

Darstellung von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren
über neue chirale spirocyclische Bausteine
abgeleitet von Menthon

Dem Fachbereich 9 - Chemie - der Bergischen Universität-Gesamthochschule
Wuppertal zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -
genehmigte Dissertation

von
Mike S. P. Matthäus
aus
Wuppertal

1999

*“Faith is not the opposite of
knowledge but doubt is!
Therefore, nurture Faith!”*

Unknown

*Die Ironie des Informationszeitalters besteht darin, daß es die
uninformierte Meinung gesellschaftsfähig gemacht hat.*

Journalistenveteran John Lawton, 69, vor der
American Association of Broadcast Journalists
im Jahr 1995.

*Meinen Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet*

Eingereicht am:

04. Februar 1999

Tag der mündlichen Prüfung:

12. März 1999

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Mai 1996 bis Januar 1999 im Fach Organische Chemie des Fachbereiches 9 - Chemie - der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach, für die interessante Themenstellung und die angenehme Betreuung. Die vielen anregenden Diskussionen und Ratschläge habe ich in dieser Zeit zu schätzen gelernt. Ich danke auch für die Möglichkeiten zur Teilnahme diverser außeruniversitärer Veranstaltungen.

Prof. Dr. M. Schneider danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Ferner gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. K. Drauz und Frau Dr. A. Vogt (DEGUSSA AG, Hanau) für ihr Interesse an meiner Arbeit und die daraus resultierenden Patente.

Abstract

This work describes the synthesis of a series of optically pure α,α -disubstituted (*R*)- and (*S*)- α -amino acids **9** / **10** via two complementary routes, using new chiral spirocyclic α -amino acid building blocks **7** / **8** or *ent*-**7** / *ent*-**8** respectively, which are derived by acetalisation of (+)- and (-)-menthone with commercially available α -amino acids. The primary obtained products, spirocyclic *N,N*-acetals, were obtained as single diastereomers and can be transformed into suitably anionic- **5** / **19** and cationic **13** / *ent*-**13** amino acid equivalents.

The configuration of the employed amino acids is unimportant so that one can proceed from racemic amino acids as well. It is interesting that the two enantiomers cyclize with different ease, the derivative **8** already under reflux in EtOH, whereas the *R*-enantiomer **7** requires reflux in BuOH.

For the introduction of the second substituent highly efficient spiroasymmetric 1,3-induction is observed both via the enolate or the nitron route. The configuration of the new centers were proven by X-ray crystallography in each case. After classical protection at nitrogen the enolate building blocks **5** and **19** can be generated and alkylated with various electrophiles. UV-initiated deprotection of the dialkylated systems yielded substances **32** and *ent*-**32** respectively which can be hydrolysed to the amino acids **9** and **10**. **32** and *ent*-**32** respectively can also be generated by desoxygenation of the disubstituted hydroxylamines **29** and *ent*-**29**. Both procedures constitute an extension of the scope of amino acid synthesis in high enantiomeric purity as detected by HPLC-methodology.

Additionally, new alternative oxidation reactions were established for the generation of the two cationic amino acid equivalents **3** and **4** derived from the glycine building block. The novel procedures are applicable for industrial use, too. Established methods were used to form the substituted systems **13** and **14**.

INHALT

I. Einleitung	1
II. Aufgabenstellung	13
III. Durchführung	18
<u>1 Synthese neuer chiraler spirocyclischer <i>N,N</i>-Acetale und die Bedeutung der 4-Imidazolidinone</u>	<u>18</u>
1.1 Neue spirocyclische 4-Imidazolidinone durch direkte Cyclisierung	18
1.1.1 Übergangszustand: Beeinflussung durch " <i>homoallylic strain</i> "?	25
1.1.2 Nutzung unterschiedlichen Cyclisierungsverhaltens: ' <i>Resolution</i> '?	28
1.1.3 Epimerisierungsversuche und ihre theoretische Betrachtung	29
1.2 Versuche zur Cyclisierung von Dipeptiden mit Menthon	34
1.3 Bedeutung der Imidazolidinone und ihrer Derivate	35
<u>2 Oxidationsreaktionen</u>	<u>36</u>
2.1 Oxidationen nach herkömmlichen Verfahren	37
2.1.1 Darstellung der substituierten Hydroxylamine 6 und 21	37
2.1.2 Darstellung der substituierten Nitrone 13 bzw. <i>ent</i> - 13	38
2.1.3 Darstellung der substituierten Imine 14 bzw. <i>ent</i> - 14	42
2.1.4 Oxidation des Imins 3 zum Nitron 4	46
2.2 Alternative Oxidationsmethoden	48
2.2.1 Oxidation des MMI 1 zum Nitron 4 mittels MMPP	48
2.2.2 Oxidation des MMI 1 zum Nitron 4 mittels MTO	50
2.2.3 Versuch zur Oxidation des MMI 1 zum Nitron 4 mittels H ₂ O ₂ / Na ₂ WO ₄	53
2.2.4 Oxidation des MMI 1 zum Imin 3 mittels TBHP nach MURAHASHI	54
2.2.5 Oxidation des MMI 1 zum Imin 3 mittels Katalysatoren nach MAIER	55
2.3 „Eintopfsynthese“	56

3	<u>Diastereoselektive Modifikationen über komplementäre Routen</u>	58
3.1	Asymmetrische α -Disubstitution komplementärer Bausteine	58
3.1.1	Nucleophile Addition an substituierte Nitrone	59
3.1.2	Versuche zur nucleophilen Addition an Imine	64
3.1.3	Alkylierung der Aminosäure- α -Anion-Äquivalente	66
3.2	Folgereaktion des <i>N,N</i> -Acetals ent-8h	71
4	<u>Überführung in hydrolysierbare <i>N,N</i>-Acetale</u>	74
4.1	Desoxygenierung der Hydroxylaminsysteme	74
4.2	Entschützung der disubstituierten 'Enolatprodukte'	76
5	<u>Synthese α,α-disubstituierter α-Aminosäuren</u>	77
5.1	Freisetzung leicht hydrolysierbarer Vorstufen	78
5.2	Freisetzung schwerer hydrolysierbarer Vorstufen	81
5.3	Interessante Anwendungen α,α -disubstituierter α -Aminosäuren	83
5.3.1	α,α -Disubstituierte α -Aminosäuren als Konjugate im Signalstoffwechsel höherer Pflanzen	83
5.3.2	<i>Aktuelle Wirkstoffe</i>	85
	IV. Zusammenfassung	87
	V. Experimenteller Teil	91
1.	<u>Allgemeine Angaben</u>	91
2.	<u>Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)*</u>	94
3.	<u>Synthese der Verbindungen</u>	105
3.1	Verbindungen aus Kapitel III.1.1	105
3.2	Verbindungen aus Kapitel III.2.1.1	139

3.3	Verbindungen aus Kapitel III.2.1.2	143
3.4	Verbindungen aus Kapitel III.2.1.3	165
3.5	Verbindungen aus Kapitel III.3.1.1	186
3.6	Verbindungen aus Kapitel III.3.1.3	201
3.7	Verbindungen aus Kapitel III.4.1	214
3.8	Verbindungen aus Kapitel III.5	228

VI. Literaturverzeichnis	242
---------------------------------------	-----

I. Einleitung

1.1 Aminosäuren *in natura*

Für die fundamentale Bedeutung von α -Aminosäuren und ihrer Eigenschaften in der Natur spricht die Bezeichnung *Monomerbausteine des Lebens*. Sie fungieren sowohl als Grundstoffe des Stoffwechsels und der Energieumwandlung wie auch als primäre und sekundäre Metabolite. Somit spielen sie eine zentrale Rolle in Chemie und Biologie.^[1]

Mikroorganismen und Pflanzen synthetisieren selbst die zur Proteinsynthese erforderlichen natürlich vorkommenden 20 Aminosäuren, die proteinogenen L- α -Aminosäuren. 12 der proteinogenen Aminosäuren werden von Mensch und Tier ebenfalls selbst aufgebaut, doch 8 sogenannte essentielle Aminosäuren müssen über die Nahrung zugeführt werden. Viele weitere entstehen durch enzymatische Umwandlung der proteinogenen Formen oder am Polypeptid durch posttranslationale Modifizierung. Lange bevor irgendetwas über Proteine in heutigem Sinne verstanden werden konnte, erkannte man ihre Unverzichtbarkeit, die Ursprung des Namens „Protein“ ist, der auf das griechische *prwteios* (proteios), erstrangig, zurückgeht.^[2]

Obwohl sich viele nicht-proteinogene Aminosäuren von den proteinogenen Aminosäuren ableiten und damit ebenfalls L-Konfiguration besitzen, werden in zunehmendem Maße, z.B. in Antibiotika und Toxinen, auch D-Aminosäuren gefunden (Abb. I-1). So wurden aus dem südamerikanischen Makifrosch (*Phyllomedusa sauvagei*) verschiedene Peptide isoliert, darunter Dermorphin, ein Heptapeptid mit Opiataktivität (1000 mal wirksamer als Morphin), dessen Aminosäuresequenz Tyr-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser in Position 2 einen D-Alaninrest enthält. Ein synthetisches Dermorphin bei dem diese durch einen „natürlichen“ L-Alaninrest ersetzt ist, zeigt keine biologische Aktivität.^[3a] Umfangreiche gentechnologische Untersuchungen ergaben, daß Dermorphin über den normalen Protein-Biosyntheseweg (DNA→RNA→Protein) entsteht und nicht wie die Peptidantibiotika aus Mikroorganismen, die ebenfalls D-Aminosäuren enthalten, an einem Multienzymkomplex gebildet werden.^[3b,c]

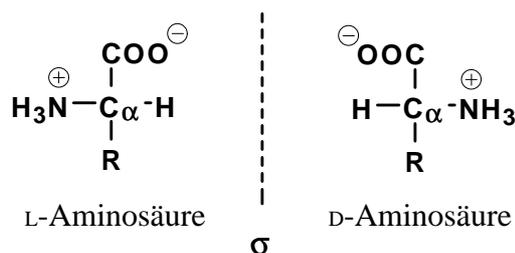


Abb. I-1: Allgemeine Strukturformeln der enantiomeren α -Aminosäuren

Jenseits ihrer Rolle als Proteinbausteine haben Aminosäuren und ihre Derivate noch zahlreiche biologische Funktionen. Die alternative Verwendung von Aminosäuren steht für den biologischen „Opportunismus“: *Die Natur scheint es vorzuziehen, bereits vorhandene Materialien und Prozesse neuen Aufgaben anzupassen, als völlig neue Entitäten zu entwickeln.*^[1b]

1.2 Erste Schritte zum *Drug Design*: Interessante Modifikationen von α -Aminosäuren

Das vorherige Kapitel zeigt die bedeutende Rolle der Aminosäuren und den daraus abgeleiteten Derivaten in der Natur. Peptide und Peptid-ähnliche Verbindungen können endokrine, neurologische, immunologische und enzymatische Prozesse hochspezifisch und erstaunlich wirksam beeinflussen.^[4] Sie haben daher in der Medizin vielfältige Anwendungsmöglichkeiten:^[5,6] in der Fertilitätsregulierung, der Schmerzkontrolle, der Wachstumsstimulierung und der Krebstherapie, bei kardiovaskulären Problemen, Bindegewebserkrankungen, Verdauungsstörungen, geistigen Erkrankungen und Infektionen durch pathogene Keime.

Die hochspezifische Wirksamkeit beruht auf der optimalen Struktur-Wirkungsbeziehung von Substrat und Rezeptor nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip. Beispiele für synthetische Peptide sind Synacthen[®] (ein Adrenocorticotropin-Fragment zur Therapie von rheumatischen Erkrankungen, Bronchialasthma, Allergien, Hauterkrankungen usw.), DDAVP[®] (ein Vasopressin-Analogon zur Behandlung von *Diabetes insipidus*), Sandimmun[®] (Cyclosporin A, s. Abb. I-2a) und Calsynar[®] (Lachs-Calcitonin, zur Regulierung und Behandlung bei Hypercalcämie, der Paget-Krankheit, von Knochenkrebs).^[7]

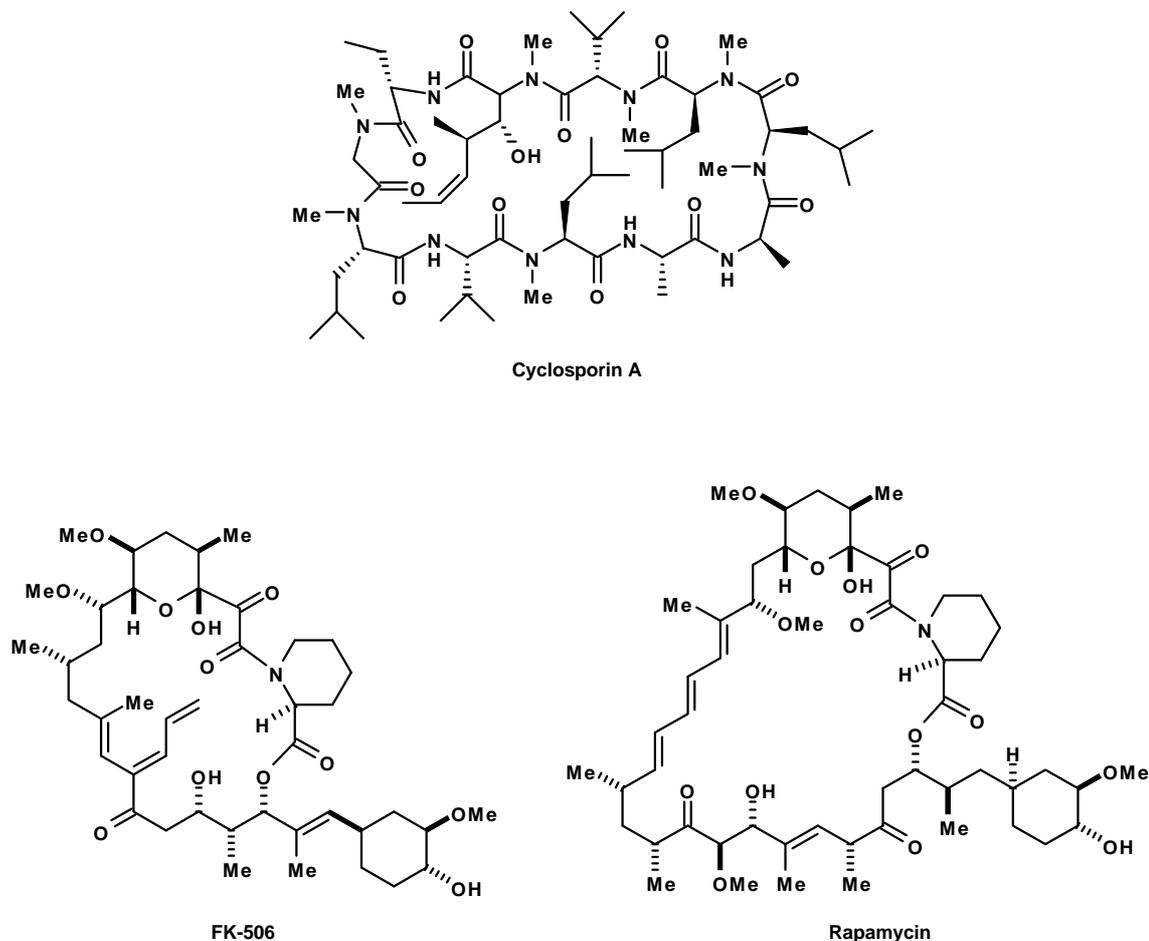


Abb. I-2: Immunsuppressiva: Cyclosporin A, FK-506 und Rapamycin

Enzyme sind eine wichtige Klasse von Zielproteinen für den Entwurf neuer Arzneimittel. Welche Substanzen für welches Therapiegebiet letztendlich die Marktreife erreichen, hängt zunächst vom wirtschaftlichen Potential derselben ab. Ein überzeugendes Beispiel dafür, wie schwierig es ist, das Potential einer neuen Therapie abzuschätzen, ist Cyclosporin A (Abb. I-2a). Die Entwicklung dieses Arzneimittels wäre bei einem Pharmaunternehmen wegen „fehlender Marktchancen“ fast abgebrochen worden.^[8] Mit fatalen Konsequenzen, denn die heutigen Erfolge der Transplantationsschirurgie sind zu einem guten Teil auf diese Substanz zurückzuführen. Mit einem Jahresumsatz von rund 1.3 Milliarden US-\$ (1995) ist Cyclosporin A inzwischen mit Abstand das wichtigste Produkt dieses Unternehmens. Der wirtschaftliche Erfolg von Cyclosporin A wird inzwischen durch den Wirkstoff FK-506 (Abb. I-2b) übertroffen, einer Substanz, die ebenfalls nach der Methode des Durchmusterens von Bodenproben gefunden wurde. Sie ist 100 mal wirksamer.^[6,9]

Der Bedarf an Peptiden und Proteinen ist riesig und steigt ständig. Die gentechnologische Beeinflussung biologischer Systeme (Biotechnologie^[10]) ist zweifellos das wichtigste Mittel zur Herstellung vieler natürlicher und nichtnatürlicher Aminosäuresequenzen. Jedes dieser Beispiele erfordert aber Entwicklungszeit, und bei strukturellen Neuigkeiten ist diese Methode derzeit nur eingeschränkt geeignet. Somit wird voraussichtlich die chemische Synthese von Aminosäuren und Peptiden auch weiterhin unentbehrlich sein.^[7]

Die von SCHULTZ geführten Untersuchungen an Proteinen mit einem „erweiterten genetischen Code“ stehen eindrucksvoll für die Notwendigkeit, neue Aminosäuren, die nicht durch den genetischen Code spezifiziert sind, zugänglich zu machen.^[11] Er entwickelte eine biosynthetische Methode, um *ortsspezifische Mutagenesen* durchzuführen, indem er Aminosäuren (Abb. I-3) an gewünschte Positionen eingebaut hat. Diese manipulierten Proteine ermöglichen beispielsweise die Aufklärung von Mechanismen und liefern somit weitere Erkenntnisse über die bereits erwähnten biologischen Prozesse wie Signalübertragung, der Katalyse, der Genregulation und der Immunantwort.

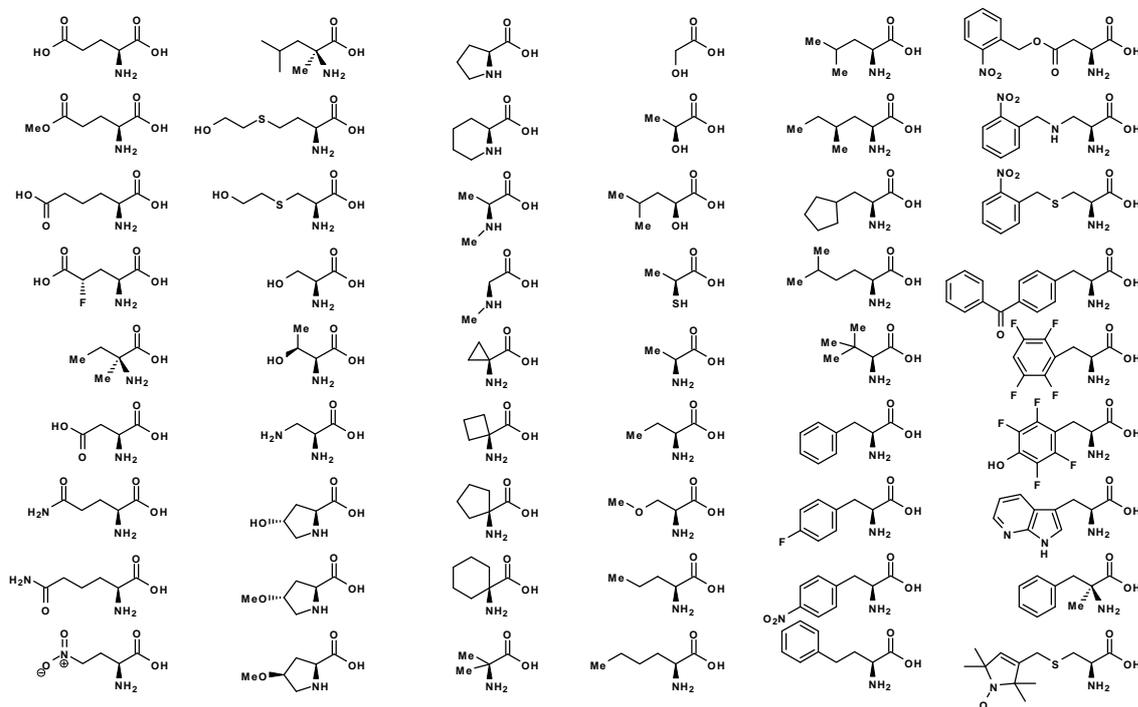


Abb. I-3: Beispiele von Aminosäuren und deren Analoga, die von SCHULTZ mit Erfolg in Proteine eingebaut wurden.

Im Prinzip gibt es zum Entwurf neuer Wirkstoffe^[12] zwei Vorgehensweisen. Entweder versucht man, eine völlig neue Struktur zu finden, *de novo*-Design - dies ist der

„heilige Gral“ des Wirkstoffdesigns -, oder eine bereits bekannte Leitstruktur wird modifiziert. Die Modifikation einer bekannten Struktur hat den Vorteil, daß man relativ schnell zu potenten und selektiven Proteinliganden kommen kann. Die heutige Wirkstoffentwicklung zielt auf „kleinere Moleküle“, welche leichter synthetisierbar sind und einfacher realisierbare geeignete Eigenschaften aufweisen.

Es bieten sich folgende Möglichkeiten zur Abwandlung einer Peptidstruktur an:

- Verwendung von D- statt L-Aminosäuren
- Modifizierung der Seitenkette von Aminosäuren, hierzu zählt auch die Substitution durch Heteroatome (z.B. P, F, Si), die zur Modifizierung der Lipophilie dienen
- Veränderung der Peptidhauptkette (z.B. Peptoide, auch *retro-inverso*-Peptide^{*})
- Cyclisierung zur Konformationsstabilisierung
- Verwendung von Templaten, die eine bestimmte Sekundärstruktur erzwingen, oder an die sich Seitenketten in einer definierten räumlichen Anordnung anfügen lassen
- Disubstitution des α -Zentrums zur Präformation einer α - oder 3_{10} -Helix^{**} und eines β -Turns^{***} [13,14] sowie gleichzeitig zur Stabilisierung gegen metabolischen Abbau innerhalb eines Peptids.

Veränderungen dieser Art führen zu einem Peptidmimetikum^[15,16], das definitionsgemäß einen Stoff bezeichnet, der eine dem Peptid-Original analoge Sekundärstruktur sowie andere Strukturmerkmale aufweist, aufgrund derer das native Peptid von Rezeptoren oder Enzymen verdrängt und entweder die Effekte des Peptid-Originals unterdrückt (Antagonist, Inhibitor) oder dieselben Effekte wie dieses hervorruft (Agonist). Zentraler Baustein eines solchen Peptidmimetikums ist das gegenüber dem Original modifizierte Monomer, die *α -Aminosäure*. Die folgende Abbildung (Abb. I-4) verdeutlicht die möglichen strukturellen Manipulationen an ihrer Grundstruktur.

* Bei diesen Substanzen wird die Laufrichtung der Peptidkette oder von Teilen der Peptidkette umgekehrt.

** Helices werden durch die Notation n_m beschrieben, wobei n die Anzahl der Reste pro helicaler Windung und m die Anzahl der Atome ist einschließlich H. Die α -Helix ist demnach eine 3.6_{13} -Helix.

*** Unter einem β -Turn versteht man ein Segment aus vier Aminosäuren (i bis $i+3$), das auftritt, wenn ein Peptidstrang seine Richtung ändert.

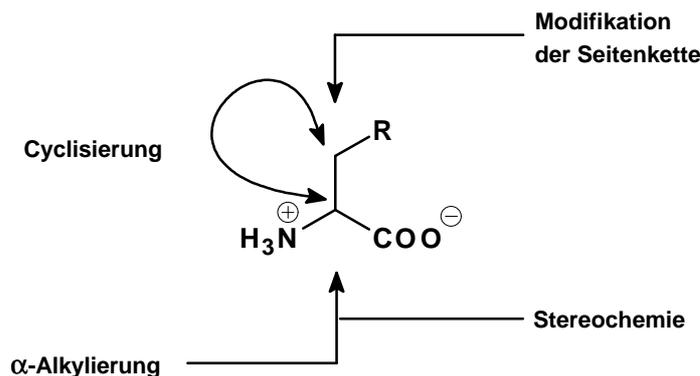


Abb. I-4: Modifikationen der Aminosäuren in Peptidmimetika

Peptidmimetika haben in den letzten Jahrzehnten eine immense Bedeutung für Chemiker in der medizinischen Forschung erlangt. Im biologisch-chemischen und pharmazeutischen Bereich bieten sie interessante Vorteile gegenüber den physiologisch aktiven Peptiden,^[17] die als natürliche Wirkstoffe für den Organismus von Bedeutung sind. Die Verstärkung der Wirksamkeit, die Erhöhung der Selektivität zur Vermeidung von Nebenwirkungen, die Schaffung oraler Bioverfügbarkeit sowie die Verlängerung der Wirkdauer durch Verhinderung des enzymatischen Abbaus im Organismus sind für die Entwicklung von Peptidmimetika von wesentlicher Bedeutung.

Die Intention dieser Arbeit, die explizit in dem folgenden Kapitel, *Aufgabenstellung*, erläutert wird, besteht in dem Beitrag einer alternativen Darstellungsmethode zu α -Aminosäuren über den Zugang einer *asymmetrischen Synthese*.*

1.3 Asymmetrische Synthesestrategien für α -Aminosäuren und deren Derivate

Viele in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung von enantiomerenreinen Verbindungen erfordern eine Isomerentrennung entweder im Laufe oder am Ende der Reaktionssequenz. Präparativ ist dies eine kosten- und entsorgungsintensive Metho-

* "The most fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of properties." (George S. Hammond, Norris Award Lecture 1968)

de, wenn nur eine der beiden entstandenen Antipoden von Bedeutung ist. Umso mehr scheint es eine ökonomische Herausforderung, unerwünschte optische Isomere frühestmöglich innerhalb einer Synthesesequenz zu unterdrücken, jedoch wahlweise den Zugang zu beiden reinen Antipoden zu ermöglichen. Wie schon 1904 von MARCKWALD definiert,^[18] versteht man unter der *asymmetrischen Synthese* einen Prozeß,^[19,20,21] bei dem eine optisch aktive Verbindung durch Reaktion eines achiralen Reagenzes mit einem enantiomerenreinen Substrat gebildet wird.

Die folgende Abbildung (Abb. I-5) verdeutlicht die variablen Zugangsmöglichkeiten für enantiomerenreine Aminosäuren, welche in unterschiedlichsten Anwendungsgebieten^[22] genutzt werden. Hervorgehoben ist die in der vorliegenden Arbeit ausschließlich praktizierte Synthesestrategie.

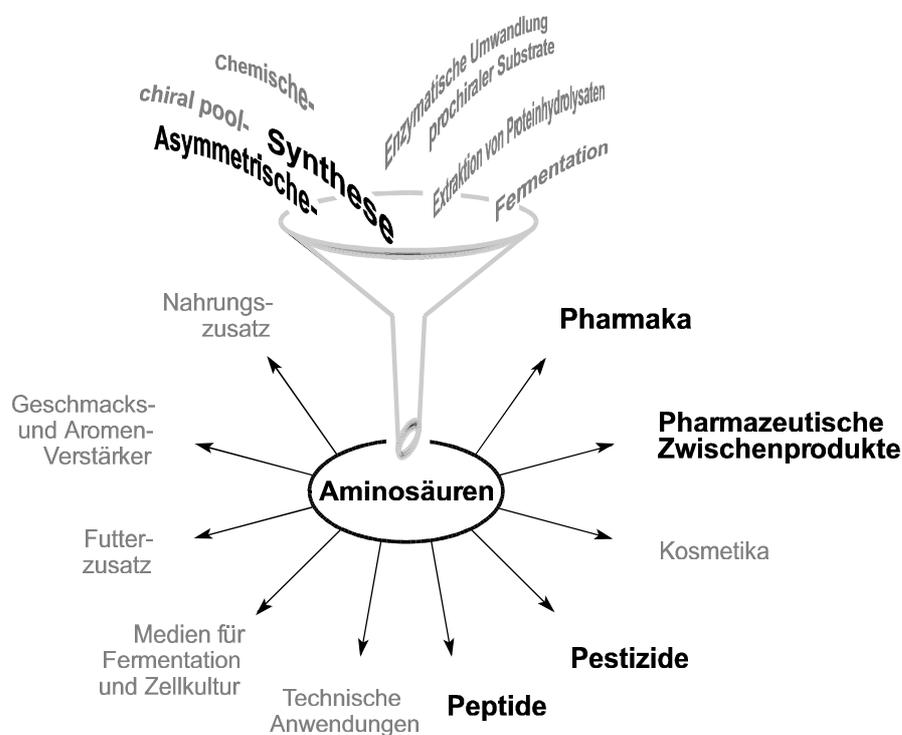
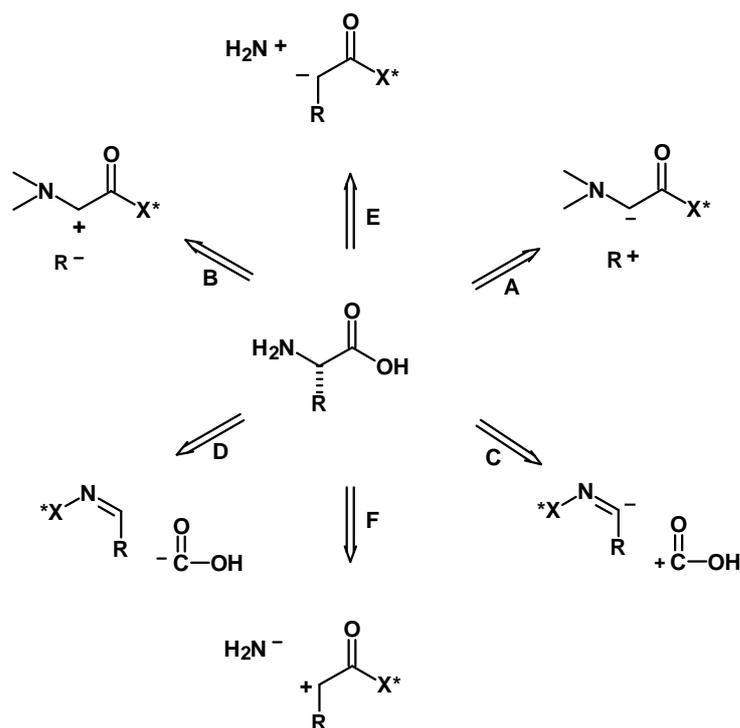


Abb. I-5: Darstellung und Nutzung enantiomerenreiner Aminosäuren

Die etablierten Methoden^[23,24,25] für die asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren lassen sich grob in sechs Kategorien^[26] unterteilen (Schema I-1). Sowohl C-C- (Route A-D) wie auch C-N-Verknüpfungen (Route E und F) wurden jeweils in einer nucleophilen wie auch in einer elektrophilen Variante realisiert.



Schema I-1: Retrosynthetische Übersicht der sechs Kategorien zur Darstellung enantiomerenreiner α -Aminosäuren

Im Hinblick auf die Themenstellung der eigenen Arbeit werden hier nur die wichtigsten Beispiele für flexible chirale Bausteine näher beschrieben, in denen die für unterschiedlichste C–C bindungsbildende Strategien ideale “Glycin-Struktur”, (Abb. I-6) Verwendung findet. Im Glycinfragment weist der α -Kohlenstoff die Kapazität zur Bildung von Carbanionen, Kationen und radikalischem Charakter auf, weil das flankierende Stickstoffatom und die Carbonylfunktion aufgrund der möglichen Resonanzstabilität und dipolaren Wechselwirkung stabilisierend wirken.

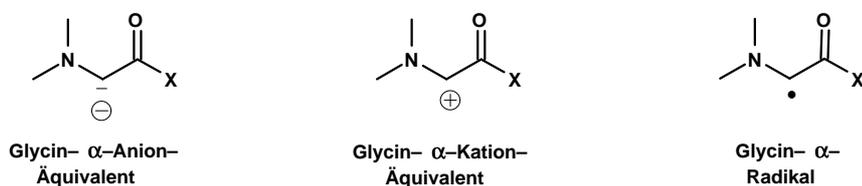


Abb. I-6

Die Bislactimether-Methode von SCHÖLLKOPF^[27], das chirale, cyclische *N,N*-Acetal, Imidazolidinon (BMI), von SEEBACH^[28] sowie das komplementäre 6-Ring-Glycin-

system, das Diphenyl-oxazin^{*}, von WILLIAMS^[29] (Abb. I-7) sind schon länger wohl-bekannt und wurden bereits in einer Übersicht ausführlich diskutiert.^[30] Darüber hinaus sind weitere interessante Bausteine bekannt.

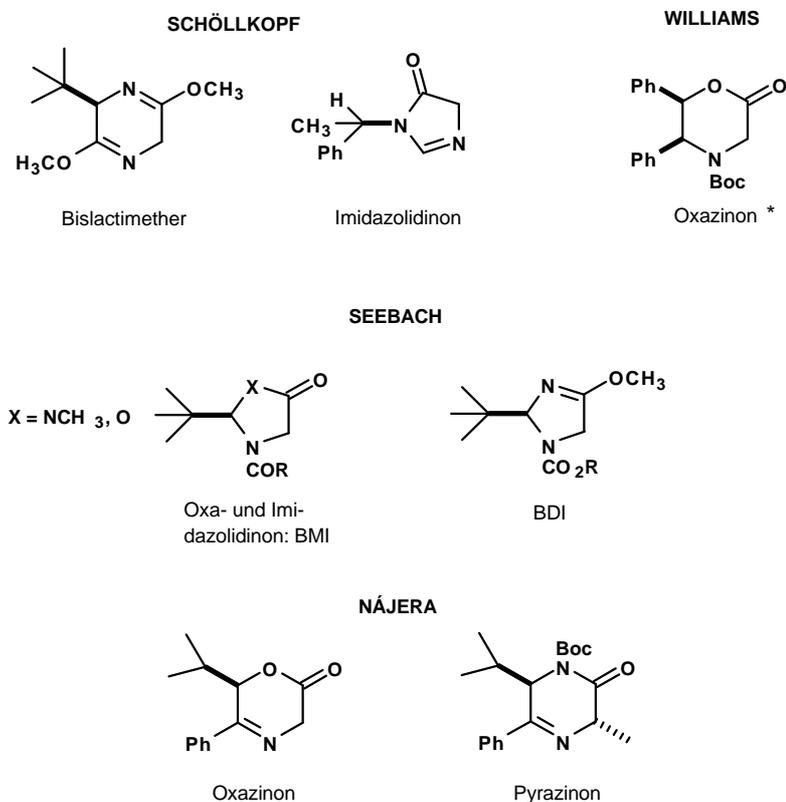
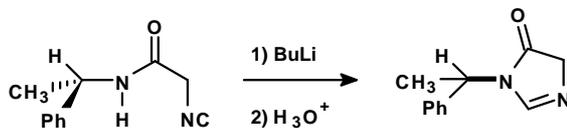


Abb. I-7: Übersicht chiraler Aminosäurebausteine

SCHÖLLKOPF berichtete bereits 1978 von einem optisch aktiven Imidazolidin-5-on, das über die Cyclisierung eines α -Isocyanamides in Gegenwart eines Äquivalentes einer starken Base generiert werden kann. Das Intermediat wird durch Zugabe von Benzylhalogeniden als Elektrophilen einer stereoselektiven Alkylierung an der Position C-4 unterzogen und liefert gute optische und chemische Ausbeuten.^[31] Werden dagegen kurzketige Alkylhalogenide wie Methyljodid und Ethylbromid verwendet, sinkt die asymmetrische Differentierung bis auf 31 % d.e. und im Fall von Allylbromid sogar bis auf 17 % d.e.. Die beschriebene eingeschränkte Variabilität in der stereoselektiven Einführung von Resten und die extremen Hydrolyse-bedingungen sowohl im Sauren wie auch im Alkalischen ließen die Notwendigkeit nach neuen Strategien erkennen. Die

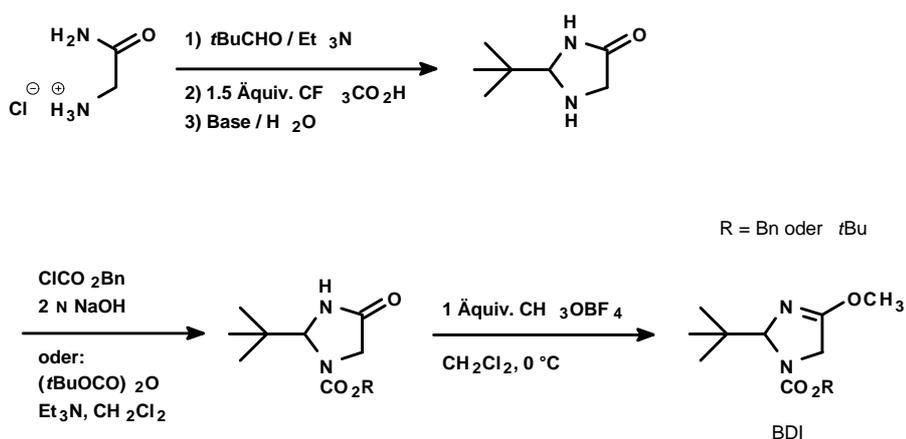
* Die korrekte Bezeichnung lautet 4*H*-5,6-Dihydro-oxazin-2(3*H*)-on, jedoch hat sich die im Text verwendete Kurzform in der Literatur eingebürgert.

gleiche Arbeitsgruppe stellte somit 1981 erstmals den ebenfalls elektrophil substituierbaren Bislactimether (Abb. I-7) vor.



Schema I-2: SCHÖLLKOPF's Imidazolidin-5-on

SEEBACH berichtete 1993 neben dem als BMI (*tert*-Butylmethylimidazolidinon, seit 1983 etabliert) bekannten Baustein von einer Substanz, „die alle Vorteile bisher eingesetzter Reagentien in sich vereinigt.“^[32] BDI ist gemeint und steht für (*R*)- und (*S*)-2-*tert*-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäureester (Schema I-3). Man könnte diesen Baustein als *chimäre* Substanz aus den beiden Bausteinen, dem SEEBACH'schen BMI und dem SCHÖLLKOPF'schen Bislactimether, bezeichnen.

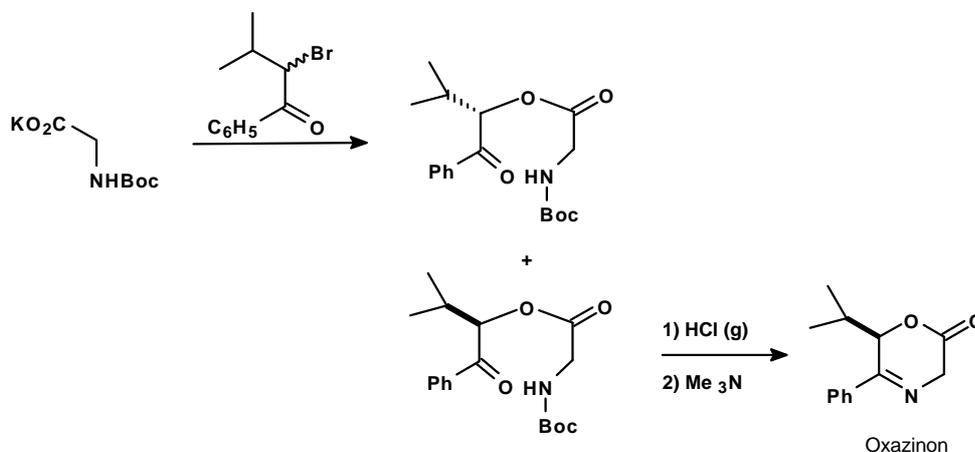


Schema I-3: Generierung von BDI nach SEEBACH

Doch neben den Vorteilen dieses Bausteins ist die notwendige *O*-Alkylierung des Amidsauerstoffes nachteilig im Hinblick auf ein *Scale-up* und den Kostenfaktor zu nennen, da sie entweder mittels der dargestellten Umsetzung mit Meerweinsalz oder über die Silber-I-oxid aktivierte Methyljodid-Variante realisiert werden muß.

In neuen Zugängen, die einem ähnlichen Konzept folgen, gelang jüngst NÁJERA et al. die Generierung von zwei weiteren chiralen Aminosäurebausteinen (Abb. I-7, unten). Zum einen handelt es sich um 6-Isopropyl-2,3,3-trihydro-5-phenyl-7*H*-1,4-oxazin-2-on (Schema I-4)^[33] und zum anderen um ein 6-Isopropyl-1,2,3,6-tetrahydro-5-phenyl-

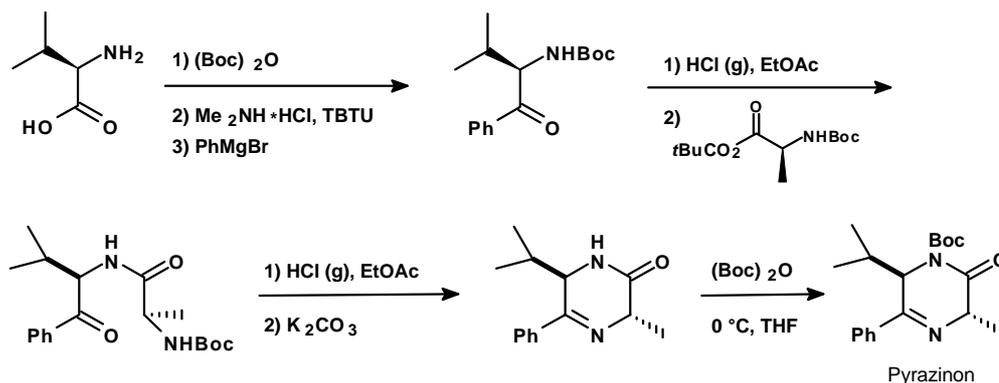
pyrazin-2-on (Schema I-5).^[34] Das Pyrazinon eignet sich zur Darstellung von α -Methyl- α -aminosäuren (α MeAS).



Schema I-4

Das Oxazinon wird zweistufig aus α -Bromisovalerianphenon und dem Kaliumsalz des *N*-Boc-Glycins über das äquimolare Gemisch der beiden möglichen Ester gewonnen. Zunächst müssen die auftretenden Ester aufwendig ähnlich der BMI-Methode über Chromatographie getrennt werden und können anschließend durch wasserfreie Behandlung mit Salzsäuregas in Ethylacetat unter Anwesenheit von Molekularsieb in die entsprechenden chiralen Oxazinone überführt werden. Enantiomerenreine Bausteine werden auch direkt durch Verwendung von isomerenreinem α -Hydroxyisovalerianphenon statt des Bromderivates nach Veresterung und Cyclisierung in analoger Reinheit erhalten.

Der zweite Baustein, das *trans*-Pyrazinon, wird nach einer Kupplung von α -Amidoketon, das aus *D*-Valin erhalten wurde, und *N*-Boc-*L*-Alanin-*t*butylester dargestellt. Das *D*-Valin wurde zuvor einer Transformation in das entsprechende *N,N*-Dimethylamid mittels einer Reaktion mit Dimethylaminhydrochlorid in Gegenwart von Triethylamin und TBTU in Acetonitril unterworfen. Anschließend läßt man auf die Rohsubstanz Phenylmagnesiumbromid in THF wirken. Auch bei diesem zweiten Baustein nach NÁJERA muß eine metallorganische Reaktion bereits für die Generierung der Substanzen angewendet werden, und könnte einen negativen Faktor im Vergleich mit den vorgestellten Konkurrenzsystemen darstellen.



Schema I-5

SCHÖLLKOPF, SEEBACH und WILLIAMS sowie jetzt auch NÁJERA präsentierten jeweils leistungsfähige und größtenteils generell anwendbare Glycin-Bausteine (Abb. I-7) zur Darstellung von α -Aminosäuren. Alle Methoden erfüllen gut bis exzellent den wahlweisen Zugang für L- oder D-konfigurierte Verbindungen. Doch weisen alle diese Bausteine ihre Stärken und Schwächen auf. Das optimale Verfahren muß individuell von Fall zu Fall im Hinblick auf die zu generierende Funktionalität, die Ausbeute, die Kosten und die Zeit abgewogen werden.

Als ein weiteres Beispiel für chirale Glycinbausteine ist ein spirocyclisches *N,N*-Acetal zu nennen, welches ALTENBACH vorstellte.^[35] Die enantiomeren *N,N*-Acetale* **MMI, 1** (Menthyliden-methyl-imidazolidin-2-on) sowie *ent*-**MMI, ent-1** (Abb. I-8) sind aus Glycinmethylamid und Menthon leicht zugänglich und selektiv darstellbar. Diese Synthone haben sich aufgrund ihrer „rigiden“ Konformation, der höchst effektiven *spiroasymmetrischen Induktion* bei der Umsetzung am Fünfring als effiziente chirale Glycinbausteine für die Darstellung enantiomerenreiner α -Aminosäuren erwiesen.^[36,37,38]

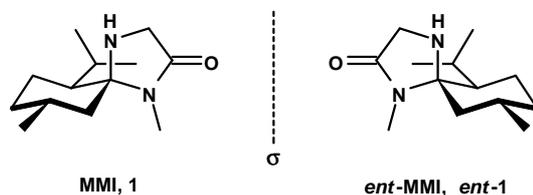


Abb. I-8

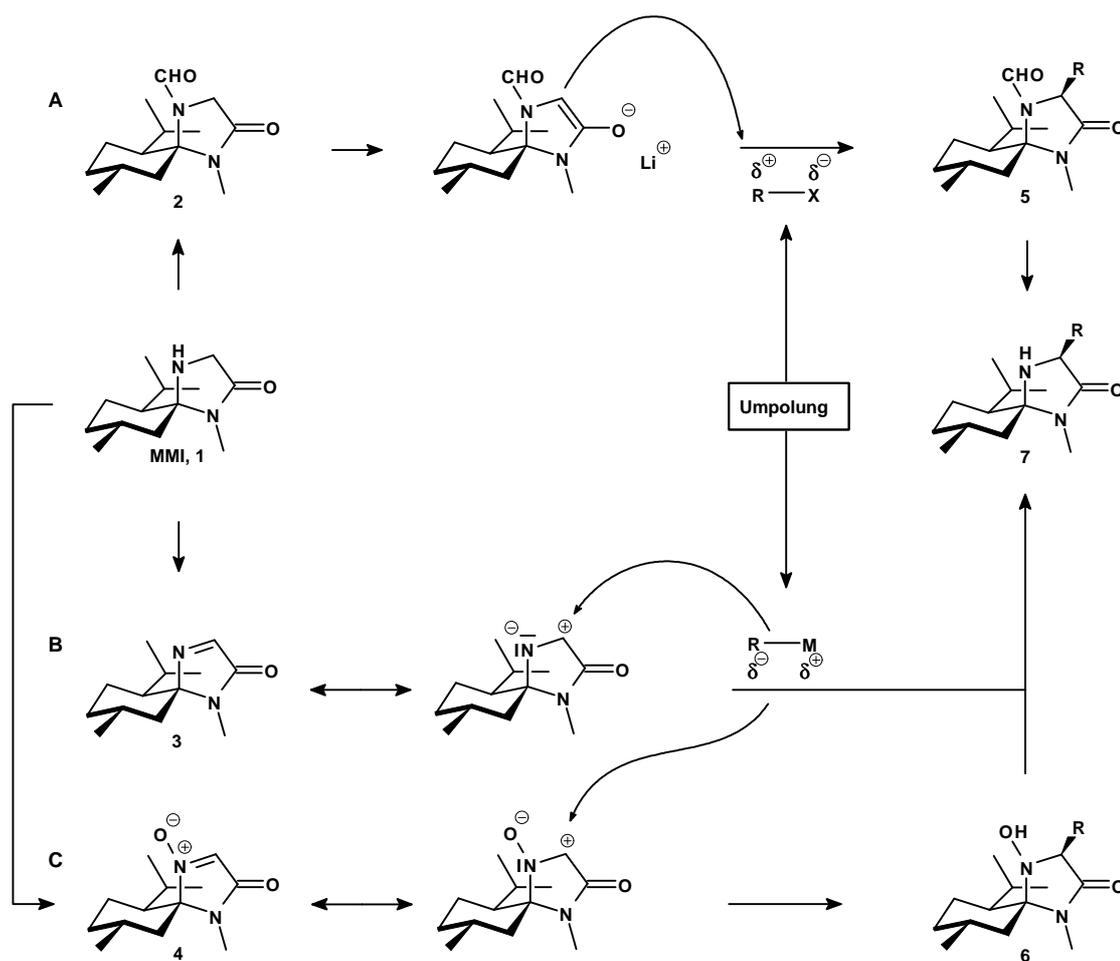
Nicht nur bei dem hier vorgestellten System spielen Acetale als temporäre chirale Auxiliare^[39] und gleichzeitig auch als Schutzgruppe eine Rolle, sondern sie werden prinzipiell in verschiedensten Anwendungen^[26b] der organischen Synthese genutzt.

* Im Gegensatz zu den vergleichbaren Systemen (Abb. I-7) bedarf es keiner Trennung gleichzeitig entstehender enantiomerer Bausteine. Eine nähere Betrachtung folgt im Kap. 1.1.1 (s. S. 25).

II. Aufgabenstellung

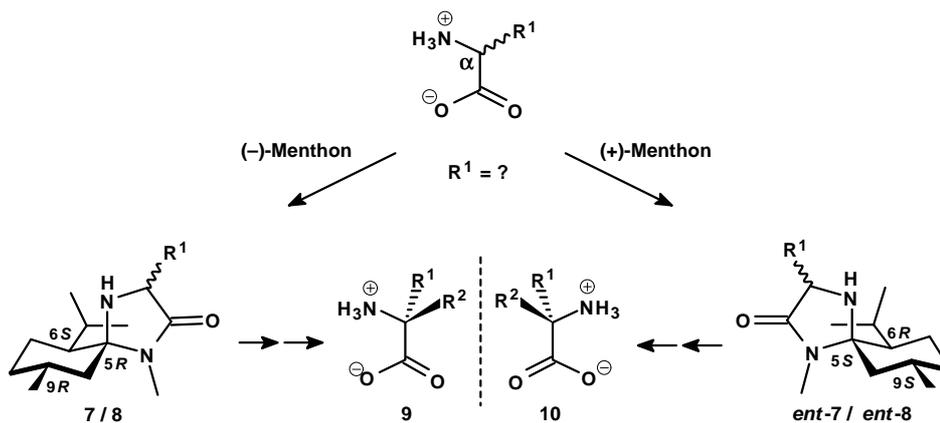
MMI, **1** lässt sich in Systeme **A** und **B** sowie **C** überführen, die als Glycin- α -Anion- und Kation-Äquivalente genutzt werden können (Schema II-1) und somit α -Aminosäuren auf zwei *komplementären Syntheserouten* zugänglich machen. Das Analoge gilt für den enantiomeren Baustein *ent*-MMI, *ent*-**1** (Abb. I-8), der unter Einsatz der optischen Antipode, (+)-Menthon, generiert werden kann.

Zur besseren Übersicht zeigt das Schema II-1 die beiden bekannten komplementären Syntheserouten. Eine große Bandbreite von Substituenten kann entweder über die Enolatroute **A** elektrophil oder über die Nitronroute **C** sowie über die Iminroute **B** nucleophil durch Umpolung des Halogenids in die entsprechenden Organometallverbindungen eingeführt werden.



Schema II-1

BRINKMANN^[36] und VOGT^[37] konnten verschiedene monosubstituierte MMI-Systeme **7** hochdiastereoselektiv wahlweise über die komplementären Routen darstellen (Schema II-1)*. Unsymmetrisch disubstituierte Systeme wurden bislang ausschließlich über die Nitronroute **C** durch sukzessive nucleophile Addition der Substituenten R¹ und R² mittels metallorganischen Reagentien dargestellt. Durch die Anwendung dieser Strategie der zweifachen Einführung von Seitenketten unter der Verwendung des Nitronbausteins **4** gelang erstmals in einer Arbeit^[40] die Synthese der beiden freien Aminosäuren, L-Isovalin (L-Iva) und L-(α Me)-Leucin (L-(α Me)Leu).



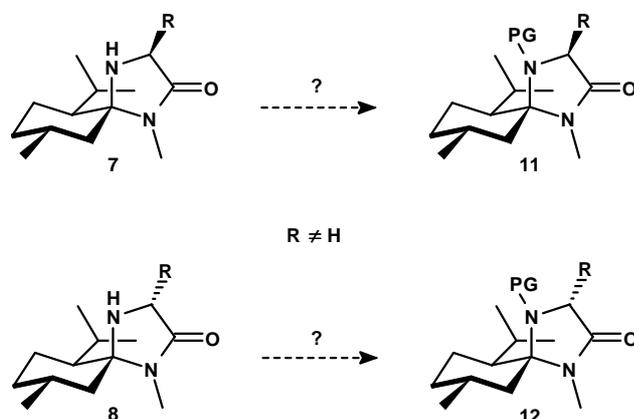
Schema II-2

Ein Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung enantiomerenreiner α,α -disubstituierter α -Aminosäuren über die spiroasymmetrische Induktion der komplementären Routen. Hierbei bietet es sich an, 'substituierte Glycine', d. h. α -Aminosäuren, direkt zu spirocyclischen Bausteinen **7/8** bzw. *ent-7/ent-8* (Schema II-2) umzusetzen. Die Strategie würde somit eine erhebliche Verkürzung und Ersparnis an Reagentien und Zeit erlauben.

Neben der attraktiven Verwendung des kristallinen und lagerfähigen Glycin- α -Kationäquivalentes **4** bietet sich ebenfalls die komplementäre Synthesestrategie über die elektrophile Enolalkylierung **A** (Schema II-1) zur Darstellung von α,α -disubstituierten α -Aminosäuren und ihrer Derivate an und würde das anionische Pendant als interessante Alternative zur bereits gängigen Organometallchemie der Kationäquivalente darstellen. Die Idee der zweifachen Alkylierung gibt es schon länger, doch stand bislang eine erfolgreiche Realisierung in den beiden genannten Arbeiten^[36,37] sowie in einer weiteren laufenden Arbeit^[39a] aus. Die in der vorliegenden Arbeit zu verfolgende

* In einer weiteren [38] sowie laufenden Arbeit [39c] konnte gezeigt werden, daß neben der metallorganischen auch radikalische Additionen am Nitronbaustein **4** durchführbar sind.

Strategie der direkten Generierung von α -substituierten *N,N*-Acetalen **7** und **8** (Schema II-3) läßt die Frage nach der Schützbarkeit der sekundären Aminfunktion aufkommen und eröffnet somit ein weiteres Forschungsgebiet.



Schema II-3

Zu α,α -disubstituierten α -Aminosäuren zählt auch die Coronamsäure (Abb. II-1), welche als natürlich vorkommendes Konjugat mit Jasmonsäure in Coronatin erstmals von ICHIHARA isoliert wurde.^[41] Coronatin ist ein Sekundärmetabolit einiger *Pseudomonas syringae*-^[42] und *Xanthomonas campestris*-^[43] Stämme und hat unter natürlichen Bedingungen die Wirkung eines Chlorose-erzeugenden Phytotoxins. Eine weitere Aufgabe dieser Arbeit besteht in der Darstellung von Coronamsäure-Mimics, die für eine Kooperation mit der bioorganisch tätigen Arbeitsgruppe um BOLAND^[44] bestimmt sind. Die Schere in der nebenstehenden Abbildung verdeutlicht einen möglichen Bindungsbruch, der zu einer α -Methylaminosäure führt.

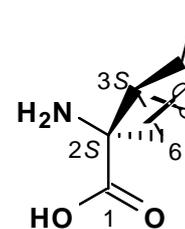
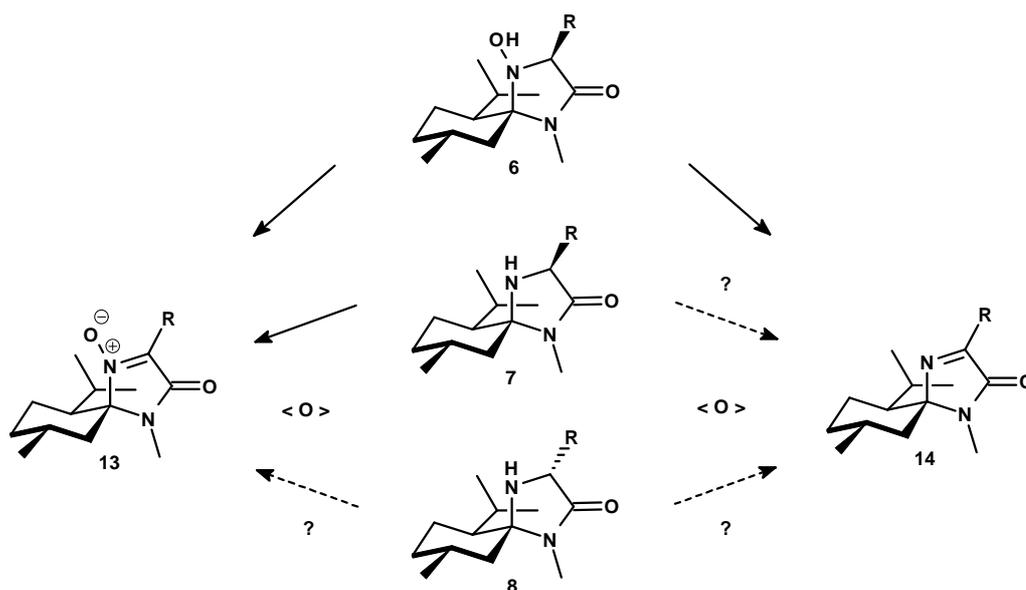


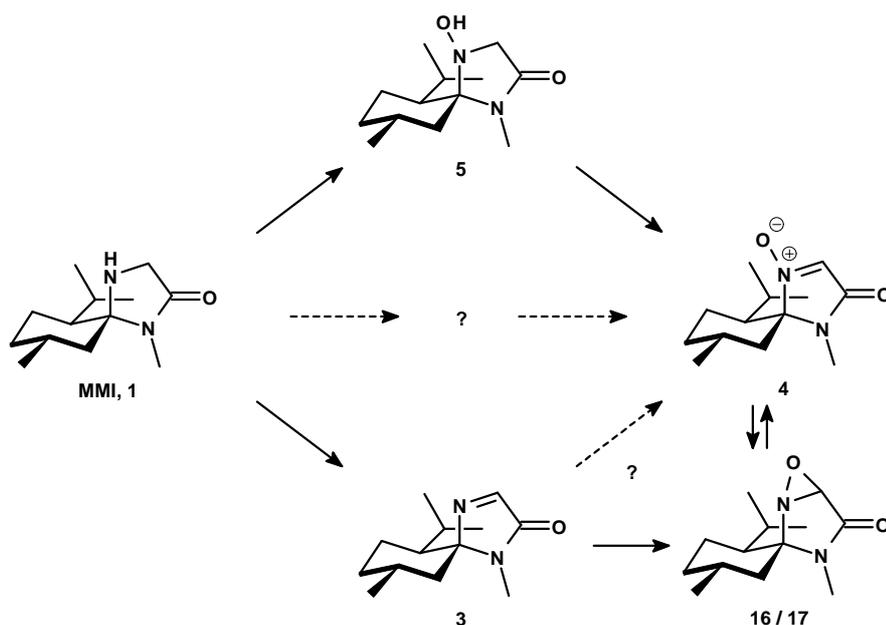
Abb. II-1

Neben der spiroasymmetrischen Induktion an den vorgestellten Bausteinen (Schema II-1) besteht großes Interesse an Optimierungen und innovativen neuen Reaktionen innerhalb der hier zu diskutierenden Synthesesequenzen. Hierzu zählen die verschiedenen Oxidationen der substituierten MMI-Systeme **7** und **8** sowohl zu den entsprechenden Nitronen **13** wie auch zu den substituierten Iminen **14** (Schema II-4). Die Intention liegt in der Bereitstellung von Verfahren, die für die technische Synthese geeignet sind, so daß auch alle wichtigen Faktoren für ein *Scaling-up* zu berücksichtigen sind.



Schema II-4: Oxidationen des Stickstoffs und die resultierenden Kationenäquivalente

Im Zusammenhang mit den synthetischen Verbesserungen sollten auch mechanistische Fragen geklärt werden. So ist der Oxidationsweg (Schema II-5) des Grundbausteins MMI **1** zum Nitron **4** zu untersuchen. Eine weitere Frage besteht in der Realisierbarkeit eines Zuganges zum Nitron **4**, doch diesmal vom Imin **3** ausgehend. Bislang konnte das Imin **3** oxidativ nur über die Oxaziridine **16 / 17** und einer anschließenden thermisch induzierten Isomerisierung in die Zielverbindung **4** überführt werden.^[38] Es wird nach einer direkten Oxidationsmethode gesucht.



Schema II-5

Die Aufgabenstellung wurde nach folgenden Fragestellungen bearbeitet:

1. Können MMI analoge *N,N*-Acetale aus anderen Aminosäuren aufgebaut werden? (Kap. III-1)
2. Lassen sich neue substituierte α -Kationäquivalente darstellen? (Kap. III-2.1)
3. Gibt es alternative Oxidationsmethoden? (Kap. III-2.2)
4. An welchen Bausteinen kann die *spiroasymmetrische Induktion* zur Zweitalkylierung genutzt werden? (Kap. III-3)
6. Besteht die Möglichkeit, die Vorstufen in hydrolysierbare Amine umzusetzen? (Kap. III-4)
7. Welche α,α -disubstituierte α -Aminosäuren lassen sich als Mimics zur Coronamsäure generieren? (Kap. III-5)

III. Durchführung

1 Synthese neuer chiraler spirocyclischer *N,N*-Acetale und die Bedeutung der 4-Imidazolidinone

1.1 Neue spirocyclische 4-Imidazolidinone durch direkte Cyclisierung

Im Rahmen seiner Doktorarbeit gelang BRINKMANN^[35] im hiesigen Arbeitskreis erstmals die Synthese des chiralen Glycinbausteins MMI 1 (Abb. III-1). Das spirocyclische *N,N*-Acetal entsteht über die *Schiff*'sche Base nach der Kondensation des Glycin-*N*-methylamids und (–)-Menthon diastereomerenrein ausschließlich in der gezeigten Struktur,* in der die *N*-Methylmidfunktionalität immer äquatorial zu liegen kommt. Unter der Befolgung der allgemeinen Vorschrift (AAV 1a) wird das Produkt als farbloser Feststoff erhalten, welcher bereits aus der Mutterlauge auskristallisiert.

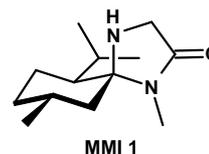


Abb. III-1

Schon damals lag der Gedanke nahe, auch andere Aminosäuren als Glycin direkt zu einem Spiroacetal mit Menthon umzusetzen. Unter Verwendung von racemischem Alanin und (–)-Menthon entstand offenbar ein Gemisch aus mehreren Verbindungen. Eine Reinsolierung der Stoffe konnte nicht realisiert werden. Die Synthese-Strategie stützte sich auf theoretische Überlegungen, indem die Stabilität der Produkte diskutiert wurde. Die Abbildung III-2 zeigt die zwei möglichen Diastereomere mit der Prämisse, daß die *N*-Methylamidfunktionalität äquatorial zu liegen kommt.

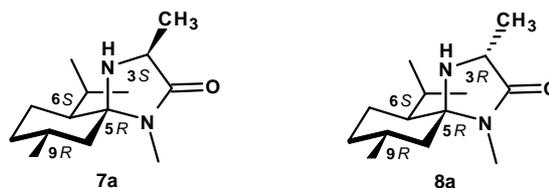
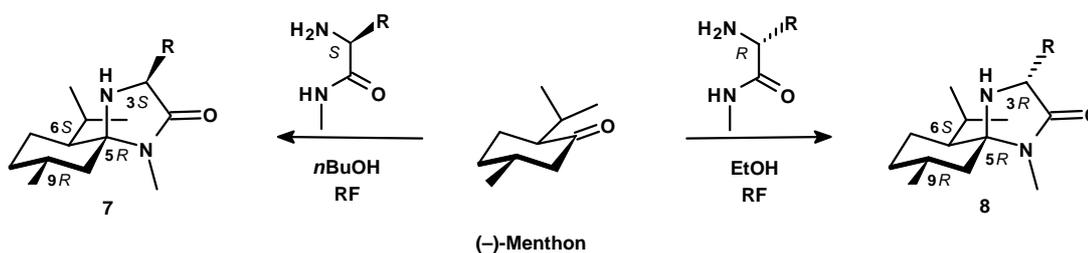


Abb. III-2

* Eine Röntgenstruktur von (1) liegt vor.^[35]

Nach den inzwischen gewonnenen Erkenntnissen ist dieser Ansatz aber fraglich, denn wichtig erscheint es auch, die vermutlichen Zwischenstufen zu betrachten, und deren Eignung für eine Cyclisierung gegeneinander zu stellen. Als Folge dieser Überlegungen konnte eine 'direkte Synthese' zu den α -substituierten *N,N*-Acetalen **7** und **8** erstmalig vorgestellt werden.^[40] Ausgehend von racemischem Alanin als einfachsten Vertreter eines 'substituierten Glycins' und (-)-Menthon wurden die Reaktanden in gewohnter Weise^[36] (Ethanol, 80 °C-Rückflußtemperatur und 3 Å-Molekularsieb: *AAV Ia*) umgesetzt. Als Hauptprodukt entsteht ausschließlich ein einziges von vier möglichen Spiroacetalen, welches nach der Aufarbeitung bereits in Analogie zu dem Stammsystem **1** auskristallisierte, und NMR-spektroskopisch eindeutig zu erkennen war. Ebenso konnte ein Kettentautomeres (Imin-Zwischenstufe) und nicht umgesetztes Menthon identifiziert werden.

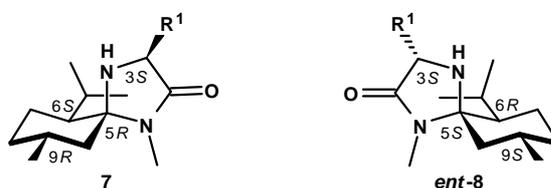
Unter Einsatz der enantiomerenreinen Alanin-*N*-methyamide (Schema III-1) gelang die Strukturaufklärung der ausschließlich detektierten Verbindung **8a** und führte zu dem bemerkenswerten Befund, daß sich die Enantiomere unterschiedlich leicht umsetzen lassen.



Schema III-1

Unter etwas drastischeren Bedingungen im Vergleich zu der analogen Darstellung des Stammsystems MMI **1**, hierbei wird das Lösungsmittel Ethanol (*AAV Ia*) gegen *n*Butanol (*AAV Ib*) ausgetauscht, und statt Molekularsieb als wasserentziehendes Mittel wird ein Wasserabscheider verwendet, reagieren die *N*-Methyamide des Alanins unter Rückfluß zu den *N,N*-Acetalen **7** und **8**. Der Lösungsmittelaustausch ermöglicht eine höhere Temperaturführung, statt 78 °C in Ethanol kann nun eine Temperatur von 120 °C erreicht werden. Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen werden im anschließenden Kapitel 1.1.1 (S.25 ff.) erläutert.

Nach dem neuen Verfahren konnten L- α -Aminosäuren in drei Schritten über die Generierung der entsprechenden Esterhydrochloride und N-Methylamide sowohl in 11 N,N-Acetale **7** unter Verwendung von (-)-Menthon wie auch in 14 N,N-Acetale *ent*-**8** unter Verwendung von (+)-Menthon überführt werden (Tab. III-1a). Desweiteren wurde ein Vierisomerengemisch, DL-Ile / DL-*allo*-Ile, in das Substanzgemisch “**18**” bzw. “*ent*-**18**” überführt (Tab. III-1b). Zum Vergleich der chemischen Ausbeute wurden alle Cyclisierungen in *n*Butanol bei einer Rückflußtemperatur von 120 °C (AAV *Ib*) durchgeführt, obwohl diese Bedingungen nur zur Bildung der Acetale **7** notwendig wären (s. obiges Schema III-2).

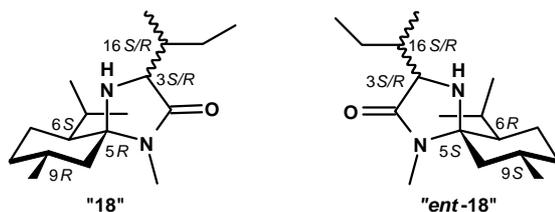


	a	b	c	d	e	f	g
L-AS	Ala	Leu	Ile	Tle	Ape	Val	Met
7	46 (64)*	62 (78)*	54 (61)*	0	42 (54)*	41 (58)*	57 (67)*
<i>ent</i> - 8	54 (67)*	69 (82)*	68 (76)*	12 (23)*	48 (63)*	59 (65)*	62 (77)*
Ausbeuten [%]							

	h	i	j	k	l	m
L-AS	Ser	Phe	Phg	His	Trp	Tyr
7	-	67 (82)*	68 (78)*	63*	51 (61)*	45 (53)*
<i>ent</i> - 8	69 (78)*	68 (79)*	71 (86)*	65*	48 (56)*	54 (63)*
Ausbeuten [%]						

Tab. III-1a

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz an Menthon



AS	DL-Ile / DL- <i>allo</i> -Ile
"18"	56 (69)*
"ent-18"	56 (65)*
Ausbeuten [%]	

Tab. III-1b

Die Tab. III-1a und -1b veranschaulichen das Synthesepotential der Methode zur Darstellung von chiralen spirocyclischen 4-Imidazolidinonen mit unterschiedlichem Substitutionsmuster und vorbestimmter Stereochemie in 3-Position (ursprüngliche α -Position der AS): Sowohl aliphatische wie auch aromatische und heterosubstituierte Varianten beider Kategorien gehören zu der großen Varianz. Die Einschränkung dieser Strategie der direkten Synthese liegt primär in der Verfügbarkeit der α -Aminosäuren und sekundär in der Rentabilität, die sich aus der chemischen Ausbeute ableiten läßt. Prinzipiell kann die Ausbeute bis auf eine Ausnahme als moderat bis gut bezeichnet werden, nachdem das zwar im Unterschuß aber nicht quantitativ umgesetzte Menthon zurückgewonnen wurde.

Beweis der stereoselektiven Reaktionsführung

Durch die Verwendung von enantiomerenreinen L-Aminosäurederivaten zur Bildung der spirocyclischen *N,N*-Acetale mit (–)-Menthon **7** und mit (+)-Menthon **ent-8** kann der stereoselektive Verlauf der Cyclisierung zu einem Produkt und der Erhalt der α -(*S*)-Konfiguration anhand der ^1H -NMR-Spektren veranschaulicht werden (Abb. III-3). Als Beispiele sind die Spektren der Verbindungen **7i** und **ent-8i** abgebildet, welche

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz an Menthon

zusätzlich den Einfluß des aromatischen Anisotropiekegels wiedergeben. Am deutlichsten shiftet das äquatoriale Proton der Position C-10 Hochfeld; die Verschiebungen betragen 1.16 ppm bzw. 0.19 ppm und differenzieren um 0.97 ppm.

Ferner ist ein deutlicher Unterschied des Substitutionsmusters der Methylenprotonen an Position C-16 zu erkennen. In räumlicher Nähe zu der Isopropylgruppe spalten die beiden Protonen der Verbindung *ent-8i* diastereotop zu einem Dublett von Dublett auf, wogegen die entsprechenden Protonen der Verbindung **7i** als einfaches Dublett erscheinen.

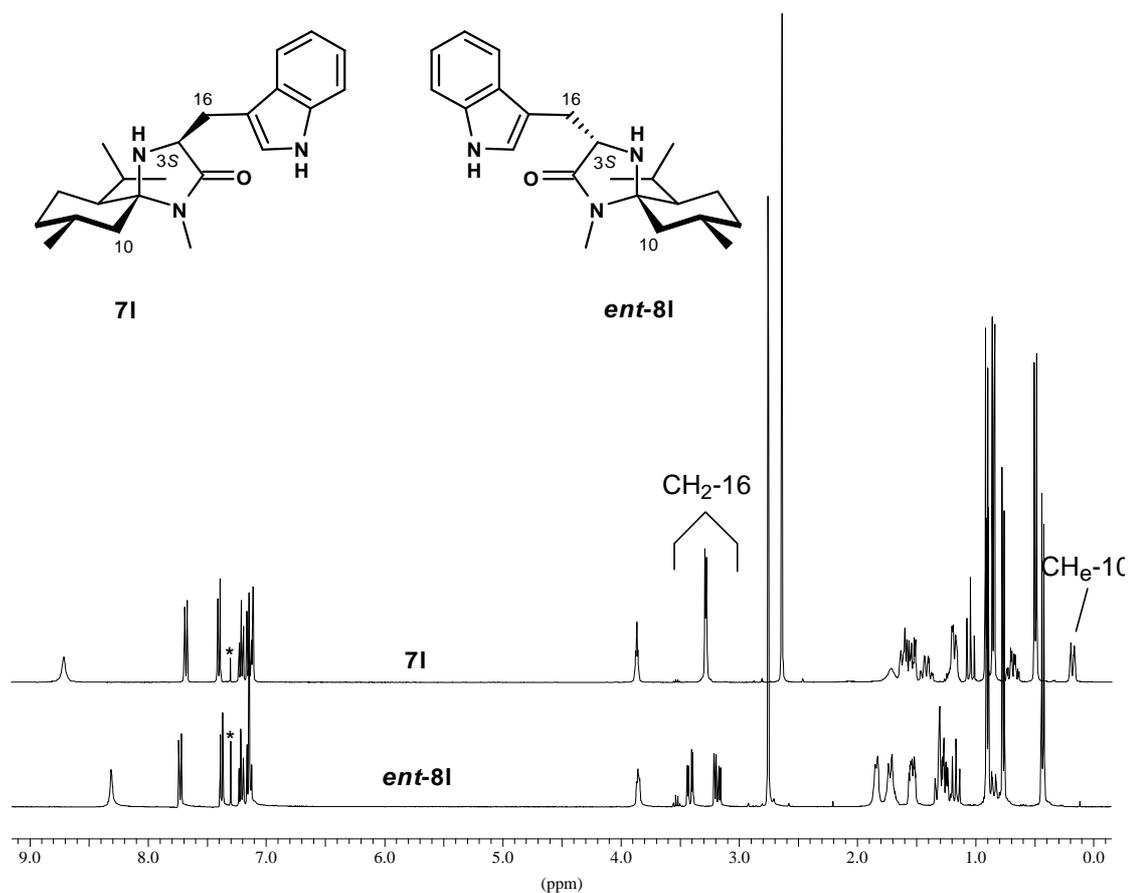


Abb. III-3: ^1H -NMR-Spektren der diastereomeren *N,N*-Acetale **7i** und *ent-8i*

Alternatives Kondensationsmittel?

Da es sich bei der Ketalisierung um eine Kondensation handelt, wurden alternative wasserentziehende Mittel in exemplarischen Versuchen getestet. Neben der jeweils erfolgreichen Verwendung von Molekularsieb in Lösungsmitteln mit ähnlicher Dichte

wie die des Wassers sowie des Einsatzes von Wasserabscheidern für leichtere Lösungsmittel wurden Orthoester zugesetzt. Hierzu sollten L-Alanin und L-Serin in Ethanol_{abs} mit Menthon unter Zusatz von Orthoessigsäuretrimethyl- und triethylester bei Rückflußtemperatur zur Reaktion kommen. Obwohl sich Orthoester generell als effektive wasserentziehende Mittel unter Umsetzung des entstehenden Wassers mit dem Reagenz zu den entsprechenden Alkoholen in Gegenwart einer katalytischen Menge an Säure etabliert^[46] haben, führten diese Versuche nicht zum Erfolg. Die notwendige katalytische Menge an Protonen ist im Reaktionsgemisch in Form der eingesetzten Aminosäureamidhydrochloride vorhanden.

Somit stehen bislang die beiden folgenden Varianten zur *N,N*-Ketalisierung zur Verfügung:

Variante 1: EtOH_{abs} / Molsieb 3 Å = *AAVIa*

Variante 2: *n*BuOH / Wasserabscheider = *AAVIb*

N,N-Acetale aus Aminosäuren mit zwei Stereozentren

Von den 26 Beispielen, welche eine große Varianz der Methode demonstrieren, ist eines besonders interessant. Es zeigte sich die Möglichkeit zur Cyclisierung von α -Aminosäuren mit einem zusätzlichen Stereozentrum in β -Position. Neben L-Threonin gehört L-Isoleucin zu den natürlich vorkommenden Vertretern mit einem zweiten Stereozentrum benachbart zur α -Stammkonfiguration. Die erfolgreichen Umsetzungen von L-Isoleucin zu den entsprechenden Spiroacetalen **7c** (Abb. III-4) und *ent*-**8c** können als exemplarische Paradebeispiele gewertet werden. Unter den Reaktionsbedingungen wird der vollständige Erhalt der beiden miteingebrachten Stereozentren beobachtet. Der Beweis konnte anhand der Verbindung *ent*-**21c** (s. Kap. 3.2, S. 64) in fortgeschrittener Synthesesequenz erbracht werden, so daß eine Racemisierung ausgeschlossen werden kann. Ebenfalls erlaubt das allgemeine Protokoll *AAVIb* die gleichzeitige Cyclisierung der Derivate eines Vierisomerengemisches, aus DL-Ile / DL-*allo*-Ile (50 : 50) bestehend, jeweils mit beiden Isomeren von Menthon zu den Verbindungsgemischen "18" und "ent-18". In beiden Fällen zeigen alle vier isomere *N,N*-Acetale im ¹³C-NMR-Rohspektrum ein separates Signal des eindeutig zu identifi-

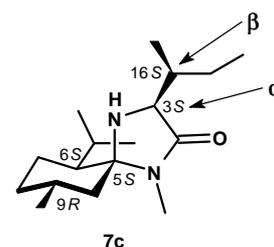
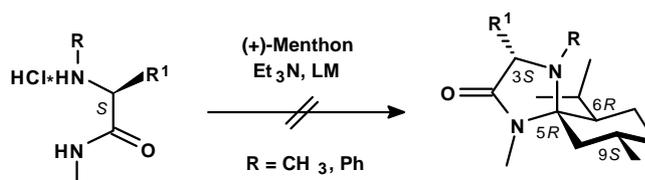


Abb. III-4

zierenden Spirozentrums bei einer chemischen Verschiebung von $d = 80.1, 80.2, 80.3$ und 80.4 ppm (100.6 MHz, CDCl_3).*

Grenze der Methode



Schema III-3

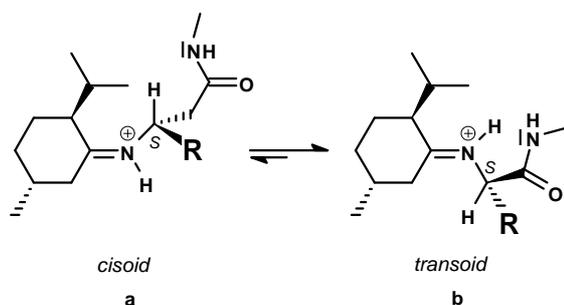
Neben der Demonstration der prinzipiellen Möglichkeit zur direkten Cyclisierung der α -Aminosäure-*N*-methyamide, konnte die Grenze der Methode aufgezeigt werden. Bei dem Versuch der Umsetzung von *N*-substituierten Aminosäure-*N*-methyamidinen wie Sarkosin und *N*-Phenylglycin mit (+)-Menthon (Schema III-3) wurden die Zielverbindungen auch nicht in Spuren detektiert. Zur Begründung des Scheiterns wird weniger der induktive Effekt der *N*-Substituenten diskutiert, da Sarkosin (*N*-Methylglycin) einen + I- und *N*-Phenylglycin einen – I-Effekt in Nachbarschaft zum Iminium-stickstoffatom hervorruft, sondern vielmehr ein hindernder sterischer Anspruch, der durch den Substituenten selbst schon im kleinsten Fall des Methyls verursacht wird. Aus diesem Grund können nach heutigem Kenntnisstand Aminosäuren mit *sekundärer* Aminfunktionalität nicht den obig beschriebenen Ketalisierungsmethoden unterzogen werden.

1.1.1 Übergangszustand: Beeinflussung durch “*homoallylic strain*”?

Das Ergebnis des differenzierenden Cyclisierungsverhaltens (s. S. 19) von entgegengesetzt konfigurierten Aminosäurederivaten mit dem dargestellten (–)-Menthon (Schema III-4) bedarf einer intensiveren Betrachtung und verlangt einen Erklärungsversuch. Nach dem nucleophilen Angriff der mittels Triethylamin freigesetzten primären Aminfunktionalität des Aminosäure-*N*-methyamidhydrochlorids auf die Carbonylfunk-

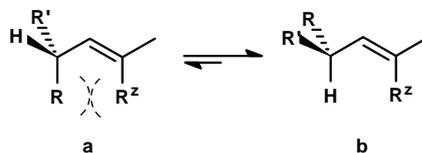
* Die Spektren wurden nicht im experimentellen Teil abgebildet sowie auch nicht als Isomerengemisch ausgewertet. Die hier angegebenen Verschiebungen sind gerundet und gelten für beide Gemische.

tion des Menthons bildet sich zunächst eine *Schiff*'sche Base, die auch als Kettentautomeres bezeichnet wird. Aus Modellbetrachtungen ersieht man zunächst, daß von zwei möglichen Iminzwischenstufen (*E/Z*-Isomere) das gezeigte transoide Diastereomer, mit dem Substituenten am Stickstoff weiter entfernt von der sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppe stehend, die energetisch begünstigte Anordnung (**b**) darstellt.



Schema III-4: *Homoallylic-Strain* bewirkt die transoide Konformation

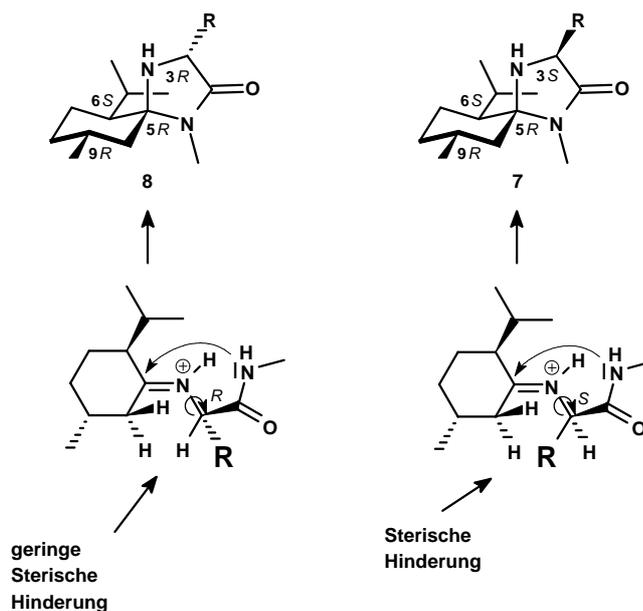
Das System weicht dem hier im Speziellen auftretenden *homoallylic strain* (Schema III-4), einer inneren Torsionsspannung, im Konformationsisomeren **a** in das Isomere **b** aus. Diese 1,4-Wechselwirkung kann auch im allgemeinen der sogenannten PITZER-Spannung oder *eclipsed strain*^[47] zugeordnet werden und steht in Korrelation zu literaturbekannten Befunden: Konformationsstabilitäten zweier im Gleichgewicht vorliegender Konformere aufgrund der jeweils unterschiedlich sterischen Wechselwirkung werden in solchen Teilstrukturen, wie in Schema III-5 abgebildet ($R^Z \neq \text{CH}$), als 1,3-Allylic Strain ($A^{(1,3)}$ -Spannung) bezeichnet.^[48,49,50] Neuere Rechnungen zeigen,^[51] daß **b** praktisch die ausschließlich populierte Konformation und daß **a** um ca. $3.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ energetisch ungünstiger ist.



Schema III-5: 1,3-Allylic Strain ($A^{(1,3)}$ -Spannung)

Die intermediäre transoide Konformation der *Schiff*-Base wird in dieser Arbeit für weitere Betrachtungen vorausgesetzt. In dieser Konstitution muß die Kette am Stickstoff um die Einfachbindung rotieren, um letztendlich nucleophil von äquatorialer Seite den Iminiumkohlenstoff anzugreifen. Während dieser Rotation tritt im Fall des

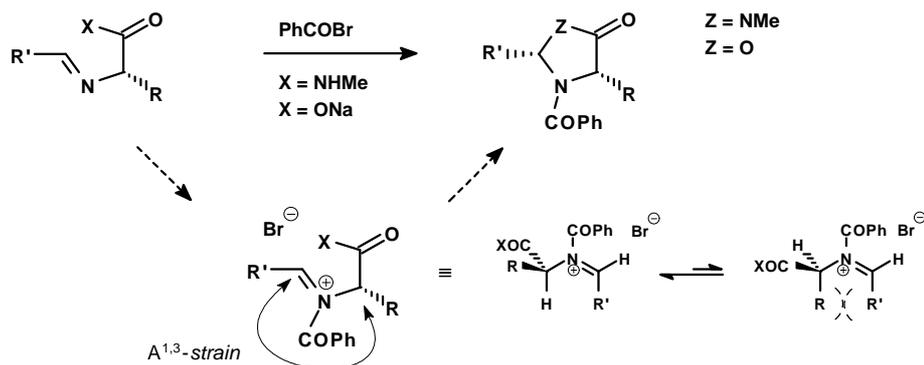
S-konfigurierten Isomeren am (–)-Menthylgerüst (Schema III-6, rechts dargestellt) eine hindernde Wechselwirkung zwischen dem Rest und den eingezeichneten Wasserstoffatomen des Menthylrestes auf, welche eine energetisch höhere Barriere zur Folge hat. Diese Energiebarriere wird offenbar erst bei einer um 40 °C höher geführten Reaktionstemperatur im Gegensatz zum weniger gehinderten System überwunden und resultiert dann in dem diastereomerenreinen cyclisierten *N,N*-Acetal **7**.



Schema III-6: Darstellung der intermediären Konformationen der Zielverbindungen **8** und **7** mit unterschiedlicher C-3-Konfiguration

Dies steht in Analogie zu der Generierung des Stammsystems MMI **1**, bei der auch nur ein einziges Diastereomeres bezüglich des Spirozenters beobachtet wird und gilt als ein besonderer Vorteil der „MMI-Chemie“. Eine aufwendige Racematspaltung, wie es zum Beispiel die Methode von SEEBACH^[52] ohne den Zusatz von weiteren Reagentien verlangt, bleibt erspart.

Solche obigen Betrachtungen hat SEEBACH^[53] bei der Cyclisierung von Aminosäure-*N*-methyramidin mit Pivaldehyd in der Gegenwart von Acylierungsmitteln wie Benzoylbromid gemacht. Der überraschend hohe stereoselektive Verlauf der Reaktion wird dabei als eine indirekte Konsequenz der Amid-A^{1,3}-Spannung gedeutet (Schema III-7).

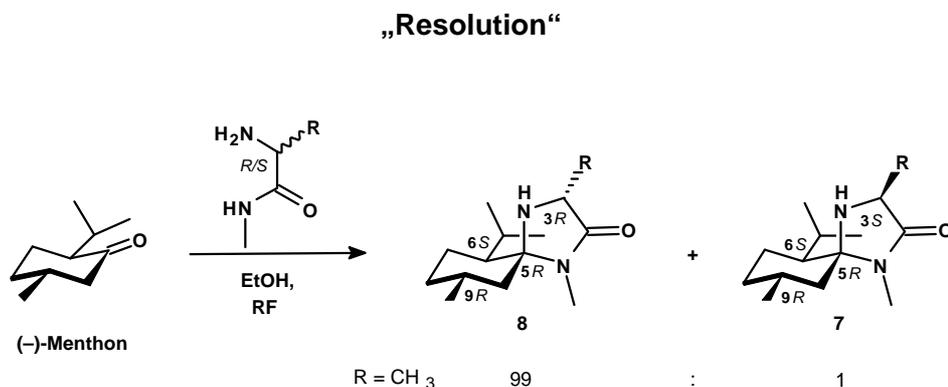


Schema III-7: $\text{A}^{1,3}\text{-strain}$ im Cyclisierungsschritt acylierter Derivate

1.1.2 Nutzung unterschiedlichen Cyclisierungsverhaltens: 'Resolution'?

Die beiden vorherigen Kapitel beleuchten das differenzierende Cyclisierungsverhalten der enantiomerenreinen Aminosäure-*N*-methyamide mit einer optischen Antipode des Menthons. Hieraus könnte sich die Möglichkeit einer „kinetischen Racematrennung“^[54,55] ergeben und wurde für den Alaninfall getestet.

Im allgemeinen hat sich gezeigt, daß nicht aufgrund geringerer sterischer Hinderung der Zielverbindung das thermodynamisch stabilere Acetal **7** des *L*-Alanins entsteht, sondern daß sich wegen der kinetisch kontrollierten Cyclisierung nahezu ausschließlich das Acetal des *D*-Alaninamids **8** bei der Umsetzung mit (–)-Menthon bildet (Schema III-8); während im anderen Fall diese ausbleibt.



Schema III-8

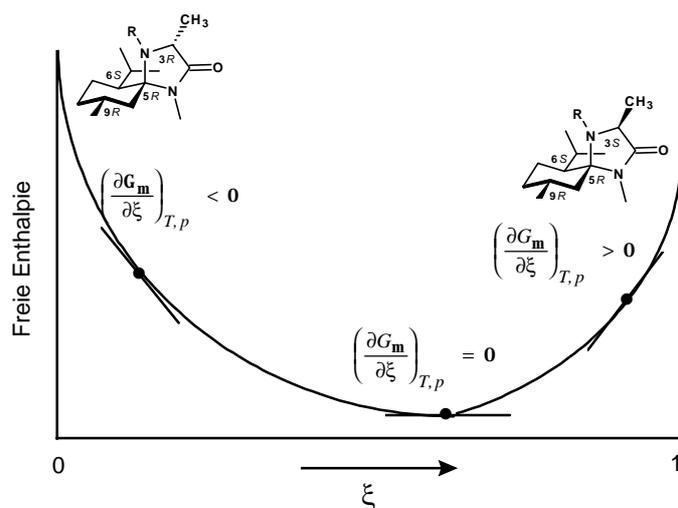
Durch Anwendung der racemisierungsfreien Reaktionsführung (AAV Ia) konnte eine Generierung des Acetals **8** von 98 % d.e. detektiert werden. Bemerkenswert ist der Befund, daß bereits durch den *allylic-strain* des kleinsten Substituenten einer Aminosäure, dem Methylrest, eine „Trennung“ erreicht wurde. Die resultierende „kinetische Resolution“ steht in Anführungsstrichen, da eine quantitative Transformation im Acetalisierungsschritt allgemein nicht erreicht werden konnte, und einige Nebenkomponenten beobachtet werden, welche mittels einfacher Extraktion abgetrennt werden müssen.

1.1.3 Epimerisierungsversuche und ihre theoretische Betrachtung

Das folgende Kapitel stellt Untersuchungen zum Epimerisierungsverhalten anhand der diastereomeren *N,N*-Acetale **7a** und **8a** sowie **5a** und **19a** vor, um eine abschließende Wertung bezüglich der thermodynamischen Verhältnisse zu gestatten.

Chemische Reaktionen laufen im allgemeinen in Richtung auf ein dynamisches Gleichgewicht, demnach auf ein Minimum der Freien Enthalpie ab, in dem nebeneinander sowohl Ausgangssubstanzen als auch Reaktionsprodukte vorliegen. In manchen Fällen ist die Konzentration der Produkte sehr viel größer als die Konzentration der Reaktanten, so daß man die Reaktion praktisch als „vollständig“ ansehen kann. Oft sind aber in einer Gleichgewichtsmischung sowohl Reaktanden als auch Produkte in erheblichen Konzentrationen vorhanden, wie es in den folgenden Äquilibrierungsuntersuchungen eines Stereozentrums zur dynamischen Gleichgewichtsfindung auftritt.

Im Mittelpunkt der folgenden Experimente stehen die beiden diastereomeren Paare **7a** / **8a** und **5a** / **19a**, bei denen die Frage des jeweiligen thermodynamisch stabileren Produktes diskutiert werden sollen. Ein Maß für die Triebkraft einer Reaktion ist die Freie Enthalpie, die in dem folgenden Schema III-9 in Abhängigkeit von der Reaktionslaufzahl tendenziell aufgetragen ist.



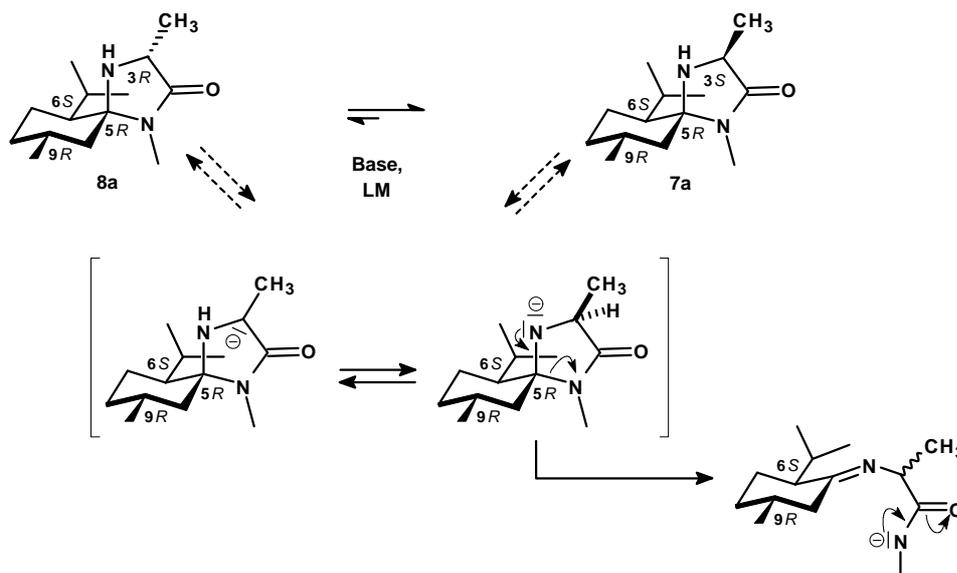
Schema III-9:^{[56]*} Bei fortschreitender Reaktion (entsprechend einer Bewegung von links nach rechts auf der horizontalen Achse) ändert sich die Steigung der Kurve der Freien Enthalpie. Im Gleichgewicht ist die Steigung gleich Null, dem entspricht das Minimum der Kurve.

R: H = **7a** / **8a**; R: CH₃ = **5a** / **19a**

Die beiden Acetale **7a** und **8a** wurden jeweils den vier in Tab. III-2 aufgeführten Bedingungen unterworfen und führen zu dem Ergebnis, daß ausschließlich das System 1a, Natrium-*tert*-butylat / DMF_{abs} unter Verwendung eines Überschusses an Base und einer Temperatur von 140 °C, ein thermodynamisches Gleichgewicht von 1.00 : 1.46 (GC) zu Gunsten der sterisch weniger anspruchsvollen Verbindung **7a** über die Epimerisierung der dargestellten möglichen Intermediate einstellt. Die intermediär auftretende negative Ladung am sekundären Stickstoff, als zweite mögliche Reaktion neben der Deprotonierung am Kohlenstoff, bewirkt eine Öffnung des *N,N*-Acetales. Somit sind die drei verwendeten Basen / Lösungsmittelsysteme 1b, 1c und 1d nicht für Epimerisierungsexperimente am ungeschützten Molekül geeignet.

Zur Realisierung werden Epimerisierungsversuche unter üblichen äquilibrierenden Bedingungen für die jeweiligen Substanzpaare durchgeführt. Diese Tests unterliegen der thermodynamischen Kontrolle und werden bei RT bis erhöhter Temperatur in unterschiedlichen Lösungsmitteln und Basen durchgeführt. Auch hier werden Systeme mit dem kleinsten Substituenten, der Methylgruppe, eingesetzt; sowohl Stickstoff ungeschützte (Schema III-10) wie auch formylgeschützte Substanzen (Schema III-11) wurden untersucht.

* x ist die Reaktionlaufzahl, G ist die Freie Enthalpie, $(\partial G / \partial x)_{p,T}$ ist die Änderung der Freien Enthalpie in Abhängigkeit von x eines Systems mit konstantem Druck und konstanter Temperatur

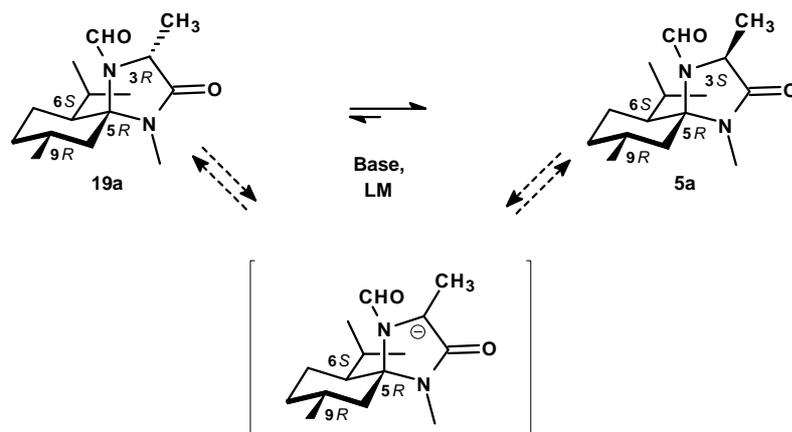


Schema III-10

Nr.	Base	LM	Edukt: 8a	Edukt: 7a
			Produkte: 8a / 7a	Produkte: 8a / 7a
1a	NaOtBu	DMF _{abs}	1.00 : 1.46	1.00 : 1.46
1b	NaOH	EtOH	-	-
1c	NaOMe	MeOH _{abs}	-	-
1d	NaOMe	DMF _{abs}	-	-

Tab. III-2

Weitere Epimerisierungsversuche wurden an den *N*-formylgeschützten Verbindungen **5a** und **19a** durchgeführt. Im Gegensatz zu der obigen Versuchsreihe lassen alle folgenden Experimente bereits in Gegenwart einer katalytischen Menge an Base eine Veränderung erkennen. Die Tests 2a, 2b und 2c finden ebenfalls unter thermodynamischer Kontrolle bei erhöhter Temperatur unter Rückfluß bzw. bei 140 °C bei der Verwendung von DMF statt, und zeigen in den ersten beiden Fällen das erwartete Ergebnis zu Gunsten des Acetals **5a**. Somit sind die unter Vorbehalt vergleichbaren Resultate kongruent im Hinblick auf das (3*S*)-Stereozentrum des jeweilig thermodynamisch stabileren Produktes. Bei dem Test 2c konnte sich das Gleichgewicht aufgrund einer zu kurzen Reaktionsdauer noch nicht einstellen.

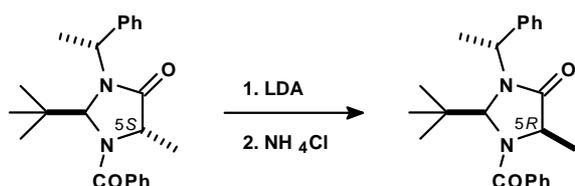


Schema III-11

Nr.	Base	LM	Edukt: 19a Produkte: 19a / 5a	Edukt: 5a Produkte: 19 / 5a
2a	NaOtBu	DMF _{abs}	1.00 : 1.29	1.00 : 1.25
2b	NaOH	EtOH	1.00 : 1.24	1.00 : 1.35
2c	NaOMe	MeOH _{abs}	4.90 : 1.00	1.00 : 4.65
2d	LDA	THF _{abs}	9.41 : 1.00	9.44 : 1.00

Tab. III-3

Im Unterschied zu den bislang thermodynamisch kontrollierten Reaktionen, wird die Reaktion 2d unter kinetischer Kontrolle ähnlich der Alkylierung über die Enolatroute A (s. S. 14) bei einer Temperatur von $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ geführt und bei tiefer Temperatur mit ges. NH_4Cl -Lsg. gequencht. Wie zu erwarten ist, wird bei der Protonierung eine erstaunlich hohe Induktion unter Bildung des kinetisch kontrollierten Produkts **19a** erhalten. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung zu Experimenten (Schema III-12), die am SEEBACH-System^[57] durchgeführt wurden.



Schema III-12:

Epimerisierung des Stereozentrums in C(5) Position durch 1,3- und 1,4-Induktion nach kinetischer Kontrolle.

und 1,4-Induktion nach kinetischer Kontrolle.

Die folgende theoretische Betrachtung der thermochemischen Stabilität kann nicht zur weiteren Diskussion genutzt werden. Das Ergebnis zeigt einen sehr geringen Energieunterschied von nur 1.14 kcal / mol, der innerhalb der Fehlergrenze der Berechnungen liegt.

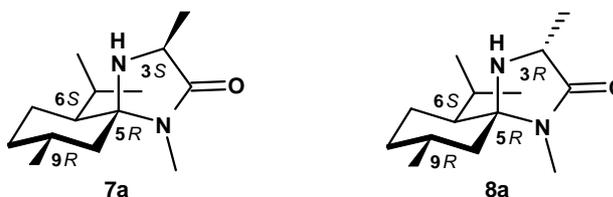
Die semiempirische *MNDO*-Kalkulation sei trotzdem kurz vorgestellt, welche für die beiden diastereomeren *N,N*-Acetale **7a** und **8a** (Abb. III-5) mit Hilfe des Molecular Modeling Programms „HyperChem™“ (Release 3 for Windows, 1993 Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc.) durchgeführt wurden. Die Strukturen der beiden Verbindungen wurden zunächst geometrieoptimiert, indem die MM+ - Variante in der Gasphase zur Anwendung kam. Der Kalkulation liegen die folgenden Startparameter nach der Summenformel zugrunde:

$$\begin{aligned} \text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} &\Rightarrow 94 \text{ Atomorbitale}^* (\text{AO's}) \\ &\Rightarrow 98 \text{ Elektronen} / 2 = 49 \text{ besetzte Orbitale} \end{aligned}$$

Parameter der Berechnungen: PolakRibiere optimizer
 Convergence limit = 0.0100000 Iteration limit = 50
 Accelerate convergence = NO
 Optimization algorithm = Polak-Ribiere
 Criterion of RMS gradient = 0.0010 kcal/(Å mol) Maximum cycles = 645
 RHF Calculation:

Ergebnis der *MNDO*-Berechnungen:

Abb. III-5



Bildungsenergie

– 49.95 kcal / mol

– 50.22 kcal / mol

Die Differenz der Bildungsenergie beträgt nach der *MNDO*-Kalkulation geometrie-optimierter Strukturen in der Gasphase:

|50.22|

|49.95|

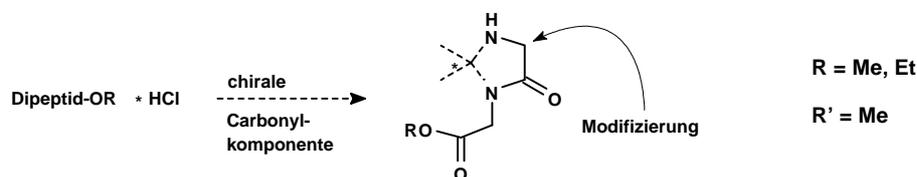
– 0.27 kcal / mol (± 1.0 kcal / mol)

– 1.14 kJ / mol (± 4.2 kJ / mol)

* Die Summe der AO's ergibt sich aus den 2s, 2p-Orbitalen der Elemente C, O u. N. sowie der 1s-Orbitale der H-Atome ($4 \cdot 17 + 26 = 94$; da gilt: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$)

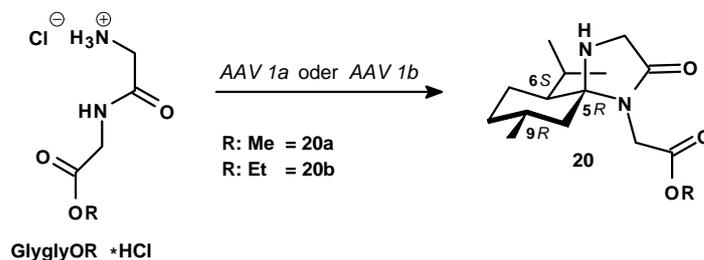
1.2 Versuche zur Cyclisierung von Dipeptiden mit Menthon

Neben der erfolgreichen Umsetzung von diversen α -Aminosäurederivaten mit Menthon zu den entsprechenden Acetalen liegt der Versuch nahe, Dipeptide ebenfalls der Cyclisierung zu unterziehen. Dabei bildet Menthon mit den beiden Stickstofffunktionen des Dipeptidfragmentes das *N,N*-Acetal (Schema III-13). Eine derartige „molekulare Zange“ würde stereoselektive Reaktionen am gebildeten 5-Ring ermöglichen, nachdem die Carboxylgruppe entweder als Methyl- oder Ethylester geschützt wurde.



Schema III-13: Strategien der Modifizierung eines Dipeptidfragmentes

Erfolgreich wurde die Ketalisierung mit Glycylglycin (Glygly) und (–)-Menthon nach zwei Methoden durchgeführt. Hierbei diente als Lösungsmittel entweder Ethanol_{abs} oder Butanol, indem die beiden Protokolle *AAV 1a* bzw. *AAV 1b* Anwendung fanden. Somit konnten in Analogie zu den Acetalisierungen von α -Aminosäuren nun die peptidischen Pendants als *N,N*-Acetale **20a** und **20b** (Schema III-14) realisiert werden.



