-2); 2.97 (s, br, 1H, OH); 2.77 (m, 2H, H-6); 1.15 u. 1.08 (s, 3H u. s, 3H, H-4 u. H-5)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.07 (q, C-7); 130.70 u. 128.71 (C-8 - C-11); 126.84 (C-12); 119.39 (q, C-1); 68.92 (C-2); 43.82 (s, C-6); 39.23 (q, C-3); 22.91 u. 22.70 (C-4 - C-6)

IR(Film): ν = 3440 vs ν [OH]; 3090, 3070 u. 3040 m ν [CH, arom.]; 2970 s, 2940 m u. 2860 m ν [CH, aliph.]; 2250 w ν [C \equiv N]; 1720 vw, 1610 vm ν [C=C]; 1500m, 1465 m, 1455 m, 1395 m u. 1375 m δ [CH]; 1180 m u. 1165 ν [CO]; 950 m; 780 m, 740 s u. 705 s δ [CH, arom.]

V-1.3.2 3,3-Dimethyl-4-phenyl-2-tetrahydropyranoxy-butyronitril (59)

Entsprechend V-1.1.2 werden 40.0 g (211 mmol) des Cyanhydrins **58** mit 30 ml (332 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 2.0 g PPTS in 400 ml Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung werden 54.2 g (94 %) einer gelblichen Flüssigkeit erhalten.

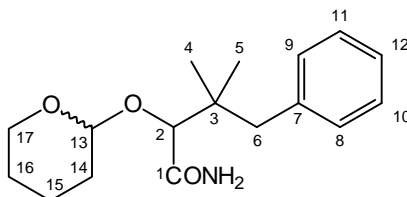


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.39-7.19 (m, 5H, H-8 - H-12); 5.00 u. 4.75 (t, J = 2.8 Hz u. t, J = 2.8 Hz, 1H, H-13); 4.33 u. 3.91 (s u. s, 1H, H-2); 4.06, 3.81, 3.70 u. 3.61 (m, 2H, H-17); 2.81 (m, 2H, H-6); 1.91 - 1.59 (m, 6H, H-14, H-15, H-16); 1.11 u. 1.09 (s u. s, 9H, H-4 u. H-5)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 137.21 u. 137.13 (q u. q, C-7); 130.92, 130.74, 127.94 u. 127.88 (C-8 - C-11); 126.73 u. 126.64 (C-12); 118.67 u. 117.69 (q u. q, C-1); 101.09 u. 96.97 (C-13); 74.90 u. 72.72 (C-2); 62.87 u. 62.27 (s u. s, C-17); 44.17 u. 44.07 (s u. s, C-6); 39.57 u. 38.74 (q u. q, C-3); 30.19 u. 30.13 (s u. s, C-14); 25.33 (s, C-16); 23.30, 23.10, 22.87 u. 22.70 (C-4 u. C-5); 19.53 u. 19.12 (s u. s, C-15)

V-1.3.3 3,3-Dimethyl-4-phenyl-2-tetrahydropyranoxy-buttersäureamid (60)

Wie unter V-1.1.3 setzt man 52 g (190 mmol) des THP-geschützten Cyanhydrins **59** in 100 ml Dichlormethan mit 100 ml 30 %iger H₂O₂-Lösung, 80 ml 20 %iger Natriumhydroxidlösung und 15.0 g (44 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat um. Es werden nach Aufarbeitung 49.8 g (90 %) eines leicht gelben Öls erhalten, das sofort weiter umgesetzt werden kann.

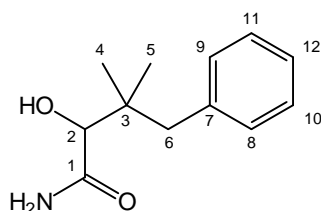


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31-7.21 (m, 5H, H-8 - H-12); 6.60, 6.23, 6.05 u. 5.76 (4 x s, br, 2H, NH₂); 4.63 u. 4.46 (m u. m, 1H, H-13); 3.97, 3.50 u. 3.43 (m, m u. m, 2H, H-17); 4.05 u. 3.74 (s u. s, 1H, H-2); 2.79 (m, 2H, H-6); 1.90-1.46 (m, 6H, H-14, H-15, H-16); 0.98 u. 0.97 (s u. s, 6H, H-4 u. H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 174.83$ u. 174.34 (q u.q, C-1); 138.46 (q, C-7); 131.24 , 131.19 , 127.84 u. 127.79 (C-8 - C-11); 126.11 u. 126.09 (C-12); 103.28 u. 98.33 (C-13); 84.49 u. 84.11 (C-2); 65.27 u. 63.61 (s u. s, C-17); 44.64 u. 44.31 (s u. s, C-6); 38.90 u. 37.96 (q u. q, C-3); 31.28 u. 30.97 (s u. s, C-14); 25.37 u. 25.22 (s u. s, C-16); 23.64 , 23.59 , 23.26 u. 23.15 (C-4 u. C-5); 21.14 u. 19.95 (s u. s, C-15)

V-1.3.4 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenyl-buttersäureamid (61)

Entsprechend V-1.1.4 werden 14.6 g (50 mmol) des THP-Ethers **60** in 400 ml Methanol mit 10 g Dowex 50 x 8 versetzt und für 18 h gerührt. Man erhält 7.8 g (75 %) des Rohprodukts. Nach Umkristallisation aus Diethylether/Ethylacetat (9 : 1) erhält man 2.3 g (22 %) des Produkts **60** als farblose Kristalle.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 7.27$ - 7.16 (m, 5H, H-8 - H-12); 7.08 u. 7.07 (s, br u. s, br, 2H, NH_2); 5.35 (s, br, 1H, OH); 3.51 (s, 1H, H-2); 2.62 (m, 2H, H-6); 0.84 u. 0.80 (s, 3H u. s, 3H, H-4 u. H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 100 MHz): $\delta = 175.77$ (q, C-1); 139.30 (q, C-7); 131.27 u. 128.18 (C-8 - C-11); 126.34 (C-12); 76.98 (C-2); 44.68 (s, C-6); 38.34 (q, C-3); 23.79 u. 23.58 (C-4 u. C-5)

IR (KBr): $\nu = 3360$ s, br, 3280 s, br u. 3180 s, br $\nu[\text{NH}]$; 3080 sh u. 3020 m $\nu[\text{CH, arom.}]$; 2960 s, 2840 s, 2920 s, 2870 m u. 2850 m $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1675 vs u. 1600 s $\nu[\text{C=O, Lactam}]$; 1460 m $\delta[\text{NH}]$; 1450 m, 1400 m, 1390 m u. 1365 m, $\delta[\text{CH}]$; 1315 m $\nu[\text{C-N}]$; 1280 w; 1110 m; 1070 m; 1060 m; 1010 w; 945 w; 795 m u. 640 m $\delta[\text{CH, arom.}]$

MS (70 eV): m/z (%) = 207 (11) [M^+], 163 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NO}^+$], 133 (8) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 117 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+ + \text{H}^+$], 91 (69) [C_7H_7^+], 75 (100) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2^+$], 65 (19) [C_5H_5^+], 55 (42), 43 (18) [CHNO^+]

EA: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (207.26)

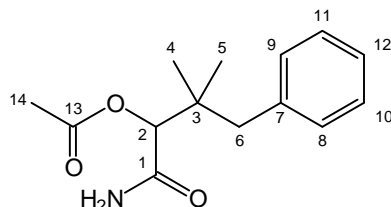
ber.: C = 69.54 H = 8.27 N = 6.76

gef.: C = 68.94 H = 8.38 N = 6.51

Schmp.: 153°C

V-1.3.5 2-Acetoxy-3,3-dimethyl-4-phenyl-buttersäureamid (62)

104 mg (0.5 mmol) des α -Hydroxycarbonsäureamids **61** werden mit 0.5 ml Essigsäureanhydrid und 0.5 ml Pyridin für 18 h umgesetzt. Nach Entfernen flüchtiger Bestandteile im Hochvakuum erhält man 100 mg (96 %) eines gelblichen Öls.



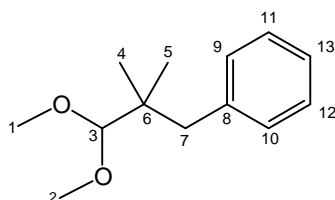
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.29\text{-}7.12$ (m, 5H H-8 - H-12); 6.58 u. 6.07 (s u. s,br, 2H, NH_2); 4.83 (s, 1H, H-2); 2.72 (m, 2H, H-6); 2.18 (s, 3H, H-14); 1.03 u. 0.98 (s, 3H u. s, 3H, H-4 u. H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 171.89$ (q, C-7); 169.87 (q, C-1); 133.37 (q, C-7); 130.72 u. 127.85 (C-8 - C-11); 126.25 (C-12); 79.48 (C-2); 44.47 (s, H-6); 37.36 (q, C-3); 23.32 u. 22.99 (C-4 u. C-5); 20.72 (C-14)

IR(Film): $\nu = 3420$ s, 3310s u. 3180 s $\nu[\text{NH}_2]$; 3060 m, 3040 m u. 3010 sv[CH, arom.]; 2950 s, 2920s u. 2850 m $\nu[\text{CH}, \text{aliph.}]$; 1735 s $\nu[\text{C}=\text{O}, \text{Ester}]$; 1675 vs $\nu[\text{C}=\text{O}, \text{Amid}]$; 1590 m $\delta[\text{NH}]$; 1480 w; 1460 w; 1440 w; 1360 s $\delta[\text{C}(\text{CH}_3)_3]$; 1230 m $\nu[\text{CO}, \text{Acetat}]$; 1030 m $\nu[\text{CO}]$; 900 w; 740 m u. 695 m $\delta[\text{CH}, \text{arom.}]$

V-1.4 2,2-Dimethyl-3-phenyl-propionaldehyd-Dimethylacetal (82)

17.6 g (232 mmol) des 2,2-Dimethyl-3-phenyl-propionaldehyds⁴⁴ (**57**) werden in 150 ml abs. Methanol gelöst und mit 20.5 ml (188 mmol) Trimethylorthoformiat versetzt. Nach Zugabe von 20 μl konz. Schwefelsäure läßt man 18 h unter Ausschluß von Feuchtigkeit rühren. Dann wird durch Zugabe von 0.16 ml einer 20 %igen Natriumhydroxidlösung die Reaktion abgebrochen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ein Drittel eingengt, und mit Wasser gewaschen. Nach Trennen der Phasen, zweimaligem Gegenschütteln der wäßrigen Phase, Trocknen über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhält man 46.3 g (96 %) einer farblosen Flüssigkeit, die durch Destillation im Hochvakuum gereinigt wird. Man erhält 43.7 g (91 %) des Dimethylacetals **82**.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.34\text{-}7.21$ (m, 5H, H-9 - H-13); 3.84 (s, 1H, H-3); 3.57 (s, 6H, H-1 u. H-2); 2.69 (m, 2H, H-7); 0.94 (s, 6H, H-4 u. H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 138.90$ (q, C-8); 131.07 u. 128.23 (C-9 - C-12); 125.84 (C-13); 113.62 (C-3); 58.58 (C-1 u. C-2); 43.92 (q, C-6); 40.73 (s, C-7); 21.62 (C-4 u. C-5)

IR (KBr): $\nu = 3080$ w, 3060 w u. 3020 m $\nu[\text{CH, arom.}]$; 2980 s, 2920 s, 2860 m u. 2820 m $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1495 w; 1475 m; 1450 m; 1385 m u. 1365 m $\delta[\text{CH}]$; 1180 s; 1135 sh; 1105 s u. 1075 s $\nu[\text{CO}]$; 985 s; 960 s; 745 m u. 705 m $\delta[\text{CH, arom.}]$

MS (70 eV): m/z (%) = 208 (7) [M^+], 177 (15) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3^+$], 161 (3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 145 (3) [$\text{M}^+ - \text{OCH}_3^+ - \text{CH}_3\text{OH}$], 91 (69) [C_7H_7^+], 75 (100) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$],

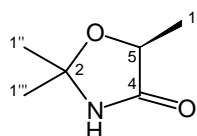
Sdp.: 55°C (0.01 mbar)

V-2 Synthese von 4-Oxazolidinonen

V-2.1 Synthese von 2,2-Dimethyl-4-oxazolidinonen

V-2.1.1 (*S*)-2,2,5-Trimethyl-4-oxazolidinon ((*S*)-63)

4.45 g (50 mmol) L-Milchsäureamid werden nach AAV I in 70 ml Aceton mit 0.19 g (1 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure für 12 h am mit Molsieb 3Å gefüllten Soxhlet-Extraktor unter Rückfluß umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 6.37 g (98 %) des Produkts als farblosen Feststoff.^{45,47}



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.48$ (s, br, 1H, NH); 4.44 (q, $^3\text{J}_{5,1'} = 6.7$ Hz, 1H, H-5); 1.53 u. 1.49 (s u. s, 6 H, H-1'' u. H-1'''); 1.42 (d, $^3\text{J}_{5,1'} = 6.7$ Hz, 3H, H-1')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 175.58$ (q, C-4); 90.60 (q, C-2); 73.40 (C-5); 29.55 u. 28.13 (C-1'' u. C-1'''); 18.16 (C-1')

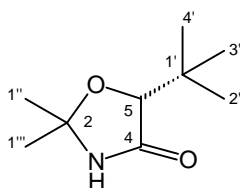
Schmp.: 118 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 27.2$ ($c = 2.5$, CCl_4)

V-2.1.2 5-*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-4-oxazolidinon (**64**)

5-*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-4-oxazolidinon (**64**)

226 mg (2.00 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid werden in 35 ml Aceton mit 50 mg (0.25 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure am mit Molsieb 3Å gefüllten Soxhlet-Extraktor unter Rückflußbedingungen zur Reaktion gebracht. Nach 18 h erhält nach Aufarbeitung gemäß AAV I 275 mg (80 %) des Produkts als farblosen Feststoff. Als Referenzsubstanz wurde **64** am GC an chiraler Phase vermessen (Starttemperatur 100, 60 min, Aufheizrate 0.1 °C/min, Endtempertaur 120 °C, $R_t(\mathbf{64}) = 73.9$ min und 76.7 min).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.75$ (s, br, 1H, NH); 3.98 (s, 1H, H-5); 1.51 u. 1.47 (s u. s, 6 H, H-1'' u. H-1'''); 1.07 (s, 9H, H-2' bis H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 173.96$ (q, C-4); 89.30 (q, C-2); 83.70 (C-5); 34.00 (q, C-1'); 28.81 u. 28.68 (C-1'' u. C-1'''); 25.55 (C-2' bis C-4')

IR (KBr): $\nu = 3300\text{-}3000$ vs $\nu[\text{NH}]$; 2970 s u. 2860 s $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1705 vs u. 1675 sh $\nu[\text{C=O, Lactam}]$; 1480 m $\delta[\text{NH}]$; 1420 s $\delta[\text{CH, aliph.}]$; 1390 s, 1370 s u. 1360 s $\delta[\text{CH, aliph.}]$; 1325 m $\nu[\text{C-N}]$; 1300 w; 1245 s; 1210 m; 1190 m; 1170 m; 1060 s $\nu[\text{C-O}]$; 1030 w; 975 w; 930 w; 920 w; 845 s; 790 w; 720 m; 675 m; 635 w; 625 w

MS (70 eV): m/z (%) = 171 (2) [M^+], 156 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3^+$], 115 (32) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 97 (21), 58 (100), 41 (18)

(*R*)-5-*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-4-oxazolidinon ((*R*)-**64**)

Für 12 h werden 500 mg (3.8 mmol) (*R*)-3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid in 40 ml Aceton mit 100 mg (0.5 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure am mit 3Å-Molsieb gefüllten Soxhlet-Extraktor zum Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung werden 565 mg (87 %) des Produkts als farbloser Feststoff erhalten. Durch Gaschromatographie an chiraler Phase wurde auf Racemisierung geprüft, nur ein Enantiomer konnte detektiert werden (Starttemperatur 100, 60 min, Aufheizrate 0.1 °C/min, Endtempertaur 120 °C, $R_t((\mathbf{R})\text{-64}) = 72.9$ min). Die spektroskopischen Daten entsprechen dem Racemat **64**.

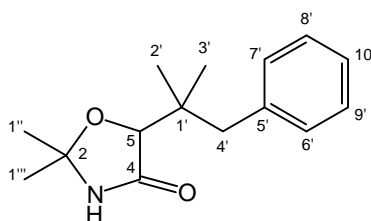
Schmp.: 96 °C

EA: C₉H₁₇NO₂ (171.23) ber.: C = 63.13 H = 10.01 N = 8.18
gef.: C = 62.45 H = 9.83 N = 7.54

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +20.9$ (c = 5.0, CH₂Cl₂)

V-2.1.3 2,2-Dimethyl-5-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (65)

207 mg (1.00 mmol) 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid (**61**) werden in 25 ml Aceton mit 25 mg (0.13 mmol) *para*-Toluolsulfonsäure am mit Molsieb 3 Å gefüllten Soxhlet-Extraktor unter Rückflußbedingungen zur Reaktion gebracht. Nach 12 h erhält man nach Aufarbeitung 230 mg (92 %) des Produkts als farblosen Feststoff.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.33$ -7.23 (m, 5H, H-6'-H-10'); 7.02 (s, br, 1H, NH); 4.02 (s, 1H, H-5); 2.92-2.67 (m, 2H, H-4'); 1.58 u. 1.51 (s u. s, 6 H, H-1'' u. H-1'''); 1.07 u. 1.05 (s u. s, 6H, H-2' u. H-3')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 173.84$ (q, C-4); 138.42 (q, C-5'); 131.08 u. 128.03 (C-6' - C-9'); 126.13 (C-10'); 89.08 (q, C-2); 81.35 (C-5); 44.46 (s, C-4'); 37.62 (q, C-1'); 28.74 (C-1'' u. C-1'''); 22.80 u. 22.15 (C-2' u. C-3')

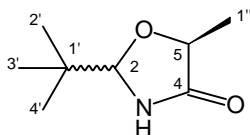
MS (70 eV): m/z (%) = 247 (1) [M⁺], 207 (4) [M⁺-40], 91 (100) [C₇H₇⁺], 75 (21) [C₂H₅NO₂], 55 (31) [C₄H₇]

V-2.2 Synthese von 2,5-disubstituierter 4-Oxazolidinonen

V-2.2.1 (5S)-2-*tert*-Butyl-5-methyl-4-oxazolidinon (80)

1.72 g (20 mmol) Pivalaldehyd und 1.78 g (20 mmol) L-Milchsäureamid werden nach Zugabe von 0.10 g *para*-Toluolsulfonsäure in 90 ml getrocknetem Chloroform für 48 h am Soxhlet-Extraktor mit Molsieb 3 Å zum Rückfluß erhitzt. Danach wird einmal mit ges. Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach dreimaliger Extraktion der wäßrigen Phase mit Dichlormethan und Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum entfernt und es verbleiben 2.76 g (88 %) eines Öls, das *cis*- und *trans*-Isomer im Verhältnis von 3.5/1 enthält.³⁰

Entsprechend AAV III werden unter Argon-Atmosphäre 1.02 g (11.4 mmol) L-Milchsäureamid und 1.20 g (9.1 mmol) Pivalaldehyd-Dimethylacetal in 10 ml abs. Dioxan und 20 ml abs. Methylcyclohexan am Wasserabscheider auf etwa 80 °C erhitzt, dann gibt man langsam 0.2 ml einer TfOH-Lösung (0.1 ml TfOH in 2 ml abs. Dioxan) zu und kocht weitere 4 h unter Rückfluß. Nach Aufarbeitung verbleiben 1.26 g (88 %) farblose Nadeln. Das Diastereomerenverhältnis beträgt 2.5/1.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.61 *t* u. 8.48 *c* (s, br u. s, br, 1H, NH); 4.90 *t* u. 4.84 *c* (d, $J_{2,5}$ = 2.5 Hz u. d $J_{2,5}$ = 2.0 Hz, 1H, H-2); 4.41 *t* u. 4.37 *c* (d u d, $J_{5,2}$ = 2.5 Hz, $J_{5,1''}$ = 6.6 Hz u. $J_{5,2}$ = 2.0 Hz, $J_{5,1''}$ = 6.6 Hz, 1H, H-5); 1.42 *c* u. 1.41 *t* (d u. d, $J_{5,1''}$ = 6.6 Hz, $J_{5,1''}$ = 6.6 Hz, 3H, H-1''); 0.96 *c* u. 0.95 *t* (s u.s., 9H, H-2' - H-4')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 177.06 *c* u. 176.97 *t* (C-4); 93.92 *t* u. 93.51 *c* (C-2); 74.35 *t* u. 74.18 *c* (C-5); 36.30 *t* u. 34.50 (q, C-1'); 23.92 *c* u. 23.81 *t* (C-2' bis C-4'); 17.90 *t* u. 17.39 *c* (C-1'')

V-2.2.2 (5S)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon (81)

Nach AAV II erhitzt man 4.45 g L-Milchsäureamid (50 mmol) mit 8.11 g 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd (50 mmol) in 200 ml destilliertem Toluol für 24 h am Wasserabscheider unter Rückfluß. Nach Aufarbeitung werden 10.46 g (90 % d. Th.) eines gelben Öls als Rohprodukt erhalten. Das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Diastereomer liegt bei 3.9/1.

Nach AAV III werden 8.91 g L-Milchsäureamid (100 mmol) mit 20.83 g 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd-dimethylacetal in 100 ml abs. Dioxan und 200 ml abs. Methylcyclohexan am Wasserabscheider erhitzt und mit einer Lösung von 0.25 ml Trifluormethansulfonsäure in 0.80 ml abs. Dioxan versetzt. Nach 24 h unter Rückfluß wird aufgearbeitet und man erhält als Rohprodukt 21.87 g (94 % d. Th.) eines gelben Öls, das *cis*- und *trans* Isomer etwa im Verhältnis 3.5/1 enthält.

Bei Umsetzung von 267 mg L-Milchsäureamid (3.00 mmol) mit 584 mg des Aldehyds **57** (3.6 mmol) in Gegenwart von 15 mg Scandiumtriflat (0.03 mmol) in 20 ml abs. Toluol konnten nach Erhitzen am Wasserabscheider nach 2 Tagen und Aufarbeitung wie bei AAV II 419 mg des Produkts mit einem Verhältnis von *cis/trans*-Diastereomer von 1.2/1 erhalten werden.

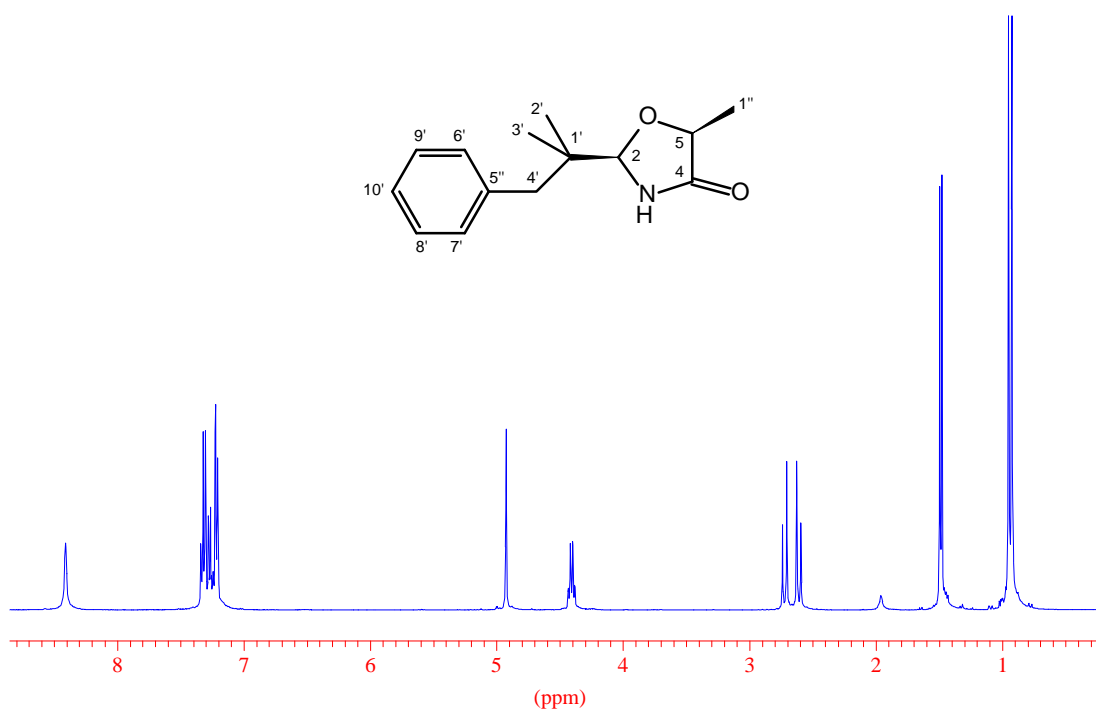
Die Trennung der Diastereomeren kann über präparative HPLC (analytisch: Nucleosil, Heptan/Isopropanol 95/5, Flow 0.6, Det.:254 nm, präparativ: Heptan/Isopropanol 96/4, Flow 7 ml/min, Det.:254 nm) erreicht werden. Durch Umkristallisieren von 10.46 g des Gemisches

aus 20 ml Pentan erhält man 4.40 g (38 % d. Th.) und aus der Mutterlauge weitere 1.03 g (9 % d. Th.) des *cis*-Isomers mit 98 % de. Auch Umkristallisation aus Cyclohexan ist möglich, dabei ist es vorteilhaft, kleinere Mengen umzukristallisieren.

Die Bestätigung der Konfiguration von *cis*- und *trans*-Produkt erfolgte durch Aufnahme zweier NOESY-Spektren, im Spektrum des Hauptprodukts (*cis*) wird bei einem Pulswinkel von 2.00 sec ein Magnetisierungstransfer zwischen H-2 und H-5 beobachtet, der unter gleichen Meßbedingungen bei dem im Unterschuß gebildeten *trans*-Isomer nicht auftritt.

cis-Isomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.80$ (s, br, 1H, NH), 7.34-7.20 (m, 5H, H-6' bis H-10'), 4.92 (d, 1H, $^4J_{2,5} = 1.9$ Hz, H-2), 4.40 (dq, 1H, $^4J_{5,2} = 1.8$ Hz, $^3J_{5,1''} = 6.6$ Hz, H-5), 2.68 (m, 2H, H-4'), 1.48 (d, $^3J_{1'',5} = 6.7$ Hz, 3H, H-1''), 0.95 u. 0.92 (s, 3H u. s, 3H, 2' u. 3')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 176.59$ (q, C-4), 137.68 (q, C-5'), 130.86 u. 128.11 (C-6' bis C-9'), 126.43 (C-10'), 92.12 (C-2), 74.01 (C-5), 43.24 (s, 4'), 38.29 (q, C-1'), 21.31 u. 21.29 (C-2' u. C-3'), 17.38 (C-1'')

IR (KBr): $\nu = 3300-2700$ vs $\nu[\text{NH}]$; 2970 s, 2920 s u. 2860 s $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1710 vs $\nu[\text{C=O, Lactam}]$; 1600 m; 1490 m, 1470 s u. 1450 s $\delta[\text{CH, aliph.}]$; 1385 s u. 1360 sh $\delta[\text{CH, aliph.}]$; 1310 s; 1265 s $\nu[\text{C-N}]$; 1100 u. 1060 s $\nu[\text{C-O}]$; 1030 m; 1010 sh; 900 m; 775 w; 740 m u. 700 s $\delta[\text{CH, arom.}]$

MS (70 eV): m/z (%) = 233 (5) [M^+], 142 (8) [$M^+ - C_7H_7^+$], 132 (17) [$C_{10}H_{13}^+ - H^+$], 117 (5) [$C_9H_9^+$], 100 (100) [$C_4H_6NO_2^+$], 91 (41) [$C_7H_7^+$], 72 (18) [$C_3H_4O_2$], 45 (45) [$C_2H_5O^+$]

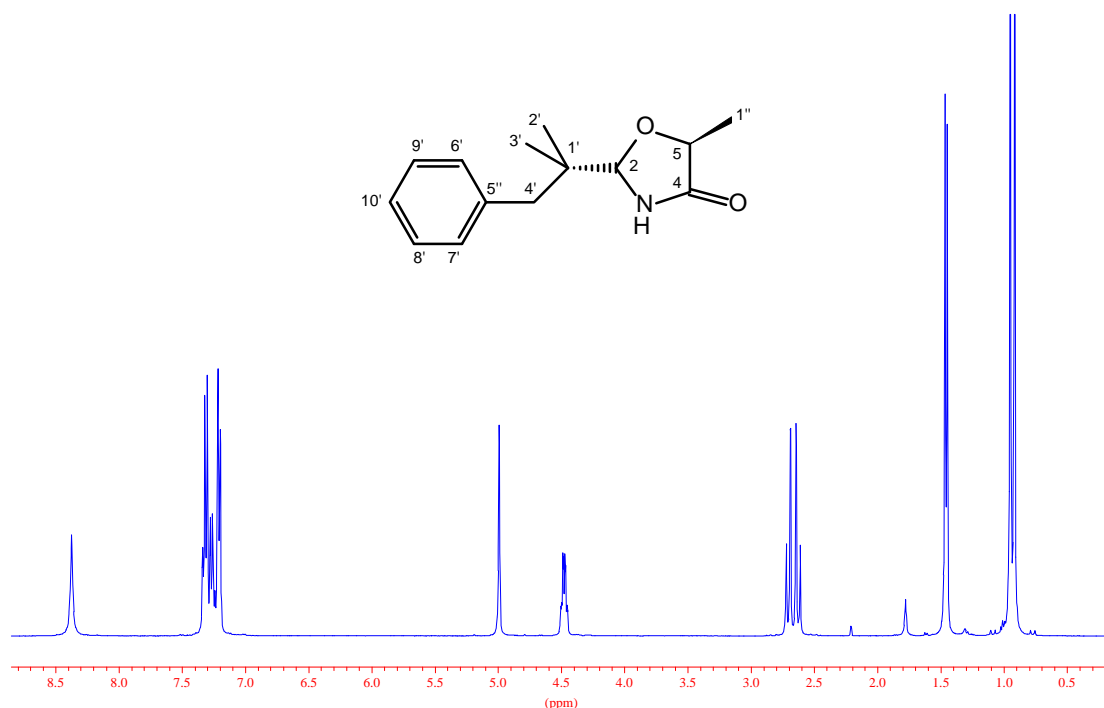
Schmp.: 97 °C

EA: $C_{14}H_{19}NO_2$ (233.31) ber.: C = 72.07 H = 8.21 N = 6.00
gef.: C = 72.22 H = 8.12 N = 5.92

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +59.1$ (c = 5.0, CH_2Cl_2)

trans-Isomer

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8.37 (s, br, 1H, NH), 7.34-7.20 (m, 5H, H-6' bis H-10'), 4.99 (d, 1H, $^4J_{2,5} = 2.5$ Hz, H-2), 4.48 (dq, 1H, $^4J_{5,2} = 2.5$ Hz, $^3J_{5,1''} = 6.8$ Hz, H-5), 2.67 (m, 2H, H-4'), 1.46 (d, $^3J_{1'',5} = 6.8$ Hz, 3H, H-1''), 0.95 u. 0.91 (s, 3H u. s, 3H, 2' u. 3')



^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ = 176.98 (q, C-4), 137.68 (q, C-5'), 130.85 u. 128.09 (C-6' bis C-9'), 126.38 (C-10'), 92.64 (C-2), 74.34 (C-5), 43.14 (s, 4'), 40.03 (q, C-1'), 21.18 u. 20.99 (C-2' u. C-3'), 17.92 (C-1'')

IR (KBr): ν = 3400-2700 vs ν [NH]; 2950 s, 2910 s u. 2860 s ν [CH, aliph.]; 1950 vw; 1875 vw; 1700 vs u. 1680 sh ν [C=O, Lactam]; 1600 m; 1490 m, 1460 s, 1440 s u. 1430 sh δ [CH, aliph.]; 1380 s, 1360 m u. 1350 s δ [CH, aliph.]; 1310 vs; 1265 s ν [C-N]; 1215 w; 1180 m; 1080 vs u. 1060 sh ν [C-O]; 1020 m; 1005 sh; 965 vw; 930 vw, 905 vw; 880 m; 770 s u. 695 s δ [CH, arom.]; 640 m; 620 w

MS (70 eV): m/z (%) = 233 (2) $[M^+]$, 142 (4) $[M^+ - C_7H_7^+]$, 132 (3) $[C_{10}H_{13}^+ - H^+]$, 100 (100) $[C_4H_6NO_2^+]$, 91 (14) $[C_7H_7^+]$, 45 (53) $[C_2H_5O^+]$

Schmp.: 116 °C

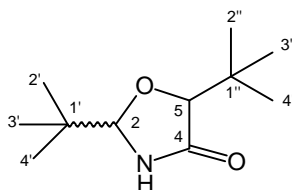
EA: $C_{14}H_{19}NO_2$ (233.31) ber.: C = 72.07 H = 8.21 N = 6.00
gef.: C = 71.78 H = 8.22 N = 5.70

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -42.9$ (c = 5.0, CH_2Cl_2)

V-2.2.3 2,5-Di-*tert*-butyl-4-oxazolidinon (83)

rac-2,5-Di-*tert*-Butyl-4-oxazolidinon (83)

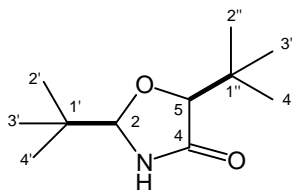
Nach AAV II werden 1.64 g (12.5 mmol) racemisches 2,2-Dimethyl-3-hydroxy-buttersäureamid (53) und 5.5 ml (50.0 mmol) Pivalaldehyd mit 0.15 g *para*-Toluolsulfonsäure in 90 ml Benzol am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach 12 h wird aufgearbeitet und man erhält als Rohprodukt 2.38 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs, der ein *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 4.0/1 aufweist.



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 8.14$ *t* u. 7.99 *c* (s, br u. s, br, 1H, NH), 4.83 *t* u. 4.73 *c* (d, $^4J_{2,5} = 2.5$ Hz u. d $^4J_{2,5} = 2.3$ Hz, 1H, H-2), 3.91 *t* u. 3.85 *c* (d, $^4J_{5,2} = 2.6$ Hz u. $^4J_{5,2} = 2.4$ Hz, 1H, H-5), 1.10 *c*, 1.06 *t*, 0.98 *c* u. 0.94 *t* (s, s, s u. s, 18 H, H-2' bis H-4' u. H-2'' bis H-4'')

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 176.02$ *c* u. 175.05 *t* (C-4), 94.21 *t* u. 91.79 *c* (C-2), 84.79 *t* u. 84.33 *c* (C-5), 36.52 *t*, 35.67 *t*, 34.48 *c* u. 33.96 (1' u. 1''), 25.81 *c*, 25.53 *t*, 24.30 *c* u. 23.70 *t* (C-2' bis C-4' und C-2'' bis C-4'')

Eine Auftrennung der Diastereomeren ist über HPLC möglich (analytisch, Lichrosorb, Heptan/Isopropanol 90/10, Flow 0.8, Det.: 220 nm). Nach Umkristallisieren aus Pentan erhält man 0.89 g (35 % d.Th.) des *cis*-Isomeren als farblosen Feststoff in 94 % de.



