

Synthese und Transformationen chiraler 2,3-Dehydroaminosäuresysteme

Vom Fachbereich Chemie
der Bergischen Universität-Gesamthochschule Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften

-Dr. rer. nat.-

genehmigte Dissertation

von

Sonja Nordhoff

aus Bergisch Gladbach

1999

Eingereicht am:

30. Juli 1999

Tag der Prüfung:

15. September 1999

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

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

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

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

Dem Land Nordrhein-Westfalen gilt mein Dank für die Unterstützung dieser Arbeit durch ein Graduiertenstipendium.

Abstract

As they allow modifications in the β -position, chiral α,β -dehydroamino acid derivatives represent interesting building blocks for the asymmetric synthesis of α -amino acids. In this work synthesis and transformations of new α,β -dehydroamino acid systems on the basis of a chiral spirocyclic *N,N*-acetal derived from (-)-menthone were investigated. A further goal was to develop additional methods of modifying the β -position of the amino acid building block.

Stereoselective aldol reaction of an anionic glycine equivalent with aldehydes and ketones provided β -hydroxy derivatives which can be used as precursors of a variety of compounds. Depending on substitution and elimination conditions, α,β - or β,γ -unsaturated compounds could be obtained. Hydrolysis led to analogues of serine in high enantiomeric purity as shown with an example.

Transformations of the unsubstituted 2,3-dehydroalanine building block were also studied. In particular, nucleophilic additions of *N*- and *S*-nucleophiles and radical additions were carried out successfully. The versatility of the method could be supported by stereoselective radical coupling with α -acetobromoglucose to form a *C*-glucosyl amino acid derivative.

In addition, an imine containing a sulfinyl group for activation of the β -position of the amino acid building block was generated. Alkylation and sulfoxide elimination led to vinyl imine systems.

[3,3]-Sigmatropic rearrangement of acylated nitrones provided access to imines and generated a new stereogenic center in β -position carrying an ester group. The rearrangement proceeded with good diastereoselectivity.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------------|--|
| AAV | Allgemeine Arbeitsvorschrift |
| abs | absolut |
| Ac | Acetyl |
| aliph. | aliphatisch |
| arom. | aromatisch |
| ax | axial |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl |
| COSY | korrelierte NMR-Spektroskopie |
| Cy | Cyclohexan |
| d | Dublett |
| δ | chemische Verschiebung; Deformationsschwingung |
| DAST | Diethylaminoschwefeltrifluorid |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| de | diastereomeric excess |
| DEAD | Diethylazodicarboxylat |
| DEPT | Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer |
| DiPCD | Diisopropylcarbodiimid |
| DMAP | 4-Dimethylaminopyridin |
| DMF | <i>N,N'</i> -Dimethylformamid |
| DMPU | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EA | Elementaranalyse |
| ee | enantiomeric excess |
| EE | Ethylacetat |
| eq | äquatorial |
| Et | Ethyl |
| GC | Gaschromatographie |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatographie |
| Hz | Hertz |
| Im ₂ CO | <i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol |
| iPr | <i>iso</i> -Propyl |
| IR | Infrarot |
| J | Kopplungskonstante |

| | |
|----------------|---|
| konz. | konzentriert |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| m | Multipllett |
| mCPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure |
| Me | Methyl |
| MS | Massenspektrometrie |
| v | Valenzschwingung |
| NMR | Kernmagnetische Resonanz |
| NOE | Kern-Overhauser-Effekt |
| NOESY | korreliertes NOE-Experiment |
| oop | out of plane |
| PDC | Pyridiniumdichromat |
| Ph | Phenyl |
| ppm | parts per million |
| PPTS | Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat |
| PTS | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| Py | Pyridin |
| q | Quartett |
| R _f | Ratio of Fronts |
| rfx | Rückfluß |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett |
| Sdp. | Siedepunkt |
| sept | Septett |
| Schmp. | Schmelzpunkt |
| t | Tripllett |
| tBu | <i>tert</i> -Butyl |
| Tab. | Tabelle |
| THF | Tetrahydrofuran |
| UV | Ultraviolett (254 nm) |

| | |
|---|-----------|
| I. Einleitung..... | 1 |
| II. Aufgabenstellung..... | 11 |
| III. Diskussion und Ergebnisse | 15 |
| A. Synthese von 2,3-Dehydroaminosäuresystemen..... | 15 |
| 1. Untersuchungen zur Synthese des Dehydroalaninbausteins 5..... | 15 |
| 1.1. Addition von Ameisensäuremethylester | 16 |
| 1.2. Kondensation mit Formaldehyd und Dimethylformamid | 21 |
| 1.3. Acylierung des Methylimins 11 | 23 |
| 2. Untersuchungen zur Synthese von substituierten 2,3 Dehydroaminosäuresystemen | 24 |
| 2.1. Wittig-Horner-Olefinierung | 25 |
| 2.2. Aldoladdition-Eliminierung/Aldolkondensation-Route..... | 28 |
| 2.2.1. Aldoladdition zur Synthese von β -Hydroxyverbindungen | 28 |
| 2.2.2. Versuche zur Steigerung der Selektivität | 41 |
| 2.2.3. Untersuchungen zur Aldolkondensation | 43 |
| 2.2.4. Versuche zur Eliminierung der β -Hydroxyverbindungen zu Dehydroverbindungen | 46 |
| 2.2.4.1. Darstellung monosubstituierter 2,3-Dehydroaminosäuresysteme | 47 |
| 2.2.4.2. Untersuchungen zur Darstellung disubstituierter 2,3-Dehydroaminosäuresysteme 6 und alternativen Methoden zur Eliminierung..... | 50 |
| 2.2.5. Versuche zur Isomerisierung | 54 |
| 2.2.6. Darstellung von Vinylglycinanalog-Vorläufern | 58 |
| 2.2.7. Freisetzung von Serinanaloga | 59 |
| B. Transformationen an chiralen 2,3-Dehydroaminosäuresystemen..... | 61 |
| 3. Untersuchungen am Dehydroalaninbaustein 5..... | 63 |
| 3.1. Nucleophile Additionen an das Michaelssystem | 63 |
| 3.1.1. C-Nucleophile | 64 |
| 3.1.2. Heteronucleophile | 65 |
| 3.2. Radikaladditionen | 68 |
| 3.3. Cyclopropanierung | 79 |

| | |
|--|------------|
| 3.4. Epoxidation..... | 81 |
| 3.5. Resümee der Untersuchungen zu Transformationen am Dehydroalaninbaustein 5 | 82 |
| C. Methoden zur Modifikation in b-Position | 83 |
| 4. <i>Synthese und Transformationen von Sulfoxiden</i> | 84 |
| 4.1. Darstellung des Sulfoxidbausteins 33a | 84 |
| 4.2. Alkylierung und Eliminierung | 86 |
| 5. <i>Untersuchungen zur Darstellung analoger Ester und Phosphonate</i> | 88 |
| 5.1. Ester 33b | 88 |
| 5.2. Phosphonat 33c | 90 |
| 6. <i>Umlagerungen</i> | 92 |
| 6.1. Umlagerung acylierter En-Hydroxylamine..... | 92 |
| 6.2. Untersuchungen zu Umlagerungen mit Phosphorverbindungen | 98 |
| IV. Zusammenfassung | 101 |
| V. Experimenteller Teil | 106 |
| 1. <i>Allgemeine Angaben</i> | 106 |
| 2. <i>Synthese der Ausgangsverbindungen</i> | 110 |
| 3. <i>Allgemeine Arbeitsvorschriften</i> | 118 |
| 4. <i>Verbindungen aus Teil A</i> | 121 |
| 4.1. Aldoldaddukte | 125 |
| 4.2. Methansulfonate | 146 |
| 4.3. Dehydroaminosäureverbindungen | 152 |
| 4.4. Vinylaminosäurederivate | 162 |
| 4.5. Methylamide | 165 |
| 5. <i>Verbindungen aus Teil B</i> | 171 |
| 5.1. Michaeladdukte | 171 |
| 5.2. Radikaladdukte | 176 |
| 6. <i>Verbindungen aus Teil C</i> | 183 |
| 6.1. Sulfoxide und Vinylimine | 183 |
| 6.2. Umlagerungsprodukte..... | 196 |
| VI. Literatur | 203 |

I. Einleitung

Bedeutung von Aminosäuren

Ihr ubiquitäres Vorkommen und ihre zahllosen Funktionen und Anwendungsmöglichkeiten machen Aminosäuren und ihre Derivate zu einer Stoffklasse, der nach wie vor große Aufmerksamkeit gewidmet wird. Dabei spielt die biologische Bedeutung^[1] eine herausragende Rolle. Aminosäuren und von ihnen abgeleitete Metabolite erfüllen wichtige Funktionen als Stoffwechselintermediate und Botenstoffe und sind Bausteine für Hormone und Neurotransmitter. Prominente Vertreter sind u.a. Dopamin und γ -Aminobuttersäure. Außerdem sind Aminosäuren für den Energiestoffwechsel und als Vorstufen wichtiger stickstoffhaltiger Verbindungen von Bedeutung. Auch die oligomeren und polymeren Formen, Peptide und Proteine, sind in biologischen Systemen von enormer Wichtigkeit. Proteine können eine breite Palette von Funktionen ausüben. So dienen sie nicht nur als Enzyme, sondern auch als Transportproteine, Strukturproteine oder Immunproteine. Oft treten sie dabei in Form von Glycoproteinen auf.

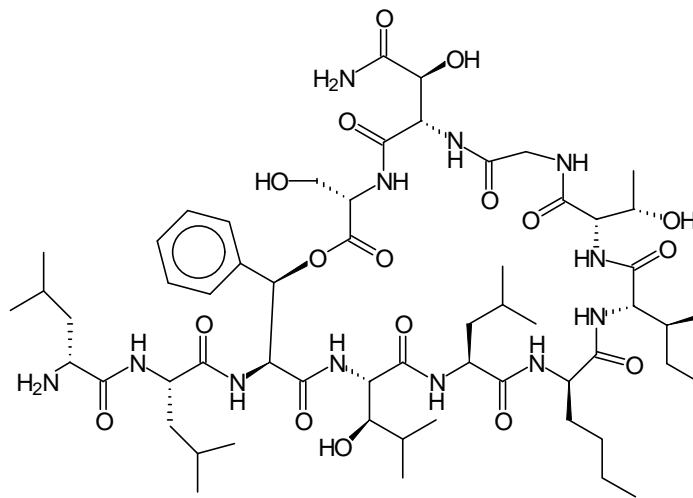
Neben der biologischen Bedeutung ist auch eine intensive Nutzung in der asymmetrischen organischen Synthese zu beobachten. Aminosäuren und ihre Derivate können sehr vielseitig als Ausgangssubstanzen aus dem *chiral pool*, als chirale Auxiliare oder als chirale Liganden für Katalysatoren verwendet werden.^[2]

Als monomere Bausteine für Proteine dienen die 20 sogenannten proteinogenen Aminosäuren. Es handelt sich dabei ausschließlich um α -L-Aminosäuren. Sie sind genetisch codiert und bestimmen über die Sequenz (Primärstruktur) letztendlich auch die räumliche Anordnung (Sekundärstruktur und Tertiärstruktur) des Proteins. Für biologisch aktive Peptide sind auch weitere Aminosäuren als Komponenten von Bedeutung. Die Syntheseprozesse der Peptide sind von der Größe des Peptids abhängig. Peptide mit mehr als 30 Aminosäuren werden ribosomal synthetisiert, so daß die nichtproteinogenen Aminosäuren in allen bekannten Fällen Produkte spezifischer, posttranslationaler Modifikationen der proteinogenen Aminosäuren sind. Kleinere Peptide werden durch lösliche Enzyme (Di- und Tripeptide) oder Multienzymkomplexe (bis 30 Aminosäuren) synthetisiert. Bei der nicht-ribosomalen Synthese können auch ungewöhnliche Aminosäuren als Bausteine genutzt

werden.^[3] Es treten sowohl L-konfigurierte Substanzen mit speziellen Seitenketten als auch D-Aminosäuren und α,α -dialkylierte Derivate auf. Die beiden letzteren können spezielle Sekundärstrukturen induzieren und den enzymatischen Abbau durch Peptidasen verhindern, eine Eigenschaft, die auch für den pharmakologischen Einsatz von Peptiden interessant ist.

Angesichts der dringlichen Forderung nach neuen Leitstrukturen für die Pharmaforschung werden höhere Pflanzen, Mikroorganismen und Pilze intensiv bezüglich pharmakologisch potenter Verbindungen analysiert und infolgedessen eine große Anzahl neuer Naturstoffe isoliert.

Ein Beispiel für einen Wirkstoff, der aus einem Screeningprogramm zur Auffindung neuer in die Biosynthese bakterieller Zellwände eingreifender Antibiotika stammt, ist das cyclische Depsipeptid Lysobactin (Abb. I-1).^[4] Isoliert aus einer Fermentation von *Lysobacter* sp. ATCC 53042 konnte eine antibakterielle Wirkung gegen gram-positive aerobe und anaerobe Bakterien mit einer Wirksamkeit vergleichbar mit der des Vancomycins nachgewiesen werden.



Lysobactin

Abb. I-1

Auffällig ist die relativ große Anzahl enthaltener β -Hydroxyaminosäuren. Neben Serin und Threonin kommen auch die ungewöhnlichen Aminosäuren β -Hydroxyphenylalanin, β -Hydroxyleucin und β -Hydroxyasparagin vor. Die Alkoholfunktion des β -Hydroxyphenylalanins bildet die Esterbindung des makrocyclischen Lactons aus. Durch synthetische Modifikationen wurde festgestellt, daß sowohl der Makrocyclus als auch die N-terminale D-Aminosäure essentiell für die antibakterielle Wirkung sind.

Das wohl bekannteste Beispiel für Vorkommen und Bedeutung von β -Hydroxyaminosäuren sind wahrscheinlich die Serinproteasen.^[5] Sie wurden in den letzten 40 Jahren intensiv untersucht und gelten als die heute am besten verstandene Enzymfamilie. Die am gründlichsten charakterisierten Vertreter der Familie sind Chymotrypsin, Trypsin und Elastase. Alle drei katalysieren die Hydrolyse von Peptidbindungen, allerdings mit unterschiedlichen Spezifitäten. Der ihnen gemeinsame Katalysemechanismus wurde ursprünglich allein auf die katalytische Triade von Serin, Histidin und Aspartat im aktiven Zentrum zurückgeführt. Inzwischen wurde bewiesen, daß ein großer Teil der katalytischen Aktivität auf der Stabilisierung des tetraedrischen Übergangszustandes durch Besetzung des sogenannten Oxyanion-Loches beruht.

In den Glycoproteinen werden die Oligosaccharide *N*- oder *O*-glycosidisch an das Protein gebunden. Die *O*-Glycoside sind über die Hydroxygruppe des Serins oder des Threonins mit dem Saccharid verknüpft. *O*-Glycoside und *N*-Glycoside üben wichtige Funktionen bei biologischen Erkennungsprozessen aus.

Serin und Threonin können auch Vorläufer für die korrespondierenden Dehydroaminosäuren in Peptiden sein.^[6] Das primäre Translationsprodukt wird durch Modifikation in das Endprodukt überführt. Peptide, die Dehydroaminosäuren enthalten, wurden aus Bakterien, Pilzen und marinen Organismen isoliert.^[7] Zwei interessante Beispiele hierfür sind in Abb. I-2 aufgeführt.

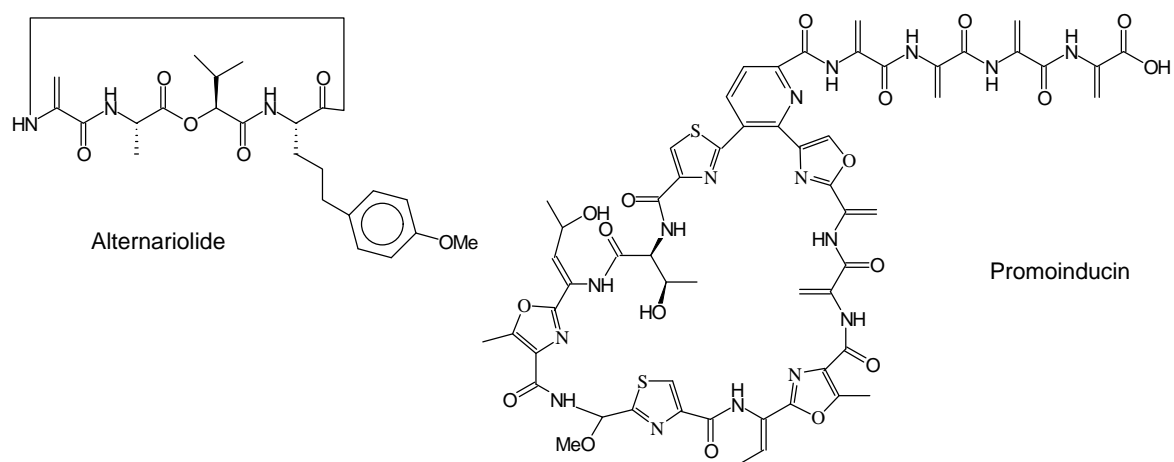


Abb. I-2

Alternariolid (AM-toxin I) wird von *Alternaria mali* produziert und gilt als verantwortlich für nekrotische braune Flecken auf bestimmten Apfelblättern.^[8] Es ist ein Beispiel für ein

Häufig enthalten biologisch aktive Peptide nichtproteinogene Aminosäuren, die spezielle Eigenschaften induzieren und damit für die Wirksamkeit essentiell sind. Deren Funktion kann durch systematische Modifikation aufgeklärt werden.

Bleomycin A₂ (Abb. I-3) befindet sich als Antitumorwirkstoff im klinischen Einsatz. Für den der Gruppe der Glycopeptid-Antibiotika mit cytotoxischer Wirkung zuzuordnenden Wirkstoff wird angenommen, daß die biologische Wirkung auf der Bindung und Spaltung der DNA beruht. Untersuchungen haben gezeigt, daß dieser Prozeß sowohl Metallionen als auch O₂-abhängig ist. Neuere sehr umfangreiche Bemühungen konnten Details über die funktionellen Rollen der einzelnen Bleomycin-Einheiten aufklären. Eine Schlüsselrolle spielte dabei die Synthese wichtiger Analoga des komplexen Wirkstoffs, die für biologische Untersuchungen zur Bestimmung der Aktivität zur Verfügung gestellt werden konnten.^[12]

Aminosäuren und Peptide in der Wirkstoff-Forschung

In den letzten Jahren hat sich für die Pharmaindustrie ein alarmierender Trend manifestiert: Es wird immer schwieriger und teurer, neue Therapeutika auf dem Markt zu platzieren. Um dieser Problematik erfolgreich und ökonomisch entgegenzusteuern, wurden insbesondere die Methoden zur Auffindung neuer Leitstrukturen überdacht und revolutioniert. Dabei bildeten sich verschiedene, aber in Kombination miteinander besonders effizient einsetzbare Vorgehensweisen heraus.^[13]

Mit der Entwicklung von *in vitro*-Testsystemen wurde der Weg für das inzwischen weit verbreitete *HTS* (*high throughput screening*) geebnet. Mittels automatisierter Testsysteme können extrem hohe Zahlen an Substanzen auf eine sehr genau aber damit auch eng definierte Wirksamkeit getestet werden. Im Zuge dieser Entwicklung wurde zur Bereitstellung von Testsubstanzen eine neue Methode zur Synthese erarbeitet, die kombinatorische Chemie. Diese bietet sich besonders zur Erstellung von Substanzbibliotheken mit eingeschränkter struktureller Diversität an.

Ein völlig anderer Ansatz ist das *rational drug design*. Mittels *molecular modelling* werden Struktur und physikochemische Eigenschaften eines Liganden ermittelt, der dem aktiven Zentrum des Zielmoleküls angepaßt ist. Auf diese Art und Weise können Vorschläge für potentielle Leitstrukturen gemacht werden. Das größte Problem ist jedoch, daß die Struktur

des *targets* bekannt sein muß. Aus diesem Grund werden die Computer gestützten Methoden bisher eher zur Strukturoptimierung als zur Auffindung von Leitstrukturen verwendet.

Da Peptide im menschlichen Organismus für zahlreiche biologische Funktionen verantwortlich sind, besteht ein Interesse an der Anwendung als Therapeutika. Der Einsatz von Peptiden als Medikamente wird allerdings durch einige Faktoren wesentlich eingeschränkt: Peptide werden nach oraler Gabe meist schlecht resorbiert, durch Proteasen im Magen-Darm-Trakt oder im Serum leicht gespalten und über Leber und Nieren leicht wieder ausgeschieden. Die Lösung dieser Problematik verspricht man sich durch den Einsatz von Peptidmimetika,^[14] kleiner Moleküle, die den aktiven Bereich eines nativen Peptids simulieren. Wichtig für diesen Zugang ist, daß an der Erkennungssequenz oft nur vier bis acht Aminosäuren beteiligt sind. Zur Identifizierung der Minimalsequenz werden verkürzte Analoga verwendet. Zusätzlich werden systematisch einzelne Aminosäuren verändert, um die Bedeutung von physikochemischen Parametern zu ermitteln. Durch die Erzeugung von starren Konformationen können Konformations-Aktivitäts-Beziehungen aufgestellt werden. Unterstützt werden diese Untersuchungen durch den Einsatz von Peptidbibliotheken und theoretischen Methoden.

Möglichkeiten zur Synthese von konformativ eingeschränkten und metabolisch stabileren Peptidmimetika bestehen durch den Austausch einzelner Aminosäuren durch die korrespondierenden D-Aminosäuren, C $_{\alpha}$ -alkylierte oder N $_{\alpha}$ -alkylierte Aminosäuren. Auch α,β -ungesättigte Aminosäuren, cyclische Aminosäuren und Aminosäuren mit sterisch anspruchsvollen Seitenketten werden verwendet. Andere Variationen, die hier nicht näher diskutiert werden sollen, sind die Veränderung des Peptidrückgrates, die Cyclisierung zur Konformationsstabilisierung und die Verwendung von Templaten.

Grundlegende Voraussetzung für eine Verwendung in der Wirkstoff-Forschung ist die Verfügbarkeit von Aminosäuren in beiden enantiomeren Formen und in hohen optischen Reinheiten. Dieser Anforderungen muß sich die Organische Chemie stellen und Methoden zur Bereitstellung einer großen Bandbreite von Verbindungen entwickeln.

Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren

Zur Darstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren existieren verschiedene Strategien,^[15] die sich in folgende Bereiche gliedern lassen: Extraktion von Proteinhydrolysaten, Fermentation, enzymatische Umwandlung prochiraler Substrate, chemische Synthese mit anschließender Racematspaltung (enzymatische Verfahren und Kristallisationsverfahren), *chiral pool*-Synthese und asymmetrische Synthese. Welche Methode genutzt wird, hängt entscheidend von der Art der Aminosäure sowie vom Verwendungszweck, dem Jahresbedarf und weiteren ökonomischen Aspekten ab.^[16] Die Gewinnung proteinogener Aminosäuren erfolgt meist durch Fermentation oder Extraktion von Proteinhydrolysaten. Nicht-proteinogene und unnatürliche Aminosäuren werden heute in vielen Fällen erfolgreich mittels enzymatischer Verfahren im großen Maßstab hergestellt.^[17] Ein Paradebeispiel für eine asymmetrische Synthese ist der Monsanto-Prozeß zur Darstellung von L-DOPA, einem Pharmakon zur Behandlung der Parkinson-Krankheit. Mit einem chiralen Katalysator wird der Vorläufer, eine *N*-acylierte Dehydroaminosäure, enantioselektiv hydriert.^[18] Die asymmetrische Synthese ist aber bisher vor allem aus Kostengründen von geringer Bedeutung. Ein teures Herstellungsverfahren rechtfertigt sich nur für Produkte mit hoher Wertschöpfung.

Zur Synthese von geringen Mengen unnatürlicher und häufig sehr spezieller Aminosäuren kommen asymmetrische Verfahren aber erfolgreich zum Einsatz. Es wurde eine große Anzahl von vielseitig anwendbaren Synthesestrategien entwickelt, die durch spezielle Syntheserouten für schwierig erhältliche Aminosäuren ergänzt werden. Etabliert haben sich insbesondere flexibel einsetzbare chirale Bausteine, die die Einführung unterschiedlicher Funktionalitäten und Substituenten erlauben. Dies ist besonders im Bereich der Wirkstoff-Forschung von Vorteil, da es hier auf die schnelle und variable Möglichkeit zur Gewinnung von Bausteinen zur Synthese und Optimierung von pharmakologisch interessanten Verbindungen ankommt.

Asymmetrische Synthese von α -Aminosäuren

Aufgrund des ausgeprägten Interesses an der Synthese von enantiomerenreinen Aminosäuren wurden in den letzten Jahren bedeutende Anstrengungen hinsichtlich der Entwicklung neuer, variabler Methoden unternommen. Immer neue Problemstellungen zeigen die Limitierungen der bestehenden Methoden auf und erfordern die Erarbeitung neuer Strategien. Aus der

breiten Palette von Synthesestrategien^[15f-i] sollen hier einige herausgegriffen werden, die in näherem Bezug zu der eigenen Arbeit stehen.

Als besonders effizient haben sich chirale Bausteine erwiesen, die als Glycin- α -Anionäquivalent oder auch als Glycin- α -Kationäquivalent verwendet werden. Das Stereozentrum in α -Position der Aminosäure wird selektiv in einer C-C-Verknüpfungsreaktion aufgebaut und anschließend die neu generierte Aminosäure racemisierungsfrei freigesetzt.

Als fast schon klassisch sind die Bausteine von *Schöllkopf*, *Williams* und *Seebach* zu bezeichnen, die hier der Übersicht halber nur in einer der enantiomeren Formen abgebildet sind (Abb. I-4).

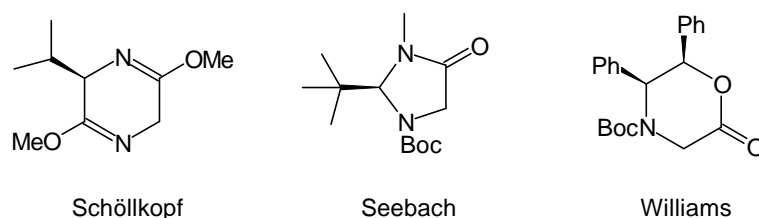


Abb. I-4

Der älteste der drei Bausteine wurde von *Schöllkopf* 1981 entwickelt.^[19] Als chirales Auxiliar dient eine enantiomerenreine Aminosäure - besonders erfolgreich wurden Valin und *tert*-Leucin verwendet -, die mit Glycin zum Diketopiperazin kondensiert wird. Durch *O*-Alkylierung wird anschließend der Bislactimether gebildet. Dieser kann mit einer starken Base deprotoniert und mit Alkylhalogeniden oder anderen geeigneten Elektrophilen hochdiastereoselektiv alkyliert werden. Nach Spaltung des Bislactimethers und Abtrennung des chiralen Hilfsstoffes erhält man die Aminosäure in guten chemischen Ausbeuten und hohen optischen Reinheiten. Die Bislactimether-Methode galt lange Zeit bezüglich Variabilität und Stereoselektivität als konkurrenzlos.

Neue Maßstäbe setzte *Seebach* 1986 mit seinen Arbeiten über chirale cyclische Acetale, die zur Entwicklung eines sehr universell einsetzbaren chiralen Glycinbausteins, Boc-BMI, führten.^[20] Im Gegensatz zu anderen Methoden wird die Chiralität des Bausteins nicht über ein chirales Auxiliar erzeugt. Das Acetal von Glycinmethylamid und Pivalaldehyd wird zunächst racemisch gebildet, kann aber problemlos auch im Multikilogramm-Maßstab einer Racematspaltung über diastereomere Salze mit Mandelsäure unterworfen werden. Die

Anwendungsbreite von Boc-BMI wurde durch sehr umfassende und konsequente Untersuchungen an diesem und verwandten Acetalen eindrucksvoll demonstriert. Als Ergänzung zu der Verwendung von Boc-BMI als Glycin- α -Anionäquivalent in einer Deprotonierungs-Alkylierungs-Sequenz konnte durch Bromierung auch ein chirales Glycin- α -Kationäquivalent erhalten werden, das durch Nucleophile substituiert werden kann. Die freien Aminosäuren können durch saure Hydrolyse erhalten werden.

Ein neuer Baustein, BDI, kann als Hybrid aus BMI und dem Bislactimether von *Schöllkopf* verstanden werden. Der resultierende Vorteil ist eine Hydrolyse unter milden Bedingungen.^[20e]

1988 berichtete *Williams* erstmals über ein chirales Oxazinon, das ebenfalls über eine Deprotonierungs-Alkylierungs-Sequenz sowohl als Glycin- α -Anionäquivalent als auch durch *in situ* Bromierung und Umsetzung mit Nucleophilen als Glycin- α -Kationäquivalent genutzt werden kann. Die Freisetzung der enantiomerenreinen Aminosäuren gelingt unter milden, racemisierungsfreien Bedingungen.^[21]

Weitere interessante Glycinbausteine sind von *Myers*,^[22] ein Pseudoephedringlycinamid, und von *Belokon*,^[23] ein Nickelkomplex mit *N*-Benzylprolin als chiraalem Auxiliar, entwickelt worden.

Ausgehend von den chiralen Glycinbausteinen wurden von *Seebach*^[24] und *Williams*^[25] chirale α,β -Dehydroaminosäurebausteine entwickelt (Abb. I-5). Die Synthese erfolgt über eine Horner-Olefinierung der Phosphonate. Zur Darstellung der Phosphonate dienen die schon durch ihre Verwendung als chirale Glycin- α -Kationäquivalente bekannten Bromderivate.

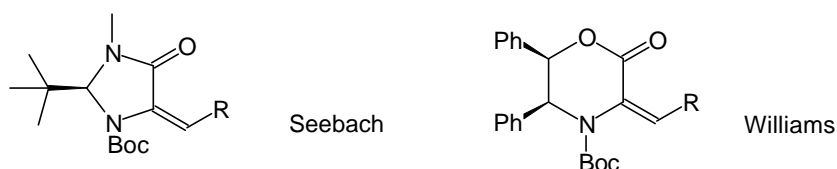


Abb. I-5

Verwandte Dehydroaminosäureverbindungen konnten durch Kondensation mit Aldehyden unter basischen Bedingungen erhalten werden. Ein aktuelles Beispiel stammt von *Nájera*^[26]

(Abb. I-6).

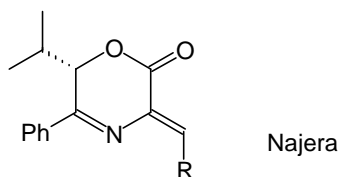


Abb. I-6

Eine erfolgreiche Anwendung dieses Bausteins besteht in der Synthese von *allo*-Coronamsäure und *allo*-Norcoronamsäure. Generell werden chirale α,β -Dehydroaminosäurebausteine bevorzugt zur Synthese von enantiomerenreinen 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäuren eingesetzt.

Chirale α,β -Dehydroaminosäurebausteine gelten als interessante Synthesebausteine, die eine Vielzahl von Transformationen ermöglichen.^[24b] Neben der schon erwähnten Cyclopropanierung spielen auch Hydrierung, Michaeladditionen und Radikaladditionen^[27] eine Rolle. An einem dem Boc-BMI verwandten *N,O*-Acetal wurde für die α,β -ungesättigte Verbindung auch von Diels-Alder-Reaktionen^[28] und 1,3-dipolaren-Cycloadditionen^[29] berichtet.

Bis zu diesem Zeitpunkt konnte zwar noch keiner der Bausteine eine mit den chiralen Glycinäquivalenten vergleichbare Bedeutung erlangen, aber aufgrund des Synthesepotentials stellen Untersuchungen zur Anwendbarkeit ein interessantes Arbeitsgebiet dar.

II. Aufgabenstellung

Hintergrund

Ein mit dem etablierten und als sehr effizient bekannten BMI von *Seebach* strukturell vergleichbarer chiraler Glycinbaustein ist das erstmals von *Brinkmann* synthetisierte Menthyliden-methyl-imidazolidinon **1** (MMI[•]).^[30] Auch hier handelt es sich um ein cyclisches *N,N*-Acetal, das jedoch im Unterschied zu *Seebachs* BMI ein spirocyclisches *N,N*-Acetal auf der Basis von Menthon als chiralem Auxiliar ist. Einfach durch Acetalisierung von (–)-Menthon mit *N*-Methyl-Glycinamid erhältlich - die Bildung erfolgt stereoselektiv - kann es nach Formylschätzung als chirales Glycin- α -Anionäquivalent **2** oder nach Oxidation zum Imin **3** bzw. dem Nitron **4** als chirales Glycin- α -Kationäquivalent dienen (Abb. II-1).

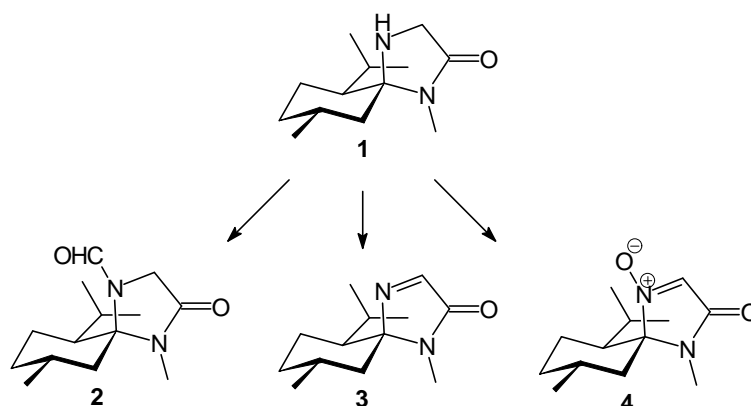


Abb. II-1

Steht das *N*-formyl-geschützte System **2** in Analogie zu einer Vielzahl publizierter Beispiele für Glycin- α -Anionäquivalente, so sind die kristallinen und lagerfähigen Glycin- α -Kationäquivalente **3** und **4** wertvolle Alternativen zu den häufig verwendeten, *in situ* generierten α -Bromderivaten von Glycinbausteinen. Sowohl über die klassische Enolatroute als auch über eine Addition an **3** und **4** können Seitenketten hochdiastereoselektiv, kontrolliert durch den sterischen Anspruch der Isopropylgruppe, eingeführt werden. Je nach

[•] Die Bezeichnung MMI bezieht sich auf das vom (–)-Menthon abgeleitete cyclische Acetal. Für den vom (+)-Menthon abgeleiteten Baustein wird die Bezeichnung *ent*-MMI verwendet. Die Abkürzung MMI steht dabei in Anlehnung an Seebachs BMI für Menthyliden-methylimidazolidinon

Verwendung von (-)- oder (+)-Menthon stehen *a priori* Vorläufer für L- oder D-Aminosäuren zur Verfügung. *Vogt* konnte das Synthesepotential des Bausteins weiter ausarbeiten^[31] und außerdem zeigen, daß durch eine Reaktionssequenz unter Umkehr der Konfiguration in α -Position des Aminosäurebestandteils auch aus dem vom (-)-Menthon abgeleiteten Baustein neben L- auch D- α -Aminosäuren zugänglich sind. Erste Beispiele zur Dialkylierung eröffneten neue Perspektiven zur Synthese unnatürlicher Aminosäuren.

Jüngere Arbeiten, die parallel zu der eigenen Doktorarbeit durchgeführt wurden, demonstrieren die Vielseitigkeit des Bausteins. So konnte von *Matthäus* durch Acetalisierung von Menthon mit α -substituierten Aminosäuren der Weg zu disubstituierten Vertretern drastisch verkürzt werden.^[32] Die Entwicklung von Methoden zur radikalischen Substitution und Addition sowie der Heckreaktion am Nitron **4** durch *Grundler* und *Kirschbaum* ermöglicht die elegante Einführung einer Vielzahl von Substituenten.^[33,34] *Hahn* zeigte die Verwendbarkeit des Bausteins zur Synthese von enantiomerenreinen *N*-Hydroxy- α -aminosäuren.^[35]

Neben den auch in substituierter Form erhältlichen Grundbausteinen konnte ein weiterer synthetisch reizvoller Baustein **5** mit Dehydroalaninstruktur zugänglich gemacht werden (Abb. II-2).^[30,36] Damit stand ein neuer chiraler *building block* zur Verfügung, an dem die Stereoselektivität einer Vielzahl von möglichen Transformationen ebenfalls aus dem sterischen Anspruch der Isopropylgruppe des chiralen Auxiliars resultieren sollte.

Der Zugang zu analogen substituierten Dehydroverbindungen **6** konnte bisher nur für das Beispiel **6a** ($R' = \text{Me}$, $R'' = \text{H}$) eindeutig demonstriert werden.^[36] Es wurde jedoch angenommen, daß sich weitere Vertreter auf diesem Weg darstellen lassen.

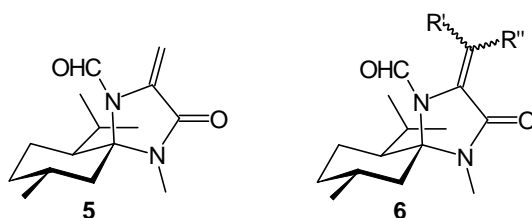


Abb. II-2

An chiralen 2,3-Dehydroaminosäuresystemen bietet sich grundsätzlich die Möglichkeit zur Einführung von Seitenketten in β -Position unter Kontrolle der Stereochemie sowohl in der α -Position als auch in der β -Position im Fall substituierter Systeme. So können 2,3-Dehydro-

aminosäuresysteme Michaeladditionen mit geeigneten Nucleophilen eingehen. Additionen von C-Nucleophilen sollten variable Kettenverlängerungen erlauben. Dagegen kann durch die Addition von beispielsweise N- oder S-Nucleophilen ein Zugang zu Seitenketten erarbeitet werden, die ein Heteroatom enthalten. Die Einführung von Seitenketten sollte insbesondere auch durch radikalische Additionen, die eine wertvolle Alternative zu der Addition von organometallischen Reagenzien sind, möglich sein. Ebenfalls interessant schienen Umsetzungen mit Carbenen und Carbenäquivalenten, die zu Cyclopropylaminosäuren führen sollten.

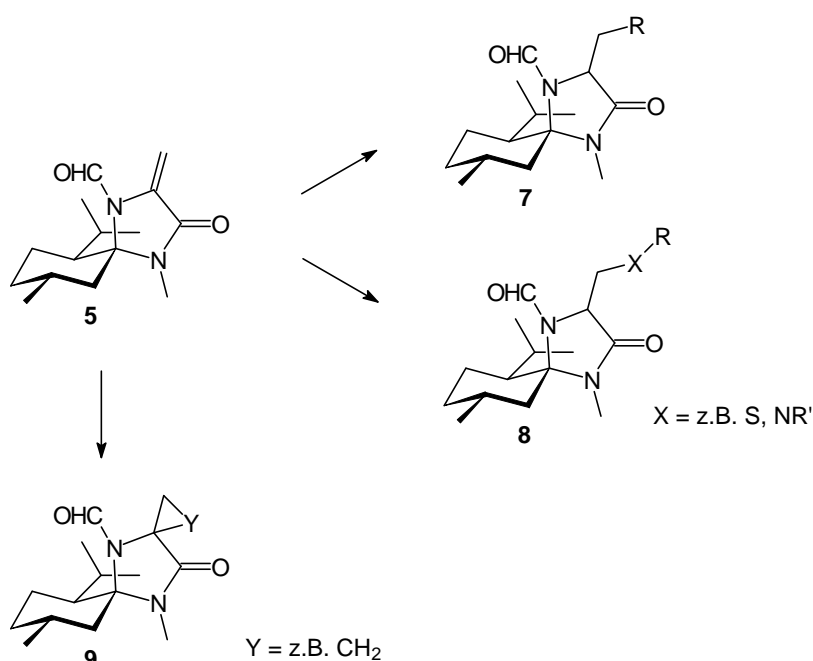


Abb. II-3

Problemstellung

Bis zu diesem Zeitpunkt konnten erst wenige Aspekte bezüglich der Synthese und Verwendung von 2,3-Dehydroaminosäurederivaten am MMI **1** geklärt werden. Die geringe Zahl bisher erzielter Erfolge stand dabei in Diskrepanz zum Potential chiraler Dehydroaminosäuresysteme, so daß zwar eine präparative Verwendung in Frage gestellt war, aber ein reizvolles Betätigungsfeld vorlag.

Ziel dieser Arbeit war es, das Synthesepotential bezüglich Zugang und Verwendung von

chiralen 2,3-Dehydroaminosäuresystemen am MMI **1** zu untersuchen. Dazu sollten weitere substituierte Verbindungen zugänglich gemacht werden und bestehende Synthesen, wenn möglich, vereinfacht werden. Zusätzlich sollten verschiedene stereoselektive Transformationen erarbeitet werden. Der Schwerpunkt lag hierbei mehr auf der Sondierung von Möglichkeiten als auf der direkten Anwendung zur Synthese von Aminosäuren. Von Interesse waren insbesondere solche Umsetzungen, die in β -Position substituierte Verbindungen generieren. Aus diesem Grund schien gegebenenfalls die Entwicklung neuer Transformationen sinnvoll.

Die Aufgabenstellung wurde in drei Teilbereichen bearbeitet:

- A) Synthese von 2,3-Dehydroaminosäuresystemen
- B) Untersuchungen zu Transformationen von 2,3-Dehydroaminosäuresystemen
- C) Entwicklung neuer Methoden zur Modifikation in β -Position

III. Diskussion und Ergebnisse

A. Synthese von 2,3-Dehydroaminosäuresystemen

1. Untersuchungen zur Synthese des Dehydroalaninbausteins 5

Die erste Synthese des Dehydroalaninbausteins **5** gelang *Brinkmann* im Rahmen seiner Dissertation.^[30] Das Enolat des formylgeschützten MMI **2** wurde mit *N,N*-Dimethylmethyleneimmoniumiodid (Eschenmoser's Salz) aminomethyliert und *in situ* über eine Eliminierung in die Dehydroverbindung überführt. Das gewünschte Produkt konnte erfolgreich isoliert und charakterisiert werden, allerdings betrug die Ausbeute bedauerlicherweise nur 6 %, so daß diese Strategie für eine präparative Nutzung nicht herangezogen werden kann. Ein jüngeres Beispiel von *Nájera* zeigt, daß die Methode in anderen Fällen zur Darstellung von Dehydroalaninbausteinen durchaus effizient und mit akzeptablen Ausbeuten angewendet werden kann.^[37]

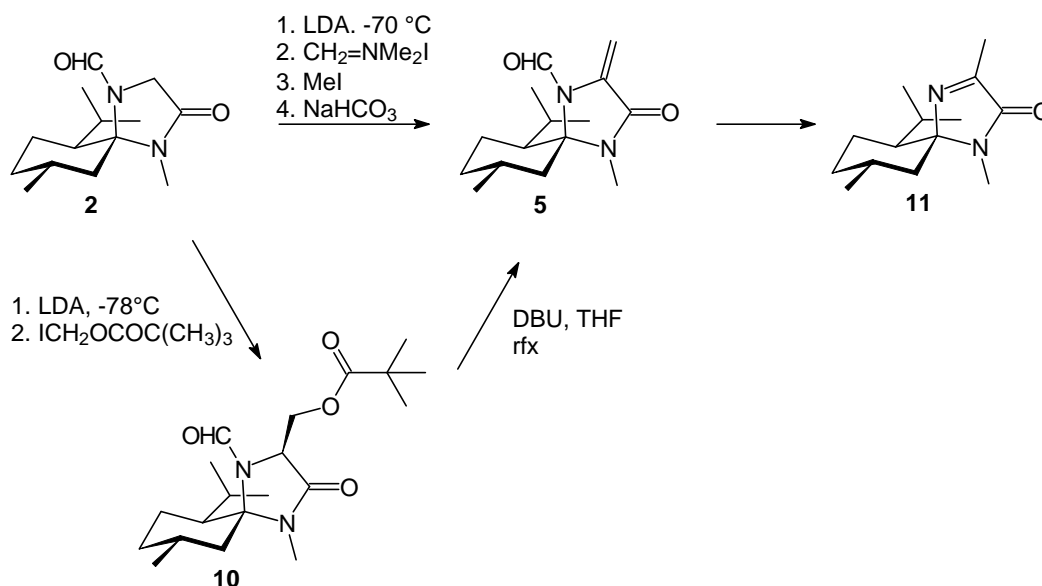


Abb. III-1

Durch umfangreiche eigene Arbeiten zu der Thematik^[36] konnte eine alternative Strategie entwickelt werden. Als elektrophiler C₁-Baustein wird Pivalinsäureiodmethylester^[38] über die Enolatroute eingeführt. Die Eliminierung gelingt mit DBU in THF. Mit einer Ausbeute

von 35 % über beide Stufen ist eine präparative Nutzung dieser Route möglich.

Versuche, die Ausbeute durch Optimierung der Reaktionsbedingungen weiter zu steigern, blieben bislang erfolglos. Ein Ansatzpunkt war die Verbesserung des Umsatzes in der Enolatreaktion. Von *Vogt*^[31] konnte durch Zusatz von DMPU als dipolares aprotisches Cosolvens eine Umsatzsteigerung für die Alkylierung erreicht werden. Für die Umsetzung mit Pivalinsäureiodmethylester konnte ein solcher Effekt nicht beobachtet werden. Außerdem erwies sich eine Reinigung des Zwischenproduktes vor der Eliminierung durch Säulenchromatographie als essentiell. Eine Einsparung führt zur Bildung verschiedener Nebenprodukte im zweiten Schritt und erschwert damit die Reinigung des Endproduktes derart, daß es insgesamt zu deutlichen Ausbeuteverlusten kommt.

Weitere Probleme für die präparative Nutzung traten beim *Upscaling* zu Tage. Bei der Vergrößerung der Ansätze in der Enolatreaktion tritt die vermehrte Bildung eines Nebenproduktes auf. Dieses konnte nicht eindeutig identifiziert werden, es ist aber zu vermuten, da im ¹H-NMR eine *tert*-Butylgruppe erkennbar ist, daß es sich um das Additionsprodukt des Enolats an die Carbonylgruppe des Pivalinsäureesters handelt. Das Problem ist durch starkes Rühren in gewissem Maße zu unterdrücken, aber nicht vollständig abzustellen. Auch für die Eliminierungsreaktion sind Umsetzungen größerer Mengen nicht praktikabel. Aufgrund der Instabilität des Dehydroalaninbausteins **5** tritt bei verlängerter Reaktionszeit direkt eine Weiterreaktion zum Methylimin **11** auf, ein Effekt, der auch durch Lagerung bei Raumtemperatur zu beobachten ist.

Mit der bestehenden Syntheseroute kann eine Bearbeitung der Untersuchungen zu Transformationen des Dehydroalaninsynthons **5** zwar erfolgen, die Bereitstellung des Edukts ist aber aufgrund der kleinen Maßstäbe bei der Synthese nicht besonders komfortabel und im Hinblick auf eine Anwendung zur Synthese von α -Aminosäuren unökonomisch. Aus diesem Grund schien es sinnvoll, auch weiterhin vielversprechenden Synthesevarianten nachzugehen.

1.1. Addition von Ameisensäuremethylester

Alternativ zu der schon beschriebenen Darstellungsmethode schien eine Route interessant,

die von *von Zelewsky* zur Synthese eines α,β -ungesättigten Ketons ausgehend von β -Pinen eingesetzt worden war.^[39] Dabei wird das Enolat generiert und mit Isopentylformiat zur Hydroxymethylenverbindung umgesetzt. Die unsubstituierte exocyclische Doppelbindung wird in einem zweiten Schritt mit Formaldehyd und Natriumcarbonat erhalten. Diese milde Methode ist auch an Steroiden literaturbekannt und verläuft über Spirodioxan-Intermediate (Abb. III-2), die in einigen Fällen isoliert und charakterisiert werden konnten.^[40] Unter geeigneten Bedingungen erfolgt jedoch ein rascher Zerfall zur exocyclischen Doppelbindung.

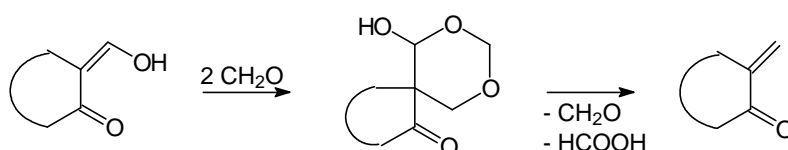


Abb. III-2

Unter den schon aus früheren Arbeiten^[30,36] bekannten Bedingungen für eine Addition von Aldehyden an das formylgeschützte MMI **2**, wurde mit LDA das Enolat generiert und mit Ameisensäuremethylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch Säulenchromatographie zur Abtrennung von Resten des Edukts konnte das Produkt **12** mit einer Ausbeute von 63 % in Form eines Öls erhalten werden, das bei 4 °C zu einem farblosen bis schwachgelben Feststoff erstarrt. Eine Lagerung bei höheren Temperaturen führt schon nach kurzer Zeit zu einer intensiven Gelbfärbung, die laut NMR Zersetzung anzeigt.

Die Verbindung **12** kann grundsätzlich in zwei tautomeren Formen vorliegen (Abb. III-3). Es ist von 1,3-Dicarbonylverbindungen bekannt, daß über eine Wasserstoffbrückenbindung die Enolform stabilisiert werden kann und die Geometrie der Doppelbindung weitestgehend kontrolliert wird. Andererseits schienen exocyclische Doppelbindungen, aufgrund der Erfahrungen aus der Diplomarbeit, am Formyl-MMI **2** nicht besonders stabil zu sein.

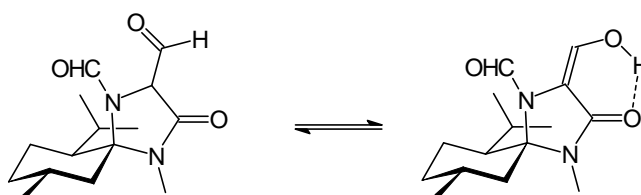


Abb. III-3

Eine Lösung der Verbindung **12** in CDCl_3 zeigt im $^1\text{H-NMR}$ zwei Dubletts bei 7.03 ppm und 10.98 ppm mit einer Kopplung von jeweils $^3J = 12.7$ Hz. Sowohl die chemische Verschiebung als auch die Größe der Kopplungskonstanten deuten auf ein Vorliegen der Enolform, vermutlich in der hier gezeigten *E*-Konfiguration der Doppelbindung, hin. Neben dieser Hauptform sind in nur sehr geringer Intensität Signale der anderen Formen zu erkennen. Das $^{13}\text{C-NMR}$ untermauert die Zuordnung der Enolform mit dem Auftreten von Signalen bei 108.9 ppm für das quartäre Kohlenstoffatom der Doppelbindung und 139.1 ppm für das hydroxysubstituierte Kohlenstoffatom.

Im KBr-Preßling ist dagegen die Situation etwas anders. Eine schwache OH-Valenzbande und neben den intensiven C=O-Valenzschwingungen der Amide bei 1710 cm^{-1} und 1670 cm^{-1} weniger intensive Banden bei 1775 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$) und 1620 cm^{-1} ($\nu\text{ C=C}$) sprechen im IR für die Koexistenz der tautomeren Formen.

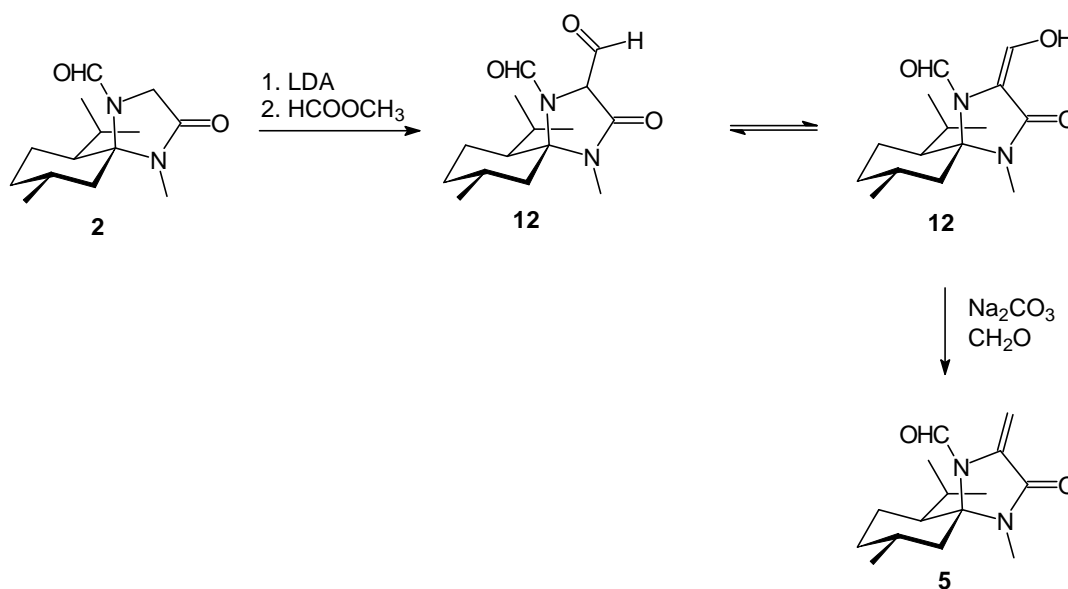


Abb. III-4

Zur Überführung in die unsubstituierte Dehydroverbindung **5** wurde die Hydroxymethylenverbindung **12** in Diethylether gelöst, zu einer Suspension von Na_2CO_3 in Formalinlösung gegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Mittels Reaktionskontrolle per GC konnte der Verlauf der Bildung des bekannten Reaktionsproduktes verfolgt werden. Es stellte sich heraus, dass die in den literaturbekannten Beispielen angegebenen Reaktionszeiten von etwa 1 h deutlich überschritten wurden. Erst nach 3 Tagen konnte eine Umsetzung zur Dehydroalaninverbindung **5** detektiert werden. Im NMR konnte die Bildung der

gewünschten Verbindung als Hauptprodukt bestätigt werden. Allerdings enthielt das Rohprodukt verschiedene nicht identifizierte Nebenprodukte bzw. Spirodioxanzwischenprodukte. Durch Zugabe von Essigsäure konnte der Anteil der Dehydroalaninverbindung **5** gesteigert werden, eine selektive und vollständige Umsetzung wurde aber nicht erreicht.

Vor allem aus diesem Grund bietet die vorgestellte Route keine Verbesserung gegenüber der Synthese mit Pivalinsäureiodmethylester. Die Eliminierung auf der ursprünglichen Route kann zwar nicht in großen Umsatzmengen, aber dafür ohne Bildung größerer Mengen von Nebenprodukten durchgeführt werden. Bei der Synthese über das Ameisensäureesteraddukt führt dies zu deutlichen Ausbeuteverlusten.

Ausgehend von dem Ameisensäureesteraddukt **12** ist ein weiterer Zugang zum Dehydroalaninderivat **5** denkbar. Eine Reduktion des im Gleichgewicht vorliegenden Aldehyds könnte zum vom Serin abgeleiteten *N,N*-Acetal führen. Dessen Alkoholfunktion sollte in eine Abgangsgruppe überführbar und vermutlich zur Dehydroverbindung eliminierbar sein. Aufgrund der Tatsache, daß diese Sequenz zwei zusätzliche Synthesestufen erfordert, wurde dieser Möglichkeit nicht nachgegangen.

Shapiro-Reaktion

Angesichts der im Gleichgewicht vorliegenden Aldehydfunktion bot sich an dieser Stelle auch die Möglichkeit, die Shapiro-Reaktion,^[41] eine synthetisch häufig und effektiv angewendete Methode zur Überführung von Ketonen oder Aldehyden in Olefine, zu nutzen. Dazu wird die Keton- oder Aldehydkomponente in das Tosylhydrazon überführt und anschließend mit 2 Äquivalenten einer Organolithiumverbindung zum C,N-Dianion deprotoniert. Dieses kann durch Fragmentierung ein Vinylcarbanion bilden, das beim Quenchen mit Wasser zum unsubstituierten Olefin protoniert wird. Prinzipiell sind durch Quenchen mit anderen Elektrophilen auch substituierte Alkene erhältlich.

Das bei unsymmetrischen Ketonen auftretende Problem mit der Regioselektivität kommt bei der Anwendung der Methode auf Verbindung **12**, die nur ein acides Proton in Nachbarstellung aufweist, nicht zum Tragen. Voraussetzung für einen Erfolg ist jedoch, daß die Aldehydfunktion aus dem Gleichgewicht heraus als solche reagieren kann.

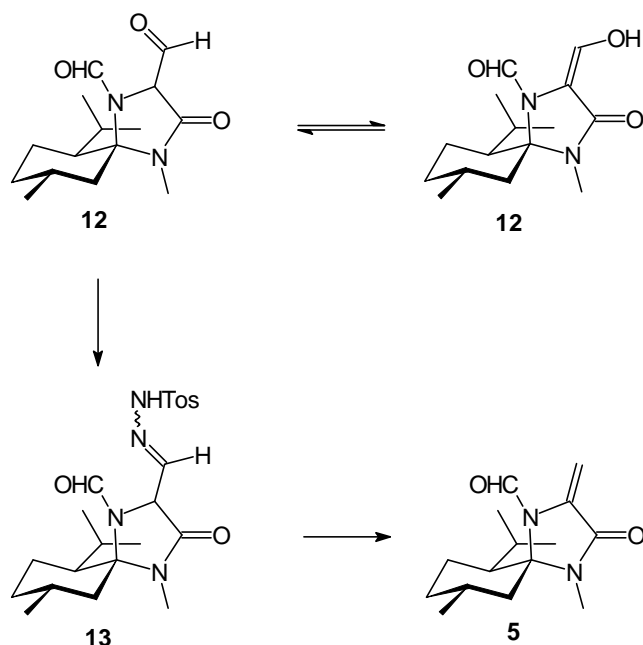


Abb. III-5

Zur Bildung des Tosylhydrazons wurde das Ameisensäureesteraddukt **12** mit 1.2 Äquivalenten Toluol-(4)-sulfonsäurehydrazid in Dichlormethan unter Zugabe von Molsieb zur Entfernung des entstehenden Wassers bei Raumtemperatur gerührt. Im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ des Rohprodukts ist deutlich zu erkennen, daß sich das Edukt vollständig umgesetzt hat. Anstelle einer definierten Verbindung ist allerdings ein komplexes Gemisch mehrerer Komponenten entstanden. Aufgrund der Möglichkeit zur Bildung von Stereoisomeren ist dies aber nicht ganz unerwartet. Deshalb wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung in der Shapiro-Reaktion eingesetzt. Bei -70 °C wurde das Rohhydrazon zu einer Lösung von 3 Äquivalenten LDA in THF gegeben und nach dem Auftauen auf Raumtemperatur über Nacht gerührt. Wiederum zeigte das NMR ein Gemisch verschiedener Verbindungen. Die Bildung der gewünschten Dehydroalaninverbindung **5** kann nicht beobachtet werden. Vermutlich sind die stark basischen Bedingungen der Shapiro-Reaktion zu drastisch, um das etwas labile Dehydroalaninsyntheton **5** darstellen zu können, so daß schon weitere Fragmentierungen auftreten.

Versuche zur Funktionalisierung der Hydroxyfunktion

Im Hinblick auf eine Untersuchung der chemischen Eigenschaften und weiteren

Verwendungsmöglichkeiten des Ameisensäureesteradduktes **12** wurden Versuche zur Funktionalisierung durchgeführt. Für den Fall, daß die Verbindung aus dem Gleichgewicht heraus auch als Alkohol reagieren kann, sollte sich dieser möglicherweise zum Ether oder Ester umsetzen lassen. Beispiele hierfür sind literaturbekannt.^[42] Alternativ könnte natürlich auch die CH-acide α -Position reagieren (Abb. III-6).

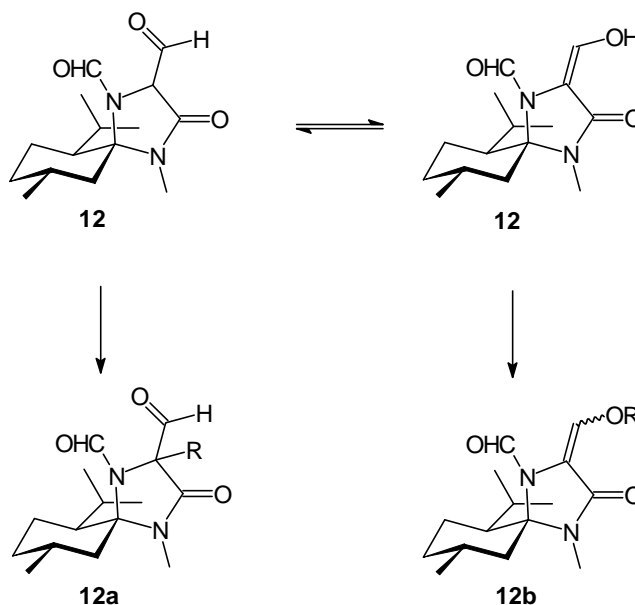


Abb. III-6

Im einfachsten Fall kann die Verbindung **12** mit einer Base deprotoniert und das Anion mit Methyljodid abgefangen werden. Hierbei zeigte sich, daß unter Verwendung von Natriumhydrid in Diethylether das Edukt zurückerhalten wird. Auch mit LDA in THF konnte die gewünschte Umsetzung nicht erreicht werden.

Umsetzungen zur Veresterung mit Essigsäureanhydrid, Triethylamin und DMAP in Dichlormethan, sowie Abfangen des Anions nach Deprotonierung mit Natriumhydrid mit Acetylchlorid führten zu Gemischen, die sich bei dem Versuch der Trennung durch Säulenchromatographie zersetzten.

1.2. Kondensation mit Formaldehyd und Dimethylformamid

Prinzipiell bestünde die einfachste Methode, um zu der Dehydroalaninverbindung **5** zu gelangen, aus einer Kondensation von Formyl-MMI **2** mit Formaldehyd (Abb. III-7).

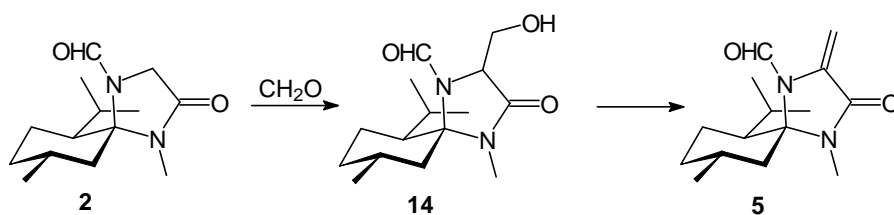


Abb. III-7

Erste Untersuchungen hierzu wurden von *Brinkmann* durchgeführt, der das mit LDA generierte Enolat mit 'monomerem' Formaldehyd allerdings nicht erfolgreich umsetzen konnte.^[30] Alternativ hierzu besteht die Möglichkeit einer Titan-tetrachlorid katalysierten Aldoladdition mit Trioxan als Formaldehydkomponente.^[43] Das Titan-tetrachlorid dient dabei sowohl zur Aktivierung des Trioxans, als auch zur Bildung des Enolats mit Diisopropylethylamin als Hilfsbase. Die Anwendung der Bedingungen auf das formylgeschützte MMI **2** verlief allerdings ebenfalls ohne Erfolg. Nach der Aufarbeitung wurde das Edukt zurückerhalten.

Kondensationsreaktionen zur Einführung einer exocyclischen Doppelbindung ohne Verwendung von organometallischen Reagenzien finden insbesondere in der Chemie der Heterocyclen Verwendung. Diese besitzen häufig Strukturfragmente, die mit Dehydroamino-säurederivaten vergleichbar sind und auch zu deren Herstellung verwendet werden können. Interessant bezüglich einer Übertragung auf das MMI-System schien die Einführung einer Dimethylamino-substituierten Doppelbindung (Abb. III-8).

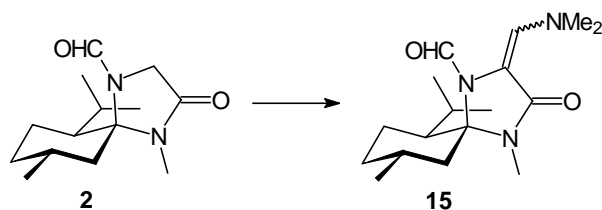


Abb. III-8

Etablierte Bedingungen^[44] hierfür entsprechen denen der Vilsmeier Reaktion. Am Formyl-MMI **2** führte die Umsetzung mit POCl₃ und Dimethylformamid in Toluol zu einem Gemisch aus Zersetzungsprodukten und einem Anteil an Edukt. Ein Produkt mit einer

exocyclischen Doppelbindung konnte in dem komplexen Gemisch nicht erkannt werden.

1.3. Acylierung des Methylimins **11**

Besonders elegant zur Darstellung des Dehydroalaninbausteins **5** oder vergleichbaren Verbindungen **16** wäre eine Acylierung des Methylimins **11**. Über die Imin-Enamin-Tautomerie steht das Methylimin **11** mit dem exocyclischen Enamin im Gleichgewicht. Die Acylierung kann dann durch Angriff des sekundärenamins auf das Säurechlorid erfolgen.

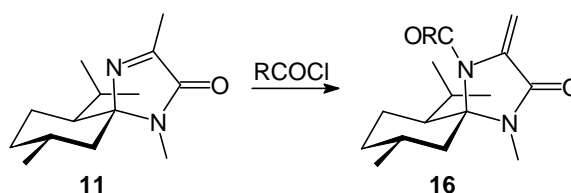


Abb. III-9

Einige Varianten dieser vereinzelt in der Literatur auftretenden Reaktion wurden schon in der Diplomarbeit ohne Erfolg getestet.^[45] Nach einer neueren Vorschrift^[46] wurde das Methylimin **11** in Dichlormethan bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Pyridin und Chlorameisensäuremethylester versetzt und anschließend zum Sieden erhitzt. Leider konnte auch unter diesen Bedingungen keine Produktbildung beobachtet werden. Nach der Aufarbeitung wurde das Edukt zurückerhalten.

Offensichtlich liegt das Gleichgewicht in der Imin-Enamin-Tautomerie ganz auf der Seite des Imins, so daß selbst Reaktionen über das Enamin aus dem Gleichgewicht heraus nur schwer ablaufen. Wie schon erwähnt, neigt außerdem die Dehydroalaninverbindung **5** dazu, unter Verlust der Formylgruppe in das Methylimin **11** überzugehen. Aus diesen Gründen sollte davon ausgegangen werden, daß das Methylimin die thermodynamisch stabilere Verbindung darstellt (siehe Kapitel 2.2.5). Drastische Bedingungen sind zur Darstellung des Dehydroalaninsynthons **5** folglich zu vermeiden.

2. Synthese von substituierten 2,3-Dehydroaminosäuresystemen 6

Praktikable Syntheserouten für substituierte 2,3-Dehydroaminosäuresysteme **6** sollten vor allem die variable Einführung von unterschiedlichen Substituenten unter möglichst selektiver Kontrolle der Stereochemie an der Doppelbindung ermöglichen. Zur Darstellung cyclischer, chiraler Dehydroaminosäurebausteine haben sich aus diesem Grund vor allem die Wittig-Horner-Olefinierung und die Aldolkondensation bewährt. Die Beispiele von *Williams*,^[25] *Seebach*^[24] und *Nájera*^[26] können in diesem Zusammenhang als repräsentativ angesehen werden. Beide Methoden liefern mit Aldehyden an den jeweiligen Bausteinen Dehydroaminosäurederivate definierter Geometrie an der Doppelbindung. Im Falle der Wittig-Horner-Olefinierung entstehen bei *Williams* und *Seebach* hauptsächlich die entsprechenden *E*-Verbindungen, während die Aldolkondensation am System von *Nájera* zu *Z*-Dehydroaminosäurederivaten führt. Beispiele zur gelungenen Synthese symmetrisch substituierter Doppelbindungen mit Ketonen werden hier nicht berichtet.

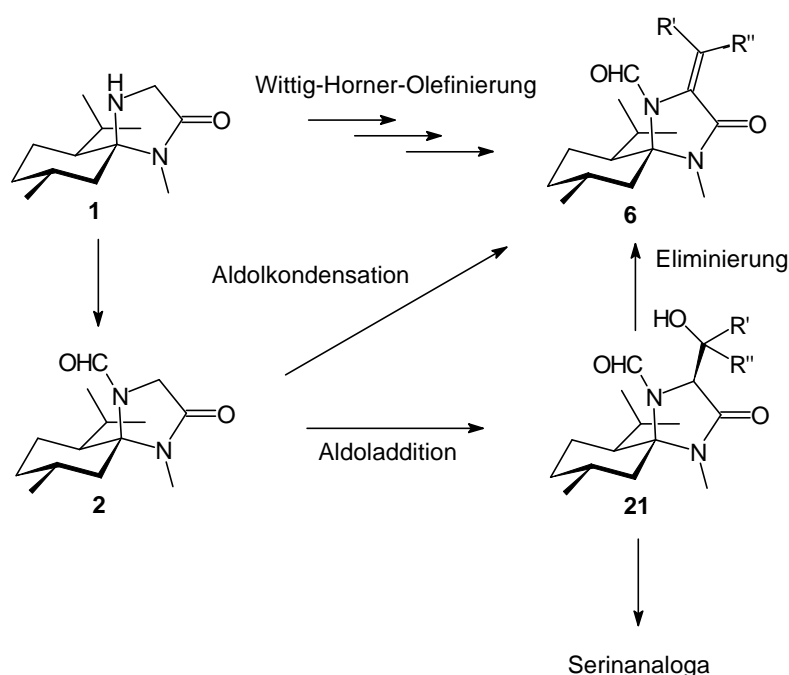


Abb. III-10

Für die Aldolkondensation sind zwei Varianten denkbar. Einmal die direkte Kondensation zu den 2,3-Dehydroverbindungen **6** oder auch über Addition zu den β -Hydroxyverbindungen **21** und anschließender Eliminierung in einem zweiten Schritt. Bietet die erste Variante den

kürzesten Zugang, so liefert die längere Route zusätzlich Vorläufer für substituierte Serinanaloga. Welcher Zugang vorteilhafter ist, hängt von den Eigenschaften des Grundbausteins ab.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß bei dem dem MMI-System ähnlichsten System, dem Boc-BMI von Seebach,^[24a] der Wittig-Horner-Olefinierung der Vorzug gegeben wurde. Grund hierfür waren unter anderem Probleme mit der Eliminierung.