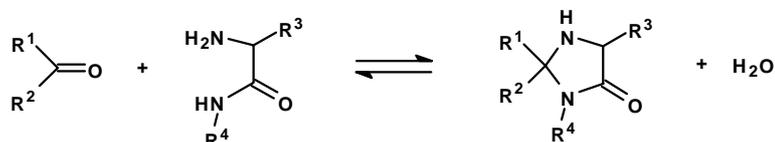
Schema III-14

Die beiden Verbindungen wurden nicht analysenrein isoliert und die chemische Ausbeute kann mit maximal 15 % im Fall der Verbindung **20a** als sehr moderat bezeichnet werden. Aus diesem Grund wurde die Strategie der dipeptidischen chiralen Bausteine bislang nicht weiter verfolgt.

1.3 Bedeutung der Imidazolidinone und ihrer Derivate

Nach der Wirkungsoptimierung einer Leitstruktur in der Pharmaforschung schließt eine weitere Entwicklungsstufe zur Formulierung an. Vielen Substanzen fehlen wichtige, für die Therapie beim Menschen notwendige Eigenschaften: Als Beispiele gelten die ausreichende Bioverfügbarkeit und Wirkdauer, die Fähigkeit zum Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke, Selektivität oder gute Verträglichkeit. Oft ist es unmöglich, diese Eigenschaften durch klassische Strukturvariation zu erzielen oder zu verbessern. Dann geht man den Umweg über besondere Zubereitungen, beispielsweise bei schlecht wasserlöslichen Substanzen, oder über die Derivatisierung zu einem **Prodrug**. Unter diesem inzwischen auch im Deutschen üblichen Begriff versteht man eine nicht oder nur schwach wirksame Vorstufe beziehungsweise ein Derivat des Wirkstoffs. Im Organismus setzt diese Form den eigentlichen Wirkstoff frei.

4-Imidazolidinone^[58] (Schema III-15) sind nicht nur potente Aminosäurebausteine sondern sie können auch als „*bioreversible Prodrugs*“ für eine interessante α -Aminosäureamidstruktur innerhalb einer Peptidsequenz physiologische Aktivität hervorrufen und bieten somit alle Vorteile der *Prodrug-Strategie* in der Medizin.^[59] BUNDEGAARD und RASMUSSEN führten diese Untersuchungen an verschiedenen 4-Imi-



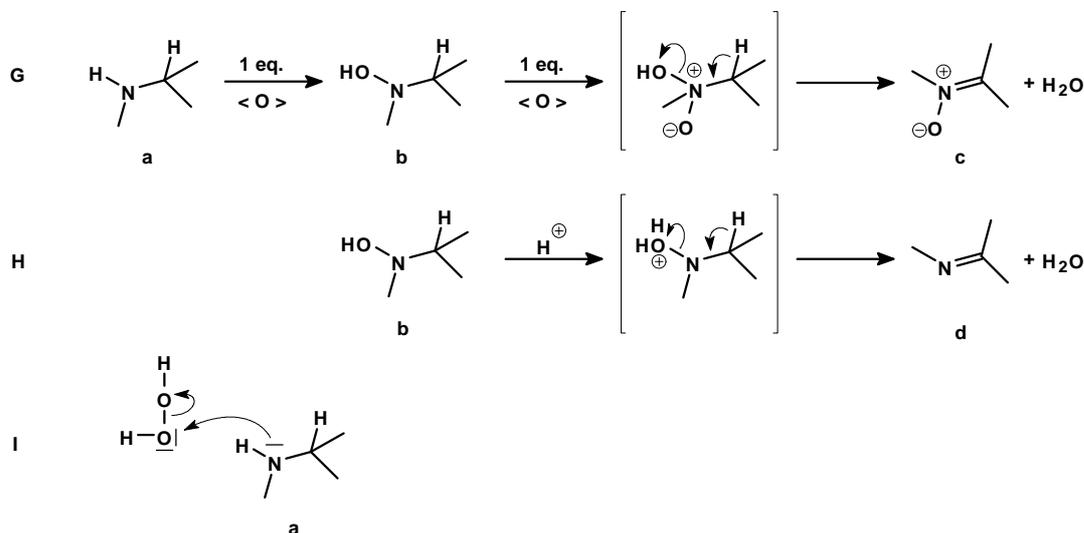
Schema III-15

dazolidinonen, die aus den α -Aminosäureamidfragmenten eines Peptids und Aceton als Ketonkomponente zum *N,N*-Acetal aufgebaut sind. Sie fanden unter physiologischen Bedingungen (pH 7.40, 37 °C) stark variierende vom Substitutionsmuster der Peptide abhängige Halbwertszeiten von 0.9 h bis 530 h. Innerhalb dieser Zeiträume werden die 4-Imidazolidinonylpeptide zu den korrespondierenden offenen Peptiden nach dem allgemeinen Mechanismus nucleophil geöffnet und geben somit die Wirkstoffe frei. Die untersuchten *N,N*-Acetale zeigen generell einen schwächer basischen pH-Wert (pKa ~ 3.1) und sind im Vergleich zu den entsprechenden Peptiden lipophiler. Inwieweit „monomere“ 4-Imidazolidinone als Prodrugs wirken könnten, ist bislang noch nicht geklärt.

* In der Literatur stößt man fälschlicherweise neben den ‘echten’ 4-Imidazolidinonen auch unter gleicher Bezeichnung auf Hydantoine, Thiohydantoine und Imidazolidindione und deren Derivate, welche zum Teil potente antivirale und tumorhemmende Wirkstoffe darstellen.

2 Oxidationsreaktionen

Die zweistufige Oxidation (Schema III-16,G) von sekundären Aminen **a** über Hydroxylamine **b** zu Nitronen **c** ist allgemein^[60,61,65] bekannt. Dieser Oxidationsverlauf unterliegt wahrscheinlich einem Austauschmechanismus^[55a], hierbei wird das Oxidationsmittel jeweils vom freien Elektronenpaar des Stickstoffs nucleophil angegriffen und der Sauerstoff übertragen (Schema III-16,I). Im Allgemeinen kann diese Angriffssituation als ein mögliches Limit der Oxidationen, das im Raumanpruch besteht, bei den α -substituierten Spiro-*N,N*-acetalssystemen dieser Arbeit gesehen werden. Neben der Transformation von **b** nach **c** über die erneute Übertragung von Sauerstoff und anschließender Eliminierung von Wasser könnte man sich auch eine direkte Wasserabspaltung am Strukturelement **b** vorstellen (Schema III-16,H), jedoch verläuft diese Variante nur in einem protischen Medium.

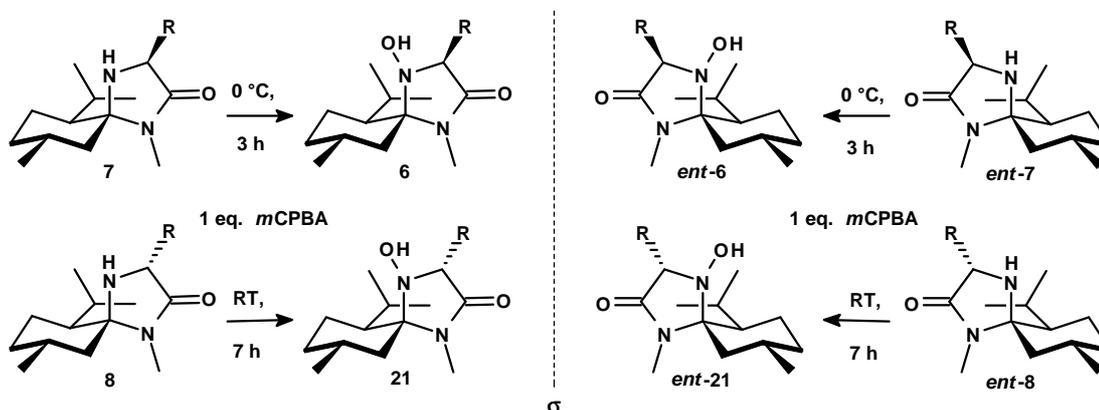


Schema III-16: G) allgemeine Reaktionskaskade bei der Oxidation sekundärer Amine
 H) mögliche Folgereaktion der Hydroxylamine unter Erhalt der Oxidationszahl
 I) Austauschmechanismus am Beispiel von H_2O_2 als Oxidans

2.1 Oxidationen nach herkömmlichen Verfahren

2.1.1 Darstellung der substituierten Hydroxylamine 6 und 21

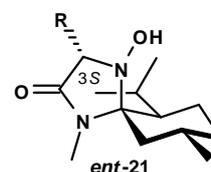
In vorangegangenen Arbeiten^[30,31,37a] aus dem hiesigen Arbeitskreis konnten nucleophile Additionen metallorganischer Reagentien an den Nitronbaustein **4** als α -Kationen-äquivalent umfangreich demonstriert werden. Als Produkte entstehen die Hydroxylamine **6**. Diese Hydroxylamine lassen sich auch bei der Umsetzung der substituierten sekundären Amine **7** und **8**, welche nun nach der direkten Cyclisierung der vorliegenden Arbeit gewonnen wurden, unter der Verwendung von nur einem Äquivalent des Oxidationsmittels *m*CPBA nach dem allgemeinen Protokoll (AAV 2*b*) generieren.



Schema III-17

Die Strategie bietet den *schnellen* Zugang zu den abgebildeten Substanzen (Schema III-17). Die beiden Enantiomerenpaare **6** / *ent*-**6** sowie **21** / *ent*-**21**, die analog ihrer Vorläuferstufen bioreversible Prodrugs (s. S. 35) darstellen könnten, stehen für pharmakologische Untersuchungen zur Verfügung. Es wurden hier die Verbindungen *ent*-**21c** und *ent*-**21f** als exemplarische Beispiele (Tab. III-4) unter Verwendung von 1 Äquivalent *m*CPBA bei RT innerhalb einer Reaktionszeit von 7 h in einer quantitativen Ausbeute dargestellt.

<i>ent</i> - 21	c	f
R	CH ₃ CH ₂ -(<i>S</i>)-(CH ₃)-CH-	(CH ₃) ₂ CH-
Ausbeute [%]	89	93



Tab. III-4

Das Schema III-17 stellt die vier möglichen Zielverbindungen dar, welche aus den prinzipiell zugänglichen *N,N*-Acetalen gewonnen werden können. Bezüglich der Leichtigkeit zur Oxidation unterscheiden sich die beiden Enantiomerenpaare **6** / *ent*-**6** zu dem Paar **21** / *ent*-**21**. Es hat sich gezeigt, daß der räumliche Anspruch des Substituenten R einen Einfluß auf die Reaktivität bewirkt. Eine mögliche Erklärung wird im folgenden Kapitel gegeben.

2.1.2 Darstellung der substituierten Nitrone **13** bzw. *ent*-**13**

Nitrone^[62a] sind die *N*-Oxide von Iminen* und können sowohl in offenkettigen wie auch in cyclischen Strukturtypen auftreten. Die hoch polarisierte Doppelbindung der Nitrone (Abb. III-6) ist für die stark elektrophile Aktivität am Kohlenstoff verantwortlich. Nitrone stellen somit α -Kationäquivalente dar, die im Gegensatz zu der generell niedrigeren Reaktivität von Iminen, als aktivierte Verbindungen für nucleophile Additionen angesehen werden.

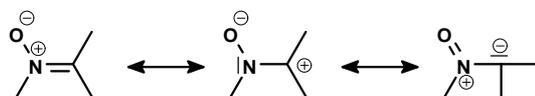


Abb. III-6: Dipolare Grenzformeln des Nitronstrukturfragmentes

Das folgende Beispiel verdeutlicht die prinzipiell mögliche Tautomerie von substituierten Nitronen mit der Hydroxy-enamin Form. Während *2H*-Pyrrol-1-oxid nur als 1-Hydroxy-pyrrol existent ist, liegt 4,5-Dihydro-*3H*-pyrrol-1-oxid in Lösung ausschließlich in der Nitron-Form vor (Schema III-18).^[62b] Das Substitutionsmuster hat Einfluß auf die Stabilität der jeweiligen tautomeren Form und stellt somit einen Faktor für die Existenz eines stereogenen Zentrums in β -Position dar.

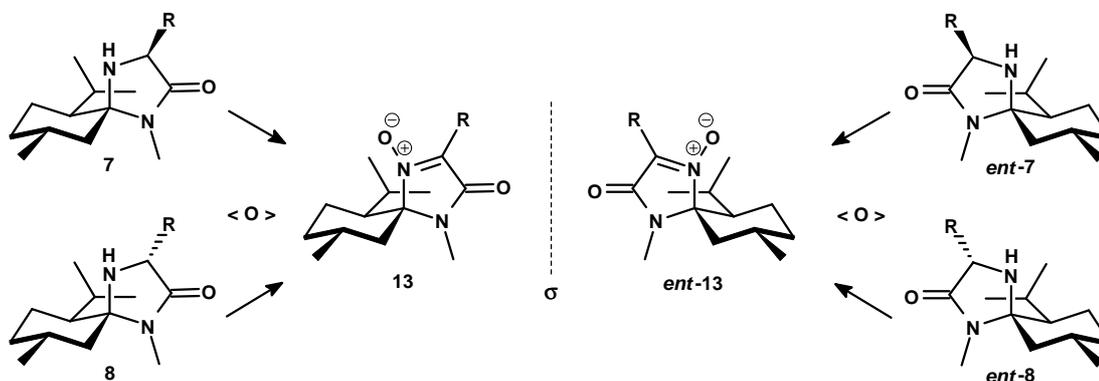


Schema III-18: Nitron / Hydroxy-enamin-Tautomerie

* Nach der IUPAC-Regel 842.3 werden offenkettige Nitrone als Amin-*N*-oxide bezeichnet; cyclische Nitrone dagegen meist auf der Basis für Heterocyclen.

Untersuchungen zur Generierung von Nitronen

Die Generierung der Nitrone wurde ausgehend von den sekundären substituierten Aminen **7** und *ent*-**8** überprüft (Schema III-19). Dabei spielt prinzipiell die Konfiguration des als Edukt verwendeten Aminosäurederivates keine Rolle im Hinblick auf die Synthesestrategie, so daß man auch das Racemat einsetzen kann, da bei der Oxidation zum Nitron **13** bzw. *ent*-**13** dieses stereogene Zentrum aufgehoben wird. Jedoch ist die praktischen Realisierung eines jeden Beispiels vom Rest R und vom α -Stereozentrum abhängig. Desweiteren ist die Betrachtung einer möglichen Nitron / Hydroxyl-enamin-Tautomerie von Bedeutung.



Schema III-19

Die sekundären Amine **7** lassen sich nach der allgemeinen Vorschrift (AAV 2a) zur Darstellung des unsubstituierten Nitrons **4** unter Verwendung von 2.5 eq. Oxidationsmittel (*m*CPBA) bei einer Temperaturführung von 0 °C in die entsprechenden Nitrone **13** überführen. Der Zugang über die diastereomeren *N,N*-Acetale *ent*-**8** verlangt dagegen eine erhöhte Reaktionstemperatur, unter Rückfluß in Dichlormethan werden die Diastereomere aber ebenfalls quantitativ in die Zielmoleküle *ent*-**13** umgesetzt. Vermutlich wird dieses Phänomen durch den sterischen Anspruch des Restes R¹ verursacht (Abb. III-7). Hierbei wird das Aminproton in *anti*-Stellung gedrängt und bewirkt eine rückwärtige Orientierung des freien Elektronenpaares, welches letztendlich die Reaktion führt. Aus diesem sterischen „Gedränge“ heraus vollzieht sich erst bei erhöhter Temperatur die erfolgreiche Oxidation in sehr guten Ausbeuten (Tab. III-5, Abb. III-8).

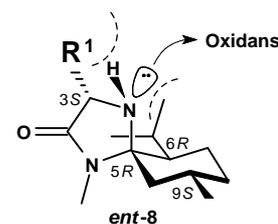
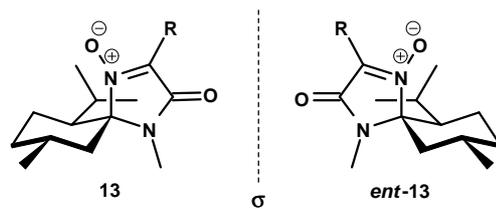


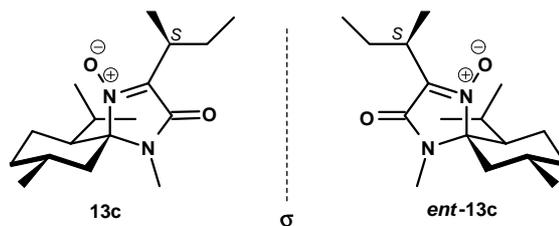
Abb. III-7



	a	b	d	e
R	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	(CH ₃) ₃ C-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
13	88	92	-	96
ent-13	94	85	29	86
Ausbeuten [%]				

	f	i	j
R	(CH ₃) ₂ CH-	PhCH ₂ -	Ph-
13	91	97	97
ent-13	93	94	96
Ausbeuten [%]			

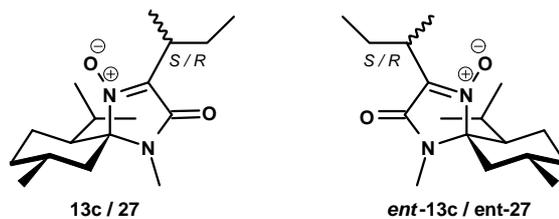
Tab. III-5



Ausbeute [%]

94

95



Ausbeute [%]

90

92

Abb. III-8

Aus der Tatsache, daß auch bei der Oxidation der sekundären Amine (**7c** und *ent*-**8c**) mit einem β -Stereozentrum nur ein Produkt beobachtet wird, kann eine Tautomerie der Nitronne ausgeschlossen werden. Die beiden diastereomeren Nitrongemische **13c** / **27** und *ent*-**13c** / *ent*-**27** lassen sich NMR-spektroskopisch (Abb. III-9) nebeneinander nachweisen und können als Referenzsubstanzen genutzt werden. Deutlich lassen sich jeweils separate Signale erkennen: Zwei Singulets für die amidischen Methylgruppen (CH_3 -15, 2.88 ppm) wie auch zwei Dubletts für die Methylgruppen am entscheidenden β -Stereozentrum (CH_3 -19, 1.265 ppm) sprechen jeweils für die Existenz der beiden diastereomeren Nitronne. Der Beweis des Stereozentrums wurde röntgenspektroskopisch an einem diastereomerenreinen Folgeprodukt *ent*-**21c** erbracht (s. S. 64), welches aus der Verbindung **13c** hervorgeht.

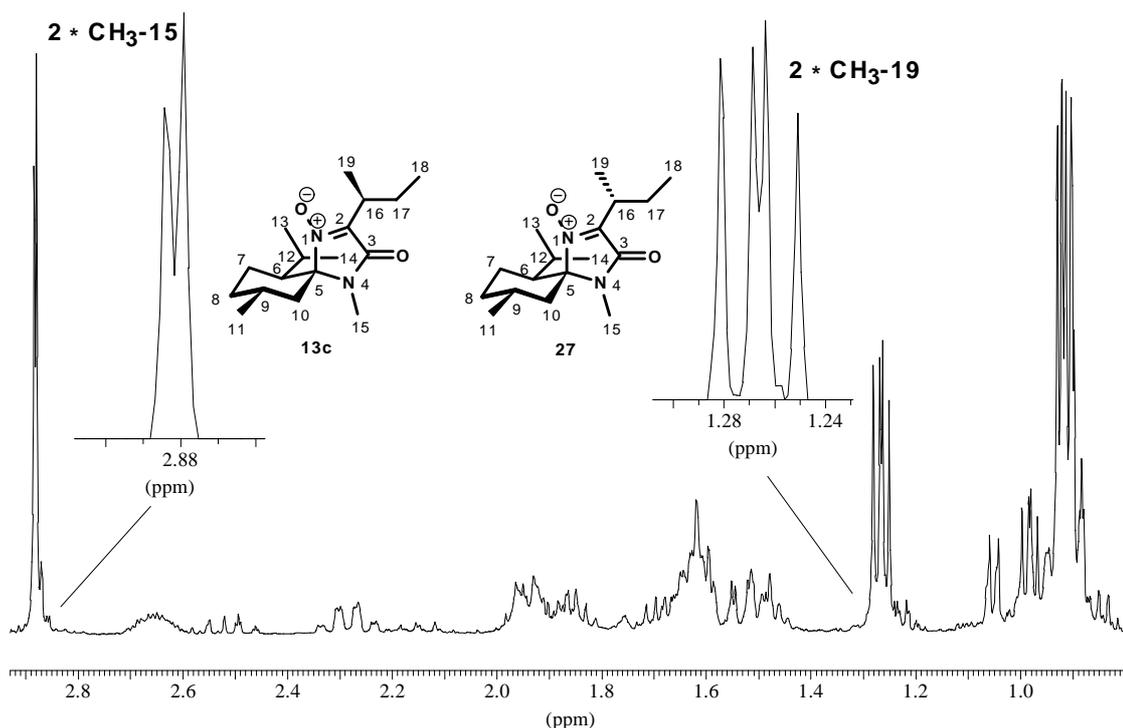
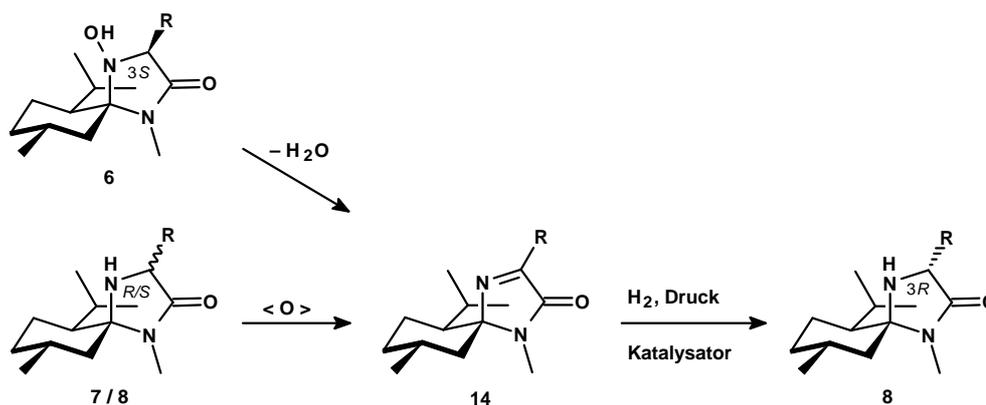


Abb. III-9: $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum des diastereomeren Substanzgemenges **13c** / **27**

2.1.3 Darstellung der substituierten Imine **14** bzw. *ent*-**14**

Bereits BRINKMANN konnte an einem ausgewählten Beispiel ($R = \text{Me}$) demonstrieren, daß substituierte Imine **14** prinzipiell unter Umkehr der absoluten Konfiguration am Zentrum 3 zu sekundären Aminen **8** reduziert werden können. Mittels dieser Strategie gelangt man nach Hydrolyse der Amine in die enantiomere Reihe der α -Aminosäuren ohne den Rückgriff auf das unnatürliche (+)-Menthon. Somit sind grundsätzlich die Vorläufer beider Aminosäure-Reihen aus dem einen Baustein **1** zugänglich. VOGT etablierte diese Strategie anhand von fünf weiteren Fällen und entwickelte Reduktionsverfahren nach der Methode von HARADA^[63] und durch Anwendung des PEARLMAN Reagenzes. In der Arbeit von VOGT wurden die substituierten Imine **14** ausschließlich über die Dehydratisierung der entsprechenden Hydroxylamine **6** mittels *N,N*-Carbonyldiimidazol (CDI) generiert (Schema III-20).

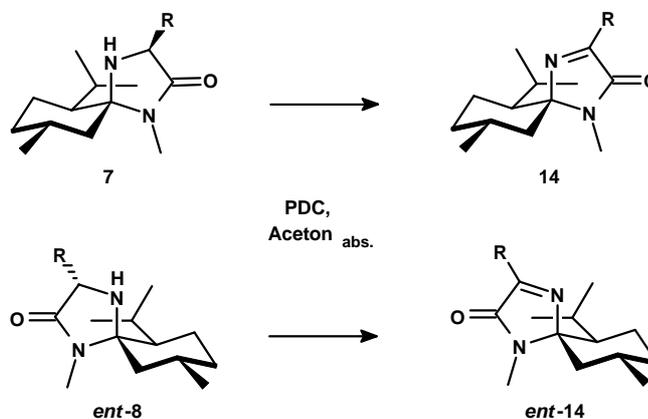


Schema III-20: Inversion des Stereozentrums C(3) über die Zwischenstufe der Imine **14**

Neue substituierte Imine 14 bzw. ent-14

Über die direkte Cyclisierung von L-Aminosäure-*N*-methylenamiden gelangt man jeweils unter Nutzung beider optischen Antipoden des Menthons zu den substituierten *N,N*-Acetalen **7** und *ent*-**8**, welche analog dem bekannten Oxidationsverfahren (AAV **3a** zur Darstellung des Iminbausteins **3**) in die substituierten Imine **14** und *ent*-**14** überführt werden können (Schema III-20). Die somit erhaltenen neuen α -Kationäquivalente ste-

hen über die α -Inversion durch diastereoselektive Reduktion hinaus der diastereoselektiven Disubstitution in α -Position zur Verfügung.



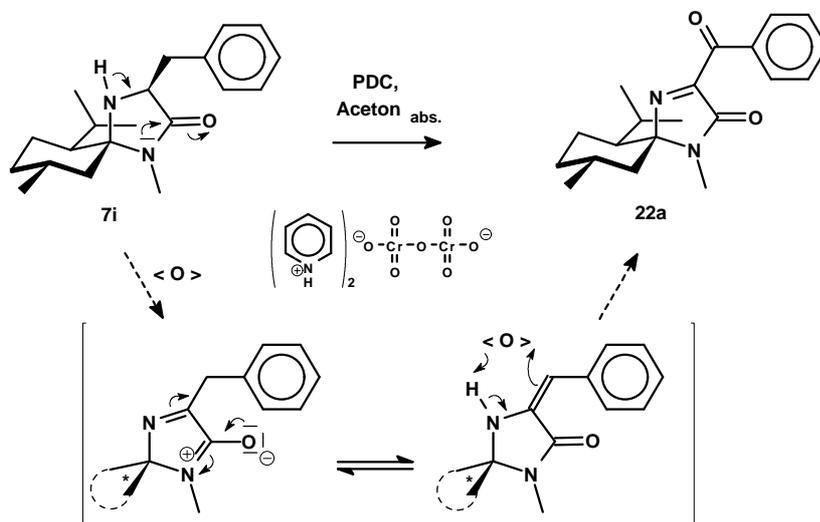
	b	c	e
R	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -(S)-(CH ₃)-CH-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -
14	70	-	62
ent-14	69	74	67
Ausbeuten [%]			

	f	j
R	(CH ₃) ₂ CH-	Ph
14	68	-
ent-14	76	68
Ausbeuten [%]		

Tab. III-6

Alle obig aufgeführten Substanzen lassen sich in einer moderaten Ausbeute, welche erfahrungsgemäß bei der PDC-Oxidation die Regel ist, analog dem unsubstituierten System generieren und isolieren. Ein überraschender Befund ist jedoch für Verbindungen zu berichten, welche eine benzyliche Positionen aufweisen. Hierbei tritt neben der Oxidation der Aminfunktionalität gleichzeitig eine Oxidation der benzylichen Methylenprotonen zu einem α,β -ungesättigtem Keton ein (Schema III-21). Vermutlich findet primär die Oxidation des Aminstickstoffs zum Imin analog der Systeme **14** statt. Das α -benzyliche Ketoimin ist jedoch zur Tautomerisierung fähig und könnte nach folgen-

dem Schema in das korrespondierende Ketophenyl-Enamin umlagern. Dieses Intermediat wird erneut oxidiert und reagiert zur entsprechenden Verbindung **22a**.



Schema III-21: Möglicher Mechanismus der zweifachen Oxidation mittels PDC

Die *N,N*-Acetale **22** bzw. *ent*-**22** wurden analytisch eindeutig nachgewiesen und zeigen im IR-Spektrum charakteristisch zwei Carbonylbanden (Abb. III-10). Die Lactambande absorbiert bei einer Wellenzahl von 1700 cm^{-1} , und die benzoylische Carbonylfunktion bei einer um 30 cm^{-1} niedrigeren Frequenz von 1670 cm^{-1} ; hier am Beispiel der Verbindung *ent*-**22a** dargestellt.

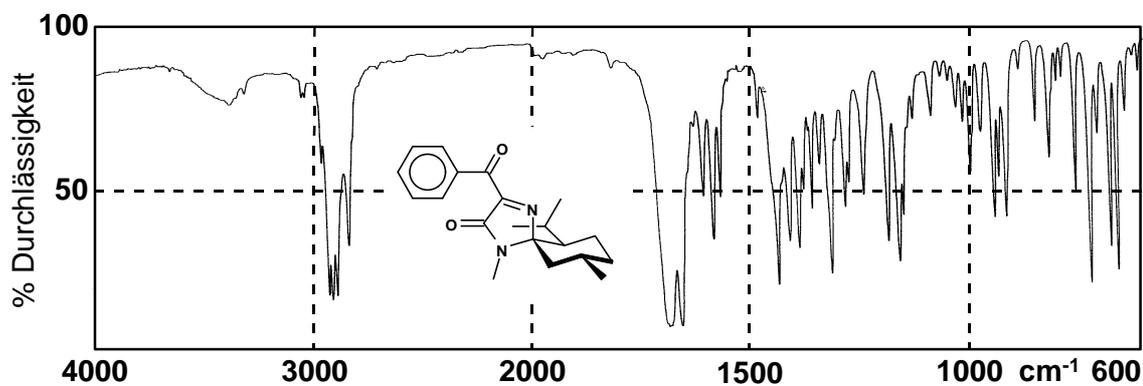
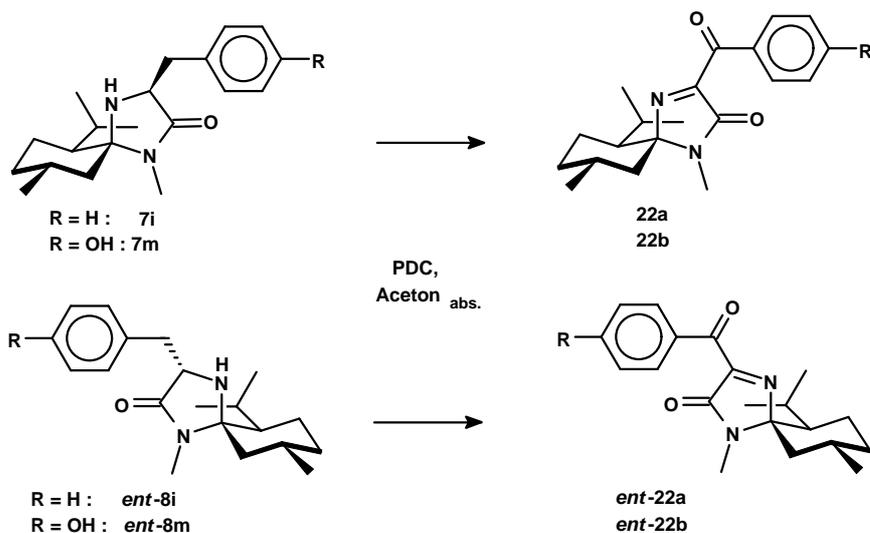


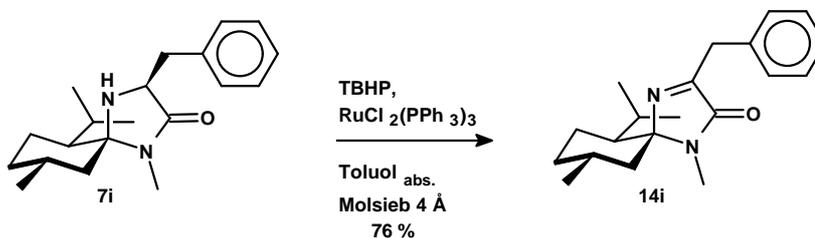
Abb. III-10: IR-Spektrum von (*ent*-**22a**)



22	a	b	ent-22	a	b
R	H	OH		H	OH
Ausbeute [%]	39	43		45	47

Tab. III-7

Um dennoch zu der Verbindung **14i** (Schema III-22) zu gelangen, bietet sich die Dehydrierungsmethode nach MURAHASHI^[84] an, wie nachfolgend im Kapitel zu alternativen Oxidationsmethoden detaillierter beschrieben wird (s. S. 54). Die strikte Befolgung des neu entwickelten Protokolls (AAV 3b) überführt das α -benzylsubstituierte Amin **7i** glatt in die entsprechend einfach oxidierte Iminstruktur **14i** in einer Ausbeute von 76 %.

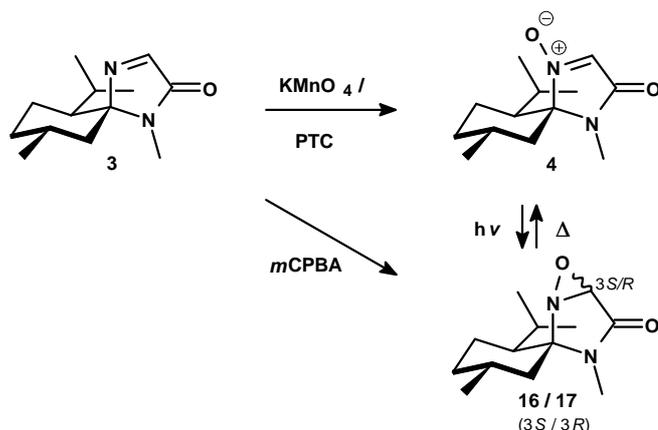


Schema III-22: Oxidation der „empfindlichen“ Benzylstrukturen nach MURAHASHI

2.1.4 Oxidation des Imins **3** zum Nitron **4**

Oxidationen von Iminen zu Nitronen sind beispielsweise mit Persäuren möglich.^[64,65] Bei der Oxidation des Imins **3** mit *m*CPBA hatte GRUNDLER^[37b] das Oxaziridin **16** (3*S*-konfiguriert) erhalten (Oxaziridine werden auch als Isonitronen bezeichnet^[82]). Dies kann über eine thermische Isomerisierung in das Nitron **4** überführt werden, welches reversibel mittels Bestrahlung durch ultraviolettem Licht zu den Oxaziridinen **16** und **17** reagiert.

Die Realisierung einer direkten Oxidationsmethode zu dem Nitron **4** (Schema III-23) ausgehend vom Imin **3** stand noch aus. Durch die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit konnte das Durchlaufen der Iminstufe bei der Oxidation sekundärer Amine zu den Nitronen eindeutig ausgeschlossen werden. Hiermit stand nun fest, daß ein neues bislang nicht praktiziertes Verfahren gefunden werden mußte.



Schema III-23

Umfangreiche Untersuchungen durch JØRGENSEN^[66] zur Oxidation von Iminen zu Nitronen bieten eine fundierte Basis für Versuche zur Oxidation des spirocyclischen Imins **3**. Unter Phasentransferkatalyse^[67] (PTC) in einem Wasser / Dichlormethan-System agiert Kaliumpermanganat als oxidierendes Reagenz. Die Effizienz der Umsetzung ist sowohl vom PTC, von den molaren Konzentrationen aller Reaktionspartner wie auch vom pH-Wert abhängig. Theoretische Berechnungen zu HOMO- / LUMO-Wechselwirkungen zwischen dem Permanganation und dem Imin unterstützen die experimentellen Befunde des Referenzartikels.

Allgemein werden drei Mechanismen I, II und III (Abb. III-11) für die Oxidation durch Permanganat am Imin diskutiert. Favorisiert ist eine formale [3 + 2]-Cycloadditionsreaktion^[68] (unter I dargestellt) bei der koordinativ der Stickstoff wie auch der Kohlenstoff des Substrates vom Sauerstoff des Reagenzes angegriffen werden. Eine ungünstige Situation zeigt sich in der Möglichkeit II. Hieraus würde eine bekannte eventuell auftretende Nebenreaktion zu erklären sein, bei der Sauerstoff auf den Kohlenstoff übertragen wird und in eine Carbonylverbindung münden würde. Eine weitere Konstellation zeigt sich im Fall III. Permanganat greift ausschließlich den zu oxidierenden Stickstoff an.

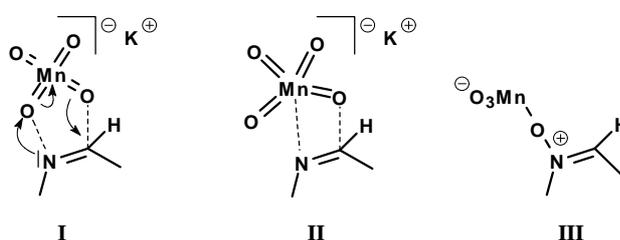


Abb. III-11: Mögliche Mechanismen der Permanganatoxidation von Iminen

Für die Realisierung am spirocyclischen Imin **3** wurden nach Vorschrift die folgenden fünf Phasentransferkatalysatoren getestet und nach obiger Vorschrift gearbeitet:

- PTC: a) Tetraethylammonium-toluol-4-sulfonat
 b) Tetrabutylammonium-tetrafluorborat
 c) Tricaprylmethylammonium-chlorid (Aliquat 336)
 d) Tetrabutylammonium-bromid
 e) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat

Aus den obig aufgeführten PTC's hat sich Tetraethylammonium-toluol-4-sulfonat als einzig geeignete Verbindung bei einem pH-Wert von 6.5 erwiesen. 10 mol% wirkten auf 200 mg Imin **3** in jeweils 10 mL H₂O und CH₂Cl₂ bei RT in 8 h und es resultierte eine quantitative Umsetzung. Das Nitron wurde zu 85 % als Rohprodukt isoliert und weist bereits eine mittels GC überprüfte hohe Reinheit von 90 % auf. Die Reaktionsbedingungen wurden nicht optimiert. Alle weiteren Reaktionen zeigten entweder keine Reaktion oder ließen eine Ringöffnung des Ketoimins erkennen. Weitere Untersuchungen erschienen nach dieser erfolgreicher Umsetzung als nicht notwendig.

2.2 Alternative Oxidationsmethoden

Hintergrund

Die vorliegende und andere^[30,37] Arbeiten haben industrielles Interesse geweckt, welches in zwei Patenten besiegelt wurde. Hieraus erwuchs das Bestreben neue Verfahren zur Oxidation als Alternativen zu den bislang verwendeten vorzustellen. Die allgemeinen Methoden *AAV 2a* und *2b* sowie *AAV 3a* verwenden entweder teure (*mCPBA*) oder toxische Oxidationsreagentien (*PDC*), die es im Hinblick auf ein *Scale-up* zu substituieren galt.

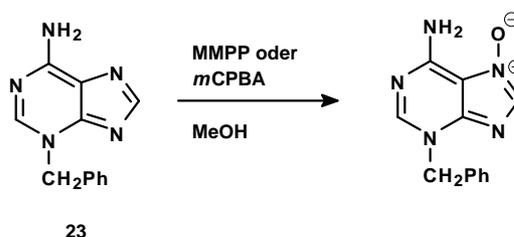
Bei technisch durchgeführten Synthesen müssen zusätzlich zu den bisher im Labor verwendeten, die Wahl eines Syntheseweges bestimmenden Faktoren weitere Erwägungen in Betracht gezogen werden. So ist es ein großer Vorteil, wenn die Synthese kontinuierlich (nicht chargenweise) durchgeführt werden kann. Schwierig zu handhabende, z. B. extrem giftige oder explosive Ausgangsstoffe oder Zwischenprodukte sollten nach Möglichkeit keine Verwendung finden, vorallem der erste Aspekt ist im Hinblick auf die Darstellung von pharmazeutischen Zwischenprodukten wie Aminosäuren von entscheidender Bedeutung (Abb. I-5, S. 8) .

Ebenso spielen bei technischen Prozessen ökonomische und ökologische Überlegungen eine große Rolle. Die Ausgangsstoffe sollten möglichst billig und die Ausbeuten hoch sein; Nebenreaktionen sollten möglichst nicht auftreten, und wenn sie unvermeidlich sind, sollten die Nebenprodukte leicht abtrennbar sein und nach Möglichkeit recycelt werden können.

2.2.1 Oxidation des MMI 1 zum Nitron 4 mittels MMPP

BROUGHAM berichtete^[69] vergleichend vom Ersatz der *meta*-Chlorperbenzoesäure (*mCPBA*) durch Magnesiummonoperoxyphthalsäure (MMPP) für die Oxidation einer großen Bandbreite an Substanzen unter milden Bedingungen. MMPP stellt somit ein mögliches alternatives Oxidationsmittel für die Transformationen im Schema III-25 dar. Das Reagenz gilt als sicher und kostensparend,^[70] vereint demnach alle Vorteile gegenüber dem Chloraromaten und eignet sich folglich zur technischen Anwendung. Bekannt sind vor allem regioselektive Epoxidationen von Allylalkoholen.^[71] Nur vereinzelt

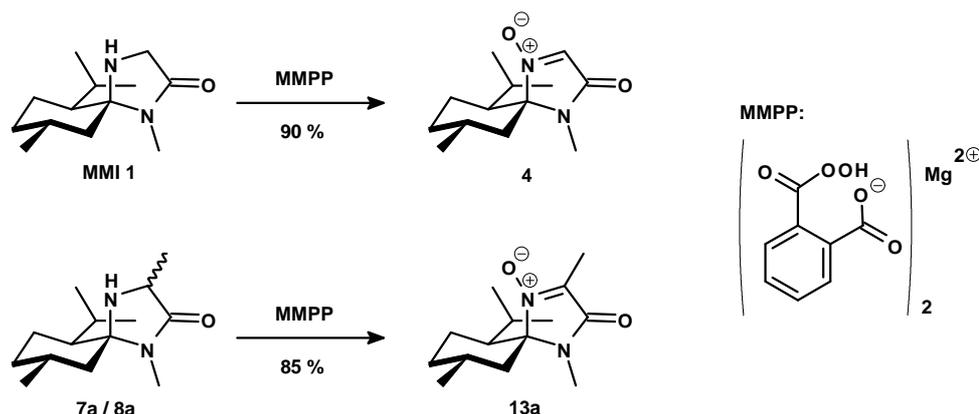
findet man Oxidationen von sekundären Aminen zu Nitronen, wie FUJII^[72] berichtete. Er generierte selektiv 3-Alkyl-adenin-7-oxid aus 3-alkyliertem Adenin **23** unter Einsatz von MMPP in 40 %iger Ausbeute bei einer Reaktionstemperatur von 30 °C nach 20 h (Schema III-24). Die Umsetzung mittels *m*CPBA führte nur zu einer maximalen Transformation von 24 %.



Schema III-24

Für das spirocyclische MMI-System **1** war anzunehmen, daß eine Oxidation analog zu den Umsetzungen von FUJII stattfinden würde. Die Säurestärken (pK_a -Wert) von MMPP und *m*CPBA sind vergleichbar, sodaß keine etwaige zu hohe Säurekonzentration eine Acetalspaltung bewirken könnte. Am glattesten gelang die Oxidation in Ethanol / H_2O ($v/v = 5 : 1$) bei einer Temperatur von 45 °C innerhalb von 12 h (AAV 2c). Als Nebenprodukt kann bei einer Reaktionsführung höher 50 °C das Imin **3**, das höchst wahrscheinlich durch Disproportionierung^[73] des zwischenstufigen Hydroxylamins **15** entsteht, bis zu einer Konzentration von 5 % auftreten. Eine Oxidation des Imins kann experimentell unter den herrschenden Bedingungen ausgeschlossen werden.

Anfängliche Probleme durch das Auftreten der amphoteren Magnesiumsalze bei der Realisierung der Aufarbeitung besonderes in einem großen 1 Mol-Maßstab konnten durch vorsichtige Einstellung des pH-Wertes auf 8 ... 8.5 mittels 1 N HCl-Lösung gelöst werden. Nicht nur das unsubstituierte Stammsystem MMI **1** (Schema III-25) konnte erfolgreich in das entsprechende Nitron **4** in einer Ausbeute von 90 % in einer hoher Reinheit überführt werden, sondern es stellte sich ebenso heraus, daß die Umsetzung der diastereomeren methylsubstituierten *N,N*-Acetale **7a** / **8a** zu dem substituierten Nitron **13** in 85 % als eine attraktive Alternative zu der bislang verwendeten *meta*-Chlorperbenzoesäure (AAV 2a und 2b) gewonnen werden konnte. Die Ausbeuten der letztgenannten Variante liegen sogar jeweils um ~ 5 % höher.

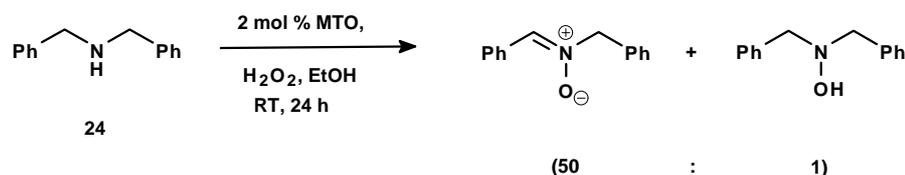


Schema III-25: Oxidation der sekundären Amine mittels MMPP zu den Nitrenen

2.2.2 Oxidation des MMI 1 zum Nitron 4 mittels MTO

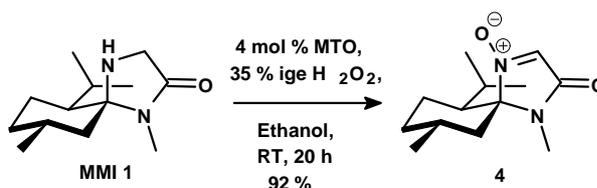
Eine homogen-katalytische Methode^[74] zur Epoxidierung von Olefinen^[75] unter Verwendung des Organometalloxidkatalysators Methyltrioxorhenium (MTO) wurde von HERRMANN et al. propagiert. Der Katalysator verdient aufgrund wichtiger Vorteile^[76,77] in der technischen Anwendung Aufmerksamkeit,^[78] vor allem deshalb, weil als einziges Nebenprodukt Wasser entsteht. Eine besonders stabile Lagerform von MTO stellt das polymere Organometalloxid dar.^[79] Es hat die angenäherte Formel $\{\text{CH}_3\text{ReO}_3\}_\infty$.

Die Umsetzung sekundärer Amine wie Dibenzylamin **24** konnte mit dieser Methode von GOTI^[80] realisiert werden. Er nutzte die MTO unterstützte Oxidation sowohl unter Verwendung einer 35 %ig wäßrigen H_2O_2 -Lösung wie auch des Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Komplexes (UHP) (Schema III-26). Zur quantitativen Transformation wurde mit einem 3-fachen Überschuß an Oxidans und 2 mol% MTO in Ethanol gearbeitet. Dabei konnte ein Produktverhältnis von > 50 zu Gunsten des Nitrens neben dem unerwünschten Hydroxylamin detektieren. Auch hier zeigt sich das Hydroxylamin als Zwischenprodukt, welches mit einem zweiten Äquivalent des Oxidationsmittels in das Nitron überführt wird.



Schema III-26

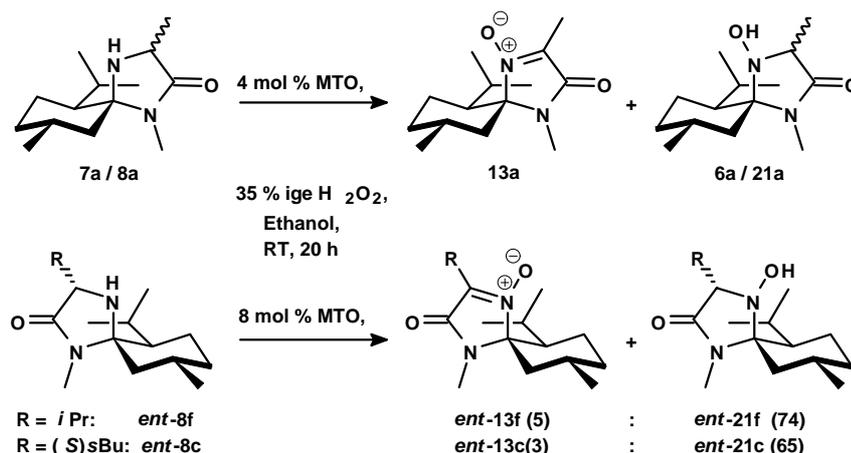
Die Übertragung der obigen Versuchsbedingungen auf die Umsetzung des spirocyclischen *N,N*-Acetals **1** sollte prinzipiell möglich sein. Unter Einsatz von 4 Äquivalenten 35 %ig wäßriger H₂O₂-Lösung und letztendlich 4 mol% MTO nach erneuter Zugabe konnte in Ethanol die quantitative Reaktion (isolierte Ausbeute 92 %) zum kristallinen Nitronbaustein **4** nach einem Tag (20 h) gaschromatografisch festgestellt werden (Schema III-27).



Schema III-27

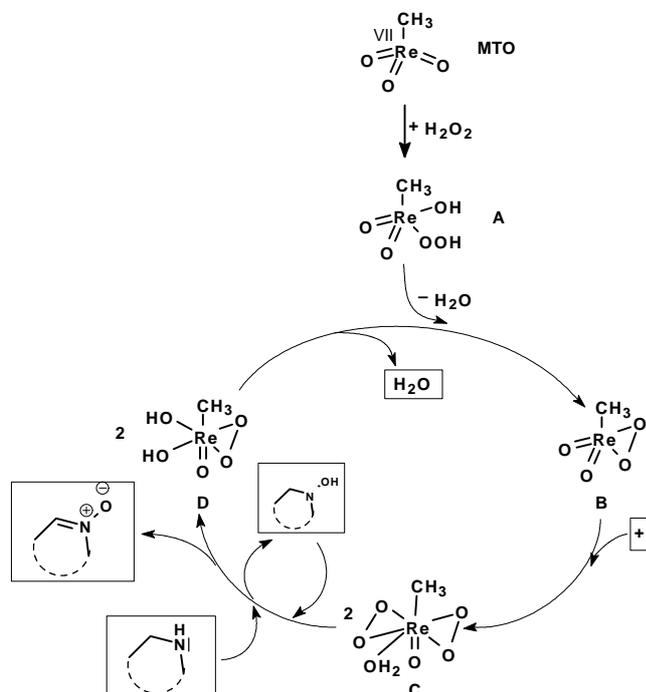
In Analogie zu einem postulierten Mechanismus^[79] der MTO-katalysierten Epoxidation von Olefinen zu Epoxiden wird die Generierung der oxidierenden Übergangsmetallspezies **C** (Schema III-29) und die resultierenden Umsetzungen als Katalysatorcyclus dargestellt. Die Turnover-Number (TON) der MTO-katalysierten Oxidation mittels H₂O₂ nach dem allgemeinen Protokoll (AAV 2d) beträgt ohne Optimierung TON = ~ 23. Die durchgeführte Katalyse kann bereits ohne genaue Betrachtung der Turnover-Frequenz (TOF) als zufriedenstellend bewertet werden.

Für die Oxidation von substituierten *N,N*-Acetalen zu den entsprechenden Nitronen (Schema III-28) konnte diese Methode allerdings bislang nicht gewonnen werden, was wahrscheinlich auf eine sterische Hinderung zwischen Substrat und aktivem Katalysatorzentrum zurückzuführen ist. Die aktive Katalysatorspezies **C** ist im Schema III-29 dargestellt. Das unterschiedliche Oxidationsverhalten der methylsubstituierten Stereoisomere **7a** und **8a** wird über den sterischen Effekt begründet. Hierbei zeigt sich das räumlich anspruchsvollere Substrat **7a** als leichter oxidierbar. Als mögliche Begründung wird analog der Resultate bei der Oxidation zu den Nitronen mittels *m*CPBA argumentiert (s. S. 39), daß der Substituent einen Einfluß auf die räumliche Orientierung des freien Elektronenpaares am Stickstoff haben könnte, welche die unterschiedliche Reaktivität letztendlich bewirkt. Das Produktverhältnis von Nitron **13a** und Hydroxylaminen **6a** / **21a** wurde nicht bestimmt.



Schema III-28

In zwei weiteren Beispielen wurde nochmalig der Substituenteneffekt untersucht. Dabei reagierten die beiden *N,N*-Acetale *ent*-8f und *ent*-8c überwiegend zu den entsprechenden Hydroxylaminen. Auch bei einem Einsatz der doppelten Katalysatorkonzentration von 8 mol% konnten die Ausbeuten nicht über 74 % bzw. 65 % gebracht werden. Die gewünschten Nitrone wurden ausschließlich in kleinsten Mengen (5 % bzw. 3 %) analysiert.



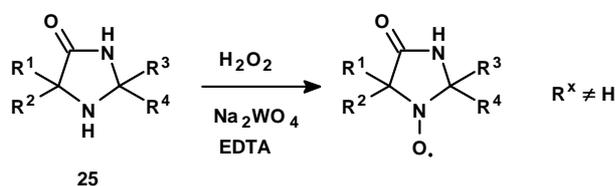
Bezüglich des nebenstehend abgebildeten möglichen Mechanismus^[79] ist anzumerken, daß CH_3ReO_3 (MTO) und OsO_4 isovalenzelektronische Moleküle mit gleichartiger Struktur- und Koordinationchemie sind. Sie zeigen jedoch unterschiedlich chemisches Verhalten. OsO_4 bildet mit H_2O_2 primär Osmatester, MTO dagegen mehrstufig den Hydroperoxo-Komplex C, was auf eine stärkere Lewis-Acidität des MTO (14e- statt 16e-Verbindung) zurückgeführt wird.

Schema III-29: Vorschlag zum Mechanismus der MTO-katalysierten Oxidation^{*[81]}

* Die reaktiven Formen des MTO-Katalysators wurden röntgenspektroskopisch in den Mischungsverhältnissen Rheniumspezies zu H_2O_2 mit 1 : 1 und 1 : 2 identifiziert.

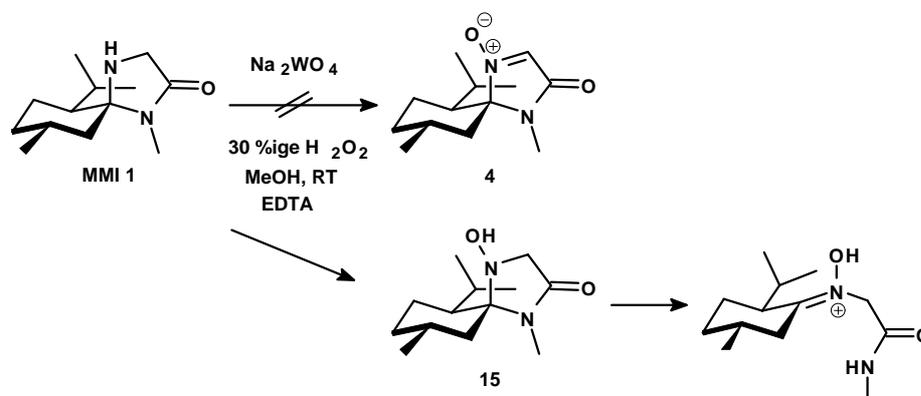
2.2.3 Versuch zur Oxidation des MMI 1 zum Nitron 4 mittels $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{Na}_2\text{WO}_4$

Eine weitere Darstellungsmethode von Nitronen aus α, α' -trisubstituierten Aminen sowie auch der nächst höheren Oxidationsstufe zu Nitroxylradikalen aus α, α' -tetrasubstituierten Aminen ist die Oxygenierung mittels Persäuren oder Silberoxid in Gegenwart von Natriumwolframat (Na_2WO_4) und einem Komplexbildungsmittel^[82] oder eines Phasentransferkatalysators.^[83] MURAYAMA verwendete in der Oxidation des tetrasubstituierten Imidazolidinons **25** (Schema III-30) das $\text{Na}_2\text{WO}_4 / \text{H}_2\text{O}_2$ -System und als Komplexbildungsmittel EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure).



Schema III-30: Oxidation des α, α' -tetrasubstituierten Imidazolidinons **25** zum Nitroxylradikal

Prinzipiell ist die obige Transformation nach MURAYAMA auf die gewünschte Oxidation zu den Nitronen übertragbar. Neben den bislang erreichten positiven Ergebnissen alternativer Oxidationsmethoden sollte jedoch eine nahezu quantitative Umsetzung als Maßstab angestrebt werden, um eine weitere Alternative für die technische Anwendung anbieten zu können.

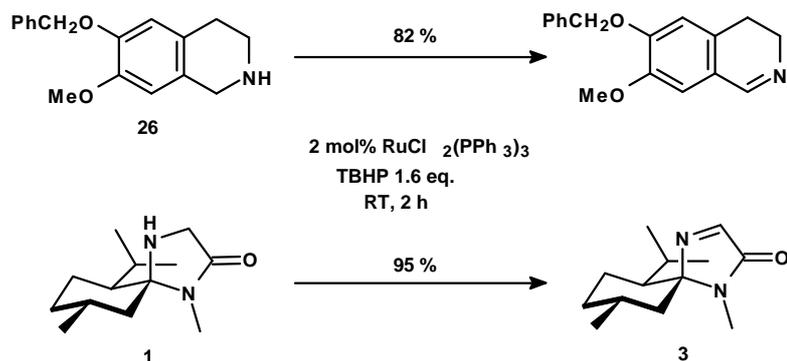


Schema III-31: Versuche zur Oxidation mittels $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{Na}_2\text{WO}_4$

Dazu wurde das sekundäre Amin, MMI **1**, zunächst nach Vorschrift in Methanol gelöst, 1.5 Äquiv. EDTA, 0.4 mol% Na₂WO₄ und 4 mL 30 %ig wäßr. H₂O₂-Lösung bei RT zugegeben (Schema III-31). Zwischenzeitlich wurde mittels Iod-Stärke-Papier die positive Anwesenheit von Oxidationsmittel überprüft, und nach 5 d war nur eine geringe Bildung (~ 50 %) an zwischenstufigem Hydroxylamin neben Edukt festzustellen. Anschließend wurde die Temperatur allmählich bis auf 80 °C gesteigert und die obige Dreikomponenten-Oxidationsmischung nochmalig in gleicher Konzentration nachgegeben. Nach kurzer Zeit wurde eine Öffnung des *N,N*-Acetalsystems detektiert, die vermutlich durch die anwesende Wolframsäure verursacht wurde. Somit kann diese Variante nicht als alternative Oxidationsmethode angeführt werden.

2.2.4 Oxidation des MMI **1** zum Imin **3** mittels TBHP nach MURAHASHI

Die Generierung des spirocyclischen Iminbausteins **3** wurde bislang nach dem allgemeinen Protokoll (AAV 3a) mittels Pyridiniumdichromat (PDC) im aprotischen Lösungsmittel Aceton_{abs} durchgeführt. Im Hinblick auf die einleitende Intention zu diesem Kapitel (s. S. 48) ist PDC als toxisches, brandförderndes und umweltgefährdendes Chrom(VI)-salz für die industrielle Anwendungen ein Tabu. Ebenfalls sollten Substanzen, die in pharmakologischen Gebieten Einsatz finden, nicht nach derartigen Verfahren gefertigt werden. Eine elegante Methode stellte MURAHASHI^[84] unter Nutzung des homogenen Katalysators Tris-(triphenylphosphin)-ruthenium(II)-chlorid RuCl₂(PPh₃)₃ in Gegenwart von Tertiärbuthylhydroperoxid (TBHP) vor (Schema III-32), welcher seit den Arbeiten um SHARPLESS^[85] et al. zur Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen als „Hydrogentransfermittel“ bekannt ist. Als Mechanismus wird angenommen, daß zunächst intermediär ein Ruthenium-*N*-alkyl (Koordination des Elektronenpaares des Stickstoffatoms mit dem Ruthenium) aus dem Katalysator und dem sekundären Amin gebildet wird, welches anschließend einer β-Eliminierung unterliegt. Es entsteht das entsprechende Imin und eine Rutheniumhydridspezies, die anschließend durch das Oxidationsmittel TBHP wieder aktiv in den katalytischen Prozeß zurückgeführt wird. MURAHASHI erzielte unter inerten Bedingungen die Dehydrierung des Tetrahydroisochinolins **26** in 93 %iger Ausbeute (Schema III-32) zu dem entsprechenden Imin.



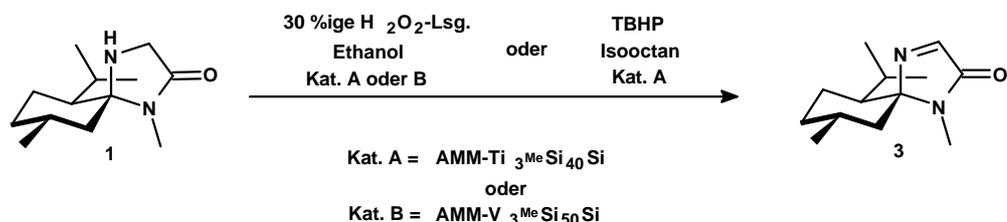
Schema III-32: „Dehydrierung“ nach MURAHASHI mittels TBHP und $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$

In Analogie zu dem vorgestellten Verfahren wurde das Amin **1**, der Rutheniumkatalysator (2 mol%) und Molekularsieb (4 \AA) unter Inertbedingungen in $\text{Benzol}_{\text{abs}}$ oder alternativ in $\text{Toluol}_{\text{abs}}$ vorgelegt. Anschließend wurde innerhalb von 2 h eine käufliche $\sim 5.5 \text{ M}$ TBHP-Lsg. in Dekan zugetropft und eine quantitative eindeutige Umsetzung zu dem gewünschten Imin **3** per DC und GC detektiert. Zur Entfernung des homogenen Katalysators wird nach Vorschrift über eine mit neutralem Al_2O_3 gefüllte Kurzsäule eluiert und ein farbloses kristallines Produkt in einer Ausbeute von 95 % und einer GC-Reinheit von 98 % erhalten.

2.2.5 Oxidation des MMI **1** zum Imin **3** mittels Katalysatoren nach MAIER

Die Arbeitsgruppe MAIER et al. entwickelte Katalysatoren zur regioselektiven Oxidation von primären und sekundären Alkoholen zu den entsprechenden Carbonylverbindungen. Bei den Katalysatoren handelt es sich um amorphe mikroporöse Mischoxide (AMM), die nach einem Sol-Gel-Verfahren hergestellt werden und einen „Hoffnungsträger“ für die Erhöhung der Selektivität in chemischen Produktionsprozessen mit peroxidischen Oxidantien darstellen.^[86] Die AMM-Katalysatoren setzen sich aus Metallzentren und einer SiO_2 -Matrix je nach Herstellungsverfahren unterschiedlich zusammen, und werden allgemein wie folgend beschrieben: $\text{AMM-M}_x(\text{SiAlkyl})_y\text{Si}$, dabei steht Si für das Matrixmaterial SiO_2 , x für den Metallatomgehalt (Atom-%) an katalytisch aktiven Metallzentren M und $(\text{SiAlkyl})_y$ für den Anteil (Atom-%) an Alkyltrialkoxysilan. MAIER konnte zeigen, daß die Inaktivität der eingesetzten Katalysatoren in

einer bestimmten Reaktion kein intrinsisches Problem der katalytisch aktiven Zentren ist, sondern auf eine ungeeignete Oberflächenpolarität des Katalysators, die individuell einstellbar ist, unter den gewählten Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist.



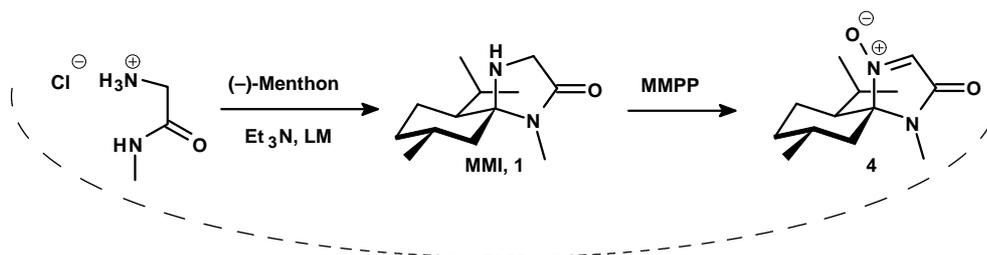
Schema III-33: Katalysatoren nach MAIER als Aktivatoren zur Dehydrierung

Zur Oxidation des Stammsystems, MMI **1**, wurden folgenden Systeme (eine tabellarische Übersicht findet sich im experimentellen Teil) getestet. Hierzu zählen die Reaktionsbedingungen von MAIER (TBHP in Isooctan sowie 30 %ige H₂O₂ in DTBP) wie auch eigene in Analogie zu den bislang erwähnten Verfahren (TBHP in Toluol_{abs} und 30 %ige H₂O₂ in Ethanol) jeweils unter Verwendung der beiden Katalysatoren **A** und **B** (Schema III-33). Es stellte sich heraus, daß drei Bedingungen zur Dehydrierung nach obigem Schema geeignet sind: Alle Umsetzungen wurden quantitativ mit einem Überschuß an Oxidans bei einer Temperatur von 80 °C erzielt.

Die übrigen Versuche verliefen uneinheitlich entweder unter Ringöffnung des Acetals oder unter teilweiser Bildung eines Gemisches aus Hydroxylamin **15** und Nitron **4** nach Sauerstoffübertragung.

2.3 „Eintopfsynthese“

Im Hinblick auf eine technische Anwendung der eingangs dargestellten Synthesesequenz stellt sich die Frage nach der Möglichkeit, die Darstellung des Nitrons **4** direkt im Anschluß an die Generierung des spirocyclischen Stammsystems MMI **1** im gleichen Reaktionsgefäß als Versuch „im Eintopfverfahren“ durchzuführen (Schema III-34). Eine Realisierung würde eine sowohl ökonomische wie auch ökologische Verbesserung darstellen: Zeit, „Manpower“, Lösungsmittelverbrauch wie auch -entsorgung würden eingespart bzw. verringert.



Schema III-34: „Eintopf“-Verfahren

Die folgenden Experimente folgten den allgemeinen Arbeitsvorschriften *AAV 1a* (in zwei Varianten) sowie *1b* für den ersten Syntheseschritt der *N,N*-Acetalisierung und für die anschließende Oxidation dem neuen Verfahren mittels MMPP (*AAV 2c*). Die beiden Varianten nach *AAV 1a* unterscheiden sich im apparativen Aufbau, hierbei wird das Molekularsieb im einen Fall strikt nach Vorschrift im Soxhlet geführt und im anderen Fall wird direkt im Reaktionskolben gerührt. Alle drei Varianten werden im 0.25 mol-Maßstab bis zu ihrem maximalen Umsatz gefahren und bei entsprechend abgekühlter Temperatur nach Vorschrift (*AAV 2c*) portionsweise mit MMPP versetzt und bei 45 °C 6 h gerührt. Zwischenzeitliche Reaktionskontrollen ließen bereits wenig gewünschtes Produkt erkennen. Auch eine erneute Zugabe an Oxidationsmittel und längere Reaktionszeiten ließen keinen höheren Umsatz gaschromatografisch nachweisen. Die gleichzeitige Oxidation des nichtumgesetzten Menthons nach BAEYER-VILLIGER konnte nach einem separat geführten Blindversuch ausgeschlossen werden, obwohl dem Oxidans dieses Potential prinzipiell zugeschrieben wird.^[69]

Die Aufarbeitung der breiartigen Suspensionen wurde für die Ansätze unterschiedlich gehandhabt: Die in Ethanol geführten Versuche wurden zunächst im Vakuum bis zur Trockene eingengt, der in Butanol geführte Versuch konnte direkt nach Vorschrift aufgearbeitet werden. Die nach den Erfahrungen erwartete Isolierung eines farblos kristallinen Feststoffes blieb aus. Doch auch nach destillativer Trennung des Menthons, stellte sich keine Kristallisation ein. Die Ausbeuten waren sehr mäßig, und das gelbgefärbte Produkt zeigte nicht die übliche Reinheit.

Der Versuch zur „Eintopfsynthese“ konnte also bislang nicht erfolgreich realisiert werden.

3 Diastereoselektive Modifikationen über komplementäre Routen

3.1 Asymmetrische α -Disubstitution komplementärer Bausteine

In den Kapiteln 2.1.2 und 2.1.3 konnten neue substituierte chirale Aminosäure- α -Kation-Äquivalente **13** und **14** (Schema III-35) vorgestellt werden, welche sich zur diastereoselektiven Synthese von α,α -disubstituierten Systemen anbieten. Die 1,3-Induktion an den Spiroacetalen erlaubt eine von der *Re*-Seite (*like*)^{[87]*} bevorzugte Modifizierung (Abb. III-12).

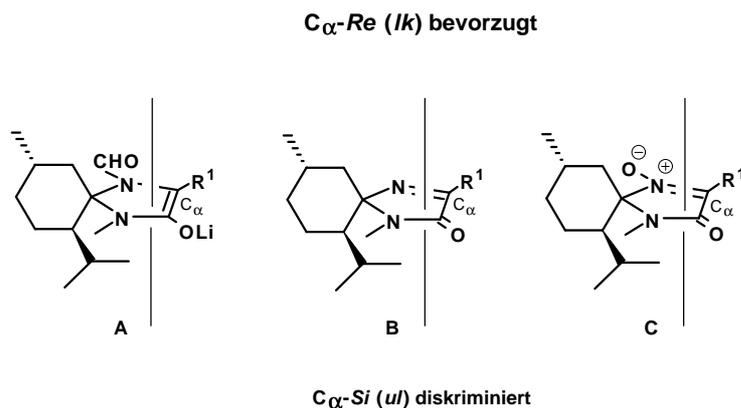
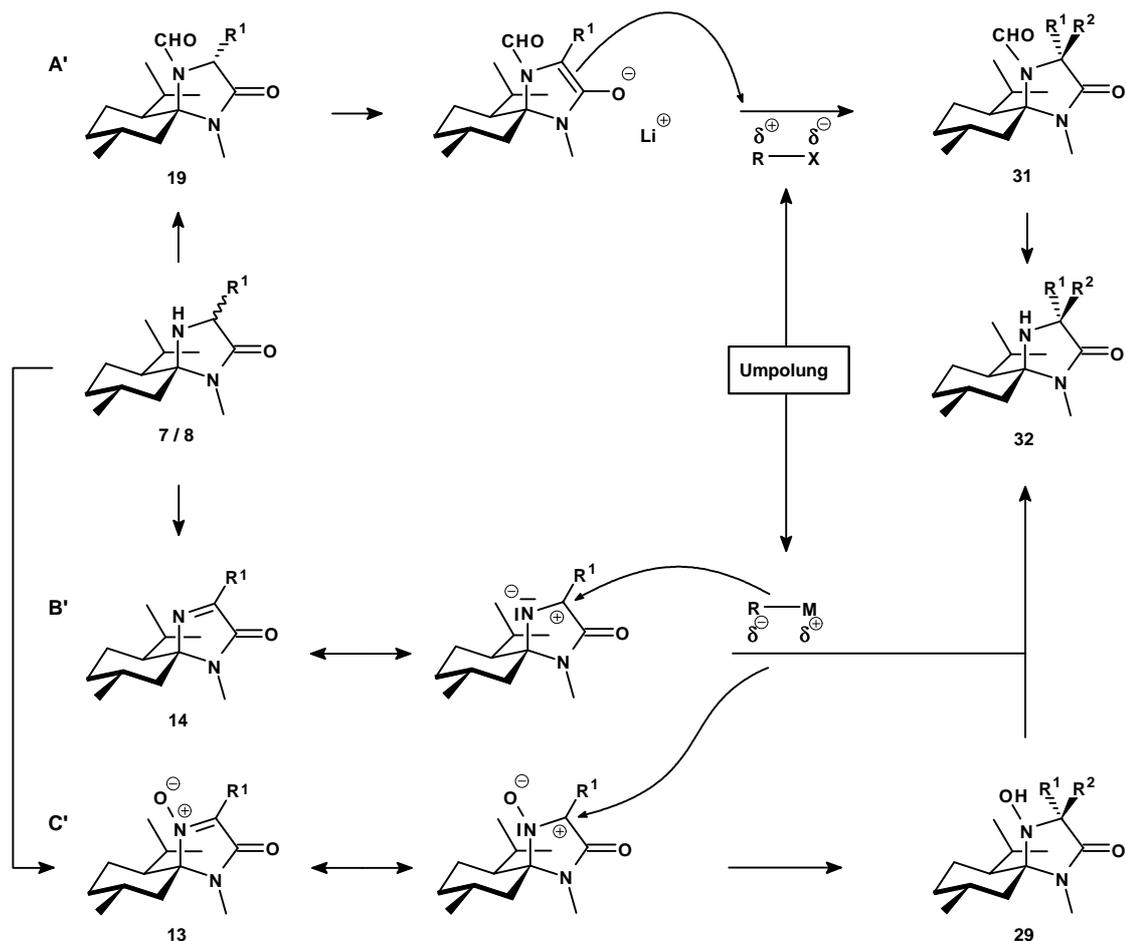


Abb. III-12

Eine große Anzahl an Resten R^2 sollte sich durch Addition von entsprechenden Organometallverbindungen an die Bausteine **13** und **14** (Routen **B'** und **C'**) einführen lassen. Der Zugang zu *N*-geschützten Bausteinen **19** würde über die Kationroute hinaus eine zweite elektrophile Route (**A'**) ermöglichen, welche *komplementär* zu den anderen beiden steht (Schema III-35).

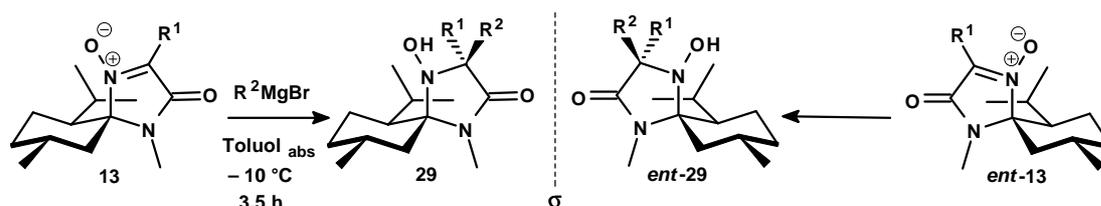
* Def.: Ein auf dem CIP-(Cahn-Ingold-Prelog-)System basierendes Verfahren zur eindeutigen Spezifikation des sterischen Verlaufs sowie der Produktkonfiguration von asymmetrischen Synthesen, vor allem von diastereoselektiven Reaktionen wird vorgeschlagen: Die reflexionsinvariante *relative Topizität* der gegenseitigen Annäherung von Reaktanden sind als *lk* (*like*) und *ul* (*unlike*) zu spezifizieren, wenn die zugehörigen Deskriptorenpaare Re^*, Re^* oder R^*, Re^* bzw. Re^*, Si^* oder R^*, Si^* sind.



Schema III-35: Synthesestrategien zur α -Disubstitution komplementärer Bausteine

3.1.1 Nucleophile Addition an substituierte Nitronne

Bereits in den Arbeiten von BRINKMANN,^[35] VOGT^[36] und einer weiteren^[40] wurden nucleophile Zweitadditionen an verschiedenen Ketonitronen **13** sowie *ent*-**13** demonstriert (Schema III-36). C–C-Verknüpfungen zählen mit zu den wichtigsten und oft auch schwierigsten Schritten einer Synthese. Stereoselektive C–C-Verknüpfungen unter Verwendung kovalent gebundener chiraler Auxiliare sind inzwischen ausgefeilt und wohletabliert.^[88] Die diastereoselektive Addition von Grignard-Reagentien an chirale Nitronne gilt als ein Beispiel des genannten Reaktionstyps. Im vorliegenden Fall sollte man aufgrund der effektiven *spiroasymmetrischen Induktion* hochdiastereoselektiv Hydroxylamine **29** und *ent*-**29** erhalten, welche anschließend in die entsprechenden enantiomeren α,α -disubstituierten α -Aminosäuren überführt werden können.

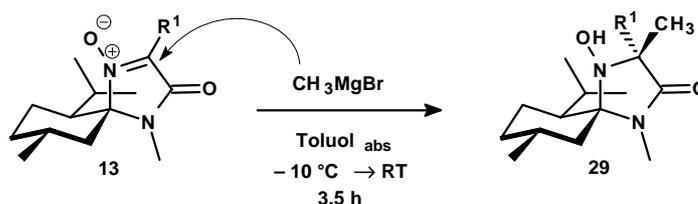


Schema III-36: Disubstitution der Ketonitrone mittels Grignardreagentien

Die neue Strategie zur Darstellung der Kationäquivalente **13** und *ent*-**13** über die *direkte Cyclisierung* von Aminosäuren vergrößert immens das Anwendungsspektrum im Hinblick auf die Generierung von diastereomerenreinen disubstituierten Systemen. Zum einen kann das zu bildende quarternäre α -Stereozentrum über die wahlweise Nutzung der beiden Antipoden des chiralen Auxiliars gesteuert werden, und zum anderen kann quasi die Reihenfolge des „Substituenteneintritts“ an *einem einzigen* Molekül variiert werden. Somit stehen zwei verschiedene Wege allein über die Nitronone zu einem identischen Stereoisomeren zur Verfügung.

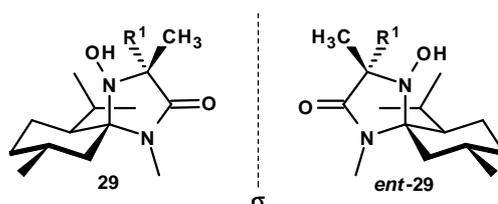
Weitere Dialkylierungen

Die substituierten Nitronone **13** wurden im Hinblick auf die Zielverbindungen ausschließlich unter Anwendung der bereits erarbeiteten Versuchsbedingungen (AAV 7b) mit frisch generierten Methylgrignardlösungen umgesetzt (Schema III-37). Bei der Wahl des Methylrestes und der Substrate wurden diejenigen bevorzugt bearbeitet, die nach Reduktion der Hydroxylaminfunktion und Hydrolyse interessante Aminosäuren liefern sollten. Darunter befanden sich auch solche, die mittlerweile in einem externen bioorganischen Projekt Anwendung fanden (Kap. 5.3, s. S. 83).



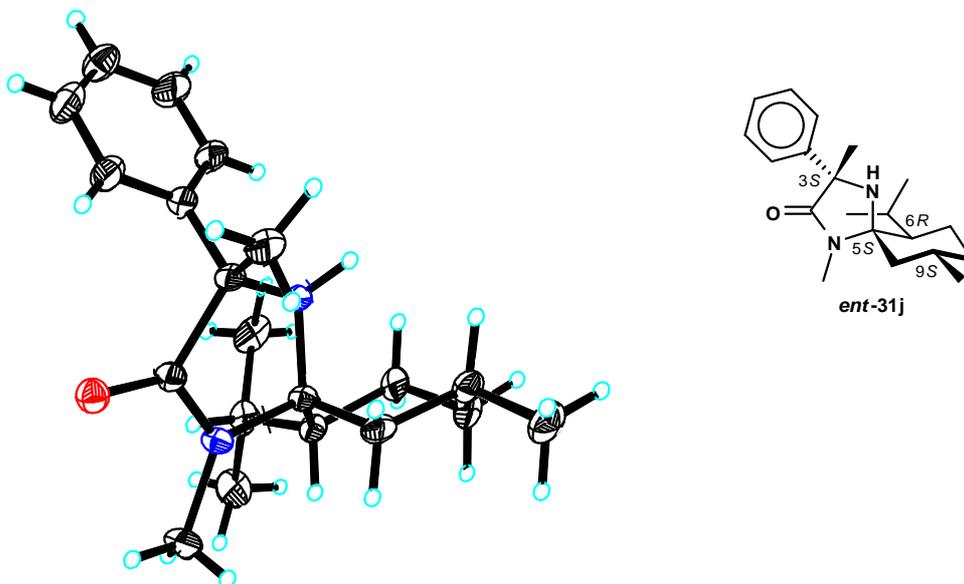
Schema III-37

Alle dargestellten Verbindungen (Tab. III-8) sind problemlos in guten Ausbeuten zugänglich und liegen bereits hoch diastereomerenrein vor, so daß keine Umkristallisation erforderlich ist. Die erhaltenen Rohprodukte können direkt weiter zu den reduzierten sekundären Aminen **32** und *ent*-**32** umgesetzt. Diese Folgeprodukte im Gegensatz zu den Hydroxylaminen^{*[73]} gaschromatografisch detektierbar und weisen eine Reinheit von > 99 % d.e. auf, welche sich ebenso in den freigesetzten Aminosäuren per HPLC-Bestimmung nach SCHNEIDER und LOBELL^[106] (AAV 10) nachweisen läßt.



	b	e	f	j
R ¹	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	Ph-
29	84	74	72	68
<i>ent</i> - 29	82	79	-	70
Ausbeuten [%]				

Tab. III-8

Abb. III-13: Röntgenstrukturanalyse von (*ent*-**31j**)

* Hydroxylamine zeigen nach gaschromatografischer Behandlung deutlich Zersetzungserscheinungen, die einer allgemein bekannten Oxidationsempfindlichkeit durch Disproportionierung unterliegen.

Die Röntgenstruktur (Abb. III-13) der Verbindung (3*S*,5*R*,6*R*,9*S*)-3-Phenyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (**ent-31j**) beweist indirekt als Folgeprodukt des Hydroxylamins **ent-29j** den diastereoselektiven Verlauf der Grignardaddition von der *Re*-Seite als *like (lk)*-Angriff^[87] auf das Nitron **ent-13j**.

Eine literaturbekannte Konkurrenzreaktion^[89] bei der nucleophilen Addition an substituierte Nitronen ist in dem folgenden Zusammenhang erwähnenswert. Metallorganische Reagentien zeigen neben ihrem nucleophilen meist auch einen basischen Charakter. Beide Eigenschaften sind sowohl vom jeweiligen Rest der Organometallspezies wie auch vom Metall abhängig. Grignardverbindungen sind im allgemeinen weniger basisch als die entsprechenden Organolithiumreagentien.^[90] Den Carbonylverbindungen entsprechend weisen α -ständige Protonen an Nitronen eine bekannte erhöhte Acidität auf.

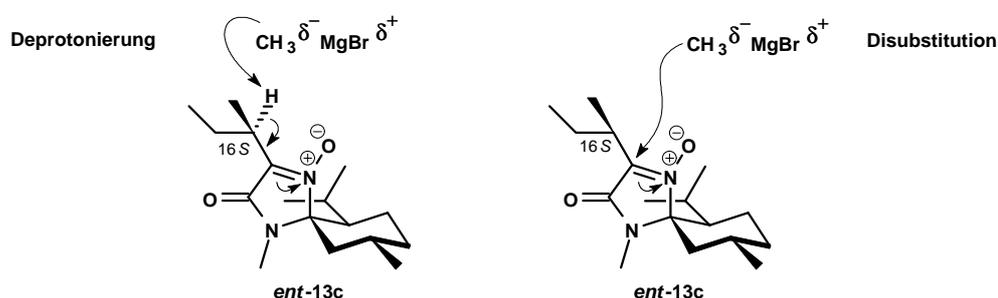


Abb. III-14: Mögliche Konkurrenzreaktionen an substituierten Nitronen

Um zu prüfen, ob diese Reaktivität unter Umständen bei der Umsetzung mit Grignardverbindungen unterdrückt werden kann, wurde das Nitron **ent-13c** den allgemeinen Versuchsbedingungen (AAV 7b: 1 *M* Grignardlösung in Toluol bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$) unterzogen. Bei einem etwaigen Angriff des Grignardreagenzes als Base würde das β -Stereozentrum aufgehoben (Abb. III-14). Die Arbeitsgruppe um BLACK^[91] nutzte diese α -Acidität eines Methylnitrons aus, um eine Kettenverlängerung durchzuführen

Bei der Umsetzung unter den angegebenen Bedingungen wurden die beiden diastereomeren Substanzen **29c** und **30** (Abb. III-15) sowie die beiden Isomerengemische **29c** / **ent-30** sowie **30** / **ent-29c** (Abb. III-16) in moderaten Ausbeuten isoliert. Durch

strikte Anwendung des Versuchsprotokoll (AAV 7b) konnten die ursprünglich über L-Isoleucin eingebrachten Stereozentren erhalten werden, wobei die unerwünschten Konkurrenzprodukte (Deprotonierung in α -Position) nicht beobachtet wurden. Analog der obigen Beispiele (Tab. III-8) verlief die Stereodifferentierung an α -Position hoch selektiv.

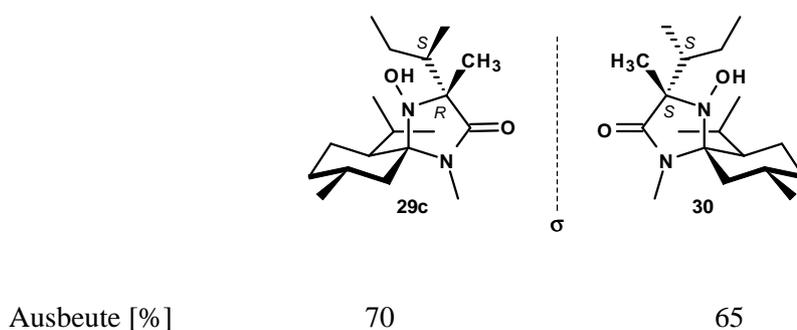


Abb. III-15

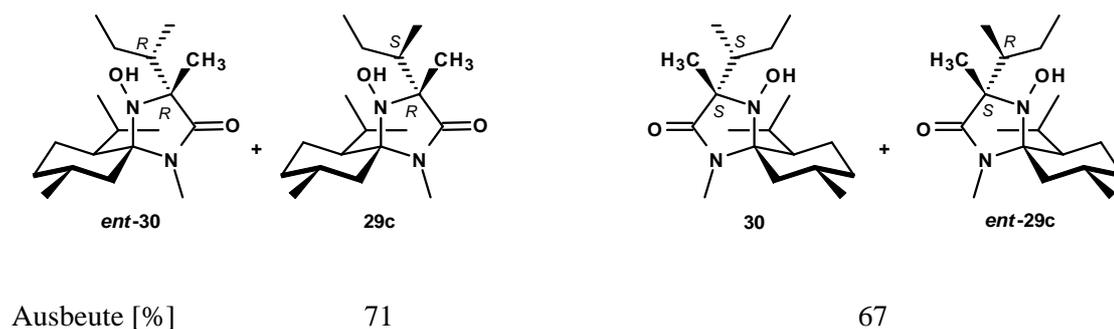


Abb. III-16

Der Beweis über den Erhalt des eingebrachten Stereozentrums (16*S*) der Verbindung (3*S*,5*R*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-*s*Butyl(16)-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro-[4.5]decan-2-on (**30**) konnte mittels einer weiteren Röntgenstrukturanalyse erbracht werden. Zusätzlich ließ sich der diastereoselektive Verlauf der Grignardaddition in bezug auf die α -Disubstitution bestätigen.

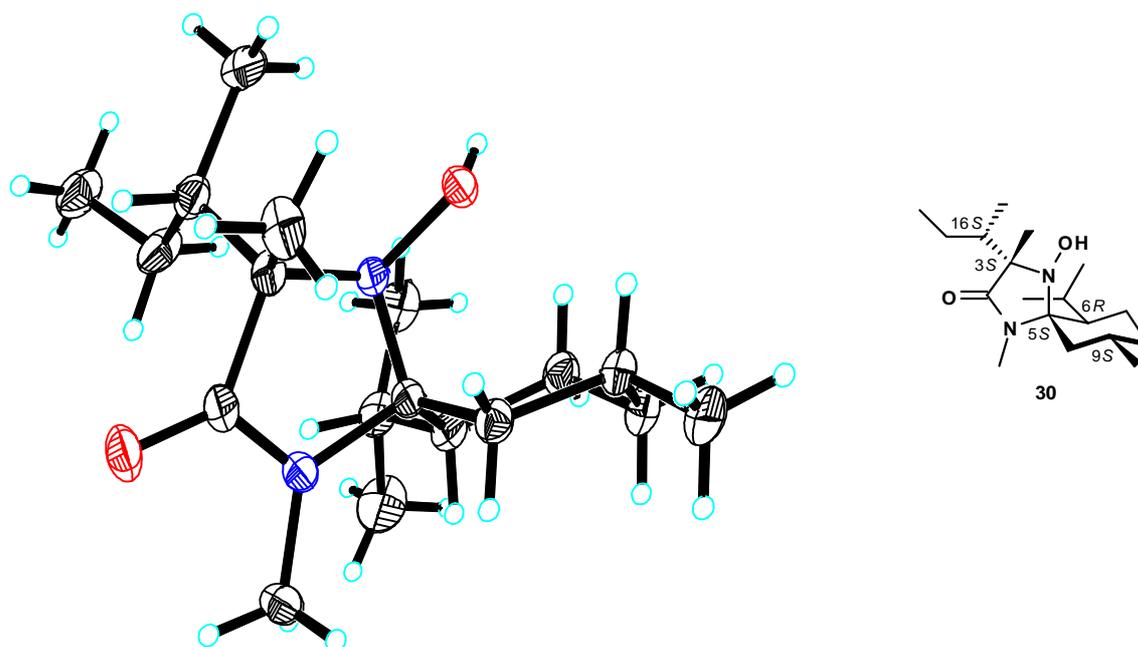
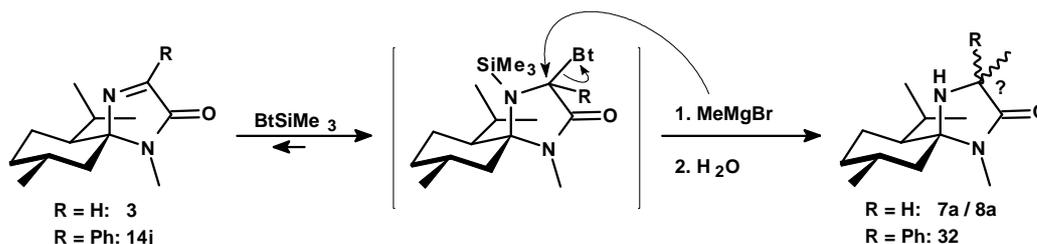


Abb. III-17: Röntgenstruktur von (30)

3.1.2 Versuche zur nucleophilen Addition an Imine

Die Addition von Organometallverbindungen an Azomethine (C=N Bindung) ist bislang aus verschiedenen Gründen nicht in vergleichbarem Umfang wie die an Carbonyle entwickelt worden.^[92] Imine sind weniger elektrophil als ihre Carbonylverbindungen und somit auch gegenüber einem nucleophilen Angriff abgeschwächt. Eine weitere Ursache besteht in der Basizität der metallorganischen Reagentien, welche primär zu einer Deprotonierung eines α -ständigen Protons am Substrat selbst führen könnte. Der Sachverhalt wurde bereits im vorherigen Kapitel am Beispiel der Nitrone erwähnt.

KATRITZKY^[93,94] entwickelte eine Methode zur Aktivierung von Iminen, indem er diese mittels Trimethylbenzotriazol (BtSiMe₃) in ein elektrophileres Intermediat überführt. Hierbei addiert das Benzotriazolanion am Iminkohlenstoff und das freie Elektronenpaar des Stickstoffs wird vom Trimethylsilylkation abgefangen. Durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylgrignard-Lösungen wird das Benzotriazol, welches eine gute Abgangsgruppe darstellt, substituiert und es entsteht ein 1-Trimethylsilyl-2-alkyl- (bzw. aryl-) Amin, das bei der Aufarbeitung in das substituierte Amin hydrolysiert. Jüngst wurden neue Beispiele für eine Reihe von Anwendungen in einer Übersicht^[95] beschrie-



Schema III-39

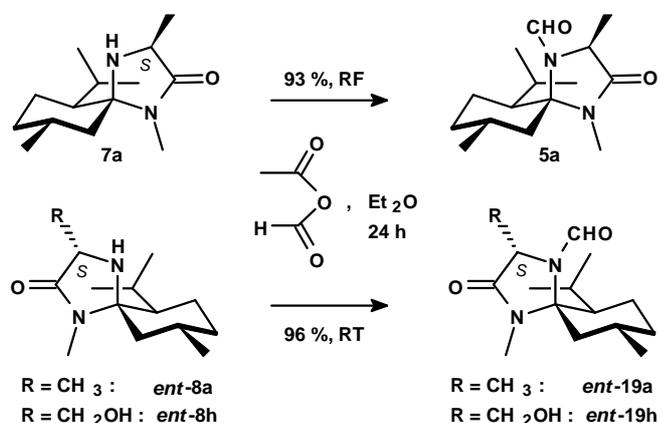
Da die Reaktion am substituierten System **14j** allerdings sowohl dünnschicht- wie auch gaschromatografisch keine Umsetzung erkennen ließ, wurden weitere Untersuchungen eingestellt. Hinzuweisen ist aber darauf, daß KIRSCHBAUM^[39c] an einem α -trifluormethylierten Imin eine Disubstitution ohne jegliche Hilfsreagentien realisieren konnte. Verständlicherweise ist dies auf den veränderten elektronischen Effekt des stark elektronenziehenden Fluorsubstituenten zurückzuführen, welcher einen nucleophilen Angriff erleichtert.

3.1.3 Alkylierung der Aminosäure- α -Anion-Äquivalente

Enolatreaktionen am formylgeschützten MMI-Baustein **2** sind immer noch keine Routine. BRINKMANN hatte erstmals am spirocyclischen System die Alkylierung an zwei Beispielen in moderaten Ausbeuten demonstriert, indem er Methyljodid und Benzylbromid verwendete. Das aktivierte Benzylbromid ergab unerwartet eine um 7 % geringere Umsetzung. Unter Verwendung von einem geringen Überschuß (1.05 Äquiv.) an LDA und 3 Äquivalenten an Alkylierungsmittel beobachtete er im Benzylfall neben 59 % gewünschtem monosubstituiertem auch disubstituiertes Produkt und Edukt. VOGT zeigte die elektrophile Einführung an fünf weiteren Substituenten und erzielte je nach einzuführendem Rest moderate bis sehr gute Ausbeuten.

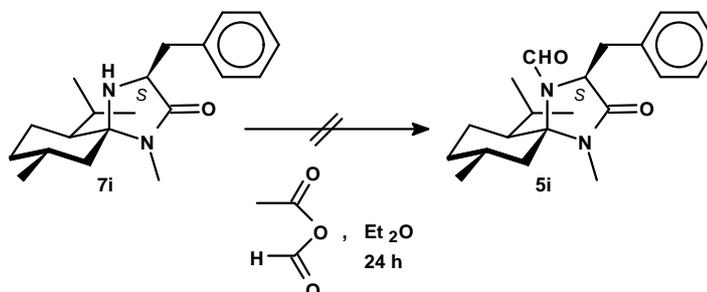
Eine forcierte zweifache Substitution über die Enolatroute **A'** (Schema III-35, s. S. 59) wurde bislang nicht realisiert und stellte eine interessante Aufgabe dar, da man sie als komplementäre Route zu der Kationvariante **C'** ansehen kann. Nach der direkten Darstellung der bereits monosubstituierten *N,N*-Acetale **7** und **8** muß dazu aber die Frage nach der Schützbarkeit der sekundären Aminfunktion beantwortet werden.

Die Schützung der substituierten *N,N*-Acetale erfolgt beim Stammsystem mit Ameisensäure-Essigsäure-Anhydrid (AAV 5), man beobachtet dabei aber deutliche Reaktivitätsunterschiede zwischen den Diastereomeren.



Schema III-40: Schützung der sekundären Aminfunktionalitäten

Das Isomere **7a** läßt sich nicht wie gewohnt bei Raumtemperatur in das formylgeschützte System **5a** überführen, sondern bedarf zur Umsetzung der Rückflußtemperatur ($\sim 35\text{ }^\circ\text{C}$) und einem doppelten Überschuß an gemischtem Anhydrid. Sehr gute Ausbeuten wurden für die Verbindungen *ent*-**8a** und *ent*-**8h** erzielt, welche ein *S*-konfiguriertes Stereozentrum am Spiroacetal, welches aus (+)-Menthon gebildet wurde, aufweisen (Schema III-40). Hier scheint die Einsatzmöglichkeit der vorhandenen sekundären Amine *ent*-**8** nicht auf den kleinsten Substituenten Methyl beschränkt zu sein, sondern es konnte exemplarisch gezeigt werden, daß auch der sperrige hydrophile Hydroxymethylrest in der Umsetzung toleriert wird.



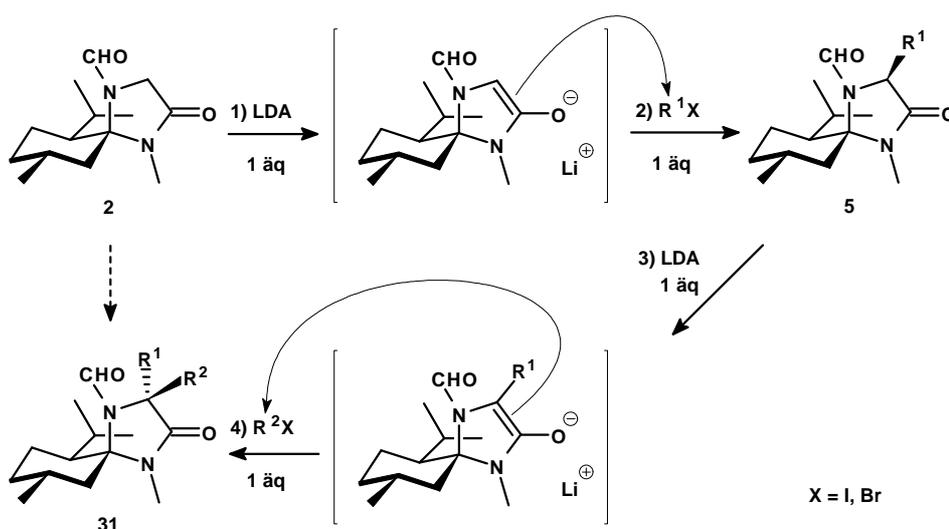
Schema III-41

Allerdings scheiterte der Versuch zur Umsetzung der benzylsubstituierten Verbindung **7i**. Auch eine modifizierte Versuchsvorschrift unter ausschließlicher Verwendung

der beiden Reaktanden ohne Lösungsmittel ergab keine Reaktion. Wahrscheinlich ist der Substituent zu sperrig und verhindert den Angriff des freien Elektronenpaares am Stickstoff auf das Acylierungsmittel.

Etablierung der elektrophilen Dialkylierung

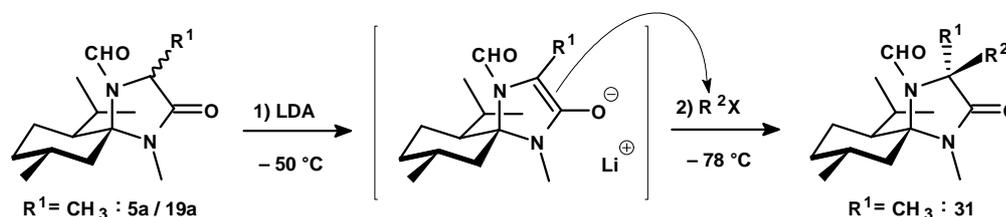
Es ist von STRALLA^[39a] bekannt, daß eine zweifache hintereinander geschaltete „Eintopf-Alkylierung“ (Schema III-42) am System **2** bislang nicht realisiert werden konnte. Setzt man den Enolatbaustein **2** wie gewohnt (AAV *6a* / *6b*) mit einem Äquivalent LDA und mit nur einem Äquivalent an Alkylierungsmittel um, zeigte sich, daß je nach einzuführendem Substituenten entweder nur eine nicht zufriedenstellende Umsetzung zum monoalkylierten Produkt **5**, und sogar bereits im ersten Schritt eine unerwünschte Disubstitution mit dem gleichen Rest erzielt wurde.



Schema III-42: Strategie einer sukzessiven Dialkylierung im „Eintopf“

Da nach dem neuen Verfahren die monosubstituierten Systeme **5a** sowie *ent*-**19a** und **h** (Schema III-41) gut zugänglich sind, wird die Zweitalkylierung wieder interessant. Im Hinblick auf die Darstellung von α -Methyl- α -aminosäuren sollte diese Variante einen schnellen und variablen Zugang bieten. Der kleinere Rest ist bereits im Baustein vorhanden und erlaubt nun ohne Nebenreaktionen eine eindeutige Zweitsubstitution in α -Position. Die kristallinen farblosen Bausteine **5a** und *ent*-**19a** müssen noch nicht einmal in diastereomerenreiner Form eingesetzt werden, da beide bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ in das identische Enolat überführbar sind, welches anschließend mit einem dreifachen

Überschuß an verschiedenen Alkyl- und Arylalkylhalogeniden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt werden kann.



Schema III-43: Elektrophile Zweitalkylierung an substituierten Enolaten

Sowohl die Umsetzung der beiden aktivierten Allyl- und Benzylbromide wie auch des unreaktiveren Ethylbromids unter Zusatz von DMPU als dipolar aprotisches Cosolvens konnte in erstaunlich hohen Ausbeuten realisiert werden (Abb. III-18). Alle Verbindungen ergeben bereits ein nahezu sauberes $^1\text{H-NMR}$ -Rohspektrum, das jeweils kein Diastereomeres erkennen läßt. Damit scheint eine allgemeine Methode zu zweifach substituierten Systemen etablierbar zu sein, die eine wertvolle Ergänzung zur α -Kation-Route C' darstellt.

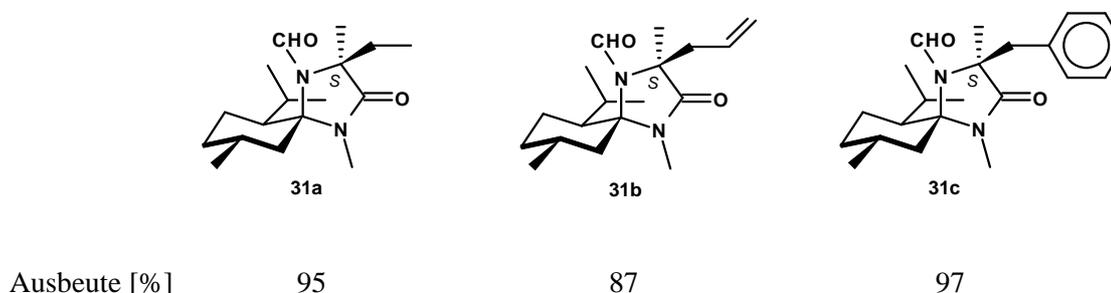


Abb. III-18

Der eindeutige Beweis der diastereoselektiven Reaktion zu den erwartungsgemäß *S*-konfigurierten Produkten konnte anhand der Röntgenstrukturanalyse (Abb. III-19) der Verbindung (3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzyl-4-formyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (**31c**) erbracht werden. Die Abbildung zeigt eine kompakte Konformation, in der die Benzylgruppe gewinkelt zum Molekül angeordnet ist, und die *N*-Methyl-amidgruppe in zweifacher räumlicher Einstellung wiedergegeben wird. Dies ist auf eine Orientierung dieses Fragmentes in einem jeden Molekül des Einkristalls

zurückzuführen, da zwei Formen vorliegen, und eine Rotationshinderung um die *N*-Methylamid-Einfachbindung angenommen werden kann.

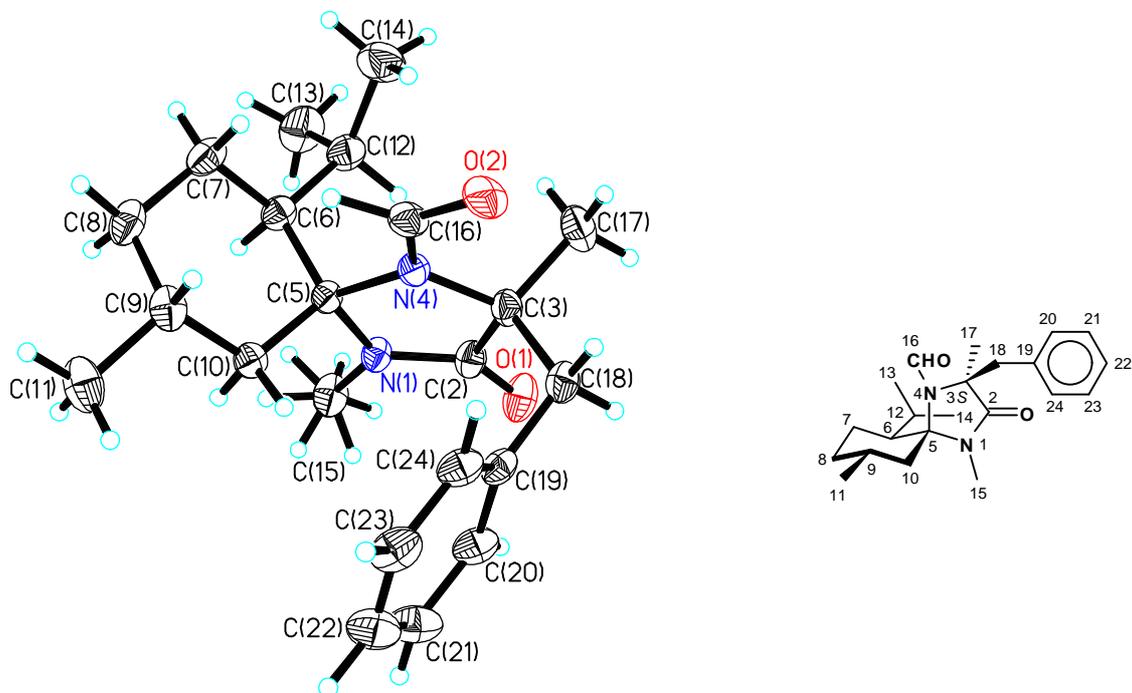


Abb. III-19: Röntgenstruktur von (31c)

Ein interessantes Phänomen läßt sich anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abb. III-20) verdeutlichen. Ähnlich der Anordnung im Festkörper kann auch in Lösung aufgrund eines äußerst intensiven Anisotropie-Effektes des Aromaten eine gewinkelte Lage des Benzylrestes vermutet werden. Denn es zeigt sich im Vergleich zum monosubstituierten System (7i, s. S. 23) ein unerwarteter Hochfeld-Shift des äquatorialen Protons in Position C-10 bei einer chemische Verschiebung von -0.69 ppm. Die benzylicischen Protonen (CH_2 -18) erscheinen im Gegensatz zu der monosubstituierten Verbindung 7i mit gleicher *S*-Konfiguration diastereotop als AB-System: $J(\text{H}_A, \text{H}_B) = 13.3$ Hz, (3.41 (1 H; CH_A -18), 3.36 (1 H; CH_B -18)), und verdeutlichen somit den Einfluß des rückständigen Methylsubstituenten.