1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 8.40$ (s, br, 1H, NH), 4.73 (d, $^4J_{2,5} = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 3.85 ($^4J_{5,2} = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 1.09 u. 0.98 (s u. s, 18 H, H-2' bis H-4' u. H-2'' bis H-4'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 176.18$ (C-4), 91.90 (C-2), 84.33 (C-5), 34.48 u. 33.95 (C-1' u. C-1''), 25.81 u. 24.28 (C-2' bis C-4' und C-2'' bis C-4'')

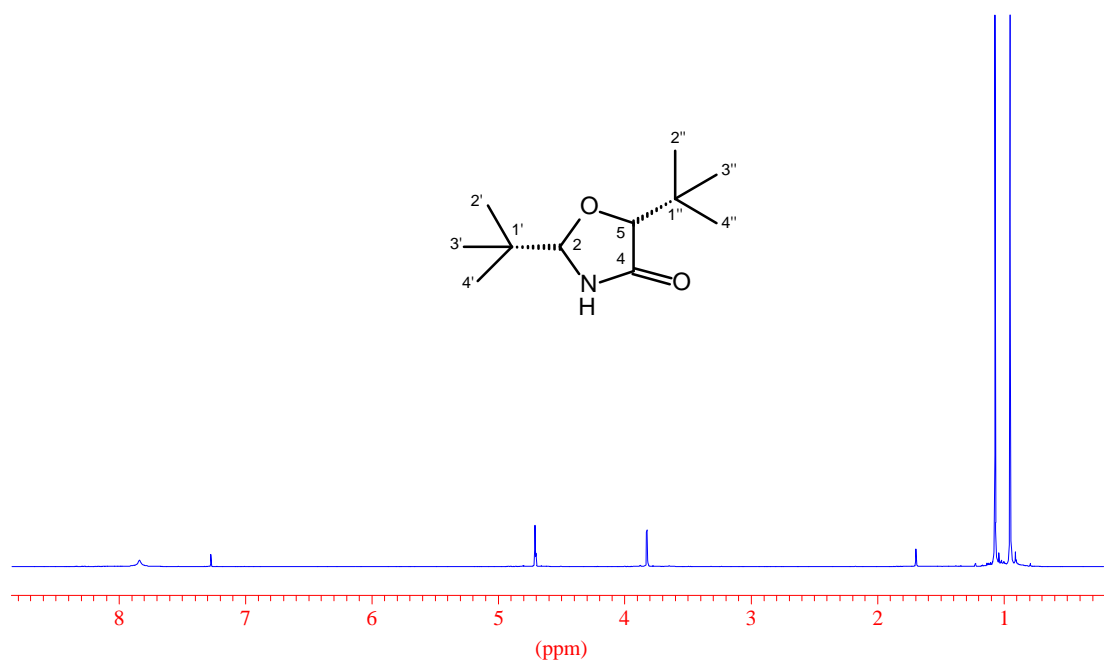
MS (70 eV): m/z (%) = 184 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 142 (49) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$], 97 (100), 86 (11) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$], 69 (26), 57 (12) [C_4H_9^+], 41 (20) [C_3H_5^+]

Schmp.: 144 °C

(2*S*,5*R*)-2,5-Di-*tert*-Butyl-4-oxazolidinon

Nach AAV II versetzt man 1.31 g (10.0 mmol) (*R*)-2,2-Dimethyl-3-hydroxy-buttersäureamid und 5.5 ml Pivalaldehyd (50 mmol) in 90 ml getr. Benzol mit 0.15 g *para*-Toluolsulfonsäure und erhitzt am Wasserabscheider zum Rückfluß. Nach 48 h arbeitet man auf und erhält als Rohprodukt 1.89 g (95 % d. Th.) eines farblosen Feststoffs, der ein *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 3.6/1 aufweist. Nach einmaliger Umkristallisation aus 5 ml Cyclohexan erhält man 1.03 g (52 %) des *cis*-substituierten Produktes in einer Reinheit von 97 % de.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.85$ (s, br, 1H, NH), 4.74 (d, $^4J_{2,5} = 2.4$ Hz, 1H, H-2), 3.86 ($^4J_{5,2} = 2.3$ Hz, 1H, H-5), 1.10 u. 0.98 (s u. s, 18 H, H-2' bis H-4' u. H-2'' bis H-4'')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 175.95$ (C-4), 91.79 (C-2), 84.33 (C-5), 34.48 u. 33.98 (C-1' u. C-1''), 25.80 u. 24.29 (C-2' bis C-4' und C-2'' bis C-4'')

IR (KBr): $\nu = 3350\text{-}3000$ ν [NH]; 2960 s, 2900 sh u. 2870 s ν [CH, aliph.]; 1670 vs ν [C=O, Lactam]; 1480 s u. 1435 m δ [CH, aliph.]; 1395 m, 1375 m u. 1365 s δ [CH, aliph.]; 1310 s;

1260 s v[C-N]; 1210 w; 1195 m; 1085 s v[C-O]; 1050 w; 1030 w; 975 w; 935 w; 905 w; 780 w; 780 m; 760 m; 695 w; 620 w

MS (70 eV): m/z (%) = 184 (1) [M⁺-CH₃], 142 (42) [M⁺-C₄H₉⁺], 97 (100), 86 (11) [C₅H₁₀O], 69 (33), 57 (10) [C₄H₉⁺], 41 (22) [C₃H₅⁺]

Schmp.: 142 °C

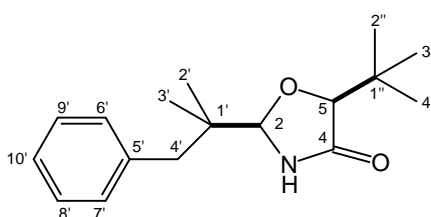
EA: C₁₁H₂₁NO₂ (199.29) ber.: C = 66.29 H = 10.62 N = 7.03
 gef.: C = 65.92 H = 10.40 N = 6.95

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -70.3$ (c = 2.50, CH₂Cl₂)

V-2.2.4 5-tert-Butyl-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (84)

Entsprechend AAV III erhitzt man unter Argon-Atmosphäre 0.66 g (5.0 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-2-hydroxybuttersäureamid (**53**) und 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyddimethylacetal (**82**) in 6 ml abs. Dioxan und 12 ml abs. Methylcyclohexan am Wasserabscheider auf etwa 80 °C, dann gibt man langsam 0.1 ml TfOH-Lösung (0.1 ml TfOH in 0.8 ml abs. Dioxan) zu und erhitzt zum Rückfluß. Nach 18 h wird aufgearbeitet und man erhält 1.14 g (83 %) eines farblosen Öls, das ein Diastereomerenverhältnis von 3.2 : 1 aufweist. Die Trennung der Diastereomeren mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 88/12) ergibt 0.23 g (30 %) des *cis*-Isomeren in 94 % de und 0.05 g (6 %) des *trans*-Isomeren mit einer Reinheit von > 98 % de (lt. ¹H-NMR und GC).

cis-5-tert-Butyl-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.89 (s, br, 1H, NH), 7.34-7.21 (m, 5H, H-6' bis H-10'), 4.80 (d, 1H, ⁴J_{2,5} = 2.3 Hz, H-2), 3.88 (d, 1H, ⁴J_{5,2} = 2.3 Hz, H-5), 2.76-2.62 (m, 2H, H-4'), 1.14 (s, 9H, H-2''-H-4''), 0.98 u. 0.95 (s, 3H u. s, 3H, 2' u. 3')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 175.90 (q, C-4), 137.78 (q, C-5'), 130.70 u. 128.35 (C-6' bis C-9'), 126.39 (C-10'), 90.59 (C-2), 84.18 (C-5), 43.66 (s, 4'), 38.26 (q, C-1'), 34.05 (q, C-1''), 25.89 (C-2''-C-3''), 21.68 u. 21.64 (C-2' u. C-3')

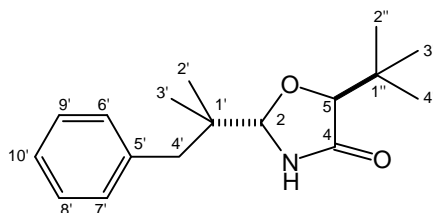
MS (70 eV): m/z (%) = 275 (33) [M^+], 183 (49) [$M^+ - C_7H_8^+$], 142 (92) [$M^+ - C_{10}H_{13}^+$], 97 (100), 91 (56) [$C_7H_7^+$], 69 (50), 57 (17) [$C_4H_9^+$], 41 (81) [$C_3H_5^+$]

EA: $C_{17}H_{25}NO_2$ (275.39)

ber.: C = 74.17 H = 9.15 N = 5.09

gef.: C = 73.91 H = 8.91 N = 5.00

trans-5-*tert*-butyl-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon

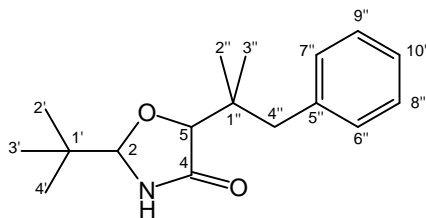


1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.18 (s, br, 1H, NH), 7.34-7.22 (m, 5H, H-6' bis H-10'), 4.90 (d, 1H, $^4J_{2,5}$ = 2.8 Hz, H-2), 3.97 (d, 1H, $^4J_{5,2}$ = 2.9 Hz, H-5), 2.77-2.58 (m, 2H, H-4'), 1.10 (s, 9H, H-2''-H-4''), 0.94 u. 0.90 (s, 3H u. s, 3H, 2' u. 3')

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 175.06 (q, C-4), 137.85 (q, C-5'), 130.86 u. 128.04 (C-6' bis C-9'), 126.33 (C-10'), 92.77 (C-2), 84.89 (C-5), 43.36 (s, 4'), 40.14 (q, C-1'), 35.78 (q, C-1''), 25.61 (C-2''-C-3''), 21.17 u. 20.87 (C-2' u. C-3')

V-2.2.5 2-*tert*-Butyl-5-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (85)

Entsprechend AAV II werden 1.13 g (5.5 mmol) *rac*-3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid (**61**) und 2.4 ml Pivalaldehyd (22 mmol) in 80 ml getr. Benzol nach Zugabe von 0.10 g *para*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider für 24 h zum Rückfluß erhitzt. Man erhält als Rohprodukt 1.43 g (95 % d. Th.) eines farblosen Öls, das ein *cis/trans*-Diastereomerenverhältnis von 4.2/1 aufweist.



1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.23 *t* u. 8.03 *c* (s, br u. s, br, 1H, NH); 7.32-7.24 *c* u. *t* (m, 5H, H-6''-H-10''); 4.91 *t* u. 4.76 *c* (d, $^4J_{2,5}$ = 2.8 Hz u. d $^4J_{2,5}$ = 2.3 Hz, 1H, H-2); 3.94 *t* u. 3.87 *c* (d, $^4J_{5,2}$ = 2.8 Hz u. $^4J_{5,2}$ = 2.3 Hz, 1H, H-5); 2.93-2.73 *c* u. *t* (m, 2H, H-4''); 1.10 *c*, 1.09 *c*, 1.06 *t* u. 1.04 *t* (s,s,s u. s, 4H, H-2'' u. H-3''); 1.04 *c* u. 0.98 *t* (s, u. s, 9 H, H-2' bis H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 176.26$ *c* u. 175.26 *t* (q, C-4); 138.40 *c* u. 138.34 *t* (q, C-5''); 131.11 *c*, 131.04 *t* u. 127.90 *c* u. *t* (C-6'' bis C-9''); 126.17 *t* u. 126.14 *c* (q, C-10''); 94.29 *t* u. 91.78 *c* (C-2); 82.15 *c* u. *t* (C-5); 44.93 *t* u. 44.75 *c* (s, C-4''); 39.30 *t* u. 37.61 *c* (q, C-1''); 36.72 *t* u. 34.49 *c* (q, C-1'); 24.37 *c* u. 23.77 *t* (C-2' bis C-4'); 23.15 *c*, 22.86 *t*, 22.52 *c* u. 21.98 *t* (C-2'' u. C-3'')

IR (KBr): $\nu = 3300\text{-}3200\text{m}$, br $\nu[\text{NH}]$; 3060 m, 3030 m u. 3000 m $\delta[\text{CH, arom.}]$; 2940 s, 2910 sh u. 2860 m $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1690 s $\nu[\text{C=O, Lactam}]$; 1470 m, 1440 m, 1390 m, 1375 w u. 1365 m $\delta[\text{CH, aliph.}]$; 1300 m; 1260 s $\nu[\text{C-N}]$; 1200w ; 1170 m; 1060 s $\nu[\text{C-O}]$; 780 w; 735 m u. 695 s $\delta[\text{CH, arom.}]$

MS (70 eV): m/z (%) = 275 (33) $[\text{M}^+]$, 218 (82) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+]$, 184 (18) $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7^+]$, 173 (99) $[\text{M}^+ - 102]$, 145 (51) $[\text{M}^+ - 130]$, 143 (40) $[\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+ + \text{H}^+]$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 57 (40) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$, 41 (60) $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$

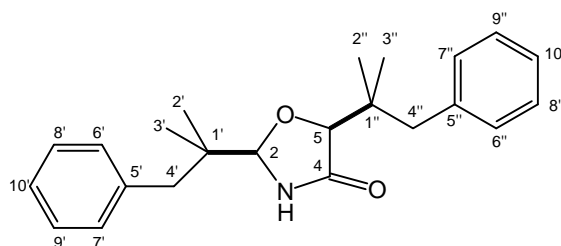
V-2.2.6 2,5-Bis-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (86)

Nach AAV II erhitzt man 2.07 g (10 mmol) 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid (**61**) und 1.62 g (10 mmol) 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd (**57**) in 45 ml destilliertem Toluol 24 h lang am Wasserabscheider unter Rückfluß. Es werden 3.48 g (99 % d. Th.) des Produktes **86** als langsam kristallisierendes, farbloses Öl erhalten. Das Verhältnis von *cis*- zu *trans*-Diastereomer liegt bei $2.0/1$.

Nach AAV III werden 2.07 g (10.0 mmol) 3,3-Dimethyl-2-hydroxy-4-phenylbuttersäureamid und 2.08 g (10 mmol) 2,2-Dimethyl-3-phenylpropionaldehyd-Dimethylacetal in 15 ml abs. Dioxan und 30 ml abs. Methylcyclohexan am Wasserabscheider auf etwa 80°C erhitzt, dann gibt man langsam 0.2 ml TfOH-Lösung (0.1 ml TfOH in 0.8 ml abs. Dioxan) zu und erhitzt zum Rückfluß. Nach 12 h wird aufgearbeitet und man erhält 2.93 g (82 %) eines gelblichen Öls, das ein Diastereomerenverhältnis von $1.8 : 1$ aufweist.

Durch dreimalige fraktionierte Umkristallisation aus Cyclohexan (2.5 ml auf 1 g) ließen sich aus 2.0 g des Rohproduktes 0.8 g (40 %) des *cis*-Isomeren mit 94 % de isolieren. Eine säulenchromatographische Trennung von 1.40 g des Rohproduktes lieferte neben 0.98 g des Diastereomerenmischungs 0.07 g (5 %) des *trans*-Isomeren mit 97 % de.

cis-Isomer



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.16 (s, br, 1H, NH); 7.36-7.25 (m, 10H, H-6' bis H-10', H-6'' bis H-10''); 4.84 (d, ⁴J_{2,5} = 2.4 Hz, 1H, H-2); 3.90 (d, ⁴J_{5,2} = 2.3 Hz, 1H, H-5); 2.98-2.68 (m, 4H, H-4', H-4''); 1.14, 1.05 u. 1.01 (s, 6H, s, 3H u. s, 3H, H-2', H-3', H-2'' u. H-3'')

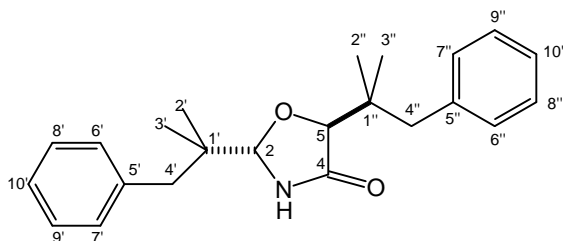
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 176.20 (q, C-4); 138.37 u. 137.75 (q u. q, C-5' u. C-5''); 131.14, 130.90, 128.14 u. 128.05 (C-6' bis C-9' u. C-6'' bis C-9''); 126.45 u. 126.21 (C-10' u. C-10''); 90.57 (C-2); 81.98 (C-5); 44.90 u. 43.80 (s u. s, C-4' u. C-4''); 38.29 u. 37.68 (q u. q, C-1' u. C-1''); 23.32, 22.63, 21.84 u. 21.75 (C-2', C-3', C-2'' u. C-3'')

IR (KBr): ν = 3350 m, br u. 3300-3000 s, br ν [NH]; 3010 s δ [CH, arom.]; 2950 s, 2900 s, 2890 s u. 2820 sh ν [CH, aliph.]; 1700 s ν [C=O, Lactam]; 1595 w; 1485 s, 1470 s, 1445 s, 1385 sh, 1375 s, 1365 sh u. 1300 s δ [CH, aliph.]; 1265 m u. 1255 sh ν [C-N]; 1175 m; 1120 m; 1080 m; 1065 s ν [C-O]; 1025 m; 1010 m; 950 w; 900 w; 795 m; 775 m; 760 m; 730 s u. 695 s δ [CH, arom.]; 620 m; 600 m

MS (70 eV): m/z (%) = 351 (3) [M⁺], 259 (10) [M⁺-C₇H₈⁺], 218 (56) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺], 173 (85), 162 (5) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺-C₄H₈], 145 (32), 128 (8), 117 (7), 105 (4), 91 (100) [C₇H₇⁺]

EA: C₂₃H₂₉NO₂ (351.48) ber.: C = 78.60 H = 8.32 N = 3.99
 gef.: C = 78.12 H = 8.27 N = 3.85

trans-Isomer



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.64 (s, br, 1H, NH); 7.38-7.27 (m, 10H, H-6' bis H-10', H-6'' bis H-10''); 4.99 (d, ⁴J_{2,5} = 2.8 Hz, 1H, H-2); 4.02 (d, ⁴J_{5,2} = 2.8 Hz, 1H, H-5); 2.97-2.65 (m, 4H, H-4', H-4''); 1.10, 0.98 u. 0.95 (s, 6H, s, 3H u. s, 3H, H-2', H-3', H-2'' u. H-3'')

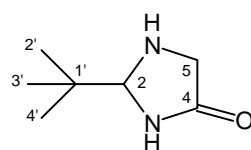
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 175.42 (q, C-4); 138.31 u. 137.38 (q u. q, C-5' u. C-5''); 131.07, 130.85, 128.33 u. 128.11 (C-6' bis C-9' u. C-6'' bis C-9''); 126.40 u. 126.26 (C-10' u. C-10''); 92.99 (C-2); 82.42 (C-5); 45.04 u. 43.52 (s u. s, C-4' u. C-4''); 40.36 u. 39.43 (q u. q, C-1' u. C-1''); 22.99, 22.11, 21.60 u. 21.25 (C-2', C-3', C-2'' u. C-3'')

V-3 Synthese von 4-Imidazolidinonen

V-3.1 Synthese monocyclischer 4-Imidazolidinone

V-3.1.1 2-*tert*-Butyl-4-imidazolidinon (**92**)

Entsprechend AAV IV werden 3.32 g (30 mmol) Glycinamid-Hydrochlorid, 13.2 ml (120 mmol) Pivalaldehyd und 4.2 ml (30 mmol) Triethylamin in 200 ml getrocknetem Ethanol für 72 h am Soxhlet-Extraktor, der mit Molsieb 4 Å bestückt ist, unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeitung werden 3.74 g (88 %) des Produkts^{70,106} als gelblicher Feststoff von charakteristisch würzigem Geruch erhalten, der ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann. Für analytische Zwecke wird 1 g des Feststoff aus 15 ml Cyclohexan und 1 ml Aceton umkristallisiert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.22 (s, br, 1H, NH-3), 4.08 (d, 1H, ⁴J = 1.03 Hz, H-2), 3.30 (s, 1H, NH-1), 3.23 (d, 1H, ²J = 15.3 Hz, H-5), 3.08 (dd, 1H, ²J = 15.8 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, H-5), 0.97 (s, 9H, H-2' bis H-4')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 175.83 (q, C-4), 78.51 (C-2), 48.95 (s, C-5), 35.56 (q, C-1'), 24.21 (C-2' bis C-4')

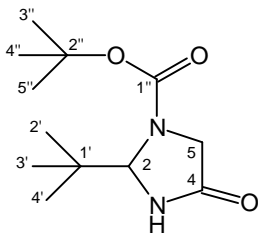
IR (KBr): ν = 3380 vs, 3210 s und 3120 m ν [NH, sek. Amin und Lactam], 3000 s, 2950 m und 2900 s ν [CH, aliph.], 1680 vs ν [C=O, Lactam], 1500 m, 1455 m, 1405 m, 1340 s, 1285 w, 1225 m, 1130 m, 1080 w, 1050 m, 985 w, 895 m, 820 m, 785 m, 750 m, 670 m

MS (70 eV): m/z (%) = 99 (2) [M^+ -C₂H₅N⁺], 86 (6) [M^+ -C₄H₈⁺], 85 (100), [M^+ -C₃H₇N⁺], 57 (70) [C₃H₇N⁺], 41 (19)

Schmp.: 118 °C

V-3.1.2 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-imidazolidinon (**95**)

Unter inerten Bedingungen gibt man zu 1.28 g (9.0 mmol) 2-*tert*-Butyl-4-imidazolidinon (**92**) in 15 ml abs. Dichlormethan innerhalb von 15 min eine Lösung von 2.16 g (9.9 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 6 ml abs. Dichlormethan. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur entfernt man die flüchtigen Bestandteile im Vakuum und erhält 2.09 g (96 %) des Produkts. Nach Umkristallisation aus Diethylether verbleiben 1.38 g (63 %) des Produkts⁷⁰ als farblose Kristalle.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 8.75 (s, br, 1H, NH-3), 4.83 (s, br, 1H, H-2), 3.86 u. 3.56 (d, 1H, 2J = 16.2 Hz u. d, 1H, 2J = 16.2 Hz, H-5), 1.42 (s, 9H, H- 3'' - H-5''), 0.83 (s, 9H, H-2' bis H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 170.99 (q, C-4), 154.00 (q, br, C-1''), 79.93 (br, C-2), 76.62 (q, br, C-2''), 48.93 (s, br, C-5), 37.95 (q, C-1'), 27.77 (C-3'' - C-5''), 24.21 (C-2' bis C-4')

IR (KBr): ν = 3400-3000s ν [NH, sek. Amin und Lactam], 2980 s, 2880 m, 2820 sh u. 2760 sh ν [CH, aliph.], 1810 sh, 1700 s, br ν [C=O], 1480 m, 1460 m, 1380 m, br, 1285 m, 1260 m, 1180 s, 1120 m, 1080 m, 1030 w, 990 w, 950 m, 940 m, 910 w, 880 w, 860 m, 820 m, 790 m, 750 w, 720 m, 610 w

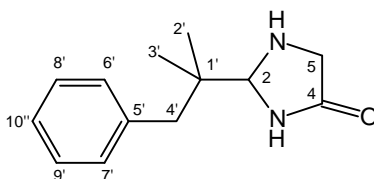
MS (70 eV): m/z (%) = 185 (40) [M^+ - C_4H_9^+], 169 (17) [M^+ - $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 129 (66) [M^+ -113], 101 (15) [M^+ - $\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2^+$], 85 (66), 74 (10), 69 (16), 57 (100) [C_4H_9^+], 41 (59) [C_3H_5^+]

EA: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (242.32)	ber.	C = 59.48 H = 9.15 N = 11.56
	gef.	C = 59.72 H = 9.18 N = 11.45

V-3.1.3 2-(1,1-Dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**93**)

Nach AAV IV werden 6.64 g (60 mmol) Glycinamid-Hydrochlorid (**91**) und 9.73 g (60 mmol) 2,2-Dimethyl-3-phenylpropanal (**57**) unter Zugabe von 8.7 ml (60 mmol) abs. Triethylamin in 400 ml getrocknetem Ethanol gelöst und über einen Soxhlet-Extraktor mit Molsieb 4Å für 72 h unter Rückfluß erhitzt. Man erhält nach Aufarbeitung 12.45 g (95 %) eines leicht gelblichen Feststoffs, der eine ausreichende Reinheit für weitere Umsetzungen aufweist, zu analytischen Zwecken jedoch aus Cyclohexan (0.80g in 25 ml) umkristallisiert werden kann.

4.63 g (50 mmol) Aminoacetonitril-Hydrochlorid (**94**) und 8.11 g (50 mmol) des Aldehyds **57** werden in 350 ml wäßrigem Ethanol mit 2.50 g (63 mmol) Natriumhydroxid unter Rückfluß erhitzt. Nach 4 d wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Ethylacetat und Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat gegengeschüttelt. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 8.49 g (78 %) eines gelben Feststoffs, aus dem nach Umkristallisation aus Cyclohexan 5.01 g (46 %) des Produkts **93** erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ = 7.85 (s, br, 1H, NH-3), 7.29-7.18 (m, 5H, 6' bis 10') 4.39 (d, 1H, $^4J_{2,5}$ = 0.9 Hz, C-2), 3.42 (d, 1H, 2J = 15.6 Hz, H-5), 3.27 (dd, 1H, 2J = 15.7 Hz, $^4J_{2,5}$ = 1.6 Hz, H-5), 2.88 (s, br, 1H, NH-1), 2.64 (m, 2H, H-4'), 0.85 (s, 3H, H-2'/H-3'), 0.84 (s, 3H, H-2'/H-3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 177.82 (q, C-4), 140.12 (q, C-5'), 132.22 u. 129.24 (C-6' bis C-9'), 127.40 (C-10'), 79.68 (C-2), 50.46 (s, C-5), 44.53 (C-4'), 41.26 (q, C-1'), 22.54 u. 22.28 (C-2' u. C-3')

IR (KBr): ν = 3340 s br ν [NH, Lactam], 3270 s br ν [NH, sek. Amin], 3080 w, 3060 w 3020 w ν [CH, arom.], 2960 m, 2920 m, 2890 m, 2850 m ν [CH, aliph.], 1680 vs und 1665 vs ν [C=O, Lactam], 1490 w δ [NH], 1465 w, 1450 w, 1430 m 1380 w δ [CH, arom. und aliph.] und ν [C=C, arom.], 730 m und 700 s δ [CH, arom.], weitere Banden bei 1370 w, 1360 w, 1260 w, 1250 w, 1220 w, 1175 w, 1110m, 1070 w, 1020 m, 960 w, 900 w, 875 w, 810 w, 650 w, 615 w

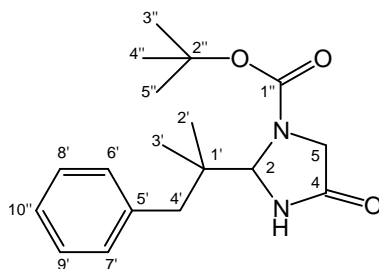
MS (70 eV): m/z (%) = 219 (<1) [$\text{M}^+ + 1$], 218 (<1) [M^+], 203 (1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3^+$], 175 (<1) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{N}^+$], 160 (1), 145 (<1), 132 (<1), 129 (1), 117 (3), 115 (2), 105 (1), 91 (100) [C_7H_7^+], 85 (27) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 57 (50)

EA: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (218.29)	ber.	C = 71.53 H = 8.31 N = 11.83
	gef.	C = 71.72 H = 8.33 N = 12.47

Schmp.: 95 °C

V-3.1.4 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (96)

Zu 8.73 g (40 mmol) des 4-Imidazolidinons (**93**) in 70 ml abs. Dichlormethan tropft man unter inerten Bedingungen und bei 0 °C innerhalb von 30 min eine Lösung von 9.4 ml (44 mmol) Di-*tert*-butyl-dicarbonat in 10 ml abs. Dichlormethan. Nach 18 h entfernt man die flüchtigen Bestandteile im Vakuum und erhält 12.34 g (97 %) des Produkts. Nach Umkristallisation aus 120 ml Aceton/Chloroform (5/1) isoliert man 8.92 g (70 %) farblose Kristalle.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8.95 (s, 1H, NH-3), 7.29-7.14 (m, 5H, 6' bis 10'), 4.97 (s, br, 1H, H-2), 3.91 (d, 1H, ^2J = 16.2 Hz, H-5), 3.64 (d, br, 1H, ^2J = 16.2 Hz, H-5), 2.50 (m, 2H, H-4'), 1.38 (s, 9H, H-3'' - H-5''), 0.74 (s, 6 H, H-2' u. H-3')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 173.23 (q, br, C-4), 154.82 (q, C-1''), 137.36 (q, C-5'), 130.67 u. 127.94 (C-6' bis C-9'), 126.30 (C-10'), 81.42 (q, br, C-2''), 77.58 (br, C-2), 49.80 (s, br, C-5), 43.25 (s, C-4'), 42.32 (q, C-1'), 28.23 (C-3'' - C-5''), 21.77 u. 21.52 (C-2' u. C-3')

IR (KBr): ν = 3300-3000 s br ν [NH, Lactam]; 3040 m u. 3020 m ν [CH, arom.]; 2980 m, 2940 m u. 2890 m ν [CH, aliph.], 1705 vs, br ν [C=O], 1610 vw; 1500 m, 1475 m, 1445 m, 1375 s u. 1320 s δ [CH, arom. und aliph.] und ν [C=C, arom.]; 1280 s; 1260 m; 1170 s; 1120 m; 1080 m; 1060 sh; 940 m; 820 m; 790 m; 775 m; 745 m; 725 m; 705 m; 610 w

MS (70 eV): m/z (%) = 245 (1) [M^+ - $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 185 (28) [M^+ - $\text{C}_{10}\text{H}_{13}$], 145 (5) [M^+ -173], 133 (5) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}$], 129 (71), 117 (6), 115 (3), 105 (2), 91 (49) [C_7H_7^+], 85 (67), 57 (100) [C_4H_9^+], 44 (29), 41 (34) [C_3H_5^+]

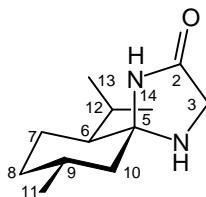
Schmp.: 213 °C

V-3.2 Synthese des spirocyclischen 4-Imidazolidinons **99**

V-3.2.1 (5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on⁷⁶ (**98**)

30.8 g (200 mmol) (-)-Menthon, 22.1 g (200 mmol) Glycinamid-Hydrochlorid (**91**) und 27.9 ml (200 mmol) abs. Triethylamin werden in 350 ml abs. Ethanol für 2 Tage unter Rückfluß am mit Molsieb 3 Å gefüllten Soxhlet-Extraktor unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung entfernt man das Lösungsmittel, nimmt den Rückstand in Diethylether und Wasser auf, schüttelt die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether und wäscht die organische Phase mit Wasser und mit ges. Natriumchloridlösung. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels sowie des nicht umgesetzten Menthons bei 80 °C im Hochvakuum bleiben 20.4 g (49 %) des Diastereomerenmischungs als hochviskoses Öl zurück. Das langsam kristallisierende Öl wird in möglichst geringen Mengen Methyl-*tert*-butylether unter Erwärmen aufgenommen und zur Kristallisation mit Pentan versetzt. Man erhält 4.27 g (10 %) des diastereomerenreinen Produkts **99** als farblose Kristalle, aus der Mutterlauge können

jeweils nach einigen Tagen weitere Fraktionen des diastereomerenreinen Feststoffs erhalten werden, so daß die Ausbeute insgesamt 14.5 g (35 %) beträgt.

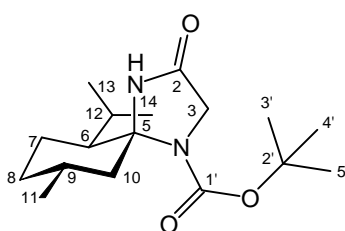


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.03 (s, br, 2H, NH); 3.62 (m, 2H, H-3); 2.12-2.06 (septett, J = 6.6 Hz, 1H, H-12); 1.94-1.78 (m, 2H, H-8_{1H}, H-10_{1H}); 1.70-1.61 (m, 2H, H-7_{1H}, H-9_{1H}); 1.37-1.18 (m, 3H, H-6, H-7_{1H}, H-10_{1H}); 0.94, 0.91 u. 0.80 (d, J = 6.9 Hz, d, 6.5 Hz u. d, J = 6.9 Hz, 9 H, H-11, H-13 u. H-14); 0.88 (m, 1H, H-8_{1H})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 176.41 (q, C-2); 79.87 (q, C-5); 51.98 (C-6); 50.62 (s, C-10), 49.56 (s, C-3); 34.50 (s, C-8); 29.98 (C-9); 25.33 (C-12); 22.62 (s, C-7); 23.89, 22.08 u. 17.86 (C-11, C-13 u. C-14)

V-3.2.2 (5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-4-*N-tert*-butoxycarbonyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on⁷⁶ (**99**)

4.55 g (22 mmol) des Edukts **98** werden in 15 ml (70 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat unter kurzzeitigem Erwärmen gelöst und für 2 Tage unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur gerührt. Danach kann das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Pentan oder Cyclohexan umkristallisiert werden. Man erhält 5.27 g (78 %) des diastereomerenreinen Produkts **99**, das als Rotamerengemisch vorliegt (Hauptrotamer a, im Unterschluß vorliegendes Rotamer b).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9.10 a, 9.07 b (s, br, 1H, NH); 4.03-3.98 a u. b (m, 2H, H-3); 2.50-2.45 a u. 2.14-2.12 b (m u. m, 1H, H-6); 2.32-2.23 a u. 2.04-1.99 b (m u. m, 1H, H-10_{ax}); 1.91-1.77 a u. b (m, 1H, H-8_{1H}); 1.75-1.60 a u. b (m, 4 H, H-7_{1H}, H-9, H-10_{eq}, H-12); 1.53 u. 1.48 a u. b (s u. s, 9H, H-3' - H-5'), 1.34-1.22 b (m, 1H, H-7_{1H}); 0.94, 0.92, 0.80 a u. b (m, m u. m, 9H, H-11, H-13 u. H-14), 0.88 a u. b (m, 1H, H-8_{1H})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 170.39 a u. 170.17 b (q u. q, C-2); 152.20 b u. 151.53 a (q u. q, C-1'); 82.19 a u. 81.79 b (q u. q, C-5); 81.11 b u. 80.20 a (q u. q, C-2'); 50.17 a u. 49.83 b (s u. s, C-3); 46.92 b u. 45.20 a (C-6); 46.61 b u. 45.45 a (s u. s, C-10); 34.62 b u.

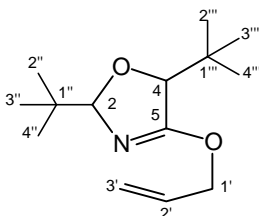
34.05 a (s u. s, C-8); 29.83 a u. 29.75 b (C-9); 28.46 b u. 28.32 a (C-3' - C-5'); 26.01 a u. 25.71 b (C-12); 23.05 a u. 22.79 b (s u. s, C-7); 223.41 b, 23.10 a, 22.20 b, 21.96 a, 18.39 a u. 18.00 b (C-11, C-13 u. C-14)

V-4 Synthese von 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazolen

V-4.1 Umsetzungen mit Allyliodid

V-4.1.1 4-Allyloxy-2,5-di-*tert*-butyl-2,5-dihydro-oxazol (108)

Nach AAV V setzt man 199 mg (1.0 mmol) 2,5-Di-*tert*-butyl-4-imidazolidinon (**83**) und 250 mg (1.1 mmol) Silber(I)oxid mit 0.46 ml (5.0 mmol) Allyliodid für 12h um. Nach Entfernen des Allyliodids im Vakuum, adsorptiver Filtration des Rückstands (100 ml Cyclohexan/Ethylacetat 19/1) und nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 54 mg (23 %) eines gelblichen Öls.

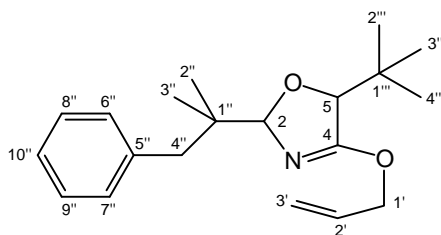


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.04-5.99 *c* u. *t* (m, 1H, H-2'); 5.45-5.26 *c* u. *t* (m, 2H, H-3'); 5.12 *t* u. 4.88 *c* (d, *J* = 4.3 Hz u. d, *J* = 4.1 Hz, H-2); 4.83-4.50 *c* u. *t* (m, 2H, H-1'); 4.15 *t* u. 4.13 *c* (d, *J* = 5.1 Hz u. d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-4); 1.04 *c*, 0.99 *c*, 0.96 *t* u. 0.93 *t* (s, s, s u. s, 18H, H-2'' - H-4'' u. H-2''' - H-4''')

¹³C-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 169.47 *c* u. 167.50 *t* (q, C-5); 132.66 *c* u. 132.27 *t* (C-2'); 118.48 *t* u. 117.95 *c* (s, C-3'); 105.09 *t* u. 104.28 *c* (q, C-2); 87.40 *t* u. 86.34 *c* (C-5); 69.84 *t* u. 69.37 *c* (s, C-1'); 35.16 *c*, 33.80 *c*, 32.23 *t* u. 32.06 *t* (q, C-1'' u. C-1'''); 26.29 *c*, 25.53 *c*, 24.86 *t* u. 24.56 *t* (C-2'' - C-4'' u. C-2''' - C-4''')

V-4.1.2 4-Allyloxy-5-*tert*-butyl-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-2,5-dihydro-oxazol (109)

Nach AAV V werden 580 mg (2.0 mmol) des Edukts **84** mit 463 mg (2.0 mmol) Silber(I)oxid und 0.92 ml (10.0 mmol) Allyliodid für 12 h zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des Allyliodids, adsorptiver Filtration (250 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1) und nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 606 mg (96 %) eines gelblichen Öls.