2.1. Wittig-Horner-Olefinierung

Zur Darstellung von an der Doppelbindung substituierten α,β -Dehydroaminosäurederivaten sind eine Vielzahl von Beispielen bekannt, in denen erfolgreich eine Wittig-Horner-Olefinierung genutzt werden konnte.^[47] Die Beliebtheit dieser Methode resultiert vor allem aus der Variabilität, mit der ausgehend von unterschiedlichen Aldehyden die entsprechenden Substituenten an der Doppelbindung erhalten werden können. In den meisten Fällen ist zusätzlich eine gute Kontrolle der *E/Z*-Isomerie an der Doppelbindung zu beobachten. Die eingesetzten Phosphonate werden gewöhnlich aus einer Arbusov-Reaktion von Trimethylphosphit mit den in α -Position bromierten Aminosäurederivaten erhalten.

Nachdem eine α -Bromierung des formylgeschützten MMI **2** nicht gelang,^[48] wurden zur Darstellung eines Phosphonats am MMI-System neue Wege beschritten.^[36] Durch Reaktion von Trimethylphosphit mit dem MMI-Nitron **4** in Methanol wurde das Phosphonat **17** erhalten (Abb. III-11). Mechanistisch betrachtet findet vermutlich zuerst eine Addition von Trimethylphosphit an das Nitron statt. Über eine Aza-Wittig-artige Zwischenstufe tritt eine Desoxygenierung zum Imin **3** ein. Dieses kann dann in Gegenwart eines protischen Lösungsmittels zum Phosphonat **17** reagieren. Aufgrund des primären Desoxygenierungsschrittes werden für die Reaktion große Überschüsse an Trimethylphosphit benötigt.

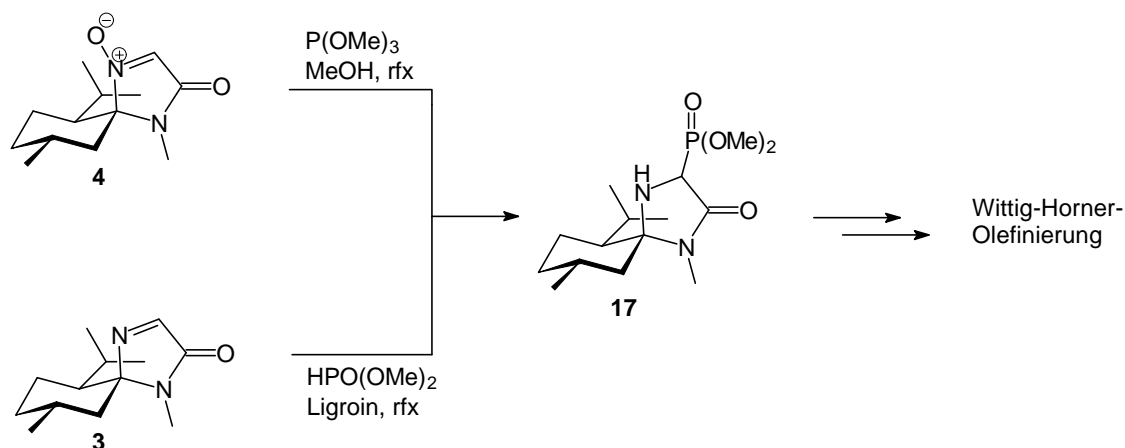


Abb. III-11

Nach einer Methode von *Martens*^[49] konnte jetzt ein neuer Zugang entwickelt werden. Addiert man Dimethylphosphit an das Imin **3**, so erhält man schon bei Zugabe von einem Äquivalent des Phosphits eine vollständige Umsetzung zum Phosphonat **17**. Aus diesem Grund ist diese Variante der alten Methode vorzuziehen.

Prinzipiell kann das Phosphonat **17** als Vorläufer für pharmakologisch interessantes Phosphoryl-glycin^[50] dienen. Aufgrund der hohen Temperaturen oder der leichten Epimerisierbarkeit in α -Position entstehen aber bei der Addition beide Diastereomere, so daß auf eine weitere Untersuchung zur Verwendung verzichtet wurde.

Für den Einsatz des Phosphonats **17** in einer Wittig-Horner-Olefinierung zur Darstellung von 2,3-Dehydroaminosäuressystemen **6**, **19** muß im nächsten Schritt eine Schutzgruppe für die Aminfunktion eingeführt werden, da bei freier Aminfunktion entweder die Olefinierung durch das relativ acide NH-Proton gestört, oder aber das in der Reaktion entstehende Enamin über die Imin-Enamin-Tautomerie zum Imin tautomerisieren könnte.

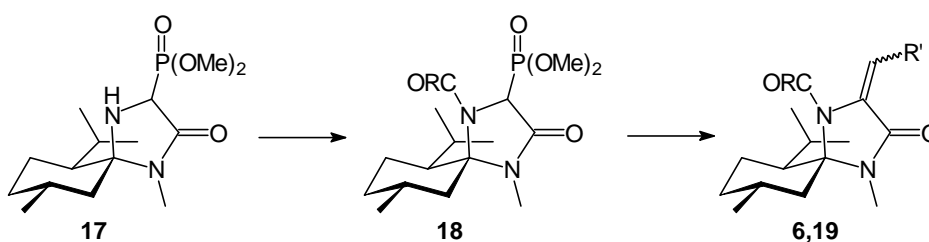


Abb. III-12

Frühere Versuche hatten schon gezeigt, daß diese Aufgabe nicht problemlos zu lösen ist.^[36]

Umsetzungen mit dem gemischten Ameisensäureessigsäureanhydrid in Diethylether führten nicht zu einer Formylierung der Aminfunktion. Aus diesem Grund wurden jetzt drastischere Reaktionsbedingungen gewählt. Aber auch die Durchführung der Reaktion in purem Anhydrid führte nicht zum Erfolg. Es wurde ein Gemisch aus Edukt und Zersetzungsprodukten erhalten. Eine andere Methode unter Verwendung von *n*-BuLi und Chlorameisensäuremethylester zur Bildung eines Carbamats, wie sie von *Brinkmann* zur Schützung eines substituierten Hydroxylamins am MMI eingesetzt wurde,^[30] lieferte ebenfalls ein komplexes Gemisch aus Edukt und Zersetzungsprodukten. Daraufhin wurde eine Variante versucht, bei der nach der Addition des Dimethylphosphits^[49] an das Imin **3**, das entstehende Amin *in situ* durch Phenylisocyanat abgefangen wird. Auch hier trat keine Reaktion ein, sondern es wurde das Phosphonat **17** isoliert.

Die Einführung einer Schutzgruppe an in α -Position substituierten Derivaten des MMI **1** scheint allgemein mit Problemen behaftet.^[32,36] Sobald der Substituent einen größeren sterischen Anspruch als eine Methylgruppe aufweist, ist die ohnehin geringe Reaktivität der axialen Aminfunktion derart verringert, daß selbst die im Fall des MMI **1** problemlos einzuführende Formylgruppe nicht zum Erfolg führt. Die Einführung anderer Schutzgruppen gestaltet sich schon am MMI **1** äußerst schwierig.^[51]

Trotz der gescheiterten Einführung einer Schutzgruppe für die Aminfunktion wurde das Phosphonat **17** unter Bedingungen, die von *Seebach*^[24] zur Olefinierung mit Aldehyden am Boc-BMI verwendet worden waren, in einer Olefinierungsreaktion eingesetzt. Die Umsetzung in Methanol mit Lithiummethanolat als Base führt nach Zugabe von Acetaldehyd zum Ethylimin **20** (Abb. III-13). Offensichtlich ist das Proton in α -Position acider als das NH-Proton, so daß eine Wittig-Horner-Olefinierung stattfinden kann. Das entstehende Enamin tautomerisiert dann aber wie erwartet vollständig zum stabileren Imin.

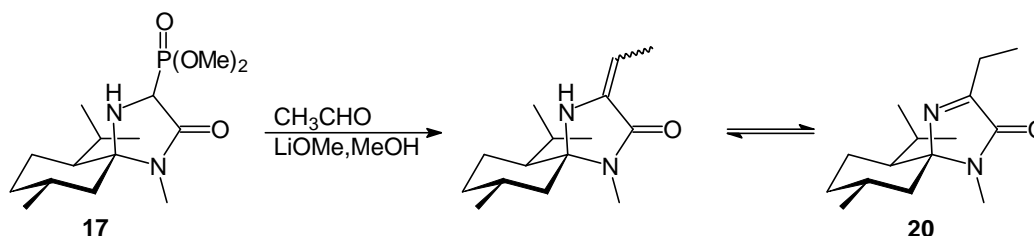


Abb. III-13

Unter dem Aspekt, daß eine Wittig-Horner-Olefinierung am Phosphonat **17** problemlos funktioniert, ist es besonders bedauerlich, daß diese variable Methode aufgrund der Schutz-

gruppenproblematik zur Synthese der substituierten 2,3-Dehydroaminosäuresysteme **6** nicht nutzbar ist. Für weitere Untersuchungen erschien es sinnvoll, sich auf einen Zugang über die Aldolkondensation zu konzentrieren.

2.2. Aldoladdition-Eliminierung/Aldolkondensation-Route

2.2.1. Aldoladdition zur Synthese von β -Hydroxyverbindungen **21**

In früheren Arbeiten^[30,36] konnte bereits gezeigt werden, daß das durch Deprotonierung von Formyl-MMI **2** mit LDA gebildete Enolat problemlos mit Acetaldehyd und Benzaldehyd als Elektrophile reagiert. Es wurden β -Hydroxyverbindungen **21a**, **21b** als Gemisch von zwei Diastereomeren erhalten. In Analogie zu den stereospezifisch verlaufenden Alkylierungen wurde für das Stereozentrum in α -Position aufgrund der sterischen Hinderung auf der 'Rückseite' vollständige Kontrolle des Angriffs von der 'Oberseite' erwartet. Die Diastereomere resultieren folglich aus Epimeren in β -Position, die durch den größeren Abstand zur Isopropylgruppe des chiralen Auxiliars eine geringere chirale Induktion erfährt. Eine eindeutige Klärung der Konfiguration in β -Position durch eine Röntgenstrukturanalyse stand noch aus, da es damals nicht gelang, geeignete, diastereomerenreine Kristalle zu erhalten.

Die β -Hydroxyverbindungen **21** sind sowohl als Vorläufer für 2,3-Dehydroaminosäuresysteme als auch für durch Hydrolyse erhältliche Serinanaloga interessant.

Additionsprodukte von Aldehyden und Ketonen

In Analogie zu der Addition von Acetaldehyd und Benzaldehyd sollten sich weitere β -Hydroxyverbindungen **21** darstellen lassen. Interessant war in diesem Zusammenhang die Fragestellung, ob Einschränkungen bezüglich der Substituenten an der elektrophilen Carbonylkomponente bestehen und wie sich die Stereoselektivität in Abhängigkeit von den Resten verhält. Zur Untersuchung dieser Faktoren wurde durch den Einsatz von Isobutyraldehyd und Pivalaldehyd zuerst einmal der sterische Anspruch des Substituenten am

Aldehyd erhöht. Die Verwendung von Crotonaldehyd und Zimtaldehyd gibt Hinweise auf das Verhalten bei α,β -ungesättigten Aldehyden bezüglich der 1,2- und 1,4-Selektivität der Addition. Ein nächster Schritt besteht in der Reaktion mit Ketonen, die gegenüber Aldehyden einen größeren sterischen Anspruch aufweisen. Dieser wurde zusätzlich in der Reihe Aceton, 3-Pentanon, Cyclohexanon und Benzophenon deutlich erhöht. Diese Auswahl sollte zu einer vielseitigen Palette an β -Hydroxyverbindungen **21** führen, die auch für weitere Transformationen zur Verfügung stehen. Im Hinblick auf eine Verwendung zur Darstellung von substituierten 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen **6** wurden im Falle der Ketone ausschließlich symmetrisch substituierte Verbindungen ausgewählt, die kein Stereozentrum in der β -Position bilden und auch zu symmetrisch substituierten 2,3-Dehydroaminosäuresystemen führen sollten. Diese bieten den Vorteil Stereoselektivitäten von Reaktionen bezüglich der α -Position beobachten zu können, ohne daß weitere Stereoisomere in der ohnehin schwächer kontrollierten β -Position entstehen können.

Unter den schon etablierten Additionsbedingungen wurde aus Formyl-MMI **2** mit LDA das Enolat generiert und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ die jeweilige Carbonylkomponente hinzugegeben. Die trübe Suspension des partiell ausgefallenen Enolats verwandelt sich dabei sofort in eine klare Lösung und zeigt damit den Erfolg der Reaktion an. Man läßt das Gemisch zur Vervollständigung der Reaktion auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ kommen, bevor man mit gesättigter Ammoniumchloridlösung quencht. In allen Fällen der oben vorgestellten Auswahl gelingt die Addition problemlos. Im Roh-NMR kann kein Formyl-MMI **2** mehr detektiert werden. Eine Ausnahme bildet lediglich das Benzophenonaddukt **21i**. In diesem Fall können bei einer Umsetzung von 75 % noch Reste des Edukts beobachtet werden. Die Rohprodukte weisen bereits einen hohen Reinheitsgrad auf und können durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie weiter aufgereinigt werden. Dabei gelingt für **21a**, **b** und **f** die weitgehende Anreicherung des Hauptprodukts. Die Verbindung **21d** kann diastereomerenrein erhalten werden.

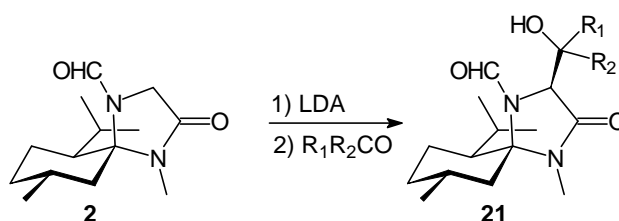


Abb. III-14

| 21 | R ₁ | R ₂ | Umsatz (%) | Ausbeute (%) ^{a)} | d.e. % in β (d.s.) ^{c)} |
|-------------------|---------------------------------|----------------|------------|----------------------------|--|
| a ^[30] | H | Me | >95 | 31 ^{b)} | 20 (60) |
| b ^[36] | H | Ph | >95 | 61 ^{b)} | 78 (89) |
| c | H | <i>i</i> Pr | >95 | 88 | 20 (60) |
| d | H | <i>t</i> Bu | >95 | 57 ^{d)} | >90 (>95) ^{d)/} 66 (83) ^{e)} |
| e | H | Crotyl | >95 | 82 | 56 (78) |
| f | H | Cinnamyl | >95 | 55 ^{b)} | 86 (93) |
| g | Me | Me | >95 | 85 | |
| h | Et | Et | >95 | 95 | |
| i | Ph | Ph | 75 | 30 | |
| j | (CH ₂) ₅ | | >95 | 79 | |

a) Ausbeute für analysenreines Produkt

b) Ausbeute für angereichertes Diastereomer

c) Bestimmt für das Rohprodukt im ¹H-NMR aus dem Integralverhältnis der CHO-Resonanzen, oder der β-Position

d) Hauptprodukt

e) Haupt- und Nebenprodukt berücksichtigt

Tab. 1

Alle Versuche zur Addition der Ketone liefern nur ein Produkt. Infolgedessen kann auf eine Diastereoselektivität von >95:5 (90 % d.e.) in der α-Position geschlossen werden. Für die Additionen von Isobutyraldehyd, Pivalaldehyd, Crotonaldehyd und Zimtaldehyd entstehen, wie bei Acetaldehyd und Benzaldehyd, jeweils zwei Produkte, von denen angenommen wurde, daß es sich um die Epimere in der β-Position handelt. Für die Additionen von Crotonaldehyd und Zimtaldehyd wurden nur die gewünschten 1,2-Addukte beobachtet. Eine Konkurrenz zwischen 1,2- und 1,4-Addition führt unter den gewählten Reaktionsbedingungen, wie erwartet, nicht zu Problemen.

Die Epimere in der β-Position verhalten sich für **21a**, **b**, **c**, **e** und **f** sehr ähnlich bezüglich ihrer Eigenschaften bei der Umkristallisation oder Säulenchromatographie, so daß sie nicht vollständig voneinander getrennt werden können. Dagegen gelingt für **21d** die Trennung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel erstaunlich leicht. Auch die spektroskopischen Eigenschaften der beiden Produkte unterscheiden sich deutlicher, als dies bei **21a,b** und **c** zu

beobachten ist. Besonders markant unterscheidet sich zum Beispiel die Lage der Banden für die Carbonylvalenzschwingungen im IR. Findet man beim Hauptprodukt Wellenzahlen von 1700 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$, Lactam) und 1630 cm^{-1} ($\nu\text{ C=O}$, Formamid), die mit der Lage der Banden bei den übrigen β -Hydroxyverbindungen **21** vergleichbar sind, so treten hier für das Nebenprodukt Banden bei 1735 cm^{-1} und 1690 cm^{-1} auf. Letztere entspricht dem für das Lactam erwarteten Wert. Dagegen kann die Absorption bei 1735 cm^{-1} nicht dem Formamid zugeordnet werden. Der Wert entspricht eher der Erwartung für einen Ester. Ebenso sind insbesondere im $^1\text{H-NMR}$ Unterschiede zu beobachten, die aus der bisher guten Übereinstimmung von Daten von vergleichbaren Verbindungen herausfallen. Ein signifikanter Shift des Formyl-Signals von 8.72 ppm auf 8.09 ppm ist besonders auffällig. Gewöhnlich liegen die Signale der *N*-Formyl-Gruppe an formylierten MMI-Derivaten bei etwa 8.80 ppm. Dies legt eine Wanderung der Formylgruppe auf die Alkoholfunktion unter Bildung eines Formylesters nahe. Auch für H-3 und H-17 tritt ein deutlicher Shift ein. Für das Hauptprodukt kann ein Signal bei 4.55 ppm über ein $^1\text{H}^{13}\text{C-COSY}$ Experiment H-3 und ein Signal bei 3.75 ppm H-17 zugeordnet werden. Zusätzlich bestätigt werden kann die Zuordnung durch das Auftreten einer Kopplung zu der Hydroxygruppe für H-17. Für das Nebenprodukt treten die entsprechenden Signale bei 5.05 ppm und 3.61 ppm auf. Im Falle einer Esterbildung ist für H-3 ein Hochfeldshift und für H-17 ein Tieffeldshift zu erwarten. Dementsprechend kann das Signal bei 5.05 ppm H-17 und das bei 3.61 ppm H-3 zugeordnet werden. Diese Zuordnung konnte durch ein $^1\text{H}^{13}\text{C-COSY}$ Experiment belegt werden.

Ein weiteres Indiz für die N,O-Wanderung greift auf an späterer Stelle behandelte Umsetzungen zu Mesylaten vor. Für **21a,b** und **c** gelingt die Reaktion mit Methansulfonylchlorid für beide Diastereomeren der im Gemisch eingesetzten β -Hydroxyverbindungen. Für die Produkte der Addition von Pivalaldehyd findet jedoch keine Reaktion beider Komponenten statt. Das Nebenprodukt **22** bleibt unverändert zurück.

Infolgedessen kann eine N,O-Wanderung der Formylgruppe während der Aldoladdition unter Bildung des Esters **22** angenommen werden (Abb. III-15). Das entstehende Alkoholat-Anion greift intramolekular die nahegelegene Carbonylfunktion an. Es entsteht möglicherweise ein cyclisches Intermediat,^[52] das unter Bildung des Esters und der freien Aminfunktion zerfällt. Über die Frage, warum sich der thermodynamisch gewöhnlich weniger stabile Ester bildet, kann nur spekuliert werden. Als Grund vermutete auch *Seebach*, der am BMI dieses Phänomen der Schutzgruppenwanderung schon beobachtete,^[53] stereoelektronische Effekte

bei der Hydrolyse des tetraedrischen Intermediates.^[54]

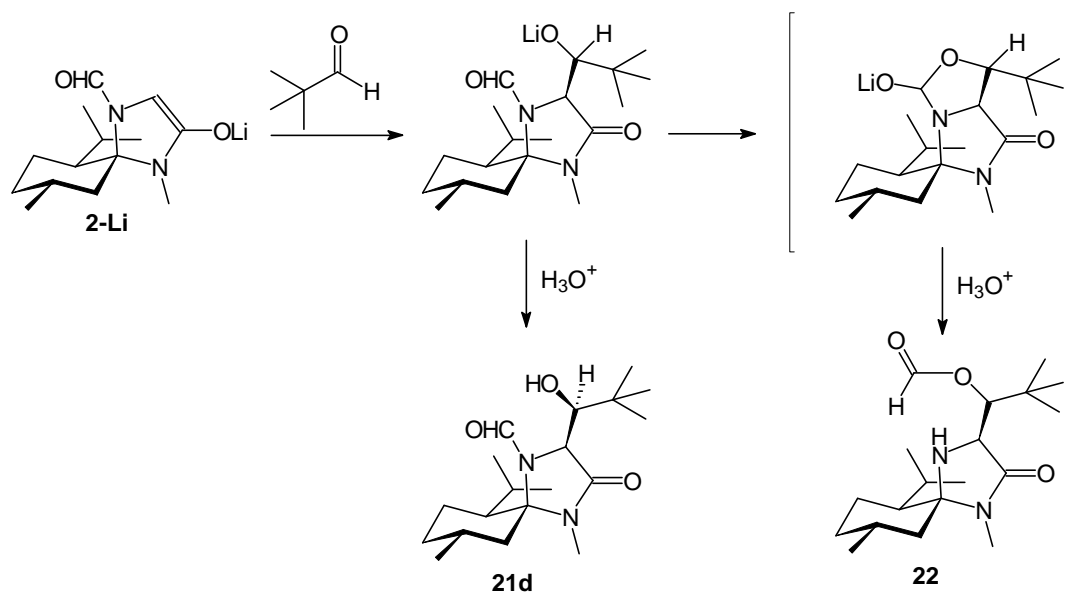


Abb. III-15

Weiterhin stellt sich die Frage, warum die Wanderung der Formylgruppe nur bei der Addition von Pivalaldehyd und nicht den übrigen oben genannten Aldehyden oder Ketonen auftritt. Möglicherweise nimmt das während der Addition entstehende Alkoholat aufgrund des größeren sterischen Anspruchs der *tert*-Butylgruppe eine Konformation ein, in der Wechselwirkungen zwischen der *tert*-Butylgruppe und der Formylgruppe vermieden werden, aber das Alkoholat-Anion der Formylgruppe näher kommt, als dies bei den übrigen Alkoholaten der Fall ist. Allerdings sind Aussagen darüber nur spekulativer Art.

Ein weiterer offener Punkt betrifft die Stereochemie in β -Position des Esters **22**. Es besteht einmal die Möglichkeit, daß es sich um das gleiche Stereoisomer wie **21d** handelt und **22** durch partielle Wanderung der Formylgruppe entstanden ist. Die zweite Möglichkeit besteht in der vollständigen Wanderung für das andere Diastereomer oder einer Umkehr der Stereochemie während der Wanderung, wobei zweiteres eher unwahrscheinlich ist. Eine Aussage über Röntgenstrukturanalyse konnte, da **22** als Öl vorliegt, nicht getroffen werden. Stattdessen wurden Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Wanderung und zur Freisetzung der Aminosäuren durchgeführt.

Es stellte sich die Frage, ob durch Versuche, bei denen die Reaktionstemperatur konstant gehalten wird, aber bei verschiedenen Temperaturen gequenchet wird, das Verhältnis von **21d** zu **22** verändert werden kann. Tritt eine Änderung des Verhältnisses ein, so ist unter der Voraussetzung, daß die Reaktion bei niedrigen Temperaturen schon vollständig abgelaufen

ist und sich die Stereochemie während der Wanderung nicht ändert, davon auszugehen, daß es sich um das gleiche Stereoisomer handelt und eine nachträgliche Wanderung der Formylgruppe eintritt. Ein gleichbleibendes Verhältnis spricht für das Vorliegen des anderen Diastereomers. Eine weniger spekulative Möglichkeit der Beweisführung besteht über die Freisetzung der Aminosäuren. Da es sich bei den möglichen Stereoisomeren um Diastereomere handelt, ist eine Unterscheidung mittels NMR-Spektroskopie möglich.

Zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit wurde die Aldoladdition von Pivalaldehyd in parallelen Versuchen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gequencht. Das Quenchen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ brachte keine Änderung im Verhältnis von **21d** zu **22** gegenüber dem Abbruch bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Quenchen bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ führte ebenfalls nicht zu einer signifikanten Änderung dieses Verhältnisses. Stattdessen wird ein Anteil von etwa 30 % Formyl-MMI **2** im Rohprodukt beobachtet.

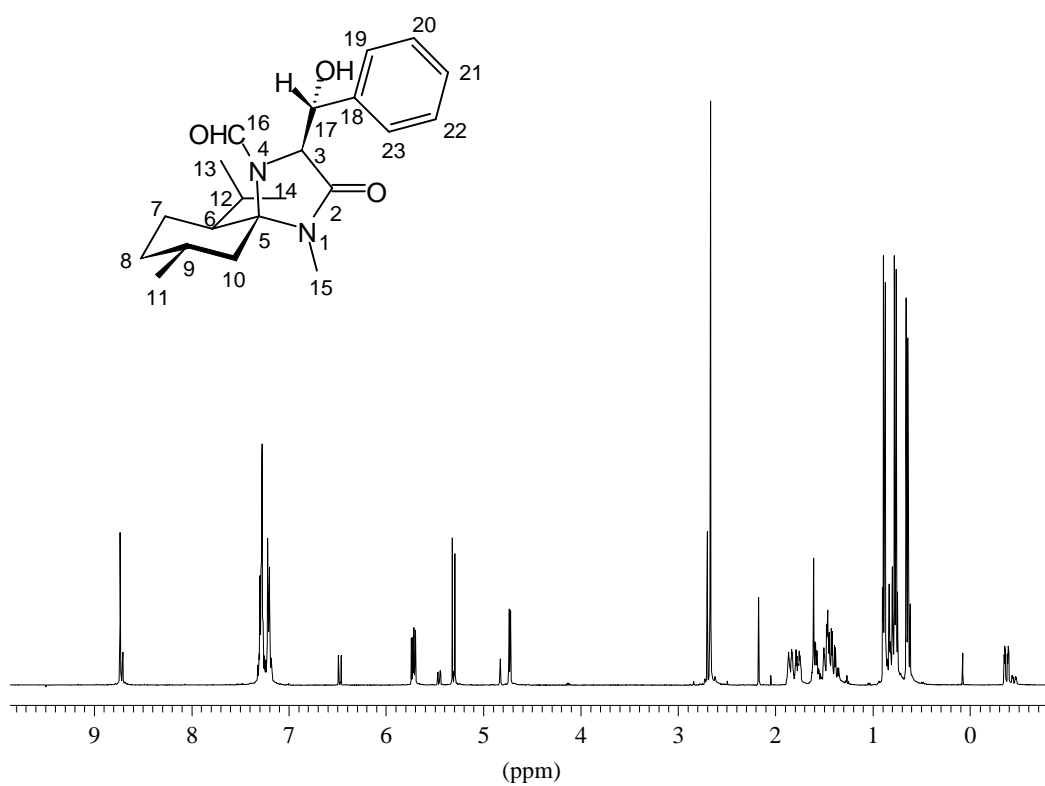
Eine Hydrolyse von **21d** und **22** in Methanol mit konz. Salzsäure zu den Methylamiden (siehe Kapitel 2.2.7) lieferte keine identischen Verbindungen, sondern Diastereomere. Damit handelt es sich folglich auch bei **21d** und **22** prinzipiell um Diastereomere, wobei die Schutzgruppenwanderung nur für das in geringeren Teilen entstehende Stereoisomer auftritt. Dieses Ergebnis war insofern etwas unerwartet, weil als Konsequenz eine relativ geringe Stereoselektivität bei der Addition von Pivalaldehyd resultiert.

Interessanterweise wurde die Wanderung der Schutzgruppe, in diesem Falle eine Benzoylgruppe, am BMI durch Seebach^[53] generell für die Aldehydaddukte beobachtet. Das Phänomen war hier nicht auf ein Beispiel beschränkt. Die oben angesprochene Temperaturabhängigkeit führte zu einem Gemisch von Alkohol und Ester, wenn bei niedrigen Temperaturen gequencht wurde. Ließ man das Reaktionsgemisch bis auf Raumtemperatur erwärmen, so wurden ausschließlich die Umlagerungsprodukte beobachtet. Daß es sich um dasselbe Diastereomer handelt, konnte durch die Freisetzung beider Verbindungen zur Aminosäure nachgewiesen werden.

Die Wanderung von Resten in umgekehrter Richtung, also die Umwandlung eines Serinesteranalogons in ein Amid, ist ebenfalls literaturbekannt^[55] und sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Eine Anwendung konnte durch die Veresterung von Serinanaloga mit dem C-Terminus N-geschützter Aminosäuren und anschließender O,N-Wanderung unter Einbau des Serinanalogs in ein Peptid ohne weitere Schutzgruppen-transformationen gefunden werden.

Konfiguration der β -Position

Eine erste Zuordnung der Konfiguration in β -Position wurde bereits durch *Brinkmann* vorgenommen.^[30] Da von dem Acetaldehyddaddukt **21a** keine für eine Röntgenstrukturanalyse geeigneten Kristalle erhalten werden konnten, wurde auf eine Zuordnung mittels $^1\text{H-NMR}$ zurückgegriffen. Die auftretenden Effekte sind am Benzaldehyddaddukt **21b** besser zu erkennen, so daß die Argumentation hier anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **21b** erläutert werden soll.

**Abb. III-16**

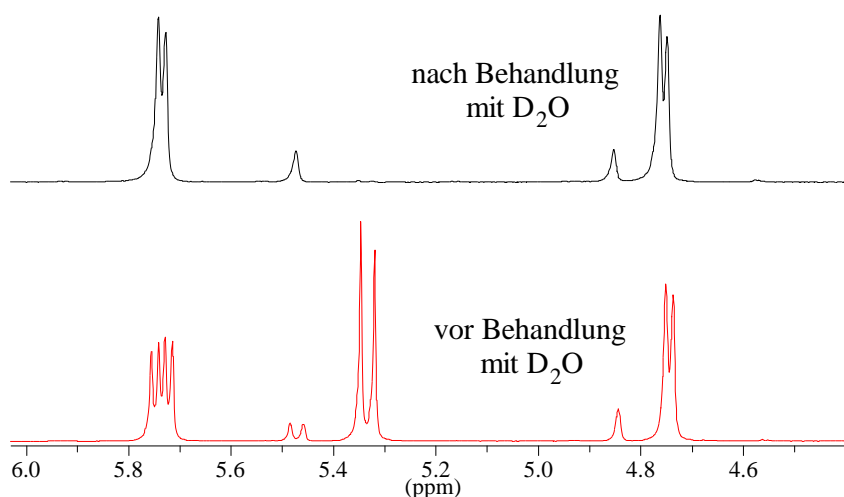


Abb. III-17

Im Spektrum ist deutlich ein scharfes Dublett für das Proton der Hydroxygruppe zu erkennen, dessen Zuordnung durch ein Austauschexperiment mit D_2O nachgewiesen werden konnte. Die Schärfe des Signals und die bestehende Kopplung zu H-17 deuten auf eine Fixierung des Protons durch eine Wasserstoffbrückenbindung hin. Diese ist unter Bildung eines Sechsrings zur Carbonylfunktion des Lactams denkbar. Ansatzpunkt für die Zuordnung ist das unterschiedliche Kopplungsverhalten zwischen H- α und H- β der beiden Diastereomeren. Das Hauptprodukt zeigt eine Kopplung von 5.7 Hz, während die Kopplung des Nebenproduktes nicht mehr aufgelöst werden kann. Nimmt man jetzt eine über die Wasserstoffbrückenbindung, die für beide Diastereomere möglich ist, fixierte Konformation an, so tritt im Modell für die (*R*)-konfigurierte Verbindung ein Diederwinkel von etwa 60° zwischen den vicinalen H- α und H- β Protonen auf, während der Diederwinkel für die (*S*)-konfigurierte Verbindung nahezu 180° beträgt. Gemäß der Karplus-Kurve sollte dann dem Hauptprodukt, welches die größere Kopplung von beiden besitzt, die (*S*)-Konfiguration in β -Position zugeordnet werden.

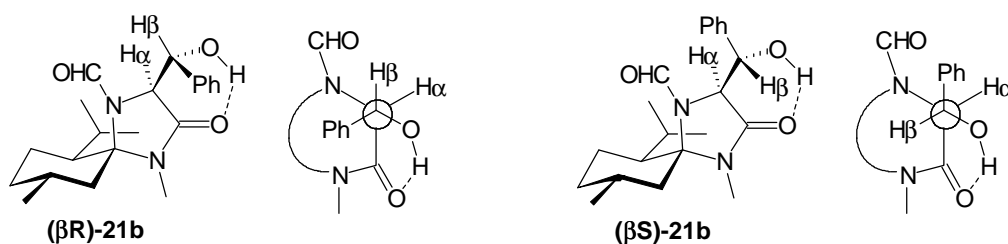


Abb. III-18

Da auch von dem Benzaldehydaddukt **21b** wegen mangelnder Trennung der Diastereomeren keine eindeutige Klärung durch Röntgenstrukturanalyse vorgenommen werden konnte, galt die Zuordnung bis *dato* als sinnvoll. Unstimmigkeiten traten erst im Rahmen dieser Arbeit auf, da eine Verwendung zur Synthese der korrespondierenden 2,3-Dehydroaminosäureverbindung **6b** zu einer Substanz führte, der aufgrund charakteristischer Eigenschaften im $^1\text{H-NMR}$ eine (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung zugeordnet werden muß (vgl. Kapitel 2.2.4). Diese sollte aber ausgehend von der (*R*)-Konfiguration erhalten werden. Damit bestand dringender Klärungsbedarf der Konfiguration mittels Röntgenstrukturanalyse. Nach mehrfacher Umkristallisation, Trennung mittels HPLC und erneuter Umkristallisation konnte schließlich das Hauptdiastereomer separiert und geeignet kristallisiert werden. Aufgrund der Röntgenstruktur konnte die (*R*)-Konfiguration eindeutig zugeordnet werden.

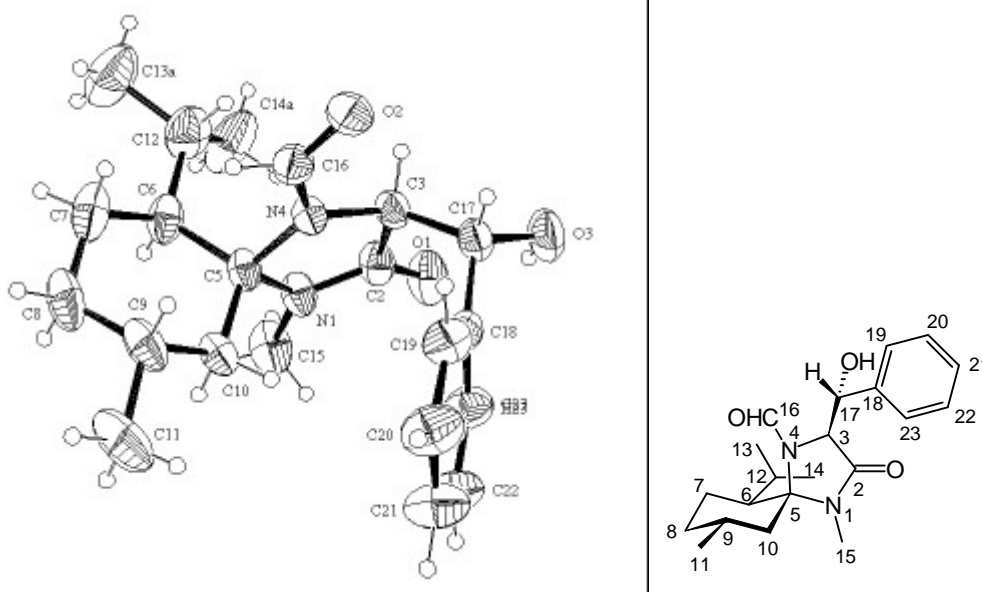


Abb. III-19: Röntgenstruktur des Benzaldehydaddukts **21b**

Die von *Brinkmann* vorgenommene Argumentation verliert nicht komplett ihre Berechtigung. Allerdings ist die Grundannahme, die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung zu der Carbonylfunktion des Lactams, nicht korrekt. Mit der gleichen Argumentation über die Diederwinkel kann ausgehend von einer Wasserstoffbrückenbindung zu der Formylgruppe die richtige Konfiguration zugeordnet werden. Ursprünglich schien die Bildung eines Sechsrings zu der Carbonylfunktion des Lactams wahrscheinlicher als der Siebenring zu der Formylgruppe. Anhand der Ergebnisse muß aber davon ausgegangen werden, daß dessen Bildung die Vorzugskonformation darstellt.

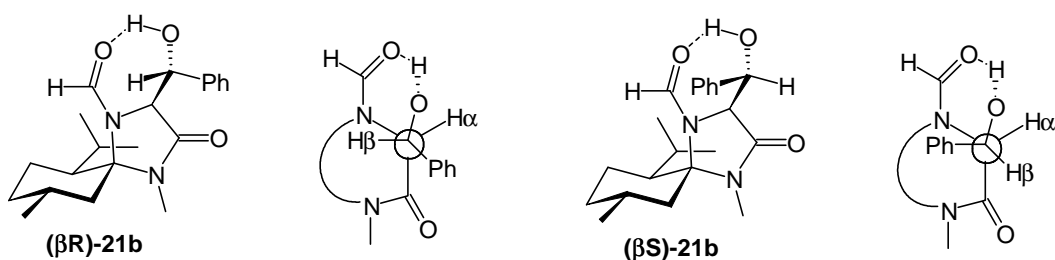
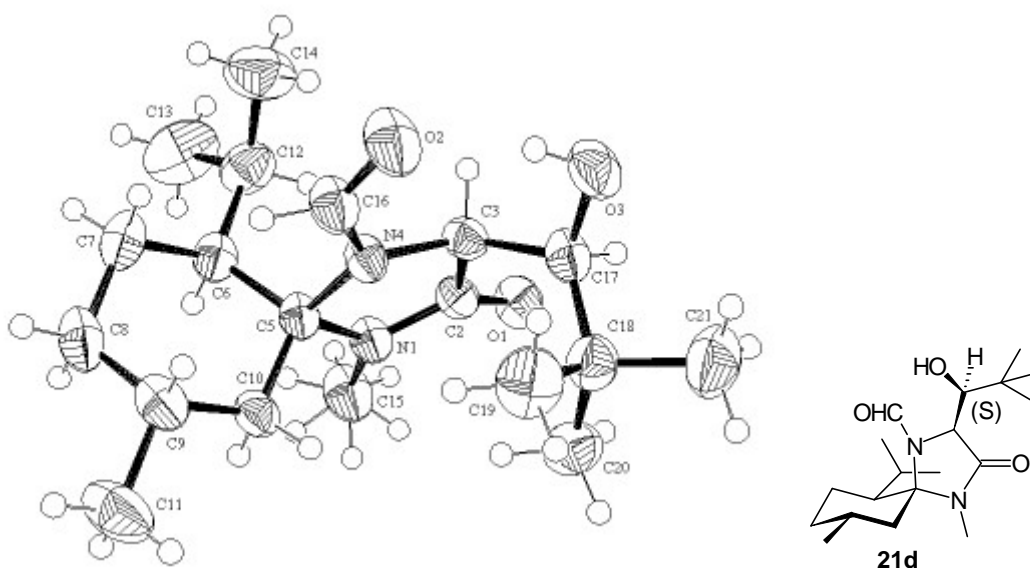


Abb. III-20

Ein anderes im $^1\text{H-NMR}$ auftauchendes Phänomen soll an dieser Stelle kurz aufgezeigt werden. Das äquatoriale Proton an C-10 gerät in den Anisotropiekegel des stark abgewinkelt vorliegenden Phenylrings. Es resultiert ein Hochfeldshift, der zu einer Signallage bei -0.38 ppm führt. Der Anisotropieeffekt konnte inzwischen bei einer Vielzahl weiterer entsprechend substituierter Verbindungen beobachtet werden.^[56,32,51]

Abb. III-21: Röntgenstruktur des Pivalaldehydaddukts **21d**

Das Pivalaldehydaddukt **21d** weist die diskutierten Kopplungen im $^1\text{H-NMR}$ nicht auf. Aus diesem Grund sollte prinzipiell die (*S*)-Konfiguration vorliegen. Geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse konnten auch von Verbindung **21d** erhalten werden, so daß eine eindeutige Bestimmung erfolgen konnte. In der Tat konnte gezeigt werden, daß das Stereozentrum in der β -Position die (*S*)-Konfiguration besitzt. Die Festkörperstruktur zeigt eine Abwinkelung der *tert*-Butylgruppe in den freien Raum auf der Vorderseite des Moleküls. Die Methylgruppe des *N*-Methylamids tritt in zwei unterschiedlichen räumlichen

Einstellungen auf.

Interessant ist die Tatsache, daß im vorliegenden Fall die Stereochemie der Aldoladdition für die β -Position von der Substitution des Aldehyds entscheidend abhängt. Für das Benzaldehydaddukt **21b** wurde eine andere bevorzugte Konfiguration erhalten als für das Pivalaldehydaddukt **21d**. Von Analogie bei der Addition kann folglich nicht gesprochen werden. Möglicherweise resultieren die relativ geringen Selektivitäten in einigen Fällen der anderen Addukte aus der Konkurrenz gegenläufiger Effekte. Deren Zuordnung bezüglich der Stereochemie kann anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig belegt werden. Für das Crotonaldehydaddukt **21e** und das Zimtaldehydaddukt **21f** kann aber aufgrund der Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$ für das Proton in α -Position eine Analogie zum Benzaldehydaddukt vermutet werden. Auch für die nahezu im Verhältnis 1:1 entstehenden Diastereomere von Acetaldehyd **21a** und Isobutyraldehyd **21c** besitzt jeweils eine eine Kopplungskonstante in vergleichbarer Größenordnung, während beim zweiten eine Auflösung der Kopplung nicht mehr erreicht wird.

Von *Hermann* wurde inzwischen festgestellt, daß Addukte unsymmetrischer Ketone wie Acetophenon und Propiophenon eine Stereochemie in der β -Position aufweisen, die den hier beschriebenen Beobachtungen entspricht. Die Phenylgruppe richtet sich analog dem Benzaldehydaddukt aus, so daß der Alkylgruppe die der dem Pivalaldehydaddukt entsprechenden Anordnung bleibt. Insgesamt resultiert folglich eine (*R*)-Konfiguration.^[56]

Übergangszustand und Selektivität

Die Bildung der angegebenen Konfiguration des Pivalaldehydaddukts **21d** könnte über einen sechsgliedrigen sesselartigen Übergangszustand unter Komplexierung des Lithiumions erklärt werden (Abb. III-22). Das cyclische *E*-Enolat greift aufgrund der sterischen Hinderung auf der *Re*-Seite mit der *Si*-Seite den Aldehyd an. Die hierbei auftretende *Re/Si*-Selektivität bestimmt die Konfiguration in der α -Position. Um zu der beobachteten (*S*)-Konfiguration in der β -Position zu gelangen, erfolgt der Angriff auf das zweite trigonale Zentrum in dieser Addition, den Aldehyd, von der *Re*-Seite. Diese *Si,Re*-Addition läßt sich folglich durch die relative Topizität *unlike* beschreiben. Für den beobachteten *Re*-Angriff auf den Aldehyd kann sich der sterisch anspruchsvolle Substituent des Aldehyds in dem

postulierten Zimmerman-Traxler-Übergangszustand^[57] **A** äquatorial und damit energetisch günstiger anordnen. Das Wasserstoffatom nimmt dann die axiale Position ein. Die ungünstigere axiale Anordnung des Substituenten beim *Si*-Angriff würde zu der (*R*)-Konfiguration in der β -Position führen.

Mit diesem Modell ist es nicht möglich die Stereochemie der Benzaldehydaddition zu rationalisieren. Der Phenylrest müßte die 'ungünstige' axiale Position einnehmen, die über die normalen Wechselwirkungen hinaus noch zu starker Beeinträchtigung durch den Menthylrest führen würde. Aus diesem Grund erscheint es wahrscheinlicher, daß eine *twist-boat*-Konformation **B** eingenommen wird.^[58] Die Phenylgruppe befindet sich dann bei einem *Si*-Angriff in der günstigeren äquatorialen Position. Dagegen kommt es mit der sperrigen *tert*-Butylgruppe bei dieser Konformation zu Wechselwirkungen mit der Formylgruppe und dem Menthylrest, so daß diese in die normalerweise ungünstigere axiale Position ausweicht. In diesem Fall bietet diese Position eine Vermeidung aller Wechselwirkungen mit dem Menthylrest. Möglicherweise führen derartige Wechselwirkungen auch zur Destabilisierung des Sessel-Übergangszustands. Wie die teilweise relativ geringen Selektivitäten zeigen, kommt es zu einer starken Konkurrenz entweder zwischen den axialen und äquatorialen Anordnungen oder zwischen den unterschiedlichen Konformationen des cyclischen Übergangszustands. Die vergleichsweise gute Selektivität bei der Benzaldehydaddition wird möglicherweise durch eine Art sekundärer Orbitalwechselwirkungen zwischen der Formylgruppe und dem Phenylsubstituenten unterstützt.

In der Abbildung (Abb. III-22) sind beide Konformationen in idealisierter Darstellung für den Substituenten R in äquatorialer Stellung wiedergegeben. Man kann sich aber leicht vorstellen, daß im Fall **B** die axiale Stellung vergleichsweise geringe Wechselwirkungen aufweist.

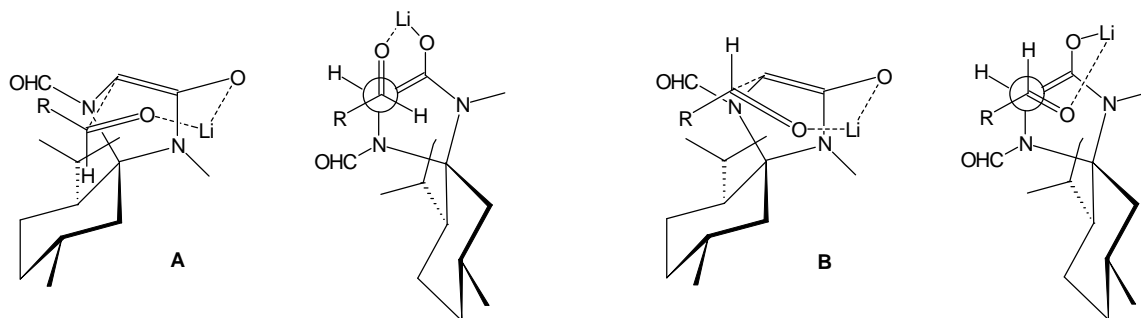


Abb. III-22

Die Stereoselektivität für die β -Position hängt nach dem Modell **B**, unter Vernachlässigung von Übergangszuständen anderer Geometrie, von dem Energieunterschied zwischen axialer und äquatorialer Stellung des Aldehyds substituents ab. Sterisch anspruchsvolle Reste wie *tert*-Butyl müssen im vorliegenden Fall offensichtlich eher die axiale Position einnehmen. Dies ist ein überraschendes Ergebnis, da gewöhnlich in der äquatorialen Position geringere sterische Wechselwirkungen auftreten. Für Reste, die den sterischen Wechselwirkungen mit dem Menthylrest und der Formylgruppe zumindest partiell ausweichen können wie Methyl und Isopropyl wird eine geringere Selektivität aufgrund starker Konkurrenz zwischen axialer und äquatorialer Stellung beobachtet. Sterisch wenig anspruchsvolle planare Reste bevorzugen dann deutlich die äquatoriale Position, die möglicherweise zusätzlich durch π -Wechselwirkungen mit der Formylgruppe begünstigt wird.

Selektivität vergleichbarer Systeme

Das dem MMI-System am ehesten vergleichbare System von *Seebach* weist für alle Addukte Selektivitäten zwischen 86 % d.s. und 95% d.s. auf^[53] und liegt damit besser als die eigenen Ergebnisse. Interessanterweise wurde letzterer Wert für den in den eigenen Untersuchungen wenig selektiv reagierenden Isobutyraldehyd erreicht. Ein wesentlicher Unterschied besteht in der beobachteten Konfiguration in β -Position. Eine Konfigurationsumkehr für bestimmte Substituenten wurde nicht beobachtet. Am Benzoyl-geschützten BMI entstehen Vorläufer von (2*S*,3*R*)-2-Amino-3-hydroxycarbonsäuren (*L*-threo). Am neueren BDI werden dagegen erythro-konfigurierte Produkte in guten Selektivitäten erhalten.^[20e] Eine weitere Variante, die Addition von Aldehyden an das dem BMI analoge Oxazolidinon liefert wiederum die threo-konfigurierten Produkte, aber in hervorragenden Ausbeuten und Selektivitäten.^[59] Auch *Belokon* erhält an seinem Nickelkomplex Vorläufer der threo-Form in guten Selektivitäten.^[23a] Mit den Systemen von *Williams*^[60] und *Schöllkopf*^[61] konnten dagegen nur mäßige Selektivitäten erreicht werden. Ein jüngeres Beispiel zur Synthese von α -Amino- β -hydroxycarbonsäuren mit *erythro*-Stereochemie für eine systematische Variierung von Threoninabkömmlingen in einem potentiellen Thrombin-Inhibitor nutzt als chirales Auxiliar ein Oxazolidin^[62]. Die Aldoladdukte können mit exzellenten Ausbeuten und Selektivitäten erhalten werden. Mit derart selektiven Systemen wie letzterem, die auf diese spezielle

Anwendung zugeschnitten wurden, kann die eigene Methode nicht konkurrieren. Sie ist im Rahmen der anderen vielseitig einsetzbaren Bausteine einzuordnen, deren Ergebnisse auch durchaus vergleichbar sind. Probleme bereitet allerdings die Trennung der entstehenden Diastereomergemische, was Voraussetzung für die Synthese der 2-Amino-3-hydroxycarbonsäuren ist.

2.2.2. Versuche zur Steigerung der Selektivität

Wie im vorangegangenen Kapitel gezeigt werden konnte, reagiert das durch Deprotonierung mit LDA generierte Lithiumenolat des Formyl-MMI **2** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Aldehyden unter exzellenter Stereokontrolle in der α -Position und guter Stereokontrolle in der β -Position. Zur sinnvollen Anwendung in der Synthese von β -Hydroxyaminosäuren oder auch 2,3-Dehydroaminosäuresystemen **6** mit definierter Geometrie an der Doppelbindung wäre jedoch eine weitere Steigerung der Selektivität wünschenswert. Dies kann bekanntermaßen durch Verringerung der Reaktionstemperatur oder durch Ummetallierung geschehen.^[63] Da diese Problematik nicht neu ist, sind in der Literatur vielfältige Beispiele zu finden, von denen hier nur wenige und nahe verwandte aufgegriffen werden. Am schon erwähnten BMI wurden die Additionen generell bei $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt. Eine weitere Steigerung bzw. eine Umkehr der Konfiguration in β -Position versprach sich *Seebach* durch den Austausch von Lithium gegen Bor, Magnesium oder Titan durch Zugabe von BCl_3 , $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Ti}(i\text{-PrO})_3\text{Cl}$ und $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_3\text{Cl}$ in äquimolaren Mengen.^[53] Allerdings blieb in diesem Fall der Erfolg aus. Am Oxazinon von *Williams* verwendete *Miller* grundsätzlich Borenolate.^[60] Gute Steigerungen der Stereoselektivität beobachtete *Schöllkopf* unter Verwendung von $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_3\text{Cl}$.^[64] Die Ummetallierung nach Bildung des Lithiumenolats konnte die Selektivität sowohl in α -Position als auch in β -Position verbessern. Die Konfiguration der β -Position wurde dabei nicht verändert.

Am eigenen System wurde zunächst mit der Untersuchung der Temperaturabhängigkeit begonnen. Als Modellreaktionen dienten die Additionen von Acetaldehyd und Benzaldehyd zu den Addukten **21a** und **b**. Im Gegensatz zu der bisherigen Vorgehensweise, bei der die Aldehydzugabe bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ erfolgte, wurde jetzt eine Temperatur von $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gewählt. Die Aufklärung der trüben Suspension des Enolats zeigte eine Reaktion trotz der deutlich

erniedrigten Temperatur an. Eine Steigerung der Selektivität konnte aber nicht festgestellt werden. Die beobachteten Verhältnisse für die β -*R*- und die β -*S*-Konfiguration sind vergleichbar mit denen bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Tab. 2).

Daraufhin wurde am Modellsystem Benzaldehyd die Abhängigkeit von der Zugabe verschiedener Metallsalze untersucht. Vergleichbar der Vorgehensweise von *Kazmaier*,^[65] wurden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zwei Äquivalente des entsprechenden Metallsalzes hinzugefügt. Ausgewählt wurden für diese Versuchsreihe LiBr, zur Erhöhung der Li-Konzentration, sowie ZnCl_2 , $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und $\text{Ti}(i\text{-PrO})_3\text{Cl}$ zur Ummetallierung.

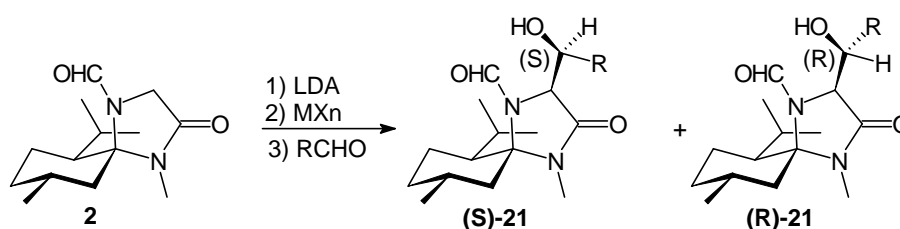


Abb. III-23

| 21 | R | T($^{\circ}\text{C}$) | Umsatz (%) | MX_n ^{a)} | Verhältnis (R):(S) in β ^{b)} |
|-------------------|----|-------------------------|------------|---|---|
| a ^[30] | Me | -78 | >95 | | 1 : 1 |
| a | Me | -100 | >95 | | 1 : 1 |
| b ^[36] | Ph | -78 | >95 | | 8 : 1 |
| b | Ph | -100 | >95 | | 9 : 1 |
| b | Ph | -78 | 80 | LiBr | 6 : 1 |
| b | Ph | -78 | 50 | ZnCl_2 | 3 : 1 |
| b | Ph | -78 | >95 | $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ | 2 : 1 |
| b | Ph | -78 | >95 | $\text{Ti}(i\text{-PrO})_3\text{Cl}$ | 1 : 1.5 |

a) 2 Äquivalente

b) Bestimmt für das Rohprodukt im $^1\text{H-NMR}$ aus dem Integralverhältnis der CHO-Resonanzen, oder der β -Position

Tab. 2

Wie die in Tabelle 2 aufgeführten Ergebnisse zeigen, kann eine Steigerung der Selektivität in keinem der Fälle beobachtet werden. In der Reihe LiBr, ZnCl_2 und $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ist eine stetige Abnahme zu verzeichnen, die unter Verwendung von $\text{Ti}(i\text{-PrO})_3\text{Cl}$ sogar zu einer

Umkehr der Konfiguration führt. Möglicherweise wird der *twist-boat*-Übergangszustand (vgl. Abb. III-22) durch den Austausch von Lithium gegen andere Metalle destabilisiert, so daß die Phenylgruppe nicht mehr die äquatoriale Stellung deutlich bevorzugt. Im Fall von Titan tritt vermutlich sogar die Bevorzugung einer anderen Geometrie, dem Sessel-Übergangszustand, ein, die zur Konfigurationsänderung führt. Eine genaue Diskussion der Effekte und Geometrien kann auf der Basis dieser Ergebnisse allerdings kaum erfolgen. Schon Lithium wird unter den Reaktionsbedingungen nicht ohne weitere Komplexierung, mindestens durch das Lösungsmittel, vorliegen. Die Bildung von Aggregaten ist seit langem bekannt.^[63] Aus diesem Grund stellt der sechsgliedrige sesselartige oder wannenartige Übergangszustand ein sehr vereinfachtes, wenn auch häufig zur Erklärung von Selektivitäten ausreichendes Modell dar. Ersetzt man Lithium durch ein Metall, das weitere Bindungsstellen und damit auch andere sterische und konformative Voraussetzungen mitbringt sowie einen anderen Ionenradius besitzt, so ist die Fülle der Parameter kaum mehr überschaubar, obwohl auch hier das Modell häufig noch Gültigkeit besitzt. Auch die durch das chirale Auxiliar gestaltete Umgebung sollte in der β -Position noch einen Einfluß besitzen.

2.2.3. Untersuchungen zur Aldolkondensation

Wie schon zu Beginn des Kapitels erläutert, bietet die Aldolkondensation einen kurzen und variablen Zugang zu Dehydroaminosäurederivaten. Besonders leicht durchführbar, und damit auch für potentielle technische Anwendungen praktikabel, sind Methoden, die ohne den Einsatz organometallischer Basen wie z. B. BuLi auskommen. Da entsprechende ungesättigte 2,5-Dioxopiperazine oder Diketopiperazine, wie sie auch genannt werden, und ihre Derivate sowohl aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Bedeutung^[66] - das Grundgerüst entspricht einem cyclischen Dipeptid - als auch als synthetische Zwischenstufen interessant sind, finden sich in der Literatur verschiedene Beispiele für deren Darstellung, die meist mittels Aldolkondensation erfolgt. Ein allgemeines Formelschema ist in Abb. III-24 wiedergegeben. Es werden in allen Fällen *Z*-konfigurierte Doppelbindungen erhalten, wobei ein Verlust der benachbarten Schutzgruppe auftritt. Vermutlich tritt die Eliminierung über eine *N,O*-Schutzgruppenwanderung ein.^[67]

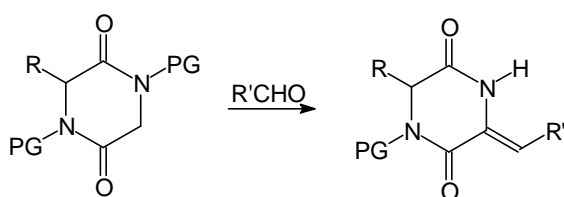


Abb. III-24

Frühe Beispiele stammen von *Gallina*^[68] und *Izumiya*,^[69] die eine quantitative Kondensation verschiedener aliphatischer und aromatischer Aldehyde mit *t*BuOK in Dimethylformamid erreichen konnten. Die erhaltenen Dehydrossysteme wurden durch *Izumiya* über Hydrierung und Hydrolyse in α -Aminosäuren überführt. Vergleichbares wird auch von *Nishiyama*^[70] berichtet. Eine Variante bietet *Kubo*^[71] durch den Zusatz von *t*BuOH. Verwandte Bedingungen, Triethylamin in Dimethylformamid, wurden von *Mortier*^[72] angewendet. *Sammes* berichtet dagegen unter Verwendung von Natriumacetat in Essigsäureanhydrid von einer Kondensation mit aromatischen Aldehyden.^[73]

Die aufgeführten Bedingungen wurden auf das Formyl-MMI **2** mit dem Ziel der Synthese von Dehydroverbindungen **6** und teilweise auch auf MMI **1**, welches Imine bilden könnte, angewendet. Zusätzlich wurde auch die Verwendung von Natriummethanolat in Methanol^[74] überprüft. Trat bei Raumtemperatur keine Reaktion ein, so wurde das Gemisch erwärmt und zur Unterstützung Molsieb zugegeben.

| Edukt | Aldehyd | Bedingungen | Produkt |
|----------|---------------------|----------------------------------|---|
| 2 | CH ₃ CHO | <i>t</i> BuOK/ <i>t</i> BuOH/DMF | – |
| 2 | PhCHO | <i>t</i> BuOK/ <i>t</i> BuOH/DMF | (<i>R</i>)- 21b , (<i>S</i>)- 21b , 23 |
| 2 | PhCHO | NaOAc/Ac ₂ O | – |
| 2 | PhCHO | NEt ₃ /DMF | – |
| 2 | PhCHO | NaOMe/MeOH | – |
| 1 | PhCHO | NEt ₃ /DMF | – |
| 1 | PhCHO | NaOAc/Ac ₂ O | – |

Tab. 3

Wie die Tabelle zeigt, konnte lediglich für die Addition von Benzaldehyd in *t*BuOH/DMF

mit *t*BuOK als Base eine Reaktion beobachtet werden. Es wurde ein Gemisch isoliert, aus dem die β -Hydroxyverbindung **21b** in Form eines Diastereomergemisches auskristallisiert. Das Verhältnis von (*R*)-**21b** zu (*S*)-**21b** beträgt 1 : 9. Dies entspricht einer Umkehr des aus der Addition mit LDA erhaltenen Diastereomerenverhältnisses. Offensichtlich hat hier der in Kapitel 2.2.1 vorgeschlagene Übergangszustand keine entscheidende Bedeutung.

Für ein weiteres Produkt **23** kann der Verlust der Formylgruppe im $^1\text{H-NMR}$ und im IR sowie eine OH-Bande im IR verzeichnet werden. Aus diesem Grund wird der Verbindung **23** die in (Abb. III-25) gezeigte Struktur zugewiesen. Die Bildung kann über die Wanderung der Formylgruppe auf den Alkohol, vergleichbar mit den Diketopiperazinen (vgl. auch Kapitel 2.2.1) und anschließender Esterspaltung statt der dort beobachteten Eliminierung angenommen werden. Die Stereochemie in der β -Position wurde für dieses Nebenprodukt nicht untersucht. Weitere enthaltene Produkte konnten nicht eindeutig identifiziert werden. Vermutlich ist aber in geringen Mengen das durch Eliminierung des Esters und Tautomerisierung zu erwartende Imin entstanden.

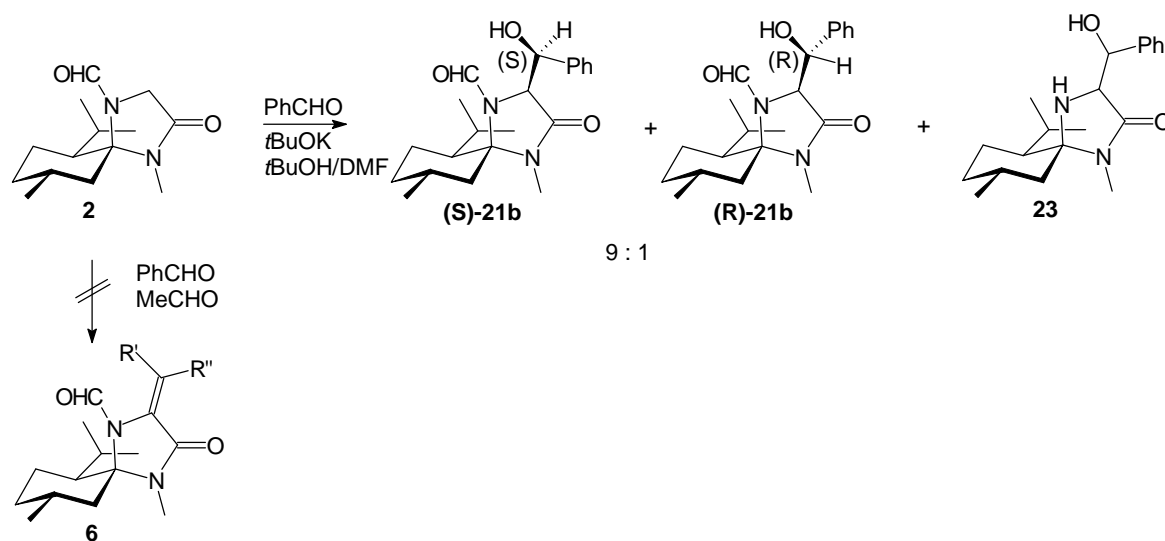


Abb. III-25

Die Ergebnisse lassen zwei Schlüsse zu. Einmal ist die α -Position offensichtlich weniger reaktiv als bei den Diketopiperazinen, so daß es in den meisten Fällen zu keiner Addition kommt. Aromatische Aldehyde wie z. B. Benzaldehyd addieren leichter als aliphatische Aldehyde wie z. B. Acetaldehyd. Zweitens tritt selbst im Fall der Addition keine oder nur sehr langsame Eliminierung ein. Vermutlich sind die Dehydroverbindungen, die eine am Fünfring des MMI-Systems ankondensierte Doppelbindung enthalten, weniger stabil als die

entsprechenden Diketopiperazine mit am Sechsring ankondensierter Doppelbindung.

Das schon erwähnte 3,6-Dihydro-2*H*-oxazin-2-on von *Nájera*^[26] erlaubt nicht nur die direkte Kondensation zu den ebenfalls *Z*-konfigurierten Dehydroverbindungen, sondern auch den Einsatz milderer Bedingungen unter Phasen-Transfer-Katalyse mit Kaliumcarbonat als Base. Das System bietet den Vorteil einer zusätzlichen Stabilisierung der Dehydroverbindung durch Konjugation.

Unter Berücksichtigung der obigen Ergebnisse erscheint eine Übertragung auf das MMI-System nicht erfolgversprechend. Zur Darstellung der Dehydroverbindungen **6** sollte deshalb ein Zugang über die variabelere Aldoladdition mit LDA gewählt werden.

2.2.4. Versuche zur Eliminierung der β -Hydroxyverbindungen **21** zu Dehydroverbindungen **6**

Aufgrund der geringen Erfolge bei der direkten Aldolkondensation wurde der Zugang über die Aldoladdukte **21** näher untersucht. Erste positive Ergebnisse zur Überführung der Alkoholfunktion in eine Abgangsgruppe waren mit Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin in Dichlormethan erzielt worden.^[36] Die anschließende Eliminierung gelang mit DBU in THF. Da aufgrund von Schwierigkeiten bei der Trennung der Diastereomeren (*S*)- und (*R*)-**21a** das Gemisch eingesetzt worden war, wurde auch ein Gemisch der *E*- und *Z*-Isomeren erhalten. In dieser Sequenz sollte (*S*)-**21a** über eine *anti*-Eliminierung zu der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung führen, während (*R*)-**21a** als Vorläufer für die (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung anzusehen ist. Es bestand die Hoffnung, daß sich die Trennung der Isomeren auf dieser Stufe einfacher gestalten könnte. Aufgrund der Vorarbeiten wurde angenommen, daß sich in Analogie auch die Aldehydaddukte **21b-f** in ihre korrespondierenden Dehydroverbindungen **6b-f** überführen lassen. Eine erfolgreiche Anwendung der Sequenz auf die Ketonaddukte **21g-j** würde zu entsprechenden symmetrisch disubstituierten Doppelbindungen führen.

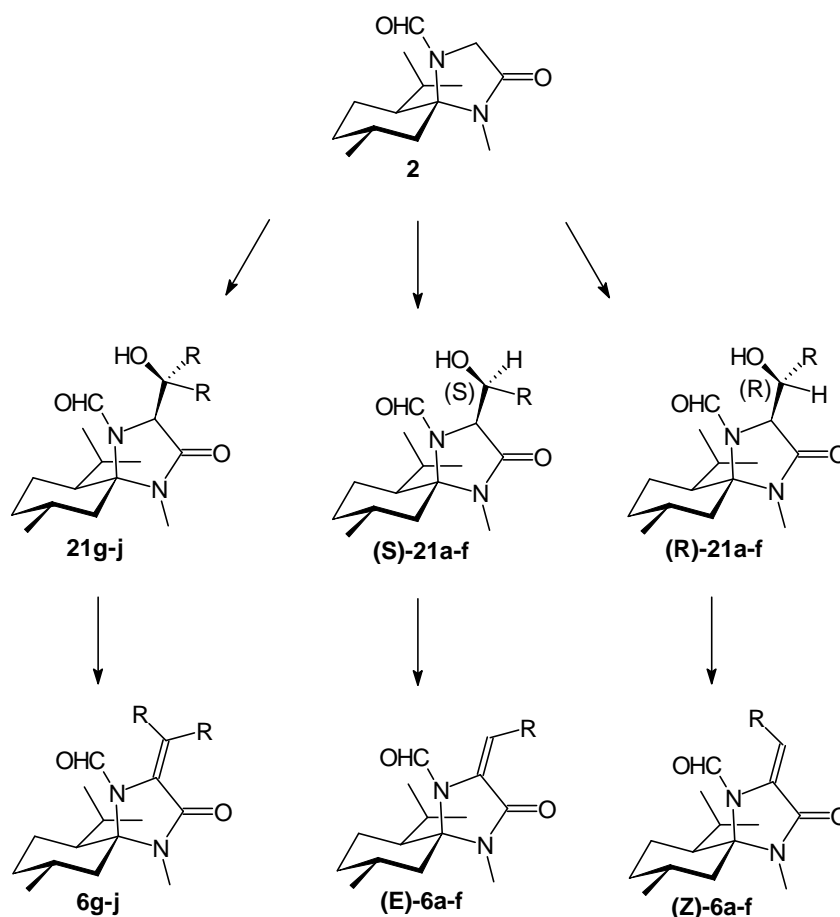


Abb. III-26

2.2.4.1. Darstellung monosubstituierter 2,3-Dehydroaminosäuresysteme 6a-f

Etwas unerwartet traten an dieser Stelle Probleme auf. Für das Benzaldehydaddukt **21b** konnte nicht über die für das Acetaldehydaddukt **21a** erfolgreiche Mesylierungs-Eliminierungs-Sequenz zu einem sauberen Gemisch aus E- und Z-Isomeren gelangt werden. Der problematische Schritt lag dabei offensichtlich in der Überführung in das Mesylat **24b**, die schon zu einem Gemisch aus mehreren Komponenten führt. Dieses besteht zwar zu einem gewissen Anteil aus den Mesylaten, aber eine Trennung gestaltet sich schwierig. Daraufhin wurde die Reihenfolge der Zugabe, die bekanntermaßen zu Änderungen im Reaktionsmechanismus und damit Änderungen in der Reaktivität führt,^[75] sowie die Reaktionstemperatur variiert. Beide Maßnahmen führten nicht zu einer Verbesserung. Zum Erfolg führte dann die Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel anstelle des Reaktionssystems Dichlormethan/Triethylamin. Unter diesen Bedingungen kommt es zu einer vollständigen Mesylierung. Die Eliminierung der Rohprodukte zu den Dehydro-

verbindungen (**E/Z**)-**6b** gelingt mit DBU in Tetrahydrofuran problemlos. Diese können dann im Gegensatz zu den Mesylaten **24b** ohne Schwierigkeiten mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden. Das Hauptprodukt kann dabei isomerenrein erhalten werden.