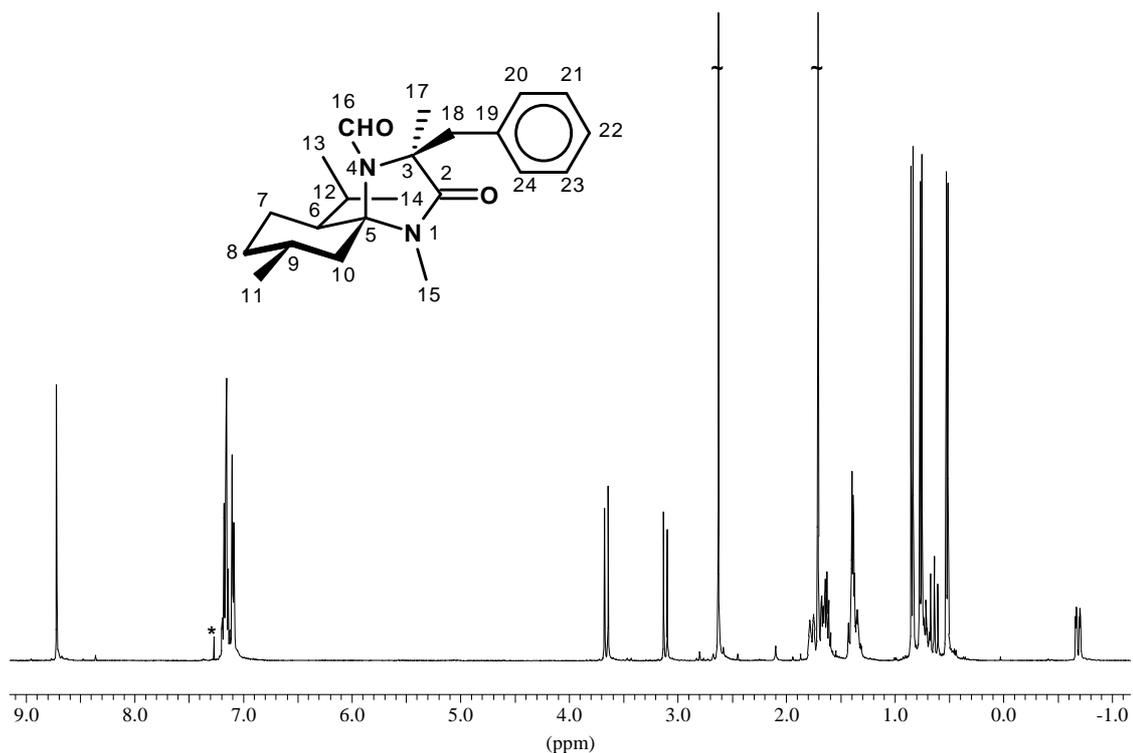


Abb. III-20: ¹H-NMR-Spektrum von (**31c**)

3.2 Folgereaktion des *N,N*-Acetals *ent*-**8h**

Zur weiteren Untersuchung der sterischen Gegebenheiten am α -substituierten Spiroacetal und der sich daraus ergebenden Stereoselektivität neuer Reaktionen sollte auch das *N,N*-Acetal *ent*-**8h** untersucht werden. Die Verbindung lässt sich aus L-Serin und (+)-Menthon diastereoselektiv aufbauen (s. S. 18) und weist den Substituenten in direkter Nachbarschaft zur sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppe des chiralen Auxiliars auf. Eine mögliche Transformation besteht in der intramolekularen Cyclisierung zu einem Aziridin, nachdem die Hydroxyfunktion in eine Abgangsgruppe überführt worden ist. Erstaunlicherweise wurde eine solche Reaktion erstmals bei der Umsetzung mit DAST (Diethylamino-schwefeltrifluorid, Abb. III-21) beobachtet.

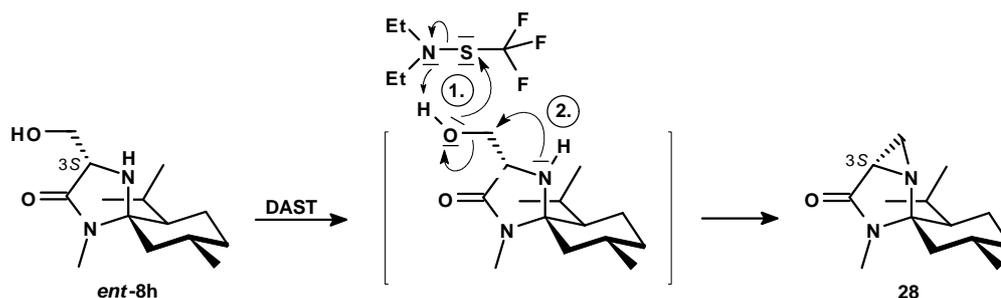


Abb. III-21: Intramolekulare Cycloaddition zum Aziridinderivat **28**

Offenbar wird der intermediär gebildete Trifluorsulfurylether intramolekular durch Stickstoff substituiert werden kann. Denn es wird nicht wie erwartet ein fluorsubstituiertes Derivat gebildet, sondern in einer Ausbeute von 70 % das gespannte Aziridin **28** isoliert. Die Stereochemie der resultierenden Substanz konnte mittels eines zweidimensionalen ^1H -NOE-Experimentes eindeutig bestimmt werden. Im Konturenspektrum (Abb. III-23) sind ausschließlich die Wechselwirkungen der Protonen über den Raum berücksichtigt, dazu zählen auch die Kopplungen innerhalb des Aziridinringes, welche im $^1\text{H} / ^1\text{H}$ -korrelierten Spektrum nicht auftreten. Zur Strukturaufklärung wurden vornehmlich die räumlichen Korrelationen der Protonen CH_2 -16 mit den gegenüberliegenden Protonen CH -12 und CH_3 -14 der Isopropylgruppe herangezogen.

Zur weiteren Nutzung der Verbindung könnte das chirale Aziridin beispielsweise nach bekannten Methoden nucleophil geöffnet werden.^[96] Erste Versuche verliefen aber negativ.

Die Perspektive des Aziridinderivates **28** wurde für die Erläuterung der räumlichen Korrelationen im anschließenden NMR-Spektrum (Abb. III-23) verändert, um eine günstige grafische Darstellung der interessierenden Protonen zu ermöglichen.

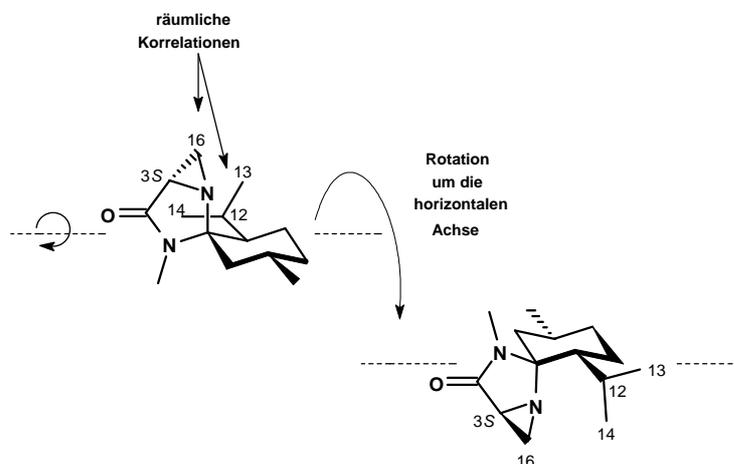


Abb. III-22: Veränderte Perspektive der Darstellung von (**28**)

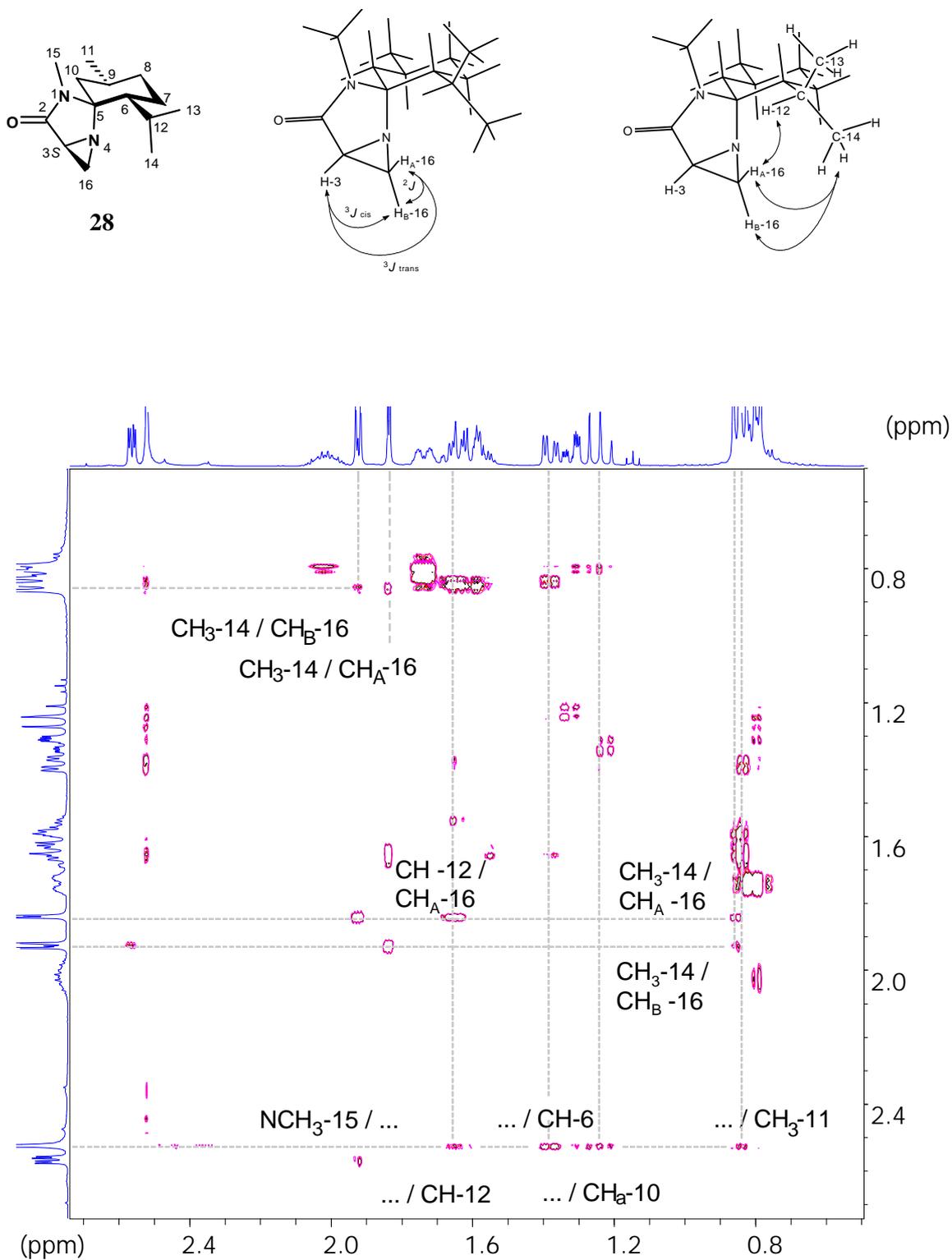
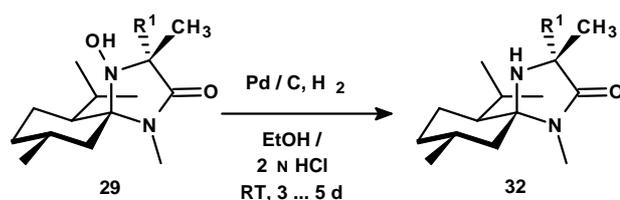


Abb. III-23: $^1\text{H} / ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum von (**28**)

4 Überführung in hydrolysierbare *N,N*-Acetale

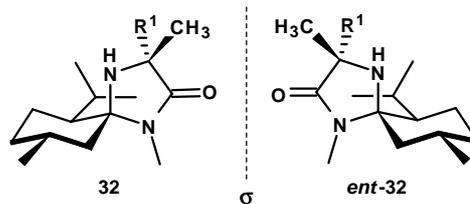
4.1 Desoxygenierung der Hydroxylaminsysteme

Die Reduktion der Hydroxylaminderivate **29** und *ent*-**29** zu den Aminen **32** und *ent*-**32** erfolgt am besten wie in den monosubstituierten Systemen mit molekularem Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle (Pd / C).^[36,97]



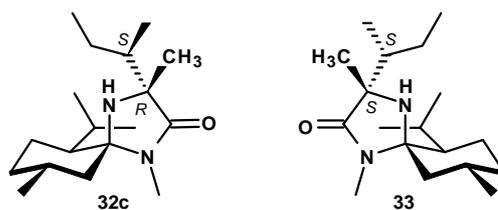
Schema III-44: Desoxygenierung mittels Pd-Katalyse

Die Desoxygenierung gelingt in den untersuchten Fällen (Tab. III-9, Abb. III-25, Abb. III-25) nach der allgemeinen Methode (Schema III-44, AAV 8). Die Umsetzung erfolgt quantitativ in dem angegebenen Lösungsmittel-Gemisch (EtOH / 2 N HCl : v / v = 1 : 1). Dabei wird zunächst das Hydroxylamin in einer möglichst kleinen Menge an techn. Ethanol klar gelöst und anschließend das identische Volumen an 2 N HCl zugegeben, wobei die Substanz ausfällt. Weil das gebildete sekundäre Amin in protonierter Form - im Gegensatz zum Edukt - vollständig im Reaktionsmedium löslich ist, kann der Verlauf der Reaktion auch visuell, zusätzlich zur Kontrolle der H₂-Aufnahme und GC-Kontrolle, verfolgt werden (Suspensionshydrierung). Nach einfacher Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liegt das Produkt bereits erfahrungsgemäß sehr sauber in sehr guten Ausbeute vor.



	b	e	f	j
R ¹	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	Ph-
32	92	97	89	96
<i>ent-32</i>	94	95	-	95
Ausbeuten [%]				

Tab. III-9

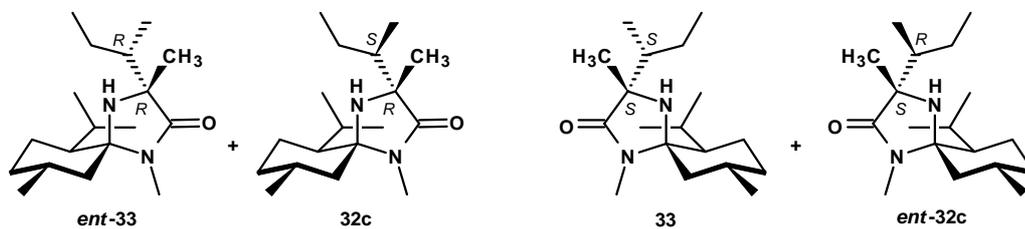


Gesamtausbeute [%]

90

92

Abb. III-24



Gesamtausbeute [%]

95

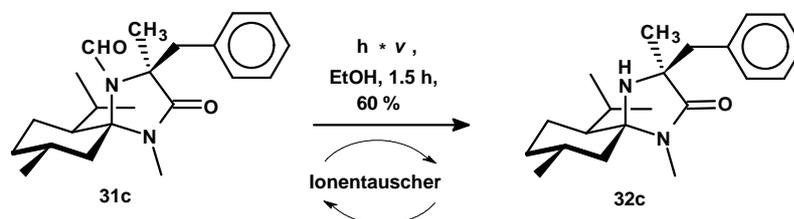
94

Abb. III-25

4.2 Entschützung der disubstituierten ‘Enolatprodukte’

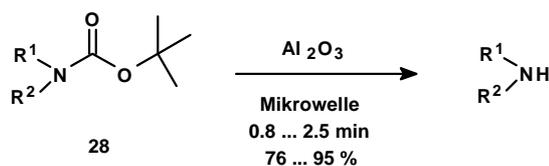
Die erfolgreiche Nutzung der Enolatroute **A'** setzt neben der höchst diastereoselektiven Alkylierung ebenso die Entschützbarkeit der Systeme **31** voraus. Bislang waren ausschließlich Erfahrungen zur Entschützung der aliphatisch monosubstituierten Verbindungen **5** von STRALLA^[38a] bekannt. Hierzu wird die Substanz in Ethanol gelöst und während der UV-Bestrahlung mittels einer Quecksilber-Niederdruck-Lampe HNS 10 W der Firma Osram über einen sauren Ionenaustauscher (DOWEX 50 x 8) gepumpt. Dabei wird das formylgespaltene Produkt sofort aus dem Reaktionsgefäß entfernt und keiner weiteren UV-Bestrahlung ausgesetzt.

Diese Methode wurde ohne weitere Modifizierung zur Entschützung der Verbindung **31c** angewendet. Das Wellenlängenmaximum der Substanz liegt bei $\lambda_{\text{max.}} = 216.4 \text{ nm}$ (in EtOH) und wird durch die zu spaltende Formylgruppe hervorgerufen. Der benzyliche Substituent absorbiert als Mehrfachbande um 250 nm und liegt praktischerweise $\sim 30 \text{ nm}$ außerhalb des intensivsten eingestrahlten Wellenlängen von 220 nm. Die entschützte Verbindung **31c** wurde nicht analysenrein isoliert (Rohausbeute 60 %), und es ist nicht auszuschließen, daß doch eine teilweise Spaltung der Benzylgruppe eintrat.



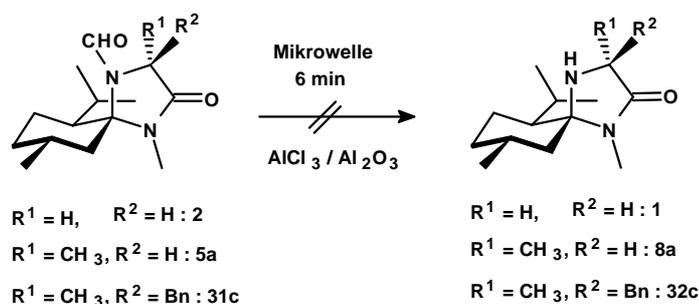
Schema III-45: Formylentschützung unter UV-Bestrahlung

Alternativ zu der Entschütungsreaktion mittels UV-Licht wurde nach einer weiteren Methode gesucht, die eine Optimierung darstellen sollte und UV-sensitive Funktionalitäten toleriert. Hierzu bietet sich eine elegante Variante mittels Lewisäure unterstützter Mikrowellenbestrahlung an, die von BOSE^[98] zur Entschützung von Boc-geschützten Aminen **28** entwickelt wurde, und durch ihre Einfachheit und Effizienz besticht (Schema III-46).



Schema III-46: Mikrowellen unterstützte Boc-Entschützung

Unter Verwendung von Aluminiumtrichlorid als Lewisäure und einer kurzen Mikrowellenbestrahlung bis zu 2 min. wurden Boc-gruppen in guten bis sehr guten Ausbeuten abgespalten. Da es galt, die Amidbindung zu spalten, konnte eine Analogie zu den eigenen formylgeschützten *N,N*-Acetalen gesehen werden. Dazu wurde analog der literaturbekannten Vorschrift gearbeitet, indem die in EtOH_{abs.} gelöste Substanz auf neutrales trockenes Aluminiumoxid aufgezogen, mit einem Äquivalent an Aluminiumtrichlorid versetzt und innig im Mörser vermischt schließlich bis zu 6 min in einer haushaltsüblichen Mikrowelle bestrahlt wurde. Alle drei aufgeführten Systeme reagierten nicht und verblieben unverändert. Das Scheitern könnte mit dem unterschiedlichen Schwingungsverhalten der Boc- und Formylgruppe im Mikrowellenbereich begründet werden, wodurch die Formylgruppe wahrscheinlich nicht ausreichend zum Bindungsbruch nach Angriff der Lewisäure „aktiviert“ wurde.



Schema III-47: Versuch zur Entschützung mittels Mikrowelle

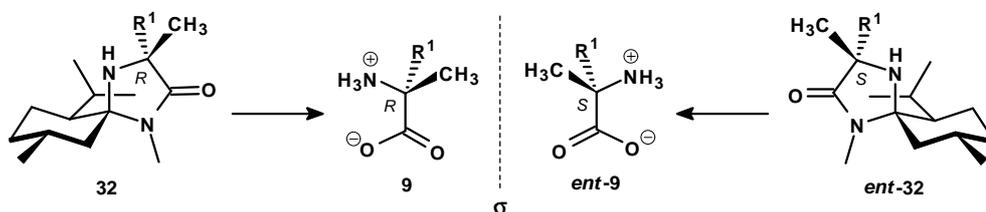
5 Synthese α,α -disubstituierter α -Aminosäuren

Hintergrund:

Die anhaltende Suche nach neuen Syntheseverfahren zur Darstellung von enantiomerenreinen α,α -disubstituierten α -Aminosäuren^[99,100] jeweils beider enantiomerenreiner Formen und deren Derivate beweist das aktuelle Interesse,^[101] welches auf der nachgewiesenen^[102] oder potentiellen biologischen Aktivität dieser Verbindungen,^[24] beruht. Dies gilt vor allem für α -Methyl- α -aminosäuren und deren Derivate, da sie z.B. als Inhibitoren von Enzymen wirken, welche die entsprechenden proteinogenen Aminosäuren metabolisieren.^[103]

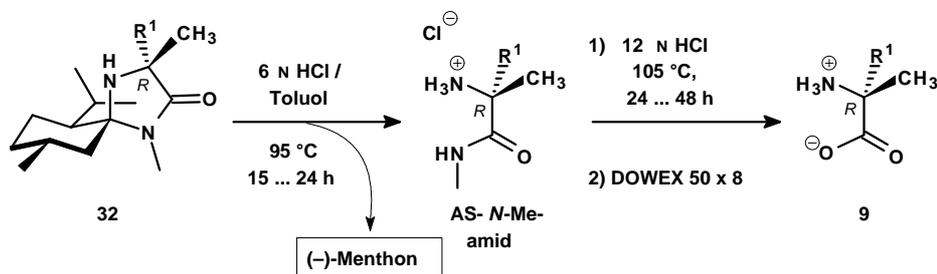
5.1 Freisetzung leicht hydrolysierbarer Vorstufen

Durch die Hydrolyse der enantiomeren sekundären Amine **32** bzw. *ent*-**32** gelang man sowohl zu den *R*-konfigurierten α -Methyl-D- α -aminosäuren **9** wie auch zu den α -Methyl-L- α -aminosäuren *ent*-**9** (Schema III-48). Im hiesigen Arbeitskreis wurden bislang an zwei exemplarischen Beispielen eine Hydrolyse erfolgreich durchgeführt.^[40] Erfahrungen gibt es zusätzlich aus der Literatur, beispielsweise von SEEBACH-Systemen^[104] sowie von monoalkylierten Verbindungen aus der Arbeit von VOGT.^[36]



Schema III-48

Durch geeignete Reaktionsführung in Abhängigkeit von Temperatur und Säurekonzentration können entweder optisch aktive ggf. substituierte α -Aminosäure-*N*-methylamide (AS-*N*-Me-amide) oder die entsprechenden α -Aminosäuren **9** bzw. *ent*-**9** erhalten werden (Schema III-49). Da eine Epimerisierung der genannten disubstituierten Systeme kein Problem darstellt, weil das acide α -Proton durch die Dialkylierung nicht mehr vorhanden ist, erscheint es nicht nötig, unbedingt die mildesten Hydrolysebedingungen einzuhalten.



Schema III-49

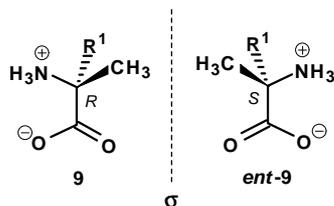
Die sekundären Amine **32** bzw. *ent*-**32** wurden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift (AAV 9) zunächst zu den entsprechenden *N*-Methylamidhydrochloriden und

Menthon gespalten. Dazu werden die Substanzen in Toluol gelöst und mit dem gleichen Volumen an 6 N HCl versetzt. Das zweiphasige Lösungsmittelsystem wird unter guter Rührung am Rückflußkühler 15 h ... 24 h im Ölbad auf 95 °C erhitzt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase einmal mit Toluol extrahiert und das abgespaltene Auxiliar, Menthon, separat aus dem Toluol destillativ zurückgewonnen. Das ursprünglich rein eingesetzte Menthon enthält nun nach der Reaktionssequenz durch thermische Isomerisierung auch 15 % Isomenthon, welches in einer erneuten Cyclisierung allerdings günstigerweise nicht zu einem spirocyclischen *N,N*-Acetal reagiert.

Die vollständige Hydrolyse von Aminosäure-*N*-methyramidien hat sich in einigen Fällen als problematisch erwiesen, wie auch literaturbekannt ist.^[105] Die wäßrige Phase wird zunächst im Vakuum bis zur Trockene eingengt und nun differenzierend nach „nicht-sperrigen“ und „sperrigen“ Resten (R^1 und R^2) in die freien Aminosäuren **9** und **10** in einem zweiten Schritt weiter hydrolysiert. Welche Substanz letztendlich zu welcher Kategorie gezählt werden muß, ist von Fall zu Fall zu testen. SEEBACH legte ein sogenanntes „magisches Limit“ zur Spaltbarkeit bei L- / D-(α Me)-Phenylalanin fest, welche nicht mehr mittels saurer Hydrolyse ohne weitere Derivatisierung in die gewünschten Aminosäuren überführt werden können.

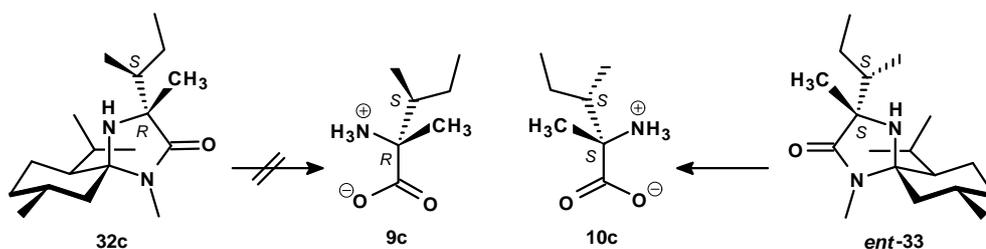
Die in der Tabelle (Tab. III-10) und im Schema III-50 dargestellten α,α -disubstituierten α -Aminosäuren **9** und *ent*-**9** sowie **10c** zählen zu den leichter hydrolysierbaren Substanzen und werden nach der allgemeinen Vorschrift (AAV 9a) in konz. HCl bei 105 °C in einem verschlossenen Gefäß innerhalb von 24 ... 48 h vollständig freigesetzt, mittels Eluierung über einen sauren Ionenaustauscher (DOWEX 50 x 8) vom Hydrochlorid befreit und in moderaten bis guten Ausbeuten nach der Lyophilisierung als farblose Pulver isoliert. Im anderen Fall, bei den schwerer hydrolysierbaren Systemen, muß die Freisetzung über Derivate geführt werden, wie es im folgenden Kapitel 5.2 (s. S. 81) demonstriert wird.

Da die Vorläufer-Substanzen **32** und *ent*-**32** NMR-spektroskopisch diastereomerenrein vorliegen, ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit das Produkt ebenfalls isomerenrein isolierbar. Die Enantiomereinheiten der Aminosäuren von > 99 % werden in den Fällen, wo die enantiomerenreinen α,α -disubstituierten α -Aminosäuren bekannt sind, bestätigt und mittels BGIT-Methode^[106] durch HPLC-Messungen (AAV 10) bestimmt.



R ¹	b (CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	e CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	f (CH ₃) ₂ CH-	j Ph-
9 Ausb. [%]	69	79	71	75
<i>Name</i>	D-(αMe)-Leu	D-(αMe)-Ape	D-(αMe)-Val	D-(αMe)-Phg
ee [%]	> 99	> 99		> 99
Drehwert [α] _D ²⁰	+ 32.0 / + 32.4 ^[107] (c = 3.0 in H ₂ O)	+ 48.0 (c = 1.0 in H ₂ O)	+ 4.4 / ^[108,109,110] (c = 1.3 in H ₂ O)	+ 82.3 / ^[108] (c = 1.0 in 1 N HCl)
ent-9 Ausb. [%]	88	75	-	85
<i>Name</i>	L-(αMe)-Leu	L-(αMe)-Ape	-	L-(αMe)-Phg
ee [%]	> 99	> 99	-	> 99
Drehwert [α] _D ²⁰	- 32.4 / - 34.2 ^[107] (c = 3.0 in H ₂ O)	- 48.2 (c = 1.0 in H ₂ O)	-	- 82.8 / - 86 ^[107] (c = 1.0 in 1 N HCl)

Tab. III-10



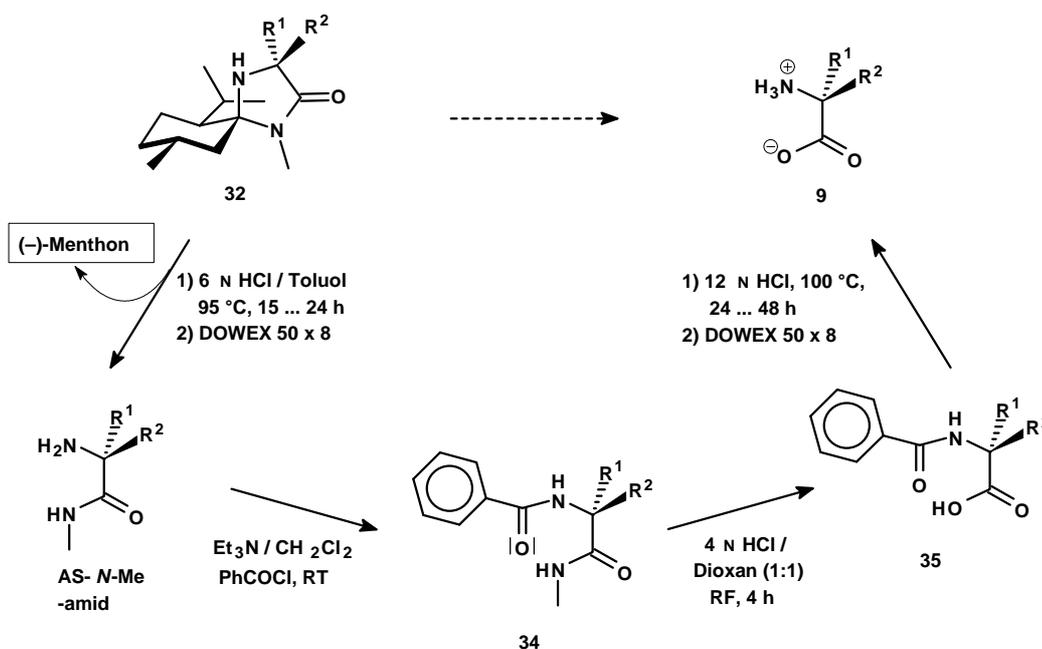
	10c
Ausbeute [%]	74
<i>Name</i>	L-(αMe)-Ile
de [%]	> 99
Drehwert [α] _D ²⁰	- 1.8 (c = 1.0 in 2.4 N HCl)

Schema III-50

Zur Verdeutlichung der „magischen Hydrolysegrenze“ in der vorliegenden Arbeit zeigt das Schema III-50 die diastereomeren *N,N*-Acetale **32c** und *ent*-**32c**, welche sich aufgrund des entgegengesetzten α -Stereozyentrums räumlich unterscheiden und somit unterschiedlich leicht hydrolysierbar sind. Die Verbindung **32c** wird unter den angegebenen Bedingungen zunächst in das korrespondierende *N*-Methylamid überführt und erst über eine bekannte Derivatisierungssequenz,^[105] welche im folgenden Kapitel vorgestellt und angewendet wird, ebenfalls erfolgreich in die freie Aminosäure **9c** gespalten.

5.2 Freisetzung schwerer hydrolysierbarer Vorstufen

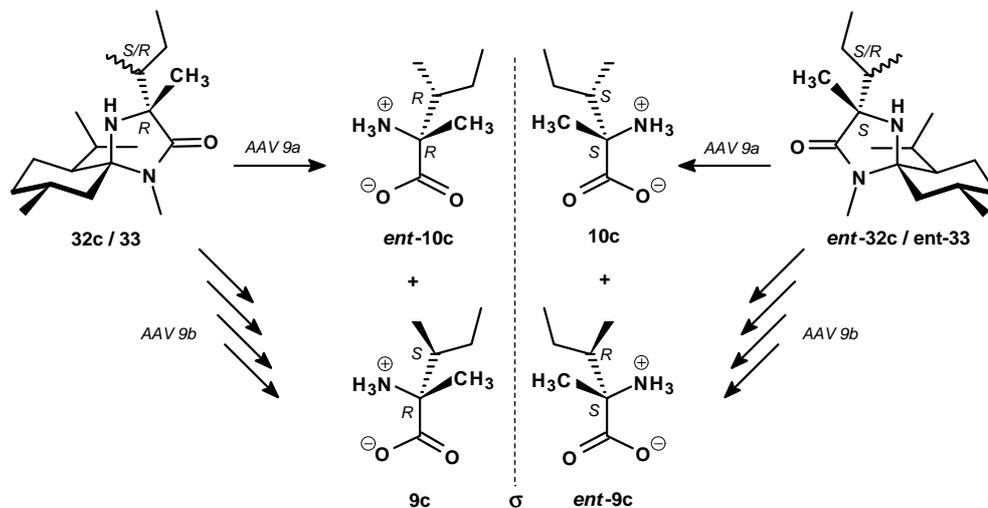
Im Detail veranschaulicht das Schema III-51 die Totalhydrolyse der Aminosäure-*N*-methylamide mit sperrigen Resten R^1 und R^2 , welche durch den sterischen Anspruch schwer hydrolysierbar sind. Unter Befolgung des allgemeinen Protokolls (AAV 9a) werden die Verbindungen **32** zunächst analog den leicht hydrolysierbaren Verbindungen in die Amide überführt, welche anschließend vom Hydrochlorid mittels Eluierung über Ionenaustauscher befreit und isoliert werden. Hier erscheint eine Entsalzung durch Extraktion mit einer wässrigen Base nicht sinnvoll, da teilweise doch schon hydrolysierte Moleküle vorliegen können.



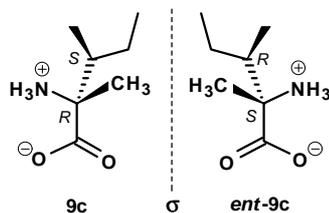
Schema III-51: Freisetzung der beiden Diastereomeregemische mit „sperrigen Resten“ nach HEIMGARTNER und OBRECHT von α,α -disubstituierten Vorläufern

Die isolierten Aminosäure-*N*-methyamide werden unter SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen durch Behandlung mit Benzoylchlorid, Triethylamin und einer katalytischen Menge an DMAP in Dichlormethan bei RT direkt in die benzoylgeschützten Amide **34** mit erstaunlich guten Ausbeuten von 85 %, da auch hier der sterische Faktor ein Hindernis darstellen könnte, überführt (Schema III-51). Die Diamide werden den literaturbekannten^[100b] Rückflußbedingungen (4 N HCl / Dioxan, 1 : 1) folgend innerhalb von 4 h unter vermuteter Wirkung des *anchimären Effektes* durch den Benzoylsauerstoff als intramolekulares Nucleophil in die Verbindungen **35** in exzellenten Ausbeuten (> 90 %) umgesetzt. Ohne weitere Aufreinigung wird eine Debenzoylierung angeschlossen durch Behandlung mit konz. HCl bei 100 °C, wobei bei einer Reaktionsdauer von 24 ... 48 h quantitativ die hydrolysierten Aminosäuren erhalten werden.

Die erwähnte Derivatisierungssequenz zur Spaltung von sekundären Amidfunktionalitäten in die entsprechenden Carboxylverbindungen wurde von HEIMGARTNER und OBRECHT entwickelt.^[100b,c] Zur Totalhydrolyse der im Schema III-52 abgebildeten α,α -disubstituierten Vorstufengemische **32c** / **33** und *ent*-**32c** / *ent*-**33** bietet sich diese Strategie an und wird bereits für analoge Problemfälle von SEEBACH^[105] genutzt. Das Enantiomerenpaar **10c** und *ent*-**10c** läßt sich prinzipiell mittels der sauren Hydrolyse generieren, wogegen das diastereomere Enantiomerenpaar **9c** und *ent*-**9c** über die vierstufige Reaktionskaskade erhalten wird. Eine Trennung der Diastereomergemische (Schema III-52) ließ sich zwar aufgrund des unterschiedlichen Hydrolyseverhaltens nicht realisieren, was aber als Referenzsubstanzgemisch zur eindeutigen Identifizierung über die HPLC-Methode (AAV 10) der diastereomerenreinen Aminosäuren **9c** und **10c** nicht nötig ist.



Schema III-52: Übersicht der Hydrolysesequenzen zu den diastereomeren Aminosäuren (α -Me)-Ile **10c** und *ent*-**10c** sowie (α -Me)-*allo*-Ile **9c** und *ent*-**9c**



	9c	9c / ent-10c	10c / ent-9c
Ausbeute [%]	72	74	69
Name	D-(α Me)-Ile	D-(α Me)-allo-Ile / D-(α Me)-Ile	L-(α Me)-Ile / L-(α Me)-allo-Ile
ee / „de“ [%]	> 99	„> 99“	„> 99“
$[\alpha]_D^{20}$ ($c = 1.0$ in H_2O)	- 20.8	-	-

Tab. III-11

Die α,α -disubstituierte α -Aminosäure **9c** lassen sich erwartungsgemäß in einer sehr hohen Enantiomerenreinheit (von ee > 99 %) isolieren, das vorhandene Stereozentrum bleibt unverändert erhalten.

5.3 Interessante Anwendung α,α -disubstituierter α -Aminosäuren

5.3.1 α,α -Disubstituierte α -Aminosäuren als Konjugate im Signalstoffwechsel höherer Pflanzen

Die letztgenannten Systeme der α -Methyl- α -aminosäuren konnten in einer Kooperation mit der bioorganisch tätigen Arbeitsgruppe um BOLAND^[42] verwendet werden. Sie dienten als Mimics zur Coronamsäure (Schema III-53) und wurden zur Bildung von Aminosäurekonjugaten eingesetzt, welche ihrerseits als Sekundärmetabolite oder als deren Analoga im Signalstoffwechsel in höheren Pflanzen wirken. Bei Befall von Fraß-

feinden und pathogenen Mikroorganismen fungieren diese Stoffe innerhalb der Pflanze, um intrazellulär über pflanzeigene Signalstoffe und -kaskaden schließlich eine Initiierung einer Abwehrreaktion nach dem Motto: „Pflanzen contra Herbivore“ hervorzurufen. Diese von BOLAND aufgestellte Hypothese zur Diversifizierung der Signaltransduktionskette durch biosynthetische Vorläufer der Jasmonsäure oder durch Bildung von Aminosäurekonjugaten konnte von ihm durch entsprechende Experimente mit Pflanzen bestätigt werden.

Das Phytotoxin Coronatin (Abb. III-26, links), das aus einiger Stämmen von *Pseudomonas syringae*^[40] und *Xanthomonas campestris*^[41] isoliert wurde, kann vielfältige Abwehrreaktionen der Pflanze stimulieren. Konjugate von Jasmonsäure mit α -Aminosäuren konnten bereits aus Pflanzen sowie aus Pilzen isoliert werden. Als Analoga generierte BOLAND aus den zur Verfügung gestellten α,α -disubstituierten α -Aminosäuren *sechs* Jasmonsäure-Konjugate (rechts) und *ein* Indanoncarbonsäure-Konjugat (mittig).

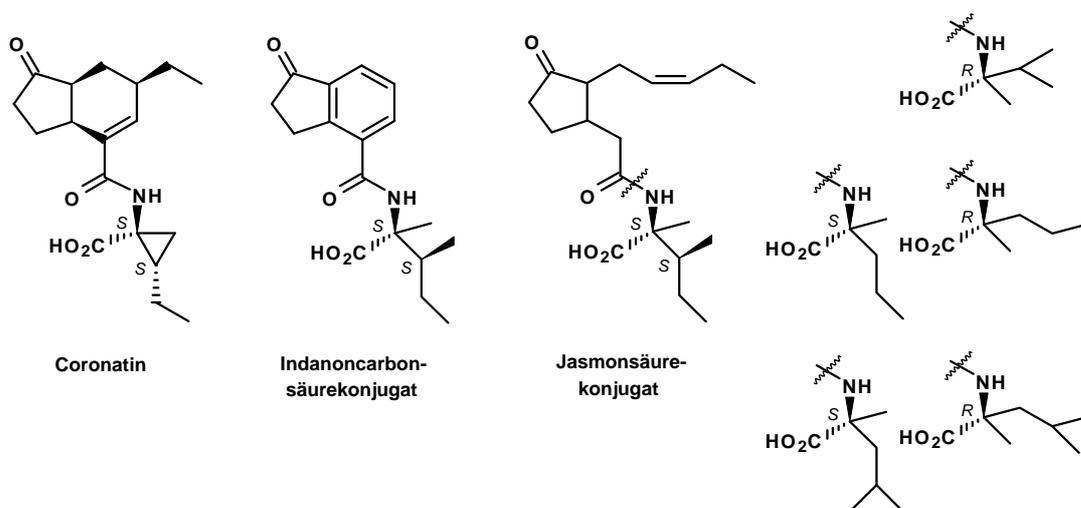
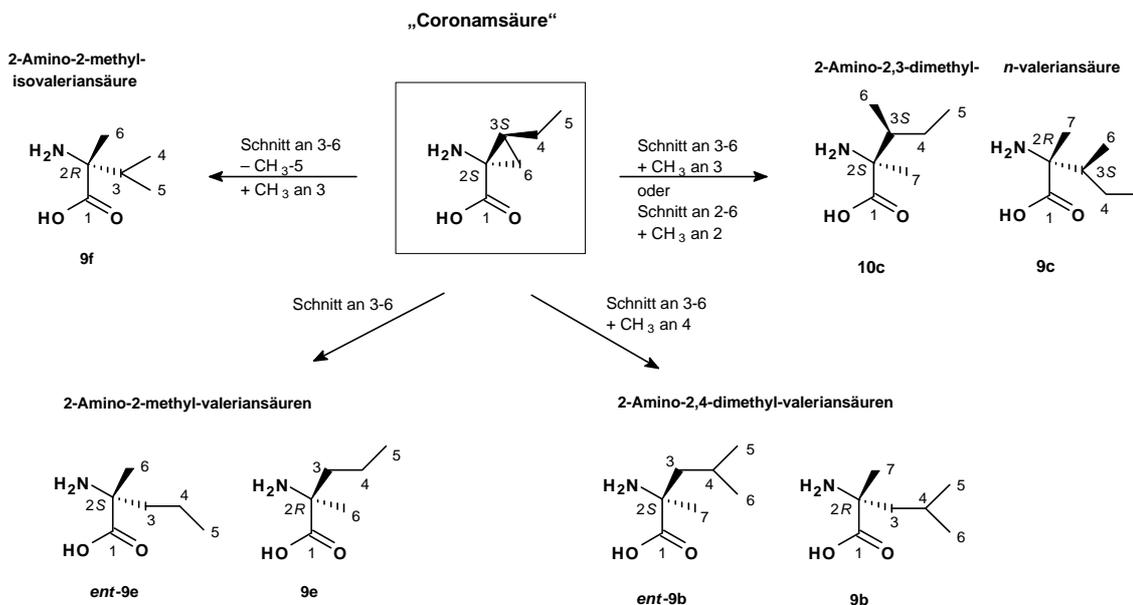


Abb. III-26

In dem folgenden Schema III-53 sind alle sieben dargestellten Coronamsäure-Mimics aufgeführt, und jeweils der Bindungsbruch und die strukturelle Manipulation angegeben.



Schema III-53: Coronamsäure-Mimics

5.3.2 Aktuelle Wirkstoffe

Ein Strukturfragment einer pharmakologisch wirksamen Substanz, welches sich noch in der Entwicklung befindet, enthält eine α,α -disubstituierte α -Aminosäuren. Es handelt sich hierbei um L- α -Methylphenylglycin, das in para Position am Aromaten ein Amidiniumsalz trägt. Die Wichtigkeit solcher monomeren Aminosäure als Bausteine in Wirkstoffen der heutigen Zeit verdeutlicht die folgend beschriebene medizinische Situation, denn Herz-Kreislaufkrankheiten stellen in den Industrieländern mit über 50 % die mit Abstand häufigste Todesursache dar. 40 % davon ereignen sich im Alter zwischen 35 und 65 Jahren. Hauptursache dafür sind Gefäßerkrankungen bzw. Verschlüsse von zerebralen, koronaren, renalen oder peripheren Arterien.^[111] Mit wenigen Ausnahmen handelt es sich bei den aktiven Blutgerinnungsfaktoren um Serinproteasen. Um eine

Blutplättchenaggregation zu hemmen, bedarf es neben bekannten Medikamenten wie Aspirin[®] und Ticlopidin[®] wirksamerer Substanzen, welche selektiv in die Blutgerinnungskaskade eingreifen. Ein Beispiel auch für den erfolgreichen Entwurf von Peptimimetika ist der Fibrinogen-Rezeptorantagonist S 5740 (Abb. III-27).

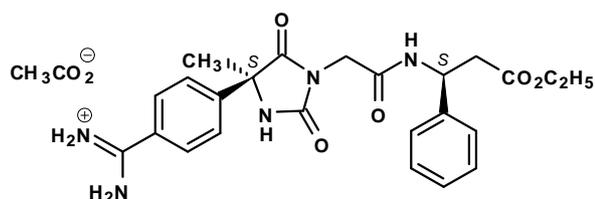


Abb. III-27: Fibrinogen-Rezeptorantagonist S 5740 von Hoechst Marion Roussel^[111]

Ein weiteres Beispiel für α,α -disubstituierte α -Aminosäuren nicht nur als interessantes Strukturelement innerhalb eines Pharmakons sondern auch als wirksame Spezies an sich stellt die Verbindung (*S*)-(+)- α M4CPG (Abb. III-28) dar, welche als selektiver Antagonist für metabotropische Glutamat Rezeptoren gilt. MA^[112] demonstrierte nach der SEEBACH-BMI-Methode die stereoselektive Synthese dieser disubstituierten Aminosäure. Sie trägt im α -Stereozentrum eine Methyl- und eine parasubstituierte Phenylgruppe und wurde aus käuflichem (*R*)-Tyrosin dargestellt. Die Substanz ist prinzipiell in Analogie mittels der hier vorgestellten Strategie über chirale spirocyclische Nitronen **13** bzw. *ent*-**13** ebenso in beiden Konfigurationen zu erhalten.

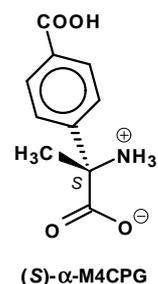
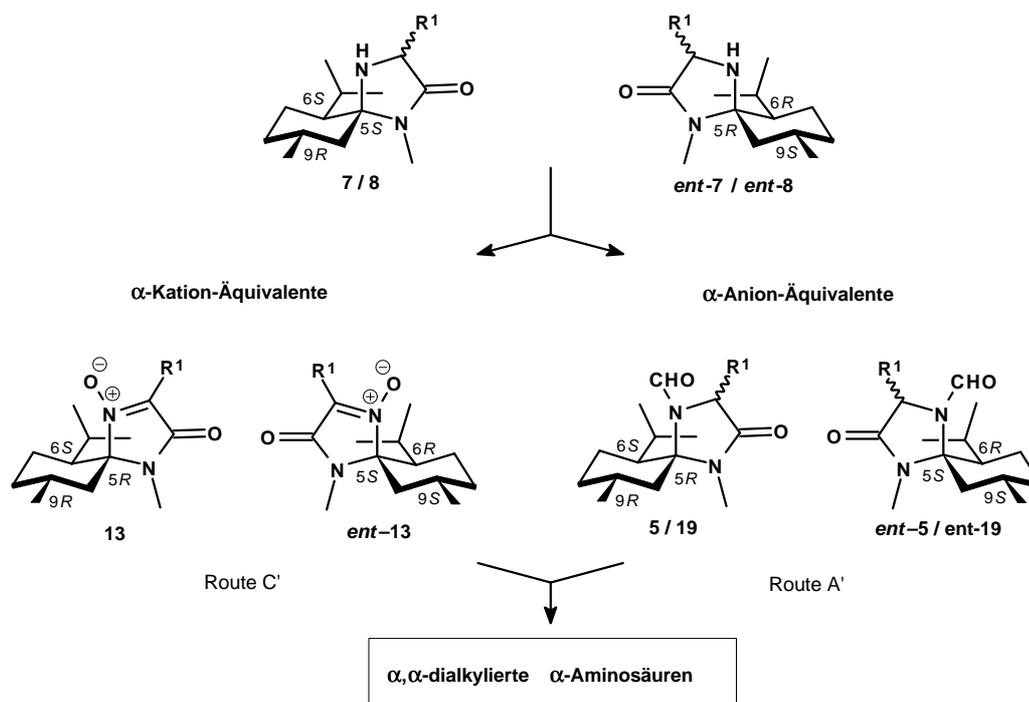


Abb. III-28

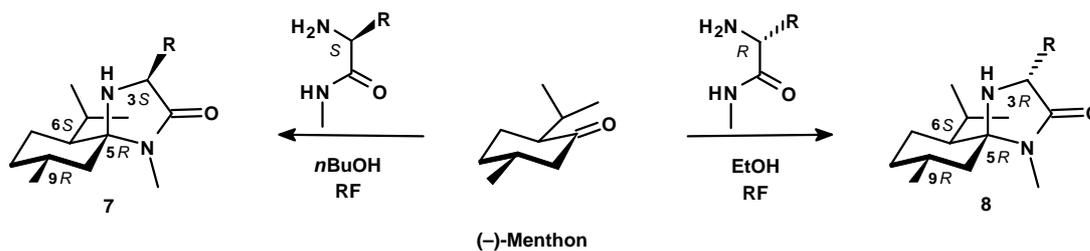
IV. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Synthese α,α -dialkylierter α -Aminosäuren anhand von 13 Beispielen auf zwei *komplementären Routen* ausgearbeitet, ausgehend von neuen chiralen α -Aminosäurebausteinen **7 / 8** und *ent-7 / ent-8*. Diese spirocyclischen *N,N*-Acetale lassen sich leicht durch Umsetzung von α -Aminosäure-*N*-methylamiden mit (+)- bzw. (-)-Menthon gewinnen und können wahlweise in α -Anion- **5 / 19** sowie *ent-5 / ent-19* (nach Formylierung der α -Aminogruppe) und α -Kation-Äquivalente **13 / ent-13** (nach Oxidation der α -Aminogruppe zum Nitron) überführt werden (Schema IV-1).



Schema IV-1

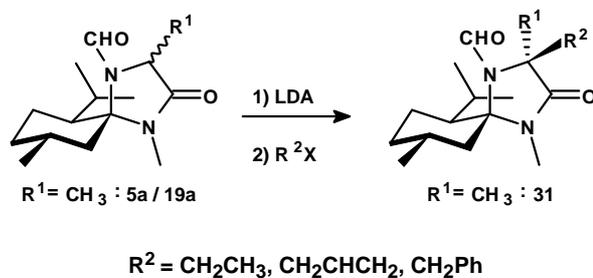
Bemerkenswert ist der Befund (Schema IV-2), daß sich die Enantiomere unterschiedlich leicht umsetzen, wobei sich das Derivat **8** mit dem *R*-Enantiomeren leichter bildet als das Produkt **7**, das erst unter Rückfluß in *n*Butanol entsteht. Wie Modellbetrachtungen erkennen lassen, dürfte dies auf sterische Gründe im Cyclisierungsschritt der Iminintermediate zurückzuführen sein (III.1.1.1). Durch Epimerisierungsversuche wird gezeigt, daß die Verbindung **7**, wie erwartet, die thermodynamisch stabilere ist.



Schema IV-2

Die Systeme **7** und **8** lassen sich jeweils als methylsubstituierte *N,N*-Acetale nach Schützung des Stickstoffs und unter Verwendung einer Base in einen identischen deprotonierten Baustein (Schema IV-1) überführen, der *in situ* mit Elektrophilen hoch diastereoselektiv in drei Beispielen zu den zweifach alkylierten Verbindungen **31** umgesetzt wurde. Somit konnten erstmals Disubstitutionen an den α -Anionäquivalenten **5a** und **19a** realisiert werden.

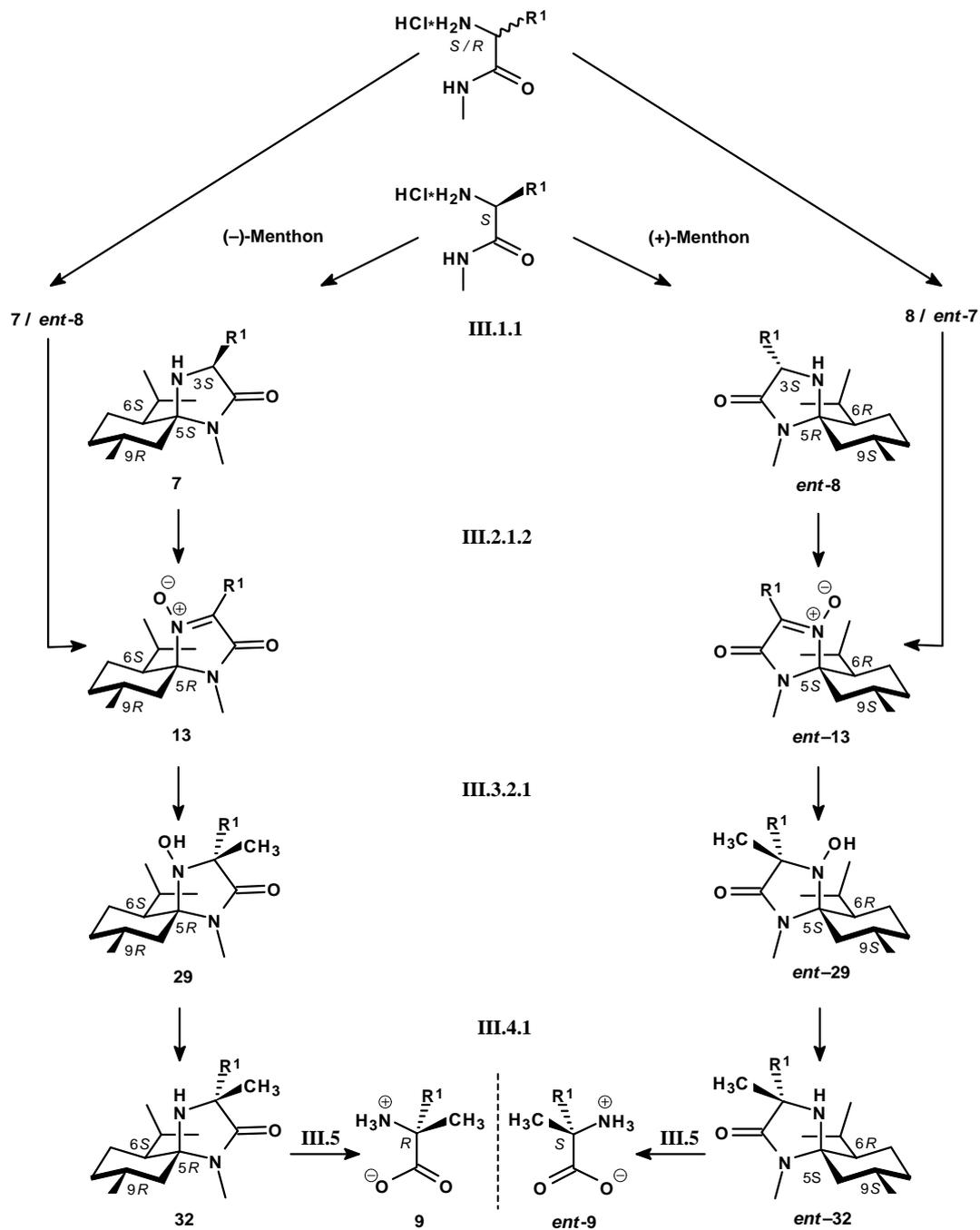
Da sowohl bei der Oxidation zum Nitron wie auch bei der *in situ* Enolatbildung das stereogene Zentrum der als Edukt verwendeten Aminosäurederivate aufgehoben wird, spielt die Konfiguration prinzipiell keine Rolle, so daß man auch das Racemat einsetzen kann.



Schema IV-3

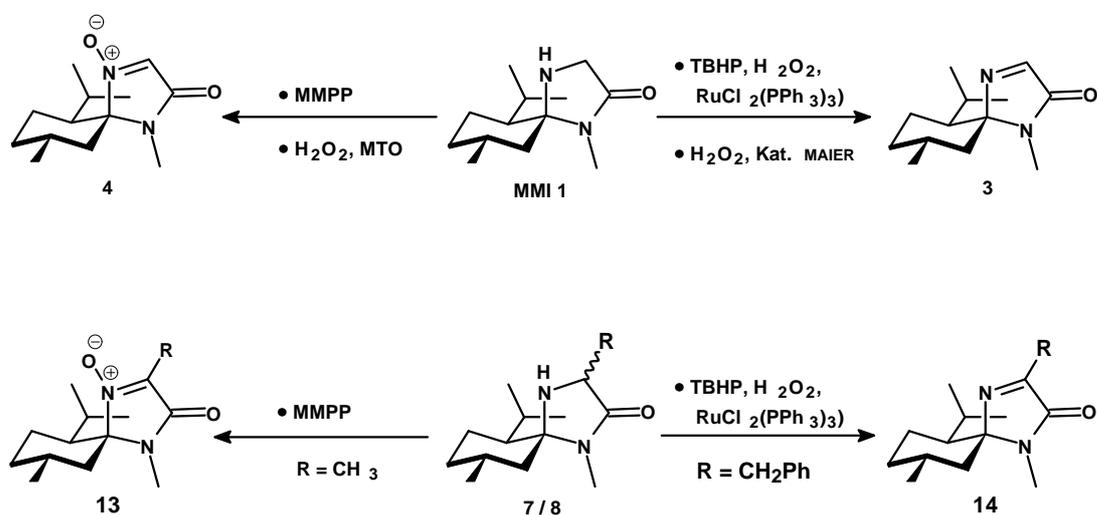
Effektive spiroasymmetrische 1,3-Induktionen konnten ebenfalls über die komplementäre α -Kationroute erreicht werden (Schema IV-4). Die dabei erhaltenen Hydroxylamine **29** und *ent*-**29** werden mittel einer katalytischen Desoxygenierung in die hydrolysierbaren Verbindungen **32** bzw. *ent*-**32** überführt, welche auch nach UV-initiiertes Formylentschützung der Verbindungen **31** zugänglich sind. Die sekundären Amine **32** bzw. *ent*-**32** werden durch saure Hydrolyse zu den 11 entsprechenden freien α,α -disubstituierten α -Aminosäuren **9** und **10** freigesetzt.

Das Schema IV-4 gibt die erarbeitete Synthesestrategie bezüglich der α -Kationäquivalente im Überblick wieder.



Schema IV-4

Zusätzlich konnte für die Generierung der α -Kationbausteine im Hinblick auf technisch durchführbare Synthesen alternative Oxidationsmethoden erarbeitet werden (Schema IV-5). Sowohl das unsubstituierte Stammsystem **1**, das aus Glycin aufgebaut ist, wie auch substituierte Bausteine **7** / **8** wurde durch die Anwendung von verschiedenen Verfahren in die korrespondierenden Nitronen **4** / **13** sowie auch in die Imine **3** / **14** überführt. Dabei zeigte sich generell eine leichtere Oxidierbarkeit des MMI **1** Acetals gegenüber den sterisch anspruchsvolleren substituierten Verbindungen **7** und **8**.



Schema IV-5: Alternative Oxidationsmethoden

V. Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben

Es wurden folgende Geräte und Materialien eingesetzt:

Zu Reaktionen unter inerten Bedingungen wurde Argon 4.6 der Firma Messer-Griesheim verwendet. Die Trocknung der verwendeten Lösungsmittel erfolgte anhand der üblichen Standardmethoden.^[114,115]

Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren gemessen (Mettler FP 61 mit 'Photoauge'; 0.2 °C / min.) und sind nicht korrigiert.

Chromatographische Verfahren;

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolie der Firma E. Merck, Darmstadt benutzt. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Löschung der Fluoreszenz des Indikators im UV-Licht (254 nm), Anfärben in einer Iodkammer oder durch Besprühen mit einer ethanolischen Ninhydrinlösung (0.2 g in 100 ml EtOH), anschließendem Erwärmen mit dem Heißluftfön und ggf. Betrachtung unter der UV-Lampe (366 nm).

Zur präparativen Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 60 (40-63 µm) der Firma E. Merck, Darmstadt eingesetzt. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug im Allgemeinen 1:100, der Säulendurchmesser, je nach Substanzmenge, 15-40 mm und die Füllhöhe 20-50 cm. Die verwendeten Elutionsmittel werden an entsprechender Stelle angegeben.

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

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

Optische Rotation:

Die Drehwerte wurden mit einem Gerät der Firma Perkin-Elmer (Polarimeter 241) gemessen. Das in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert $[\alpha]$ verwendete Symbol c

Elementaranalyse:

Die Elementaranalysen wurden mit dem Mikroelementar Analysator 240B (Perkin-Elmer) oder bei der Bayer AG mit dem Analysator CHNS 932 (Leco) ausgeführt.

Bestimmung der Enantiomerenreinheiten der freigesetzten Aminosäuren:

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheiten erfolgte nach einer Methode von SCHNEIDER und LOBELL^[109] (siehe AAV II). Die HPLC-Messungen der diastereomeren Thioharnstoffderivate wurden an einer LiChrospher 100 RP-18-Säule (5 µm, 25 cm * 4 mm I. D., Merck-Hitachi) durchgeführt.

Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die durch die Aufnahme von Spektren sowie Sonderexperimenten, die Durchführung von Analysen und für beratende Hilfestellungen zu dieser Arbeit beigetragen haben. *NMR*: Herrn Prof. Dr. R. Eujen, Herrn Dr. C. M. Weisshuhn, Frau I. Moeller; *Röntgenstrukturanalyse*: Prof. Dr. D. J. Brauer; *Massenspektrometrie*: Frau A. Kessler, Frau J. Kösters, Frau B. Pongratz; *HPLC*: den Herren Dr. M. Roggel und J. Dönecke; *MNDO-Berechnung*: Dr. G. Hirsch und für *Elementaranalysen*: Herrn R. Radon sowie den Herren Prof. Dr. G. Benz und Dr. A. Stolle der Bayer AG, Elberfeld.

Die engagierte Mitarbeit meiner beiden Forschungspraktikanten ist an entsprechender Stelle zitiert.

Stellvertretend für alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Arbeitskreises möchte ich besonders meine/r(n) Laborkolleg/in(en) Stefanie Althaus, Henny Addens, Andreas Hermann, Dirk Merkel und Dieter Stralla für die angenehme und kameradschaftliche Arbeitsatmosphäre danken, in der diese Arbeit entstanden ist.

Das Korrekturlesen der Herren Dr. M. Roggel, Dr. C. M. Weisshuhn, D. Merkel und A. Hermann war eine wertvolle Hilfe.

2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)*

2.1.1 AAV Ia: Darstellung der spirocyclischen *N,N*-Acetale, hier am Beispiel des Stammsystems MMI 1 bzw. *ent*-MMI *ent*-1

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

62.8 g Glycinmethylester-Hydrochlorid (500 mmol) werden bei Raumtemperatur in 156 mL einer käuflichen 8 M ethanolischen Methylamin-Lösung (Fluka) über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt (DC-Kontrolle, *n*BuOH / HOAc / H₂O: v / v = 1 : 0.5 : 0.5). Anschließend wird die Suspension mit 40.5 g Triethylamin (400 mmol) und 61.6 g (-)-Menthon (400 mmol) versetzt, mit 160 mL Ethanol_{abs} verdünnt und unter Verwendung eines Soxhlet-Aufsatzes, der mit 100 g Molsieb 3 Å (Kapazität: 14 %) gefüllt ist, unter Schutzgas (Argon) 18 h (nach Möglichkeit nicht länger, DC-Kontrolle) unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Zweiphasensystem Wasser / Diethylether (alternativ können auch MTB-Ether und EE verwendet werden) aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen der gelben Lösung kann der Rückstand aus Cyclohexan / Diethylether: v / v = 8 : 2 umkristallisiert werden. Bei der Destillation der Mutterlauge im Vakuum kann der Anteil von **1** durch Cyclisierung des Kettentautomeren **1'** gesteigert werden. Als erste Fraktion geht zunächst nichtumgesetztes Menthon über (70 °C / 1 mbar), gefolgt von einem Gemisch aus **1** und **1'** (140 ... 150 °C, 1 mbar). Nach Versetzen der Produktfraktion mit Cyclohexan kann weiteres **1** als kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten werden. Die Ausbeute (aus mehreren Versuchen) beträgt ca. 70 %.

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

analog dem Isomeren **1**

* Analytische Daten, sofern nicht anders angegeben: [35, 36]

2.1.2 AAV 1b: Darstellung der spirocyclischen *N,N*-Acetale 7 und 8 unter drastischeren Bedingungen

Zu ca. 10 g des Aminosäuremethylester-Hydrochlorids (x mmol) werden bei Raumtemperatur in 40 mL einer käuflichen 8 M ethanolischen Methylamin-Lösung (Fluka) gegeben und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt (DC-Kontrolle). Bei Bedarf wird die Reaktionszeit verlängert und eventuell im Wasserbad auf ca. 50 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wird nach quantitativer Umsetzung im Vakuum vollständig entfernt. Anschließend wird die suspensionsartige Masse mit (0.9x mmol) Triethylamin, (0.9x mmol) (-)-Menthon, ca. 75 mL *n*Butanol versetzt, und unter Verwendung eines Wasserabscheiders in einer Inertgasatmosphäre (Argon) 18 h (nach Möglichkeit nicht länger, DC-Kontrolle) unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel im guten Vakuum entfernt und der Rückstand im Zweiphasensystem Wasser / Diethylether aufgenommen. Die Verwendung von alternativen Lösungsmitteln und die Aufarbeitung sind analog der AAV 1a.

2.2 Oxidation der sekundären Amine 1, 7 und 8

2.2.1 AAV 2a: Oxidation zu den Nitronen 4 und 13

A) ausgehend von den sekundären Aminen:

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

22.4 g MMI 1 (100 mmol) in 600 mL CH₂Cl₂ werden im Eisbad innerhalb von drei Stunden mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente, ~ 70 g) wasserhaltiger *m*CPBA (Aldrich) umgesetzt. Die weiße Suspension wird insgesamt 5 h bei 0 °C gerührt (GC-Kontrolle). Sollte sich nach 1 h nur eine geringe Umsetzung zeigen, so erwärmt man auf RT oder erhöht gegebenenfalls auf RF-Temperatur. Nach vollständigem Umsatz wird zur Reduktion überschüssiger Persäure eine 10 %ige Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und die Phasen 1 h durch heftiges Rühren gut durchmischt. Danach werden 200 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzugefügt. Nach Beendigung der CO₂-Entwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das

Rohprodukt liegt bereits in sehr reiner Form bei einer Ausbeute von 95 % vor und kann aus Diethylether umkristallisiert werden.

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

analog des Isomeren **4**

B) ausgehend von den Hydroxylaminen **6, 15** und **21**

Abweichend von **A** wird zur Oxidation der **Hydroxylamine** formal nur 1 Äquivalent des Oxidationsmittels benötigt. Analog der obigen Vorschrift wird unter dem Einsatz von 1.5 Äquivalenten wasserhaltiger *mCPBA* (Aldrich) als Oxidanz verfahren. Die Aufarbeitung verläuft ebenfalls analog.

2.2.2 AAV 2b: Oxidation sekundären Amine 1, 7 und 8 zu den Hydroxylaminen 6, 15 und 21

Die Oxidation der *N,N*-Acetale zu den entsprechenden Nitronen nach obigem Protokoll *AAV 2a* verläuft über die Zwischenstufe, der Hydroxylamine, wie es in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Die allgemeine Arbeitsvorschrift *AAV 2b* unterscheidet sich somit ausschließlich in der verwendeten Menge an Oxidationsmittel von nur 1 Äquivalent.

2.2.3 AAV 2c: Oxidation der sekundären Amine 1, 7 und 8 mittels Magnesium-monoperoxyphthalsäure, MMPP

0.5 g **MMI 1** (2.2 mmol) werden in einer Mischung aus 25 mL EtOH (techn.) und 5 mL H₂O (v / v = 5 : 1) vorgelegt und unter Rühren portionsweise (kontinuierliche Zugabe bei größerer Menge unter Verwendung einer Feststoffschnecke) mit 1.51 g (2.6 mmol) Magnesium-monoperoxy-phthalsäure Hexahydrat (85 %ig) bei einer Temperatur von 35 ... 45 °C langsam versetzt. Die Suspension rührt *maximal bei 45 °C* über Nacht! Bei einer Temperatur von 50 °C tritt Zersetzung der Persäure ein. Iod-Stärke-Papier zeigt die An- oder Abwesenheit von verfügbarem Sauerstoff an. Nach vollständiger Reaktion wird überschüssiges Oxidationsmittel mittels ges. Na₂SO₃-

Lösung reduziert und bis zur Trockene im Vakuum eingedampft. Anschließend wird der Rückstand in Diethylether / 5 %iger NaOH aufgenommen, sollten sich die Phasen nicht trennen, so ist durch Zugabe von 1 N HCl der pH-Wert so einzustellen, daß sich das amphotere Mg-Salz ausschließlich in der wäßrigen Phase sammelt. Die Phasen werden getrennt und noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird jeweils einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird zu 90% isoliert und zeigt bereits eine hohe Reinheit (GC-%: 98.7). Es kann aus Diethylether umkristallisiert werden.

2.2.4 AAV 2d: Oxidation des MMI 1 mittels Wasserstoffperoxid und einer katalytischen Menge an Methyltrioxyrhenium, MTO

0.2 g **MMI 1** (0.9 mmol) werden in 20 mL EtOH (techn.) vorgelegt und unter Rühren mit 0.35 g $\hat{=}$ 0.31 mL 35 % aq H₂O₂ (3.6 mmol) und 9 mg (0.036 mmol $\hat{=}$ 4 mol %) Methyltrioxyrhenium (MTO) bei RT versetzt. Es wird bei RT 20 h gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird ges. Na₂SO₃-Lösung zur Reduktion von überschüssigem Oxidationsmittel (Iod-Stärke-Papier zeigt die Vollständigkeit an) zugesetzt. Durch Eluierung über eine Kieselgel-Flash-Säule wird das MTO absorbtiv entfernt, und wäscht zweimal mit jeweils 15 mL EtOH nach. Das Eluat wird im Vakuum bis zur Trockene eingedampft und in Diethylether / H₂O aufgenommen. Die wäßrige Phase wird noch zweimal mit 15 mL Diethylether extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Das Nitron **4** wird zu 0.195 g (92%) roh erhalten, und es ergibt sich eine TON = ~ 23.

2.3.1 AAV 3a: Darstellung der Imine **14** und *ent-14*, hier am Beispiel des MMI-Imins **3**

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

7.35 g **MMI 1** (35 mmol) werden in 300 mL Aceton_{abs} gelöst und in einer Argonatmosphäre mit 9.6 g PDC* (25 mmol) versetzt. Falls nach 2 d Rühren bei Raumtemperatur noch Edukt vorhanden ist (GC-Kontrolle) wird entsprechend weiteres

* PDC: Darstellung nach Tietze / Eicher, Gerog Thieme Verlag, 1981, S. 86.

Oxidationsmittel hinzugegeben. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, kocht den Rückstand in Diethylether auf und filtriert die noch heiße Lösung. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann das Rohprodukt direkt in weiteren Umsetzungen eingesetzt oder vorher aus Pentan umkristallisiert werden. (Schmp.: = 73 °C, Ausbeute: 72 %)

(5*S*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-1,4 diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on,
ent-MMI-Imin ***ent*-3**

analog des Isomeren **3**

2.3.2 AAV 3b: Oxidation der sekundären Amine **1**, **7** und **8** zu den Iminen **14** mittels TBHP nach MURAHASHI

Unter inerten Bedingungen werden 1.0 g (4.46 mmol) **MMI 1** und 108 mg (0.13 mmol, 2 mol %) Tris-(triphenylphosphin)-ruthenium(II)-chlorid RuCl₂(PPh₃)₃ (Aldrich 22,366-2) und ~ 1 g kugelförmiges 4 Å Molsieb in 20 mL Benzol_{abs} vorgelegt. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung aus 1.9 mL (10.38 mmol) einer käuflichen ~ 5.5 M TBHP-Lsg. in Dekan (Fluka 19997) verdünnt mit 5 mL Benzol_{abs} innerhalb von 2 h zugetropft. Die homogene Katalysator-Reaktions-Mischung rührt noch 1 h bei RT (DC-Kontrolle). Anschließend wird überschüssiges Oxidationsmittel durch Zugabe einer ges. Na₂SO₃-Lsg. reduziert. Es wird über eine kurze Chromatographiesäule gefüllt mit neutralem Al₂O₃ eluiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält nach der Lösungsmittelentfernung im Vakuum ein farbloses kristallines vom Katalysator befreites Produkt (Ausbeute: 95 %, mit einer GC-Reinheit von 98.2 %).

Variante: Das Lösungsmittel Benzol_{abs} konnte erfolgreich gegen Toluol_{abs} ausgetauscht werden.

2.3.3 AAV 3c: Darstellung der sekundären Amine **1**, **7** und **8** zu den Iminen **14** mittels TBHP unter Einsatz eines Katalysators nach MAIER

Bei normaler Atmosphäre werden 1.0 g (446 mmol) **MMI 1**, ~ 45 mg Katalysator **A** (DEG-DA-008-02 (AMM-Ti₃^{Me}Si₄₀Si)) oder **B** (DEG-DA-072-31 (AMM-V₃^{Me}Si₅₀Si))

in 40 mL techn. Ethanol bei RT vorgelegt. Anschließend werden 1.2 mL 30 %ige wäßr. H₂O₂-Lsg. zugegeben und die Reaktionssuspension langsam kontrolliert auf 80 °C aufgeheizt und 6 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach vollständiger Reaktion wird überschüssiges Oxidationsmittel durch Zugabe einer ges. Na₂SO₃-Lsg. reduziert (Kontrolle mittels Iod-Stärke-Papier) und das Lösungsmittel vollständig bis zur Trockene im Vakuum entfernt. Es wird in einem Zweiphasensystem H₂O / Et₂O aufgenommen, noch zweimal mit Ether extrahiert, die vereinigte organische Phase einmal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Mg₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingengt. Man erhält ein farbloses kristallines Rohprodukt (Ausbeute: 91 %, mit einer GC-Reinheit von 96 %).

2.4 AAV 4: Oxidation des Imins 3 zu dem Nitron 4

0.9 mmol **3** und 2.25 mmol Kaliumpermanganat werden in ein zweiphasiges Lösungsmittelsystem aus 10 mL CH₂Cl₂ und 10 mL dest. H₂O (pH-Wert = 6.5) eingetragen und mit 27 mg (0.09 mmol $\hat{=}$ 10 mol%) von Tetraethylammonium-toluol-4-sulfonat als Phasentransferkatalysator (PTC) bei RT versetzt. Die zunächst erhaltene Emulsion läßt keine Phasen mehr erkennen und rührt intensiv 24 h bei RT.

Die Reaktion wird bei nahezu neutralen Bedingungen durchgeführt, da die *N,N*-Acetale **3** und **4** säurelabil sind. Falls kein säurelabiles Molekül zur Umsetzung eingesetzt wird, ist ein pH-Wert von 4 mittels verdünnter HCl einzustellen. Die Reaktion kann je nach Bedarf auch bei erhöhter Temperatur z.B. unter Rückflußbedingungen durchgeführt werden. Der Verlauf der Reaktion kann wegen der kaum differierenden *R_f*-Werte von Edukt und Produkt nicht mittels DC kontrolliert werden, hier muß eine Probe aufgearbeitet und gaschromatographisch analysiert werden.

Nach vollständiger Umsetzung wird die Reaktionsmischung mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung versetzt, bis Iod-Stärke-Papier keine positive Oxidationsmittel-Aktivität mehr anzeigt. Der Braunstein wird über Kieselgur abgesaugt und mehrmals abwechselnd in heißem CH₂Cl₂ und H₂O extrahiert. Die vereinigten Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten Methylenechlorid-Phasen werden mit 2 %iger HOAc-Lsg. versetzt, um den Phasentransferkatalysator in die wäßrige Phase zu überführen. Es wird mit ges. NaHCO₃-Lösung gegengeschüttelt und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zu 85 % isolierte Rohprodukt liegt bereits in sehr reiner Form vor (GC = 90 %) und kann aus Diethylether umkristallisiert werden.

2.5 AAV 5: Formylschützung des MMI 1 bzw. des *ent*-MMI *ent*-1

(5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on, Formyl-MMI 2

4.5 g MMI 1 (20 mmol) werden in 120 mL Diethylether_{abs} gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Argonatmosphäre mit 2.11 g Ameisensäureessigsäureanhydrid (24 mmol) versetzt und 24 h gerührt (GC-Kontrolle). Durch Zugabe von Essigester werden die bereits ausgefallenen Produktkristalle wieder in Lösung gebracht. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das im Vakuum getrocknete Produkt (Schmp. = 130.7 °C) kann direkt in der Alkylierungsreaktion (AAV 7a und b) eingesetzt werden. Ausbeute: 4.73 g (93 %).

2.6 Alkylierung der Formyl-MMI-Systeme 5 und 19

2.6.1 AAV 6a: Reaktivere Alkylhalogenide

Aus 1.79 mL *n*Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 2.9 mmol) und 0.39 mL Diisopropylamin in 10 mL THF_{abs} wird bei –15 °C unter Argon innerhalb von 20 min eine LDA-Lösung hergestellt. Danach werden bei –55 °C 500 mg des Formyl-MMI 2 (1.96 mmol) oder entsprechender molarer Menge **5** oder **19**, gelöst in 75 mL THF_{abs}, zugetropft und die entstandene gelborange, trübe Enolatlösung insgesamt 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden bei –78 °C auf einmal 3 Äquivalente des Halogenids zugegeben, wobei sich die trübe Lösung schlagartig aufklart. Man läßt auf –20 °C auftauen und quencht durch Zugabe von 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Nach Zusatz von halbgesättigter NaCl-Lösung und Diethylether können die Phasen getrennt werden. Man extrahiert noch zweimal mit Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Eindampfen kann das Rohprodukt aus Cyclohexan unter Zusatz von Diethylether umkristallisiert werden.

2.6.2 AAV 6b: Unreaktivere Alkylhalogenide

Durch Zugabe von 3.89 mL (6.24 mmol) einer 1.6 M Butyllithium-Lösung in Hexan zu 0.874 mL Diisopropylamin (6.20 mmol) in 7 mL THF_{abs} unter Argon wird bei –15 °C innerhalb von 20 Minuten eine LDA-Lösung hergestellt. Nach Kühlen auf –55 °C wird eine Lösung von 1.51 g **2** (5.9 mmol) oder entsprechender molarer Menge **5** oder **19** in 10 mL THF_{abs} zugetropft. Die gelborange trübe Enolatlösung wird insgesamt 45 min bei –55 °C gerührt, bevor man auf –78 °C herunterkühlt, setzt 1 mL DMPU zu um in einer Portion das Alkylierungsreagenz (3 Äquivalente) zuzugeben. Man läßt auf Raumtemperatur auftauen (DC-Kontrolle). Durch Zugabe von 5 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung wird der Ansatz gequencht und zur Phasentrennung mit halbgesättigter NaCl-Lösung und Diethylether versetzt. Man extrahiert noch zweimal mit Diethylether und wäscht die vereinigte organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Eindampfen kann das Rohprodukt aus Cyclohexan eventuell unter Zusatz von Diethylether umkristallisiert werden.

2.7.1 AAV 7a: Grignard-Reaktion an das Ketonitron **4**

20 mmol des Nitrons **4** oder *ent*-**4** werden in 400 mL THF_{abs} gelöst und unter Argon auf –70 °C gekühlt. Unter gutem Rühren werden 3 Äquivalente einer 1 M Grignard-Lösung langsam zugetropft und die entstandene Suspension bei –50 °C nachgerührt (DC-Kontrolle). Nach Erwärmung auf –20 °C wird die Mischung zügig mit 200 mL einer eiskalten halbgesättigten NH₄Cl-Lösung versetzt, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. Nach Trennung der Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie oder Umkristallisation diastereomerenrein gewonnen.

2.7.2 AAV 7b: Grignard-Reaktion an die substituierten Ketonitrone **13** zu den α,α -dialkylierten Hydroxylaminen **29**

2 mmol des Ketonitrone **13** werden in 40 mL Toluol_{abs} gelöst und unter Schutzgasatmosphäre im Eis- / Kochsalzbad gekühlt. Danach werden 3 Äquivalente einer 1 M Grignard-Lösung langsam eingetropft. Sollte sich eine gelartige Masse am Boden des Reaktionskolbens absetzen, so ist die Zugabe des Reagenzes zu unterbrechen und die Kühlung für kurze Zeit zu entfernen. Nach dem vollständigen Zutropfen wird das Eisbad entfernt, man rührt noch 3 h bei RT nach und quencht bei 0 °C durch Zusatz von eiskaltem H₂O und gesättigter NH₄Cl-Lösung. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum kann das Produkt aus Diethylether / Cyclohexan kristallisiert oder durch Säulenchromatographie an Kieselgel erhalten werden.

2.8 AAV 8: Reduktion der Hydroxylamine **6** und **29** zu den sekundären Aminen **7** und **32**

1 mmol des kristallinen oder auch pastenartigen Hydroxylamins **6** und **29** werden vollständig in Ethanol gelöst und anschließend das gleiche Volumen an 2 N HCl zugegeben (das Lösungsmittelvolumen soll im allgemeinen gerig gehalten werden). Nun werden 100 ... 150 mg Katalysator (DEGUSSA, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) zugegeben und bei 1 atm H₂ hydriert. Anfänglich liegt eine milchige Suspension vor, die sich während des Reaktionsverlaufes über 3 ... 4 Tage aufklart. Nach Abbruch der Reaktion wird der flockige Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung bis zur Trockene einrotiert. Der erhaltene Feststoff wird in dest. H₂O und zunächst wenig Essigester aufgenommen, und mit NaHCO₃ basisch gestellt, so daß nun das Amin in der organischen Phase zu finden ist. Es wird mehrere Male mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockene am Wasserstrahlvakuum eingengt. Das Produkt liegt i. d. R. bereits sehr sauber vor. Durch Aufnahme in Essigester können Produktproben gas- und dünn-schichtchromatographisch untersucht werden.

2.9 AAV 9: Totalhydrolyse der sekundären Amine **32** zu den freien α,α -disubstituierten α -Aminosäuren **9** und **10**

1 mmol des sekundären Amins **32** wird in je 25 mL 6 N HCl und Toluol ($v/v = 1 : 1$) gegeben und 15 h ... 24 h im Ölbad auf 95 °C am Rückflußkühler unter Argondruck aus einem Ballon erhitzt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und das abgespaltene Auxiliar, Menthon, fraktioniert destillativ zurückgewonnen. Die wäßrige Phase wird differenziert je nach „nicht-sperrigen“ und „sperrigen“ Resten der Aminosäure weiter behandelt.

a) Hydrolyse für „nicht-sperrige“ Reste der Aminosäuren:

Die wäßrige Phase wird im Vakuum bis zur Trockene eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit ca. 50 mL konzentrierter Salzsäure (12 N HCl) versetzt und im nach dem Aufheizen auf 90 °C Badtemperatur verschlossenen Rundkolben 24 h ... 48 h bis auf 105 °C erhitzt. (Die direkte Zugabe des Ionenaustauschers in die Reaktionsmischung hat sich als nicht vorteilhaft erwiesen, da geringe Spuren von Ionenaustauscherharz bei einer anschließenden Reinheitsüberprüfung per HPLC-Messung störende Absorptionen verursachen kann). Nun wird nochmals bis zur Trockene im Vakuum eingedampft und die kalte wäßrige Reaktionslösung über DOWEX 50 W x 8, einem stark sauren Kationenaustauscher (20 ... 50 mesh), in einer Glassäule aufgegeben und sukzessive mit dest. Ethanol (50 mL) und tridest. H₂O, bis zur Neutralität gespült. Es wird nun solange mit 10 %iger und zwischendurch mit 100 mL konzentrierter NH₃-Lösung gespült, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-Reaktion ergeben. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung im Vakuum wird der feste Rückstand noch zweimal in wenig H₂O gelöst, einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhitzt das weiße Pulver zweimal in Aceton_{abs} zum Sieden und dekantiert nach dem Abkühlen. Es wird wieder im Hochvakuum getrocknet, in möglichst wenig tridestilliertem H₂O aufgenommen durch einen Einwegmikrofilter geführt und lyophilisiert. Die so im Rückstand erhaltene Aminosäure wird nach der Methode von SCHNEIDER und LOBELL^[109] auf Enantiomerenreinheit geprüft.

b) Hydrolyse für „sperrige“ Reste der Aminosäuren mittels Derivatisierung nach HEIMGARTNER und OBRECHT:^[100b, 108]

Sie salzsaure wäßrige Phase wird langsam mit 2 N KOH basisch gestellt und 5 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft sowie im Hochvakuum getrocknet.

Das erhaltene hydrochloridfreie Aminosäure-*N*-methyamid wird über das entsprechende Benzoyldiamid der Literaturvorschrift folgend zur Aminosäure freigesetzt.

2.10 AAV 10: Bestimmung der Enantiomerenreinheit der α -Aminosäuren ^[109]

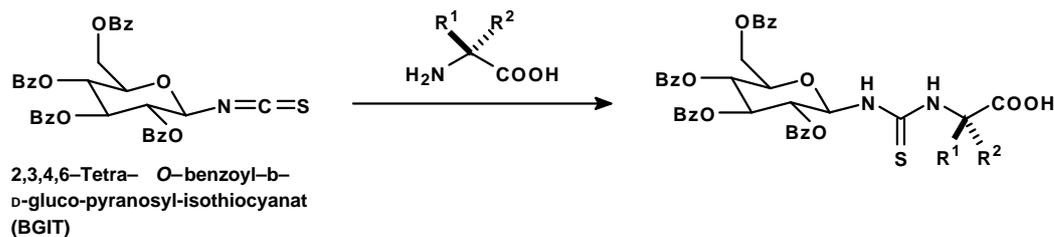


Abb. V-2: Derivatisierung einer α,α -disubstituierten α -Aminosäure mit **BGIT**

5 mg der Aminosäure aus AAV 5 werden in 10 mL 50 %igem wässrigem Acetonitril, das 0.055 mL Triethylamin enthält, gelöst. Zu 50 μ L dieser Stammlösung werden 50 μ L einer 0.66 %igen BGIT-Lösung in Acetonitril zugegeben und 30 min geschüttelt. Zur Zerstörung von überschüssigem BGIT werden 10 μ L einer 0.26 %igen Ethanolamin-Lösung in Acetonitril zugegeben und weitere 10 min geschüttelt. Diese Mischung wird mit Acetonitril auf 1 mL aufgefüllt und 10 μ L auf die HPLC-Säule aufgegeben.

3.1 Verbindungen aus Kapitel III.1.1

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (7a)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

Analoge Darstellung und Charakterisierung wie Verbindung **4a**.^[43]

Ausbeute: 46 % (64 %)*

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Isobutyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (7b)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

C₁₇H₃₂N₂O, M_m = 280.45 g/mol

Ausbeute: 62 % (78 %)*

R_f = 0.24 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -5 (c = 1.3 in CHCl₃)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3350 br (NH), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1400, 1365 (CH(CH₃)₂), 1450, 1420, 1365 cm⁻¹.

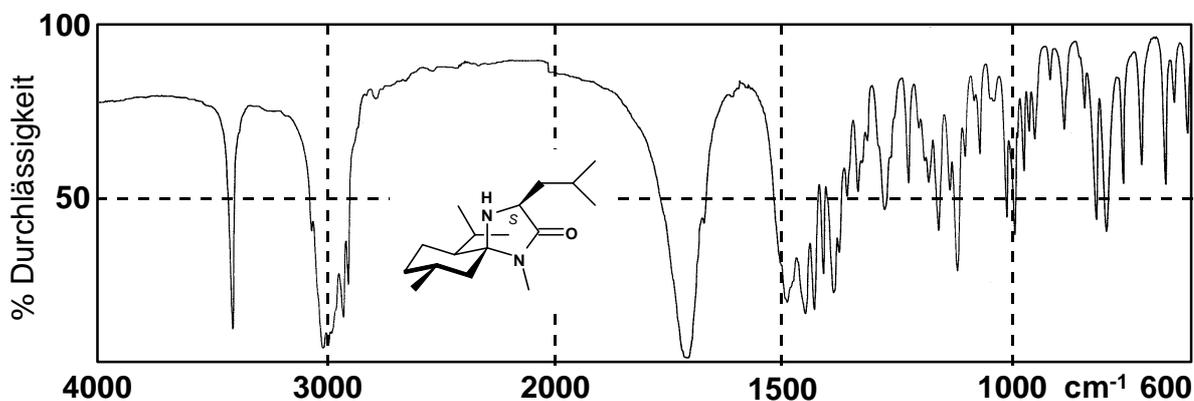


Abb. V-1: IR-Spektrum von (7b)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): **d** = 3.42 (dd, ²J (H,H) = 10.0 Hz, ³J (H,H) = 3.0 Hz, 1 H; CH₃-3), 2.73 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.87 - 1.66 (m, 4 H; CH-17, CH_B-16, CH_e-8, CH-9), 1.63 - 1.42 (m, 4 H; CH-12, CH_e-7, CH_e-10, CH_a-7), 1.38 - 1.19 (m, 3 H; CH_a-10, CH-6, CH_A-16), 0.97, 0.93 (2 d, ³J (H,H) = 6.2 = 5.1 Hz, 6 H; CH₃-18+19), 0.93, 0.88 (2 d,

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

$^3J(\text{H,H}) = 7.4 \text{ Hz} = 4.3 \text{ Hz}$, 6 H; $\text{CH}_3\text{-13/14}$), 0.86 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-11}$), 0.93 - 0.85 (m, 1 H; $\text{CH}_a\text{-8}$).

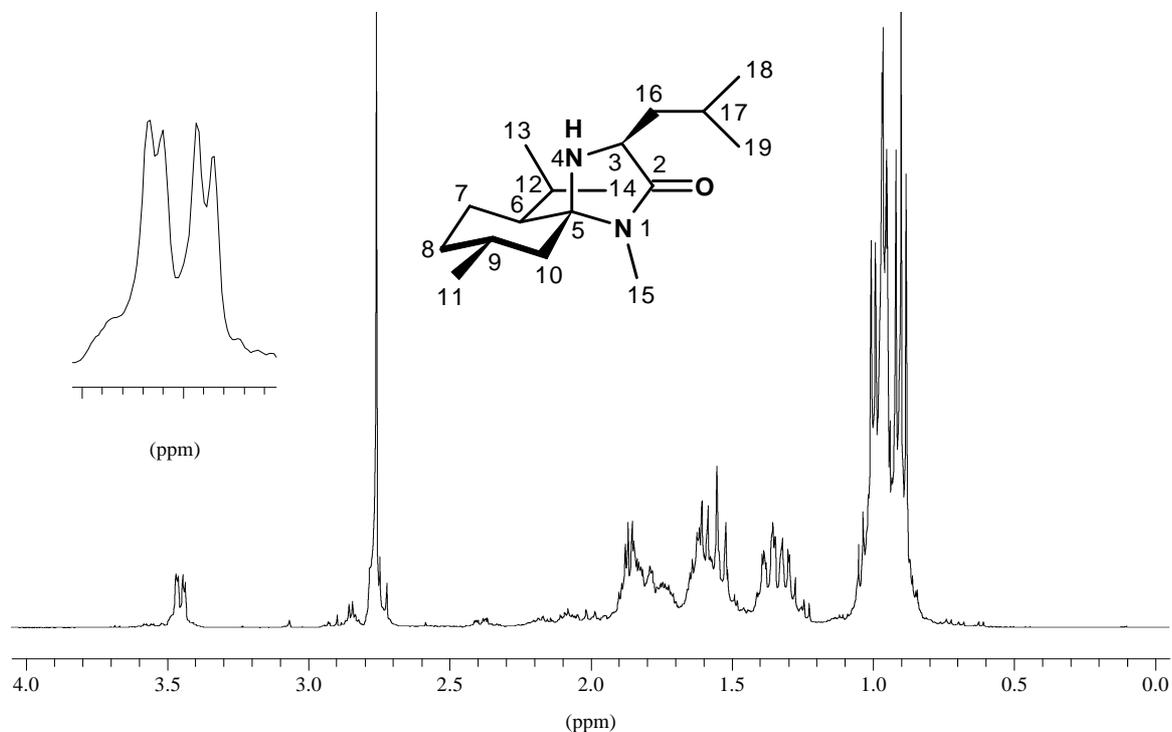


Abb. V-2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **(7b)**

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 175.55$ (s, C-2), 80.89 (s, C-5), 57.33 (d, C-3), 48.61 (t, C-10), 46.88 (d, C-6), 43.61 (d, C-16), 34.85 (t, C-8), 29.03 (d, C-9), 25.52 (t, C-17), 25.34 (q, C-15), 24.80 (d, C-12), 24.00 (q, C-11), 23.45 (q, C-18/19), 22.40 (t, C-7), 22.19 (q, C-13/14), 21.67 (q, C-18/19), 18.26 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 281 (4) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (20) [M^+], 195 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 168 (15) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 82 (19) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 41 (10) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 280.45 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N	10.0	%
gefunden:	C	72.8	%	H	11.2	%	N	9.0	%

(3S,5R,6S,9R,16S)-3-sButyl(16)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7c)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

$C_{17}H_{32}N_2O$, $M_m = 280.45$ g/mol

Ausbeute: 54 % (61 %)*

$R_f = 0.72$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3370$ (NH), 2940, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1635 (C=O, Lactam), 1400, 1360 ($CH(CH_3)_2$) 1450, 1420 cm^{-1} .

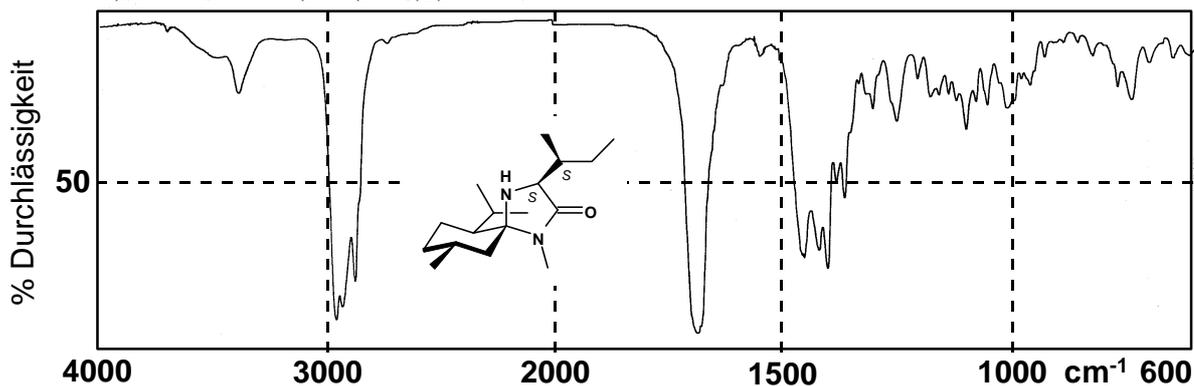


Abb. V-3: IR-Spektrum von (7c)

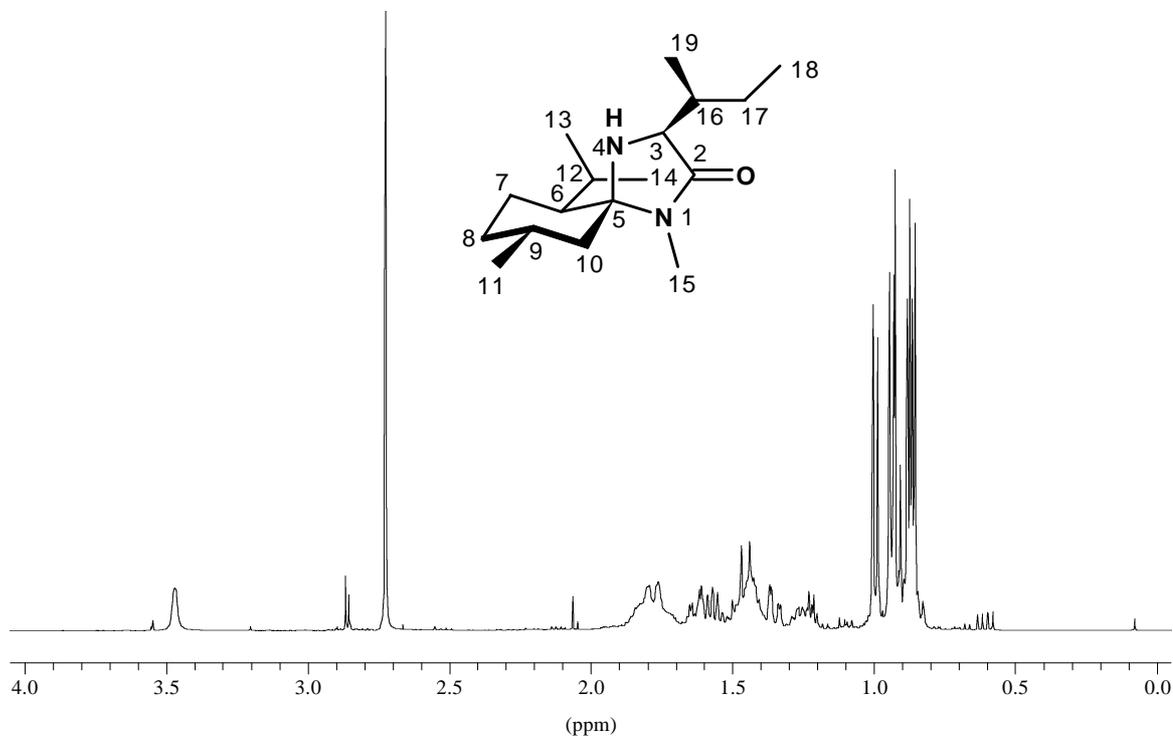


Abb. V-4: 1H -NMR-Spektrum von (7c)

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): **d** = 3.45 (d, ³*J* (H,H) = 3.6 Hz, 1 H; CH-3), 2.72 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.89 - 1.79 (m, 2 H; CH_e-8, CH-16), 1.76 (m_c, 1 H; CH-9), 1.62 (dd, ²*J* (H,H) = 13.0 Hz, ³*J* (H,H) = 3.3 Hz, 1 H; CH_e-7), 1.55 (m_c, 1 H; CH-12), 1.46 (m_c, 1 H; CH_e-10), 1.37 (m_c, 1 H; CH-6), 1.34 (m_c, 1 H; CH_a-10), 1.28 - 1.19 (m, 2 H; CH₂-17), 0.99 (d, ³*J* (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-19), 0.94 (d, ³*J* (H,H) = 6.3 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.93 (d, ³*J* (H,H) = 7.8 Hz, 3 H; CH₃-18), 0.87 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.86 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.89 - 0.84 (m, 1 H; CH_a-8).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): **d** = 173.97 (s, C-2), 80.15 (s, C-5), 63.60 (d, C-3), 47.51 (t, C-10), 46.90 (d, C-6), 34.61 (t, C-8), 28.81 (d, C-9), 24.97 (q, C-15), 24.41 (t, C-17), 22.23 (q, C-13/14), 22.14 (t, C-7), 18.20 (q, C-13/14), 15.72 (q, C-19), 11.81 (q, C-18).

MS (70 eV): *m/z* (%): 281 (4) [*M*⁺/¹³C], 280 (17) [*M*⁺], 265 (11) [*M*⁺ - CH₃], 195 (100) [*M*⁺ - C₆H₁₃], 168 (25) [CH₂-#], 139 (20) [C₁₀H₂₁⁺], 111 (18) [C₁₂H₂₅⁺], 82 (56) [C₆H₁₀⁺], 69 (20) [N(CO)CHN⁺], 55 (37) [C₄H₇⁺], 41 (53) [C₃H₅⁺].

EA: C₁₇H₃₂N₂O

*M*_m = 280.45 g/mol

berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N	10.0	%
gefunden:	C	72.8	%	H	11.4	%	N	10.3	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-*n*propyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (7e)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

C₁₆H₃₀N₂O, *M*_m = 266.42 g/mol

Ausbeute: 42 % (54 %)*

*R*_f = 0.69 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -1 (*c* = 1.0 in CHCl₃)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3360 br (NH), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1400, 1365 (CH(CH₃)₂), 1455, 1420, 1365 cm⁻¹.

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

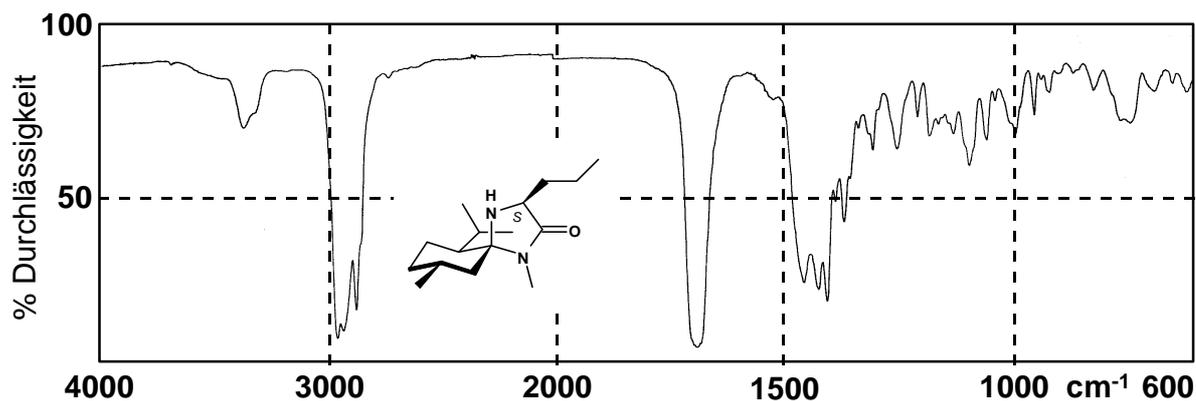
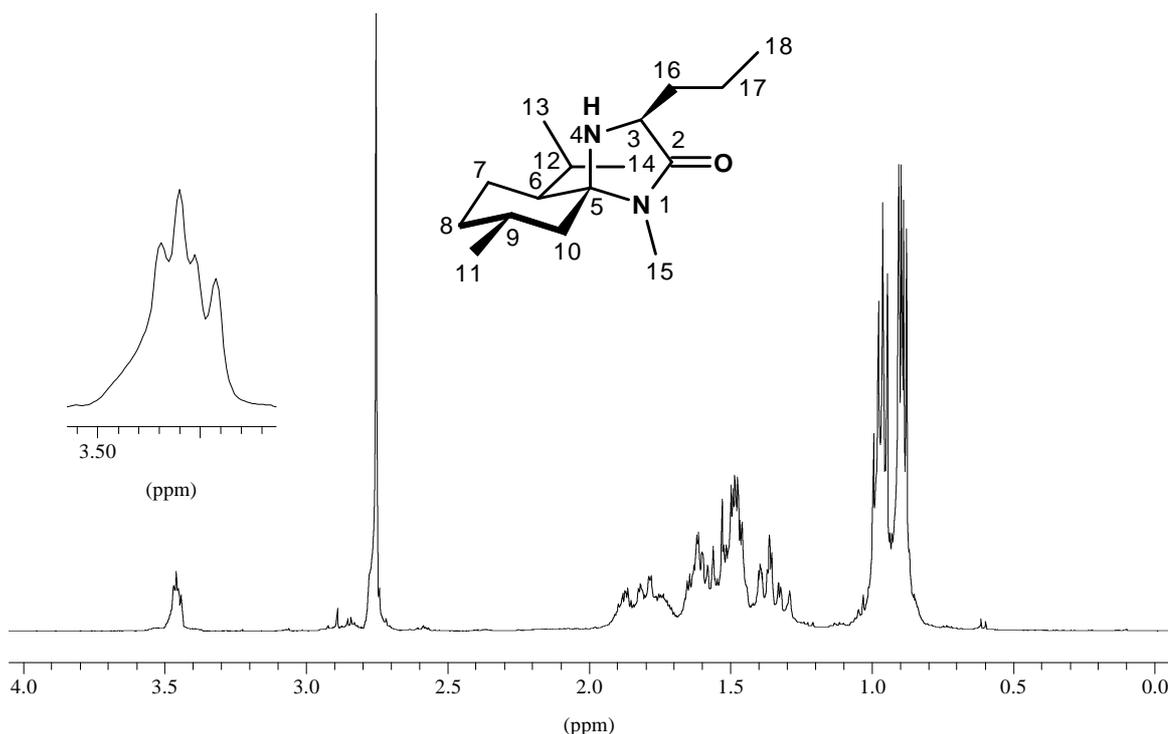


Abb. V-5: IR-Spektrum von (7e)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 3.43$ (dd, $^3J(\text{H,H}) = 6.9 \text{ Hz} = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H; CH-3), 2.73 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.87 - 1.68 (m, 2 H; CH_e -8, CH_B -16), 1.74 (m_c, 1 H; CH-9), 1.64 - 1.41 (m, 7 H; CH_A -16, CH-6, CH-12, CH_e -7, CH_e -10, CH_2 -17), 1.38 - 1.29 (m, 2 H; CH_a -7, CH_a -10), 0.99 - 0.90 (m, 1H; CH_a -8), 0.95 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -13/14), 0.93 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -11), 0.87 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -13/14).