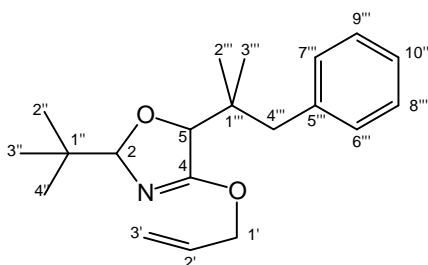
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33\text{--}7.24$ *c u. t* (m, 5H, H-6'' - H-10''); 6.11-6.04 *c u. t* (m, 1H, H-2'); 5.45-5.29 *c u. t* (m, 2H, H-3'); 5.16 *t u.* 4.93 *c* (d, $J = 4.9$ Hz u. d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2); 4.84-4.75 *c u. t* (m, 2H, H-1'); 4.22 *t u.* 4.16 *c* (d, $J = 4.9$ Hz u. d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5); 2.79-2.63 *c u. t* (m, 2H, H-4''); 1.10 *c u.* 1.04 *t* (s u. s, 9H, H-2''' - H-4'''); 0.96 *c*, 0.95 *c*, 0.91 *t u.* 0.88 *t* (s, s, s, s, 6 H, H-2'' - H-3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 169.53$ *c u.* 168.34 *t* (q, C-4); 139.06 *c u. t* (q, C-5''); 132.69 *c u.* 132.66 *t* (C-2'); 131.11 *c*, 131.02 *t u.* 127.74 *c u. t* (C-6'' - C-9''); 125.89 *c u. t* (C-10''); 118.12 *t u.* 118.04 *c* (s, C-3'); 105.88 *t u.* 102.95 *c* (q, C-2); 87.53 *t u.* 86.35 *c* (C-5); 69.52 *t u.* 69.48 *c* (s, C-1'); 44.40 *c u.* 44.16 *t* (s, C-4''); 40.38 *t u.* 38.87 *c* (q, C-1''); 35.58 *t u.* 33.85 *c* (q, C-1'''); 26.28 *c u.* 25.83 *t* (C-2''' - C-4'''); 22.55 *c*, 22.18 *c*, 22.00 *t u.* 21.51 *t* (C-2'' u. C-3'')

MS (70 eV): m/z (%) = 315 (1) [M^+], 314 (3) [$\text{M}^+\text{-H}^+$], 1274 (5) [$\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_5^+$], 258 (4) [$\text{M}^+\text{-C}_4\text{H}_9^+$], 214 (6) [$\text{M}^+\text{-101}$], 198 (10) [$\text{M}^+\text{-117}$], 182 (11) [$\text{M}^+\text{-C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 133 (24) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 97 (25) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+], 57 (51) [C_4H_9^+], 41 (34) [C_3H_5^+]

V-4.1.3 4-Allyloxy-2-*tert*-butyl-5-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-2,5-dihydro-oxazol (110)

Zu 200 mg (0.7 mmol) des Edukts **85** und 250 mg (1.1 mmol) Silber(I)oxid tropt man nach AAV V 0.46 ml (5.0 mmol) Allyliodid zu. Nach 12h wird das Reagenz entfernt, der Rückstand adsorptiv filtriert (250 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1), und nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 219 mg (96 %) eines gelblichen Öls.



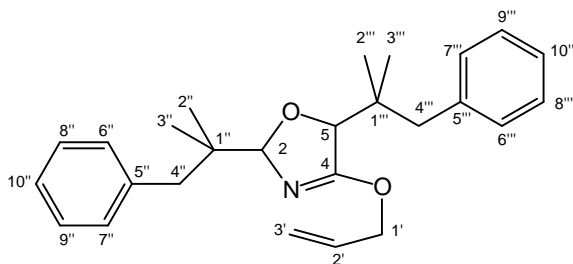
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.34\text{--}7.23$ *c u. t* (m, 5H, H-6''' - H-10'''); 6.12-6.00 *c u. t* (m, 1H, H-2'); 5.45-5.25 *c u. t* (m, 2H, H-3'); 5.22 *t u.* 4.92 *c* (d, $J = 4.6$ Hz u. d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-2); 4.87-4.70 *c u. t* (m, 2H, H-1'); 4.16 *c u. t* (m, 1H, H-5); 2.92-2.59 *c u. t* (m, 2H, H-4'''); 1.10, 1.04 u. 0.96 *c u. t* (s, s, s 15 H, H-2'' - H-4'', H-2''' - H-3''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 169.53$ *c* u. 168.41 *t* (q, C-4); 138.65 *t* u. 138.61 *c* (q, C-5'''); 132.63 *c* u. 132.56 *t* (C-2'); 131.10 *c*, 131.00 *t* u. 127.84 *c* u. *t* (C-6''' - C-9'''); 126.07 *c* u. *t* (C-10''); 118.10 *c* u. *t* (s, C-3'); 107.41 *t* u. 104.18 *c* (q, C-2); 85.02 *t* u. 84.47 *c* (C-5); 69.49 *c* u. *t* (s, C-1'); 45.32 *t* u. 45.15 *c* (s, C-4'''); 38.98 *t* u. 37.39 *c* (q, C-1'''); 36.91 *t* u. 35.20 *c* (q, C-1''); 25.42 *c* u. 24.79 *t* (C-2'' - C-4''); 23.35 *c*, 23.03 *c*, 22.96 *t* u. 22.40 *t* (C-2''' u. C-3''')

MS (70 eV): m/z (%) = 315 (3) [M^+], 274 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+$], 258 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$], 198 (12) [$\text{M}^+ - 117$], 182 (22) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 133 (42) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+], 57 (74) [C_4H_9^+], 41 (68) [C_3H_5^+]

V-4.1.4 4-Allyloxy-2,5-bis(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-2,5-dihydro-oxazol (111)

Nach AAV V bringt man 380 mg (1.1 mmol) des Edukts **86**, 250 mg (1.1 mmol) Silber(I)oxid und 0.46 ml (5.0 mmol) Allyliodid für 24 h zur Reaktion. Nach Umkondensieren des Allyliodids, adsorptiver Filtration des Rückstand (250 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1) und Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 368 mg (85 %) eines gelblichen Öls.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.37$ - 7.26 *c* u. *t* (m, 10H, H-6'' - H-10'', H-6''' - H-10'''); 6.15 - 6.03 *c* u. *t* (m, 1H, H-2'); 5.48 - 5.30 *c* u. *t* (m, 2H, H-3'); 5.26 *t* u. 4.96 *c* (d, $J = 5.0$ Hz u. d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2); 4.92 - 4.75 *c* u. *t* (m, 2H, H-1'); 4.24 *t* u. 4.19 *c* (d, $J = 5.0$ Hz u. d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5); 2.99 - 2.58 *c* u. *t* (m, 4H, H-4'' u. H-4'''); 1.09 *c*, 1.08 *c*, 1.03 *c*, 1.02 *c* u. *t*, 1.01 *t*, 0.96 *t* u. 0.94 *t* (6 x s, 12 H, H-2'' - H-3'' u. H-2''' - H-3''')

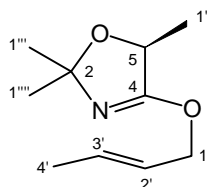
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 169.53$ *c* u. 168.53 *t* (q, C-4); 139.04 u. 138.60 *c* u. *t* (q, C-5'' u. C-5'''); 132.60 *c* u. 132.58 *t* (C-2'); 131.14 *c* u. *t*, 131.03 *c* u. *t*, 127.90 *c* u. *t*, 127.82 *t*, 127.80 *c*, 126.16 *t*, 126.14 *c* u. 125.96 *c* u. *t* (C-6'' - C-10'' u. C-6''' - C-10'''); 118.25 *t* u. 118.19 *c* (s, C-3'); 105.98 *t* u. 102.73 *c* (q, C-2); 85.20 *t* u. 84.36 *c* (C-5); 69.64 *t* u. 69.60 *c* (s, C-1'); 45.40 *c* u. *t*, 44.40 *c* u. 44.16 *t* (s, C-4'' u. C-4'''); 40.56 *t*, 39.12 *t*, 38.90 *c* u. 37.46 *c* (q, C-1'' u. C-1'''); 23.53 *c*, 23.11 *c*, 23.05 *t*, 22.75 *c*, 22.50 *t*, 22.29 *c*, 22.06 *t* u. 21.66 *t* (C-2'', C-3'', C-2''' u. C-3''')

MS (70 eV): m/z (%) = 391 (3) [M^+], 299 (9) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_8^+$], 258 (61) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 173 (57) [$\text{M}^+ - 218$], 133 (18) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 91 (100) [C_7H_7^+]

V-4.2 Umsetzungen mit substituierten Allylbromiden

V-4.2.1 (5*S*)-4-Crotyloxy-2,2,5-trimethyl-2,5-dihydro-oxazol (120b)

Zu einer Lösung von 258 mg (2.0 mmol) (5*R*)-2,2,5-Trimethyl-4-oxazolidinon ((*S*)-**63**) in 2 ml abs. Dioxan gibt man nach AAV VI 556 mg (2.4 mmol) Silber(I)oxid und 2.0 ml (20 mmol) Crotylbromid (**117b/118b** 6/1). Nach 12 h und Aufarbeitung unter Verwendung von 5 g Kieselgel und 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 1/1 werden 170 mg (46 %) eines leicht gelblichen und im Hochvakuum flüchtigen Öls erhalten, das neben dem Produkt **120b** ca. 15 % des α -Methylallyl-ethers **121b** enthält.

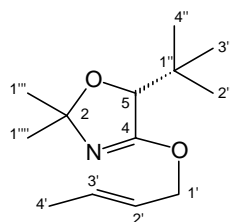


¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz): δ = 5.87-5.65 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 4.59-4.54 (m, 3H, H-5 u. H-1'); 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H, H-4'); 1.37 u. 1.30 (s, 3H u. s, 3H, H-1''' u. H-1'''''); 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-1'')

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz): δ = 169.73 (q, C-4); 132.03 (C-3'); 127.15 (s, C-2'); 104.58 (q, C-2); 75.89 (C-5); 70.58 (s, C-1'); 31.23 u. 29.30 (C-1''' u. C-1'''''); 20.76 (C-1''); 18.51 (C-4')

V-4.2.2 (5*R*)-5-*tert*-Butyl-4-crotyloxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-oxazol (122b)

Zu einer Lösung von 70 mg (0.4 mmol) des 4-Oxazolidinons ((*R*)-**64**) in 2 ml abs. Dioxan gibt man nach AAV V 114 mg (0.5 mmol) Silber(I)oxid und 0.4 ml (4.0 mmol) Crotylbromid (**117b/118b** 6/1). Nach 12 h und Aufarbeitung unter Verwendung von 5 g Kieselgel und 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1 werden 57 mg (81 %) eines gelblichen und im Hochvakuum flüchtigen Öls erhalten, das neben dem Produkt **122b** ca. 15 % des α -Methylallyl-ethers **123b** enthält.

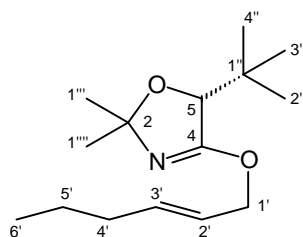


¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz): δ = 5.89-5.70 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 4.73-4.55 (m, 2H, H-1'); 4.20 (s, 1H, H-5); 1.72 (dd, J = 6.2 Hz, J = 1.2 Hz, 3H, H-4'); 1.39 u. 1.30 (s, 3H u. s, 3H, H-1''' u. H-1'''''); 0.94 (s, 9H, H-2'' - H-4'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): $\delta = 168.22$ (q, C-4); 131.87 (C-3'); 127.23 (s, C-2'); 103.06 (q, C-2); 87.53 (C-5); 70.54 (s, C-1'); 34.84 (q, C-1''); 29.86 u. 29.41 (C-1''') u. C-1'''''); 26.73 (C-2'' - C-4''); 18.53 (C-4')

V-4.2.3 (5R)-5-tert-Butyl-2,2-dimethyl-4-hexenyloxy-2,5-dihydro-oxazol (122c)

Nach AAV VI versetzt man 128 mg (0.75 mmol) des 4-Oxazolidinons ((R)-64) in 2 ml abs. Dioxan mit 209 mg (0.90 mmol) Silber(I)oxid und 244 mg (1.50 mmol) *trans*-Hexenylbromid (117c) in 0.5 ml abs. Dioxan. Nach 18 h wird aufgearbeitet. Zur adsorptiven Filtration werden 5 g Kieselgel und 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 95/5 eingesetzt. Man erhält 161 mg (85 %) 122c als farbloses Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) (s. Abb. III-33): $\delta = 5.76$ (dt, 1H, $J = 15.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, H-3'); 5.62 (dt, 1H, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, H-2'); 4.59 (m, 2H, H-1'); 4.19 (s, 1H, H-5); 2.03 (dq, 2H, $J = 6.3$ Hz, $J = 1.0$ Hz, H-4'); 1.45 u. 1.36 (s, 3H u. s, 3H, H-1''') u. H-1'''''); 1.39 (m, 2H, H-5'); 0.94 (s, 9 H, H-2'' - H-4''); 0.88 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166.97$ (q, C-4); 135.70 (C-3'); 124.09 (s, C-2'); 101.85 (q, C-2); 86.44 (C-5); 69.34 (s, C-1'); 34.26 (s, C-4'); 33.66 (q, C-1''); 28.72 u. 28.57 (C-1''') u. C-1'''''); 25.71 (C-2'' - C-4''); 22.03 (s, C-5'); 13.48 (C-6')

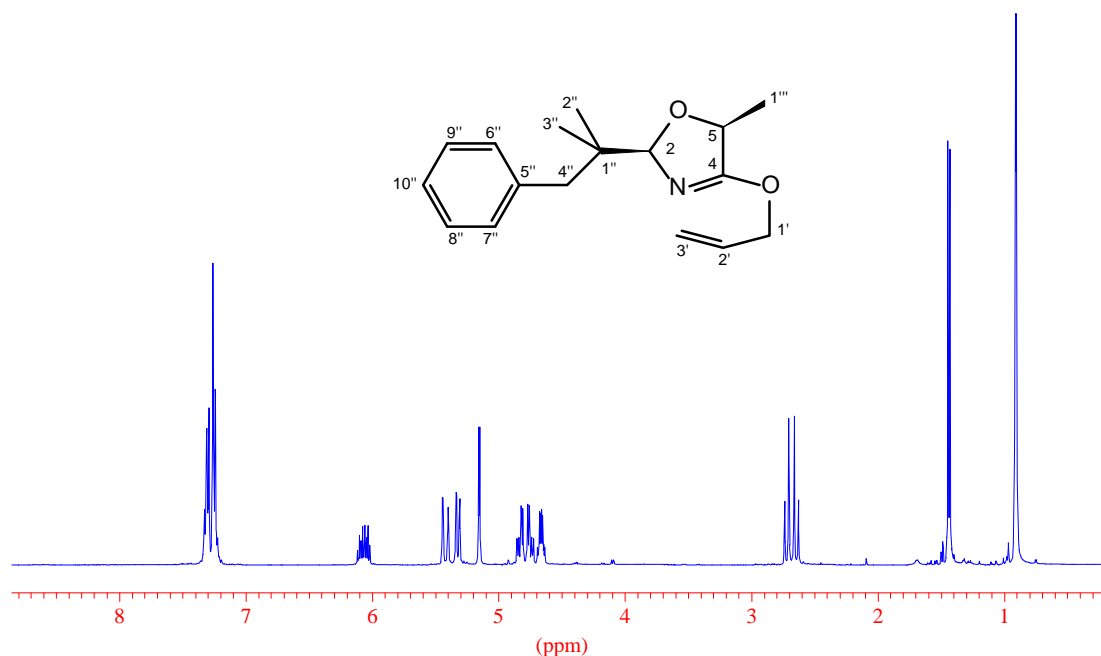
IR(Film): $\nu = 2970$ sh, 2950 s, 2920 m, 2860 m u. 2825 w $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1650 vs $\nu[\text{C=N, Imidat}]$; 1450 w; 1390w; 1375 w; 1360 w; 1340 w; 1235 s $\nu[\text{C-N}]$; 1150 w u. 1065 m $\nu[\text{C-O}]$; 970 m; 900 w; 810 w

MS (70 eV): m/z (%) = 253 (7) $[\text{M}^+]$, 238 (17) $[\text{M}^+ - \text{CH}_3^+]$, 196 (16) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+]$, 156 (45) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+]$, 114 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+ + \text{H}^+]$, 100 (34) $[\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}]$, 97 (23) $[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+]$, 58 (25) $[\text{C}_3\text{H}_6\text{O}^+]$, 55 (44), 41 (27) $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$

V-4.2.4 (2R,5S)-4-Allyloxy-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol (124a)

Nach AAV VI werden 0.93 g (4.0 mmol) (2R,5S)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((2R,5S)-81) in 2 ml abs. Dioxan, 1.11 g (4.8 mmol) Silber(I)oxid und eine Lösung von 0.6 ml (6.5 mmol) Allyliodid in 1 ml abs. Dioxan für 12 h zur Reaktion gebracht. Nach adsorptiver Filtration (12 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) erhält man 1.04 g (95 %) 124a als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33\text{-}7.22$ (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 6.12-6.02 (m, 1H, H-2'); 5.42 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3'*trans*); 5.32 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-3'*cis*); 5.15 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz, H-2); 4.86-4.63 (m, 2H, H-1'); 4.66 (dq, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-5); 2.74-2.68 (m, 2H, H-4''); 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-1'''); 0.91 u. 0.90 (s, 3H u. s, 3H, 2'' u. 3'')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.36$ (q, C-4); 138.82 (q, C-5''); 132.37 (C-2'); 130.90 u. 127.60 (C-6'' bis C-9''); 125.75 (C-10''); 118.15 (s, C-3'); 105.72 (C-2); 74.77 (C-5); 69.42 (s, C-1'); 43.88 (s, C-4''); 38.62 (q, C-1''); 21.90 u. 21.66 (C-2'' u. C-3''); 18.34 (C-1''')

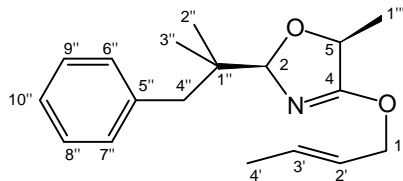
IR(Film): $\nu = 3080$ vw, 3060 vw u. 3020 w ν [CH, olefin. u. arom.], 2960 s, 2930 s u. 2860 s ν [CH, aliph.], 1660 vs ν [C=N, Imidat], 1490 w u. 1450 m δ [CH, aliphat.], 1395 m, 1380 m u. 1370 m δ [CH, aliphat.], 1335 m, 1300 s δ [CH, olefin.], 1255 s ν [C-N], 1100 s ν [C-O], 1050 s, 1005 s, 985 w, 965 s. 930 m, 785 w, 740 m u. 700 s δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 273 (3) [M^+], 264 (5) [M^+-9], 235 (22) [M^+-22], 181 (10) [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{H}_7^++\text{H}^+$], 140 (100) [$\text{M}^+-\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 91 (44) [C_7H_7^+], 68 (94), 41 (81) [C_3H_5^+]

V-4.2.5 (2R,5S)-4-Crotyloxy-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol (124b)

Nach AAV VI gibt man zu 0.93 g (4.0 mmol) (2R,5S)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((2R,5S)-81) in 5 ml abs. Dioxan 1.11 g (4.8 mmol) Silber(I)oxid und tropft 1.08 g (8.0 mmol) Crotylbromid (117b) in 1 ml Diethylether zu. Nach 12 h entfernt man Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Vakuum und unterzieht den Rückstand einer adsorptiven Filtration (10 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10). Man

erhält 0.93 g (81 %) eines farblosen Öls, das den α -Methylallylethers **125b** entsprechend dem Anteil an **118b** im eingesetzten Reagenz enthält.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) (s. Abb. III-35): $\delta = 7.30\text{--}7.19$ (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.88-5.67 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 5.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-2); 4.75-4.63 (m, 2H, H-1'); 4.62 (dq, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-5); 2.71-2.60 (m, 2H, H-4''); 1.78 (dq, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-4'); 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-1''); 0.88 u. 0.87 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.45$ (q, C-4); 138.91 (q, C-5''); 132.36, 125.53 u. 125.27 (C-2', C-3' u. C-10''); 130.89 u. 127.58 (C-6'' bis C-9''); 105.76 (C-2); 74.80 (C-5); 69.51 (s, C-1'); 43.86 (s, 4'); 38.64 (q, C-1''); 21.90 u. 21.66 (C-2'' u. C-3''); 18.32 (C-1'''); 17.78 (C-4')

IR(Film): $\nu = 3070$ vw, 3050 vw u. 3010 w $\nu[\text{CH}$, olefin. u. arom.], 2950 s, 2910 s u. 2850 s $\nu[\text{CH}$, aliph.], 1655 vs $\nu[\text{C}=\text{N}$, Imidat], 1600 vw, 1490 w u. 1445 m $\delta[\text{CH}$, aliph.], 1395 m, 1375 m u. 1365 m $\delta[\text{CH}$, aliph.], 1335 m, 1295 s $\delta[\text{CH}$, olefin.], 1255 m $\nu[\text{C}-\text{N}]$, 1240 m, 1180 vw, 1100 s $\nu[\text{C}-\text{O}]$, 1045 m, 1000 m, 960 m, 940 w, 900 w, 770 w, 735 m u. 695 s $\delta[\text{CH}$, arom.]

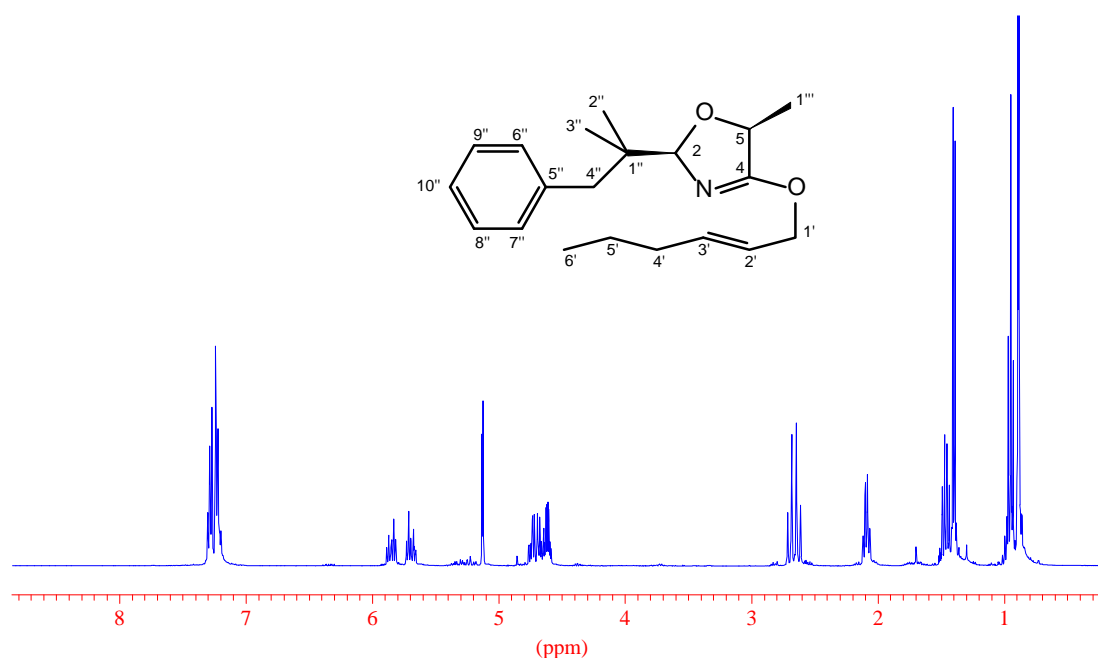
MS (70 eV): m/z (%) = 287 (8) $[\text{M}^+]$, 232 (7) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7^+]$, 195 (17) $[\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_8^+]$, 154 (77) $[\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+]$, 141 (12), 133 (48) $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+]$, 117 (21), 100 (100) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_2^+]$, 91 (72) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$, 73 (45) $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}^+]$, 55(63) $[\text{C}_4\text{H}_7^+]$, 45 (50)

V-4.2.6 (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-4-(2-*trans*-Hexenyloxy)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol (**124c**)

Zu 0.70 g (2.2 mmol) (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((2*R*,5*S*)-**81**) in 15 ml abs. Dioxan werden nach AAV VI 0.83 g (3.6 mmol) Silber(I)oxid zugegeben und dann 0.73 g (4.4 mmol) *trans*-Hexenylbromid **117c** in 1.3 ml abs. Dioxan zugegeben. Nach 12 h wird das Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Vakuum entfernt und der Rückstand einer Säulenfiltration (12 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) unterzogen. Man erhält 0.60 g (86 %) des Produkts **124c** als farbloses Öl, das entsprechend dem Anteil an **118c** im eingesetzten Reagenz das Nebenprodukt **125c** enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.31\text{--}7.20$ (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.85 (dt, $J = 15.8$ Hz, $J = 7.12$ Hz, 1H, H-2'); 5.69 (dtt, $J = 15.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.52$ Hz, 1H, H-3'); 5.13 (d,

$J = 3.6$ Hz, 1H, H-2); 4.67-4.64 (m, 2H, H-1'); 4.61 (dq, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-5); 2.72-2.60 (m, 2H, H-4''); 2.09 (d ψ q, $J = 7.12$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 2H, H-4'); 1.47 (ψ sextett, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-5'); 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-1'''); 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6'); 0.88 u. 0.87 (s, 3H u. s, 3H, 2'' u. 3'')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.43$ (q, C-4); 138.85 (q, C-5''); 136.37 (C-3'); 130.89 u. 127.57 (C-6'' bis C-9''); 125.72 (C-10''); 124.10 (C-2'); 105.75 (C-2); 74.79 (C-5); 69.56 (s, C-1'); 43.90 (s, 4''); 38.62 (q, C-1''); 34.34 (s, C-4'); 22.07 (s, C-5'); 21.90 u. 21.66 (C-2'' u. C-3''); 18.34 (C-1'''); 13.59 (C-6')

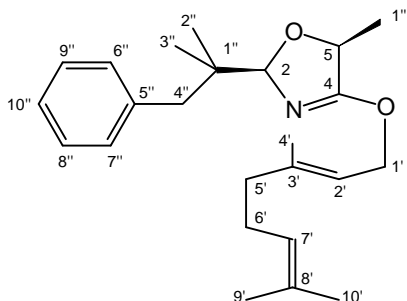
IR(Film): $\nu = 3080$ w, 3050 w u. 3020 w ν [CH, olefin. u. arom.], 2950 s, 2920 s u. 2860 s ν [CH, aliph.], 1655 vs ν [C=N, Imidat], 1600 vw, 1490 w u. 1445 m δ [CH, aliph.], 1400 m, 1375 w u. 1365 w δ [CH, aliph.], 1335 m, 1290 s δ [CH, olefin.], 1255 m ν [C-N], 1180 w, 1095 s ν [C-O], 1045 m, 995 m, 960 m, 935 m, 890 vw, 770 vw, 735 m u. 695 m δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 315 (9) [M^+], 232 (10) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}^+$], 223 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_8^+$], 182 (65) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 133 (48) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 117 (21) [C_9H_9^+], 100 (100) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_2^+$], 91 (70) [C_7H_7^+], 83 (60), [C_6H_4^+], 73 (26) [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}^+$], 55 (62) [C_4H_7^+], 45 (40), 41 (54) [C_3H_5^+]

V-4.2.7 (2R,5S)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-4-geranyloxy-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol (124e)

Nach AAV VI werden zu 0.82 g (3.5 mmol) (2R,5S)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((2R,5S)-81) in 5 ml abs. Dioxan 0.89 g (3.9 mmol) Silber(I)oxid zugegeben und dann 0.84 g (3.9 mmol) *trans*-1-Brom-3,7-dimethyl-2,6-octadien (Geranyl-bromid) (117e) in 1.3 ml abs. Dioxan zugetropft. Nach 48 h wird das Lösungsmittel und über-

schüssiges Reagenz im Vakuum entfernt und der Rückstand einer adsorptiven Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 80/20) unterzogen. Man erhält 0.71 g (55 %) eines gelben Öls, das nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 98/2) 0.35 g (27 %) des noch gering verunreinigten Produkts **124e** als farbloses Öl liefert. Bei dem Versuch einer weiteren Aufreinigung mittels präparativer HPLC kam es zu Zersetzung.



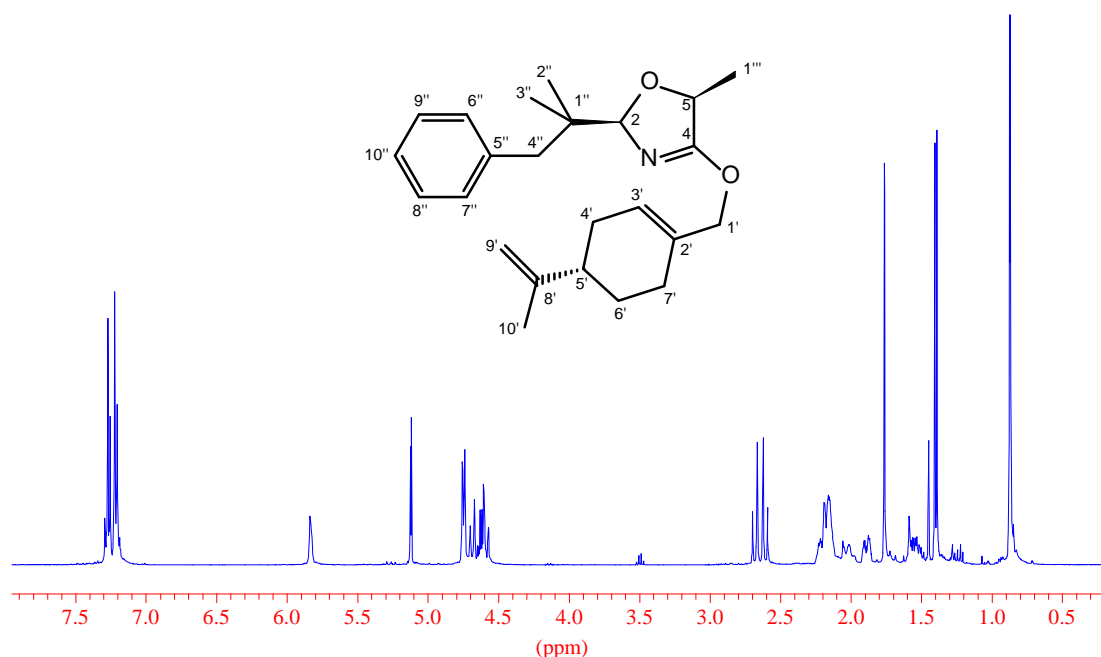
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36-7.24 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.54 (dt, J = 7.1 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, H-2'); 5.20 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-2); 5.18 (m, 1H, H-7'); 4.89-4.80 (m, 2H, H-1'); 4.67 (dq, J = 6.6 Hz, J = 3.1 Hz, 1H, H-5); 2.80-2.68 (m, 2H, H-4''); 2.20 (m, 4H, H-5' u. H-6'); 1.84 (s, 3H, H-4'); 1.78 (s, 3H, H-10'); 1.69 (s, 3H, H-9'); 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-1'''); 0.98 u. 0.96 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.46 (q, C-4); 141.96 (C-3'); 138.74 (C-5''); 131.52 (C-8'); 130.78 u. 127.45 (C-6'' bis C-9''); 125.63 (C-10''); 123.72 (C-7'); 118.67 (C-2'); 105.58 (C-2); 74.69 (C-5); 65.57 (s, C-1'); 43.87 (s, 4''); 39.47 (s, C-5'); 38.53 (q, C-1''); 26.25 (s, C-6'); 25.54 (C-10'); 21.84 u. 21.61 (C-2'' u. C-3''); 18.29 (C-1'''); 17.54 (C-9'); 16.49 (C-4')

V-4.2.8 (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-perillyloxy-2,5-dihydro-oxazol (**124g**)

Zu 233 mg (1.0 mmol) (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((**2R,5S**)-**81**) in 2 ml abs. Dioxan werden nach AAV VI 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)oxid zugegeben und danach 258 mg (1.2 mmol) (*S*)-1-Brommethyl-4-isopropenylcyclohexan (Perillylbromid) (**117g**) in 0.5 ml abs. Dioxan zugetropft. Nach 4 d werden Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Vakuum entfernt. Die Silbersalze werden über adsorptive Filtration abgetrennt und man erhält 327 mg (89 %) des Rohprodukts, aus dem nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 92/8) 146 mg (40 %) **124g** als farbloses Öl erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31-7.18 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.84 (m, 1H, H-3'); 5.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-2); 4.78 (m, 2H, H-9'); 4.72-4.67 (m, 1H, H-1'_A-Teil); 4.63 (dq, J = 6.6 Hz, J = 3.6 Hz, 1H, H-5); 4.62-4.57 (m, 1H, H-1'_B-Teil); 2.72-2.60 (m, 2H, H-4''); 2.25-1.88 u. 1.77-1.49 (m u. m, 7H, H-4', H-5', H-6' u. H-7'); 1.78 (s, 3H, H-10'); 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-1'''); 0.89 u. 0.88 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.63 (q, C-4); 149.57 (q, C-8'); 138.86 (q, C-5''); 132.80 (q, C-2'); 130.91 u. 127.60 (C-6'' bis C-9''); 125.84 u. 125.74 (C-3' u. C-10''); 108.79 (s, C-9'); 105.85 (C-2); 74.81 (C-5); 72.84 (s, C-1'); 43.83 (s, 4''); 40.92 (C-5'); 38.65 (q, C-1''); 30.52 (s, C-4'); 27.38 u. 26.33 (s u. s, C-6' u. C-7'); 21.90 u. 21.67 (C-2'' u. C-3''); 20.72 (C-10'); 18.41 (C-1''')

IR(Film): ν = 3080 w, 3060 w u. 3020 w ν [CH, olefin. u. arom.], 2960 s, 2920 s u. 2860 s ν [CH, aliph.], 1655 vs ν [C=N, Imidat], 1600 w, 1490 w u. 1445 m δ [CH, aliph.], 1400 m, 1380 m u. 1370 m δ [CH, aliph.], 1335 m, 1295 s δ [CH, olefin.], 1255 m ν [C-N], 1100 m ν [C-O], 1050 m, 1000 m, 950 w, 920 w, 910 w, 885 m, 785 vw, 755 m u. 695 m δ [CH, arom.]