Für die Addukte von Acetaldehyd **21a**, Isobutyraldehyd **21c** und Pivalaldehyd **21d** konnten die 2,3-Dehydroaminosäuresysteme (**E/Z**)-**6a**, (**E/Z**)-**6c** und (**E**)-**6d** analog der Vorgehensweise für **21b** problemlos erhalten werden. Das E/Z-Verhältnis entspricht wie erwartet dem Diastereomerenverhältnis der eingesetzten Aldehydaddukte **21**. Für die diastereomerenreine Verbindung (**S**)-**21d** wird ausschließlich ein Produkt **6d**, dem unter Voraussetzung einer *anti*-Eliminierung die *E*-Konfiguration zugeordnet werden kann, erhalten.

Versuche, das Crotonaldehydaddukt **21e** in sein Mesylat zu überführen, blieben erfolglos. In allen Fällen wurde ein komplexes Gemisch erhalten, das auch durch direkten Einsatz in einer Eliminierungsreaktion nicht in ein definiertes Gemisch zweier Isomeren überführbar war. Daraufhin wurden die Versuche an den ungesättigten Vertretern **21e, f** abgebrochen.

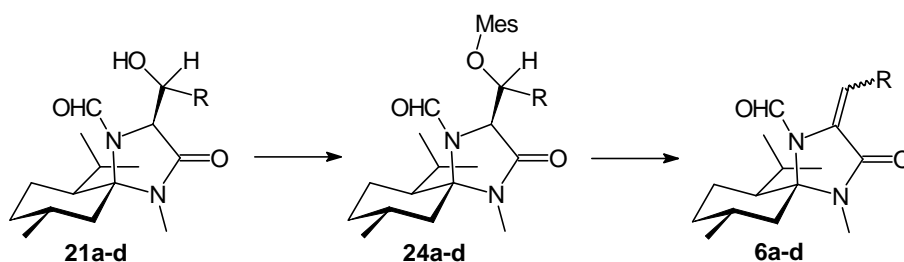


Abb. III-27

Seebach^[24a] stellte für die 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen am BMI charakteristische Unterschiede der Eigenschaften in Abhängigkeit von der Konfiguration der Doppelbindung fest. Besonders auffällig zeigt sich dieses im ¹H-NMR. Eines der Isomere weist für das vinyliche Proton die Eigenschaften auf, die man aufgrund der Umgebung erwarten könnte. Es treten keine außergewöhnlichen Effekte bezüglich chemischer Verschiebung und Kopplungen zu benachbarten Protonen auf. Am anderen Isomer sind dagegen einige Besonderheiten zu erkennen. Das vinyliche Proton erscheint bei tieferem Feld und ist stark verbreitert, so daß meist keine Kopplungen zu den benachbarten Protonen mehr zu beobachten sind. Für dieses vinyliche Proton konnte ein NOE-Effekt zu der Boc-Schutzgruppe nachgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde den Verbindungen, die das verbreiterte und tieffeldverschobene vinyliche Proton aufweisen die *E*-Konfiguration

zugeordnet. Auch im ^{13}C -NMR und bei der Säulenchromatographie konnten charakteristische Trends ausgemacht werden, die hier aber nicht weiter erläutert werden sollen.

Ähnliche Beobachtungen konnten auch an den 2,3-Dehydroverbindungen **6a-d** gemacht werden. Die Verbindung **6d** besitzt im ^1H -NMR ein breites Singulett bei 7.3 ppm. Außerdem weist auch das Signal für die Formylgruppe eine Verbreiterung auf. In Analogie zu den spektroskopischen Eigenschaften der 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen am Boc-BMI^[24a] spricht dies für eine *E*-Konfiguration der Doppelbindung, eine Annahme, die mit den theoretischen Überlegungen zur *anti*-Eliminierung übereinstimmt. Für die *E/Z*-Gemische der 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen **6a-c** ist jeweils für ein Isomer die Verbreiterung mit dem einhergehenden Tieffeldshift zu beobachten, während das bei höherem Feld absorbierende Isomer ein scharfes Signal mit Kopplungen zu benachbarten Protonen ergibt. Auch an der unsubstituierten Verbindung **5** war dieses Phänomen der Signalverbreiterung für das bei tieferem Feld absorbierende Proton aufgetreten. Eine Wechselwirkung zwischen dem verbreiterten vinylicischen Proton und der Formylgruppe konnte im NOESY für die phenylsubstituierte Verbindung **6b**, vermutlich aufgrund der aus der Verbreiterung resultierenden geringen Intensität, bislang nicht nachgewiesen werden. Trotzdem wird den Isomeren, die diesen Effekt aufweisen, aus den genannten Gründen die *E*-Konfiguration zugeordnet.

Chemische Verschiebung [ppm] der vinylicischen Protonen im ^1H -NMR:

| Derivat | Stellung des Protons ^{a)} | |
|-----------|------------------------------------|-----------------------------|
| | <i>trans</i> (scharfes Signal) | <i>cis</i> (breites Signal) |
| 5 | 5.65 ppm | 6.14 ppm |
| 6a | 4.32 ppm | ca. 7.2 ppm |
| 6b | 6.98 ppm | 8.18 ppm |
| 6c | 5.81 ppm | 6.95 ppm |
| 6d | – | ca. 7.3 ppm |

a) Stellung des Protons verhält sich der Konfiguration der Doppelbindung entgegengesetzt

Tab. 4

Auch im ^{13}C -NMR zeigen die 2,3-Dehydroaminosäuresysteme **5**, **6a-d** charakteristische Eigenschaften. Unabhängig davon welches Isomer vorliegt, verlieren die Signale für die Kohlenstoffatome der Doppelbindung und das *spiro*-Zentrum derart an Intensität, daß sie bei

Routinemessungen oft nicht mehr detektiert werden können und deshalb zeitaufwendige Aufnahmen mit mehr Pulsen erforderlich machen. Noch schwieriger gestaltet sich die Unterscheidung anhand der Multiplizität im protonengekoppelten ^{13}C -NMR oder im DEPT.

2.2.4.2. Untersuchungen zur Darstellung disubstituierter 2,3-Dehydroaminosäuresysteme **6 und alternativen Methoden zur Eliminierung**

Ein weiteres Ziel war die Darstellung der symmetrischen, disubstituierten 2,3-Dehydroaminosäuresysteme **6**. Hierzu bestanden am MMI-System noch keinerlei Erfahrungen, insbesondere auch im Hinblick auf die Reaktivität der tertiären Alkoholfunktion. Aufgrund der Erfolge über die Mesylierungs-Eliminierungs-Route bei den monosubstituierten Derivaten wurde dieser Zugang in einer ersten Versuchsreihe untersucht. Als Modellsystem diente dabei das Acetonaddukt **21g**. Da nach der für das Acetaldehydaddukt **21a** erfolgreichen Methode keinerlei Umsetzung erzielt werden konnte, wurden hier, wie im Fall der monosubstituierten Verbindungen, Variationen durchgeführt. Entweder trat keinerlei Reaktion ein, oder es wurde ein Gemisch aus dem eingesetzten Alkohol **21g**, geringeren Anteilen eines Eliminierungsproduktes **25a** (Abb. III-28), dem aufgrund der spektroskopischen Eigenschaften die Struktur eines Vinylaminosäurederivates zugeordnet wurde, und Spuren des gewünschten Mesylates oder anderen Nebenprodukten erhalten. Der Anteil des Eliminierungsproduktes konnte durch Zugabe von großen Überschüssen an Methansulfonsäurechlorid gesteigert werden. Eine saubere Eliminierung trat aber nicht ein. Versuche, die ungewünschte Eliminierung zu vermeiden, führten zur Rückgewinnung des Edukts. Auch die Verwendung von DMAP führte nicht zum Erfolg.

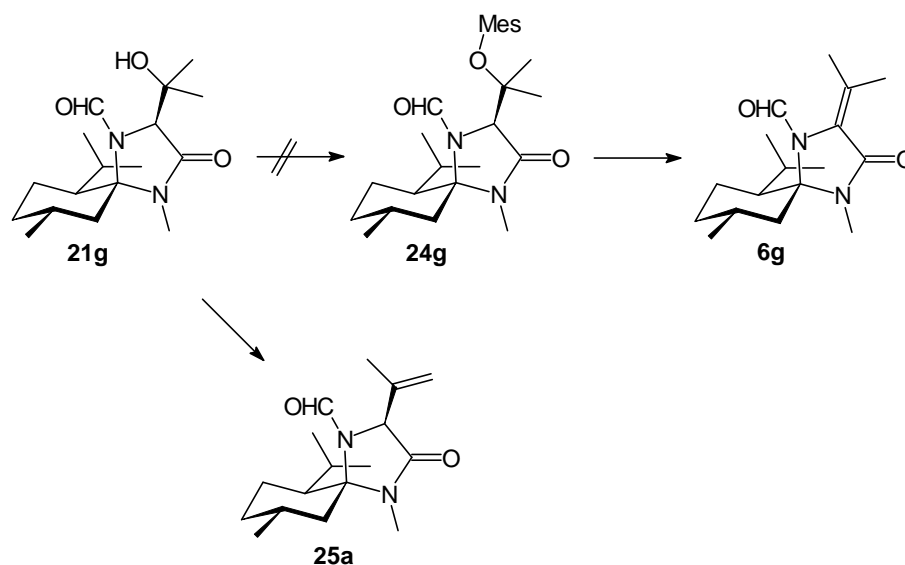


Abb. III-28

Daraufhin wurde auch hier auf Pyridin als Reaktionssystem zurückgegriffen, das sich bei der Darstellung der monosubstituierten Derivate als vorteilhaft erwiesen hatte. Aber im Fall des Acetonadduktes **21g** konnte unter diesen Bedingungen keine Umsetzung erzielt werden. Weder eine Erhöhung der Temperatur oder die Verlängerung der Reaktionszeiten noch die Zugabe von DMAP führten zu der gewünschten Reaktion.

Die geringe Reaktivität der Carbinole konnte auch von *Hermann*^[56] bestätigt werden, der für das analoge Acetophenonaddukt keine Mesylierung erzielen konnte.

Da die disubstituierten 2,3-Dehydroverbindungen **6** über die Mesylierungs-Eliminierungs-Route offenbar nicht erhältlich sind, wurden andere Methoden in Erwägung gezogen. Die Untersuchungen wurden weiterhin am Modellsystem **21g** durchgeführt. Zusätzlich wurden in vielen Fällen zum Vergleich mit der Mesylierungs-Eliminierungs-Route die Reaktionsbedingungen auch auf das Benzaldehydaddukt **21b** angewendet, das aufgrund der Monosubstitution und der bei der Eliminierung entstehenden zusätzlichen Konjugation leichter reagieren sollte. Auch kann die Eliminierung zu β,γ -ungesättigten Produkt hier nicht auftreten.

Eine der Mesylierung vergleichbare Methode ist die Überführung in die reaktiven Triflate.^[76] Umsetzungen von **21b** und **21g** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid lieferten Gemische, in denen neben dem Edukt weder die gewünschten Triflate noch direkt die Eliminierungsprodukte identifiziert werden konnten. Hinweise sprechen dafür, daß in den teilweise sehr komplexen Gemischen Produkte der schon mehrfach erwähnten (vgl. Kapitel

2.2.1) N,O-Wanderung der Formylgruppe enthalten sind.

Shanzer berichtete über die Verwendung von DAST zur stereospezifischen Dehydratisierung von α -Amino- β -hydroxycarbonsäurederivaten zu α,β -Dehydroaminosäureverbindungen.^[77]

Auch *Schöllkopf* beobachtete bei der Verwendung von DAST zur Darstellung von β -Fluorovalinmethylester, einem potentiellen Inhibitor für pyridoxalphosphatabhängige Enzyme, eine partielle Eliminierung zu der α,β -ungesättigten Verbindung.^[78] Eine Umsetzung mit **21b** führte aber weder zur Fluorierung noch zur Dehydratisierung.

Daraufhin wurde eine Reihe von Dehydratisierungsmethoden getestet, die auch schon zur Darstellung von 2,3-Dehydroaminosäurederivaten erfolgreich Verwendung fanden: 1,1'-Carbonyldiimidazol^[79], DiPCD (Diisopropylcarbodiimid)/CuCl,^[80] PPh₃/DEAD,^[81] und (EtO)₂POCl/NaH^[82]. In allen Fällen wurde das Edukt zurückgewonnen. Saure Dehydratisierungsmethoden wie SOCl₂/Py^[83] führten zu Gemischen und zur Zersetzung. Die Verwendung von Schwefelsäure in Toluol liefert als Komponente in dem Zersetzungsgemisch das Isopropylimin **26**.^[31] Diese sehr drastischen Bedingungen führen neben der Dehydratisierung zu einer Verlust der Formylgruppe. Das vermutlich intermediär entstehende Enamin tautomerisiert zum Imin.

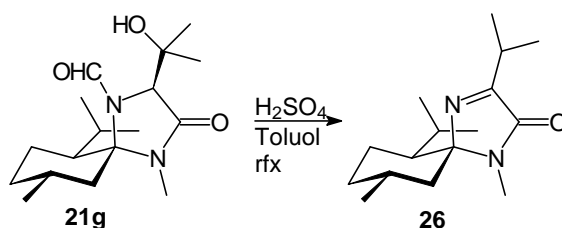
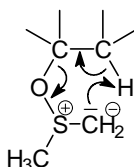


Abb. III-29

Eine weitere Methode zur Dehydratisierung von Alkoholen besteht in der Verwendung von DMSO. Einmal kann eine thermische Eliminierung genutzt werden.^[84] Die andere Möglichkeit besteht bei tertiären Alkoholen in der Verwendung von DMSO, Oxalylchlorid und Triethylamin analog der Swern-Oxidation. Diese kann hier nicht eintreten, stattdessen ist eine Eliminierung zum Olefin denkbar.^[85] Dabei wird allerdings meist das Hofmann-Produkt gegenüber dem Saytzeff-Produkt bevorzugt gebildet. Vermutlich wird ein cyclischer Übergangszustand durchlaufen.

**Abb. III-30**

Das Acetonaddukt **21g** konnte in DMSO bei 160 °C zu einer sauberen Verbindung dehydratisiert werden. Allerdings entstand nicht die gewünschte α,β -ungesättigte Verbindung, sondern das schon bekannte Hofmann-Produkt **25a**. Folglich wird nicht das acidere α -Proton, sondern ein vermutlich sterisch weniger gehindertes Proton abstrahiert. Setzt man das Benzaldehydaddukt **21b** den gleichen Bedingungen aus, so tritt nur Zersetzung ein. Nutzt man in diesem Fall die milderen Bedingungen der Swern-analogen Methode, obwohl hier mit einer Konkurrenz der Oxidation gerechnet werden muß, so kann aus dem entstehenden Gemisch weder das Oxidationsprodukt noch das Dehydratisierungsprodukt identifiziert werden.

Auch die Verwendung von Burgess Reagenz (Methoxycarbonylsulfamoyl-triethylammonium-hydroxid, inneres Salz)^[86] zur Dehydratisierung von **21g** führt zu der Vinylverbindung **25a**. Da eine saubere Dehydratisierung eintrat, kann an eine Verwendung zur Darstellung von Vorläufern für Vinylaminosäuren gedacht werden (vgl Kapitel 2.2.6). **21b** konnte wiederum nicht zu einer definierten Verbindung umgesetzt werden.

Zur besseren Übersicht sind die Methoden noch einmal in Tabelle Tab. 5 zusammengefaßt. Es bleibt festzuhalten, daß die gewünschten disubstituierten, symmetrischen 2,3-Dehydroverbindungen **6** bisher nicht hergestellt werden konnten. Alle verwendeten Methoden zur Dehydratisierung führten zur Zersetzung, Gemischen beziehungsweise es trat keine Reaktion ein. Mit DMSO oder Burgess Reagenz wurde die β,γ -ungesättigte Verbindung **25a** aus **21g** erhalten. Die Bildungstendenz der 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen **6** am MMI ist offensichtlich geringer, als aufgrund der Konjugation zum Amid erwartet werden konnte. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit dem Ausbleiben der Dehydratisierung bei der Aldolkondensation (vgl Kapitel 2.2.3). Auch *Seebach* berichtete von Problemen bei der Dehydratisierung der Aldoladdukte am BMI.^[24a] Es konnte keine saubere Dehydratisierung beobachtet werden. Nur die auch am MMI erfolgreiche Mesylierungs-Eliminierungsroute verlief erfolgreich.

| Edukt | Reaktionsbedingungen ^{a)} | Produkt ^{b)} |
|------------|---|-----------------------|
| 21g | MesCl, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ | – |
| 21g | MesCl, Py | – |
| 21g | MesCl, NEt ₃ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ | – |
| 21g | MesCl, Py, DMAP | – |
| 21b | (CF ₃ SO ₂) ₂ O, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ | – |
| 21b | (CF ₃ SO ₂) ₂ O, Py | – |
| 21g | (CF ₃ SO ₂) ₂ O, Py | – |
| 21b | DAST | – |
| 21g | Im ₂ CO | – |
| 21g | DiPCD, CuCl | – |
| 21b | DiPCD, CuCl | – |
| 21g | DEAD, PPh ₃ | – |
| 21g | CIPO(OEt) ₂ , NaH | – |
| 21g | SOCl ₂ , Py | – |
| 21b | SOCl ₂ , Py | – |
| 21g | H ₂ SO ₄ | – |
| 21g | DMSO | 25a |
| 21b | DMSO | – |
| 21b | DMSO, NEt ₃ , (COCl) ₂ | – |
| 21b | Et ₃ N ⁺ SO ₂ N ⁻ CO ₂ CH ₃ | – |
| 21g | Et ₃ N ⁺ SO ₂ N ⁻ CO ₂ CH ₃ | 25a |

a) Genauere Angaben und Variationen z. B. Temperatur siehe Text

b) Es werden nur definierte Umsetzungen angegeben. Identifizierte Produkte aus Gemischen sind im Text angegeben.

Tab. 5

2.2.5. Versuche zur Isomerisierung

Schöllkopf berichtete im Zusammenhang mit der Synthese von Vinylglycin-Analoga über die Dehydratisierung der β -Hydroxyverbindungen von einer großen Tendenz zur Isomerisierung zu den α,β -ungesättigten Verbindungen.^[87] Durch Dehydratisierung des Acetonadduktes mit

Thionylchlorid in Pyridin konnte das Vinylglycinanalogon im Gemisch mit der α,β -ungesättigten Verbindung erhalten werden. Allerdings führte ein großer Überschuß an Pyridin ausschließlich zu der stabileren konjugierten Form. Vinylglycine sind durch ihr stark acides α -Proton auch für ihre überaus leichte Racemisierbarkeit bekannt.^[88]

Wie im vorangegangenen Abschnitt gezeigt werden konnte, führt die Dehydratisierung des Acetonadduktes **21g** mit DMSO oder Burgess Reagenz zu der β,γ -ungesättigten Verbindung **25a**. In Analogie zu der Beobachtung von *Schöllkopf* könnte sich diese Verbindung zu der α,β -ungesättigten Verbindung **6g** isomerisieren lassen. Dazu wurde **25a** in Methanol- d_4 mit etwas Natriummethylat versetzt. Eine Isomerisierung konnte auch nach mehreren Tagen nicht beobachtet werden. Stattdessen verschwindet im $^1\text{H-NMR}$ das Signal für das Proton in α -Position, vermutlich durch einen H-D-Austausch, so daß davon ausgegangen werden kann, daß eine Deprotonierung stattgefunden hat. Trotzdem tritt keine Isomerisierung ein.

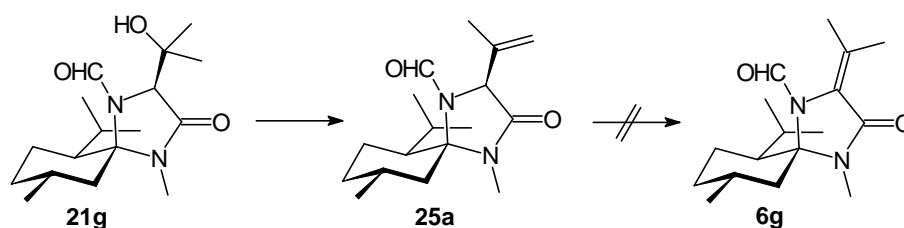


Abb. III-31

Auch das Gleichgewicht der Imin-Enamin-Tautomerie ist prinzipiell dieser Thematik zuzuordnen. Wie schon an früherer Stelle festgestellt (vgl. Kapitel 1.3), tritt bei der Synthese der Dehydroalaninverbindung **5** leicht die Bildung des Methylimins **11** unter Verlust der sonst stabilen Formylgruppe auf. Versuche, Dehydroalaninderivate durch Addition von Säurechloriden an das Imin **11** über die Imin-Enamin-Tautomerie herzustellen, verliefen ohne Erfolg, so daß davon ausgegangen werden muß, daß das Gleichgewicht vollständig auf der Seite des Imins liegt. Ebenso führte eine Deprotonierung mit Methylmagnesiumbromid und anschließender Protonierung zu einer Rückgewinnung des Imins.^[36] Die Lage des Gleichgewichts kann außer durch Temperatur und Lösungsmittel durch geeignete Substituenten beeinflusst werden.^[89] Die Substitution der Doppelbindung in β -Position mit Gruppen, die eine negative Ladung stabilisieren können und die Konjugation des Systems vergrößern, sollte zu einer Stabilisierung der Enamin-Form führen. Dies konnte durch *Kirschbaum*, der bei Substitution mit einer Nitrogruppe die Enamin-Form beobachtete, bestätigt werden.^[48] Offen blieb damals die Frage, ob auch im Fall von Alkyl- oder Arylsubstituenten die

Enamin-Form erhalten werden kann. Aus diesem Grund wurden Versuche zur Isomerisierung am Benzylimin **27**^[90] durchgeführt. Die Phenylsubstitution ermöglicht eine Ausdehnung der Konjugation in der Enamin-Form.

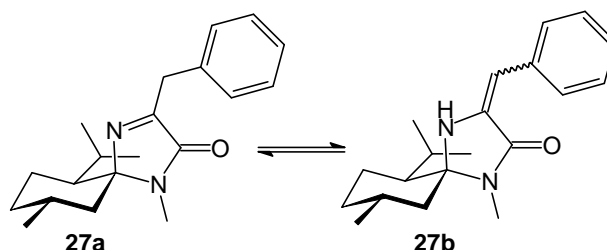


Abb. III-32

Unter Verwendung von Natriummethylat in Methanol konnte keine Bildung von **27b** aus einer Probe von **27a** beobachtet werden. Daraufhin wurde versucht, unter kinetischer Kontrolle das Imin mit LDA zu deprotonieren und durch Quenchen bei niedrigen Temperaturen die Enaminform abzufangen. Dabei entstand zumindest partiell eine Verbindung, bei der es sich möglicherweise um **27b** handelt, die sich aber einer genauen Identifizierung aus dem Gemisch heraus entzog.

Die Beobachtung, daß das Methylimin **11** eine größere Stabilität aufweist als das zugehörige Enamin, konnte durch eine Berechnung der Bildungsenergien mittels einer MNDO- und einer AM1-Kalkulation bestätigt werden.^[91]

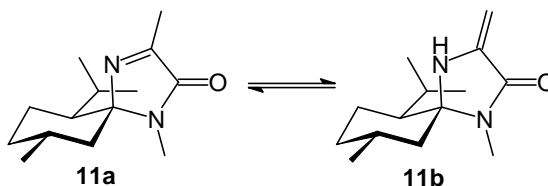


Abb. III-33

| Methode | Bildungsenergie 11a | Bildungsenergie 11b | Differenz |
|---------|----------------------------|----------------------------|-----------------|
| MNDO | -36.45 kcal/mol | -25.64 kcal/mol | -10.81 kcal/mol |
| AM1 | -30.76 kcal/mol | -20.21 kcal/mol | -10.55 kcal/mol |

Tab. 6

Der hier berechnete Unterschied von ca. 10 - 11 kcal/mol bei beiden Methoden spricht für die deutlich größere Stabilität des Imins. Bei einer Differenz dieser Größenordnung liegt das Gleichgewicht vollständig auf der Seite des Imins.

Mit diesen Ergebnissen kann ein Scheitern der Versuche, durch Addition von Säurechloriden an das Methylimin **11** eine Dehydroalaninverbindung herzustellen, sowie die Iminbildung im Fall einer Schutzgruppenabspaltung rationalisiert werden. Noch nicht einsichtig ist, warum die α,β -ungesättigten Verbindungen **5**, **6** trotz der Konjugation eine so geringe Bildungstendenz aufweisen und sehr leicht ein Verlust der bei gesättigten Verbindungen sehr stabilen Formylgruppe auftritt.

Letzteres Problem ist vermutlich auf eine Allyl-1,3-Spannung ($A^{1,3}$ Strain)^[92] zurückzuführen. Die ursprüngliche Definition von *Johnson* besagt, daß Konformationen mit R und $R_z \neq H$ in einer Ebene energetisch ungünstig sind.

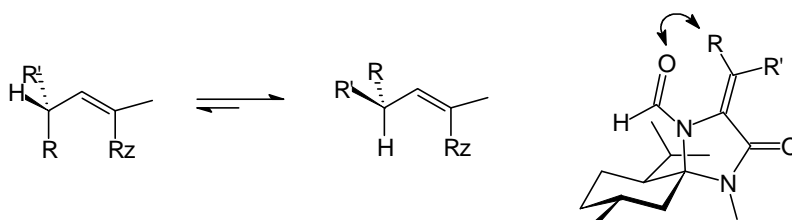


Abb. III-34

An den 2,3-Dehydroaminosäurederivaten am MMI entspricht der Rest R der Formylgruppe. Der 5-Ring ist nahezu planar angeordnet, da beide Stickstoffatome in eine Amidbindung involviert sind. Damit liegen die Formylgruppe und der Z-Substituent der Doppelbindung in einer Ebene und kommen sich sehr nahe. Aus dieser energetisch ungünstigen, sterischen Wechselwirkung resultiert vermutlich die geringe Stabilität und Bildungstendenz der 2,3-Dehydroaminosäurederivate am MMI. Eine Geometrieoptimierung mittels einer AM1-Kalkulation für das Dehydroalaninderivat **5** führt zu dem relativ geringen Abstand von 2.3 Å zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und dem Z-ständigen vinyllischen Proton. Möglicherweise resultieren auch die im ¹H-NMR beobachteten Tieffeld-Shifts und Verbreiterungen für die Z-ständigen vinyllischen Protonen aus dieser Wechselwirkung. Im Fall der Z-konfigurierten Doppelbindung muß sich die Situation allerdings noch verschärfen, da jetzt nicht mehr eine Wechselwirkung zu dem sterisch wenig anspruchsvollen Proton

sondern zu einem größeren Substituenten auftritt. Es ist anzunehmen, daß das System durch Pyramidalisierung des Stickstoffs und Verdrillung des Diederwinkels ausweicht. Von *Seebach* konnte dieser Effekt an einer Röntgenstrukturanalyse für ein Z-konfiguriertes Alkyldenderivat am Boc-BMI nachgewiesen werden.^[93]

2.2.6. Darstellung von Vinylglycinanalog-Vorläufern

Vinylaminosäuren können als irreversible Inhibitoren, sogenannte *suicide substrates*, für pyridoxalphosphatabhängige Enzyme fungieren.^[88] Aus diesem Grund existiert ein großes Interesse an der Synthese von Analoga des Vinylglycins, das sich in einer Vielzahl von Publikationen zu diesem Thema widerspiegelt. Darunter sind auch Synthesen mittels chiraler heterocyclischer Derivate von *Williams*,^[94] *Schöllkopf*^[95] und *Seebach*.^[96] Die Methoden reichen von Hydrierungen von Alkinylderivaten über Dehydratisierungen von β -Hydroxyverbindungen zu Eliminierungen von Methioninabkömmlingen.

Im Rahmen der Untersuchungen zur Darstellung von 2,3-Dehydroaminosäurederivaten **6** konnte das Acetonaddukt **21g** mit DMSO oder Burgess Reagenz^[86] zu der β,γ -ungesättigten Verbindung **25a**, die als Vorläufer für Vinylglycinanaloga anzusehen ist, dehydratisiert werden. Die Eliminierung mit Burgess Reagenz ist den thermischen Dehydratisierungen zuzuordnen. Kinetische und stereochemische Studien ergaben die Bildung des Ionenpaares als Geschwindigkeits bestimmenden Schritt, der von einem schnellen syn- β -Protonen-Transfer gefolgt wird (Abb. III-35).

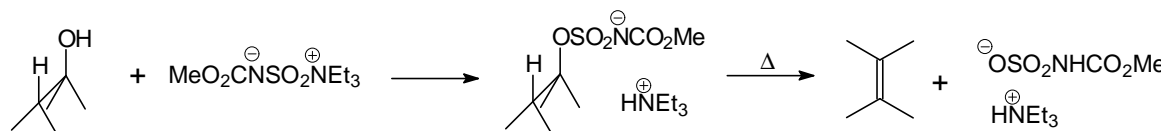
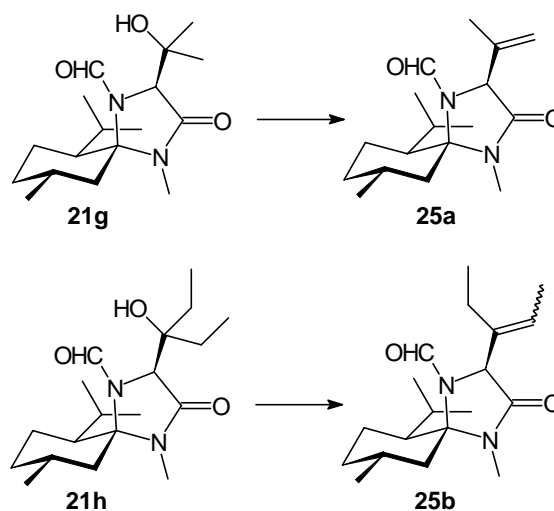


Abb. III-35

Aufgrund der milderen Reaktionsbedingungen wurde für die Darstellung weiterer Analoga Burgess Reagenz verwendet. Eine Anwendung auf das β -Hydroxyderivat **21h** lieferte ebenfalls die β,γ -ungesättigte Verbindung. Die möglichen Isomere an der Doppelbindung des Produkts **25b** entstanden im Verhältnis 5 : 1. Das Rohprodukt konnte über Säulen-chromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

**Abb. III-36**

Auch das Isobutyraldehydaddukt **21c** konnte zur Reaktion gebracht werden. Allerdings entstand in diesem Fall ein komplexes Gemisch verschiedener Komponenten, dessen Trennung mittels Säulenchromatographie nicht gelang. Zur Dehydratisierung der Aldehydaddukte zu den korrespondierenden Vinylglycinanaloga scheint das Reagenz weniger gut geeignet zu sein.

2.2.7. Freisetzung von Serinanaloga

β -Hydroxy- α -aminosäuren stellen eine wichtige Klasse natürlich vorkommender Aminosäuren dar. Sie sind Komponenten einer Vielzahl biologisch aktiver Naturstoffe, z. B. Antibiotika und Immunsuppressiva, und spielen eine wichtige Rolle in enzymatischen Prozessen.^[97] Die β -Hydroxyverbindungen **21** stellen Precursor für Serinanaloga dar. Zur Freisetzung der Aminosäurederivate aus den Aldoladdukten **21** muß in einem ersten Schritt die Spaltung der Schutzgruppe erfolgen, bevor eine Hydrolyse des *N,N*-Acetals möglich ist. Frühere Arbeiten haben gezeigt, daß sich die Formylgruppe an substituierten Derivaten des MMI-Systems einer Hydrolyse hartnäckig entzieht. Aus diesem Grund wurde eine Methode zur Abspaltung unter Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm gewählt.^[51] Zur Vermeidung von Nebenreaktionen, die zur Zersetzung führen, muß das entstehende Produkt stetig aus dem Reaktionsgefäß entfernt werden.

Untersuchungen zur Freisetzung am Cyclohexanonaddukt **21j** führten zu der Beobachtung,

daß für die β -Hydroxyverbindung eine Abspaltung der Formylgruppe und eine Hydrolyse des *N,N*-Acetals in einem Schritt unter Verwendung von konzentrierter Salzsäure und Methanol^[98] im Verhältnis 1:1 möglich ist. Nach zwei Tagen bei 100 °C wird ausschließlich das Methylamidhydrochlorid **28a** erhalten. Dieses kann mit saurem Ionentauscher in das Methylamid **29a** überführt werden. Auch für das Acetonaddukt **21g** gelang die Hydrolyse zum Methylamid **28b** problemlos.

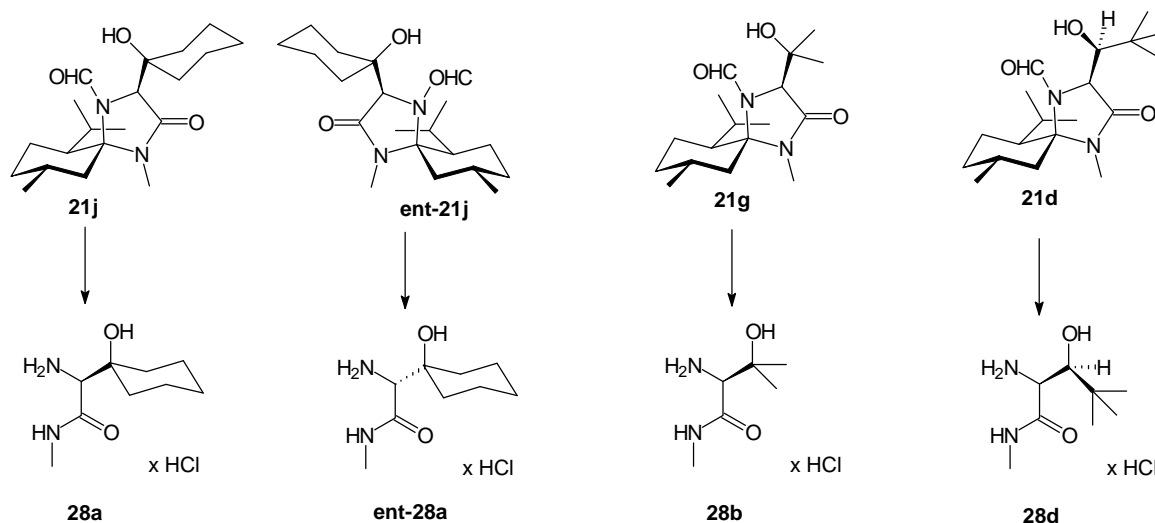


Abb. III-37

Aufgrund der Schwierigkeiten für die Aldehydaddukte eine Trennung der Diastereomeren durchzuführen, wurden für diese exemplarischen Versuche Ketonaddukte gewählt. Eine Ausnahme bildet das diastereomerenrein erhältliche Pivalaldehydaddukt **21d**. Das Pivalaldehydaddukt **21d** mit der (*S*)-Konfiguration in der β -Position ist Vorläufer für eine (2*S*,3*S*)-2-Amino-3-hydroxycarbonsäure (Abb. III-38).

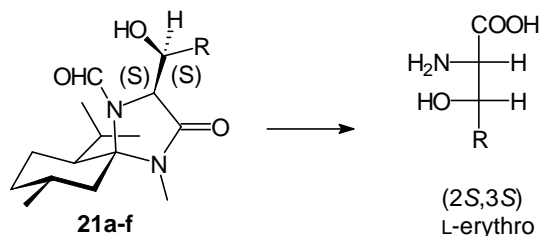


Abb. III-38

Ausgehend von (–)-Menthon entstehen die (*S*)-konfigurierten Methylamide. (+)-Menthon liefert die enantiomeren (*R*)-konfigurierten Produkte. Mittels der Methode von *Lobell*^[99]

konnte für **28a** über HPLC eine Enantiomerenreinheit von >95 %e.e. ermittelt werden.

Die gegenüber anderen MMI-Derivaten erleichterte Abspaltung der Formylgruppe kann durch einen Nachbargruppeneffekt der Alkoholfunktion erklärt werden. Analog der Schutzgruppenwanderung (vgl. Kapitel 2.2.1) kann das Amid intramolekular gespalten werden. Der entstehende Ester ist deutlich einfacher zu verseifen. Wird statt der freien Alkoholfunktion einen Methylether verwendet, wie z. B. das Methylserinderivat **30**, so tritt eine signifikante Verlangsamung der Reaktion ein. Erst nach zwei Wochen ist die Hydrolyse unter sonst gleichen Bedingungen nahezu vollständig abgelaufen.

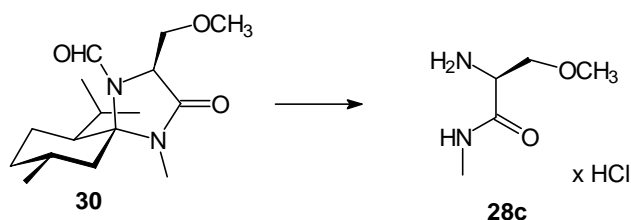


Abb. III-39

Seebach konnte für die Aldehydaddukte sogar einen weiteren Nachbargruppeneffekt beobachten.^[53] Auch die Spaltung der Methylamide zu den Säuren verläuft schneller als bei Verbindungen ohne Hydroxygruppe. Die vereinfachte Amidspaltung kann über die intermediäre Bildung eines β -Lactons erklärt werden. Diese Beobachtung konnte für die Ketonaddukte **21g** und **21j** nicht gemacht werden. Zur Spaltung des Methylamids sind weitere Schritte notwendig. Möglicherweise könnte die *Heimgartner*-Methode^[100] zum Erfolg führen.

B. Transformationen an chiralen 2,3-Dehydroaminosäuresystemen

Da chirale 2,3-Dehydroaminosäuresysteme eine Vielzahl von Transformationen ermöglichen, werden sie als potentielle Synthesebausteine zur Darstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren angesehen.^[24b] In der Literatur finden sich vor allem Beispiele zur Darstellung von enantiomerenreinen 1-Aminocyclopropan-1-

carbonsäuren.^[25,26] Aber auch Beispiele zu Hydrierung, Michaeladditionen^[24b] oder Radikaladditionen^[27] sowie Diels-Alder-Reaktionen^[28] und 1,3-dipolaren-Cycloadditionen^[29,101] sind wohlbekannt.

Bisher wurden an 2,3-Dehydroaminosäuresystemen am MMI Untersuchungen zur Hydrierung und zur Diels-Alder-Reaktion durchgeführt.^[36] Aus der Vielzahl von Beispielen zur Hydrierung^[102] oder Deuterierung an 2,3-Dehydroaminosäurederivaten, häufig Peptide und Diketopiperazine, wurden Bedingungen gewählt, die von *Seebach* am BMI erfolgreich angewendet worden waren.^[24b] Die Dehydroverbindungen **5** und *E/Z*-**6a** wurden in Ethylacetat mit Palladium auf Kohle als Katalysator einem Druck von 1 bar Wasserstoff ausgesetzt. Für das Dehydroalaninderivat **5** konnte eine 65 %ige Umsetzung beobachtet werden. Wie erwartet fand eine stereoselektive Hydrierung von der Vorderseite statt. Dagegen konnte für **6a** keine Reaktion erzielt werden. Mit steigendem sterischen Anspruch der Substituenten an der Doppelbindung wird ein höherer Wasserstoffdruck benötigt. Auch am BMI wurde ein drastischer Anstieg des benötigten Drucks beobachtet. So wurden für das *tert*-Butyl substituierte Derivat laut *Seebach* 60 bar benötigt.^[24b] Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen nicht weiter fortgeführt. Prinzipiell können entsprechende alkylierte Derivate mit der invertierten Stereochemie in α -Stellung auch über die von *Vogt*^[31] entwickelte Route erhalten werden.

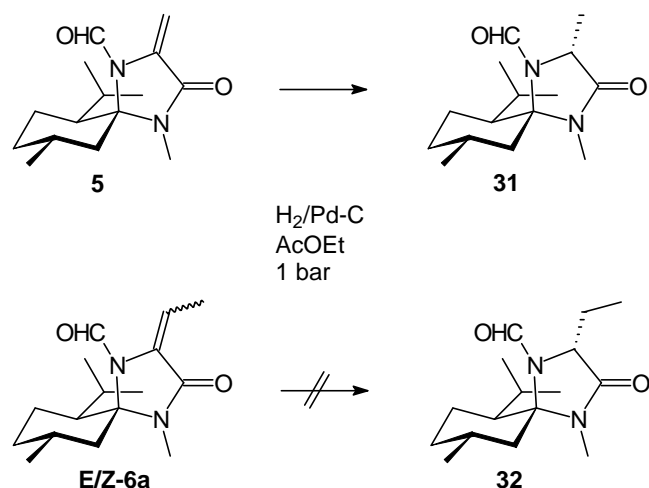


Abb. III-40

Eine weitere Transformation, mit der schon in der Diplomarbeit Erfahrungen gesammelt wurden, ist die Diels-Alder-Reaktion. Verschiedene in der Literatur beschriebene

Beispiele^[103] an ähnlichen Systemen ermutigten zu der Auswahl dieser Reaktion. Am Dehydroalaninderivat **5** wurde mit Cyclopentadien eine Auswahl an Reaktionsbedingungen untersucht. Leider trat in keinem Fall eine Umsetzung ein.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Untersuchungen zu nucleophilen Additionen an das Michaelssystem sowie Radikaladditionen durchgeführt. Dabei wurde als Modellsystem das Dehydroalaninderivat **5** verwendet, da hier während der Addition kein neues Stereozentrum in der β -Position entsteht, sondern ausschließlich die Selektivität in der α -Position beobachtet werden kann.

3. Untersuchungen am Dehydroalaninbaustein 5

3.1. Nucleophile Additionen an das Michaelssystem

Als besonders variabel zur Einführung von Seitenketten an 2,3-Dehydroaminosäuresysteme kann die nucleophile Addition an das Michaelssystem betrachtet werden. Durch Addition von C-Nucleophilen kann eine Kettenverlängerung erfolgen. Die Addition von Heteronucleophilen kann die Einführung von verschiedenen Heteroatomen in β -Position erlauben und damit einen Zugang zu Seitenketten, die ein Heteroatom enthalten, bieten.

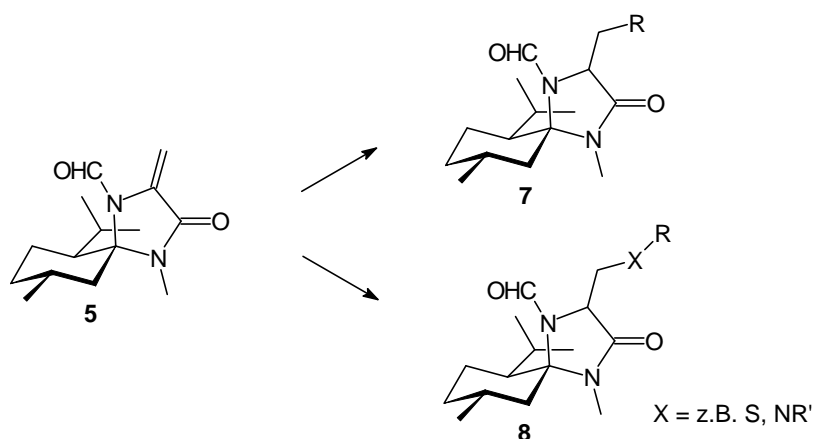


Abb. III-41

3.1.1. C-Nucleophile

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit dem Dehydroalaninbaustein **5** konnte eine gewisse Ähnlichkeit mit vergleichbaren Alkyliden-Verbindungen am BMI nicht von der Hand gewiesen werden. Aus diesem Grund schien es sinnvoll für die Michaeladdition Bedingungen zu wählen, die von *Seebach*^[24b] erfolgreich genutzt werden konnten. *Seebach* berichtete, daß weder Cu(I)-aktivierte Grignardverbindung^[104] noch einfache Cuprate vom Typ Me_2CuLi oder sogenannte Cuprate höherer Ordnung vom Typ $\text{Me}_2\text{CNCuLi}_2$ ^[105] zur Umsetzung führten. Erfolg hatte er dagegen mit Zusatz von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ zu RLi und CuI ^[106] in Diethylether. In Analogie hierzu wurde die Addition von Bu_2CuLi an das Dehydroalaninderivat **5** untersucht (Abb. III-42).

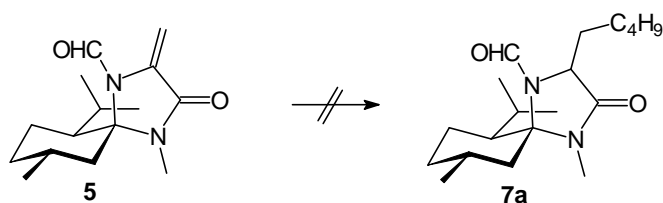


Abb. III-42

Die verwendeten Reaktionsbedingungen führten bei **5** zu einer Zersetzung des Edukts unter Zerstörung des Spiroacetals. Dieser Effekt ist vermutlich der Lewis-Acidität von $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ zuzuschreiben. $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ dient im vorliegenden Reaktionssystem nicht nur zur Modifizierung des Cuprats sondern auch zur Aktivierung des Michaelsystems. Die Zerstörung des Spiroacetals war im vorliegenden Fall nicht unbedingt zu erwarten, obwohl $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ z. B. Hydroxylamine am MMI zu den kettentautomeren Nitronen öffnen kann.^[35] Daraufhin wurde das Dehydroalaninderivat **5** unter vergleichbaren Bedingungen aber ohne $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurde das Edukt im Gemisch mit dem Methylimin **11** erhalten. Eine Addition konnte nicht beobachtet werden. Zusätzlich wurde die schon erwähnte Cu(I)-katalysierte Addition von Grignard-Reagenzien getestet.^[104] Aber auch eine Umsetzung mit EtMgBr und CuI in THF führte zur Zersetzung.

In Anbetracht der Ergebnisse, daß entweder Zerstörung des Bausteins oder keine Reaktion eintrat, ist zu vermuten, daß man sich bezüglich der Reaktionsbedingungen auf einem verhältnismäßig schmalen Grat bewegt. Zu basische oder zu Lewis-saure Bedingungen führen zur schnelleren Zerstörung des Bausteins als zur Addition. Andererseits scheint die Elektrophilie der captodativ substituierten Doppelbindung nicht ausreichend, um eine

problemlose nucleophile Addition zu ermöglichen. Prinzipiell existieren mit der großen Anzahl verschiedener Typen von Organokupferreagenzien^[107] aber noch weitere Werkzeuge, die für die 1,4-Addition am Dehydroalanin **5** untersucht werden könnten.

Weitere C-Nucleophile, die für ihre Reaktivität in Michaeladditionen bekannt sind, sind Nitroalkane und Malonester. Eine Umsetzung des Michaelsystems **5** mit Diethylmalonat und Natriumhydrid in Tetrahydrofuran^[46] führte nicht zu einer Addition. Es wurde das Edukt zurückerhalten. Auch die Verwendung von Natriummethylat in Methanol führte nicht zu einer Addition des Malonesters. Nitromethan konnte in NaOMe/MeOH ebenfalls nicht erfolgreich addiert werden. Es entstand ein komplexes Gemisch aus mehreren Komponenten. Daraufhin wurde auf eine Variante zurückgegriffen, die *Crossley* zur Addition von Nitromethan an Dehydroalaninderivate^[108] verwendet hatte. Dazu wird das Dehydroalaninderivat in Nitromethan gelöst und Kaliumfluorid als Base zugesetzt. Auch diese Bedingungen führten nicht zu einer einheitlichen Addition an **5**.

Die Addition von Nucleophilen an die Dehydroalaninverbindung **5** gestaltet sich offensichtlich schwieriger als man das von vorneherein erwartet hätte. Da für C-Nucleophile bisher keine Methode zur Addition gefunden wurde, erschien die Untersuchung der Radikaladditionen als alternative Methode zur Kettenverlängerung vorteilhaft.

3.1.2. Heteronucleophile

Für Versuche zur Addition von Heteronucleophilen schienen aufgrund ihrer guten Nucleophilie insbesondere Amine und Thiole geeignet. Die Additionsprodukte **8** der Thiole können als Vorläufer für Analoga des Cysteins^[109] angesehen werden. Dagegen würde die Addition von Alkoholen zu vom Serin abgeleiteten Ethern führen. Die Addukte von Aminen sind Derivate der 2,3-Diaminopropansäure, die unter anderem eine Komponente im Bleomycin^[12] darstellt.

Nach einer Methode von *Pleixats*^[110] können sekundäre Amine in Dichlormethan unter FeCl₃-Katalyse an Methyl-2-acetamidoacrylat addiert werden. Unter analogen Bedingungen wurde das Dehydroalaninderivat **5** mit Morpholin und *n*-Butylamin versetzt. Auch nach zwei Wochen Reaktionszeit und Erhöhung der Konzentration an FeCl₃ konnte kein Produkt detektiert werden (NMR, GC). Ebenso wenig trat eine Reaktion in Abwesenheit von FeCl₃

ein. Andere in der Literatur häufig vertretene Reaktionsbedingungen^[111] für Dehydroamino-säuresysteme bestehen in der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel. Das gewünschte Amin wird in großem Überschuß (15-20 Äquivalente) bei Raumtemperatur zugesetzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte für das Dehydroalaninderivat **5** mit *n*-Butylamin, Benzylamin und Morpholin eine Umsetzung beobachtet werden. Diisopropylamin reagierte nicht. Auch für die erstgenannten Amine trat die Reaktion nur sehr langsam ein. Zur Erzielung von Umsätzen von 50 - 60 % werden etwa zwei Wochen benötigt. Noch längere Reaktionszeiten brachten keine signifikante Verbesserung mehr. Dabei entsteht ein Gemisch aus dem Edukt **5**, dem Methylimin **11** und zwei diastereomeren Additionsprodukten **8** sowie weiteren, nicht identifizierten Komponenten in geringeren Anteilen. Die Diastereomerenverhältnisse liegen vermutlich zwischen 1:1 und 2:1, soweit dies aus den sehr komplexen NMR-Spektren zu entscheiden ist. Eine sinnvolle Bestimmung per GC ist aufgrund von Zersetzungsreaktionen ebenfalls nicht möglich. Andererseits kann man auch anhand dieser Schätzungen festhalten, daß es sich kaum um eine stereoselektive Addition handelt. Aufgrund der relativ hohen benötigten Reaktionstemperatur erfolgt keine kinetisch kontrollierte Protonierung des entstehenden Enolats bzw. Tautomerisierung des Enols - die Protonierung bestimmt die Stereoselektivität^[112,41c]- mehr.

Für die Addition von Morpholin wurde alternativ Acetonitril als Lösungsmittel verwendet. Auch in diesem Medium gelang eine Umsetzung, allerdings konnte keine Verbesserung der Ausbeute beobachtet werden. Durch die Verwendung von Rückflußbedingungen konnte zwar die Reaktionszeit etwas herabgesetzt werden, aber es wurde gleichzeitig ein höherer Anteil an Nebenprodukten beobachtet, so daß die Umsetzung in Methanol bei Raumtemperatur vorteilhafter ist.

Auch Mercaptoessigsäureethylester und *tert*-Butylthiol konnten in Methanol unter Zugabe einer katalytischen Menge Natriummethylat^[112b] bei Raumtemperatur umgesetzt werden. Für die Addition von Mercaptoessigsäureethylester wurde exemplarisch die Umsetzung unter Rückflußbedingungen untersucht. Es wurde eine geringfügige Steigerung der Ausbeute festgestellt.

Die konkurrierende Addition von Methanol tritt unter den untersuchten Bedingungen nicht ein. Anhand der komplexen Produktgemische ist diese Entscheidung zwar schwer zu treffen, aber bei der Umsetzung mit Diisopropylamin wurde weder das gewünschte Produkt noch ein Additionsprodukt von Methanol beobachtet. Es wurde lediglich das Edukt **5** im Gemisch mit dem Methylimin **11** zurückerhalten.

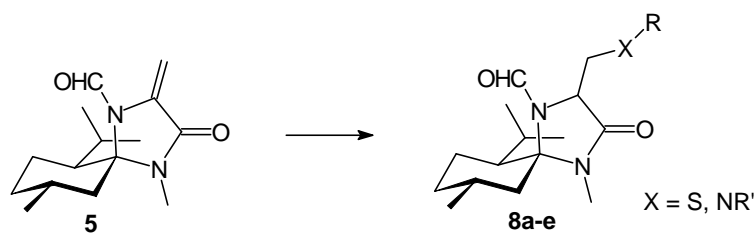


Abb. III-43

| Nucleophil | Umsetzung | Produkt |
|------------------------------|-----------|-----------|
| <i>n</i> -Butylamin | + | 8a |
| Benzylamin | + | 8b |
| Morpholin | + | 8c |
| Diisopropylamin | - | |
| <i>tert</i> -Butylthiol | + | 8d |
| Mercaptoessigsäureethylester | + | 8e |

Tab. 7

Probleme bereitet die Isolierung der Additionsprodukte **8** aus den Produktgemischen, für die in den meisten Fällen eine befriedigende Trennung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel nicht gelang. Lediglich für die Additionsprodukte von Benzylamin **8b** und Mercaptoessigsäureethylester **8e** konnte eine erfolgreiche Trennung realisiert werden. Dabei wurde **8e** als Diastereomergemisch im Verhältnis 3:1 und **8b** als einzelnes Diastereomer erhalten. Dessen Stereozentrum in der α -Position ist vermutlich (*R*)-konfiguriert. Hinweise darauf ergeben sich durch ein NOESY-Experiment.^[113] Für das Proton in α -Position kann keine Wechselwirkung mit der Isopropylgruppe des Menthons festgestellt werden. Leider kann das andere Diastereomer nicht zum Vergleich herangezogen werden, eine definitive Aussage kann deshalb nicht erfolgen. Für einige (*S*)-konfigurierte Verbindungen am MMI konnte eine solche Wechselwirkung allerdings festgestellt werden,^[56] so daß das Ausbleiben als Indiz für die (*R*)-Konfiguration gelten kann. Eine Klärung mittels Röntgenstrukturanalyse konnte nicht erfolgen, da das Benzylaminaddukt **8b** als Öl vorliegt.

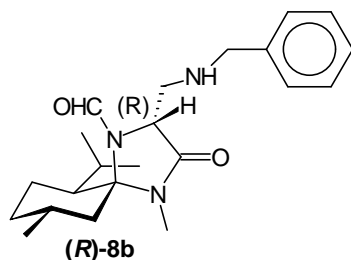


Abb. III-44

Insgesamt scheint der Dehydroalaninbaustein **5** nicht besonders geeignet für nucleophile Additionen. Zwar konnte im Gegensatz zu den C-Nucleophilen eine Addition von Heteronucleophilen erreicht werden, aber mangelnde Selektivität und geringe Ausbeuten, auch im Vergleich mit analogen Systemen,^[23b] machen eine Nutzung der Reaktion unattraktiv.

3.2. Radikaladditionen

In der Vergangenheit standen in der Synthese von Aminosäuren, wie auch in der organischen Chemie allgemein, meist ionische Methoden zur Einführung von Resten im Mittelpunkt des Interesses. Radikalreaktionen wurden wenig beachtet. Radikale galten aufgrund ihrer Reaktivität als unselektiv. Erst in jüngerer Zeit setzte sich allmählich die Erkenntnis durch, daß Radikalreaktionen unter kontrollierten Bedingungen mit guten Ausbeuten sowie einem hohen Grad an Regio- und Stereoselektivität durchführbar sind.^[114] Oft besitzen die Radikalreaktionen eine größere Kompatibilität mit anderen im Substrat enthaltenen funktionellen Gruppen oder ermöglichen mildere Reaktionsbedingungen, die bei instabilen Molekülen essentiell werden können. Inzwischen spielen Radikalreaktionen auch in der Synthese von Aminosäuren und ihrer Derivate durchaus eine Rolle.^[115]

Radikale, die in der α -Position einer Aminosäure lokalisiert sind, nehmen eine besondere Stellung ein. Sie sind der Gruppe der captodativ substituierten Radikale zuzuordnen und besitzen aufgrund dieser speziellen Substitution eine erhöhte Stabilität. Der captodative Effekt wurde durch *Viehe*^[116] als eine kombinierte Resonanz von elektronenziehenden (capto) und elektronenschiebenden (dative) Gruppen postuliert. Ein Radikal in α -Position einer Aminosäure besitzt in Nachbarschaft die elektronenziehende Carboxygruppe und die elektronenschiebende Aminofunktion. Diese kann auch durch ein Amid geschützt sein, ohne daß die Radikalstabilisierung zusammenbricht. Eine Protonierung oder Quaternisierung führt zu weniger stabilen Radikalen, da das Stickstoffatom kein freies Elektronenpaar zur

Resonanzstabilisierung mehr zur Verfügung stellen kann. Die Resonanzbeiträge des in der α -Position lokalisierten Radikals sind in Abb. III-45 wiedergegeben.

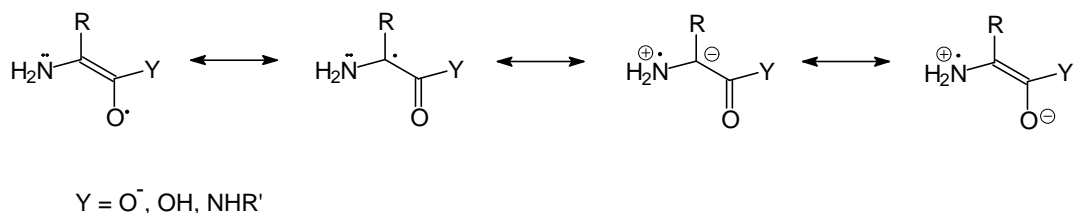


Abb. III-45

Neben der erhöhten Stabilität sind die in der α -Position lokalisierten Radikale besonders gut zugänglich, so daß eine Vielzahl von Beispielen zur Verwendung existiert. Radikalische Transformationen an Aminosäurederivaten sind aber nicht auf diese Radikale beschränkt. Gegenstand vieler Untersuchungen ist zum Beispiel auch die zur Addition des Radikals in der α -Position an Alkene^[117] prinzipiell komplementäre Addition von Radikalen an 2,3-Dehydroaminosäurederivate.^[118]

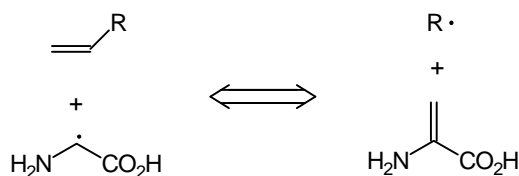
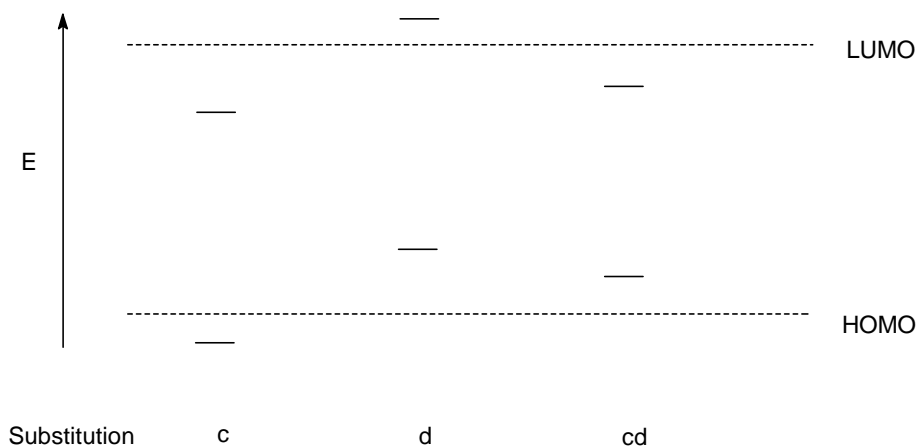


Abb. III-46

Die captodativ substituierten Olefine gelten nach dem Viehe-Konzept als ausgezeichnete Radikalfänger. Die captodative Substitution verringert den Abstand der Grenzorbitale des Olefins. Reagieren Radikale mit hochliegendem SOMO leicht mit Akzeptor-substituierten Olefinen, die ein tief liegendes LUMO besitzen, so reagieren umgekehrt Radikale mit tief liegendem SOMO leicht mit Donor-substituierten Olefinen, die ein hoch liegendes HOMO besitzen. Bei captodativ substituierten Olefinen kann sich das SOMO des Radikals sowohl dem HOMO als auch dem LUMO nähern. Aus diesem Grund sollte ein solches Olefin prinzipiell mit beiden Typen von Radikalen reagieren und eine effektive Wechselwirkung zwischen SOMO, LUMO und HOMO ermöglichen.^[116]

**Abb. III-47**

Die Radikaladdition erfolgt ausschließlich an der β -Position unter Bildung des Radikals in der α -Position. Untersuchungen haben gezeigt, daß die Regioselektivität hauptsächlich auf sterische Effekte und weniger auf die Stabilität des entstehenden Radikals zurückgeht.^[119] Dieses wird auch durch die Beobachtung unterstützt, daß Radikaladditionen an β -substituierte α,β -Dehydroaminosäurederivate selten beobachtet werden.^[120]

Erste Untersuchungen zu radikalischen Transformationen am MMI-System wurden von *Grundler* und *Kirschbaum* durchgeführt.^[33,34] Dabei wurden vor allem Methoden zur radikalischen Substitution und Addition am MMI-Nitron **4** entwickelt. Bei der Radikalgenerierung und Umsetzung am Formyl-MMI **2** traten Probleme mit der Selektivität der Reaktion auf. Neben der relativ geringen beobachteten Diastereoselektivität wurden Nebenreaktionen beobachtet, von denen aufgrund der Bedeutung für die eigenen Arbeiten der Verlust der Formyl-Schutzgruppe unter Bildung des Imins **3** zu nennen ist. Offensichtlich tritt unter den Bedingungen zur Radikalgenerierung eine Abstraktion des Formyl-Protons auf. Nach Verlust von CO kann dann durch formale Abstraktion eines Wasserstoffradikals das Imin **3** gebildet werden.^[121] Diese radikalische Labilität der Formylschutzgruppe schränkt die Verwendung entsprechend geschützter Bausteine ein, da die Nebenreaktion der Iminbildung unterdrückt werden muß. Weniger labile Schutzgruppen haben sich am MMI-System aufgrund von Schwierigkeiten bei der Einführung bisher nicht etabliert. Erst vor kurzer Zeit entwickelte *Stralla*^[51] ein Verfahren zur Darstellung in anderer Form geschützter MMI-Derivate. Für die eigenen Arbeiten wurde aber auf die vom Formyl-MMI **2** abgeleiteten Verbindungen zurückgegriffen.

Der Dehydroalaninbaustein **5** sollte gemäß der obigen Ausführungen als potenter Radikalakzeptor fungieren, auch wenn möglicherweise Nebenreaktionen bezüglich der Formylgruppe auftreten könnten. Da es sich um eine chirale 2,3-Dehydroaminosäureverbindung handelt, ist eine Addition unter Kontrolle der Stereochemie in der α -Position zu erwarten.

Von Dehydroalaninderivaten ist bekannt, daß sie mit Reagenzien, die unter thermischen Bedingungen Radikale freisetzen und deshalb gewöhnlich als Radikalstarter für Kettenreaktionen genutzt werden, unter Bildung von Bisaddukten oder dimerisierten Monoaddukten reagieren.^[116]

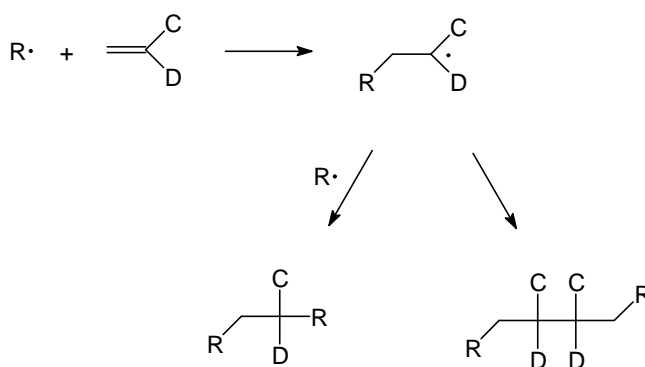
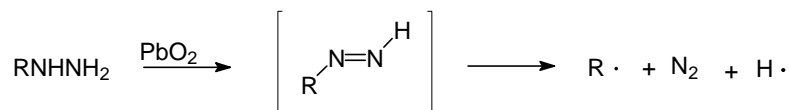


Abb. III-48

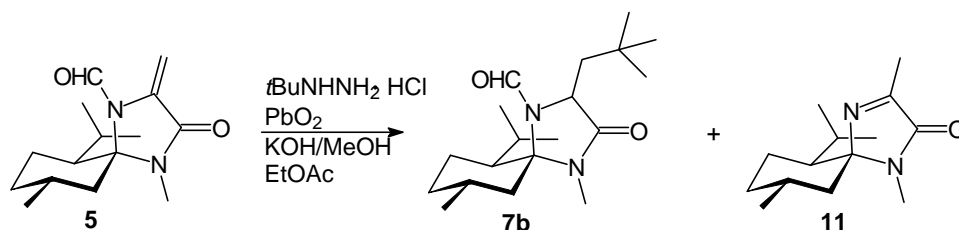
In Analogie wurde das Dehydroalaninderivat **5** mit Dibenzoylperoxid in Toluol erhitzt. Erhalten wurde ein Gemisch, das eine Vielzahl von Produkten enthielt. Eindeutig im NMR zu erkennen, ist der Verlust der Formylgruppe. Offensichtlich ist die schon von *Kirschbaum* bei der Generierung von Radikalen in α -Position beobachtete Nebenreaktion auch hier von entscheidender Bedeutung. An dieser Stelle kann allerdings nicht geklärt werden, ob die Nebenreaktion generell so schnell verläuft, daß sie in Konkurrenz zur Addition tritt, oder ob die Dimerisierung und die Zweitaddition aus sterischen Gründen sehr langsam oder gar nicht ablaufen, so daß nach der Primäraddition andere Reaktionswege an Bedeutung gewinnen.

Nach den ersten enttäuschend verlaufenden Untersuchungen zur Addition von Primärradikalen an den Dehydroalaninbaustein **5** wurde auf eine Methode zur Radikalgenerierung zurückgegriffen, die von *Kirschbaum*^[34] erfolgreich zur Addition von Radikalen an das MMI-Nitron **3** verwendet werden konnte. Alkylhydrazine werden mit Bleidioxid zu Diiminen oxidiert, die spontan unter Stickstoffentwicklung Radikale freisetzen.^[122]

**Abb. III-49**

Am MMI Nitron **3** konnte mit dieser Methode eine Addition von Alkyl- und Arylradikalen mit guten Ausbeuten und exzellenten Diastereoselektivitäten erreicht werden.

Das Dehydroalaninderivat **5** wurde mit *tert*-Butylhydrazinhydrochlorid, Bleidioxid und methanolischer KOH zur Freisetzung des Hydrazins aus dem Hydrochlorid in Ethylacetat bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Die Gasentwicklung und das Auftreten eines weißen Niederschlags aus Bleioxid zeigten dabei die Radikalgenerierung an. Nach Beendigung der Reaktion wurde ein Gemisch aus verschiedenen Produkten, die eine *tert*-Butylgruppe besitzen und dem Methylimin **11** isoliert.

**Abb. III-50**

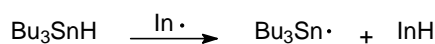
Anhand der charakteristischen Signale im ¹H-NMR für das Proton in α -Position der Additionsprodukte können im Gemisch die beiden Diastereomeren der gewünschten Verbindung **7b** etwa im Verhältnis 1:1 erkannt werden. Der Gesamtumsatz zu **7b** kann auf ungefähr 60 % geschätzt werden. Daneben entsteht das Methylimin **11** zu etwa 30 %. Dieses erste erfolgreiche Beispiel zeigt, daß eine Addition bei der Wahl geeigneter Bedingungen auch unter Verwendung der Formyl-Schutzgruppe prinzipiell möglich ist, aber die hier angewendete Methode die konkurrierende Iminbildung noch in größerem Maßstab zuläßt. Weitere Bemühungen sollten deshalb darauf zielen, Methoden zu finden, die diese Nebenreaktion weitestgehend unterdrücken.

Besonders etabliert zur Addition von Alkylradikalen an Alkene allgemein und auch 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen hat sich die Tributylzinnhydridmethode von *Giese*.^[123] Dabei ist die Anwendungsbreite bezüglich der Dehydroalaninderivate nicht auf die intermolekulare Additionen^[124] beschränkt, sondern es wurden auch Beispiele zur

radikalischen Cyclisierung zu Pyroglutamaten berichtet.^[125] Alternativ können Alkylquecksilberhalogenide mit Natriumborhydrid^[126] bzw. Natriumcyanoborhydrid oder Alkyljodide mit Tributylzinnchlorid und Natriumcyanoborhydrid als Variante der Zinnhydridmethode verwendet werden. Als Radikalstarter dient gewöhnlich AIBN.

Mit dem Radikalstarter werden Primärradikale erzeugt, die in einem Initiationsschritt durch Wasserstoffabstraktion am Tributylzinnhydrid das Tributylzinnradikal als Kettenträger erzeugen. Dieses abstrahiert das Halogen am Alkylhalogenid unter Bildung des entsprechenden Alkylradikals, welches dann im folgenden Schritt an das Alken unter Bildung eines Radikaladduktes addiert. Zum Kettentransfer erfolgt eine Wasserstoffabstraktion am Tributylzinnhydrid, woraus wiederum ein Tributylzinnradikal resultiert.

Initiation:



Kettenreaktion:

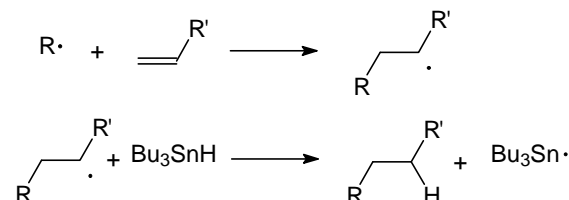
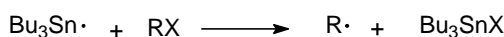


Abb. III-51

Damit die Methode zum Erfolg führt, muß jeder Kettentransferschritt ausreichend schnell erfolgen und jedes intermediär entstehende Radikal selektiv in der vorgesehenen Form reagieren. Die Geschwindigkeit der Schritte der Kettenreaktion muß in jedem Fall höher sein, als die Geschwindigkeit der Nebenreaktionen. Diese bestehen bekanntermaßen vor allem in der Hydrostannylierung des Alkens, der Wasserstoffabstraktion des Alkylradikals am Tributylzinnhydrid anstelle einer Addition an das Alken oder der Addition eines weiteren Alkens an das Adduktradikal anstelle der Wasserstoffabstraktion zur Generierung des neuen Tributylzinnradikals. Die Hydrostannylierung wird durch Verwendung eines möglichst reaktiven Radikalprecursors unterdrückt. Meist werden deshalb Alkyljodide verwendet. Wasserstoffabstraktionen durch das Alkylradikal können meist durch relativ geringe

Konzentrationen an Tributylzinnhydrid vermieden werden. Ungünstige Verhältnisse der Geschwindigkeitskonstanten zueinander können generell durch entsprechende Balance in den Konzentrationsverhältnissen und Planung der Reaktionsbedingungen ausgeglichen werden.