Abb. V-6: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (7e)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 175.02$ (s, C-2), 80.79 (s, C-5), 58.76 (d, C-3), 48.38 (t, C-10), 46.95 (d, C-6), 36.07 (t, C-16), 34.83 (t, C-8), 29.04 (d, C-9), 25.29 (q, C-15), 24.80 (d, C-12), 24.00 (q, C-11), 22.40 (q, C-13/14), 22.25 (t, C-17), 19.22 (t, C-7), 18.31 (q, C-13/14), 13.94 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 267 (5) [$M^+ / ^{13}C$], 266 (24) [M^+], 251 (14) [$M^+ - CH_3$], 182 (15) [$M^+ - C_6H_{12}$], 181 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 154 (18) [$CH_2\text{-#}$], 82 (18) [$C_6H_{10}^+$], 55 (13) [$C_4H_7^+$], 42 (11) [$C_3H_6^+$], 41 (10) [$C_3H_5^+$].

EA:	$C_{16}H_{30}N_2O$			$M_m = 266.42$ g/mol					
berechnet:	C	72.1	%	H	11.3	%	N	10.5	%
gefunden:	C	71.9	%	H	11.2	%	N	10.4	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3,6-Diisopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (7f)

weitere spektroskopische Daten s. VOGT^[36]

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$C_{16}H_{30}N_2O$, $M_m = 266.42$ g/mol

Ausbeute: 41 % (58 %)*

$R_f = 0.68$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3375$ (NH), 2950, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1690 (C=O, Lactam), 1405, 1370 ($CH(CH_3)_2$), 1455, 1420 cm^{-1} .

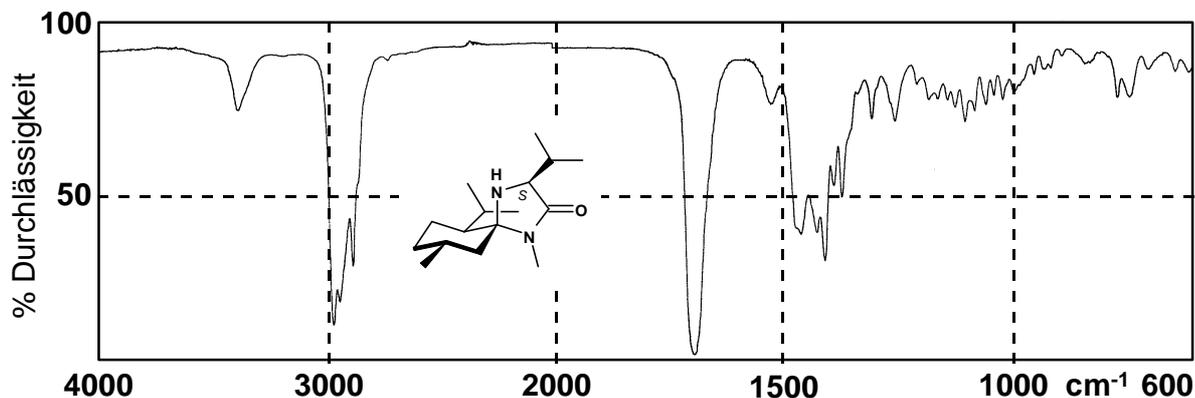


Abb. V-7: IR-Spektrum von (7f)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 3.42$ (d, $^3J(H,H) = 3.7$ Hz, 1 H; CH-3), 2.72 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.11 (m_c , 1 H; CH-9), 1.80 - 1.72 (m, 2 H; CH-16, CH_e -8), 1.65 - 1.51 (m, 3 H; CH_e -10, CH_e -7, CH-12), 1.50 - 1.33 (m, 3 H; CH-6, CH_a -7, CH_a -10), 1.00 - 0.92 (m, 1

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

H; CH_a-8), 0.99, 0.93 (2 d, ³J (H,H) = 7.0 = 6.3 Hz, 6 H; CH₃-13+14), 0.88, 0.86 (2 d, ³J (H,H) = 6.8 = 6.9 Hz, 6 H; CH₃-17+18).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): **d** = 174.02 (s, C-2), 80.29 (s, C-5), 64.10 (d, C-3), 47.79 (t, C-10), 47.08 (d, C-6), 34.78 (t, C-8), 30.22 (d, C-16), 28.97 (d, C-9), 25.10 (q, C-15), 24.73 (d, C-12), 24.00 (q, C-13/14), 22.43 (q, C-11), 22.35 (t, C-7), 19.43 (q, C-13/14), 18.40, 17.05 (2 q, C-17/18).

MS (70 eV): *m/z* (%): 267 (4) [*M*⁺/¹³C], 266 (18) [*M*⁺], 251 (13) [*M*⁺ – CH₃], 182 (14) [*M*⁺ – C₆H₁₂], 181 (100) [*M*⁺ – C₆H₁₃], 154 (19) [CH₂-#], 111 (11) [C₈H₁₅⁺], 82 (19) [C₆H₁₀⁺], 55 (18) [C₄H₇⁺], 42 (14) [C₃H₆⁺], 41 (20) [C₃H₅⁺].

EA:	C ₁₆ H ₃₀ N ₂ O			M _m = 266.42 g/mol			
berechnet:	C	72.1	%	H	11.3	%	N 10.5 %
gefunden:	C	72.5	%	H	11.2	%	N 10.5 %

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*,16*S*)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-methylthioethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7g)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

C₁₆H₃₀N₂OS, M_m = 298.48 g/mol

Schmp.: 71.8 °C

Ausbeute: 57 % (67 %)*

R_f = 0.65 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: [α]_D²⁰ = – 5 (*c* = 1.0 in CHCl₃)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): **d** = 173.91 (s, C-2), 80.77 (s, C-5), 57.70 (d, C-3), 48.18 (t, C-10), 46.74 (d, C-6), 34.50 (t, C-8), 33.08 (t, C-16), 30.56 (t, C-17), 28.77 (d, C-9), 25.11 (q, C-15), 24.62 (d, C-12), 23.83 (q, C-11), 22.15 (t, C-7), 22.11, 18.30 (2 q, C-13/14), 15.26 (q, C-19).

MS (70 eV): *m/z* (%): 300 (3) [*M*⁺/2¹³C], 299 (10) [*M*⁺/¹³C], 298 (48) [*M*⁺], 283 (19) [*M*⁺ – CH₃], 214 (18) [*M*⁺ – C₆H₁₂], 213 (100) [*M*⁺ – C₆H₁₃], 125 (12) [CH₂-# – CH₃SCH], 82 (10) [C₆H₁₀⁺], 61 (10) [*M*⁺–CH₃SCH₂⁺], 55 (11) [C₄H₇⁺].

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3360 (NH), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1400, 1365 (CH(CH₃)₂), 1450, 1425, 1100 cm^{–1}.

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

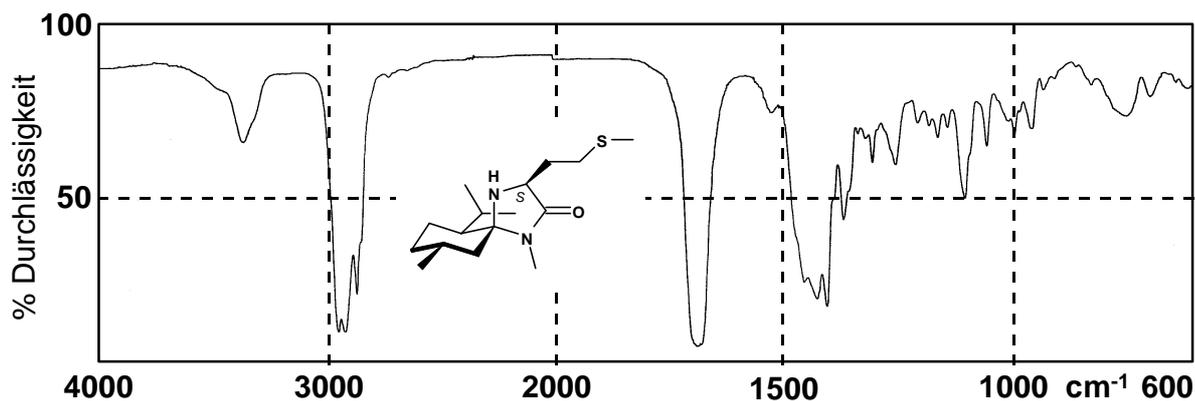
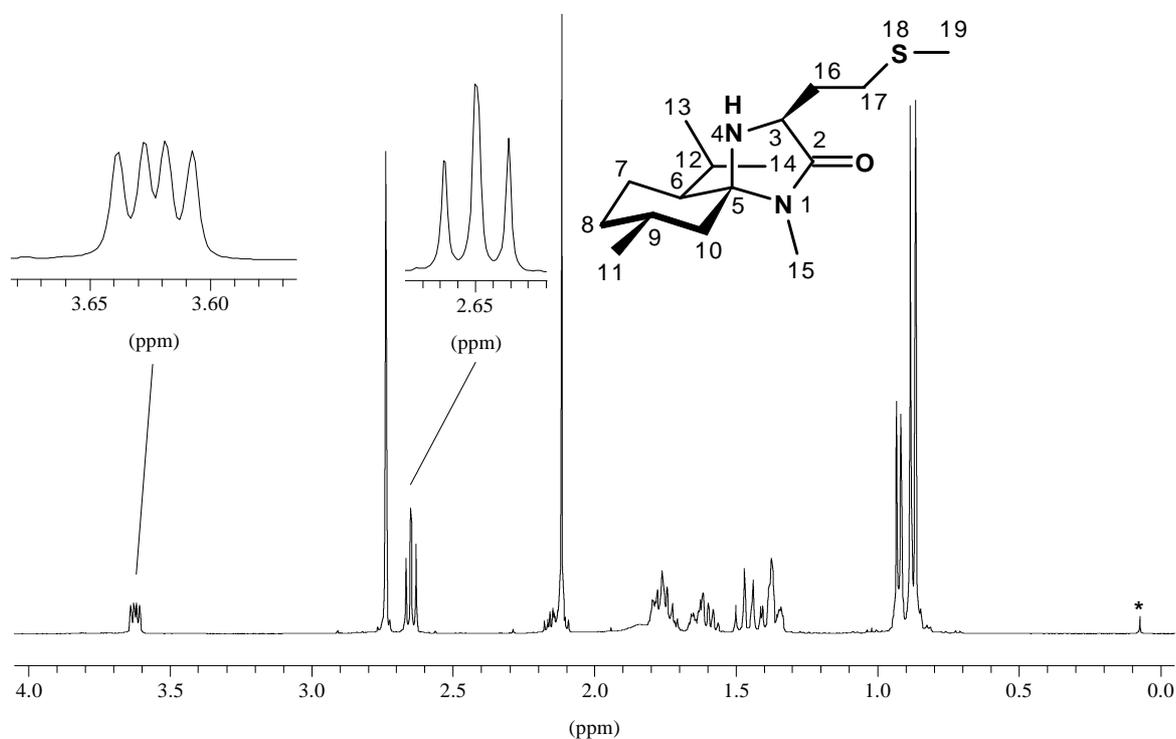


Abb. V-8: IR-Spektrum von (7g)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 3.62$ (dd, $^3J(\text{H,H}) = 7.9 \text{ Hz} = 4.5 \text{ Hz}$, 1 H; CH_3), 2.74 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.65 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2 -17, 2.16 - 2.10 (m, 1 H; CH_B -16), darin 2.12 (s, 3 H; CH_3 -19), 1.85 - 1.57 (m, 5 H; CH_A -16, CH -9, CH_e -8, CH_e -7, CH -12), 1.50 - 1.34 (m, 4 H; CH_2 -10, CH -6, CH_a -7), 1.00 - 0.84 (m, 1 H; CH_a -8), 0.92 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.3 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -13/14), 0.87 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9 \text{ Hz}$, 6 H; CH_3 -13/14, CH_3 -11).

Abb. V-9: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (7g)

EA:	$C_{16}H_{30}N_2OS$			$M_m = 298.48$ g/mol					
berechnet:	C	64.4	%	H	10.1	%	N	9.4	%
gefunden:	C	64.1	%	H	9.9	%	N	9.3	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7i)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

$C_{20}H_{30}N_2O$, $M_m = 314.47$ g/mol

Ausbeute: 67 % (82 %)*

$R_f = 0.71$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3360$ (NH), 3090, 3060, 3030 (CH, arom.), 2950, 2920 (CH₂, aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1690 (C=O, Lactam), 1605, 1585 (C=C, arom.), 1405, 1370 (CH(CH₃)₂), 745, 700 (monosub. Aromat), 1495, 1455, 1430, 1105 cm^{-1} .

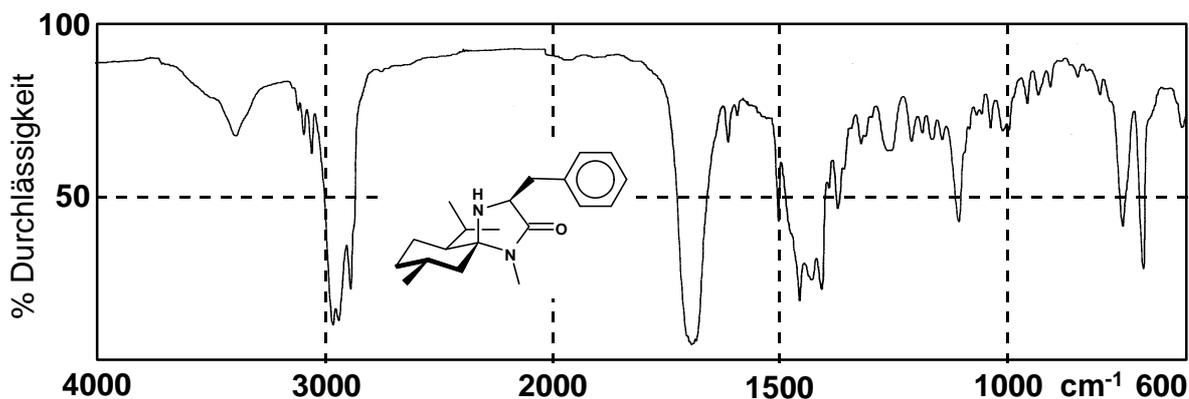


Abb. V-10: IR-Spektrum von (7i)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 7.33 - 7.20$ (m, 5 H; Ph), 3.80 (t, 3J (H,H) = 5.1 Hz, 1 H; CH-3), 3.15 (dd, 2J (H,H) = 14.0 Hz, 3J (H,H) = 5.4 Hz, 1 H; CH_A-16), 3.02 (dd, 2J (H,H) = 14.0 Hz, 3J (H,H) = 4.9 Hz, 1 H; CH_B-16), 2.67 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.84 (s, br., 1 H; NH), 1.72 - 1.67 (m, 1 H; CH_e-8), 1.61 - 1.42 (m, 3 H; CH-12, CH-6, CH-9), 1.40 (dd, 2J (H,H) = 12.9 Hz, 3J (H,H) = 3.5 Hz, 1 H; CH_e-7), 1.23 (ddd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.4 Hz = 1.3 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.16 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.6 Hz, 1 H; CH_e-10), 0.94 - 0.78 (m, 1 H; CH_a-8), 0.87 (d, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.85 (d, 3J (H,H) = 7.2 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.76 (d, 3J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.39 (m_c, 1 H; CH_a-10).

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

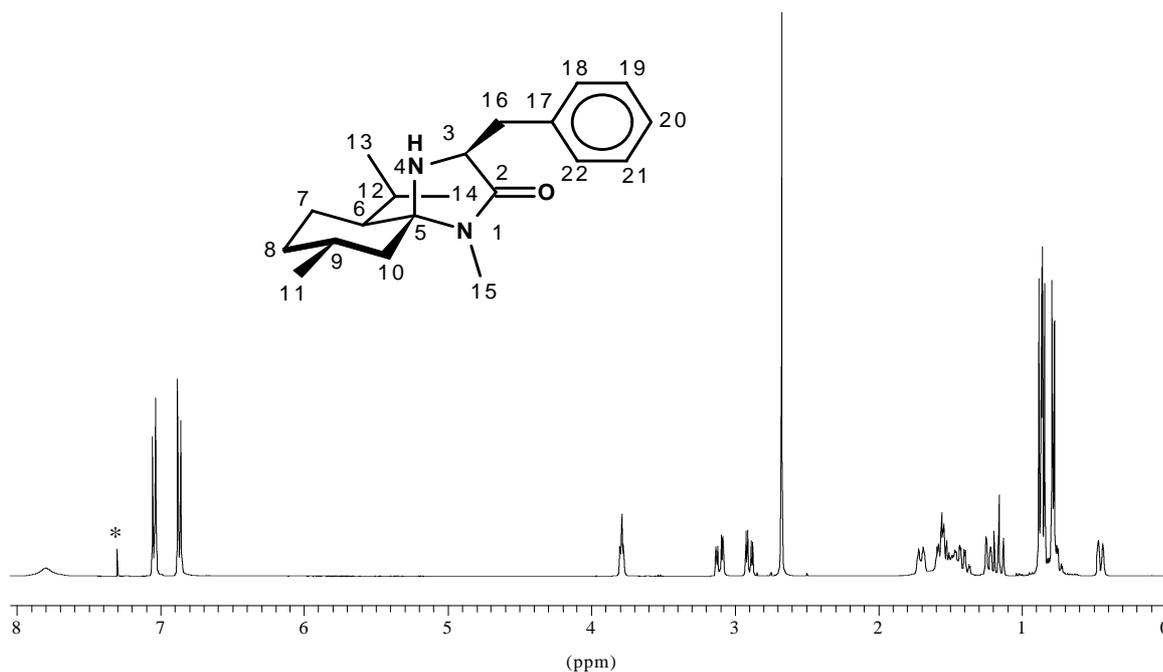


Abb. V-11: ¹H-NMR-Spektrum von (7i)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 173.46 (s, C-2), 137.22 (s, C-17), 129.67 (d, C-18+22), 128.38 (d, C-19+21), 126.66 (d, C-20), 80.65 (s, C-5), 59.73 (d, C-3), 46.91 (t, C-10), 46.75 (d, C-6), 38.23 (t, C-16), 34.42 (t, C-8), 28.76 (d, C-9), 25.07 (q, C-15), 24.73 (d, C-12), 23.72 (q, C-11), 21.96 (t, C-7), 21.86, 18.01 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): *m/z* (%): 316 (3) [*M*⁺/2¹³C], 315 (32) [*M*⁺/¹³C], 314 (97) [*M*⁺], 299 (39) [*M*⁺ - CH₃], 229 (100) [*M*⁺ - C₆H₁₃], 223 (47) [*M*⁺ - C₇H₇], 202 (44) [CH₂-#], 120 (40) [*M*⁺ - C₁₄H₂₆], 112 (53) [C₈H₁₆⁺], 111 (57) [C₈H₁₅⁺], 55 (40) [C₄H₇⁺], 41 (42) [C₃H₅⁺].

EA:	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O	M _m = 314.47 g/mol							
berechnet:	C	76.4	%	H	9.6	%	N	8.9	%
gefunden:	C	76.2	%	H	9.8	%	N	8.9	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7j)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

C₁₉H₂₈N₂O, M_m = 300.44 g/mol

Ausbeute: 68 % (78 %)*

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

$R_f = 0.65$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +39$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3360$ (NH), 3060, 3030 (CH, arom.), 2950, 2920 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1695 (C=O, Lactam), 1605, 1575 (C=C, arom.), 1405 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 750, 695 (monosub. Aromat), 1455, 1420, 730 cm^{-1} .

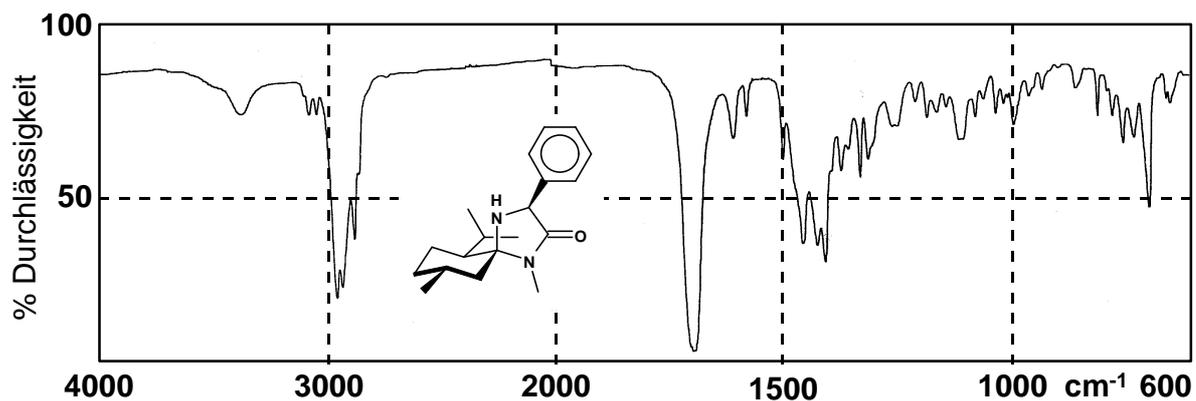


Abb. V-12: IR-Spektrum von (7j)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 7.63 - 7.38$ (m, 5 H; Ph), 4.1 (s, 1 H; CH-3), 2.81 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.76 - 1.67 (m, 1 H; CH_e -8), 1.66 (m_c , 1 H; CH-9), 1.65 - 1.57 (m, 1 H; CH_e -7), 1.56 - 1.47 (m, 2 H; CH-12, CH_e -10), 1.37 - 1.27 (m, 1 H; CH_a -7), 1.34 (m_c , 1 H; CH-6), 1.19 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.7 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.94 - 0.82 (m, 1 H; CH_a -8), 0.90 (d, 3J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.87, 0.74 (2 d, 3J (H,H) = 7.1 Hz = 6.9 Hz, 6 H; CH_3 -13+14).

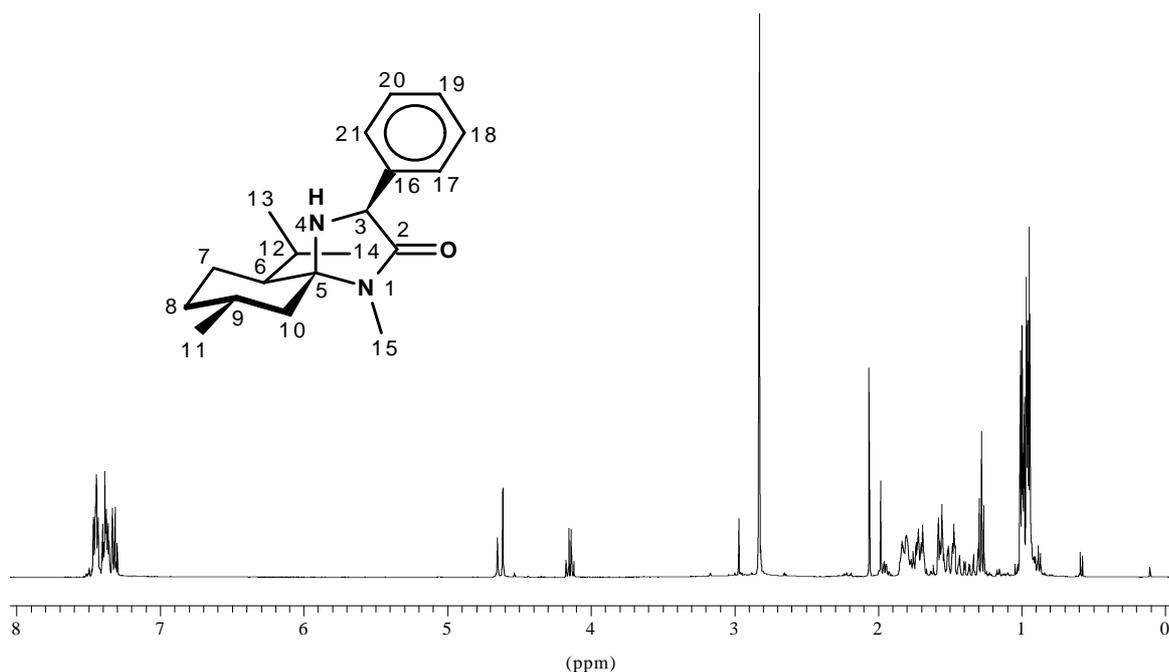


Abb. V-13: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (7j)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 174.984 (s, C-2), 144.71 (s, C-16), 128.30 (2 d, C-17+21), 126.95 (d, C-19), 126.14 (2 d, C-18+20), 79.87 (s, C-5), 62.91 (d, C-3), 47.70 (d, C-6), 46.12 (t, C-10), 35.56 (t, C-8), 29.95 (d, C-9), 24.92 (q, C-15), 24.78 (t, C-17), 24.42 (d, C-12), 24.09 (q, C-11), 22.45 (t, C-7), 22.12, 19.39 (2 q, C-13/14), 15.85 (q, C-19), 12.12 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 301 (9) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 300 (20) [M^+], 299 (22) [$M^+ - \text{H}$], 298 (95) [$M^+ - 2\text{H}$], 215 (74) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 188 (45) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 187 (100) [$\text{CH}_2\text{-}\# - \text{H}$], 104 (17) [NCHPh^+], 82 (29) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 68 (14) [$\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+$], 56 (24) [C_4H_8^+], 55 (25) [C_4H_7^+], 41 (10) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 300.44 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	76.0	%	H	9.4	%	N	9.3	%
gefunden:	C	75.5	%	H	9.8	%	N	8.8	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Imidazolylmethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7k)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$, $M_m = 303.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 12 %*

$R_f = 0.21$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/4), schwach UV, schwach Ninhydrin.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3200 - 3100$ (NH), 2930, 2900 (CH₂, aliph.), 2850 (CH, aliph.), 1685 - 1660 (C=O, Lactam), 1450, 1400, 1360, 1300, 1095, 1075, 815, 620 cm⁻¹.

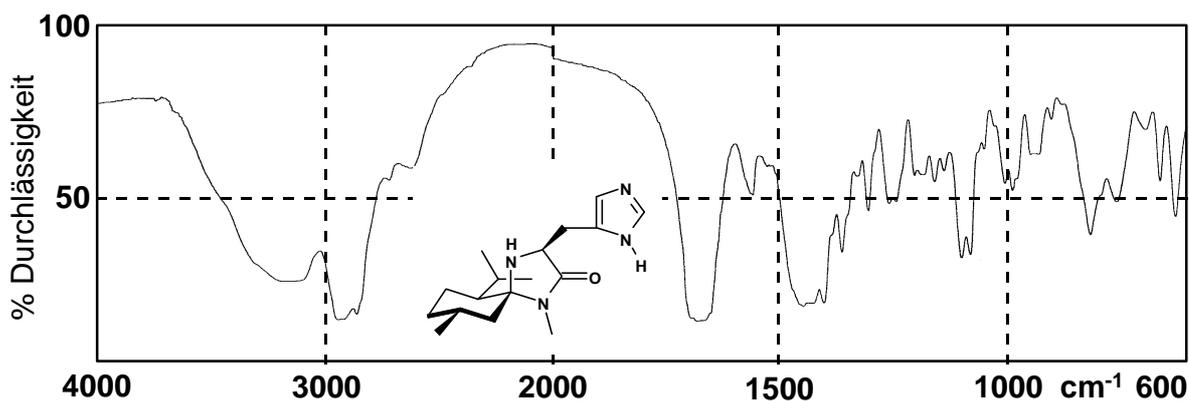


Abb. V-14: IR-Spektrum von (7k)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): $d = 173.94$ (s, C-2), 80.43 (s, C-5), 61.94 (d, C-3), 46.70 (d, C-6), 42.12 (t, C-10), 36.71 (d, C-16), 34.56 (t, C-8), 29.95 (d, C-9), 24.92 (q, C-15), 24.78 (t, C-17), 24.42 (d, C-12), 24.09 (q, C-11), 22.45 (t, C-7), 22.12, 19.39 (2 q, C-13/14), 15.85 (q, C-19), 12.12 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 305 (5) [$M^+ / ^{13}C$], 304 (26) [M^+], 223 (27) [$C_6H_{11}^+$], 219 (57) [$M^+ - C_6H_{13}$], 139 (21) [$M^+ - C_7H_{13}$], 112 (23) [$M^+ - C_8H_{16}$], 83 (22) [$M^+ - C_6H_{11}$], 82 (100) [$M^+ - C_6H_{10}$], 57 (28) [$C_4H_9^+$], 55 (36) [$C_4H_7^+$], 43 (29) [$C_3H_7^+$], 41 (34) [$C_3H_5^+$].

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Indolylmethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7l)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

C₂₂H₃₁N₃O, $M_m = 353.50$ g/mol

Schmp.: 165.1 °C

Ausbeute: 51 % (61 %)*

$R_f = 0.69$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -124$ ($c = 1.0$ in CHCl₃)

* Substanz wurde nicht analysenrein isoliert

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400$ br, 3250 br (NH), 3050 (CH, arom.), 2940, 2915 (CH₂, aliph.), 2850 (CH, aliph.), 1670 (C=O, Lactam), 1620 (C=C, arom.), 1405 (CH(CH₃)₂), 730 (disub. Aromat), 1450, 1440, 1100 cm⁻¹.

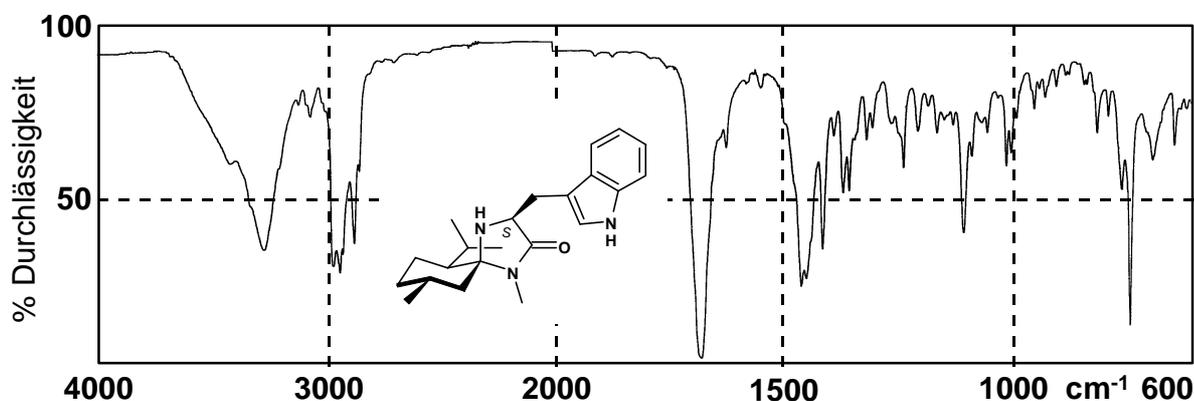


Abb. V-15: IR-Spektrum von (71)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 174.28$ (s, C-2), 136.11 (s, C-20), 128.35 (s, C-21), 123.31 (d, C-18), 121.97 (d, C-24), 119.57 (d, C-23), 118.48 (d, C-22), 111.19 (d, C-25), 110.67 (s, C-17), 80.79 (s, C-5), 60.16 (d, C-3), 46.83 (t, C-10), 46.72 (d, C-6), 34.41 (t, C-8), 28.80 (d, C-9), 27.50 (t, C-16), 25.10 (q, C-15), 24.81 (d, C-12), 23.72 (q, C-11), 21.96 (t, C-7), 21.81, 17.97 (2 q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 8.71$ (s, br., 1 H; NH-19), 7.68 (d, ³J (H,H) = 7.9 Hz, 1 H; CH-22), 7.40 (d, ³J (H,H) = 8.1 Hz, 1 H; CH-25), 7.23 - 7.10 (m, 3 H; CH-18, CH-23, CH-24), 3.87 (t, ³J (H,H) = 4.6 Hz, 1 H; CH-3), 3.28 (d, ³J (H,H) = 4.7 Hz, 2 H; CH₂-16), 2.64 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.72 (s, br., 1 H; NH-4), 1.64 - 1.50 (m, 3 H; CH_e-8, CH-12, CH_e-7), 1.42 (ddd, ²J = ³J (H,H) = 12.7 Hz, ³J (H,H) = 3.2 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.20 - 1.16 (m, 2 H; CH-9, CH-6), 1.05 (dd, ²J = ³J (H,H) = 12.5 Hz, 1 H; CH_e-8), 0.92 (d, ³J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.85 (d, ³J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.69 (ddd, ²J = ³J (H,H) = 12.0 Hz, ³J (H,H) = 3.6 Hz, 1 H; CH_a-8), 0.50 (d, ³J (H,H) = 6.4 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.19 (ddd, ²J = ³J (H,H) = 10.1 Hz = 7.9 Hz, ³J (H,H) = 2.2 Hz, 1 H; CH_a-10).

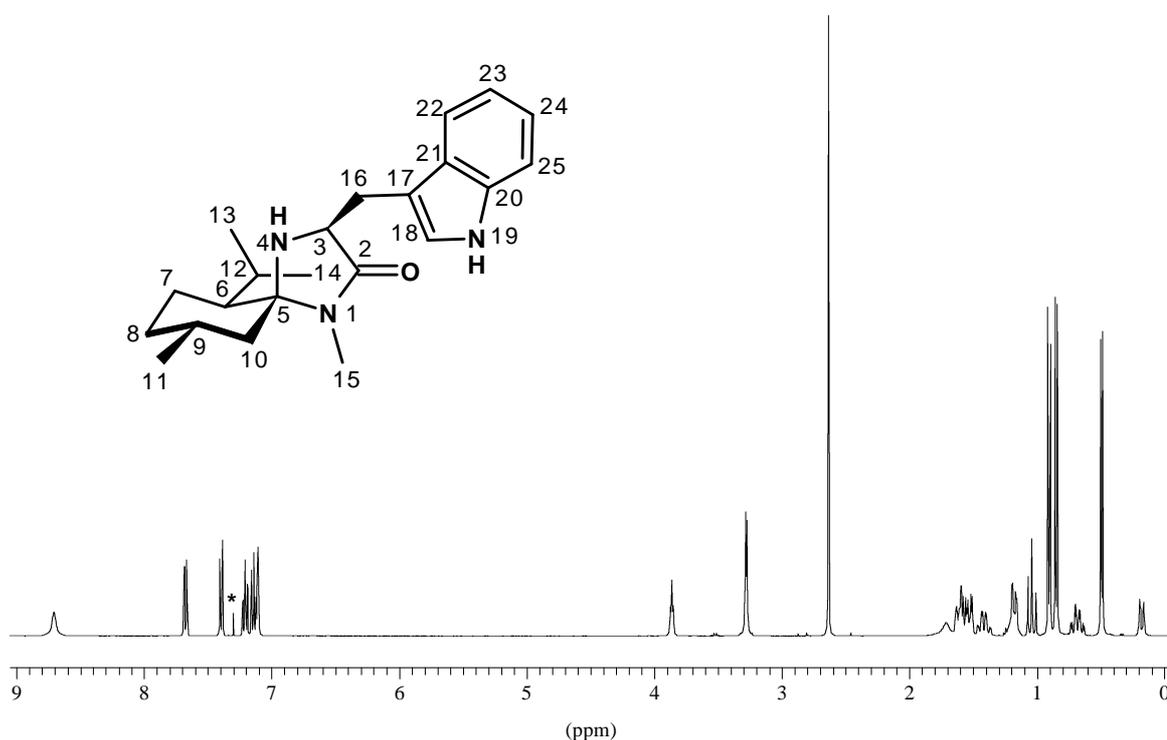


Abb. V-16: ^1H -NMR-Spektrum von (7l)

MS (70 eV): m/z (%): 354 (10) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 353 (37) [M^+], 268 (31) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 225 (16) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_6\text{N}$], 224 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_7\text{N}$], 209 (19) [$M^+ - \text{Skatyl} - \text{CH}_2$], 140 (12) [$M^+ - \text{Skatyl} - \text{C}_6\text{H}_{11}$], 139 (97) [$M^+ - \text{Skatyl} - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 131 (92) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+$], 130 (96) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 112 (42) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 55 (11) [C_4H_7^+], 41 (10) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$			$M_m = 353.50 \text{ g/mol}$		
berechnet:	C	74.7	%	H	8.8	%
				N	11.9	%
gefunden:	C	74.4	%	H	8.6	%
				N	11.6	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-*p*-Hydroxybenzomethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7m)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 330.47 \text{ g/mol}$

Schmp.: $167.4 \text{ }^\circ\text{C}$

Ausbeute: 45 % (53 %)*

$R_f = 0.58$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -68$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3375 (NH), 3200 br (OH), 3020, 3000, 2980 (CH, arom.), 2950, 2910 (CH₂, aliph.), 2860, 2840, 2805 (CH, aliph.), 1670 br (C=O, Lactam), 1610, 1590 (C=C, arom.), 1410, 1385 (CH(CH₃)₂), 1230 (C–O), 850, 810, 790 (disub. Aromat), 2710, 2670, 2590, 1890, 1470, 1450, 1365, 1345, 1330, 1265, 1170, 1135, 1100, 1090, 685, 610 cm⁻¹.

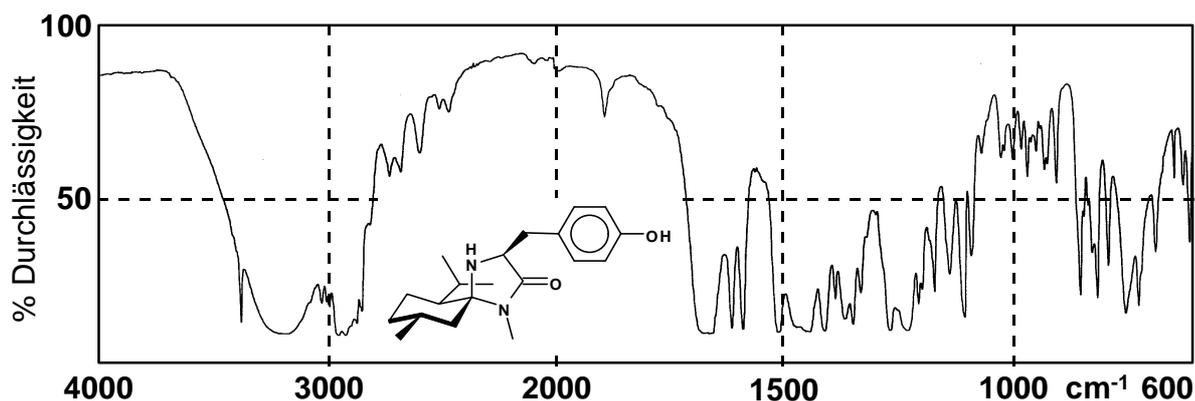


Abb. V-17: IR-Spektrum von (7m)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): δ = 174.24 (s, C-2), 155.76 (s, C-20), 130.73 (d, C-19+20), 127.78 (s, C-17), 115.59 (d, C-18+22), 81.26 (s, C-5), 60.09 (d, C-3), 46.78 (t, C-10 + d, C-6), 37.06 (d, C-16), 34.42 (t, C-8), 28.84 (d, C-9), 25.30 (q, C-15), 24.88 (d, C-12), 23.74 (q, C-11), 22.02 (q, C-13/14 + t, C-7), 18.04 (q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): δ = 7.80 (s, 1 H; OH), 7.30 (d, ³J(H,H) = 8.4 Hz, 2 H; CH-19, CH-21), 6.87 (d, ³J(H,H) = 8.5 Hz, 2 H; CH-18, CH-22), 3.79 (t, ³J(H,H) = 4.8 Hz, 2 H; CH-3), 3.11 (dd, ²J(H,H) = 14.2 Hz, ³J(H,H) = 4.8 Hz, 1 H; CH_A-16), 2.90 (dd, ²J(H,H) = 14.2 Hz, ³J(H,H) = 5.1 Hz, 1 H; CH_B-16), 2.68 (s, 1 H; NCH₃-15), 1.71 (m_c, 1 H; CH_e-8), 1.50 - 1.55 (m, 1 H; CH_e-7), 1.56 (m_c, 1 H; CH-12), 1.47 (m_c, 1 H; CH-9), 1.42 (dd, ²J(H,H) = 14.8 Hz, ³J(H,H) = 3.2 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.17 (t, ²J(H,H) = 12.6 Hz, 1 H; CH_e-10), 0.88 (d, ³J(H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.86 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.79 (d, ³J(H,H) = 6.4 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.83 - 0.76 (m, 1 H; CH_a-8), 0.46 (dd, ²J(H,H) = 12.4 Hz, ³J(H,H) = 2.1 Hz, 1 H; CH_a-10).

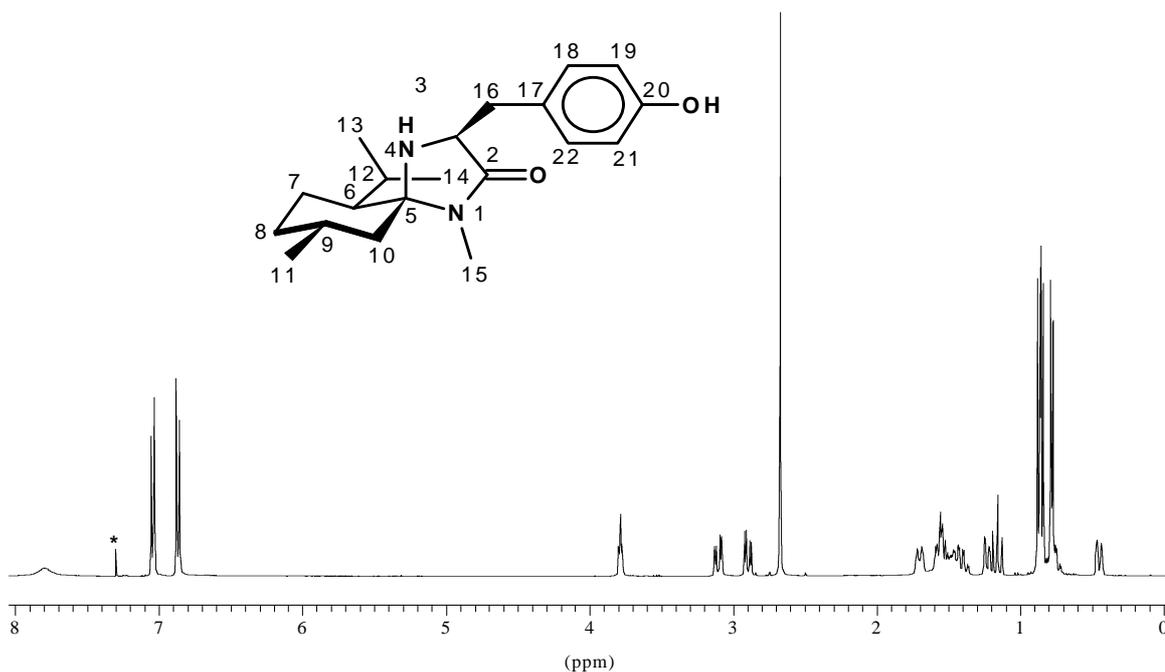


Abb. V-18: ¹H-NMR-Spektrum von (7m)

MS (70 eV): m/z (%): 331 (9) [$M^+ / ^{13}C$], 330 (35) [M^+], 315 (40) [$M^+ - CH_3$], 246 (17) [$M^+ - C_6H_{12}$], 245 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 223 (91) [$M^+ - C_7H_8O$], 139 (24) [$M^+ - R - C_6H_{12}$], 112 (33) [$C_8H_{16}^+$], 107 (17) [$Bn-O^+$], 82 (14) [$C_6H_{10}^+$], 55 (17) [$C_4H_7^+$], 42 (12) [$C_3H_6^+$], 41 (15) [$C_3H_5^+$].

EA: $C_{20}H_{30}N_2O_2$ $M_m = 330.47$ g/mol

berechnet:	C	72.7	%	H	9.2	%	N	8.5	%
gefunden:	C	73.0	%	H	9.5	%	N	8.1	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (*ent*-8a)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

Ausbeute: 54 % (67 %)*

Analoge Charakterisierung wie in einer weiteren Arbeit^[40]

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-3-Isobutyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (*ent*-8b)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$C_{17}H_{32}N_2O$, $M_m = 280.45$ g/mol

Schmp.: 95.8 °C

Ausbeute: 69 % (82 %)*

$R_f = 0.74$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +16$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3380$ (NH), 3030, 2980, 2960 (CH_2 , aliphat.), 2900, 2870 (CH, aliphat.), 1700 (C=O, Lactam), 1400, 1380 ($CH(CH_3)_2$), 1480, 1440, 1420, 1110, 1000, 985, 810, 785, 750, 705, 655 cm^{-1} .

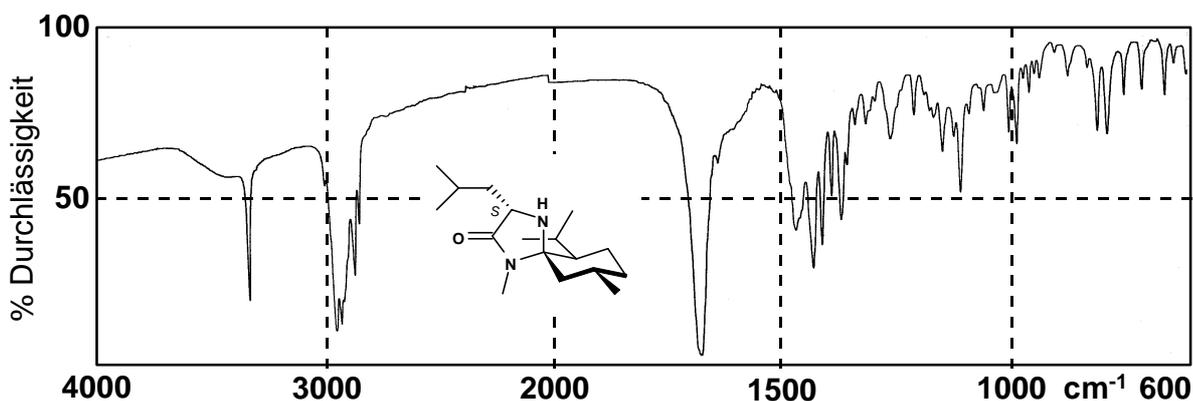


Abb. V-19: IR-Spektrum von (*ent*-8b)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $d = 3.55$ (dd, 3J (H,H) = 9.8 Hz = 3.2 Hz, 1 H; CH_3), 2.72 (s, 3 H; NCH_3), 1.83 (m_c , 1 H; CH_{17}), 1.80 (m_c , 1 H; CH_B -16), 1.82 - 1.73 (m, 2 H; CH_9 , CH_c -8), 1.70 (m_c , 1 H; CH_{12}), 1.68 - 1.62 (m, 1 H; CH_c -7), 1.49 (dt, 1 H, 2J (H,H) = 12.4 Hz, 3J (H,H) = 2.9 Hz, 4J (H,H) = 2.5 Hz, CH_c -10), 1.37 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 3.6 Hz = 2.4 Hz, 1 H; CH_a -10), 1.37 (m_c , 1 H; CH_6), 1.30 (m_c , 1 H; CH_A -16), 1.23 (dd, 2J (H,H) = 12.5 Hz, 3J (H,H) = 12.5 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.96, 0.94 (2 d, 3J (H,H) = 6.5 Hz = 6.4 Hz, 6 H; CH_3 -18+19), 0.93, 0.92 (2 d, 3J (H,H) = 6.5 Hz = 7.0 Hz, 6 H; CH_3 -13+14), 0.91 (d, 3J (H,H) = 7.2 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.93- 0.89 (m, 1 H; CH_a -8).

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

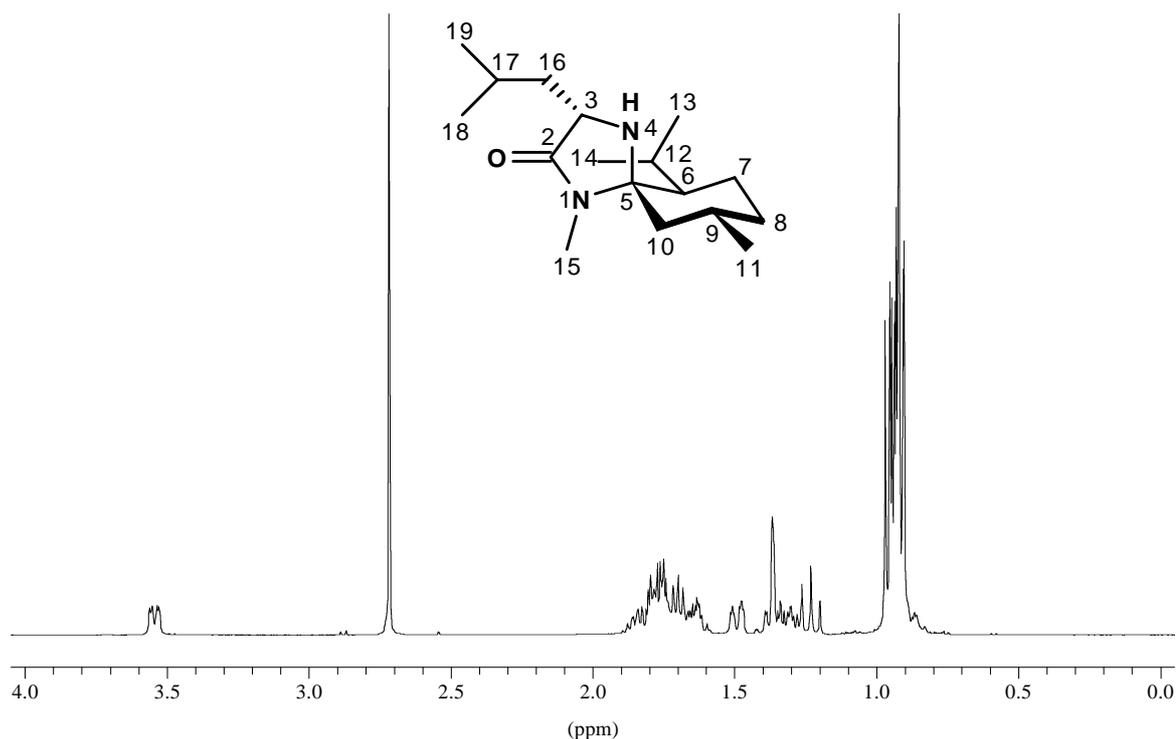


Abb. V-20: ^1H -NMR-Spektrum von (**ent-8b**)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 174.82 (s, C-2), 80.90 (s, C-5), 55.73 (d, C-3), 46.45 (d, C-6), 43.40 (t, C-10), 42.03 (t, C-16), 34.42 (t, C-8), 29.54 (d, C-9), 25.24 (d, C-17), 25.04 (q, C-15), 24.57 (d, C-12), 23.95 (q, C-11), 23.29 (q, C-18/19), 22.26 (t, C-7), 21.97 (q, C-13/14), 21.63 (q, C-18/19), 18.86 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 282 (3) [$M^+ / 2^{13}\text{C}$], 281 (10) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (38) [M^+], 265 (32) [$M^+ - \text{CH}_3$], 237 (19) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 223 (41) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 209 (20) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_8$], 195 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 168 (14) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 82 (9) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (8) [C_4H_7^+], 42 (6) [C_3H_6^+], 41 (10) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 280.45 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N	10.0	%
gefunden:	C	72.9	%	H	11.6	%	N	10.0	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-sec-Butyl(16)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8c)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$C_{17}H_{32}N_2O$, $M_m = 280.45$ g/mol

Schmp.: 62.9 °C

Ausbeute: 68 % (76 %)*

$R_f = 0.71$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +17$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3440$ (NH), 2950, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1690 (C=O, Lactam), 1400, 1365 ($CH(CH_3)_2$) cm^{-1} .

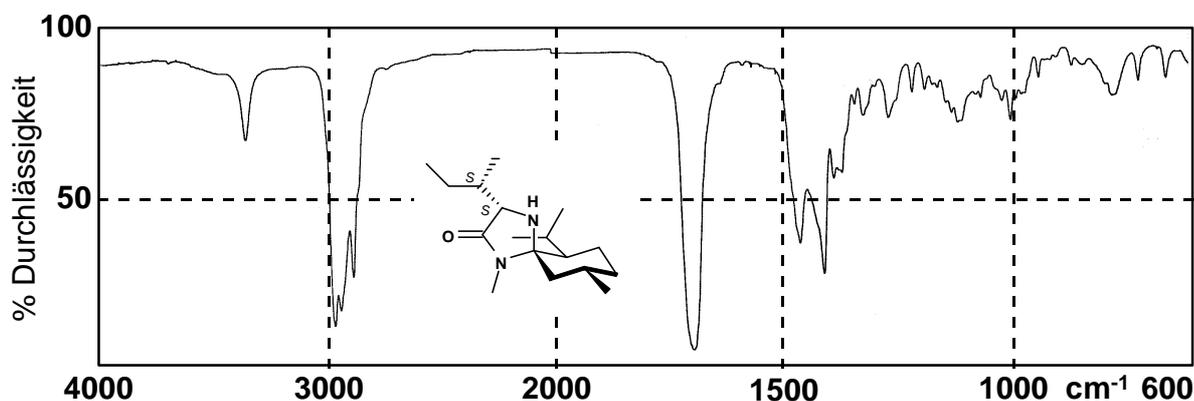


Abb. V-21: IR-Spektrum von (*ent*-8c)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 173.94$ (s, C-2), 80.43 (s, C-5), 61.94 (d, C-3), 46.70 (d, C-6), 42.12 (t, C-10), 36.71 (d, C-16), 34.56 (t, C-8), 29.95 (d, C-9), 24.92 (q, C-15), 24.78 (t, C-17), 24.42 (d, C-12), 24.09 (q, C-11), 22.45 (t, C-7), 22.12, 19.39 (2 q, C-13/14), 15.85 (q, C-19), 12.12 (q, C-18).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 3.41$ (d, 3J (H,H) = 4.0 Hz, 1 H; CH-3), 2.67 (s, 1 H; NCH_3 -15), 1.78 (m_c , 1 H; CH-16), 1.74 (m_c , 2 H; CH_e -8, CH-12), 1.68 (m_c , 1 H; CH-9), 1.61 (m_c , 1 H; CH_e -7), 1.48 (m_c , 1 H; CH_e -10), 1.13 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.6 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.99 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH_3 -19), 0.91 - 0.86 (m, 1 H; CH_a -8), 0.90, 0.89 (2 d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, 6 H; CH_3 -13+14), 0.89 (d, 3J (H,H) = 6.7 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.87 (t, 3J (H,H) = 7.3 Hz, 3 H; CH_3 -18).

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

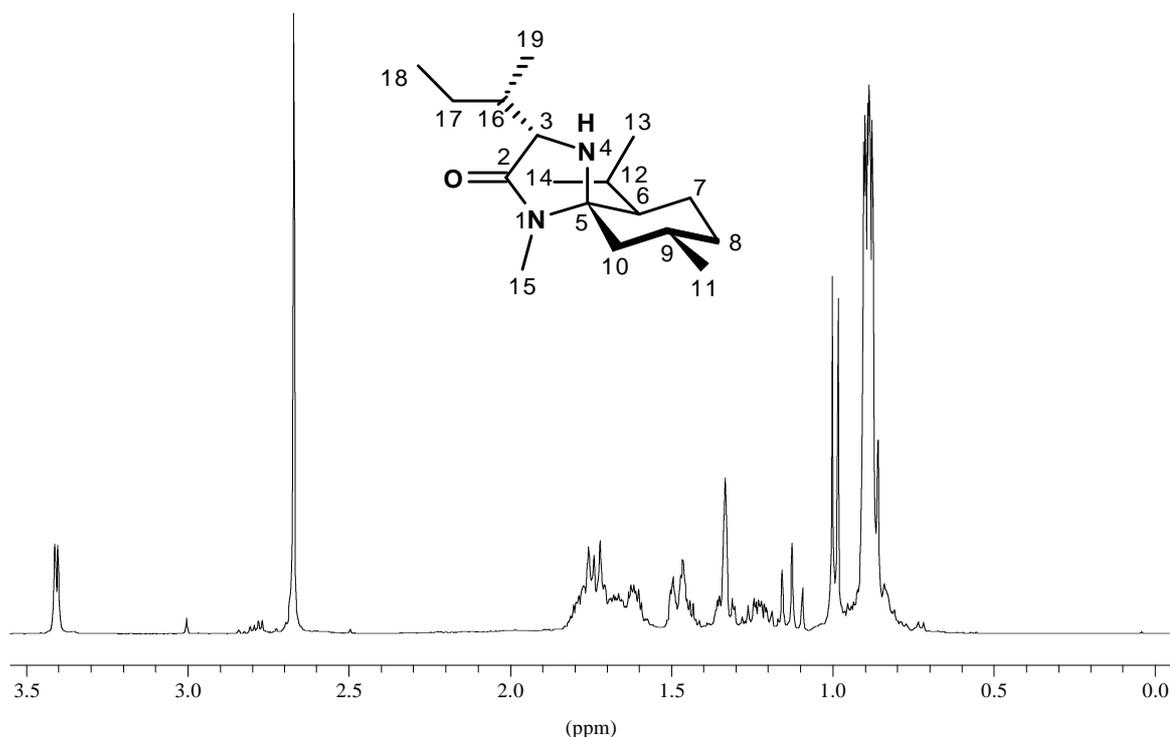


Abb. V-22: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-8c)

MS (70 eV): m/z (%): 281 (6) [$\text{M}^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (28) [M^+], 279 (12) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 278 (46) [$\text{M}^+ - 2\text{H}$], 265 (26) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 263 (12) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - 2\text{H}$], 249 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{CH}_3 - \text{H}$], 223 (40) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 195 (51) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 168 (9) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 82 (9) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 42 (6) [C_3H_6^+], 41 (10) [C_3H_5^+]; 39 (10) [C_3H_3^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 280.45 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N	10.0	%
gefunden:	C	72.5	%	H	11.7	%	N	9.7	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-*tert*-Butyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8d)

Nach AAV 1b gearbeitet, Substanz wurde nicht analysenrein isoliert und direkt weiter als Rohsubstanz umgesetzt.

$C_{17}H_{32}N_2O$, $M_m = 280.45$ g/mol

Ausbeute: 12 % (23 %)*

$R_f = 0.75$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-*n*-propyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (*ent*-8e)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$C_{16}H_{30}N_2O$, $M_m = 266.42$ g/mol

Schmp.: 86.0 °C

Ausbeute: 12 % (23 %)*

$R_f = 0.73$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3390$ (NH), 2980, 2960, 2900 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1710, 1700 (C=O, Lactam), 1420, 1380 ($CH(CH_3)_2$), 1475, 1445, 1130, 1000, 815, 800 cm^{-1} .

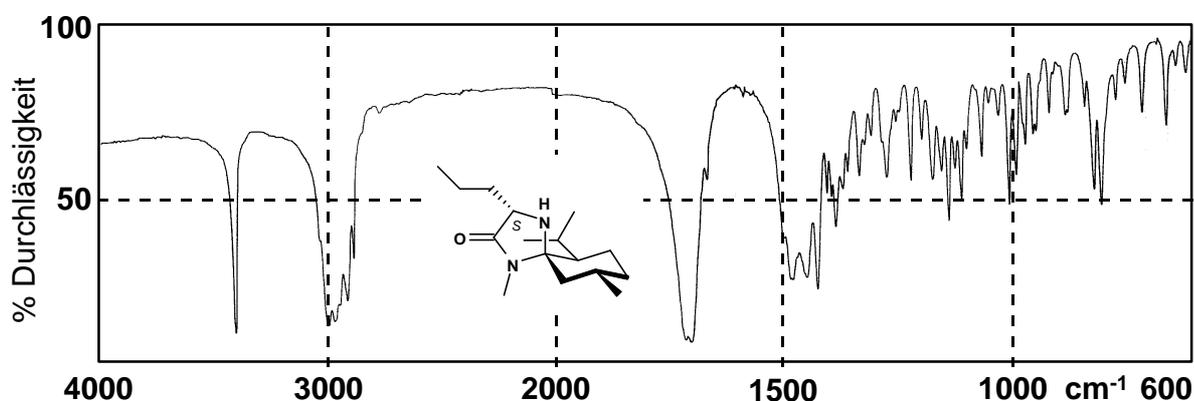


Abb. V-23: IR-Spektrum von (*ent*-8e)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 3.52$ (d, $^3J(H,H) = 7.3$ Hz, 1 H; CH-3), 2.72 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.88 - 1.84 (m, 1 H; CH_B -16), 1.83 - 1.62 (m, 5 H; CH_e -7, CH_A -16, CH-9, CH_e -8), darin 1.72 (m_c , 1 H; CH-12), 1.53 - 1.35 (m, 4 H; CH_2 -17, CH_e -10, CH_a -7), 1.38 (m_c , 1 H; CH-6), 1.23 (dd, $^2J(H,H) = ^3J(H,H) = 12.5$ Hz, 1 H; CH_a -10), 0.96 (t, $^3J(H,H) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -18), 0.93 (2 d, $^3J(H,H) = 6.1$ Hz = 7.0 Hz, 6 H; CH_3 -13+14), 0.92 (d, $^3J(H,H) = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3 -11).

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

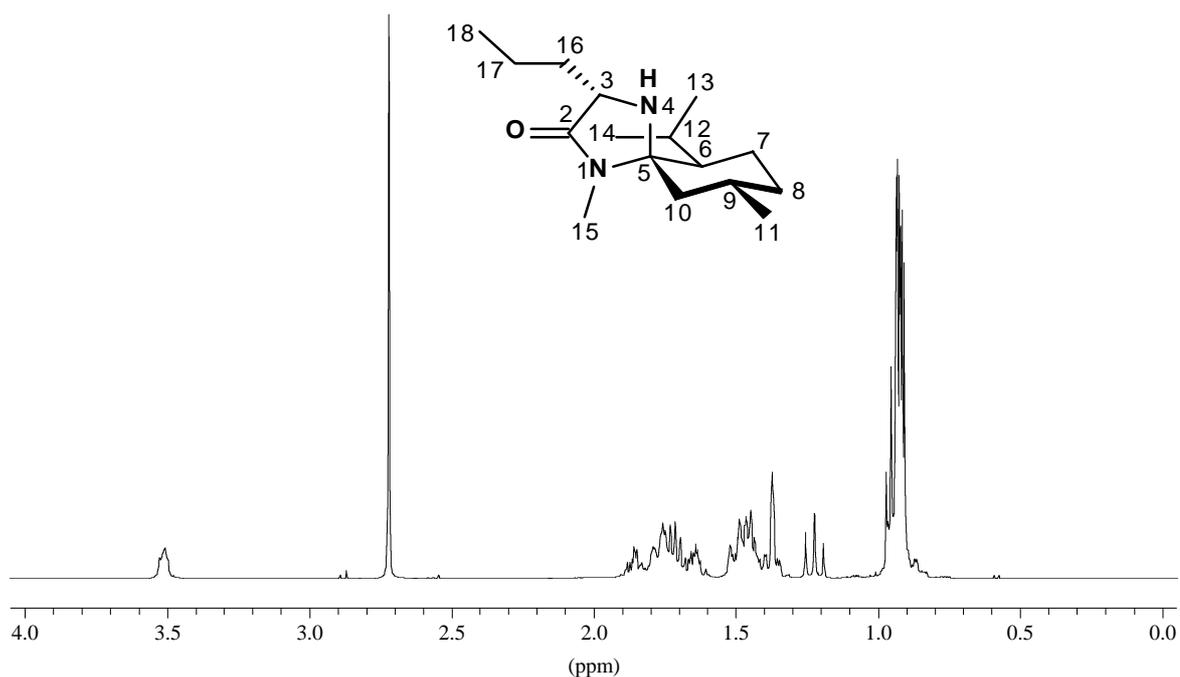


Abb. V-24: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-**8e**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 174.61 (s, C-2), 81.00 (s, C-5), 57.38 (d, C-3), 46.65 (t, C-10), 43.33 (d, C-6), 34.89 (t, C-16), 34.60 (t, C-8), 29.81 (d, C-9), 25.17 (q, C-15), 24.71 (d, C-12), 24.13 (q, C-11), 22.49 (t, C-7), 22.14 (q, C-13/14), 19.42 (t, C-17), 19.14 (q, C-13/14), 14.11 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 267 (8) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 266 (39) [M^+], 251 (32) [$M^+ - \text{CH}_3$], 195 (21) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 182 (15) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 181 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 154 (16) [$\text{CH}_2\text{-#}$], 82 (12) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (9) [C_4H_7^+].

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$			$M_m = 266.42 \text{ g/mol}$			
berechnet:	C	72.1	%	H	11.3	%	N 10.5 %
gefunden:	C	72.1	%	H	11.2	%	N 10.8 %

(3*R*,5*R*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-3,6-diisopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-**8f**)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 282.42 \text{ g/mol}$

Schmp.: 174.9 °C

Ausbeute: 59 % (65 %)*

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

$R_f = 0.53$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3290$ br (NOH), 2950, 2925 (CH_2 , aliph.), 2890, 2870 (CH, aliph.), 1675 (C=O, Lactam), 1410, 1385 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1460, 1100, 995 cm^{-1} .

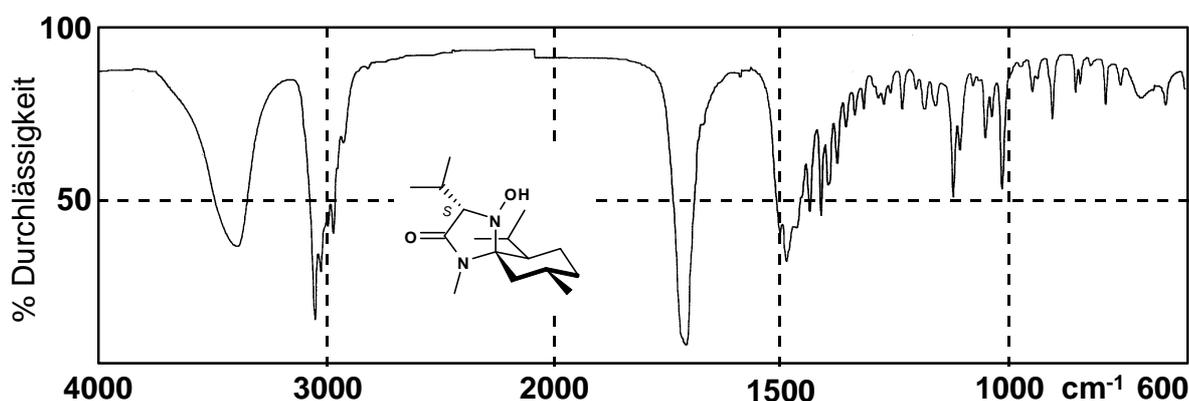


Abb. V-25: IR-Spektrum von (*ent*-8f)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 169.71$ (s, C-2), 83.81 (s, C-5), 70.30 (d, C-3), 47.11 (d, C-6), 37.44 (t, C-10), 34.77 (t, C-8), 29.94 (d, C-9), 28.71 (d, C-16), 24.70 (d, C-12), 24.52 (q, C-15), 23.47 (q, C-11), 23.16 (q, C-13/14), 22.38 (t, C-7), 19.18 (q, C-13/14), 18.95, 17.91 (2 q, C-17/18).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 5.19$ (s, 1 H; NOH), 3.49 (d, $^3J(\text{H,H}) = 2.9$ Hz, 1 H; CH-3), 2.68 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.35 (m_c , 1 H; CH-9), 2.21 (sept., $^3J(\text{H,H}) = 3.0$ Hz, 1 H; CH-16), 2.03 (ddd, 1 H, $^2J(\text{H,H}) = 14.1$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 4.4$ Hz = 1.6 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.86 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.8$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.1$ Hz, 1 H; CH_a -8), 1.76 (m_c , 1 H; CH-12), 1.67 (m_c , 1 H; CH_e -7), 1.62 (m_c , 1 H; CH_a -7), 1.38 - 1.26 (m, 1 H; CH-6), 1.08, 1.04 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 6 H; CH_3 -17+18), 1.01 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.95-0.88 (m, 1 H; CH_a -8), 0.92 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0-90 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

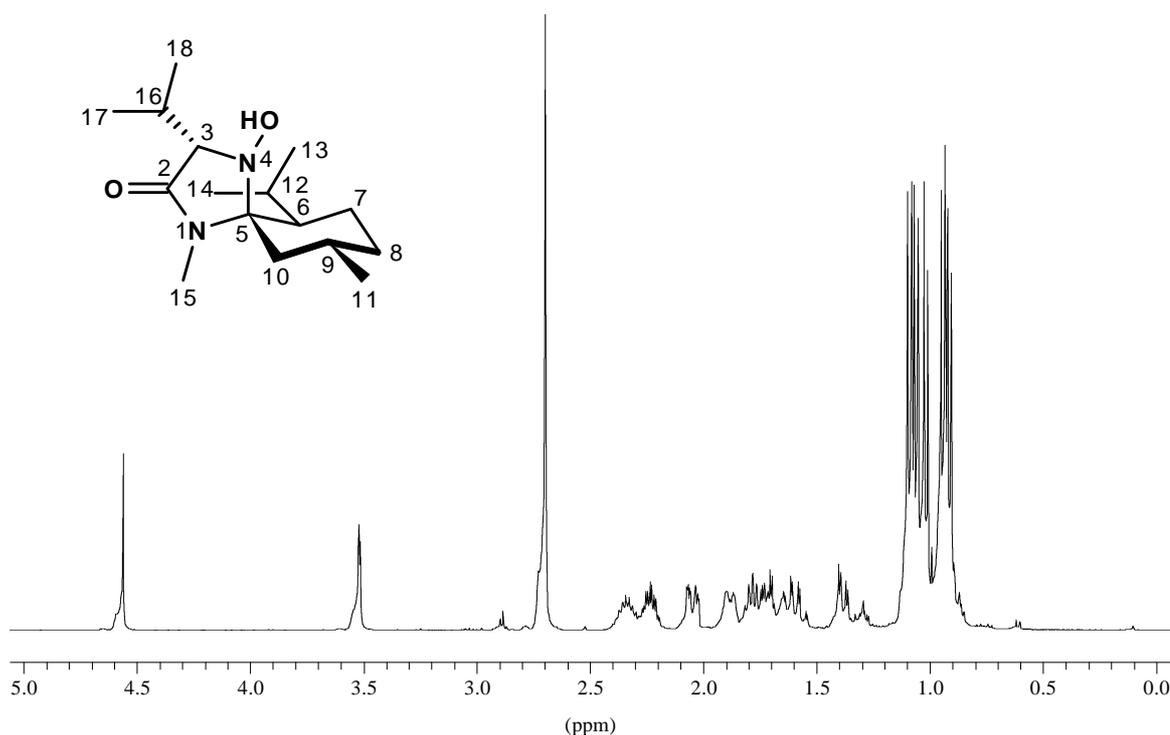


Abb. V-26: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-8f)

MS (70 eV): m/z (%): 283 (7) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 282 (37) [M^+], 267 (16) [$M^+ - \text{CH}_3$], 239 (22) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 225 (14) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 211 (12) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_8$], 198 (16) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 197 (90) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 170 (100) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 127 (13) [$\text{C}_6\text{H}_{90}^+$], 111 (14) [$\text{C}_8\text{H}_{15}^+$], 82 (24) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (17) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 68 (12) [$\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+$], 56 (10) [C_4H_8^+], 55 (29) [C_4H_7^+], 42 (16) [C_3H_6^+], 41 (22) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$			$M_m = 282.42 \text{ g/mol}$			
berechnet:	C	68.0	%	H	10.7	%	N 9.9 %
gefunden:	C	68.5	%	H	10.4	%	N 10.0 %

(3S,5S,6R,9S)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-methylthioethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8g)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OS}$, $M_m = 298.48 \text{ g/mol}$

Schmp.: $73.4 \text{ }^\circ\text{C}$

Ausbeute: 62 % (77 %)*

$R_f = 0.78$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +9$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3440 br, 3320 (NH), 2950, 2920 (CH₂, aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1690, 1680 (C=O, Lactam), 1400, 1360 (CH(CH₃)₂), 1475, 1455 cm⁻¹.

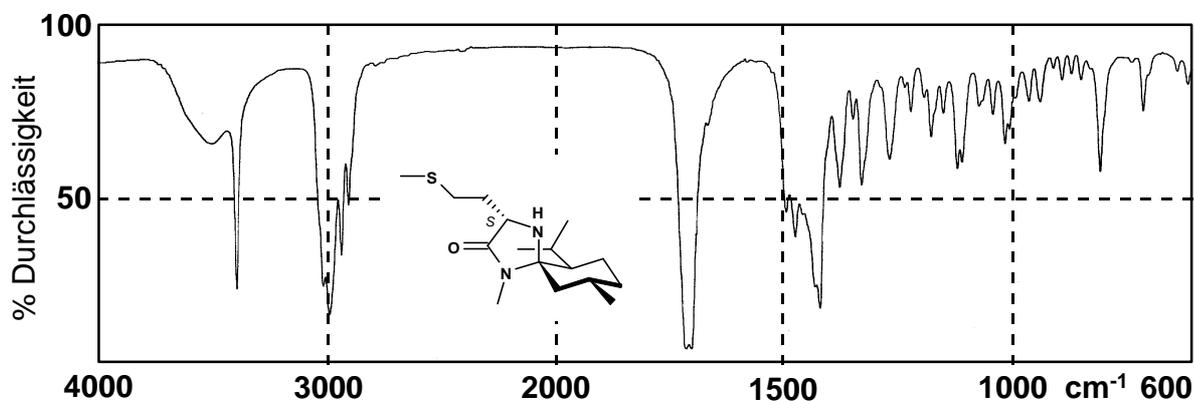


Abb. V-27: IR-Spektrum von (*ent*-8g)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 3.72 (dd, ³*J* (H,H) = 8.5 Hz = 4.1 Hz, 1 H; CH-3), 2.72 (s, 3 H; SCH₃), 2.66 (t, ³*J* (H,H) = 7.3 Hz, 2 H; CH₂-17), 2.17 - 2.12 (m, 1 H; CH_B-16), 2.11 (s, 3 H; NCH₃), 1.79 - 1.62 (m, CH_A-16, CH-9, CH-12, CH_e-7), 1.51 (ddd, ²*J* = 13.0 Hz, ³*J* (H,H) = 2.1 Hz = 3.3 Hz, 1 H, CH_e-10), 1.36 - 1.30 (m, 1 H; CH_a-7), 1.33 (m_c, 1 H; CH-6), 1.27 (dd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 12.7 Hz, 1 H; CH_a-10), 0.93, 0.92 (2 d, ³*J* (H,H) = 6.4 Hz = 6.8 Hz, 6 H; CH₃-13+14), 0.91- 0.85 (m, 1 H; CH_a-8), 0.90 (d, ³*J* (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11).

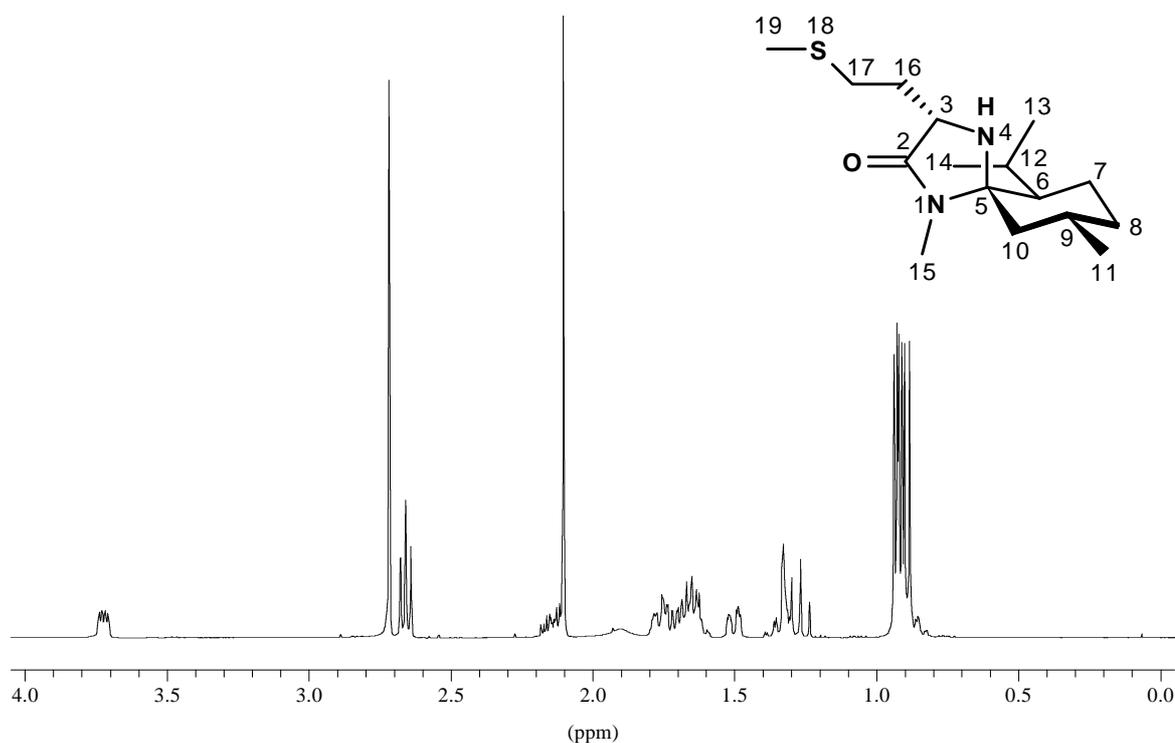


Abb. V-28: ¹H-NMR-Spektrum von (*ent*-8g)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 173.34$ (s, C-2), 80.56 (s, C-5), 55.97 (d, C-3), 46.49 (d, C-6), 43.35 (t, C-10), 34.27 (t, C-8), 32.10 (t, C-16), 30.67 (t, C-17), 29.75 (d, C-9), 24.89 (q, C-15), 24.87 (d, C-12), 24.60 (q, C-11), 23.76 (t, C-7), 21.96, 18.84 (2 q, C-13/14), 15.15 (q, C-19).

MS (70 eV): m/z (%): 300 (4) [$M^+ / 2^{13}\text{C}$], 299 (13) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 298 (60) [M^+], 283 (37) [$M^+ - \text{CH}_3$], 241 (47) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 237 (20) [$M^+ - \text{CH}_3\text{SCH}_2$], 227 (23) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 213 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 125 (16) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{CH}_3\text{SCH}$], 82 (17) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 61 (18) [$M^+ - \text{CH}_3\text{SCH}_2^+$], 55 (16) [C_4H_7^+], 41 (21) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$			$M_m = 298.48$ g/mol					
berechnet:	C	64.4	%	H	10.1	%	N	9.4	%
gefunden:	C	64.0	%	H	9.9	%	N	9.3	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-3-Hydroxymethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (*ent*-8h)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 254.37$ g/mol

Schmp.: 150.5 °C

Ausbeute: 69 % (78 %)*

$R_f = 0.57$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = (c = 1.0 \text{ in } \text{CHCl}_3)$

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3330 - 3260$ (OH, breit), 2940, 2900 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1680 - 1655 (C=O, Lactam), 1430 ($-\text{C}(\text{CH}_3)$), 1455, 1395, 1340, 1300, 1135, 1060, 1010, 840, 705 cm^{-1} .

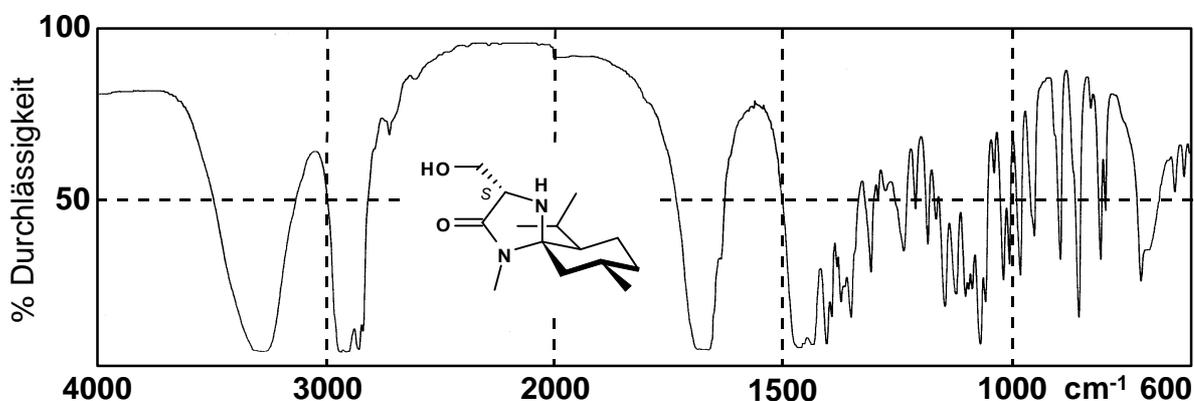


Abb. V-29: IR-Spektrum von (*ent*-8h)

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 3.87 (d, $^2J(\text{H,H}) = 11.2$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.8$ Hz = 2.4 Hz; CH_B -16), 3.66 (d, $^2J(\text{H,H}) = 11.2$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 4.7$ Hz = 4.5 Hz; CH_A -16), 3.50 (s, 1 H; NH-4), 3.44 (t, $^3J(\text{H,H}) = 5.8$ Hz, 1 H; CH-3), 2.65 (s, 1 H; NCH_3 -15), 2.32 (s, 1 H; OH), 1.75 - 1.68 (m, 3 H; CH_e -8, CH-9, CH-12), 1.59 (m_c, 1 H; CH_e -7), 1.45 (m_c, 1 H; CH_e -10), 1.34 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 18.5$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.8$ Hz; CH_a -7), 1.15 (t, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.6$ Hz = 12.4 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.88 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.86 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz = 6.7 Hz, 6 H; CH_3 -11+13/14), 0.84 - 0.78 (m_c, 1 H; CH_a -8).

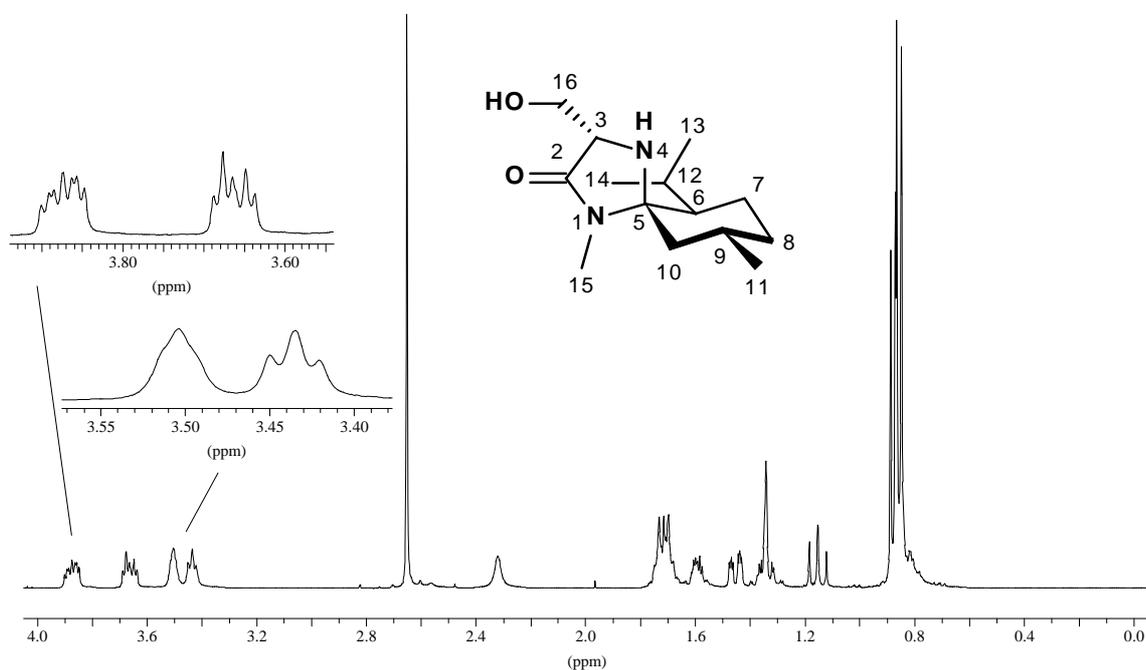


Abb. V-30: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-8h)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 173.02 (s, C-2), 81.35 (s, C-5), 61.27 (t, C-16), 58.90 (d, C-3), 46.39 (d, C-6), 42.86 (t, C-10), 34.26 (t, C-8), 29.47 (d, C-9), 24.99 (d, C-12), 24.26 (q, C-15), 23.91 (q, C-11), 22.21 (t, C-7), 21.78, 18.88 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 255 (4) [$\text{M}^+ / ^{13}\text{C}$], 254 (35) [M^+], 239 (19) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 209 (21) [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH} - \text{CH}_2$], 197 (34) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 183 (21) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 169 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 167 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{15}$], 139 (34) [$\text{CH}_2\text{-\#} - 3\text{H}$], 112 (16) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 41 (6) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 254.37$ g/mol

berechnet:	C	66.6	%	H	10.3	%	N	11.0	%
gefunden:	C	66.3	%	H	10.4	%	N	11.1	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-3-Benzyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8i)

Nach *AAV Ib* gearbeitet.

$C_{20}H_{30}N_2O$, $M_m = 314.47$ g/mol

Schmp.: 122.6 °C

Ausbeute: 68 % (79 %)*

$R_f = 0.65$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -42$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3380, 3360$ (NH), 3095, 3075, 3050, 3020 (CH, arom.), 2980, 2940, 2930, 2910 (CH₂, aliph.), 2860, 2830 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1600 (C=C, arom.), 1400 (CH(CH₃)₂), 750, 740, 700 (monosub. Aromat), 1490, 1465, 1445, 1430, 1415, 1360, 1355, 1105, 1095 cm^{-1} .

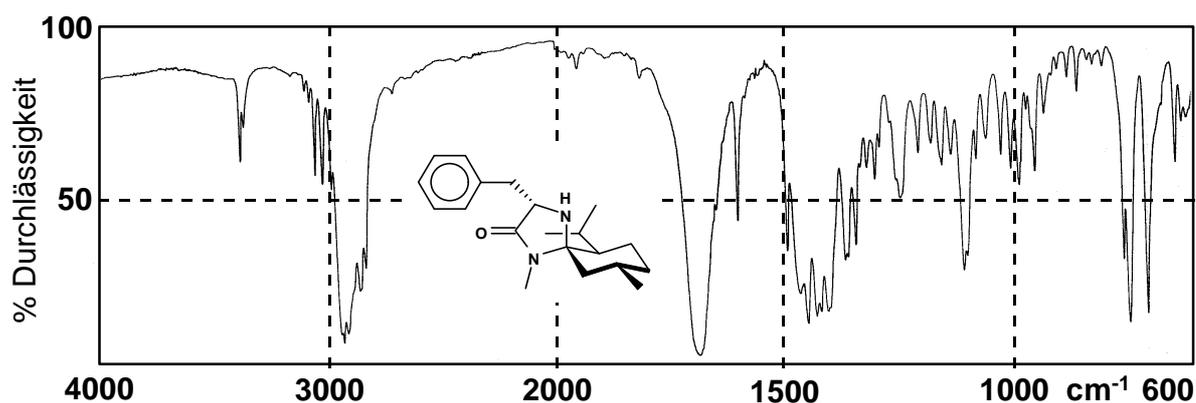


Abb. V-31: IR-Spektrum von (*ent*-8i)

¹³C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 173.45$ (s, C-2), 138.14 (t, C-17), 129.45 (d, C-18/22), 128.52 (d, C-19/21), 126.48 (d, C-20), 80.91 (s, C-5), 58.86 (d, C-3), 46.47 (d, C-6), 42.54 (t, C-10), 37.63 (d, C-16), 34.31 (t, C-8), 29.53 (d, C-9), 25.18 (q, C-15), 24.47 (d, C-12), 23.88 (d, C-11), 22.28 (t, C-7), 21.86, 18.82 (2 q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 7.33 - 7.22$ (m, 5 H; Ph), 3.80 (dd, 3J (H,H) = 7.4 Hz = 3.6 Hz, 1 H; CH-3), 3.22 (dd, 2J (H,H) = 13.9 Hz, 3J (H,H) = 3.9 Hz, 1 H; CH_A-16), 2.96 (dd, 2J (H,H) = 13.9 Hz, 3J (H,H) = 7.8 Hz, 1 H; CH_B-16), 2.75 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.76 - 1.67 (m, 1 H; CH_e-8), 1.66 (m_c, 1 H; CH-9), 1.65 - 1.57 (m, 1 H; CH_e-7), 1.53 - 1.45 (m, 2 H; CH-12, CH_e-10), 1.37 - 1.27 (m, 1 H; CH_a-7), 1.34 (m_c, 1 H; CH-6), 1.20

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

(dd, $^2J = ^3J(\text{H,H}) = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_a\text{-10}$), 0.94 - 0.82 (m, 1 H; $\text{CH}_a\text{-8}$), 0.90 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-11}$), 0.86, 0.72 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz} = 6.8 \text{ Hz}$, 6 H; $\text{CH}_3\text{-13+14}$).

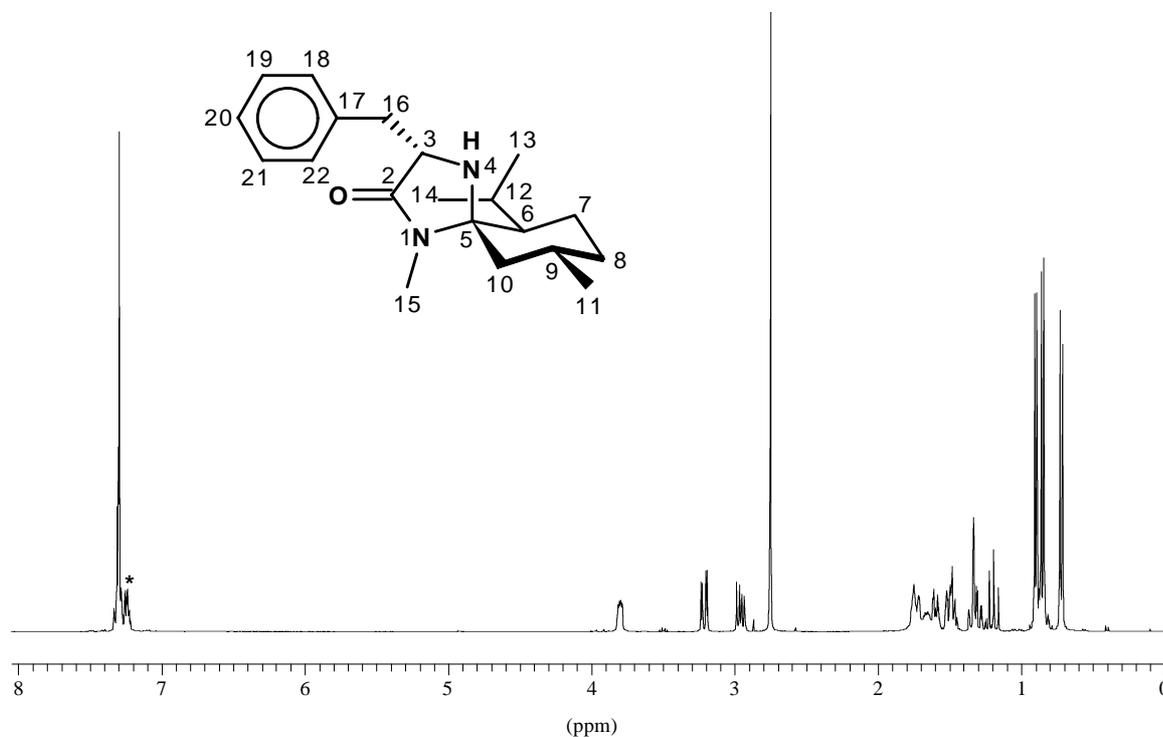


Abb. V-32: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-8i)

MS (70 eV): m/z (%): 315 (19) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 314 (75) [M^+], 299 (43) [$M^+ - \text{CH}_3$], 257 (65) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 243 (31) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{12}$], 229 (100) [$\text{C}_8\text{H}_{13}^+$], 223 (26) [$M^+ - \text{Bn}$], 91 (10) [Bn^+], 82 (22) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (12) [C_4H_7^+], 42 (12) [C_3H_6^+], 41 (10) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 314.47 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	76.4	%	H	9.6	%	N	8.9	%
gefunden:	C	76.0	%	H	9.6	%	N	8.7	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8j)

Nach AAV *Ib* gearbeitet, spektroskopische Daten s. vorhergehende Arbeit^[40]

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 300.44 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 71 % (86 %)*

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

(3S,5S,6R,9S)-3-Imidazolylmethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8k)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$C_{17}H_{28}N_4O$, $M_m = 304.43$ g/mol

Ausbeute: 65 %*

$R_f = 0.10$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/4), schwach UV, schwach Ninhydrin.

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3220 - 3100$ (NH),, 2950, 2910 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1690 - 1670 (C=O, Lactam), 1450, 1400, 1380, 1365, 1100, 810 cm^{-1} .

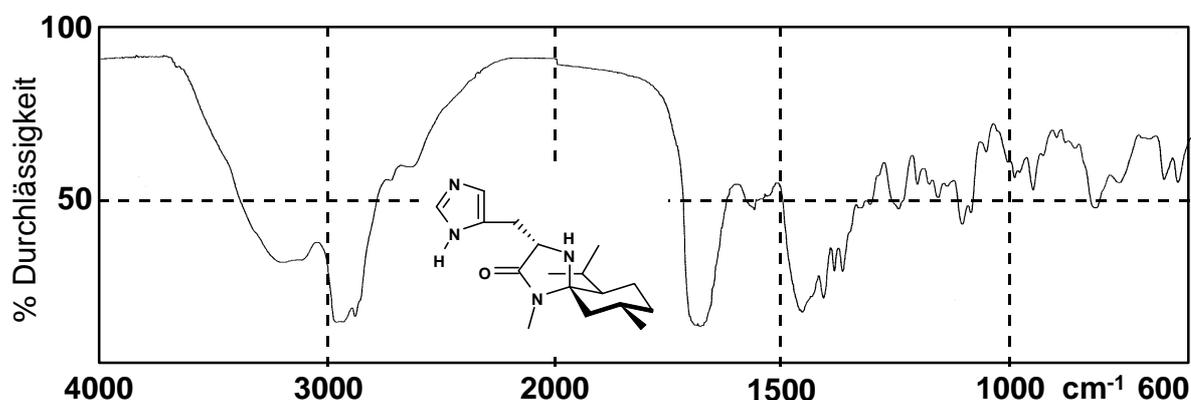


Abb. V-33: IR-Spektrum von (*ent*-8k)

MS (70 eV): m/z (%): 304 (10) [M^+], 289 (14) [$M^+ - 5 H$], 246 (10) [$M^+ - CH_3 - C_4H_7$], 223 (22) [$M^+ - C_4H_5N_2$], 175 (22) [$M^+ - C_4H_5N_2 - C_4H_{12}$], 139 (28) [$M^+ - C_4H_5N_2 - CH_3 - C_4H_7$], 112 (23) [$C_8H_{16}^+$], 82 (100) [$C_6H_{10}^+$], 69 (47) [$N(CO)CHN^+$], 55 (43) [$C_4H_7^+$], 43 (39) [$C_3H_7^+$], 41 (38) [$C_3H_5^+$].

(3S,5S,6R,9S)-3-Indolylmethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8l)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

$C_{22}H_{31}N_3O$, $M_m = 353.50$ g/mol

Schmp.: 108.6 °C

Ausbeute: 48 % (56 %)*

* Substanz wurde nicht analysenrein isoliert.

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

$R_f = 0.63$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -70$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3470, 3290, 3240$ br (NH), 3050 (CH, arom.), 2960, 2940, 2910 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1675 (C=O, Lactam), 1620 (C=C, arom.), 1400 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 740 (disub. Aromat), 1490, 1455, 1430, 1230, 1100, 1075, 960, 950, 720, 645 cm^{-1} .

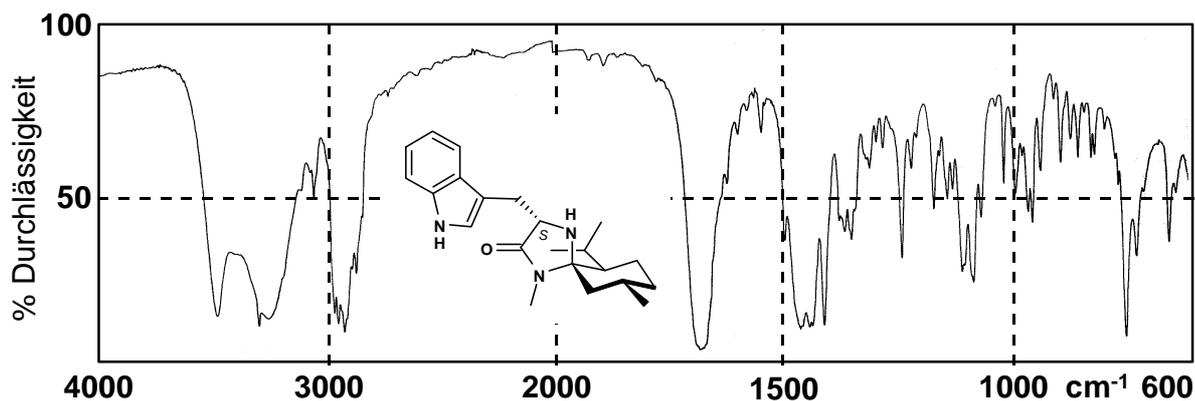


Abb. V-34: IR-Spektrum von (*ent*-81)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 174.80$ (s, C-2), 136.61 (s, C-20), 128.02 (s, C-21), 123.60 (d, C-18), 122.15 (d, C-24), 119.60 (d, C-23), 119.26 (d, C-22), 111.48 (s, C-17), 111.25 (d, C-25), 81.41 (s, C-5), 58.60 (d, C-3), 46.60 (t, C-10), 46.70 (d, C-6), 34.59 (t, C-8), 29.68 (d, C-9), 26.82 (t, C-16), 25.56 (q, C-15), 24.55 (d, C-12), 24.13 (q, C-11), 22.62 (t, C-7), 22.05, 18.52 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 355 (2) [$M^+ / 2^{13}\text{C}$], 354 (11) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 353 (42) [M^+], 268 (31) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 224 (100) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_7\text{N}$], 223 (57) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_8\text{N}$], 209 (19) [$M^+ - \text{Skatyl} - \text{CH}_2$], 167 (18) [$M^+ - \text{Skatyl}$], 139 (57) [$M^+ - \text{Skatyl} - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 131 (71) [$\text{C}_9\text{H}_7\text{N}^+$], 130 (58) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}^+$], 112 (42) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 8.31$ (s, 1 H; NH-19), 7.73 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.8$ Hz, 1 H; CH-22), 7.38 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.9$ Hz, 1 H; CH-25), 7.23 - 7.12 (m, 3 H; CH-18, CH-23, CH-24), 3.85 (t, $^3J(\text{H,H}) = 5.0$ Hz, 1 H; CH-3), 3.41 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 14.8$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 4.1$ Hz, 1 H; CH_A -16), 3.18 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 14.8$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 1 H; CH_B -16), 2.75 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.85 (s, 1 H; NH-4), 1.83 (mc, 1 H; CH_e -8), 1.76 - 1.68 (m, 2 H; CH-9, CH_e -7), 1.56 - 1.51 (m, 2 H; CH-12, CH_e -10), 1.34 - 1.20 (m, 2 H; CH_a -7, CH-6), 1.16 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.5$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 12.3$ Hz, 1 H; CH_a -10), 0.90 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$

Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.84 (m_c, 1 H; CH_a-8), 0.77 (d, ³J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.43 (d, ³J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

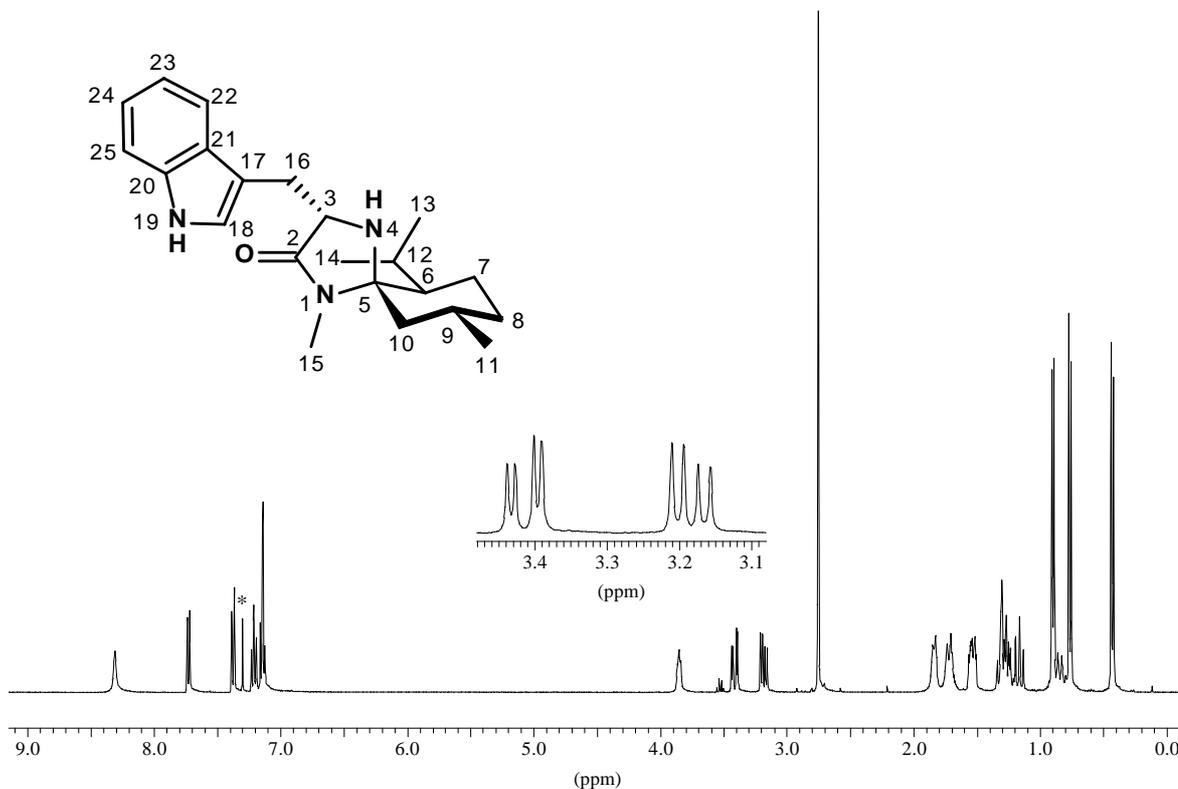


Abb. V-35: ¹H-NMR-Spektrum von (*ent*-8l)

EA:	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O			M _m = 353.50 g/mol		
berechnet:	C	74.7	%	H	8.8	%
				N	11.9	%
gefunden:	C	74.9	%	H	8.8	%
				N	11.9	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-3-*p*-Hydroxybenzomethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-8m)

Nach AAV *Ib* gearbeitet.

C₂₀H₃₀N₂O₂, M_m = 330.47 g/mol

Schmp.: 126.7 °C

Ausbeute: 54 % (63 %)*

R_f = 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

* Ausbeute bezogen auf den Umsatz von Menthon

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3360$ (NH), 3240 br (OH), 3020 (CH, arom.), 2950, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1670 br (C=O, Lactam), 1615, 1595 (C=C, arom.), 1410, 1320 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1235 (C–O), 850, 815, 805 (disub. Aromat), 1890, 1515, 1450 br, 1270, 1205, 1110 cm^{-1} .

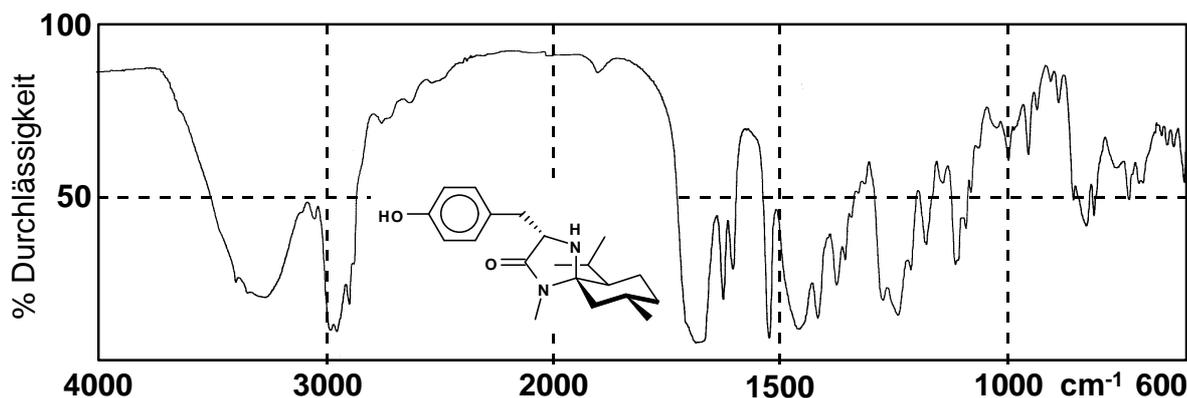


Abb. V-36: IR-Spektrum von (*ent*-8m)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 174.44$ (s, C-2), 155.52 (d, CH-20), 130.58 (2 d, CH-19+21), 128.49 (d, CH-17), 115.69 (2 d, CH-18+22), 81.61 (s, C-5), 59.11 (d, C-3), 46.40 (d, C-6), 42.35 (t, C-10), 36.11 (d, C-16), 34.31 (t, C-8), 29.48 (d, C-9), 25.47 (q, C-15), 24.52 (d, C-12), 23.94 (q, C-11), 22.36 (t, C-7), 21.84, 18.86 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 331 (2) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 330 (18) [M^+], 315 (40) [$M^+ - \text{CH}_3$], 287 (17) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 273 (61) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 259 (27) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 246 (17) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 245 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 224 (23) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$], 223 (91) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_8\text{O}$], 153 (11) [$M^+ - \text{R} - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 139 (24) [$M^+ - \text{R} - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 112 (24) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 107 (26) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}^+$], 82 (16) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (11) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (17) [C_4H_7^+], 43 (10) [C_3H_7^+], 42 (14) [C_3H_6^+], 41 (18) [C_3H_5^+].