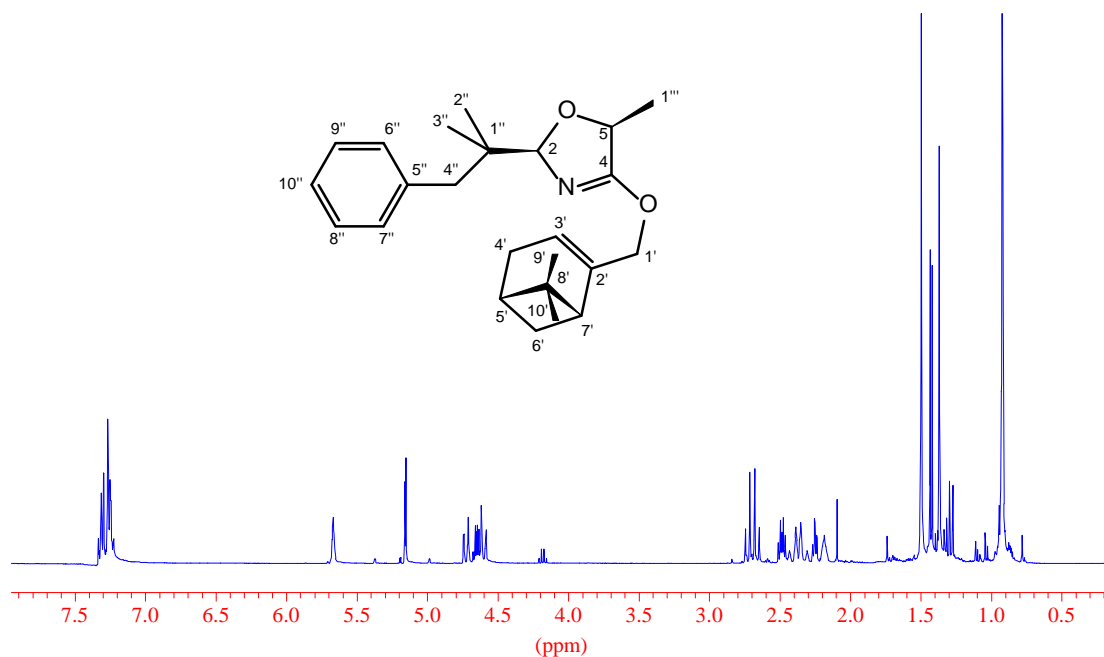
MS (70 eV): m/z (%) = 367 (1) [M⁺], 326 (1) [M⁺-C₃H₅⁺], 234 (15) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺], 216 (6) [M⁺-C₁₀H₁₅O⁺], 135 (43) [C₁₀H₁₅⁺], 133 (25) [C₁₀H₁₃⁺], 132 (25), 107 (18), 100 (81) [C₄H₆NO₂⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 73 (26) [C₄H₉O⁺]

V-4.2.9 (2R,5R)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-myrtenyloxy-2,5-dihydro-oxazol (124h)

Nach AAV VI gibt man zu 467 mg (2.0 mmol) (2R,5S)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((2R,5S)-81) in 2 ml abs. Dioxan 556 mg (2.4 mmol) Silber(I)oxid und tropft anschließend 473 mg (2.2 mmol) (1R)-2-Brommethyl-6,6-dimethyl-bicyclo[3.1.1]-hept-2-en (Myrtenylbromid) in 0.5 ml abs. Dioxan zu. Nach 24 h entfernt man Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Vakuum und unterzieht den Rückstand einer Säulenfiltration (20 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10). Man erhält 200 mg (27 %) des

Produkts **124h** als leicht gelbliches Öl, das für weitere Umsetzung eine ausreichende Reinheit aufweist.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33\text{--}7.16$ (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.67 (m, 1H, H-3'); 5.16 (d, $^4J_{2,5} = 3.3$ Hz, 1H, H-2); 4.75-4.57 (m, 3H, H-5 u. H-1'); 2.75-2.65 (m, 2H, H-4''); 2.50-2.19 (m, 6H, H-4', H-5', H-6' u. H-7'); 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-1'''); 1.37 u. 0.93 (s u. s, br, 3H u. 9 H, H-9', H-10', H-2'' u. H-3'')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.64$ (q, C-4); 143.19 u. 138.81 (q u. q, C-2' u. C-5''); 130.85 u. 127.54 (C-6'' bis C-9''); 125.69 (C-10''); 121.26 (C-3'); 105.74 (C-2); 74.76 (C-5); 71.36 (s, C-1'); 43.84 (s, 4''); 43.68 u. 40.80 (C-5' u. C-7'); 38.58 u. 30.01 (q u. q, C-8' u. C-1''); 31.46 u. 31.27 (s u. s, C-4' u. C-6'); 26.15, 21.89, 21.68 u. 21.09 (C-9', C-10', C-2'' u. C-3''); 18.31 (C-1''')

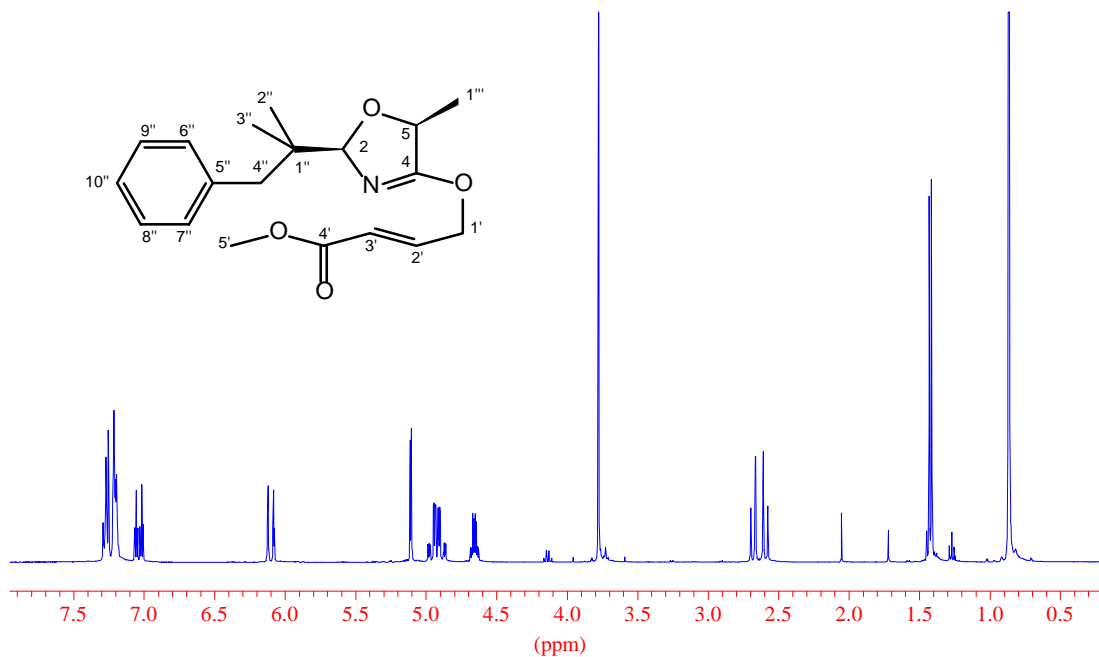
IR(Film): $\nu = 3090$ vw, 3060 vw u. 3030 w ν [CH, olefin. u. arom.], 2960 sh, 2920 vs u. 2870 s ν [CH, aliph.], 2360 vw, 1660 vs ν [C=N, Imidat], 1500 w u. 1450 m δ [CH, aliph.], 1405 m, 1385 m u. 1370 m δ [CH, aliph.], 1340 m, 1300 s δ [CH, olefin.], 1260 m ν [C-N], 1105 s ν [C-O], 1055 m, 1025 w, 1000 m, 950 m, 800 vw, 770 vw, 740 w u. 700 m δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 367 (8) [M^+], 234 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 135 (25), 119 (24), 100 (47) [$\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_2^+$], 93 (57), 91 (100) [C_7H_7^+], 79 (52), 69 (43), 57 (39), 55 (43) [C_4H_7^+], 43 (52) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}^+$], 41 (62) [C_3H_5^+]

V-4.2.10 (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-(3'-methyloxycarbonyl-2'-propen-1'-yloxy)-2,5-dihydro-oxazol (124k)

Entsprechend AAV VI werden 466 mg (2.0 mmol) (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon ((2*R*,5*S*)-**81**) in 5 ml abs. Dioxan mit 556 mg (2.4 mmol) Silber(I)-oxid und 0.26 ml (2.2 mmol) *trans*-4-Brom-2-butensäuremethylester **117k** versetzt und 18 h unter inerten Bedingungen gerührt. Dann werden Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz bei 70 °C im Hochvakuum entfernt, der Rückstand wird adsorptiv filtriert (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) und nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 404 mg (61 %) des analysenreinen Produktes **124k** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.29-7.19 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 7.03 (dt, ³J_{2',3'} = 15.8 Hz, ³J_{1',2'} = 4.6 Hz, 1H, H-2'); 6.10 (dt, ³J_{2',3'} = 15.3 Hz, ⁴J_{1',3'} = 2.0 Hz, 1H, H-3'); 5.11 (d, ⁴J_{2,5} = 3.5 Hz, 1H, H-2); 4.92 (ddq, ²J_{1',1''} = 15.8 Hz, ³J_{1',2'} = 4.6 Hz, ⁴J_{1',3'} = 2.0 Hz, 2H, H-1'); 4.65 (dq, ³J_{5,1'''} = 6.6 Hz, ⁴J_{2,5} = 3.6 Hz, 1H, H-5); 3.78 (s, 3H, H-5'); 2.70-2.58 (m, 2H, H-4''); 1.42 (d, ³J_{5,1'''} = 6.6 Hz, 3H, H-1'''); 0.87 u. 0.86 (s, 3H u. s, 3H, 2'' u. 3'')



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 169.02 u. 166.23 (q u. q, C-4 u. C-4'); 141.49 (C-2''); 138.62 (q, C-5''); 130.84 u. 127.58 (C-6'' bis C-9''); 125.76 (C-10''); 121.80 (C-3'); 105.54 (C-2); 74.65 (C-5); 66.83 (s, C-1'); 51.64 (C-5'); 43.86 (s, C-4''); 38.55 (q, C-1''); 21.85 u. 21.61 (C-2'' u. C-3''); 18.28 (C-1''')

IR(Film): ν = 3100 w, 3050 w u. 3000 m ν[CH, olefin. u. arom.]; 2980 m, 2950 m, 2920 s u. 2870 m ν[CH, aliph.]; 1760 s ν[C=O, Ester]; 1670 s ν[C=N, Imidat]; 1610 vw; 1500 w, 1475 m, 1460 m u. 1445 m δ[CH, aliph.]; 1420 m u. 1370 w δ[CH, aliph.], 1315 m u.

1305 s δ [CH, olefin.]; 1270 s u. 1255 m ν [C-N]; 1200 s; 1180 s; 1110 s ν [C-O]; 1080 s; 1065 m; 1045 m; 1005 s; 935 m; 850 w; 790 w; 750 s u. 710 s δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 331 (5) $[M^+]$, 300 (2) $[M^+-CH_3O^+]$, 239 (4) $[M^+-C_7H_8^+]$, 198 (77) $[M^+-C_{10}H_{13}^+]$, 181 (10) $[M^+-C_7H_8^+-C_2H_3O_2^+]$, 99 (100) $[C_5H_7O_2^+]$, 91 (39) $[C_7H_7^+]$, 43 (56) $[C_2H_5N^+]$

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +22.7$ (c = 5.0, CH_2Cl_2)

EA: $C_{19}H_{25}NO_4$ (331.41)

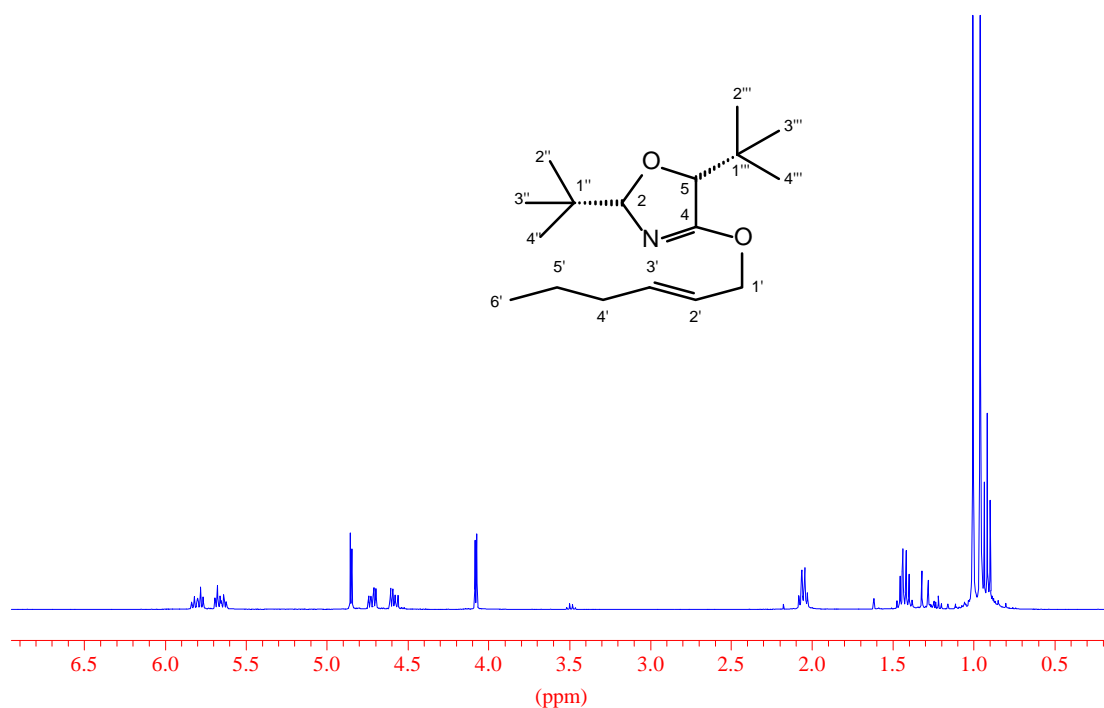
ber.: C = 68.86 H = 7.60 N = 4.23

gef.: C = 68.60 H = 7.55 N = 4.24

Schmp.: 84 °C

V-4.2.11 2,5-Di-*tert*-butyl-4-*trans*-2-hexenyloxy-2,5-dihydro-oxazol (126c)

Nach AAV VI setzt man 200 mg (1.0 mmol) 2,5-Di-*tert*-butyl-4-oxazolidinon ((**2S,5R**)-**83**) in 4 ml abs. Dioxan mit 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)oxid und 196 mg (1.2 mmol) *trans*-2-Hexenylbromid (**117c**) in 0.5 ml abs. Dioxan für 4 Tage um. Nach Aufarbeitung unter Verwendung von 5 g Kieselgel und 150 ml Cyclohexan/Ethylacetat (95/5) wurden 264 mg (94 %) eines Rohprodukts erhalten, das Spuren der α -Propylallylverbindung **127c** enthielt, aus dem aber nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) 116 mg (41 %) des Produkts **126c** erhalten wurden.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.88$ - 5.51 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 4.85 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2); 4.75-4.55 (m, 2H, H-1'); 4.08 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-5); 2.05 (ψ q, $J = 7.12$ Hz, 2H, H-4'); 1.43 (ψ sextett, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-5'); 1.01 u. 0.95 (s, 9H u. s, 9H, H-2'' - H-4'' u. H-2''' - H-4'''); 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, 6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 169.41$ (q, C-4); 135.91 (C-3'); 124.33 (C-2'); 104.20 (C-2); 86.19 (C-5); 69.27 (s, C-1'); 35.05 u. 33.68 (q u. q, C-1'' u. C-1'''); 34.34 (s, C-4'); 26.06 u. 25.22 (C-2'' - C-4'' u. C-2''' - C-4'''); 22.12 (s, C-5'); 13.55 (C-6')

IR(Film): $\nu = 3020$ sh $\nu[\text{CH}$, olefin.], 2940 vs, 2920 sh, 2900 sh, 2860 s u. 2830 m $\nu[\text{CH}$, aliph.], 1650 vs $\nu[\text{C}=\text{N}$, Imidat], 1475 m; 1455 m; 1395 m; 1365 w; 1335 w; 1335 m; 1290 s $\delta[\text{CH}$, olefin.]; 1250 m $\nu[\text{C}-\text{N}]$, 1200 m; 1110 m $\nu[\text{C}-\text{O}]$; 1060 m; 1040 m; 970 m; 930 m; 900 w; 880 w; 770 w

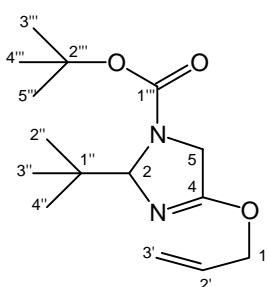
MS (70 eV): m/z (%) = 281 (1) [M^+], 227 (50) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$], 142 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 97 (94) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$], 86 (100) [$\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$], 69 (23) [$\text{C}_3\text{H}_2\text{NO}^+$], 57 (59) [C_4H_9^+], 41 (54) [C_3H_5^+]

V-5 Synthese von 4-Allyloxy-2,5-dihydro-imidazolen

V-5.1 Umsetzungen der monocyclischen 4-Imidazolidinone

V-5.1.1 4-Allyloxy-1-*N-tert*-butoxycarbonyl-2 *tert*-butyl-2,5-dihydro-imidazol (130a)

Nach AAV V werden 242 mg (1.0 mmol) 1-*N-tert*-Butoxycarbonyl-2-butyl-4-imidazolidinon (**95**) und 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)-oxid vermischt und tropfenweise mit 0.46 ml (5 mmol) Allyliodid versetzt. Nach 18 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und die Silbersalze durch adsorptive Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan /Ethylacetat 90/10) entfernt. Man erhält nach Abdestillieren des Lösungsmittels 250 mg (89 %) des Produkts **130a** als farbloses Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): $\delta = 6.05$ - 5.95 (m, 1H, H-2'); 5.36 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-3' *trans* zu H-2'); 5.24 (dd, $J = 10.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3' *cis* zu H-2'); 5.11 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-2), 4.79-4.62 (m, 2H, H-1'); 4.19 (d, $^2J = 15.8$ Hz, 1H, H-5 *trans* zu H-2), 3.85 (dd, $^2J = 15.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-5 *cis* zu H-2), 1.42 (s, 9H, H- 3''' bis H-5'''), 0.84 (s, 9H, H-2'' bis H-4'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 165.87 (q, C-4); 154.37 (q, br, C-1'''); 132.50 (C-2'); 118.14 (s, C-3'); 89.37 (br, C-2), 79.50 (q, C-2'''), 68.33 (s, C-1'); 50.44 (s, C-5), 37.63 (q, C-1''), 27.87 u. 25.37 (C-2'' bis C-4'' u. C-3''' bis C-5''')

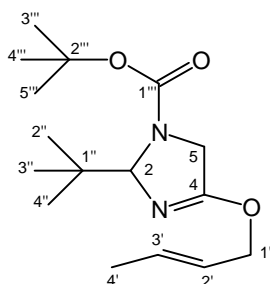
IR(Film): ν = 2980 s, 2940 m u. 2880 m ν [CH, aliph.], 1810 vw; 1760 vw; 1710 vs ν [C=O, Caramat]; 1670 vs ν [C=O, Imidoester]; 1485 m, 1465 m, 1375 vs u. 1345 s δ [CH]; 1300 m, 1260 m; 1165 s; 1105 m; 1090 m; 990 m; 950 m; 935 m; 880 w; 860 w; 780 w

MS (70 eV): m/z (%) = 225 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$], 209 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 185 (1) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8 - \text{C}_3\text{H}_5^+$], 129 (4) [$\text{M}^+ - 153$], 125 (14) [$\text{M}^+ - 157$], 97 (7), 85 (5), 68 (5), 57 (100) [C_4H_9^+], 41 (60) [C_3H_5^+]

EA: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (242.32)	ber.	C = 63.80	H = 9.28	N = 9.92
	gef.	C = 62.82	H = 9.08	N = 9.48

V-5.1.2 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-crotyloxy-2,5-dihydro-imidazol (130b)

Nach AAV V werden 484 mg (2.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-butyl-4-imidazolidinon (**95**) und 556 mg (2.4 mmol) Silber(I)-oxid tropfenweise mit 1.02 ml (10 mmol) *trans*-Crotylbromid **117b** versetzt. Nach 12 h entfernt man das überschüssige Crotylbromid im Vakuum und die Silbersalze durch adsorptive Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleiben 581 mg (98 %) eines farblosen Öls zurück, das neben dem Produkt **130b** noch etwa 15 % des α -Methylallylethers **134b** enthält.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ = 5.87-5.77 (m, 1H, H-3'); 5.70-5.62 (m, 1H, H-2'); 5.10 (d, $^4J_{2,5} = 3.0$ Hz, 1H, H-2); 4.69-4.55 (m, 2H, H-1'); 4.16 (d, $^2J_{5,5} = 15.8$ Hz, 1H, H-5 $_{trans}$ zu H-2); 3.80 (dd, $^2J_{5,5} = 15.8$ Hz, $^4J_{2,5} = 2.0$ Hz, 1H, H-5 $_{cis}$ zu H-2); 1.68 (m, 3H, H-4'); 1.41 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 0.84 (s, 9H, H-2'' - H-4'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ = 165.85 (q, C-4); 154.34 (q, br, C-1'''); 130.99 (C-3'); 125.22 (C-2'); 89.40 (br, C-2); 79.43 (q, br, C-2'''); 68.26 (s, C-1'); 50.48 (s, br, C-5); 37.61 (q, C-1''); 27.82 u. 25.34 (C-2'' - 4'' u. C-3''' - C-5'''); 17.36 (H-4')

IR(Film): ν = 3000 sh ν [CH, olefin.]; 2960 s, 2950 sh u. 2870 m ν [CH, aliph.]; 1705 vs ν [C=O, Caramat]; 1660 vs ν [C=O, Imidoester]; 1480 m, 1455 m, 1365 vs u. 1340 vs δ [CH]; 1295 m, 1245 m; 1160 s ν [C-O]; 1100 m; 960 m; 945 sh; 920 m; 875 w; 855 w; 805 w; 775 w

MS (70 eV): m/z (%) = 239 (2) [$M^+ - C_4H_9^+$], 183 (11) [$M^+ - C_4H_9^+ - C_4H_8$], 139 (5) [$M^+ - C_4H_9^+ - C_4H_9^+ - C_2H_5N^+$], 129 (13) [$M^+ - C_5H_9^+ - C_4H_8$], 85 (26), 57 (100) [$C_4H_9^+$], 41 (60) [$C_3H_5^+$]

EA: $C_{16}H_{28}N_2O_3$ (296.41)

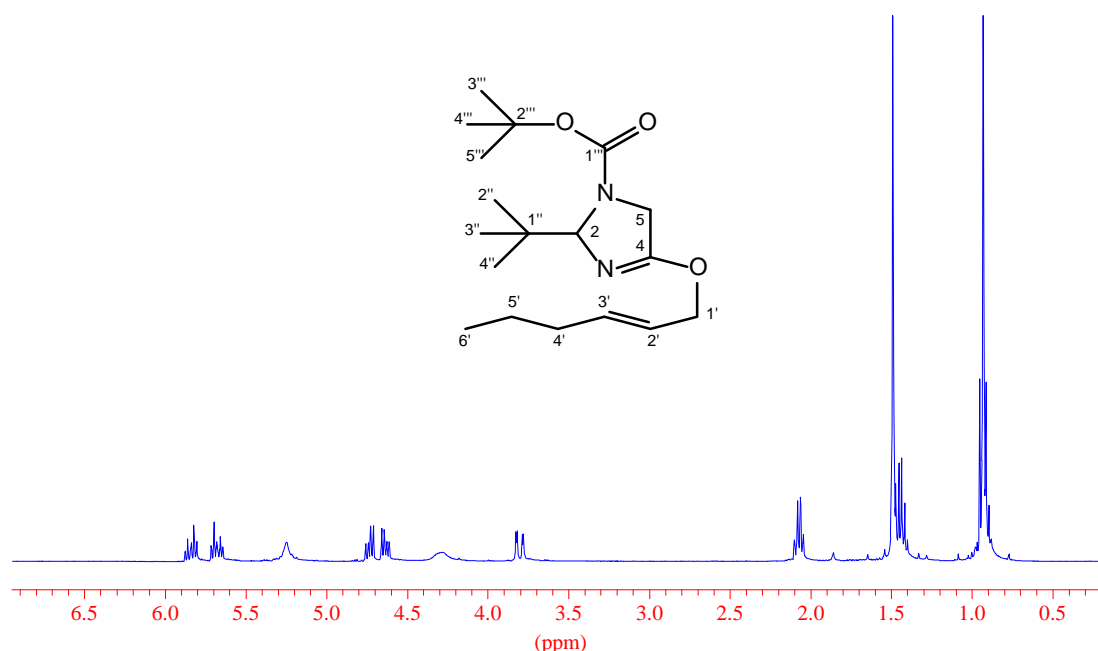
ber. C = 64.85 H = 9.52 N = 9.45

gef. C = 64.57 H = 9.33 N = 9.08

V-5.1.3 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-(2-*trans*-hexenyloxy)-2,5-dihydroimidazol (130c)

Nach AAV VI setzt man 242 mg (1.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-imidazolidinon (**95**) und 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)-oxid in 2 ml abs. Dioxan mit 324 mg (2.0 mmol) 1-Brom-2-*t*-Hexen um. Nach 18 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und die Silbersalze durch adsorptive Filtration (8 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) abgetrennt. Man erhält 288 mg (89 %) des Produkts **130c** als farbloses Öl.

1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.88-5.80 (m, 1H, H-3'); 5.72-5.63 (m, 1H, H-2'); 5.30 (m, 1H, H-2); 4.76-4.60 (m, 2H, H-1'); 4.30 (s, br, 1H, H-5_{trans} zu H-2); 3.80 (dd, $^2J_{5,5} = 15.8$ Hz, $^4J_{2,5} = 3.3$ Hz, 1H, H-5_{cis} zu H-2); 2.08 (ψ q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4'); 1.49 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 1.45 (ψ sextett, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5'); 0.95 (s, 9H, H-2'' - H-4''); 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-6')



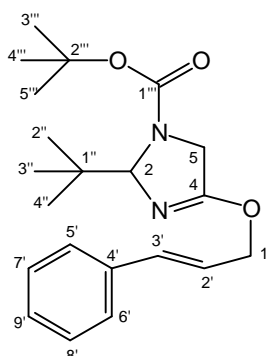
^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.51 (q, br, C-4); 155.18 (q, br, C-1'''); 136.73 (C-3'); 123.92 (C-2'); 90.25 (C-2); 80.22 (q, br, C-2'''); 69.03 (s, C-1'); 51.02 (s, br, C-5); 38.21 (q,

C-1''); 34.31 (s, C-4'); 28.32 u. 25.61 (C-2'' - C-4'' u. C-3''' - C-5'''); 22.00 (s, C-5'); 13.58 (C-4')

IR(Film): ν = 2940 s, 2910 m u. 2870 m ν [CH, aliph.]; 1700 vs ν [C=O, Carbatat]; 1655 vs ν [C=O, Imidoester]; 1470 m, 1450 m, 1400 sh, 1380 sh, 1360 vs u. 1335 vs δ [CH]; 1285 m; 1250 m; 1150 s ν [C-O]; 1090 m; 1075 m; 955 m; 930 m; 920 m; 870 w; 850 w; 800 vw; 750 w; 740 w

V-5.1.4 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-cinnamyloxy-2,5-dihydro-imidazol (130d)

Nach AAV VI versetzt man 242 mg (1.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-butyl-4-imidazolidinon (**95**) und 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)-oxid in 2.5 ml abs. Dioxan mit 236 mg (1.2 mmol) Cinnamylbromid (**117d**) in 0.5 ml abs. Dioxan. Nach 24 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und die Silbersalze durch adsorptive Filtration (6 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) abgetrennt. Man erhält 330 mg (92 %) eines Rohprodukts, das durch Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 80 /20) 140 mg (39 %) des leicht verunreinigten Produkts **130d** als farbloses Öl liefert.



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ = 7.46-7.27 (m, 5H, H-5' bis H-9'); 6.74 (d, J = 15.8 Hz, 1H, H-3'); 6.45 (dt, J = 6.1 Hz, J = 16.3 Hz, 1H, H-2'); 5.15 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-2); 4.94-4.80 (m, 2H, H-1'); 4.22 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-5_{1H}); 3.87 (dd, J = 15.3 Hz, J = 2.5 Hz, 1H, H-5_{1H}); 1.41 (s, 9H, H-3''' bis H-5'''); 0.84 (s, 9H, H-2'' bis H-4'')

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ = 165.89 (q, C-4); 154.35 (q, br, C-1'''); 135.91 (q, C-4'); 133.54 (C-3'); 128.55 u. 126.35 (C-5' bis C-8'); 127.89 (C-9'); 123.47 (C-2'); 89.43 (C-2); 79.47 (q, C-2'''); 68.22 (s, C-1'); 50.52 (s, C-5); 37.64 (q, C-1''); 27.83 u. 25.36 (C-2'' bis C-4'' u. C-3''' bis C-5''')

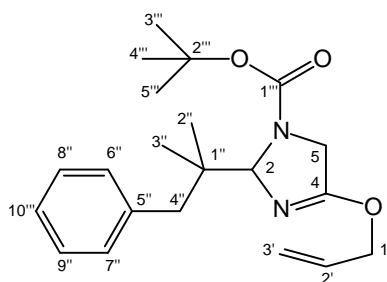
IR(Film): ν = 3080 w, 3060 w u. 3020 w ν [CH, arom. u. olefin.]; 2960 s, 2920 s, 2900 sh u. 2860 m ν [CH, aliph.]; 1700 vs ν [C=O, Carbatat]; 1650 vs ν [C=O, Imidoester]; 1600 w; 1575 w; 1490 w; 1475 m; 1450 m; 1385 sh; 1350 vs; 1340 vs; 1290 m; 1260 s; 1150 s

ν [C-O]; 1195 m; 1070 sh; 1030 w; 960 m; 940 m; 930 m; 875 w; 850 w; 805 w; 765 m; 745 m; 735 m; 695 m δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 358 (1) $[M^+]$, 301 (4) $[M^+-C_4H_9^+]$, 245 (25) $[M^+-113]$, 201 (6) $[M^+-C_4H_8-C_5H_9O_2^+]$, 129 (22) $[M^+-229]$, 117 (83) $[C_9H_9^+]$, 91 (21) $[C_7H_7^+]$, 85 (36), 77 (4) $[C_6H_5^+]$, 57 (100) $[C_4H_9^+]$, 41 (60) $[C_3H_5^+]$

V-5.1.5 4-Allyloxy-1-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-2,5-dihydroimidazol (131a)

Nach AAV VI setzt man 318 mg (1.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**96**) und 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)-oxid in 2 ml abs. Dioxan mit 0.92 ml (10 mmol) Allyliodid um. Nach 12 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und sie Silbersalze durch adsorptive Filtration (7 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 1/1) entfernt. Man erhält 354 mg (99 %) eines farblosen Öls.



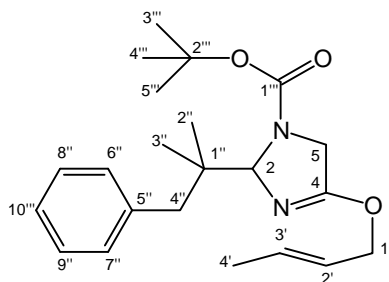
1H -NMR (Aceton- d_6 , 400 MHz): δ = 7.27-7.19 (m, 5H, 6'' bis 10''); 6.12-6.05 (m, 1H, H-2'); 5.45-5.27 (m, 3H, H-3' u. H-2); 4.92-4.75 (m, 2 H, H-1'); 4.32 (d, 1H, 2J = 15.8 Hz, H-5 *trans* zu H-2); 3.88 (d, br, 1H, 2J = 15.8 Hz, H-5 *cis* zu H-2); 2.78-2.57 (m, 2H, H-4''); 1.43 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 0.87 u. 0.79 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 100 MHz): δ = 167.92 (q, br, C-4); 156.54 (q, C-1'''); 140.43 (q, C-5''); 134.44 (C-2'); 132.37 u. 129.11 (C-6'' bis C-9''); 127.34 (C-10''); 119.18 (s, C-3'); 90.82 (C-2); 81.16 (q, C-2'''); 70.34 (s, C-1'); 52.57 (s, C-5); 45.76 (s, C-4''); 43.19 (q, C-1''); 29.13 (C-3''' - C-5'''); 24.18 u. 23.07 (C-2'' u. C-3'')

MS (70 eV): m/z (%) = 285 (2) $[M^+-C_4H_9O^+]$, 225 (22) $[M^+-C_{10}H_{13}]$, 169 (86) $[M^+-C_{10}H_{13}^+-C_4H_8^+]$, 125 (41) $[M^+-C_5H_9O_2^+-C_7H_7^+-C_3H_5^+]$, 97 (8) $[C_{10}H_{13}]$, 91 (35) $[C_7H_7^+]$, 68 (6), 65 (5), 57 (100) $[C_4H_9^+]$, 41 (62) $[C_3H_5^+]$

V-5.1.6 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-4-crotyloxy-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-2,5-dihydro-imidazol (131b)

Zu 0.95 g (3.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**96**) und 0.83 mg (3.6 mmol) Silber(I)-oxid in 25 ml abs. Dioxan werden entsprechend AAV VI tropfenweise 0.6 ml (6 mmol) *trans*-Crotylbromid (**117b**) zugegeben. Nach 12 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und die Silbersalze durch adsorptive Filtration (10 g Kieselgel, 250 ml Cyclohexan /Ethylacetat 90/10) entfernt. Man erhält 1109 mg (99 %) eines farblosen Öls, das neben dem Produkt **131b** auch den entsprechenden α -Methylallylether als Verunreinigung enthält.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31-7.21 (m, 5H, 6'' bis 10''); 5.97-5.70 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 5.37 (m, 1H, H-2); 4.83-4.67 (m, 2 H, H-1'); 4.35 (m, 1H, H-5_{1H}); 3.87 (dd, 1H, ²J = 15.3 Hz, ⁴J = 3.3 Hz, H-5_{1H}); 2.78-2.57 (m, 2H, H-4''); 1.80 (d, br 3H, ³J_{3',4'} = 6.6 Hz, H-4'); 1.48 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 0.91 u. 0.83 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.00 (q, br, C-4); 155.28 (q, C-1'''); 138.71 (q, C-5''); 131.80 (C-3'); 130.81 u. 127.54 (C-6'' bis C-9''); 125.74 (C-10''); 125.15 (C-2'); 89.69 (C-2); 80.33 (q, br, C-2'''); 69.00 (s, C-1'); 51.25 (s, br, C-5); 44.21 (s, C-4''); 41.89 (q, C-1''); 28.24 (C-3''' - C-5'''); 22.71 u. 21.82 (C-2'' u. C-3'')

IR(Film): ν = 3090 w, 3060 w u. 3030 m ν [CH, arom.]; 2970 s, 2930 s und 2870 m ν [CH, aliph.]; 1740 sh u. 1700 s ν [C=O, Carbamat]; 1660 vs ν [C=O, Imidoester]; 1495 w, 1455 m, 1400 sh, 1365 s, 1345 s u. 1295 m δ [CH, aliph.]; 1250 m ν [CO]; 1155 s; 1100 m; 1080 sh; 960 m; 930 m δ [CH, olefin.]; 735 m; 770 m u. 700 m δ [CH, arom.];

MS (70 eV): m/z (%) = 299 (2) [M⁺-C₄H₉O⁺], 245 (2) [M⁺-127], 239 (40) [M⁺-C₁₀H₁₃], 183 (67) [M⁺-189], 139 (20) [M⁺-C₄H₉O⁺-C₁₀H₁₃⁺+H⁺], 129 [M⁺-243], 91 (35) [C₇H₇⁺], 85 (41), 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (17) [C₃H₅⁺]

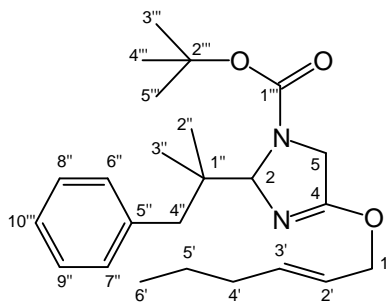
EA: C₂₂H₃₂N₂O₄ (372.51)

ber.: C = 70.94 H = 8.66 N = 7.52

gef.: C = 70.50 H = 8.78 N = 7.17

V-5.1.7 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-(2-*t*-hexen-1-yloxy)-2,5-dihydro-imidazol (131c)

954 mg (3.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**96**) und 834 mg (3.6 mmol) Silber(I)-oxid in 35 ml abs. Dioxan werden tropfenweise mit 729 mg (4.5 mmol) 2-*trans*-Hexenylbromid versetzt. Nach 12 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und sie Silbersalze durch adsorptive Filtration (30 g Kieselgel, 300 ml Cyclohexan /Ethylacetat 1/1) entfernt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 1160 mg (97 %) eines farblosen Öls.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) (s. Abb. III-44): δ = 7.32-7.21 (m, 5H, 6'' bis 10''); 5.95-5.86 (m, 1H, H-3'); 5.80-5.70 (m, 1H, H-2'); 5.39 (s, br, 1H, H-2); 4.87-4.69 (m, 2 H, H-1'); 4.36 (d, br, ²J \approx 10 Hz, 1H, H-5_{1H}); 3.88 (dd, 1H, ²J = 15.8 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, H-5_{1H}); 2.76-2.59 (m, 2H, H-4''); 2.13 (ψ q, 2H, ³J = 7.3 Hz, H-4'); 1.48 (m, 10H, H-5' u. H-3''' - H-5'''); 0.97 (t, 3H, ³J_{5',6'} = 7.3 Hz, H-6'); 0.91 u. 0.84 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')}

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.44 (q, br, C-4); 155.31 (q, br, C-1'''); 138.75 (q, C-5''); 136.82 (C-3'); 130.84 u. 127.56 (C-6'' bis C-9''); 125.76 (C-10''); 123.96 (C-2'); 89.69 (C-2); 80.37 (q, br, C-2'''); 69.15 (s, C-1'); 51.28 (s, br, C-5); 44.27 (s, C-4''); 41.91 (q, C-1''); 32..32 (s, C-4'); 28.26 (C-3''' - C-5'''); 22.71 u. 21.86 (C-2'' u. C-3''); 22.01 (s, C-5'); 13.59 (C-6')

IR(Film): ν = 3080 vw, 3060 w u. 3030 m ν [CH, arom.]; 2960 s, 2920 s, 2870 s u. 2850 sh ν [CH, aliph.]; 1700 vs ν [C=O, Carbamat]; 1655 vs ν [C=O, Imidoester]; 1600 w; 1495 w, 1450 s, 1400 sh, 1360 vs, 13305 vs u. 1290 m δ [CH, aliph.]; 1260 s ν [CO]; 1160 s; 1095 m; 1075 sh; 960 m; 930 m δ [CH, olefin.]; 735 m; 770 m u. 700 m δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 400 (2)[M⁺], 267 (10) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺], 245 (3) [M⁺-C₄H₉O⁺-C₆H₁₁⁺+H⁺], 211 (50) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺-C₄H₉⁺+H⁺], 185 (16) [M⁺-211], 167 (11) [M⁺-C₄H₉O₂⁺-C₁₀H₁₃⁺+H⁺], 129 (73), 91 (25) [C₇H₇⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (28) [C₃H₅⁺]