Zur Übertragung der Reaktion auf das MMI-System wurde mit der Addition von Benzylbromid an das Dehydroalaninderivat **5** begonnen. Die Umsetzung mit AIBN als Radikalstarter und Tributylzinnhydrid in Toluol lieferte ein komplexes Gemisch, aus dem keine definierten Komponenten identifiziert werden konnten. Daraufhin wurden die Untersuchungen mit Isopropyljodid und Dibenzoylperoxid als Radikalstarter fortgesetzt. Auch hier wurde der Radikalstart thermisch induziert. Unter diesen Bedingungen konnte eine Alkyladdition beobachtet werden. Eine Bildung des Methylamins **11** wurde nur in Spuren beobachtet. Allerdings verläuft die Reaktion relativ langsam und zur Vervollständigung der Reaktion muß nach einigen Stunden erneut Alkyljodid, Tributylstannan und Dibenzoylperoxid zugegeben werden. Dies läßt vermuten, daß die Wasserstoffabstraktion des Alkylradikals schneller verläuft als die Addition an das Alken. Durch die zweimalige Zugabe läßt sich aber eine vollständige Umsetzung des Alkens zu dem Addukt **7c** erreichen. Die Diastereoselektivität ist allerdings enttäuschend schwach ausgeprägt. Mit einem Verhältnis von 2:1 liegt sie weit niedriger als Selektivitäten vergleichbarer Systeme. Möglicherweise könnte auch für dieses Problem eine andere Schutzgruppe Abhilfe schaffen. Eine Untersuchung von *Beckwith* an den entsprechenden vom Pivalaldehyd abgeleiteten *N,O*-Acetalen zeigt eine deutliche Abhängigkeit der Stereoselektivität der Addition von der Schutzgruppe.^[124] Eine Rationalisierung anhand der Ergebnisse war aber nicht möglich. Da eine Trennung der Diastereomeren mittels Säulenchromatographie nicht gelang, kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche Konfiguration das Hauptprodukt besitzt.

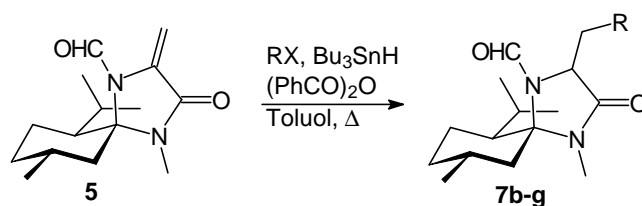


Abb. III-52

| RX | Produkt |
|------------------------------|-----------|
| <i>tert</i> -Butylbromid | 7b |
| Isopropyliodid | 7c |
| Allyliodid | 7d |
| Cyclohexyliodid | 7e |
| Isobutylbromid | 7f |
| α -D-Acetobromglucose | 7g |

Tab. 8

Unter den für Isopropyliodid erprobten Bedingungen wurden weitere Halogenide umgesetzt. Dabei wurden für *tert*-Butylbromid zur Einführung eines *tert*-Butylrestes bessere Ergebnisse erzielt als bei der Addition mittels *tert*-Butylhydrazin, da die Iminbildung weitgehend vermieden werden konnte. Allerdings konnte nur eine Ausbeute von etwa 30 % erzielt werden. Das Diastereomerenverhältnis liegt zwischen 1.5:1 und 2:1. Für Cyclohexyliodid, das ebenfalls bereitwillig addiert, wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Probleme bereitete die Addition von Allyliodid und Isobutylbromid. Für Isobutylbromid konnte nur eine Umsetzung geringer Anteile beobachtet werden, so daß kein einheitliches Produkt isoliert wurde. Die Addition verläuft möglicherweise noch langsamer. Auch hier wurde ein Diastereomerenverhältnis von ca. 2:1 beobachtet. Mit Allyliodid konnte keine saubere Addition erzielt werden. Es wurde ein Gemisch isoliert, in dem die diastereomeren Additionsprodukte nachgewiesen werden konnten.

Überraschend gut verlief dagegen die Addition von α -D-Acetobromglucose unter analogen Bedingungen. Für die Reaktion wurde eine vollständige Umsetzung erzielt. Als Nebenprodukt konnte der enthalogenierte Zucker erkannt werden. Von den vier möglichen Diastereomeren entsteht eines in großem Überschuß. Daneben ist, soweit aus dem Rohspektrum erkennbar, aber zumindest ein weiteres Diastereomer zu beobachten, bei dem es sich vermutlich um ein Epimer in der α -Position handelt. Die Stereoselektivität ist dennoch deutlich größer als im Fall der gewöhnlichen Alkylreste. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel konnte das Hauptdiastereomer separiert werden. Da es nicht gelang, geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, wurde eine Zuordnung der Stereochemie mittels NMR-spektroskopischer Methoden durchgeführt.

Die Konfiguration der α -Position ist durch ein NOESY-Experiment zuzuordnen. Für das

Proton in α -Position H-3 bei 4.33 ppm können Wechselwirkungen mit H-19, H-17, H-12 und H-13/14 erkannt werden. Letztere sollten nur auftreten, wenn das Proton hinter der Ringebene liegt, also die α -Position (*S*)-konfiguriert ist.

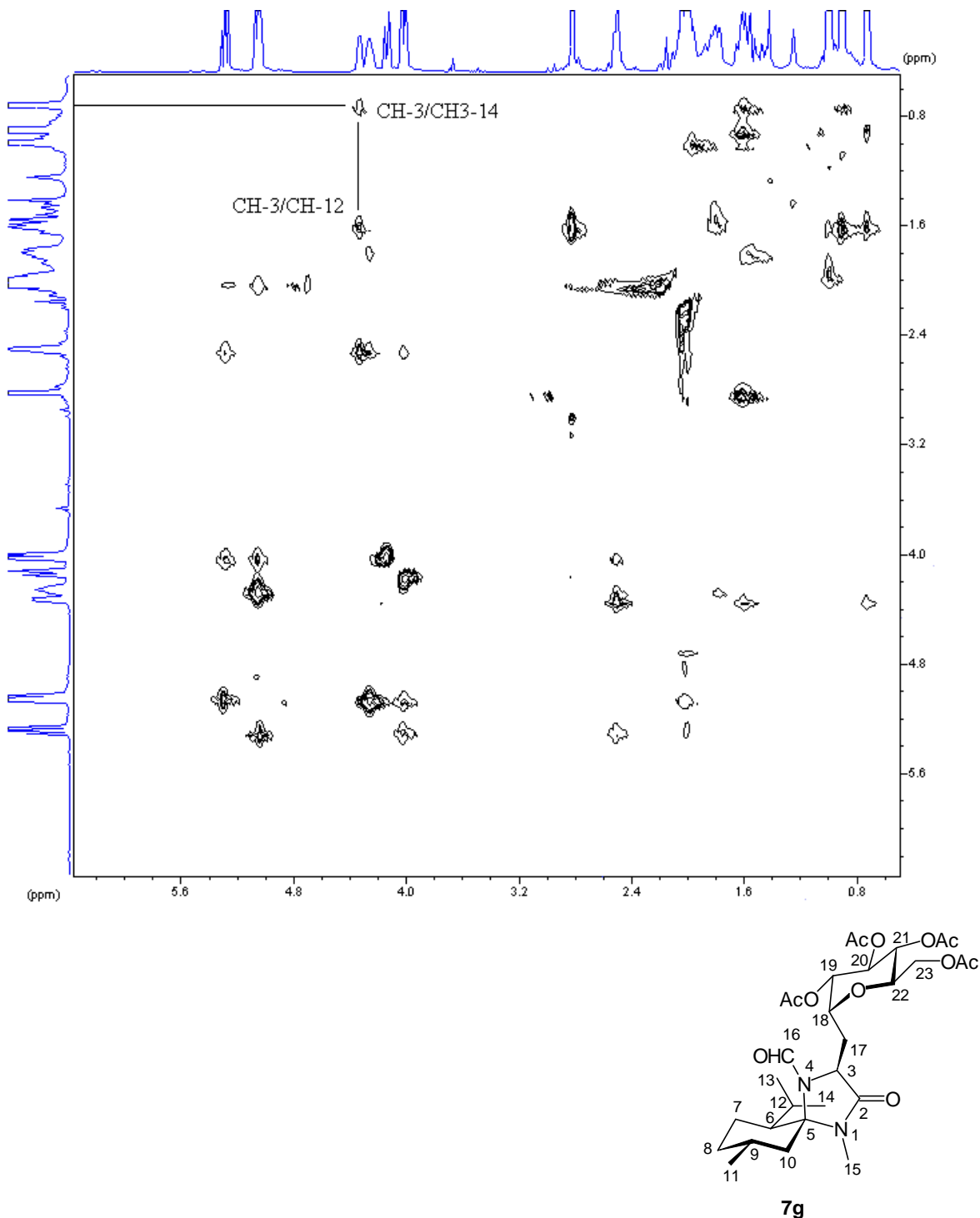


Abb. III-53: NOESY-Experiment

Das Proton am anomeren Zentrum H-18 besitzt vicinale Kopplungen zu den Protonen H-17, die diastereotop sind, und zu H-19. Das Signal erscheint bei 4.25 ppm als Multipllett. Die

Konfiguration des anomeren Zentrums kann durch eine Analyse der Kopplungskonstanten zugeordnet werden. H-19 besitzt eine axiale Stellung. Im Fall einer β -glycosidischen Bindung steht auch H-18 axial, woraus eine vicinale axial/axial-Kopplung resultiert. Diese sollte typischerweise 8-10 Hz betragen.^[127] Dagegen tritt im Fall der α -glycosidischen Bindung, da H-18 dann äquatorial steht, eine kleinere axial/äquatorial-Kopplung auf. Beispielsweise wurde von *Kessler*^[128] an einer vergleichbaren α -konfigurierten Verbindung eine Kopplung von 5.3 Hz beobachtet. Da anhand des Multipletts nur schwierig eine Aussage erfolgen kann, wurde ein Doppelresonanzexperiment durchgeführt, bei dem die Frequenz des Signals der Protonen an C-17 eingestrahlt wurde. Zu erwarten wäre im Idealfall eine Vereinfachung zum Dublett, dem direkt die Kopplung zwischen H-18 und H-19 entnommen werden kann. Zwar wurde kein Dublett erhalten, möglicherweise treten noch Fernkopplungen über den Ring auf, aber die Signalbreite läßt eher auf eine Kopplung von 4-6 Hz schließen. Da auch die von *Kessler* beobachtete Kopplung von 5.3 Hz in diesem Rahmen lag, erscheint das Vorliegen der α -Konfiguration am anomeren Zentrum sehr wahrscheinlich.

Die beobachtete Stereochemie in α -Position des Aminosäurebausteins entspricht nicht unbedingt den Erwartungen. Die (*S*)-Konfiguration bedeutet, daß in diesem Fall die Wasserstoffabstraktion des intermediär gebildeten, planaren Radikals in der α -Position von der sterisch stärker gehinderten Rückseite des Moleküls erfolgen muß. Das ist an dieser Stelle besonders überraschend, da ja eine Wasserstoffabstraktion an einem sterisch anspruchsvollen Molekül wie Tributylzinnhydrid realisiert werden muß. Dies legt den Schluß nahe, daß möglicherweise die Bildung des thermodynamisch stabileren Produkts die Stereoselektivität der Wasserstoffabstraktion kontrolliert.

Die Bildung der α -Konfiguration am anomeren Zentrum konnte dagegen erwartet werden. Bei vergleichbaren Additionen von α -D-Acetobromglucose an ein 2,3-Dehydroamino-säurederivat von *Beckwith*^[124] und *Kessler*^[128] wurde ebenfalls die α -Konfiguration erhalten. Rationalisieren läßt sich diese Beobachtung durch stereoelektronische Effekte.^[129]

Glucosyl-Radikale mit dem Radikalzentrum am anomeren Kohlenstoffatom liefern bevorzugt die α -substituierten Produkte. Dabei ist die Stereoselektivität unabhängig davon, ob es sich beim Radikalvorläufer um ein α - oder ein β -Anomer handelt. Aus ESR-Studien konnte geschlossen werden, daß das Glucosyl-Radikal in einer schwach verzerrten B_{2,5}-Bootkonformation vorliegt. Vermutlich sind anziehende Wechselwirkungen zwischen dem

SOMO und dem σ^* -LUMO der benachbarten axialen C-O-Bindung der Grund. Auch für den Angriff des Radikals sind stereoelektronische Effekte dirigierend. Nur bei einem axialen Angriff bleibt die Überlappung zwischen dem nichtbindenden Elektronenpaar des Ringsauerstoffatoms und dem ungepaarten Elektron des Radikals während der Bindungsbildung erhalten. Damit resultiert eine größere Nucleophilie für den axialen Angriff. Es resultieren ausschließlich die α -anomeren Produkte.

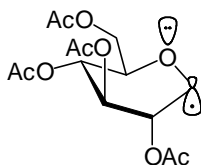


Abb. III-54

Das diastereomerenreine Addukt **7g** ist als Vorläufer einer C-Glycosylaminosäure anzusehen. C-Glycosylaminosäuren sind vor allen deshalb interessant, weil sie als stabile Mimetika ihrer N- oder O-glycosylierten natürlichen Vertreter in Glycopeptiden dienen können.

Glycoproteine spielen in einer Vielzahl von biologischen Prozessen wie z. B. der Zell-Zell-Erkennung, der Immunreaktion und auch der Proteinfaltung eine wichtige Rolle.^[130] Gewöhnlich wird zwischen Protein und Oligosaccharid eine O- oder N-glycosidische Bindung geknüpft. Auch in der Wirkstoff-Forschung gewinnen Glycopeptide als Modifikationen von biologisch aktiven Peptiden zunehmend an Bedeutung. Beispiele haben gezeigt, daß durch Glycosylierung die Bioverfügbarkeit gesteigert werden kann. Dieser Effekt beruht vor allem auf der größeren Stabilität gegenüber einem enzymatischen Abbau oder einer besseren Wasserlöslichkeit.^[131] Zur Verbesserung der metabolischen Stabilität sind C-glycosylierte Aminosäuren interessant, weil die C-C-Bindung am anomeren Zentrum eine erhöhte Stabilität gegenüber Enzymen oder auch sauren und basischen Bedingungen aufweist.^[132] Aus diesem Grund existieren vielfältige Bemühung zur enantiomerenreinen Synthese von Vertretern dieser Verbindungsklasse.^[133]

3.3. Cyclopropanierung

Cyclopropyl-Aminosäuren, oder auch 2,3-Methano-Aminosäuren genannt, besitzen biologisch interessante Eigenschaften, die sie zum Objekt einer großen Anzahl von Untersuchungen zu ihren Wirkmechanismen und auch vielfältiger Synthesebemühungen gemacht haben.^[134] Für ihre biologische Aktivität werden die Reaktivität durch die hohe Ringspannung oder auch eine konformative Fixierung verantwortlich gemacht.^[135] Eine höchst interessante Anwendung besteht daher zum Beispiel im Design konformativ eingeschränkter Peptidmimetika. Natürlich vorkommende Vertreter der Cyclopropyl-Aminosäuren sind unter anderem die unsubstituierte und deshalb achirale 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure, einem Precursor von Ethen in Pflanzen^[136] oder auch von Ammoniak und 2-Ketobutyrat in *Pseudomonas*.^[137] Monosubstituierte Derivate besitzen zwei stereogene Zentren. Repräsentativ sind Coronamsäure, die durch Hydrolyse des bakteriellen Toxins Coronatin erhalten wird, sowie Norcoronamsäure und *allo*-Coronamsäure.^[138,136,137]

In der Kontrolle der Stereochemie beider stereogener Zentren liegt die Herausforderung bei der Synthese substituierter Cyclopropylaminosäuren. Eine effektive Synthesestrategie unter Bildung beider Stereozentren in einem Schritt beruht auf der diastereoselektiven Cyclopropanierung chiraler 2,3-Dehydroaminosäurederivate mit definierter Konfiguration der Doppelbindung.^[139] Die Reaktion wird dabei gewöhnlich durch 1,3-dipolare Cycloaddition mit Diazomethan oder durch Michaeladdition von Schwefel- oder Phosphoryliden realisiert.

Die Addition von unsubstituiertem Carben an das Dehydroalaninderivat **5** führt nicht zur Ausbildung eines neuen Stereozentrums. Das Produkt **9a** wäre als Vorläufer der unsubstituierten 1-Aminocyclopropan-1-Carbonsäure anzusehen. Trotzdem wurden die Untersuchungen zur Cyclopropanierung an dieser Verbindung durchgeführt, da das primäre Ziel in der Auffindung geeigneter Bedingungen bestand. Es schien hierzu vorteilhafter, ein System mit möglichst geringer sterischer Hinderung für Angriffe auf die Doppelbindung zu wählen. Unter diesem Aspekt kann die größte Reaktivität der vorliegenden 2,3-Dehydroaminosäurebausteine für das Dehydroalaninderivat **5** angenommen werden. Für geeignete Reaktionsbedingungen könnte dann die Übertragung auf substituierte Systeme erfolgen.

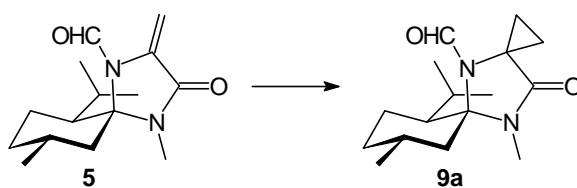


Abb. III-55

Die Umsetzung der Dehydroalaninverbindung **5** mit Dimethylsulfoniummethylid^[140] in Tetrahydrofuran führte nicht zur Bildung des Produkts **9a**. Stattdessen trat die schon häufiger beobachtete Nebenreaktion zum Methylimin **11** ein. Auch für Radikaladditionen und Michaeladditionen war diese Instabilität zu beobachten.

Alternativ wurde die Cyclopropanierung mit Diethylzink und Diiodmethan^[141] getestet. Auch hier konnte keine Erfolg erzielt werden. In Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur wurde entweder das Edukt zurückgewonnen oder bei höherer Temperatur und längerer Reaktionszeit eine Zersetzung des Edukts festgestellt.

Die Versuche lassen vermuten, daß auch hier möglichst milde Reaktionsbedingungen gewählt werden müßten, andererseits die Reaktivität der Doppelbindung bezüglich der Cyclopropanierung nicht besonders hoch ist.

Auch *Seebach* konnte an den analogen Methyliden-Verbindungen am Boc-BMI keine Cyclopropanierung mit unsubstituiertem Carben realisieren.^[24b] Obwohl sich diese 2,3-Dehydroaminosäuresysteme mit den Reaktionsbedingungen von Michaeladditionen mit C-Nucleophilen kompatibler gezeigt hatten als das Dehydroalaninderivat **5**, wurde hier entweder die Rückgewinnung des Edukts oder ebenfalls Zersetzung beobachtet. Erfolgreich konnte dagegen Dichlorcarben addiert werden.

Ähnlich der von *Seebach* gewählten Bedingungen wurde das Dehydroalaninderivat **5** in Chloroform mit wäßriger NaOH unter Phasentransferkatalyse von Tetraethylammoniumchlorid umgesetzt.^[142] Quencht man das farblose Reaktionsgemisch zur Aufarbeitung mit verdünnter Salzsäure, so tritt eine dunkle Violettfärbung auf. Dagegen kann bei Zugabe von Wasser und anschließendem Waschen der organischen Phase mit Wasser bis zur Neutralität nach dem Einengen ein gelbliches Rohprodukt erhalten werden, das sich nach kurzer Zeit oder beim Lösen in CDCl₃ ebenfalls violett färbt. Im ¹H-NMR sowie im ¹³C-NMR wird nur ein Produkt **9b** beobachtet.

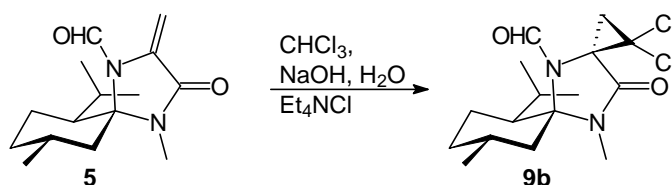


Abb. III-56

Dabei ist anzunehmen, daß die Carbenaddition, offensichtlich in diesem Fall vollkommen selektiv, von der der Isopropylgruppe abgewandten Seite erfolgte. Aufgrund der Instabilität des Produkts konnte eine Bestimmung der Konfiguration nicht erfolgen. Die Violettfärbung resultiert möglicherweise aus beginnender Zersetzung zu einem α,β -ungesättigten Acyliminium-Ion, dessen Vorliegen aber bisher nicht nachgewiesen wurde.

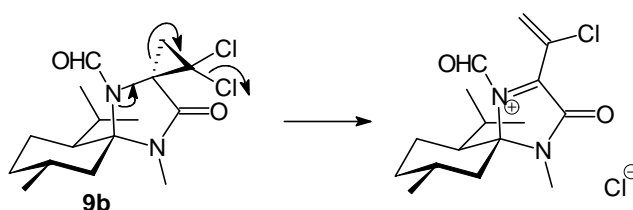


Abb. III-57

Von einer weiteren Verwendung der Verbindung wurde abgesehen.

3.4. Epoxidation

Im Rahmen der Versuchsreihe zu Transformationen an der Dehydroalaninverbindung **5** wurde zusätzlich der Erfolg verschiedener Bedingungen zur Epoxidation untersucht. Zur Epoxidation der Doppelbindung in Michael-Akzeptoren hat sich in vielen Fällen die Verwendung von H_2O_2 bewährt. Die Umsetzung des Dehydroalaninbausteins **5** mit H_2O_2 und Kaliumcarbonat in Methanol^[143] bestätigte wiederum dessen schlechte Eigenschaften als Michael-Akzeptor. Anstelle einer Addition, die zur Bildung des Epoxids führen sollte, wurde nach mehren Tagen die Zersetzung des Edukts zum Methylimin **11** beobachtet. Aufgrund dieser Erfahrung wurde die eigentlich für elektronenreiche Doppelbindungen geeignete *m*-Chlorperbenzoesäure verwendet. Unter diesen Bedingungen kann eine

Umsetzung beobachtet werden. Nach drei Tagen ist kein Edukt mehr zu detektieren. Entstanden ist allerdings kein definiertes Produkt sondern ein Gemisch mehrerer Komponenten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel gelingt eine partielle Trennung. Als eine Komponente konnte dadurch das schon von *Grundler*^[33] charakterisierte Bislactam **45** erkannt werden. Das Epoxid ist vermutlich nicht enthalten. Stattdessen treten aber möglicherweise Produkte einer Epoxidöffnung auf.

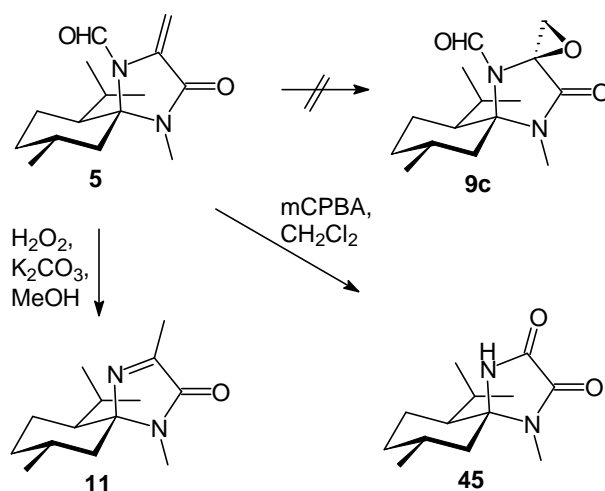


Abb. III-58

Für weitere Untersuchungen zu dem Thema wäre das als mildes Epoxidationsmittel bekannte Dimethyldioxiran zu empfehlen, das an vergleichbaren Verbindungen schon mit Erfolg eingesetzt wurde.^[144]

3.5. Resümee der Untersuchungen zu Transformationen am Dehydroalaninbaustein **5**

Wie in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt werden konnte, eignet sich das Dehydroalaninderivat **5** vor allem als Akzeptor in Radikaladditionen nach der Tributylzinnhydridmethode. Dabei ist allerdings in fast allen Fällen nur eine mäßige Diastereoselektivität zu beobachten. Schwieriger gestalteten sich die Additionen von Nucleophilen an das Michaelssystem. Eine Addition von C-Nucleophilen gelang nicht. Stattdessen wurde Zersetzung oder Rückgewinnung des Edukts beobachtet. Die Reaktivität als Michael-

Akzeptor scheint nicht besonders ausgeprägt. Dazu kommt anscheinend auch eine mangelnde Stabilität des Bausteins unter drastischeren Bedingungen. Die Addition von Heteronucleophilen, Amine und Thiole, konnte zwar realisiert werden, aber aufgrund der benötigten hohen Temperaturen ist die Stereoselektivität in der α -Position sehr gering. Bei den Untersuchungen zur Cyclopropanierung konnte Dichlorcarben vermutlich stereoselektiv addiert werden. Da das Produkt jedoch zur Zersetzung neigt, ist eine Verwendung für weitere Umsetzungen wenig vielversprechend.

Aufgrund der aufgetretenen Probleme bezüglich Reaktivität und Stereoselektivität wurde darauf verzichtet, eine Übertragung der Reaktionen auf substituierte 2,3-Dehydroaminosäuresysteme zu untersuchen. Diese zeigen häufig, zum Beispiel in Radikaladditionen, eine geringere Reaktivität als die unsubstituierten Verbindungen, für die in diesem Fall schon eine eher geringe Neigung zur Addition festgestellt wurde. Hinzu kommt, daß bei Additionen an substituierte 2,3-Dehydroaminosäurebausteine die Bildung eines weiteren Stereozentrums in der β -Position erfolgt. Die mäßige Kontrolle in der α -Position läßt nicht unbedingt auf gute Kontrolle in der weiter entfernten β -Position hoffen.

C. Methoden zur Modifikation in β -Position

Zur Einführung von Substituenten in der β -Position wird eine Form der Aktivierung benötigt. So konnten die 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen prinzipiell als Michaelakzeptor für Nucleophile oder als Radikalakzeptor fungieren. Denkbar wäre auch eine Funktionalisierung in der Form, daß über eine Acidifizierung die Position nach Deprotonierung als Nucleophil zur Verfügung steht. Das entspräche formal einer Umpolung gegenüber den 2,3-Dehydroaminosäuresystemen. Für eine sinnvolle Substitution der β -Position zur Aktivierung schienen insbesondere solche Substituenten geeignet, die in Verbindung mit einer Funktionalisierung am MMI zum Imin eine Art '1,3-Dicarbonylverbindung' bilden. Damit wäre aufgrund der doppelten Aktivierung auch unter Verwendung nichtorganometallischer Basen eine Substitution möglich. Untersucht wurde daraufhin die Einführung einer Esterfunktion, eines Sulfoxids und eines Phosphonats im Hinblick auf eine Synthese der Verbindungen **33**.

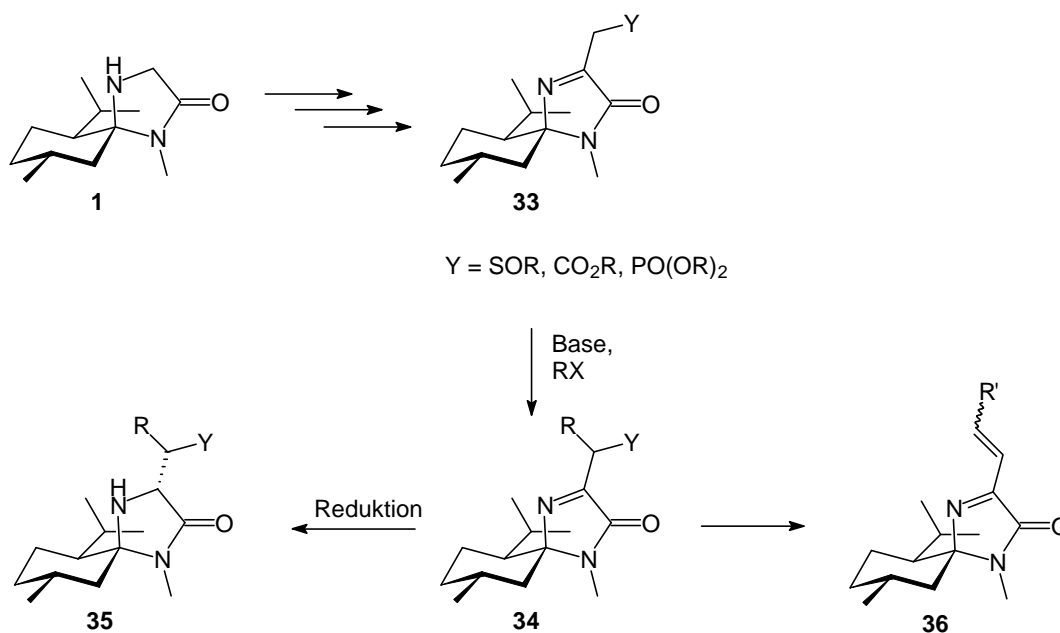


Abb. III-59

Die alkylierten Vetreter **34** bieten dann im Fall der Sulfoxide Zugang zu chiralen Vinyliminen **36**. Nach der Reduktion des Imins^[31] könnte man auch zu den Aminen **35** gelangen, die prinzipiell als Vorläufer für substituierte Aspartate^[145] oder deren isostere Phosphonate^[146] dienen könnten.

4. Synthese und Transformationen von Sulfoxiden

4.1. Darstellung des Sulfoxidbausteins **33a**

Methylphenylsulfoxid kann nach Deprotonierung mit LDA problemlos in Tetrahydrofuran bei -78 °C an das MMI-Nitron **4** addiert werden.^[36] Man erhält das thermisch instabile Hydroxylamin **37** als Diastereomeregemisch im Verhältnis 1:1. Dabei resultieren die Diastereomere aus dem Stereozentrum am Schwefelatom, da racemisches Methylphenylsulfoxid eingesetzt wurde. Die Addition an das Nitron verläuft hochdiastereoselektiv. Der nächste Schritt, die Dehydratisierung des Hydroxylamins **37** zum gewünschten Imin **33a**, erfolgt allerdings unter Zerstörung dieses neu eingeführten Stereozentrums. Analog der Dehydratisierung von Alkylhydroxylaminen zu Ketiminen am MMI^[31] wurde zunächst das

Hydroxylamin **37** in Dichlormethan mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol bei Raumtemperatur gerührt. Da unter diesen Bedingungen keine Iminbildung beobachtet werden konnte, wurde das Gemisch zum Sieden erhitzt. Nach einem Tag wurde daraufhin das Imin **33a** erhalten. Die im Vergleich mit dem Hydroxylamin **37** wesentlich stabilere Verbindung kann leicht durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden. Dabei erfolgt keine Trennung der Diastereomeren, die weiterhin im Verhältnis 1:1 vorliegen. Eine Aufreinigung des Hydroxylamins **37** vor der Dehydratisierung ist nicht nötig. Reste des Methylphenylsulfoxids stören nicht und können auch auf der Stufe des Imins abgetrennt werden.

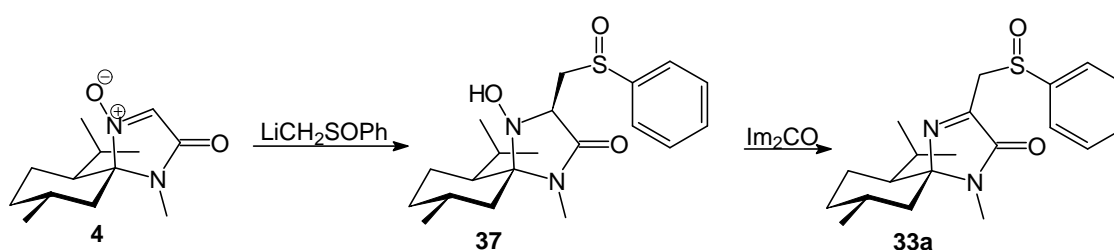


Abb. III-60

Prinzipiell könnte **33a** nicht nur in der oben gezeigten Iminstruktur, sondern auch in der tautomeren Enaminform vorliegen. Die Enaminbildung würde zu einem ausgedehnten konjugierten System von Amid, Enamin und Sulfoxid führen. Tatsächlich kann aber nur die Iminform beobachtet werden. Im ^{13}C -NMR bzw. DEPT ist deutlich die Methylengruppe neben dem Sulfoxid der beiden Diastereomere bei 56.1 und 55.4 ppm sowie ein Iminsignal bei 161.9 ppm zu erkennen. Im ^1H -NMR ist die charakteristische Aufspaltung des AB-Systems der Methylenprotonen bei etwa 4 ppm für beide Diastereomere zu beobachten.

Mit dem Sulfoxid **33a** wurde ein neuer Baustein erhalten, dessen Verwendung in Alkylierungs- und Eliminierungsreaktionen untersucht wurde. Im Hinblick auf eine Verwendung zur Darstellung einfacher chiraler Vinylimine ist eine Trennung der Epimeren am Schwefelatom nicht nötig. Im Zuge der Sulfoxideliminierung wird das durch Monoalkylierung in β -Position generierte Stereozentrum wieder zerstört. Die Geometrie der entstehenden Doppelbindung wird im wesentlichen durch sterische Gegebenheiten im cyclischen Übergangszustand der Eliminierung, die vor allem die Konformationen der beteiligten Kohlenstoffatome betreffen, beeinflusst.^[147] Auch dialkylierte Verbindungen führen nicht zu Problemen.^[148]

Eine Addition von Sulfoxiden an Imine und Nitronen hat sich vor allem unter Verwendung optisch aktiver Sulfoxide zur stereoselektiven Addition an prochirale Imine und Nitronen oder zur Darstellung chiraler Sulfinyl-Ketimine etabliert.^[149] Die chirale Sulfoxidfunktion ist in diesen Fällen vielseitig zur asymmetrischen Synthese nutzbar.^[150]

4.2. Alkylierung und Eliminierung

Aus der Doppelaktivierung der β -Position von **33a** durch Imin und Sulfoxid sollte eine hohe Acidität der Methylenprotonen resultieren. Erste Versuche zur Alkylierung wurden deshalb mit Natriummethylat als Base durchgeführt. Die Umsetzung des Sulfoxids **33a** mit Methyljodid und Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur führte nicht zu einer Alkylierung. Dagegen führte die Verwendung von Natriumhydrid in Diethylether oder Tetrahydrofuran zum Erfolg. Sowohl für Methyljodid als auch für Ethyljodid konnte eine vollständige Umsetzung beobachtet werden. Erhalten wurden Produktgemische die als Hauptprodukte mindestens zwei, vermutlich aber vier diastereomere monoalkylierte Verbindungen enthalten. Daneben sind zumindest auch die aus geringem Überschuß an Alkyljodid resultierenden dialkylierten Verbindungen sowie schon Eliminierungsprodukte der mono- und dialkylierten Verbindungen zu erkennen, so daß eine definierte Aussage über die Zusammensetzung des Gemisches nicht möglich ist. Beim Versuch die monoalkylierten Produkte **38a**, **c** mittels Säulenchromatographie an Kieselgel zu isolieren, trat weitere Eliminierung ein. Eine Aufreinigung gestaltete sich deshalb schwierig und es gelang nur sehr kleine Mengen zu gewinnen. Dabei wurde für die monoethylsubstituierte Verbindung **38c** ein Diastereomer nahezu diastereomerenrein erhalten. Die monomethylsubstituierte **38a** Verbindung konnte nur als Diastereomergemisch erhalten werden. Im Vergleich mit den monoalkylierten Sulfoxiden **38a**, **c** weisen die dialkylierten Verbindungen **38b**, **d** eine noch größere Tendenz zur Eliminierung auf. So werden aus den Gemischen nach der Säulenchromatographie lediglich deren Eliminierungsprodukte isoliert. Beim Versuch mit zwei Äquivalenten Methyljodid und Natriumhydrid selektiv das dimethylsubstituierte Sulfoxid **38b** zu generieren, konnte im Rohprodukt noch ein beträchtlicher Anteil der erwarteten zwei Diastereomere im Verhältnis von 1:1 im NMR beobachtet werden. Jedoch wurde nach der Säulenchromatographie vor allem das Eliminierungsprodukt **36b** erhalten.

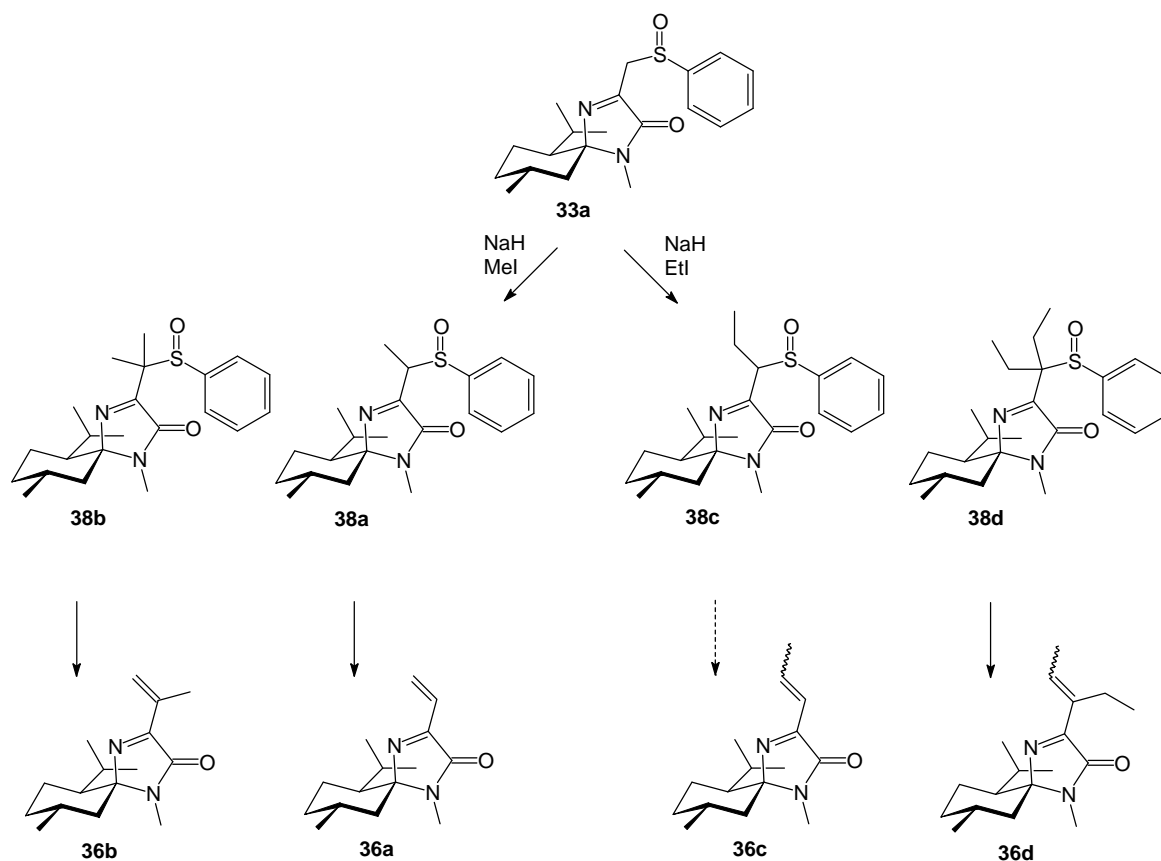


Abb. III-61

Erhitzt man ein Gemisch aus dem dimethylierten Sulfoxid **38b** und dessen Eliminierungsprodukt **36b** in Toluol,^[150] so wird innerhalb von 5 h eine vollständige Eliminierung erreicht. Das Rohprodukt enthält neben aromatischen Verunreinigungen, vermutlich vor allem Sulfensäure, ausschließlich Verbindung **36b**. Unterwirft man dagegen das monomethylierte Sulfoxid **38a** analogen Bedingungen, so tritt Zersetzung ein. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß bereits nach 1h die Eliminierung zum Vinylimin **36a** abgelaufen ist. Die bereits durch Vogt^[31] auf einem anderen Weg dargestellte und charakterisierte Verbindung kann auch aus dem Gemisch heraus leicht im ¹H-NMR erkannt werden.

Für die ethylsubstituierten Verbindungen **38c** und **38d** können bei der Eliminierung prinzipiell *E/Z*-Isomere an der Doppelbindung entstehen. In β -Stellung zum Sulfoxid befinden sich zwei Protonen, die aufgrund der freien Rotation für eine *syn*-Eliminierung zu Verfügung ständen. Aus den Rohgemischen heraus und nach der Säulenchromatographie kann nur ein Vinylimin für **36d** im NMR erkannt werden. Die Eliminierung erfolgt anscheinend hochstereoselektiv. Die Anordnung im cyclischen Übergangszustand erfolgt zur Vermeidung sterischer Wechselwirkungen in der Regel derart, daß nach der Eliminierung

eine *trans*-Konfiguration der sterisch anspruchsvollsten Reste resultiert.^[147] Das sollte in diesem Fall eine *E*-Konfiguration der Doppelbindung ergeben, da der Fünfring gegenüber der Ethylgruppe wahrscheinlich den größeren sterischen Anspruch besitzt. Dafür spricht auch die Absorption des vinylichen Protons bei 7.60 ppm im ¹H-NMR.

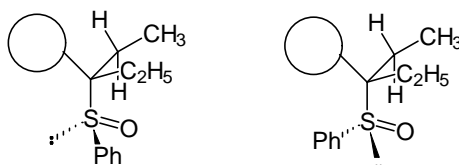


Abb. III-62

In der Abbildung Abb. III-62 sind stark vereinfacht die Konformationen gezeigt, aus denen die beiden Diastereomere von **38d** unter Bildung einer *E*-konfigurierten Doppelbindung eliminieren können. Die Stereochemie am Schwefelzentrum beeinflusst nicht die Konfiguration der Doppelbindung, da diese nach dem obigen Modell aus den sterischen Wechselwirkungen der Substituenten an den Kohlenstoffatomen resultiert. Die Konfiguration am Schwefelatom sollte danach lediglich den Energieinhalt des Übergangszustandes beeinflussen, da zur Erzielung der *syn*-Konformation in einem Fall stärkere sterische Wechselwirkungen zwischen der Phenylgruppe und dem größeren Rest, vermutlich dem Fünfring, auftreten.

5. Untersuchungen zur Darstellung analoger Ester und Phosphonate

5.1. Ester **33b**

Vergleichbar mit der Synthese des Sulfoxids **33a** ist auch die Synthese eines analogen Esters **33b** denkbar. Aus vorangegangenen Arbeiten durch *Brinkmann*,^[30] war bekannt, daß sich Bromessigsäuremethylester in einer Reformatzky-Reaktion^[151] an das MMI-Nitron **4** addieren läßt. Trotz der hohen Temperaturen wird nur ein Diastereomer beobachtet, das aus einem Vorderseitenangriff resultiert. Aufgrund der spontanen Cyclisierung unter den Reaktionsbedingungen wird als Produkt das bicyclische Isoxazolidinonderivat **39** erhalten. Unter leicht veränderten Bedingungen - Verwendung des Bromessigsäureethylesters und

Aktivierung mit $\text{TMSCl}^{[152]}$ - wurde die Reaktion nachvollzogen.

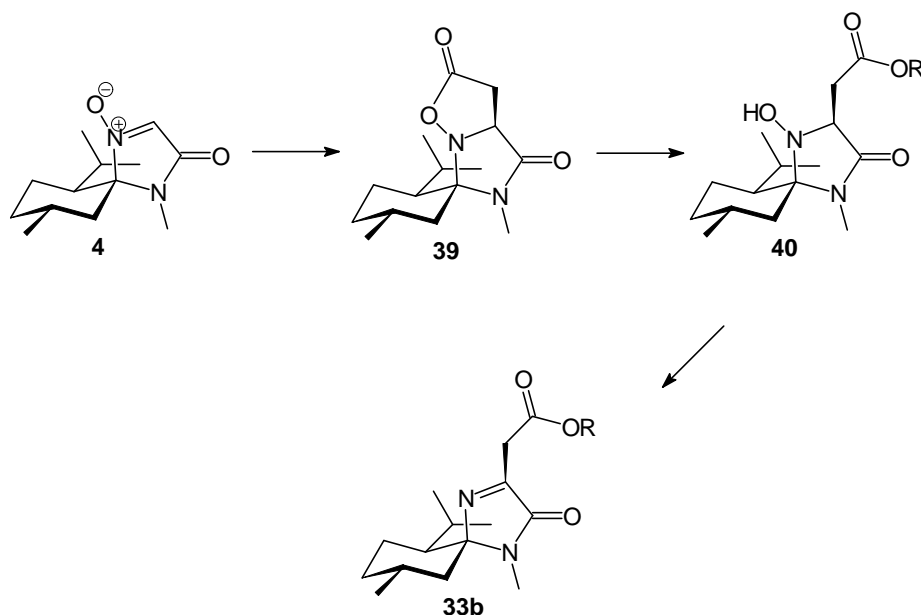


Abb. III-63

Ausgehend vom Isoxazolidinon **39** sollte eine Umesterung und anschließende Eliminierung zum Imin zu der gewünschten Verbindung **33b** führen.

Die Umesterung^[153] zu dem acyclischen Methylester **40** gestaltete sich jedoch schwieriger als erwartet. Unter verschiedenen Bedingungen trat entweder keine Reaktion ein, oder es erfolgte eine Decarboxylierung zum Methylimin **11**.

Die Isolierung von Methylimin **11** und Edukt **39** nebeneinander läßt vermuten, daß auch unter den milden Bedingungen die Decarboxylierung schneller eintritt als eine Umesterung oder das Produkt spontan decarboxyliert.

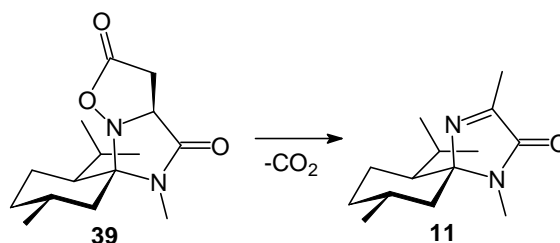


Abb. III-64

| Edukt | Bedingungen | Produkt |
|-----------|--|---------------|
| 39 | Na ₂ CO ₃ , MeOH, RT | 39, 11 |
| 39 | PTS, MeOH, rfx | 11 |
| 39 | PPTS, MeOH, RT | 39, 11 |
| 39 | NaOMe, MeOH, 0°C | 39, 11 |

Tab. 9

Aufgrund dieser Erfahrungen kam die Idee auf, durch Verwendung anderer Ester in der Reformatsky-Reaktion, die Isoxazolidinon-Bildung zu vermeiden. Die Wahl fiel auf den Bromessigsäure-*tert*-butylester. Leider verläuft in diesem Fall die Reformatsky-Reaktion nicht unter einer einheitlichen Addition wie beim Ethyl- und dem Methylester. Es entsteht ein Gemisch, in dem zwar Additionsprodukte vermutet werden können - im ¹H-NMR sind mehrere Signale für eine *tert*-Butylgruppe zu erkennen - dessen Trennung mittels Säulenchromatographie an Kieselgel nicht gelang. Daraufhin wurde versucht, das Rohprodukt direkt zum Imin zu dehydratisieren in der Hoffnung, daß auf dieser Stufe eine Trennung leichter möglich ist. Auch hier konnte nach der Säulenchromatographie nicht das gewünschte Produkt erhalten werden. Stattdessen wurde wiederum das Methylimin **11** neben einer geringen Menge einer Substanz, bei der es sich vermutlich um Reste des Reformatsky-Additionsproduktes handelt, erhalten.

5.2. Phosphonat **33c**

Auch zur Darstellung eines Phosphonats **33c** kann man sich die für das Sulfoxid erprobte Addition an das MMI-Nitron **4** und anschließende Dehydratisierung des Hydroxylamins zum Imin gut vorstellen. Ein geeignetes Nucleophil wäre zum Beispiel das Anion von Methanphosphonsäuredimethylester.^[154]

Analog der Addition von Methylphenylsulfoxid an das MMI-Nitron **4** wurde Methanphosphonsäuredimethylester in Tetrahydrofuran mit LDA oder BuLi deprotoniert und anschließend das Nitron **4** zugetropft. Dabei trat eine Rot- oder auch Gelbfärbung der Lösung auf. Nach der Aufarbeitung konnte aber nur das Nitron **4** zurückgewonnen werden. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit unter Erwärmen auf Raumtemperatur brachte keinen

Erfolg. Die Bildung des Anions am Phosphonat kann durch eine Trübung der Lösung erkannt werden.

Alternativ wurde Methanphosphonsäurebisdimethylamid deprotoniert und als Nucleophil verwendet. Auch hier trat nicht die gewünschte Addition ein.

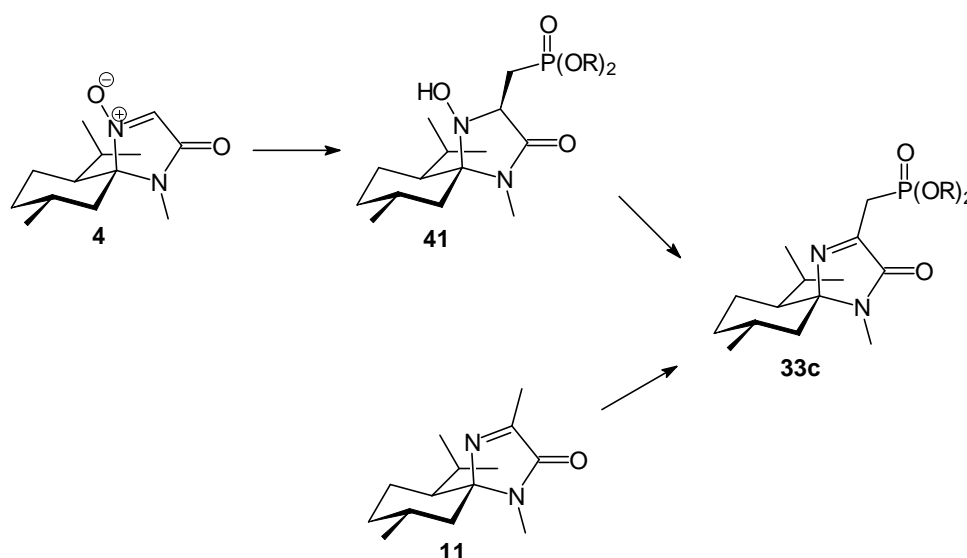


Abb. III-65

Eine inverse Variante zur Darstellung des Phosphonats **33c** besteht in der Deprotonierung des Methylimins **11** in α -Stellung zum Imin und Addition eines elektrophilen Phosphorreagenzes.^[155]

Das Methylimin **11** wurde in Tetrahydrofuran mit 2 Äquivalenten LDA deprotoniert und bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ Diethylchlorphosphat zugegeben. Nach der Aufarbeitung wurde ein Gemisch erhalten, dessen Zusammensetzung nicht geklärt werden konnte. Bei dem Versuch, mittels Säulenchromatographie eine Trennung der Komponenten zu erreichen, trat Zersetzung ein.

Nach den beschriebenen Fehlschlägen zur Darstellung wurden die Untersuchungen auf den hier beschriebenen Routen eingestellt. Stattdessen wurden Arbeiten zu einer Umlagerung ausgehend vom Methylnitron **42a** am MMI aufgenommen, die möglicherweise einen alternativen und sehr eleganten Zugang bieten könnte.

6. Umlagerungen

6.1. Umlagerung acylierter En-Hydroxylamine

In der asymmetrischen Synthese haben sich [3,3]-sigmatrope Umlagerungen in vielen Fällen zum kontrollierten Aufbau von Stereozentren bewährt. Die Prozesse verlaufen häufig mit hoher Stereoselektivität, die auf wohlgeordnete, meist sesselartige Übergangszustände zurückgeführt werden kann. Dieses gilt sowohl für die Cope-Umlagerung als auch für ihre Hetero-Analoga. Besondere Aufmerksamkeit genießt dabei die Claisen-Umlagerung, wie die große Anzahl der entwickelten Varianten belegt.^[156] Neben der Claisen-Umlagerung haben auch andere Hetero-Cope-Umlagerungen, die zur Einführung neuer Funktionalitäten dienen können, zunehmend Interesse gefunden. Für deren Verwendung in der asymmetrischen Synthese existieren aber immer noch vergleichsweise wenige Beispiele.^[157]

Eine weniger bekannte [3,3]-sigmatrope Umlagerung, die dem Hetero-Cope- oder auch Hetero-Claisen-Typ zuzuordnen ist, kann von cyclischen und acyclischen Nitronen in der Gegenwart von Säurechloriden oder Acetanhydrid eingegangen werden. Die Reaktion ist an 2-Alkylpyridin-*N*-oxiden lange bekannt und wurde auch schon früh mit einem konzertierten Mechanismus analog der Claisen-Umlagerung in Verbindung gebracht.^[158] Weitere Beispiele zur Generierung der α -Acyloxyimine wurden an heterocyclischen Steroidanaloga^[159] und vor allem an unterschiedlich substituierten 1-Pyrrolin-1-oxiden untersucht.^[160] Inzwischen existiert unter anderem auch eine Anwendung zur Synthese als Antitumor-Wirkstoffe potenter Pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole.^[161] Eine Erweiterung der Auswahl an Carbonylkomponenten konnte durch die Verwendung von Imidoylchloriden erbracht werden.^[162] Besonders umfassende Untersuchungen wurden von *Coates* durchgeführt.^[163] An einer Reihe von Nitronen wurde die Umlagerung unter milden Bedingungen in guten Ausbeuten realisiert. In der Regel wurde schon zwischen 0 °C und 20 °C eine Reaktion beobachtet. Zusätzlich wurde auch die Verwendung unterschiedlicher Säurechloride untersucht. Gute Ausbeuten wurden dabei vor allem mit Pivaloylchlorid erhalten.

Mechanistisch kann man die Reaktion damit erklären, daß das 'enolisierbare' Nitron mit seiner tautomeren En-Hydroxylamin-Form im Gleichgewicht steht. Diese kann dann mit der Carbonylkomponente, z. B. ein Säurechlorid, zu dem korrespondierenden *N*-Vinyl-*O*-

acylhydroxylamin reagieren. *N*-Vinyl-*O*-acylhydroxylamine stellen umlagerungsfähige Systeme bezüglich einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung dar. In vielen Fällen wird sogar die spontane Umlagerung zu den α -Acyloxyimininen beobachtet.

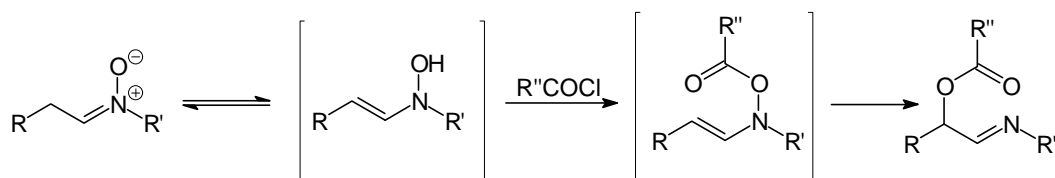


Abb. III-66

Am MMI stellt das einfachste umlagerungsfähige Nitron das Methylnitron **42a** dar. Dieses besitzt zur Enolisierung erforderliche Protonen in α -Stellung und bietet zusätzlich den Vorteil einen möglichst geringen sterischen Anspruch aufzuweisen. Außerdem würde an diesem System im Falle einer Umlagerung zunächst kein neues Stereozentrum entstehen. Aufgrund der genannten Eigenschaften wurde das Methylnitron **42** zum Modellsystem für die Untersuchungen gewählt. Als Carbonylkomponente diente Pivaloylchlorid. Dieses hatte bei *Coates*^[163] gute Ergebnisse erzielt und wäre bei einer späteren Übertragung auf substituierte Systeme zur stereoselektiven Umlagerung vermutlich optimal geeignet.

Gewisse Zweifel bestanden grundsätzlich bezüglich der Bildung des *N*-Vinyl-*O*-acylhydroxylamins. Zwar werden nur geringe Gleichgewichtskonzentrationen der En-Hydroxylamin-Form benötigt, um eine Reaktion zu erreichen, aber vergleichbare Untersuchungen am Methylimin **11** zur Darstellung eines 2,3-Dehydroalaninderivats **16** verliefen nicht erfolgreich (vgl. Kapitel 1.3). Auch hatte *Matthäus* bei Umsetzungen von Nitronen mit einem Stereozentrum in α -Stellung zum Nitron auch unter stark basischen Bedingungen keinerlei Epimerisierung beobachten können.^[32] Infolgedessen ist der kritische Schritt in der Bildung des umlagerungsfähigen Systems zu sehen. Ist dieses einmal gebildet erfolgt die Umlagerung vermutlich spontan.

Erste Versuche wurden bei den von *Coates*^[163] gewählten Bedingungen durchgeführt. Zu einer Lösung von einem Äquivalent des Säurechlorids in Diethylether wurde bei 0 °C ein Äquivalent Triethylamin zugegeben und anschließend eine Lösung des Nitrons **42a** zutropft. Nach Auftauen auf Raumtemperatur und Rühren über Nacht konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Auch die Methode von *Forrester*^[160c,d] unter Verwendung von Natriumhydrid als Base in Toluol bei Raumtemperatur oder 50 °C führte nicht zum

Erfolg. Aufgrund einer Annahme, daß Magnesiumionen bzw. $MgBr_2$ sich positiv auf die Aktivierung des Nitrons auswirken könnten,^[35] wurde Methylmagnesiumbromid bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ in Tetrahydrofuran als Base zugegeben. Aber auch Erwärmen auf Raumtemperatur konnte keine Umlagerung erzwingen. Es wurde das Edukt zurückerhalten. Die Konkurrenzreaktion, eine Addition an das Nitron, wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Eine weitere Variation bestand in der Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel. Hierbei wurde erneut Triethylamin als Base verwendet. Aber selbst durch Sieden am Rückfluß wurde keine Umsetzung erzielt. Das Edukt wurde unverändert zurückerhalten.

Daraufhin wurden Versuche unternommen, das En-Hydroxylamin zunächst einmal abzufangen, um seine Bildung nachzuweisen. Nach einer Methode von *Zeuthen* und *Torsell*^[164] wurde das Nitron **42a** mit Triethylamin und Trimethylsilylchlorid in Toluol unter Rückfluß erhitzt. Auch nach drei Tagen konnte kein silyliertes Produkt nachgewiesen werden.

Ein sehr reaktives Reagenz zur *O*-Acylierung von Hydroxylaminen ist 1-Benzoylimidazol.^[165] Die Darstellung erfolgt vor Zugabe des Hydroxylamins einfach aus Benzoesäure und 1,1'-Carbonyldiimidazol in Dichlormethan. Die Verwendung am Methylnitron **42a** konnte auch hier keine Überführung in das En-Hydroxylamin erreichen.

Ein Erfolg konnte erst durch sehr drastische Bedingungen erzielt werden. Das Methylnitron **42a** wurde in Pivaloylchlorid gelöst und nach Zugabe von 1.2 Äquivalenten Triethylamin bei $60 - 70\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde nach einem Tag ein vollständig umgelagertes Produkt **43a**, das durch Säulenchromatographie gereinigt werden konnte, neben kleinen Anteilen eines nicht charakterisierten Nebenprodukts erhalten. Neben der Bildung einer stark tieffeldverschobenen Methylengruppe bei 59.3 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ und 5.07 ppm im $^1\text{H-NMR}$ unter gleichzeitigem Verschwinden der α -Methylgruppe, kann sofort die Iminbildung anhand des Signals bei 163.8 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ und der von anderen Verbindungsklassen am MMI abweichenden charakteristischen chemischen Verschiebungen für die Methylgruppen am Menthon im $^1\text{H-NMR}$ erkannt werden.

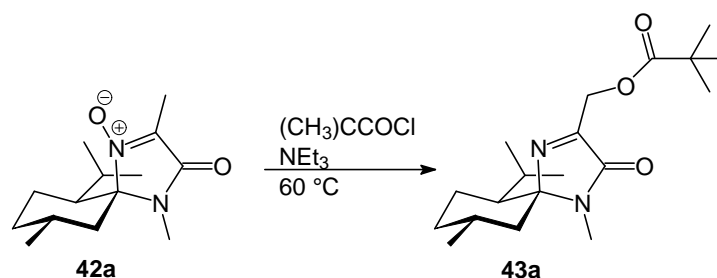


Abb. III-67

Die benötigten Reaktionsbedingungen sind in keinsten Weise mit den in der Literatur beschriebenen milden Bedingungen zu vergleichen. Damit stellte sich natürlich die Frage, ob eine Übertragung auf höher substituierte Nitronen aufgrund des größeren sterischen Anspruchs noch realisiert werden kann. Zusätzlich würden diese durch die Umlagerung ein neues Stereozentrum bilden. Die Verwendung eines chiralen Systems zur Umlagerung zielt natürlich vor allem auf die stereoselektive Einführung von Stereozentren, so daß die drastischen Bedingungen prinzipiell weniger gute Voraussetzungen bieten, dieses Ziel zu verwirklichen. Eine Umlagerung über wohlgeordnete Übergangszustände benötigt gewöhnlich milde Reaktionsbedingungen, die hier möglicherweise aufgrund des hohen Energiebedarfs zu Bildung des umlagerungsfähigen System nicht realisierbar sind.

Die Umlagerungsprodukte **43** sind als Vorläufer für β -substituierte Serinanaloga anzusehen. Die Kontrolle des Stereozentrums in β -Stellung ist für die Darstellung homochiraler Derivate von enormer Bedeutung, da diese meist im Vergleich mit dem α -Zentrum deutlich schwieriger ist. Für die Acyloxy-Imine **43** könnte vermutlich eine Hydrierung des Imins unter von *Vogt*^[31] etablierten Bedingungen und anschließende Hydrolyse zu den freien Aminosäuren führen.

Milde Bedingungen für die Umlagerung wurden auch bei einer ersten asymmetrischen Variante an einem chiralen vom Campher abgeleiteten Oxazolin-*N*-Oxid verwendet.^[166] Bei Raumtemperatur wurden die umgelagerten Acyloxy-Oxazoline in guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten erhalten. Für Benzoylchlorid und Acetylchlorid wurden vergleichbare Selektivitäten erhalten. Der Substituent spielt offensichtlich keine entscheidene Rolle.

Für die weiteren Untersuchungen wurden die Nitronen **42b**, **c** und **d** eingesetzt. Dabei wurde für **42c** die vom (+)-Menthon abgeleitete Verbindung *ent*-**42c** verwendet, was aber generell

keinen Unterschied macht, da es sich um das Enantiomer handelt. Unter den für das Methylnitron **42a** entwickelten Bedingungen wurden die höher substituierten Nitrone umgesetzt. Nicht unerwartet machte sich eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit bemerkbar. Gelang die Umlagerung des Methylnitrons **42a** noch an einem Tag, so wurden für gleiche Mengen des Ethylnitrons *ent*-**42c** schon fünf Tage benötigt. Die noch sperrigeren Nitrone **42b** und **42d** konnten erst in zehn Tagen in ihre Umlagerungsprodukte überführt werden. Für **42b** erhält man das symmetrisch substituierte Produkt **43b**. Trotz der hohen Temperaturen wurde für **43c** ein Diastereomerenverhältnis von 9:2 und für **43d** sogar von 15:1 beobachtet. Zur Bestimmung wurden im ¹H-NMR die Integrale der am stärksten hochfeldverschobenen Methylgruppe des Menthons verwendet, da die *tert*-Butyl-Signale nicht vollständig getrennt sind. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 zusammengefasst.

| Nitron | Acyloxy-Imin | Ausbeute [%] ^{a)} | Diastereomerenverhältnis ^{b)} |
|-------------------------|-------------------------|----------------------------|--|
| 42b | 43b | 57 | - |
| <i>ent</i> - 42c | <i>ent</i> - 43c | 59 | 9:2 |
| 42d | 43d | 62 | 15:1 |

a) nach Säulenchromatographie

b) nach Säulenfiltration

Tab. 10

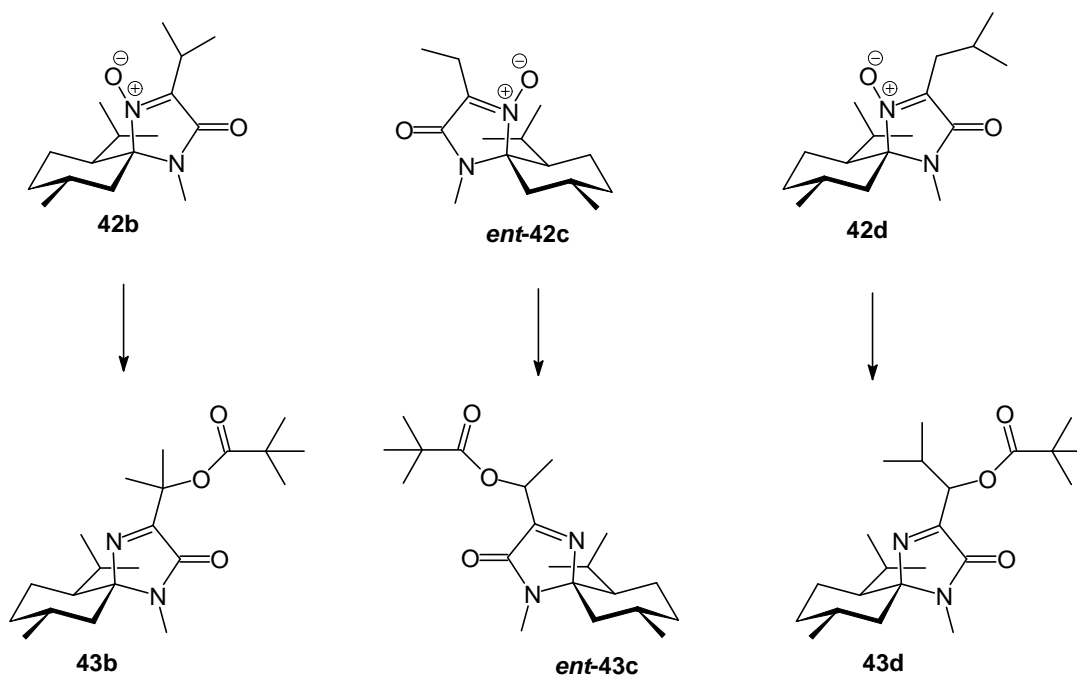


Abb. III-68

Eine Bestimmung der Konfiguration des neu entstandenen Stereozentrums konnte bisher nicht durchgeführt werden, da keine ausreichende Trennung der Diastereomeren mittels Säulenchromatographie gelang. Sinnvoll erscheint die Bestimmung über eine Freisetzung zu der freien Aminosäure oder ein kristallines Zwischenprodukt. Allerdings setzt diese Methode voraus, daß die Hydrierung des Imins hochstereoselektiv erfolgt. Dies konnte von *Vogt* für andere Ketimine jedoch erfolgreich demonstriert werden.^[31]

Über eine Betrachtung der möglichen Übergangszustände der Umlagerung können die Parameter, die zur Diastereoselektion am vorliegenden System führen, verdeutlicht werden. Für die asymmetrische Induktion sind zwei Effekte verantwortlich. Einmal wird durch die Verwendung eines chiralen Hetero-Cope-Systems, bei dem eine Seite der umlagernden C=C-Doppelbindung durch das chirale Auxiliar sterisch abgeschirmt wird, eine diastereofaciale Selektivität induziert. Diese sollte hier besonders groß sein, da die konformative Flexibilität des Systems aufgrund der Fixierung im Spirocyclus wirkungsvoll eingeschränkt ist. Das vermutlich wegen möglicher Wechselwirkungen des freien Elektronenpaares mit dem π -System der Doppelbindung nur schwach pyramidalisierte Stickstoffatom besitzt zwar prinzipiell keine festgelegte Konfiguration, aber aufgrund starker sterischer Wechselwirkungen mit der Isopropylgruppe des Menthylgerüsts erscheint die Ausbildung eines cyclischen Übergangszustands auf dieser Seite des Fünfrings nicht möglich. Aus diesem Grund werden für weitere Betrachtungen nur die Übergangszustände **A**, **B**, **C** und **D** auf der 'Vorderseite' des Moleküls berücksichtigt (Abb. III-69).

Eine Konkurrenz zwischen Sessel-Konformation **B**, **D** und Wannen-Konformation **A**, **C** des cyclischen Übergangszustands hat im vorliegenden Fall keine Bedeutung für die Diastereoselektion, da konformative Änderungen diesbezüglich nur die Estergruppe betreffen. Unterschiede bestehen lediglich in der Stellung der *tert*-Butyl-Gruppe. Aus diesem Grund sollten für andere Säurechloride prinzipiell ähnliche Selektivitäten beobachtet werden (vgl.^[166]). Damit wird die Konfiguration des entstehenden Stereozentrums durch die interne asymmetrische Induktion aufgrund der Konfiguration der Doppelbindung bestimmt. Eine (*E*)-konfigurierte Doppelbindung sollte Vorläufer der (*S*)-Konfiguration sein, während eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung zu der (*R*)-Konfiguration führen sollte. Insgesamt resultiert folglich die Diastereoselektivität der Umlagerung aus dem *E/Z*-Verhältnis bei der Bildung der Doppelbindung. Welche Form bevorzugt gebildet wird, kann an dieser Stelle nur

spekuliert werden. Wegen möglicher sterischer Wechselwirkungen zwischen dem Substituenten und der Carbonylgruppe des Amids sollte im Fall eines eher pyramidal vorliegenden Hydroxylamino-Stickstoffatoms vermutlich die (*Z*)-Konfiguration stabiler sein. Bei mehr planarem Stickstoff sollte aber aufgrund eines *allylic-strains* (siehe Kapitel 2.2.5) eher die (*E*)-Konfiguration bevorzugt werden.