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 7.13$ (m, 2 H; CH-19, CH-21), 6.80 (m, 2 H; CH-18, CH-22), 3.77 (dd, 3J (H,H) = 6.7 Hz = 4.4 Hz, 1 H; CH-3), 3.11 (dd, 2J (H,H) = 14.1 Hz, 3J (H,H) = 4.3 Hz, 1 H; CH_A -16), 2.98 (dd, 2J (H,H) = 14.1 Hz, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 1 H; CH_B -16), 2.89 (s, br., 1 H; OH), 2.77 (s, 1 H; NCH_3 -15), 1.77 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 4.7 Hz = 1.9 Hz, 1 H; CH_E -8), 1.74 (m, 1 H; CH-9), 1.61 (m, 1 H; CH_E -7), 1.54 (ddd, 2J (H,H) = 12.9 Hz, 3J (H,H) = 3.2 Hz = 2.2 Hz, 1 H; CH_E -10), 1.46 (sept., 3J (H,H) = 6.9 Hz, 1 H; CH-12), 1.36 (m, 1 H; CH-6), 1.32 (m, 1 H; CH_E -7), 1.18 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.7 Hz = 12.5 Hz, 1 H; CH_E -10), 0.92 (d, 3J (H,H) = 6.3 Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.89 (m,

1 H; CH_a-8), 0.86 (d, ³J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.71 (d, ³J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

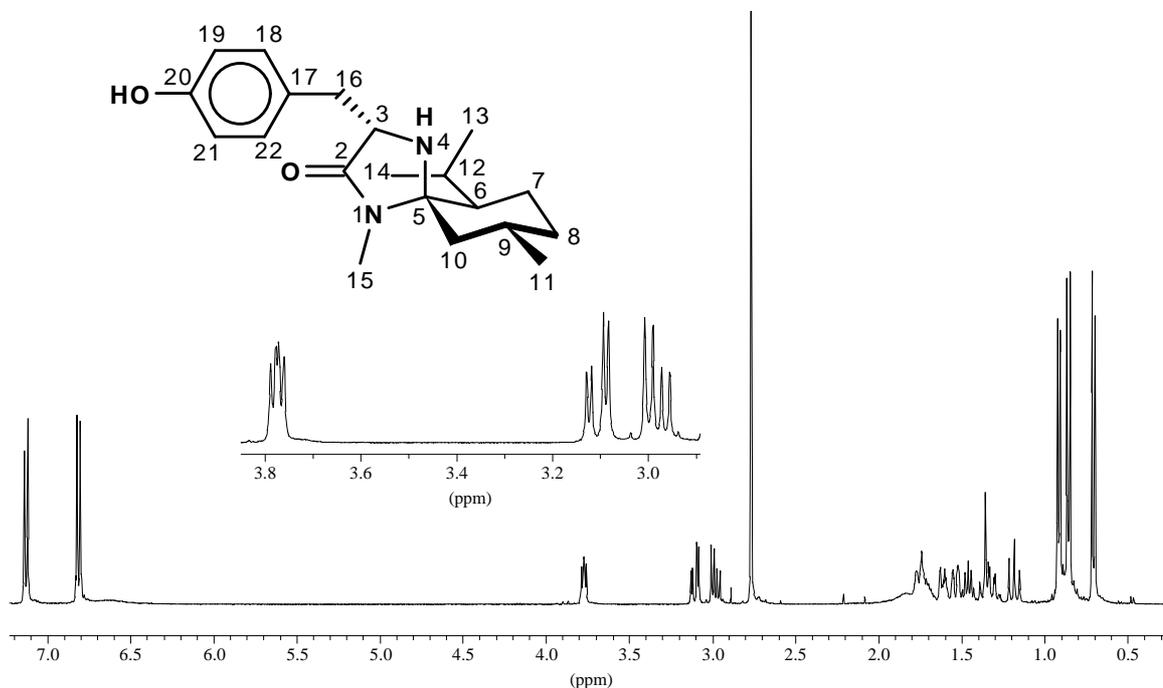


Abb. V-37: ¹H-NMR-Spektrum von (*ent*-8m)

EA:	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₂			M _m = 330.47 g/mol					
berechnet:	C	72.7	%	H	9.2	%	N	8.5	%
gefunden:	C	72.2	%	H	8.8	%	N	8.2	%

3.2 Verbindungen aus Kapitel III.2.1.1

(3*S*,5*R*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-*s*Butyl(16)-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-21c)

Nach AAV 2b gearbeitet.

C₁₈H₃₄N₂O₂, M_m = 310.48 g/mol

Schmp.: 215.7 °C

Ausbeute: 89 %

R_f = 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), schwach UV, Iod.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -13 (c = 1.0 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3390$ br (NOH), 2950, 2925 (CH₂, aliph.), 2890, 2870 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1405, 1365 (CH(CH₃)₂), 1455 cm⁻¹.

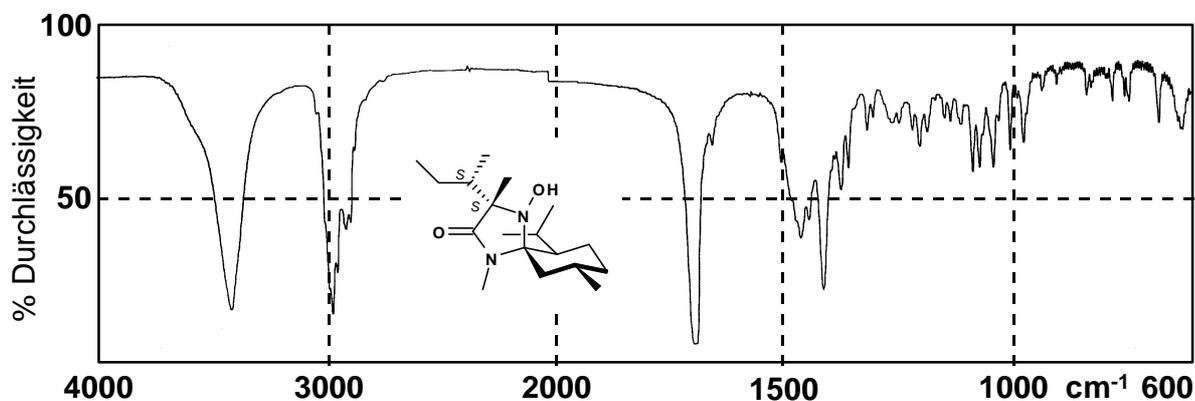


Abb. V-38: IR-Spektrum von (*ent*-21c)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 174.01 (s, C-2), 84.19 (s, C-5), 70.19 (s, C-3), 48.04 (d, C-6), 43.66 (d, C-17), 41.27 (t, C-10), 34.91 (t, C-8), 30.30 (d, C-9), 28.9 (t, C-18), 28.8 (q, C-15), 24.43 (d, C-12), 23.54 (q, C-13/14), 23.32 (q, C-11), 22.70 (t, C-7), 19.54 (q, C-13/14), 17.75 (q, C-16), 13.25 (q, C-20), 12.68 (q, C-19).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 4.27 (s, 1 H; NOH), 2.72 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.35 (m_c, 1 H; CH-9), 2.03 (ddd, ²*J* (H,H) = 14.1 Hz, ³*J* (H,H) = 2.8 Hz = 1.1 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.86 (d, ²*J* (H,H) = 12.5 Hz, 1 H; CH_e-8), 1.76 (m_c, ³*J* (H,H) = 6.8 Hz, 1 H; CH-12), 1.71 - 1.56 (m, 3 H; CH-17, CH_a-7, CH_e-7); 1.53 - 1.40 (m, ²*J*(H,H) = 7.5 Hz, ³*J*(H,H) = 2.0 Hz, 1 H; CH_A-18); 1.42 (s, 3 H, CH₃-16); 1.33 (dd, ³*J*(H,H) = 12.0 Hz, ³*J*(H,H) = 4.1 Hz, 1 H; CH-6); 1.27-1.14 (m, 1 H, CH_B-18); 1.19 (m_c, ²*J*(H,H) = 13.8 Hz, 1 H; CH_a-10); 1.03 (d, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-20); 0.98 (d, ³*J*(H,H) = 6.7 Hz, 3 H; CH₃-13/14); 0.91 (d, ³*J*(H,H) = 7.1 Hz, 3 H; CH₃-13/14); 0.90 (t, ³*J*(H,H) = 8.1 Hz, 3 H; CH₃-19); 0.89 (d, ³*J*(H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11); 0.93-0.86 (m, 1 H, CH_a-8).

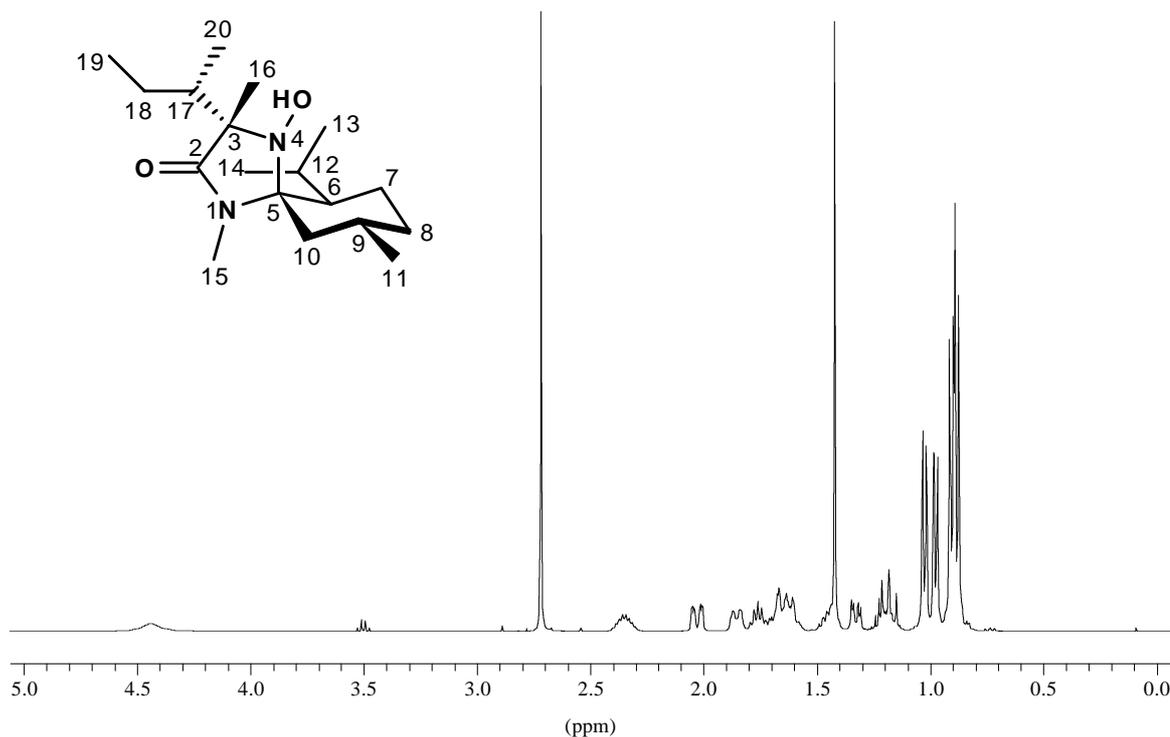


Abb. V-39: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-21c)

MS (70 eV): m/z (%): 311 (10) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 310 (50) [M^+], 295 (22) [$M^+ - \text{CH}_3$], 267 (13) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 253 (100) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 238 (17) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_9$], 237 (98) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{H}$], 226 (12) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 225 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 198 (46) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 82 (21) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (25) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 68 (13) [$\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+$], 55 (47) [C_4H_7^+], 42 (30) [C_3H_6^+], 41 (38) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 310.48 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	69.6	%	H	11.0	%	N	9.0	%
gefunden:	C	69.2	%	H	11.2	%	N	9.0	%

(3*R*,5*R*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-3,6-diisopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-21f)

Nach AAV 2b gearbeitet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 282.42 \text{ g/mol}$

Schmp.: 174.9 °C

Ausbeute: 93 %

$R_f = 0.53$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3290$ br (NOH), 2950, 2925 (CH₂, aliph.), 2890, 2870 (CH, aliph.), 1675 (C=O, Lactam), 1410, 1385 (CH(CH₃)₂), 1460, 1100, 995 cm⁻¹.

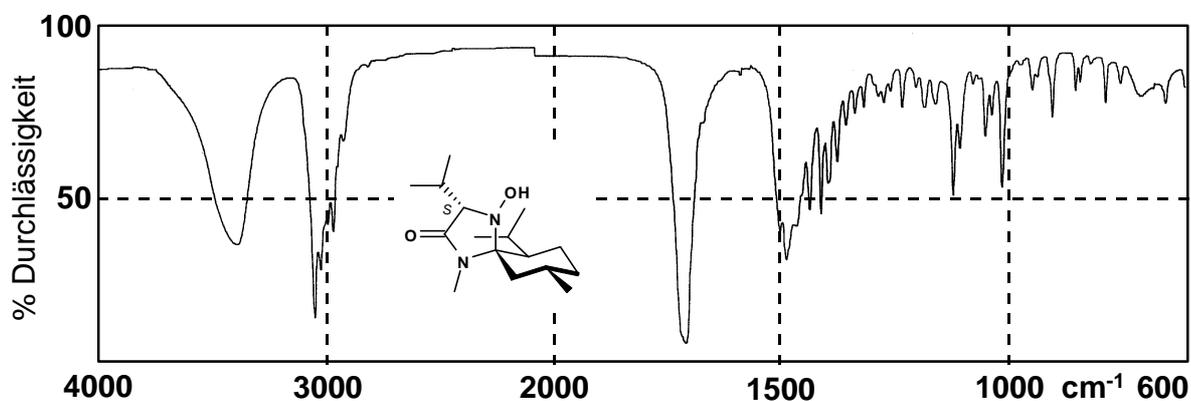


Abb. V-40: IR-Spektrum von (*ent*-21f)

MS (70 eV): m/z (%): 283 (7) [$M^+ /^{13}C$], 282 (37) [M^+], 267 (16) [$M^+ - CH_3$], 239 (22) [$M^+ - C_3H_7$], 225 (14) [$M^+ - C_4H_9$], 211 (12) [$M^+ - CH_3 - C_4H_8$], 198 (16) [$M^+ - C_6H_{12}$], 197 (90) [$M^+ - C_6H_{13}$], 170 (100) [CH₂-#], 127 (13) [C₆H₉₀⁺], 111 (14) [C₈H₁₅⁺], 82 (24) [C₆H₁₀⁺], 69 (17) [N(CO)CHN⁺], 68 (12) [N(CO)CN⁺], 56 (10) [C₄H₈⁺], 55 (29) [C₄H₇⁺], 42 (16) [C₃H₆⁺], 41 (22) [C₃H₅⁺].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 169.71$ (s, C-2), 83.81 (s, C-5), 70.30 (d, C-3), 47.11 (d, C-6), 37.44 (t, C-10), 34.77 (t, C-8), 29.94 (d, C-9), 28.71 (d, C-16), 24.70 (d, C-12), 24.52 (q, C-15), 23.47 (q, C-11), 23.16 (q, C-13/14), 22.38 (t, C-7), 19.18 (q, C-13/14), 18.95, 17.91 (2 q, C-17/18).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 5.19$ (s, 1 H; NOH), 3.49 (d, ³ J (H,H) = 2.9 Hz, 1 H; CH-3), 2.68 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.35 (m_c, 1 H; CH-9), 2.21 (sept., ³ J (H,H) = 3.0 Hz, 1 H; CH-16), 2.03 (ddd, 1 H, ² J (H,H) = 14.1 Hz, ³ J (H,H) = 4.4 Hz = 1.6 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.86 (dd, ² J (H,H) = 12.8 Hz, ³ J (H,H) = 2.1 Hz, 1 H; CH_a-8), 1.76 (m_c, 1 H; CH-12), 1.67 (m_c, 1 H; CH_e-7), 1.62 (m_c, 1 H; CH_a-7), 1.38 - 1.26 (m, 1 H; CH-6), 1.08, 1.04 (2 d, ³ J (H,H) = 7.0 Hz, 6 H; CH₃-17+18), 1.01 (d, ³ J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.95-0.88 (m, 1 H; CH_a-8), 0.92 (d, ³ J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0-90 (d, ³ J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

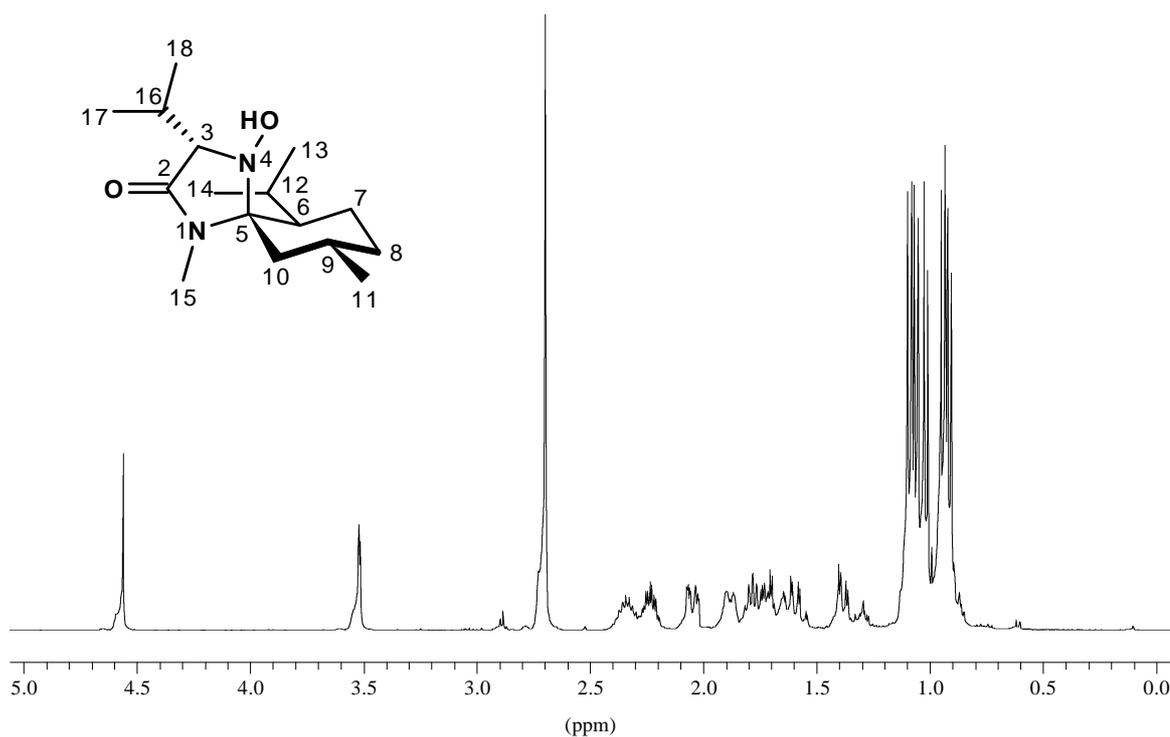


Abb. V-41: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-21f)

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$			$M_m = 282.42 \text{ g/mol}$					
berechnet:	C	68.0	%	H	10.7	%	N	9.9	%
gefunden:	C	68.5	%	H	10.4	%	N	10.0	%

3.3 Verbindungen aus Kapitel III.2.1.2

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

Nach AAV 2a gearbeitet, spektroskopische Daten s. vorhergehende Arbeiten.^[35,36]

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 238.32 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 88 %

(5*S*,6*S*,9*R*)-2-Isobutyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (13b)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$C_{17}H_{30}N_2O_2$, $M_m = 294.43$ g/mol

Schmp.: 87.4 °C

Ausbeute: 92 %

$R_f = 0.50$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), stark UV, schwach Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +78$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2960, 2930$ (CH_2 , aliph.), $2900, 2870$ (CH , aliph.), 1695 ($C=O$, Lactam), 1570 ($C=N$), 1270 ($N-O$), 1430 cm^{-1} .

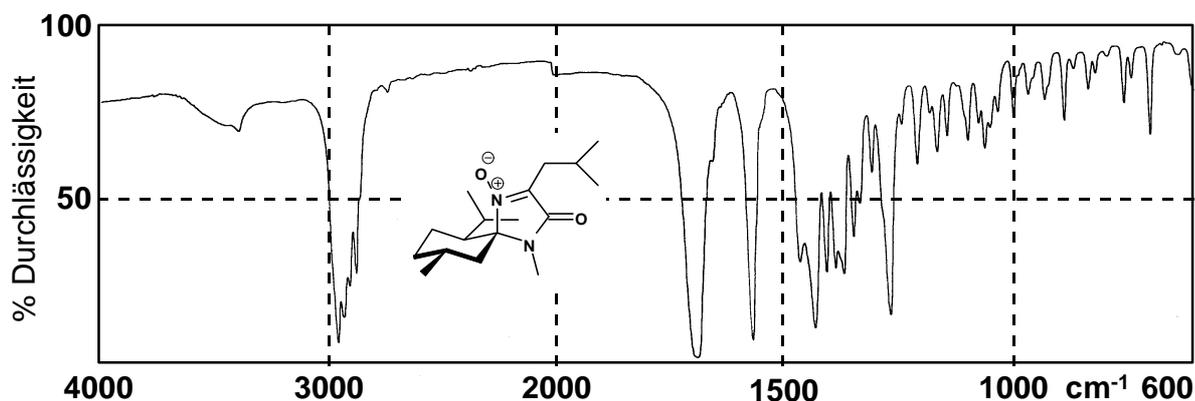


Abb. V-42: IR-Spektrum von (13b)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 163.56$ (s, C-3), 137.82 (s, C-2), 89.35 (s, C-5), 46.07 (d, C-6), 43.24 (t, C-10), 33.96 (t, C-8), 30.85 (t, C-16), 26.83 (d, C-9), 25.29 (d, C-12), 24.55 (q, C-15), 24.14 (d, C-17), 23.49 (q, C-11), 22.82, 22.41 (2 q, C-13/14), 21.98 (q, C-18/19), 19.90 (t, C-7), 16.68 (q, C-18/19).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 2.91$ (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.65 (m_c, 1 H; CH-9), 2.44 (dd, 2J (H,H) = 13.5 Hz, 3J (H,H) = 15.3 Hz, 1 H; CH_A -16), 2.42 (dd, 2J (H,H) = 13.5 Hz, 3J (H,H) = 16.4 Hz, 1 H; CH_B -16), 2.29 (dd, 2J (H,H) = 13.8 Hz, 3J (H,H) = 13.4 Hz, 1 H; CH_e -7), 2.24 (m_c, 1 H; CH-12), 1.95 (m_c, 1 H; CH_e -8), 1.67 - 1.59 (m, 2H; CH_a -7, CH_e -10), 1.63 (m_c, 1 H; CH-6), 1.55 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.3 Hz, 1 H; CH_a -10), 1.50 (m_c, 1 H; CH-17), 0.98, 0.95 (2 d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 6 H; CH_3 -13+14), 0.92 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.92 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH_3 -18+19), 0.71 - 0.68 (m, 1 H; CH_a -8), 0.70 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH_3 -18+19).

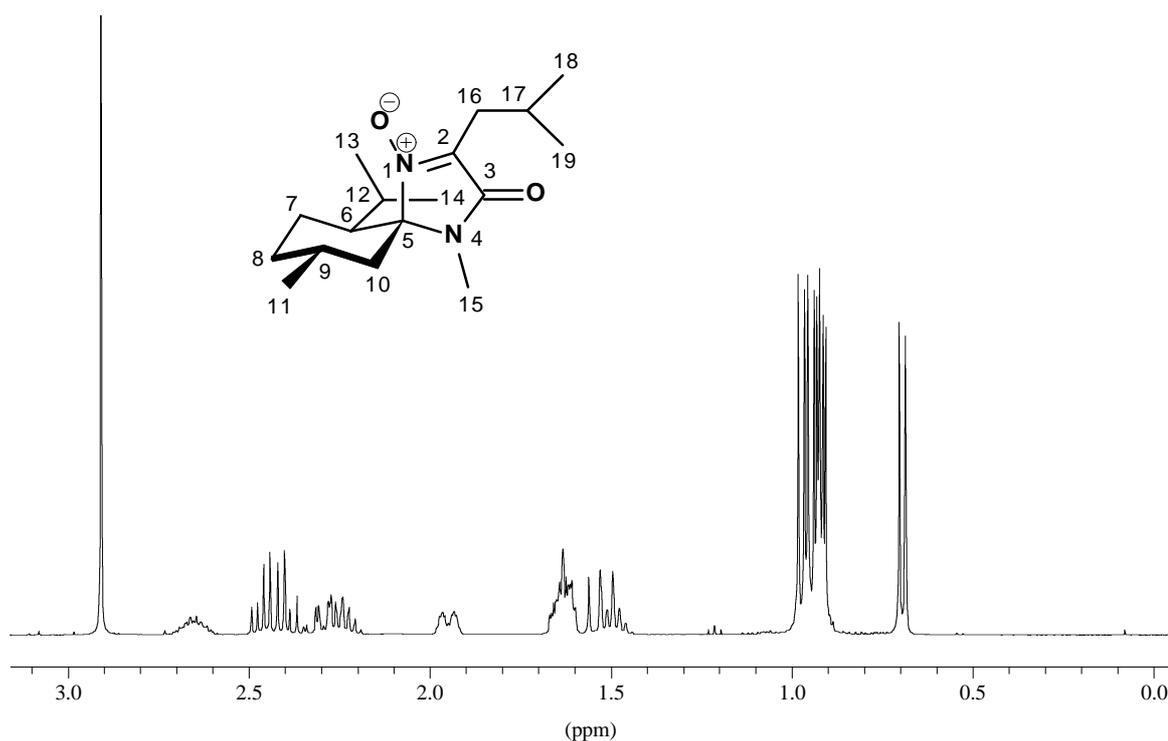


Abb. V-43: ^1H -NMR-Spektrum von **(13b)**

MS (70 eV): m/z (%): 295 (9) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 294 (43) [M^+], 277 (100) [$M^+ - \text{CH}_3 - 2 \text{H}$], 251 (22) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 166 (12) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{20}$], 109 (16) [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$]_{cycl.}; 69 (29) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (27) [C_4H_7^+], 43 (19) [C_3H_7^+], 42 (18) [C_3H_6^+], 41 (32) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ $M_m = 294.43 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	69.3	%	H	10.3	%	N	9.5	%
gefunden:	C	69.7	%	H	10.1	%	N	9.5	%

(5S,6S,9R,16S)-2-sButyl(16)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (13c)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 294.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 94 %

$R_f = 0.52$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), stark UV, schwach Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +65$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2950, 2920$ (CH_2 , aliph.), 2860 (CH , aliph.), 1705, 1690 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1560 ($\text{C}=\text{N}$), 1400, 1385 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1260, 975 ($\text{N}-\text{O}$), 1450, 1425, 1280, 1220 cm^{-1} .

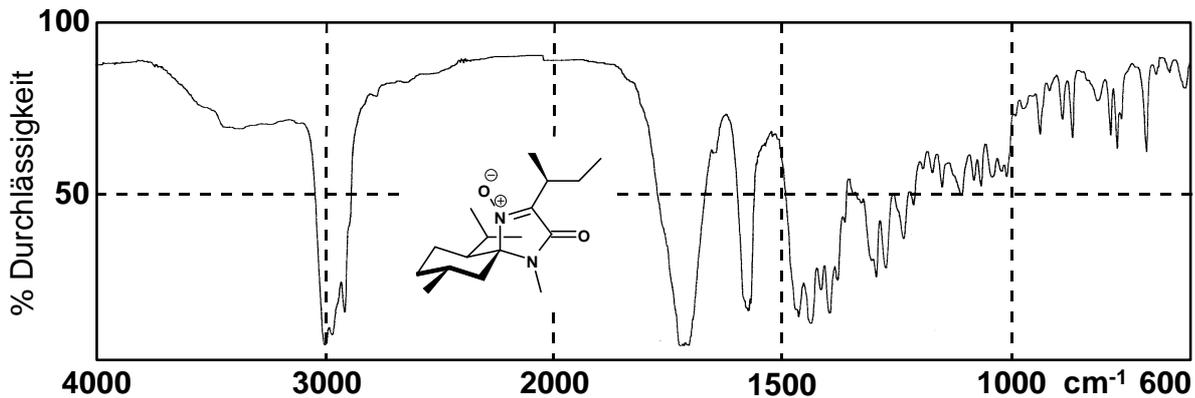
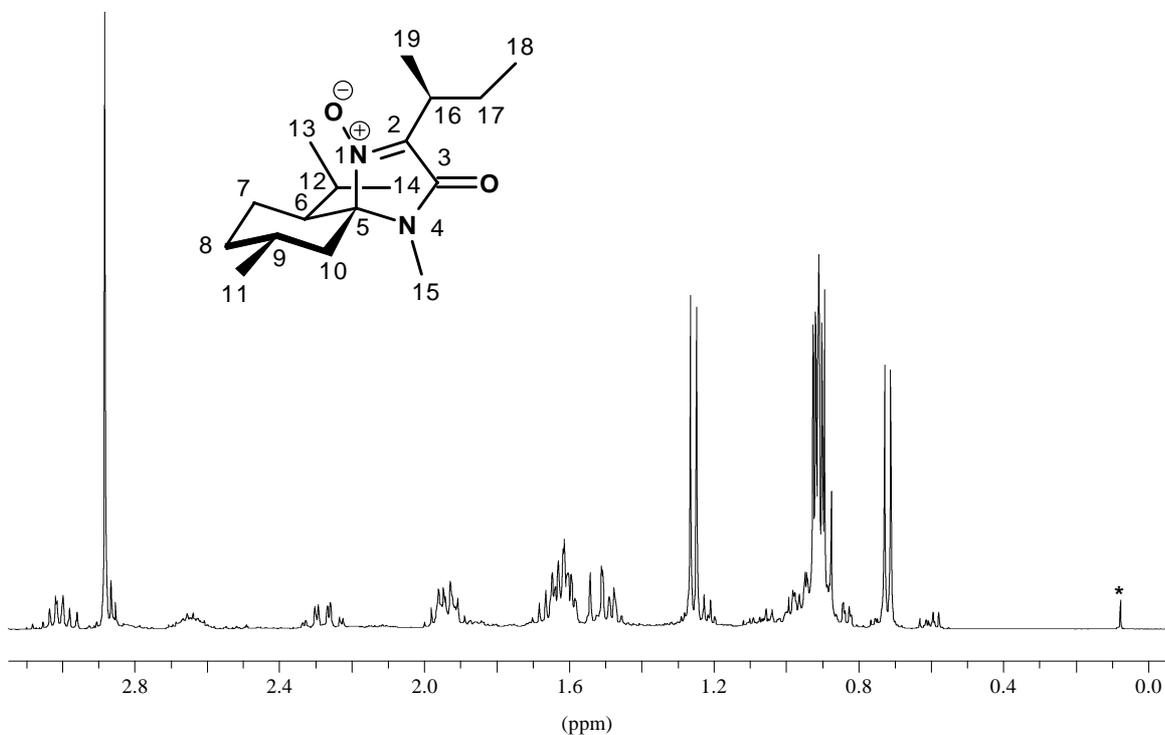


Abb. V-44: IR-Spektrum von (13c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 3.00$ (m, $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz} = 1.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{16}), 2.88 (s, 3 H; $\text{NCH}_3\text{-15}$), 2.28 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 13.6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 13.7 \text{ Hz} = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_e\text{-7}$), 1.98 - 1.89 (m, 2 H; $\text{CH}_e\text{-8}$, CH_{12}), 1.68 - 1.58 (m, 3 H; $\text{CH}_e\text{-10}$, CH_6 , $\text{CH}_A\text{-17}$), 1.26 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-19}$), 0.92 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-13/14}$), 0.91 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-11}$), 0.91 - 0.88 (m, 1 H; $\text{CH}_a\text{-10}$), 0.90 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-18}$), 0.82 - 0.60 (m, 1 H; $\text{CH}_a\text{-8}$), 0.72 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-13/14}$).

Abb. V-45: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (13c)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 163.10 (s, C-3), 140.64 (s, C-2), 88.92 (s, C-5), 46.08 (d, C-6), 43.27 (t, C-10), 34.00 (t, C-8), 30.57 (d, C-9), 26.88 (d, C-16), 24.82 (t, C-17), 24.47 (q, C-15), 24.08 (d, C-12), 23.54 (q, C-11), 22.04 (q, C-13/14), 19.96 (t, C-7), 16.97 (q, C-13/14), 15.14 (q, C-19), 12.25 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 296 (3) [$M^+ / 2^{13}\text{C}$], 295 (8) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 294 (39) [M^+], 277 (100) [$M^+ - \text{O} - \text{H}$], 249 (59) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 166 (19) [$M^+ - \text{O} - \text{C}_8\text{H}_{16}$], 139 (14) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{31}$], 96 (15) [$\text{HCNC}(\text{CO})\text{CH}_3^+$]_{cycl.}, 82 (29) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}$], 69 (66) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 57 (53) [C_4H_9^+], 55 (59) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_7$], 43 (74) [C_3H_7^+], 41 (88) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$			$M_m = 294.43 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	69.3	%	H	10.3	%	N	9.5 %
gefunden:	C	69.5	%	H	10.6	%	N	9.4 %

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

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 280.4 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 96 %

$R_f = x$

0.46 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2950, 2920$ (CH_2 , aliph.), 2870 (CH , aliph.), 1700 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1570 ($\text{C}=\text{N}$), 1405, 1390 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1265 ($\text{N}-\text{O}$), 1430 cm^{-1} .

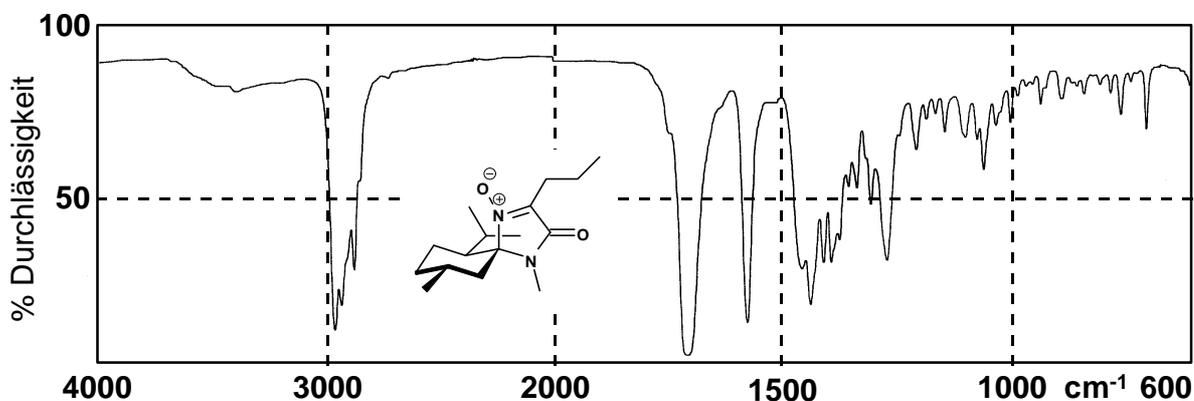


Abb. V-46: IR-Spektrum von (13e)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 2.89 (s, 3 H; CH-3), 2.65 (m_c, 1 H; CH-9), 2.58 - 2.43 (m, 2 H; CH₂-16), 2.28 (ddd, 2J (H,H) = 3.6 Hz, 3J (H,H) = 3.5 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.94 (m_c, 1 H; CH_e-8), 1.70 - 1.58 (m, 5 H; CH₂-17, CH_a-10, CH_e-7, CH-6), 1.54 - 1.45 (m, 2 H; CH_a-7, CH-12), 0.97 (t, 2J (H,H) = 7.4 Hz, 3 H; CH₃-18), 0.94 - 0.90 (m, 1 H; CH_a-8), 0.91 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.90 (d, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.68 (d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

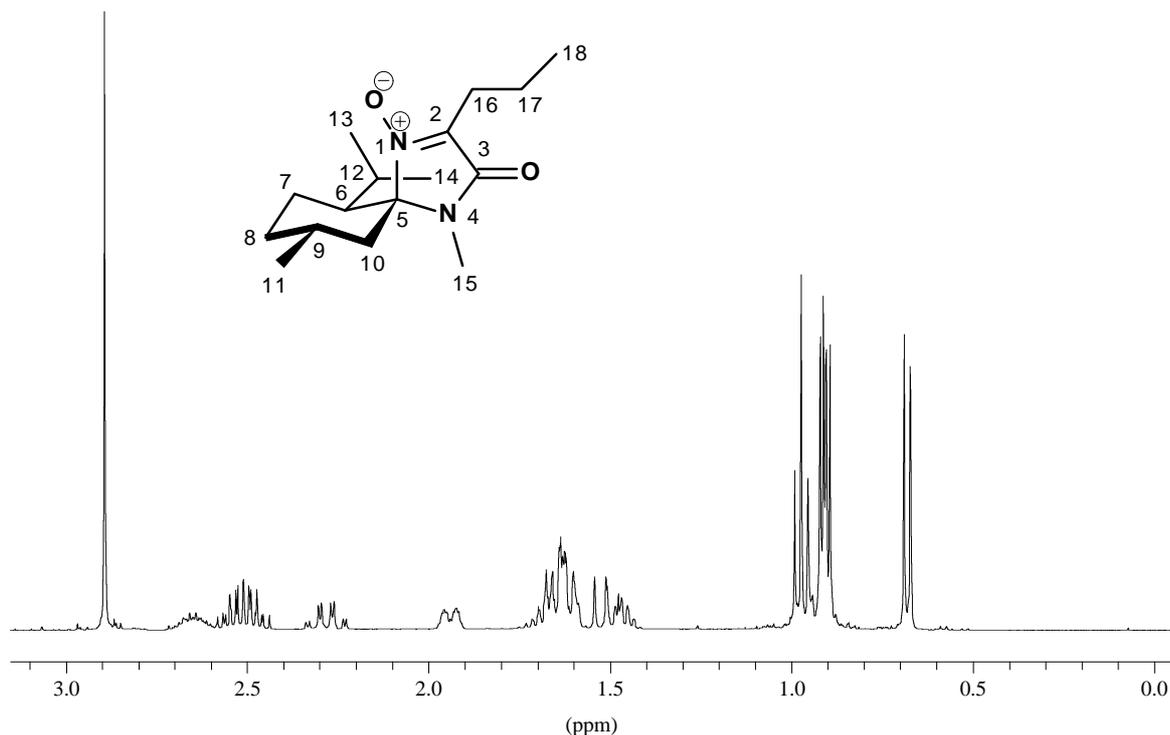


Abb. V-47: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (**13e**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 163.40 (s, C-3), 138.17 (s, C-2), 89.34 (s, C-5), 46.19 (d, C-6), 43.01 (t, C-10), 33.98 (t, C-8), 26.87 (d, C-9), 24.12 (q, C-15), 23.87 (d, C-12), 23.87 (t, C-16), 23.48 (q, C-11), 22.01 (q, C-13/14), 19.84 (t, C-7), 18.04 (t, C-17), 16.61 (q, C-13/14), 13.99 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 281 (5) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (25) [M^+], 263 (80) [$M^+ - \text{O} - \text{H}$], 195 (14) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 166 (17) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$], 153 (13) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$], 109 (36) [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$]_{cycl.}; 82 (23) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (57) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (79) [C_4H_7^+], 43 (46) [C_3H_7^+], 42 (12) [C_3H_6^+], 41 (10) [C_3H_5^+], 39 (19) [C_3H_3^+].

EA: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 280.4$ g/mol

berechnet:	C	68.5	%	H	10.1	%	N	10.0	%
gefunden:	C	68.7	%	H	10.0	%	N	9.5	%

(5S,6S,9R)-2,6-Diisopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (13f)

Nach AAV 2a gearbeitet, spektroskopische Daten s. auch VOGT^[36]

C₁₆H₂₈N₂O₂, M_m = 280.4 g/mol

Schmp.: 96.8 °C

Ausbeute: 91 %

R_f = 0.52 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), stark UV, schwach Iod.

Drehwert: [α]_D²⁰ = +76 (c = 1.0 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2930 (CH₂, aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1700, 1685 (C=O, Lactam), 1560 (C=N), 1405, 1385 (CH(CH₃)₂), 1230, 1015 (N-O), 1430 cm⁻¹.

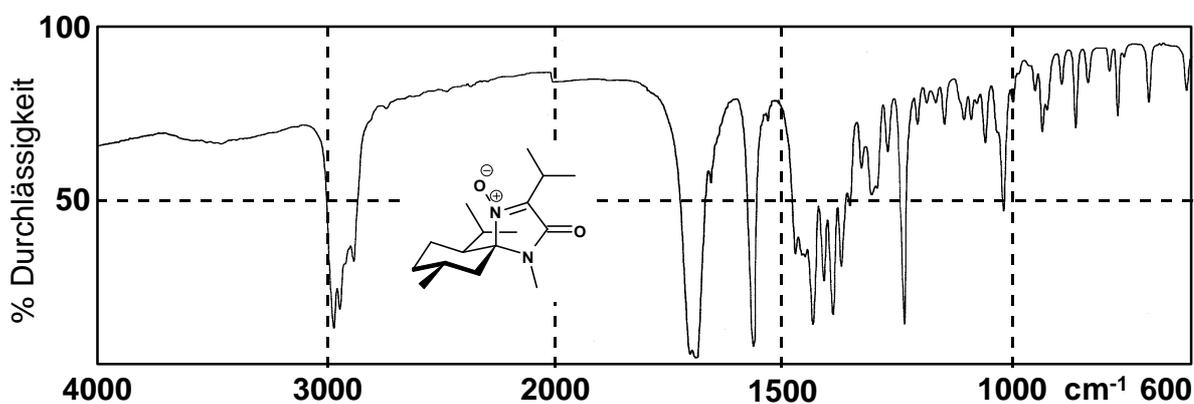


Abb. V-48: IR-Spektrum von (13f)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 162.87 (s, C-3), 141.15 (s, C-2), 88.75 (s, C-5), 46.28 (d, C-6), 42.90 (t, C-10), 33.99 (t, C-8), 26.89 (d, C-9), 24.39 (q, C-15), 24.06 (d, C-12), 23.48 (q, C-11), 23.42 (d, C-16), 22.05 (q, C-13/14), 19.78 (t, C-7), 17.46, 17.31 (2 q, C-17/18), 16.66 (q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 3.22 (sept., ³*J* (H,H) = 7.1 Hz, 1 H; CH-16), 2.87 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.66 (m_c, 1 H; CH-9), 2.28 (ddd, ²*J* (H,H) = 13.7 Hz, ³*J* (H,H) = 13.6 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.94 (m_c, 1 H; CH_e-8), 1.68 - 1.52 (m, 3 H; CH-6, CH_a-10, CH_e-7), 1.50 - 1.45 (m, 2 H; CH-12, CH_a-7), 1.31, 1.29 (2 d, ³*J* (H,H) = 7.5 Hz = 7.4 Hz, 6 H; CH₃-17+18), 0.95 - 0.89 (m, 1 H; CH_a-8), 0.92 (d, ³*J* (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.91 (³*J* (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.71 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

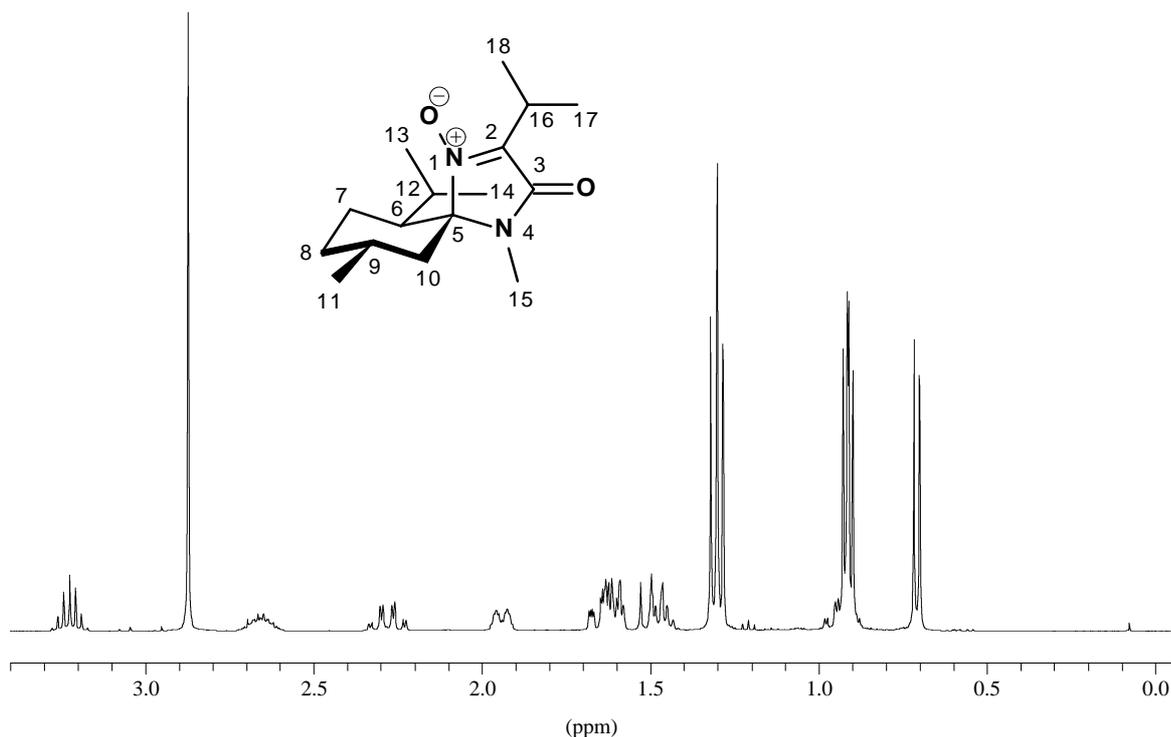


Abb. V-49: ^1H -NMR-Spektrum von (13f)

MS (70 eV): m/z (%): 281 (8) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (40) [M^+], 264 (19) [$M^+ - \text{O}$], 263 (100) [$M^+ - \text{CH}_3 - 2 \text{H}$], 109 (14) [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$]_{cycl.}, 69 (21) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (25) [C_4H_7^+], 43 (14) [C_3H_7^+], 42 (17) [C_3H_6^+], 41 (28) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$			$M_m = 280.4 \text{ g/mol}$			
berechnet:	C	68.5	%	H	10.1	%	N 10.0 %
gefunden:	C	68.0	%	H	9.6	%	N 9.9 %

(5*S*,6*S*,9*R*)-2-Benzyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (13i)

Nach AAV 2a gearbeitet.

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

Schmp.: 139.2 °C

Ausbeute: 97 %

$R_f = 0.46$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), stark UV, schwach Iod.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420, 3340$ (C=O, Oberschwingungen), 2950 - 2890 (CH₂, aliphatic), 2860 (CH, aliphatic), 1685 - 1670 (C=O, Lactam), 1450 (C=N), 1400 (-C(CH₃)), 1255, 1250 (N-O), 1075 (C=CH, aromatisch), 1035 (N-O), 780, 735 (mono-subst. Aromat), 1360, 1300, 990 cm⁻¹.

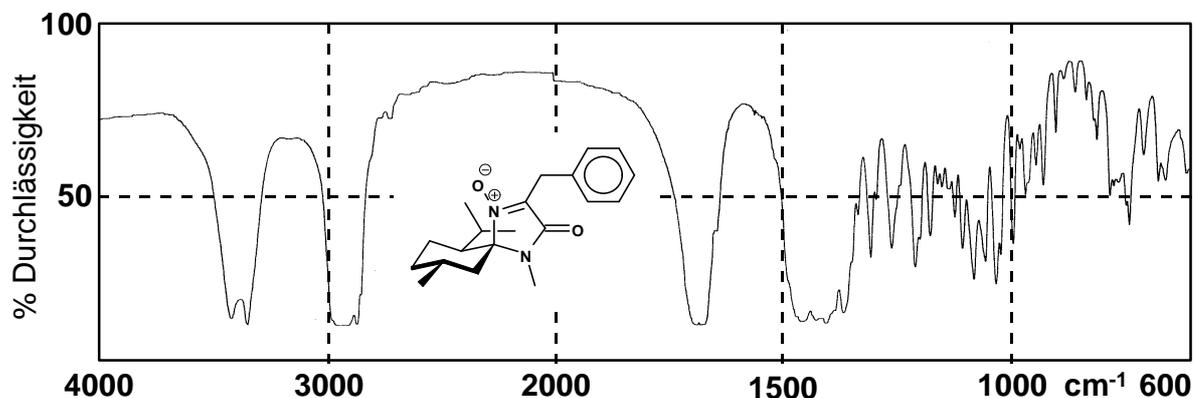


Abb. V-50: IR-Spektrum von (13i)

MS (70 eV): m/z (%): 328 (< 1) [M^+], 280 (28) [$M^+ - O - C_2H_8$], 265 (56) [$M^+ - O - C_3H_{11}$], 237 (52) [$M^+ - Bn$], 223 (70) [$M^+ - Bn - C_2H_2$], 195 (100) [$M^+ - Bn - C_3H_6$], 125 (28) [$CH_2\text{-#} - R_2$], 81 (11) [$C_6H_9^+$], 55 (21) [$C_4H_7^+$], 41 (30) [$C_3H_5^+$].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 163.04$ (d, C-3), 136.57 (s, C-2), 134.57 (t, C-17), 129.15 (q, C-18+22), 128.39 (q, C-19+21), 126.75 (d, C-20), 89.63 (s, C-5), 46.28 (d, C-6), 42.75 (t, C-10), 33.86 (t, C-8), 27.78 (d, C-16), 26.77 (d, C-9), 24.53 (q, C-15), 23.94 (d, C-12), 23.38 (q, C-11), 21.93 (q, C-13/14), 19.74 (t, C-7), 16.09 (q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 7.40 - 7.37$ (m, 2 H; CH-18, CH-22), 7.28 - 7.18 (m, 3 H; CH-19, CH-20, CH-21), 3.87 (d, 2J (H,H) = 13.9 Hz, 1 H; CH_A-16), 3.81 (d, 2J (H,H) = 13.9 Hz, 1 H; CH_B-16), 2.90 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.63 (m_c, 1 H; CH-9), 2.21 (dd, 2J (H,H) = 13.5 Hz, 3J (H,H) = 3.5 Hz, 1 H; CH_e-7), 1.93 (dd, 2J (H,H) = 10.8 Hz, 3J (H,H) = 2.5 Hz, 1 H; CH_e-8), 1.67 (dd, 2J (H,H) = 10.8 Hz, 3J (H,H) = 2.5 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.65 - 1.47 (m, 3 H; CH-6, CH_a-7, CH_a-10), 1.33 (m_c, 1 H; CH-12), 0.97 - 0.86 (m, 1 H; CH_a-8), 0.91 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.82 (d, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.31 (d, 3J (H,H) = 6.4 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

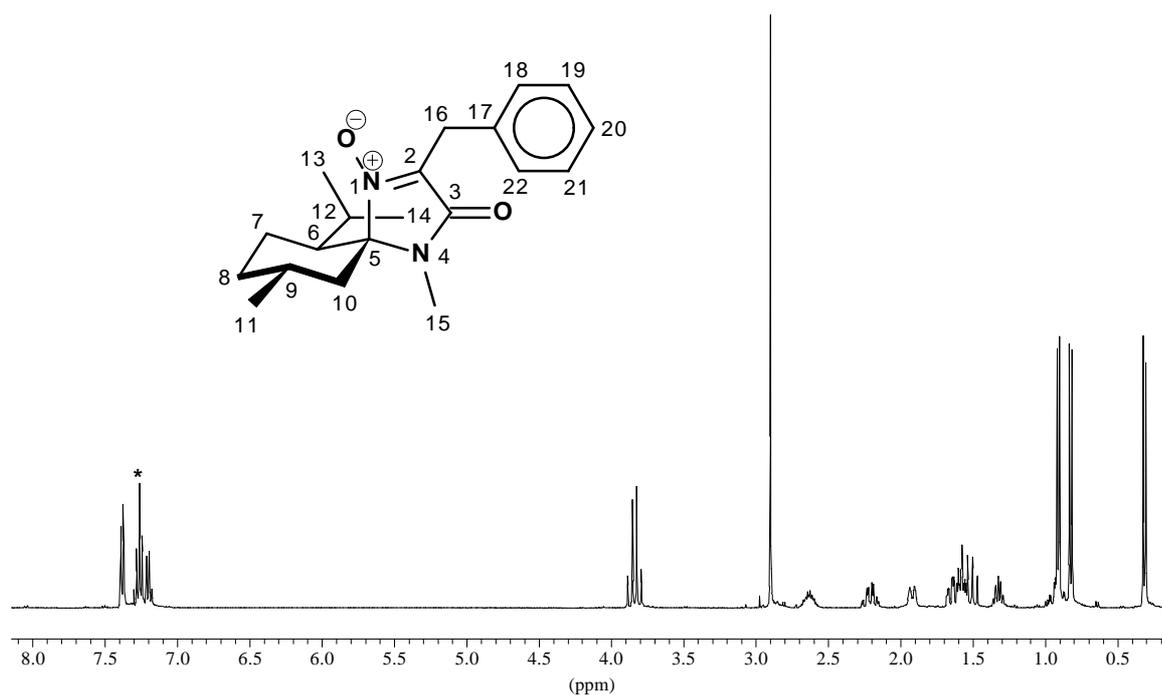


Abb. V-51: ^1H -NMR-Spektrum von (13i)

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

$M_m = 328.45 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	73.1	%	H	8.6	%	N	8.5	%
gefunden:	C	72.7	%	H	8.4	%	N	9.0	%

(5*S*,6*S*,9*R*)-2-Phenyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (13j)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 314.42 \text{ g/mol}$

Schmp.: 123.1 °C

Ausbeute: 97 %

$R_f = 0.56$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), stark UV, schwach Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -50$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3120, 3100, 2995$ (CH, arom.), 2940, 2910 (CH_2 , aliph.), 2900, 2880 (CH, aliph.), 1730 (C=O, Lactam), 1595 (C=C, arom.), 1565 (C=N), 1400, 1385 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1300, 945 (N-O), 785, 695 (monosub. Aromat), 1510, 1475, 1445 cm^{-1} .

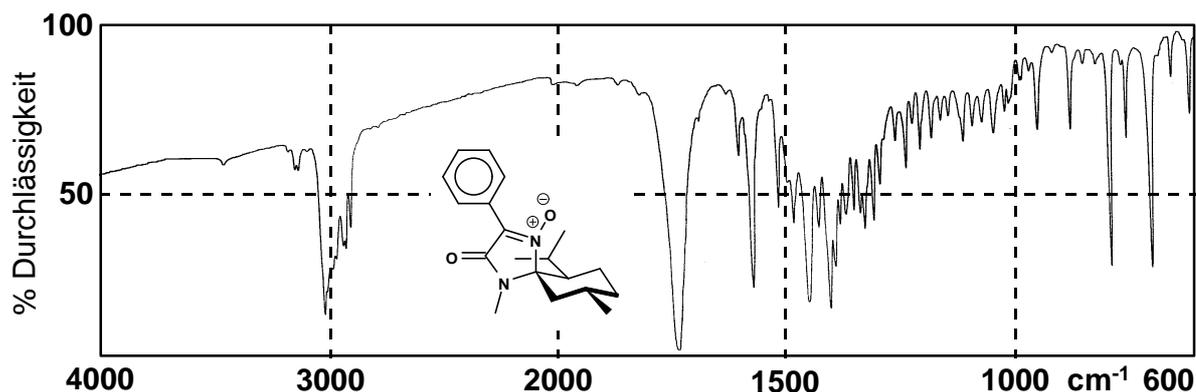
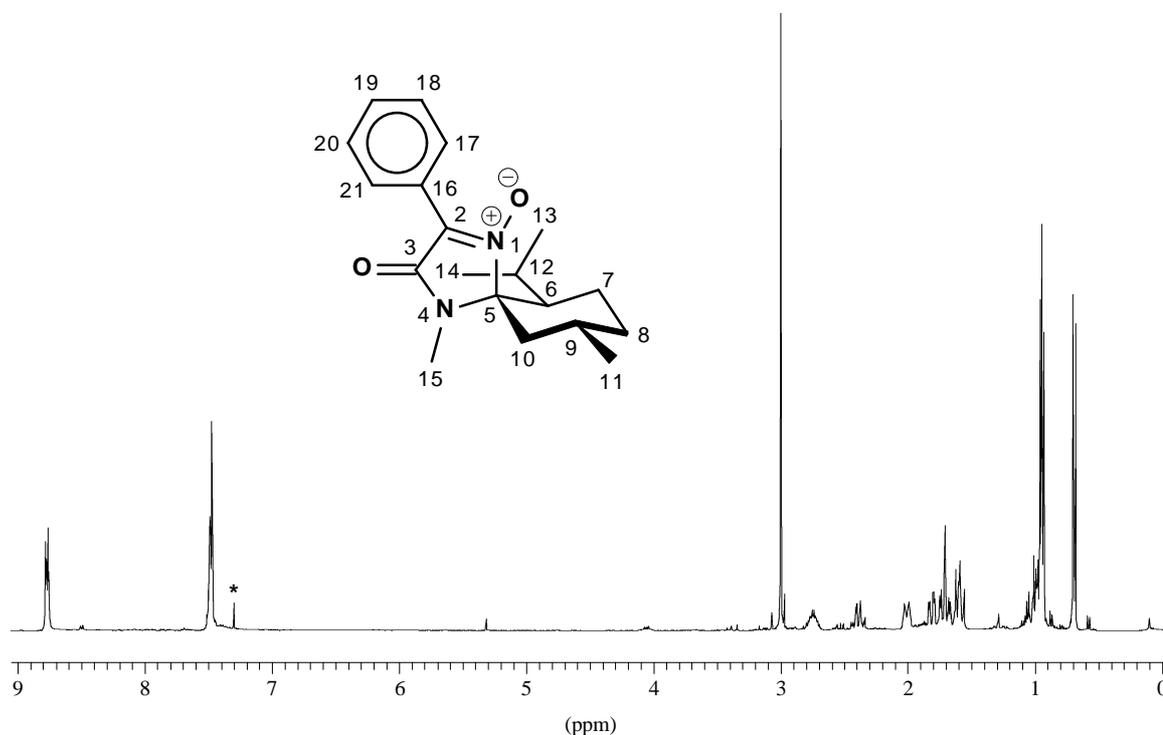


Abb. V-52: IR-Spektrum von (13j)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 8.78 - 8.76 (m, 1 H; CH-19), 7.49 - 7.48 (m, 4 H; CH-17+18+20+21), 3.00 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.87 - 2.72 (m, 1 H; CH-9), 2.44 - 2.35 (m, 1 H; CH_e -7), 2.02 (mc, $^3J(\text{H,H}) = 13.2$ Hz, 1 H; CH_e -8), 1.82 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 14.0$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 1.9$ Hz = 1.6 Hz, 1 H; CH_a -7), 1.75 - 1.52 (m, 4 H; CH_2 -10, CH-6, CH-12), 1.06 - 0.88 (m, 1 H; CH_a -8), 0.97 (d, $^3J(\text{H,H}) = 5.2$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.95 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 070 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

Abb. V-53: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (13j)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 163.17 (s, C-3); 130.77 (d, C-19); 128.61 (s, C-2); 128.34 (d, C-18+20); 127.65 (d, C-17+21); 126.34 (s, C-16); 88.95 (s, C-5); 46.93 (d, C-

6); 43.23 (t, C-10); 34.23 (t, C-8); 27.18 (d, C-9); 24.98 (q, C-15); 24.56 (d, C-12); 23.73 (q, C-11); 22.30 (q, C-13/14); 20.02 (t, C-7); 16.78 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 314 (40) [M^+], 298 (34) [$M^+ - O$], 297 (100) [$M^+ - O - H$], 229 (22) [$M^+ - C_6H_{13}$], 187 (30) [$M^+ - C_6H_5 - O - CH_3 - O - 3 H$], 109 (23) [$CH_2\text{-\#}$], 69 (26) [$N(CO)CHN^+$], 55 (44) [$C_4H_7^+$], 42 (21) [$C_3H_6^+$], 41 (30) [$C_3H_5^+$].

EA:	$C_{19}H_{26}N_2O_2$	$M_m = 314.42 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	72.6	%	H	8.3	%	N	8.9	%
gefunden:	C	72.7	%	H	8.2	%	N	8.1	%

(5*R*,6*R*,9*S*)-2-Isobutyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13a)

Nach AAV 2a gearbeitet, spektroskopische Daten s. vorherige Arbeiten.^[35,36]

$C_{14}H_{24}N_2O_2$, $M_m = 252.35 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 94 %

(5*R*,6*R*,9*S*)-2-Isobutyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13b)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$C_{17}H_{30}N_2O_2$, $M_m = 294.43 \text{ g/mol}$

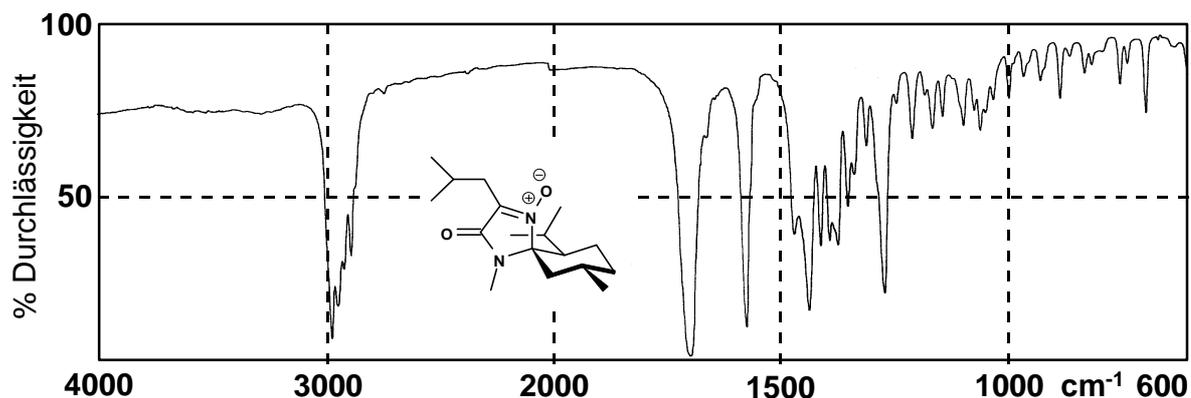
Schmp.: 88.8 °C

Ausbeute: 85 %

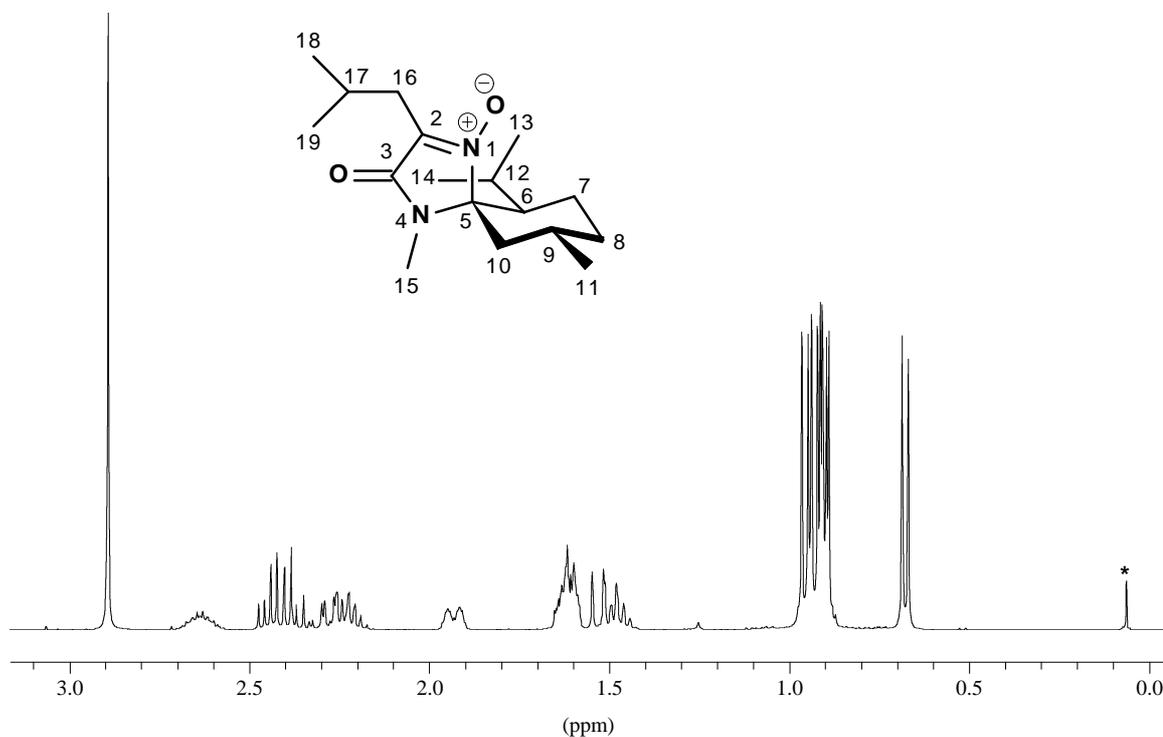
$R_f = 0.51$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), stark UV, schwach Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -80$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2950, 2930$, (CH_2 , aliph.), 2900, 2870 (CH , aliph.), 1695 ($C=O$, Lactam), 1570 ($C=N$), 1270 ($N-O$), 1470, 1270 cm^{-1} .

Abb. V-54: IR-Spektrum von (*ent*-13b)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 2.89 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.61 - 2.58 (m, 1 H; CH-9), 2.43 - 2.31 (m, 2 H; CH₂-16), 2.26 - 2.15 (m, 2 H; CH_e-7, CH-17), 1.91 - 1.87 (m, 1 H; CH_e-8), 1.61 - 1.58 (m, 3 H; CH_a-7, CH_e-10, CH-6), 1.55 - 1.42 (m, 1 H; CH-12), 1.53 (dd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 14.4 Hz, 1 H, CH_a-10), 0.92, 0.89 (2 d, ³*J* (H,H) = 6.6 Hz = 6.7 Hz, 6 H; CH₃-18/19), 0.92 - 0.84 (m, 1 H; CH_a-8), 0.87 (d, ³*J* (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.86 (d, ³*J* (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.64 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

Abb. V-55: ¹H-NMR-Spektrum von (*ent*-13b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 163.81 (s, C-3); 138.08 (s, C-2); 89.58 (s, C-5); 46.34 (d, C-6); 43.50 (t, C-10); 34.22 (t, C-8); 31.11 (t, C-16); 27.09 (d, C-9); 25.54 (q, C-17); 24.78 (q, C-15); 24.38 (d, C-12); 23.75 (q, C-11); 23.07, 22.67 (2 q, C-18/19); 22.24 (q, C-13/14); 20.15 (t, C-7); 19.93 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 295 (10) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 294 (52) [M^+], 277 (100) [$M^+ - \text{O} - \text{H}$], 251 (28) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 235 (11) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_8$], 209 (14) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 166 (21) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{20}$], 109 (38) [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$]_{cycl.}, 95 (14) [-CNC(CO)N(CH₃)]_{cycl.}, 82 (22) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (75) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (77) [C_4H_7^+], 43 (49) [C_3H_7^+], 42 (51) [C_3H_6^+], 41 (87) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 294.43 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	69.3	%	H	10.3	%	N	9.5	%
gefunden:	C	69.1	%	H	10.4	%	N	9.4	%

(5*R*,6*R*,9*S*,16*S*)-2-*s*Butyl(16)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13c)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 294.43 \text{ g/mol}$

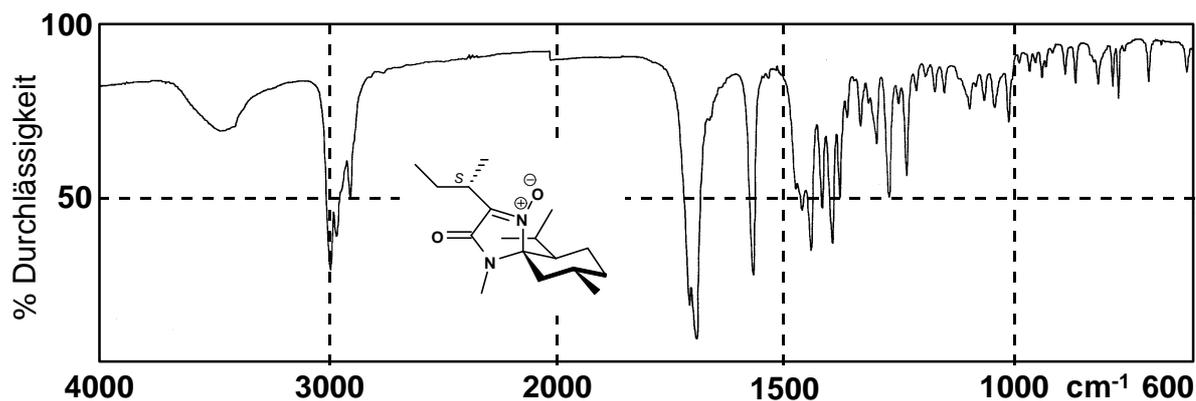
Schmp.: 108.9 °C

Ausbeute: 95 %

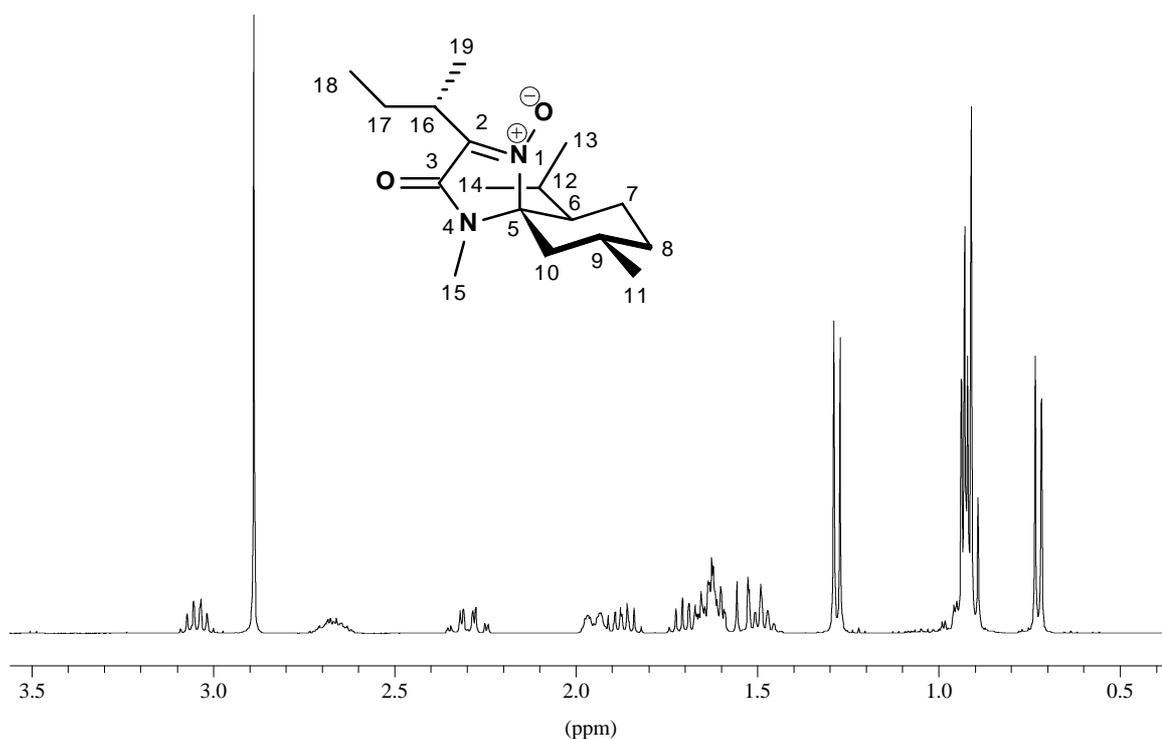
$R_f = 0.48$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -64$ ($c = 0.5$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3430$ (OH, Kristallwasser), 2960, 2930 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1700, 1685 (C=O, Lactam), 1560 (C=N), 1265, 1000 (N-O), 1435, 1390, 1225 cm^{-1} .

Abb. V-56: IR-Spektrum von (*ent*-13c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 3.04$ (m_c , $^3J(\text{H,H}) = 8.0 \text{ Hz} = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H; CH-16); 2.89 (s, 3 H; $\text{NCH}_3\text{-15}$); 2.67 (m_c , $^3J(\text{H,H}) = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H; CH-9); 2.30 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 13.7 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 13.2 \text{ Hz} = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_e\text{-8}$); 1.95 (m_c , $^2J(\text{H,H}) = 14.0 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 13.4 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_e\text{-8}$); 1.87 (m_c , $^2J(\text{H,H}) = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 7.9 \text{ Hz} = 7.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_A\text{-17}$); 1.70 (m_c , $^2J(\text{H,H}) = 13.5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 6.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_B\text{-17}$); 1.69-1.58 (3 m, 3 H; CH-6 , $\text{CH}_e\text{-10}$, $\text{CH}_a\text{-7}$); 1.53 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 13.9 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_a\text{-10}$); 1.49 (m_c , $^3J(\text{H,H}) = 13.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH-12); 1.28 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-19}$); 1.00-0.88 (m, 1 H; $^3J(\text{H,H}) = 3.4 \text{ Hz}$, $\text{CH}_a\text{-8}$); 0.93 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-11}$); 0.92 (d, 3J (H,H) = 7.2 Hz, 3 H; $\text{CH}_3\text{-13/14}$); 0.91 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-18}$); 0.73 (d, 3 H, $^3J(\text{H,H}) = 6.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-13/14}$).

Abb. V-57: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-13c)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 163.20 (s, C-3), 141.01 (s, C-2), 89.06 (s, C-5), 46.42 (d, C-6), 43.48 (t, C-10), 34.21 (t, C-8), 30.69 (t, C-16), 27.10 (d, C-9), 25.57 (q, C-17), 24.59 (q, C-15), 24.30 (d, C-12), 23.71 (q, C-13/14), 22.27 (q, C-11), 20.05 (t, C-7), 16.94 (q, C-13/14), 15.43 (, C-19), 12.46 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 296 (2) [$M^+ / 2^{13}\text{C}$], 295 (11) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 294 (56) [M^+], 277 (100) [$M^+ - \text{CH}_3 - 2\text{H}$], 82 (11) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (27) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (26) [C_4H_7^+], 43 (16) [C_3H_7^+], 42 (16) [C_3H_6^+], 41 (16) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 294.43 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	69.4	%	H	10.3	%	N	9.5	%
gefunden:	C	69.6	%	H	10.4	%	N	9.7	%

(5*R*,6*R*,9*S*)-2-*tert*Butyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13d)

Nach *AAV 2a* gearbeitet, siehe für spektroskopische Daten auch in weiteren Arbeiten^[38b,38c]

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 294.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 29 %

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2940, 2915$ (CH, aliph.), 2860 (CH₂, aliph.), 1695 (C=O, Lactam), 1415 (–C(CH₃)), 1535, 1450, 1385, 1355, 1235, 1010, 865, 760, 695 cm^{-1} .

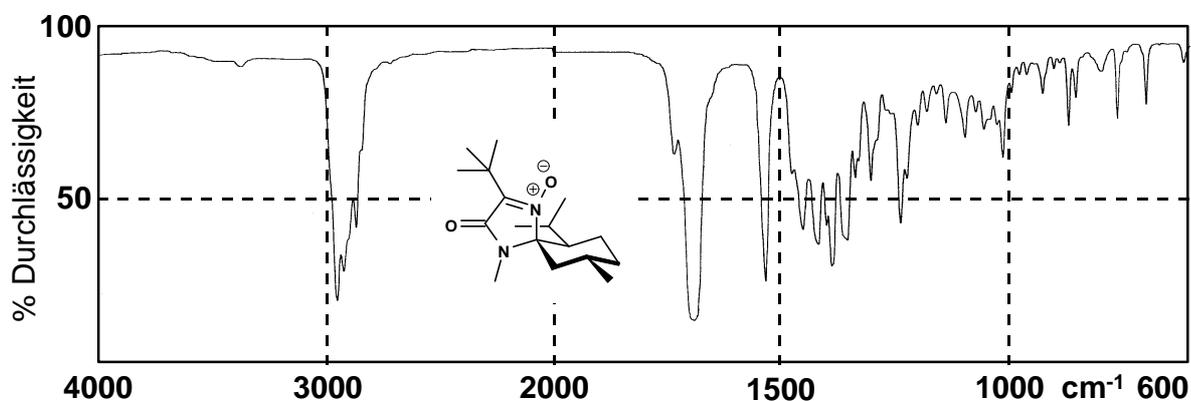


Abb. V-58: IR-Spektrum von (*ent*-13d)

MS (70 eV): m/z (%): 295 (19) [$M^+ /^{13}C$], 294 (100) [M^+], 278 (52) [$M^+ - O$], 277 (93) [$M^+ - O - H$], 276 (32) [$M^+ - 2 CH_3 - 3 H$], 263 (17) [$M^+ - 2 CH_3 - H$], 166 (20) [$M^+ - C_9H_{20}$], 82 (12) [$C_6H_{10}^+$], 69 (27) [$N(CO)CHN^+$], 41 (32) [$C_3H_5^+$].

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): δ = 163.25 (s, C-3); 140.81 (s, C-2); 88.23 (s, C-5); 46.30 (d, C-6); 43.20 (t, C-10); 34.01 (t, C-8); 33.02 (t, C-16); 26.91 (d, C-9); 26.13 (3 q, C-17+18+19); 24.48 (q, C-15); 24.00 (d, C-12); 23.58 (q, C-11); 22.01 (q, C-13/14); 19.91 (t, C-7); 16.84 (q, C-13/14).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): δ = 2.28 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.62 (m_c, 1 H; CH -9), 2.26 (ddd, 2J (H,H) = 14.3 Hz, 3J (H,H) = 13.7 Hz = 3.6 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.92 (2J (H,H) = 13.2 Hz, 3J (H,H) = 12.7 Hz = 2.5 Hz, 1 H; CH_e -8), 1.78 (1 H; CH_a -10), 1.64 (m_c, 1 H; CH_e -7), 1.60 (m_c, 1 H; CH -6), 1.50 (m_c, 1 H; CH -12), 1.47 (m_c, 1 H; CH_a -7), 1.43 (s, 9 H; CH_3 -17+18+19), 0.98 - 0.86 (m, 1 H; CH_a -8), 0.92 (d, 3J (H,H) = 7.1 Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3J (H,H) = 7.1 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.74 (d, 3J (H,H) = 7.1 Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

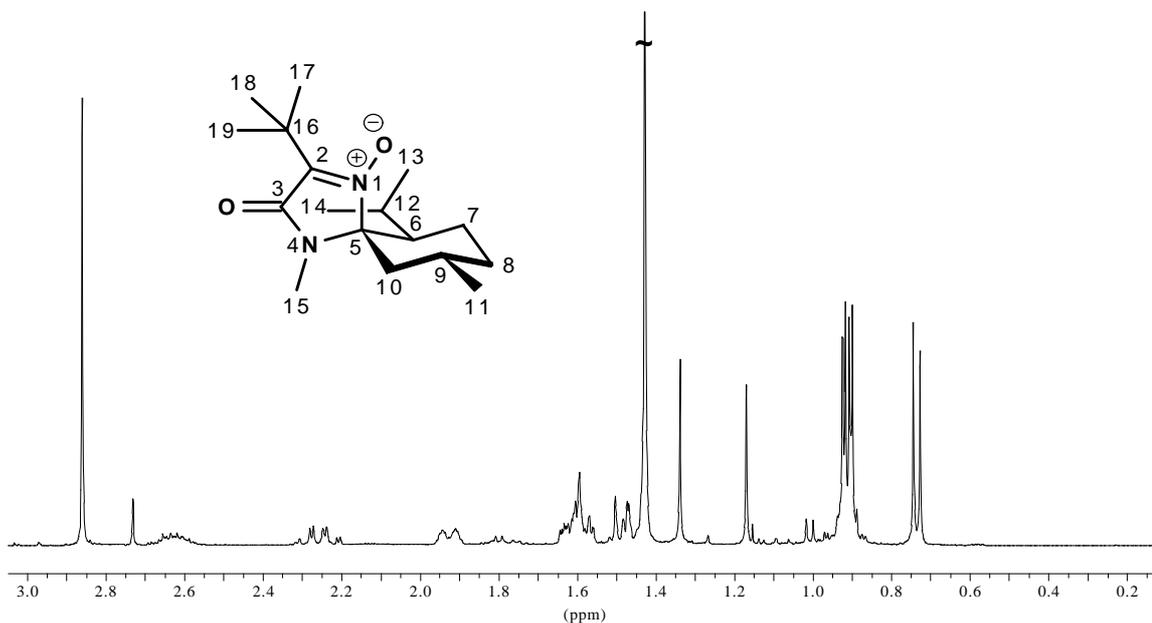


Abb. V-59: 1H -NMR-Spektrum von (*ent*-13d)

(5*R*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-*n*propyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13e)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$C_{16}H_{28}N_2O_2$, $M_m = 280.4$ g/mol

Ausbeute: 86 %

$R_f = 0.52$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), stark UV, schwach Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -71$ ($c = 0.8$ in CHCl_3)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2980$ br, 2900 (CH_2 , aliph.), 2880 (CH , aliph.), 1775, 1730 br ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1600 ($\text{C}=\text{N}$), 1280 ($\text{N}-\text{O}$), 1475, 1455, 1065, 760, 705 cm^{-1} .

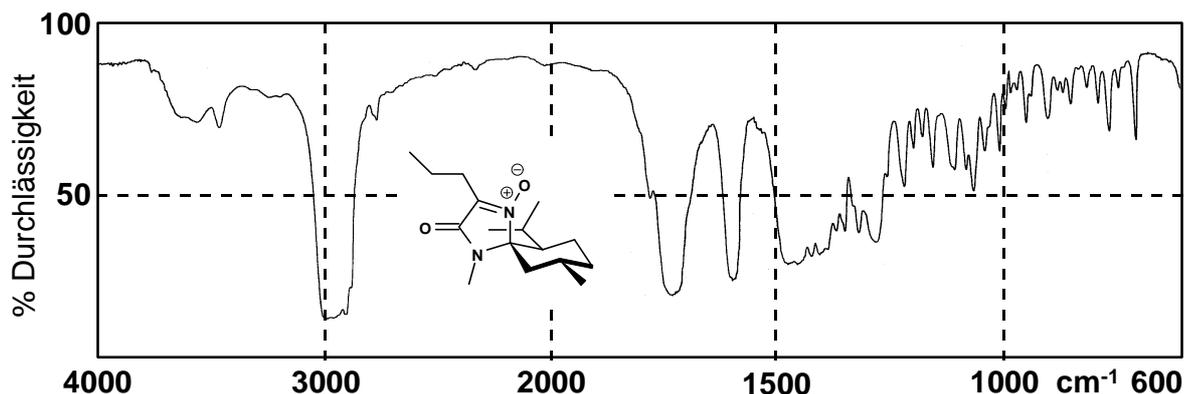


Abb. V-60: IR-Spektrum von (*ent*-13e)

MS (70 eV): m/z (%): 281 (8) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (42) [M^+], 263 (100) [$M^+ - \text{O} - \text{H}$], 195 (18) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 166 (22) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$], 153 (17) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}$], 109 (46) [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$]_{cycl.}; 82 (25) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (66) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 56 (30) [C_4H_8^+], 55 (83) [C_4H_7^+], 43 (45) [C_3H_7^+], 42 (64) [C_3H_6^+], 41 (98) [C_3H_5^+], 39 (18) [C_3H_3^+].

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 163.34$ (s, C-3), 138.12 (s, C-2), 89.29 (s, C-5), 46.15 (d, C-6), 42.98 (t, C-10), 33.95 (t, C-8), 26.84 (d, C-9), 24.49 (q, C-15), 24.09 (d, C-12), 23.84 (t, C-16), 23.45 (q, C-11), 21.98 (q, C-13/14), 19.81 (t, C-7), 18.00 (t, C-17), 16.59 (q, C-13/14), 13.96 (q, C-18).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 2.88$ (s, 1 H; NCH_3 -15), 2.64 (m_c, 1 H; CH-9), 2.58 - 2.42 (m, 2 H; CH_2 -16), 2.27 (ddd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 13.6 Hz = 3.5 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.93 (m_c, 1 H; CH_e -8), 1.69 - 1.57 (m, 5 H; CH_2 -17, CH_a -10, CH_e -7, CH-6), 1.53 - 1.43 (m, 2 H; CH_a -7, CH-12), 0.98 - 0.88 (m, 1 H; CH_a -8), 0.96 (t, 3J (H,H) = 7.4 Hz, 3 H; CH-18), 0.90 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.89 (d, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.67 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

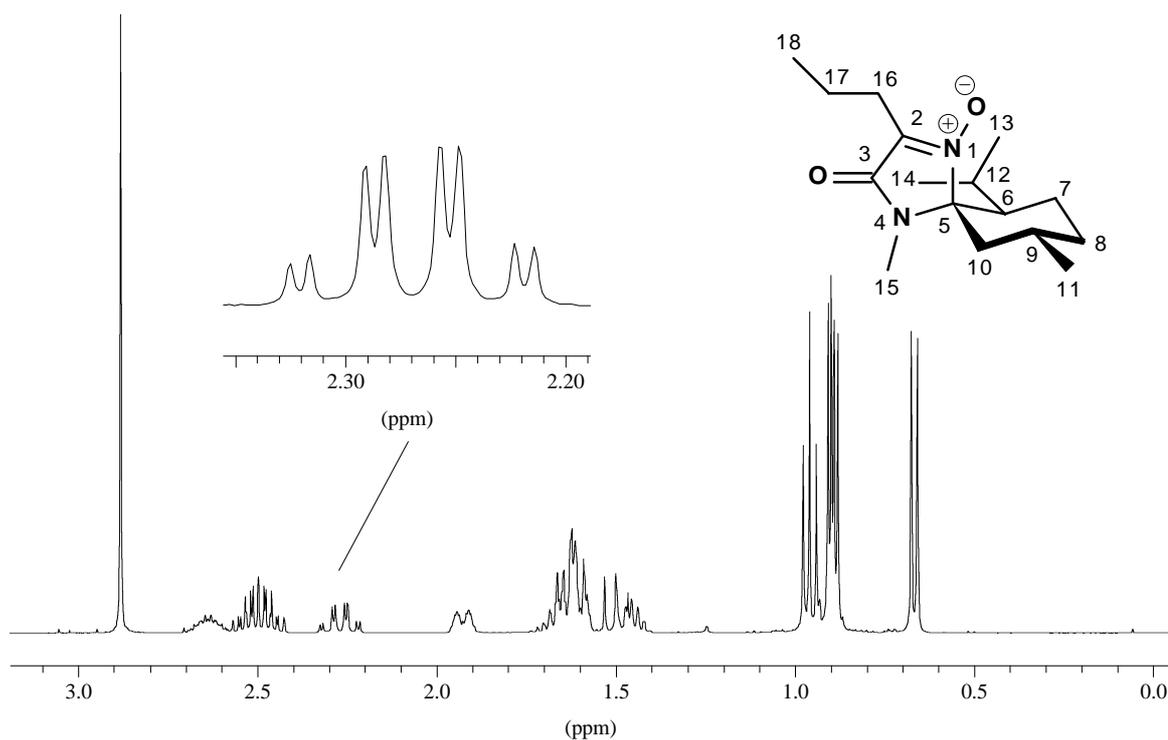


Abb. V-61: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-13e)

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$		$M_m = 280.4 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	68.5	%	H	10.1	%	N 10.0 %
gefunden:	C	68.5	%	H	10.1	%	N 9.9 %

(5*R*,6*R*,9*S*)-2,6-Diisopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13f)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 280.41 \text{ g/mol}$

Schmp.: 98.5 °C

Ausbeute: 93 %

$R_f = 0.48$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV, Iod.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3430$ (OH, Kristallwasser), 2960, 2930 (CH₂, aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1700, 1690 (C=O, Lactam), 1565 (C=N), 1265, 1020 (N-O), 1435, 1390, 1100, 805 cm^{-1} .

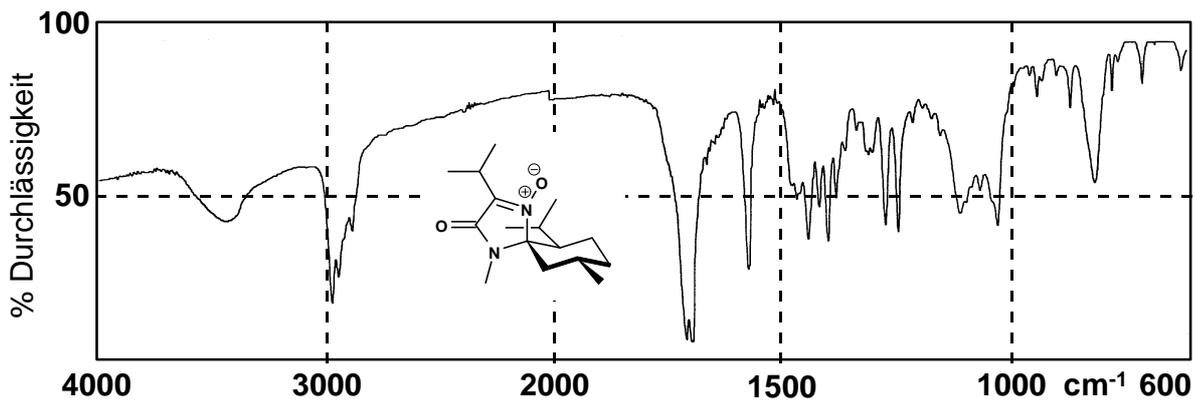


Abb. V-62: IR-Spektrum von (*ent*-13f)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 3.20$ (sept., $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 1 H; CH-16), 2.85 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.64 (m, 1 H; CH-9), 2.26 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 13.6$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_e -10), 1.92 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 13.1$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 7.8$ Hz = 2.6 Hz, 1 H; CH_e -8), 1.66 - 1.56 (m, 3 H; CH-6, CH_a -10, CH_e -7), 1.51 - 1.43 (m, 1 H; CH-12), 1.48 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 13.6$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 12.5$ Hz, 1 H; CH_a -7), 1.29, 1.27 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.3$ Hz = 7.2 Hz, 3 H; CH_3 -17/18), 0.90 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.89 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.69 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

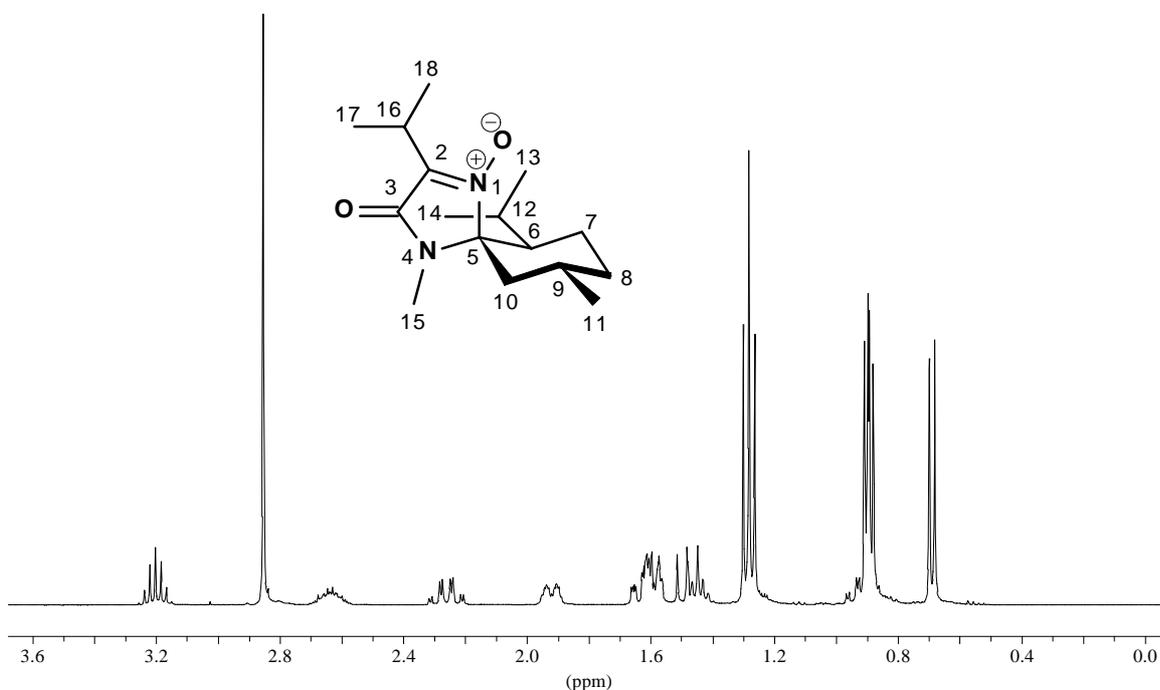


Abb. V-63: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-13f)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 162.82$ (s, C-3), 141.07 (s, C-2), 88.70 (s, C-5), 46.23 (d, C-6), 42.87 (t, C-10), 33.96 (t, C-8), 26.85 (d, C-9), 24.34 (q, C-15), 24.02 (d,

C-12), 23.44, 23.38 (q, CH-11 + d, CH-16), 22.01 (q, C-13/14), 19.75 (t, C-7), 17.42, 17.27 (2, C-17+18), 16.62 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 281 (7) [$M^+ / ^{13}C$], 280 (54) [M^+], 264 (21) [$M^+ - O$], 263 (100) [$M^+ - O - H$], 69 (13) [$N(CO)CHN^+$], 55 (16) [$C_4H_7^+$], 41 (16) [$C_3H_5^+$].

EA:	$C_{16}H_{28}N_2O_2$				$M_m = 280.41$ g/mol				
berechnet:	C	68.5	%	H	10.1	%	N	10.0	%
gefunden:	C	68.7	%	H	10.1	%	N	10.1	%

(5*R*,6*R*,9*S*)-2-Benzyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13i)

Nach AAV 2a gearbeitet.

$C_{20}H_{28}N_2O_2$, $M_m = 328.45$ g/mol

Ausbeute: 94 %

$R_f = 0.50$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV, schwach Iod.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3390$ (C=O, Oberschwingungen), 3060, 3020 (CH, olef.), 2940, 2910 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1730, 1705, 1685 (C=O, Lactam), 1565, 1490, 1450 (C=N), 1430, 1400 (-C(CH₃)), 1365, 1280, 1260, 1235 (N-O), 1035 (C=CH, arom.), 740, 695 (mono-subst. Aromat), cm^{-1} .

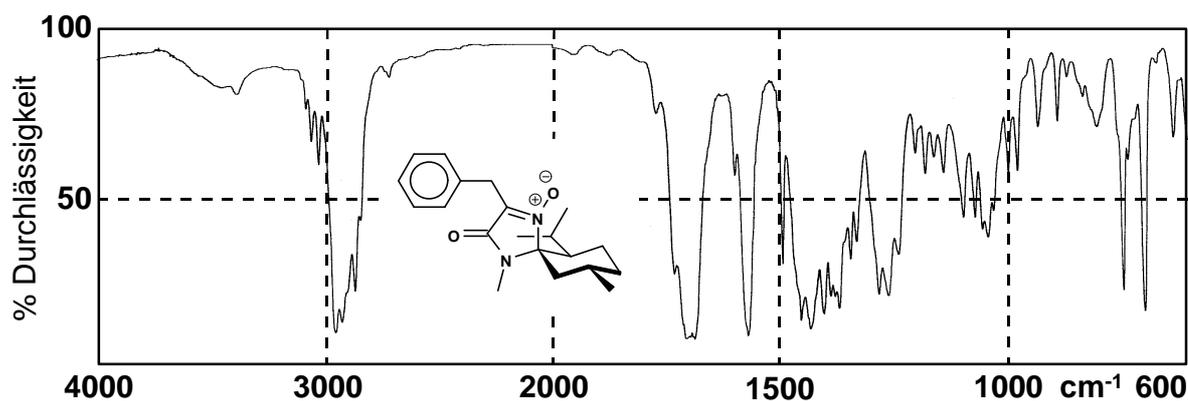


Abb. V-64: IR-Spektrum von (*ent*-13i)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 163.09$ (s, C-3), 136.63 (s, C-2), 134.61 (s, C-17), 129.20 (2 d, CH18+22), 128.43 (2 d, CH-19+21), 126.79 (d, CH-20), 89.68 (s, C-5), 46.34 (d, C-6), 42.80 (t, C-10), 33.91 (t, C-16), 27.83 (t, C-8), 26.81 (d, C-9), 24.59 (q, C-15), 23.99 (d, C-12), 23.42 (q, C-11), 21.98 (q, C-13/14), 19.78 (t, C-7), 16.13 (q, C-13/14).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 7.40 - 7.38$ (m, 2 H; CH-18, CH-22), 7.29 - 7.19 (m, 3 H; CH-19, CH-20, CH-21), 3.88 (d, $^2J(\text{H}_A, \text{H}_B) = 14.0$ Hz, 1 H; CH_A -16), 3.81 (d, $^2J(\text{H}_B, \text{H}_A) = 14.0$ Hz, 1 H; CH_B -16), 2.91 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.65 (m_c , 1 H; CH-9), 2.22 (ddd, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.6$ Hz, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 10.4$ Hz, 1 H; CH_e -7), 1.93 (dd, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 13.0$ Hz, 1 H; CH_e -8), 1.66 (ddd, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.9$ Hz, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 3.8$ Hz = 1.8 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.62 - 1.55 (m, 2 H; CH-6, CH_a -7), 1.51 (dd, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.8$ Hz, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 12.4$ Hz, 1 H; CH_a -10), 1.37 - 1.25 (m, 1 H; CH-12), 0.98 - 0.85 (m, 1 H; CH_a -8), 0.92 (d, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 6.6$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.83 (d, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.32 (d, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

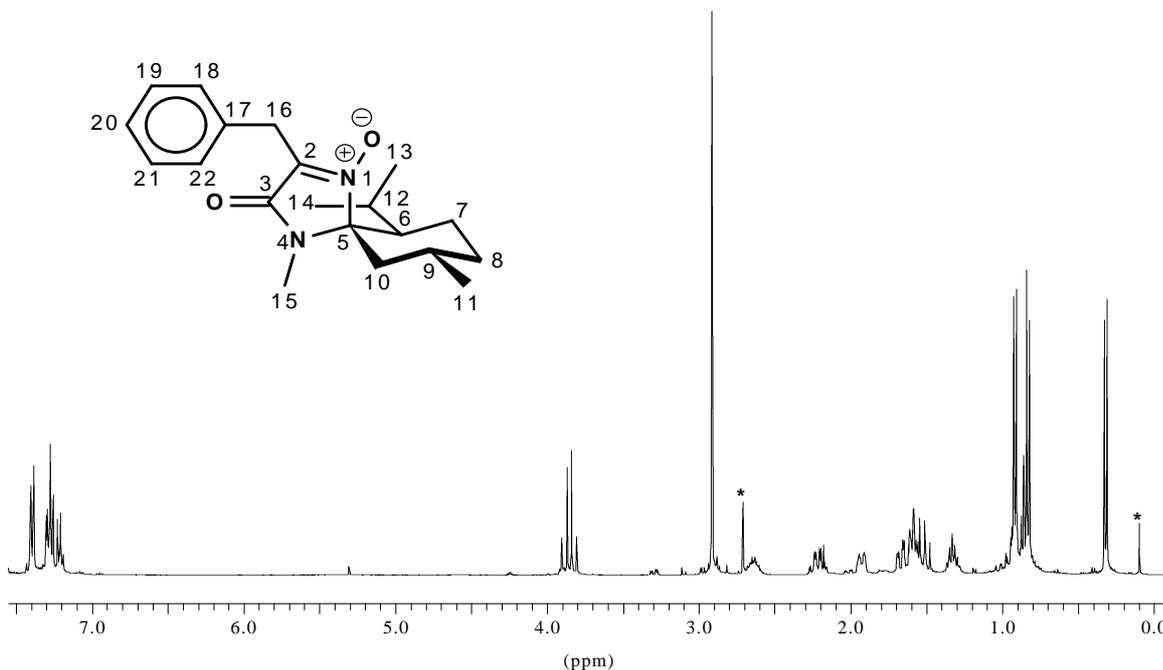


Abb. V-65: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-13i)

MS (70 eV): m/z (%): 329 (15) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 328 (56) [M^+], 311 (58) [$M^+ - \text{O} - \text{H}$], 201 (12) [$\text{CH}_2\text{-}\# - \text{R} - 2\text{H}$], 109 (11) [$\text{C}_4\text{HN}_2\text{O}_2$]_{cycl.}, 91 (11) [Bn^+], 83 (13) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$], 69 (23) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (36) [C_4H_7^+], 45 (29) [C_3H_9^+], 43 (100) [C_3H_7^+].

EA:	$C_{20}H_{28}N_2O_2$			$M_m = 328.45$ g/mol					
berechnet:	C	73.1	%	H	8.6	%	N	8.5	%
gefunden:	C	72.9	%	H	8.3	%	N	8.6	%

(5*R*,6*R*,9*S*)-2-Phenyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (*ent*-13j)

Nach AAV 2a gearbeitet, spektroskopische Daten s. vorherige Arbeit.^[40]

$C_{19}H_{26}N_2O_2$, $M_m = 314.42$ g/mol

Ausbeute: 96 %

3.4 Verbindungen aus Kapitel III.2.1.3

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Isobutyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (14b)

Nach AAV 3a gearbeitet.

$C_{17}H_{30}N_2O$, $M_m = 278.43$ g/mol

Ausbeute: 70 %

$R_f = 0.57$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 12.4$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2940, 2910$ (CH_2 , aliph.), $2860, 2840$ (CH , aliph.), 1700 ($C=O$, Lactam), 1625 ($C=N$), $1455, 1400$ ($C(CH_3)_2$), $1360, 1030$ cm^{-1} .

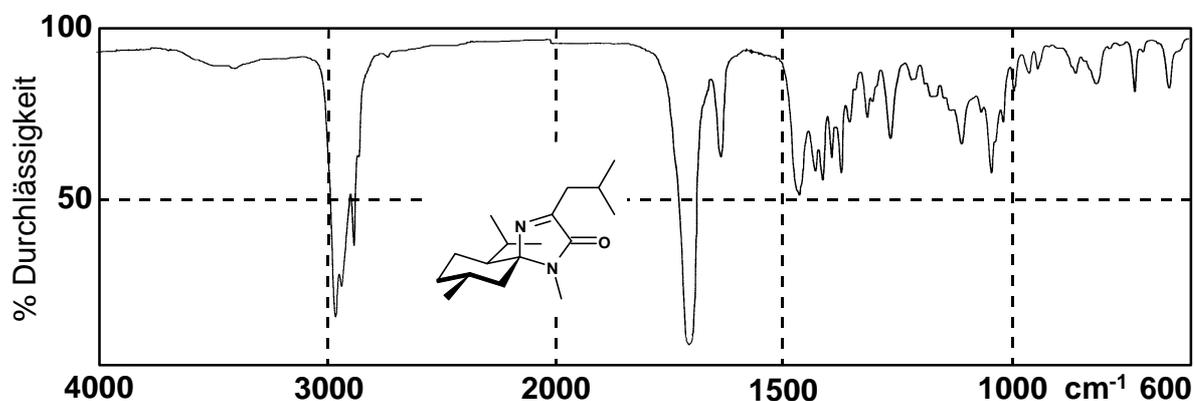


Abb. V-66: IR-Spektrum von (14b)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 2.77 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.45 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 7.7$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 1 H; CH_B -16), 2.30 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H; CH_A -16), 2.14 (neun., $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz = 6.7 Hz, 1 H; CH-17), 2.02 (m_c, 1 H; CH-9), 1.84 (m_c, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz = 2.6 Hz, 1 H; CH_eq -8), 1.73 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.8$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_eq -7), 1.61 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 13.2$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_ax -7), 1.52 (ddd, $^3J(\text{H,H}) = 8.8$ Hz, 1 H; CH-6), 1.47 (dd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.4$ Hz, 1 H; CH_eq -10), 1.04 (m_c, 1 H; CH-12), 0.97 - 0.92 (m, 2 H; CH_a -10, CH_a -8), 0.90, 0.87 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3 H; CH_3 -18+19), 0.82 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.74, 0.49 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz = 6.9 Hz, 6 H; CH_3 -13+14).