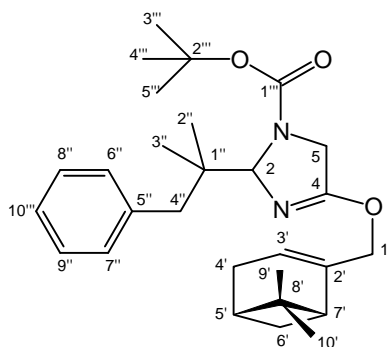
EA: C₂₄H₃₆N₂O₄ (400,55)

ber.: C = 71.97 H = 9.06 N = 6.99

gef.: C = 72.00 H = 9.07 N = 6.63

V-5.1.8 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4'-phenylethyl)-4-myrtenyloxy-2,5-dihydro-imidazol (131h)

Nach AAV VI gibt man zu 318 mg (1.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**96**) und 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)-oxid in 10 ml abs. Dioxan tropfenweise 237 mg (1.1 mmol) (*IR*)-2-Brommethyl-6,6-dimethyl-bicyclo-[3.3.1]hept-2-en (Myrtenylbromid) (**117h**) in 0.8 ml abs. Dioxan. Nach 24 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und die Silbersalze durch adsorptive Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) abgetrennt. Es verbleiben 268 mg (59 %) eines farblosen Öls erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 95/5, $R_f = 0.6$) werden 216 mg (48 %) des Produkts **131h** rein erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.30\text{--}7.18$ (m, 5H, 6'' bis 10''); 5.65 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 5.33 (s, br, 1H, H-2); 4.73 u. 4.60 (m, 1H u. m, 1H, H-1'); 4.33 (s, br, 1H, H-5_{1H}); 3.85 (dd, 1H, $^2J_{5,5} = 15.8$ Hz, $^4J_{2,5} = 2.5$ Hz, H-5_{1H}); 2.74-2.55 (m, 2H, H-4''); 2.48, 2.35, 2.25, 2.15 u. 1.24 (dt, 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 5.6$ Hz, q, 2H, $J = 17.1$ Hz, q, 1H, $J = 5.6$ Hz, m, 1H, dd 1H, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.6$ Hz, H-4', H-5', H-6' u. H-7'); 1.45 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 1.33, 0.88 u. 0.86 (s, 3H, s, 6 H u. s, 3H, H-9', H-10', H-2'' u. H-3'')

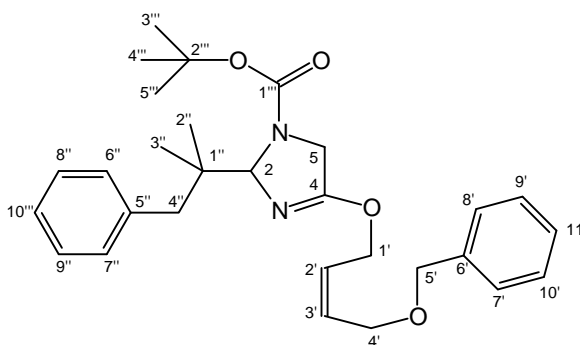
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166.77$ (q, C-4); 155.36 (q, C-1'''); 143.15 u. 143.12 (q u. q, C-2'); 138.79 (q, C-5''); 130.88 u. 127.57 (C-6'' bis C-9''); 125.77 (C-10''); 121.71 u. 121.37 (C-2'); 89.77 (C-2); 80.39 (q, C-2'''); 71.03 u. 70.93 (s u. s, C-1'); 51.27 (s, C-5); 44.21 (s, C-4''); 3.80, 43.59 u. 40.79 (C-5' u. C-7'); 41.91, 38.07 u. 38.04 (q, q u. q, C-8' u. C-1''); 31.55, 31.51, 31.33 u. 31.30 (s, s, s u. s, C-4' u. C-6'); 28.30 (C-3''' - C-5'''); 26.13, 22.76, 21.90, 21.83, 21.06 u. 21.05 (C-9', C-10', C-2'' u. C-3'')

IR(Film): $\nu = 3080$ w, 3060 w u. 3020 w ν [CH, arom. u. olefin.]; 2950 s, 2910 s, 2860 s, 2840 sh u. 2830 sh ν [CH, aliph.]; 1700 vs ν [C=O, Carbamat]; 1650 vs ν [C=O, Imidoester]; 1600 w, 1490 w, 1450 m, 1360 vs, 1340 s u. 1290 m δ [CH, aliph.]; 1260 m u. 1250 m ν [CO]; 1150 s; 1095 m; 1075 sh; 1000 w; 950 m, 920 m δ [CH, olefin.]; 870 w; 800 w; 765 w; 755 w; 740 w; 695 m δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 452 (3) $[M^+]$, 319 (35) $[M^+ - C_{10}H_{13}^+]$, 263 (63) $[M^+ - C_{10}H_{13}^+ - C_4H_8]$, 245 (3) $[M^+ - C_{10}H_{15}O^+ (\text{Myrtenyl}) - C_4H_8]$, 219 (12) $[M^+ - C_{10}H_{13}^+ - C_5H_9O_2^+ + H^+]$, 185 (45), 135 (29), 129 (76), 91 (66) $[C_7H_7^+]$, 85 (71), 57 (100) $[C_4H_9^+]$, 41 (44) $[C_3H_5^+]$

V-5.1.9 1-*N*-4-(4-Benzyloxy-2-*cis*-buten-1-yloxy)-*tert*-butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-2,5-dihydro-imidazol (131i)

Entsprechend AAV VI werden zu 546 mg (1.0 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**96**) und 695 mg (3.0 mmol) Silber(I)-oxid in 12 ml abs. Dioxan tropfenweise 603 mg (2.5 mmol) *cis*-1-Benzyloxy-4-brom-2-buten in 2.0 ml abs. Dioxan zugegeben. Nach 24 h werden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und der Rückstand einer Flash-Chromatographie unterzogen (50 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 95/5). Man erhält 649 mg (54 %) eines farblosen Öls, das aber noch Verunreinigungen enthält.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.37-7.19 (m, 10H, 6'' - 10'', 7' - 11'); 5.95-5.80 (m, 2H, H-2' u. H-3'); 5.50-5.28 (m, 1H, H-2); 4.87 u. 4.20 (dq, $J = 14.2$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 2H u. d $J = 5.6$ Hz, 2 H, H-1' u. H-4'); 4.56 (s, 2H, H-5'); 4.34 u. 3.86 (s, br, 1H u. m, 1H, H-5); 2.76-2.56 (m, 2H, H-4''); 1.46 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 0.88 u. 0.81 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 1666.24 (q, br, C-4); 155.28 (q, C-1'''); 138.71 u. 137.99 (q u. q, C-6' u. C-5''); 130.97 u. 126.76 (C-2' u. C-3'); 130.85, 128.38, 127.73, 127.68, 127.59 u. 127.80 (C-7' - C-11' u. C-6'' - C-10''); 89.70 (C-2); 80.46 (q, br, C-2'''); 72.47 (s, C-5'); 65.83 u. 64.18 (s u. s, C-1' u. C-4'); 51.21 (s, br, C-5); 44.22 (s, C-4''); 41.89 (q, C-1''); 28.28 (C-3''' - C-5'''); 22.76 u. 21.89 (C-2'' u. C-3'')

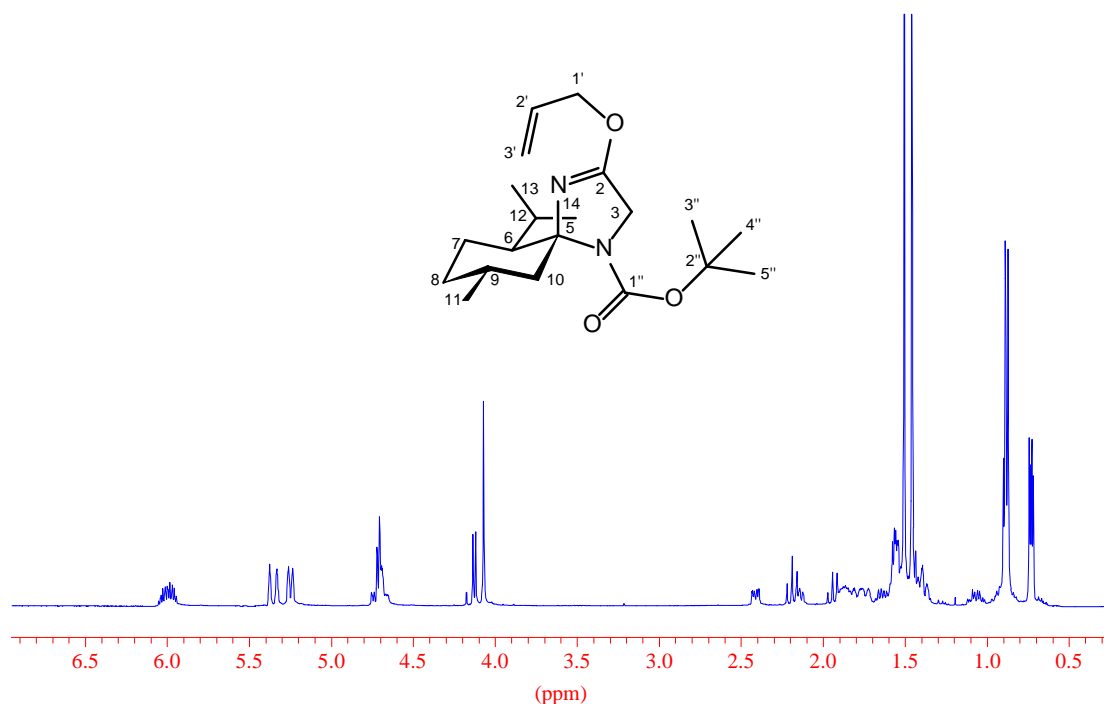
V-5.2 Umsetzungen des spirocyclischen 4-Imidazolidinons

V-5.2.1 (5*R*,6*S*,9*R*)-2-Allyloxy-4-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (135a)

Nach AAV VI werden 310 mg (1.0 mmol) (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**), 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)oxid und 0.85 ml (10.0 mmol) Allylbromid umgesetzt. Nach 48 h entfernt man das überschüssige Reagenz im

Vakuum und unterzieht den Rückstand einer adsorptiven Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10). Nach Konzentration im Vakuum erhält man das Produkt **135a** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.05-5.94 (m, 1H, H-2'_{2R}); 5.36 u. 5.25 (m u. m, 2H, H-3'_{2R}); 4.75-4.65 (m, 2H, H-1'_{2R}), 4.18-4.06 (m, 2H, H-3_{2R}); 2.44-2.38, 2.22-2.12, 1.98-1.70, 1.68-1.60, 1.58-1.35 u. 1.12-1.10 (6 x m, 9H, H-6 bis H-10_{2R}, H-12_{2R}); 1.51 u. 1.46 (s u. s, 9 H, H-3''-H-5''_{2R}); 0.90-0.87, 074 u.073 (m, d u. d, $J = 7.1$ Hz, u. $J = 7.1$ Hz, 9H, H-11_{2R}, H-13_{2R}, H-14_{2R}) (Rotamere etwa im Verhältnis 1 : 1)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 161.80 u. 161.75 (q u. q, C-2); 152.55 u. 151.60 (q u. q, C-1''); 132.47 u. 132.43 (C-2'); 118.25 u. 118.05 (s u. s, C-3'); 93.10 u. 92.68 (q u. q, C-5); 79.99 u. 79.20 (q u. q, C-2''); 68.44 u. 68.34 (s u.s, C-1'); 50.99 u. 50.81 (s u. s, C-3); 47.49 u. 45.92 (C-6); 47.05 u. 46.04 (s u. s, C-10); 35.48 u. 34.90 (s u. s, C-8); 29.91 u. 29.87 (C-9); 28.48 u. 28.41 (C-3''-C-5''); 26.24 u. 25.95 (C-12); 23.47 u. 23.36 (s u. s, C-7); 23.55, 23.23, 22.32, 22.10, 18.56 u. 18.24 (C-11, C-13 u. C-14)

IR(Film): ν = 3080w ν [CH, olefin.]; 2960 sh, 2940 vs, 2920 sh, 2860 s u. 2840 sh ν [CH, aliph.]; 1700 vs, 1685 sh u. 1665 vs ν [C=O, Carbamat u. C=N, Imidat]; 1475 sh u. 1450 m δ [CH, aliph.]; 1390 s; 1370 s; 1360 s; 1345 s; 1300 m; 1285 w; 1260 s δ [CH, olefin.]; 1220 m ν [C-N]; 1170 m; 1150 m; 1115 m ν [C-O]; 1080 m; 1050 w; 1030 w; 1010 sh; 985 sh; 975 m; 970 sh; 930 sh; 920 m; 860 w; 720 w

MS (70 eV): m/z (%) = 350 (42) $[M^+]$, 294 (51) $[M^+-C_4H_8]$, 279 (11) $[M^+-C_5H_{11}^+]$, 277 (12) $[M^+-C_4H_9O^+]$, 265 (25) $[M^+-C_6H_{13}^+]$, 249 (10) $[M^+-C_5H_9O_2^+]$, 209 (100) $[M^+-141]$, 165 (65) $[M^+-185]$, 57 (88) $[C_4H_9^+]$, 41 (75) $[C_3H_5^+]$

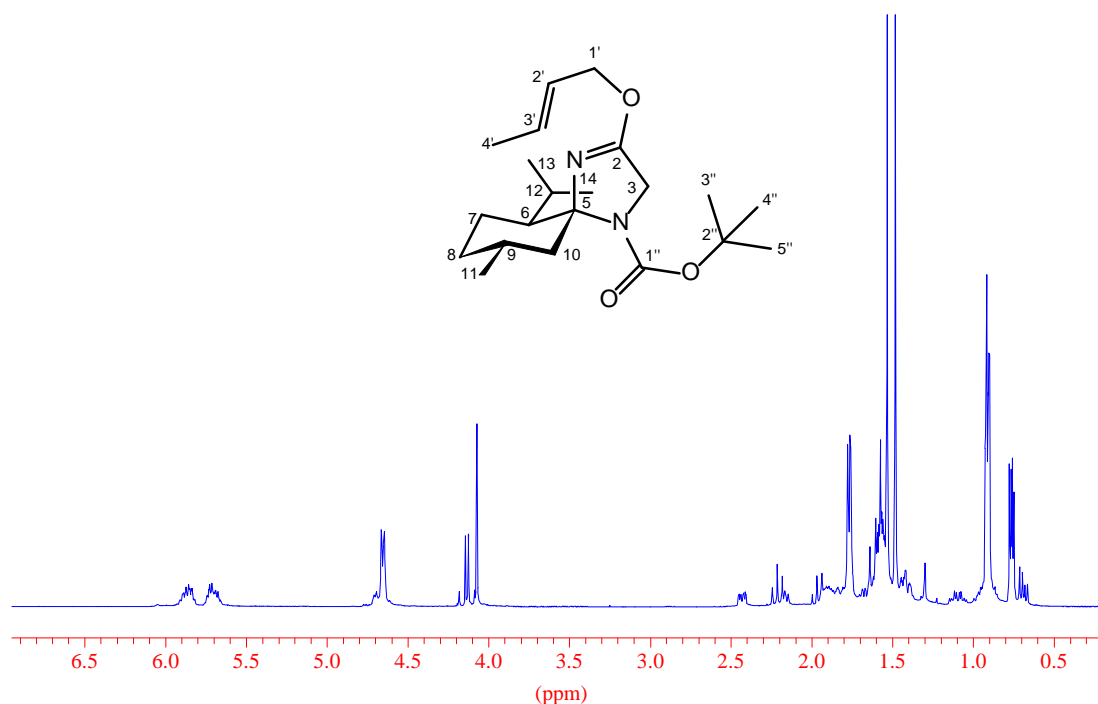
EA: $C_{20}H_{34}N_2O_3$ (350.50)

ber.: C = 68.54 H = 9.78 N = 7.99

gef.: C = 68.27 H = 9.65 N = 7.92

V-5.2.2 (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-crotyloxy-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (135b)

621 mg (2.0 mmol) des (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**) in 3 ml abs. Dioxan werden nach AAV VI mit 556 mg (2.4 mmol) Silber(I)oxid und 540 mg (4.0 mmol) *trans*-Crotylbromid (**117b**) in 0.5 ml Diethylether umgesetzt. Nach 2 Tagen entfernt man flüchtige Bestandteile im Vakuum und unterzieht den Rückstand einer adsorptiven Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10). Nach Konzentration im Vakuum erhält man 631 mg (87 %) eines Rohprodukts, das neben **134a** ca. 15 % des S_N' -Produkts **136b** enthält. Nach Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 95 /5) erhält man 21 mg (3 %) des Produkts (als Gemisch zweier Rotamere im Verhältnis von ca. 1 : 1) neben 562 mg (77 %) des Gemisches aus **135b** und **136b**.



1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.91-5.81 (m, 1H, H-3'_{2R}); 5.74-5.65 (m, 1H, H-2'_{2R}); 4.69-4.62 (m, 2H, H-1'_{2R}), 4.20-4.10 (m, 2H, H-3_{2R}); 2.64-2.40 (m, 0.5 H, H-10_{ax, 1R}); 2.25-2.14 (m, 1H, H-6_{1R} u. H-10_{ax, 1R}); 2.00-1.80 (m, 2.5 H, H-6_{1R}, H-9_{2R}, H-8_{ax, 2R}); 1.75 (d, 3H, J = 6.1 Hz, H-4'_{2R}); 1.47 u. 1.46 (s u. s, 9 H, H-3''-H-5''_{2R}); 1.75-1.45 (m, 4H, H-7_{2R},

H-10_{eq, 2R}, H-12_{2R}); 1.15-1.03 (m, 0.5 H, H-8_{eq, 1R}); 0.95-0.88, 0.76 u. 0.75 (m, d u. d, J = 7.1 Hz, u. J = 6.6 Hz, 9.5H, H-8_{eq, 1R}, H-11_{2R}, H-13_{2R}, H-14_{2R})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 161.89 u. 161.82 (q u. q, C-2); 152.66 u. 151.71 (q u. q, C-1''); 131.63 u. 131.45 (C-3'); 125.40 (C-2'); 93.15 u. 92.75 (q u. q, C-5); 80.06 u. 79.25 (q u. q, C-2''); 68.50 u. 68.42 (s u. s, C-1'); 51.09 u. 50.95 (s u. s, C-3); 47.55 u. 46.00 (C-6); 47.12 u. 46.13 (s u. s, C-10); 35.56 u. 34.97 (s u. s, C-8); 29.99 u. 29.95 (C-9); 28.48 u. 28.37 (C-3''-C-5''); 26.30 u. 26.01 (C-12); 23.54 u. 23.43 (s u. s, C-7); 23.62, 23.31, 22.38, 22.16, 18.56 u. 18.23 (C-11, C-13 u. C-14); 17.72 (C-4')

IR(Film): ν = 3030 sh, 3000 sh ν[CH, olefin.]; 2960 sh, 2940 s, 2920 s, 2860 s u. 2850 sh ν[CH, aliph.]; 1705 vs, 1695 sh u. 1655 vs ν[C=O, Caramat u. C=N, Imidat]; 1455 m δ[CH, aliph.]; 1375 vs; 1345 vs; 1300 m; 1285 w; 1260 s δ[CH, olefin.], 1220 m ν[C-N]; 1175 s; 1150 s; 1115 m u. 1100 sh ν[C-O]; 1080 m; 955 m; 920 m; 760 m

MS (70 eV): m/z (%) = 364 (14) [M⁺], 308 (13) [M⁺-C₄H₉⁺+H⁺], 279 (11) [M⁺-C₆H₁₃⁺], 233 (47) [M⁺-131], 209 (15) [M⁺-C₄H₇⁺-C₅H₈O₂⁺+H⁺], 196 (16) [M⁺-168], 169 (58) [M⁺-C₆H₁₃⁺-C₄H₉⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (21) [C₃H₅⁺]

EA: C₂₁H₃₆N₂O₃ (364.53)

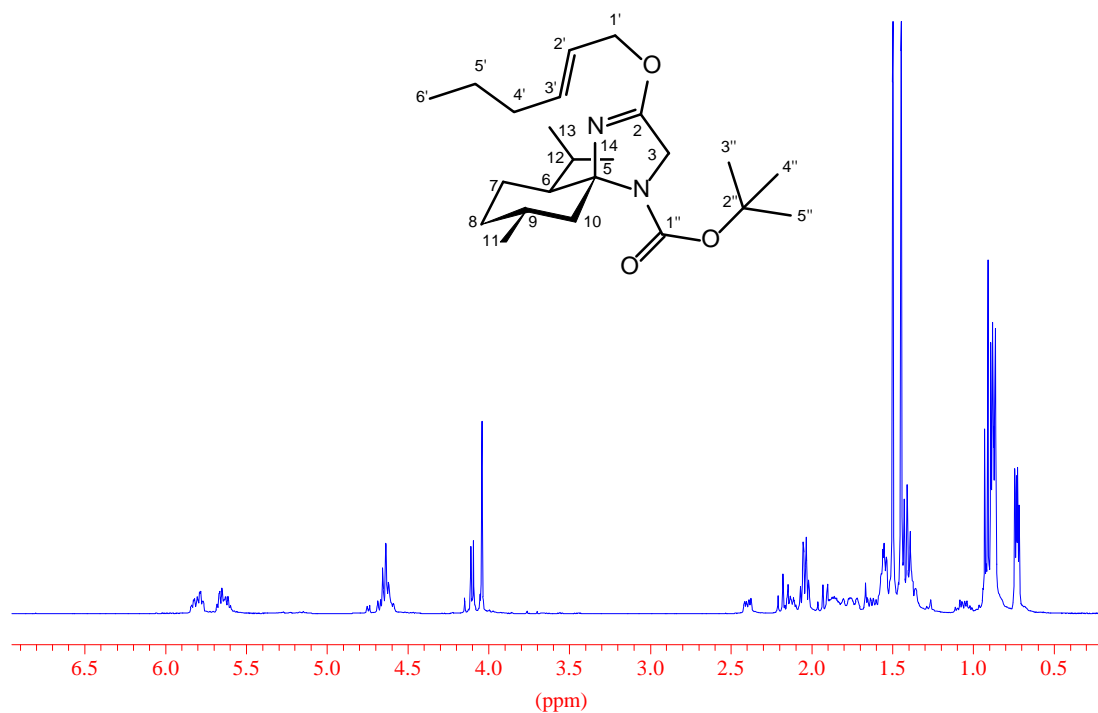
ber.: C = 69.19 H = 9.95 N = 7.68

gef.: C = 69.32 H = 9.66 N = 7.94

V-5.2.3 (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-trans-hexen-1-yloxy)-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (135c)

Nach AAV VI gibt man zu 1.51 g (4.86 mmol) (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**) in 15 ml abs. Dioxan 1.13 g (5.83 mmol) Silber(I)oxid und tropft anschließend unter starkem Rühren eine Lösung von 0.95 g (5.83 mmol) *trans*-1-Brom-2-hexen (**117c**) in 1 ml abs. Dioxan zu. Nach 24 h entfernt man Dioxan und überschüssiges Reagenz im Vakuum und unterzieht den Rückstand einer adsorptiven Filtration (10 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 95/5). Nach Konzentration im Vakuum erhält man 1.72 g (80 %) eines farblosen Öls als Rohprodukt, das 15 % des S_N2'-Produktes **136c** enthält. Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 98/2) liefert 0.12g **135c** (6 %) neben 1.13 g (59 %) des Gemisches aus **135c** und **136c**.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.85-5.76 g u. k (m, 1H, H-3'); 5.69-5.57 g u. k (m, 1H, H-2'); 4.69-4.58 g u. k (m, 2H, H-1'), 4.15-4.01 (m, 2H, H-3); 2.64-2.40 g u. 2.19-2.13 k (m, 1H, H-6); 2.21 g u. 1.97 k (ψt, ²J_{10ax,10eq} = ³J_{9,10ax} = 12.2 Hz u. ψt, ²J_{10ax,10eq} = ³J_{9,10ax} = 12.2 Hz, 1H, H-10_{ax}); 2.07g u. k (ψq, ³J_{3',4'} = ³J_{4',5'} = 7.1 Hz, 2H, H-4'); 1.96-1.56 g u. k (m, 6H, H-7, H-8_{ax}, H-9, H-10_{eq} u. H-12); 1.53 k u. 1.48 g (s, 9H, C-3'' - C-5''); 1.49-1.37 g u. k (m, 2H H-5'); 1.12-1.00 g u. k (m, 1H, H-8_{eq}); 0.96-0.88 g u. k, 0.77 g u. 0.76 k (m, d, ³J = 6.6 Hz u. d, ³J = 6.6 Hz, 12H, H-11, H-13 u. H-14 u. H-6')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 161.88$ g u. 161.81 (q u. q, C-2); 152.64 k u. 151.69 g (q u. q, C-1''); 136.57 k u. 136.40 k (C-3'); 124.24 g u. 124.20 k (C-2'); 93.13 g u. 92.72 (q u. q, C-5); 80.02 k u. 79.22 g (q u. q, C-2''); 68.58 k u. 68.48 g (s u. s, C-1'); 51.09 g u. 50.95 k (s u. s, C-3); 47.54 k u. 45.99 g (C-6); 47.12 k u. 46.12 g (s u. s, C-10); 35.55 k u. 34.97 g (s u. s, C-8); 34.33 g u. k (s, C-4'); 29.98 k u. 29.94 g (C-9); 28.53 k u. 28.46 g (C-3''-C-5''); 26.30 g u. 26.01 k (C-12); 23.53 g u. 23.42 k (s u. s, C-7); 23.61 k, 23.29 g, 22.37 k, 22.14 g, 18.59 g u. 18.26 k (C-11, C-13 u. C-14); 22.04 g u. k (s, C-5'); 13.59 g u. k (C-6')

IR(Film): $\nu = 3000$ m ν [CH, olefin.]; 2950 s, 2920 s 2860 m u. 2840 m ν [CH, aliph.]; 1705 s, 1690 sh u. 1645 s ν [C=O, Carbamat u. C=N, Imidat]; 1455 m δ [CH, aliph.]; 1380 w u. 1355 w δ [CH, aliph.]; 1300 m; 1260 m δ [CH, olefin.], 1220 m ν [C-N]; 1175 m; 1150 m; 1120 m u. 1100 sh ν [C-O]; 1085 m; 960 m; 860 w; 770 w

MS (70 eV): m/z (%) = 392 (35) [M^+], 336 (13) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+ + \text{H}^+$], 321 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}^+$], 319 (5) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 307 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}^+$], 254 (45) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{18}^+$], 251 (66) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}^+ + \text{H}^+$], 239 (7) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_{10}\text{H}_{18}^+$], 224 (31) [$\text{M}^+ - 168$], 209 (39) [$\text{M}^+ - 183$], 198 (9), 181 (20), 169 (84), 125 (63), 57 (100) [C_4H_9^+], 41 (67) [C_3H_5^+]

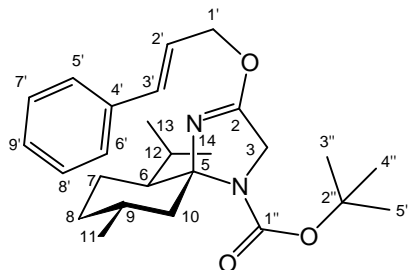
EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (392.58)

ber.: C = 70.37 H = 10.27 N = 7.14

gef.: C = 70.14 H = 10.11 N = 7.06

V-5.2.4 (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-cinnamyloxy-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (135d)

310 mg (1.0 mmol) des (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**) in 5 ml abs. Dioxan werden nach AAV VI mit 278 mg (1.2 mmol) Silber(I)oxid und 237 mg (1.2 mmol) Cinnamylbromid (**117d**) in 2 ml abs. Dioxan umgesetzt. Nach 12 h entfernt man flüchtige Bestandteile im Vakuum und unterzieht den Rückstand einer Flash-Chromatographie (100 g Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 95/5). Es werden 60 mg (14 %) des noch leicht verunreinigten Produkt **135d** isoliert.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.46-7.27 (m, 5H, H-5' bis H-9'_{2R}); 6.76-6.68 (m, 1H, H-3'_{2R}); 6.44-6.35 (m, 1H, H-2'_{2R}); 4.91 (m, 2H, H-1'_{2R}), 4.27-4.19 (m, 2H, H-3_{2R}); 2.48 (m, 0.5H, H-10_{ax, 1R}); 2.24 (ψ t, $J = 12.3$ Hz, 0.5H, H-6_{1R}); 2.20, 2.00-1.60, 1.45, 1.11 u. 1.10 (5 x m, 8H, H-6_{1R}, H-7_{2R}, H-8_{2R}, H-9_{2R}, H-10_{ax, 1R}, H-10_{eq, 2R}; H-12_{2R}); 1.56 u. 1.51 (s u. s, 9 H, H-3'' bis H-5''_{2R}); 0.96-0.93, 0.80 u. 0.79 (m, d u. d, $J = 6.9$ Hz, u. $J = 6.8$ Hz, 9H, H-11_{2R}, H-13_{2R}, H-14_{2R})

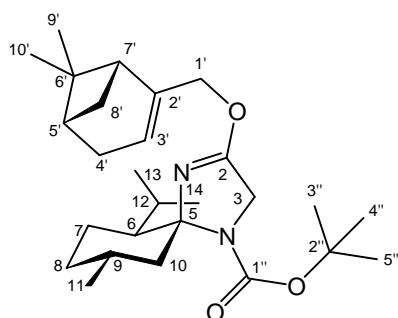
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 161.88 u. 161.81 (q u. q, C-2); 152.64 u. 151.68 (q u. q, C-1''); 136.75 u. 136.39 (q u. q, C-4'); 134.34 u. 132.54 (C-3'); 128.56, 128.52, 126.56 u. 126.48 (C-5'-C-8'); 127.97 u. 127.64 (C-9'); 126.06 u. 123.48 (C-2'); 93.19 u. 92.78 (q u. q, C-5); 80.15 u. 80.09 (q u. q, C-2''); 70.71 u. 68.33 (s u. s, C-1'); 51.06 u. 50.93 (s u. s, C-3); 47.55 u. 46.00 (C-6); 47.14 u. 46.14 (s u. s, C-10); 35.54 u. 34.96 (s u. s, C-8); 30.04 u. 30.00 (C-9); 28.53 u. 28.47 (C-3''-C-5''); 26.33 u. 26.03 (C-12); 23.45 (s, C-7); 23.58, 23.29, 22.36, 22.14, 18.63 u. 18.30 (C-11, C-13 u. C-14)

MS (70 eV): m/z (%) = 426 (3) [M⁺], 301 (12) [M⁺-125], 254 (20) [M⁺-172], 169 (52) [M⁺-157], 133 (35) [C₁₀H₁₃⁺], 117 (85), 105 (75), 91 (40) [C₇H₇⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (67) [C₃H₅⁺]

V-5.2.5 (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-2-myrtanyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (135h)

Nach AAV VI werden 466 mg (1.5 mmol) (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**) in 3 ml abs. Dioxan mit 417 mg (1.8 mmol) Silber(I)oxid und 387 mg (1.8 mmol) Cinnamylbromid (**117d**) in 0.5 ml abs. Dioxan um-

gesetzt. Nach 4 Tagen entfernt man flüchtige Bestandteile im Vakuum und die Silbersalze durch adsorptive Filtration. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) gereinigt. Es werden 304 mg (46 %) **135h** isoliert.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 5.60-5.45 (m, 1H, H-3'_{2R}); 4.65-4.45 (m, 2H, H-1'_{2R}), 4.14-4.02 (m, 2H, H-3'_{2R}); 2.41-2.06 u. 1.20-1.14 (m, 6 H u. m, 2H; H-6'_{2R}, H-10_{1H, 2R}, H-4'_{2R}, H-5'_{2R}, H-7'_{2R}, H-8'_{2R}); 1.94-1.6 (m, 2H, H-8_{1H, 2R}, H-9'_{2R}); 1.55-1.31 (m, 4H, H-10_{1H, 2R}, H-12'_{2R}, H-7'_{2R}); 1.48, 1.43 u. 1.28 (3 x s, 15 H, H-3'' - H-5''_{2R}, H-9'_{2R} u. H-10'_{2R}), 1.06-1.00 (m, 1H, H-8_{1H, 2R}); 0.88-0.80 u. 0.73-0.69 (m u. m, 9 H, H-11'_{2R}, H-13'_{2R} u. H-14'_{2R})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 162.09 u. 161.95 (q u. q, C-2); 152.51 u. 151.54 (q u. q, C-1''); 143.25 u. 143.19 (q u. q, C-2'); 121.00 (C-3'); 92.99 u. 92.61 (q u. q, C-5); 79.92 u. 79.07 (q u. q, C-2''); 70.09 (s,br, C-1'); 50.90 u. 50.77 (s u. s, C-3); 47.36 u. 45.78 (C-6); 47.00 u. 45.97 (s u. s, C-10); 43.52 u. 40.68 (C-5' u. C-7'); 37.91 u. 37.88 (q u. q, C-6'); 35.41 u. 34.82 (s u. s, C-8); 31.36 u. 31.15 (s u. s, 4' u. 8'); 29.81 u. 29.77 (C-9); 28.41 u. 28.25 (C-3'' - C-5''); 26.18, 26.03, 25.78 u. 20.90 (C-12, C-9' u. C-10'); 23.46 u. 23.36 (s u. s, C-7); 23.49, 23.18, 22.24, 22.02, 18.58 u. 18.26 (C-11, C-13 u. C-14)

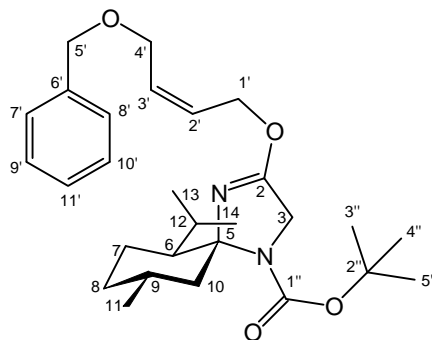
MS (70 eV): m/z (%) = 444 (14) [M^+], 388 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 359 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}^+$], 343 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2^+$], 254 (23) [$\text{M}^+ - 190$], 169 (60), 125 (18), 57 (100) [C_4H_9^+], 41 (67) [C_3H_5^+]

IR(Film): ν = 3040 sh ν [CH, olefin.]; 2970 s, 2950 vs, 2930 s u. 2870 s ν [CH, aliph.]; 2250 w; 1705 vs, 1695 vs u. 1655 vs ν [C=O, Carbamat u. C=N, Imidat]; 1450 m δ [CH, aliph.]; 1380 s, 1365 s u. 1345 s δ [CH, aliph.]; 1300 m; 1260 m δ [CH, olefin.], 1220 m ν [C-N]; 1170 m; 1150 m; 1120 m u. 1100 sh ν [C-O]; 1080 m; 995 w; 960 m; 915 m; 860 w; 775 w, 735 m

V-5.2.6 (5*R*,6*S*,9*R*)-2-(4-Benzoyloxy-2-*cis*-buten-1-yloxy)-4-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (**135i**)

466 mg (1.5 mmol) (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**) in 3 ml abs. Dioxan werden nach AAV VI mit 417 mg (1.8 mmol) Silber(I)oxid und 435 mg (1.6 mmol) des Allylbromids **117i** in 0.5 ml abs. Dioxan umgesetzt. Nach 18 h entfernt man flüchtige Bestandteile im Vakuum und unterzieht den Rückstand einer

adsorptiven Filtration. Man erhält 579 mg (82 %) eines Öls. Anschließende Säulenchromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) liefert 403 mg (57 %) **135i**.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.36-7.27 (m, 5H, H-7' bis H-11' $_{2R}$); 5.95-5.93 u. 5.87-5.73 (m u. m, 2H, H-2' $_{2R}$ u. H-3' $_{2R}$); 4.77, 4.74-4.70, 4.16 u. 4.14-4.03 (d, J = 5.6 Hz, m, d, J = 5.1 Hz u. m, 6H, H-3' $_{2R}$, H-1' $_{2R}$ u. H-4' $_{2R}$), 4.53 (s, 2H, H-5' $_{2R}$); 2.44-2.37, 2.23-2.10, 1.98-1.53, 1.44-1.25 u. 1.07 (4 x m u. dq, J = 4.6 Hz u. J = 12.2 Hz, 9H, H-6' $_{2R}$ - H-10' $_{2R}$, H-12' $_{2R}$); 1.51 u. 1.45 (s u. s, 9 H, H-3'' - H-5'' $_{2R}$); 0.91-0.82, 0.75-0.70 (m, u. m, 9H, H-11' $_{2R}$, H-13' $_{2R}$, H-14' $_{2R}$) (Rotamere ca. 1 : 1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 161.82 u. 161.76 (q u. q, C-2); 152.57 u. 151.64 (q u. q, C-1''); 138.15 u. 138.05 (q u. q, C-6'); 130.92, 130.62, 127.07 u. 126.87 (C-2' u. C-3'); 128.37, 127.71, 127.66 u. 127.60 (C-7' - C-11'); 93.15 u. 92.74 (q u. q, C-5); 80.08 u. 79.28 (q u. q, C-2''); 72.40 u. 72.32 (s u. s, C-5'); 769.78, 67.47, 65.80 u. 63.55 (4 x s, C-1' u. C-4'); 50.98 u. 50.85 (s u. s, C-3); 47.52 u. 45.97 (C-6); 47.07 u. 45.97 (s u. s, C-10); 35.50 u. 34.92 (s u. s, C-8); 31.11 u. 29.93 (C-9); 28.51 u. 28.44 (C-3'' - C-5''); 26.28 u. 25.99 (C-12); 23.51 u. 23.39 (s u. s, C-7); 23.58, 23.26, 22.36, 22.14, 18.60 u. 18.28 (C-11, C-13 u. C-14)