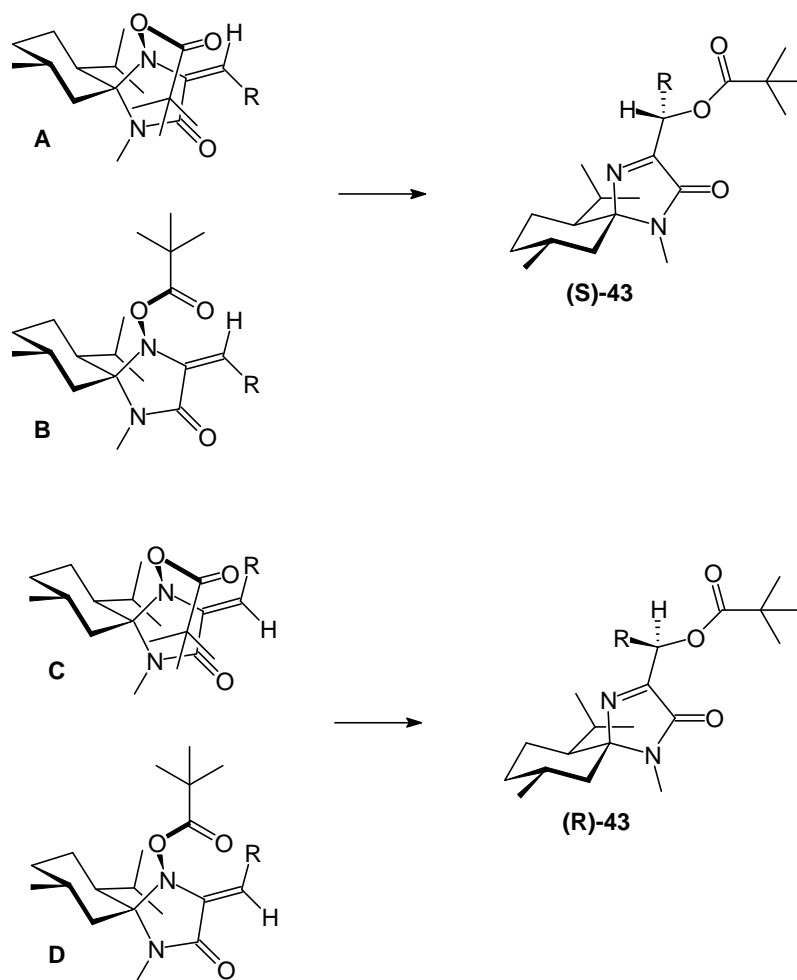


Abb. III-69

6.2. Untersuchungen zu Umlagerungen mit Phosphorverbindungen

Nachdem die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Nitronen mit Pivaloylchlorid am MMI realisiert werden konnte, schien eine verwandte [2,3]-sigmatrope Umlagerung^[167] einen sehr eleganten und reizvollen Zugang zu den Phophonaten **33c** oder vergleichbaren Verbindungen

44 zu bieten. In Anlehnung an die Umlagerung mit Säurechloriden könnte das Nitron **42a** mit Chlorphosphiten oder ähnlichen Phosphorreagenzien über seine En-Hydroxylamin-Form in ein umlagerungsfähiges Phosphit überführt werden. Dieses sollte dann eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung zum Phosphonat **33c** eingehen. Eine vergleichbare Umlagerung ist zum Beispiel die Darstellung von Allenphosphonaten aus 1-Alkin-3-olen mit Diethylchlorphosphit.^[168]

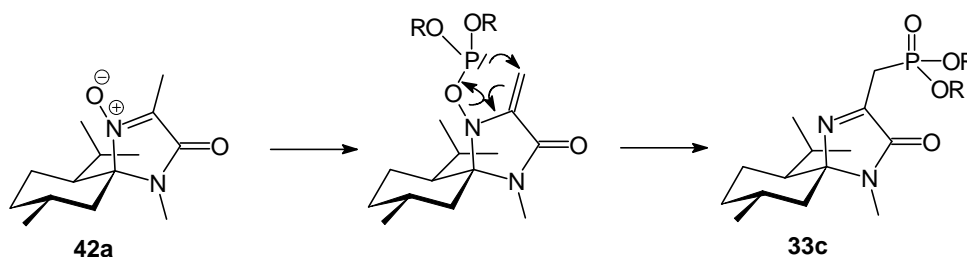


Abb. III-70

Es bestand dabei die Hoffnung, daß die Oxophilie des Phosphors die Bildung des intermediären Phosphits unterstützen würde.

Für verschiedene Phosphorreagenzien - ClPPh_2 , $\text{Et}_2\text{NP}(\text{OBn})_2$, $\text{ClP}(\text{NEt}_2)_2$ und $\text{ClP}(\text{OEt})_2$ - wurden Versuchsbedingungen ähnlich denen der Umlagerung mit Pivaloylchlorid untersucht. Dabei wurde sowohl die Reaktivität des Reagenzes als auch Lösungsmittel und Hilfsbase variiert. Zusätzlich wurde eine alternative Phosphoramidit-Methode mit $\text{Et}_2\text{NP}(\text{OBn})_2$ und 1-*H*-Tetrazol^[169] angewendet.

Gewöhnlich trat keine Reaktion ein, und das Edukt wurde zurückerhalten. In anderen Fällen wurde eine Desoxygenierung zum Methylimin **11** beobachtet. Die verwendeten Bedingungen sind in Tab. 11 zusammengestellt. In der Regel wurde ein Äquivalent des Phosphorreagenzes und ein geringer Überschuß an Base verwendet. Ausnahmen stellen die Fälle dar, in denen das Reagenz auch als Lösungsmittel verwendet wurde.

Lediglich bei der Umsetzung in $\text{ClP}(\text{OEt})_2$ oder $\text{ClP}(\text{NEt}_2)_2$ mit Triethylamin bei 50 - 70 °C konnte eine Reaktion festgestellt werden. Mit $\text{ClP}(\text{NEt}_2)_2$ trat eine partielle Desoxygenierung ein, so daß das Methylimin **11** neben dem Edukt isoliert wurde. Mit $\text{ClP}(\text{OEt})_2$ wurde neben dem Methylimin **11** noch ein weiteres Produkt erhalten, dessen Struktur nicht geklärt werden konnte. Die Bildung des gewünschten Produkts kann aber anhand der NMR-Spektren ausgeschlossen werden.

| Edukt | Methode | Produkt |
|------------|---|----------------|
| 42a | CIPPh ₂ , NEt ₃ , Et ₂ O, 0 °C→RT | 42a |
| 42a | CIPPh ₂ , KHMDS, THF, -78 °C→RT | 42a |
| 42a | CIPPh ₂ , NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C→RT | 42a |
| 42a | CIPPh ₂ , NEt ₃ , 60 °C | 42a |
| 42a | NEt ₂ P(OBn) ₂ , 1 <i>H</i> -Tetrazol, CH ₂ Cl ₂ , RT | 42a |
| 42a | CIP(OEt) ₂ , NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT | 42a |
| 42a | CIP(OEt) ₂ , NEt ₃ , 60 °C | 11 |
| 42a | CIP(OEt) ₂ , NEt ₃ , RT | 42a |
| 42a | CIP(NEt ₂) ₂ , NEt ₃ , 70 °C | 42a, 11 |

Tab. 11

Anhand der durchgeführten Versuche ließ sich die gewünschte Umlagerung zu dem Phosphonat **33c** oder verwandten Verbindungen nicht realisieren. Eine Übertragung der Umlagerung mit Säurechloriden ist damit vorerst nicht gelungen. Unter milden Bedingungen ist die Aktivierung zum umlagerungsfähigen System offensichtlich nicht trivial. Dagegen führen drastischere Bedingungen wie bei der Umlagerung mit Pivaloylchlorid hier nicht zum Erfolg sondern zu Nebenreaktionen.

IV. Zusammenfassung

Chirale 2,3-Dehydroaminosäuresysteme gelten als interessante Synthesebausteine, die eine Vielzahl von Transformationen ermöglichen. Eine besonders reizvolle Anwendung ist in der variablen Einführung von Seitenketten in der β -Position zu sehen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Synthesepotential bezüglich Zugang und Verwendung von 2,3-Dehydroaminosäuresystemen am spirocyclischen Aminosäurebaustein **MMI 1** untersucht.

Der erste Teilbereich der Arbeit bestand in der Synthese von 2,3-Dehydroaminosäuresystemen am MMI. Nachdem eine bereits existierende Route zum unsubstituierten Dehydroalaninbaustein **5** durch die Nutzung möglicher alternativer Zugänge nicht verbessert werden konnte, stand zunächst die Darstellung substituierter Systeme **6** im Vordergrund. Versuche, in Anlehnung an die Synthese verwandter Bausteine über eine Wittig-Horner-Olefinierung oder eine Aldolkondensation unter Vermeidung von Bedingungen, die organometallische Basen erfordern, zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen, verliefen nicht erfolgreich. Realisiert werden konnte dagegen eine Synthesesequenz über eine Aldoladdition an das formylgeschützte Glycin- α -Anionäquivalent **2** mit LDA. Konnten bei der Aldoladdition mit einer Palette an Aldehyden und Ketonen als Carbonylkomponenten gleichermaßen gute Umsätze erzielt werden, so wurden für die Addukte wesentliche Unterschiede in der Reaktivität beobachtet. In Abhängigkeit von der Substitution und den gewählten Bedingungen bei der Eliminierung kann zu α,β -Dehydroaminosäurederivaten **6** oder zu β,γ -ungesättigten Verbindungen **25** gelangt werden. Diese sind als Vorläufer von substituierten Vinylaminosäuren anzusehen, die als Inhibitoren für pyridoxal-phosphatabhängige Enzyme gelten. Für die Addukte der Aldehyde erfolgte über eine Methansulfonierung der Alkoholfunktion und Eliminierung mit DBU die Synthese monosubstituierter 2,3-Dehydroaminosäurebausteine. Diese Sequenz führt im Falle der Ketonaddukte zu Schwierigkeiten. Stattdessen konnte für ausgewählte Beispiele eine selektive Eliminierung mit Burgess Reagenz zu den β,γ -ungesättigten Verbindungen erzielt werden. Eine Eliminierung zu disubstituierten 2,3-Dehydroaminosäureverbindungen gelang unter einer Vielzahl verwendeter Bedingungen nicht.

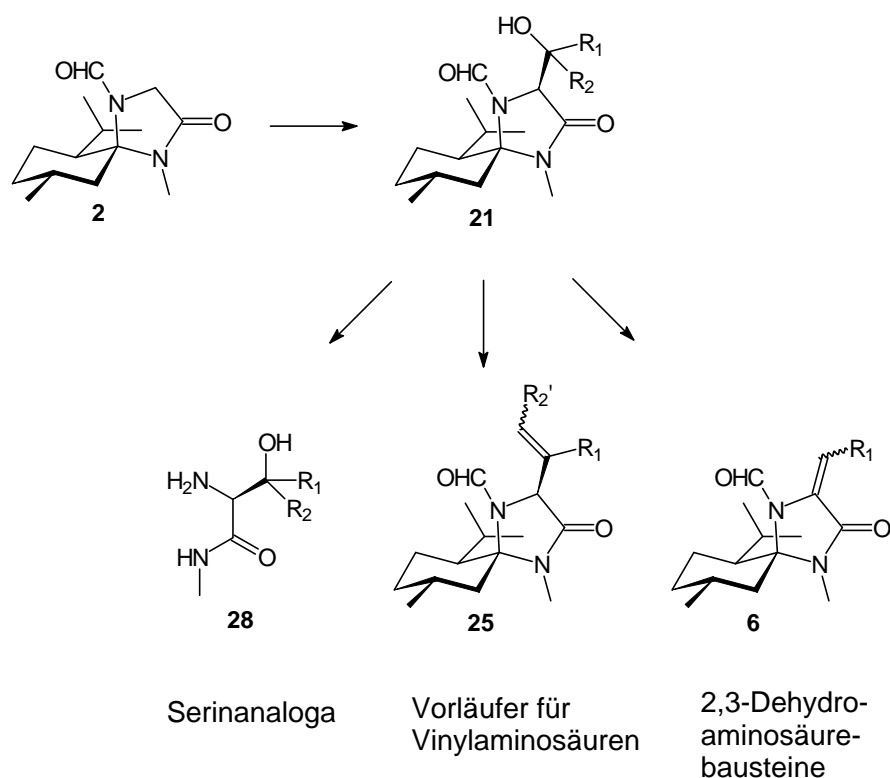


Abb. IV-1

Interessante Effekte traten auch bezüglich der Stereoselektivitäten der Aldoladdition auf. Für die Aldoladdukte der Ketone konnte aufgrund exzellenter Stereokontrolle in der α -Position, wie erwartet, nur ein Diastereomer beobachtet werden. Die Aldehydaddukte lieferten aufgrund des zusätzlichen Stereozentrums in der β -Position zwei diastereomere Produkte. Die beobachteten Diastereoselektivitäten liegen dabei zwischen 60 und 93 % d.s.. Dabei treten die höheren Selektivitäten nicht für besonders sperrige Substituenten, sondern für aromatische Substituenten (Benzyl und Cinnamyl) auf. Zusätzlich wurden überraschenderweise unterschiedliche Konfigurationen der β -Position erhalten. Dieser Effekt ist vermutlich auf systemspezifische sterische Gegebenheiten im cyclischen Übergangszustand der Aldoladdition zurückzuführen. Eine Steigerung der Stereoselektivität durch Ummetallierung wurde nicht erzielt. Für das Pivalaldehydaddukt wurde außerdem eine N,O-Wanderung der Schutzgruppe beobachtet.

Eine Hydrolyse der Aldoladdukte zu Serinanaloga wurde exemplarisch an Beispielen durchgeführt. Unter sauren Bedingungen erfolgte problemlos die Abspaltung der Formylgruppe, die ansonsten unter diesen Bedingungen am MMI sehr stabil ist, und die Spaltung des *N,N*-Acetals zu den entsprechenden Methaniden. Dabei unterstützt vermutlich

die

Hydroxylfunktion die Abspaltung der Schutzgruppe über einen Nachbargruppeneffekt.

Im Rahmen der Untersuchungen zu Transformationen an 2,3-Dehydroaminosäuresystemen wurde das Dehydroalaninderivat **5** als Modellsystem gewählt. Die Addition von C-Nucleophilen gestaltete sich schwieriger als erwartet und konnte bislang nicht realisiert werden. Dagegen konnten Additionen von Heteronucleophilen (N- und S-Nucleophile) erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings verlaufen diese Reaktionen nur unter geringen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Letzteres ist auf die relativ hohen benötigten Reaktionstemperaturen zurückzuführen.

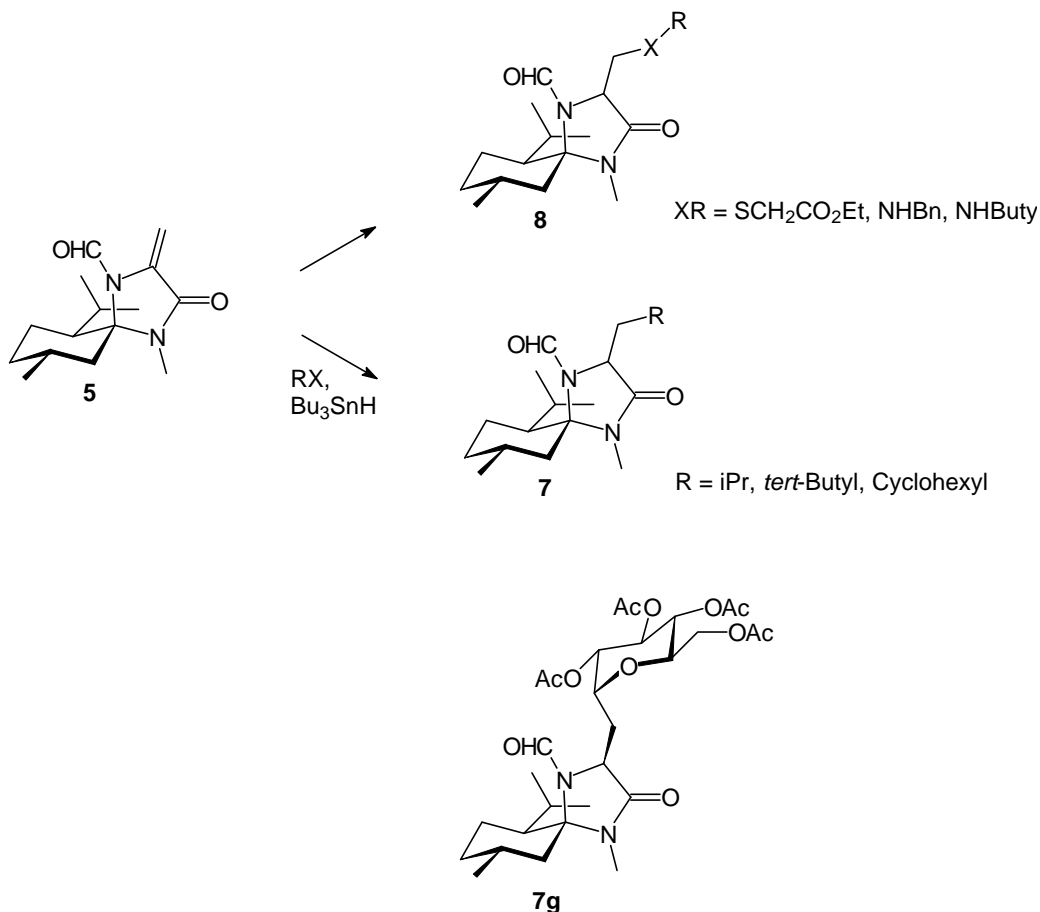


Abb. IV-2

Eine wertvolle Alternative zu den Additionen von organometallischen Reagentien bieten Radikaladditionen. Als besonders geeignet erwies sich am Dehydroalaninbaustein **5** die Tributylzinnhydrid-Methode. Mit Isopropyljodid konnte in guter Ausbeute und einem

Diastereomerenverhältnis von 2:1 eine Umsetzung erzielt werden. Andere Alkylhalogenide wie z. B. Cyclohexyliodid oder *tert*-Butylbromid führten bei vergleichbarem Diastereomerenverhältnis jedoch zu einem Rückgang der Ausbeuten. Die Vielseitigkeit der Methode konnte allerdings durch die Kupplung mit α -Acetobromglucose demonstriert werden. In großem Überschuß und guter Ausbeute entsteht ein Diastereomer **7g**, dem eine (S)-Konfiguration in der α -Position und ein α -konfiguriertes anomeres Zentrum zugeordnet wird. Das Produkt stellt einen Vorläufer für eine C-Glycosylaminosäure dar, die nicht nur synthetisch interessant, sondern auch als Baustein für hydrolysestabile Glycopeptide von biologischem Interesse ist.

Darüber hinaus konnte über eine Addition von Methylphenylsulfoxid an das MMI-Nitron **4** und Dehydratisierung das Sulfoxid **33a** synthetisiert werden, welches die β -Position aktiviert und damit einer Modifikation zugänglich macht. Über Alkylierung dieser Verbindung und nachfolgende Sulfoxideliminierung konnte exemplarisch ein Zugang zu chiralen Vinylimininen **36** eröffnet werden.

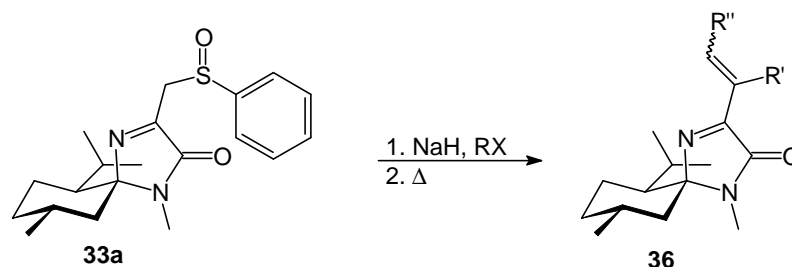
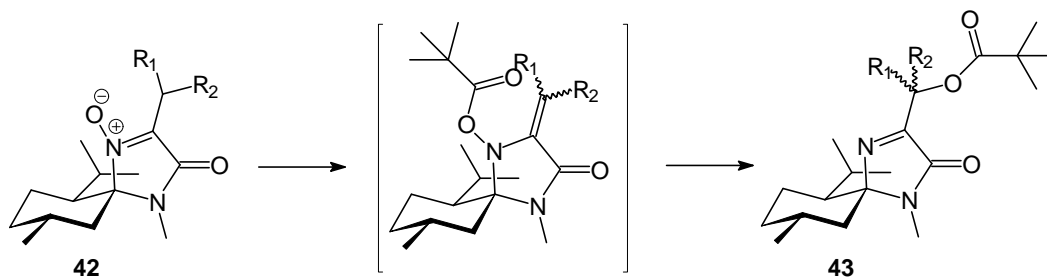


Abb. IV-3

Die Synthese eines analogen Ester oder Phosphonats gelang dagegen nicht. Dabei wurde zur Synthese des Phosphonats oder einer vergleichbaren Phosphorverbindung zusätzlich eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung in Erwägung gezogen. Aber auch diese Variante, die vom Methylnitron **42a** ausgeht, führte nicht zum Erfolg.

Eine entsprechende [3,3]-sigmatrope Umlagerung konnte mit Pivaloylchlorid realisiert werden. Das Nitron wird über sein En-Hydroxylamin in ein umlagerungsfähiges System überführt und lagert dann spontan um.

**Abb. IV-4**

Neben dem Methylnitron **42a** ($R_1 = R_2 = H$) konnten auch höher substituierte Nitronen ($R_1 = R_2 = Me$, $R_1 = Me$ und $R_2 = H$, $R_1 = iPr$ und $R_2 = H$) erfolgreich umgelagert werden. Die beobachteten Diastereomerenverhältnisse betragen 9:2 ($R_1 = Me$) und 15:1 ($R_1 = iPr$). Damit konnte eine neue Methode zur diastereoselektiven Einführung einer Esterfunktion in der β -Position am MMI entwickelt werden.

V. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben

Es wurden folgende Geräte und Materialien eingesetzt:

Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert. Dabei wurde das Gerät MFB-595 der Firma Gallenkamp verwendet.

Chromatographische Verfahren:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurde mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolie der Firma Merck verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgt durch Anfärben in einer Iodkammer, durch Fluoreszenzextinktion des Leuchtpigments im UV-Licht bei 254 nm oder durch Besprühen mit Vanillin-Schwefelsäure-Lösung und anschließender Erwärmung mit einem Heißluftfön.

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

Die gaschromatographische Reaktionskontrolle wurde mit einem Shimadzu GC-14A an einer Kapillarsäule SE 52 (l = 24 m) mit Wasserstoff als Trägergas durchgeführt. Es wird ein Temperaturprogramm von 100 °C bis 300 °C mit einer Aufheizrate von 10 °C/min verwendet.

Zur Bestimmung der Enantiomerenreinheiten von generierten Aminosäurederivaten mittels

HPLC wurden folgende Komponenten eingesetzt: Merck-Hitachi L 6200, Merck-Hitachi UV-Detektor L 4250, Merck-Hitachi Integrator D 2500. Als Trennsäule diente eine LiChrospher 100 RP-18-Säule (25 cm x 4 mm I.D. 5 μ m, Merck-Hitachi). Die verwendeten Bedingungen sind an entsprechender Stelle aufgeführt.

Optische Rotation:

Die Drehwerte wurden am Polarimeter 241 der Firma Perkin-Elmer bestimmt. Die Länge der verwendeten Küvette betrug 1 dm. Die in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert angegebene Konzentration ist als Substanzmenge (in g) pro 100 ml Lösung definiert.

IR-Spektroskopie:

Die IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer 1420 der Firma Perkin-Elmer aufgenommen.

NMR-Spektroskopie:

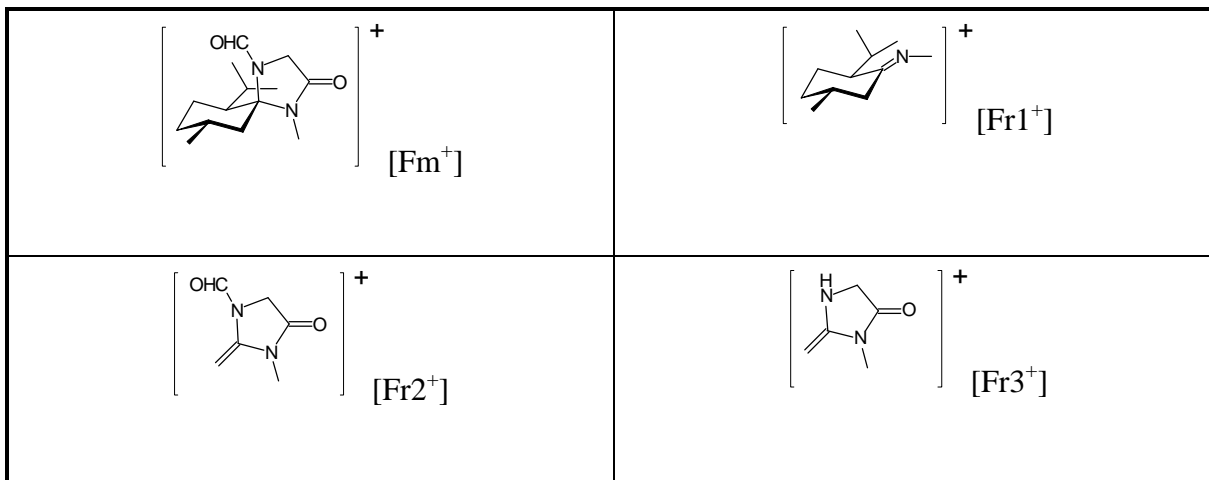
Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit dem Gerät ARX 400 der Firma Bruker. Die chemischen Verschiebungen der ^1H - und der ^1H -Breitband-entkoppelten ^{13}C -Spektren sind in δ -Werten bezogen auf die verwendeten Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Die Verschiebungen der ^{31}P -Spektren beziehen sich auf 85 %ige Phosphorsäure als externer Standard. Die Zuordnung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome erfolgt mit DEPT-Spektren, ^1H -gekoppelten ^{13}C -Spektren und ^1H - ^{13}C -COSY-Spektren oder in Analogie zu vergleichbaren Verbindungen. Die Numerierung der Atome erfolgte möglichst einheitlich; sie entspricht daher nicht immer den IUPAC-Regeln.

Massenspektrometrie:

Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 311 A aufgenommen.

Der Übersichtlichkeit halber sind häufig auftretende Fragmente mit folgenden Abkürzungen

gekennzeichnet:



Elementaranalyse:

Die Elementaranalysen wurden mit dem Mikroelementaranalysator 240B der Firma Perkin-Elmer durchgeführt.

Bestimmung der Enantiomerenreinheiten:

Die Bestimmung der Enantiomerenreinheiten der Aminosäurederivate mittels HPLC erfolgte nach einer Methode von *Schneider und Lobell*^[99] über diastereomere Thioharnstoffderivate.

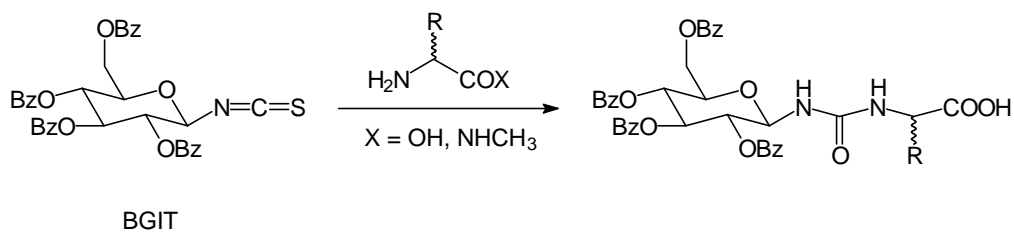


Abb. V-1: Derivatisierung der Aminosäurederivate

Vorschrift:

5 mg des Aminosäurederivats werden in 10 ml 50 %igem wäßrigem Acetonitril, das 0.055 ml Triethylamin enthält, aufgenommen. Zu 50 µl dieser Stammlösung werden 50 µl einer

0.66 %igen BGIT-Lösung (2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl- β -D-gluco-pyranosyl-isothiocyanat) in Acetonitril gegeben und 30 min geschüttelt. Zur Zerstörung von überschüssigem BGIT werden 10 μ l einer 0.26 %igen Ethanolamin-Lösung in Acetonitril zugegeben und erneut 10 min geschüttelt. Anschließend wird die Mischung mit Acetonitril auf 1 ml aufgefüllt. Zur Bestimmung werden 10 μ l auf die Säule gegeben.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben. Zunächst sind da Frau I. Moeller und Herr Dr. C. M. Weissshuhn zu nennen, die die zahlreichen NMR-Spektren aufgenommen haben. Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Frau J. Kösters, Frau B. Pongratz, Frau A. Kessler und Frau E. Smets sowie Herrn J. Dönecke für die HPLC und Herrn R. Radon für die Elementaranalysen. Für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen gilt Herrn Prof. D. J. Brauer mein Dank. Das Korrekturlesen von Herrn Thomas Hinnen, Herrn Dr. M. Roggel und Herrn Andreas Hermann war mir eine große Hilfe.

Weiterhin danke ich allen Mitgliedern des Arbeitskreises Altenbach, die durch ihre Hilfsbereitschaft, ihre wertvollen Anregungen oder durch die Verbreitung von guter Laune eine angenehme Arbeitsatmosphäre geschaffen haben. Meinen Laborkollegen Herrn Reiner Klitzsch und Herrn Thomas Hinnen gilt in dieser Hinsicht mein besonders herzlicher Dank. Ferner danke ich allen Studenten, die im Rahmen ihrer Praktika für mich tätig waren.

2. Synthese der Ausgangsverbindungen

Soweit nicht anders angegeben siehe *Vogt*^[31] und *Brinkmann*^[30]

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

Zu 62.8 g (500 mmol) Glycinmethylester-Hydrochlorid in 160 ml Ethanol_{abs} werden bei Raumtemperatur 156 ml einer käuflichen 8 M Lösung von Methylamin in Ethanol zugegeben und unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht gerührt. Die Suspension wird mit 40.5 g (400 mmol) Triethylamin und 61.6 g (400 mmol) (-)-Menthon versetzt und unter Verwendung eines mit 100 g Molsieb 3 Å (Kapazität 14 %) gefüllten Soxhlet-Aufsatzes in einer Argonatmosphäre 18 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand im Zweiphasensystem Wasser/Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird aus Cyclohexan/Diethylether = 8:2 umkristallisiert. Durch Destillation der Mutterlauge im Vakuum kann der Anteil von MMI durch Cyclisierung des Kettentautomeren gesteigert werden. Die erste Fraktion bildet nicht umgesetztes Menthon (70 °C, 1 mbar) gefolgt von einem Gemisch aus MMI und dem Kettentautomeren (140 - 150 °C, 1 mbar). Dieses wird mit Cyclohexan versetzt, wodurch weiteres MMI erhalten wird. Die Ausbeute an dem hellgelben, kristallinen Feststoff beträgt 65 %.

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

4.50 g (20 mmol) MMI **1** werden in 120 ml Diethylether_{abs} gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß in einer Argonatmosphäre mit 2.11 g (24 mmol) Ameisensäureessigsäureanhydrid versetzt. Nach 24 h Rühren werden ausgefallene Produktkristalle durch Zugabe von ca. 50 ml Ethylacetat wieder in Lösung gebracht. Die

organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung wird 1 h in 50 ml Cyclohexan gerührt und anschließend abgesaugt. Es wird ein weißer Feststoff mit einer Ausbeute von 92 % erhalten.

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

7.35 g (35 mmol) MMI 1 werden in 300 ml $\text{Aceton}_{\text{abs}}$ gelöst und unter Argon mit 9.60 g (35 mmol) PDC versetzt. Ist nach 3 d Rühren bei Raumtemperatur noch Edukt vorhanden, wird weiteres Oxidationsmittel zugesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgeköcht und die heiße Lösung filtriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt aus Pentan umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle in einer Ausbeute von 72 %.

(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)

5.0 g (22 mmol) MMI 1 werden in 120 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C innerhalb von 3 h in drei Portionen mit 2.5 Äquivalenten (55 mmol, ca. 14 g) wasserhaltiger, 65 %iger mCPBA versetzt. Die weiße Suspension wird insgesamt 5 h bei 0 °C gerührt. Nach vollständigem Umsatz (GC-Kontrolle) wird zur Reduktion überschüssiger mCPBA 10 %ige $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und 1 h gut gerührt. Anschließend werden 40 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugeben und nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Zur Reinigung wird das kristalline Rohprodukt aus Diethylether umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 97 %.

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

2.0 g (8.4 mmol) MMI-Nitron **4** werden in 170 ml Diethylether_{abs} gelöst und unter Argonatmosphäre auf -50 °C gekühlt. Unter gutem Rühren werden 7 ml (21.0 mmol) einer 3 M Lösung von Methylmagnesiumbromid in Diethylether langsam zugetropft und 2.5 h bei -50 °C nachgerührt. Dann wird auf -20 °C aufgetaut und die Mischung zügig unter starkem Rühren in 100 ml eiskalte, halbgesättigte NH₄Cl-Lösung gegossen. Nach der Phasentrennung wird zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Zur Reinigung wird aus Diethylether/Ethylacetat im Verhältnis 9:1 umkristallisiert. Man erhält einen weißen Feststoff in einer Ausbeute von 85 %.

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on
(11)

1.5 g (5.9 mmol) des Hydroxylamins werden in 100 ml Dichlormethan_{abs} gelöst und unter Argon bei Raumtemperatur mit 1.4 g (7.8 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Die Lösung wird 6 h gerührt. Anschließend werden 50 ml 0.25 N HCl zugeben, dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Öl wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethylacetat = 7:3 gereinigt. Die Ausbeute beträgt 95 %.

(2'*S*,5*S*,5'*R*,8*S*)-1,7-Diaza-3,6-dioxo-8,8-(2'-isopropyl-5'-methyl-pentamethylen)-7-methyl-2-oxo-bicyclo[3.3.0]octan (39)

500 mg (2.1 mmol) Nitron **4** werden mit 412 mg (6.3 mmol) Zinkspänen und 0.25 ml Bromessigsäureethylester in 20 ml THF_{abs} vorgelegt und nach Zugabe von 0.05 ml TMSCl

aufgekocht. Der Rest der insgesamt 1.66 ml (15 mmol) Bromessigsäureethylester wird langsam in der Siedehitze zugeben. Nach weiteren 2 h wird mit NH_4Cl -Lösung gequench, dreimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt kann aus Diethylether/Ethylacetat = 1:1 umkristallisiert werden.

Angaben zu spektroskopischen Daten siehe *Brinkmann*^[30]

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-3-methoxymethyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (30) ^[36]

0.9 ml (1.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan werden bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argonatmosphäre zu 0.19 ml (1.39 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF_{abs} gegeben und 20 min gerührt. Danach wird die LDA-Lösung auf $-55\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und innerhalb von 20 min 250 mg (1.0 mmol) Formyl-MMI **2** in 20 ml THF_{abs} zugetropft und weitere 45 min gerührt. Die trübe Enolatlösung wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und in einer Portion 0.26 ml (3.0 mmol) Methoxymethylbromid zugegeben. Man läßt die nun klare Lösung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ auftauen und quencht mit 5 ml ges. NH_4Cl -Lösung. Nach Zusatz von halbgesättigter NaCl -Lösung und Diethylether werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat /Hexan = 2:1. Weitere Reinigung kann durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Ethylacetat = 4:1 erzielt werden. Es werden farblose Kristalle in einer Ausbeute von 74 % erhalten.

Spektroskopische Daten siehe^[36]

Synthese der substituierten Nitrone^{*} 42

^{*} Die in den an späterer Stelle beschriebenen Umlagerungen verwendeten Nitrone wurden mir freundlicherweise von M. Hahn und M. Matthäus zur Verfügung gestellt.

Die Synthese der Ketonitrone kann über zwei unterschiedliche Routen erfolgen. Die ältere Variante^[30,31] erfolgt durch Umsetzung der Nitrons **4** mit der entsprechenden Grignardverbindung analog der Vorschrift für das methylsubstituierte Hydroxylamin und nachfolgender Oxidation des entstehenden Hydroxylamins mit 1.5 Äquivalenten mCPBA gemäß der Darstellung des unsubstituierten Nitrons **4**. Eine kürzere Variante^[32] ist jedoch die Bildung des spirocyclischen *N,N*-Acetals mit den entsprechend substituierten Aminosäuren und Oxidation der sekundären Amine mit 2.5 Äquivalenten mCPBA analog obiger Vorschrift. Dabei kann allerdings gegebenenfalls eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur oder sogar auf Erwärmen unter Rückfluß erforderlich werden. Die Vorschrift zur Darstellung des unsubstituierten *N,N*-Acetals **1** (MMI) muß, da zur Cyclisierung höhere Temperaturen benötigt werden, modifiziert werden. Nach der Bildung des Methylamids mit ethanolischer Methylamin-Lösung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, die zurückbleibende Masse in *n*-Butanol aufgenommen und mit 0.9 Äquivalenten Triethylamin sowie 0.9 Äquivalenten (-)-Methon versetzt. Das Gemisch wird in einer Argonatmosphäre unter Verwendung eines Wasserabscheiders 18 h unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Vorgehensweise entspricht dann wieder der Grundvorschrift zur Darstellung von MMI **1**. Für die Acetalisierungen werden mittlere Ausbeuten beobachtet, während die Ausbeuten der Oxidation gut sind.

Pivalinsäureiodmethylester^[170]

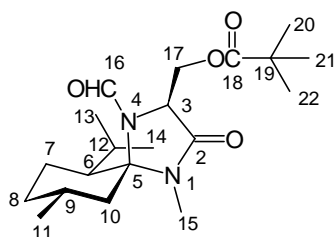
20 g (0.13 mol) NaI werden in 250 ml Aceton_{abs} gelöst und mit 19.1 ml (0.13 mol) Pivalinsäurechlormethylester versetzt. Das Gemisch wird 24 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt und dann der Niederschlag über Kieselgur abfiltriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum destilliert (Sdp. 70 °C, 20 mbar). Es werden 83 % einer gelben Flüssigkeit erhalten, die sich schnell dunkel färbt.

(3S,5R,6S,9R)-3-*tert*-Butylcarbonyloxymethyl-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (10)^[36]

3.6 ml (5.76 mmol) einer 1.6 M Lösung Butyllithium in Hexan werden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre zu 0.76 ml (5.56 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF_{abs} gegeben und 20 min gerührt. Danach wird die LDA-Lösung auf $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und innerhalb von 20 min 1.00 g (1.0 mmol) Formyl-MMI **2** in 80 ml THF_{abs} zugetropft und weitere 25 min gerührt. Die trübe Enolatlösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und in einer Portion 2.9 g (12 mmol) Pivalinsäureiodmethylester zugegeben. Die nun klare Lösung wird auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und mit 20 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung gequencht. Nach Zusatz von halbgesättigter NaCl -Lösung und Diethylether werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan = 2:1 kann das Rohprodukt gereinigt werden. Man erhält einen gelben Feststoff mit einer Ausbeute von 50 %.

DC: $R_f = 0.54$ (Ethylacetat/Hexan = 2:1), Iod

Schmp.: $118.0\text{ }^{\circ}\text{C}$



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.88 (s, 1 H, CHO), 4.77 (dd, 1 H, $^3J = 2.9\text{ Hz}$, $^2J = 12.1\text{ Hz}$, CH-17_A), 4.53 - 4.5 (m, 2 H, CH-3 und CH-17_B), 2.87 (s, 3 H, NCH_3), 1.59 - 2.04 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.17 (s, 9 H, *t*-Butyl), 1.00 (d, 3 H, $^3J = 6.3\text{ Hz}$, CH_3 -11), 0.95 (d, 3 H, $^3J = 7.0\text{ Hz}$, CH_3 -13/14), 0.78 (d, 3 H, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.6 (C-18), 166.9 (C-2), 160.4 (C-16), 82.0 (C-5), 61.0 (C-17), 58.5 (C-3), 46.8 (C-6), 44.7 (C-10), 38.8 (C-19), 33.7 (C-8), 28.2 (C-9), 27.3 (C-20, 21, 22), 25.6 (C-15), 25.0 (C-12), 23.9 (C-11), 22.6 (C-13/14), 22.1 (C-7), 17.8 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950, 2930, 2900, 2870 (v CH aliph.), 1720 (v C=O, Ester), 1710

(ν C=O, Lactam), 1665 (ν C=O, Formamid), 1155 (ν C-O), weitere intensive Banden 1460, 1370.

MS (70 eV): m/z (%) = 366 (4) [M^+], 338 (6) [$M^+ - CO$], 281 (17) [$M^+ - CO$, -*t*-Butyl], 264 (29) [$M^+ - C_4H_9COOH$], 179 (100) [MenthylNHCHCH₃⁺], 151 (71) [C₇H₇N₂O₂⁺], 124 (85) [Menthyl-CH₃⁺], 57 (46) [C₄H₉⁺].

EA: C₂₁H₃₇N₂O₄ (381.5)

berechnet: C 66.14, H 9.71, N 7.34

gefunden: C 65.62, H 9.38, N 7.77

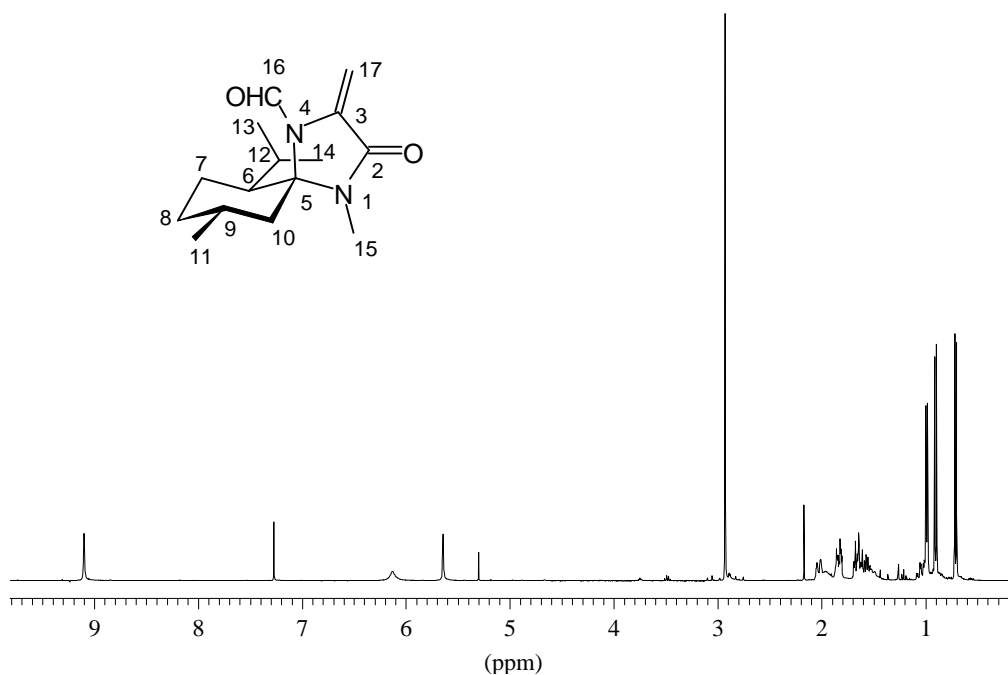
(5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-methyliden-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (5)^[36]

300 mg (0.81 mmol) des Esters **10** in 15 ml THF_{abs} werden mit 0.24 ml (1.6 mmol) DBU versetzt und unter Argon 24 h am Rückfluß gekocht. Die Mischung wird nach dem Abkühlen in 10 ml verdünnte HCl gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂/ MeOH = 98:2 als Laufmittel gereinigt werden. Man erhält ein farbloses Öl, das langsam kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 170 mg (80 %).

DC: R_f = 0.53 (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV

Schmp.: 113.7 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +24.1$ (c = 1 in CHCl₃)

**Abb. V-2**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 9.11 (s, 1 H, CHO), 6.14 (s, 1 H, CH-17), 5.65 (s, 1 H, CH-17), 2.94 (s, 3 H, NCH_3), 1.02 - 2.05 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.00 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.1$ Hz, CH_3 -11), 0.91 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14), 0.72 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 162.4 (C-2), 159.6 (C-16), 134.4 (C-3), 101.4 (C-17), 81.8 (C-5), 46.6 (C-6), 43.9 (C-10), 33.7 (C-8), 28.7 (C-9), 25.5 (C-15), 24.6 (C-12), 23.6 (C-11), 22.9 (C-13/14), 21.6 (C-7), 17.7 (C-13/14).

IR (Film in CCl_4): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940, 2910, 2895, 2860 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formyl), weitere intensive Banden 1405.

MS (70 eV): m/z (%) = 264 (29) [M^+], 221 (8) [$\text{M}^+ - \text{CO}, -\text{CH}_3$], 179 (100) [MenthylNCHCH_3^+], 151 (46) [$\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2^+$], 124 (45) [Menthyl-CH_3^+].

3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Aldoladdition

1.80 ml (2.88 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan werden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argonatmosphäre zu 0.38 ml (2.78 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF_{abs} gegeben und 20 min gerührt. Danach wird die LDA-Lösung auf $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und innerhalb von 20 min 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI **2** in 20 ml THF_{abs} zugetropft und weitere 25 min nachgerührt. Die trübe Enolatlösung wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und in einer Portion 5.94 mmol (3 Äquivalente) des Ketons oder Aldehyds zugegeben. Die nun klare Lösung wird 45 min gerührt und bei $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 20 ml halbgesättigter NH₄Cl-Lösung gequencht. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Rohprodukte können durch Umkristallisation oder Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

AAV 2: Mesylierung

2 mmol des Alkohols werden in 5 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 0.22 ml (2.6 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt und anschließend 5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach gießt man das Gemisch auf eine Mischung aus ca. 30 g Eis und 10 ml konz. Salzsäure. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure und halbges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedampft. Die erhaltenen Rohprodukte weisen eine ausreichende Reinheit auf, um direkt in Eliminierungsreaktionen eingesetzt zu werden.

AAV 3: Eliminierung der Mesylate zu Dehydroverbindungen

1 mmol Mesylat in 20 ml THF_{abs} wird mit 0.30 ml (2 mmol) DBU versetzt und unter Argon

24 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung in 20 ml 10 %ige Salzsäure gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte können durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

AAV 4: Eliminierung mit Burgess Reagenz^[86]

330 mg (1.4 mmol) Burgess Reagenz (Methoxycarbonylsulfamoyl-triethylammoniumhydroxid, inneres Salz) werden in 30 ml Toluol_{abs} vorgelegt und 1 mmol des Alkohols gelöst in 15 ml Toluol langsam zugegeben. Anschließend wird unter Argon 24 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit halbges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt kann mittels Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

AAV 5: Radikaladdition nach der Tributylzinnhydridmethode

419 mg (1.6 mmol) der Dehydroverbindung **5** und 6.3 mmol des Halogenids werden in 15 ml Toluol gelöst. Unter Argon werden dann 1.68 ml (6.3 mmol) Tributylzinnhydrid und eine katalytische Menge Dibenzoylperoxid zugegeben und das Gemisch 12 h am Rückfluß erhitzt. Kann bei der Reaktionskontrolle (GC) noch Edukt detektiert werden erneut Halogenid, Tributylzinnhydrid und Dibenzoylperoxid zugegeben und mehrere Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Vervollständigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Acetonitril aufgenommen. Um die Zinnverbindungen aus dem Gemisch zu entfernen, wird viermal mit Hexan gewaschen. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden.

AAV 6: Freisetzung der β -Hydroxyaminosäurederivate

0.5 mmol des Aldoladdukts **21** werden in 5 ml Methanol gelöst und 5 ml konz. Salzsäure zugeben. Die Mischung wird für 2 d auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Hydrochlorid des Methylamids, das mit Ionentauscher Dowex 50x8 in das freie Methylamid überführt werden kann. Das Hydrochlorid wird auf den sauer beladenen Ionentauscher aufgebracht und mit 10 %iger NH₃-Lösung eluiert. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer eingengt.

AAV 7: Umlagerung der Nitrone mit Pivaloylchlorid

200 mg des Nitrons werden in 1 ml Pivaloylchlorid gelöst und 0.15 ml Triethylamin zugegeben. Im geschlossenen Kolben wird für mehrere Tage auf 75 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (Reaktionskontrolle, GC) gibt man 5 ml einer Mischung EE/Cy = 1:1 hinzu, filtriert den Niederschlag ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

AAV 8: Aldoladdition mit Ummetallierung

0.90 ml (1.44 mmol) einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan werden bei -15 °C unter Argonatmosphäre zu 0.19 ml (1.39 mmol) Diisopropylamin in 5 ml THF_{abs} gegeben und 20 min gerührt. Danach wird die LDA-Lösung auf -55 °C gekühlt und innerhalb von 20 min 250 mg (1.00 mmol) Formyl-MMI **2** in 10 ml THF_{abs} zugetropft und weitere 25 min nachgerührt. Die trübe Enolatlösung wird auf -78 °C gekühlt, eine Lösung von 2 Äquivalenten des Metallsalzes in THF_{abs} zugegeben und 10 min gerührt. Danach wird in einer Portion 0.3 ml (3.00 mmol) Benzaldehyd zugegeben. Die nun klare Lösung wird 45 min gerührt und bei -50 °C mit 10 ml halbgesättigter NH₄Cl-Lösung gequenchet. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird gegebenenfalls zur Auflösung von Niederschlägen des entsprechenden Metallhydroxids etwas 10 %ige HCl zugegeben, zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

4. Verbindungen aus Teil A

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

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 0.38 ml (6.0 mmol) Ameisensäuremethylester zur Reaktion gebracht und bei 0 °C analog der Vorschrift gequenchet. Das Rohprodukt, das noch geringe Mengen des Edukts enthält, kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 gereinigt werden. Man erhält 349 mg des Produkts (63 %) in Form eines weißgelben Feststoffes, der sich bei Raumtemperatur schnell gelb färbt.

DC: $R_f = 0.43$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

Schmp.: 102 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -9.1$ ($c = 1$ in CHCl_3)

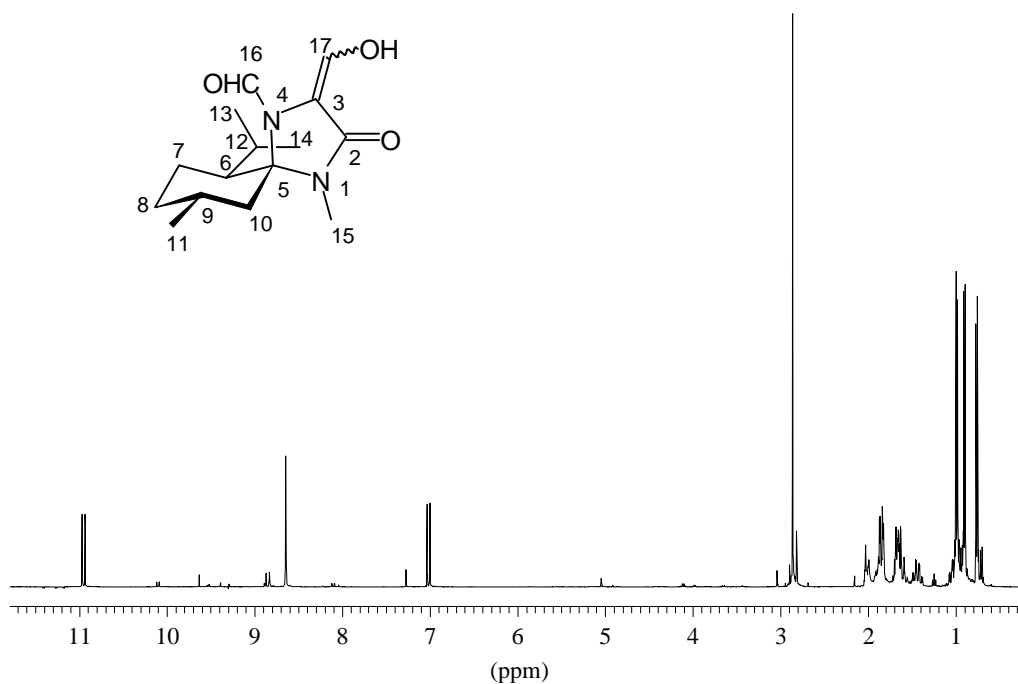


Abb. V-3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 10.98 (d, 1 H, $^3J = 12.7$ Hz, OH) 8.67 (s, 1 H,

CHO), 7.03 (d, 1 H, $^3J = 12.7$ Hz, CH-17), 2.89 (s, 3 H, NCH₃), 2.09 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.01 (d, 3 H, $^3J = 6.1$ Hz, CH₃-11), 0.93 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃-13/14), 0.79 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 163.3 (C-2), 158.9 (C-16), 139.1 (C-17), 108.9 (C-3), 82.2 (C-5), 46.6 (C-6), 43.7 (C-10), 33.6 (C-8), 28.5 (C-9), 25.4 (C-15), 24.8 (C-12), 23.6 (C-11), 22.7 (C-13/14), 21.6 (C-7), 17.9 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (v OH), 2960, 2940, 2880 (v CH aliph.), 1775 (v C=O), 1710 (v C=O, Lactam), 1670 (v C=O, Formamid), 1620 (v C=C), 1170 (v C-O), weitere intensive Banden 1460, 1370.

MS (70 eV): m/z (%) = 280 (48.5) [M⁺], 265 (4.4) [M⁺-CH₃], 251 (22.6) [M⁺-CO], 237 (19.9) [M⁺-C₃H₇], 195 (82.2) [C₁₂H₂₁NO⁺], 167 (100.0) [Fr1⁺], 140 (53.4) [Fr2⁺].

EA: C₁₅H₂₄N₂O₃ (280.2)

berechnet: C 64.24, H 8.63, N 10.00

gefunden: C 64.34, H 8.67, N 9.52

Überführung des Ameisensäureaddukts 12 in den Dehydroalaninbaustein 5

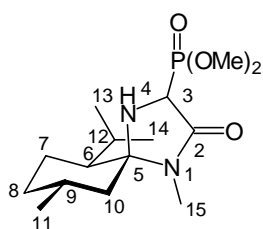
280 mg (1 mmol) des Ameisensäureadduktes **12** werden in 15 ml Diethylether gelöst und zu einer Suspension von 0.6 g (11 mmol) Na₂CO₃ in 1.2 ml (16 mmol) 30 %iger Formalinlösung gegeben und bei Raumtemperatur 3 d gerührt. Nach Zugabe von Wasser und NH₄Cl-Lösung wurden die Phasen getrennt, noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit 3 ml verd. Essigsäure 3 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser werden erneut die Phasen getrennt, die organische Phase mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält in einer Ausbeute von etwa 50 % ein Rohprodukt, das neben dem Hauptprodukt **5** noch weitere Verbindungen enthält.

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(Dimethoxyphosphoryl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (17)

444 mg (2 mmol) des Imins **3** werden in 20 ml Ligroin gelöst und mit 0.18 ml (2 mmol) Dimethylphosphit versetzt. Das Gemisch wird 16 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird das Ligroin und Reste des Phosphits abdestilliert. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 95:5 gereinigt werden. Man erhält 468 mg (70 %) eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.29$ (Dichlormethan/Methanol = 95:5), UV, Iod

Weitere Analytik siehe ^[36]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.92 (d, 1 H, ²J(HP) = 13.3 Hz, CH-3), 3.87 (d, 1 H, ³J(HP) = 10.8 Hz, OCH₃ A), 3.83 (d, 1 H, ³J(HP) = 10.9 Hz, OCH₃ B), 2.76 (s, 3 H, NCH₃), 2.26 (s br, 1 H, NH), 1.79 - 1.21, 0.99 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.2 Hz, CH₃-11), 0.87 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-13/14), 0.86 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.6 (C-2), 82.0 (C-5), 57.0 (d, ¹J(CP) = 154 Hz, C-3), 54.4, 53.5 (C-16, 17), 47.2 (C-6), 46.6 (C-10), 34.6 (C-8), 29.2 (C-9), 25.7 (C-15), 24.9 (C-12), 23.9 (C-13/14), 22.2 (C-11), 22.1 (C-7), 18.3 (C-13/14).

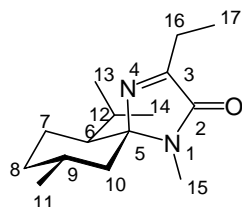
³¹P-NMR-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.4

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Ethyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (20)

Bei 0 °C werden 0.31 ml (0.50 mmol) Butyllithium (15 %ige Lösung in Hexan) zu 2 ml Methanol_{abs} gegeben, gefolgt von der Zugabe von 154 mg (0.46 mmol) Phosphonat **17** in 3 ml Methanol_{abs}. Das Gemisch wird 30 min gerührt und anschließend mit 0.09 ml (0.52 mmol) Acetaldehyd versetzt und weitere 2 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt und zwei Tage gerührt. Die Mischung wurde mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, dreimal mit Diethylether extrahiert und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird ein gelbes Öl erhalten. Die Ausbeute beträgt 92 mg (79 %).

DC: R_f = 0.42 (Dichlormethan/Methanol = 95:5), UV, Iod

Weitere Analytik siehe *Brinkmann* ^[30]



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.86 (s, 3 H, NCH₃), 2.63 - 2.53 (m, 2 H, CH₂-16), 2.11 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.25 (t, 3 H, ³J = 7.5 Hz, CH₃-17), 0.92 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.83 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.59 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.5 (C-3), 163.4 (C-2), 89.4 (C-5), 47.1 (C-6), 45.1 (C-10), 34.8 (C-8), 29.5 (C-9), 25.4 (C-15), 24.0 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.4 (C-7), 22.0 (C-16), 21.9 (C-11), 18.1 (C-13/14), 9.8 (C-17).

4.1. Aldoldaddukte

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-ethyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21a) ^[30]

500 mg Formyl-MMI **2** werden nach *AAV 1* mit 0.33 ml Acetaldehyd umgesetzt. Man erhält als Rohprodukt nach vollständiger Umsetzung ein Diastereomerengemisch im Verhältnis von ca. 1.5:1. Zur Reinigung erfolgt Umkristallisation aus Diethylether, wobei sich ein Diastereomer auf ein Verhältnis von 7:1 anreichert. Die Ausbeute beträgt 183 mg (31%).

DC: $R_f = 0.21$ (Dichlormethan/Ethylacetat = 7:3), Iod

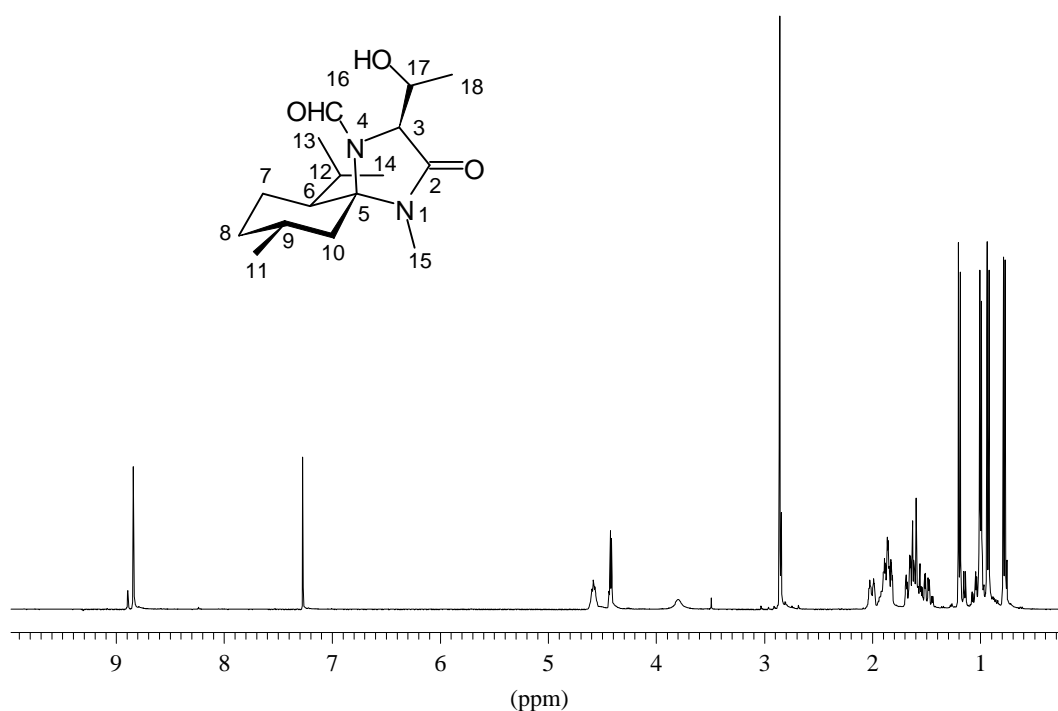


Abb. V-4

Die Auswertung der Spektren erfolgt für das angereicherte Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.85 (s, 1 H, CHO), 4.6-4.56 (m, 1 H, CH-17), 4.43 (d, 1 H, ³J = 5.2 Hz, CH-3), 3.84 (d, 1 H, ³J = 9.7 Hz, OH), 2.87 (s, 3 H, NCH₃), 2.05 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.20 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-18), 1.00 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz,

CH₃-11), 0.94 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-13/14), 0.79 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.0 (C-2), 161.0 (C-16), 82.2 (C-5), 67.0 (C-17), 62.6 (C-3), 46.9 (C-6), 45.3 (C-10), 33.7 (C-8), 28.3 (C-9), 25.6 (C-15), 25.0 (C-12), 23.8 (C-11), 22.7 (C-13/14), 21.1 (C-7), 19.2 (C-18), 17.9 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (ν OH), 2930, 2900, 2890, 2850 (ν CH aliph.), 1690 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formamid), 1090 (ν C-O), weitere intensive Banden 1440, 1360, 1330.

Weitere Daten siehe *Brinkmann* ^[30]

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21b)

1'*R*-Isomer

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 0.6 ml (5.94 mmol) Benzaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt zeigt im NMR vollständigen Umsatz. Durch Umkristallisation aus Cyclohexan/Ethylacetat (8:2) wird das Diastereomeregemisch im Verhältnis 8:1 in Form farbloser Kristalle mit einer Ausbeute von 61 % analysenrein erhalten. Eine vollständige Trennung der Diastereomeren für die Röntgenstrukturanalyse wurde durch zweimaliges Umkristallisieren und anschließende Trennung über HPLC (RP-18, MeOH/H₂O = 60:40, 0.8 ml/min) und erneutes Umkristallisieren erreicht.

DC: R_f = 0.40 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

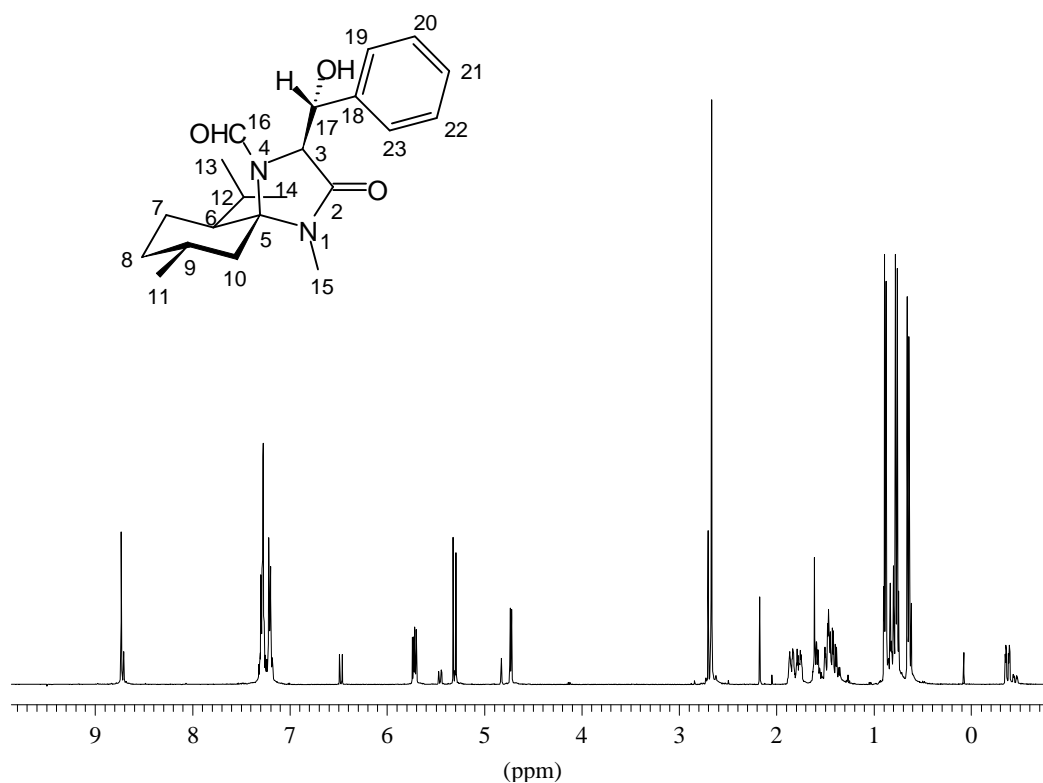


Abb. V-5

Die Auswertung des $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ erfolgt für das angereicherte Diastereomer.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.72 (s, 1 H, CHO), 7.31-7.17 (m, 5 H, CH arom.), 5.71 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 5.7$ Hz, $^3\text{J} = 10.6$ Hz, CH-17), 5.31 (d, 1 H, $^3\text{J} = 10.6$ Hz, OH), 4.72 (d, 1 H, $^3\text{J} = 5.7$ Hz, CH-3), 2.66 (s, 3 H, NCH_3), 1.83 (dm, 1 H, $^{2,3}\text{J} = 13.4$ Hz, CH_2 -8_{eq}), 1.75 (dm, 1 H, $^3\text{J} = 2.8$ Hz, CH_2 -7_{eq}), 1.57 (dm, 1 H, $^3\text{J} = 1.3$ Hz, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH-12), 1.47 (dt, 1 H, $^3\text{J} = 13.4$ Hz, $^3\text{J} = 1.9$ Hz, CH-6), 1.43 (m, 1 H, CH-9), 1.38 (dq, 1 H, $^{2,3}\text{J} = 13.4$ Hz, $^3\text{J} = 3.9$ Hz, CH_2 -7_{ax}), 0.87 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14), 0.81 (m, 2 H, CH_2 -10_{ax}, CH_2 -8_{ax}), 0.75 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.64 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.4$ Hz, CH_3 -11), -0.38 (ddd, 1 H, $^4\text{J} = 2.2$ Hz, $^3\text{J} = 3.4$ Hz, $^2\text{J} = 13.7$ Hz, CH_2 -10_{eq}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.7 (C-2), 160.5 (C-16), 139.9 (C-18), 128.1 (C-21), 127.9 (C-19,23), 126.1 (C-20,22), 82.4 (C-5), 71.0 (C-17), 61.5 (C-3), 46.4 (C-6), 43.2 (C-10), 33.3 (C-8), 27.4 (C-9), 25.1 (C-15), 24.9 (C-12), 23.7 (C-11), 21.9 (C-13/14), 21.0 (C-7), 17.7 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3390 (ν OH), 3080, 3030 (ν CH arom.), 2945, 2920, 2875 (ν CH aliph.), 1700, 1680 (ν C=O, Lactam), 1660, 1640 (ν C=O, Formamid), 1040 (ν C-O), 750, 700 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1460, 1420, 1340.

MS (70 eV): m/z (%) = 252 (100.0) [Fm⁺], 237 (8.8) [Fm⁺-CH₃], 223 (8.2) [Fm⁺-CO], 209 (17.0) [Fm⁺-CH₃-CO], 167 (65.2) [Fr1⁺], 140 (26.5) [Fr2⁺], 112 (41.9) [Fr3⁺].

EA: C₂₁H₃₀N₂O₃ (358.5)

berechnet: C 70.39, H 8.38, N 7.82

gefunden: C 70.36, H 8.33, N 7.89

1'S-Isomer

500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI **2** werden in 6 ml getrocknetem DMF gelöst und 0.82 ml (8.0 mmol) Benzaldehyd zugeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und 256 mg (2.0 mmol) Kalium-*tert*-butylat sowie 4 ml *tert*-Butanol zugesetzt. Bei 0 °C wird noch 0.5 h und anschließend weitere 20 h bei RT nachgerührt. Nach Zugabe von 0.5 ml Essigsäure und 6 ml Wasser wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 765 mg eines gelben Öls erhalten, aus dem das Produkt in Form farbloser Kristalle auskristallisiert. Die Kristallisation kann durch Zugabe von etwas Diethylether unterstützt werden. Man erhält 372 mg (52 %) farblose Kristalle. Das Diastereomerenverhältnis verhält sich umgekehrt zu dem aus der Reaktion unter Verwendung von LDA.

DC: R_f = 0.40 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

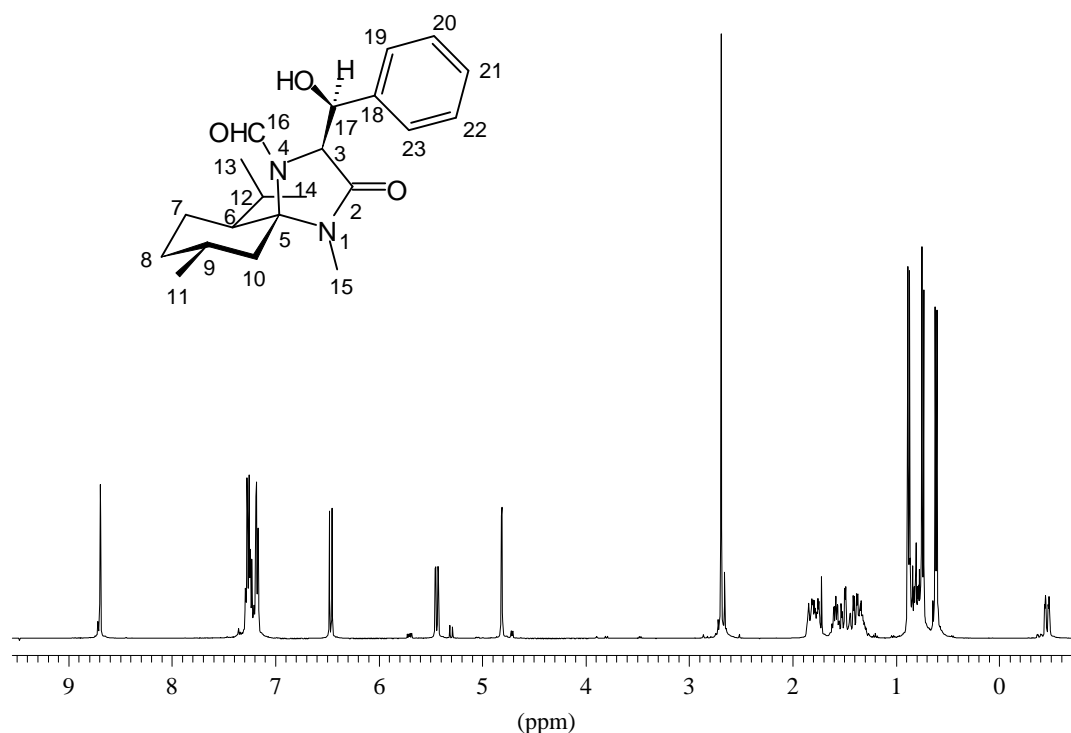


Abb. V-6

Die Auswertung des ¹H-NMR und ¹³C-NMR erfolgt für das angereicherte Diastereomer.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.70 (s, 1 H, CHO), 7.30-7.16 (m, 5 H, CH arom.), 6.47 (d, 1 H, ³J = 10.1 Hz, OH), 5.43 (d, 1 H, ³J = 10.1 Hz, CH-17), 4.81 (s, 1 H, CH-3), 2.69 (s, 3 H, NCH₃), 1.84 - 1.73 (m, 2 H, CH₂-8_{eq}, CH₂-7_{eq}), 1.58 (dm, 1 H, ³J = 6.9 Hz, ³J = 1.6 Hz, CH-12), 1.50 (dm, 1 H, ³J = 13.3 Hz, ³J = 1.7 Hz, CH-6), 1.39 (dq, 1 H, ^{2,3}J = 13.2 Hz, ³J = 3.7 Hz, CH₂-7_{ax}), 1.33 (m, 1 H, CH-9), 0.88 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-13/14), 0.80 (t, 1 H, ^{2,3}J = 13.6 Hz, CH₂-10_{ax}), 0.80 (m, 1 H, CH₂-8_{ax}), 0.74 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.61 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-11), -0.46 (ddd, 1 H, ⁴J = 2.4 Hz, ³J = 3.2 Hz, ²J = 13.9 Hz, CH₂-10_{eq}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 166.0 (C-2), 162.7 (C-16), 40.1 (C-18), 128.1 (C-21), 127.7 (C-19,23), 126.1 (C-20,22), 82.1 (C-5), 75.2 (C-17), 68.5 (C-3), 46.3 (C-6), 43.0 (C-10), 33.2 (C-8), 27.3 (C-9), 25.5 (C-15), 24.8 (C-12), 23.7 (C-11), 21.9 (C-7,13/14), 17.7 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (ν OH), 3080, 3050, 3020 (ν CH arom.), 2940, 2900, 2860,

2830 (ν CH aliph.), 1700, 1670 (ν C=O, Lactam), 1650, 1630 (ν C=O, Formamid), 1580 (ν C=C), 1060 (ν C-O), 775, 760, 700 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1450, 1420, 1360, 1345.