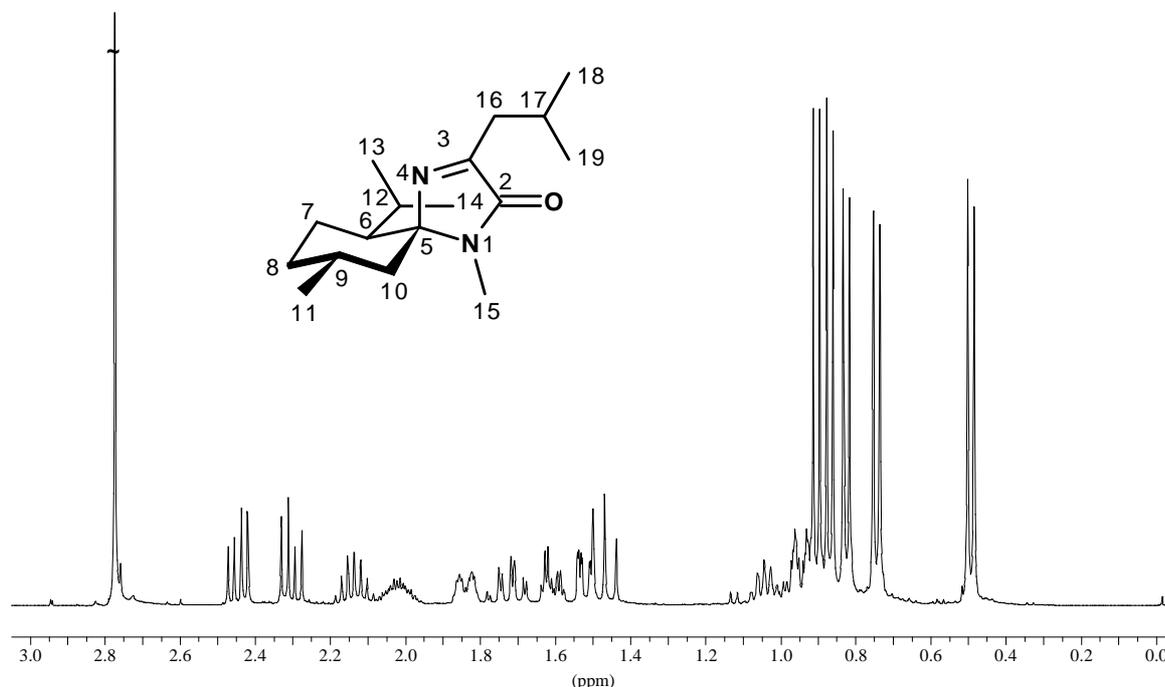


Abb. V-67: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (**14b**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 168.25 (s, C-2), 163.52 (s, C-3), 89.23 (s, C-5), 46.84 (d, C-6), 45.62 (t, C-10), 37.11 (t, C-16), 34.77 (t, C-8), 29.40 (d, C-9), 26.12 (d, C-17), 25.33 (q, C-15), 23.93 (d, C-12), 23.10 (q, C-13/14), 22.67 (q, C-18+19), 22.40 (t, C-7), 22.26 (q, C-18+19), 21.95 (q, C-11), 18.10 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 279 (2) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 278 (19) [M^+], 236 (28) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 235 (100) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 151 (11) [$M^+ - \text{C}_9\text{H}_{19}$], 125 (23) [$M^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{21}$], 69 (27) [$[\text{N}(\text{CO})\text{CHN}]^+$], 55 (23) [C_4H_7^+], 41 (18) [C_3H_5^+].

EA:	$C_{17}H_{30}N_2O$,			$M_m = 278.43$ g/mol			
berechnet:	C	73.3	%	H	10.9	%	N 10.1 %
gefunden:	C	73.0	%	H	10.8	%	N 9.8 %

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-*n*-propyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (14e)

Nach AAV 3a gearbeitet.

$C_{16}H_{28}N_2O$, $M_m = 264.41$ g/mol

Ausbeute: 62 %

$R_f = 0.60$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 9.2$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2940, 2920$ (CH_2 , aliph.), 2860 (CH , aliph.), 1700 ($C=O$, Lactam), 1630 ($C=O$), $1455, 1405, 1255, 1095, 1020$ cm^{-1} .

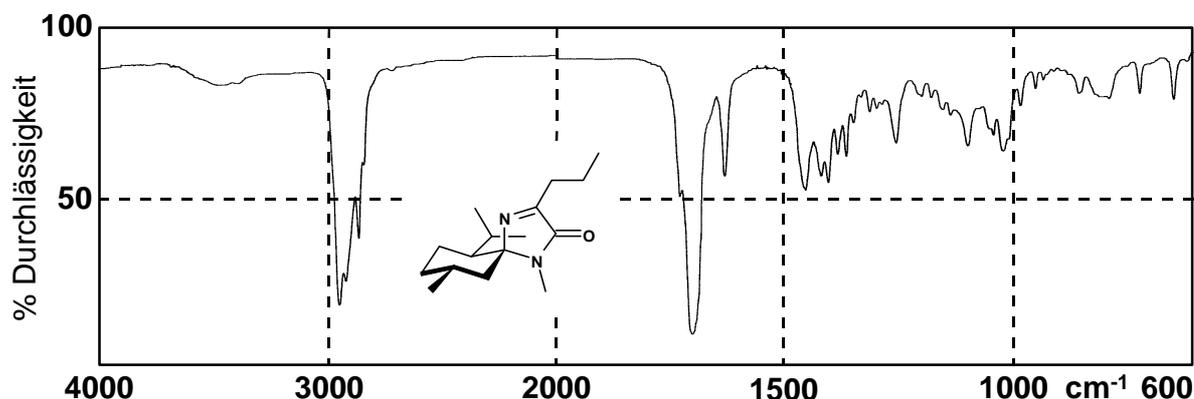


Abb. V-68: IR-Spektrum von (14e)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $d = 2.83$ (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.52 (dd, 3J (H,H) = 7.7 Hz = 7.6 Hz, 2 H; CH_2 -16), 2.07 (m_c, 1 H; CH-9), 1.90 (m_c, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 10.5 Hz, 3J (H,H) = 2.5 Hz, 1 H; CH_e -8), 1.78 (ddd, 2J (H,H) = 13.2 Hz, 3J (H,H) = 12.9 Hz = 3.5 Hz, 1 H; CH_B -17), 1.74 - 1.64 (m, 3 H; CH_2 -7, CH_A -17), 1.56 (m, 2J (H,H) = 13.3 Hz = 12.4 Hz, 3J (H,H) = 3.7 Hz = 2.8 Hz, 1 H; CH-6), 1.51 (dd, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 12.5 Hz = 12.4 Hz, 1 H; CH_{eq} -10), 1.09 (m_c, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 1 H; CH-12), 1.05 - 1.00 (m, 2 H; CH_a -10, CH_a -8), 0.97 (t, 3J (H,H) = 7.4 Hz, 3 H; CH_3 -18), 0.88 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.80, 0.54 (2 d, 3J (H,H) = 7.0 Hz = 6.8 Hz, 6 H; CH_3 -13+14).

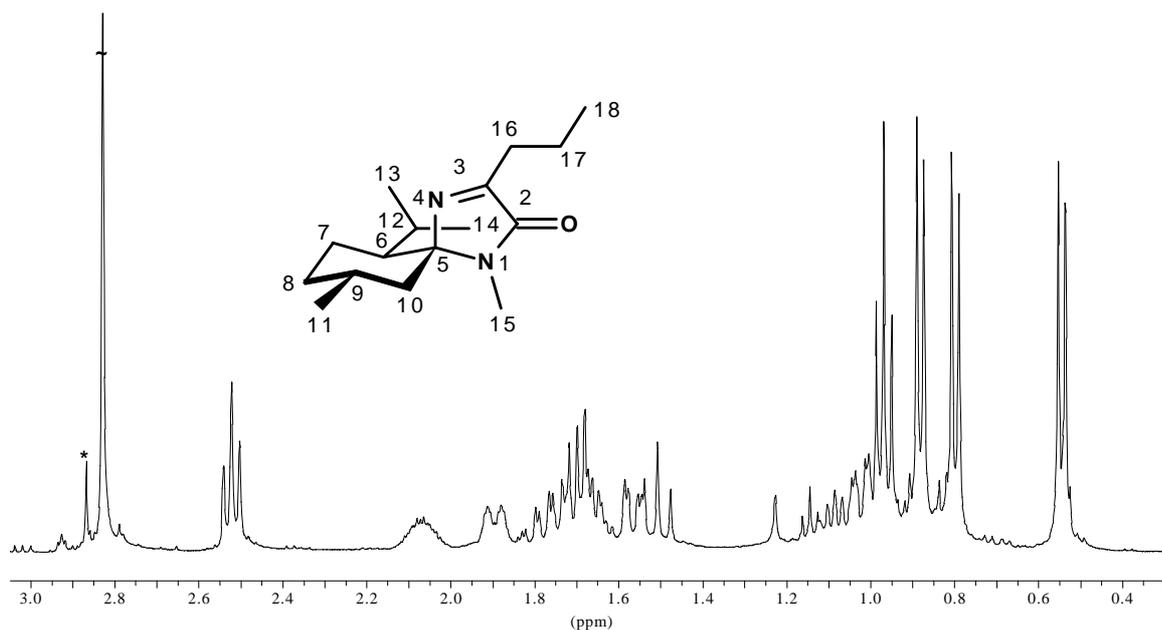


Abb. V-69: ^1H -NMR-Spektrum von (14e)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 168.74 (s, C-2), 163.52 (s, C-3), 89.35 (s, C-5), 47.04 (d, C-6), 45.39 (t, C-10), 34.86 (t, C-8), 30.54 (t, C-16), 29.50 (d, C-9), 25.44 (q, C-15), 24.02 (d, C-12), 23.18 (q, C-13/14), 22.33 (t, C-17), 21.85 (q, C-11), 19.27 (t, C-7), 18.19 (q, C-13/14), 13.91 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 265 (5) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 264 (38) [M^+], 235 (100) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 154 (11) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{14}$], 125 (12) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{19}$], 69 (31) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 57 (14) [C_4H_9^+], 55 (22) [C_4H_7^+], 41 (22) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$,

$M_m = 264.41$ g/mol

berechnet:	C	72.7	%	H	10.7	%	N	10.6	%
gefunden:	C	72.4	%	H	10.8	%	N	10.4	%

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (14f)

Nach AAV 3a gearbeitet, spektroskopische Daten siehe VOGT.^[36]

C₂₀H₂₈N₂O, M_m = 312.45

Ausbeute: 68 %

(5*S*,6*R*,9*S*)-3-Isobutyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-14b)

Nach AAV 3a gearbeitet.

C₁₇H₃₀N₂O, M_m = 278.43 g/mol

Ausbeute: 69 %

R_f = 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -12.3 (c = 1.0 in CHCl₃)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1700 (C=O, Lactam), 1630 (C=N), 1455, 1035 cm⁻¹.

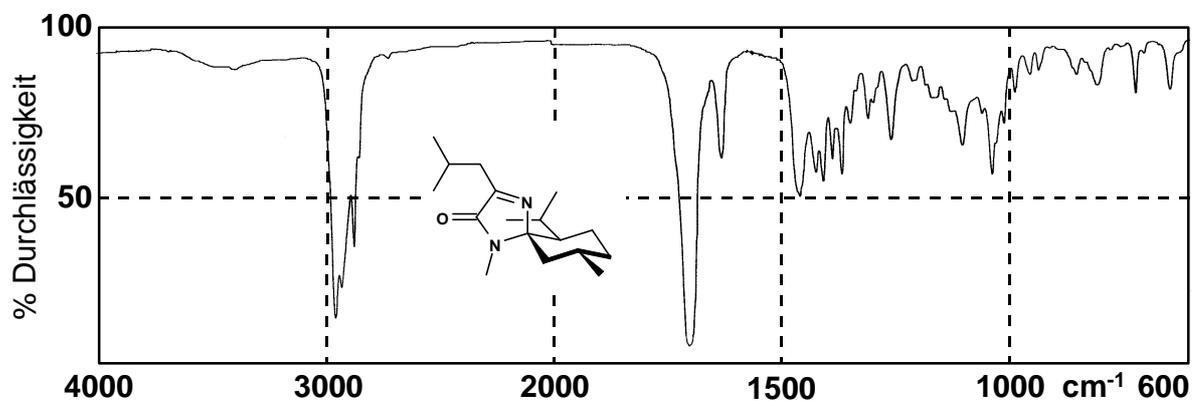


Abb. V-70: IR-Spektrum von (*ent*-14b)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 2.78 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.45 (dd, ²*J* (H,H) = 7.7 Hz, ³*J* (H,H) = 6.8 Hz, 1 H; CH_B-16), 2.31 (dd, ²*J* (H,H) = 7.5 Hz, ³*J* (H,H) = 7.0 Hz, 1 H; CH_A-16), 2.14 (neun., ³*J* (H,H) = 6.9 Hz = 6.7 Hz, 1 H; CH-17), 2.03 (m_c, ³*J* (H,H) = 3.3 Hz, 1 H; CH-9), 1.85 (m_c, ²*J* (H,H) = ³*J* (H,H) = 12.9 Hz, 1 H; CH_{eq}-8), 1.74 (ddd, ²*J* (H,H) = ³*J* (H,H) = 12.9 Hz, ³*J* (H,H) = 3.5 Hz, 1 H; CH_{eq}-7), 1.62 (ddd, ²*J* (H,H) = ³*J* (H,H) = 13.2 Hz, ³*J* (H,H) = 3.5 Hz, 1 H; CH_{ax}-7), 1.53 (ddd, ³*J* (H,H) = 8.8 Hz = 3.7 Hz, 1 H; CH-6), 1.48 (dd, ²*J* (H,H) = ³*J* (H,H) = 12.4 Hz, 1 H; CH_{eq}-10), 1.05 (m_c, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 1 H; CH-12), 1.00 - 0.93 (m, 2 H; CH_a-10, CH_a-8), 0.91, 0.88 (2 d,

$^3J(\text{H,H}) = 6.7 \text{ Hz} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃-18+19), 0.83 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H; CH₃-11), 0.75, 0.50 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz} = 6.9 \text{ Hz}$, 6 H; CH₃-13+14).

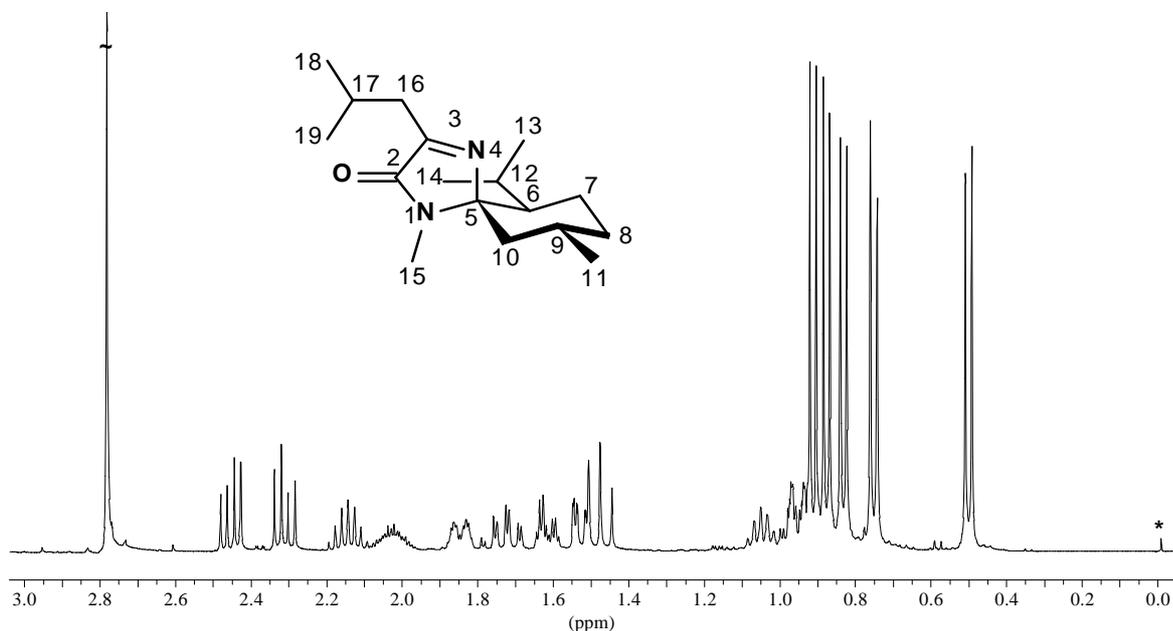


Abb. V-71: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-14b)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 168.27 (s, C-2), 163.54 (s, C-3), 89.25 (s, C-5), 46.86 (d, C-6), 45.63 (t, C-10), 37.78 (t, C-16), 34.78 (t, C-8), 29.42 (d, C-9), 26.14 (q, C-15), 25.35 (d, C-12), 23.94 (q, C-13/14), 23.11 (q, C-18+19), 22.42 (t, C-7), 22.28 (q, C-18+19), 21.96 (q, C-11), 18.12 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 279 (6) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 278 (26) [M^+], 236 (42) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 235 (100) [C_3H_7^+], 233 (26) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_9$], 151 (16) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{21}$], 125 (23) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}^+$], 82 (10) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (43) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (32) [C_4H_7^+], 41 (24) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$,

$M_m = 278.43 \text{ g/mol}$

berechnet: C 73.3 % H 10.9 % N 10.1 %

gefunden: C 73.2 % H 10.9 % N 9.9 %

(5*S*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-*s*Butyl(16)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-14c)

Nach AAV 3a gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 278.43 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 74 %

$R_f = 0.61$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2940, 2915$ (CH_2 , aliph.), 2860 (CH , aliph.), 1695 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1595 ($\text{C}=\text{N}$), $1450, 1290, 1160, 1015$ cm^{-1} .

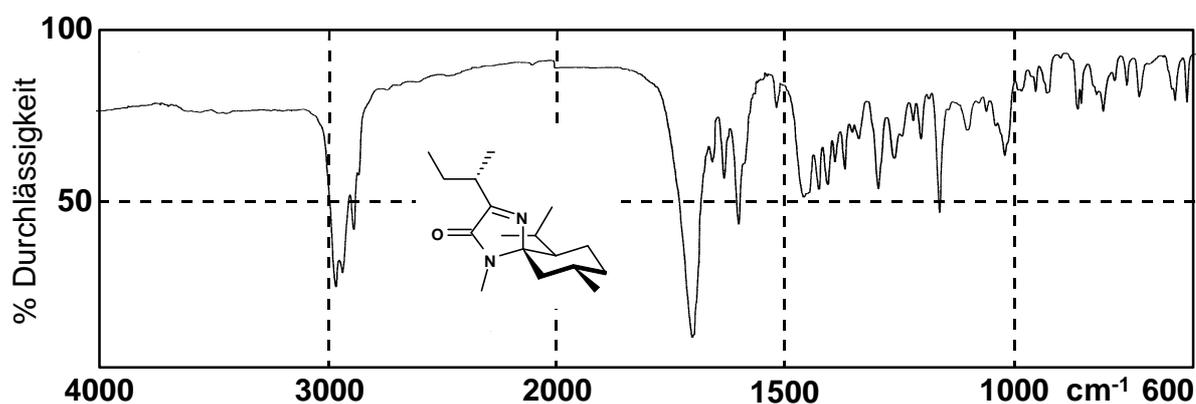


Abb. V-72: IR-Spektrum von (*ent*-14c)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 171.91$ (s, C-2), 163.14 (s, C-3), 88.91 (s, C-5), 46.88 (d, C-6), 45.63 (t, C-10), 35.38 (d, C-16), 34.86 (t, C-8), 29.40 (d, C-9), 26.28 (t, C-17), 25.26 (q, C-15), 23.89 (d, C-12), 23.17 (q, C-13/14), 22.46 (t, C-7), 22.03 (q, C-11), 18.38 (q, C-13/14), 16.38 (q, C-19), 11.92 (q, C-18).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 2.80$ (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.74 (m, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 1 H; CH-16), 2.05 (m, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 1 H; CH-9), 1.87 (m, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.7$ Hz, 1 H; CH_{eq} -8), 1.81 (m, 1 H; CH_{eq} -7), 1.76 (m, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_{B} -17), 1.63 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 13.2$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 9.7$ Hz = 3.5 Hz, 1 H; CH_{ax} -7), 1.54 (ddd, $^3J(\text{H,H}) = 12.7$ Hz = 3.6 Hz, 1 H; CH-6), 1.49 (dd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.7$ Hz = 12.3 Hz, 1 H; CH_{e} -10), 1.18 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3 -19), 1.06 (m, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H; CH-12), 1.02 - 0.92 (m, 2 H, CH_{a} -10, CH_{a} -8), 0.88 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, 3 H; CH_3 -18), 0.85 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.78, 0.54 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz = 6.8 Hz, 6 H; CH_3 -13+14).

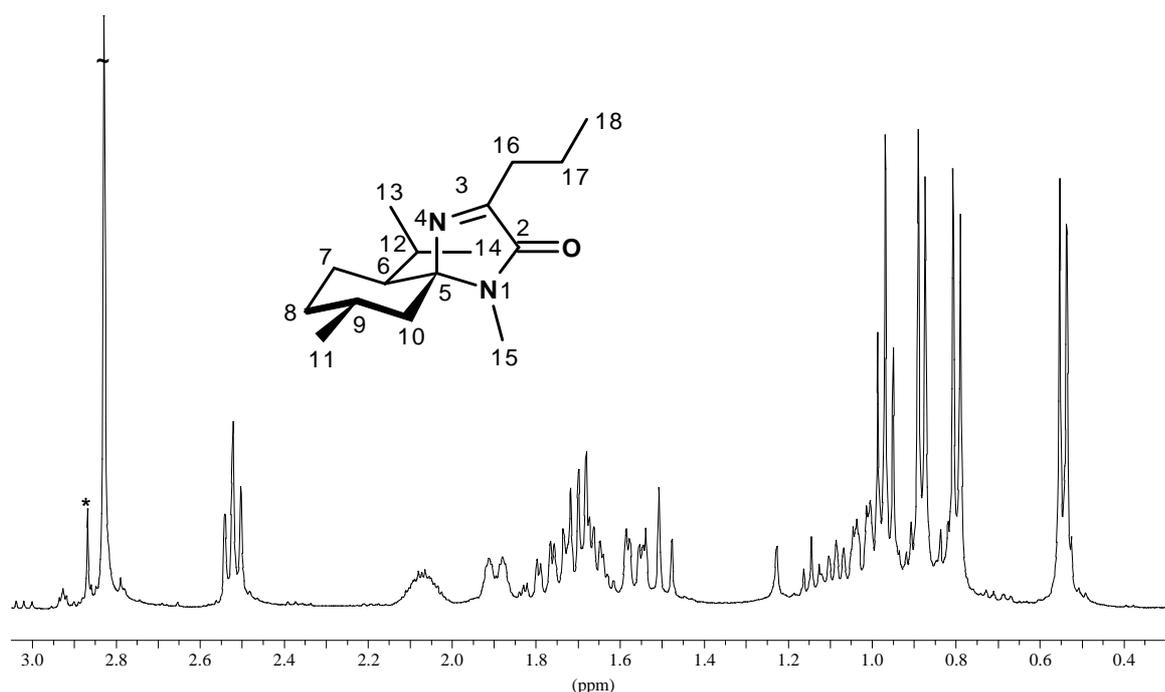


Abb. V-73: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-14c)

MS (70 eV): m/z (%): 279 (5) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 278 (24) [M^+], 249 (100) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 235 (33) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 139 (9) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{19}$], 82 (15) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (32) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (29) [C_4H_7^+], 41 (20) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$,

$M_m = 278.43 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	73.3	%	H	10.9	%	N	10.1	%
gefunden:	C	73.0	%	H	10.9	%	N	9.8	%

(5*S*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-*n*-propyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-14e)

Nach AAV 3a gearbeitet.

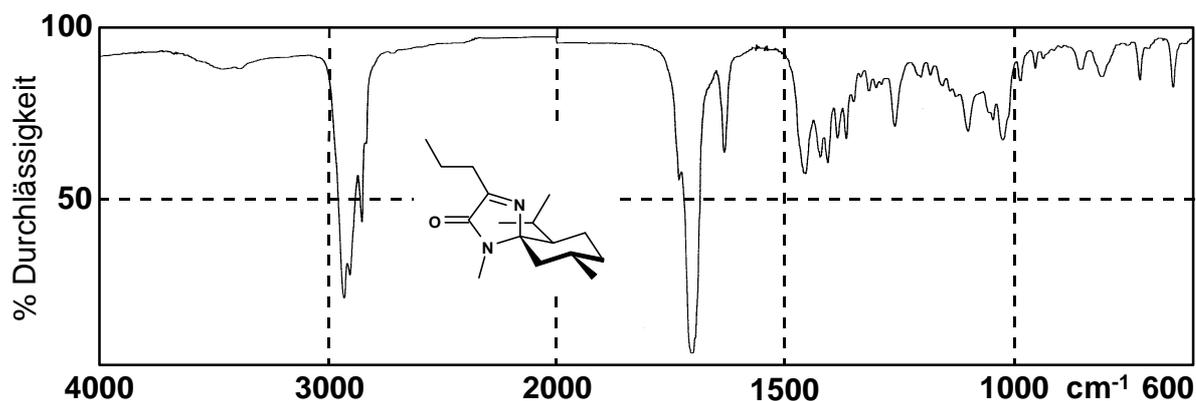
$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 264.41 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 67 %

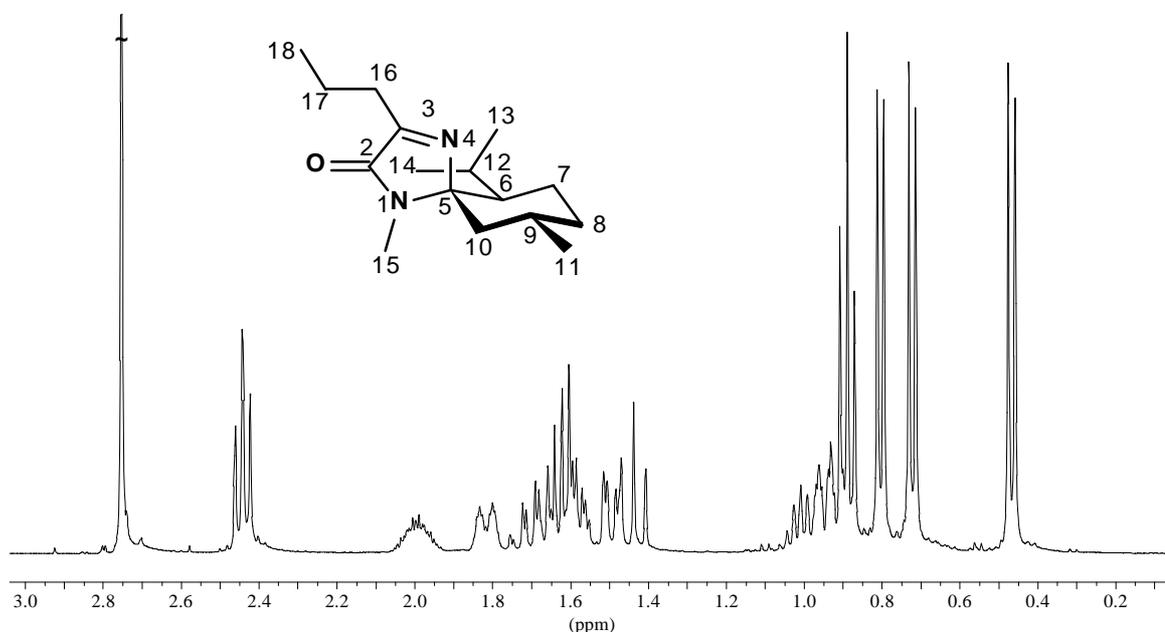
$R_f = 0.66$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -8.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2940, 2920$ (CH_2 , aliph.), 2860 (CH , aliph.), 1700 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1630 ($\text{C}=\text{O}$), $1455, 1405, 1100, 1020 \text{ cm}^{-1}$.

Abb. V-74: IR-Spektrum von (*ent*-14e)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 2.44$ (dd, $^3J(\text{H,H}) = 7.9 \text{ Hz} = 7.4 \text{ Hz}$, 2 H; CH_2 -16), 2.00 (m_c , 1 H; CH-9), 1.82 (m , $^2J(\text{H,H}) = 13.0 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 2.7 \text{ Hz} = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{eq} -8), 1.70 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.8 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 3.5 \text{ Hz}$, 1 H; CH_B -17), 1.66 - 1.55 (m , 3 H; CH_A -17, CH_2 -7), 1.50 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 3.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH-6), 1.44 (dd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.6 = 12.4 \text{ Hz}$, 1 H; CH_{eq} -10), 1.01 (m_c , 1 H; CH-12), 0.99 - 0.92 (m , 2 H; CH_a -10, CH_a -8), 0.89 (t , $^3J(\text{H,H}) = 7.4 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -18), 0.80 (d , $^3J(\text{H,H}) = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -11), 0.72, 0.47 (2 d , $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz} = 6.9 \text{ Hz}$, 6 H; CH_3 -13+14).

Abb. V-75: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-14e)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 168.55$ (s, C-2), 163.31 (s, C-3), 89.14 (s, C-5), 46.85 (d, C-6), 45.23 (t, C-10), 34.70 (t, C-8), 30.36 (d, C-16), 29.33 (d, C-9), 25.25 (q,

C-15), 23.85 (d, C-12), 23.02 (q, C-13/14), 22.31 (t, C-17), 21.87 (q, C-11), 19.08 (t, C-7), 18.03 (q, C-13/14), 13.75 (q, C-18).

MS (70 eV): m/z (%): 265 (5) [$M^+ / ^{13}C$], 264 (38) [M^+], 235 (100) [$M^+ - C_2H_5$], 154 (11) [$M^+ - C_8H_{14}$], 125 (12) [$M^+ - C_{10}H_{19}$], 69 (31) [$N(CO)CHN^+$], 57 (14) [$C_4H_9^+$], 55 (22) [$C_4H_7^+$], 41 (22) [$C_3H_5^+$].

EA:	$C_{16}H_{28}N_2O$,	$M_m = 264.41$ g/mol			
berechnet:	C 72.7 %	H 10.7 %	N 10.6 %		
gefunden:	C 72.9 %	H 10.5 %	N 10.6 %		

(5*S*,6*R*,9*S*)-3,6-Diisopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-14f)

Nach AAV 3a gearbeitet.

$C_{16}H_{28}N_2O$, $M_m = 264.41$ g/mol

Ausbeute: 76 %

$R_f = 0.74$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 68.2$ ($c = 0.8$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 2940$ (CH_2 , aliph.), 2920, 2860 (CH , aliph.), 1695 ($C=O$, Lactam), 1625 ($C=N$), 1455, 1260, 1095, 1015, 795 cm^{-1} .

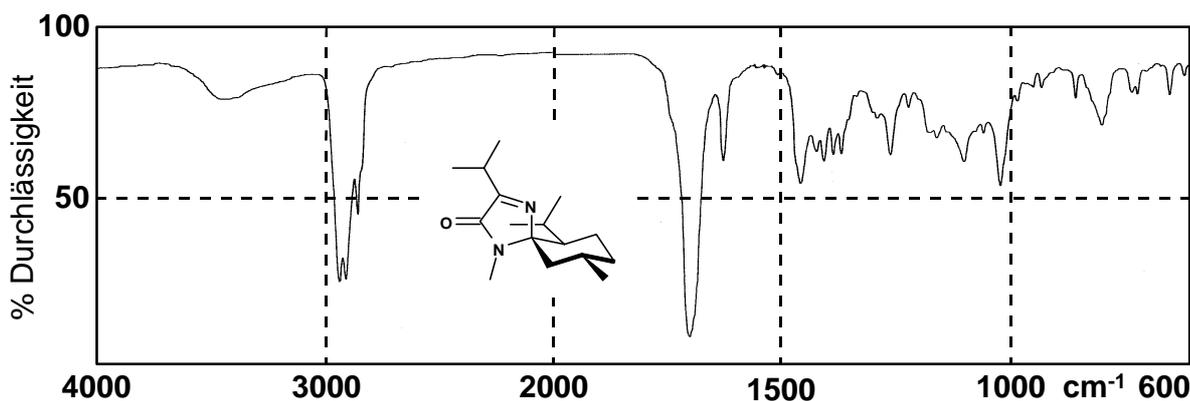


Abb. V-76: IR-Spektrum von (*ent*-14f)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 3.03$ (sept., $^3J(H,H) = 6.8$ Hz, 1 H; CH_{16}), 2.14 (m_c , 1 H; CH_9), 1.95 (ddd, $^2J(H,H) = ^3J(H,H) = 12.8$ Hz, $^3J(H,H) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_{eq-8}), 1.84 (ddd, $^2J(H,H) = ^3J(H,H) = 12.8$ Hz, $^3J(H,H) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_{eq-7}), 1.71 (ddd, $^2J(H,H) = ^3J(H,H) = 13.2$ Hz, $^3J(H,H) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_{ax-7}), 1.61 (ddd, $^3J(H,H) =$

12.6 Hz = 3.6 = 0.9 Hz, 1 H; CH-6), 1.55 (dd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.4$ Hz, 1 H; CH_e-10), 1.28 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz = 6.8 Hz, 6 H; CH₃-17+18), 1.13 (mc, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H; CH-12), 1.13 - 1.02 (m, 2 H; CH_a-10, CH_a-8), 0.94 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3 H; CH₃-11), 0.86, 0.61 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz = 6.8 Hz, 6 H; CH₃-13+14).

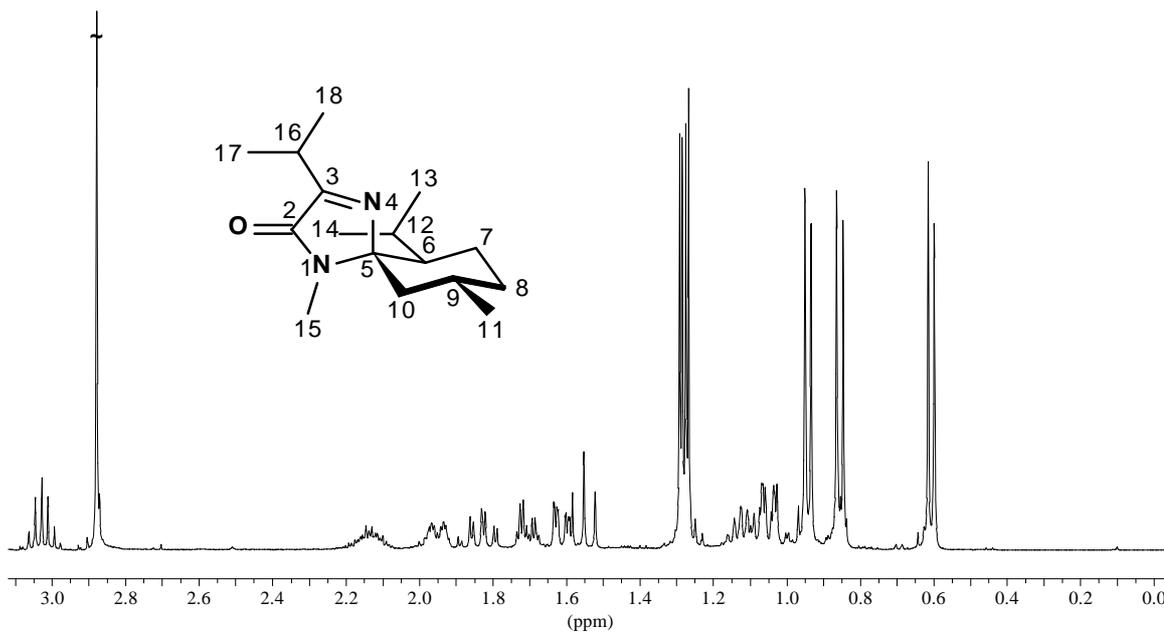


Abb. V-77: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-14f)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 172.37 (s, C-2), 163.40 (s, C-3), 89.13 (s, C-5), 47.27 (d, C-6), 45.54 (t, C-10), 35.14 (t, C-8), 29.65 (d, C-9), 28.50 (d, C-16), 25.55 (q, C-15), 24.12 (d, C-12), 23.42 (q, C-11), 22.66 (t, C-7), 22.29 (q, C-13/14), 19.41, 19.02 (2 q, C-17+18), 18.54 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 265 (12) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 264 (33) [M^+], 249 (100) [$M^+ - \text{CH}_3$], 181 (12) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$], 166 (16) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{14}$], 154 (14) [$\text{C}_8\text{H}_{14}^+$], 139 (11) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{19}$], 79 (19) [C_6H_7^+], 69 (33) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (37) [C_4H_7^+], 41 (35) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$,

$M_m = 264.41$ g/mol

berechnet:	C	72.7	%	H	10.7	%	N	10.6	%
gefunden:	C	72.6	%	H	10.6	%	N	10.6	%

(5*S*,6*R*,9*S*)-3-Phenyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]-dec-3-en-2-on (*ent*-14j)

Nach AAV 3a gearbeitet.

$C_{19}H_{26}N_2O$, $M_m = 298.42$ g/mol

Ausbeute: 68 %

$R_f = 0.65$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 76.5$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060$ (CH, arom.), 2940, 2910 (CH₂, aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1710 (C=O, Lactam), 1690 (C=O), 1600, 1520 (C=N), 750, 690 (monosubst. Aromat), 1490, 1445, 1420, 1400, 1320, 1305, 1175, 985, 800, 655, 645 cm^{-1} .

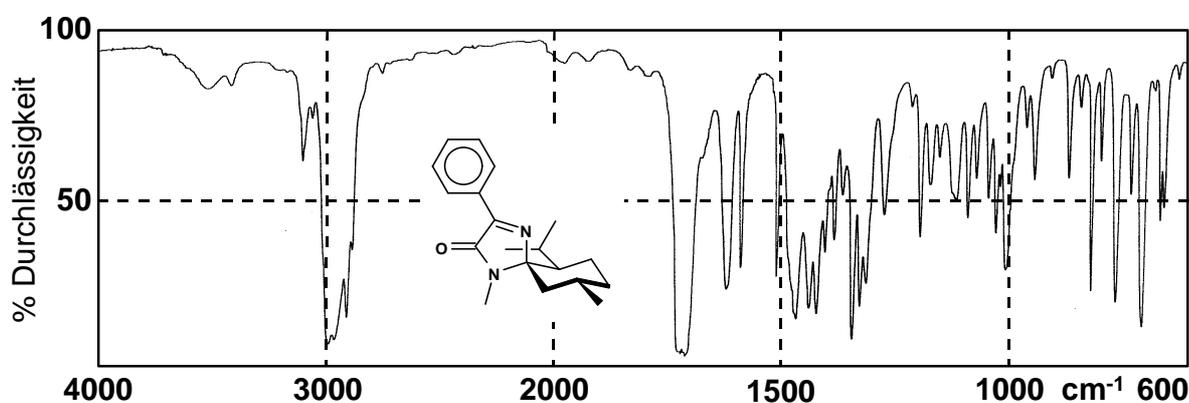


Abb. V-78: IR-Spektrum von (*ent*-14j)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 163.17$ (s, C-2), 161.25 (s, C-3), 131.25 (s, C-16), 131.17 (2 d, C-17+21), 128.39 (2 d, C-18+20), 128.36 (d, C-19), 88.58 (s, C-5), 47.84 (d, C-6), 45.49 (t, C-10), 35.02 (t, C-8), 29.61 (d, C-9), 25.64 (q, C-15), 24.23 (d, C-12), 23.17 (q, C-11), 22.53 (t, C-7), 22.08, 18.12 (2 q, C-13/14).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 8.47$ (m, 2 H; CH-17+21), 7.45 (m, 3 H, C-18+19+20), 2.95 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.22 (m_c , 1 H; CH-9), 1.99 - 1.88 (m, 2 H; CH_e -7, CH_e -8), 1.76 - 1.69 (m, 1 H; CH_a -7), 1.73 (m_c , 1 H; CH-6), 1.63 (dd, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 12.4 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.24 - 1.19 (m, 1 H; CH_a -10), 1.22 (m_c , 1 H; CH-12), 1.08 (ddd, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 12.7 Hz = 12.3 Hz, 3J (H,H) = 3.2 Hz, 1 H; CH_a -8), 0.93 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH_3 -13+14), 0.85 (d, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.56 (d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH_3 -13+14).

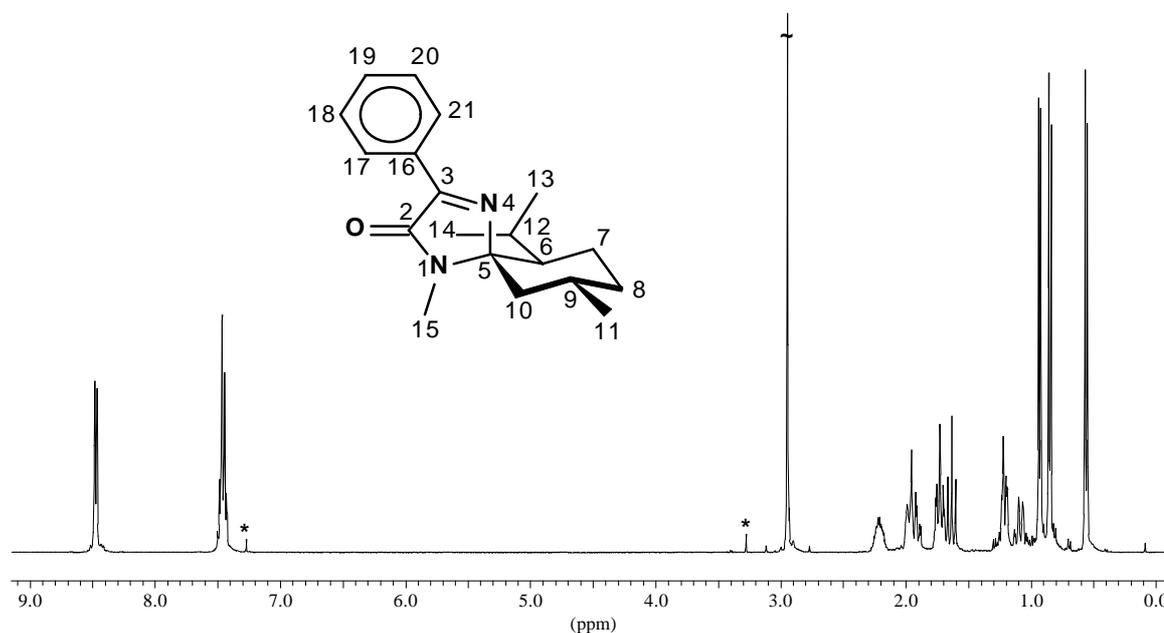


Abb. V-79: ¹H-NMR-Spektrum von (*ent*-14j)

MS (70 eV): *m/z* (%): 299 (19) [*M*⁺/¹³C], 298 (27) [*M*⁺], 215 (24) [*M*⁺ – C₆H₁₁], 188 (11) [*M*⁺ – Ph – C₂H₉], 187 (100) [C₈H₁₅⁺], 104 (8) [*M*⁺ – Ph – C₉H₉], 68 (15) [N(CO)CN⁺], 56 (52) [C₄H₈⁺], 55 (16) [C₄H₇⁺], 41 (18) [C₃H₅⁺].

EA:	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O,			M _m = 298.42 g/mol					
berechnet:	C	76.5	%	H	8.8	%	N	9.4	%
gefunden:	C	76.5	%	H	8.5	%	N	9.6	%

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzomethyl-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (22a)

Nach AAV 3a gearbeitet.

C₂₀H₂₈N₂O₂, M_m = 328.45 g/mol

Schmp.: 129.2 °C

Ausbeute: 39 %

*R*_f = 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: [α]_D²⁰ = 70.9 (*c* = 1.0 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3400 (CONH), 3070 (CH, arom.), 3050 (C=C, arom.), 2980, 2950 (CH₂, aliph.), 2930, 2910, 2860 (CH, aliph.), 1695 (C=O, Lactam), 1670 (C=O, Bz), 1595 (C=N), 730, 680 (monosubst. Aromat), 1445, 1325, 1195, 1170, 950, 920, 760, 665 cm⁻¹.

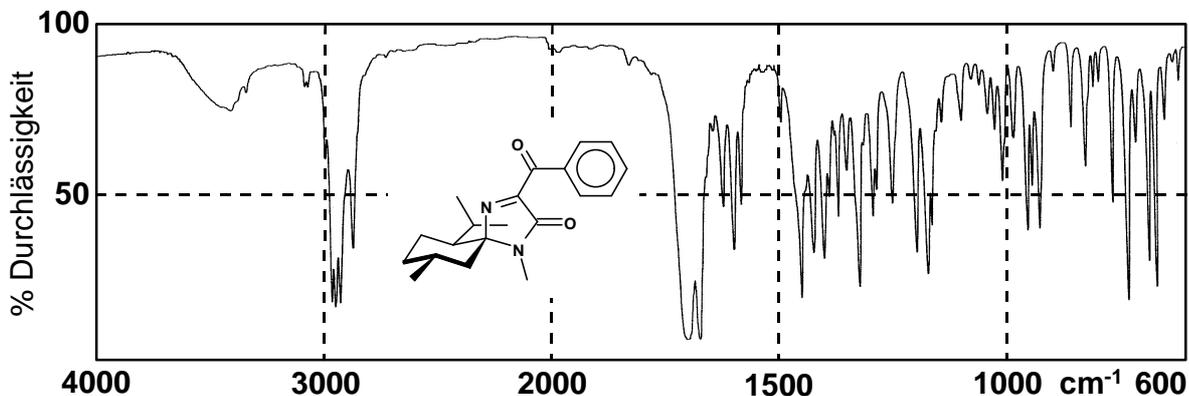


Abb. V-80: IR-Spektrum von (22a)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): **d** = 8.01 (m_c, 2 H; CH-18+22), 7.61 (m_c, 1 H; CH-20), 7.47 (m_c, 2 H; CH-19+21), 2.94 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.13 (m_c, 1 H; CH-9), 1.94 (m, ³J(H,H) = 13.9 Hz, 1 H; CH_{eq}-8), 1.83 - 1.68 (m, 2 H; CH₂-7), 1.77 (m_c, 1 H; CH-6), 1.71 (m_c, 1 H; CH_{eq}-10), 1.33 - 1.27 (m, 1 H; CH_a-10), 1.31 (m_c, 1 H; CH-12), 1.08 (m, ³J(H,H) = 12.0 Hz, 1 H; CH_a-8), 0.95 (d, ³J(H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH₃-13+14), 0.87 (d, ³J(H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.60 (d, ³J(H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13+14).

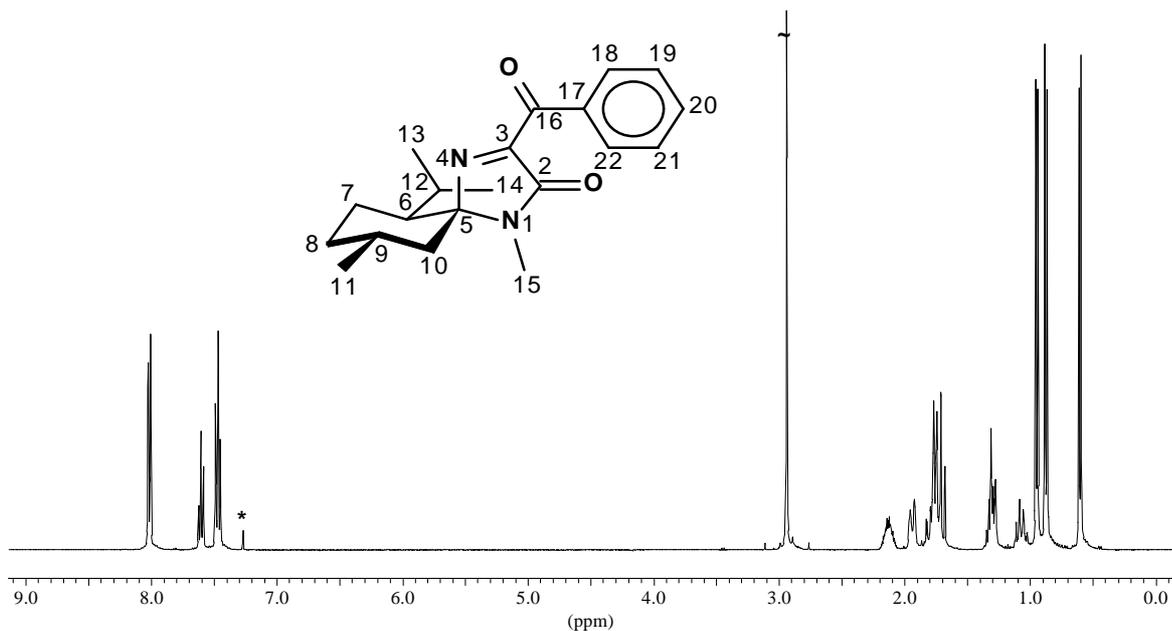


Abb. V-81: ¹H-NMR-Spektrum von (22a)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 188.94 (s, C-16), 164.12 (s, C-2), 160.82 (s, C-3), 134.75 (s, C-17), 134.29 (d, C-20), 129.79 (2 d, C-18+22), 128.54 (2 d, C-19+21), 90.85 (s, C-5), 47.66 (d, C-6), 45.49 (t, C-10), 34.67 (t, C-8), 29.53 (d, C-9), 25.87 (q, C-15), 24.18 (d, C-12), 23.18 (q, C-11), 22.40 (t, C-7), 21.91, 18.19 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 327 (7) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 326 (46) [M^+], 243 (43) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$], 229 (21) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{13}$], 216 (100) [$M^+ - \text{Bz} - 5\text{H}$], 138 (34) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}^+$], 105 (71) [Bz^+], 77 (18) [Ph^+], 69 (10) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 56 (11) [C_4H_8^+], 55 (20) [C_4H_7^+], 43 (10) [C_3H_7^+], 42 (13) [C_3H_6^+], 41 (18) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$,			$M_m = 264.41$ g/mol					
berechnet:	C	72.7	%	H	10.7	%	N	10.6	%
gefunden:	C	72.5	%	H	10.5	%	N	10.9	%

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-*p*-Hydroxybenzomethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (22b)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, $M_m = 344.45$ g/mol

Ausbeute: 43 %

$R_f = 0.21$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), Iod, schwach UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 45.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3200$ (Aromat-OH), 2950, 2920 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH , aliph.), 1700, br (2 C=O, Lactam u. Bz), 1650, 1590 (C=N), 845 (parasubst. Aromat), 1440, 1330, 1290, 1155, 920, 855, 745, 615 cm^{-1} .

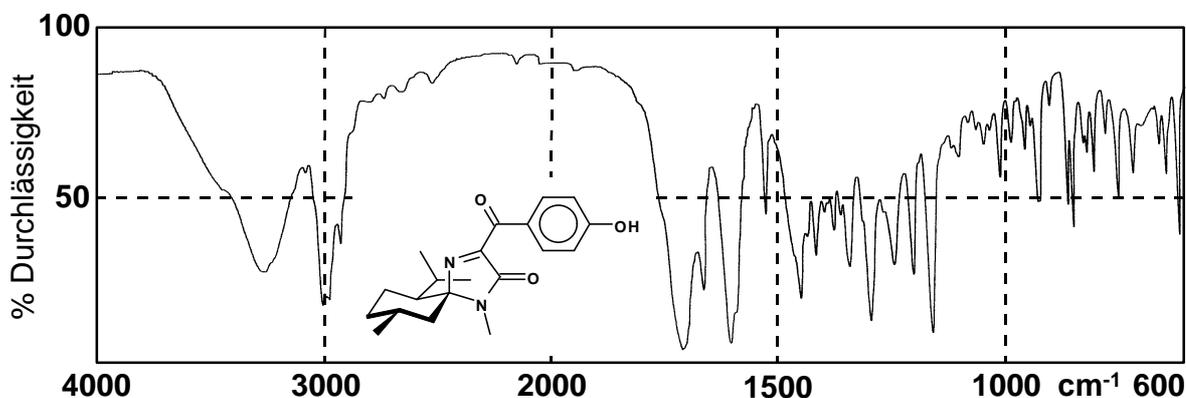


Abb. V-82: IR-Spektrum von (22b)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO, 32 °C): $d = 7.81$ (m_c, 2 H; CH-18+22), 6.90 (m_c, 2 H; CH-18+22), 3.33 (m_c, 1 H; OH), 2.85 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.79 (m_c, 1 H; CH_e-8), 1.94 (m_c, 1 H; CH-9), 1.79 (m_c, 2 H; CH₂-7), 1.70 - 1.54 (m, 1 H; CH-6), 1.26 (dd, 2J (H,H) = 9.9 Hz, 3J (H,H) = 1.9 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.19 - 0.99 (m, 2 H; CH-12, CH_a-10), 0.88 (d, 3J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.83 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.80 - 0.72 (m, 1 H; CH_a-8), 0.51 (d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

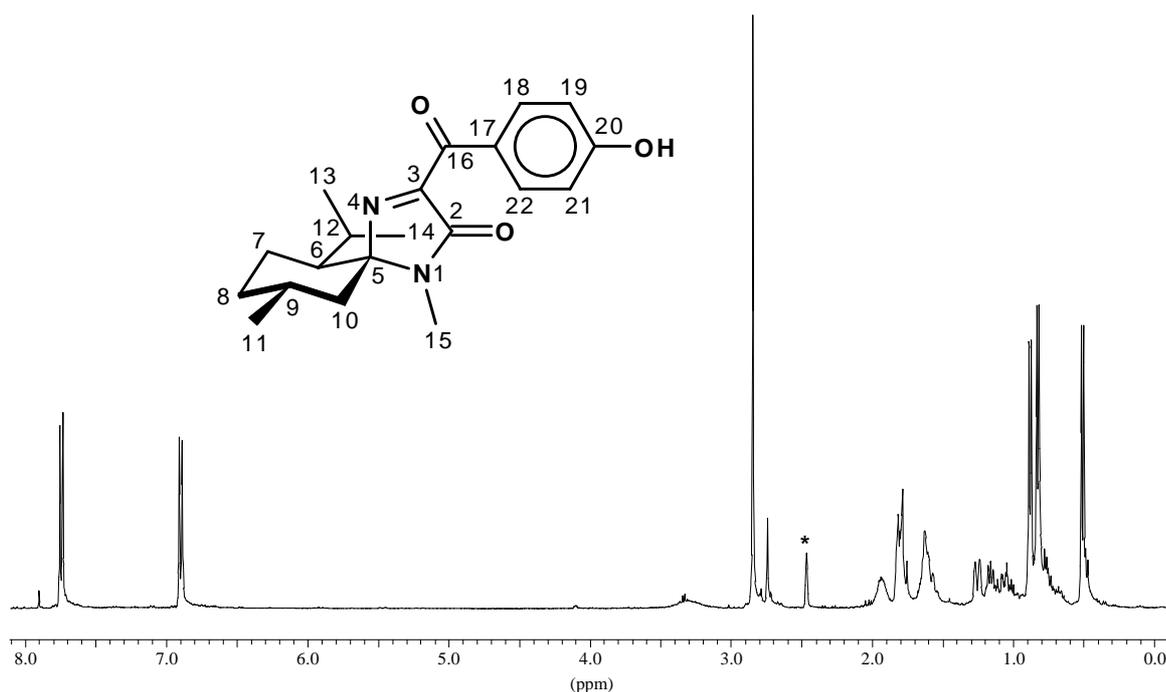


Abb. V-83: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (22b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO, 32 °C): $d = 188.07$ (s, C-16), 164.76 (s, C-2), 163.84 (s, C-3), 160.28 (s, C-17), 132.18 (d, C-18+22), 125.92 (s, C-20), 115.78 (d, C-19+21), 90.44 (s, C-5), 46.20 (d, C-6), 44.29 (t, C-10), 33.97 (t, C-8), 29.28 (d, C-9), 25.59 (q, C-15), 23.85 (d, C-12), 22.78 (q, C-11), 22.07 (t, C-7), 21.74, 18.01 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 344 (6) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 343 (21) [M^+], 259 (25) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 249 (23) [$M^+ - \text{PhOH}$], 235 (100) [$M^+ - \text{PhOH} - \text{CH}_3$], 232 (58) [$M^+ - \text{PhOH} - \text{CH}_5$], 222 (21) [$M^+ - \text{COPhOH}$], 151 (23) [$M^+ - \text{COPhOH} - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 139 (68) [$M^+ - \text{COPhOH} -$

C_6H_{11}], 121 (49) [COPhOH⁺], 112 (64) [C₈H₁₆⁺], 95 (34) [CNC(CO)NCH₃]_{cycl.}, 82 (37) [C₆H₁₀⁺], 55 (93) [C₄H₇⁺], 41 (66) [C₃H₅⁺].

(5*S*,6*R*,9*S*)-3-Benzomethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-22a)

Nach AAV 3a gearbeitet.

C₂₀H₂₈N₂O₂, M_m = 328.45 g/mol

Schmp.: 129.0 °C

Ausbeute: 45 %

R_f = 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV.

Drehwert: [α]_D²⁰ = -70.8 (c = 1.0 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2940 (CH₂, aliph.), 2920, 2860 (CH, aliph.), 1700 (C=O, Lactam), 1670 (C=O, Bz), 1595 (C=N), 1580 (C=C, arom.), 730, 685 (monosubst. Aromat), 1450, 1400, 1325, 1195, 1170, 1005, 950, 920, 820, 760, 670 cm⁻¹.

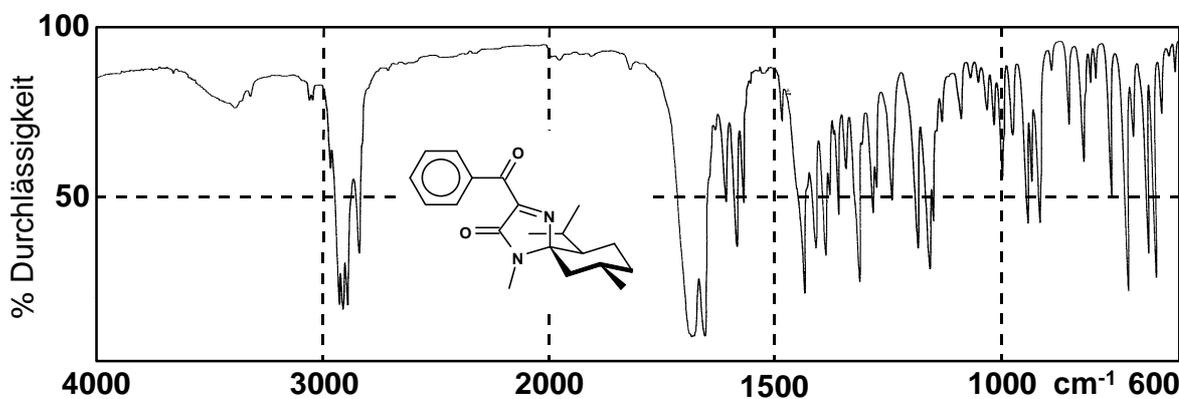


Abb. V-84: IR-Spektrum von (*ent*-22a)

¹³C-NMR (100.6 MHz, DMSO, 32 °C): *d* = 189.03 (s, C-16), 164.16 (s, C-2), 160.89 (s, C-3), 134.82 (s, C-17), 134.33 (d, C-20), 129.86 (2 d, C-18+22), 128.59 (2 d, C-19+21), 90.91 (s, C-5), 47.75 (d, C-6), 45.56 (t, C-10), 34.75 (t, C-8), 29.58 (d, C-9), 25.93 (q, C-15), 24.24 (d, C-12), 23.24 (q, C-11), 22.46 (t, C-7), 21.97, 18.24 (2 q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, 32 °C): *d* = 8.03 (m_c, 2 H; CH-18+22), 7.62 (m_c, 1 H; CH-20), 7.50 (m_c, 2 H; CH-19+21), 2.95 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.15 (m_c, 1 H; CH-9), 1.96 (m,

$^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 14.8 \text{ Hz} = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{eq}}-8$), 1.85 - 1.76 (m, 2 H; CH_2-7), darin: 1.78 (m_c, 1 H; $\text{CH}-6$), 1.72 (dd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.6 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_{\text{eq}}-10$), 1.33 (m_c, 1 H; $\text{CH}-12$), 1.33 - 1.28 (m, 1 H; CH_a-10), 1.10 (m_c, 1 H; CH_a-8), 0.96 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3-13+14$), 0.89 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3-11), 0.62 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3-13+14$).

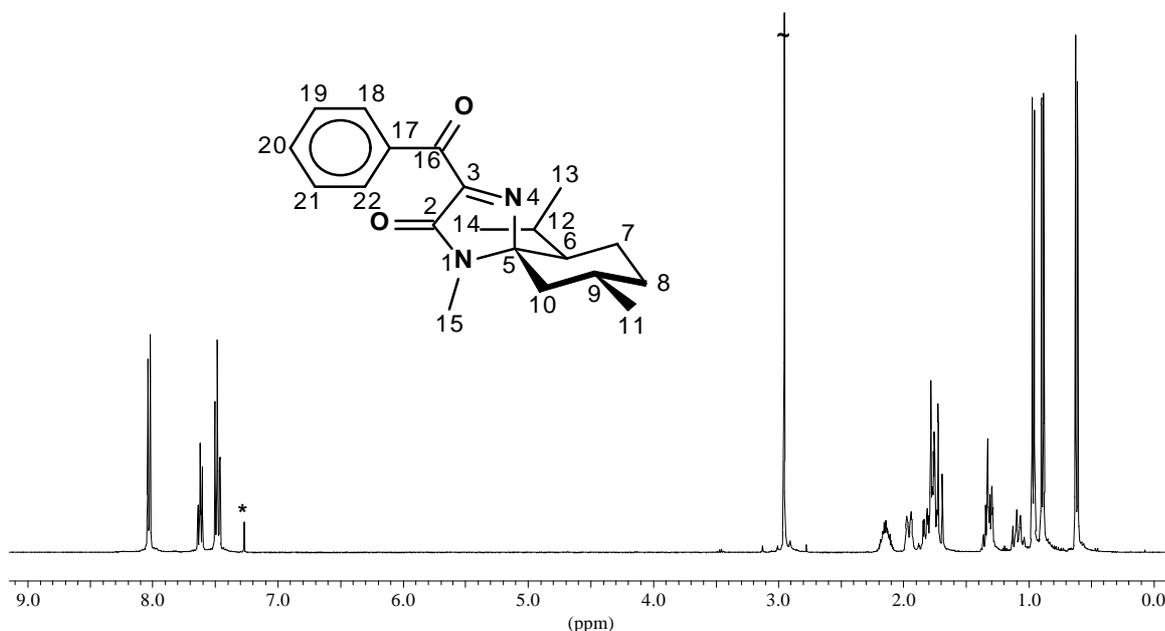


Abb. V-85: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-22a)

MS (70 eV): m/z (%): 327 (11) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 326 (51) [M^+], 243 (52) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$], 229 (22) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{13}$], 221 (15) [$M^+ - \text{Bz}$], 216 (100) [$M^+ - \text{Bz} - 5 \text{ H}$], 138 (32) [$M^+ - \text{Bz} - \text{C}_6\text{H}_6$], 105 (70) [Bz^+], 82 (13) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 77 (18) [Ph^+], 69 [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 56 (12) [C_4H_8^+], 55 (25) [C_4H_7^+], 43 (12) [C_3H_7^+], 42 (16) [C_3H_6^+], 41 (21) [C_3H_5^+].

(5*S*,6*R*,9*S*)-3-*p*-Hydroxybenzomethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-22b)

Nach AAV 3a gearbeitet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$, $M_m = 344.45 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 47 %

$R_f = 0.22$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV, schwach Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -27.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3230$ (OH), 3040 (C=C, arom.), 2970, 2940 (CH_2 , aliph.), 2890 (CH, aliph.), 1710, br (2 C=O, Lactam u. Bz), 1660 (C=C), 1605, 1525 (C=N), 1450 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 810, 760 (monosubst. Aromat), 1345, 1300, 1210, 1170, 855, 630 cm^{-1} .

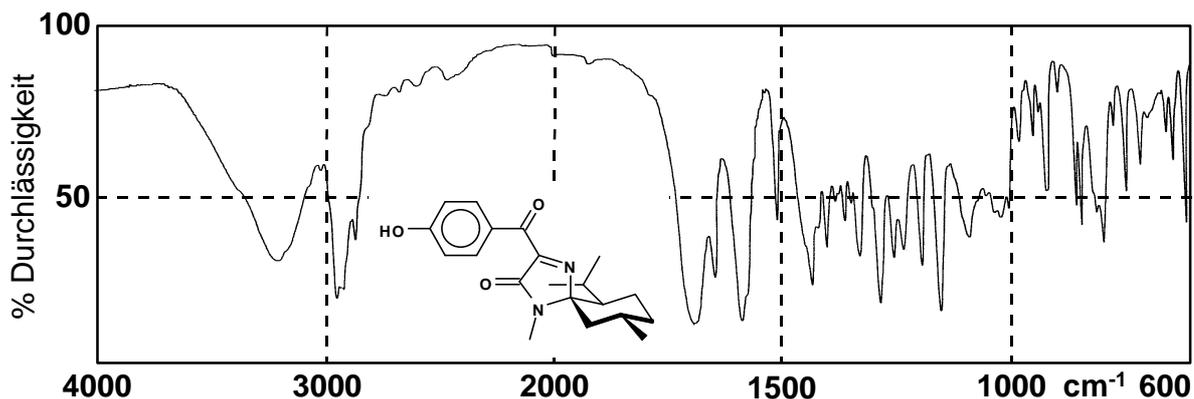


Abb. V-86: IR-Spektrum von (*ent*-22b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DMSO, 32 °C): $\delta = 188.14$ (s, C-16), 164.78 (s, C-2), 163.91 (s, C-3), 160.28 (s, C-17), 132.23 (d, C-18+22), 125.92 (s, C-20), 115.84 (d, C-19+21), 90.53 (s, C-5), 46.22 (d, C-6), 44.30 (t, C-10), 33.99 (t, C-8), 29.33 (d, C-9), 25.65 (q, C-15), 23.90 (d, C-12), 22.83 (q, C-11), 22.11 (t, C-7), 21.79, 18.06 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 265 (2) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 264 (27) [M^+], 236 (16) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_4$], 235 (100) [$M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 181 (11) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{11}$], 125 (10) [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}^+$], 95 (13) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{13}$], 69 (33) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 57 (21) [C_4H_9^+], 55 (33) [C_4H_7^+], 41 (24) [C_3H_5^+].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO, 32 °C): $\delta = 7.74$ (m_c, 2 H; CH-18+22), 6.90 (m_c, 2 H; CH-18+22), 3.33 (m_c, 1 H; OH), 2.85 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.73 (m_c, 1 H; CH_e-8), 2.02 (m_c, 1 H; CH-9), 1.95 - 1.76 (m, 2 H; CH₂-7), 1.67 - 1.44 (m, 1 H; CH-6), 1.26 (dd, 2J (H,H) = 9.9 Hz, 3J (H,H) = 1.9 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.19 - 0.91 (m, 2 H; CH-12, CH_a-10), 0.89 (d, 3J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.83 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.80 - 0.77 (m_c, 1 H; CH_a-8), 0.51 (d, 3J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

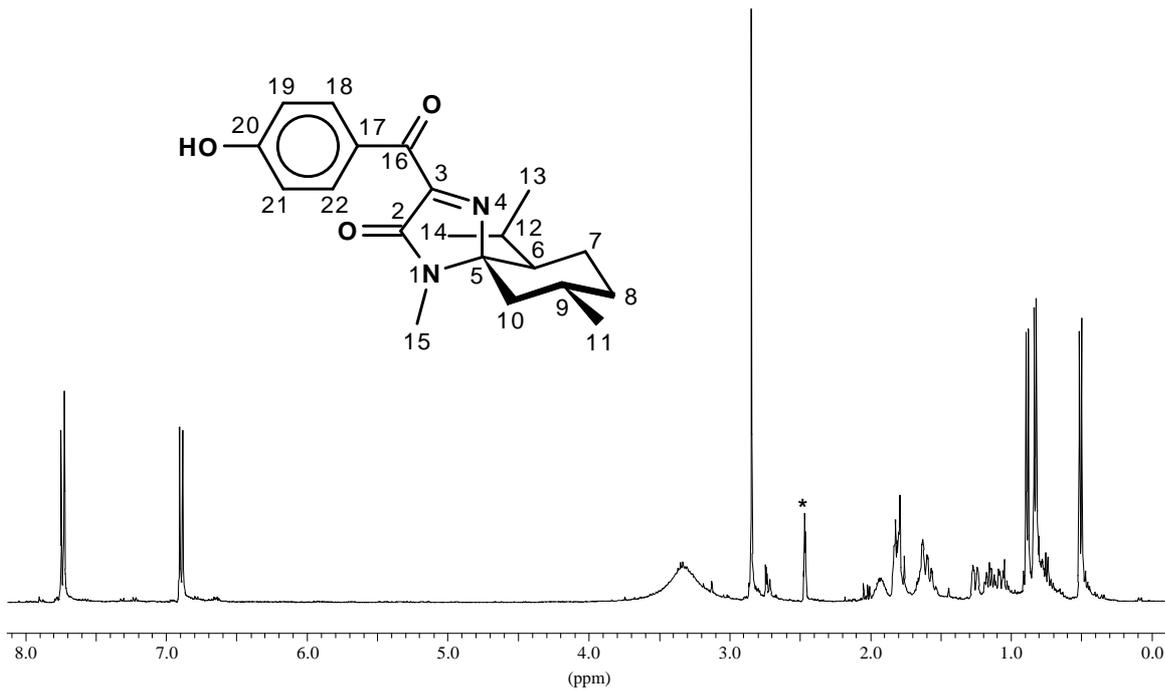


Abb. V-87: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-22b)

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzyl-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-on (14i)

Nach AAV 3b gearbeitet, spektroskopische Daten s. VOGT.^[36]

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 312.46 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 76 %

Die folgende Tabelle (Tab. V-1) listet die Oxidationsversuche unter Zusatz der Katalysatoren nach MAIER auf.

Untersuchungen zu alternativen Oxidationsmethoden des MMI mittels der Katalysatoren nach MAIER (MPI Mülheim)

Ox. mittel	Äquv.	Kat.	im LM	bei T / °C	nach t / d	Produkte
TBHP*	2.24 → 5	A	Toluol ^{abs.} **	→ 80	→ 2.5	(MMI / Menthon / Hydroxylamin / Imin / Nitron) Substanzgemisch: nach NMR hauptsächlich aus Imin und Kettentautomeren bestehend
TBHP*	2.24 → 5	B	Toluol ^{abs.} **	→ 80	→ 2.5	Substanzgemisch: nach NMR hauptsächlich aus Imin und Kettentautomeren bestehend
30 %ige H ₂ O ₂	2.24 → 6.5	A	Ethanol	→ 80	→ 2.5	Imin
30 %ige H ₂ O ₂	2.24 → 6.5	B	Ethanol	→ 80	→ 2.5	Imin
TBHP*	2.24	A	Isocctan	40	1	MMI / Imin / Nitron 5.46 : 1 : 4.67
	→ 5			→ 80	3	(MMI 67 % und Nitron 100 % aus dem Zwischenprodukt Hydroxylamin stammend Imin 85 %)
TBHP*	2.24	B	Isocctan	40	1	MMI / Imin 1 : 0.04
	→ 5			→ 80	3	MMI / Imin 1 : 2.26
30 %ige H ₂ O ₂	2.24	A	DTEP	40	1	
	→ 5			→ 75	3	MMI / Menthon / Imin 12.23 : 2.76 : 1
30 %ige H ₂ O ₂	2.24	B	DTEP	40	1	
	→ 5			→ 75	3	MMI / Menthon / Imin (3.81 : 0.40 : 1)

Katalysatoren: A = DEG-DA-008-02 (AMM-Ti₃^{MSi₁₀Si}); B = DEG-DA-072-31 (AMM-V₃^{MSi₁₀Si})

* TBHP, Tertiärbuthydroperoxid wasserfrei in Decan ~ 5.5 M

** Zusatz von Molekularsieb 4 Å

Tab. V-1

3.5 Verbindungen aus Kapitel III.3.1.1

(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-3-Isobutyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (29b)

Nach AAV 7b gearbeitet.

$C_{18}H_{34}N_2O_2$, $M_m = 310.26$ g/mol

Schmp.: 182.7 °C

Ausbeute: 84 %

$R_f = 0.49$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -5$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3300$ br (NOH), 2940, 2900 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1675 (C=O, Lactam), 1405, 1365 ($CH(CH_3)_2$), 1460, 1440 cm^{-1} .

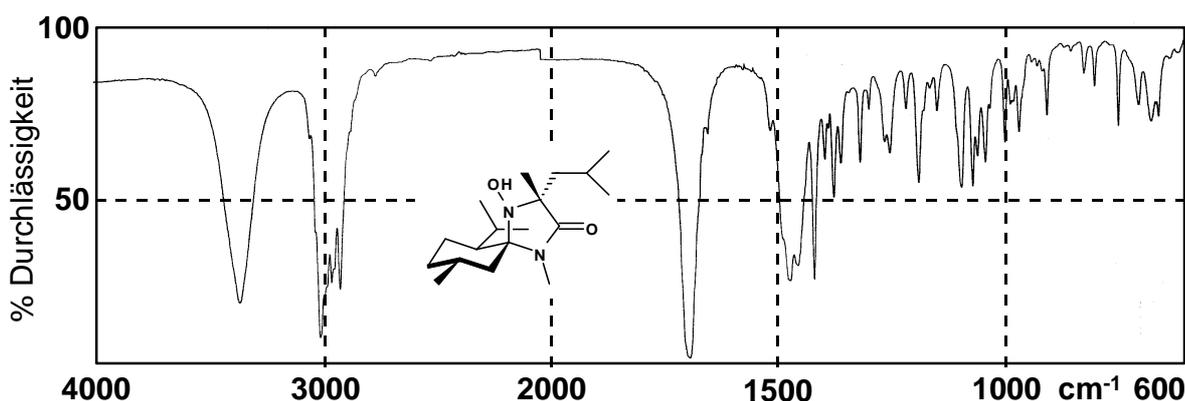


Abb. V-88: IR-Spektrum von (29b)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 173.92$ (s, C-2), 83.90 (s, C-5), 67.00 (s, C-3), 47.76 (d, C-6), 47.13 (t, C-17), 40.71 (t, C-10), 34.57 (t, C-8), 29.82 (d, C-9), 25.13 (q, C-19/20), 24.58 (q, C-15), 24.50 (d, C-18), 23.72 (q, C-11), 23.41 (d, C-12), 23.28 (q, C-19/20), 22.93 (q, C-13/14), 22.42 (t, C-7), 19.57 (q, C-16), 18.88 (q, C-13/14).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 4.70$ (s, 1 H; NOH), 2.72 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.38 (m_c, 1 H; CH-9), 2.06 (dd, 2J (H,H) = 13.7 Hz, 3J (H,H) = 2.3 Hz = 1.1 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.94 (m_c, 1 H; CH-12), 1.87 (m_c, 1 H; CH_e -8), 1.70 - 1.51 (m, 5 H; CH-18, CH_2 -7, CH_2 -17), 1.38 (s, 3 H; CH_3 -16), 1.34 (m_c, 1 H; CH-6), 1.21 (dd, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 13.0 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.98 - 0.88 (m, 1 H, CH_a -8), 0.98 (d, 3J (H,H) = 4.3 Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.96 (d, 3J (H,H) = 5.8 Hz, 3 H; CH_3 -19/20), 0.91 (2 d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 6 H; CH_3 -11, CH_3 -19/20), 0.90 (d, 3J (H,H) = 6.7 Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

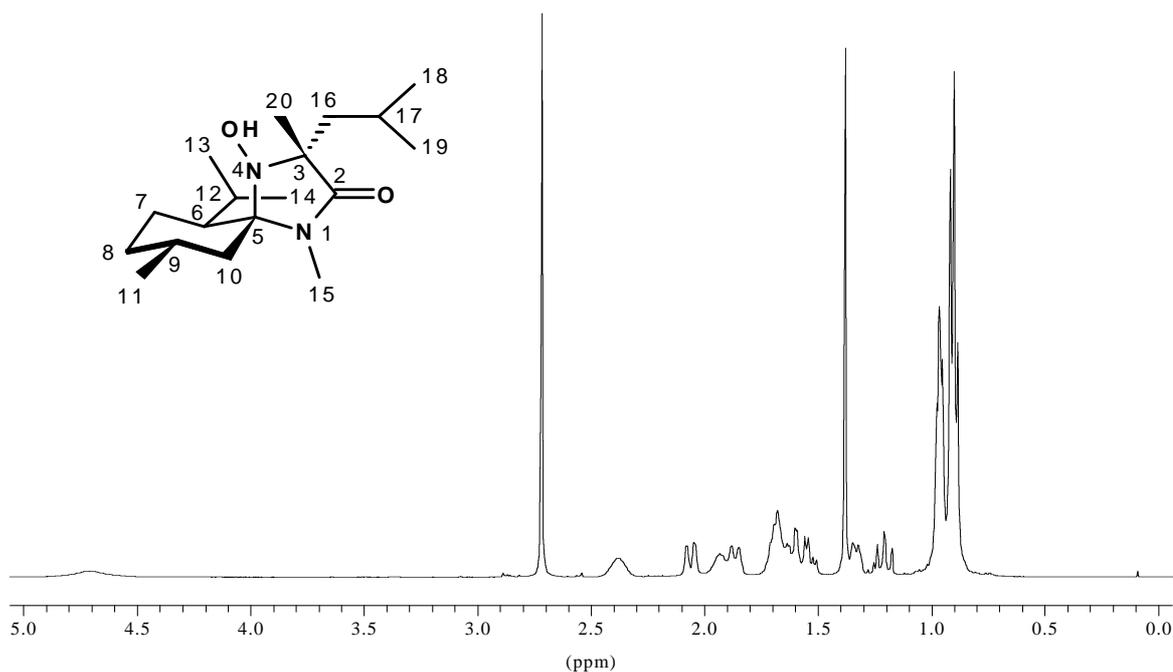


Abb. V-89: ^1H -NMR-Spektrum von (29b)

MS (70 eV): m/z (%): 311 (3) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 310 (10) [M^+], 254 (73) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 237 (100) [$M^+ - \text{OH} - \text{C}_4\text{H}_8$], 225 (60) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 198 (20) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 125 (42) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{R}_2$], 82 (30) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (20) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 56 (20) [C_4H_8^+], 55 (20) [C_4H_7^+], 44 (25) [C_3H_8^+], 41 (45) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 310.26 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	69.6	%	H	11.0	%	N	9.0	%
gefunden:	C	69.9	%	H	10.7	%	N	8.8	%

(3R,5S,6S,9R)-3-sec-Butyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (29c)

Nach AAV 7b gearbeitet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 310.48 \text{ g/mol}$

Schmp.: 196.2 °C

Ausbeute: 70 %

$R_f = 0.51$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +0.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3370$ br (NOH), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2890, 2860 (CH, aliph.), 1685, 1675 (C=O, Lactam), 1400, 1360 (CH(CH₃)₂), 1450, 1185, 1060, 1025 cm⁻¹.

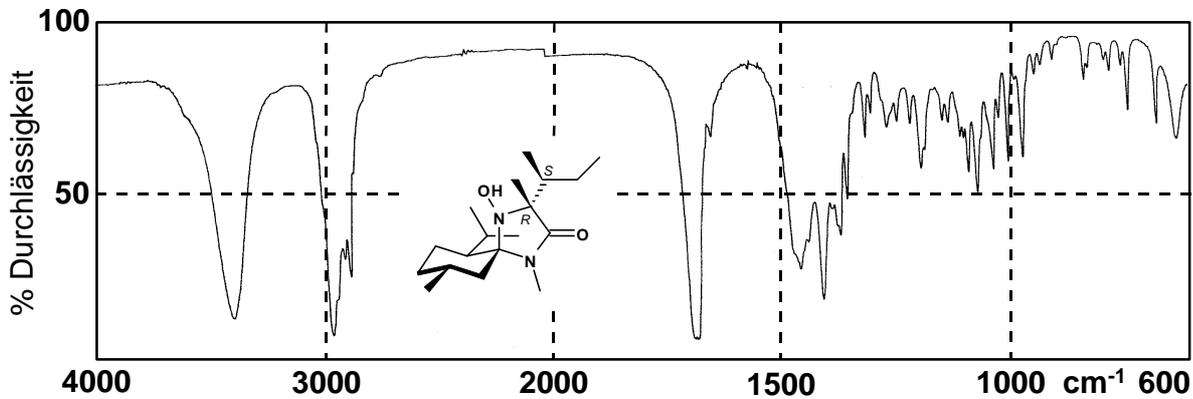
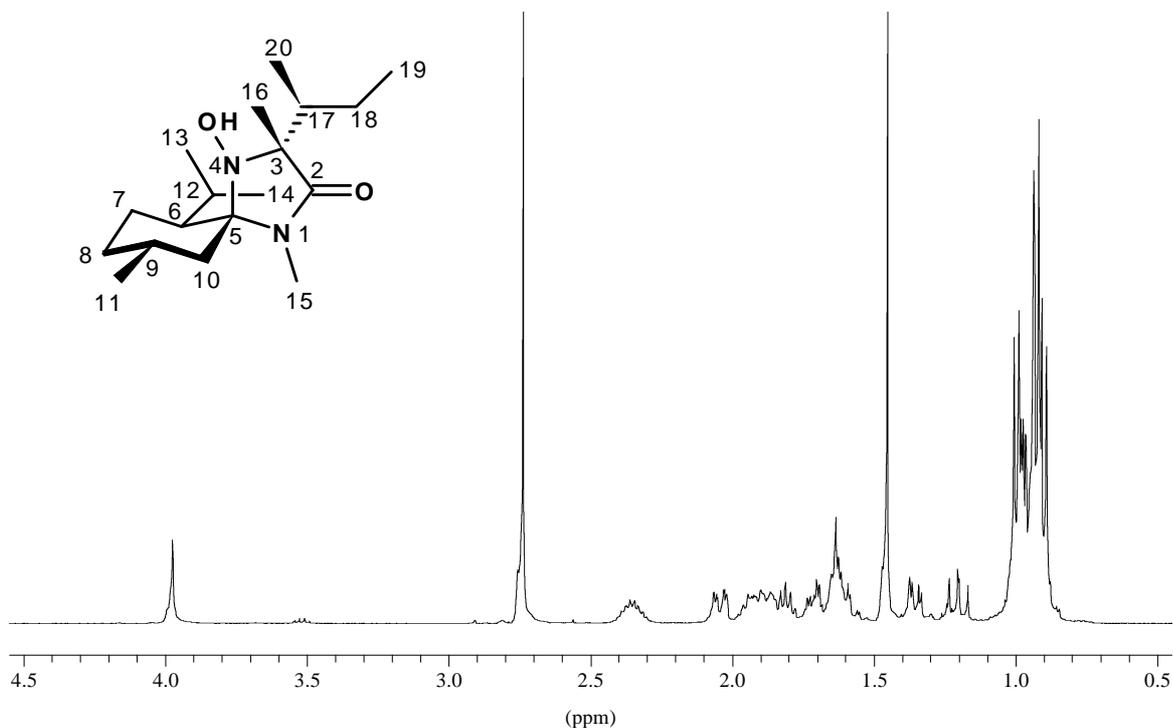


Abb. V-90: IR-Spektrum von (29c)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 3.97$ (s, 1 H; NOH), 2.74 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.35 (m_c, 1 H; CH-9), 2.04 (ddd, ²J (H,H) = 14.7 Hz, ³J (H,H) = 3.0 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.96 - 1.83 (m, 2 H, CH_e-8, CH_e-7), 1.81 (sept., ³J (H,H) = 6.9 Hz, 1 H; CH-12), 1.75 - 1.68 (m, 1 H; CH_a-7), 1.65 - 1.47 (m, 3 H; CH-17, CH_A-18, CH_B-18), 1.45 (s, 3 H; CH₃-16), 1.36 (dd, ³J (H,H) = 12.7 Hz = 3.8 Hz, 1 H; CH-6), 1.20 (dd, ²J = ³J (H,H) = 14.0 Hz = 12.3 Hz, 1 H; CH_a-10), 1.00 (d, ³J (H,H) = 6.7 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.93 (2 d, ³J (H,H) = 7.1 Hz, 6 H; CH₃-20, CH₃-11), 0.90 (d, ³J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.90 (m,



1 H; CH_a-8).

Abb. V-91: ¹H-NMR-Spektrum von (29c)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 173.83 (s, C-2), 83.82 (s, C-5), 69.59 (s, C-3), 47.86 (d, C-6), 43.48 (d, C-17), 41.06 (t, C-10), 34.70 (t, C-8), 30.06 (d, C-9), 24.51 (q, C-15), 24.19 (d, C-12), 23.41 (t, C-18), 23.29 (q, C-13/14), 23.08 (q, C-11), 22.41 (t, C-7), 19.30 (q, C-13/14), 17.48 (q, C-16), 13.97 (q, C-20), 12.82 (q, C-19).

MS (70 eV): m/z (%): 311 (3) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 310 (21) [M^+], 295 (10) [$M^+ - \text{CH}_3$], 254 (63) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 253 (61) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 237 (100) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{13}$], 225 (52) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 198 (34) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 141 (76) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{R}_2 - \text{H}$], 125 (38) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{R}_2 - \text{O}$], 82 (31) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 81 (24) [C_6H_9^+], 69 (31) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (53) [C_4H_7^+], 42 (47) [C_3H_6^+], 41 (55) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$			$M_m = 310.48 \text{ g/mol}$					
berechnet:	C	69.6	%	H	11.0	%	N	9.0	%
gefunden:	C	69.8	%	H	11.1	%	N	8.7	%

(3R,5S,6S,9R)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-npropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (29e)

Nach AAV 7b gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 296.45 \text{ g/mol}$

Schmp.: 210.4 °C

Ausbeute: 74 %

$R_f = 0.47$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -11$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3400 \text{ br}$ (NOH), 2970, 2940, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1680 (C=O, Lactam), 1400, 1365 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1450 cm^{-1} .

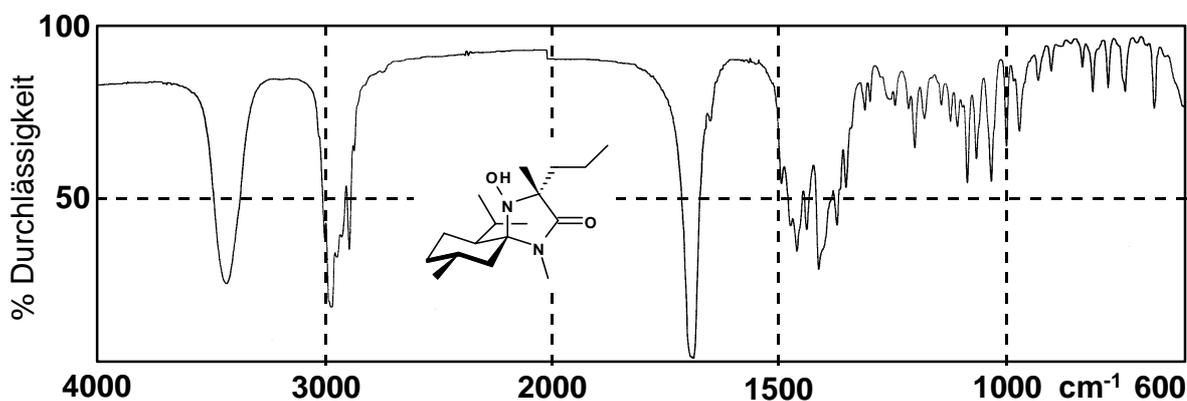


Abb. V-92: IR-Spektrum von (29e)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 4.75 (s, 1 H; NOH), 2.71 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.05 (dd, ²*J* (H,H) = 13.9 Hz, ³*J* (H,H) = 2.8 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.86 (d, ²*J* (H,H) = 12.4 Hz, 1 H; CH_e-8), 1.66 - 1.53 (m, 7 H; CH-12, CH₂-7, CH₂-17, CH₂-18), 1.37 (s, 3 H; CH₃-16), 1.32 (m_c, 1 H; CH_a-10), 0.97 - 0.89 (m, 1 H, CH_a-8), 0.97 (d, ³*J* (H,H) = 6.6 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.94 (2 d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11+CH₃-19), 0.89 (d, ³*J* (H,H) = 6.3 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

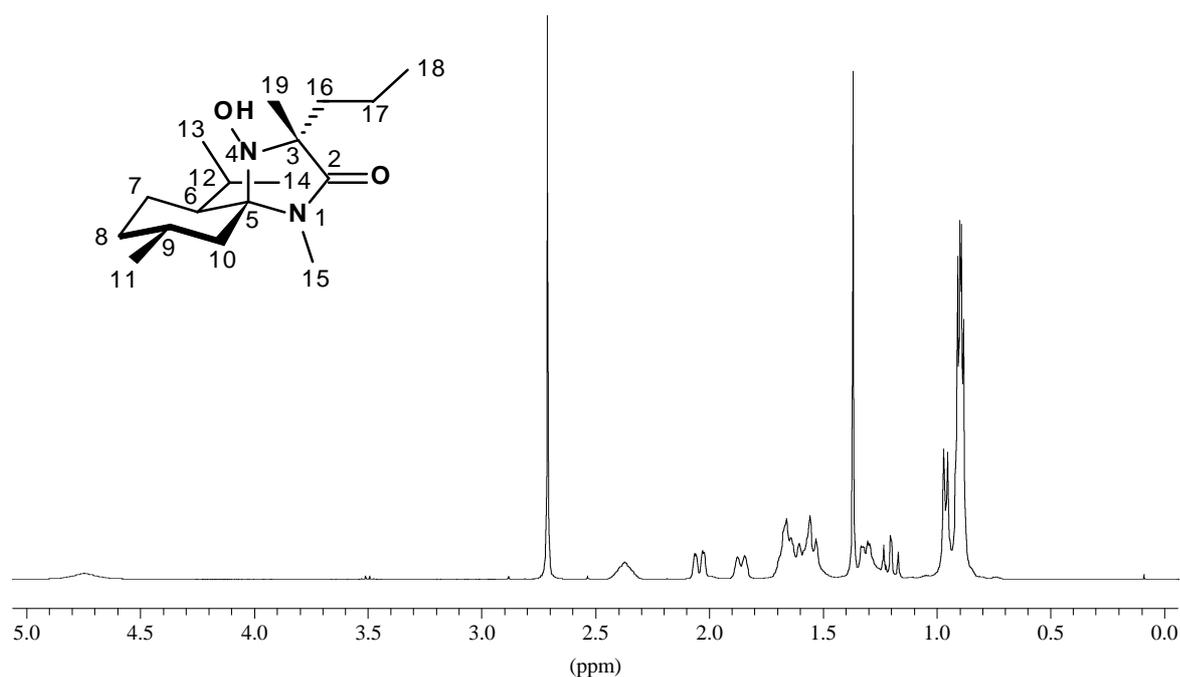


Abb. V-93: ¹H-NMR-Spektrum von (29e)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 173.81 (s, C-2), 83.88 (s, C-5), 67.11 (s, C-3), 47.72 (d, C-6), 41.15 (d, C-17), 40.69 (t, C-10), 34.60 (t, C-8), 29.87 (d, C-9), 24.55 (q, C-15), 24.43 (d, C-12), 23.29 (q, C-11), 22.97 (q, C-13/14), 22.40 (t, C-7), 18.99 (q, C-16), 18.91 (q, C-13/14), 16.95 (q, C-18), 14.36 (q, C-19).

MS (70 eV): *m/z* (%): 297 (8) [*M*⁺/¹³C], 296 (33) [*M*⁺], 281 (18) [*M*⁺ - CH₃], 254 (30) [*M*⁺ - C₃H₆], 237 (41) [*M*⁺ - C₃H₆ - OH], 211 (95) [*M*⁺ - C₆H₁₃], 184 (100) [CH₂-#], 125 (21) [CH₂-# - R₂], 82 (28) [C₆H₁₀⁺], 69 (23) [N(CO)CHN⁺], 55 (33) [C₄H₇⁺], 42 (31) [C₃H₆⁺], 41 (47) [C₃H₅⁺].

EA: C₁₇H₃₂N₂O₂

*M*_m = 296.45 g/mol

berechnet: C 68.9 % H 10.9 % N 9.4 %

gefunden: C 68.9 % H 11.0 % N 9.4 %

(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-3,6-diisopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (29f)

Nach AAV 7*b* gearbeitet.

C₁₇H₃₂N₂O₂, M_m = 296.45 g/mol

Schmp.: 192.0 °C

Ausbeute: 72 %

R_f = 0.44 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), Iod.

Drehwert: [α]_D²⁰ = + 18 (c = 1.0 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3400 br (NOH), 2970, 2940, 2900 (CH₂, aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1680 (C=O, Lactam), 1400, 1360 (CH(CH₃)₂), 1450 cm⁻¹.

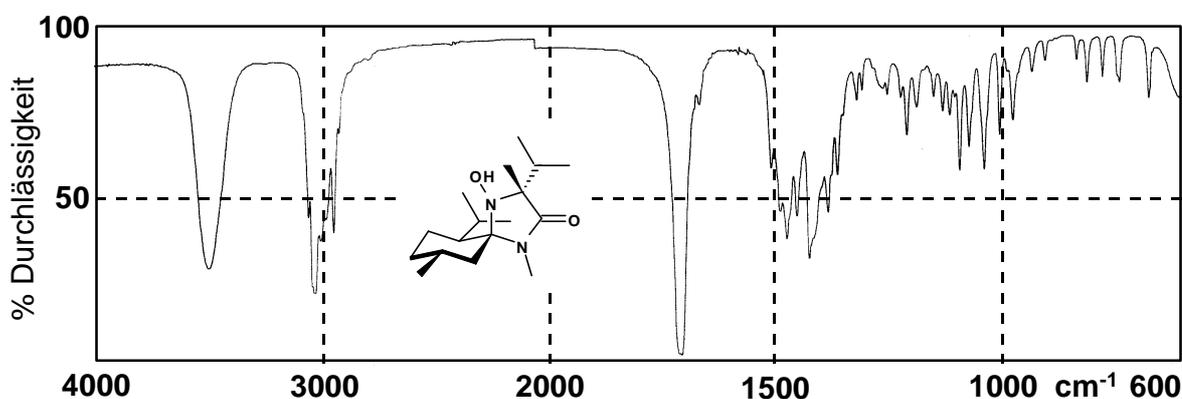


Abb. V-94: IR-Spektrum von (29f)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 173.71 (s, C-2), 83.87 (s, C-5), 69.25 (s, C-3), 47.81 (d, C-6), 41.02 (t, C-10), 36.12 (d, C-17), 34.67 (t, C-8), 30.02 (d, C-9), 24.52 (q, C-15), 24.13 (d, C-12), 23.28 (q, C-11), 23.06 (q, C-13/14), 22.42 (t, C-7), 19.33 (q, C-13/14), 17.88 (q, C-18/19), 17.35 (q, C-16), 17.02 (q, C-18/19).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 4.54 (s, 1 H; NOH), 2.71 (3 H; NCH₃-15), 2.36 (m_c, 1 H; CH-9), 2.03 (dd, ²*J* (H,H) = 14.0 Hz, ³*J* (H,H) = 2.9 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.93 (sept., ³*J* (H,H) = 6.8 Hz, 1 H; CH-17), 1.85 (m_c, 1 H; CH_e-8), 1.77 (sept., ³*J* (H,H) = 6.8 Hz, 1 H; CH-12), 1.72 - 1.60 (m, 2 H; CH₂-7), 1.41 (s, 3 H; CH₃-16), 1.33 (m_c, 1 H; CH-6), 1.18 (dd, ²*J* (H,H) = 14.0 Hz, ³*J* (H,H) = 1.4 Hz, 1 H; CH_a-10), 1.03 (d, ³*J* (H,H) = 7.4 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 1.01 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.93 - 0.87 (m, 1 H, CH_a-8), 0.92 (d, ³*J* (H,H) = 5.8 Hz, 3 H; CH₃-18/19), 0.91 (d, ³*J* (H,H) = 6.7 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.88 (d, ³*J* (H,H) = 5.8 Hz, 3 H; CH₃-18/19).

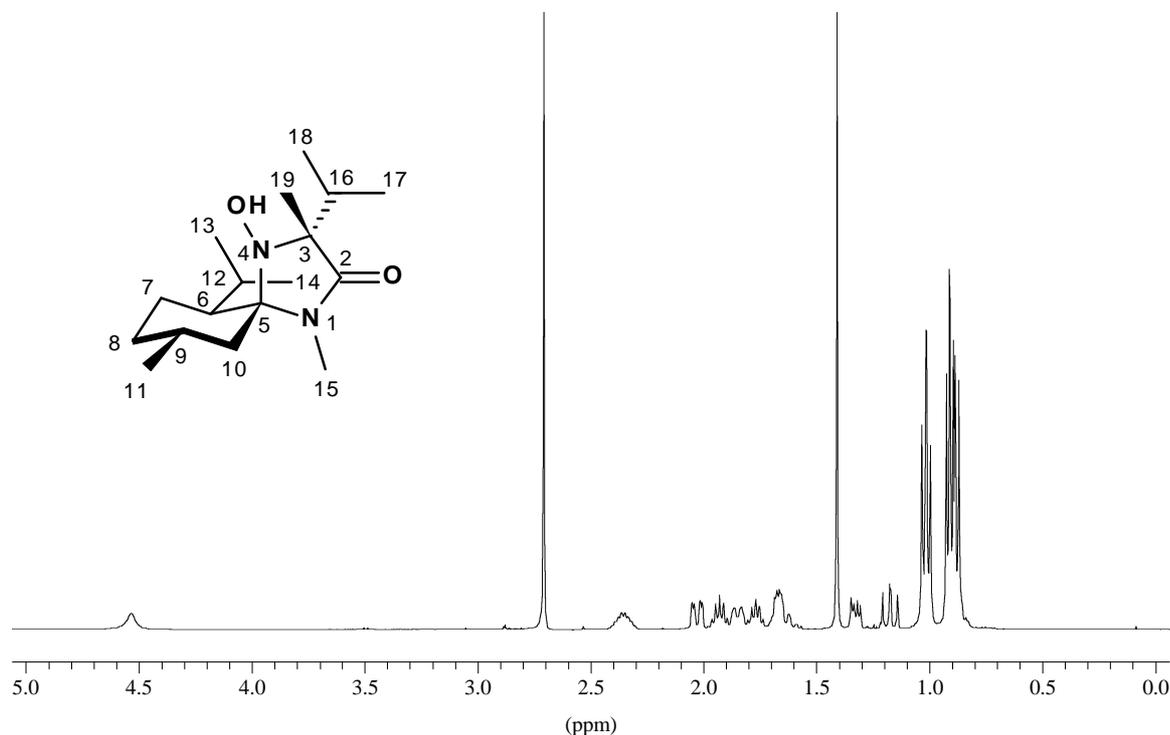


Abb. V-95: ^1H -NMR-Spektrum von (**29f**)

MS (70 eV): m/z (%): 297 (9) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 296 (41) [M^+], 253 (55) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 237 (17) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{OH}$], 211 (77) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 184 (100) [$\text{CH}_2\text{-#}$], 82 (14) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (27) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (25) [C_4H_7^+], 43 (18) [C_3H_7^+], 41 (10) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 296.45 \text{ g/mol}$

berechnet: C 68.9 % H 10.9 % N 9.4 %

gefunden: C 68.9 % H 11.3 % N 9.5 %

(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-3-Phenyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (29j**)**

Nach AAV 7*b* gearbeitet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 330.47 \text{ g/mol}$

Schmp.: 196 °C (Zersetzung)

Ausbeute: 68 %

$R_f = 0.61$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), UV, Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -60$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3370$ br (NOH), 3050, 2990 (CH, arom.), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2890, 2860 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1405, 1365 (CH(CH₃)₂), 720, 695 (monosub. Aromat), 1445, 775, cm⁻¹.

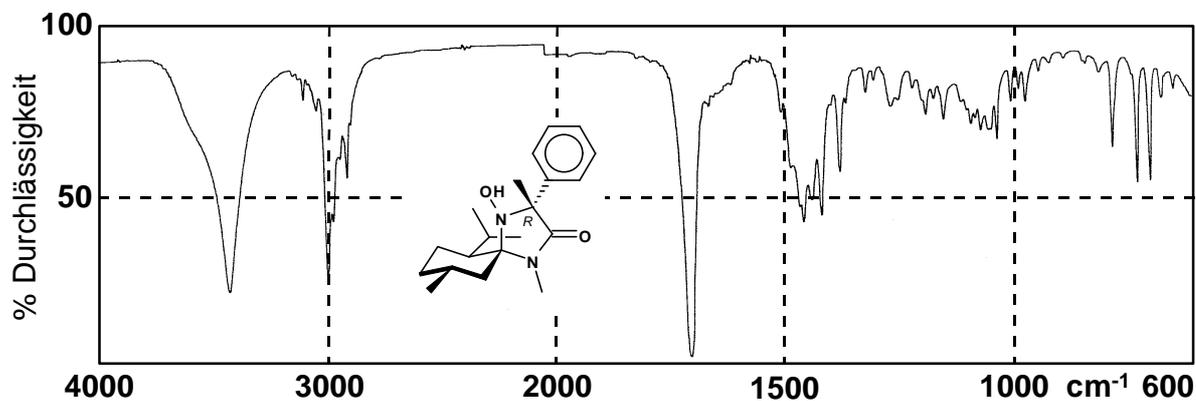


Abb. V-96: IR-Spektrum von (29j)

MS (70 eV): m/z (%): 331 (3) [$M^+ / ^{13}C$], 300 (13) [M^+], 246 (7) [$M^+ - C_4H_6$], 245 (42) [$M^+ - C_4H_7$], 219 (13) [$M^+ - C_6H_9$], 218 (100) [$M^+ - C_6H_{10}$], 82 (33) [$C_6H_{10}^+$], 69 (18) [$N(CO)CHN^+$], 68 (14) [$N(CO)CN^+$], 56 (20) [$C_4H_8^+$], 55 (35) [$C_4H_7^+$], 44 (41) [$C_3H_8^+$], 42 (21) [$C_3H_6^+$], 41 (25) [$C_3H_5^+$].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.37$ (s, C-2); 142.89 (s, C-17); 127.87 (2 d, C-18+22); 127.01 (d, C-20); 126.60 (2 d, C-19+21); 84.27 (s, C-5); 69.84 (s, C-3); 48.05 (d, C-6); 40.81 (t, C-10); 34.67 (t, C-8); 29.95 (d, C-9); 25.10 (q, C-15); 24.62 (d, C-12); 23.45 (q, C-11); 23.05 (q, C-13/14); 22.66 (t, C-7); 20.08 (q, C-16); 18.86 (q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $d = 7.60$ (m_c, 1 H; CH-20), 7.36 (m_c, 2 H; CH-19, CH-21), 7.28 (m_c, 2 H; CH-18, CH-22), 4.71 (s, 1 H; NOH), 2.80 (s, 3 H, NCH₃-15), 2.44 (m_c, 1 H; CH-9), 2.22 (ddd, ² J (H,H) = 12.8 Hz, ³ J (H,H) = 2.7 Hz = 1.3 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.91 (m_c, 1 H, CH_e-8), 1.85 (s, 3 H; CH₃-16), 1.78 (m_c, 1 H; CH-12), 1.74 (dd, ² J (H,H) = 12.9 Hz, ³ J (H,H) = 3.6 Hz, 1 H; CH_e-7), 1.65 (dd, ² J (H,H) = 12.9 Hz, ³ J (H,H) = 2.4 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.42 (dd, ² J (H,H) = 12.4 Hz, ³ J (H,H) = 3.8 Hz, 1 H; CH-6), 1.34 (dd, ² J (H,H) = 13.8 Hz, ³ J (H,H) = 12.4 Hz, 1 H; CH_a-10), 1.00 - 0.92 (m, 1 H; CH_a-8), 0.96 (d, ³ J (H,H) = 6.4 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.92 (d, ³ J (H,H) = 7.1 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.91 (d, ³ J (H,H) = 7.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

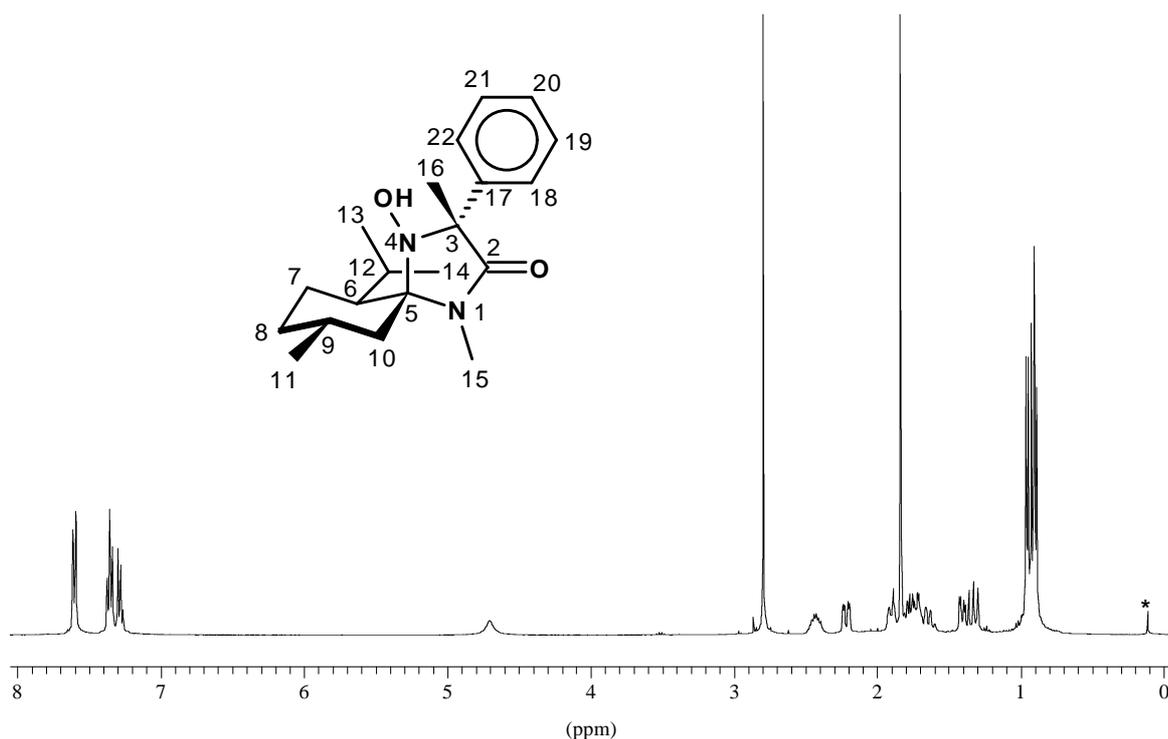


Abb. V-97 ^1H -NMR-Spektrum von (29j)

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_m = 330.47 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	72.7	%	H	9.2	%	N	8.5	%
gefunden:	C	72.7	%	H	9.1	%	N	8.3	%

(3*S*,5*R*,6*R*,9*S*)-3-Isobutyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-29b)

Nach AAV 7b gearbeitet, spektroskopische Daten s. auch in weiterer Arbeit.^[40]

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 310.26 \text{ g/mol}$

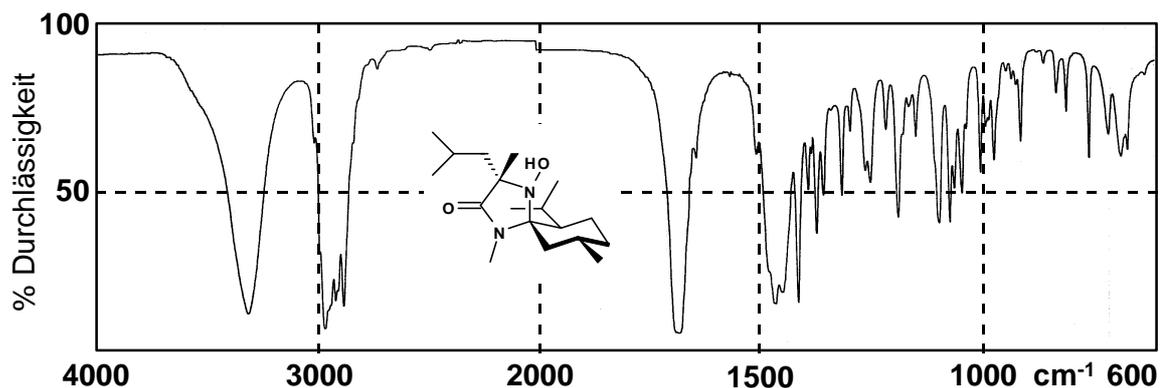
Schmp.: 201.2 °C

Ausbeute: 82 %

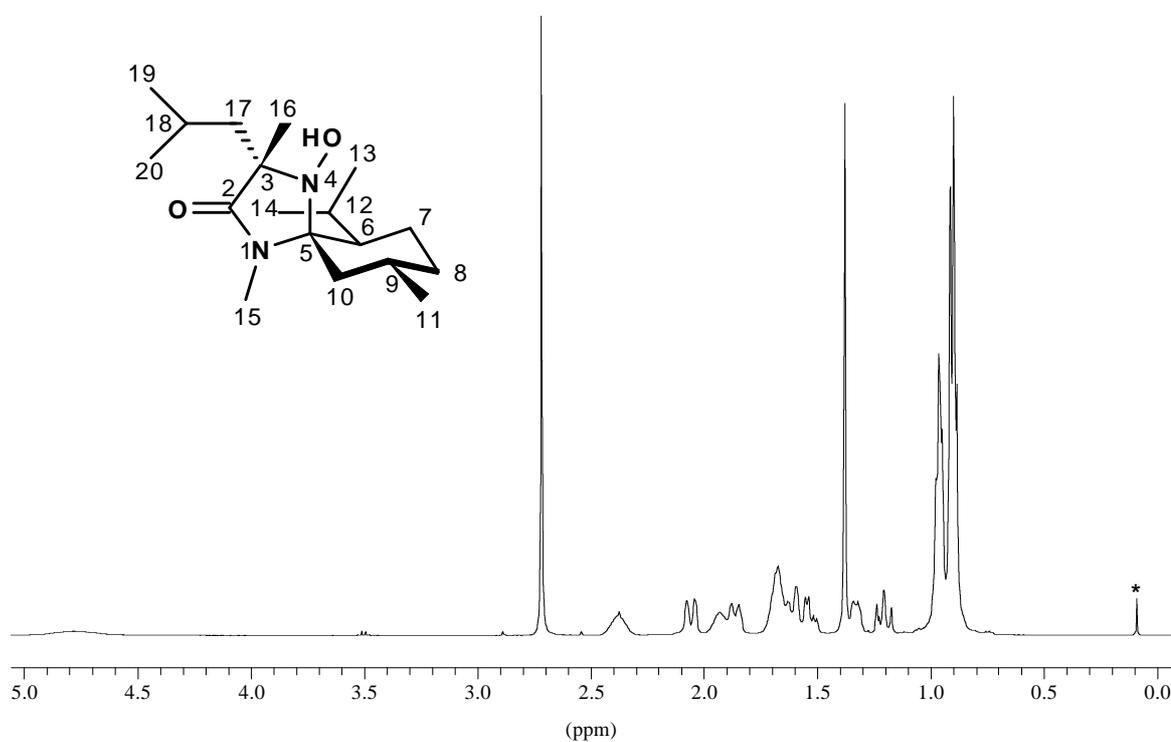
$R_f = 0.48$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3290$ br (NOH), 2940, 2900 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH , aliph.), 1675 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1400, 1360 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1455, 1440 cm^{-1} .