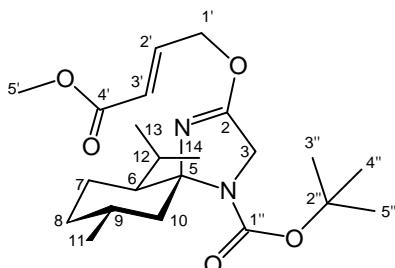
MS (70 eV): m/z (%) = 470 (4) [M^+], 400 (70) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}^+ + \text{H}^+$], 385 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}^+$], 329 (2) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8 - \text{C}_6\text{H}_{13}^+$], 259 (35) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{18}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+$], 232 (4) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{18}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}^+$], 169 (17); 91 (74) [C_7H_7^+], 57 (100) [C_4H_9^+]

IR(Film): ν = 3080 w, 3060 w, 3020 w u. 3000 sh ν [CH, olefin. u. arom.]; 2960 s, 2940 vs, 2910 s u. 2860 s ν [CH, aliph.]; 1700 vs, 1685 vs u. 1660 vs ν [C=O, Carbamat u. C=N, Imidat]; 1495 m; 1450s; 1375 s, u. 1345 s δ [CH, aliph.]; 1300 m; 1285 m; 1260 m δ [CH, olefin.], 1220 m ν [C-N]; 1170 m; 1150 m; 1110 m u. 1095 sh ν [C-O]; 1080 m; 990 w; 955 m; 855 w; 770 w, 730 m; 695 m

V-5.2.7 (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-2-(3-methoxy-carbonyl-2-propen-1-yloxy)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (135k)

621 mg (2.0 mmol) (5*R*,6*S*,9*R*)-4-*N*-tert-Butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**99**) in 5 ml abs. Dioxan und 556 mg (2.4 mmol) Silber(I)oxid werden

nach AAV VI mit 0.26 ml (2.2 mmol) *trans*-4-Brom-2-butensäuremethylester **117k** zur Reaktion gebracht. Nach 18 h werden Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz bei 70 °C im Hochvakuum in eine mit fl. Stickstoff gekühlte Vorlage überdestilliert, der Rückstand wird adsorptiv filtriert (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) und nach Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 459 mg (57 %) des Produktes **135k** als farbloses Öl.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.98 g u. k (dt, ³J_{2',3'} = 15.8 Hz, ³J_{1',2'} = 4.6 Hz, 1H, H-2'); 6.07 g u. k (m, 1H, H-3'); 4.87 g u. k (m, 2H, H-1'), 4.15-4.09 (m, 2H, H-3); 3.74 g u. k (s, 3H, H-5'); 2.39 g u. 2.13 k (ddd, ³J_{6,7ax} = 12.2 Hz, ³J_{6,12} = 4.1 Hz, ³J_{6,7eq} = 1.5 Hz u.ddd, ³J_{6,7ax} = 11.7 Hz, ³J_{6,12} = 4.6 Hz, ³J_{6,7eq} = 1.5 Hz, 1H, H-6); 2.17 g u. 1.92 k (ψt, ²J_{10ax,10eq} = ³J_{9,10ax} = 12.7 Hz u. ψt, ²J_{10ax,10eq} = ³J_{9,10ax} = 12.2 Hz, 1H, H-10_{ax}); 1.85-1.35 g u. k (m, 6H, H-7, H-8_{ax}, H-9, H-10_{eq} u. H-12); 1.49 g u. 1.45 k (s, 9H, H-3''-H-5''); 1.04 g u. 0.95-0.80 k (dψt, J = 12.2 Hz, J = 4.1 Hz u. m, 1H, H-8_{eq}); 0.88-0.79 g u. k, 0.69 g u. 0.67 k (m, d, ³J = 7.1 Hz u. d, ³J = 7.1 Hz, 9H, H-11, H-13 u. H-14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.25 g u. k (C-4'); 161.57 g u. 161.52 (q u. q, C-2); 152.53 k u. 151.58 g (q u. q, C-1''); 141.65 g u. 141.54 k (C-2'); 121.95 k u. 121.77g (C-3'); 93.20 g u. 92.79 (q u. q, C-5); 80.19 k u. 79.42 g (q u. q, C-2''); 65.80 k u. 65.77 g (s u.s, C-1'); 51.60 g u. k (C-5'); 50.81 g u. 50.67 k (s u. s, C-3); 47.47 k u. 45.91g (C-6); 47.00 k u. 45.99 g (s u. s, C-10); 35.42 k u. 34.85 g (s u. s, C-8); 29.94 k u. 29.90 g (C-9); 28.45 k u. 28.43 g (C-3''-C-5''); 26.25 g u. 25.96 k (C-12); 23.49 g u. 23.39 k (s u. s, C-7); 23.54 k, 23.22 g, 22.78 k, 22.06 g, 18.57 g u. 18.24 k (C-11, C-13 u. C-14)

IR(Film): ν = 3000 sh ν[CH, olefin.]; 2980 sh, 2960 sh, 2930 s, 2950 sh, 2850 m u. 2830 sh ν[CH, aliph.]; 1720 s, 1695 s u. 1655 s ν[C=O, Ester, C=O, Caramat u. C=N, Imidat]; 1445 m u. 1435 m δ[CH, aliph.]; 1385 sh, 1370 s, 1350 sh u. 1340 s δ[CH, aliph.]; 1295 m; 1250 m δ[CH, olefin.], 1210 w ν[C-N]; 1160 s; 1140 m; 1110 m u. 1075 sh ν[C-O]; 1085 m; 980 m; 950 m; 910 w; 850 w; 760 w

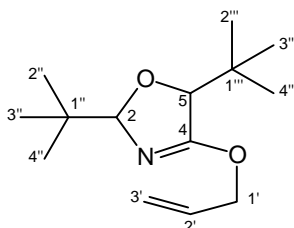
MS (70 eV): m/z (%) = 408 (10) [M⁺], 352 (18) [M⁺-C₄H₈], 335 (2) [M⁺-C₄H₉O⁺], 323 (5) [M⁺-C₄H₅O₂⁺], 307 (2) [M⁺-C₅H₉O₂⁺], 267 (38) [M⁺-C₄H₈-C₆H₁₃⁺], 223 (16) [M⁺-C₅H₇O₂⁺-C₆H₁₃⁺-H⁺], 99 (56) [C₅H₇O₂⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺]

V-6 Synthese von *N*-Allyl-4-oxazolidinonen und -4-imidazolidinonen

V-6.1 Synthese von *N*-Allyl-4-oxazolidinonen

V-6.1.1 3-Allyl-5-*tert*-butyl-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (112)

Nach AAVII gibt man zu 200 mg (1.0 mmol) des 4-Oxazolidinons **83** in 2.5 ml abs. THF 560 mg (10.0 mmol) KOH sowie 0.46 ml (5.0 mmol) Allyliodid. Nach 36 h wird aufgearbeitet und man erhält 166 mg (69 %) des *N*-Allylproduktes **112** als farbloses Öl.



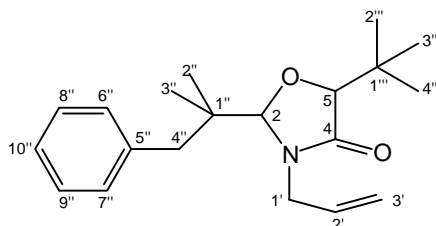
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.80\text{--}5.65$ *c* u. *t* (m, 1H, H-2'); 5.34-5.20 *c* u. *t* (m, 2H, H-3'); 4.78 *t* u. 4.64 *c* (d, $J = 2.5$ Hz u. d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-2); 3.95 *t* u. 3.76 *c* (d $J = 2.5$ Hz u. d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5); 4.51-3.62 *c* u. *t* (m, 2H, H-1'); 1.09 *c*, 1.04 *c*, 1.03 *t* u. 0.98 *t* (s, s, s u. s, 18H, H-2'' - H-4'' u. H-2''' - H-4''')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1744.01$ *c* u. 172.50 *t* (q, C-4); 132.61 *c* u. 132.42 *t* (C-2'); 118.78 *t* u. 118.04 *c* (s, C-3'); 95.74 *t* u. 94.24 *c* (q, C-2); 84.01 *t* u. 83.37 *c* (C-5); 44.85 *t* u. 44.50 *c* (s, C-1'); 35.77 *t*, 35.74 *c*, 34.24 *t* u. 34.06 *c* (q, C-1'' u. C-1'''); 28.85 *c*, 25.44 *c*, 25.38 *t* u. 25.03 *t* (C-2'' - C-4'' u. C-2''' - C-4''')

MS (70 eV): m/z (%) = 239 (6) [M^+], 238 (21) [$\text{M}^+ - \text{H}^+$], 214 (6) [$\text{M}^+ - 25$], 198 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+$], 182 (11) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+$], 141 (8) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+$], 57 (100) [C_4H_9^+], 41 (65) [C_3H_5^+]

V-6.1.2 3-Allyl-5-*tert*-butyl-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (113)

Entsprechend AAV VII gibt man zu 0.58 g (2 mmol) des 4-Oxazolidinons **84** in 2 ml abs. THF 1.12 g (20 mmol) KOH sowie 0.92 ml (10 mmol) Allyliodid und rührt 4 d. Nach Aufarbeitung erhält man 0.46 g (73 %) **113** als farbloses Öl.



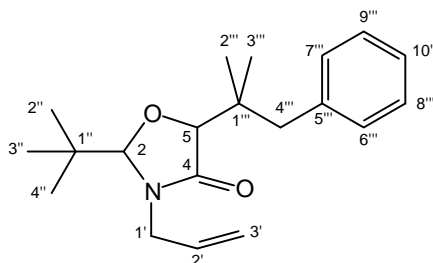
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33\text{-}7.22$ *c u. t* (m, 5H, H-6'' - H-10''); 5.84-5.67 *c u. t* (m, 1H, H-2'); 5.26-5.21 *c u. t* (m, 2H, H-3'); 4.84 *t u.* 4.70 *c* (d, $J = 2.6$ Hz u. d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2); 4.45-3.71 *c u. t* (m, 2H, H-1'); 4.05 *t u.* 3.83 *c* (d, $J = 2.4$ Hz u. d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5); 2.96-2.57 *c u. t* (m, 2H, H-4''); 1.18 *c u.* 1.09 *t* (s u. s, 9H, H-2''' - H-4'''); 1.04 *c*, 1.02 *c*, 0.98 *t u.* 0.94 *t* (s, s, s, s, 6 H, H-2'' - H-3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 174.11$ *c u.* 172.72 *t* (q, C-4); 137.94 *c u.* 137.89 *t* (q, C-5''); 132.76 *c u.* 132.40 *t* (C-2'); 131.02 *c*, 130.90 *t u.* 127.98 *c u. t* (C-6'' - C-9''); 126.32 *c u. t* (C-10''); 118.92 *t u.* 118.21 *c* (s, C-3'); 95.02 *t u.* 93.66 *c* (q, C-2); 84.19 *t u.* 83.42 *c* (C-5); 45.20 *t u.* 44.87 *c* (s, C-1'); 44.07 *t u.* 43.84 *c* (s, C-4''); 41.84 *t u.* 39.26 *c* (q, C-1''); 35.98 *t u.* 34.12 *c* (q, C-1'''); 25.98 *c u.* 25.49 *t* (C-2''' - C-4'''); 23.34 *c*, 22.76 *t*, 22.28 *c u.* 21.67 *t* (C-2'' u. C-3'')

MS (70 eV): m/z (%) = 315 (1) [M^+], 182 (87) [$\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{13}^+$], 97 (100) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$], 91 (20) [C_7H_7^+], 69 (20), 57 (8) [C_4H_9^+], 41 (35) [C_3H_5^+]

V-6.1.3 3-Allyl-2-*tert*-butyl-5-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-oxazolidinon (114)

Entsprechend AAV VII gibt man zu 200 mg (2 mmol) des 4-Oxazolidinons **85** in 3 ml abs. THF 560 mg (10 mmol) KOH sowie 0.46 ml (5 mmol) Allyliodid und rührt für 12h. Nach Aufarbeitung werden 194 mg (84 %) des Produkts **114** als farbloses Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33\text{-}7.24$ *c u. t* (m, 5H, H-6''' - H-10'''); 5.87-5.73 *c u. t* (m, 1H, H-2'); 5.30-5.21 *c u. t* (m, 2H, H-3'); 4.87 *t u.* 4.69 *c* (d, $J = 2.6$ Hz u. d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-2); 4.58-3.68 *c u. t* (m, 2H, H-1'); 4.01 *t u.* 3.79 *c* (d, $J = 2.0$ Hz u. d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5); 2.97-2.60 *c u. t* (m, 2H, H-4'''); 1.13 *t u.* 1.12 *c* (s u. s, 9H, H-2'' - H-4''); 1.10 *c*, 1.08 *t*, 1.04 *c u.* 1.02 *t* (s, s, s, s, 6 H, H-2''' - H-3''')

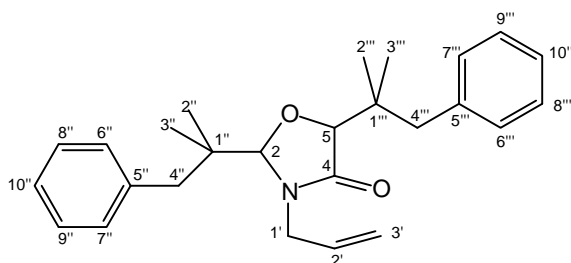
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 174.18$ *c u.* 172.57 *t* (q, C-4); 138.38 *c u. t* (q, C-5'''); 132.66 *c u.* 132.44 *t* (C-2'); 131.10 *c*, 131.07 *t u.* 127.90 *c u. t* (C-6''' - C-9'''); 126.19 *t u.* 126.17 *c* (C-10'''); 118.93 *t u.* 118.12 *c* (s, C-3'); 95.87 *t u.* 94.25 *c* (q, C-2); 81.56 *t u.* 81.14 *c* (C-5); 44.99 *t u.* 44.92 *c* (s, C-4''); 44.81 *t u.* 44.58 *c* (s, C-1'); 39.50 *t*, 38.49 *t*, 37.74 *c u.* 35.77 *c* (q,q,q,q, C-1'' u. C-1'''); 25.55 *c u.* 25.12 *t* (C-2'' - C-4''); 23.24 *c*, 22.07 *t*, 22.58 *c u.* 21.98 *t* (C-2''' u. C-3''')

MS (70 eV): m/z (%) = 315 (1) [M^+], 258 (96) [$M^+ - C_4H_9^+$], 173 (100) [$M^+ - 142$], 145 (38) [$M^+ - 170$], 126 (22) [$M^+ - C_7H_7^+ - C_4H_9^+ - C_3H_5^+$], 91 (88) [$C_7H_7^+$], 57 (18) [$C_4H_9^+$], 41 (84) [$C_3H_5^+$]

V-6.1.4 3-Allyl-2,5-bis(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)- 4-oxazolidinon (115)

Nach AAV VII werden zu 175 mg (0.5 mmol) des 4-Oxazolidinons **86** in 1.5 ml abs. THF 300 mg (5.4 mmol) KOH sowie 0.23 ml (2.5 mmol) Allyliodid gegeben und 2 d gerührt. Nach Aufarbeitung erhält man 158 mg (81 %) des Produktes **115** als farbloses Öl.

Durch Umlagerungsreaktion nach AAV VIII werden bei Umsetzung von 313 mg (0.80 mmol) des 4-Allyloxy-2,5-dihydro-oxazols **111** in 8 ml abs. THF mit 15 mg (0.4 mmol) [$PdCl_2(PhCN)_2$] für 2 h umgesetzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgel werden 299 mg (95 %) **115** als farbloses Öl erhalten.



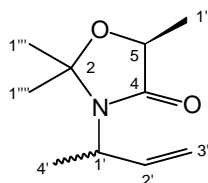
1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.36-7.28 *c u. t* (m, 10H, H-6'' - H-10'', H-6''' - H-10'''); 5.86-5.77 *c u. t* (m, 1H, H-2'); 5.31-5.25 *c u. t* (m, 2H, H-3'); 4.95 *t* u. 4.77 *c* (d, J = 2.4 Hz u. d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2); 4.54-3.74 *c u. t* (m, 2H, H-1'); 4.09 *t* u. 3.89 *c* (d, J = 2.3 Hz u. d, J = 2.0 Hz, 1H, H-5); 3.04-2.64 *c u. t* (m, 4H, H-4'' u. H-4'''); 1.21 *c*, 1.19 *c*, 1.13 *t*, 1.10 *c*, 1.09 *c*, 1.08 *t*, 1.04 *t* u. 0.98 *t* (6 x s, 12H, H-2'' - H-3'' u. H-2''' - H-3''')

^{13}C -NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 174.28 *c u.* 172.81 *t* (q, C-4); 138.36 *c*, 138.33 *t*, 137.91 *c u.* 137.82 *t* (4 x q, C-5'' u. C-5'''); 132.81 *c u.* 132.39 *t* (C-2'); 131.17 *c*, 131.10 *t*, 131.06 *c*, 130.92 *t*, 128.08 *c u. t*, 127.99 *c u. t* (C-6'' - C-9'' u. C-6''' - C-9'''); 126.42 *c u. t*, 126.30 *t u.* 126.26 *c* (C-10'' u. C-10'''); 119.07 *t u.* 118.28 *c* (s, C-3'); 95.21 *t u.* 93.80 *c* (q, C-2); 81.77 *t u.* 81.30 *c* (C-5); 45.35 *t*, 45.00 *c*, *c u. t*, 44.11 *t u.* 43.85 *c* (4 x s, C-1', C-4'' u. C-4'''); 42.03 *t*, 39.70 *t*, 39.34 *c u.* 37.86 *c* (q, C-1'' u. C-1'''); 23.42 *c*, 22.50 *t*, 22.76 *c*, 22.40 *c*, 22.09 *t u.* 21.74 *t* (C-2'', C-3'', C-2''' u. C-3''')

MS (70 eV): m/z (%) = 391 (1) [M^+], 299(3) [$M^+ - C_7H_8^+$], 258 (100) [$M^+ - C_{10}H_{13}^+$], 173 (77) [$M^+ - 218$], 133 (3) [$C_{10}H_{13}^+$], 91 (70) [$C_7H_7^+$],

V-6.1.5 (5S)-4-trans-Crotyloxy-2,2,5-trimethyl-2,5-dihydro-oxazol (142b)

Entsprechend AAV VIII werden 125 mg (0.68 mmol) des Gemisch aus **120b/121b** (ca. 6 : 1) in 2 ml abs. THF mit 26 mg (0.07 mmol) $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ für 2 h umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration (5 g Kieselgel, 150 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1) werden 87 mg (80 %) eines gelblichen Öls erhalten, das neben der Verunreinigung die Diastereomere des Produkts **142b** im Verhältnis 1 : 1 enthält. Das Verhältnis wurde aus den Integralen für H-3_{cis} bestimmt. Zuordnung und Integrale beziehen sich auf beide Diastereomere.

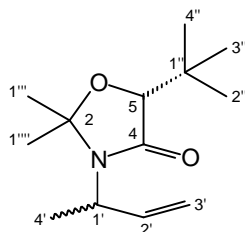


¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.33\text{--}6.15$ (m, 1H, H-2'); 5.19 u. 5.15 (d, $J = 17.3$ Hz, u. d, 17.3 Hz, 1H, H-3'_{cis}); 5.05 (m, 1H, H-3'_{trans}); 4.28-4.15 u. 4.00-3.92 (m, u. m, 2H, H-5 u. H-1'); 1.49, 1.45, 1.44 u. 1.39 (4 x s, 6H, H-1''' u. H-1'''); 1.48, 1.47, 1.26 u. 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, d $J = 7.1$ Hz, d, $J = 6.6$ Hz u. d, $J = 6.6$ Hz, 6 H, H-1'' u. H-4')

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz): $\delta = 172.26$ u. 172.17 (q, C-4); 139.99 u. 139.91 (C-2'); 116.10 u. 115.79 (s, C-3'); 95.34 u. 95.30 (q, C-2); 73.22 (C-5); 53.15 u. 52.95 (C-1'); 29.06, 27.18 u. 27.03 (C-1''' u. C-1'''); 20.04 (C-1''); 19.36 u. 19.32 (C-4')

V-6.1.6 (5R)-2-tert-Butyl-4-trans-crotyloxy-2,2-dimethyl-2,5-dihydro-oxazol (141b)

Nach AAV VIII werden 50 mg (0.29 mmol) des Gemisches aus **122b/123b** (ca. 6 : 1) in 0.5 ml abs. THF mit 11 mg (0.03 mmol) $[\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2]$ für 2 Tage umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration (1 g Kieselgel, 80 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1) werden 50 mg (100 %) eines Öls erhalten, das neben der Verunreinigung die Diastereomere des Produkts im Verhältnis 1.2 : 1 enthält. Das Verhältnis wurde aus den Integralen für H-2' bestimmt. Zuordnung und Integrale beziehen sich auf beide Diastereomere.



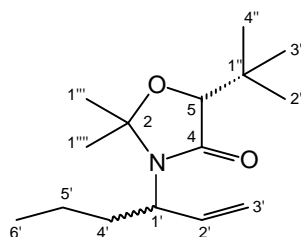
¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz): $\delta = 6.32$ u. 6.18 (m, u. m 1H, H-2'); 5.22-5.00 (m, 2H, H-3'); 4.01-3.62 (m, 2H, H-5 u. H-1'); 1.50-1.44 (m, 9H, H-1''', H-1'''' u. H-4'); 1.00 (s, 9H H-2'' - H-4'')

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz): $\delta = 170.68$ (q, br C-4); 140.04 (br, C-2'); 116.14 u. 115.68 (s, C-3'); 94.31 u. 93.77 (q, C-2); 83.33 u. 83.12 (C-5); 53.34 u. 52.97 (C-1'); 35.21 u. 35.04

(q, C-1''); 28.35, 28.06, 27.62, u. 27.35 (C-1''' u. C-1'''''); 26.45 u. 26.34 (C-2'' - C-4''); 20.12 u. 19.10 (C-4')

V-6.1.7 (5*R*)-2-*tert*-Butyl-2,2-dimethyl-4-*trans*-(2-hexenyloxy)-2,5-dihydro-oxazol (141c)

Nach AAV VIII werden 65 mg (0.26 mmol) **122c** in 4 ml abs. Dichlormethan mit 5 mg (0.02 mmol) [PdCl₂(PhCN)₂] für 2 Tage umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration (5 g Kieselgel, 150 ml Cyclohexan/Ethylacetat 9/1) werden 51 mg (78 %) eines Öls erhalten, das die Diastereomere (a und b) des Produkts im Verhältnis 1.25 : 1 enthält. Die Integrale beziehen sich auf beide Diastereomere.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, s. Abb. III-50): δ = 6.32 a u. 6.13 b (ddd, J = 8.4 Hz, J = 10.7 Hz u. ddd, J = 7.6 Hz, J = 15.3 Hz, 1H, H-2'); 5.13-5.06 a u. b (m, 2H, H-3'); 3.86 b u. 3.81 a (s u. s 1H, H-5); 3.54 b u. 3.41 a (ψq, J = 7.6 Hz u. ψq, J = 7.6 Hz, 1H H-1'); 2.10 - 1.82 a u. b (m, 2H, H-4'); 1.46 a, 1.43 b, 1.42 b u. 1.35 a (4 x s, 6H, H-1''' u. H-1'''''); 1.34-1.25 a u. b (m, 2H, H-5'); 1.02 a u. b (s, br, 9H, H-2'' - H-4''); 0.93 b u. 0.92 a (t, J = 7.6 Hz u. t, J = 7.6 Hz, 3H, H-6')

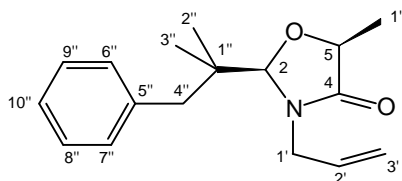
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.28 u. 169.90 (q, br C-4); 136.70 u. 136.65 (C-2'); 116.32 u. 116.07 (s, C-3'); 93.19 u. 93.09 (q, C-2); 82.14 u. 82.07 (C-5); 57.88 u. 57.25 (C-1'); 35.60 u. 34.10 (s, C-4'); 34.07 u. 33.99 (q, C-1''); 27.31, 27.03, 26.97 u. 26.95 (C-1''' u. C-1'''''); 25.32 (C-2'' - C-4''); 20.18 u. 20.00 (s, C-5'); 13.75 u. 13.68 (C-6')

IR(Film): ν = 2960 sh, 2950 s, 2920 m u. 2860 m ν[CH, aliph.]; 1690 vs ν[C=O]; 1405 w; 1360 w; 1340 w; 1245 s ν[C-N]; 1200 m; 1150 w u. 1060 m ν[C-O]; 920 w

MS (70 eV): m/z (%) = 253 (15) [M⁺], 238 (32) [M⁺-CH₃⁺], 210 (13) [M⁺-C₃H₇⁺], 156 (100) [M⁺-C₆H₉O⁺], 100 (86) [C₆H₁₂O], 96 (73), 58 (68) [C₃H₆O⁺], 41 (27) [C₃H₅⁺]

V-6.1.8 (2*R*,5*S*)-3-Allyl-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon (143a)

106 mg (0.39 mmol) (2*R*,5*S*)-4-Allyloxy-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol (**124a**) werden in 1 ml abs. THF gelöst und entsprechend AAV VIII mit 8 mg (0.02 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt. Nach 2 h wird der Katalysator durch adsorptive Filtration über Kieselgel (5 g, Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 104 mg (98 %) des Umlagerungsproduktes **143a** als farbloses Öl.



¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz): δ = 7.30-7.19 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.87-5.77 (m, 1H, H-2'); 5.22 (dd, J = 17.3 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-3' *trans* zu H-2); 5.19 (dd, J = 10.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-3' *cis* zu H-2); 4.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-2); 4.29 (dq, J = 6.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-5); 4.25 (ddt, J = 15.8 Hz, J = 5.1 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-1'_A); 3.89 (ddt, J = 16.3 Hz, J = 6.6 Hz, J = 1.0 Hz, 1H, H-1'_B); 2.83-2.55 (m, 2H, H-4''); 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-1'''); 0.96 u. 0.94 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

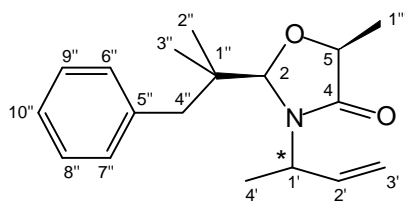
¹³C-NMR (Aceton-d₆, 100 MHz): δ = 175.51 (q, C-4); 139.42 (q, C-5''); 134.76 (C-2'); 132.33 u. 129.24 (C-6'' bis C-9''); 127.55 (C-10''); 118.81 (s, C-3'); 96.39 (C-2); 74.10 (C-5); 46.18 (s, C-1'); 44.21 (s, C-4''); 40.57 (q, C-1''); 23.61 c u. 22.78 (C-2'' u. C-3''); 18.627 (C-1''')

V-6.1.9 (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-3-(1-methylallyl)-5-methyl-4-oxazolidinon (143b) und (2*R*,5*S*)-3-(2-*trans*-Butenyl)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-4-oxazolidinon (144b)

Nach AAV VIII werden 575 mg (2.0 mmol) des Gemischs (6 : 1) aus (2*R*,5*S*)-4-(2-hexenyl-oxy)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol **124b** und **125b** in 3 ml abs. THF mit 38 mg (0.1 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt und 12 h unter Argon-Atmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator durch adsorptive Filtration über Kieselgel (5 g, 250 ml Cyclohexan/Ethylacetat 80/20) abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 483 mg (84 %) des Gemischs von eines Diastereomers von **143b** und der *N*-Butenyl-Verbindung **144b**, das säulenchromatographisch (Cyclohexan/Ethylacetat 98/2) getrennt wird, danach werden 333 mg (58 %) **143b** und 40 mg (7 %) **144b** erhalten.

Bei Einsatz von 47 mg (0.16 mmol) des reinen *O*-Crotylathers **124b** werden nach Umlagerung mit 3 mg (0.01 mmol) des Katalysators in 2 ml abs. Dichlormethan nach 36 h 38 mg (81 %) des reinen Produkts **143b** gewonnen.

Das Nebenprodukt wird nach AAV VII durch Umsetzung von 350 mg (1.5 mmol) des 4-Oxazolidinons (2*R*,5*S*)-**81** in 4 ml Tetrahydrofuran mit 0.46 ml (4.5 mmol) *trans*-Crotylbromid und 840 mg Kaliumhydroxid (21.0 mmol) erhalten. Nach Aufarbeitung verbleiben 412 mg (96 %) **144b**, dessen NMR-Spektren denen des isolierten Nebenproduktes entsprechen.

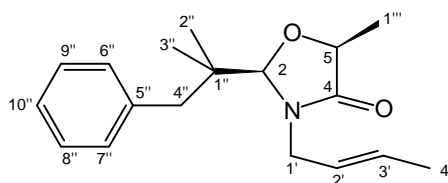
Hauptprodukt 143b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, s. Abb. III-52): δ = 7.31-7.11 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 6.36-6.26 (m, 1H, H-2'); 5.20 (d ψ t, J = 9.2 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H-3'_{cis} zu H-2'); 5.16 (d ψ t, J = 15.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H-3'_{trans} zu H-2'); 4.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-2); 4.30 (dq, J = 6.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-5); 3.92 (ψ t ψ quintett, ³J_{1',2'} u. 1',4' = 6.6 Hz, ⁴J_{1',3'} = 1.5 Hz, 1H, H-1'); 2.85-2.50 (m, 2H, H-4''); 1.47 u. 1.46 (d, J = 6.6 Hz u. d, J = 6.6 Hz, 6H, H-4' u. H-1'''); 0.97 u. 0.93 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 175.39 (q, C-4); 137.72 (q, C-5''); 137.55 (C-2'); 130.73 u. 127.77 (C-6'' bis C-9''); 126.08 (C-10''); 115.58 (s, C-3'); 96.06 (C-2); 73.76 (C-5); 54.03 (s, C-1'); 43.45 (s, C-4''); 39.84 (q, C-1''); 22.84 u. 21.89 (C-2'' u. C-3''); 17.57 u. 16.96 (C-4' u. C-1''')

IR(Film): ν = 3060 vw, 3040 vw u. 3010 w ν [CH, olefin. u. arom.], 2950 s, 2910 s u. 2840 s ν [CH, aliph.], 1700 vs ν [C=O, Amid], 1480 w, 1460 w, 1420 m u. 1405 m δ [CH, aliph.], 1380 m, 1360 m u. 1345 sh δ [CH, aliph.], 1315 sh u. 1300 s δ [CH, olefin.], 1255 s ν [C-N], 1100 s ν [C-O], 1060 w, 1040 w, 1020w, 1000 w, 945 w, 910 w, 770 w, 750 vw, 735 w, 710 vw, 695 s δ [CH, arom.]

MS (70 eV): m/z (%) = 287 (1) [M⁺], 154 (96) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺], 117 (3), 100 (100) [C₄H₆NO₂⁺], 91 (23) [C₇H₇⁺], 73 (19) [C₃H₅O₂⁺], 55 (63) [C₄H₇⁺], 45 (50) [C₂H₅O⁺]

Nebenprodukt 144b

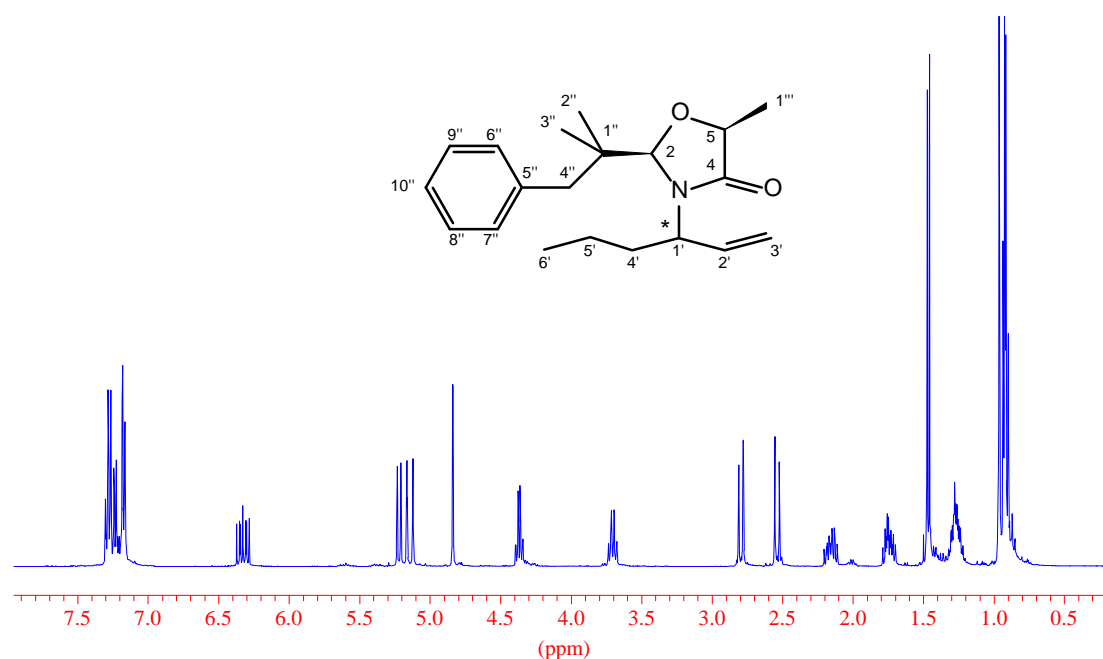
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, s. Abb. III-52): δ = 7.30-7.14 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.70-5.60 (m, 1H, H-3'); 5.45-5.37 (m, 1H, H-2'); 4.82 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-2); 4.33 (dq, J = 6.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-5); 4.24 (ddt, J = 15.8 Hz, J = 5.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-1'_{1H}); 3.75 (ddt, J = 15.8 Hz, J = 6.6 Hz, J = 1.3 Hz, 1H, H-1'_{1H}); 2.82-2.50 (m, 2H, H-4''); 1.69 (d ψ q, J = 6.4 Hz, J = 1.3 Hz, 3H, H-4'); 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-1'''); 0.96 u. 0.92 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 175.55$ (q, C-4); 137.75 (q, C-5''); 130.80 u. 127.72 (C-6'' bis C-9''); 129.88 (C-3'); 126.09 (C-10''); 124.93 (C-2'); 95.21 (C-2); 73.22 (C-5); 44.33 (s, C-1'); 43.07 (s, C-4''); 39.39 (q, C-1''); 22.73 u. 21.71 (C-2'' u. C-3''); 17.71 u. 17.62 (C-4' u. C-1''')

V-6.1.10 (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-5-methyl-3-(1-propylallyl)-4-oxazolidinon (**143c**)

Eine Lösung von 128 mg (0.405 mmol) (2*R*,5*S*)-2-(1,1-dimethyl-2-phenylethyl)-4-(2-hexenyl-oxy)-5-methyl-2,5-dihydro-oxazol **124c** in 1.5 ml abs. Dichlormethan wird nach AAV VIII mit 8 mg (0.020 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt und 12 h unter Argon-Atmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator durch adsorptive Filtration über Kieselgel (2 g, 250 ml Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 105 mg (82 %) **143c** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.33$ -7.18 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 6.36 (ddd, $^3J_{2',3'_{trans}} = 17.3$ Hz, $^3J_{2',3'_{cis}} = 10.2$, $^3J_{1',2'} = 7.6$ Hz, 1H, H-2'); 5.24 (dd, $^3J_{2',3'_{cis}} = 11.7$, $^2J = 1.0$ Hz, 1H, H-3'_{cis}); 5.18 (dd, $^3J_{2',3'_{trans}} = 17.3$, $^2J = 1.0$ Hz, 1H, H-3'_{trans}); 4.86 (d, $^4J_{2,5} = 1.5$ Hz, 1H, H-2); 4.39 (dq, $^3J_{5,1''} = 6.6$ Hz, $^4J_{2,5} = 1.5$ Hz, 1H, H-5); 3.73 (ψ q, br, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, H-1'); 2.85-2.57 (m, 2H, H-4''); 2.24-2.13 u. 1.81-1.72 (m, 1H u. m, 1H, H-4'), 1.49 (d, $^3J_{5,1''} = 6.6$ Hz 3H, H-1'''); 1.35-1.24 (m, 2H, H-5'); 0.99 u. 0.95 (s, 3H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'') 0.94 (t, $^3J_{5',6'} = 7.4$ Hz, H-6')



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 173.97$ (q, C-4); 137.71 (q, C-5''); 136.62 (C-2'); 130.67 u. 127.71 (C-6'' bis C-9''); 126.01 (C-10''); 116.30 (s, C-3'); 97.48 (C-2); 73.63 (C-5); 59.27 (s, C-1'); 43.06 (s, C-4''); 39.93 (q, C-1''); 33.27 (s, C-4'); 22.72 u. 21.82 (C-2'' u. C-3''); 19.80 (s, C-5'); 17.53 (C-1'''); 13.60 (C-6')

IR(Film): $\nu = 3080$ w, 3060 w u. 3020 w ν [CH, olefin. u. arom.], 2950 s, 2920 s u. 2860 s ν [CH, aliph.], 1700 vs ν [C=O, Amid], 1445 m u. 1410 m δ [CH, aliph.], 1390 m, 1365 m u. 1350 m δ [CH, aliph.], 1355 sh u. 1305 s δ [CH, olefin.], 1260 s ν [C-N], 1105 s ν [C-O], 1080 w, 1030 w, 1020 w, 1000 w, 920 w, 775 w, 730 w, 720 vw, 700 m δ [CH, arom.]