MS (70 eV): m/z (%) = 358 (1.3) [M⁺], 252 (100.0) [Fm⁺], 237 (8.7) [Fm⁺-CH₃], 223 (16.9) [Fm⁺-CO], 209 (54.2) [Fm⁺-CH₃-CO], 194 (40.9) [C₁₀H₁₈NCH₃CO⁺], 167 (72.9) [Fr1⁺], 112 (43.2) [Fr3⁺].

EA: C₂₁H₃₀N₂O₃ (358.5)

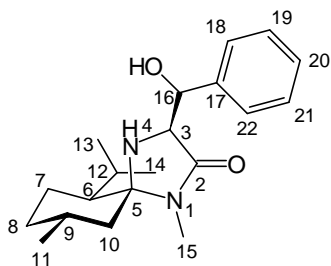
berechnet: C 70.39, H 8.38, N 7.82

gefunden: C 70.39, H 8.50, N 7.89

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(1'-Hydroxy-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (23)

Nebenprodukt bei der Darstellung des 1'*S*-Isomers des Benzaldehydaddukts **21b**. Siehe vorangehende Vorschrift.

DC: R_f = 0.31 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod



¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.47-7.28 (m, 5 H, CH arom.), 5.17 (d, 1 H, ³J = 2.7 Hz, CH-16), 3.93 (d, 1 H, ³J = 2.7 Hz, CH-3), ca. 3.3 (br., 1H, NH), 2.76 (s, 3 H, NCH₃), 1.76 - 1.57, 1.41 - 1.28, 1.15 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 0.90 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11), 0.89 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14), 0.81 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 172.3 (C-2), 141.8 (C-17), 128.5 (C-18,22), 127.6 (C-20), 126.3 (C-19,21), 81.2 (C-5), 71.8 (C-16), 64.3 (C-3), 47.4 (C-10), 47.0 (C-6), 34.6 (C-8), 28.9 (C-9), 25.4 (C-15), 24.9 (C-12), 24.0 (C-11), 22.4 (C-7), 22.3 (C-13/14), 18.5 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3350 (v OH), 3060, 3040 (v CH arom.), 2960, 2930, 2870 (v CH aliph.), 1690 (v C=O, Lactam), 710 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1460, 1440, 1410.

MS (70 eV): m/z (%) = 330 (0.0) [M^+], 224 (87.1) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH}$], 209 (15.4) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH-CH}_3$], 195 (2.7) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH-CO}$], 181 (12.5) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{CHOH-CH}_3 - \text{CO}$], 167 (10.1) [$\text{Fr}1^+$], 153 (13.1), 139 (100.0) [$\text{Fr}2^+$], 112 (43.2) [$\text{Fr}3^+$].

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-2'-methyl-propyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21c)

Gemäß AAV 1 werden 1.00 g (3.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 1.10 ml (12 mmol) Isobutyraldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 gereinigt werden. Man erhält 1.14 g (88 %) eines Diastereomeregemisches im Verhältnis von ca. 1:1 als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.39 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

Die Angaben gelten für beide Diastereomere ohne jeweilige Zuordnung:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.79 (s, 2 H, CHO), 4.51 (s, 1 H, CH-3), 4.48 (d, 1 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, CH-3), 3.87 (q, 1 H, $^3\text{J} = 9.2$ Hz, CH-17), 3.76 (ddd, 1 H, $^3\text{J} = 9.2$ Hz, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, $^3\text{J} = 3.6$ Hz, CH-17), 3.40 (d, 1 H, $^3\text{J} = 9.2$ Hz, OH), 3.02 (d, 1 H, $^3\text{J} = 9.2$ Hz, OH), 2.79 (s, 6 H, NCH_3), 2.16 - 1.00 (m, 18 H, Menthyl CH, CH_2 , H-18), 1.05 - 0.72 (m,

34 H, Menthyl CH₂, CH₃-19,20), darin 0.77 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14), 0.74 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

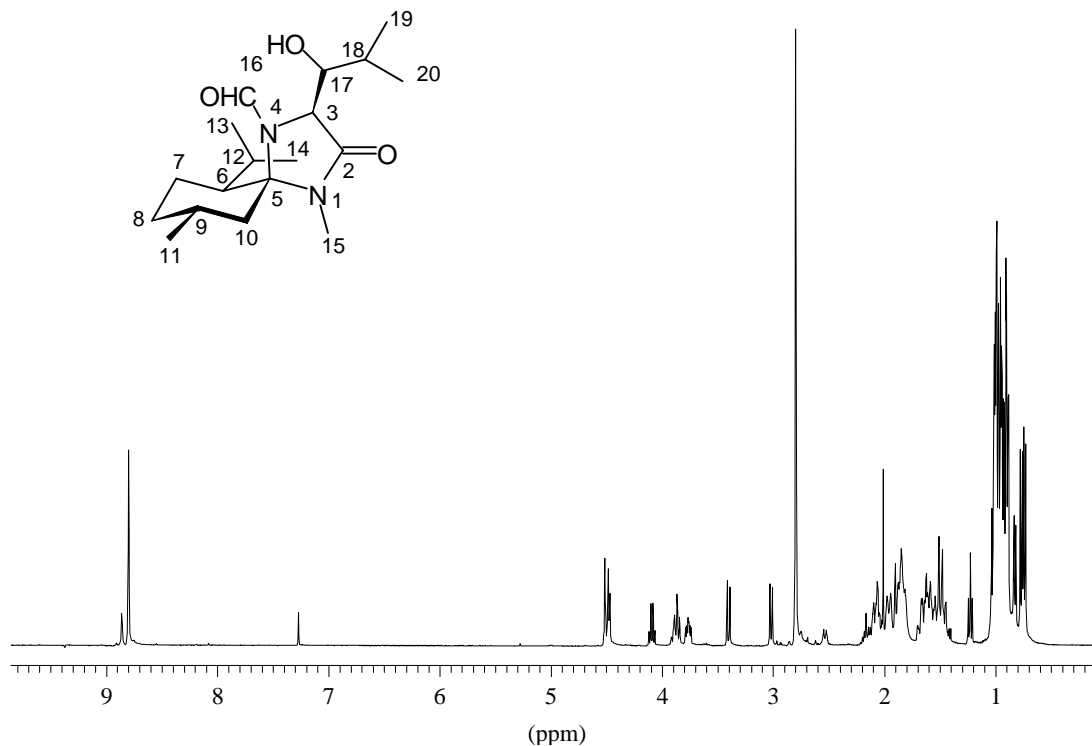


Abb. V-7

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.4/167.2 (C-2), 162.0/160.6 (C-16), 81.9/81.7 (C-5), 77.8/75.7 (C-17), 63.0/60.4 (C-3), 46.6/46.3 (C-6), 45.1/44.1 (C-10), 33.6/33.5 (C-8), 30.7/30.6 (C-18), 27.9/27.6 (C-9), 25.1/24.7 (C-15), 23.7/23.6 (C-12), 22.7/22.0 (C-7), 22.9, 22.5, 20.5, 19.6, 19.4, 19.6, 18.2, 18.0, 17.4 (C-11,13,14,19,20).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3430 (ν OH), 2940, 2910, 2860 (ν CH aliph.), 1690 (ν C=O, Lactam), 1650 (ν C=O, Formamid), 1100 (ν C-O), weitere intensive Banden 1450, 1410, 1360, 1050.

MS (70 eV): m/z (%) = 324 (4.2) [M⁺], 281 (4.9) [M⁺-C₃H₇], 252 (31.9) [Fm⁺], 84 (100.0) [Fr³⁺-CO].

(1'S,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-2',2'-dimethyl-propyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21d)

1.00 g (3.98 mmol) Formyl-MMI **2** werden gemäß AAV 1 mit 1.32 ml (12 mmol) Pivalaldehyd umgesetzt. In einer Ausbeute von 95 % wird das Rohprodukt in Form eines gelblichen Öls erhalten. Das Verhältnis von regulärem Aldoladdukt und dem aus der Wanderung der Formylgruppe resultierenden Produkt liegt bei 5:1. Die Trennung gelingt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EE/Cyclohexan = 2:1 problemlos. Die beiden Produkte werden in einer Ausbeute von 770 g (57 %) (**21d**) als farbloser Feststoff, der aus Diethylether kristallisiert werden kann, bzw. 108 mg (8 %) (**22**) als farbloses Öl isoliert.

Schmp.: 143 °C

DC: $R_f = 0.32$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +102.7$ (c = 1 in CHCl_3)

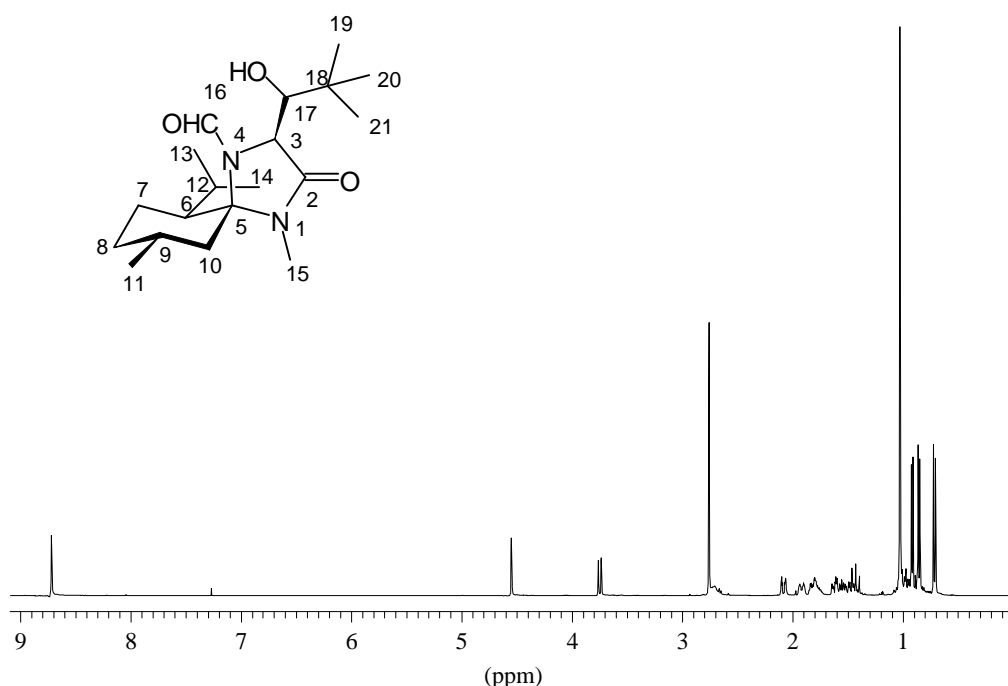


Abb. V-8

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.72 (s, 1 H, CHO), 4.55 (s, 1 H, CH-3), 3.75 (d, 1 H, ³J = 10.4 Hz, CH-17), 2.75 (s, 3 H, NCH₃), 2.71 (s br, 1 H, OH), 2.08 (ddd, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, CH₂-10_{eq}), 1.92 (dm, 1 H, ^{2,3}J = 13.2 Hz, CH₂-8_{eq}),

1.81 (m, 1 H, CH₂-7_{eq}), 1.77 (m, 1 H, CH-9), 1.62 (ddd, 1 H, ³J = 13.2 Hz, ³J = 4.6 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, CH-6), 1.55 (dm, 1 H, ³J = 6.9 Hz, ³J = 2.0 Hz, CH-12), 1.47 (dm, 1 H, ^{2,3}J = 13.7 Hz, ³J = 4.1 Hz, CH₂-7_{ax}), 1.43 (t, 1 H, ^{2,3}J = 13.2 Hz, CH₂-10_{ax}), 1.03 (s, 9 H, CH₃-19,20,21), 0.97 (m, 1 H, CH₂-8_{ax}), 0.92 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-11), 0.85 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.71 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.0 (C-2), 160.2 (C-16), 81.5 (C-5), 79.7 (C-17), 61.7 (C-3), 47.3 (C-6), 44.1 (C-10), 35.9 (C-18), 33.5 (C-8), 27.5 (C-9), 26.6 (C-19,20,21), 25.3 (C-15), 24.8 (C-12), 23.5 (C-13/14), 22.4 (C-7), 22.3 (C-11), 17.9 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3260 (ν OH), 2950, 2920, 2880, (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1630 (ν C=O, Formamid), 1055 (ν C-O), weitere intensive Banden 1460, 1420, 1340.

MS (70 eV): m/z (%) = 338 (5.6) [M⁺], 281 (21.9) [M⁺-C₄H₉], 252 (100.0) [Fm⁺], 167 (88.3) [Fr1⁺], 140 (42.6) [Fr2⁺], 112 (54.6) [Fr3⁺], 86 (80.4) [C₅H₁₀O⁺], 84 (80.4) [Fr3⁺-CO].

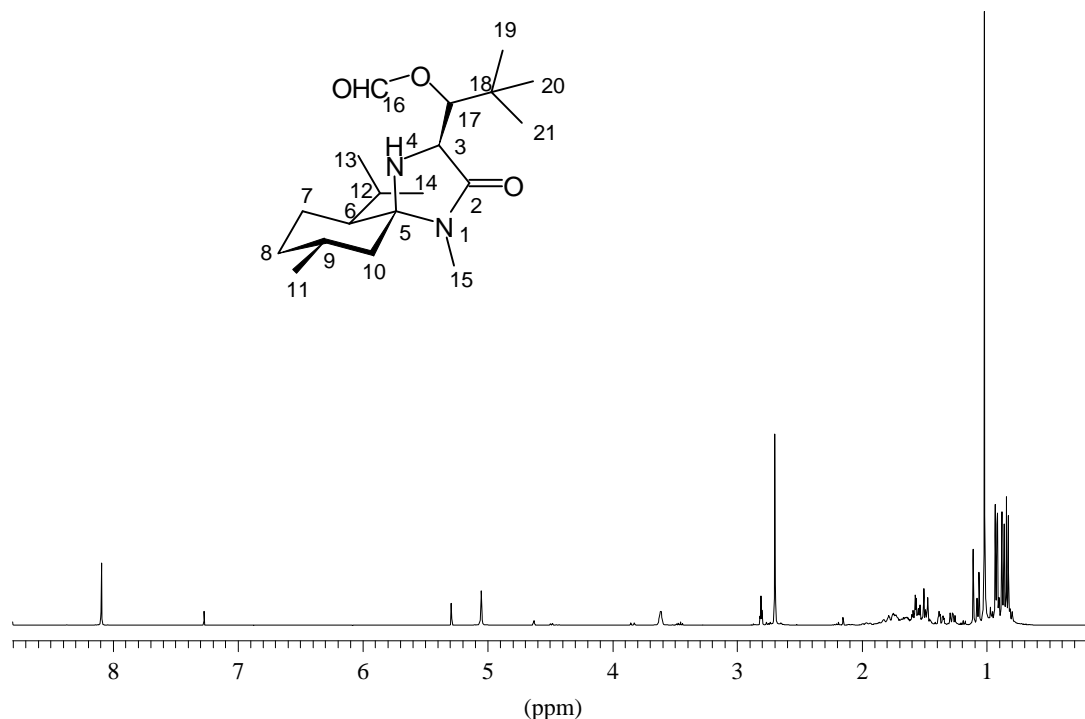
EA: C₁₉H₃₄N₂O₃ (338.5)

berechnet: C 67.42, H 10.12, N 8.28

gefunden: C 67.37, H 10.10, N 7.83

(1'R,3S,5R,6S,9R)-3-(1'-Formyloxy-2',2'-dimethyl-propyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (22)

DC: R_f = 0.45 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

**Abb. V-9**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.09 (s, 1 H, CHO), 5.05 (s, 1 H, CH-17), 3.61 (s, 1 H, CH-3), 2.70 (s, 3 H, NCH_3), 2.08 - 1.20 (m, 8 H, Menthyl CH, CH_2), 1.02 (s, 9 H, CH_3 -19,20,21), 0.95 (m, 1 H, CH_2 -8_{ax}), 0.93 (d, 3 H, $^3J = 6.4$ Hz, CH_3 -11), 0.87 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14), 0.83 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.4 (C-2), 160.5 (C-16), 81.1 (C-5), 79.9 (C-17), 59.7 (C-3), 47.4 (C-10), 46.6 (C-6), 35.0 (C-18), 34.7 (C-8), 29.0 (C-9), 26.8 (C-19,20,21), 25.4 (C-15), 24.6 (C-12), 23.8 (C-13/14), 22.4 (C-11), 21.9 (C-7), 17.8 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3460, 3380 (v NH), 2950, 2920, 2870, (v CH aliphatic.), 1735 (v C=O, Ester), 1690 (v C=O, Lactam), 1050 (v C-O), weitere intensive Banden 1460, 1430, 1410, 1370.

MS (70 eV): m/z (%) = 338 (24.7) [M^+], 323 (10.4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 295 (10.6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$], 253 (100.0) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$], 84 (42.1) [$\text{Fr}^{3+} - \text{CO}$].

(1'RS,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-crotyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21e)

Gemäß AAV 1 werden 1.00 g (3.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 0.99 ml (12 mmol) Crotonaldehyd umgesetzt. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 gereinigt werden. Man erhält in einer Ausbeute von 1.05 g (82 %) ein Diastereomergemisch im Verhältnis von ca. 3.5:1 als hellbrauner Feststoff.

DC: $R_f = 0.28$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

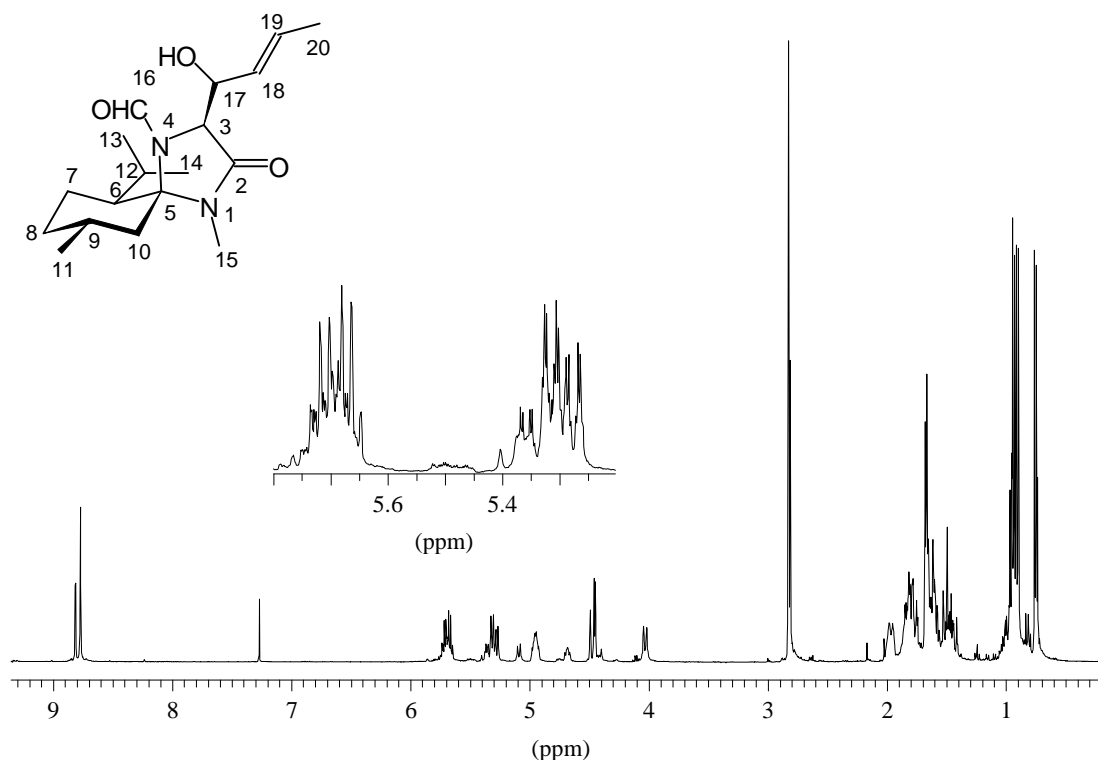


Abb. V-10

Auswertung für das Hauptdiastereomer aus Diastereomergemisch

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.77 (s, 1 H, CHO), 5.72 (dq, 1 H, ³J = 15.2 Hz, ³J = 6.6 Hz, CH-19), 5.29 (ddq, 1 H, ³J = 15.2 Hz, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-18), 4.95 (m, 1 H, CH-17), 4.45 (d, 1 H, ³J = 4.9 Hz, CH-3), 2.83 (s, 3 H, NCH₃), 2.02 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.67 (dd, 3 H ³J = 6.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH₃-20), 0.94 (d, 3 H,

$^3J = 6.1$ Hz, CH₃-11), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃-13/14), 0.76 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.0 (C-2), 160.2 (C-16), 130.4 (C-19), 129.0 (C-18), 82.2 (C-5), 70.4 (C-17), 61.2 (C-3), 46.7 (C-6), 44.9 (C-10), 33.5 (C-8), 27.9 (C-9), 25.3 (C-15), 24.7 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.6 (C-11), 21.7 (C-7), 17.6 (C-13/14), 17.5 (C-20).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (ν OH), 2940, 2920, 2880 (ν CH aliph.), 1700, 1680 (ν C=O, Lactam), 1655 (ν C=O, Formamid), 1635 (ν C=C), 1090 (ν C-O), 960 (δ CH_{oop} trans-Olefin), weitere intensive Banden 1450, 1415, 1340, 1020.

MS (70 eV): m/z (%) = 322 (2.9) [M⁺], 252 (100.0) [Fm⁺], 209 (42.7) [Fm⁺-CH₃-CO], 140 (25.2) [Fr²⁺], 112 (60.8) [Fr³⁺].

EA: C₁₈H₃₀N₂O₃ (322.5)

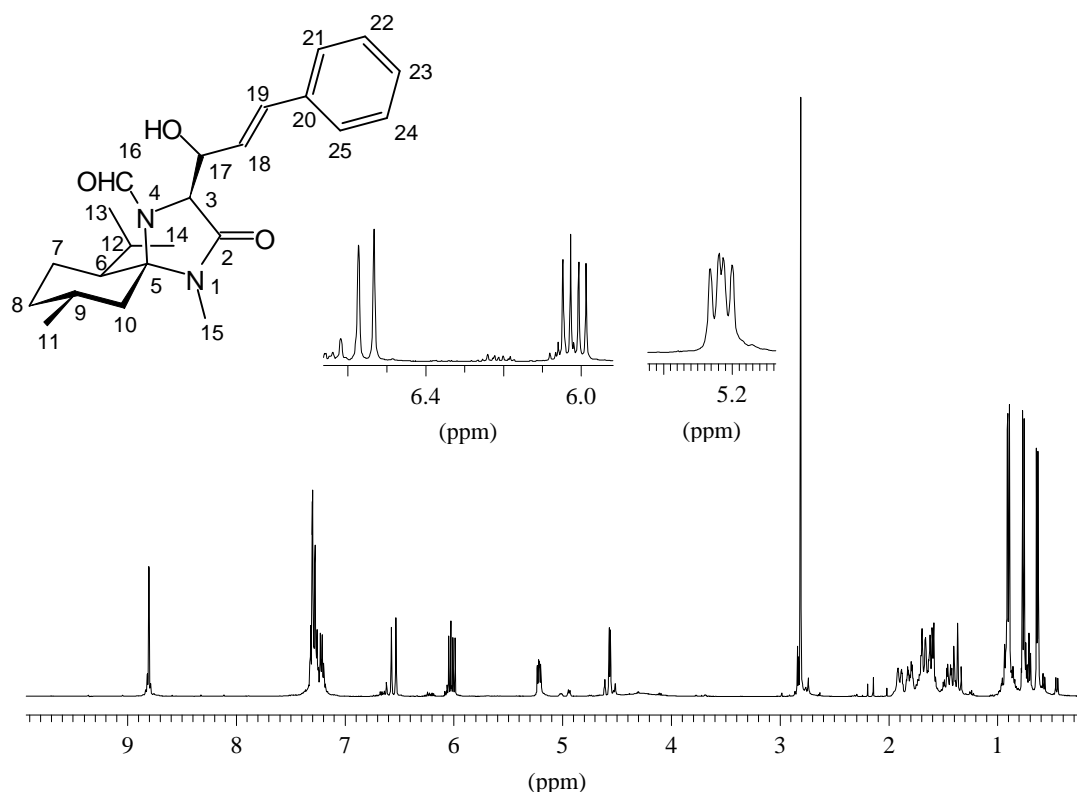
berechnet: C 67.05, H 9.38, N 8.69

gefunden: C 66.64, H 9.21, N 8.13

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-cinnamyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21f)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 0.75 ml (6.0 mmol) Zimtaldehyd umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erhält man ein gelbes Öl, das ein Diastereomerenverhältnis von 13:1 aufweist. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit EE/Cyclohexan = 2:1 kann eine Aufreinigung erfolgen. Mit einer Ausbeute von 422 mg (55 %) wird ein gelbes Öl erhalten, das langsam erstarrt. Das Diastereomerenverhältnis wird durch die Säulenchromatographie nicht signifikant verändert.

DC: R_f = 0.26 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

**Abb. V-11**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.81 (s, 1 H, CHO), 7.33 - 7.20 (m, 5 H, H-21,22,23,24,25), 6.57 (d, 1 H, $^3\text{J} = 16.0$ Hz, CH-19), 6.02 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 16.0$ Hz, $^3\text{J} = 7.5$ Hz, CH-18), 5.23 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 7.5$ Hz, $^3\text{J} = 5.1$ Hz, CH-17), 4.56 (d, 1 H, $^3\text{J} = 5.1$ Hz, CH-3), 2.81 (s, 3 H, NCH_3), 1.89 (dm, 1 H, $^2\text{J} = 13.4$ Hz, CH_2 -8_{eq}), 1.77 (m, 1 H, CH_2 -7_{eq}), 1.73 - 1.57 (m, 4 H, CH-9, CH-6, CH_2 -10_{eq}, CH-12), 1.44 (m, 1 H, CH_2 -7_{ax}), 1.37 (t, 1 H, $^{2,3}\text{J} = 13.8$ Hz, CH_2 -10_{ax}), 0.90 (m, 1 H, CH_2 -8_{ax}), 0.90 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -11), 0.76 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14), 0.69 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.1$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.8 (C-2), 160.4 (C-16), 136.0 (C-20), 133.3 (C-19), 128.5 (C-21,25), 127.7 (C-23), 127.0 (C-18), 126.3 (C-22,24), 82.4 (C-5), 70.5 (C-17), 61.2 (C-3), 46.5 (C-6), 44.5 (C-10), 33.3 (C-8), 27.7 (C-9), 25.3 (C-15), 24.7 (C-12), 23.6 (C-11), 22.9 (C-13/14), 21.7 (C-7), 17.6 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 (v OH), 3080, 3050, 3020 (v CH olefin., arom.), 2945, 2920, 2880, 2850 (v CH aliph.), 1680 (v C=O, Lactam), 1660 (v C=O, Formamid), 1600 (v C=C), 1030 (v C-O), 1100, 917 (δ CH_{oop} Olefin), 745, 698 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat),

weitere intensive Banden 1450, 1430, 1410, 1360, 1350.

MS (70 eV): m/z (%) = 384 (1.0) [M^+], 252 (100.0) [Fm^+], 167 (62.8) [$Fr1^+$], 140 (22.1) [$Fr2^+$], 112 (31.7) [$Fr3^+$].

EA: $C_{23}H_{32}N_2O_3$ (384.5)

berechnet: C 71.84, H 8.39, N 7.29

gefunden: C 71.37, H 8.31, N 7.01

(3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-methyl-ethyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21g)

1 g Formyl-MMI **2** werden nach *AAV 1* mit 0.8 ml Aceton_{abs} umgesetzt. Man erhält in der Regel einen weißen Feststoff, der bereits eine hohe Reinheit aufweist. Sind noch Reste des Edukts enthalten, kann dieses durch Säulenchromatographie mit $CH_2Cl_2/EE = 7:3$ abgetrennt werden. Die Ausbeute beträgt 1.05 g (85 %).

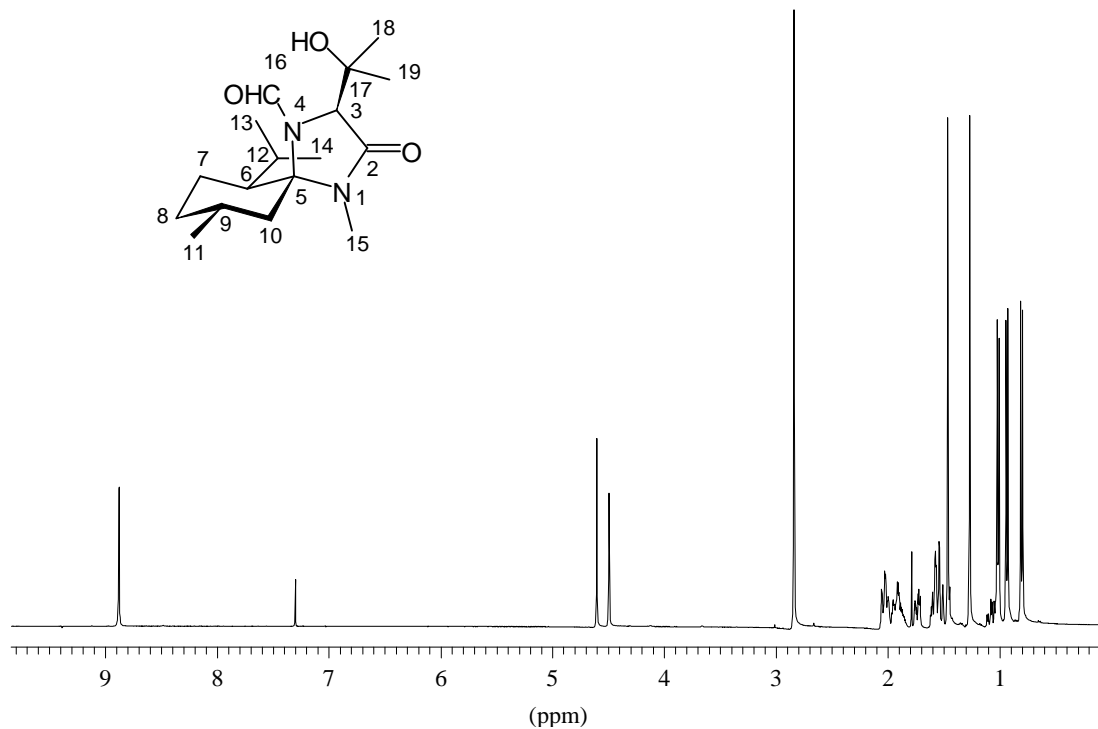
DC: $R_f = 0.38$ ($CH_2Cl_2/EE = 7:3$), Iod

Schmp.: 153 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +29.7$ ($c = 1$ in $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.88 (s, 1 H, CHO), 4.61 (s, 1 H, OH), 4.50 (s, 1 H, CH-3), 2.84 (s, 3 H, NCH_3), 2.05 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.46 (s, 3 H, CH_3 -18/19), 1.23 (s, 3 H, CH_3 -18/19), 1.01 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz, CH_3 -11), 0.93 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14), 0.80 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 167.6 (C-2), 163.0 (C-16), 82.1 (C-5), 73.7 (C-17), 67.6 (C-3), 46.9 (C-6), 44.7 (C-10), 33.7 (C-8), 28.2 (C-9), 27.7, 26.5 (C-18,19), 25.9 (C-15), 25.2 (C-12), 23.9 (C-11), 23.2 (C-7), 22.6 (C-13/14), 18.3 (C-13/14).

**Abb. V-12**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (ν OH), 2960, 2940, 2880 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formamid), 1170 (ν C-O), weitere intensive Banden 1420, 1345.

MS (70 eV): m/z (%) = 310 (2.9) [M^+], 295 (2.8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 252 (100.0) [Fm^+], 237 (13.5) [$\text{Fm}^+ - \text{CH}_3$], 223 (8.9) [$\text{Fm}^+ - \text{CO}$], 209 (32.3) [$\text{Fm}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 194 (28.7), 167 (80.7) [Fr1^+], 112 (31.3) [Fr3^+].

EA: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (310.4)

berechnet: C 65.77, H 9.74, N 9.02

gefunden: C 66.08, H 9.50, N 9.21

(3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-ethyl-propyl)-6-isopropyl-1,9-

dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21h)

Gemäß AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 0.64 ml (6.0 mmol) 3-Pentanon umgesetzt. Man erhält 642 mg (95 %) eines weißen Feststoffs. Eine Umkristallisation des schon in höherer Reinheit anfallenden Rohprodukts ist in der Regel nicht nötig, kann aber bei Bedarf aus Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2 erfolgen.

DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

Schmp.: 138.5 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +35.6$ (c = 1 in CHCl_3)

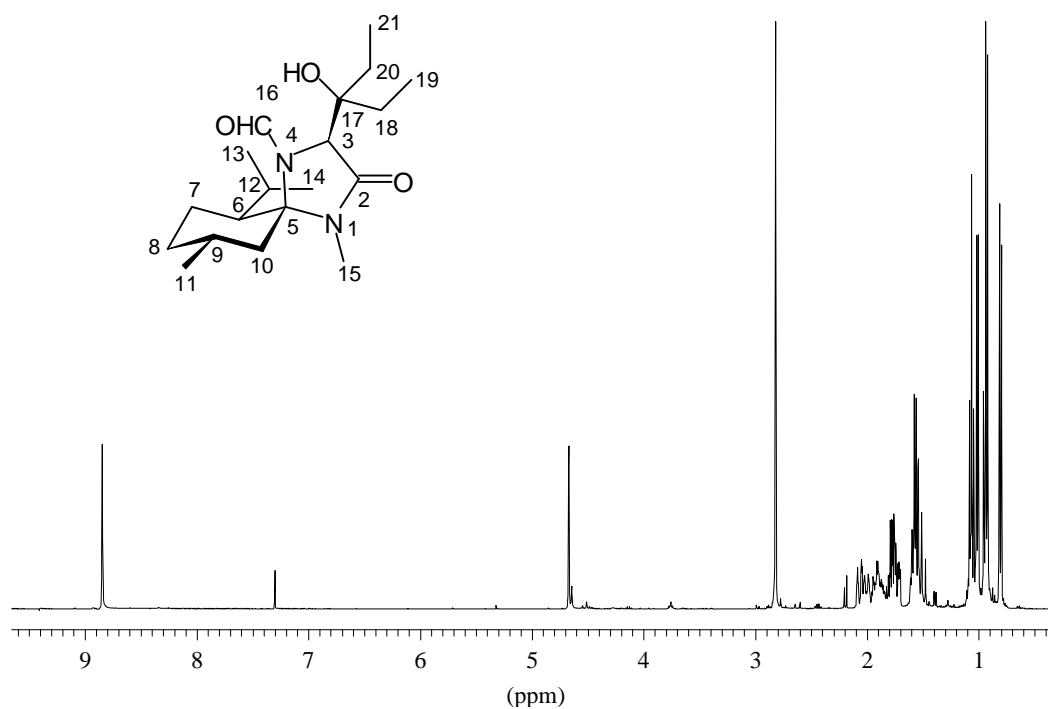


Abb. V-13

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.85 (s, 1 H, CHO), 4.68 (s, 1 H, CH-3), 4.50 (s, 1 H, OH), 2.82 (s, 3 H, NCH_3), 2.10 - 0.90 (m, 13 H, Menthyl CH, CH_2), darin 1.59 (q, $^3J = 7.3$ Hz, CH_2 -18,20), 1.08 (t, 3 H, $^3J = 7.3$ Hz, CH_3 -19/21), 1.03 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz, CH_3 -11), 0.96 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -19/21) überlagert mit 0.95 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.83 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.2 (C-2), 163.0 (C-16), 81.7 (C-5), 76.0 (C-17), 64.9 (C-3), 46.8 (C-6), 44.2 (C-10), 33.6 (C-8), 29.4, 27.8 (C-18,20), 27.5 (C-9), 25.7 (C-15), 25.0 (C-12), 23.7 (C-13/14), 23.1 (C-7), 22.4 (C-11), 18.2 (C-13/14), 7.9, 7.4 (C-19,21).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3250 (ν OH), 2980- 2870 (ν CH aliph.), 1685 (ν C=O, Lactam), 1635 (ν C=O, Formamid), 1100 (ν C-O), weitere intensive Banden 1450, 1410, 1340, 1260, 800.

MS (70 eV): m/z (%) = 338 (1.2) [M^+], 309 (28.3) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 252 (100.0) [Fm^+], 237 (20.9) [$\text{Fm}^+ - \text{CH}_3$], 223 (8.4) [$\text{Fm}^+ - \text{CO}$], 209 (50.4) [$\text{Fm}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$], 167 (100.0) [Fr1^+] 140 (43.1) [Fr2^+], 112 (83.0) [Fr3^+].

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.5)

berechnet: C 67.46, H 10.06, N 8.28

gefunden: C 67.21, H 10.05, N 8.05

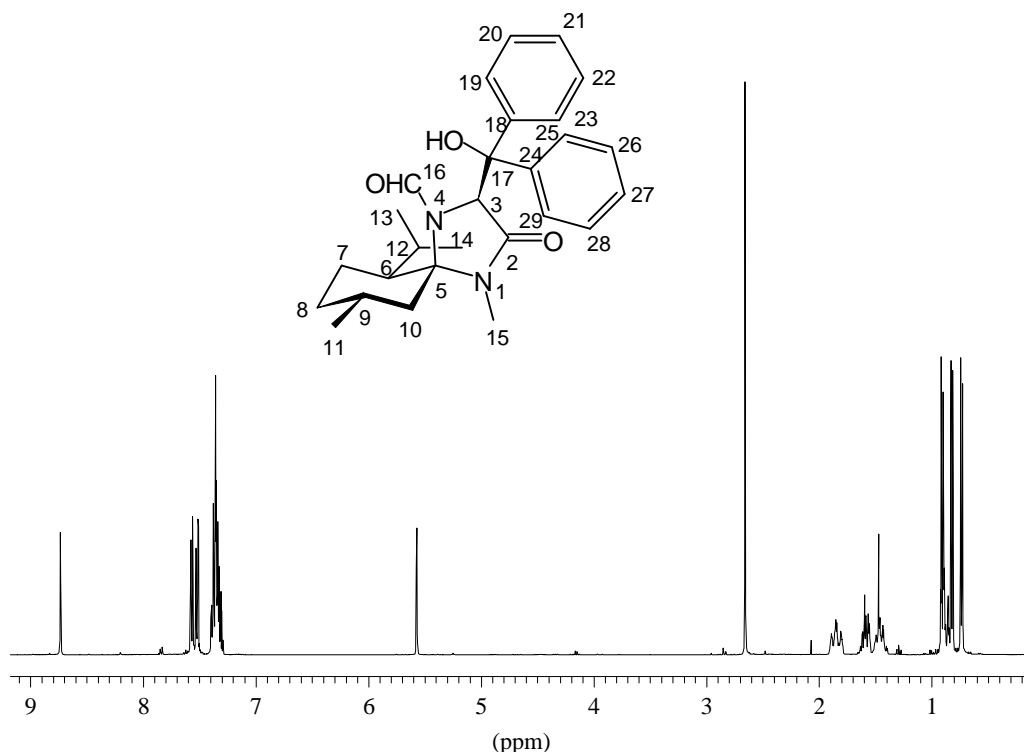
(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-diphenyl-methyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21i)

Gemäß AAV 1 werden 250 mg (1.00 mmol) Formyl-MMI 2 mit 547 mg (3.0 mmol) Benzophenon gelöst in THF umgesetzt. Nach einer Reinigung des Rohprodukts durch Umkristallisation in Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2 erhält man 130 mg eines weißen Feststoffs in einer Ausbeute von 30 %.

DC: R_f = 0.59 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

Schmp.: 162 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +85.3$ ($c = 1$ in CHCl_3)

**Abb. V-14**

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.73 (s, 1 H, CHO), 7.58 - 7.29 (m, 10 H, CH-Aromaten), 5.57 (s, 1 H, CH-3), 2.66 (s, 3 H, NCH₃), 1.85 (2 dm überlagert, 2 H, CH₂-8_{eq}, CH₂-7_{eq}), 1.62 - 1.54 (m, 2 H, CH-12, CH-6), 1.49 (m, 1 H, CH-9), 1.47 (m, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, CH₂-7_{ax}), 0.91 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.86 (m, 2 H, CH₂-8_{ax}, CH₂-10_{ax}), 0.82 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-13/14), 0.73 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-11), 0.05 (dm, 1 H, CH₂-10_{eq}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.3 (C-2), 163.7 (C-16), 143.7, 141.1 (C-18,24), 128.1, 127.9, 127.6, 127.5, 127.3 (C-19,20,21,23,25,26,27,28,29), 82.2, 81.0 (C-5,17), 68.6 (C-3), 46.6 (C-6), 42.4 (C-10), 33.1 (C-8), 27.0 (C-9), 25.6 (C-15), 24.7 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.4 (C-7), 22.0 (C-11), 17.9 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3140 (ν OH), 3080, 3060, 3030 (ν CH arom.), 2950, 2920, 2900, 2870 (ν CH aliph.), 1710 (ν C=O, Lactam), 1690 (ν C=O, Formamid), 1600 (ν C=C), 1050 (ν C-O), 760, 745, 724, 698 (δ CH_{oop} 2 monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1450, 1430, 1410, 1360, 1350.

MS (70 eV): m/z (%) = 434 (0.0) [M^+], 252 (100.0) [Fm^+], 167 (54.7) [$Fr1^+$], 140 (18.1) [$Fr2^+$], 112 (31.3) [$Fr3^+$], 105 (46.4) [$PhCO^+$], 77 (20.8) [Ph^+].

EA: $C_{27}H_{34}N_2O_3$ (434.6)

berechnet: C 74.62, H 7.89, N 6.45

gefunden: C 74.35, H 7.87, N 6.38

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-cyclohexyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (21j)

Gemäß AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI 2 mit 0.62 ml (6.0 mmol) Cyclohexanon umgesetzt. Nach der Umkristallisation des schon in höherer Reinheit anfallenden Rohprodukts aus Cyclohexan/Ethylacetat = 8:2 erhält man einen weißen Feststoff. Die Ausbeute beträgt 553 mg (79%).

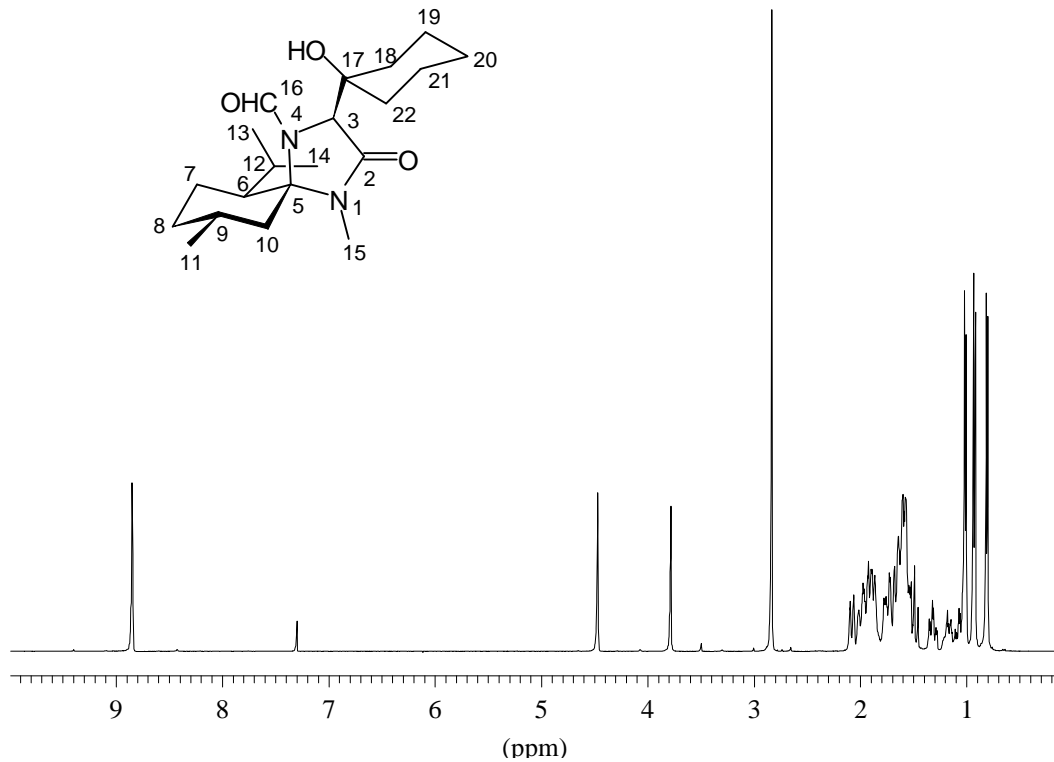
DC: R_f = 0.55 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

Schmp.: 87 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ = +54.3 (c = 1 in $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.84 (s, 1 H, CHO), 4.46 (s, 1 H, CH-3), 3.79 (s, 1 H, OH), 2.83 (s, 3 H, NCH_3), 2.10 - 0.90 (m, 19 H, Menthyl CH, CH_2 , CH_2 -18,19,20,21,22), 1.01 (d, 3 H, 3J = 6.3 Hz, CH_3 -11), 0.92 (d, 3 H, 3J = 6.9 Hz, CH_3 -13/14), 0.80 (d, 3 H, 3J = 6.8 Hz, CH_3 -13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 167.6 (C-2), 162.7 (C-16), 81.9 (C-5), 74.4 (C-17), 67.6 (C-3), 46.7 (C-6), 44.3 (C-10), 34.8, 34.0 (C-18,22), 33.6 (C-8), 27.3 (C-9), 25.7 (C-15), 25.4 (C-19/21), 25.2 (C-12), 23.7 (C-13/14), 23.4 (C-19/21), 22.3 (C-11), 21.4, 21.3 (C-7,20), 18.4 (C-13/14).

**Abb. V-15**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (ν OH), 2940, 2920, 2840 (ν CH aliph.), 1690 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1440, 1410, 1370.

MS (70 eV): m/z (%) = 350 (0.0) [M^+], 252 (50.1) [Fm^+], 237 (5.1) [Fm^+-CH_3], 223 (4.9) [$\text{Fm}^+-\text{CO}+\text{H}$], 209 (15.5) [$\text{Fm}^+-\text{CH}_3-\text{CO}$], 167 (39.9) [Fr1^+], 140 (21.7) [Fr2^+], 112 (44.0) [Fr3^+].

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ (350.5)

berechnet: C 68.57, H 9.71, N 8.00

gefunden: C 69.06, H 9.85, N 7.17

4.2. Methansulfonate

Die Methansulfonate wurden nur als Zwischenprodukte verwendet, so daß in der Regel keine weitere Aufreinigung durchgeführt wurde. Vor dem Einsatz zur Eliminierung wurde die Vollständigkeit der Umsetzung mittels NMR überprüft.

(1'RS,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-6-isopropyl-3-(1'-methansulfonyl-ethyl)-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (24a)

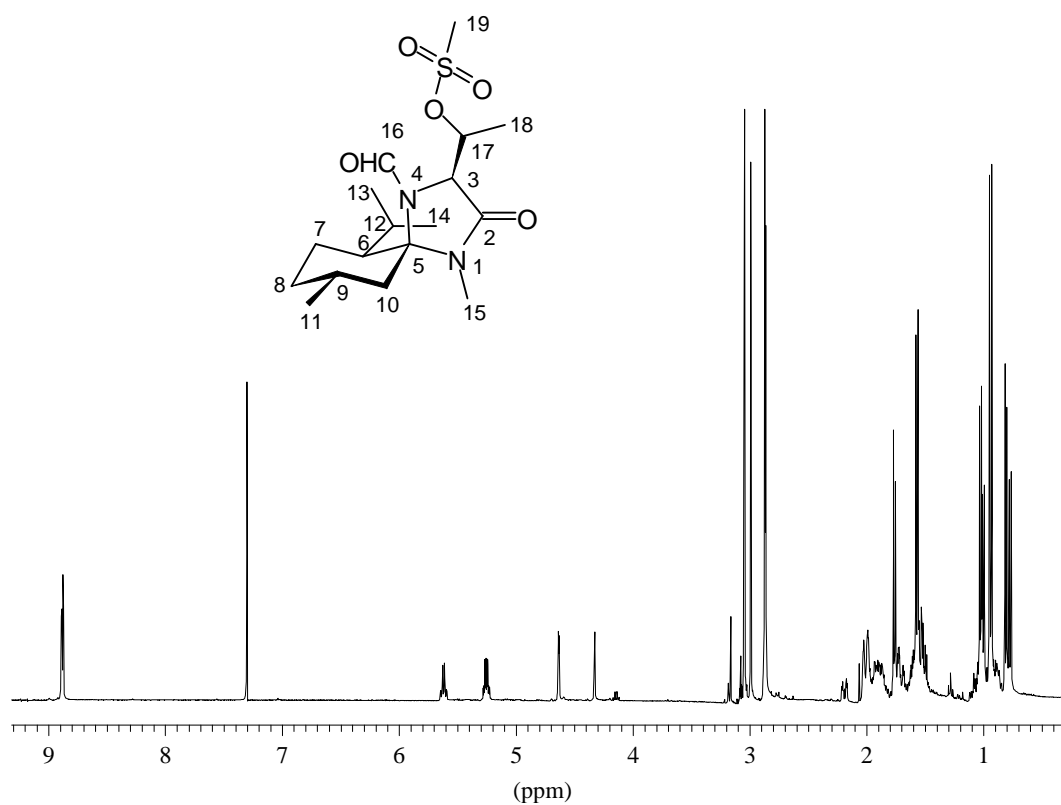
Die Darstellung kann analog der herkömmlichen Methode^[36] erfolgen oder in Analogie zur Darstellung der übrigen Methansulfonate.

Nach AAV 2 wurden 248 mg (0.84 mmol) des Alkohols **21a** mit 0.15 ml (1.7 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. In einer Ausbeute von 288 mg (92 %) wird das Rohprodukt in Form eines schwach gelben Feststoffs erhalten, der direkt für die Eliminierungsreaktion eingesetzt werden kann. Bei Bedarf kann das Rohprodukt durch Kristallisation aus Ethylacetat/Cyclohexan = 8:2 gereinigt werden.

DC: $R_f = 0.32$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt ohne Zuordnung zu dem jeweiligen Diastereomer.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.88/8.89 (s, 1 H, CHO), 5.62 (dq, 1 H, ³J = 6.6 Hz, ³J = 3.1 Hz, CH-17 A), 5.26 (dq, 1 H, ³J = 6.7 Hz, ³J = 1.5 Hz, CH-17 B), 4.63 (d, 1 H, ³J = 3.1 Hz, CH-3 A), 4.33 (m, 1 H, CH-3 B), 3.04/2.93 (s, 3 H, CH₃-19), 2.87/2.86 (s, 3 H, NCH₃), 1.76 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-18), 1.57 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-18), 2.21 - 0.90 (m, 18 H, Menthyl CH, CH₂), 1.90 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz)/ 1.00 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz), (CH₃-11 A+B) 0.94 (d, 6 H, ³J = 7.0 Hz)/ 0.81 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz)/ 0.77 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz) (CH₃-13/14 A+B).

**Abb. V-16**

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.5/165.3 (C-2), 161.3/161.0 (C-16), 82.5/82.2 (C-5), 77.9/75.5 (C-17), 61.7/61.6 (C-3), 46.9/46.8 (C-6), 44.7/44.5 (C-10), 39.1/38.4 (C-19), 33.7 (C-8), 28.0/27.8 (C-9), 25.9/25.7 (C-15), 25.4 (C-12), 25.0 (C-13/14) 22.5/22.4 (C-11), 23.4/22.3 (C-7), 18.5/17.9 (C-13/14), 17.0/19.6 (C-18).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980, 2940, 2860, 2850 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formamid), 1340 (ν S=O), 1170 (ν S-O).

MS (70 eV): m/z (%) = 374 (23.3) [M^+], 331 (9.4) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 289 (47.0) [$\text{Menthyl}(\text{NCH}_3)\text{NCH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3^+$], 261 (53.8) [$\text{MenthylNCH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3^+$], 165 (100.0) [Fr1^+], 138 (77.2) [Menthyl^+].

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-3-(1'-methansulfonyl-benzyl)-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (24b)

Gemäß AAV 2 wurden 769 mg (2.15 mmol) des Alkohols **21b** mit 0.25 ml (2.8 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. In einer Ausbeute von 913 mg (98 %) wird das Rohprodukt in Form eines Öls erhalten, das direkt für die Eliminierungsreaktion eingesetzt werden kann.

DC: $R_f = 0.34$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod

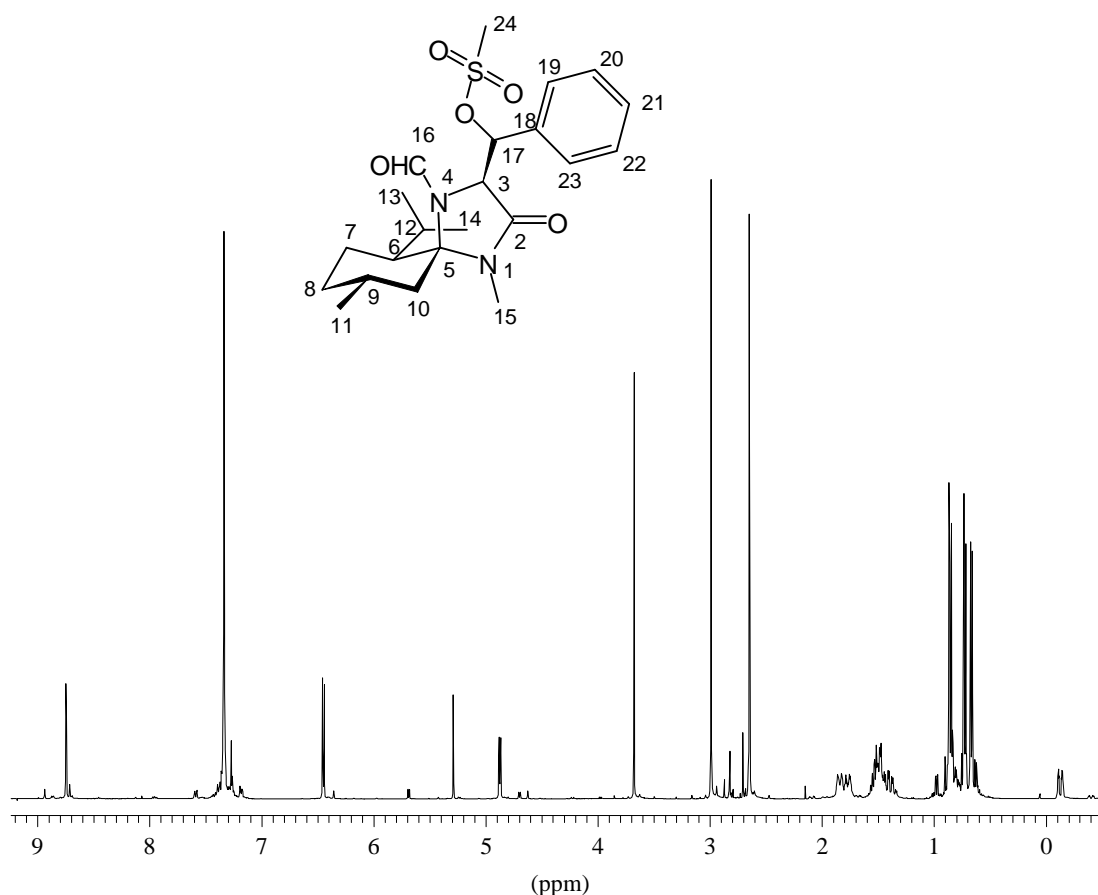


Abb. V-17

Die Auswertung erfolgt für das Hauptdiastereomer der Addition mit LDA (*R*-Isomer):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.74 (s, 1 H, CHO), 7.33 (m, 5 H, CH-19,20,21,22,23), 6.45 (d, 1 H, ³J = 5.0 Hz, CH-17), 4.87 (d, 1 H, ³J = 5.0 Hz, CH-3),

2.99 (s, 3 H, CH₃-24), 2.64 (s, 3 H, NCH₃), 1.83 (dm, 1 H, ²J = 13.3 Hz, ³J = 2.1 Hz, CH₂-8_{eq}), 1.77 (m, 1 H, CH₂-7_{eq}), 1.55 - 1.36 (m, 4 H, CH-12, CH-6, CH-9, CH₂-7_{ax}), 0.90 - 0.78 (m, 2 H, CH₂-8_{ax}, CH₂-10_{ax}), 0.86 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11), 0.72 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.67 (d, 3 H, ³J = 6.2 Hz, CH₃-13/14), -0.13 (ddd 1 H, ²J = 13.8 Hz, ³J = 3.2 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, CH₂-10_{eq}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.9 (C-2), 160.7 (C-16), 134.4 (C-18), 129.7 (C-21), 128.5, 128.1 (C-20,22,19,23), 81.8 (C-5), 76.8 (C-17), 61.3 (C-3), 46.4 (C-6), 43.4 (C-10), 38.9 (C-24), 33.2 (C-8), 27.3 (C-9), 25.1 (C-15), 22.8 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.2 (C-7), 22.0 (C-11), 17.8 (C-13/14).

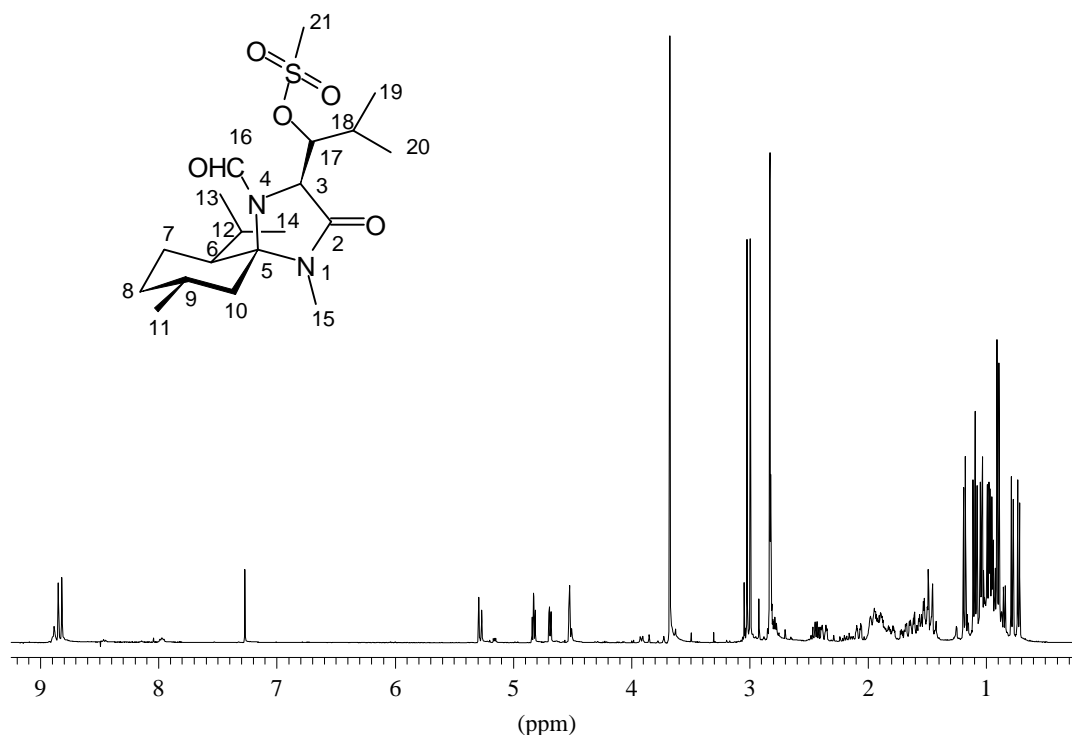
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3020, 3060 (ν CH arom.), 2940, 2920 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1660 (ν C=O, Formamid), 1360 (ν S=O), 1170 (ν S-O), 700 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1450, 1410.

MS (70 eV): m/z (%) = 436 (21.1) [M⁺], 340 (49.1) [M⁺-MsOH], 312 (29.9) [M⁺-MsOH-CO], 251 (76.4) [Fm⁺-H], 227 (74.0), 55 (100.0) [CNCHO⁺].

(1'RS,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-6-isopropyl-3-(1'-methansulfonyl-2'-methylpropyl)-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (24c)

Nach AAV 2 wurden 200 mg (0.62 mmol) des Alkohols **21c** mit 0.07 ml (0.82 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. Es werden 236 mg (95 %) des Rohprodukts in Form eines schwach gelben Öls erhalten, das direkt für die Eliminierungsreaktion eingesetzt werden kann.

DC: R_f = 0.41 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

**Abb. V-18**

Die Angaben gelten für beide Diastereomere ohne jeweilige Zuordnung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.85/8.82 (s, 1 H, CHO), 5.27 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 1.7$ Hz, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, CH-17 A), 4.83 (ψ t, 1 H, $^3\text{J} = 5.6$ Hz, CH-17 B), 4.69 (d, 1 H, $^3\text{J} = 5.6$ Hz, CH-3 B), 4.53 (s br, 1 H, CH-3 A), 3.02/3.00 (s, 3 H, CH_3 -21), 2.85 (s, 6 H, NCH_3), 2.50 - 0.90 (m, 18 H, Menthyl CH, CH_2 , H-18), 1.18 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz), 1.10 und 1.08 überlagert (d, 6 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, $^3\text{J} = 6.1$ Hz), 1.04 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz) (CH_3 -11 A+B, CH_3 -19,20 B), 0.98 (d, 3 H, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, CH_3 -19/20), 0.94 (d, 3 H, $^3\text{J} = 9.7$ Hz, CH_3 -19/20), 0.90 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.78 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.73 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.9/165.5 (C-2), 161.4/161.2 (C-16), 85.8/84.0 (C-17), 82.6/82.0 (C-5), 59.5/58.5 (C-3), 47.3/46.7 (C-6), 44.5/43.7 (C-10), 38.8/38.7 (C-21), 33.6/33.5 (C-8), 30.1/39.4 (C-18), 28.0/27.6 (C-9), 25.1/24.7 (C-15), 23.7/23.6 (C-12), 23.5/22.2 (C-7), 24.5, 23.7, 23.3, 22.4, 20.2, 20.1, 19.7, 18.4, 17.5, 17.2 (C-11,13,14,19,20).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2920, 2880 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1660 (ν C=O, Formamid), 1370 (ν S=O), 1170 (ν S-O).

MS (70 eV): m/z (%) = 402 (2.2) [M^+], 317 (2.8) [$M^+ - \text{CO} - \text{CH}_3 - \text{C}_3\text{H}_7$], 252 (11.1) [Fm^+], 167 (4.7) [$\text{Fr}1^+$], 79 (100.0) [SO_2CH_3^+], 64 (78.2), 48 (97.5).

(1'S,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-6-isopropyl-3-(1'-methansulfonyl-2',2'-dimethyl-propyl)-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (24d)

Nach AAV 2 wurden 100 mg (0.30 mmol) des Alkohols **21d** mit 0.04 ml (0.45 mmol) Methansulfonsäurechlorid umgesetzt. In einer Ausbeute von 101 mg (81 %) wird das Rohprodukt in Form eines farblosen Öls erhalten, das direkt für die Eliminierungsreaktion eingesetzt werden kann.

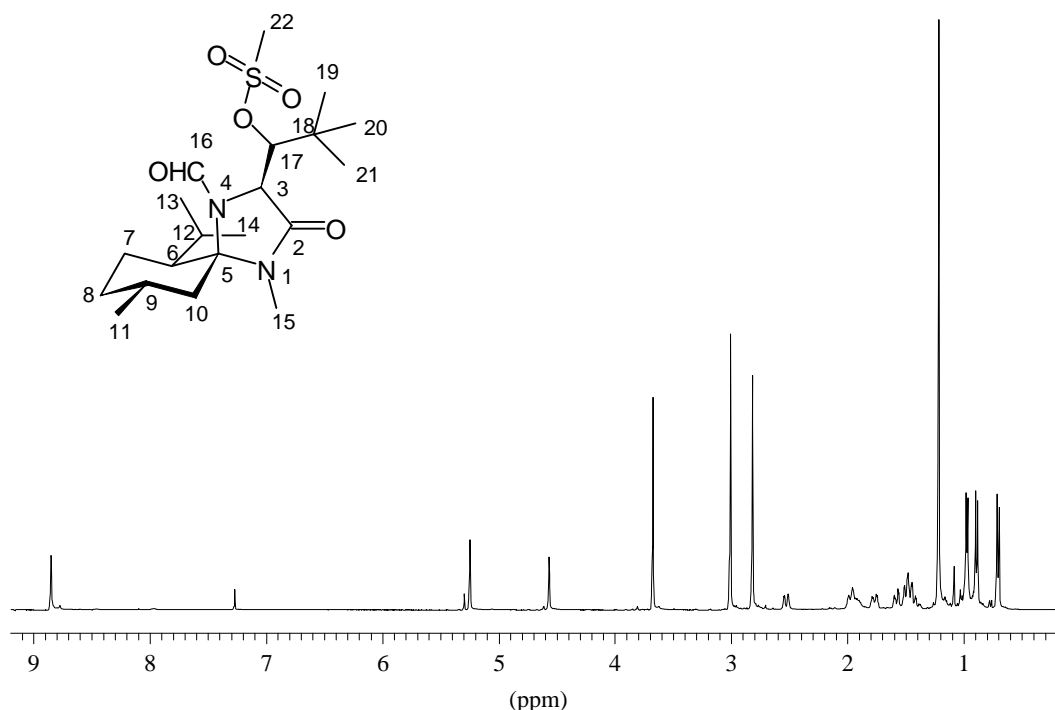


Abb. V-19

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.85 (s, 1 H, CHO), 5.25 (s, 1 H, CH-17), 4.57 (s,

1 H, CH-3), 3.01 (s, 3 H, CH₃-22), 2.82 (s, 3 H, NCH₃), 2.53 (ddd, 1 H, ²J = 14.2 Hz, ³J = 3.6 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, CH₂-10_{eq}), 1.99 - 1.85 (m, 2 H, CH₂-7_{eq}, CH-9), 1.75 (ddd, 1 H, ^{2,3}J = 14.2 Hz, ³J = 3.1 Hz, CH₂-8_{eq}), 1.58 (dm, 1 H, ³J = 13.2 Hz, ³J = 3.8 Hz, CH-6), 1.52 - 1.36 (m, 3 H, CH-12, CH₂-7_{ax}, CH₂-10_{ax}), 1.21 (s, 9 H, CH₃-19,20,21), 1.01 - 0.90 (m, 1 H, CH₂-8_{ax}), 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.0 Hz, CH₃-11), 0.89 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.70 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.2 (C-2), 160.8 (C-16), 87.3 (C-17), 81.6 (C-5), 60.2 (C-3), 47.8 (C-6), 43.1 (C-10), 38.8 (C-22), 36.2 (C-18), 33.7 (C-8), 28.6 (C-9), 27.5 (C-19,20,21), 25.7 (C-15), 24.0 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.8 (C-11), 21.4 (C-7), 17.2 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2820, 2840, (ν CH aliph.), 1690 (ν C=O, Lactam), 1650 (ν C=O, Formamid), 1350 (ν S=O), 1160 (ν S-O), weitere intensive Banden 1440, 1400.

MS (70 eV): m/z (%) = 416 (5.0) [M⁺], 338 (13.0) [M⁺-MsOH], 323 (6.7) [M⁺-MsOH-CH₃], 281 (7.9) [M⁺-MsOH-C₄H₉], 253 (61.5) [Fm+H⁺], 167 (28.8) [Fr1⁺], 79 (100.0) [SO₂CH₃⁺], 57 (33.1) [C₄H₉⁺].

4.3. Dehydroaminosäureverbindungen

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Ethyliden-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (6a)

Nach AAV 3 wurden 300 mg (0.75 mmol) des Methansulfonats **24a** mit 0.15 ml (0.90 mmol) DBU in THF am Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man in einer Ausbeute von 192 mg (92 %) das Rohprodukt in Form eines farblosen Öls. Dessen Reinigung kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 erfolgen. Dabei tritt nur unzureichende Trennung der E/Z-Isomeren ein. Eine selektive Darstellung des Z-Isomeren erfolgt sinnvollerweise durch Einsatz des diastereomeren-angereicherten

Alkohols, der durch Umkristallisation erhältlich ist.