Abb. V-98: IR-Spektrum von (*ent*-29b)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 4.45 (s, 1 H; NOH), 2.73 (s, 3 H; CH_3 -15), 2.38 (m_c , 1 H; CH-9), 2.07 (ddd, 2J (H,H) = 14.0 Hz, 3J (H,H) = 4.0 = 1.2 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.94 - 1.83 (m, 2 H; CH_e -8, CH-12), 1.70 - 1.58 (2 m, 2 H; CH_2 -7, CH-18), 1.59 (ddd, 2J (H,H) = 14.4 Hz, 3J (H,H) = 6.9 Hz = 4.7 Hz, 1 H; CH_2 -17), 1.39 (s, 3 H; CH_3 -16), 1.34 (dd, 2J (H,H) = 12.5 Hz, 3J (H,H) = 3.7 Hz, 1 H; CH-6), 1.22 (dd, 2J (H,H) = 13.9 Hz, 3J (H,H) = 12.2 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.97 (2 d, 3J (H,H) = 6.7 Hz, 6 H; CH_3 -18/19), 0.95 - 0.89 (m, 1H; CH_a -8), 0.93, 0.92 (2 d, 3J (H,H) = 6.7 Hz = 6.6 Hz, 6 H; CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3J (H,H) = 6.1 Hz, 3 H; CH_3 -11).

Abb. V-99: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-29b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 173.93 (s, C-2); 83.87 (s, C-5); 66.97 (s, C-3); 47.66 (d, C-6); 47.01 (t, C-17); 40.61 (t, C-10); 34.51 (t, C-8); 29.79 (d, C-9); 25.12 (q, C-19/20); 24.59 (q, C-15); 24.46 (d, C-18); 23.68 (q, C-11); 23.39 (d, C-12); 23.27 (q, C-19/20); 22.95 (q, C-13/14); 22.35 (t, C-7); 19.60 (q, C-16); 18.88 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 311 (5) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 310 (16) [M^+], 295 (19) [$M^+ - \text{CH}_3$], 254 (87) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 237 (100) [$M^+ - \text{OH} - \text{C}_4\text{H}_8$], 225 (78) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 198 (28) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 125 (32) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{R}_2$], 82 (27) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (22) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 68 (17) [$\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+$], 56 (20) [C_4H_8^+], 55 (36) [C_4H_7^+], 43 (26) [C_3H_7^+], 42 (28) [C_3H_6^+], 41 (46) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$			$M_m = 310.26$ g/mol					
berechnet:	C	69.6	%	H	11.0	%	N	9.0	%
gefunden:	C	69.4	%	H	11.1	%	N	9.1	%

(3*S*,5*R*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-*n*-propyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-29e)

Nach AAV 7b gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 296.45$ g/mol

Schmp.: 210.2 °C

Ausbeute: 79 %

$R_f = 0.46$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +11$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3370$ br (NOH), 2940, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1685, 1670 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1400, 1360 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1440, 1180 cm^{-1} .

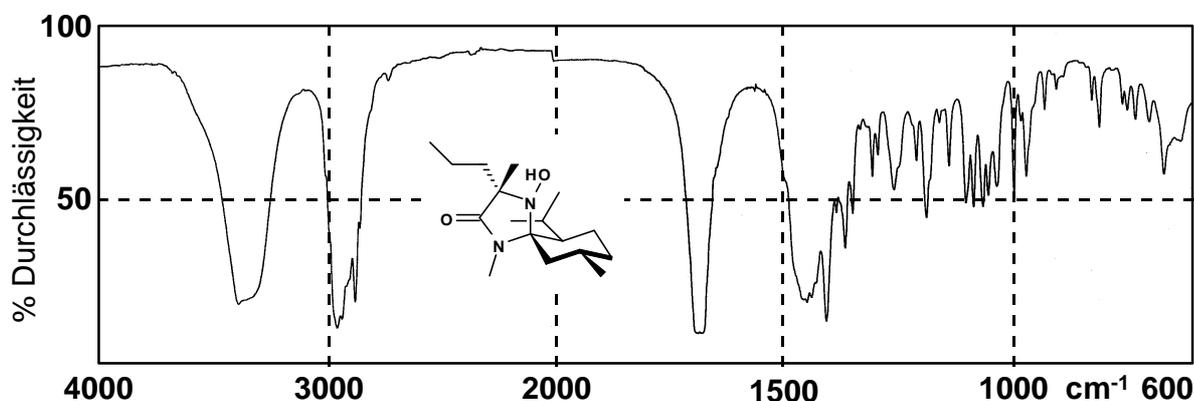


Abb. V-100: IR-Spektrum von (*ent*-29e)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 5.10 (s, 1 H; NOH), 2.70 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.38 (m, 1 H; CH-9), 2.04 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 13.7$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 1.9$ Hz, 1 H; CH_e -10), 3.70 (d, $^2J(\text{H,H}) = 12.2$ Hz, 1 H; CH_e -8), 1.64 - 1.52 (m, 6 H; CH-12, CH_2 -17, CH_2 -7, CH_B -18), 1.36 (s, 3 H; CH_3 -16), 1.30 (m, 2 H; CH-6, CH_A -18), 1.19 (m, 1 H; CH_a -10), 0.96 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.2$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.98 (m, 9 H; CH_3 -11, CH_3 -13/14, CH_3 -19).

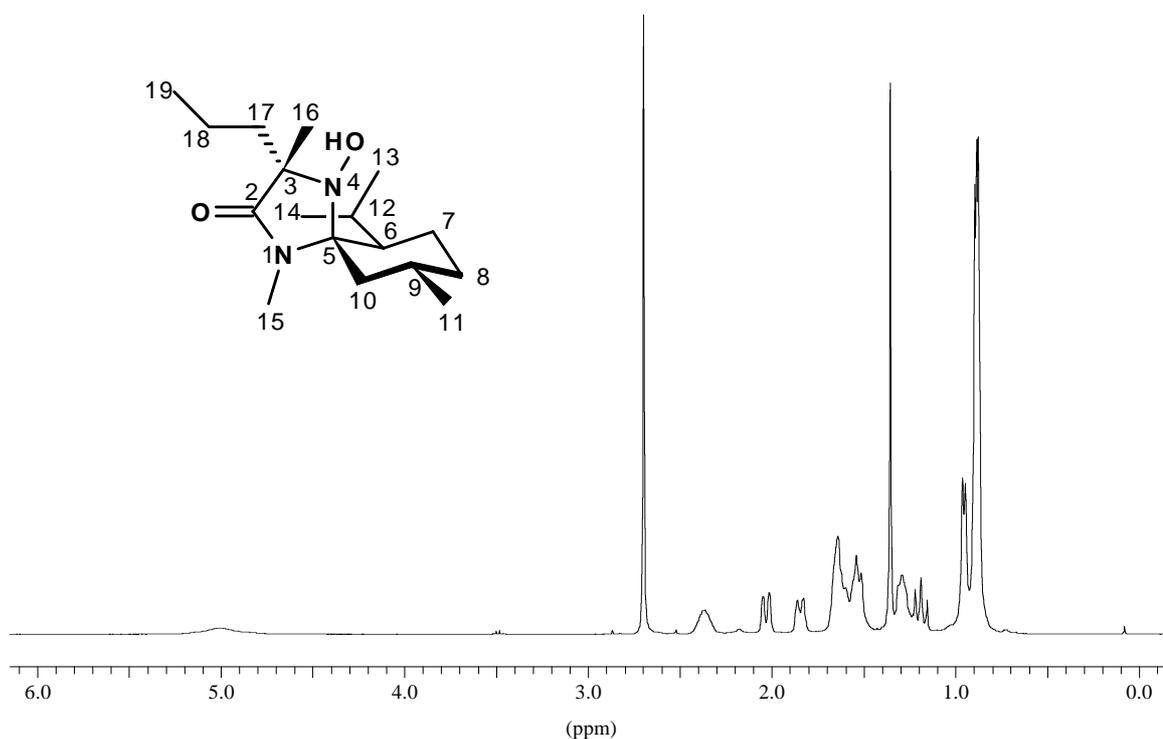


Abb. V-101: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-29e)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 173.85 (s, C-2); 83.83 (s, C-5); 67.08 (s, C-3); 47.60 (d, C-6); 41.05 (t, C-17); 40.57 (t, C-10); 34.53 (t, C-8); 29.80 (d, C-9); 24.54 (q, C-15); 24.36 (d, C-12); 24.28 (q, C-11); 22.97 (q, C-13/14); 22.26 (t, C-7); 19.01 (q, C-16); 18.91 (q, C-13/14), 16.88 (t, C-18); 14.34 (q, C-19).

MS (70 eV): m/z (%): 297 (9) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 296 (35) [M^+], 281 (20) [$M^+ - \text{CH}_3$], 254 (32) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 237 (41) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_6 - \text{OH}$], 211 (96) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 184 (100) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 125 (24) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{R}_2$], 82 (34) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (27) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 68 (21) [$\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+$], 56 (19) [C_4H_8^+], 55 (36) [C_4H_7^+], 43 (25) [C_3H_7^+], 42 (35) [C_3H_6^+], 41 (47) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 296.45$ g/mol							
berechnet:	C	68.9	%	H	10.9	%	N	9.4	%
gefunden:	C	69.0	%	H	10.9	%	N	9.4	%

(3*S*,5*R*,6*R*,9*S*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-phenyl-1,4-diaza-spiro[4.5]decan-2-on (*ent*-29j)

Nach AAV 7b gearbeitet, spektroskopische Daten siehe auch in weiterer Arbeit.^[40]

C₂₀H₃₀N₂O₂, M_m = 330.47 g/mol

Schmp.: 214.3 °C

Ausbeute: 52 %

R_f: 0.39 (Cyclohexan/Essigester = 2:1), Iod/UV.

Drehwert: [α]_D²⁰ = + 63 (*c* = 1.0 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3365 br (NOH), 3050, 2990 (CH, arom.), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2890, 2860 (CH, aliph.), 1685 (C=O, Lactam), 1595 (C=C, arom.), 1420, 1400 (CH(CH₃)₂), 720, 690 (monosub. Aromat) 1440, 1360, 770 cm⁻¹.

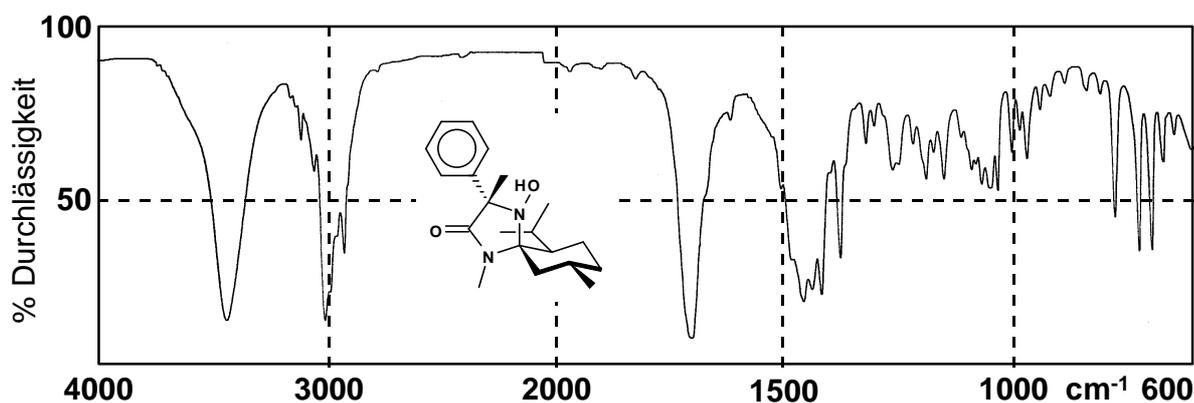


Abb. V-102: IR-Spektrum von (*ent*-29j)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 7.61 - 7.59 (m, 2 H; CH-19, CH-21), 7.38 - 7.30 (m, 2 H; CH-18, CH-22), 7.28 - 7.26 (m, 1 H; CH-20), 4.40 (s, 1 H; NOH), 2.81 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.44 (m_c, 1 H; CH-9), 2.23 (ddd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 14.0 Hz, ³*J* (H,H) = 4.1 Hz = 1.4 Hz, 1 H; CH_c-10), 1.92 (dd, ²*J* (H,H) = 11.5 Hz, ³*J* (H,H) = 5.7 Hz, 1 H; CH_c-8), 1.85 (s, 3 H; CH₃-16), 1.84 - 1.72 (m, 1 H; CH-12), 1.75 (ddd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 13.6 Hz = 13.1 Hz, ³*J* (H,H) = 3.3 Hz, 1 H; CH_c-7), 1.63 (ddd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 13.0 Hz, ³*J* (H,H) = 2.9 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.42 (dd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 12.6 Hz = 12.7 Hz, ³*J* (H,H) = 3.7 Hz, 1 H; CH-6), 1.34 (dd, ²*J* = ³*J* (H,H) = 13.8 Hz = 12.5 Hz, 1 H; CH_a-10), 0.96 (d, ³*J* (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.93 (d, ³*J* (H,H) = 9.0 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.91 (d, ³*J* (H,H) = 8.7 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.96 - 0.89 (m, 1 H; CH_a-8).

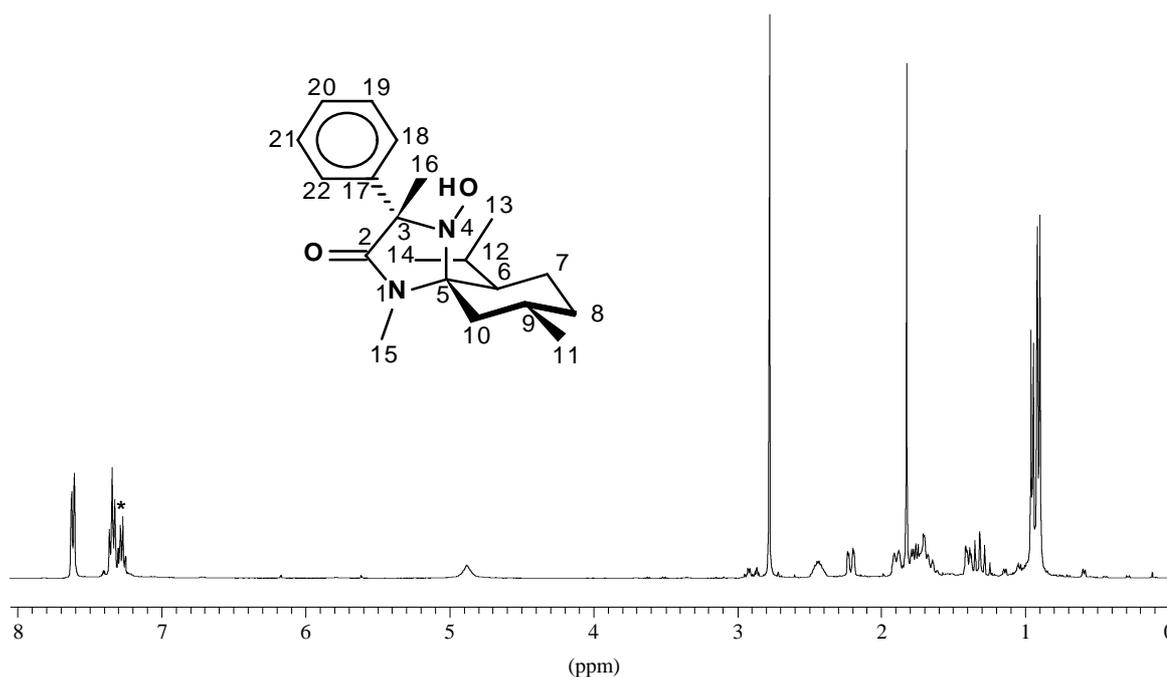


Abb. V-103: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-29j)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.65 (s, C-2); 143.25 (s, C-17); 128.13 (2 d, C-18+22); 127.25 (d, C-20); 126.83 (2 d, C-19+21); 84.34 (s, C-5); 69.97 (s, C-3); 48.31 (d, C-6); 41.06 (t, C-10); 34.92 (t, C-8); 30.23 (d, C-9); 25.31 (q, C-15); 24.88 (d, C-12); 23.67 (q, C-11); 23.31 (q, C-13/14); 22.95 (t, C-7); 20.18 (q, C-16); 19.09 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 331 (7) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 330 (26) [M^+], 245 (55) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 218 (100) (22) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 82 (20) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (12) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (23) [C_4H_7^+], 43 (11) [C_3H_7^+], 42 (15) [C_3H_6^+], 41 (20) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$	$M_m = 330.47 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	72.7	%	H	9.2	%	N	8.5	%
gefunden:	C	72.5	%	H	9.1	%	N	9.0	%

(3*S*,5*R*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-*s*Butyl(16)-4-hydroxy-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (30)

Nach AAV 7b gearbeitet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m = 310.48 \text{ g/mol}$

Schmp.: 215.7 °C

Ausbeute: 65 %

$R_f = 0.55$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), schwach UV, Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -13$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3390$ br (NOH), 2950, 2925 (CH_2 , aliph.), 2890, 2870 (CH , aliph.), 1685 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam), 1405, 1365 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1455 cm^{-1} .

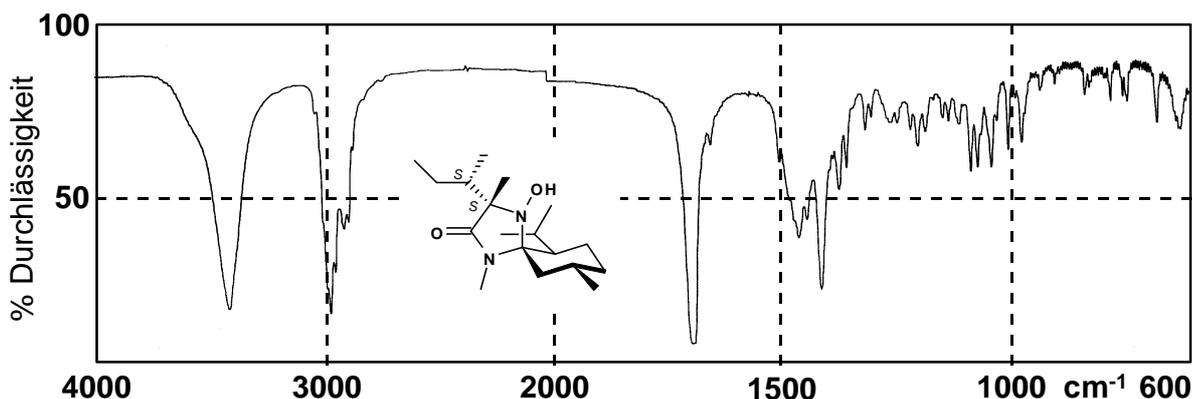


Abb. V-104: IR-Spektrum von (30)

MS (70 eV): m/z (%): 311 (10) [$M^+ /^{13}\text{C}$], 310 (50) [M^+], 295 (22) [$M^+ - \text{CH}_3$], 267 (13) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 253 (100) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 238 (17) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_9$], 237 (98) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{H}$], 226 (12) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 225 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 198 (46) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 82 (21) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (25) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 68 (13) [$\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+$], 55 (47) [C_4H_7^+], 42 (30) [C_3H_6^+], 41 (38) [C_3H_5^+].

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 174.01$ (s, C-2), 84.19 (s, C-5), 70.19 (s, C-3), 48.04 (d, C-6), 43.66 (d, C-17), 41.27 (t, C-10), 34.91 (t, C-8), 30.30 (d, C-9), 28.9 (t, C-18), 28.8 (q, C-15), 24.43 (d, C-12), 23.54 (q, C-13/14), 23.32 (q, C-11), 22.70 (t, C-7), 19.54 (q, C-13/14), 17.75 (q, C-16), 13.25 (q, C-20), 12.68 (q, C-19).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 4.27$ (s, 1 H; NOH), 2.72 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.35 (m_c, 1 H; CH-9), 2.03 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 14.1$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.8$ Hz = 1.1 Hz, 1 H; CH_e -10), 1.86 (d, $^2J(\text{H,H}) = 12.5$ Hz, 1 H; CH_e -8), 1.76 (m_c, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 1 H; CH-12), 1.71 - 1.56 (m, 3 H; CH-17, CH_a -7, CH_e -7); 1.53 - 1.40 (m, $^2J(\text{H,H}) = 7.5$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.0$ Hz, 1 H; CH_a -18); 1.42 (s, 3 H, CH_3 -16); 1.33 (dd, $^3J(\text{H,H}) = 12.0$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 4.1$ Hz, 1 H; CH-6); 1.27-1.14 (m, 1 H, CH_B -18); 1.19 (m_c, $^2J(\text{H,H}) = 13.8$ Hz, 1 H; CH_a -10); 1.03 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -20); 0.98 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14); 0.91 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14); 0.90 (t, $^3J(\text{H,H}) = 8.1$ Hz, 3 H; CH_3 -19); 0.89 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -11); 0.93-0.86 (m, 1 H, CH_a -8).

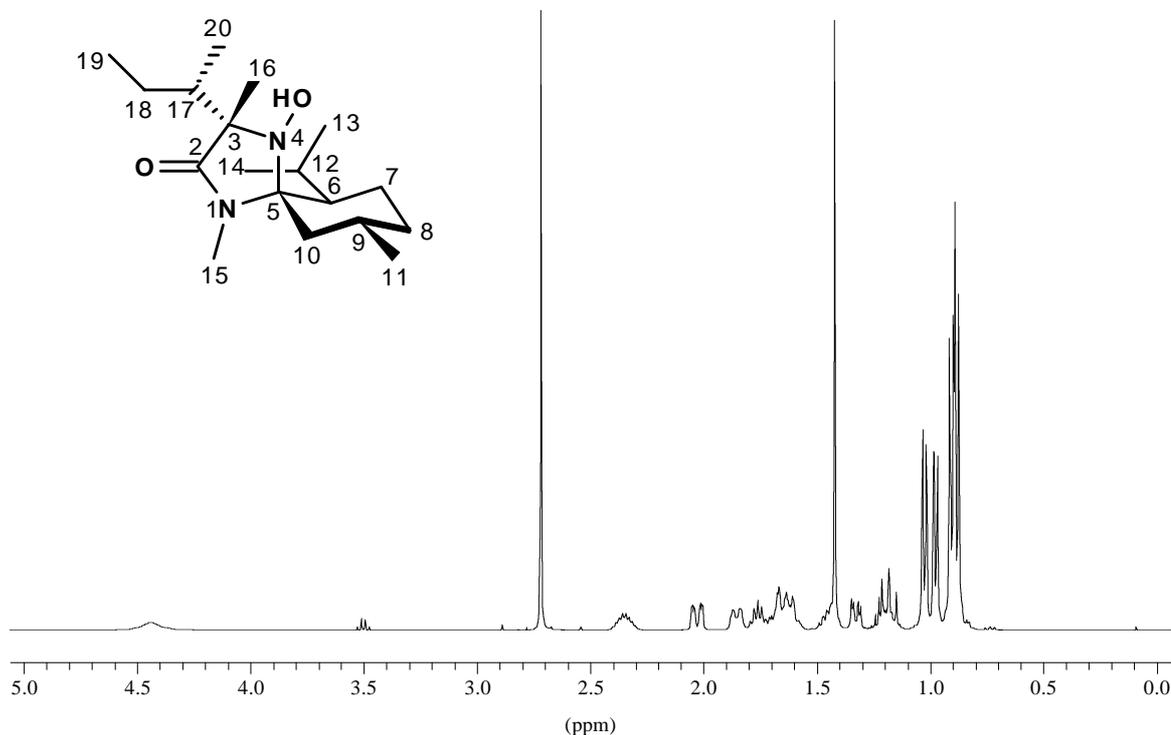


Abb. V-105: ^1H -NMR-Spektrum von **(30)**

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$			$M_m = 310.48 \text{ g/mol}$			
berechnet:	C	69.6	%	H	11.0	%	N 9.0 %
gefunden:	C	69.2	%	H	11.2	%	N 9.0 %

3.6 Verbindungen aus Kapitel III.3.1.3

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

Nach AAV 5 gearbeitet spektroskopische Daten s. auch in den beiden weiteren Arbeiten.^[35,36]

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 238.37 \text{ g/mol}$

Schmp.: 131.5 °C

Ausbeute: 93 %

$R_f = 0.42$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/1), Iod.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2940, 2905$ (CH₂, aliphat.), 2880 (CH, aliphat.), 1715 (C=O, Lactam), 1710 (C=O, Formamid), 1610, 1600, 1460, 1445, 1415, 1370, 1350, 1340, 1205, 1215, 1115, 1050, 635 cm⁻¹.

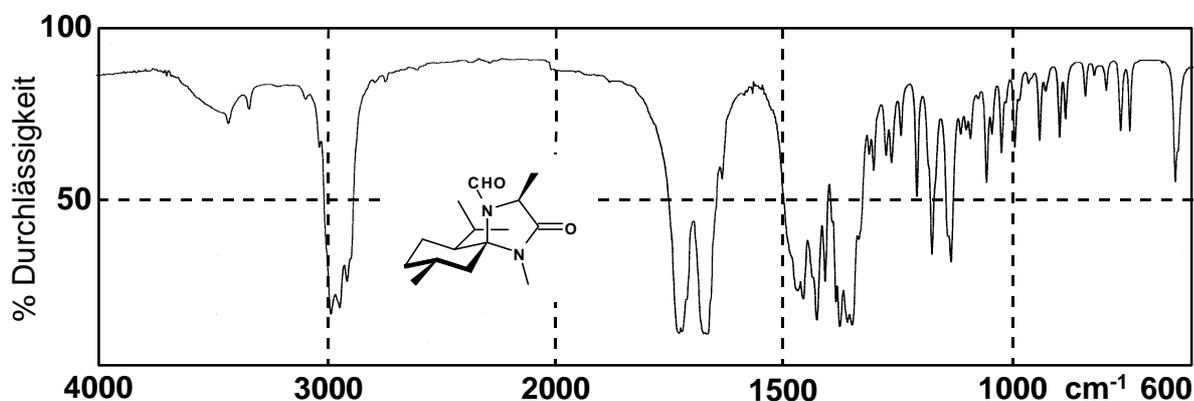


Abb. V-106: IR-Spektrum von (5a)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): *d* = 8.80 (s, 1 H; CHO), 4.31 (q, ³*J* (H,H) = 6.6 Hz, 1 H; CH-3), 2.82 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.97 (d, ³*J* (H,H) = 13.3 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.86 - 1.82 (m, 2 H; CH_e-7, CH-9), 1.71 - 1.41 (m, 5 H; CH-12, CH_a-7, CH_e-8, CH-6, CH_a-10), darin: 1.54 (d, ³*J* (H,H) = 6.7 Hz, 3 H; CH₃-17), 1.02 - 0.89 (m, 1 H; CH_a-8), 0.96 (d, ³*J* (H,H) = 6.1 Hz, 3; CH₃-13/14), 0.90 (d, ³*J* (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.75 (d, ³*J* (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14).

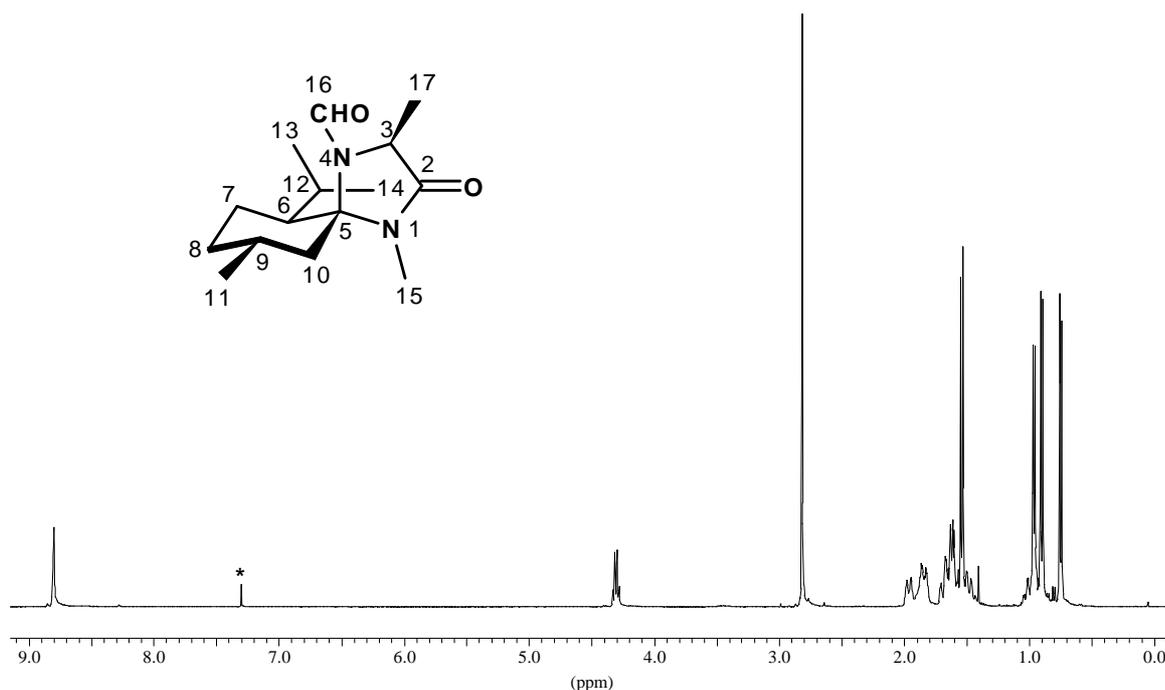


Abb. V-107: ¹H-NMR-Spektrum von (5a)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 170.45 (s, C-2), 159.89 (d, C-16), 81.73 (s, C-5), 54.63 (d, C-3), 46.33 (d, C-6), 46.22 (t, C-10), 33.46 (t, C-8), 27.82 (d, C-9), 25.36 (q, C-15), 24.92 (d, C-12), 23.48 (q, C-11), 22.33 (q, C-13/14), 22.06 (t, C-7), 17.73 (q, C-13/14), 17.65 (q, C-17).

MS (70 eV): m/z (%): 267 (10) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 266 (63) [M^+], 182 (13) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 181 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 126 (35) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{20}$], 56 (13) [C_4H_8^+], 55 (13) [C_4H_7^+], 41 (11) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$			$M_m = 238.37$ g/mol					
berechnet:	C	67.6	%	H	9.8	%	N	10.5	%
gefunden:	C	67.7	%	H	9.8	%	N	10.6	%

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

Nach AAV 5 gearbeitet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 238.37$ g/mol

Schmp.: 107.5 °C

Ausbeute: 96 %

$R_f = 0.45$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 2980, 2960, 2930$ (CH_2 , aliph.), 2885, 2870 (CH , aliph.), 2830, 1715 ... 1700 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam und Formamid), 1660 -1650, 1620, 1455, 1410, 1365, 1160, 1125, 1085, 1030, 985, 930, 885, 875, 750, 740, 635, 620, 605 cm^{-1} .

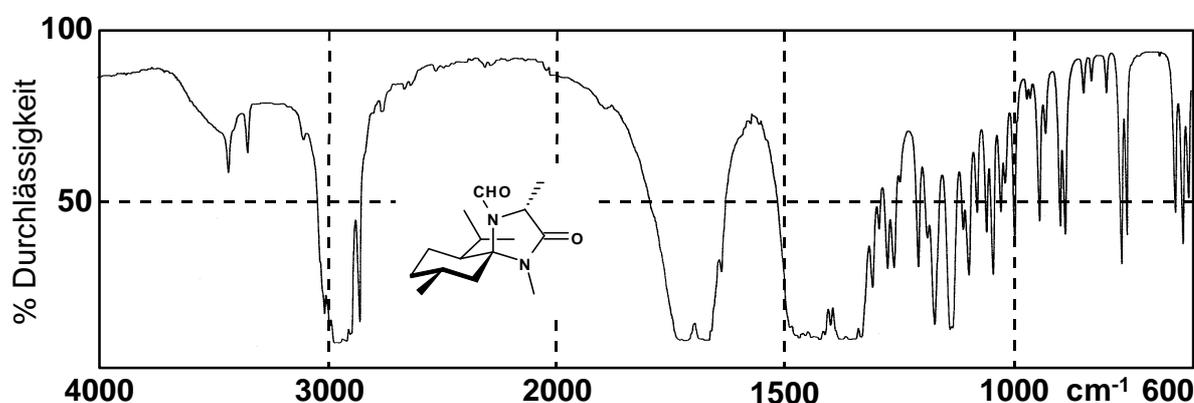


Abb. V-108: IR-Spektrum von (*ent*-19a)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 8.84 (s, 1 H; CHO), 4.38 (q, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 1 H; CH-3), 2.80 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.96 (m_c, 1 H; CH_e -10), 1.88 - 1.78 (m, 2 H; CH_e -7, CH-9), 1.71 - 1.64 (m, 2 H; CH_a -7, CH_e -10), 1.56 (m_c, 1 H; CH-6), 1.53 - 1.43 (m, 2 H; CH_e -8, CH-12), darin: 1.51 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 3 H; CH_3 -17), 1.02 - 0.93 (m, 1 H; CH_a -8), 0.92 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.7$ Hz, 3 ; CH_3 -13/14+ CH_3 -11), 0.79 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

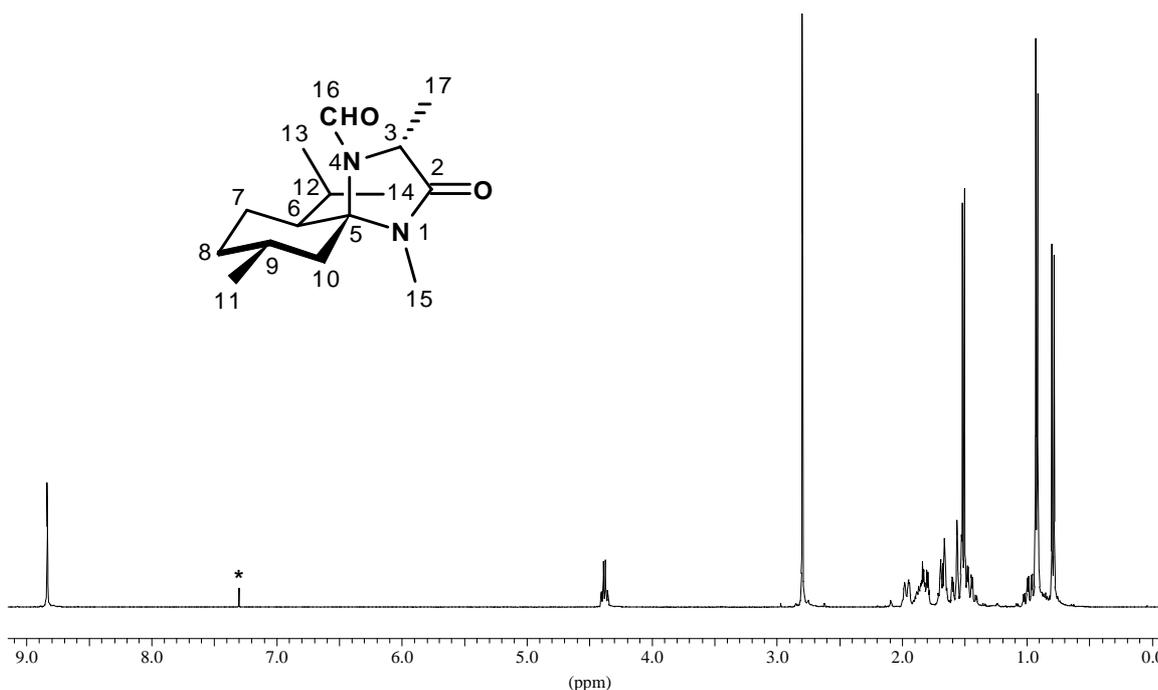


Abb. V-109: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-19a)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 170.10 (s, C-2), 160.64 (d, C-16), 82.07 (s, C-5), 53.86 (d, C-3), 45.78 (d, C-6), 45.01 (t, C-10), 33.49 (t, C-8), 28.33 (d, C-9), 25.17 (q, C-15), 24.60 (d, C-12), 23.41 (q, C-11), 22.34 (q, C-13/14), 21.68 (t, C-7), 17.91 (q, C-13/14), 15.67 (q, C-17).

MS (70 eV): m/z (%): 267 (12) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 266 (64) [M^+], 181 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 126 (30) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{20}$], 55 (11) [C_4H_7^+], 41 (12) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 238.37$ g/mol

berechnet:	C	67.6	%	H	9.8	%	N	10.5	%
gefunden:	C	67.7	%	H	9.9	%	N	10.6	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-4-Formyl-3-hydroxymethyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-19h)

Nach AAV 5 gearbeitet.

$C_{15}H_{26}N_2O_3$, $M_m = 282.38$ g/mol

Schmp.: 94.2 °C

Ausbeute: 96 %

$R_f = 0.17$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3340$ (NOH, breit), 2940, 2920 (CH₂, aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1720 (C=O, Lactam), 2370, 1680, 1460, 1430, 1405, 1360, 1185, 1110, 980, 785 cm^{-1} .

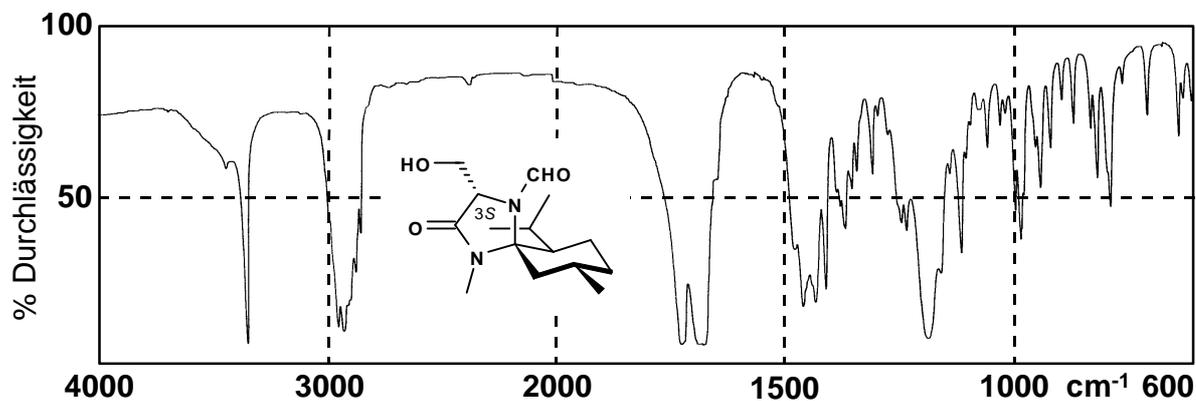


Abb. V-110: IR-Spektrum von (*ent*-19h)

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 170.32$ (s, C-2), 160.46 (d, C-16), 80.84 (s, C-5), 63.74 (t, C-17), 56.56 (d, C-3), 46.39 (d, C-6), 43.04 (t, C-10), 34.15 (t, C-8), 29.65 (d, C-9), 25.06 (q, C-15), 24.39 (d, C-12), 23.76 (q, C-11), 22.13 (t, C-7), 21.80, 18.86 (2 q, C-13/14).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 8.00$ (s, 1 H; CHO), 4.43 (dd, 2J (H,H) = 11.5 Hz, 3J (H,H) = 11.3 Hz, 1 H; CH_A-17), 4.27 (dd, 2J (H,H) = 11.5 Hz, 3J (H,H) = 11.0 Hz, 1 H; CH_B-17), 3.80 (dd, 3J (H,H) = 5.2 Hz = 3.3 Hz, 1 H; CH-3), 2.68 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.72 (m, 1 H; CH_e-8), 1.69 (m, 1 H; CH-12), 1.63 - 1.57 (m, 1 H; CH_e-7), 1.61 (m_c, 1 H; CH-9), 1.44 (ddd, 2J (H,H) = 13.0 Hz, 3J (H,H) = 2.1 Hz = 1.4 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.32 (m_c, 1 H; CH-6), 1.28 (dd, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 12.5 Hz = 12.0 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.21 (dd, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 12.8 Hz = 12.5 Hz, 1 H; CH_a-10), 0.87 (d, 3J (H,H) = 6.6 Hz, 3; CH₃-13/14), 0.85 (2 d, 3J (H,H) = 7.2 Hz, 3 H; CH₃-11 und 3J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.84 - 0.76 (m, 1 H; CH_a-8).

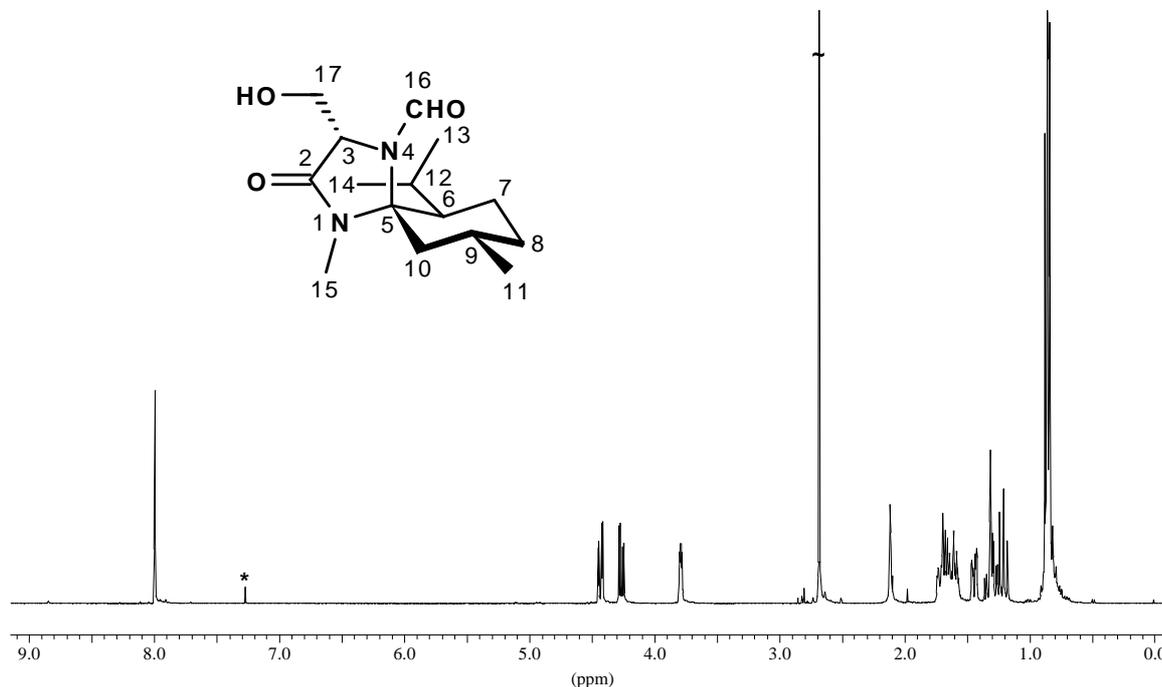


Abb. V-111: ^1H -NMR-Spektrum von (*ent*-19h)

MS (70 eV): m/z (%): 283 (2) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 282 (19) [M^+], 267 (16) [$M^+ - \text{O} + \text{H}$], 225 (28) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 197 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 179 (16) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{15} - \text{O}$], 151 (33) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13} - \text{CHO} - \text{OH}$], 124 (15) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{16} - \text{CHO} - \text{OH}$], 55 (10) [C_4H_7^+].

EA: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$,

$M_m = 282.38 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	63.8	%	H	9.3	%	N	9.9	%
gefunden:	C	63.8	%	H	9.2	%	N	10.2	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Ethyl-4-formyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (31a)

Nach AAV 6b gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, $M_m 294.43 = \text{g/mol}$

Schmp.: 120.6 °C

Ausbeute: 95 %

$R_f = 0.43$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = 25.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3380, 3290$ (C=O, Oberschwingungen), 2950, 2930, 2905 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1690 (C=O, Lactam), 1650 (C=O, Formyl), 1410 (-C(CH₃)), 1450, 1385, 1370, 1360, 1425, 1285, 1260, 1170, 1100, 1095, 1075, 1000, 985, 930, 890, 745, 730, 630, 620 cm⁻¹.

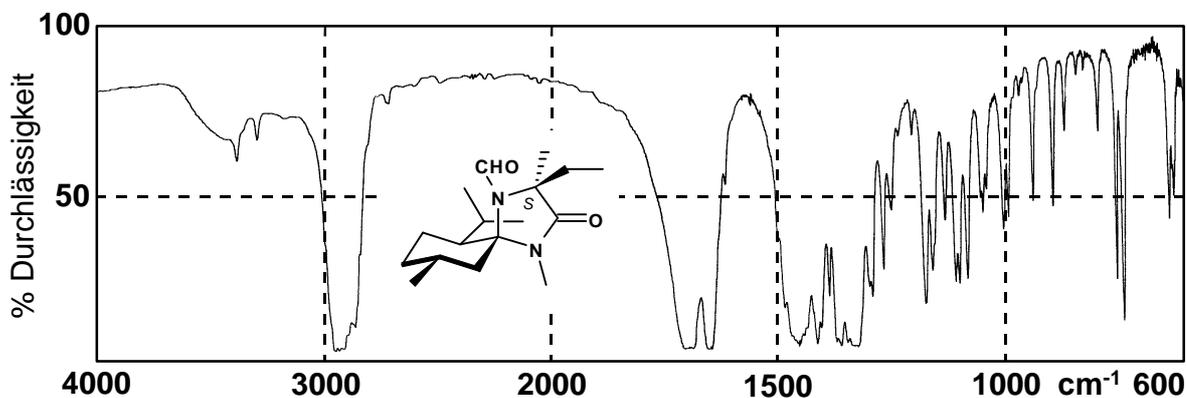


Abb. V-112: IR-Spektrum von (31a)

MS (70 eV): m/z (%): 294 (26) [M^+], 210 (13) [$M^+ - C_6H_{12}$], 209 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 181 (19) [$CH_2\text{-}\# - H$], 154 (57) [$M^+ - C_{10}H_{20}$], 125 (17) [$M^+ - C_{10}H_{20} - CHO$], 82 (12) [$C_6H_{10}^+$], 56 (25) [$C_4H_8^+$], 55 (23) [$C_3H_7^+$].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 172.34$ (s, C-2), 160.24 (d, C-16), 80.92 (s, C-5), 66.45 (s, C-3), 46.32 (d, C-6), 45.00 (t, C-10), 33.59 (t, C-8), 28.33 (t, C-18), 27.91 (d, C-9), 25.22 (q, C-15), 24.22 (d, C-12), 23.52 (q, C-13/14), 22.54 (q, C-11), 21.55 (t, C-7), 21.43 (q, C-17), 17.85 (q, C-13/14), 9.82 (q, C-19).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): $\delta = 8.01$ (s, 1 H; CHO), 2.77 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.32 (sext, ² J (H,H) = 14.1 Hz, ³ J (H,H) = 7.5 Hz, 1 H; CH_B-18), 1.94 - 1.90 (m, 1 H; CH_E-8), 1.86 (sext, ² J (H,H) = 14.1 Hz, ³ J (H,H) = 7.3 Hz, 1 H; CH_A-18), 1.85 (m_c, ³ J (H,H) = 5.8 Hz, 1 H; CH-9), 1.80 - 1.72 (m_c, 2 H; CH_E-7, CH_E-10), 1.64 (m_c, ³ J (H,H) = 6.9 Hz, 1 H; CH-12), 1.57 - 1.49 (m, 1 H; CH_A-7), 1.54 (s, 3 H; CH₃-17), 1.51 - 1.43 (m, 1 H; CH_A-10), 1.47 (m_c, 1 H; CH-6), 0.94 (ddd, ² J (H,H) = ³ J (H,H) = 12.5 Hz = 12.3 Hz, 1 H; CH_A-8), 0.89 (d, ³ J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.87 (d, ³ J (H,H) = 7.2 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.75 (d, ³ J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.72 (t, ³ J (H,H) = 7.4 Hz, 3; CH₃-19).

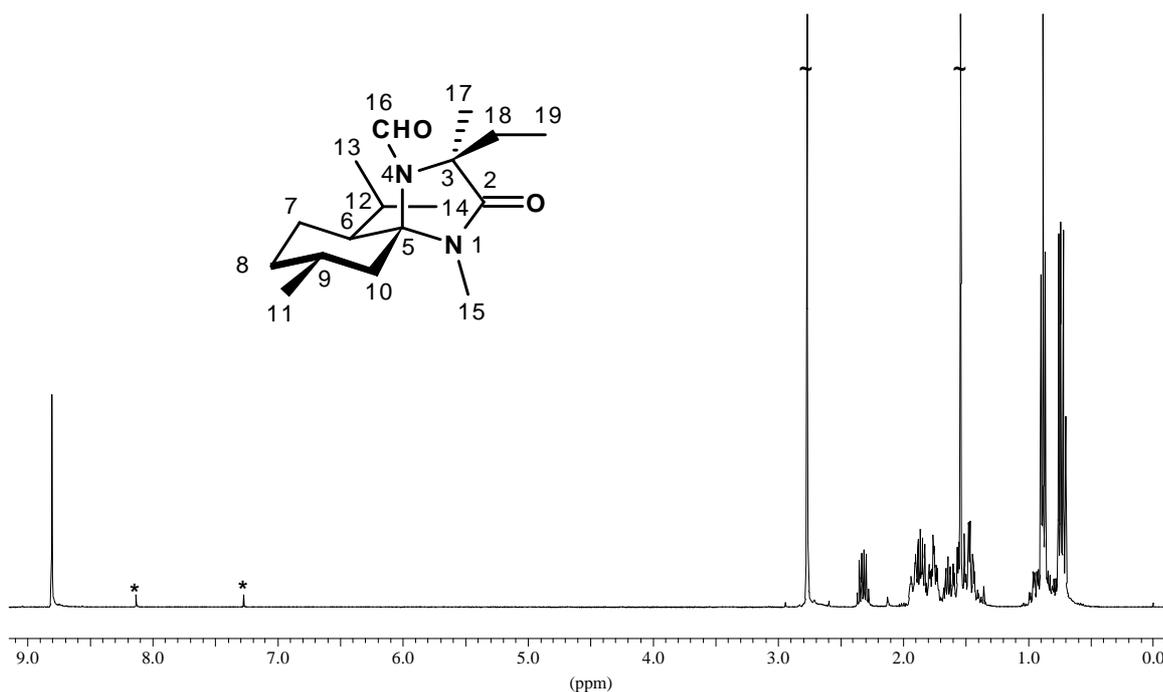


Abb. V-113: ¹H-NMR-Spektrum von (31a)

EA: C₁₇H₃₀N₂O₂,

M_m 294.43 = g/mol

berechnet: C 69.3 % H 10.3 % N 9.5 %

gefunden: C 69.4 % H 10.1 % N 9.5 %

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Allyl-4-formyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (31b)

Nach AAV 6a gearbeitet.

C₁₈H₃₀N₂O₂, M_m 306.44 = g/mol

Schmp.: 122.4 °C

Ausbeute: 87 %

R_f = 0.45 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

Drehwert: [α]_D²⁰ = 41.0 (c = 0.5 in CHCl₃)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3390, 3300 (C=O, Oberschwingungen), 3070 (CH, olef.), 2940, 2910 (CH₂, aliph.), 2890, 2860 (CH, aliph.), 1700 (C=O, Lactam), 1630 (C=O, Formyl), 1415 (-C(CH₃)), 1050 (C=CH, olef.), 995, 930, 920, 745, 655 (CH, olef.), 1655, 1450, 1430, 1375, 1365, 1350, 1335, 1155, 1095 cm⁻¹.

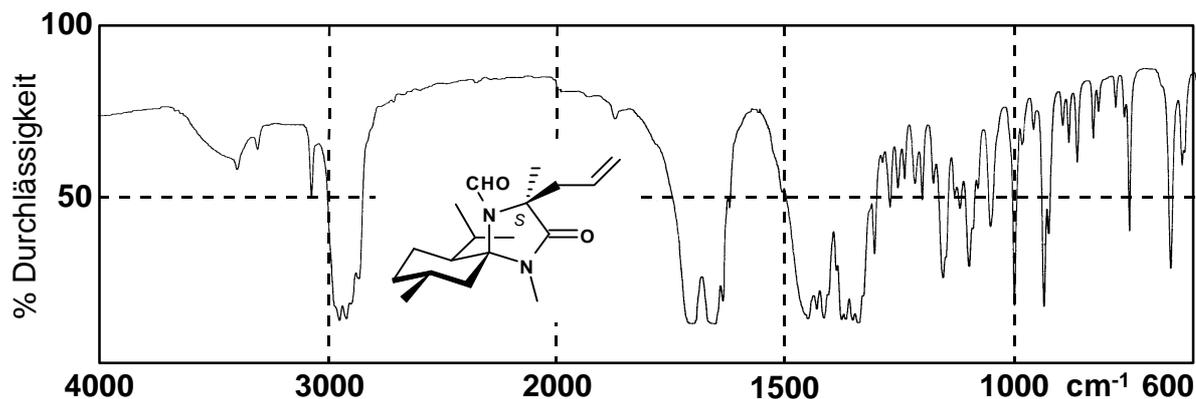
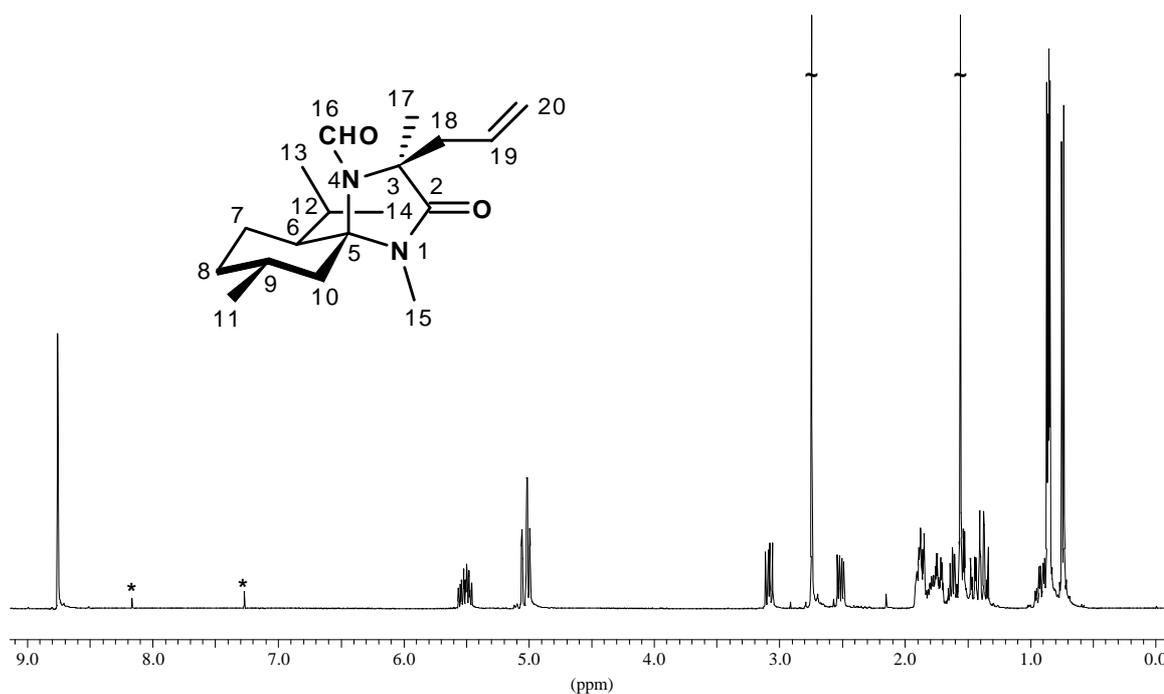


Abb. V-114: IR-Spektrum von (31b)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 8.76 (s, 1 H; CHO), 5.50 (m, 1 H; CH-19), 5.04 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 0.4$ Hz, $^3J(\text{H,H}_{\text{trans}}) = 15.8$ Hz, 1 H; CH_A-20), 5.00 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 1.8$ Hz, $^3J(\text{H,H}_{\text{cis}}) = 9.9$ Hz, 1 H; CH_B-20), 3.09 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 13.7$ Hz, $^3J(\text{H,H}_{\text{cis}}) = 8.8$ Hz, 1 H; CH_B-18), 2.74 (s, 3 H; NCH₃-15), 2.51 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 13.7$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 6.4$ Hz, 1 H; CH_A-18), 1.91 - 1.84 (m, 2 H; CH_a-10, CH_e-8), 1.80 - 1.70 (m, 2 H; CH-9, CH_e-7), 1.62 (m, 1.57 - 1.52 1 H; CH-12), (m, 1 H; CH-6), 1.56 (s, 3 H; CH₃-17), 1.48 - 1.43 (m, $^3J(\text{H,H}) = 3.5$ Hz, 1 H; CH_a-7), 1.40 - 1.34 (m, 1 H; CH_e-10), 0.91 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 12.5$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 4.2$ Hz, 1 H; CH_a-8), 0.86 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 3 H; CH₃-11), 0.85, 0.74 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz = 6.2 Hz, 6; CH₃-13+14).

Abb. V-115: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (31b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 171.81 (s, C-2), 160.30 (s, C-16), 133.57 (d, C-19), 119.32 (t, C-20), 81.06 (s, C-5), 66.00 (s, C-3), 46.20 (d, C-6), 44.89 (t, C-10), 39.41 (t, C-18), 33.52 (t, C-8), 27.71 (d, C-9), 25.20 (q, C-15), 24.24 (q, C-17), 23.51 (q, C-11), 22.52 (q, C-13/14), 21.55 (t, C-7), 21.50 (d, C-12), 17.80 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 307 (11) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 306 (44) [M^+], 265 (47) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_5$], 236 (36) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$], 221 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 193 (16) 152 (13) [$\text{CH}_2\text{-}\# - \text{H}$], 152 (13) [$M^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{22}$], 126 (14)) [$M^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{24}$], 125 (44) [$M^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{25}$], 82 (13) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 42 (17) [C_3H_6^+].

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$,			$M_m = 306.44$ g/mol					
berechnet:	C	70.5	%	H	9.9	%	N	9.1	%
gefunden:	C	70.1	%	H	9.6	%	N	9.3	%

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzyl-4-formyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (31c)

Nach AAV 6b gearbeitet.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, M_m 356.50 = g/mol

Schmp.: 186.2 °C

Ausbeute: 97 %

$R_f = 0.51$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), Iod.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -94.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

$\lambda_{\text{max.}} = 216.4$ nm (in EtOH)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3385, 3300$ (C=O, Oberschwingungen), 3050, 3020 (CH, olef.), 2940, 2910 (CH₂, aliph.), 2890, 2860 (CH, aliph.), 1700 (C=O, Lactam), 1655 (C=O, Formyl), 1415 (-C(CH₃)), 1200, 1110, 1055 (C=CH, arom.), 745, 730, 695 (mono-subst. Aromat), 1580, 1495, 1450, 1340, 1190, 1025, 600 cm^{-1} .

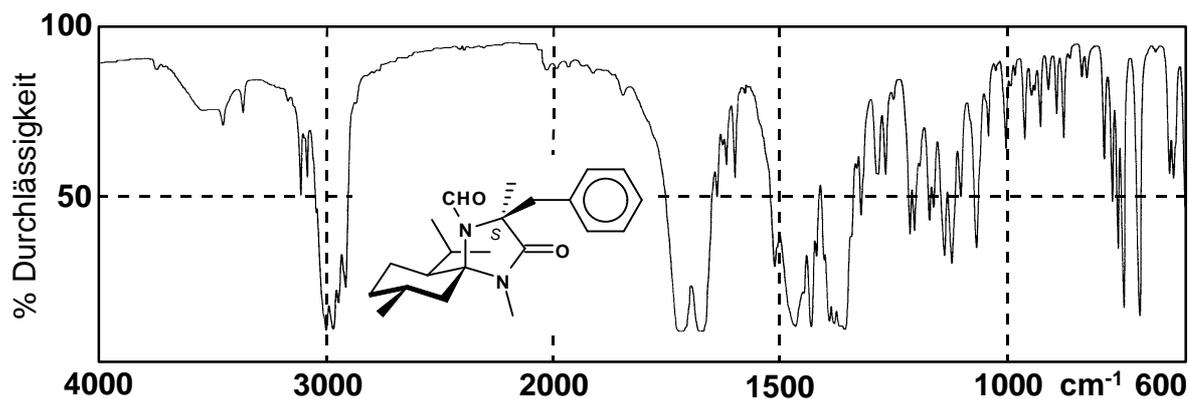
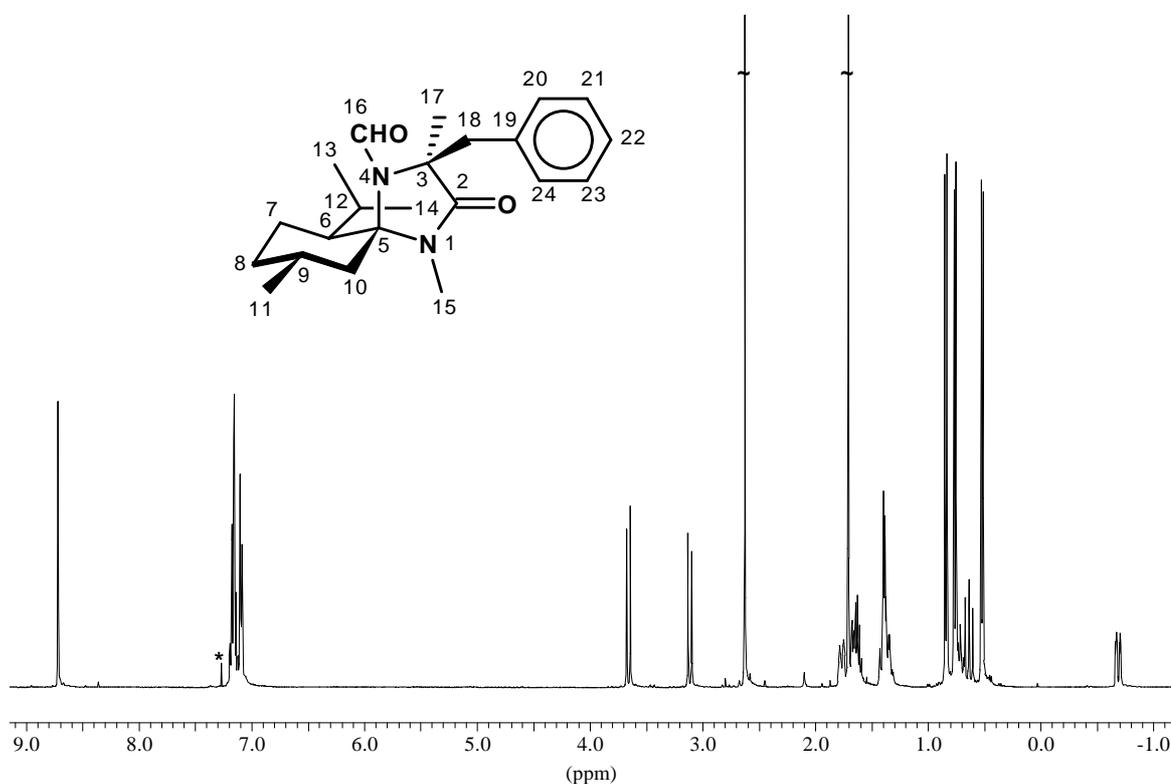


Abb. V-116: IR-Spektrum von (31c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 8.72 (s, 1 H; CHO), 7.20 - 7.08 (m, 5 H; Ph), AB-System: $J(\text{H}_A, \text{H}_B) = 13.3$ Hz, (3.41 (1 H; CH_A -18), 3.36 (1 H; CH_B -18)), 2.63 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.77 (mc, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 13.5$ Hz, 1 H; CH_e -8), 1.71 (s, 3 H; CH_3 -17), 1.66 (dd, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 6.1$ Hz, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 3.6$ Hz, 1 H; CH_e -7), 1.63 (mc, 1 H; CH-9) 1.43 (mc, 1 H; CH-12), 1.40 (mc, 1 H; CH-6), 1.36 (m, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 9.1$ Hz, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 3.9$ Hz, 1 H; CH_a -7), 0.84 (d, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.76 (d, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 6.8$ Hz, 3 ; CH_3 -13/14), 0.74 - 0.68 (m, 1 H; CH_a -8), 0.64 (dd, $^2J(\text{H}, \text{H}) = ^3J(\text{H}, \text{H}) = 13.9$ Hz = 13.0 Hz, 1 H; CH_a -10), 0.52 (d, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 6.2$ Hz, 3 ; CH_3 -13/14), -0.69 (ddd, $^2J(\text{H}, \text{H}) = 14.2$ Hz, $^3J(\text{H}, \text{H}) = 3.6$ Hz, 1 H; CH_e -10).

Abb. V-117: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (31c)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 171.80 (s, C-2), 160.96 (d, C-16), 137.42 (s, C-19), 130.08 (d, CH-20 + CH-24), 128.18 (d, CH-21 + CH-23), 126.88 (d, CH-22), 81.39 (s, C-5), 68.08 (s, C-3), 46.06 (d, C-6), 42.82 (t, C-10), 40.41 (t, C-18), 33.37 (t, C-8), 27.13 (d, C-12), 25.15 (q, C-15), 24.37 (d, C-9), 23.60 (q, C-11), 21.94 (q, C-13/14), 21.85 (q, C-17), 21.58 (t, C-7), 17.81 (q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 357 (7) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 356 (29) [M^+], 271 (49) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 265 (100) [$M^+ - \text{Bn}$], 237 (18) [$M^+ - \text{Bn} - \text{CO}$], 178 (12) [$M^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{22}$], 152 (13) [$M^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{36}$], 125 (43) [$M^+ - \text{C}_{16}\text{H}_{39}$], 82 (11) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 42 (14) [C_3H_6^+].

EA:	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$,			$M_m = 356.50$ g/mol					
berechnet:	C	74.1	%	H	9.0	%	N	7.9	%
gefunden:	C	73.8	%	H	9.0	%	N	7.8	%

3.7 Verbindung aus Kapitel III.3.2

(3S,5S,6R,9S)-[3.4]-Aziridin-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (28)

509 mg (2 mmol) *ent*-8h werden unter Argon in 15 mL CH_2Cl_2 _{abs.} vorgelegt und langsam bei -78 °C 0.27 mL (2 mmol) DAST zugetropft und 1 h bei tiefer Temperatur gerührt. Es wurde mit halbges. NH_4Cl -Lsg. gequenchet, zweimal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttlet, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum bis zur Trockene eingeengt.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, M_m 236.35 = g/mol

Ausbeute: 70 %

$R_f = 0.54$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 1/2), schwach UV, schwach Ninhydrin.

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3050 (CH, 3-Ring) 2940, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1700 (C=O, Lactam), 1420 ($-\text{C}(\text{CH}_3)$), 1450, 1395, 1370, 1300, 1220, 1100, 1055, 1005, 945, 915, 835, 785 cm^{-1} .

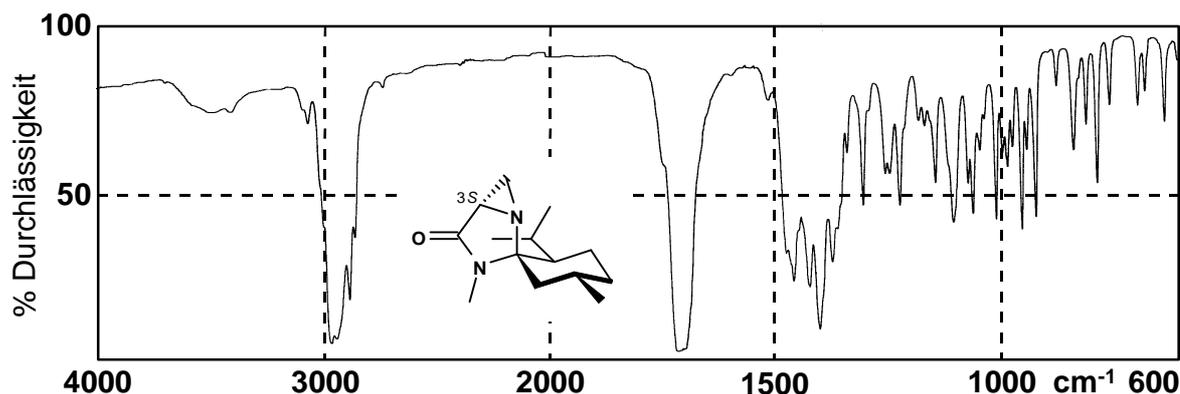
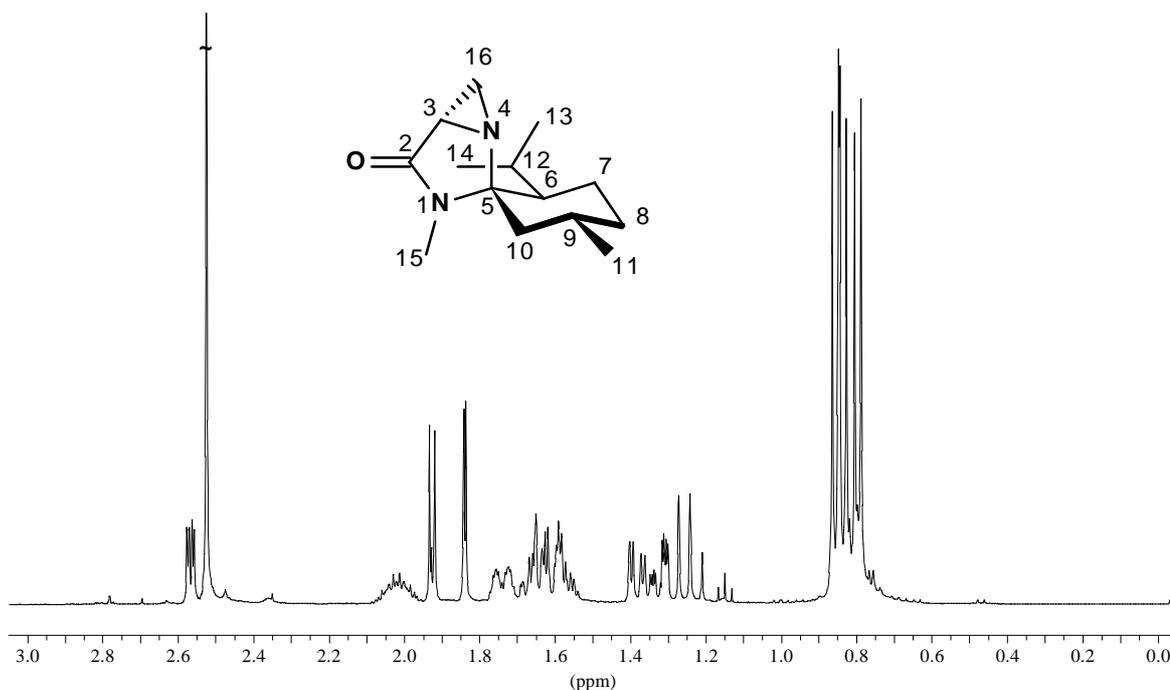


Abb. V-118: IR-Spektrum von (28)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 2.55 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 5.5$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.2$ Hz, 1 H; CH-3), 2.51 (s, 3 H; NCH_3 -15), 2.01 (m_c, 1 H; CH-9), 1.91 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 2.4$ Hz, $^3J(\text{H,H}_{\text{trans}}) = 5.5$ Hz, 1 H; CH_A -16), 1.83 (d, $^2J(\text{H,H}) = 2.3$ Hz, $^3J(\text{H,H}_{\text{cis}}) = 0$ Hz, 1 H; CH_B -16), 1.73 (m_c, $^2J(\text{H,H}) = 12.8$ Hz, 1 H; CH_E -8), 1.64 (m_c, 1 H; CH-12), 1.60 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 12.6$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.4$ Hz, 1 H; CH_E -10), 1.56 (m_c, 1 H; CH_E -7), 1.37 (dd, $^3J(\text{H,H}) = 12.2$ Hz, 3.7 Hz, 1 H; CH-6), 1.31 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 2.1$ Hz = 1.8 Hz, 1 H; CH_A -7), 1.23 (dd, $^2J(\text{H,H}) = ^3J(\text{H,H}) = 12.8$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 11.9$ Hz, 1 H; CH_A -10), 0.85 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -14), 0.83 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.9$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.81 - 0.74 (m, 1 H; CH_A -8), 0.79 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3 H; CH_3 -13).

Abb. V-119: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (28)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 172.70$ (s, C-2), 83.90 (s, C-5), 47.57 (t, C-10), 46.75 (d, C-6), 35.60 (d, C-3), 34.75 (t, C-8), 30.08 (t, C-16), 28.20 (d, C-9), 24.38 (q, C-15), 24.18 (d, C-12), 24.08 (q, C-11), 22.24 (t, C-7), 21.52 (q, C-13), 18.24 (q, C-14).

MS (70 eV): m/z (%): 237 (12) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 236 (79) [M^+], 221 (29) [$M^+ - \text{CH}_3$], 207 (29) [$M^+ - \text{CH}_3 - \text{CH}_2$], 179 (39) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 165 (35) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 152 (39) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 151 (39) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 122 (17) [$M^+ - \text{C}_8\text{H}_{18}$], 82 (30) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (23) [C_4H_7^+], 41 (24) [C_3H_5^+].

EA: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 236.35$ g/mol

berechnet:	C	71.1	%	H	10.2	%	N	11.9	%
gefunden:	C	71.1	%	H	10.2	%	N	11.7	%

3.7 Verbindungen aus Kapitel 4.1

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-Isobutyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (32b)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 294.48$ g/mol

Schmp.: 119.4 °C

Ausbeute: 92 %

$R_f = 0.57$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -24$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420$ br, 3320 (NH), 2940, 2910 (CH_2 , aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1670 (C=O, Lactam), 1420, 1400 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1450, 1200 cm^{-1} .

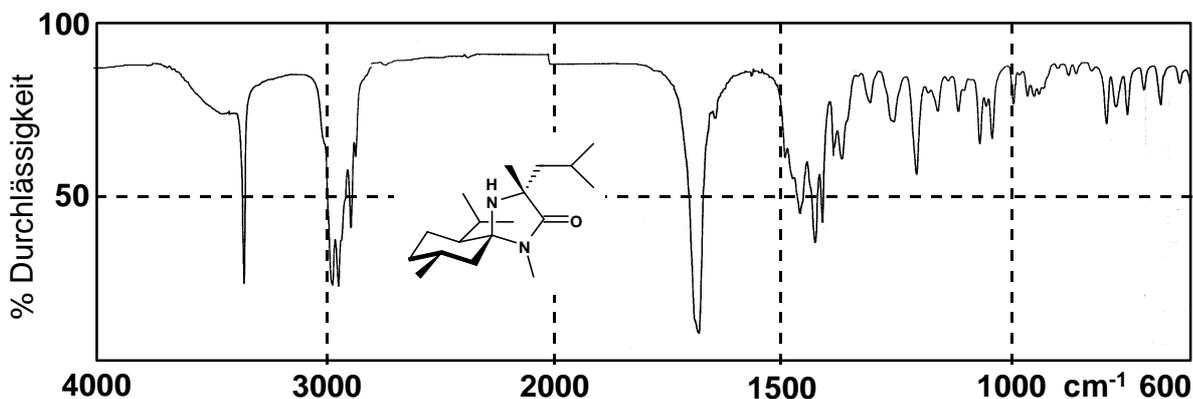


Abb. V-120: IR-Spektrum von (32b)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 2.73 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.89 (m, 1 H; CH-18), 1.83 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 14.0$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 4.7$ Hz, 1 H; CH_e -10), 1.79 - 1.69 (m, 2 H; CH_e -8, CH-9), 1.67 (sept., $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 1 H; CH-12), 1.64 - 1.60 (m, 1 H; CH_e -7), 1.48 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 12.7$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.2 = 2.4$ Hz, 1 H; CH_A -17), 1.37 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 12.3$ Hz, 1 H; CH_B -17), 1.35 - 1.31 (m, 1 H; CH_a -7), 1.33 (m_c , 1 H; CH-6), 1.31 - 1.26 (m, 1 H; CH_a -10), 1.30 (s, 3 H; CH_3 -16), 0.98 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.5$ Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.96 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.4$ Hz, 6 H; CH_3 -13+14), 0.92, 0.90 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz = 7.0 Hz, 1 H; CH-19/20), 0.89 - 0.84 (m, 1 H; CH_a -8).

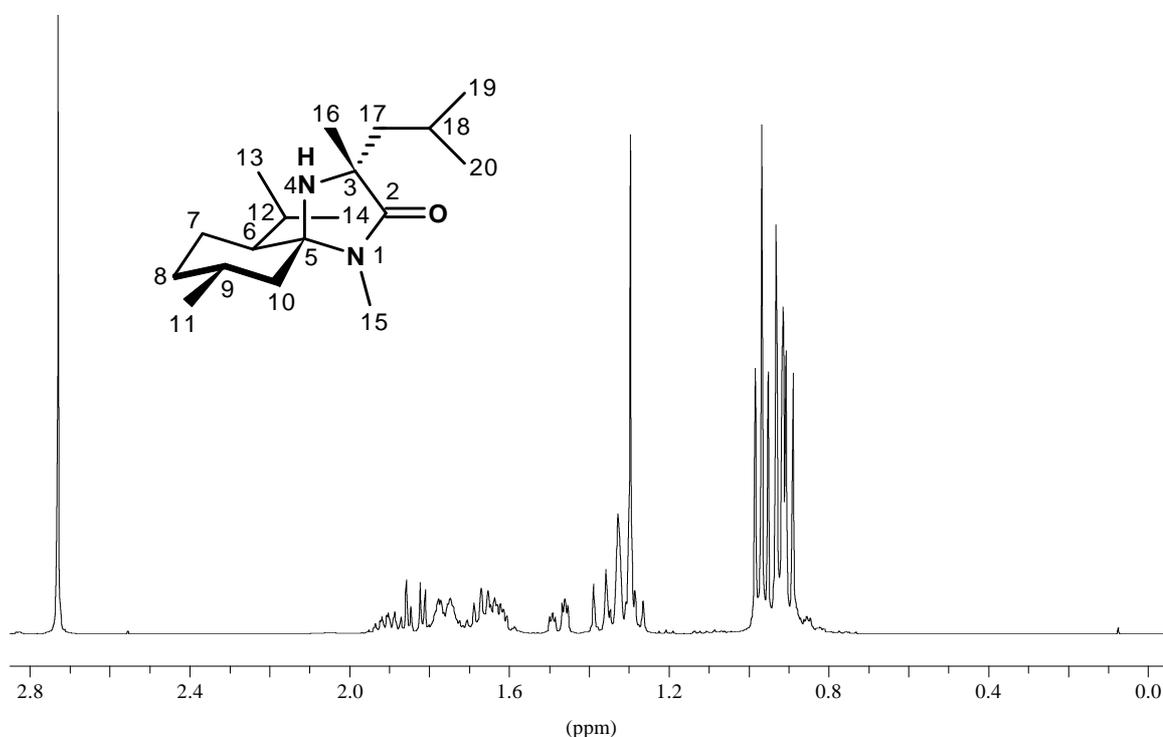


Abb. V-121: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (32b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 177.17 (s, C-2), 79.91 (s, C-5), 61.27 (d, C-3), 47.73 (t, C-10), 46.99 (d, C-6), 46.39 (t, C-17), 34.51 (t, C-8), 29.26 (d, C-9), 26.16 (d, C-16), 25.27 (q, C-15), 24.83 (q, C-19/20), 24.35 (d, C-12), 24.15 (q, C-11), 23.99 (q, C-18), 23.35 (q, C-19/20), 22.57 (t, C-7), 22.10, 19.02 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 295 (9) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 294 (44) [M^+], 280 (11) [$M^+ - \text{CH}_2$], 279 (56) [$M^+ - \text{CH}_3$], 237 (67) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 223 (34) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 210 (26) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 209 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 195 (15) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$], 182 (17) [$\text{CH}_2\text{-\#}$], 125 (21) [$\text{CH}_2\text{-\#} - \text{R}_2$], 82

(20) $[\text{C}_6\text{H}_{10}^+]$, 69 (10) $[\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+]$, 68 (11) $[\text{N}(\text{CO})\text{CN}^+]$, 55 (18) $[\text{C}_4\text{H}_7^+]$, 43 (11) $[\text{C}_3\text{H}_7^+]$, 42 (21) $[\text{C}_3\text{H}_6^+]$, 41 (19) $[\text{C}_3\text{H}_5^+]$.

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$	$M_m = 294.48 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	73.4	%	H	11.6	%	N	9.5	%
gefunden:	C	73.3	%	H	11.1	%	N	9.2	%

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*,16*S*)-3-sec-Butyl(16)-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (32c)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 294.48 \text{ g/mol}$

Schmp.: 101.3 °C

Ausbeute: 90 %

$R_f = 0.59$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -15$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3340$ (NH), 2930 br (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1680 br (C=O, Lactam), 1400, 1360 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1460, 1305, 1260, 1200, 1085 cm^{-1} .

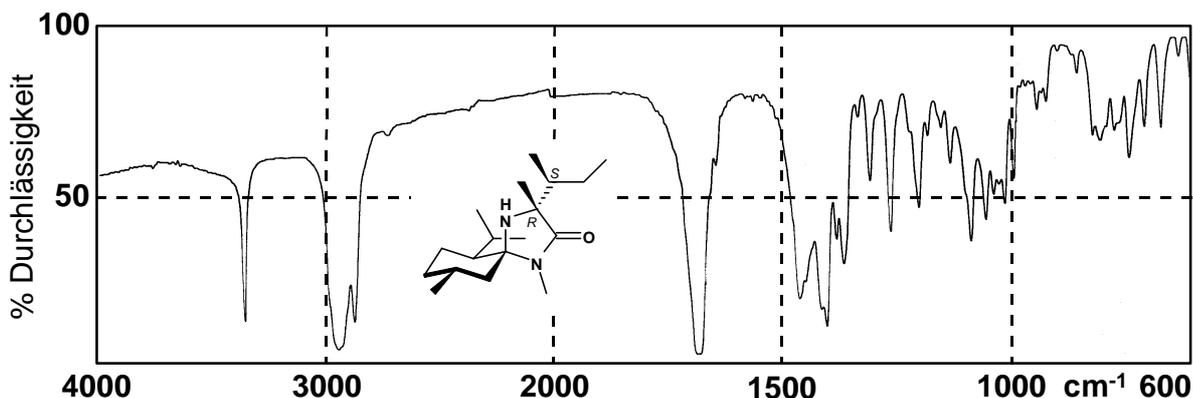


Abb. V-122: IR-Spektrum von (32c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 2.74$ (NCH_3 -15), 1.95 (m_c , 1 H; CH-9), 1.82 - 1.75 (m , 2 H; CH_e -10, CH_e -8), 1.67 - 1.60 (m , 1 H; CH-17), 1.64 (m_c , 1 H; CH-12), 1.56 (m_c , 1 H; CH_e -7), 1.41 (m_c , 1 H; CH-6), 1.39 - 1.32 (m , 1 H; CH_a -7), 1.32 (s , 3 H; CH_3 -16), 1.07 - 0.97 (m , 2 H; CH_2 -18), 0.93 (d , $^3J(\text{H,H}) = 6.7 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -13/14; t , $^3J(\text{H,H}) = 8.1 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -19; $^3J(\text{H,H}) = 6.2 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -20), 0.91 (d , $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -13/14), 0.94 - 0.88 (m , 1 H; CH_a -8).

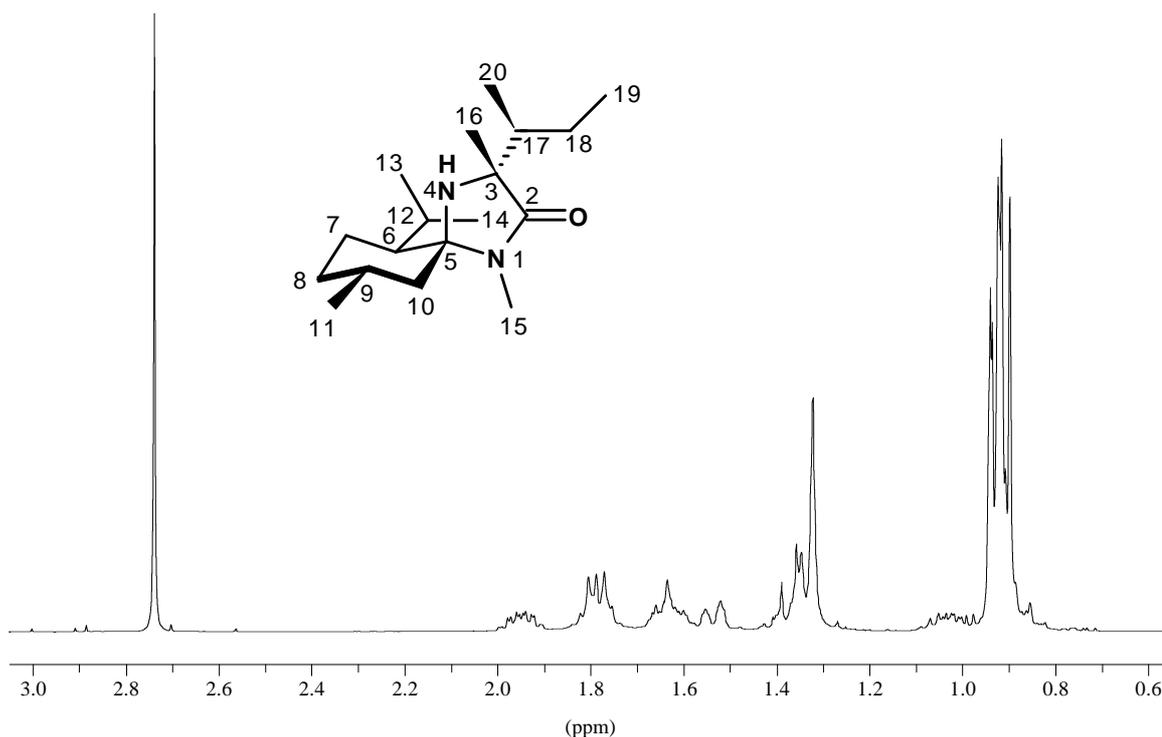


Abb. V-123: ^1H -NMR-Spektrum von (32c)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 176.45 (s, C-2), 79.51 (s, C-5), 63.70 (s, C-3), 47.29 (d, C-6), 46.03 (t, C-10), 42.89 (d, C-17), 34.51 (t, C-8), 29.37 (d, C-9), 24.98 (q, C-15), 24.56 (d, C-12), 24.08 (q, C-11 + q, C-13/14), 23.18 (t, C-18), 22.50 (t, C-7), 22.11 (q, C-16), 19.46 (q, C-13/14), 13.52 (q, C-20), 12.37 (q, C-19).

MS (70 eV): m/z (%): 295 (5) [$M^+ + ^{13}\text{C}$], 294 (24) [M^+], 279 (35) [$M^+ - \text{CH}_3$], 237 (95) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 209 (15) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 182 (19) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 153 (21) [$M^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{21}$], 125 (36) [$M^+ - \text{C}_{12}\text{H}_{25}$], 96 (13) [$-\text{CN}(\text{H})\text{C}(\text{CO})\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}_{\text{cycl.}}$], 82 (38) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 69 (21) [$\text{N}(\text{CO})\text{CHN}^+$], 55 (47) [C_4H_7^+], 42 (37) [C_3H_6^+].

EA: $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$

$M_m = 294.48 \text{ g/mol}$

berechnet:	C	73.4	%	H	11.6	%	N	9.5	%
gefunden:	C	73.7	%	H	11.9	%	N	9.7	%

(3R,5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-*n*propyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (32e)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 280.45 \text{ g/mol}$

Schmp.: 108.9 °C

Ausbeute: 97 %

$R_f = 0.47$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -18$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3325$ (NH), 2940, 2910 (CH_2 , aliph.), 2850, 2840 (CH, aliph.), 1685, 1665 (C=O, Lactam), 1420, 1400 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1455, 1360, 1200, 945 cm^{-1} .

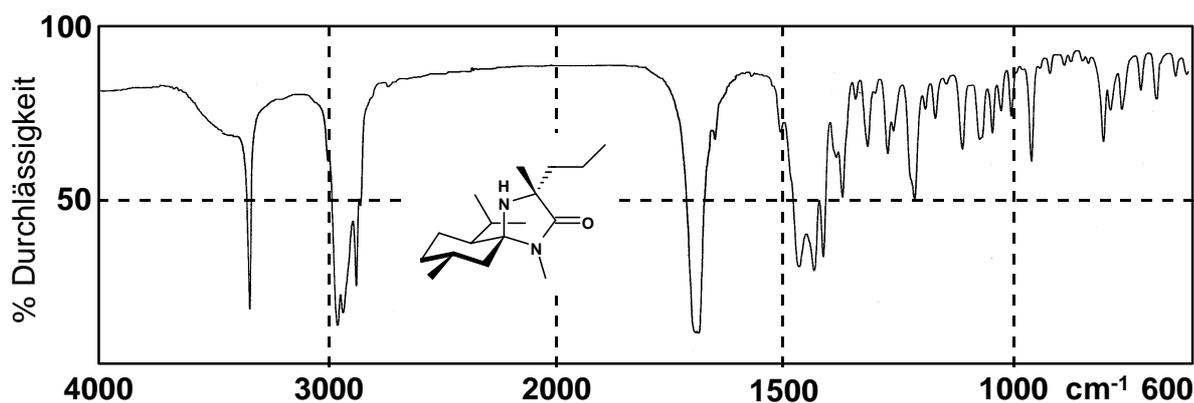


Abb. V-124: IR-Spektrum von (32e)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 176.72$ (s, C-2), 79.73 (s, C-5), 60.90 (s, C-3), 46.87 (d, C-6), 46.55 (t, C-17), 41.93 (t, C-10), 34.46 (t, C-8), 29.29 (d, C-9), 25.98 (q, C-16), 25.07 (q, C-15), 24.39 (d, C-12), 24.05 (q, C-11), 22.37 (t, C-7), 22.10, 18.75 (2 q, C-13/14), 16.58 (t, C-18), 14.34 (q, C-19).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $\delta = 2.73$ (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.76 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 14.7$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.0$ Hz, 1 H; CH_e -8), 1.71 - 1.65 (m, 1 H; CH_e -10), 1.68 (m_c, 1 H; CH-9), 1.63 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 14.3$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 3.0$ Hz, 1 H; CH_e -7), 1.60 (m_c, 1 H; CH-12), 1.49 - 1.43 (m, 2 H; CH_2 -17), 1.37 - 1.32 (m, 1 H; CH_a -7), 1.35 (m_c, 1 H; CH_a -10), 1.31 (m_c, 1 H; CH-6), 1.27 (s, 3 H; CH_3 -16), 0.92 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.2$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.91 (t, $^3J(\text{H,H}) = 6.8$ Hz, 3 H; CH_3 -19), 0.90 - 0.84 (m, 1 H; CH_a -8), 0.89 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

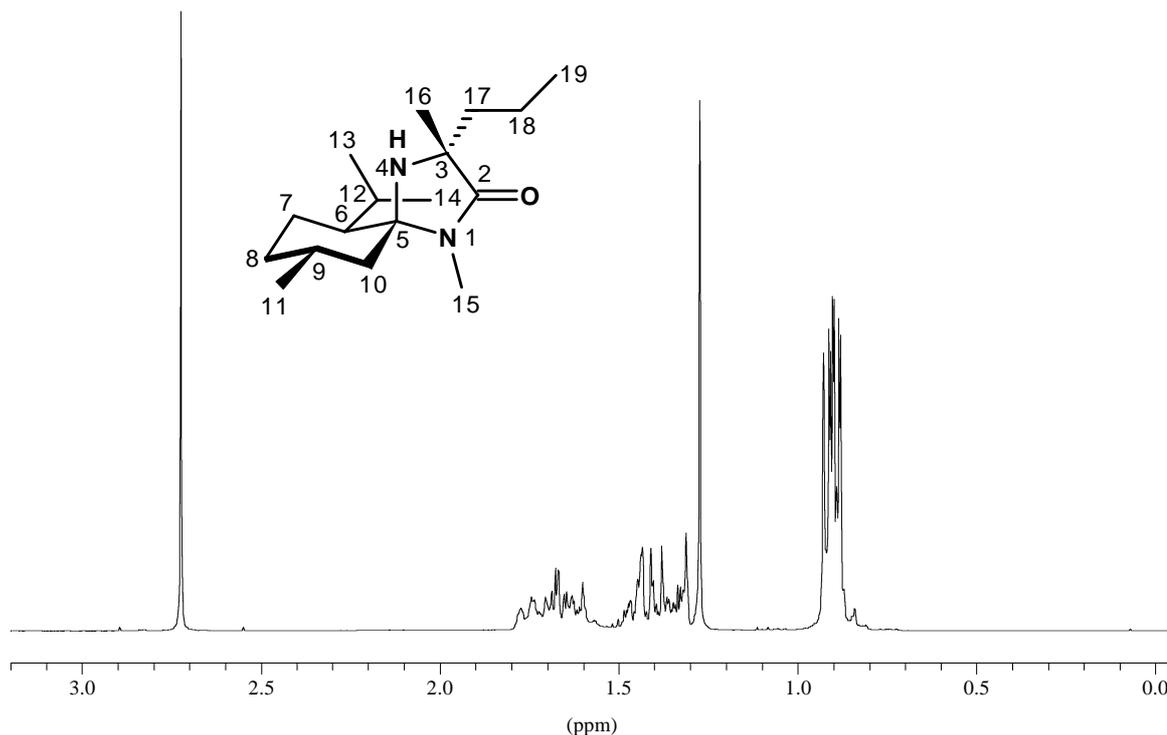


Abb. V-125: ^1H -NMR-Spektrum von (32e)

MS (70 eV): m/z (%): 281 (6) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (31) [M^+], 265 (39) [$M^+ - \text{CH}_3$], 223 (51) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 209 (25) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_{11}$], 196 (18) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 195 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 181 (11) [$M^+ - \text{C}_7\text{H}_{15}$], 168 (15) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 125 (14) [$\text{CH}_2\text{-}\# - \text{R}_2$], 82 (14) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (11) [C_4H_7^+], 42 (14) [C_3H_6^+], 41 (14) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$			$M_m = 280.45 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N	10.0
gefunden:	C	72.6	%	H	11.2	%	N	10.1

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-3,6-Diisopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (32f)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 280.45 \text{ g/mol}$

Schmp.: 108.3 °C

Ausbeute: 89 %

$R_f = 0.46$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4$ ($c = 1.0$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu}$ = 3345 (NH), 2930, 2915 (CH₂, aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1685, 1670 (C=O, Lactam), 1410, 1395 (CH(CH₃)₂), 1450, 1205, 1080, 1025, 1015, 985 cm⁻¹.

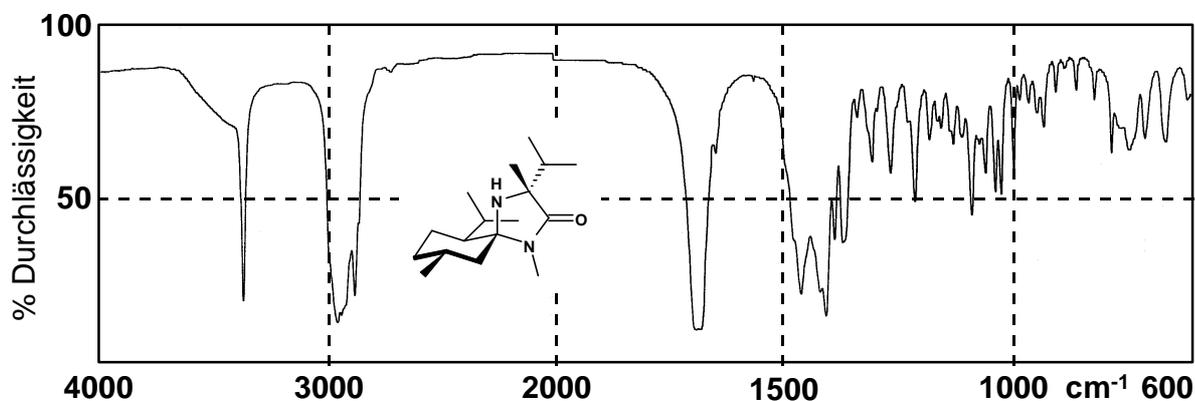


Abb. V-126: IR-Spektrum von (32f)

MS (70 eV): m/z (%): 281 (11) [$M^+ /^{13}C$], 280 (55) [M^+], 265 (66) [$M^+ - CH_3$], 237 (57) [$M^+ - C_3H_7$], 223 (86) [$M^+ - C_4H_9$], 209 (46) [$M^+ - C_3H_{11}$], 196 (21) [$M^+ - C_6H_{12}$], 195 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 181 (20) [$M^+ - C_7H_{15}$], 168 (16) [CH₂-#], 125 (28) [CH₂-# - R₂], 82 (17) [C₆H₁₀⁺], 55 (17) [C₄H₇⁺], 43 (13) [C₃H₇⁺], 42 (24) [C₃H₆⁺], 41 (22) [C₃H₅⁺].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 32 °C): δ = 176.40 (s, C-2), 79.31 (s, C-5), 63.24 (s, C-3), 47.19 (d, C-6), 40.08 (t, C-10), 35.73 (d, C-17), 34.46 (t, C-8), 29.41 (d, C-9), 24.89 (q, C-15), 24.31 (q, C-16), 24.03 (q, C-11 + d, C-12), 22.48 (t, C-7), 22.11, 19.45 (2 q, C-13/14), 17.49, 16.56 (q, C-18/19).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 32 °C): δ = 2.72 (s, 3 H; NCH₃-15), 1.89 (sept., ³ J (H,H) = 6.8 Hz, 1 H; CH-17), 1.77 (d, ² J = ³ J (H,H) = 7.2 Hz, 1 H; CH_e-8), 1.74 (m_c, 1 H; CH-12), 1.71 - 1.67 (m, 1 H; CH-9), 1.66 - 1.61 (m, 1 H; CH_e-7), 1.51 (ddd, ² J (H,H) = 13.0 Hz, ³ J (H,H) = 3.3 Hz = 3.1 Hz, 1 H; CH_e-10), 1.35 (dd, ² J (H,H) = 12.5 Hz, ³ J (H,H) = 3.1 Hz, 1 H; CH_a-7), 1.35 (dd, ² J = ³ J (H,H) = 12.7 = 12.6 Hz, 1 H; CH_a-10), 1.31 (m_c, 1 H; CH-6), 1.27 (s, 3 H; CH₃-16), 1.00 (d, ³ J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-18/19), 0.93 (d, ³ J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH₃-11), 0.92 - 0.83 (m, 1 H; CH_a-8), 0.92 (d, ³ J (H,H) = 6.4 Hz, 3 H; CH₃-13/14), 0.92 - 0.83 (m, 1 H, CH_a-8), 0.89 (d, ³ J (H,H) = 7.1 Hz, 3 H; CH₃-18/19).

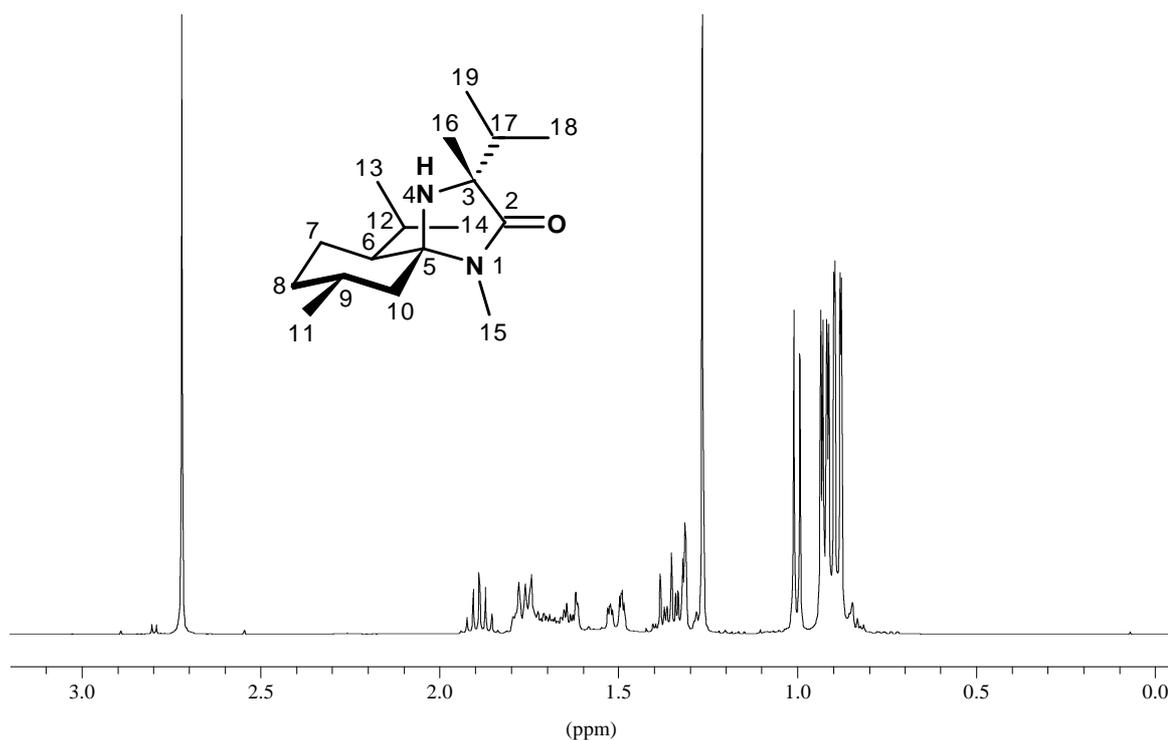


Abb. V-127: ^1H -NMR-Spektrum von (32f)

EA:	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$		$M_m = 280.45 \text{ g/mol}$				
berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N 10.0 %
gefunden:	C	72.3	%	H	11.5	%	N 9.9 %

(3R,5R,6S,9R)-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (32j)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 314.47 \text{ g/mol}$

Schmp.: $144.9 \text{ }^\circ\text{C}$

Ausbeute: 96 %

$R_f = 0.44$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +26$ ($c = 0.5$ in CHCl_3)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3440 \text{ br}$, 3340 (NH), 3080 , 3040 (CH, arom.), 2940 , 2910 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 1680 (C=O, Lactam), 765 , 690 (monosub. Aromat), 1395 , 1355 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 730 cm^{-1} .