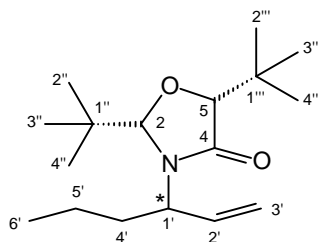
MS (70 eV): m/z (%) = 182 (4) [$M^+ - C_{10}H_{13}^+$], 100 (100) [$C_4H_6NO_2^+$], 91 (10) [$C_7H_7^+$], 83 (22), 73 (7) [$C_3H_5O_2^+$], 55 (23) [$C_4H_7^+$], 41 (11) [$C_2H_5O^+$]

V-6.1.11 Umlagerung von (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-4-(3'-methyloxycarbonyl-2'-propen-1'-yloxy)-2,5-dihydro-oxazol (124k)

Eine Lösung von 100 mg (0.300 mmol) (2*R*,5*S*)-2-(1,1-Dimethyl-2-phenylethyl)-4-(3'-methyloxycarbonyl-2'-propen-1'-yloxy)-2,5-dihydro-oxazol (**124k**) in 2.5 ml abs. Dichlormethan wird nach AAV VIII mit 6 mg (0.015 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt und 18 h unter Argon-Atmosphäre gerührt. Dann wird der Katalysator durch adsorptive Filtration über Kieselgel (5 g, 150 ml Cyclohexan/Ethylacetat $80/20$) abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 71 mg (71 %) eines Gemisches ($3 : 1$) aus Edukt **124k** und Produkt **143k** als farbloses Öl. Das Produkt wurde nicht isoliert, sein Anteil konnte durch Integration der charakteristischen Allylsignale im 1H -NMR-Spektrum bestimmt werden ($\delta = 6.30$ (m, $\underline{CH=CH_2}$), 5.43 u. 5.34 (d, $J = 10.1$ Hz u. d, $J = 17.3$ Hz $\underline{CH=CH_2}$).

V-6.1.12 (2*S*,5*R*)-2,5-Di-*tert*-butyl-3-(1-propylallyl)-2,5-dihydro-oxazol (145c)

Nach AAV VIII versetzt man 72 mg (0.25 mmol) (2*S*,5*R*)-2,5-Di-*tert*-butyl-4-*trans*-2-hexenyloxy-2,5-dihydro-oxazol **126c** in 1.0 ml abs. Dichlormethan mit 6 mg (0.015 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II). Nach 18 h wird der Katalysator durch adsorptive Filtration über Kieselgel (1 g, 120 ml Cyclohexan/Ethylacetat $90/10$) abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 68 mg (94 %) **145c** als farbloses Öl.



1H -NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.25$ (ddd, $J = 7.6$ Hz, $J = 10.7$ Hz, $J = 17.3$ Hz, $1H$, H-2'); 5.15 (d ψ t, $J = 1.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $1H$, H-3' *cis* zu H-2'); 5.10 (d ψ t, $J = 1.2$ Hz, $J = 17.4$ Hz, $1H$, H-3' *trans* zu H-2'); 4.67 (d, $J = 2.4$ Hz, $1H$, H-2); 3.82 (ψ q, $J = 7.6$ Hz, $1H$, H-1'); 3.72 (d, $J = 2.4$ Hz, $1H$, H-5); 2.05 (ψ q, $J = 7.12$ Hz, $2H$, H-4'); 2.12 - 1.78 (m, $2H$, H-4'); 1.30 (m, $2H$, H-5'); 1.06 u. 1.04 (s, $9H$ u. s, $9H$, H-2'' - H-4'' u. H-2''' - H-4'''); 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, $3H$, H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 173.49$ (q, C-4); 136.96 (C-2'); 115.92 (s, C-3'); 95.87 (C-2); 83.11 (C-5); 58.26 (C-1'); 36.21 u. 33.96 (q u. q, C-1'' u. C-1'''); 33.11 (s, C-4'); 25.92 u. 25.79 (C-2'' - C-4'' u. C-2''' - C-4'''); 20.22 (s, C-5'); 13.80 (C-6')

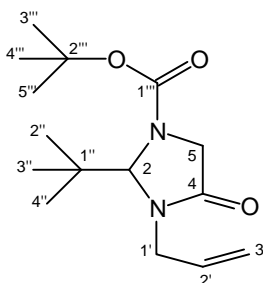
IR(Film): $\nu = 2960$ s, 2920 sh, 2900 sh, 2860 m u. 2800 m ν [CH, aliph.], 1700 vs ν [C=O], 1480 m; 1460 m; 1420; 1390 m; 1360 w; 1300 s δ [CH, olefin.]; 1250 m ν [C-N], 1190 m; 1145 m; 1115 m; 1090 m ν [C-O]; 995 w; 915 w; 835 w; 800 w; 755 w

V-6.2 Synthese von 3-N-Allyl-1-N-*tert*-butoxycarbonyl-4-imidazolidinonen

V-6.2.1 3-N-Allyl-1-N-*tert*-butoxycarbonyl-2 *tert*-butyl-4-imidazolidinon (132a)

Zu einer Lösung von 121 mg (0.5 mmol) des 2-*tert*-Butyl-4-imidazols (**95**) in 1.5 ml abs. THF gibt man nach AAV VII 285 mg (5.0 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid sowie 0.25 ml (2.7 mmol) Allyliodid und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Nach Aufarbeitung erhält man 135 mg (96 %) eines farblosen Öls, dessen analytische Daten mit denen des Umlagerungsproduktes übereinstimmen.

Nach AAV VIII werden unter inerten Bedingungen 190 mg (0.670 mmol) 4-Allyloxy-1-N-*tert*-butoxycarbonyl-2 *tert*-Butyl-2,5-dihydro-imidazol (**130a**) in 1 ml abs. THF gelöst und mit 5 mg (0.013 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt. Nach 4 h werden nach adsorptiver Filtration (5 g Kieselgel, 100 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) 162 mg (95 %) eines farblosen Öls erhalten.

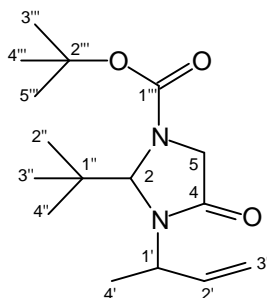


$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 400 MHz): $\delta = 5.86$ -5.75 (m, 1H, H-2'); 5.22 (d ψ q, $^3J_{3',\text{cis},2'} = 10.2$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3' *cis* zu H-2'); 5.17 (d ψ q, $^3J_{3',\text{trans},2'} = 17.3$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-3' *trans* zu H-2'); 5.03 (s, br, 1H, H-2), 4.49 (ddt, $^2J_{1',1'} = 15.8$ Hz, $^3J_{1',2'} = 4.5$ Hz, $^4J_{1',3'} = 2.0$ Hz, 1H, H-1' _{1H}); 4.08 (d, $^2J_{5,5} = 15.8$ Hz, 1H, H-5 *trans* zu H-2), 3.71 (m, 12, H-5 *cis* zu H-2 u. H-1' _{1H}); 1.42 (s, 9H, H-3''' - H-5'''), 0.91 (s, 9H, H-2'' - H-4'')

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 100 MHz): $\delta = 171.62$ (q, C-4); 155.88 (q, br, C-1'''); 134.37 (C-2'); 118.70 (s, C-3'); 81.81 (q, C-2'''), 80.69 (br, C-2), 50.97 (s, br, C-5); 46.87 (s, C-1'), 41.00 (q, C-1''), 29.08 u. 27.10 (C-2'' - C-4'' u. C-3''' - C-5''')

V-6.2.2 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-3-*N*-(1-methylallyl)-4-imidazolidinon (132b)

Zu einer Lösung von 148 mg (0.50 mmol) 1-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-crotyloxy-2,5-dihydro-imidazol (**130b**), das etwa 15 % **134b** enthält, in 1 ml abs. Dichlormethan gibt man nach AAV VIII 4 mg (0.01 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II). Nach 24 h werden nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und adsorptiver Filtration (5 g Kieselgel, 150 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) werden 144 mg (98 %) **132b** als farbloser Feststoff erhalten, der das Umlagerungsprodukt von **134b** als Verunreinigung enthält.



¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 400 MHz): δ = 6.51-6.42 (m, 1H, H-2'); 5.16-5.06 (m, 3H, H-2 u. H-3'); 4.07-4.00 (m, 1H, H-1'); 3.99 (d, ²J_{5,5} = 16.3 Hz, 1H, H-5_{1H}); 3.65 (m, d, ²J_{5,5} = 16.3 Hz, 1H, H-5_{1H}); 1.49 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 1.40 (d, ³J_{1',4'} = 6.6 Hz, 3H, H-4'); 0.99 (s, 9H, H-2'' - H-4'')

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 100 MHz): δ = 171.75 (q, C-4); 155.75 (q, br, C-1'''); 139.88 (C-2'); 116.64 (s, C-3'); 83.21 (br, C-2); 81.77 (q, C-2'''); 57.82 (C-1'); 51.92 (s, br, C-5); 41.01 (q, C-1''); 29.09 u. 26.87 (C-2'' - 4'' u. C-3''' - C-5'''); 19.57 (C-4')

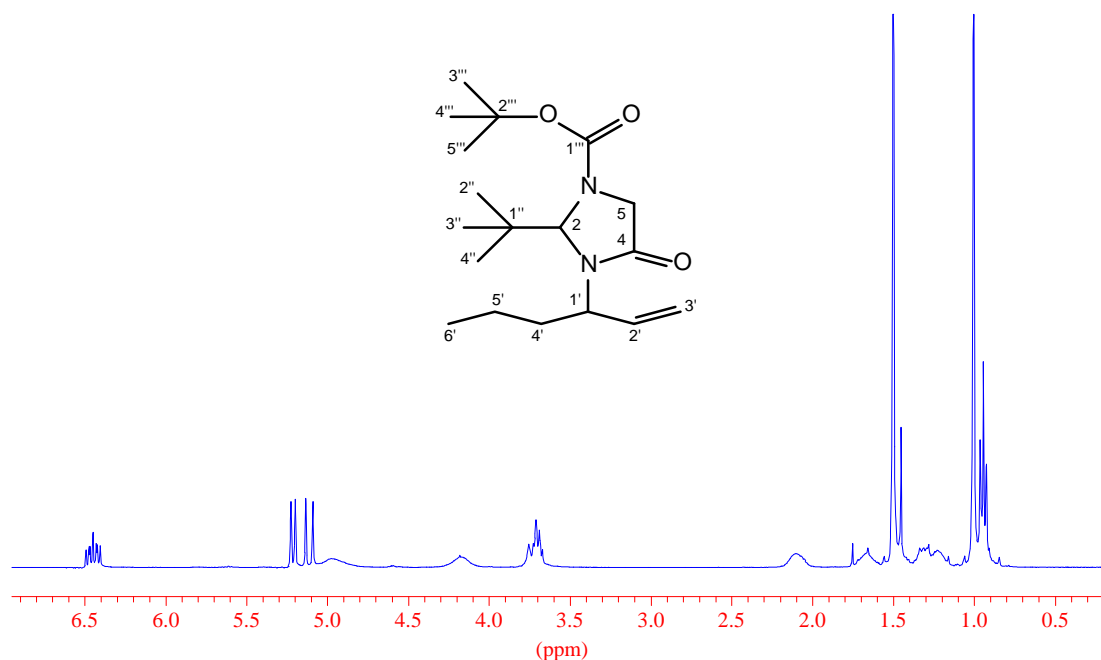
IR (KBr): ν = 3080 w ν [CH, olefin.]; 2970 s, 2920 s, 2870 m u. 2850 m ν [CH, aliph.]; 1700 s, br ν [C=O]; 1480 w, 1450 m, 1430 m, 1415 w, 1375 s, 1365 sh, 1340 m u. 1300 s δ [CH]; 1260 s; 1200 w; 1160 s ν [C-O]; 1100 m; 1045 w; 1035 w; 1000 w; 925 m; 880 w; 860 w; 775 w; 720 w

MS (70 eV): m/z (%) = 239 (12) [M⁺-C₄H₉⁺], 223 (2) [M⁺-C₄H₉O⁺], 183 (69) [M⁺-113], 169 (2) [M⁺-127], 139 (17) [M⁺-157], 129 (44) [M⁺-167], 85 (52), 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (50) [C₃H₅⁺]

V-6.2.3 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-3-*N*-(1-propylallyl)-4-imidazolidinon (130c)

20 mg (0.060 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-hexenyloxy-2,5-dihydro-imidazol (**130c**) in 1 ml abs. Dichlormethan werden nach AAV VIII mit 2 mg (0.006 mmol, 10 mol%) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt und für 24 h gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum und adsorptiver Filtration (1 g Kieselgel, 50 ml Cyclohexan/Ethylacetat 1/1) erhält man 17 mg (85 %) **132c** als farblosen Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 6.50\text{-}6.39$ (m, 1H, H-2'); 5.22 (d, $^3J = 10.5$ Hz, 1H, H-3' *cis* zu H-2'); 5.11 (d, $^3J = 17.5$ Hz, 1H, H-3' *trans* zu H-2'); 4.98 (s, br, 1H, H-2); 4.18 (s, br, 1H, H-5_{1H}); 3.77-3.65 (m, 2H, H-5_{1H}, H-1'); 2.15 u. 1.82 (m, 1H u. m, 1H, H-4'); 1.50 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 1.34-1.20 u. 1.20-1.01 (m, 1H u. m, 1H, H-5'); 1.00 (s, 9H, H-2'' - H-4''); 0.94 (t, $^3J_{5',6'} = 7.3$ Hz, 3H, H-6')

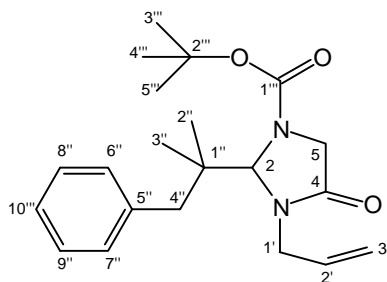


$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170.88$ (q, C-4); 154.58 (q, br, C-1'''); 136.46 (C-2'); 116.60 (s, C-3'); 83.48 (br, C-2); 81.05 (q, br, C-2'''); 61.97 (C-1'); 50.94 (s, br, C-5); 39.65 (q, C-1''); 34.47 (s, C-4'); 29.19 u. 25.74 (C-2'' - C-4'' u. C-3''' - C-5'''); 19.65 (s, C-5'); 13.66 (C-6')

V-6.2.4 3-*N*-Allyl-1-*tert*-butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**133a**)

Zu einer Lösung von 100 mg (0.31 mmol) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-4-imidazolidinon (**96**) in 2 ml abs. Dioxan gibt man nach AAV VII 174 mg (3.10 mmol) gepulvertes Kaliumhydroxid sowie 0.1 ml (1.00 mmol) Allyliodid in 0.5 ml abs. Dioxan und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Man erhält nach Aufarbeitung 102 mg (92 %) eines farblosen Öls, dessen analytische Daten mit denen des Umlagerungsproduktes übereinstimmen.

Nach AAV VIII werden unter inerten Bedingungen 180 mg (0.500 mmol) 4-Allyloxy-1-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-2,5-dihydro-imidazol (**131a**) in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 10 mg (0.025 mmol) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) versetzt. Nach 6 h werden nach adsorptiver Filtration (5 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) 156 mg (87 %) **133a** als farbloses Öl erhalten.



¹H-NMR (Aceton-d₆, 400 MHz): δ = 7.23-7.19 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 5.59 (m, 1H, H-2'); 5.27-5.18 (m, 3H, H-3' u. H-2); 4.58-4.53 (m, 1H, H-1'_{1H}); 4.15 (d, 1H, ²J_{5,5} = 16.8 Hz, H-5_{1H}); 3.87-3.78 (m, 2H, H-5_{1H} u. H-1'_{1H}); 2.68 (m, 2H, H-4''); 1.49 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 0.90 u. 0.88 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')

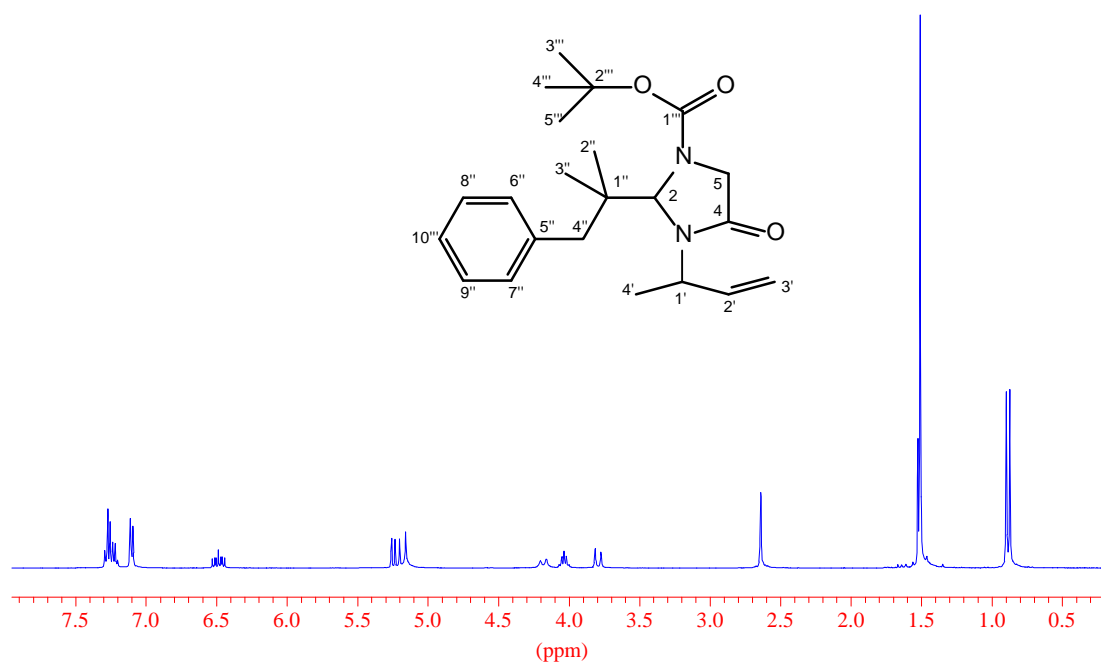
¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 171.21 (q, br, C-4); 154.66 (q, C-1'''); 137.32 (q, C-5''); 131.91 (C-2'); 130.87 u. 127.81 (C-6'' bis C-9''); 126.23 (C-10''); 118.67 (s, C-3'); 81.47 (q, C-2'''); 80.17 (C-2); 50.19 (s, C-5); 46.34 (s, C-1'); 43.63 (q, C-1''); 43.17 (s, C-4''); 28.25 (C-3''' - C-5'''); 22.82 u. 22.12 (C-2'' u. C-3'')

MS (70 eV): m/z (%) = 358 (1) [M⁺], 285 (2) [M⁺-C₄H₉O⁺], 225 (48) [M⁺-C₁₀H₁₃], 169 (70) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺-C₄H₈⁺], 145 (12), 133 (9) [C₁₀H₁₃⁺], 125 (55), 117 (11), 91 (54) [C₇H₇⁺], 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (62) [C₃H₅⁺]

V-6.2.5 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-3-*N*-(1-methylallyl)-4-imidazolidinon (133b)

790 mg (2.12 mmol) 4-Crotyloxy-1-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-2 *tert*-butyl-2,5-dihydro-imidazol (131b) (mit einem geringen Anteil an α -Methylallylether) und 42 mg (0.11 mmol, 5 mol%) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) werden nach AAV VIII in 5 ml abs. Dichlormethan für 24 h umgesetzt. Nach adsorptiver Filtration (10 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 85/15) erhält man 740 mg (94 %) des Produkts 133b als farblosen Feststoff, der das Umlagerungsprodukt des α -Methylallylethers als Nebenprodukt enthält. Zu analytischen Zwecken erfolgt eine Umkristallisation aus Diethylether/Pentan.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32-7.12 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 6.56-6.47 (m, 1H, H-2'); 5.30-5.17 (m, 3H, H-2 u. H-3'); 4.21 (d, 1H, ²J = 16.3 Hz, H-5_{1H}); 4.16 (ψ q, 1H, J = 6.6 Hz, H-1'); 3.82 (d, 1H, ²J = 16.3 Hz, H-5_{1H}); 2.66 (s, 2H, H-4''); 1.54 (d, 3H, ³J_{3',4'} = 9.6 Hz, H-4'); 1.53 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 0.92 u. 0.90 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 171.08 (q, br, C-4); 154.54 (q, br, C-1'''); 137.47 (C-2''); 137.43 (q, C-5''); 130.83 u. 127.73 (C-6'' bis C-9''); 126.13 (C-10''); 116.19 (s, C-3''); 82.71 (br, C-2); 81.35 (q, br, C-2'''); 56.74 (C-1'); 51.03 (s, br, C-5); 43.54 (q, C-1''); 42.69 (s, C-4''); 28.23 (C-3''' - C-5'''); 22.48 u. 21.86 (C-2'' u. C-3''), 18.49 (C-4')

IR (KBr): ν = 3080 w, 3060 w u. 3020 w ν [CH, arom.]; 3000 w, 2960 s, 2930 s und 2870 m ν [CH, aliph.]; 1685 vs ν [C=O, Amid]; 1375 s u. 1300 s δ [CH, aliph.]; 1260 s ν [CO]; 1160 s; 1100 m; 940 m; 870 m δ [CH, olefin.]; 830 m; 700 m δ [CH, arom.];

MS (70 eV): m/z (%) = 299 (3) [M⁺-C₄H₉O⁺], 239 (26) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺], 183 (70) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺-C₄H₈⁺], 139 (12) [M⁺-C₄H₉O⁺-C₁₀H₁₃⁺+H⁺], 129 (14) [M⁺-243], 91 (13) [C₇H₇⁺], 85 (11), 57 (100) [C₄H₉⁺]

EA: C₂₂H₃₂N₂O₃ (372.51)

ber.: C = 70.94 H = 8.66 N = 7.52

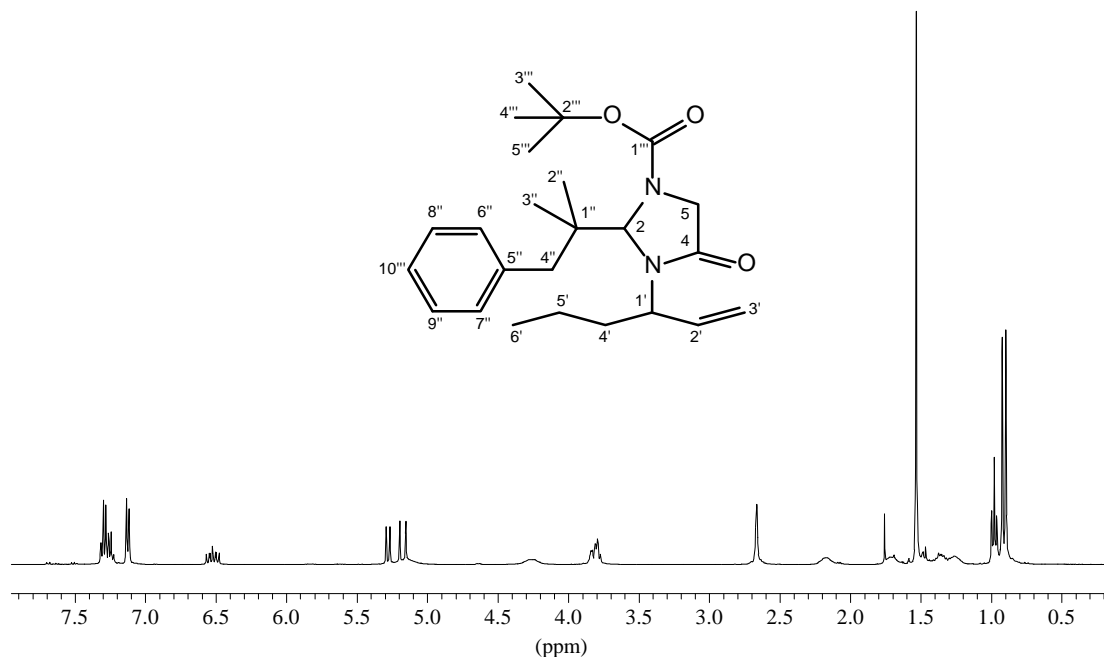
gef.: C = 71.07 H = 8.33 N = 7.56

Schmp.: 154 °C

V-6.2.6 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-3-*N*-(1-propylallyl)-4-imidazolidinon (131c)

Unter inerten Bedingungen bringt man entsprechend AAV VIII 801 mg (2.0 mmol) 1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-*tert*-butyl-4-(2-*t*-hexenyl-1-yloxy)-2,5-dihydro-imidazol (**131c**) und 40 mg (0.1 mmol, 5 mol%) Bis(benzonitril)dichloropalladium(II) in 10 ml abs. Dichlormethan für 24 h zur Reaktion. Nach adsorptiver Filtration (10 g Kieselgel, 300 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) erhält man 616 mg (77 %) des Produkts **133c** als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32-7.12 (m, 5H, H-6'' bis H-10''); 6.57-6.47 (m, 1H, H-2'); 5.28 (d, 1H, ³J_{2',3'}^{cis} = 10.5 Hz, H-3' ^{cis} zu H-2'); 5.18 (d, 1H, ³J_{2',3'}^{trans} = 17.4 Hz, H-3' ^{trans} zu H-2'); 5.15 (s, br, 1H, H-2); 4.25 (s, br, 1H, H-5_{1H}); 3.87-3.76 (m, 2H, H-5_{1H} u. H-1'); 2.66 (m, 2H, H-4''); 2.50 u. 1.65 (m, 1H u. m, 1H, H-4'); 1.53 (s, 9H, H-3''' - H-5'''); 1.40-1.30 u. 1.30-1.20 (m, 1H u. m, 1H, H-5'); 0.98 (t, 3H, ³J_{5',6'} = 7.3 Hz, H-6'); 0.92 u. 0.90 (s, 3 H u. s, 3H, H-2'' u. H-3'')



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 171.16 (q, br, C-4); 154.80 (q, br, C-1'''); 137.46 (q, C-5''); 136.58 (C-2'); 130.84 u. 127.74 (C-6'' bis C-9''); 126.14 (C-10''); 116.78 (s, C-3'); 84.42 (br, C-2); 81.32 (q, br, C-2'''); 62.46 (C-1'); 51.16 (s, br, C-5); 43.54 (q, C-1''); 42.71 (s, C-4'); 34.46 (s, C-4'); 28.19 (C-3''' - C-5'''); 22.34 u. 21.79 (C-2'' u. C-3''), 19.66 (s, C-5'); 13.68 (C-6')

IR (KBr): ν = 3080 vw, 3050 w, 3030 w u. 3010 w ν [CH, arom.]; 2970 m, 2960 m, 2930 m und 2870 w ν [CH, aliph.]; 1685 vs ν [C=O, Amid]; 1600 w; 1495 m; 1475 m; 1450 m; 1435 sh, 1415 m; 1375 s, 1360 s, 1340 m u. 1300 s δ [CH, aliph.]; 1265 s ν [CO]; 1165 s; 1105 m; 1000 m; 935 m; 870 m δ [CH, olefin.]; 820 w; 780 w; 760 w; 735 w; 715 w; 705 w; 705 m δ [CH, arom.]; 670 w

MS (70 eV): m/z (%) = 400 (1) [M⁺], 327 (4) [M⁺-C₄H₉O⁺], 293 (4) [M⁺-107], 267 (33) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺], 211 (50) [M⁺-C₁₀H₁₃⁺-C₄H₈⁺], 167 (44) [M⁺-C₄H₉O⁺-C₁₀H₁₃⁺+H⁺], 129 (72), 91 (37) [C₇H₇⁺], 85 (75), 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (56) [C₃H₅⁺]

EA: C₂₂H₃₂N₂O₃ (372.51)

ber.: C = 71.97 H = 9.06 N = 6.99

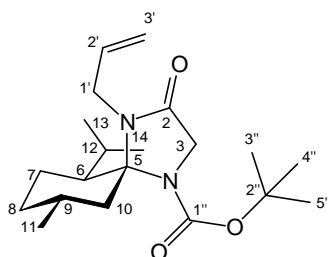
gef.: C = 72.31 H = 9.12 N = 6.67

Schmp.: 210 °C

V-6.3 Synthese von (5*R*,6*S*,9*R*)-1-*N*-(1-Alkyl-2-propenyl)-4-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-onen

V-6.3.1 (1'*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-1-*N*-Allyl-4-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (146a)

Entsprechend AAV VIII gibt man zu 150 mg (0.43 mmol) (5*R*,6*S*,9*R*)-2-Allyloxy-4-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (**135a**) in 1 ml abs. Dichlormethan 8 mg (0.02 mmol) Pd(PhCN)₂Cl₂ und läßt unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur 12 h rühren. Nach Aufarbeitung (10 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) erhält man 144 mg (96 %) des Produkts **146a** als farbloses Öl.



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.88-5.77 (m, 1H, H-2'); 5.23-5.09 (m, 2H, H-3'); 4.46-4.02 (m, 2H, H-1'); 3.97-3.85 (m, 2H, H-3); 2.83-2.72 (m, 1H, H-6); 2.62 -2.53 (m, 1H, H-10_{ax}); 2.44-2.36, 2.10-1.60, 1.57-1.51 u. 1.15-1.05 (4 x m, 7H, H-7, H-8, H-9, H-10_{eq}, H-12); 1.48 (s, 9H, C-3'' - C-5''); 0.90, 0.86 u. 0.78 (d, J = 6.6 Hz, d, J = 6.1 Hz u. d, J = 6.1, 9H, H-11, H-13 u. H-14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.60 (q, C-2); 152.27 (q, C-1''); 132.71 (C-2'); 116.53 (s, C-3'); 83.95 (q, C-5); 80.29 (q, C-2''); 49.71 (s, C-3); 45.79 (s C-1'); 45.38 (C-6); 42.86 (s, C-10); 33.22 (s, C-8); 28.19 (C-9); 28.25 (C-3'' - C-5''); 26.01 (C-12); 23.66 (s, C-7); 22.26, 22.33 u. 17.84 (C-11, C-13 u. C-14)

IR(Film): ν = 3080 w ν[CH, olefin.]; 2950 s, 2920 s, 2870 m u. 2850 sh ν[CH, aliph.]; 1700 vs, ν[C=O]; 1450 sh u. 1435 m δ[CH, aliph.]; 1410 s; 1380 s; 1365 s; 1350 s; 1305 s; 1250 s δ[CH, olefin.], 1170 s; 1145 m; 1115 s ν[C-O]; 1085 m; 1050 w; 1040 w; 1005 sh; 990 w; 975 w; 965 w; 940 w; 920 w; 860 w; 840 w, 795 w; 770 m; 735 m; 660 w; 630 w

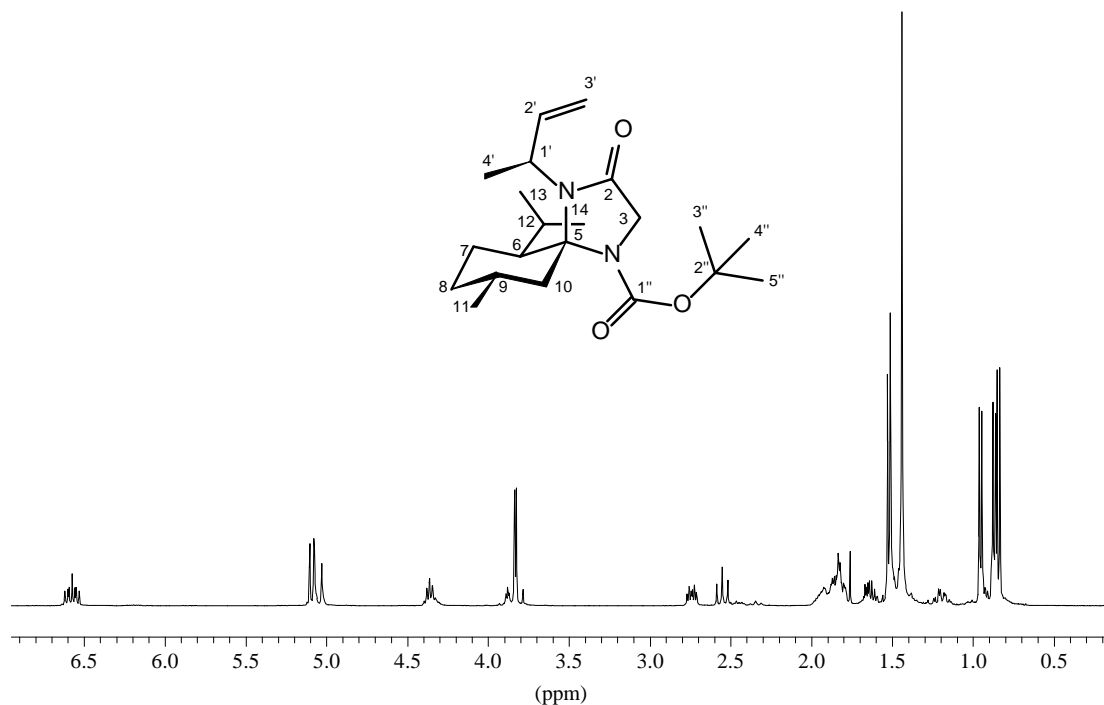
MS (70 eV): m/z (%) = 350 (3) [M⁺], 294 (56) [M⁺-C₄H₈], 279 (3) [M⁺-C₅H₁₁⁺], 277 (4) [M⁺-C₄H₉O⁺], 265 (8) [M⁺-C₆H₁₃⁺], 249 (13) [M⁺-C₅H₉O₂⁺], 238 [M⁺-112], 209 (43) [M⁺-141], 165 (20) [M⁺-185], 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (80) [C₃H₅⁺]

V-6.3.2 (1'S,5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1-N-(1-methyl-2-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (146b)

Zu einer Lösung von 920 mg (2.52 mmol) (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-2-crotyloxy-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en (**135b**), das ca. 15 % des α -Alkylallylethers **136b** enthält, in 10 ml abs. Dichlormethan gibt man 48 mg (0.13 mmol) Pd(PhCN)₂Cl₂ und läßt unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur 48 h rühren. Zur Aufarbeitung engt man die Lösung im Vakuum ein und erhält nach adsorptiver Filtration (10 g Kieselgel, 200 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum 850 mg (92 %) eines farblosen Feststoffs, der das Umlagerungsprodukt der Verunreinigung, **147b**, zu etwa 15 % enthält. Das Produkt fiel als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 5 : 1 an. Umkristallisation aus 4 ml Pentan liefert 620 mg (67 %) farblose Kristalle. Durch Säulen chromatographie (Cyclohexan/Ethylacetat 98/2) konnten aus der Mutterlauge 98 mg des Nebenprodukts **147b** isoliert werden.