Z-6a

DC: $R_f = 0.13$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +26.0$ ($c = 1$ in CHCl_3)

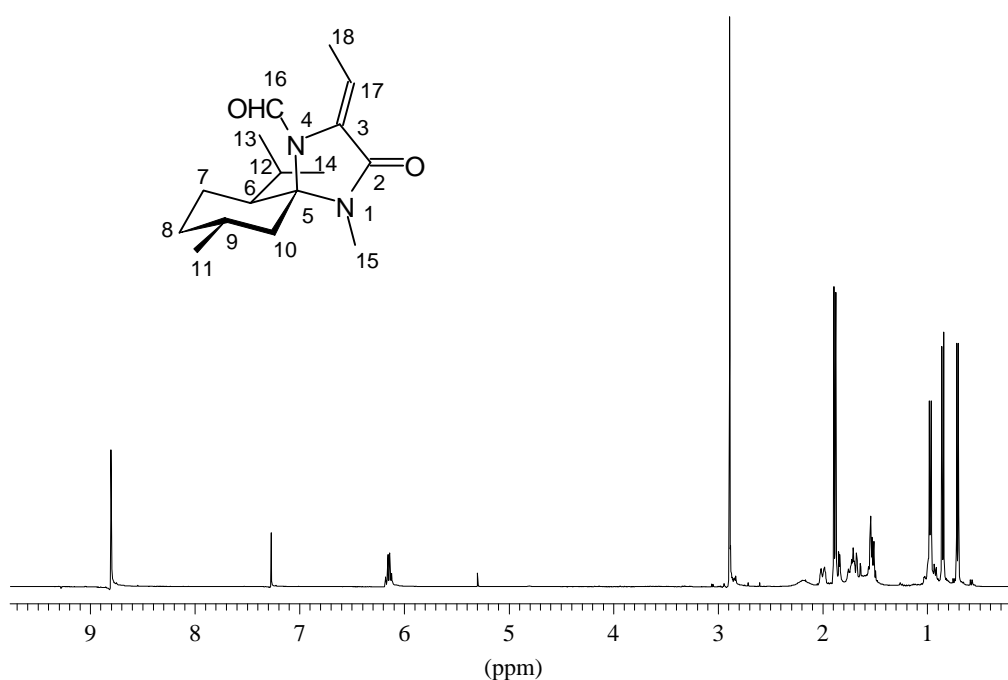


Abb. V-20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.80 (s, 1 H, CHO), 6.15 (q, 1 H, $^3J = 7.5$ Hz, CH-17), 2.89 (s, 3 H, NCH_3), 2.25 - 1.49, 0.98 - 0.91 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.88 (d, 3 H, $^3J = 7.5$ Hz, CH_3 -18), 0.97 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz, CH_3 -11), 0.85 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.71 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14).

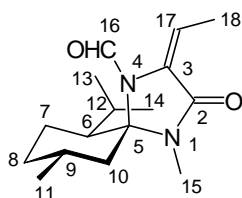
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.6 (C-2), 158.9 (C-16), 129 (C-3), 115 (C-17), 82 (C-5), 47.7 (C-6), 43.3 (C-10), 34.2 (C-8), 25.7 (C-9), 24.4 (C-15), 23.4 (C-12,13/14), 22.9 (C-11), 21.6 (C-7), 17.7 (C-13/14), 15.2 (C-18).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940, 2920, 2860 (v CH aliph.), 1700 (v C=O, Lactam), 1670 (v C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1405, 1360, 1280.

MS (70 eV): m/z (%) = 278 (38.1) [M^+], 263 (8.1) [M^+-CH_3], 249 (13.9) [M^+-CHO], 235 (9.3) [$M^+-CH_3-CO/M^+-C_3H_7$], 193 (100.0) [$M^+-CO-CONCH_3$], 165 (41.2) [$Fr_2+C_2H_4^+$], 138 (75.8) [$Fr_3+C_2H_5^+$].

E-6a

DC: $R_f = 0.31$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod



Auswertung für das E-Isomer aus Gemisch beider Isomeren.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.03 (s, 1 H, CHO), 7.29 (s br, 1 H, CH-17), 2.87 (s, 3 H, NCH_3), 2.25 - 1.49, 0.98 - 0.91 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 2.24 (d, 3 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH_3 -18), 0.97 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz, CH_3 -11), 0.85 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.71 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 163.3 (C-2), 159.9 (C-16), 120.6 (C-3), 115 (C-17), 81 (C-5), 46.8 (C-6), 44.1 (C-10), 34.8 (C-8), 25.7 (C-9), 24.4 (C-15), 23.4 (C-12,13/14), 22.7 (C-11), 21.6 (C-7), 17.9 (C-13/14), 11.7 (C-18).

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

930 mg (2.13 mmol) des Methansulfonats **24b** werden nach AAV 3 mit 1.0 ml (6 mmol) DBU in THF zum Sieden erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man in einer Ausbeute von

434 mg (60 %) ein E/Z-Gemisch in Form eines farblosen Feststoffs. Eine Reinigung und Trennung der Isomeren kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 erfolgen.

E-6b

DC: $R_f = 0.54$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV

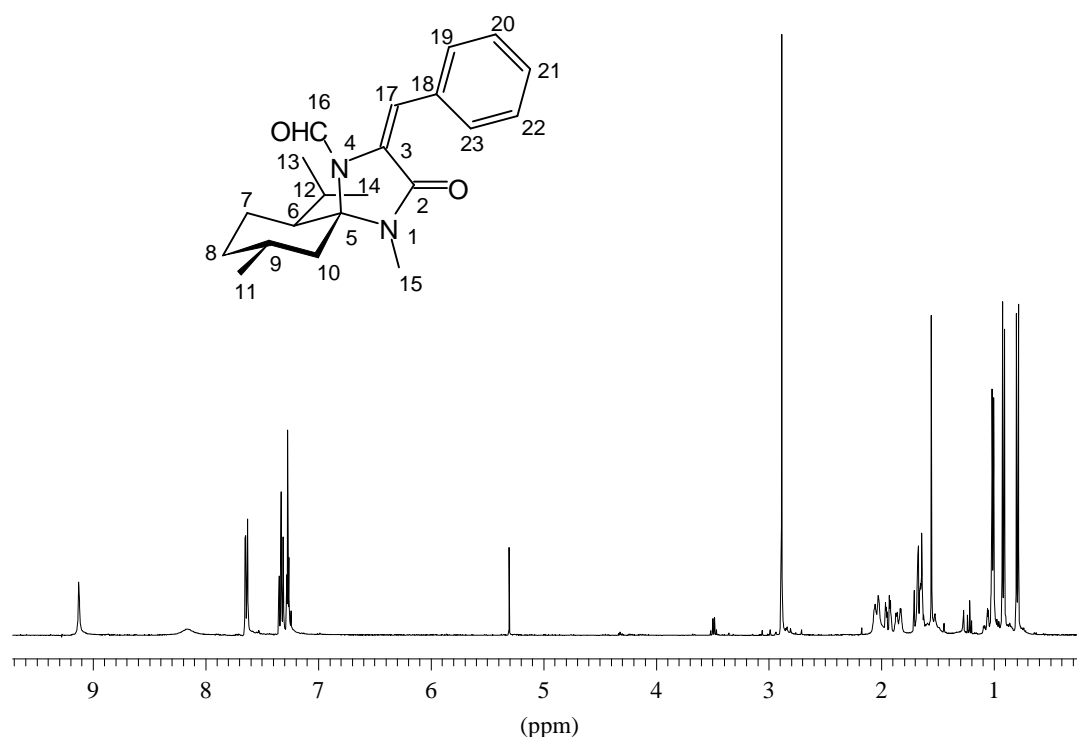


Abb. V-21

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.13 (s, 1 H, CHO), 8.18 (s br, 1 H, CH-17), 7.67, 7.35 - 7.24 (m, 5 H, CH arom.), 2.89 (s, 3 H, NCH₃), 2.06 - 1.52, 1.06 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.01 (d, 3 H, $^3J = 5.9$ Hz, CH₃-11), 0.92 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃-13/14), 0.79 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH₃-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.5 (C-2), 159.6 (C-16), 133.7 (C-18), 129.4 (C-21), 128.3, 127.6 (C-19,20,22,23), 127 (C-3), 114 (C-17), 83.9 (C-5), 46.9 (C-6), 43.9 (C-10), 33.6 (C-8), 26.9 (C-9), 24.9 (C-15), 24.4 (C-12), 23.5 (C-13/14), 22.8 (C-11), 21.4

(C-7), 17.7 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3050, 3020 (ν CH aromat.), 2950, 2920, 2870 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1650 (ν C=O, Formamid), 770, 695 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1445, 1400, 1360.

MS (70 eV): m/z (%) = 340 (11.5) [M^+], 327 (9.1) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 313 (8.1) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 297 (3.2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$], 270 (4.6) [$\text{M}^+ - 2\text{CO} - \text{CH}_3$], 255 (7.0) [$\text{M}^+ - \text{CONCH}_3 - \text{CO}$], 227 (7.2) [$\text{Fr}_2 + \text{C}_7\text{H}_6^+$], 200 (7.1) [$\text{Fr}_3 + \text{C}_7\text{H}_6^+$].

Z-6b

DC: $R_f = 0.38$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +71.6$ ($c = 1$ in CHCl_3)

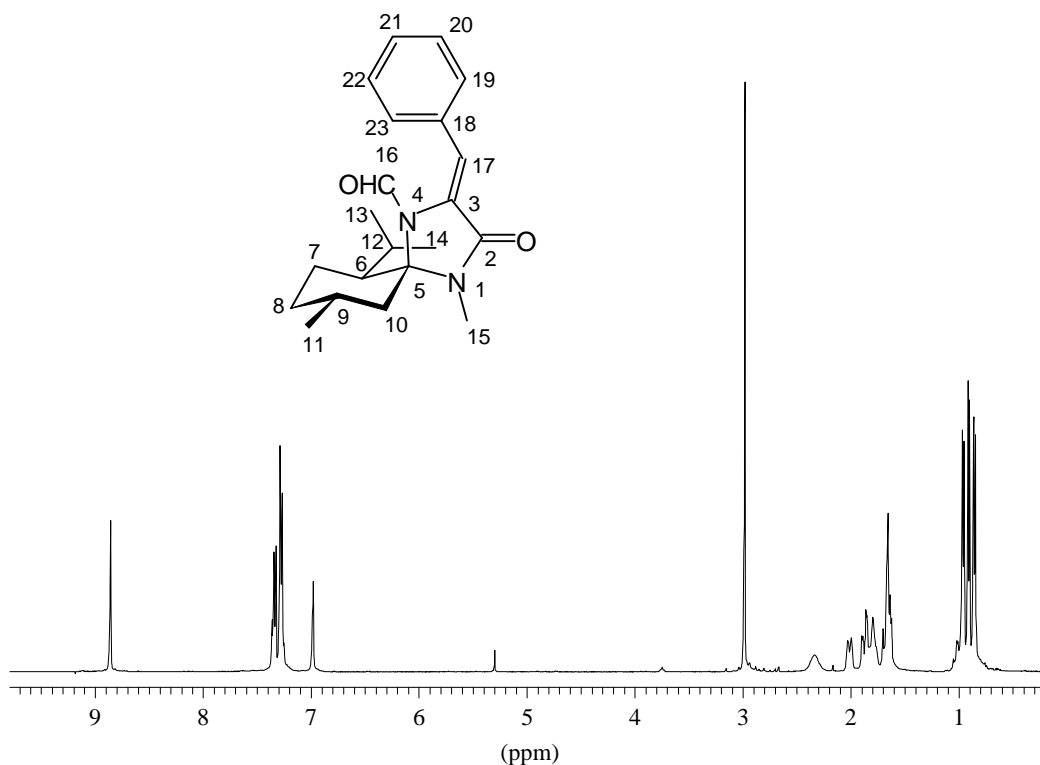


Abb. V-22

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.86 (s, 1 H, CHO), 7.35 - 7.24 (m, 5 H, CH

aromat.), 6.98 (s, 1 H, CH-17), 2.98 (s, 3 H, NCH₃), 2.40, 2.06 - 1.62, 1.05 - 1.00 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.4 Hz, CH₃-11), 0.90 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.85 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.5 (C-2), 159.0 (C-16), 134.3 (C-18), 129.5 (C-21), 128.3, 128.0 (C-19,20,22,23), 127 (C-3), 114 (C-17), 83.9 (C-5), 47.9 (C-6), 43.9 (C-10), 34.2 (C-8), 26.9 (C-9), 24.9 (C-15), 24.4 (C-12), 23.5 (C-13/14), 22.8 (C-11), 22.3 (C-7), 18.6 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3050, 3020 (ν CH aromat.), 2950, 2920, 2870 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1650 (ν C=O, Formamid), 770, 695 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1445, 1400, 1360.

MS (70 eV): m/z (%) = 340 (96.3) [M⁺], 325 (5.9) [M⁺-CH₃], 312 (10.9) [M⁺-CO], 297 (15.3) [M⁺-CH₃-CO], 269 (9.0) [M⁺-2CO-CH₃], 255 (100.0) [M⁺-CONCH₃-CO], 227 (66.7) [Fr2+C₇H₆⁺], 200 (59.0) [Fr3+C₇H₆⁺].

EA: C₂₁H₂₈N₂O₂ (340.5)

berechnet: C 74.12, H 8.24, N 8.23

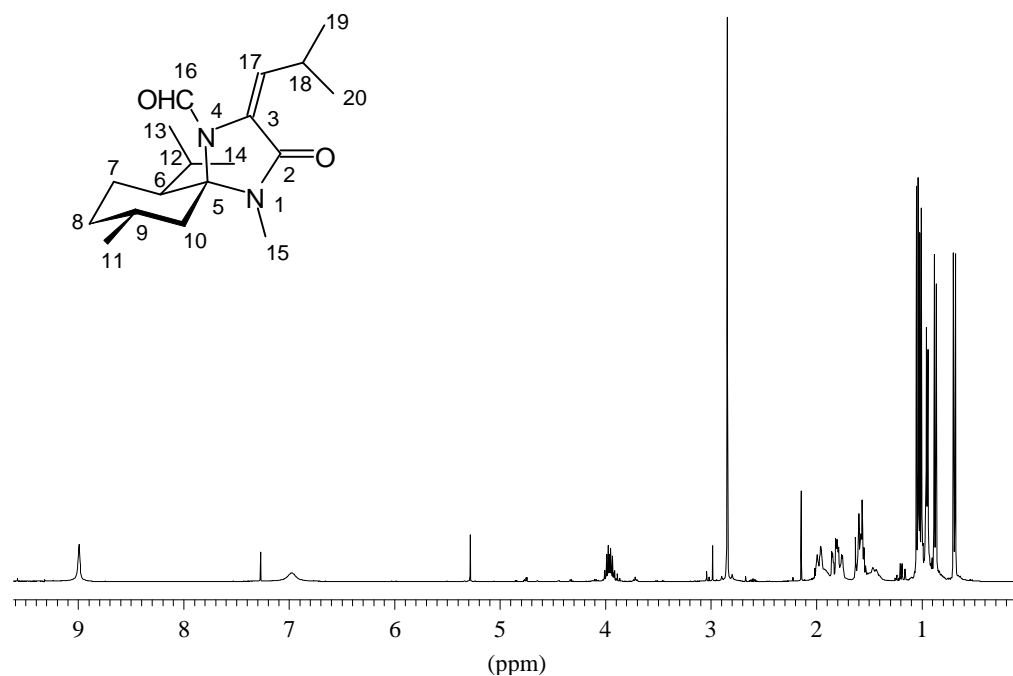
gefunden: C 74.18, H 8.35, N 8.10

(5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-isobutyliden-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (6c)

Nach AAV 3 wurden 247 mg (0.64 mmol) des Methansulfonats **24c** mit 0.15 ml (0.90 mmol) DBU in THF am Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man in einer Ausbeute von 188 mg (96 %) das Rohprodukt als Diastereomengemisch in Form eines gelben Öls. Dessen Reinigung kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 erfolgen. Dabei wird auch eine Trennung der Diastereomeren erreicht.

E-6c

DC: $R_f = 0.45$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod

**Abb. V-23**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.99 (s, 1 H, CHO), 6.95 (s br, 1 H, CH-17), 3.96 (m, 1 H, CH-18), 2.85 (s, 3 H, NCH_3), 1.99 - 1.55, 1.05 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.04 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -19/20), 1.01 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -19/20), 0.95 (d, 3 H, $^3J = 6.0$ Hz, CH_3 -11), 0.87 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.69 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.8 (C-2), 159.3 (C-16), 133.0 (C-17), 125.8 (C-3), 80.6 (C-5), 47.2 (C-6), 43.8 (C-10), 33.7 (C-8), 28.8 (C-18), 24.9 (C-9), 24.6 (C-15), 24.4, 23.4, 23.3 (C-12,19,20,13/14), 22.8 (C-11), 21.3 (C-7), 17.6 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2980, 2930, 2870, (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1460, 1425, 1390.

MS (70 eV): m/z (%) = 306 (47.6) [M^+], 291 (11.6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 277 (21.8) [$\text{M}^+ - \text{CHO}$], 263

(12.7) $[M^+-CH_3-CO/M^+-C_3H_7]$, 251 (22.4) $[Fm-H^+]$, 221 (100.0) $[C_{15}H_{27}N^+]$, 193 (32.1) $[Fr_2+C_4H_8^+]$, 166 (34.5) $[Fr_3+C_4H_9^+]$.

Z-6c

DC: $R_f = 0.34$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod

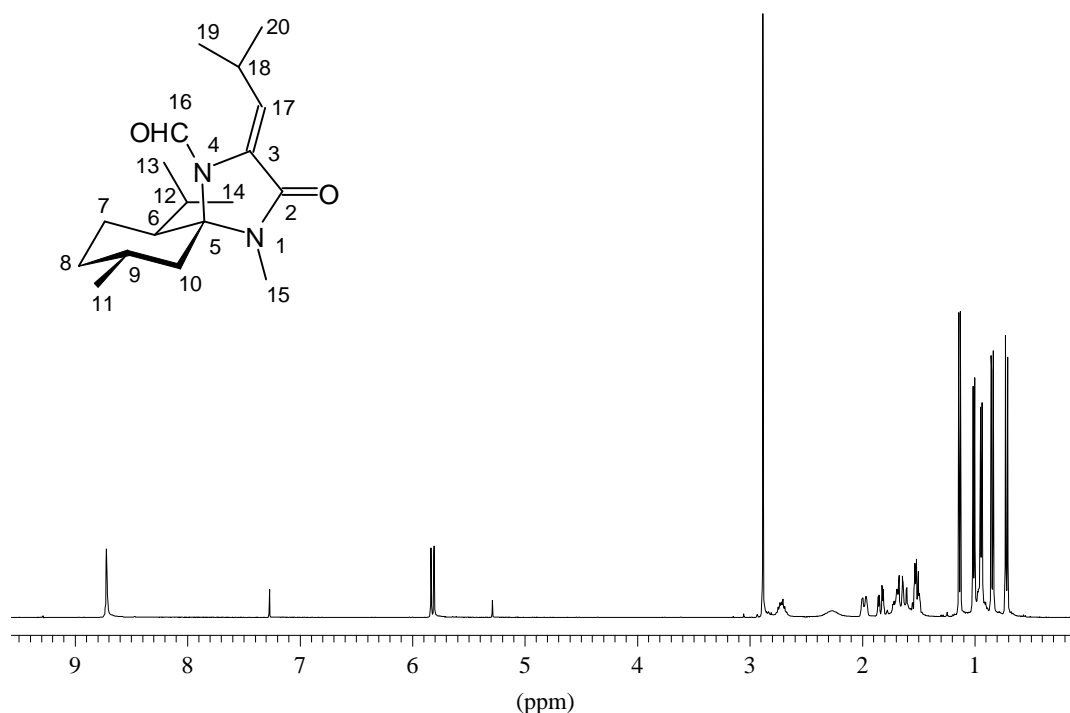


Abb. V-24

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.87 (s, 1 H, CHO), 5.81 (d, 1 H, $^3J = 10.8$ Hz, CH-17), 2.87 (s, 3 H, NCH_3), 2.80 - 2.68 (m, 1 H, CH-18), 2.40 - 1.43, 1.13 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.12 (d, 3 H, $^3J = 6.5$ Hz, CH_3 -19/20), 1.00 (d, 3 H, $^3J = 6.5$ Hz, CH_3 -19/20), 0.93 (d, 3 H, $^3J = 6.3$ Hz, CH_3 -11), 0.84 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.71 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 163.7 (C-2), 159.3 (C-16), 125 (C-3,17), 82.8 (C-5), 47.6 (C-6), 43.3 (C-10), 34.1 (C-8), 29.5 (C-18), 28.5 (C-9), 25.8 (C-15), 24.2, 23.9, 22.9 (C-12,19,20,11,13/14), 21.5 (C-7), 17.6 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950, 2910, 2860, (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1660 (ν C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1450, 1410, 1380.

MS (70 eV): m/z (%) = 306 (64.5) [M^+], 292 (9.2) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 277 (19.7) [$\text{M}^+ - \text{CHO}$], 263 (15.4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO} / \text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 252 (23.3) [Fm^+], 221 (100.0) [$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}^+$], 193 (41.6) [$\text{Fr}_2 + \text{C}_4\text{H}_8^+$], 166 (39.1) [$\text{Fr}_3 + \text{C}_4\text{H}_9^+$].

(*E,5R,6S,9R*)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-(2,2-dimethylpropyliden)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (6d)

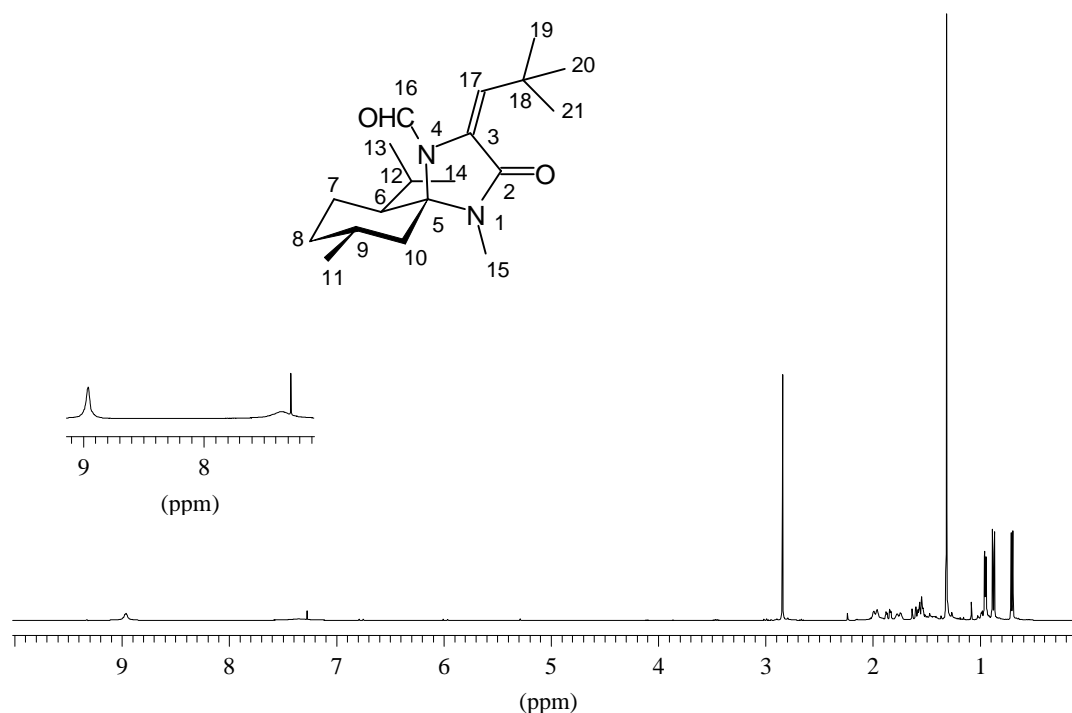
Nach AAV 3 wurden 100 mg (0.27 mmol) des Methansulfonats **24d** mit 0.10 ml (0.60 mmol) DBU in THF am Rückfluß erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhält man in einer Ausbeute von 68 mg (78 %) das Rohprodukt in Form eines farblosen Öls. Dessen Reinigung kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 95:5 erfolgen.

Ausgehend von dem Gemisch aus **21d** und **22** ist die Darstellung ohne Aufreinigung der Zwischenprodukte im 1 g Maßstab problemlos möglich, da eine Trennung auch auf der Stufe der Dehydroverbindung keine Probleme bereitet. Die Ausbeute an analysenreinem Produkt ausgehend vom Formyl-MMI **2** über alle Stufen beträgt dann 22%.

DC: R_f = 0.55 (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +11.1$ ($c = 1$ in CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.93 (s, 1 H, CHO), 7.31 (s br, 1 H, CH-17), 2.85 (s, 3 H, NCH_3), 2.02 - 1.93 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-}8_{\text{eq}}$, CH-9), 1.89 - 1.82 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-}10_{\text{eq}}$), 1.77 - 1.72 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-}7_{\text{eq}}$), 1.65 - 1.50 (m, 4 H, CH-6, $\text{CH}_2\text{-}7_{\text{ax}}$, CH-12, $\text{CH}_2\text{-}10_{\text{ax}}$), 1.32 (s, 9 H, $\text{CH}_3\text{-}19,20,21$), 0.97 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-}8_{\text{ax}}$), 0.96 (d, 3 H, $^3J = 5.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}11$), 0.89 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}13/14$), 0.71 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-}13/14$).

**Abb. V-25**

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.8 (C-2), 159.5 (C-16), 136 (C-17), 128.1 (C-3), 81.1 (C-5), 47.0 (C-6), 43.8 (C-10), 33.8 (C-8), 32.2 (C-18), 30.7 (C-19,20,21), 29.1 (C-9), 25.2 (C-15), 24.4 (C-12), 23.3 (C-13/14), 22.9 (C-11), 21.4 (C-7), 17.7 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940, 2920, 2860 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1660 (ν C=O, Formamid), 1620 (ν C=C), weitere intensive Banden 1450, 1420, 1400, 1335.

MS (70 eV): m/z (%) = 320 (65.6) [M^+], 305 (18.5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 292 (24.8) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 277 (45.8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$], 263 (66.1) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 235 (100.0) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CO}$], 207 (54.5) [$\text{Fr}_2 + \text{C}_5\text{H}_9^+$], 180 (33.2) [$\text{Fr}_3 + \text{C}_4\text{H}_9^+$], 165 (29.6).

EA: $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (320.5)

berechnet: C 71.25, H 10.00, N 8.75

gefunden: C 71.54, H 9.96, N 8.53

4.4. Vinylaminosäurederivate

Die Darstellung von *Burgess Reagenz* erfolgte gemäß der Vorschrift in der Originalliteratur.^[86]

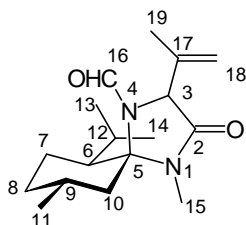
(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1-methyl-vinyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (25a)

Gemäß AAV 4 werden 200 mg (0.64 mmol) des Alkohols **21g** mit 214 mg (0.90 mmol) Burgess Reagenz zur Reaktion gebracht. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 werden 120 mg (70 %) eines schwach gelben Feststoffs erhalten.

Alternative Darstellungsmethode:

380 mg (1.3 mmol) des Alkohols **21g** werden in 5 ml DMSO gelöst und über Nacht auf 160 °C erhitzt. Anschließend wird das DMSO im Vakuum abdestilliert. Man erhält ein braunes Öl, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden kann (siehe oben).

DC: $R_f = 0.42$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.87 (d, 1 H, CHO), 5.09 (s, 1 H, CH₂-18_A), 5.06 (s, 1 H, CH₂-18_B), 4.66 (s, 1 H, CH-3), 2.83 (s, 3 H, NCH₃), 2.02 - 1.35, 1.07 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.78 (s, 3 H, CH₃-19), 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.0 Hz, CH₃-11), 0.92 (d, 3 H,

$^3\text{J} = 7.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-13/14}$), 0.76 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-13/14}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.7 (C-2), 159.7 (C-16), 138.9 (C-17), 114.6 (C-18), 81.6 (C-5), 64.6 (C-3), 46.9 (C-6), 45.0 (C-10), 33.6 (C-8), 28.2 (C-9), 25.7 (C-15), 24.7 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.6 (C-11), 21.7 (C-7), 19.0 (C-19), 17.6 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3080 (v CH olef.), 2950, 2920, 2880, 2860 (v CH aliph.), 1690, 1670 (v C=O, Lactam), 1650 (v C=O, Formamid), 1600 (v C=C), weitere intensive Banden 1440, 1410, 1360, 1330, 1250, 1100, 890, 800.

MS (70 eV): m/z (%) = 292 (42.5) [M^+], 280 (25.0) [$\text{M}^+\text{-C}$], 265 (100.0) [$\text{M}^+\text{-C-CH}_3$], 249 (73.7) [$\text{M}^+\text{-C}_3\text{H}_7$], 207 (82.6) [$\text{M}^+\text{-C}_6\text{H}_{13}$], 179 (51.1) [$\text{Fr}_2+\text{C}_3\text{H}_5^+$], 152 (98.7) [$\text{Fr}_3+\text{C}_3\text{H}_5^+$].

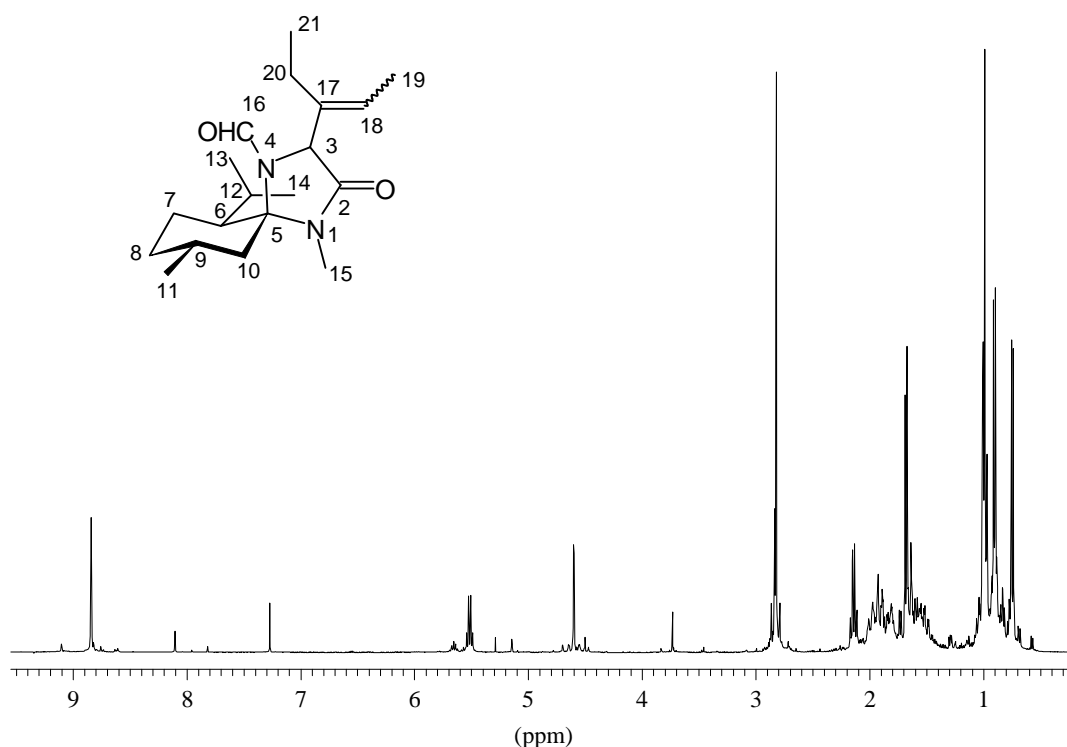
(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(1-Ethyl-1-*trans*-propenyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (25b)

Gemäß AAV 4 werden 200 mg (0.59 mmol) des Alkohols **21b** mit 200 mg (0.84 mmol) Burgess Reagenz zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung liefert ein braunes Öl. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 wird mit 80 mg (42 %) Ausbeute ein farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

Auswertung für Hauptisomer aus Gemisch 5:1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.82 (d, 1 H, CHO), 5.49 (q, 1 H, $^3\text{J} = 6.8 \text{ Hz}$, CH-18), 4.58 (s, 1 H, CH-3), 2.81 (s, 3 H, NCH_3), 2.12 (q, 2 H, $^3\text{J} = 7.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-20}$), 1.66 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-19}$), 2.00 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 0.98 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.3 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-11}$), 0.97 (t, 3 H, $^3\text{J} = 7.7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-21}$), 0.88 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-13/14}$), 0.73 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-13/14}$).

**Abb. V-26**

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.9 (C-2), 159.7 (C-16), 135.8 (C-17), 123.7 (C-18), 81.4 (C-5), 64.8 (C-3), 47.0 (C-6), 45.0 (C-10), 33.6 (C-8), 28.2 (C-9), 25.6 (C-15), 24.6 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.6 (C-11), 21.7 (C-7), 20.9 (C-20), 17.6 (C-13/14), 13.2 (C-19), 12.7 (C-21).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2920, 2900, 2850 (v CH aliph.), 1690 (v C=O, Lactam), 1660 (v C=O, Formamid), 1680 (v C=C), weitere intensive Banden 1445, 1400, 1360, 1330, 1100, 910.

MS (70 eV): m/z (%) = 320 (50.1) [M^+], 305 (11.3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 292 (9.4) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 277 (6.8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{CO}$], 235 (100.0) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9 - \text{CO}$], 211 (26.5), 180 (31.8) [$\text{Fr}_3 + \text{C}_4\text{H}_9^+$], 84 (63.9) [$\text{Fr}_3^+ - \text{CO}$].

4.5. Methylamide

(*S*)-2-Amino-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-*N*-methyl-acetamid-hydrochlorid (28a)

Gemäß AAV 6 werden 150 mg (0.43 mmol) des Cyclohexanonaddukts **21j** hydrolysiert. Mit einer Ausbeute von 71 mg (74 %) erhält man das Hydrochlorid als gelben Feststoff. Eine Reinigung und Freisetzung aus dem Hydrochlorid erfolgte mittels saurem Ionentauscher.

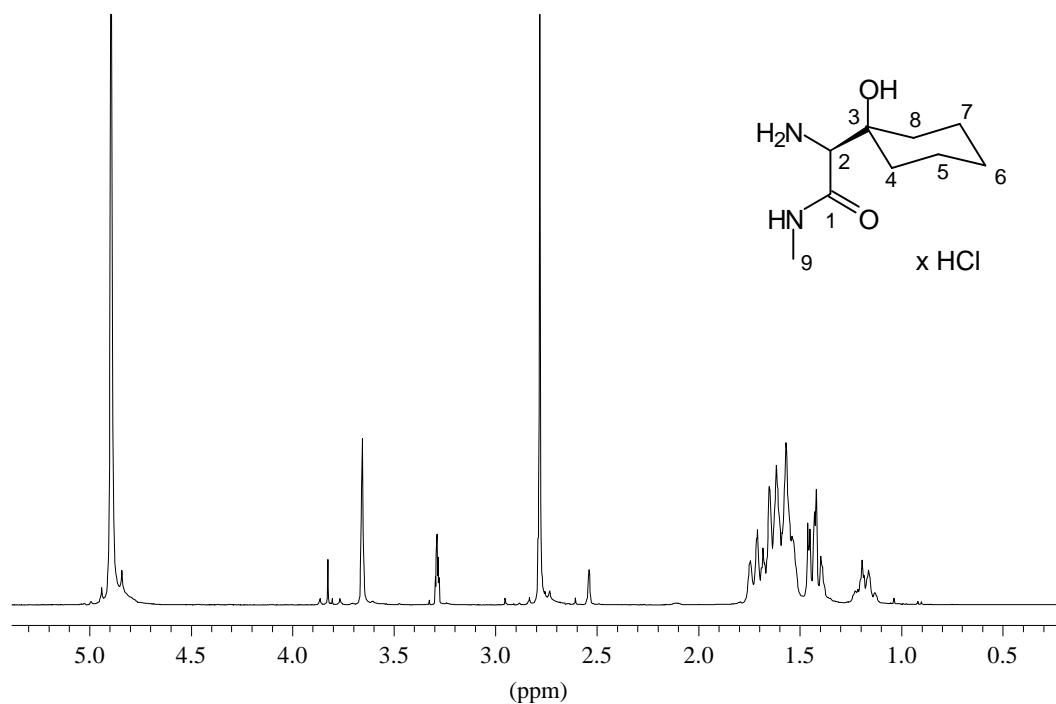


Abb. V-27

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_4 -Methanol): δ [ppm] = 3.66 (s, 1 H, CH-2), 2.78 (s, 3 H, NCH_3), 1.74 - 1.39, 1.19 - 1.16 (m, 10 H, CH_2 -4,5,6,7,8).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_4 -Methanol): δ [ppm] = 168.7 (C-1), 71.7 (C-3), 63.1 (C-2), 35.3 (C-4/8), 33.4 (C-4/8), 26.3 (C-9), 26.3 (C-6), 22.2 (C-5/7), 22.1 (C-5/7).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 (ν OH), 3350, 3080 (ν NH), 2930, 2850 (ν CH aliph.), 1670 (ν C=O, Amid I), 1590, 1560 (δ NH, Amid II), 1040 (ν C-O), weitere intensive Banden 1470, 1300, 980.

MS (70 eV): m/z (%) = 222 (0.0) [M^+], 128 (19.2) [$\text{M}^+ - \text{HNCH}_3\text{CO}$], 88 (100.0) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}^+$], 57 (78.2) [NCH_3CO^+], 36 (41.0) [HCl^+].

(S)-2-Amino-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-acetamid

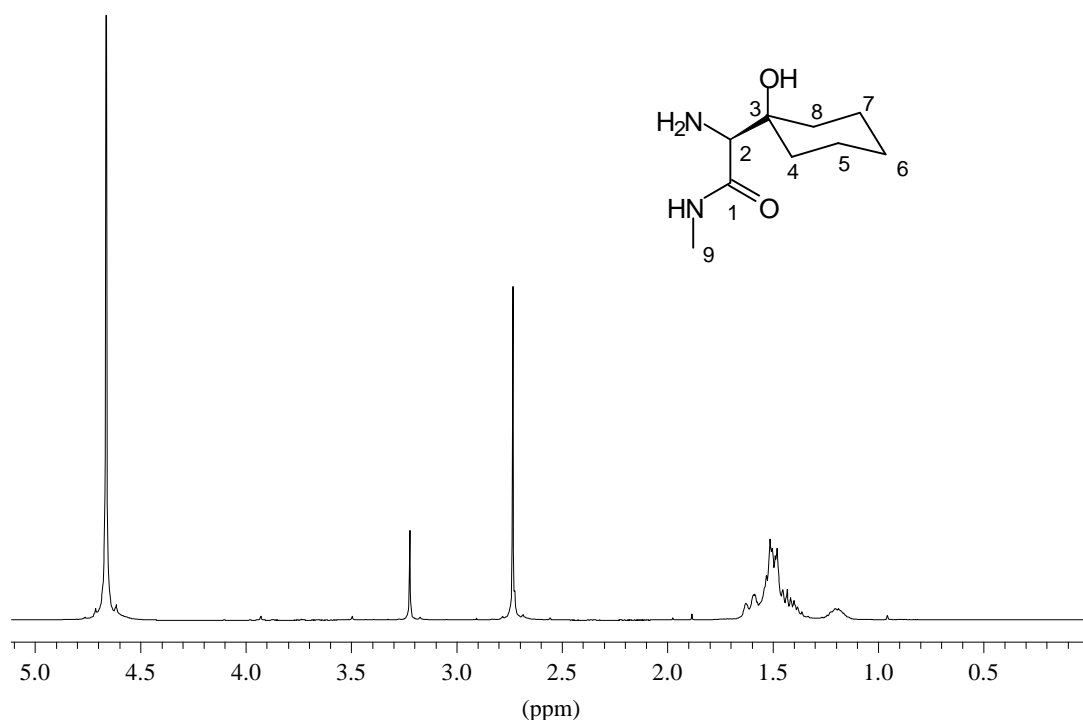


Abb. V-28

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_4 -Methanol): δ [ppm] = 3.22 (s, 1 H, CH-2), 2.73 (s, 3 H, NCH_3), 1.62 - 1.36, 1.22 - 1.17 (m, 10 H, CH_2 -4,5,6,7,8).

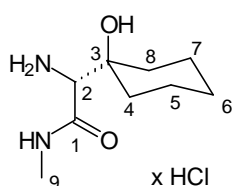
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_4 -Methanol): δ [ppm] = 177.3 (C-1), 75.2 (C-3), 64.9 (C-2), 35.5 (C-4/8), 35.1 (C-4/8), 27.9 (C-9), 27.2 (C-6), 23.5 (C-5/7), 23.4 (C-5/7).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 br (v OH, NH), 2920, 2840 (v CH aliph.), 1640 (v C=O, Amid I), 1550 (δ NH, Amid II), 1150 (v C-O), weitere intensive Banden 1440, 1400.

MS (70 eV): m/z (%) = 186 (2.7) [M^+], 128 (19.2) [$\text{M}^+ - \text{HNCH}_3\text{CO}$], 110 (15.6) [$\text{M}^+ - \text{HNCH}_3\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$], 88 (100.0) [$\text{C}_3\text{H}_8\text{N}_2\text{O}^+$], 57 (91.9) [NCH_3CO^+].

(R)-2-Amino-2-(1-hydroxy-cyclohexyl)-N-methyl-acetamid-hydrochlorid
(ent-28a)

Die Darstellung erfolgt analog des anderen Enantiomeren ausgehend von (+)-Menthon.
Spektroskopische Daten siehe **28a**.



Bestimmung der Enantiomerenreinheit:

Nach dem vorne beschriebenen Verfahren über diastereomere Thioharnstoffderivate (BGIT) wird die Bestimmung der Enantiomerenreinheit mittels HPLC durchgeführt.

Bedingungen: RP-18, Acetonitril/ 0.1%ige TFA 60:40, 0.8 ml/min, RT

Reinheit: >95 % e.e.

**(S)-2-Amino-3-hydroxy-3-methyl-buttersäure-methylamid-hydrochlorid
(28b)**

(S)-3-Hydroxyvalin-methylamid-hydrochlorid

Nach AAV 6 werden 500 mg (1.6 mmol) des Acetonaddukts **21g** hydrolysiert. Man erhält ein leicht verunreinigtes Hydrochlorid als braunes, sehr zähes Öl.

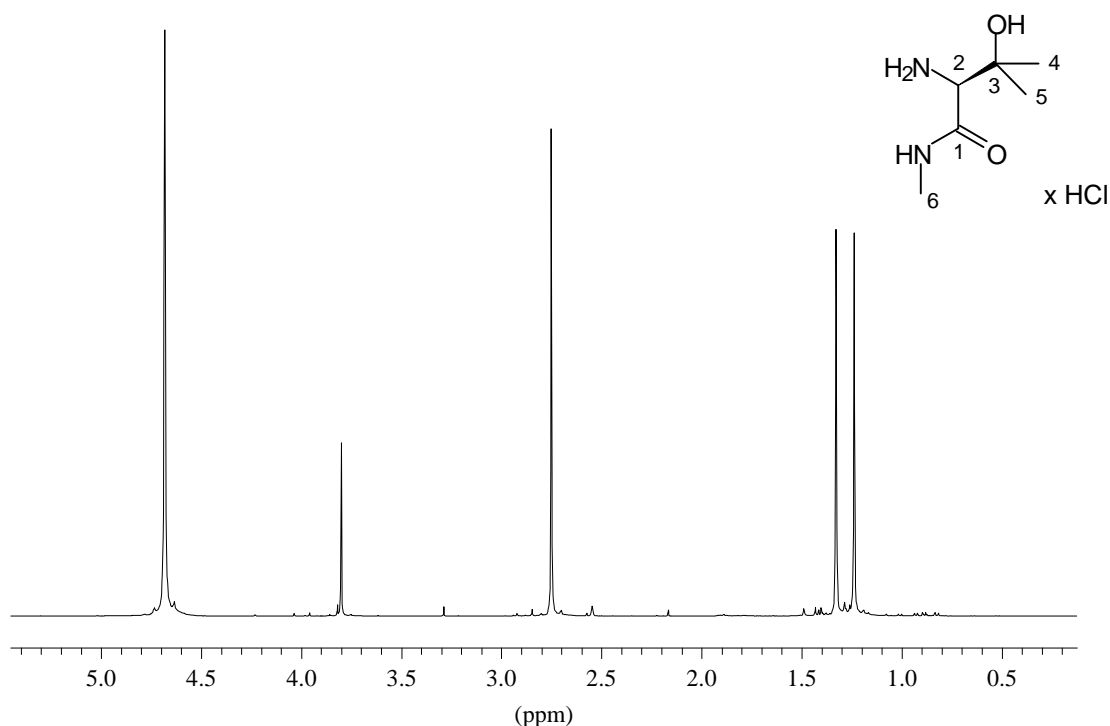


Abb. V-29

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 3.80 (s, 1 H, CH-2), 2.75 (s, 3 H, NCH₃), 1.32 (s, 3 H, CH₃-4/5), 1.24 (s, 3 H, CH₃-4/5).

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O): δ [ppm] = 169.9 (C-1), 72.2 (C-3), 63.6 (C-2), 28.4 (C-4/5), 28.2 (C-6), 26.3 (C-4/5).

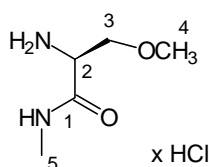
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 (ν OH), 3240, 3080 (ν NH), 2950, 2910 (ν CH aliph.), 1660 (ν C=O, Amid I), 1560 (δ NH, Amid II), 1150 (ν C-O), weitere intensive Banden 1480, 1400.

MS (70 eV): m/z (%) = 146 (0.0) [M^+], 88 (100.0) [$M^+ - \text{HNCH}_3\text{CO}$, $M^+ - \text{COH}(\text{CH}_3)_2$], 70 (38.9) [$M^+ - \text{HNCH}_3\text{CO} - \text{H}_2\text{O}$], 57 (78.2) [NCH_3CO^+], 43 (34.4) [HNCO^+].

(S)-2-Amino-3-methoxy-propionsäure-methylamid-hydrochlorid (28c)

(S)-O-Methylserin-methylamid

100 mg (0.3 mmol) der Verbindung **30** werden innerhalb von zwei Wochen nach AAV 6 hydrolysiert. Nach der Aufarbeitung wird ein noch Verunreinigungen enthaltendes, dunkel gefärbtes Rohprodukt erhalten.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 4.26 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 3.3$ Hz, $^3\text{J} = 4.9$ Hz, CH-2), 3.95 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 4.9$ Hz, $^2\text{J} = 11.2$ Hz, CH_2 -3 A), 3.82 (dd, 1 H, $^3\text{J} = 3.3$ Hz, $^2\text{J} = 11.2$ Hz, CH_2 -3 B), 3.38 (s, 3 H, OCH_3), 2.56 (s, 3 H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 172.3 (C-1), 71.5 (C-3), 61.2 (C-2), 55.3 (C-4), 26.9 (C-5).

(2S,3S)-2-Amino-3-hydroxy-4,4-dimethyl-valeriansäure-methylamid-hydrochlorid (28d)

Nach AAV 6 werden 30 mg diastereomerenreine Verbindung **21d** hydrolysiert. Man erhält einen nahezu farblosen Feststoff, der bereits eine höhere Reinheit aufweist.

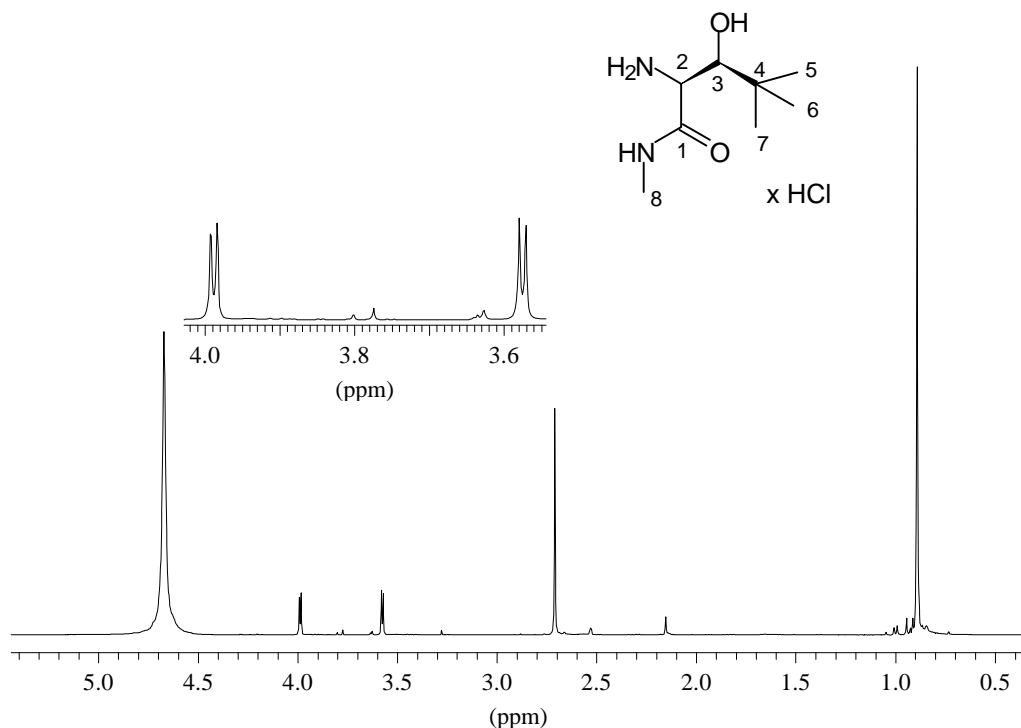


Abb. V-30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 3.99 (d, 1 H, $^3J = 3.4$ Hz, CH-2), 3.57 (d, 1 H, $^3J = 3.4$ Hz, CH-3), 2.71 (s, 3 H, NCH_3), 0.89 (s, 9 H, CH_3 -5,6,7).

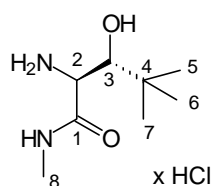
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 170.7 (C-1), 80.3 (C-3), 56.1 (C-2), 36.6 (C-4), 28.2 (C-8), 27.3 (C-5,6,7).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300, 3200, 3100 br (ν OH, NH), 2960, 2920, 2880 (ν CH aliph.), 1670 (ν C=O, Amid I), 1580 (δ NH, Amid II), 1150 (ν C-O), weitere intensive Banden 1505, 1480, 1420.

MS (70 eV): m/z (%) = 143 (2.8) [$\text{M}^+ - \text{CONHCH}_3$], 125 (4.9) [$\text{M}^+ - \text{CONHCH}_3 - \text{H}_2\text{O}$], 116 (24.9) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 88 (100.0) [$\text{M}^+ - \text{HCOC}(\text{CH}_3)_3$], 60 (75.9) [CONHCH_3^+].

(2*S*,3*R*)-2-Amino-3-hydroxy-4,4-dimethyl-valeriansäure-methylamid-hydrochlorid (28e)

Nach AAV 6 werden 30 mg der Verbindung **22** hydrolysiert. Man erhält einen schwach gelben Feststoff, der leichte Verunreinigungen durch das andere Diastereomer und weitere Komponenten aufweist.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ [ppm] = 3.93 (d, 1 H, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, CH-2), 3.66 (d, 1 H, $^3\text{J} = 6.0$ Hz, CH-3), 2.74 (s, 3 H, NCH_3), 0.91 (s, 9 H, CH_3 -5,6,7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, D_2O): δ [ppm] = 171.7 (C-1), 78.8 (C-3), 56.0 (C-2), 36.2 (C-4), 28.4 (C-8), 27.2 (C-5,6,7).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300, 3200, 3100 br (v OH, NH), 2960, 2920, 2880 (v CH aliph.), 1670 (v C=O, Amid I), 1580 (δ NH, Amid II), 1150 (v C-O), weitere intensive Banden 1505, 1480, 1420.

MS (70 eV): m/z (%) = 143 (1.1) [M^+ -CONHCH₃], 125 (1.8) [M^+ -CONHCH₃-H₂O], 116 (48.6) [M^+ -C₄H₉], 88 (90.8) [M^+ -HCOC(CH₃)₃], 60 (88.6) [CONHCH₃⁺].

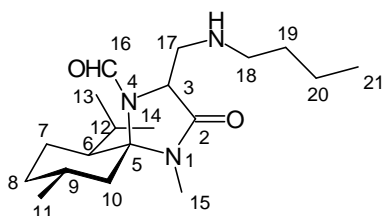
5. Verbindungen aus Teil B

5.1. Michaeladdukte

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(*n*-Butylamino-methyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (8a)

177 mg (0.7 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** werden in 5 ml Methanol gelöst und mit 1.5 ml (15 mmol) *n*-Butylamin bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 10 Tagen ist eine weitgehende Umsetzung per GC oder DC zu beobachten. Das Gemisch wird einrotiert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 95:5 gereinigt. Man erhält in einer Ausbeute von 15 % ein farbloses Öl, das ein Gemisch der Diastereomeren im Verhältnis von 2:1 darstellt.

DC: $R_f = 0.11$ (Dichlormethan/Methanol = 95:5), Iod



Die Angaben gelten für beide Diastereomere ohne jeweilige Zuordnung.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.17, 8.12 (s, 1 H, CHO), 3.77 - 3.65 (m, 3 H, CH-3, CH₂-17), 3.58 - 3.24 (m, 2 H, CH₂-18), 2.77, 2.76 (s, 3 H, NCH₃), 1.79 - 1.26 (m, 13 H, Menthyl CH, CH₂, CH₂-19,20), 1.02 - 0.78 (m, 12 H, Menthyl CH₃, CH₃-21), darin 0.96 (d, 3 H, $^3J = 7.6$ Hz), 0.95 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz), 0.88 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.6 (C-2), 165.0 (C-16), 81.4 (C-5), 60.0 (C-3), 48.5 (C-17), 47.9 (C-18), 47.2 (C-6), 45.5 (C-10), 34.8 (C-8), 31.6 (C-19), 29.0 (C-9), 25.4 (C-15), 25.0 (C-12), 24.0 (C-13/14), 22.5 (C-11), 22.1 (C-7), 19.7 (C-20), 18.1 (C-13/14), 13.7 (C-21).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300, 3200 (v NH), 2960, 2930, 2880 (v CH aliph.), 1710 (v C=O, Lactam), 1670 (v C=O, Formamid).

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

120 mg (0.44 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 1.6 ml (15 mmol) Benzylamin bei Raumtemperatur gerührt. Nach etwa 2 Wochen ist eine weitgehende Umsetzung per GC oder DC zu beobachten. Das Gemisch wird einrotiert und durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 95:5 gereinigt. Man erhält in einer Ausbeute von 25 mg (15 %) ein diastereomerenreines Produkt in Form eines farblosen Öls.

DC: $R_f = 0.23$ (Dichlormethan/Methanol = 95:5), UV, Iod

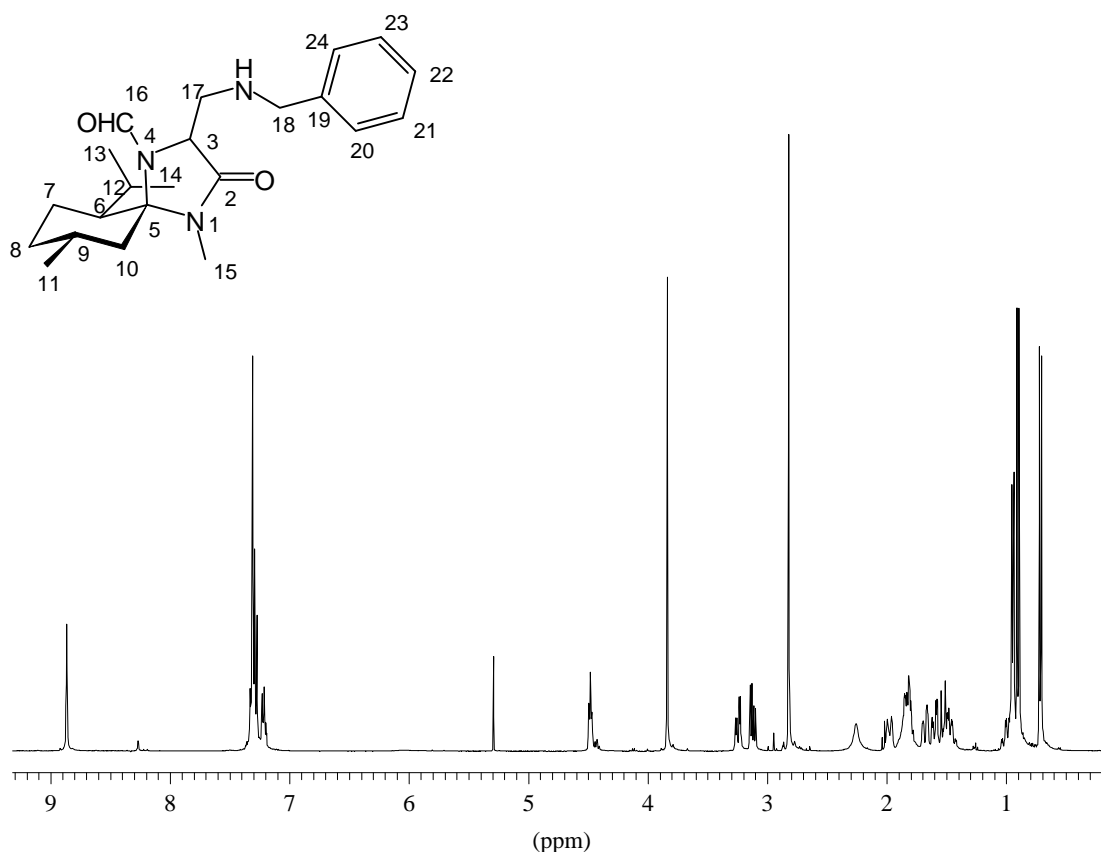


Abb. V-31

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.87 (s, 1 H, CHO), 7.19 - 7.34 (m, 5 H, CH-20,21,22,23,24), 4.48 (m, 1 H, CH-3), 3.83 (s, 2 H, CH₂-18), 3.24 (dd, 1 H, ²J = 12.5 Hz,

$^3J = 4.2$ Hz, CH₂-17_A), 3.12 (dd, 1 H, $^2J = 12.5$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, CH₂-17_B), 2.82 (s, 3 H, NCH₃), 2.26 (s br, 1 H, NH), 2.04 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 0.94 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz, CH₃-11), 0.90 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃-13/14), 0.71 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.2 (C-2), 161.2 (C-16), 140.3 (C-19), 128.2, 128.0 (C-20,21,23,24), 126.7 (C-22), 82.1 (C-5), 57.8 (C-3), 53.6 (C-18), 49.4 (C-17), 46.0 (C-6), 45.1 (C-10), 33.6 (C-8), 28.4 (C-9), 25.3 (C-15), 24.4 (C-12), 23.5 (C-13/14), 22.4 (C-11), 22.0 (C-7), 18.2 (C-13/14).

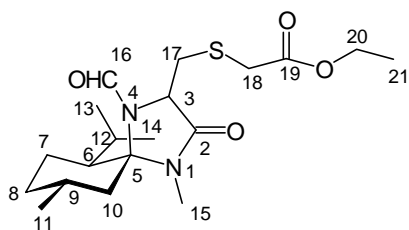
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3320 (v NH), 3080, 3060, 3020 (v CH arom.), 2940, 2920, 2860, 2840 (v CH aliph.), 1690 (v C=O, Lactam), 1660 (v C=O, Formamid), 1120 (δ C-N), 735, 695 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1450, 1410, 1370, 1340.

MS (70 eV): m/z (%) = 371 (46.2) [M⁺], 286 (3.6), 252 (100.0) [Fm⁺], 223 (48.1) [Fm⁺-CO], 167 (59.6) [Fr1⁺], 120 (91.6) [C₈H₁₀N⁺], 112 (82.3) [Fr3⁺], 91 (100.0) [C₇H₇⁺].

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(Ethoxycarbonylmethylmercapto-methyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (8e)

200 mg (0.76 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** werden in 5 ml Methanol_{abs} gelöst und mit 0.08 ml (0.77 mmol) Mercaptoessigsäureethylester und einer katalytischen Menge Natriummethylat versetzt. Das Gemisch wird 3 h zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen Diethylether zugegeben und zweimal mit ges. Na₂CO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält als Rohprodukt ein gelbes Öl, das noch Reste des Edukts und die diastereomeren Produkte enthält. Eine Aufreinigung kann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 erfolgen. Man erhält ein Gemisch der beiden Diastereomeren in einer Ausbeute von 146 mg (50 %).

DC: R_f = 0.15 (Dichlormethan/Methanol = 98:2), UV, Iod



Auswertung für Hauptprodukt aus Diastereomerenmischung im Verhältnis 3:1.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.84 (s, 1 H, CHO), 4.51 (m, 1 H, CH-3), 4.17 (q, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2 -20), 3.76 - 3.70 (m, 1 H, CH_2 -18_A), 3.44 - 3.18 (m, 3 H, CH_2 -17,18_B), 2.85 (s, 3 H, NCH_3), 2.26 (s br, 1 H, NH), 2.32 - 1.20, 1.00 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.28 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -21), 1.00 (d, 3 H, $^3J = 6.2$ Hz, CH_3 -11), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14), 0.73 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.1 (C-19), 168.1 (C-2), 160.5 (C-16), 82.4 (C-5), 61.5 (C-20), 59.7 (C-3), 47.1 (C-6), 44.3 (C-10), 35.1 (C-18), 33.7 (C-8), 32.0 (C-17), 28.4 (C-9), 25.7 (C-15), 24.7 (C-12), 23.9 (C-13/14), 22.8 (C-11), 21.8 (C-7), 17.8 (C-13/14), 14.3 (C-21).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2930, 2880 (v CH aliph.), 1740 (v C=O, Ester), 1710 (v C=O, Lactam), 1670 (v C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1460, 1420, 1370.

MS (70 eV): m/z (%) = 384 (42.6) [M^+], 370 (9.8), 355 (7.6) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 341 (14.4) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 327 (7.0) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CO}$], 311 (14.8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5 - \text{CO}_2$], 299 (31.9) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2$], 271 (83.1) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2 - \text{CO}$], 265 (78.7), 251 (100.0) [Fm^+], 179 (46.2), 151 (83.5).

5.2. Radikaladdukte

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

431 mg (1.6 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** werden nach AAV 5 mit 0.74 ml (6.6 mmol) *tert*-Butylbromid und 1.75 ml (6.6 mmol) Tributylzinnhydrid mit Dibenzoylperoxid in 15 ml Toluol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 155 mg (30 %) eines gelben Öls erhalten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2 wird ein Diastereomer ausgehend von einem Verhältnis von 2:1 angereichert.

DC: $R_f = 0.21$ (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2), Iod

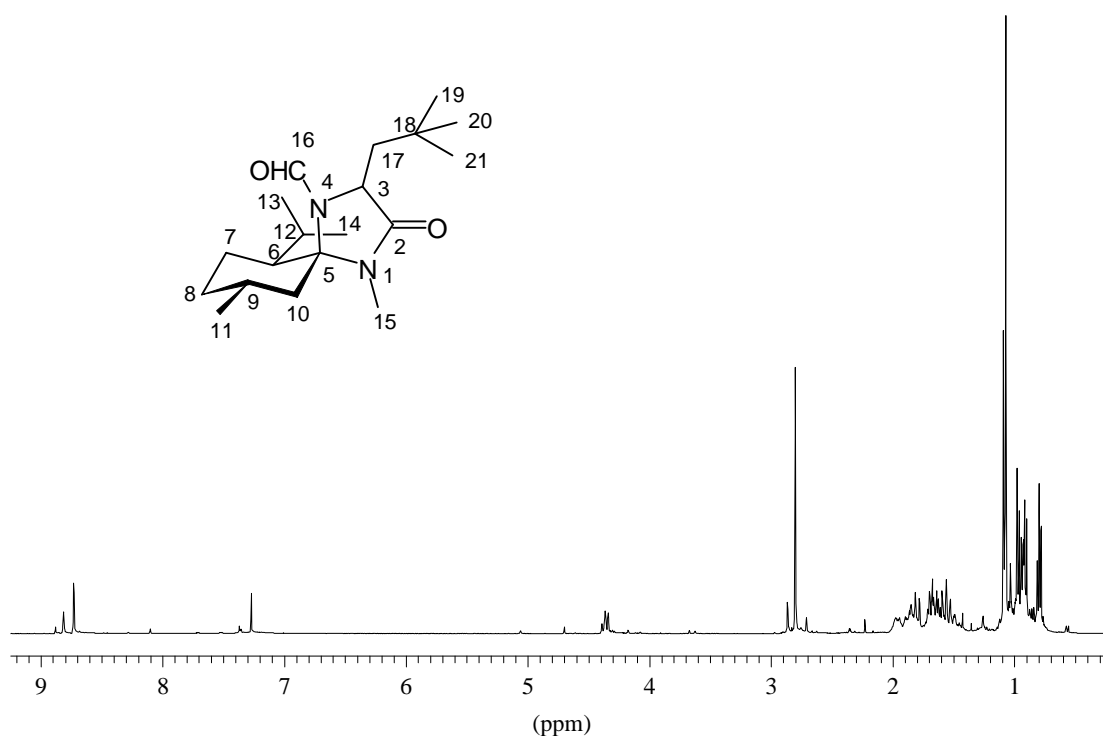


Abb. V-32

Die Auswertung erfolgt für das Hauptdiastereomer im Gemisch nach der Säulenchromatographie.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.73 (s, 1 H, CHO), 4.35 (m, 1 H, CH-3), 2.80 (s, 3 H, NCH₃), 1.98 - 0.90 (m, 11 H, Menthyl CH, CH₂, CH-18, CH₂-17), 1.07 (s, 9 H, CH₃-19,20,21), 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.2 Hz, CH₃-11), 0.91 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.79 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.7 (C-2), 159.5 (C-16), 81.1 (C-5), 55.4 (C-3), 47.0 (C-10), 46.3 (C-6,17), 33.6 (C-8), 31.0 (C-19,20,21), 30.0 (C-18), 27.7 (C-9), 25.4 (C-15), 25.2 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.5 (C-7), 21.9 (C-11), 18.2 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2860 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1465, 1455, 1410, 1370, 1340.

MS (70 eV): m/z (%) = 322 (29.9) [M⁺], 307 (13.9) [M⁺-CH₃], 279 (6.7) [M⁺-CH₃-CO], 265 (18.5) [M⁺-C₄H₉], 237 (100.0) [M⁺-C₄H₉-CO].

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-isobutyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7c)

Nach AAV 5 werden 419 mg (1.6 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** mit 0.63 ml (6.3 mmol) Isopropyljodid und 1.68 (6.3 mmol) Tributylzinnhydrid sowie Dibenzoylperoxid als Radikalstarter in 15 ml Toluol mehrere Stunden zum Sieden erhitzt. Anschließend wird noch einmal die Hälfte der Menge an Tributylzinnhydrid und Isopropyljodid unter erneuter Zugabe von Dibenzoylperoxid zugegeben. Nach weiteren 5 h wurde aufgearbeitet. Man erhält ein gelbes Öl in einer Ausbeute von 442 mg (90%), das zwei Diastereomere im Verhältnis von 2:1 enthält. Die Reinigung des Rohprodukts erkann durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2 unter Erhalt eines farblosen Öls erfolgen.

DC: R_f = 0.32 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:2), Iod

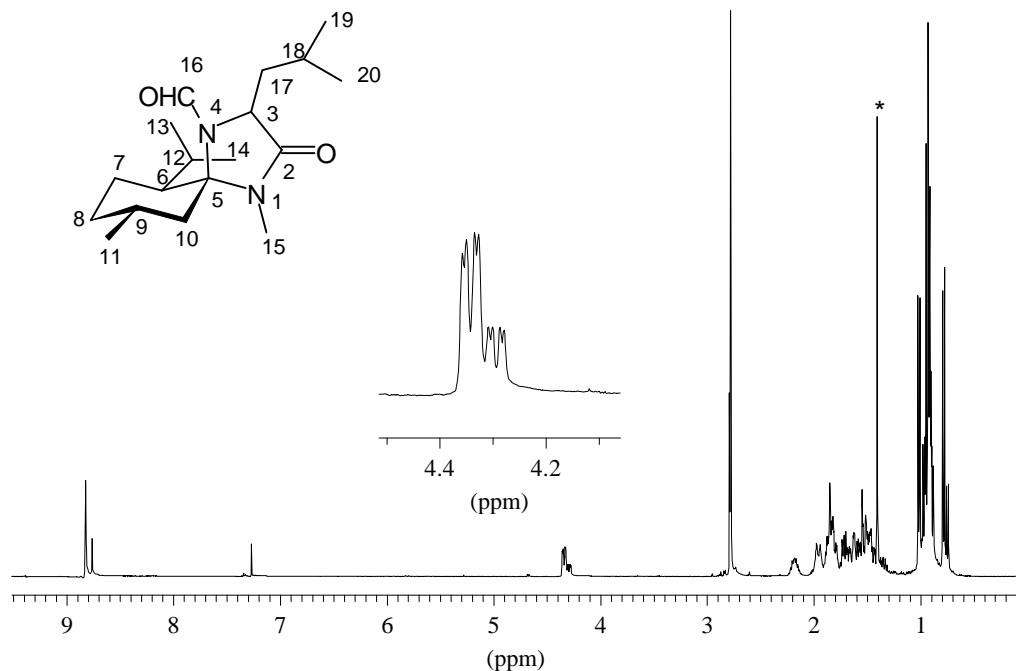


Abb. V-33

Die Auswertung erfolgt für das Diastereomergemisch (Hauptprodukt A, Nebenprodukt B):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.82 (s, 1 H, CHO, A), 8.76 (s, 1 H, CHO, B), 4.34 (dd, 1 H, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, CH-3, A), 4.30 (dd, 1 H, $^3J = 9.1$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, CH-3, B), 2.79 (s, 3 H, NCH_3 , B), 2.78 (s, 3 H, NCH_3 , A), 2.20 - 1.33, 1.02 - 0.74 (m, 27 H, Menthyl CH, CH_2 , CH_3 , CH_2 -17, CH-18, CH_3 -19,20), darin 1.01 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 A), 0.78 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 A), 0.75 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 B).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.3 (C-2), 160.7/159.8 (C-16), 81.8/81.4 (C-5), 56.9/55.7 (C-3), 46.6/46.0 (C-6), 45.8/45.2 (C-10), 40.3 (C-17), 33.6 (C-8), 28.6 (C-9), 26.8, 25.2, 25.1, 24.9, 24.7, 24.6, 23.6, 23.5, 23.4, 22.5, 22.4, 22.3, 21.7, 21.6, 21.4 (C-15,12,13/14,7,11,18,19,20), 17.9/18.0 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970, 2930, 2880 (v CH aliph.), 1710 (v C=O, Lactam), 1670 (v C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1460, 1420, 1375, 1345.