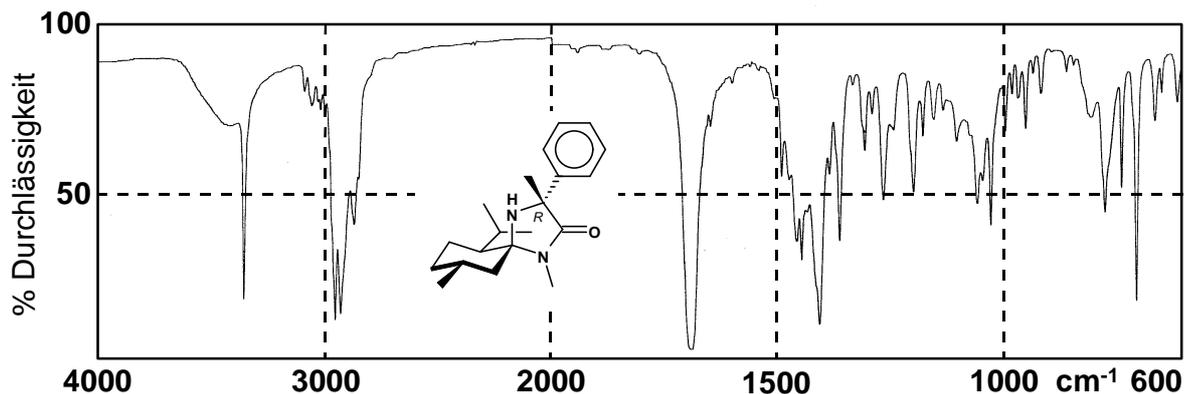
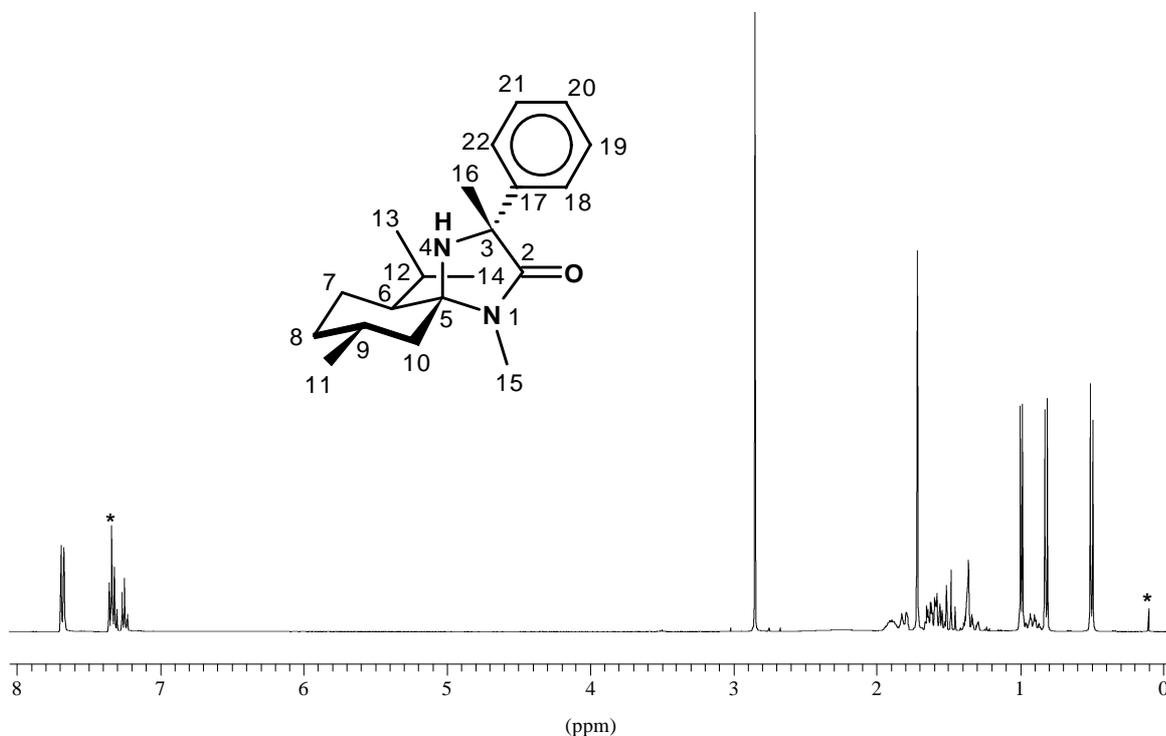


Abb. V-128: IR-Spektrum von (32j)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 7.68 (m, 1 H; CH-20), 7.34 (m, 1 H; CH-19, CH-21), 7.25 (m, 1 H; CH-18, CH-22), 2.85 (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.91 (m_c , 1 H; CH-9), 1.81 (m_c , 1 H; CH_e -10), 1.72 (s, 3 H; CH_3 -16), 1.66 - 1.59 (m, 2 H; CH_e -8, CH_e -7), 1.58 (m_c , 1 H; CH-12), 1.49 (dd, $^2J = ^3J$ (H,H) = 12.5 Hz, 1 H; CH_a -10), 1.39 - 1.34 (m, 1 H; CH_a -7), 1.37 (m_c , 1 H; CH-6), 1.00 (d, 3J (H,H) = 6.5 Hz, 3 H; CH_3 -13/14), 0.92 (m_c , 1 H; CH_a -8), 0.82 (d, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH_3 -11), 0.51 (d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH_3 -13/14).

Abb. V-129: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (32j)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ = 172.60 (s, C-2); 144.36 (s, C-17); 128.10 (2 d, C-18+22); 126.87 (d, C-20); 125.69 (2 d, C-19+21); 79.82 (s, C-5); 63.67 (s, C-3); 47.04 (d,

C-6); 46.84 (t, C-10); 34.52 (t, C-8); 30.55 (q, C-16); 29.16 (d, C-9); 25.61 (q, C-15); 24.46 (d, C-12); 24.16 (q, C-11); 22.75 (t, C-7); 22.11, 18.38 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 315 (7) [$M^+ / ^{13}C$], 314 (29) [M^+], 299 (21) [$M^+ - CH_3$], 257 (26) [$M^+ - CH_3 - C_4H_6$], 229 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 110 (15) [$CH_2\text{-}\# - R_2$], 112 (24) [$C_8H_{16}^+$], 109 [$C_4HN_2O_2$]_{cycl.}; 96 (15) [$-CN(H)C(CO)N(CH_3)-$]_{cycl.}, 82 (87) [$C_6H_{10}^+$], 68 (28) [$N(CO)CN^+$], 55 (49) [$C_4H_7^+$], 42 (60) [$C_3H_6^+$], 41 (47) [$C_3H_5^+$].

EA:	$C_{20}H_{30}N_2O$			$M_m = 314.47$ g/mol					
berechnet:	C	76.4	%	H	9.6	%	N	8.9	%
gefunden:	C	76.0	%	H	9.9	%	N	8.6	%

(3S,5S,6R,9S)-3-Isobutyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-32b)

Nach AAV 8 gearbeitet, spektroskopische Daten s. auch in einer weiteren Arbeit.^[40]

$C_{18}H_{34}N_2O$, $M_m = 294.48$ g/mol

Schmp.: 121.4 °C

Ausbeute: 94 %

R_f : 0.58 (Cyclohexan/Essigester = 2:1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +24$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420$ br, 3320 (NH), 2940, 2910 (CH_2 , aliph.), 2860, 2840 (CH, aliph.), 1680, 1670 (C=O, Lactam), 1420, 1400 ($CH(CH_3)_2$), 1450, 1200 cm^{-1} .

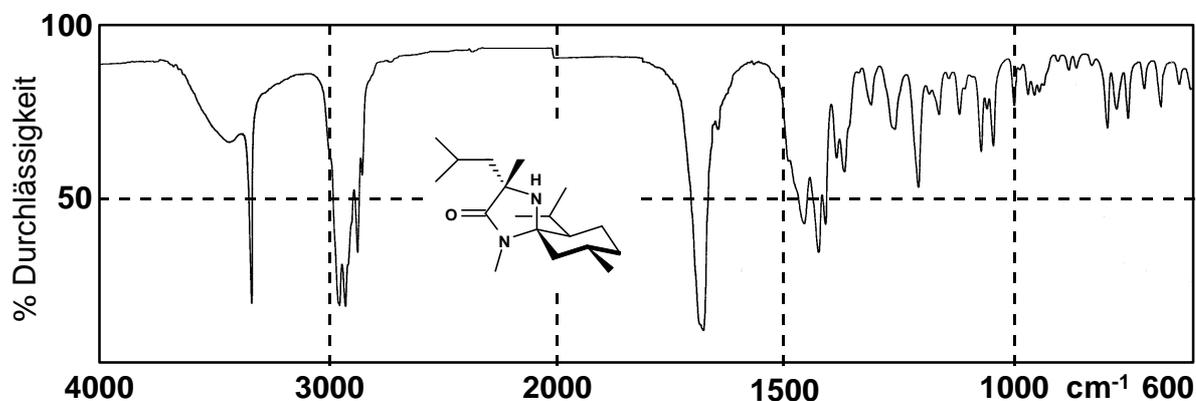


Abb. V-130: IR-Spektrum von (*ent*-32b)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 2.74$ (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.92 (mc, $^3J(\text{H,H}) = 6.6 \text{ Hz} = 6.3 \text{ Hz}$, 1 H; CH -18), 1.84 (mc, $^2J(\text{H,H}) = 14.1 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 4.7 \text{ Hz}$, 1 H; CH_e -10), 1.79 - 1.76 (2 m, 2 H; CH_e -8, CH -9), 1.73 - 1.62 (2 m, 2 H; CH -12, CH_e -7), 1.67 (dt, $^2J(\text{H,H}) = 12.6 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H; CH_A -17), 1.40 - 1.27 (4 m, 4 H; CH_B -17, CH_a -10, CH_a -7, CH -6); darin 1.31 (s, 3 H; CH_3 -16), 0.99, 0.97 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.4 \text{ Hz}$, 6 H; CH_3 -18/19), 0.93, 0.92 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz} = 6.1 \text{ Hz}$, 6 H; CH_3 -13/14), 0.94 - 0.89 (m, 1H; CH_a -8), 0.91 (d, $^3J(\text{H,H}) = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H; CH_3 -11).

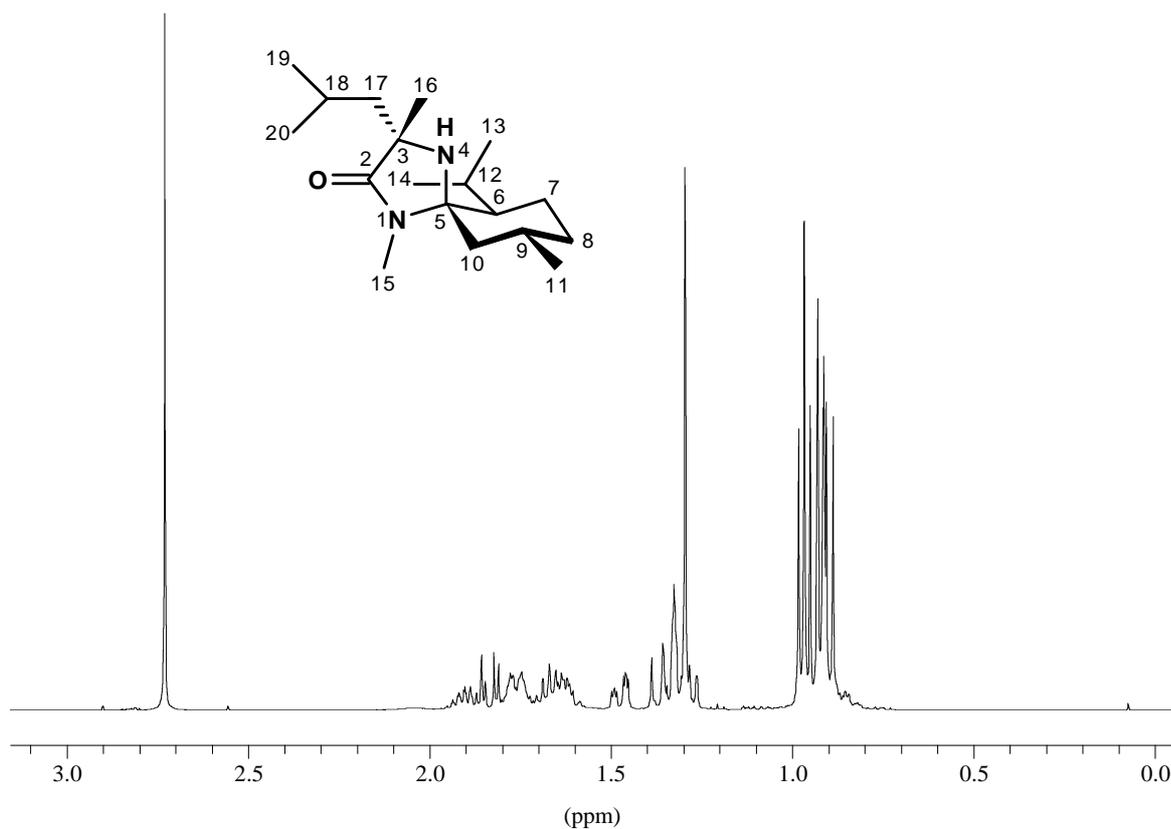


Abb. V-131: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-32b)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): $d = 177.41$ (s, C-2); 80.14 (s, C-5); 61.49 (s, C-3); 47.95 (t, C-10); 47.22 (d, C-6); 46.61 (t, C-17); 34.73 (t, C-8), 29.48 (d, C-9); 26.38 (q, C-16); 25.50 (q, C-15); 25.04 (q, C-19/20); 24.56 (d, C-12); 24.37 (q, C-11); 24.21 (d, C-18); 23.56 (q, C-19/20); 22.79 (t, C-7), 22.31, 19.24 (2 q, C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%): 295 (6) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 294 (26) [M^+], 279 (35) [$M^+ - \text{CH}_3$], 251 (15) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 237 (48) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 223 (22) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 210 (17) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 209 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 182 (12) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 125 (13) [$\text{CH}_2\text{-}\# - \text{R}_2$], 82 (13) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (12) [C_4H_7^+], 42 (14) [C_3H_6^+], 41 (13) [C_3H_5^+].

EA:	$C_{18}H_{34}N_2O$	$M_m = 294.48 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	73.4	%	H	11.6	%	N	9.5	%
gefunden:	C	73.2	%	H	11.4	%	N	9.4	%

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-3-*n*-propyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (ent-32e)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$C_{17}H_{32}N_2O$, $M_m = 280.45 \text{ g/mol}$

Schmp.: 108.3 °C

Ausbeute: 95 %

$R_f = 0.54$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), schwach UV, schwach Ninhydrin.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420$ br, 3350, 3325 (NH), 2940, 2910 (CH_2 , aliph.), 2855 (CH , aliph.), 1680 (C=O, Lactam), 1400, 1360 ($CH(CH_3)_2$), 1455, 1420, 1200 cm^{-1} .

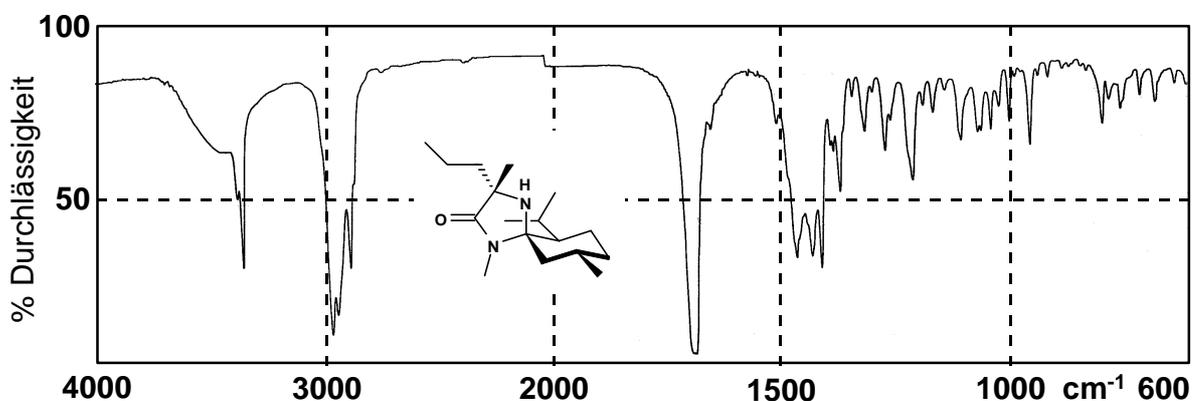


Abb. V-132: IR-Spektrum von (*ent*-32e)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $d = 1.78$ - 1.74 (m, 1 H; CH_e -8), 1.72 - 1.65 (m, 1 H; CH_e -10), 1.69 (m_c , 1 H; CH-9), 1.68 (m_c , 1 H; CH-12), 1.63 - 1.57 (m, 1 H; CH_e -7), 1.50 - 1.32 (m, 7 H; CH_B -17, CH_B -18, CH_a -10, CH_A -18, CH_A -17, CH_a -7), 1.32 (m_c , 1 H; CH-6), 1.28 (s, 3 H; CH_3 -16), 0.93 (d, 3J (H,H) = 6.3 Hz, 1 H; CH_3 -13/14), 0.92 (t, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH_3 -19), 0.91 (m, 1 H; CH_a -8), 0.90 (2 d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH_3 -13/14, 3J (H,H) = 7.0 Hz, 3 H; CH_3 -11).

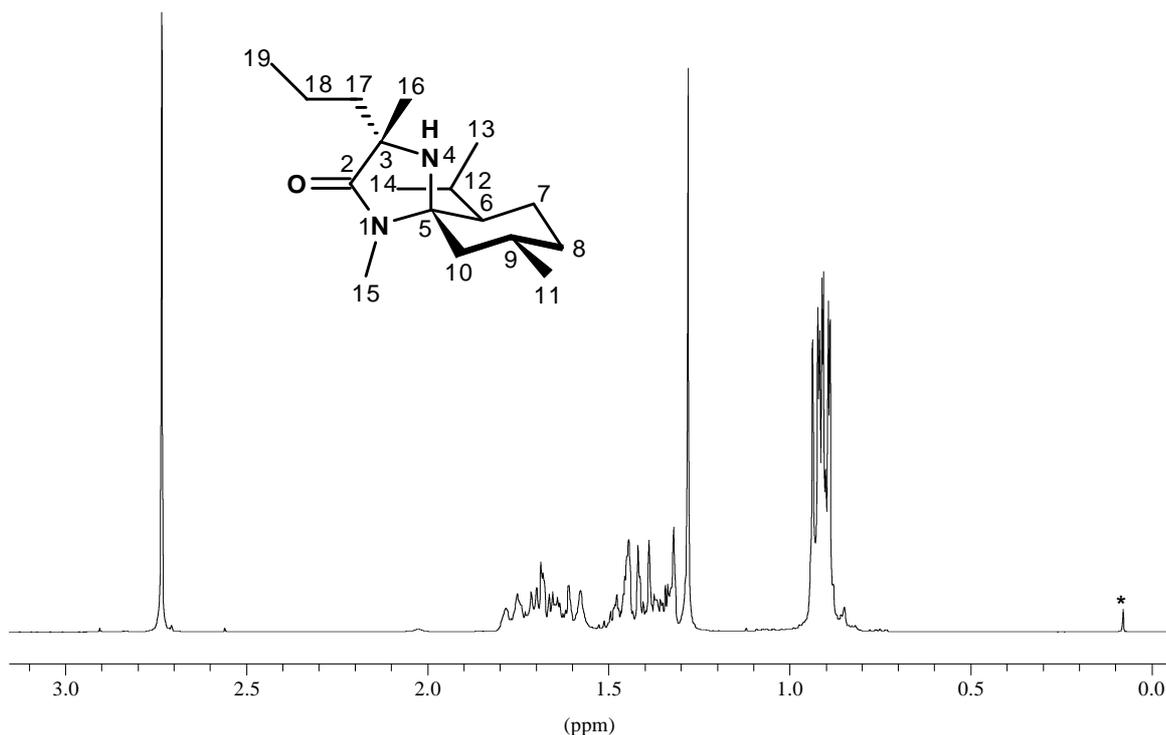


Abb. V-133: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-32e)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , 32 °C): δ = 176.74 (s, C-2), 79.72 (s, C-5), 60.88 (s, C-3), 46.88 (d, C-6), 46.58 (t, C-17), 41.95 (t, C-10), 34.47 (t, C-8), 29.30 (d, C-9), 26.00 (q, C-16), 25.08 (q, C-15), 24.40 (d, C-12), 24.06 (q, C-11), 22.38 (t, C-7), 22.11, 18.76 (2 q, C-13/14), 16.59 (t, C-18), 14.35 (q, C-19).

MS (70 eV): m/z (%): 281 (6) [$M^+ / ^{13}\text{C}$], 280 (25) [M^+], 265 (32) [$M^+ - \text{CH}_3$], 237 (16) [$M^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 223 (42) [$M^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 209 (21) [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 196 (15) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 195 (100) [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 168 (12) [$\text{CH}_2\text{-}\#$], 125 (12) [$\text{CH}_2\text{-}\# - \text{R}_2$], 82 (13) [$\text{C}_6\text{H}_{10}^+$], 55 (10) [C_4H_7^+], 42 (12) [C_3H_6^+], 41 (12) [C_3H_5^+].

EA:	$\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$	$M_m = 280.45 \text{ g/mol}$							
berechnet:	C	72.8	%	H	11.5	%	N	10.0	%
gefunden:	C	72.6	%	H	11.2	%	N	9.8	%

(3*S*,5*R*,6*R*,9*S*)-3-Phenyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*ent*-32j)

Nach AAV 8 gearbeitet, spektroskopische Daten s. in der weiteren Arbeit.^[40]

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$, $M_m = 314.47 \text{ g/mol}$,

Ausbeute: 95 %

(3*S*,5*S*,6*R*,9*S*,16*S*)-3-sec-Butyl(16)-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (33)

Nach AAV 8 gearbeitet.

$C_{18}H_{34}N_2O$, $M_m = 294.48$ g/mol

Schmp.: 97.9 °C

Ausbeute: 92 %

$R_f = 0.39$ (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc, 2/1), UV.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = \pm 0$ ($c = 1.0$ in $CHCl_3$)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3520$ br, 3350 (NH), 2970, 2950, 2940, 2920 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH, aliph.), 1680 (C=O, Lactam), 1415, 1405 ($CH(CH_3)_2$), 1455 cm^{-1} .

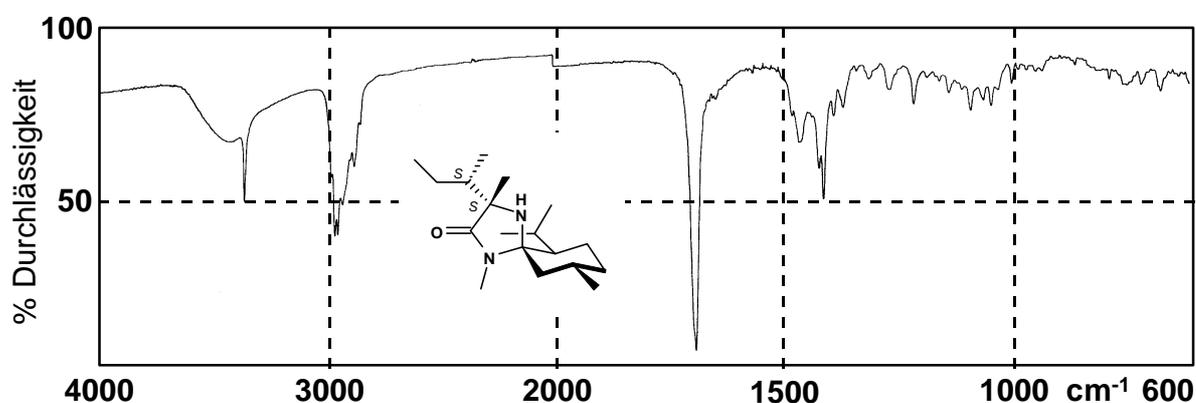


Abb. V-134: IR-Spektrum von (33)

MS (70 eV): m/z (%): 295 (8) [$M^+ /^{13}C$], 294 (34) [M^+], 279 (45) [$M^+ - CH_3$], 251 (17) [$M^+ - C_3H_6$], 238 (17) [$M^+ - C_4H_8$], 237 (100) [$M^+ - C_4H_9$], 223 (34) [$M^+ - CH_3 - C_4H_8$], 210 (15) [$M^+ - C_6H_{12}$], 182 (10) [$CH_2\text{-}\#$], 82 (12) [$C_6H_{10}^+$], 55 (13) [$C_4H_7^+$], 42 (14) [$C_3H_6^+$].

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 176.65$ (s, C-2), 79.47 (s, C-5), 63.88 (s, C-3), 47.34 (d, C-6), 46.37 (t, C-10), 43.36 (d, C-17), 34.67 (t, C-8), 29.60 (d, C-9), 25.11 (q, C-15), 24.61 (q, C-16), 24.34 (t, C-18), 24.26 (d, C-12), 24.24 (q, C-11), 22.66 (t, C-7), 22.32, 19.54 (2 q, C-13/14), 12.90 (q, C-20), 12.51 (q, C-19).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 32 °C): $\delta = 2.73$ (s, 3 H; NCH_3 -15), 1.80 - 1.70 (m, 1 H; 1.78 - 1.63 (m, 1 H; CH -9), 1.75 (m_c, 1 H; CH -12), 1.73 - 1.60 (m, 1 H; CH_e -7), 1.59 - 1.48 (m, CH_e -10, CH -17, CH_2 -18), 1.40 - 1.30 (m, CH_a -7, CH_a -10), 1.32 (m_c, 1 H; CH -6), 1.28 (s, 3 H; CH_3 -16), 1.07 - 1.00 (m, 1 H; CH_a -8), 1.03 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH_3 -20), 0.93, 0.91 (2 d, 3J (H,H) = 6.4 Hz = 6.7 Hz, 6 H; CH_3 -13+14), 0.90 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, 3 H; CH_3 -11; d, 3J (H,H) = 7.3 Hz, 3 H; CH_3 -19).

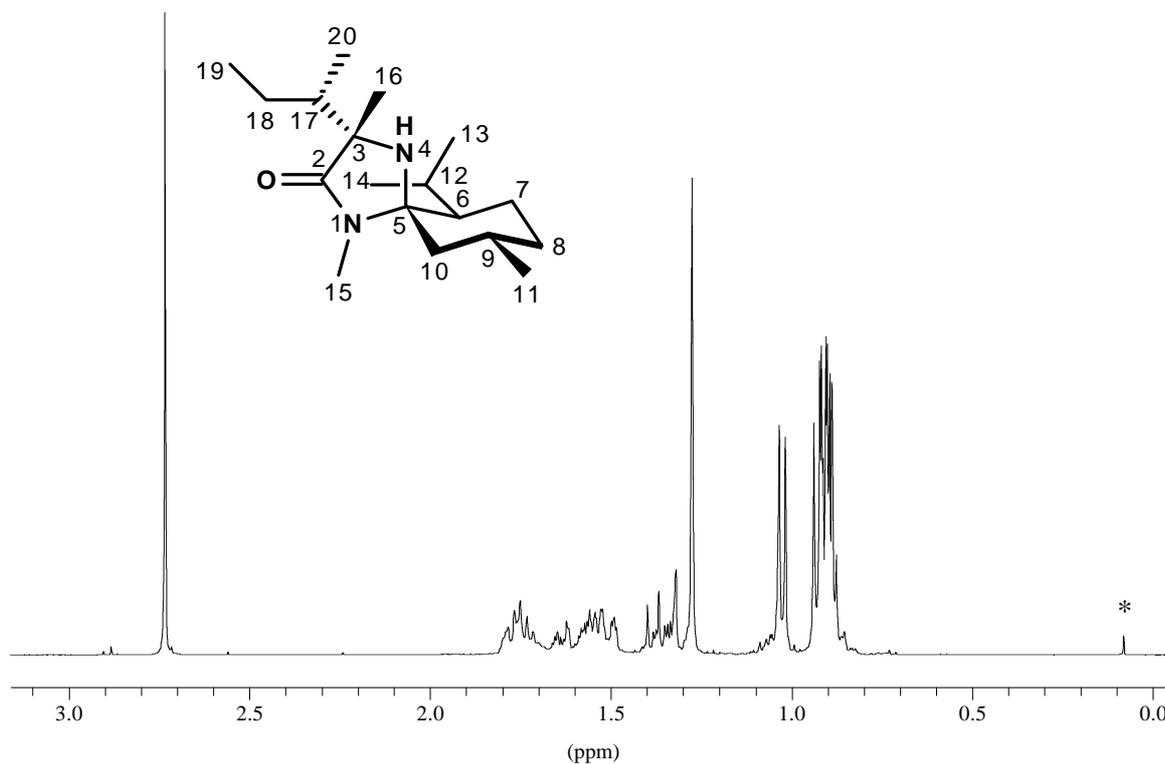


Abb. V-135: ^1H -NMR-Spektrum von (33)

EA:	$\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$			$M_m = 294.48 \text{ g/mol}$					
berechnet:	C	73.4	%	H	11.6	%	N	9.5	%
gefunden:	C	73.8	%	H	11.4	%	N	9.0	%

3.8 Verbindungen aus Kapitel III.5

2-Methyl-D-leucin : (*R*)-2-Amino-2,4-dimethyl-valeriansäure (9b)

Nach AAV 9a gearbeitet.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $M_m = 145.20 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 69 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -32.0$ ($c = 3.0$ in tridest. H_2O)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -34.2$ ($c = 3.0$ in tridest. H_2O)^[110]

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3400$ br (NH), 3130 (br NH_3^+), 3040, 2950 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH, aliph.), 2540, 2050 (sehr häufig bei AS), 1610 (COO^-), 1520 (NH_3^+) 1400 cm^{-1} .

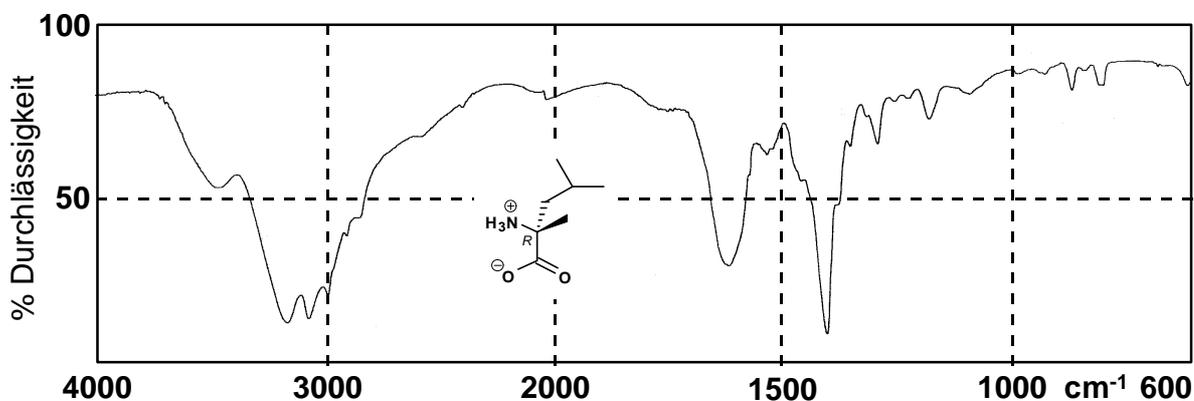


Abb. V-136: IR-Spektrum von (**9b**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 32 °C): $d = 1.86$ (dd, $^2J(\text{H,H}) = 15.9 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 9.1 \text{ Hz}$, 1 H; CH-3); 1.44 (s, 3 H, CH_A -3); 1.78-1.66 (m, 1 H, CH-4); 1.71 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 15.5 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 4.6 \text{ Hz}$, 1 H; CH_B -3); 1.48 (s, 3 H, CH_3 -7); 0.96 und 0.92 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 6.4 \text{ Hz}$, 6 H; CH_3 -5/6).

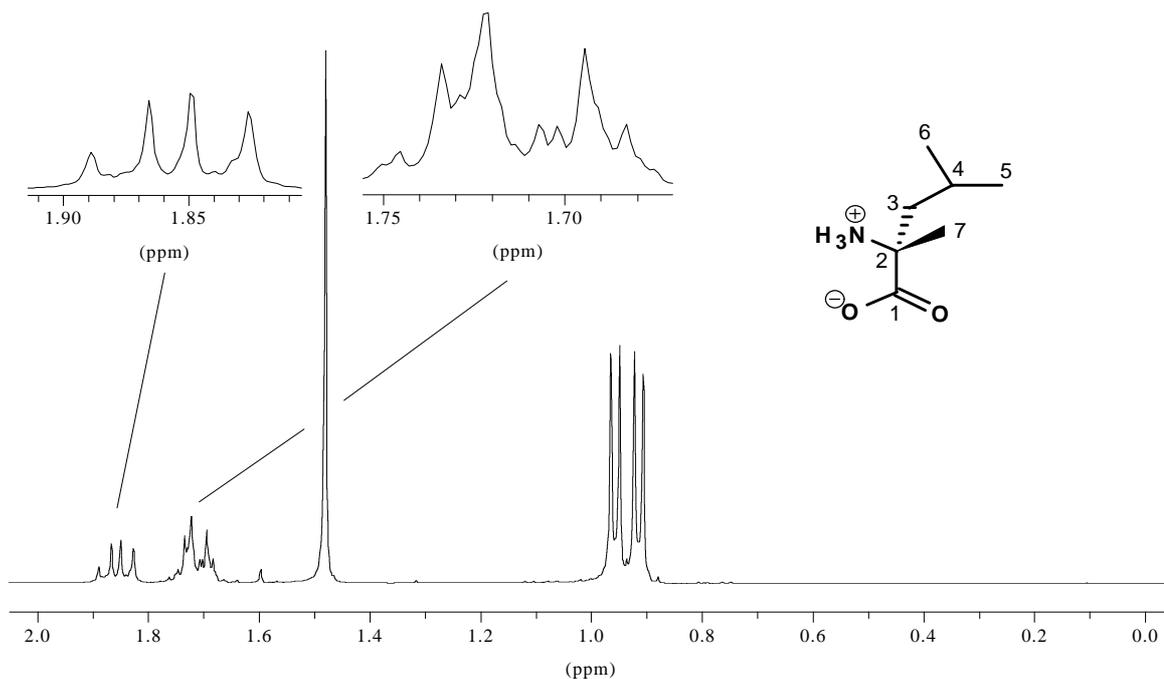


Abb. V-137: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (**9b**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O , 32 °C): δ = 175.1 (s, C-1), 62.3 (s, C-2), 48.3 (t, C-3), 28.3 (d, C-4), 25.6, 25.4, 24.2 (3 q, C-5, C-6, C-7).

2-Methyl-L-alloisoleucin : (2*R*,3*S*)-2-Amino-2,3-dimethyl-pentansäure) (**9c**)

Nach AAV 9b gearbeitet.

$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $M_m = 145.20$ g/mol

Ausbeute: 72 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -20.8$ ($c = 1.0$ in tridest. H_2O)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420$ br (NH), 3030 br (NH_3^+), 3080, (CH, olef.), 2950, 2920 (CH₂, aliph.), 2865 (CH, aliph.), 2530 (sehr häufig bei AS), 1615, 1585 (COO^-), 1505, 1495, 1455, 1450, 1390, 1360, 1305 cm^{-1} .

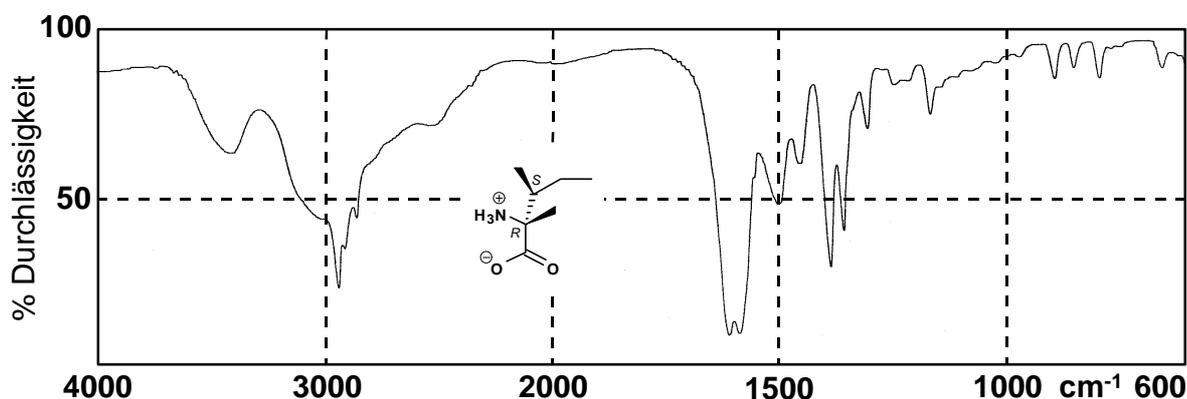


Abb. V-138: IR-Spektrum von (**9c**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O , 32 °C): δ = 179.26 (s, CH-1), 67.52 (s, C-2), 42.60 (d, C-3), 24.72 (t, C-4), 22.42 (q, C-7), 15.14 (q, C-6), 13.93 (t, C-5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 32 °C): δ = 1.81 (m, 2J (H,H) = 7.1 Hz, 3J (H,H) = 6.6 Hz = 4.1 Hz, 4J (H,H) = 2.5 Hz, 1 H; CH_A -4), 1.67 (m, 2J (H,H) = 7.1 Hz, 3J (H,H) = 6.6 Hz = 5.1 Hz, 4J (H,H) = 2.0 Hz, 1 H; CH_B -4), 1.46 (s, 3 H; CH_3 -7), 1.04 - 0.88 (m, 3J (H,H) = 5.6 Hz = 3.6 Hz = 2.6 Hz, 1 H; CH-3), 0.96 (t, 3J (H,H) = 4.6 Hz, 3 H; CH_3 -5), 0.95 (d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, 3 H; CH_3 -16).

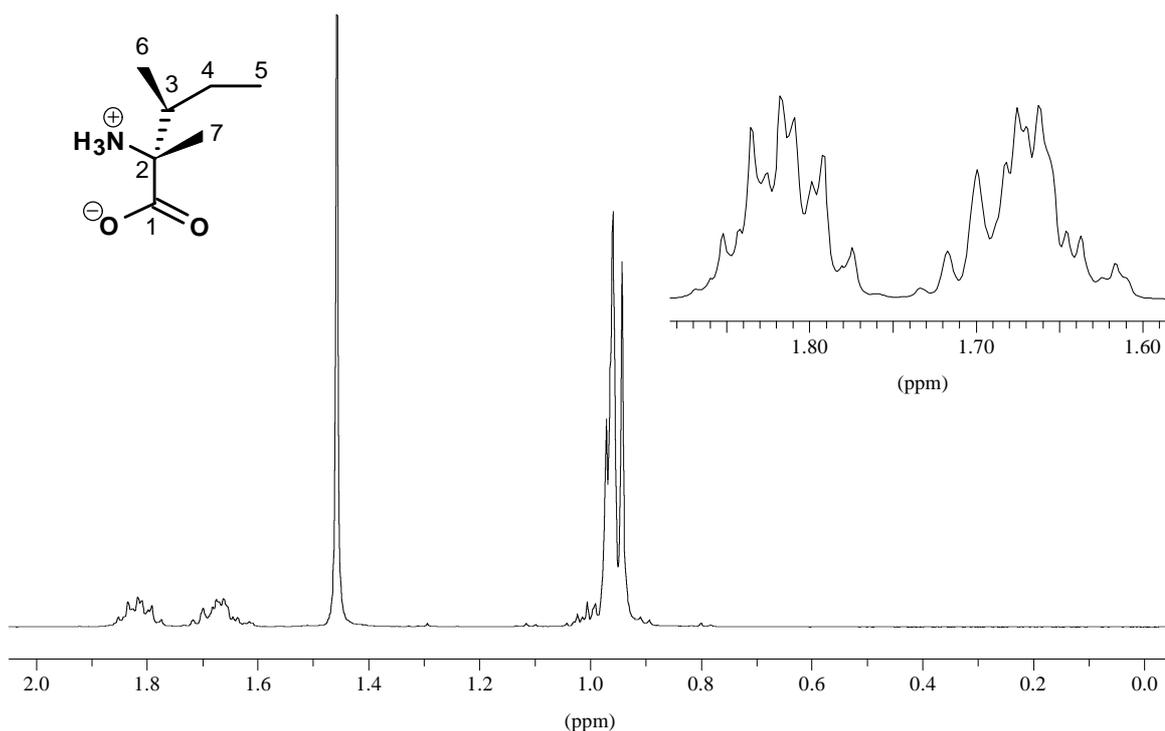


Abb. V-139: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (**9c**)

2-Methyl-D-norvalin : (*R*)-2-Amino-2-methyl-valeriansäure (**9e**)

Nach AAV 9a gearbeitet.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$, $M_m = 131.17 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 79 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -48.0$ ($c = 1.0$ in tridest. H_2O)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420 \text{ br (NH)}$, $3040 \text{ br (NH}_3^+)$, $2950, 2920 \text{ (CH}_2, \text{aliph.})$, $2870 \text{ (CH, aliph.})$, $2540, 2060$ (sehr häufig bei AS), $1605 \text{ br (COO}^-)$, $1520 \text{ (NH}_3^+)$, $1455, 1400, 1365, 1315, 1270, 1175 \text{ cm}^{-1}$.

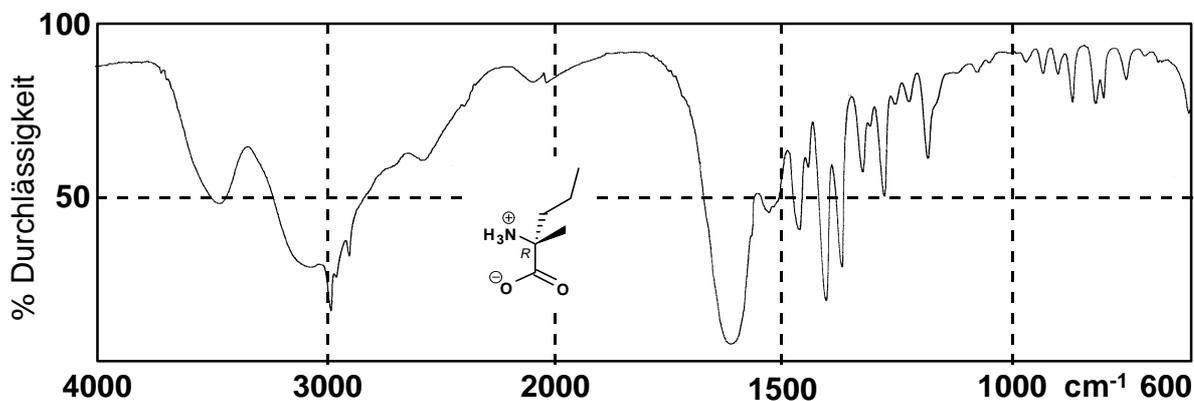


Abb. V-140: IR-Spektrum von (**9e**)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O , 32 °C): $d = 177.62$ (s, C-1); 62.64 (s, C-2); 40.50 (t, C-3); 23.52 (q, C-6); 17.80 (t, C-4); 14.45 (q, C-5).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $d = 1.83$ (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 14.3$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 12.3$ Hz = 4.9 Hz, 1 H; CH_A -3); 1.70 (ddd, $^2J(\text{H,H}) = 14.4$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 12.1$ Hz = 4.7 Hz, 1 H; CH_B -3); 1.47 (s, 3 H; CH_3 -6); 1.38 (mc, $^2J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 5.1$ Hz, 1 H; CH_A -4); 1.23 (mc, $^2J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz, $^3J(\text{H,H}) = 5.2$ Hz, 1 H; CH_B -4); 0.92 (t, $^3J(\text{H,H}) = 7.2$ Hz, 3 H; CH_3 -5).

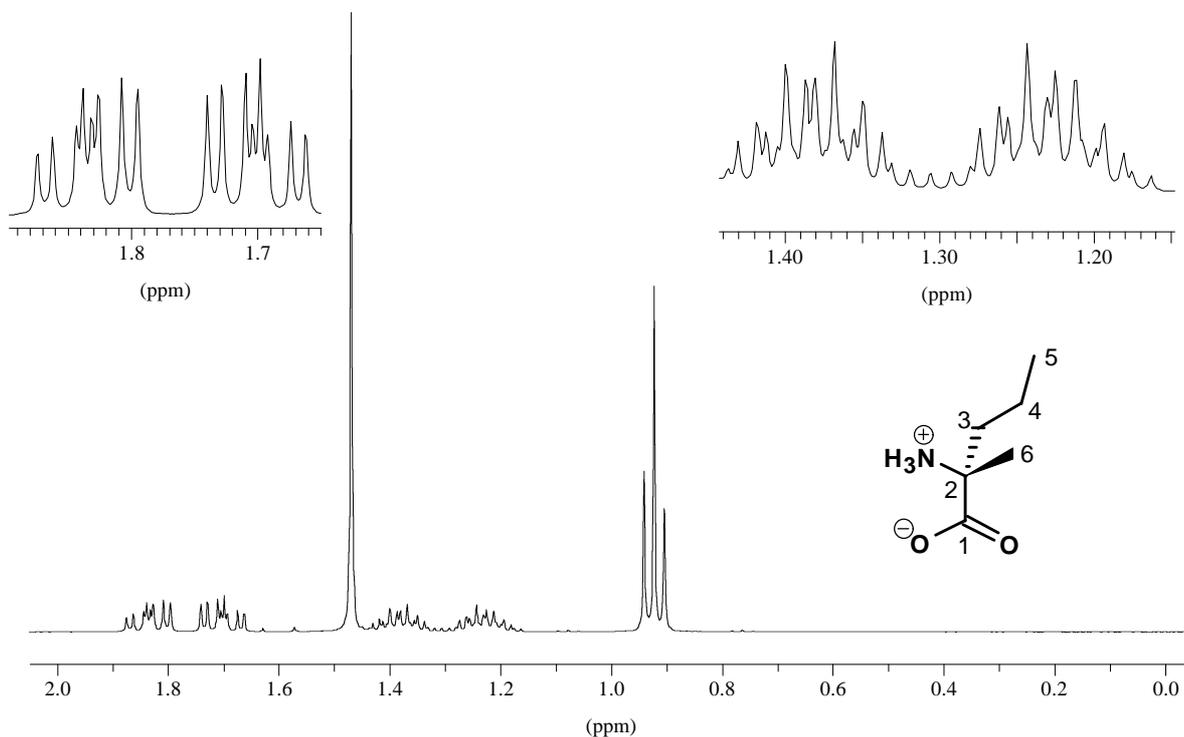


Abb. V-141: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **(9e)**

2-Methyl-D-valin : (*R*)-2-Amino-2-methyl-isovaleriansäure (**9f**)

Nach AAV 9a gearbeitet.

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$, $M_m = 131.17$ g/mol

Ausbeute: 71 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4.4$ ($c = 1.3$ in tridest. H_2O)

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +4.0$ ($c = 3.0$ in tridest. H_2O)^[110]

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +4.5$ ($c = 0.2$ in tridest. H_2O)^[111]

Lit.: $[\alpha]_D^{20} = +4.6$ ($c = 1.15$ in 0.2 N HCl)^[112]

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3430$ br (NH), 3140 br (NH_3^+), 2960, 2930 (CH_2 , aliph.), 2870 (CH, aliph.), 2530, 2060 (sehr häufig bei AS), 1600 br (COO^-), 1525 (NH_3^+) 1400, 1365 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1460, 1315, 1110 cm^{-1} .

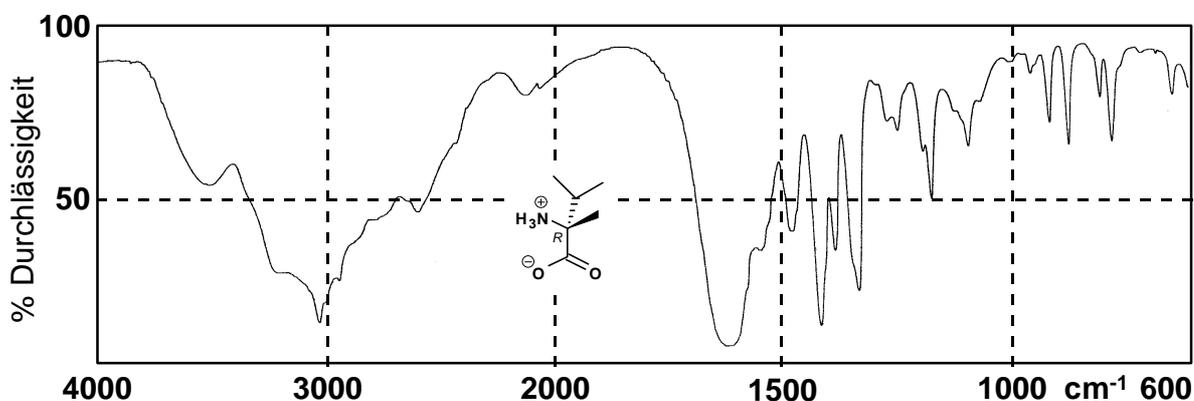


Abb. V-142: IR-Spektrum von (9f)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 32 °C): $d = 2.12$ (m, $^3J(\text{H,H}) = 7.0$ Hz, 1 H; CH-3); 1.43 (s, 3 H; CH_3 -6); 0.98 und 0.95 (2 d, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, 6 H; CH_3 -4+5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O , 32 °C): $d = 177.9$ (s, C-1), 64.7 (s, C-2), 36.9 (d, C-3), 28.3 (q, C-6), 22.6, 18.3 (2 q, C-4, C-5).

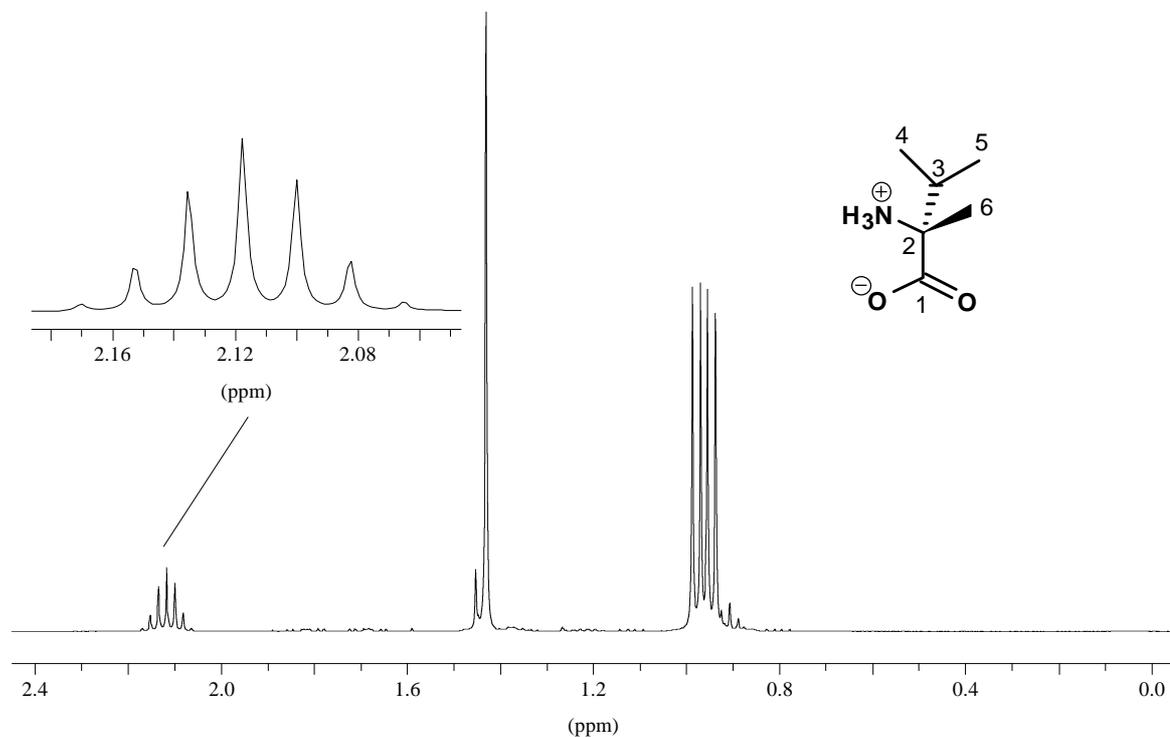


Abb. V-143: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (9f)

(R)-2-Methyl-2-phenylglycin (9j)

Nach AAV 9a gearbeitet.

$C_9H_{11}N_2O_2$, $M_m = 165.19$ g/mol

Ausbeute: 75 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 82.3$ ($c = 1.0$ in 1 N HCl)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3400$ br (NH), 3050 (CH, arom.), 2990, 2910 (CH₂, aliph.), 2720 (CH, aliph.), 2560, 2100 (sehr häufig bei AS), 1640, 1595 (COO⁻), 1530 (NH₃⁺), 735, 695 (monosub. Aromat), 1495, 1445, 1385, 1355, 1260, 1230, 1075, 875, 640 cm^{-1} .

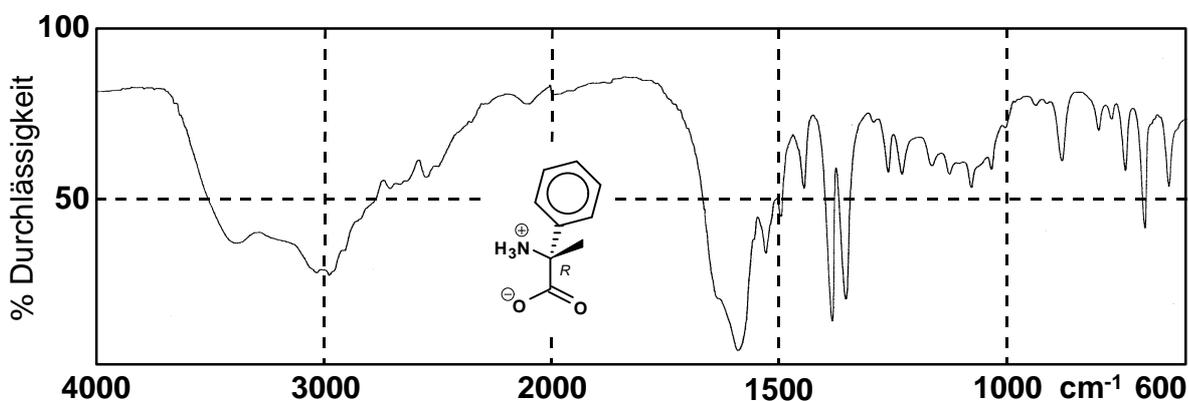


Abb. V-144: IR-Spektrum von (9j)

¹H-NMR, ¹³C-NMR: analog dem Spektrum der enantiomeren Verbindung (*ent*-9j)

2-Methyl-L-leucin : (S)-2-Amino-2,4-dimethyl-valeriansäure (*ent*-9b)

Nach AAV 9a gearbeitet.

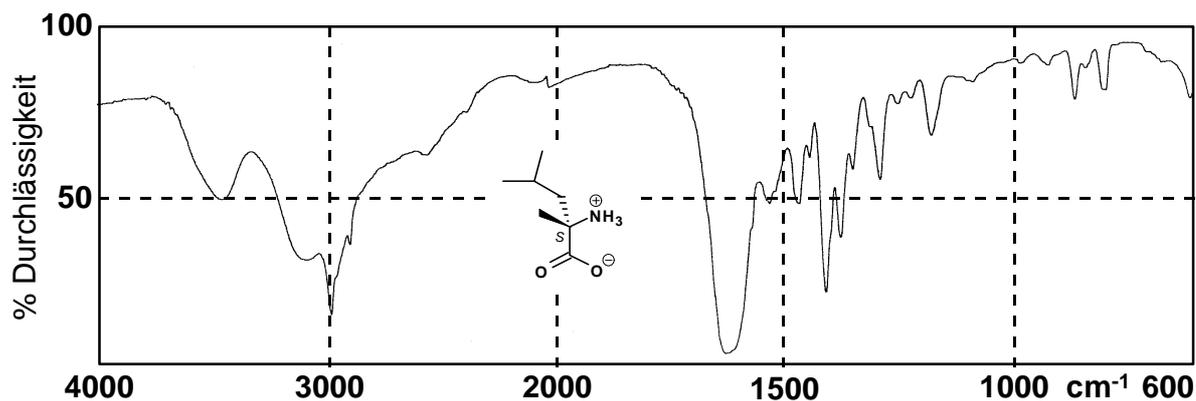
$C_7H_{15}NO_2$, $M_m = 145.20$ g/mol

Ausbeute: 88 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = + 32.4$ ($c = 3.0$ in tridest. H₂O)

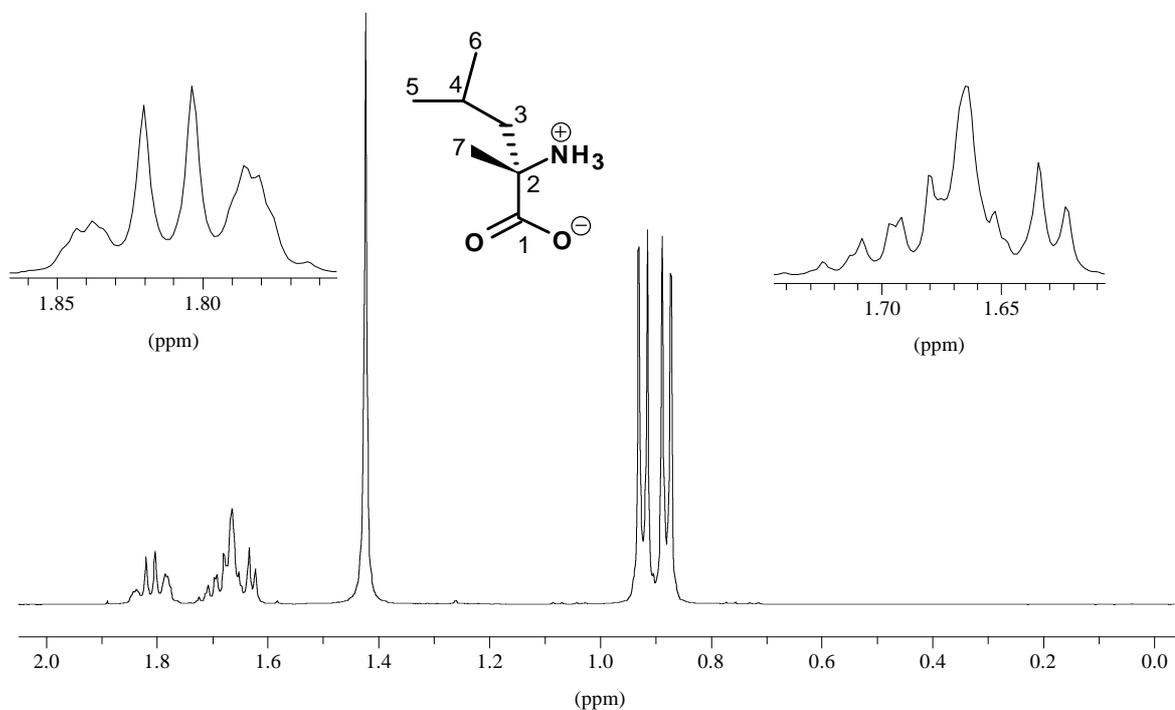
Lit.: $[\alpha]_D^{20} = + 34.2$ ($c = 3.0$ in tridest. H₂O)^[110]

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420$ br (NH), 3060 br (NH₃⁺), 2945 (CH₂, aliph.), 2865 (CH, aliph.), 2540, 2060 (sehr häufig bei AS), 1610 br (COO⁻), 1520 (NH₃⁺) 1455, 1395, 1365, 1280, 1170 cm^{-1} .

Abb. V-145: IR-Spektrum von (*ent-9b*)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ = 1.81 (dd, $^2J(\text{H,H}) = 9.0 \text{ Hz}$, $^3J(\text{H,H}) = 7.1 \text{ Hz} = 3.4 \text{ Hz} = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H; $\text{CH}_A\text{-3}$); 1.71-1.64 (m, 1 H; CH-4); 1.68-1.62 (m, 1 H; $\text{CH}_B\text{-3}$); 1.42 (s, $\text{CH}_3\text{-7}$); 0.92 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.4 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-5/6}$); 0.88 (d, $^3J(\text{H,H}) = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H; $\text{CH}_3\text{-5/6}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O): δ = 178.41 (s, C-1); 61.90 (s, C-2); 47.20 (t, C-3); 25.21 (d, C-4); 24.79 (q, C-7); 24.70, 23.21 (2 q, C-5, C-6).

Abb. V-146: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent-9b*)

2-Methyl-L-norvalin : (S)-2-Amino-2-methyl-valeriansäure (*ent-9e*)

Nach AAV 9a gearbeitet.

$C_6H_{13}NO_2$, $M_m = 131.17$ g/mol

Ausbeute: 75 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +48.2$ ($c = 1.0$ in tridest. H_2O)

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3420$ br (NH), 3040 br (NH_3^+), 2950, 2920 (CH_2 , aliph.), 2860 (CH, aliph.), 2530, 2060 (sehr häufig bei AS), 1600 br (COO^-), 1520 (NH_3^+) 1450, 1430, 1395, 1360, 1315, 1270, 1170 cm^{-1} .

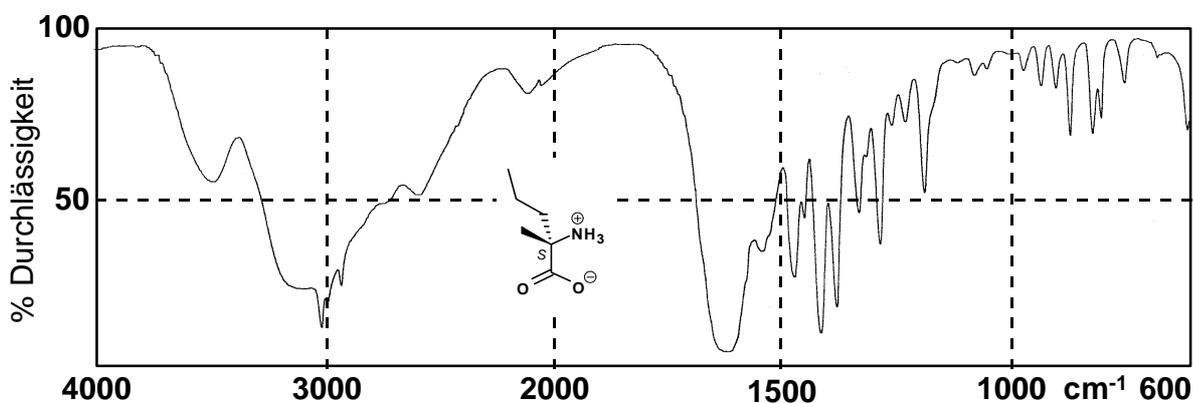


Abb. V-1: IR-Spektrum von (*ent-9e*)

^{13}C -NMR (100.6 MHz, D_2O): $\delta = 177.61$ (s, C-1); 62.56 (s, C-2); 40.63 (t, C-3); 23.63 (q, C-6); 17.84 (t, C-4); 14.49 (q, C-5).

1H -NMR (400 MHz, D_2O , 32 °C): $d = 1.83$ (ddd, 2J (H,H) = 14.2 Hz, 3J (H,H) = 12.4 Hz = 4.8 Hz, 1 H; CH_A -3); 1.69 (ddd, 2J (H,H) = 14.4 Hz, 3J (H,H) = 12.1 Hz = 4.7 Hz, 1 H; CH_B -3); 1.46 (s, 3 H; CH_3 -6); 1.38 (dddd, 2J (H,H) = 12.5 Hz, 3J (H,H) = 7.4 Hz = 5.1 Hz = 2.2 Hz, 1 H; CH_A -4); 1.23 (dddd, 2J (H,H) = 12.5 Hz, 3J (H,H) = 7.3 Hz = 5.0 Hz = 2.2 Hz, 1 H; CH_B -4); 0.92 (t, 3J (H,H) = 7.3 Hz, 3 H; CH_3 -5).

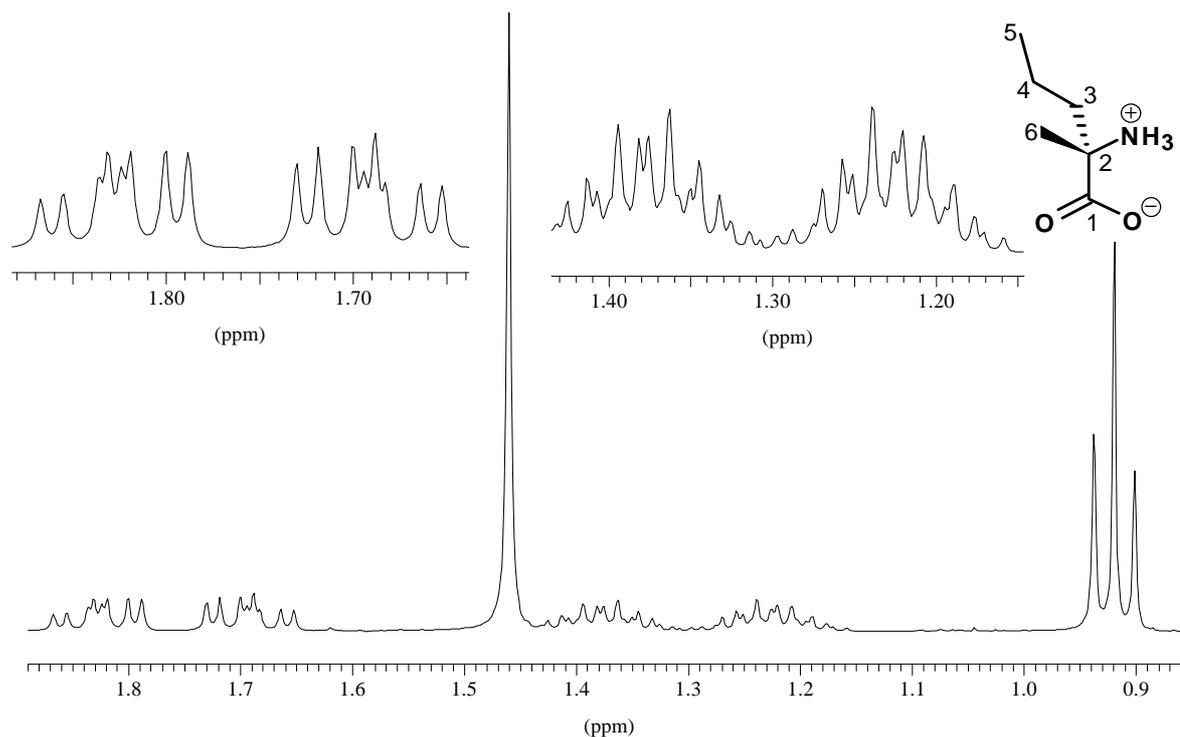


Abb. V-148: ¹H-NMR-Spektrum von (*ent*-9e)

(S)-2-Methyl-2-phenylglycin (*ent*-9j)

Nach AAV 9a gearbeitet.

C₉H₁₁N₂O₂, M_m = 165.19 g/mol

Ausbeute: 85 %

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -82.8$ ($c = 1.0$ in 1 N aq. HCl)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -86$ ($c = 1.0$ in 1 N aq. HCl)^[110]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.0$ ($c = 0.2$ in 1 N aq. HCl)^[111]

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3400$ br (NH), 3050 (CH, arom.), 2990, 2910 (CH₂, aliph.), 2720 (CH, aliph.), 2560, 2100 (sehr häufig bei AS), 1640, 1595 (COO⁻), 1530 (NH₃⁺), 735, 695 (monosub. Aromat), 1495, 1445, 1385, 1355, 1260, 1230, 1075, 875, 640 cm⁻¹.

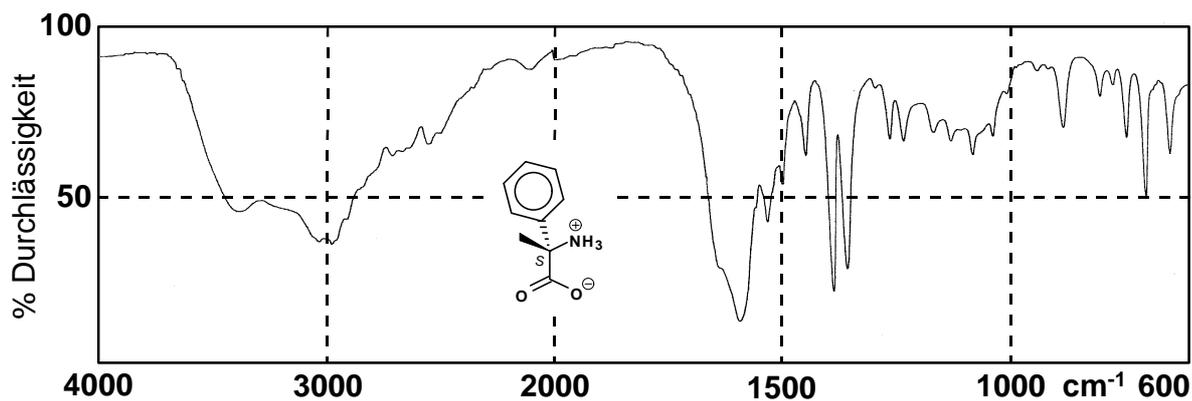


Abb. V-149: IR-Spektrum von (*ent*-9j)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 32 °C): δ = 7.51 (m, 5 H, Ph), 1.93 (s, 3 H; CH_3 9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, D_2O , 32 °C): δ = 178.32 (s, C-1), 139.93 (s, C-3), 131.41 (3 d, CH-4+CH-6+CH-8), 128.12 (2 d, CH-5+CH-7), 65.33 (s, C-2), 23.57 (q, C-9).

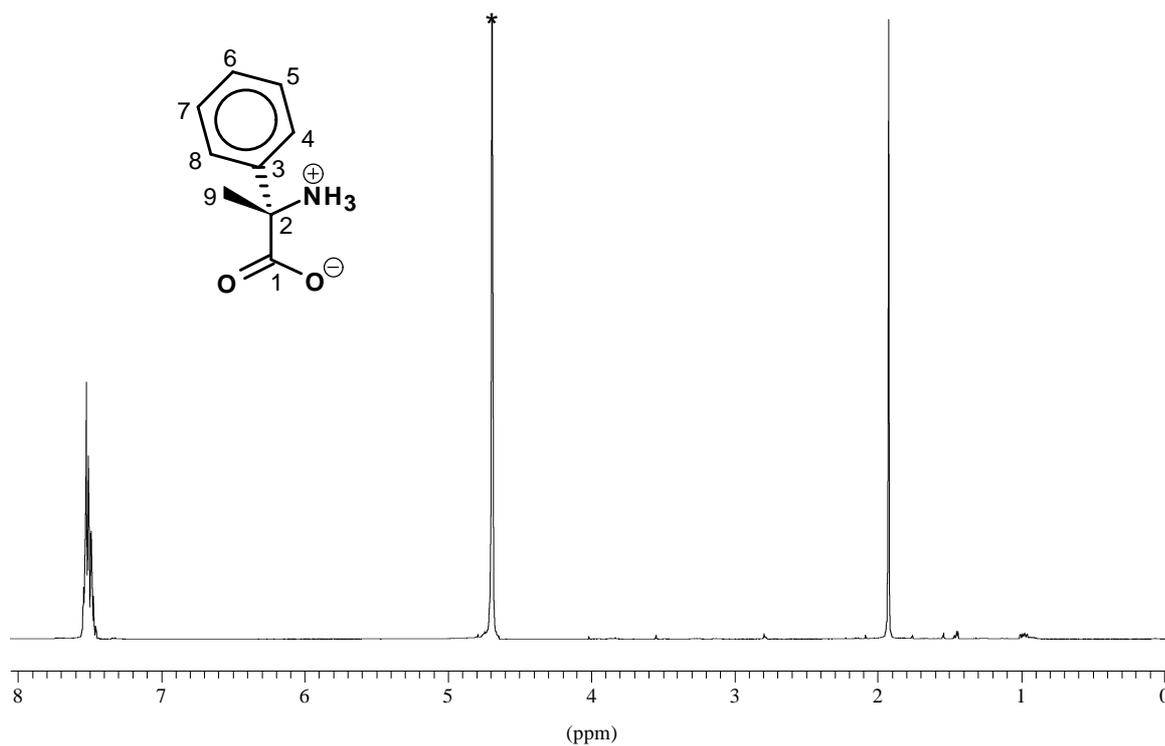


Abb. V-20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (*ent*-9j)

2-Methyl-L-isooleucin : (2*S*,3*S*)-2-Amino-2,3-dimethyl-*n*-valeriansäure (10c)

Nach AAV 9a gearbeitet.

$C_7H_{15}NO_2$, $M_m = 145.20$ g/mol

Ausbeute: 74 %

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -1.8$ ($c = 1.0$ in 2.4 N HCl)

1H -NMR (400 MHz, D_2O , 32 °C): $\delta = 1.83$ (m, $^3J(H,H) = 10.8$ Hz = 6.9 Hz, 1 H; CH-3); 1.44 (s, 3 H, CH_3 -7); 1.48-1.36 (m, $^3J(H,H) = 10.0$ Hz = 7.5 Hz = 2.5 Hz, 1 H; CH_A -4); 1.10 (m, $^3J(H,H) = 11.1$ Hz = 6.9 Hz = 4.2 Hz, CH_B -4); 0.97 (d, $^3J(H,H) = 7.0$ Hz, 3 H; CH_3 -6); 0.92 (t, $^3J(H,H) = 7.3$ Hz, 3 H; CH_3 -5).

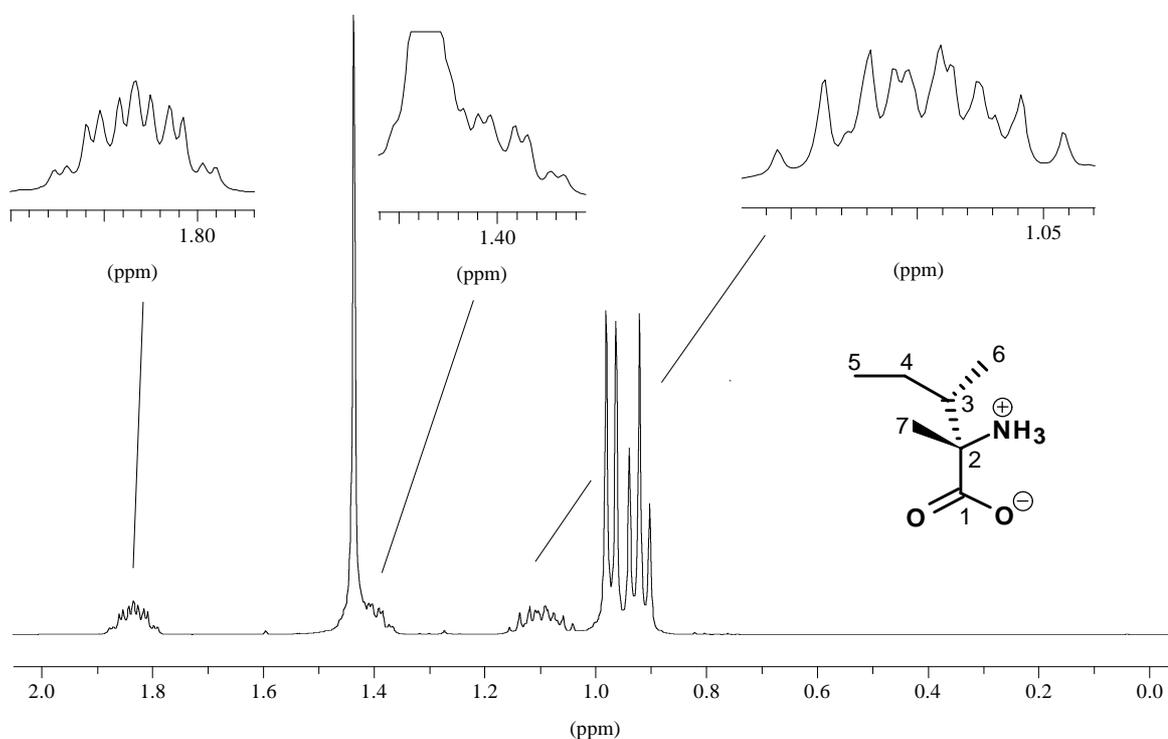


Abb. V-152: 1H -NMR-Spektrum von (10c)

10c*DCI

^{13}C -NMR (100.6 MHz, D_2O+DCI , 32 °C): $\delta = 174.19$ (s, C-1), 64.10 (s, C-2), 40.55 (d, C-4), 23.89 (t, C-5), 19.73 (q, C-3), 11.94, 11.73 (2 q, C-6/7).

IR (KBr-Preßling): $\tilde{\nu} = 3425$ br (NH), 3060 br (NH_3^+), 2960, 2930 (CH_2 , aliph.), 2875 (CH, aliph.), 2540, 2060 (sehr häufig bei AS), 1620 br (COO^-), 1520 (NH_3^+) 1455, 1395, 1365 cm^{-1} .

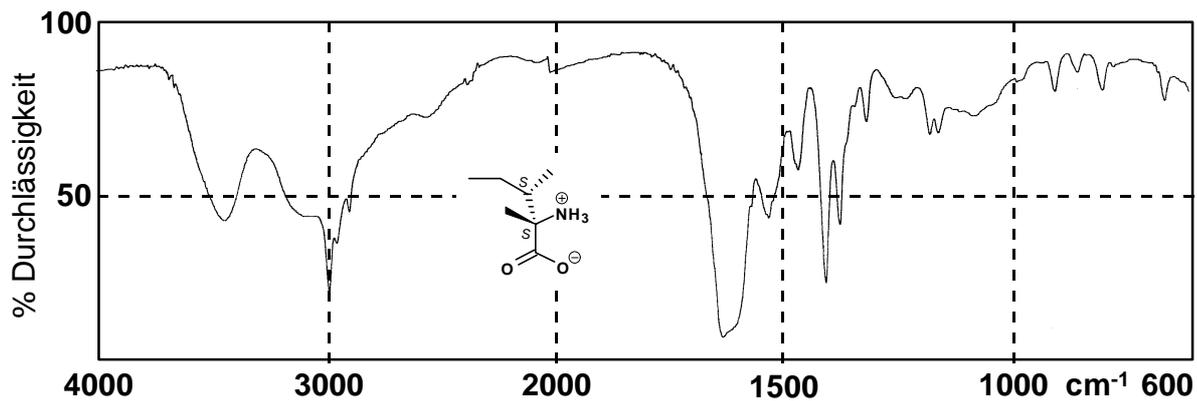


Abb. V-151: IR-Spektrum von (10c)

Gemisch aus den beiden diastereomerenreinen Aminosäuren:

2-Methyl-L-isoleucin : (2*S*,3*S*)-2-Amino-2,3-dimethyl-*n*-valeriansäure (10c)

und

2-Methyl-L-alloisoleucin : (2*R*,3*S*)-2-Amino-2,3-dimethyl-pentan-säure (9c)

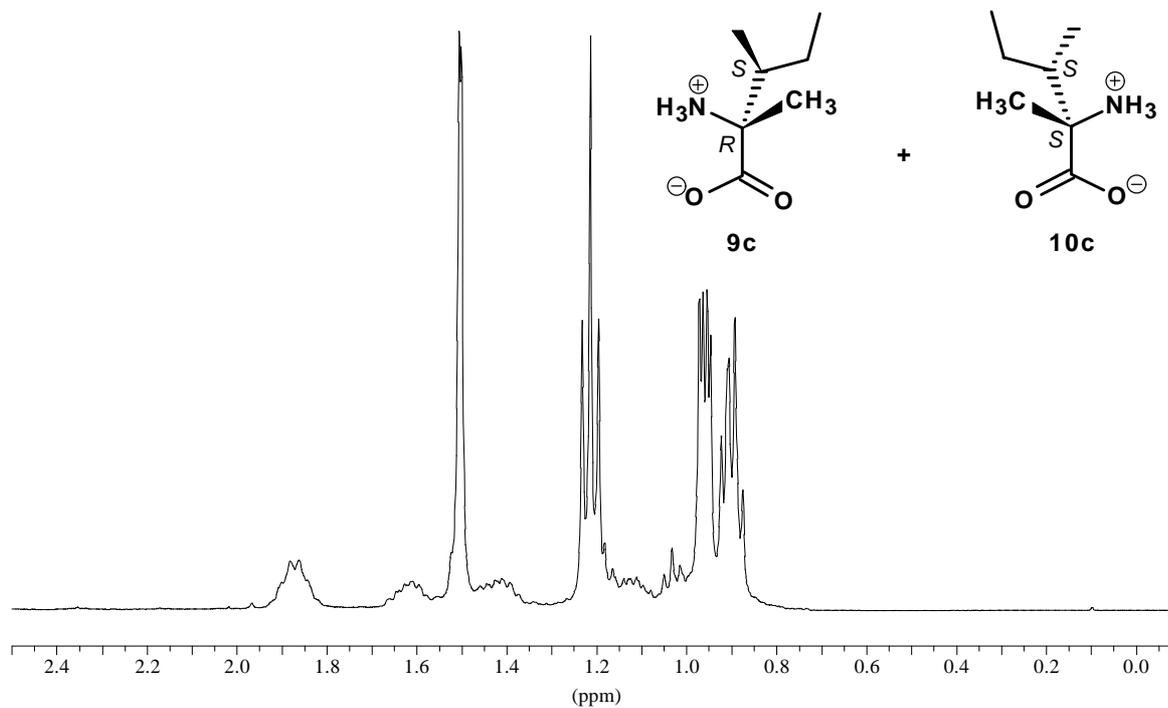


Abb. V-153: ^1H -NMR-Spektrum vom Gemisch (9c / 10c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 32 °C): Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde von dem abgebildeten Gemisch der beiden Aminosäuren nicht explizit ausgewertet.)

Gemisch aus den beiden diastereomerenreinen Aminosäuren:

2-Methyl-D-isooleucin : (2*R*,3*R*)-2-Amino-2,3-dimethyl-*n*-valeriansäure (**ent-10c**)

und

2-Methyl-D-alloisoleucin : (2*S*,3*R*)-2-Amino-2,3-dimethyl-pentan-säure) (**ent-9c**)

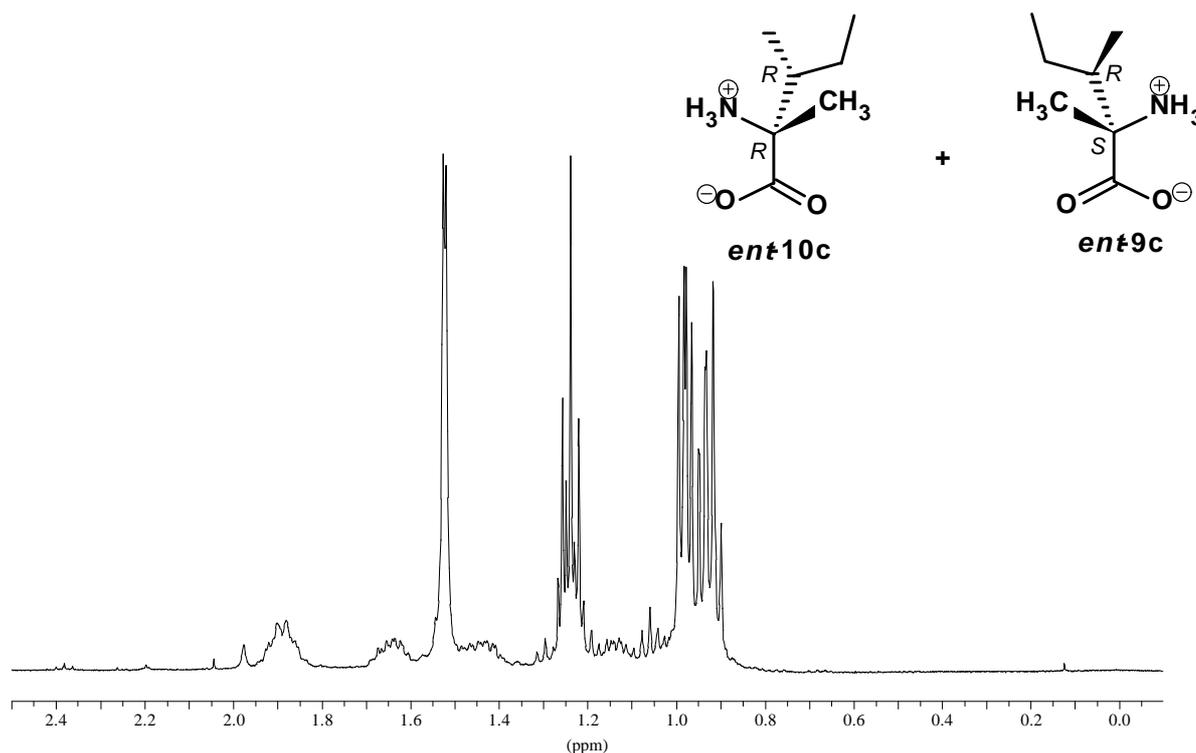


Abb. V-154: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom Gemisch (**ent-9c** / **ent-10c**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 32 °C): Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde von dem abgebildeten Gemisch der beiden Aminosäuren nicht explizit ausgewertet.)

VI. Literaturverzeichnis

- [1] Allgemeine Übersichten in:
a) G. Michal (Hrsg.), *Biochemical Pathways*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1999**. – b) L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**. – c) D. Voet und J. G. Voet, *Biochemie*, VCH, Weinheim, **1994**. – d) G. Habermehl und P. Hammann, *Naturstoffchemie*, 1. Aufl., Springer Verlag, Berlin, **1992**. – e) H. G. Schlegel, *Allgemeine Mikrobiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1985**. – f) B. Hoppe und J. Martens, *Chem. unserer Zeit* **1983**, *17*, 41-58.
- [2] a) J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, 1. Aufl. d. Übersetzung, VCH, Weinheim, **1995**. – b) J. Koolman, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**. – c) P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Biochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1994**
- [3] G. Kreil, *Science* **1994**, 266, 996. – b) K. Richter, R. Egger, G. Kreil, *Science* **1987**, 238, 200. – c) H. Kleinkauf, *Chem. unserer Zeit* **1980**, *14*, 105-114.
- [4] E. Haber, C. B. Anfinsen, *J. Biol. Chem.* **1961**, 236, 422-427.
- [5] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Verlag, Heidelberg, **1996**.
- [6] G. C. Barrett (Hrsg.), *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, London, **1985**.
- [7] J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [8] B. Werth, *Das Milliarden-Dollar-Molekül*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [9] a) B. E. Bierer, P. K. Somers, T. J. Wandless, S. J. Burakoff, S. L. Schreiber, *Science* **1990**, 250, 556-559. – b) M. W. Harding, A. Galat, D. E. Uehling, S. L. Schreiber, *Nature* **1989**, 341, 758-760.
- [10] A. S. Bommarius, *Biotransformations and Enzyme Reactors in Biotechnology* (Hrsg.: H.-J. Rehm, G. Reed, A. Pühler, P. Stadler), VCH, Weinheim, **1993**.
- [11] V. W. Cornish, D. Mendel, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 677-690.

- [12] Airportsymposium der Fachgruppe Medizinische Chemie in der GDCh, "How Rational Can Drug Design Be?", Frankfurt/M, Februar **1997**.
- [13] R. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305. – b) A. Giannis, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1326. – c) J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780-1802.
- [14] a) A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug Res.* **1997**, *29*, 1-78. – b) Fortbildungskurs der GDCh auf der HV: A. Giannis, „Peptidmimetika - Design und therapeutische Perspektiven“, Münster, **1995**.
- [15] Peptidmimetika-Übersichten:
a) R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, *113*, 1. – b) s. auch [24]. –
c) R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 327. – d) V. J. Hruby, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1994**, *42*, 164. – e) M. Kahn, *Synlett* **1993**, 821.
- [16] G. Abbenante, D. R. March, D. A. Berman, P. A. Hunt, B. Garnham, R. J. Dancer, J. L. Martin, D. P. Fairlie, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10220-10226.
- [17] a) U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika: Struktur, Biosynthese, Wirkungsmechanismus*, Kapitel 1, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1992**. – b) H. Wild, *Synthesis of Antimycotically Active Dipeptides in Antibiotics and Antiviral Compounds* (Hrsg.: K. Krohn, H. A. Kirst, H. Maag), VCH, Weinheim, **1993**.
- [18] a) W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 1368. – b) allgemeine Definition: J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society, Washington DC, **1974**.
- [19] J. W. ApSimon, R. P. Seguin, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2797-2842.
- [20] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696-702. – b) D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. unserer Zeit* **1985**, *19*, 177-190.
- [21] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 1-31.
- [22] Industrielle Anwendungen beispielsweise:
a) K. Drauz, *Chimica* **1997**, *51*, 310-314. – b) K. Drauz, A. S. Bommarius, M. Kottenhahn, M. Schwarm, K. Stingl, *Chiral USA* **1996** USA. – c) M. Kottenhahn, P. Nagler, A. S. Bommarius, K. Drauz, G. Knaup, M. Schwarm, *Pharmaceutical Intermediates: 'Speciality Chemicals'* March/April **1995**. – d) K. Drauz, A. S. Bommarius, G. Knaup, M. Kottenhahn, M. Schwarm, *Chiral Europe* **1994**. – e) K. Drauz, *Chiral USA '93* USA.

- [23] R. M. Williams, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 11.
- [24] R. O. Duthaler, Tetrahedron Report Number 349, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539.
- [25] C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517-3599.
- [26] a) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 999. – b) H.-J. Altenbach in *Organic Synthesis Highlights* (Hrsg.: J. Mulzer), VCH, Weinheim, **1991**.
- [27] z. B.: a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, K.-H. Pospischil, H. Kehne, *Synthesis* **1981**, 966-969. – b) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696-701. – c) U. Schöllkopf, U. Groth, K.-O. Westphalen, C. Deng, *Synthesis* **1981**, 969-971. – d) U. Schöllkopf, K.-O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781-786.
- [28] Übersicht: a) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880-2921. – b) D. Seebach, M. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337-1351.
- [29] R. M. Williams, *Adv. Asymm. Synth.* **1995**, 1, 45-94.
- [30] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Vol. 7 in Organic Chemistry Series, Pergamon Press, Oxford, **1989**.
- [31] a) U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, I. Hoppe, M. Segal, U. Reiter, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 136-138. – b) U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger, K. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 439-458.
- [32] a) D. Seebach, S. Blanck, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1780-1781. – b) s. auch [28b]
- [33] a) R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1036-1039. – b) R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2223-2227.
- [34] T. Abellán, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2211-2214.
- [35] M. Brinkmann, Dissertation, Universität-GH Paderborn, **1992**.
- [36] A. Vogt, Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal, **1995**.
- [37] A. Grundler, Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal, **1997**.

- [38] a) D. Stralla, laufende Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal. – b) M.Hahn, laufende Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal. – c) M. Kirschbaum, laufende Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal. – d) A. Hermann, laufende Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal. – e) S. Nordhoff, laufende Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal. – f) Th. Daub, laufende Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal.
- [39] H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, *36*, 1212-1217.
- [40] M. Matthäus, Diplomarbeit, Bergische Universität-GH Wuppertal, **1995**.
- [41] a) A. Ishihara, K. Shiraishi, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18* (3), 269-272. – b) A. Ishihara, R. Kimura, K. Moriyasu, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18* (49), 4331-4334.
- [42] A. Ishihara, K. Shiraishi, H. Sata, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636-637.
- [43] K. Tamura, Y. Takikawa, S. Tsuyumu, M. Goto, M. Watanabe, *Ann. Phytopath. Soc. Japan* **1992**, *345*, 9-13.
- [44] a) J. Hopke, Dissertation, Universität Bonn, **1997**. – b) W. Boland, J. Hopke, M. Miksch, J. Piel, *Biol. Chem. Hoppe-Seyler Special Supplement* **1995**, *376*, S50. – c) W. Boland, J. Hopke, J. Donath, J. Nüske, F. Bublitz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1715-1717.
- [45] Ich bedanke mich in dieser Stelle bei meinen Forschungspraktikanten Chen Meng-Chen und Markus Göbel für ihre besonders engagierte Mitarbeit.
- [46] DeWolfe, *Carboxylic Ortho Ester Derivatives*, Academic Press, New York, **1970**.
- [47] R. E. Gawley, J. Aubé (Hrsg.), *Principles of Asymmetric Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series (Series Editor: J. E. Baldwin), Pergamon Press, New York, **1996**.
- [48] F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 1147-1157.
- [49] a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1147-1157. – b) J. L. Broeker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006-5011. – c) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- [50] P. W. Smith, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7917-7921.

- [51] R. W. Hoffmann, M. Stahl, U. Schopfer, G. Frenking, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 559-566.
- [52] a) D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1303-1318. – b) R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 363-364.
- [53] D. Seebach, B. Lamatsch, R. Amstutz, A. K. Beck, M. Dobler, M. Egli, R. Fitzi, M. Gautschi, B. Herradón, P. C. Hidber, J. J. Irwin, R. Locher, C. Schickli, W. B. Schweizer, P. Seiler, G. Stucky, W. Petter, J. Escalante, E. Juaristi, D. Quintana, C. Miravittles und E. Molins, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913-934.
- [54] J. Jacques, A. Colbert, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley Interscience, New York, **1981**.
- [55] a) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, New York, **1992**. – Übersichten: b) Kagan, Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330. – c) Brown, *Chem. Ind. (London)* **1988**, 612-617.
- [56] P. W. Atkins (übersetzt von A. Höpfner), *Physikalische Chemie*, VCH, Weinheim, **1990**, 219-222.
- [57] E. Juaristi, J. L. Anzorena, A. Boog, D. Madrigal, D. Seebach, E. V. García-Baez, O. García-Barradas, B. Gordillo, A. Kramer, I. Steiner, S. Zürcher, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6408-6415.
- [58] A. I. Khodair, P. Bertrand, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4859-4872.
- [59] a) G. J. Rasmussen, H. Bundgaard, *Int. J. Pharm.* **1991**, *71*, 45-53. – b) G. J. Rasmussen, H. Bundgaard, *Int. J. Pharm.* **1991**, *71*, 113-122. – c) U. Klixbüll, H. Bundgaard, *Int. J. Pharm.* **1984**, *20*, 273-284.
- [60] T. L. Gilchrist (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), *Oxidation of Nitrogen and Phosphorus, Compr. Org. Syn.*, Pergamon Press, Oxford, 1991- Vol. 7, 735-756.
- [61] Bozo Plesnicar, *Oxidations with Peroxy Acids and Other Peroxides* (Hrsg.: W. S. Trahanovsky), in *Oxidation in Organic Chemistry, A Series of Monographs*, Academic Press, New York, **1978**, 211-294.
- [62] a) D. Döpp, H. Döpp, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 1990–, Vol. E 14b, 1372. – b) dito, 1386.

- [63] K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1956-1959.
- [64] S. Linke, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 1983–, Vol. E 3, 383.
- [65] G. Hanquet, X. Lusinchi, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12185-12200.
- [66] D. Christensen, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 126-131.
- [67] F. Montanari, D. Landini, F. Rolla, *Top. curr. Chem.* **1982**, *101*, 147.
- [68] G. M. Robertson (Hrsg.: A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees), *Compr. Org. Funct. Group Trans.*, Pergamon Press, Oxford, 1995- Vol. 3, 425-435.
- [69] P. Brougham, M. S. Cooper, D. A. Cummerson, H. Heaney, N. Thompson, *Synthesis* **1987**, 1015-1017.
- [70] H. Böhme, H. Adkins, E. L. Foreman, *Org. Synthetic Coll.* *3*, 619-621.
- [71] F. Fringuelli, R. Germani, F. Pizzo, F. Santinelli, G. Savelli, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1198-1202.
- [72] T. Fujii, K. Ogawa, T. Saito, K. Kobayashi, T. Itaya, T. Date, K. Okamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 53-62.
- [73] B. Zeeh, H. Metzger, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 1971–, Vol. X/1.
- [74] W. Adam, W. A. Herrmann, J. Lin, C. R. Saha-Möller, R. W. Fischer, J. D. G. Correia, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2545-2549.
- [75] A. Gansäuer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2701-2702.
- [76] W. A. Herrmann, R. M. Kratzer, R. W. Fischer, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2767-2768.
- [77] W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 169-180.
- [78] J. Espenson, *Catalysis Goes Green With MTO in R & D* **1997**, 1-2.
- [79] W. A. Herrmann, W. Wagner, U. N. Flessner, U. Volkhardt, H. Komber, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1704-1706, 1706-1708 u. 1708-1711.
- [80] A. Goti, L. Nannelli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025-6028.
- [81] Z. Zhu, J. H. Espenson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7728-7732.

- [82] H. Kropf, A. Weickmann, K.-P. Zeller, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 1981–, Vol. 4/1a.
- [83] K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386-12387-12391.
- [84] S.-I. Murahashi, T. Naota, H. Taki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 613 -614.
- [85] K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *12*, 2503-2507.
- [86] S. Klein, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2376-2379.
- [87] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696-712.
- [88] G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* Stereoselektive Reaktionen, 1995–, Vol. E 21.
- [89] M. A. Schwartz, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1689-1694.
- [90] F. Bickelhaupt, *J. Organometallic Chem.* **1994**, *475*, 1-14.
- [91] D. S. C. Black, V. M. Clark, B. G. Odell, L. Todd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1944-1951.
- [92] R. A. Volkmann (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, S. V. Ley), *Selectivity, Strategy, and Efficiency in Modern Organic Chemistry, Compr. Org. Syn.*, Pergamon Press, Oxford, 1991- Vol. 5, 355-396.
- [93] D. Savoia, *Tetrahedron* **1996**, *38*, 12571-12586.
- [94] S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *29*, 4175-4176.
- [95] A. R. Katritzky, S. A. Belyakov, *Alchimica Acta* **1998**, *31*, 35-45.
- [96] J. A. Deyrup, *Aziridines, Azirines, Thiiranes, Thiirenes* in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Hrsg.: A. Hassner) Wiley Interscience, New York, 1983–, Vol. 42/1.
- [97] a) H. O. House, *Modern Synthetic Methods*, 2. Aufl. W. A. Benjamin Inc. Publishers, **1972**. – b) G. H. Kropf, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, 1980–, Vol. 4/1c.
- [98] D. S. Bose, V. Lakshminarayana, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5631-5634.

- [99] a) T. Wirth, *α -Alkylierte Aminosäuren in Syntheseplanung – aber wie?*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1998**. – b) T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, *3*, 235-237.
- [100] a) D. Obrecht, C. Abrecht, M. Altorfer, U. Bohdal, A. Grieder, M. Kleber, P. Pfyffer, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1315-1337. – b) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271-297. – c) D. Obrecht, C. Spiegler, P. Schönholzer, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1666-1696. – d) P. Boden, J. M. Eden, J. Hodgson, D. C. Horwell, M. C. Pritchard, J. Raphy, N. Suman-Chauhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1773-1775. – e) P. Wipf, S. Venkatraman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7224-7229.
- [101] a) H. Shao, J. K. Rueter, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5240-5244. – b) E. Juaristi, H. López-Ruiz, D. Madrigal, Y. Ramírez-Quirós, J. Escalante *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706-4710. – c) F. Alonso, S. G. Davies, A. S. Elend, J. L. Haggitt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 257-264. – d) S. Sano, T. Miwa, X.-K. Liu, T. Ishii, T. Takehisa, M. Shiro, Y. Nagao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3615-3618. – e) A. B. Charette, C. Mellon, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525-10535. – f) Y. Ohfuné, M. Horikawa, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1997**, *55*, 60-71. – g) M. J. O'Donnell, Z. Fang, X. Ma, J. C. Huffman, *Heterocycles* **1997**, *46*, 617-630.
- [102] a) I. L. Karle, P. Balaram, *Biochemistry* **1990**, *29*, 6747-6756. – b) C. Cativiela, M. D. de Villegas, J. A. Gálvez, *Synlett* **1994**, 302-304. – c) M. C. Khosla, K. Stachowiak, R. R. Smeby, F. M. Bumpus, F. Piriou, K. Lintner, S. Fermandjian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 757-760. – d) W. S. Saari, M. B. Freedman, R. D. Hartman, S. W. King, A. W. Raab, W. C. Randall, E. L. Engelhardt, R. Hirschmann, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 746-753. – e) R. Tabei, S. Spector, W. J. Louis, A. Sjoerdsma, *Eur. J. Pharm.* **1969**, *7*, 39-44.
- [103] a) R. Gratias, R. Konat, H. Kessler, M. Crisma, G. Valle, A. Polese, F. Formaggio, C. Toniolo, Q. B. Broxterman, J. Kamphuis, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4763-4770. – b) C. Toniolo, M. Crisma, F. Formaggio, G. Valle, G. Calicchioni, G. Precigoux, A. Aubry, J. Kamphuis, *Biopolymers* **1993**, *33*, 1061-1072.
- [104] z.B.: a) L. Zhang, J. M. Finn, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5719-5720. – b) B. Kaptein, W. H. J. Boesten, W. J. J. van Den Tweel, Q. B. Broxterman, H. E. Schoemaker, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, J. Kamphuis, *Chimica Oggi* **1996**, *March/April*, 9-12.

- [105] G. Beck, H. Jendralla, R. Holla, 3. Fachtagung „Iminiumsalze“ der GDCh, in Stimpfach-Rechenberg, 17. - 19. September **1997**.
- [106] D. Ma, H. Tian, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1567-1570.
- [107] a) D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5277-5281. – b) und darin zitierte Literatur
- [108] a) A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 217-222. – b) und darin zitierte Literatur.
- [109] a) M. Lobell, Dissertation, Bergische Universität-GH Wuppertal, **1994**. – b) M. P. Schneider, M. Lobell, *J. Chromatogr.* **1993**, 633, 287.
- [110] W. H. Kruizinga, J. Bolster, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1826-1827.
- [111] D. Obrecht, U. Bohdal, C. Broger, D. Bur, C. Lehmann, R. Ruffieux, P. Schönholzer, C. Spiegel, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 563-580.
- [112] R. Naef, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 135-172.
- [113] L. M. Harwood, K. J. Vines, M. G. B. Drew, *Synlett* **1996**, 1051-1053.
- [114] Autorenkollektiv, *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 16. Aufl. **1998**, 638 ff.
- [115] W. Bunge, *Eigenschaften und Reinigung der wichtigsten organischen Lösungsmitteln*, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 1959–, Vol. 1/2, 765 ff.

Abkürzungsverzeichnis

a	axial
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs	absolut
Abu	Aminobuttersäure
Aib	Aminoisobuttersäure
Ala	Alanin
Ape	Aminopropansäure (Nva = Norvalin)
Äquiv.	Äquivalente
arom.	Aromatisch
AS	Aminosäure
Asp	Asparagin
ber.	berechnet
BOC	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl-
Bz	Benzoyl-
ca.	circa
cm	Zentimeter
cycl.	cyclisch (Massefragment)
d	dublett
DC	Dünnschichtchromatogramm
de	diastereomeric excess
DEPT	Distortionless Polarisation Transfer
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DTBP	di- <i>tert</i> Butylperoxid
e	äquatorial
<i>ent</i>	entgegen; Bezeichnung für das andere Enantiomere
EA	Elementaranalyse
ee	enantiomeric excess
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt ($1 \text{ eV} = 1.60219 \cdot 10^{-19}$)
GC	Gaschromatogramm
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gly	Glycin
Glygly	Glycylglycin (Dipeptid)
h	Stunde
His	Histidin
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl
Ile	Isoleucin
IR	Infrarot
Iva	Isovalin
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
konz.	konzentriert

lk	'like' (relative Topizität)
L	Liter
LDA	Lithiumdiisopropylamin
Leu	Leucin
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
m	Multipllett
mCPBA	<i>meta</i> Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
Met	Methionin
min	Minute
mL	Milliliter
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalsäure
MS	Massenspektrum
NMR	Kernmagnetische Resonanz
<i>p</i>	<i>para</i>
PDC	Pyridiniumdichromt
Ph	Phenyl-
Phe	Phenylalanin
Phg	Phenylglycin
Pro	Prolin
PTC	Phasentransferkatalysator
q	quartett
R	Rest (Substituent)
R _f	ratio of fronts
r.t.	Raumtemperatur
s	Singulett
σ	Spiegelebene
Schmp.	Schmelzpunkt
sept	Septett
Ser	Serin
sext	Sextett
Sdp.	Siedepunkt
t	Tripllett
Tab.	Tabelle
TBHP	Tetrabutylhydroperoxid
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uronium- Tetrafluorborat
THF	Tetrahydrofuran
Tle	<i>tert</i> -Leucin
TON	Turn Over Number = gibt die Zahl der Reaktionscyclen eines Katalysators an und damit seine Lebensdauer
Trp	Tryptophan
Tyr	Tyrosin
ul	'unlike' (relative Topizität)
UV	Ultraviolett (254 nm)
Val	Valin
wässr.	wässrig