Hauptprodukt (1'S)-146b

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.68-6.56 (m, 1H, H-2'); 5.18-5.06 (m, 1H, H-3'); 4.45-4.36 (m, 1H, H-1'); 3.96-3.82 (m, 2H, H-3); 2.84-2.75 (m, 1H, H-6); 2.64-2.56 (m, 1H, H-10_{ax}); 2.05-1.80 (m, 5H, H-7, H-8_{1H}, H-9, H-10_{eq}); 1.80-1.65 (m, 1H, H-12); 1.62 (d, ³J_{1',4} = 7.1 Hz, 3H, H-4'); 1.48 (s, 9H, C-3'' - C-5''); 1.31-1.20 (m, 1H, H-8_{1H}); 1.00-0.94-0.86 (d u. m, 9H, H-11, H-13 u. H-14)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 167.83$ (q, C-2); 151.30 (q, C-1''); 138.35 (C-2'); 115.40 (s, C-3'); 84.71 (q, C-5); 80.34 (q, C-2''); 54,87 (C-1'); 49.82 (s, C-3); 44.77 (C-6); 44.30 (s, C-10); 33.59 (s, C-8); 29.08 (C-9); 28.42 (C-3'' - C-5''); 26.93 (C-12); 25.72 (s, C-7); 23.46, 22.91 u. 20.54 (C-11, C-13 u. C-14); 19.34 (C-4')

IR (KBr): $\nu = 3060\text{w}$ $\nu[\text{CH, olefin.}]$; 2960 s, 2940 s, 2850 m u. 2830 sh $\nu[\text{CH, aliph.}]$; 1705 vs, br, $\nu[\text{C=O}]$; 1440 s u. 1425 m $\delta[\text{CH, aliph.}]$; 1430 m; 1380 s; 1375 s; 1340 s; 1290 s; 1260 s $\delta[\text{CH, olefin.}]$, 1180 s; 1150 m; 1090 m $\nu[\text{C-O}]$; 1050 w; 995 w; 980w; 940 w; 920 w; 850 w; 795 w; 780 m; 740 m; 640w

MS (70 eV): m/z (%) = 364 (3) $[\text{M}^+]$, 308 (11) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8^+]$, 293 (3) $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}^+]$, 291 (12) $[\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}^+]$, 252 (28) $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+]$, 223 (61) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}^+ - \text{C}_4\text{H}_8^+]$, 196 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}^+ - \text{C}_4\text{H}_8^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+]$, 181 (24) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}^+ - \text{C}_4\text{H}_8^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+ - \text{H}^+]$, 169 (14), 152 (15), 137 (10), 125 (7), 84 (20), 69 (18) $[\text{C}^4\text{H}_5\text{O}^+]$, 57 (99) $[\text{C}_4\text{H}_9^+]$, 41(58) $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$

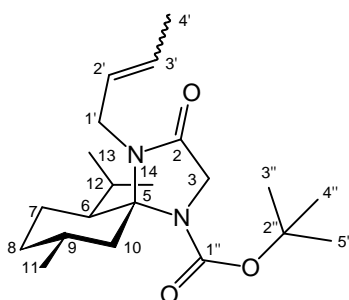
EA: $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$ (364.53) ber. C = 69.19 H = 9.95 N = 7.68
ber. C = 69.32 H = 9.66 N = 7.94

Schmp.: 115°C

Röntgen-Strukturanalyse (s. Abb. III-62):

orthorhombisch, Raumgruppe P2(1)2(1)2(1)
a = 9.490(7) Å, b = 11.459(7) Å, c = 20.168(4) Å,
 $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, Z = 4

Nebenprodukt 147b



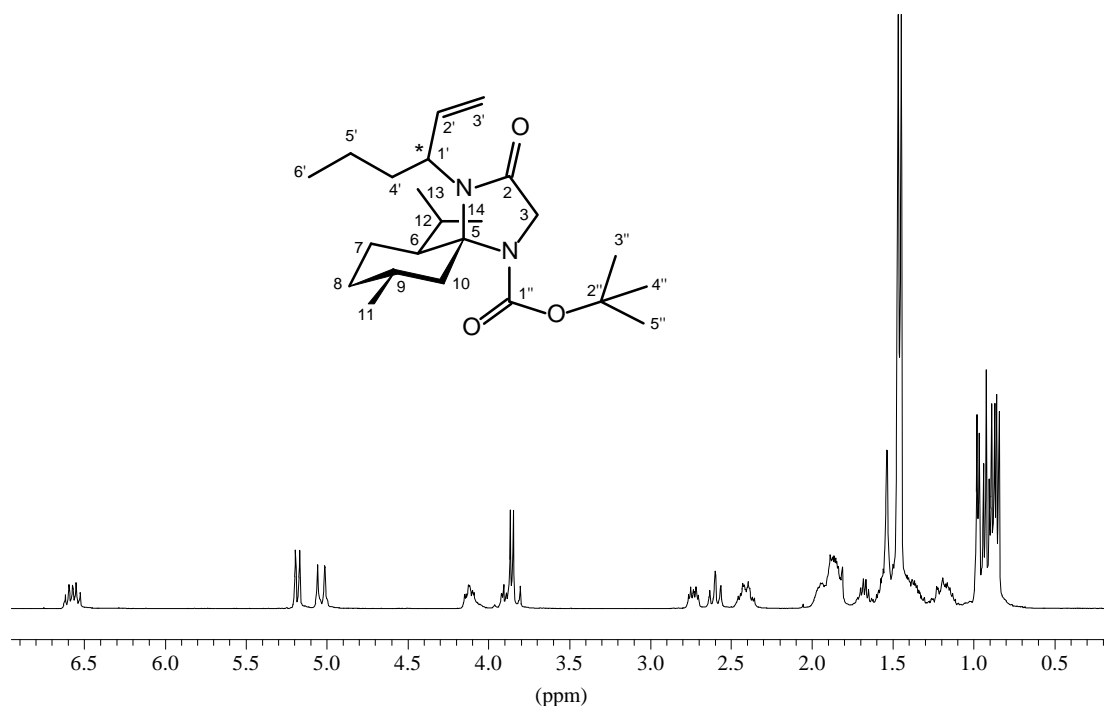
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 5.64$ u. 5.38 (m u. m, 2H, H-2' u. H-3'); 4.35 (m, 1H, H-1'_{1H}); 4.02-3.78 (m, 3H, H-1'_{1H} u. H-3); 2.70 (ddd, J = 13.3 Hz, J = 4.5 Hz, J = 1.8 Hz, 1H, H-6); 2.53 (ψ t, J = 13.7 Hz, 1H, H-10_{1H}); 1.90-1.40 u. 1.25-1.10 (m, 7 H, H-7, H-8, H-9, H-10_{1H}, H-12); 1.42 (s, 9H, H-2'' - H-5''); 1.64, 0.86, 0.73 (d, 3H, J = 6.6 Hz, d, 6H, J = 6.1 Hz u. d, 3H, J = 6.6 Hz, H-4', H-11, H-13 u. H-14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 167.47 (q, C-2); 151.18 (q, C-1''); 127.98 u. 125.33 (C-2' u. C-3'); 83.86 (q, C-5); 80.13 (q, C-2''); 49.70 (s, br, C-3); 45.52 (C-6); 45.15 (s, C-1'); 42.72 (s, C-10); 33.15 (s, C-8); 28.82 (C-3'' - C-5''); 28.18 (C-9); 23.19 (s, C-7); 25.91, 25.89, 22.32, 17.76 u. 17.46 (C-11, C-12, C-13, C-14 u. C-4')

V-6.3.3 (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1-N-(1-propyl-2-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (146c)

Nach AAV VIII werden zu 3.00 g (7.66 mmol) (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-(E)-hexenyloxy)-9-methyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en **135c** in 50 ml abs. Dichlormethan 0.15 g (0.38 mmol) $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ zugegeben. Nach 6 Tagen unter inerten Bedingungen bei Raumtemperatur engt man die Lösung im Vakuum ein und erhält nach adsorptiver Filtration (10 g Kieselgel, 400 ml Cyclohexan/Ethylacetat 90/10) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum 2.25 g (75 %) des Umlagerungsproduktes, das ein Diastereomerenverhältnis von 15:1 aufweist (ermittelt aus den Multipletts bei 6.55 und 6.25 für H-2'). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 95/5) erhält man 0.47 g (16 %) des diastereomerenreinen Hauptproduktes, 0.09 g (3 %) des 1-N-(2-Hexenyl)-Produktes sowie eine Mischfraktion von 0.98 g (33 %).

Hauptprodukt **146c**



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 6.60-6.49 (d ψ t, J = 17.3 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, H-2'); 5.15 (dd, J = 10.2 Hz, J = 1.5 Hz, 1H, H-3'_{cis}); 5.00 (d, J = 17.3 Hz, 1H, H-3'_{trans}), 4.09 (dt, J = 9.9 Hz, J = 4.1 Hz, 1H, H-1'); 3.88-3.78 (m, 2H, H-3); 2.71 (dt, J = 14.2 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H-6); 2.58 (ψ t, J = 13.7 Hz, 1H, H-10_{ax}); 2.44-2.32, 1.98-1.80, 1.70-1.30 u. 1.25-1.09 (m,

12H, H-4', H-5', H-7, H-8, H-9, H-10_{eq} u. H-12); 1.44 (s, 9H, H-3'' -H-5''); 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-6'); 0.95, 0.86 u. 0.83 (d, d u. m, J = 6.1 Hz, J = 6.6 Hz u. J = 6.6 Hz; 9H, H-11, H-13 u. H-14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.74 (q, C-2); 151.15 (q, C-1''); 135.65 (C-2'); 117.44 (s, C-3'); 84.84 (q, C-5); 80.18 (q, C-2''); 60.48 (C-1'); 49.77 (s, C-3); 44.94 (C-6); 44.18 (s, C-10); 34.46 u. 33.60 (s u. s, C-4' u. C-8); 29.01 (C-9); 28.31 (C-3'' - C-5''); 26.67 (C-12); 25.68 (s, C-7); 23.37, 22.69 u. 20.55 (C-11, C-13 u. C-14); 19.96 (s, C-5'); 13.69 (C-6')

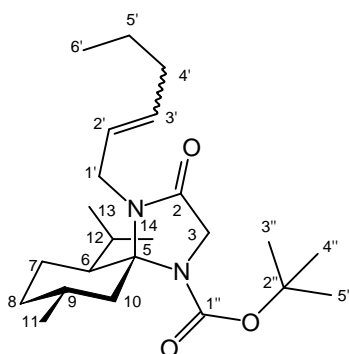
MS (70 eV): m/z (%) = 392 (9) [M⁺], 336 (27) [M⁺-C₄H₈⁺], 321 (7) [M⁺-C₅H₁₁⁺], 319 (7) [M⁺-C₄H₉O⁺], 307 (7) [M⁺-C₆H₁₃⁺], 293 (5) [M⁺-C₆H₁₃N⁺], 291 (4) [M⁺-C₄H₉O₂⁺], 280 (60) [M⁺-112], 251 (77) [M⁺-141], 224 (85) [M⁺-168], 209(39) [M⁺-183], 182 (43), 180 (21), 169 (41), 57 (100) [C₄H₉⁺], 41 (70) [C₃H₅⁺]

EA: C₂₃H₄₀N₂O₃ (392.58)

ber. C = 70.37 H = 10.27 N = 7.14

gef. C = 69.97 H = 10.05 N = 6.72

Nebenprodukt 147c

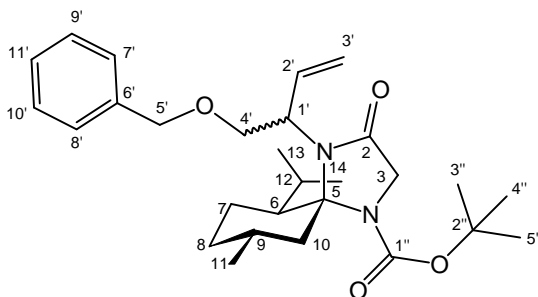


¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 5.66-5.37 (m, 1H, H-3'); 5.42 (dt, J = 15.8 Hz, J = 5.6 Hz, 1H, H-2'); 4.45 (dd, J = 16.8 Hz, J = 3.9 Hz, 1H, H-1'_{1H}); 4.00-3.78 (m, 3H, H-1'_{1H} u. H-3); 2.75 (ddd, J = 13.7 Hz, J = 4.6 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H-6); 2.57 (ψt, J = 13.7 Hz, 1H, H-10_{ax}); 1.99 (ψq, 2H, J = 7.6 Hz, H-4'); 1.95-1.15 (m, 10H, H-7, H-8, H-9, H-10_{eq}, H-11 u. H-12); 1.47 (s, 9H, H-3'' - H-5''); 0.95-0.75 (m, 11H, H-5', H-6', H-13 u. H-14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167.57 (q, C-2); 151.31 (q, C-1''); 133.09 (C-3'); 124.49 (C-2'); 84.01 (q, C-5); 80.26 (q, C-2''); 49.83 (s, C-3); 45.53 (C-6); 45.15 (s, C-1'); 42.82 (s, C-10); 34.21 (s, C-4'); 33.27 (s, C-8); 28.85 (C-9); 28.30 (C-3'' - C-5''); 26.84 (s, C-7); 26.02 (C-12); 23.30, 22.40 u. 22.28 (C-11, C-13 u. C-14); 17.88 (s, C-5'); 13.56 (C-6')

V-6.3.4 (5*R*,6*S*,9*R*)-1-*N*-(1-Benzoyloxymethyl-2-propenyl)-4-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (146i)

Nach AAV VIII werden 300 mg (0.64 mmol) des spirocyclischen *O*-Allylethers **135i** in 5 ml abs. Dichlormethan mit 12 mg (0.03 mmol) [Pd(PhCN)₂Cl₂] für 7 Tage unter inerten Bedingungen zur Reaktion gebracht. Unmittelbar nach der Reaktion wurde eine säulenchromatographische Aufreinigung (Cyclohexan/Ethylacetat 92/8) durchgeführt und man erhielt 181 mg (60 %) des umgelagerten Produkts **146i** als Gemisch zweier Diastereomeren, die nicht chromatographisch getrennt werden konnten. Das ¹H-NMR-Spektrum des Gemischs konnte nicht zugeordnet werden, das Verhältnis der Diastereomeren von 2.5 : 1 ließ sich aber aus den H-2'-Signalen bei 6.45 u. 6.18 ppm bestimmen.



¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.68 a u. 168, 35 b (q, C-2); 151.18 a u. b (q, C-1''); 138.14 a u. 138.06 (q, C-6'); 135.08 b u. 134.30 a (C-2'); 128.21, 127.78, 127.69 u. 127.61 a u. b (C-7' - C-10'); 118.41 a u. 116.04 b (s, C-3'); 84.99 a u. 84.87 b (q, C-5); 80.39 b u. 80.28 a (q, C-2''); 73.46 a, 73.25 b, 72.62 b u. 70.22 a (4 x s, C-4' u. C-5'); 59.43 a u. 58.68 b (C-1'); 49.64 a u. b (s, C-3); 45.01 a u. b (C-6); 43.89 a u. 43.36 b (s, C-10); 33.63 a u. 33.39 b (s, C-8); 30.81 a u. b (C-9); 28.77 b u. 28.39 a (C-3'' - C-5''); 26.71 a u. b (C-12); 25.53 (s, C-7); 23.74 b, 23.53 a, 22.75 a, 22.45 b, 20.68 a u. 20.18 b (C-11, C-13 u. C-14)

MS (70 eV): m/z (%) = 470 (5) [M⁺], 415 (9) [M⁺-C₄H₈], 397 (5) [M⁺-C₄H₉O⁺], 369 (2) [M⁺-C₄H₉O⁺], 358 (16) [M⁺-112], 329 (30) [M⁺-C₄H₈-C₆H₁₃⁺], 323 (13) [M⁺-C₄H₈-C₇H₇⁺], 196 (80), 91 (100) [C₇H₇⁺], 57 (86) [C₄H₉⁺], 41 (64) [C₃H₅⁺]

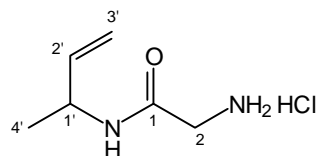
V-7 Synthese von Aminosäure-α-alkylallylamiden

V-7.1 Hydrolyse mono- und spirocyclischer *N*-(1-Alkylallyl)-imidazolidinone

V-7.1.1 Hydrolyse von 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-3-*N*-(1-methylallyl)-4-imidazolidinon (**133b**)

373 mg (2 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-3-*N*-(1-methylallyl)-4-imidazolidinon (**133b**) in 2 ml Dichlormethan werden mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Salzsäure im

Vakuum entfernt und man erhält 220 mg (67 %) des Hydrochlorids des Glycin- α -methylallylamids (**148b**).

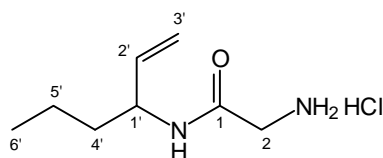


$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , 400 MHz): δ = 8.3 (s, br, CONH); 5.80 (ddd, $J_{1',2'} = 5.6$ Hz, $J_{2',3' \text{ cis}} = 10.2$ Hz, $J_{2',3' \text{ trans}} = 17.3$ Hz, 1H, H-2'); 5.18 (d, $J_{2',3' \text{ trans}} = 17.3$ Hz, 1H, H-3'); 5.07 (d, $J_{2',3' \text{ cis}} = 10.7$ Hz, 1H, H-2'); (4.97 H₂O), 4.50 (ψ quintett, $J = 6.6$ Hz, 1H, H1'); 3.73 (s, 2H, H-2); 1.25 (d, $J_{1',4'} = 6.6$ Hz, 3H, H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4 , 100 MHz): δ = 166.24 (q, C-1); 140.28 (C-2'); 114.70 (s, C-3'); 48.64 (C-1'); 41.63 (s, C-2); 20.46 (C-4')

V-7.1.2 Hydrolyse von 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-3-*N*-(1-propylallyl)-4-imidazolidinon (**133c**)

385 mg (0.96 mmol) 1-*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-2-(1,1-dimethyl-4-phenylethyl)-3-*N*-(1-propylallyl)-4-imidazolidinon (**133c**) werden in 1.5 ml Dichlormethan gelöst und mit 3.0 ml konz. Salzsäure versetzt und für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Salzsäure im Vakuum entfernt und man erhält 169 mg (92 %) des Hydrochlorids des Glycin- α -propylallylamids (**148c**).



$^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4 , 400 MHz): δ = 8.3 u. 8.2 (s, br u. s, br, CONH); 5.81 (ddd, $J_{1',2'} = 6.0$ Hz, $J_{2',3' \text{ cis}} = 10.3$ Hz, $J_{2',3' \text{ trans}} = 16.8$ Hz, 1H, H-2'); 5.18 (d, $J_{2',3' \text{ trans}} = 17.2$ Hz, 1H, H-3'); 5.09 (d, $J_{2',3' \text{ cis}} = 10.3$ Hz, 1H, H-2'); (4.78 H₂O), 4.39 (ψ quintett, $J = 6.6$ Hz, 1H, H1'); 3.76 (s, 2H, H-2); 1.55 u. 1.44 (m, 2H u. m, 2H, H-4' u. H-5'); 0.94 (d, $J_{1',4'} = 7.3$ Hz, 3H, H-6')

$^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4 , 100 MHz): δ = 166.24 (q, C-1); 139.35 (C-2'); 115.30 (s, C-3'); 53.03 (C-1'); 41.65 (s, C-2); 37.74 (s, C-4'); 20.01 (s, C-5'); 14.07 (C-6')

IR (KBr): ν = 3400-2500 vs ν [NH, CH]; 2400-2100 ν [NH₂-HCl]; 1660 vs, ν [C=O, Amid I]; 1550 s ν [CN] u. δ [CNH]; 1460 s; 1420 m; 1375 m; 1260 w δ [CH, olefin.], 1160 w; 1135 w; 1085 w; 985 m; 915 m; 740 w; 680 w δ [NH]

MS (70 eV): m/z (%) = 177 (4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3^+$], 156 (6) [$\text{M}^+ - \text{HCl}$], 149 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7^+$], 113 (46) [$\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{C}_3\text{H}_7^+$], 98 (4) [$\text{M}^+ - \text{HCl} - \text{C}_2\text{H}_4\text{NO}^+$], 75 (13), 56 (100), 41 (39) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5^+$]

V-7.1.3 Hydrolyse von (1'S,5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1-N-(1-methyl-2-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (146b)

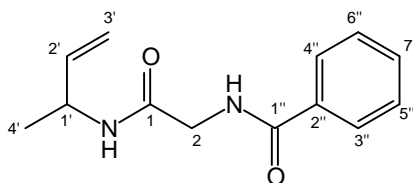
388 mg (1 mmol) (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1-N-(1-methyl-2-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**146b**) in 1.5 ml Dichlormethan werden mit 3.0 ml konz. Salzsäure versetzt und für 2 Tage unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Salzsäure im Vakuum entfernt und man erhält 94 mg (98 %) eines Rohprodukts des Hydrochlorids des Glycin- α -methylallylamids (**148b**). Die NMR-Spektren entsprechen denen der racemischen Verbindung (s. V-6.4.1), sie zeigen aber Spuren einer Verunreinigung.

V-7.1.4 Hydrolyse von (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1-N-(1-propyl-2-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (146c)

196 mg (0.5 mmol) (5R,6S,9R)-4-N-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1-N-(1-propyl-2-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**146c**) in 1 ml Dichlormethan werden mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und für 2 Tage unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Salzsäure im Vakuum entfernt und man erhält 94 mg (98 %) eines Rohprodukts des Hydrochlorids des Glycin- α -propylallylamids (**148c**). Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der racemischen Verbindung (s. V-6.4.2), die NMR-Spektren zeigen jedoch Spuren einer Verunreinigung.

V-7.2 Synthese von N-Benzoyl-Glycin- α -methylallylamid (151)

296 mg (2.75 mmol) racemisches α -Methylallylamin-Hydrochlorid (**149**) und 440 mg (2.5 mmol) N-Benzoylglycin (**150**) werden in 25 ml abs. DMF gelöst. Bei 0 °C werden zunächst langsam 0.42 ml (2.75 mmol) Cyanphosphonsäurediethylester zugetropft, dann erfolgt die Zugabe von 0.73 ml (5.25 mmol) Triethylamin. Nach 12 h bei Raumtemperatur wird mit 20 ml Benzol und 20 ml Ethylacetat verdünnt und dann 15 ml 1 M Salzsäure zugegeben. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase mit Wasser, 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und ges. Natriumchloridlösung geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 212 mg (37 %) eines gelblichen Feststoffs, aus dem nach Umkristallisation aus Diethylether/Pentan 98 mg (17 %) des Produkts **151** gewonnen wurden. Die Enantiomeren ließen sich über chirale HPLC trennen (Nucleosil, Heptan/Isopropanol, 90/10)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.87-7.83 u. 7.53-7.40 (m u. m, 5 H, H-2''-H-7''); 7.56 u. 7.03 (s, br u. s, br, 2H, CONH); 5.83 (ddd, $J_{1',2'} = 5.1$ Hz, $J_{2',3' \text{ cis}} = 10.7$ Hz, $J_{2',3' \text{ trans}} = 17.3$ Hz, 1H, H-2'); 5.18 (dd, $J_{1',3'} = 1.0$ Hz, $J_{2',3' \text{ trans}} = 17.2$ Hz, 1H, H-3'); 5.07 (dd,

$J_{1',3'} = 1.0$ Hz, $J_{2',3' \text{ cis}} = 10.3$ Hz, 1H, H-2'); 4.58 (m, 1H, H1'); 4.21 (m, 2H, H-2); 1.26 (d, $J_{1',4'} = 6.8$ Hz, 3H, H-4')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 168.24$ u. 167.82 (q u. q, C-1 u. C-1''); 139.15 u. 131.78 (C-2' u. C-7''); 133.50 (q, C-2''); 128.51 u. 127.16 (C-3'' - C-6''); 114.24 (s, C-3'); 47.17 (C-1'); 43.97 (s, C-2); 20.20 (C-4')

IR (KBr): $\nu = 3250$ s u. 3080 m $\nu[\text{NH}]$; 3020 m $\nu[\text{CH, olefin. u. arom.}]$; 2960 m, 2920 m, 2870 w u. 2850 w $\nu[\text{CH, aliph.}]$, 1660 vs u. 1630 vs $\nu[\text{C=O, Amid I}]$; 1550 s $\delta[\text{CNH}]$; 1490 s; 1450 m, 1410 m; 1310 m; 1290 m; 1240 m; 1160 w; 995 w; 915 w; 700 m u. 650 w $\delta[\text{NH}]$

MS (70 eV): m/z (%) = 232 (3) [M^+], 135 (66) [M^+-97], 105 (100) [M^+-127], 77 (41) [C_6H_5^+], 55 (19) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^+$]

EA: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232.28)

ber. C = 67.22 H = 6.94 N = 12.06

gef. C = 67.65 H = 7.09 N = 12.15

VI LITERATURVERZEICHNIS

- 1) a) R. K. Hill in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Hrsg. J. D. Morrison, Academic Press, London, **1984**, 503,
b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1423
- 2) W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 741
- 3) a) A. E. Wick, D. Felix, K. Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 2425,
b) A. E. Wick, D. Felix, K. Gschwend-Steen, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 1030
- 4) a) R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897,
b) R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868
- 5) H.-J. Altenbach, in *Organic Synthesis Highlights*, Hrsg. J. Mulzer et al., VCH, Weinheim, **1991**, 116
- 6) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71
- 7) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1847 und dort zitierte Literatur
- 8) H. J. Altenbach, in *Comprehensive Organic Synthesis*, Hrsg. B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 6, 829
- 9) F. Vögtle, E. Goldschmitt, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1
- 10) Übersichten: a) R. B. Cheik, R. Chaabouni, *Synthesis* **1983**, 685,
b) A. Johansson, *Contemp. Org. Chem.* **1996**, 2, 393;
Addition an Imin-Derivate:
c) I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1603,
d) I. Inoue, M. Shindo, K. Koga, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1994**, 50, 4429,
e) S. E. Denmark, N. Nakajima, O. J.-C. Nicaise, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8797
f) D. Enders, J. Schankat, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 402;
Addition von *N*-Nucleophilen an Allyl-Pd-Komplexe:
g) H. Kubota, K. Koga, *Heterocycles* **1996**, 42, 543,
h) B. M. Trost, T. T. Calkins, C. Oertelt, J. Zambrano, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1713,
i) M. E. Humphries, B. P. Clark, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 749
- 11) O. Mumm, F. Möller, *Ber. Dtsch Chem. Ges.* **1937**, 70, 2214
- 12) a) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901,
b) L. A. Clizbe, L. E. Overman, *Org. Synth.* **1978**, 58, 5
- 13) a) L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597,
b) L. E. Overman, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 218,
c) L. E. Overman, *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565, d) R. P. Lutz, *Chem. Rev.* **1984**, 84, 205
- 14) T. G. Schenck, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 107, 2058
- 15) Y. Yamamoto, H. Shimoda, J. Oda, Y. Inouye, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 3247

- 16) K. Ritter in *Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie*, E 21, Vol. 9, Kap. 7.6, S. 5677, Hrsg. G. Helmchen, R. W. Mulzer, E. Schaumann, Thieme-Verlag, Stuttgart **1996**
- 17) P. Metz, C. Mues, A. Schopp, *Tetrahedron* **1992**, 48, 1071
- 18) H. Imogaï, Y. Petit, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2573
- 19) H. Imogaï, Y. Petit, M. Larchevêque, *Synlett* **1997**, 615
- 20) a) I. Savage, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 717,
b) A. Chen, I. Savage, E. J. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6769
- 21) J. Ammen, K.-H. Altmann, D. Bellus, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 1589
- 22) H. Ovaa, J. D. Codée, B. Lastdrager, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7987
- 23) P. L. Armstrong, I. C. Coull, A. T. Hewson, M. J. Slater, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4311
- 24) a) T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungerbühler, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7301,
b) R. Grigg, V. Santhakumar, V. Sridharan, M. Thornton-Pett, A. W. Bridge, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5177
c) D. Tanner, M. He, *Acta Chem. Scand* **1993**, 47, 592,
d) T. Eguchi, T. Koudate, K. Kakinuma, *Tetrahedron* **1993**, 49, 4527,
e) J. S. Wai, T. E. Fischer, M. W. Embrey, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3461
- 25) a) D. L. Flynn, D. P. Becker, R. Norsal, D. L. Zabrowski, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7283;
b) A. M. Doherty, B. E. Kornberg, M. D. Reilly, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 795
- 26) a) M. Isobe, Y. Fukuda, T. Nishikawa, P. Chabert, T. Kawai, T. Goto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3327,
b) T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, M. Isobe, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 188
- 27) a) M. Calter, T. K. Hollis, L. E. Overman, J. Ziller, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1449,
b) L. E. Overman, G. G. Zipp, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2288
- 28) T. K. Hollis, L. E. Overman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8837
- 29) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 1065
- 30) P. R. Roth, Dissertation, Wuppertal, **1994**
- 31) CAS-Datenbankrecherche vom 18. 12. 1998, Beilstein-Datenbankrecherche vom 9. 9. 1997
- 32) a) T. Tanabe, S. Yajima, M. Imaida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2178,
b) N. A. van Draanen, S. Arseniadis, M. T. Crimmins, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2499,
c) A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2851
- 33) a) C.-H. Wong, G. M. Whitesides, *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1994**,
b) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Verlag Chemie, Weinheim, **1995**
- 34) Richard, *Ann. Chim. (Paris)* **1910**, 21, 397, zit. nach Beilstein (BRN 1752969)

- 35) a) Y.-F. Wang, S.-T. Chen, K. K.-C. Liu, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1917,
b) F. Effenberger, B. Gutterer, T. Ziegler, E. Eckhardt, R. Aichholz, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 47,
c) L. T. Karnerva, E. Kiljunen, T. T. Huuhtanen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 2355
- 36) a) F. Effenberger, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1609,
b) S. Förster, J. Roos, F. Effenberger, H. Wajant, A. Sprauer, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 493,
c) H. Giegel, A. Hickel, D. V. Johnson, C. Kratky, M. Schmidt, H. Schwab, *Chem. Commun.* **1997**, 1933,
d) E. Kiljunen, L. T. Kanerva, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1225
- 37) Eine racemisierungsfreie Hydrolyse zu α -Hydroxysäuren ist - im Gegensatz zu einer partiellen Hydrolyse zu den Amidinen in den Übersichtsartikeln, die auch das Synthesepotential von Cyanhydrinen darstellen, beschrieben, s. Lit. 36a, 36d
- 38) W. Hartwig, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1952
- 39) a) C. L. Stevens, E. Farkas, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 618,
b) H. E. Johnson, D. G. Crosby, *J. Org. Chem.* **1962**, 28, 3255
- 40) S. Cacchi, D. Misti, F. La Torre, *Synthesis* **1980**, 243
- 41) a) R. L. Kazlauskas, A. N. E. Weisfloch, A. T. Rapport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2656,
b) U. Ader, P. Andersch, M. Berger, U. Goergens, R. Seemeyer, M. Schneider, *Pure & Appl. Chem.* **1992**, 64, 1165
- 42) C.-S. Chen, Y. Fujimori, G. Girdauskas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7294
- 43) K. Naemura, M. Murata, R. Tanaka, M. Yano, K. Hirose, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1581
- 44) H. K. Dietl, K. C. Brannock, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 15, 1273
- 45) T. Polonski, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3139
- 46) H. O. L. Fischer, G. Dangsschat, H. Stettiner, *Chem. Ber.* **1932**, 65, 1032
- 47) H. Aoyama, M. Sakamoto, Y. Omote, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1357
- 48) Hyperchem, Version 3, Hypercube, **1993**
- 49) A. Greiner, J.-Y. Ortholand, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2135
- 50) X. Creary, C. G. Geiger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4151
- 51) a) M. Farines, J. Soulier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 332,
b) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2704,
c) T. Polonski, *Tetrahedron* **1983**, 39, 3131,
d) D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313,
e) S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2513,
f) D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 448,
g) P. Renaud, S. Abazi, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1696,
h) D. W. McPherson, F. F. Knapp, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8335

- 52) a) J. B. Bicking, S. F. Kwong, M. H. Fischer, W. H. Nicolson, *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 95,
b) K. Pilgrim, G. E. Pollard, *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, 14, 1029,
c) W. R. Roush, A. P. Essinfeld, J. S. Warmus, B. B. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7305
- 53) T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1357
- 54) a) S. L. Schreiber, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2945,
b) W. H. Pearson, M.-C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3746,
c) T. R. Hoye, B. H. Peterson, J. D. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1351,
d) W. H. Pearson, M.-C. Cheng, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1353,
e) T. Harada, I. Wada, A. Oku, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2599
- 55) J.-Y. Ortholand, A. Greiner, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 133
- 56) S. Hünig, Y. Keita, K. Peters, H.-G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1495
- 57) C. A. Bruynes, T. K. Jurriens, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3966
- 58) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2280
- 59) a) D. Seebach, E. Juriasti, D. D. Miller, E. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 237,
b) D. Seebach, T. Gees, F. Schuler, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 785,
c) D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1243,
d) D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1303
- 60) a) D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fitzi, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1215,
b) s. **Lit. 68 - 73**
- 61) R. Naef, D. Seebach, *Liebigs. Ann. Chem.* **1983**, 1930
- 62) A. D. Abell, J. W. Blunt, G. J. Foulds, M. H. G. Munro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1647
- 63) a) J. Dale, *Stereochemie und Konformationsanalyse*, Verlag Chemie, Weinheim, **1978**,
b) C. Agami, T. Rizk, *Tetrahedron* 1985, 41, 537
- 64) J.-Y. Ortholand, N. Vicart, A. Greiner, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1880
- 65) Pivalaldehyd fällt als Nebenprodukt bei der Hydroformylierung von Isobutylen an und wird in der Riechstoffindustrie eingesetzt.s. Lit. 58
- 66) a) K. Ishihara, Y. Kamuri, M. Kubota, H. Yamamoto, *Synlett* **1996**, 839,
b) S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15
- 67) H. Friebohn, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1992**, S. 259
- 68) a) R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 363,
b) R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5277
- 69) R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 135
- 70) S. Blank, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1780
- 71) D. Seebach, M. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337

- 72) E. Juaristi, B. Rizo, V. Natal, J. Escalante, I. Regla, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 821
- 73) A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 1185
- 74) a) M. Brinkmann, Dissertation, Paderborn, **1992**,
b) A. Vogt, Dissertation, Wuppertal, **1995**,
Menthosan ist die im Labor gebräuchliche Kurzform für *Menthylidenmethylimidazolidinon (MMI)*, nach IUPAC (5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
- 75) T. Toda, S. Morimura, E. Mori, H. Horiuchi, K. Murayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3445
- 76) D. Stralla, Dissertation in Vorbereitung, Wuppertal
- 77) a) S. Patai, *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Wiley, London, **1975**
b) D. S. C. Black, F. W. Eastwood, R. Okraglik, A. J. Poynton, A. M. Wade, C. H. Welker, *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 1483
- 78) a) R. Sustmann, H. G. Korth in *Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie*, EV, S. 628, Thieme Verlag, Stuttgart, **1983**,
b) R. A. Coburn, M. T. Clark, R. T. Evans, R. J. Genco, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 205,
c) P. Metz, C. Mues, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6841
- 79) F. Cramer, K. Pawelzik, H. J. Baldauf, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1049
- 80) a) J. Dankelmaier, H. Hönig, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 655,
b) J. Dankelmaier, H. Hönig, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 203,
c) U. Groth, C. Schmeck, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 321
- 81) R. Masukowitz, Dissertation, Paderborn, **1993**
- 82) D. Darius, Diplomarbeit, Wuppertal, **1994**
- 83) a) H. O. L. Fischer, G. Dangschat, H. Stettiner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1932**, 65, 1032,
b) K. Eichenberger, E. Ganz, J. Druey, *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, 284
- 84) J. A. De la Torre, M. Fernandez, D. Morgans, D. B. Smith, F. X. Talams, A. Trejo, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 15
- 85) G. Brauer, *Handbuch der präparativen anorganischen Chemie*, Enke Verlag, Stuttgart, **1981**
- 86) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**
- 87) a) G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. B. Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1247,
b) G. A. Olah, A. Husain, B. P. Singh, A. K. Mehrotra, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3667
- 88) A. K. Mandel, S. W. Mahaja, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3863
- 89) I. Mancini, G. Guella, F. Pietra, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 941
- 90) P. C. B. Page, C. M. Rayner, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1375
- 91) K.-W. Rosenmund, H. Bach, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2397
- 92) E. Truscheidt, K. Eiter, *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 658, 65

- 93) a) S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276,
b) A. Castro, T. A. Spencer, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3496,
c) s. Lit. 94
- 94) P. Gosselin, C. Maignan, F. Rouessac, *Synthesis* **1984**, 877
- 95) R. Buchecker, U. Marti, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 896
- 96) P. Peterson, G. Grant, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 16
- 97) a) C. P. Gorst-Allman, P. S. Steyn, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 163,
b) J. M. Takacs, Y.-C. Myoung, L. G. Anderson, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6928
- 98) M. Montavon, H. Lindlar, R. Marbet, R. Rüegg, G. Ryser, G. Saucy, P. Zeller, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1250
- 99) T. Ikariya, Y. Ishikawa, K. Hirai, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.* **1982**, 1815
- 100) H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**
- 101) a) P. Beak, J. Bonham, J. T. Lee, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1569,
b) P. Beak, D. S. Mueller, J. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3867
- 102) a) J. Krueger, M. Schwarcz, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2512, b) S. D. Turk, R. P. Louthan, R. L. Cobb, C. R. Bresson, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2846
- 103) A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 217
- 104) D. Obrecht, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 482
- 105) S. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1595
- 106) P. Wiering, H. Steinberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, *90*, 284