MS (70 eV): m/z (%) = 308 (39.7) [M^+], 293 (10.7) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 265 (13.4) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 252 (14.6) [Fm^+], 237 (16.0) [$\text{Fm}^+ - \text{CH}_3$], 223 (100.0) [$\text{Fm}^+ - \text{CO}$], 168 (39.5).

EA: C₁₈H₃₂N₂O₂ (308.2)

berechnet: C 70.07, H 10.46, N 9.09

gefunden: C 70.37, H 10.36, N 8.42

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(But-3-enyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7d)

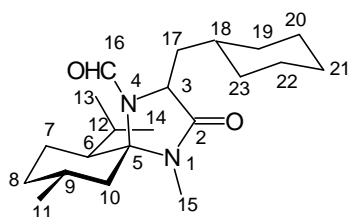
200 mg (0.9 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** werden nach AAV 5 mit 0.33 ml (3.6 mmol) Allyliodid und 0.96 ml (3.6 mmol) Tributylzinnhydrid mit Dibenzoylperoxid in 10 ml Toluol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 20 mg eines braunen Öls erhalten, das im NMR das Vorliegen verschiedener Produkte zeigt, im Massenspektrum über den Molpeak das gewünschte Produkt erkannt werden kann.

MS (70 eV): m/z (%) = 306 (27.6) [M⁺], 292 (16.4) [M⁺-CH₃], 276 (11.4) [M⁺-C₂H₆], 261 (37.8) [M⁺-C₂H₆-CH₃], 251 (12.1) [Fm⁺-H], 235 (43.2) [M⁺-COCH₃-CO], 221 (70.8) [M⁺-NCH₃-CO].

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(Cyclohexyl-methyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7e)

320 mg (1.2 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** werden nach AAV 5 mit 0.47 ml (3.6 mmol) Cyclohexyliodid und 0.95 ml (3.6 mmol) Tributylzinnhydrid mit Dibenzoylperoxid in 10 ml Toluol umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 159 mg (38 %) eines gelben Öls erhalten. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 kann das Rohprodukt aufgereinigt werden.

DC: R_f = 0.12 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1), Iod



Die Auswertung erfolgt für das Diastereomeregemisch ca. 2:1 ohne Zuordnung zu den jeweiligen Diastereomeren.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.83, 8.78 (s, 1 H, CHO), 4.38 (dd, 1 H, ³J = 7.9 Hz, ³J = 2.1 Hz, CH-3, A), 4.33 (dd, 1 H, ³J = 8.4 Hz, ³J = 2.7 Hz, CH-3, B), 2.80, 2.79 (s, 3 H, NCH₃), 1.98 - 0.75 (m, 21 H, Menthyl und Cyclohexyl CH, CH₂), 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz), 0.93 (d, 6 H, ³J = 7.0 Hz), 0.90 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz), 0.80 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz), 0.76 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz) (Menthyl CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.4 (C-2), 160.7/159.8 (C-16), 81.8/81.4 (C-5), 56.7/55.2 (C-3), 46.5/46.1 (C-6), 45.9/45.3 (C-10), 38.8 (C-17), 34.4/34.2 (C-8), 34.1/34.0, 33.7/33.6, 32.3, 28.6/28.1, 26.6, 26.4, 26.2, 26.0, 25.1/25.0 (C-15), 24.4 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.5 (C-11), 22.3 (C-7), 18.1 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 2940, 2870 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1660 (ν C=O, Formamid), weitere intensive Banden 1450, 1410, 1310.

MS (70 eV): m/z (%) = 348 (79.4) [M⁺], 333 (15.9) [M⁺-CH₃], 305 (17.8) [M⁺-CH₃-CO], 252 (59.2) [Fm⁺], 235 (28.4), 167 (19.5) [Fr1⁺].

(3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosyl-methyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (7g)

Nach AAV 5 werden 550 mg (2.1 mmol) des Dehydroalaninbausteins **5** mit 1.10 ml (4.2 mmol) Tributylzinnhydrid und 1.71 g (4.2 mmol) α-D-Acetobromglucose sowie Dibenzoylperoxid als Radikalstarter in 20 ml Toluol über Nacht auf 90 °C erhitzt.

Anschließend wird nocheinmal die Hälfte der Menge an Tributylzinnhydrid und α -D-Acetobromglucose unter erneuter Zugabe von Dibenzoylperoxid zugegeben. Nach weiteren 5 h wurde aufgearbeitet. Das gelbe, sehr zähe Öl liefert nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol = 98:2 776 mg (62 %) eines gelblichen Feststoffs. Dieser kann durch Säulenchromatographie mit Cyclohexan/Ethylacetat = 2:1 weiter aufgereinigt werden. Man erhält einen diastereomerenreinen, farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.26$ (Dichlormethan/Methanol = 98:2), VS

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +168.2$ ($c = 1$ in CHCl_3)

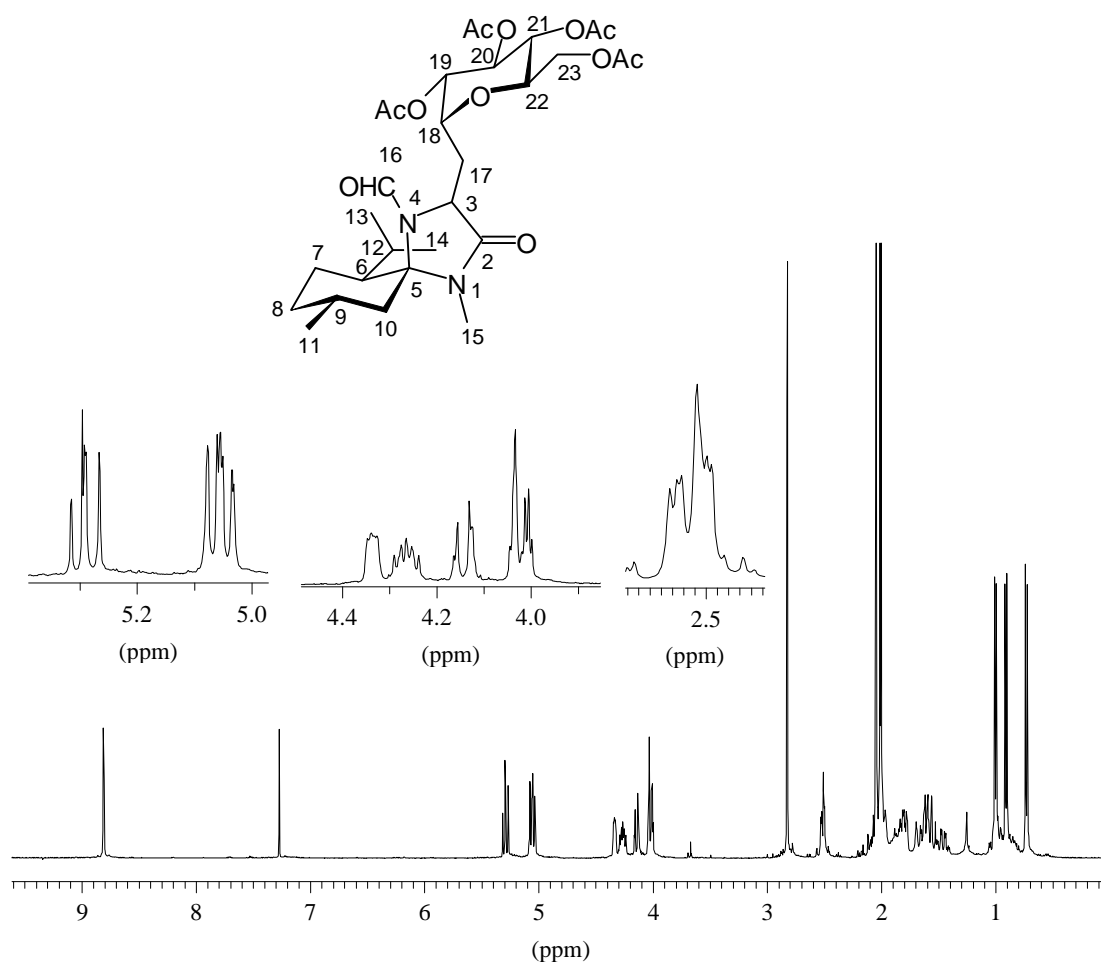


Abb. V-34

Hauptprodukt:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.81 (s, 1 H, CHO), 5.28 (m, 1 H, CH-20), 5.08 - 5.02 (m, 2 H, CH-19,21), 4.33 (m, 1 H, CH-3), 4.25 (m, 1 H, CH-18), 4.19 - 4.11 (m, 1 H, CH₂-23_A), 4.05 - 3.99 (m, 1 H, CH₂-23_B,CH-22), 2.82 (s, 3 H, NCH₃), 2.51 (m, 2 H, CH₂-17), 2.20 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 2.04, 2.01, 2.00 (3 s, 12 H, CH₃ Acetate), 1.01 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11), 0.91 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.73 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.5, 170.1, 169.7, 169.5, 169.1 (C-2,C=O Acetate), 160.2 (C-16), 82.1 (C-5), 70.6 (C-20), 69.6 (C-19), 68.7 (C-21,18,22), 61.4 (C-23), 56.0 (C-3), 46.8 (C-6), 44.6 (C-10), 33.7 (C-8), 28.0 (C-9), 25.4 (C-15), 24.6 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.9 (C-17), 22.6 (C-11), 21.5 (C-7), 20.7, 20.6, (CH₃ Acetate), 17.5 (C-13/14).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2930, 2900, 2860 (ν CH aliph.), 1740 (ν C=O, Ester), 1690 (ν C=O, Lactam), 1650 (ν C=O, Formamid), 1200 (ν C-O), weitere intensive Banden 1350, 1020.

MS (70 eV): m/z (%) = 596 (32.6) [M⁺], 568 (8.5) [M⁺-CO], 553 (7.7) [M⁺-CO-CH₃], 512 (19.7), 483 (39.5), 252 (23.9) [Fm⁺], 43 (100.0) [CH₃CO, C₃H₇⁺].

EA: C₂₉H₄₄N₂O₁₁ (596.7)

berechnet: C 58.38, H 7.43, N 4.69

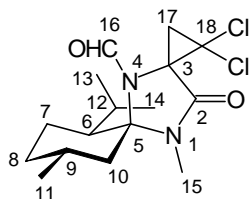
gefunden: C 58.68, H 7.44, N 4.29

(3*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-1,1-Dichlor-4-formyl-6-isopropyl-9,11-dimethyl-4,11-diazadispiro[2.1.5.2]dodec-12-on (9b)

150 mg (0.57 mmol) Dehydroalaninbaustein **5** werden mit 8 mg (0.05 mmol) Triethylammoniumchlorid in 3 ml Chloroform gelöst. Bei 0 °C wird dann eine Lösung von 1.5 g NaOH in 2.5 ml Wasser zugetropft. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 h gerührt. Nach Zugabe von weiterem Wasser wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Wasser neutral gewaschen, und

anschließend mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Erhalten wird ein gelbes Rohprodukt in einer Ausbeute von 122 mg (62 %), das sich jedoch bald violett färbt und damit beginnende Zersetzung anzeigt.

DC: Zersetzung



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.74 (d, 1 H, CHO), 3.85 (d, 1 H, $^2\text{J} = 8.7$ Hz, CH_2 -17_A), 2.81 (s, 3 H, NCH_3), 2.47 (d, 1 H, $^2\text{J} = 8.7$ Hz, CH_2 -17_B), 2.20 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.04 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.5$ Hz, CH_3 -11), 1.02 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14), 0.98 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.1 (C-2), 160.6 (C-16), 82.5 (C-5), 60.5 (C-18), 52.0 (C-3), 44.9 (C-6), 44.0 (C-10), 33.6 (C-8), 27.7 (C-9), 27.5 (C-17), 26.9 (C-15), 26.4 (C-12), 25.8 (C-7), 23.2 (C-13/14), 21.9 (C-11), 20.1 (C-13/14).

MS (70 eV): m/z (%) = 346/348/350 (17.1/15.2/2.8) [M^+], 303/305/307 (14.0/9.8/<2) [M^+ - C_3H_7 , M^+ -CO- CH_3], 235 (15.8) [M^+ - CCl_2 -CO], 194 (32.1) [M^+ - CCl_2 -CO- CH_3CN], 168 (37.6).

6. Verbindungen aus Teil C

6.1. Sulfoxide und Vinylimine

(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-(phenylsulfinyl-

methyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (37)

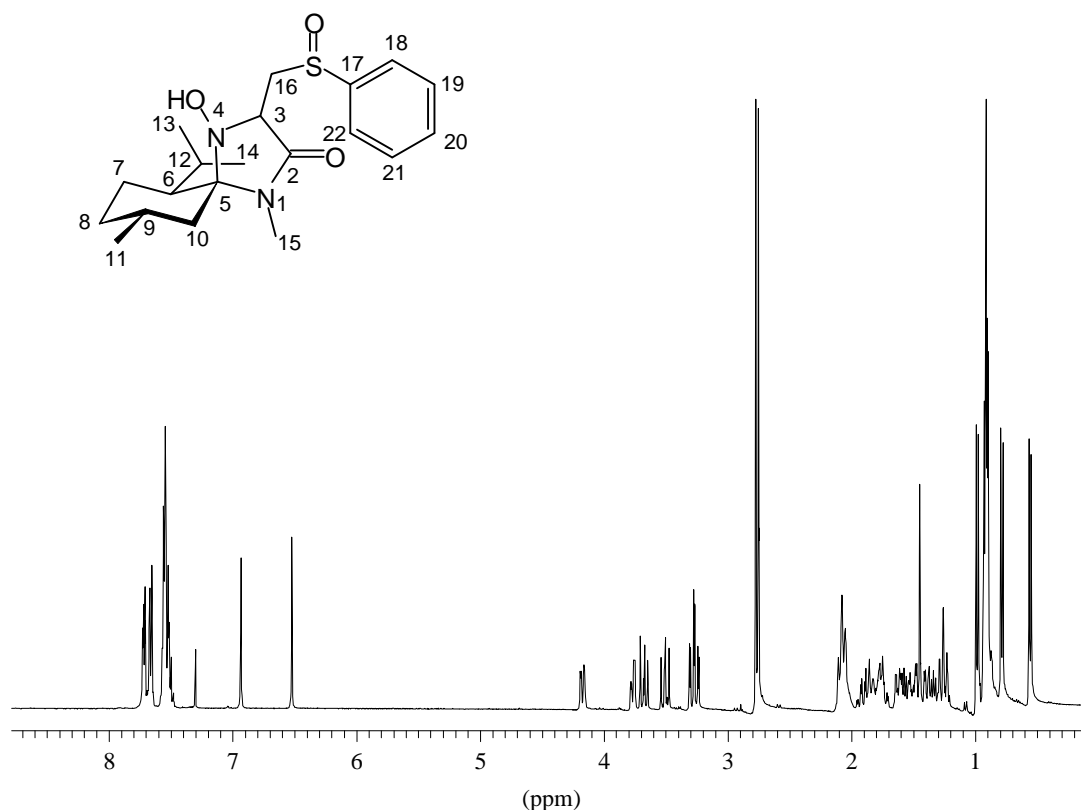
Unter Argon werden bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.94 ml (1.5 mmol) einer 1.6 M Lösung Butyllithium in Hexan zu 0.21 ml (1.5 mmol) Diisopropylamin in 5 ml absolutem THF gegeben und 20 min gerührt. Dann wird auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und 196 mg (1.4 mmol) Methylphenylsulfoxid gelöst in 5 ml absolutem THF zugetropft. Die Lösung wird 45 min gerührt und dabei auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließend wird erneut auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und das Nitron **4** gelöst in 10 ml absolutem THF zugegeben. Das Gemisch wird 1 h gerührt und dabei auf $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Man quencht mit 5 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und erwärmt auf Raumtemperatur. Nach Zugabe von halbgesättigter NaCl -Lösung und Diethylether werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit halbgesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel entfernt. Zur Reinigung kann das zersetzungsgefährdete Produkt aus Diethylether/Cyclohexan = 7:3 umkristallisiert werden. Man erhält mit einer Ausbeute von 397 mg (70 %) das Diastereomergemisch in Form eines hellbraunen Feststoffs.

DC: $R_f = 0.25$ (Ethylacetat/Hexan = 2:1), UV, Iod

Die Angabe der chemischen Verschiebung im $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ erfolgt ohne Zuordnung zu den Diastereomeren.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.73 - 7.47 (m, 5 H, CH arom.), 6.93, 6.52 (s, 1 H, NOH), 4.20-3.20 (m, 3 H, CH-3,16), 2.77, 2.75 (s, 3 H, NCH_3), 1.22 - 2.10 (m, Menthyl CH, CH_2), 0.98 (d, 3 H, $^3J = 6.7\text{ Hz}$, CH_3 -11), 0.92 (d, 3 H, $^3J = 6.5\text{ Hz}$, CH_3 -11), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 6.2\text{ Hz}$, CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, CH_3 -13/14), 0.78 (d, 3 H, $^3J = 6.8\text{ Hz}$, CH_3 -13/14), 0.56 (d, 3 H, $^3J = 6.7\text{ Hz}$, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.3, 170.7 (C-2), 143.5, 141.3 (C-17), 131.7, 131.3 (C-20), 129.5 (C-19,21), 124.6, 124.3 (C-18,22), 87.8, 87.4 (C-5), 65.5, 62.9 (C-3), 57.2, 54.2 (C-16), 48.5 (C-6), 43.7, 43.4 (C-10), 35.1, 35.0 (C-8), 29.0 (C-9), 25.5, 26.0 (C-15), 25.9, 26.0 (C-12), 24.7 (C-11), 22.8, 22.9 (C-7), 22.4, 22.5 (C-13/14), 18.9, 18.3 (C-13/14).

**Abb. V-35**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3500-3100 (v NOH), 3050 (v CH arom.), 2940, 2900, 2850 (v CH aliph.), 1700 (v C=O, Lactam), 1570 (v C=C), 1020 (v S=O), 750, 690 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat).

MS (70 eV): m/z (%) = 378 (17.0) [M^+], 252 (44.4) [M^+ -HSOHPH], 235 (54.0) [M^+ -HSOHPH -OH⁺], 167 (45.8) [Fr1^+], 140 (100.0) [CH_3SOPh^+].

EA: C₂₀H₃₀N₂O₃S (378.2)

berechnet: C 63.59, H 7.94, N 7.41

gefunden: C 63.43, H 7.98, N 7.05

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(phenylsulfinyl-methyl)-1,4-

diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (33a)

1.47 g (ca. 3.3 mmol) des Rohprodukts **37** werden in 60 ml Dichlormethan_{abs} gelöst und mit 0.84 g (4.6 mmol) *N,N'*-Carbonyldiimidazol versetzt. Das Gemisch wird 24 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird 10% ige Salzsäure hinzugegeben, dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es werden 1.28 g eines braunen Öls erhalten, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 gereinigt wird. Man erhält das Produkt in einer Ausbeute von 926 mg (78 %) in Form eines hellbraunen Öls, das nach kurzer Zeit erstarrt.

DC: R_f = 0.21 (Ethylacetat/Hexan = 2:1), UV, Iod

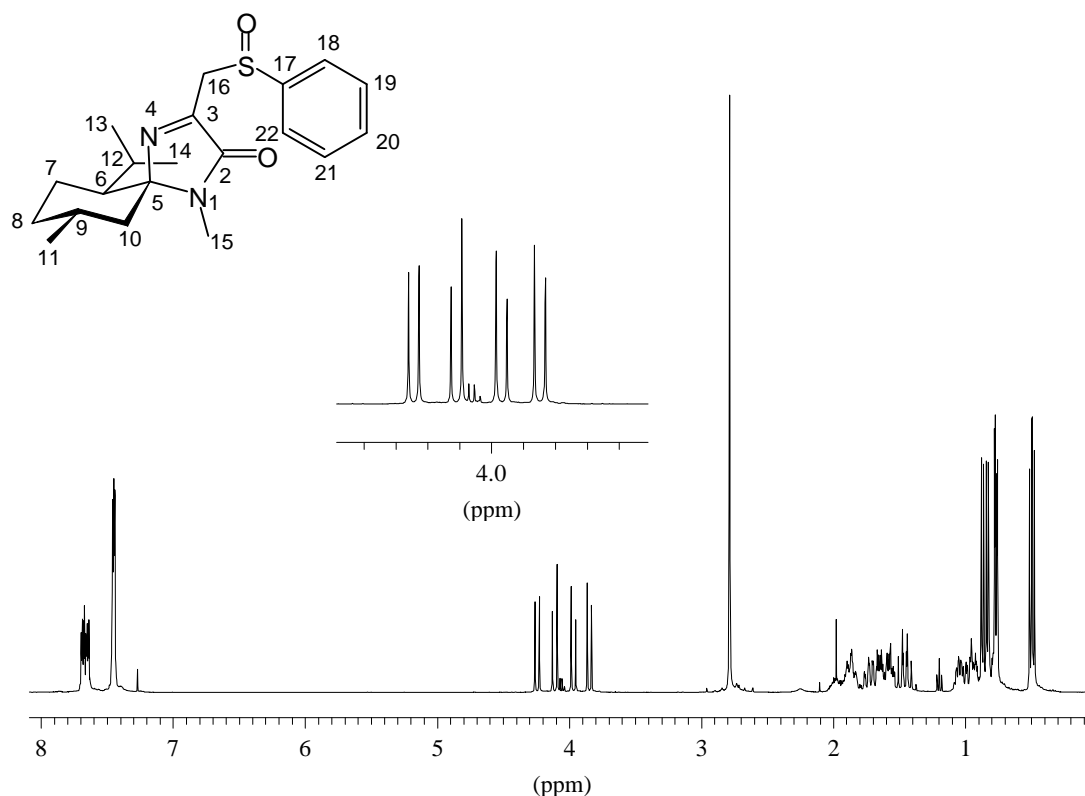


Abb. V-36

1:1 Diastereomergemisch der Stereoisomere 1 und 2

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.66 (m, 4 H, CH-18,22), 7.45 (m, 6 H, CH-

19,20,21), 4.24 (d, 1 H, $^2J = 13.1$ Hz, CH₂-16 A₁), 4.11 (d, 1 H, $^2J = 13.8$ Hz, CH₂-16 A₂), 3.97 (d, 1 H, $^2J = 13.8$ Hz, CH₂-16 B₂), 3.85 (d, 1 H, $^2J = 13.1$ Hz, CH₂-16 B₁), 2.78 (s, 6 H, NCH₃), 2.00 - 1.41, 1.06 - 0.80 (m, 18 H, Menthyl CH, CH₂), 0.87 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-11), 0.83 (d, 3 H, $^3J = 6.5$ Hz, CH₃-11), 0.77 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH₃-13/14), 0.77 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH₃-13/14), 0.50 (2 d, 6 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 161.9 (C-3), 160.9, 160.6 (C-2), 143.6, 143.5 (C-17), 131.4, 131.3 (C-20), 129.0 (C-19,21), 124.4 (C-18,22), 90.9 (C-5), 56.1, 55.4 (C-16), 47.2 (C-6), 45.2 (C-10), 34.6 (C-8), 29.3, 29.2 (C-9), 25.6 (C-15), 24.0 (C-12), 23.1 (C-13/14), 22.3 (C-7), 21.8 (C-11), 18.1 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060 (v CH arom.), 2950, 2920, 2860 (v CH aliph.), 1690 (v C=O, Lactam), 1620 (v C=N), 1580 (v C=C), 1050 (v S=O), 760, 690 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat), weitere intensive Banden 1440, 1390, 1090.

MS (70 eV): m/z (%) = 360 (19.3) [M⁺], 235 (100.0) [M⁺-PhSO], 151 (14.9), 125 (22.6) [PhSO⁺], 77 (12.9) [C₆H₆⁺], 69 (53.0), 55 (72.0).

EA: C₂₀H₂₈N₂O₂S (360.2)

berechnet: C 66.63, H 7.83, N 7.77

gefunden: C 66.35, H 7.82, N 7.67

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1-phenylsulfinyl-ethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (38a)

500 mg (1.38 mmol) des Sulfoxids **33a** werden in 5 ml THF_{abs} gelöst und unter Argon zu einer Suspension von 1.4 mmol NaH in 5 ml THF gegeben. Nach 0.5 h werden dann 0.10 ml (1.8 mmol) Methyljodid hinzugefügt. Das Gemisch wird nach weiteren rühren 3 h bei Raumtemperatur mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Man erhält 468 mg eines orangen Öls, das neben dem Produkt einen Anteil an Dialkylierungsprodukt und Eliminierungsprodukte enthält. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 können 72 mg (14 %) nahezu unzersetztes monomethyliertes Produkt in Form eines gelben Öls erhalten werden.

DC: $R_f = 0.25$ (Ethylacetat/Hexan = 2:1), UV, Iod

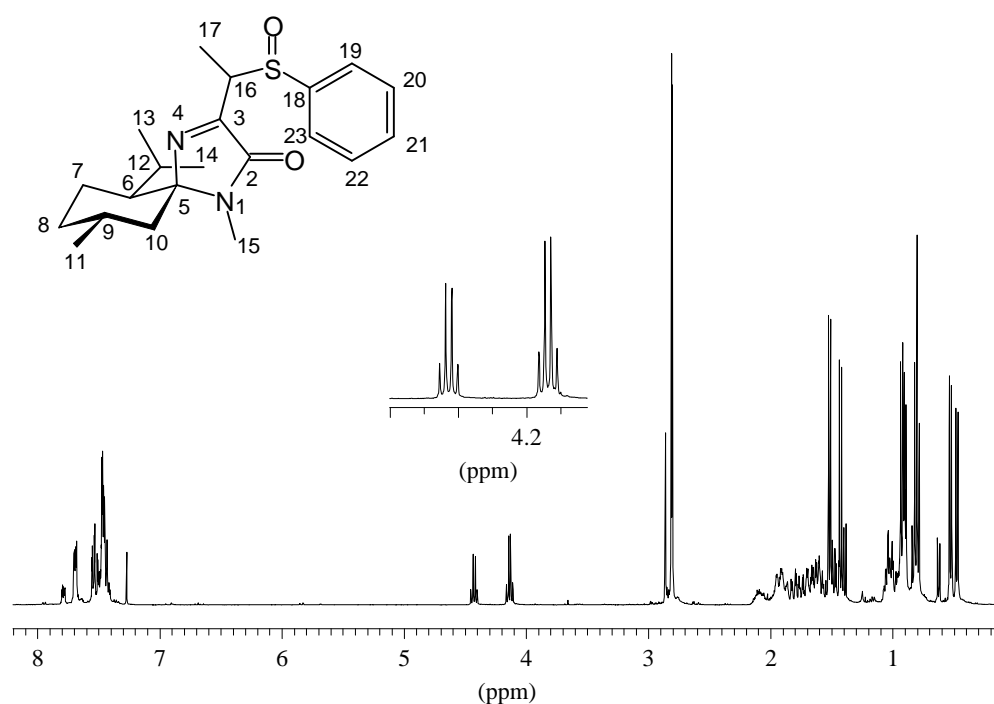


Abb. V-37

Soweit aus dem Diastereomergemisch zuzuordnen, ist die Signalzugehörigkeit zu den Diastereomeren A und B angegeben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.81 - 7.41 (m, 10 H, CH-19,20,21,22,23), 4.43 (q, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-16 A), 4.14 (q, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-16 B), 2.82 (s, 3 H, NCH_3 B), 2.81 (s, 3 H, NCH_3 A), 2.11 - 0.90 (m, 18 H, Menthyl CH, CH_2), 1.52 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -17 B), 1.42 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -17 A), 0.93 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -11 B), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11 A), 0.81 (d, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3 -13/14 B) und 0.79 (d, 3 H, $^3J = 7.2$ Hz, CH_3 -13/14 A) überlagert, 0.53 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14 B), 0.48 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14 A).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.1/164.2 (C-3), 162.2/161.9 (C-2), 142.7/140.6 (C-18), 131.4/131.3 (C-21), 128.9/128.5 (C-20,22), 125.6/125.2 (C-19/23), 90.9/90.9 (C-5), 58.6/56.4 (C-16), 47.4/47.4 (C-6), 45.4/45.1 (C-10), 34.8/31.8 (C-8), 29.4/29.3 (C-9), 25.7/25.6 (C-15), 24.0/24.0 (C-12), 23.1 (C-13/14), 22.4 (C-7), 22.0 (C-11), 18.3/18.2 (C-13/14), 9.5/9.3 (C-17).

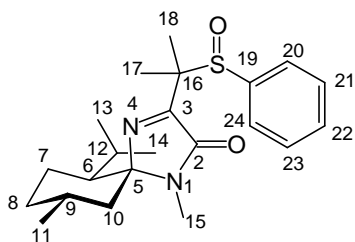
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3070 (v CH aromat.), 2960, 2930, 2880 (v CH aliph.), 1705 (v C=O, Lactam), 1630 (v C=N), 1050 (v S=O), 730, 700 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat).

MS (70 eV): m/z (%) = 374 (17.1) [M^+], 249 (100.0) [M^+ -PhSOH], 233 (34.5) [M^+ -PhSOH- CH_3], 138 (87.2) [$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}^+$], 126 (82.9) [PhSOH^+], 109 (44.1) [$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{O}^+$], 77 (28.4) [C_6H_6^+].

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1-methyl-1-phenylsulfinyl-ethyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (38b)

500 mg (1.38 mmol) des Sulfoxids 33a werden in 5 ml THF_{abs} gelöst und unter Argon zu einer Suspension von 2.8 mmol NaH in 5 ml THF gegeben. Nach 0.5 h werden dann 0.25 ml (4.5 mmol) Methyljodid hinzugefügt. Das Gemisch wird nach weiteren 3 h bei Raumtemperatur mit Wasser und NaHCO_3 -Lösung gequench und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 494 mg eines orangen Öls, das neben dem Dialkylierungsprodukt auch Eliminierungsprodukte enthält. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 können 236 mg (44 %) nahezu unzersetztes dimethyliertes Produkt in Form eines rotgefärbten Öls erhalten werden.

DC: R_f = 0.32 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod



Die Daten sind für die beiden Diastereomeren aus dem Gemisch mit Eliminierungsprodukt und Sulfensäure angegeben, da die Verbindung auch nach Säulenchromatographie nicht sauber erhalten wurde. Soweit zuzuordnen ist die Signalzugehörigkeit zu den Diastereomeren A und B angegeben:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.71 - 7.34 (m, 10 H, CH-aromat.), 2.87 (s, 6 H, NCH_3), 2.13 - 0.80, 0.63 - 0.57 (m, 18 H, Menthyl CH, CH_2), 1.84 (s, 3 H, Hz, CH_3 -17/18 A), 1.54 (s, 3 H, CH_3 -17/18 B), 1.52 (s, 3 H, CH_3 -17/18 B), 1.37(s, 3 H, Hz, CH_3 -17/18 A), 0.91 (d, 6 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.82 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14 A) und 0.81 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14 B) überlagert, 0.53 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14 A), 0.50 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14 B).

Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt ohne Zuordnung zu den Diastereomeren:

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.5/167.2 (C-3), 162.0/161.7 (C-2), 140.8/140.3 (C-19), 125.9, 126.7, 128.3, 131.3 (C-20,21,22,23,24), 89.6 (C-5), 63.1/62.5 (C-16), 47.3 (C-6), 44.8 (C-10), 34.7 (C-8), 29.2 (C-9), 25.5 (C-15), 24.0 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.5 (C-11), 22.4 (C-7), 18.2 (C-13/14), 18.7, 17.4, 15.3 (C-17,18).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3050 (v CH aromat.), 2940, 2910, 2860 (v CH aliph.), 1690 (v C=O, Lactam), 1620 (v C=N), 1570 (v C=C), 1090 (v S=O), 740, 725, 630 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat).

MS (70 eV): m/z (%) = 388 (0.0) [M^+], 262 (30.9.0) [M^+ -PhSO], 179 (20.1), 152 (27.6) [$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}^+$], 125 (100.0) [PhSO^+], 109 (56.0) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{S}^+$].

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1-phenylsulfinyl-propyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (38c)

500 mg (1.38 mmol) des Sulfoxids **33a** werden in 5 ml THF_{abs} gelöst und unter Argon zu einer Suspension von 1.4 mmol NaH in 5 ml THF gegeben. Nach 0.5 h werden dann 0.22 ml (1.8 mmol) Ethyliodid hinzugefügt. Das Gemisch wird nach weiteren 3 h bei Raumtemperatur mit Wasser und NaHCO₃-Lösung gequench und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 507 mg eines orangen Öls, das neben dem Produkt einen Anteil an Dialkylierungsprodukt und Eliminierungsprodukte enthält. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1 können 32 mg (6 %) nahezu unzersetztes monoethyliertes Produkt in Form eines orangen Öls erhalten werden. Zusätzlich wird das Eliminierungsprodukt der dialkylierten Verbindung erhalten.

DC: R_f = 0.32 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

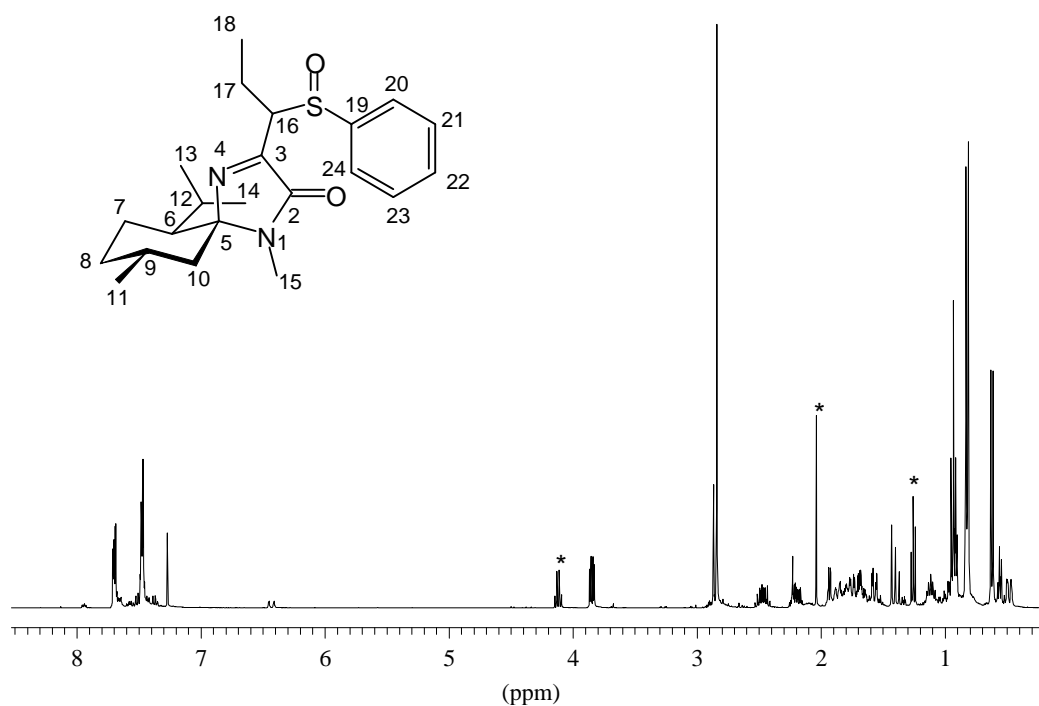


Abb. V-38

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.71 - 7.67, 7.51 - 7.45 (m, 5 H, CH-20,21,22,23,24), 3.85 (dd, 1 H, ³J = 10.5 Hz, ³J = 4.3 Hz, CH-16), 2.84 (s, 3 H, NCH₃), 2.51-2.43 (m, 1 H, CH₂-17_A), 2.24 - 2.16 (m, 1 H, CH₂-17_B), 1.94 - 0.90 (m, 8 H, Menthyl CH, CH₂), 0.93 (t, 3 H, ³J = 7.5 Hz, CH₃-18), 0.82 (d, 6 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-13/14,11) 0.48 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.48 (m, 1 H, CH Menthyl).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.4 (C-3), 162.2 (C-2), 143.3 (C-19), 135.3 (C-22), 129.1 (C-21,23), 125.3 (C-20,24), 90.9 (C-5), 68.8 (C-16), 47.1 (C-6), 45.7 (C-10), 34.8 (C-8), 29.4 (C-9), 25.4 (C-15), 24.3 (C-12), 23.3 (C-13/14), 22.6 (C-7), 22.1 (C-11), 18.9 (C-13/14), 18.3 (C-17), 11.9 (C-18).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3060 (ν CH arom.), 2950, 2920, 2870 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1650, 1630 (ν C=N), 1580 (ν C=C), 1050 (ν S=O), 750, 690 (δ CH_{oop} monosubst. Aromat).

MS (70 eV): m/z (%) = 388 (2.5) [M⁺], 262 (100.0) [M⁺-PhSO], 179 (20.9), 151 (72.6) [C₈H₁₁N₂O⁺], 126 (43.2) [PhSOH⁺], 78 (78.2) [C₆H₆⁺].

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1-ethyl-1-*trans*-propenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (36d)

Die Verbindung wurde bei der Darstellung von 38c als Nebenprodukt erhalten.

DC: R_f = 0.62 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

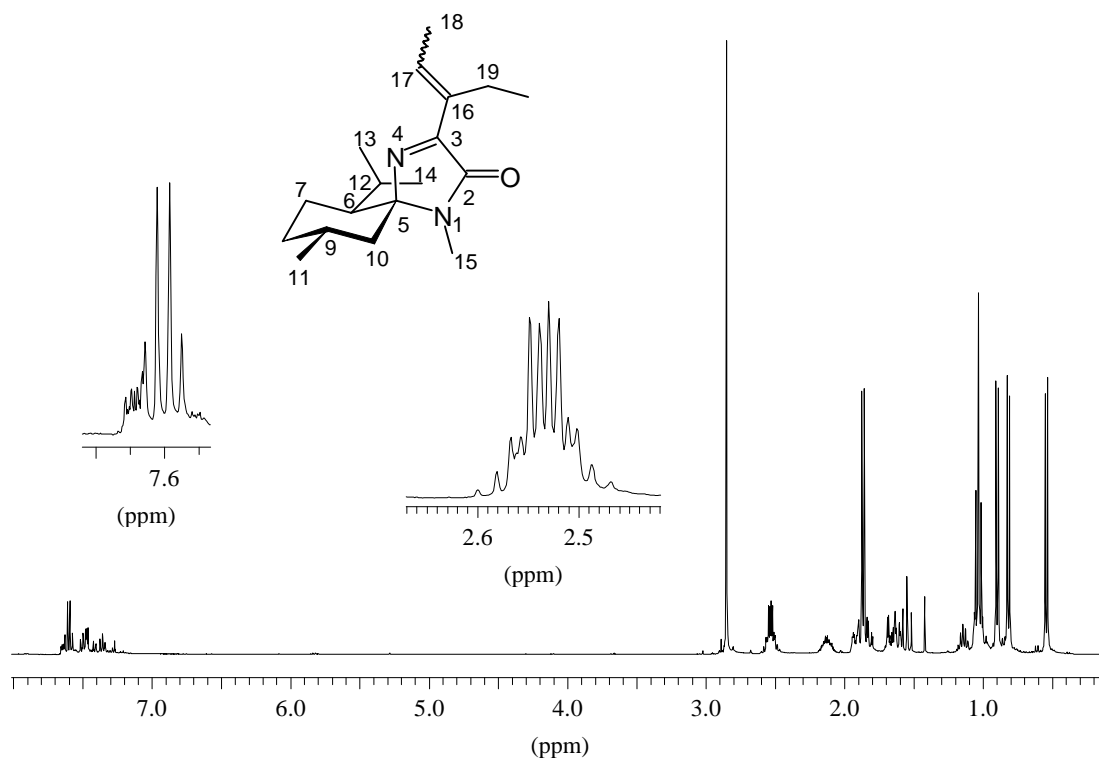


Abb. V-39

1 Stereoisomer

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.60 (q, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-17), 2.86 (s, 3 H, NCH_3), 2.54 (2 dq, 2 H, $^3J = 7.6$ Hz, $^2J = 4.1$ Hz, CH_2 -19), 1.87 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -18), 2.13 (m, 1 H, CH-9), 1.92 (m, 1H, CH_2 -8_{eq}), 1.83 (m, 1H, CH_2 -7_{eq}), 1.68 (m, 1H, CH_2 -7_{ax}), 1.62 (m, 1 H, CH-6), 1.55 (t, 1H, $^{2,3}J = 12.2$ Hz, CH_2 -10_{ax}), 1.14 (m, 1 H, CH-12), 1.08 - 0.96 (m, 2H, CH_2 -10_{eq}, CH_2 -8_{ax}), 1.07 (ψ t, 3 H $^3J = 7.6$ Hz, H-20), 0.90 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.82 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14), 0.54 (d, 3 H, $^3J = 6.9$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.6 (C-3), 161.1 (C-2), 136.6 (C-16), 134.9 (C-17), 87.2 (C-5), 47.6 (C-6), 45.9 (C-10), 35.1 (C-8), 29.6 (C-9), 25.4 (C-15), 24.2 (C-12), 23.3 (C-13/14), 22.5 (C-7), 22.1 (C-11), 20.2 (C-19), 18.1 (C-13/14), 14.1 (C-18), 13.2 (C-20).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060 (ν CH olef.), 2940, 2920, 2860 (ν CH aliph.), 1690 (ν C=O,

Lactam), 1630 (ν C=N), 1560 (ν C=C), weitere intensive Banden 1450, 1400, 1310.

MS (70 eV): m/z (%) = 290 (100.0) [M^+], 275 (11.4) [M^+ -CH₃], 261 (7.0) [M^+ -C₂H₅], 247 (15.9) [M^+ -C₂H₅-CH₃], 233 (9.0) [M^+ -NCH₃CO], 207 (20.9), 179 (29.8) [$C_{12}H_{21}N^+$].

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1-methyl-vinyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (36b)

200 mg eines Gemisches aus dimethyliertem Sulfoxid **38b** und des Eliminierungsproduktes werden in 5 ml Toluol gelöst und 5 h auf 80 C erhitzt. Die Lösung wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Man erhält 120 mg des elimierten Produktes.

DC: R_f = 0.63 (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), UV, Iod

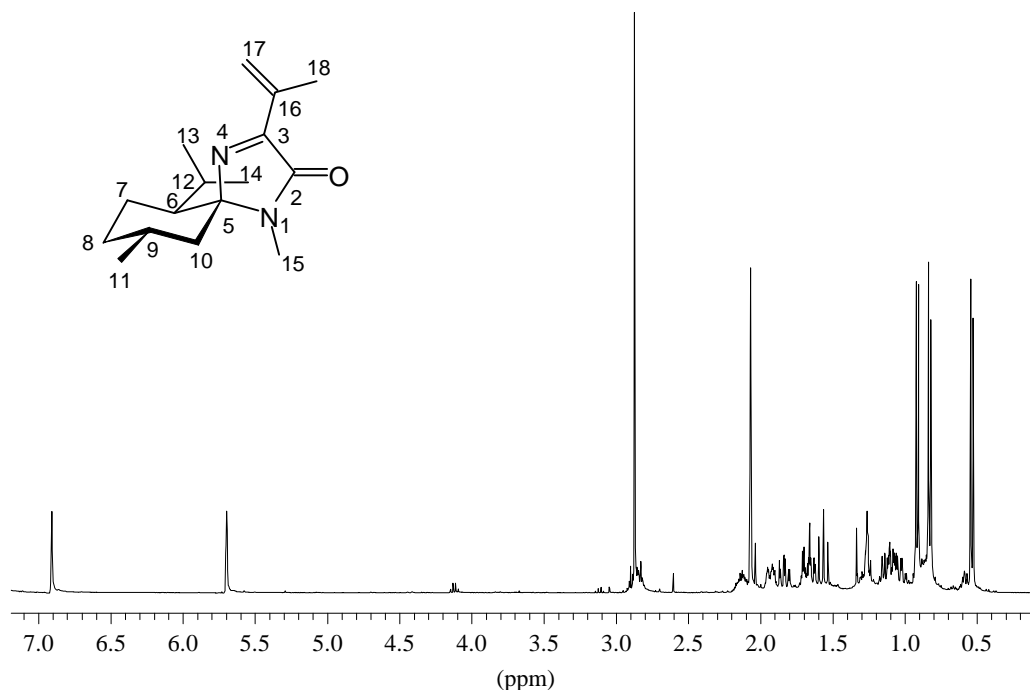


Abb. V-40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.91 (d, 1 H, $^2J_{\text{AB}} = 0.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-17}_\text{A}$), 5.70 (d, 1 H, $^2J_{\text{AB}} = 0.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-17}_\text{B}$), 2.87 (s, 3 H, NCH_3), 2.07 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-18}$), 2.20 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), darin 2.12 (m, 1 H, CH-9), 1.53 (t, 1 H, $^{2,3}J = 12.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-10}_{\text{ax}}$), 0.95 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-8}_{\text{eq}}$), 0.92 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-11}$), 0.83 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-13/14}$), 0.54 (d, 3 H, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-13/14}$).

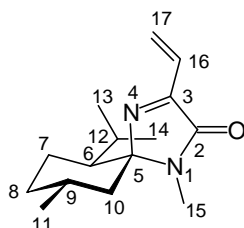
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.9 (C-3), 161.8 (C-2), 136.9 (C-16), 124.3 (C-17), 87.7 (C-5), 47.6 (C-6), 45.4 (C-10), 35.0 (C-8), 29.5 (C-9), 25.5 (C-15), 24.2 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.5 (C-7), 22.1 (C-11), 19.8 (C-18), 17.9 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3060 (v CH olef.), 2950, 2920, 2870 (v CH aliph.), 1700 (v C=O, Lactam), 1630 (v C=N), 1580 (v C=C), weitere intensive Banden 1450, 1330.

MS (70 eV): m/z (%) = 262 (100.0) [M^+], 247 (43.8) [$\text{M}^+\text{-CH}_3$], 218 (21.4) [$\text{M}^+\text{-CH}_3\text{-CO}$], 179 (81.1) [$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}^+$], 151 (97.0) [$\text{Fr1}^+\text{-CH}_3$].

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-vinyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (36a)

76 mg eines Gemisches aus dem monomethylierten Sulfoxid **38a** und geringen Anteilen des Eliminierungsprodukts aus dem dimethylierten Sulfoxid wurden in 1 ml Toluol gelöst und 1 h auf 90 °C erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann in dem Gemisch im NMR eindeutig das schon durch *Vogt*^[31] charakterisierte Vinylimin **36a** erkannt werden.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.94 (dd, 1 H, $^3J_{\text{trans}} = 17.8$ Hz, $^2J_{\text{AB}} = 2.0$ Hz,

CH₂-17_A), 6.69 (dd, 1 H, ³J_{trans} = 17.8 Hz, ³J_{cis} = 11.3 Hz, CH-16), 5.85 (dd, 1 H, ³J_{cis} = 11.3 Hz, ²J_{AB} = 2.0 Hz, CH₂-17_B), 2.88 (s, 3 H, NCH₃), 2.15 - 1.00 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 0.92 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.83 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11), 0.55 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.9 (C-3), 161.2 (C-2), 128.5 (C-16), 127.7 (C-17), 88.9 (C-5), 47.6 (C-6), 45.4 (C-10), 34.9 (C-8), 29.5 (C-9), 25.5 (C-15), 24.4 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.4 (C-7), 22.0 (C-11), 17.9 (C-13/14).

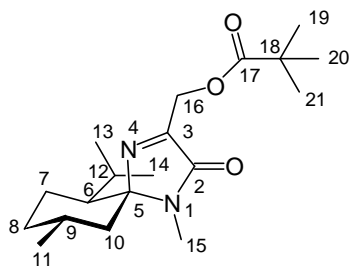
6.2. Umlagerungsprodukte

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-(1-*tert*-Butylcarbonyloxy-methyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (43a)

Nach AAV 7 werden 200 mg (0.8 mmol) Methylnitron **42a** in 1 ml Pivaloylchlorid mit 0.15 ml (1.1 mmol) Triethylamin versetzt und über Nacht bei 75 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 1:1 gereinigt. In einer Ausbeute von 188 mg (70 %) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f = 0.45 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:1), UV, Iod

Drehwert: [α]_D²⁰ = +7.5 (c = 1 in CHCl₃)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.07 (s, 2 H, CH₂-16), 2.86 (s, 3 H, NCH₃), 1.92 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.24 (s, 9 H, CH₃-19,20,21), 0.89 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11), 0.82 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.54 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.6 (C-17), 163.8 (C-3), 162.0 (C-2), 90.5 (C-5), 59.3 (C-16), 47.6 (C-6), 45.2 (C-10), 38.4 (C-18), 34.9 (C-8), 29.6 (C-9), 27.2 (C-19,20,21), 25.5 (C-15), 24.1 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.5 (C-7), 22.0 (C-11), 18.0 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2870 (ν CH aliph.), 1735 (ν C=O, Ester), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=N), 1140 (ν C-O), weitere intensive Banden 1460, 1400, 1280.

MS (70 eV): m/z (%) = 336 (6.0) [M⁺], 235 (100.0) [M⁺-CO₂C₄H₉], 152 (26.6) [C₁₀H₁₈N⁺], 125 (33.0), 57 (62.2) [C₄H₉⁺].

EA: C₁₉H₃₂N₂O₃ (336.2)

berechnet: C 67.81, H 9.59, N 8.33

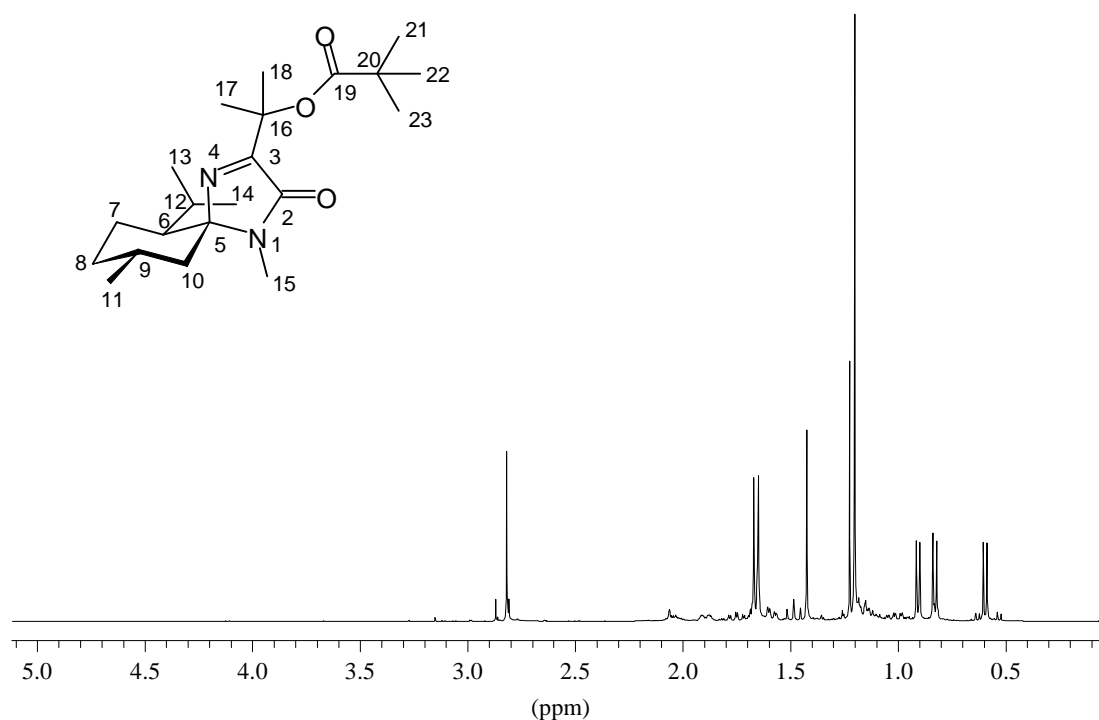
gefunden: C 67.83, H 9.67, N 7.65

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-(1-*tert*-Butylcarbonyloxy-1-methyl-ethyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (43b)

Nach AAV 7 werden 500 mg (1.8 mmol) Isopropylnitron **42b** in 5 ml Pivaloylchlorid mit 0.75 ml (5.4 mmol) Triethylamin versetzt und 10 d bei 75 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 gereinigt. In einer Ausbeute von 373 mg (57 %) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f = 0.37 (Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1), Iod

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.1$ (c = 1 in CHCl₃)

**Abb. V-41**

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.82 (s, 3 H, NCH_3), 2.10 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH_2), 1.67 (s, 3 H, CH_3 -17/18), 1.65 (s, 3 H, CH_3 -17/18), 1.20 (s, 9 H, CH_3 -21,22,23), 0.90 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14), 0.59 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.8$ Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.4 (C-19), 168.6 (C-3), 161.5 (C-2), 88.3 (C-5), 77.7 (C-16), 47.1 (C-6), 44.9 (C-10), 38.6 (C-20), 35.0 (C-8), 29.6 (C-9), 27.1 (C-21, 22, 23), 25.4 (C-15), 25.0 (C-17/18), 24.6 (C-17/18), 23.9 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.5 (C-7), 22.1 (C-11), 18.6 (C-13/14).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940, 2910, 2860 (v CH aliph.), 1720 (v C=O, Ester), 1695 (v C=O, Lactam), 1620 (v C=N), 1125 (v C-O), weitere intensive Banden 1470, 1450, 1360, 1280.

MS (70 eV): m/z (%) = 364 (4.4) [M^+], 279 (3.0) [$\text{M}^+ - \text{COC}_4\text{H}_9$], 262 (71.5) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$], 247 (16.4) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9 - \text{CH}_3$], 179 (31.0), 152 (100.0) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}^+$], 57 (55.7) [C_4H_9^+].

EA: C₂₁H₃₆N₂O₃ (364.3)

berechnet: C 69.18, H 9.96, N 7.69

gefunden: C 69.11, H 9.91, N 7.21

(1'*RS*,5*S*,6*R*,9*S*)-3-(1-*tert*-Butylcarbonyloxy-ethyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (*ent*-43c)

Nach AAV 7 werden 212 mg (0.8 mmol) Ethylnitron *ent*-42c in 1 ml Pivaloylchlorid mit 0.15 ml (1.1 mmol) Triethylamin versetzt und 4 d bei 75 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 gereinigt. In einer Ausbeute von 165 mg (59 %) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomeren beträgt 9:2.

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

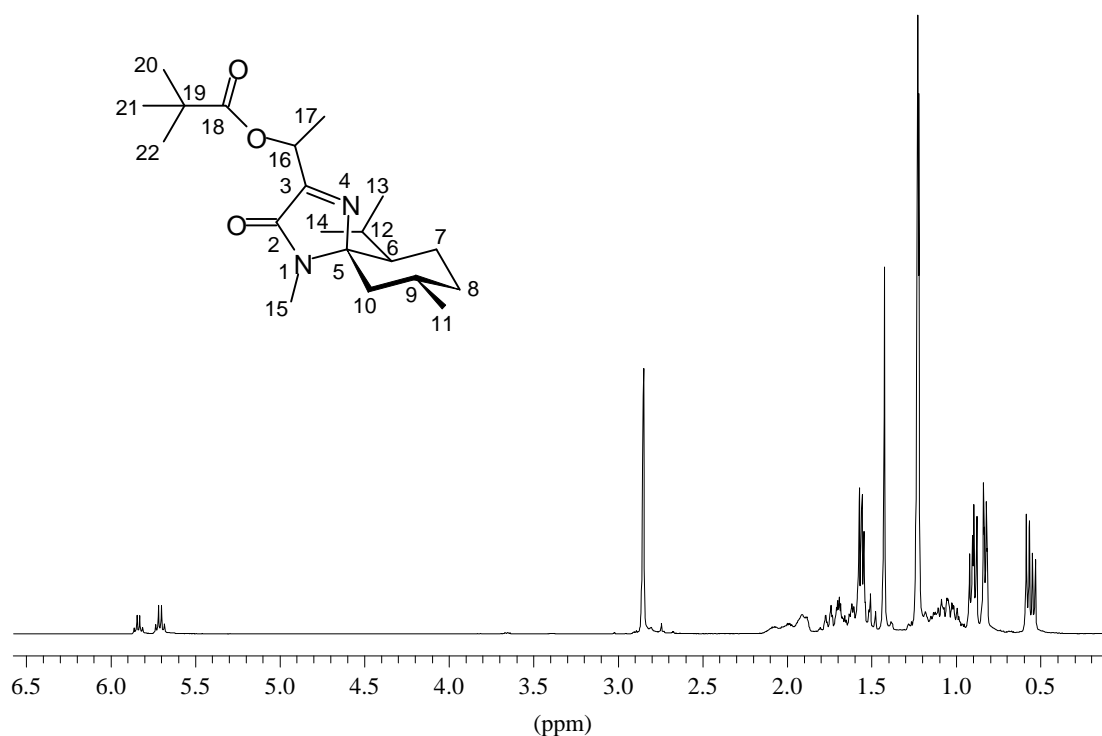


Abb. V-42

Die Auswertung erfolgt für das Hauptdiastereomer.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.83 (q, 1 H, ³J = 6.8 Hz, CH-16), 2.85 (s, 3 H, NCH₃), 2.10 - 0.80 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), 1.55 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-17), 1.22 (s, 9 H, CH₃-20,21,22), 0.91 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.82 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-13/14), 0.53 (d, 3 H, ³J = 6.9 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.2 (C-18), 166.6 (C-3), 161.7 (C-2), 89.6 (C-5), 66.1 (C-16), 47.4 (C-6), 45.6 (C-10), 38.6 (C-19), 34.9 (C-8), 29.6 (C-9), 27.1 (C-20, 21, 22), 25.5 (C-15), 24.1 (C-12), 23.3 (C-13/14), 22.6 (C-7), 22.0 (C-11), 18.2 (C-13/14), 17.1 (C-17).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2860 (ν CH aliph.), 1730 (ν C=O, Ester), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=N), 1150 (ν C-O), weitere intensive Banden 1475, 1450, 1235.

MS (70 eV): m/z (%) = 350 (6.7) [M⁺], 265 (3.2) [M⁺-COC₄H₉], 249 (100.0) [M⁺-CO₂C₄H₉], 165 (19.8) [C₉H₁₃N₂O⁺], 138 (26.6) [C₇H₁₀N₂O⁺], 57 (21.6) [C₄H₉⁺].

EA: C₂₀H₃₄N₂O₃ (350.3)

berechnet: C 68.52, H 9.78, N 8.00

gefunden: C 68.87, H 9.85, N 7.76

(1'*RS*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(1-*tert*-Butylcarbonyloxy-isobutyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (43d)

Nach AAV 7 werden 500 mg (1.8 mmol) Isobutylnitron **42d** in 5 ml Pivaloylchlorid mit 0.73 ml (5.4 mmol) Triethylamin versetzt und 10 d bei 75 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat = 3:1 gereinigt. In einer Ausbeute von 422 mg (62 %) wird das Produkt als gelbes Öl erhalten. Das Verhältnis der Diastereomeren beträgt 15:1.

DC: $R_f = 0.58$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 2:1), Iod

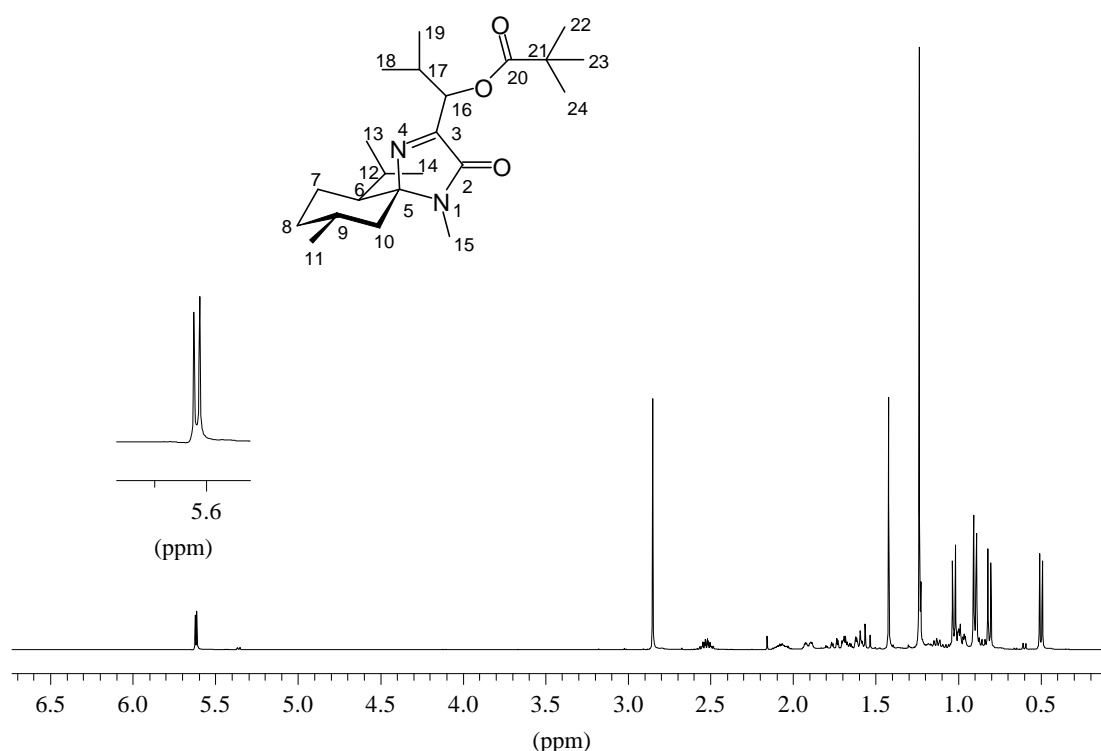


Abb. V-43

Auswertung für Hauptdiastereomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.62 (d, 1 H, $^3J = 4.6$ Hz, CH-16, 2.85 (s, 3 H, NCH₃), 2.52 (dsept, 1 H, $^3J = 4.6$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, CH-17), 2.10 - 0.90 (m, 9 H, Menthyl CH, CH₂), darin 1.56 (t, 1 H, $^{2,3}J = 12.7$ Hz, CH₂-10_{ax.}), 1.91 (m, 1 H, CH₂-8_{eq}), 2.07 (m, 1 H, CH-9), 1.23 (s, 9 H, CH₃-22,23,24), 1.02 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-18/19), 0.90 (d, 6 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-11,18/19), 0.81 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-13/14), 0.50 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.2 (C-20), 166.0 (C-3), 162.0 (C-2), 89.9 (C-5), 73.3 (C-16), 47.3 (C-6), 46.4 (C-10), 38.9 (C-21), 35.0 (C-8), 29.9 (C-17), 29.6 (C-9), 27.1 (C-22, 23, 24), 25.5 (C-15), 24.1 (C-12), 23.3 (C-13/14), 22.7 (C-7), 22.1 (C-11), 19.1 (C-18/19), 18.3 (C-13/14), 16.5 (C-18/19).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2920, 2890 (ν CH aliph.), 1740 (ν C=O, Ester), 1700 (ν C=O, Lactam), 1640 (ν C=N), 1160 (ν C-O), weitere intensive Banden 1480, 1465, 1410, 1300.

MS (70 eV): m/z (%) = 378 (6.4) [M^+], 377 (7.8) [$\text{M}^+ - \text{H}$], 363 (5.4) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 335 (16.7) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 293 (6.6) [$\text{M}^+ - \text{COC}_4\text{H}_9$], 277 (100.0) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$], 251 (21.1), 233 (60.0) [$\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9 - \text{C}_3\text{H}_7$], 193 (45.6), 166 (40.1) [$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}^+$], 57 (55.7) [C_4H_9^+].

EA: $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$ (378.5)

berechnet: C 69.75, H 10.03, N 7.39

gefunden: C 69.72, H 10.13, N 6.74

VI. Literatur

- [1] a) D. Voet und J. G. Voet, *Biochemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1992**; b) L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1991**; c) G. Habermehl und P. Hamman, *Naturstoffchemie*, Springer Verlag, Berlin, **1992**; d) B. Hoppe, J. Martens, *Chem. unserer Zeit* **1983**, 17, 41
- [2] Einige ausgewählte Übersichten:
a) J. Martens, *Topics Curr. Chem.* **1984**, 125, 165, b) G. C. Barrett (Hrsg.); *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Chapman and Hall, London, **1985**;
c) G. M. Coppola, H. G. Schuster, *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*, Wiley Interscience, New York, **1987**; d) F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1825
- [3] U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1992**
- [4] A. A. Tymiak, T. J. McCormick, S. E. Unger, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1149
- [5] J. Kraut, *Ann. Rev. Biochem.* **1977**, 46, 331
- [6] G. Kreil, *Science* **1977**, 266, 996
- [7] U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1988**, 159 und darin zitierte Literatur
- [8] K. Hashimoto, M. Sakai, T. Okuno, J. Shirahama, *Chem. Commun.* **1996**, 1139
- [9] B. Yun, H. Seto, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1995**, 559, 876
- [10] W. Strohl (Hrsg.), *Biotechnology of Antibiotics*, 2. Aufl., Marcel Dekker, New York, **1997**
- [11] W. F. DeGrado, *Adv. Protein Chem.* **1988**, 39, 51
- [12] D. Boger, H. Cai, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 470
- [13] a) H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1996**; b) R. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1305
- [14] a) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1303; b) J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1780; c) A. Giannis, F. Rübsam, *Adv. Drug Res.* **1997**, 29, 1, d) R. M. J. Liskamp, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1994**, 113, 1; e) R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 327; aktuelle Trends: U. Diederichsen, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1999**, 47, 171

- [15] a) H.-D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1982**; b) A. Kleemann, W. Leuchtenberger, B. Hoppe, H. Tanner, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, (Hrsg. W. Gerhartz) 5. Aufl., Vol. 2, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1985**; c) B. Hoppe, J. Martens, *Chem. unserer Zeit* **1984**, *18*, 73; d) [2c]; e) A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in Industry*, Wiley & Sons, New York, **1992**
Asymmetrische Synthesen: f) R. O. Duthaler, Tetrahedron Report Number 349, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539; g) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Organic Chemistry Series, Vol. 7 (Hrsg.: J. E. Baldwin und P. D. Magnus), Pergamon Press, Oxford, **1989**; h) M. J. O'Donnell (Hrsg.), Tetrahedron Symposia in Print Number 33, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5253; i) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, *36*, 999
- [16] a) J. Crosby, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4789; b) J. W. Scott, *Topics in Stereochemistry*, (Hrsg.: E. L. Eliel, S. H. Wilen), Wiley & Sons, New York, **1989**, Vol. 19
- [17] a) A. S. Bommarius in *Biotechnology* (Hrsg.: H.-J. Rehm und G. Reed), Vol. 3, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1993**; b) K. Drauz, *Chimia* **1997**, *51*, 310; c) K. Drauz, A. S. Bommarius, M. Kottenhahn, M. Schwarm, K. Stingl, *Chiral USA '96*; d) K. Drauz, A. Bommarius, G. Knaup, M. Kottenhahn, M. Schwarm, *Chiral Europe '94*; e) K. Drauz, *Chiral '93 USA*
- [18] a) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Mol. Catal.* **1983**, *19*, 159; b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachmann, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946
- [19] U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bardenhagen, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5293
- [20] a) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390; b) D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber in *Modern Synthetic Methods*, Vol. 4 (Hrsg.: R. Sheffold), Springer, Berlin, **1986**, 125 und darin zitierte Literatur; c) D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277; d) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2880 und darin zitierte Literatur; e) D. Seebach, M. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337 und darin zitierte Literatur
- [21] a) R. M. Williams, *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 11; b) R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276
- [22] a) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, D. Kung, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 673;

- b) A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8488
- [23] a) Y. N. Belokon, A. G. Bulychev, S. V. Vitt, Y. T. Struchov, A. S. Batsanov, T. V. Timofeeva, V. A. Tsyryapkin, M. G. Ryzhov, L. A. Lysova, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4252; b) Y. N. Belokon, A. S. Sagyan, S. M. Dfamgarayan, V. I. Bakhmutov, V. M. Belikov, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5507
- [24] a) C. P. Schickli, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 655; b) D. Seebach, H. M. Bürger, C. P. Schickli, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 669
- [25] a) [21a]; b) R. M. Williams, G. F. Fegley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8796
- [26] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 2223
- [27] A. L. J. Beckwith, C. L. L. Chai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1087
- [28] S. G. Pyne, B. Dikic, P. A. Gordon, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 73
- [29] S. G. Pyne, Javad Safaei-G., B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1533
- [30] M. Brinkmann, Dissertation, Universität Paderborn **1992**
- [31] A. Vogt, Dissertation, Universität Wuppertal **1995**
- [32] M. Matthäus, Dissertation, Universität Wuppertal **1999**
- [33] A. Grundler, Dissertation, Universität Wuppertal **1997**
- [34] M. Kirschbaum, Dissertation, Universität Wuppertal **1999**
- [35] M. Hahn, Dissertation, Universität Wuppertal **1999**
- [36] S. Nordhoff, Diplomarbeit, Universität Wuppertal **1996**
- [37] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 821
- [38] a) P. Knochel, T. Chou, H. G. Chen, M. C. P. Yeh, M. J. Rozema, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5202; b) N. Bodor, K. B. Sloan, J. J. Kaminski, C. Shih, S. J. Pogany, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5280
- [39] M. Giannini, A. von Zelewsky, *Synthesis* **1996**, 702
- [40] a) A. J. Manson, D. J. Wood, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3434; b) G. Schneider, I. Vincze, L. Hackler, G. Dombi, *Synthesis* **1983**, 665
- [41] a) R. M. Adlington, A. G. M. Barrett, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 55; b) C. A. Bunnell, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5184; c) J. March, *Advanced*

- Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley-Interscience, **1992**
- [42] T. Nakazawa, T. Suzuki, M. Ishii, *Tetrahedron. Lett.* **1997**, 38, 8951
- [43] J. M. Takacs, M. R. Jaber, A. S. Vellekoop, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2742
- [44] a) G. J. Griffiths, *Chimia* **1997**, 51, 283; b) L. Kralj, A. Hvala, J. Svete, L. Golic, B. Stanovnik, *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, 34, 247
- [45] [36] und darin zitierte Literatur
- [46] J. Ezquerro, A. Escribano, A. Rubio, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2613
- [47] a) [24]; b) [25]; c) C. Shin, N. Takahashi, Y. Yonezawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2020; d) U. Schmidt, A. Lieberknecht, U. Schanbacher, T. Beuttler, J. Wild, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 797
- [48] a) M. Kirschbaum, Diplomarbeit, Universität Wuppertal **1996**; b) [34]
- [49] a) M. Hatam, J. R. Goerlich, R. Schmutzler, H. Gröger, J. Martens, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3685; b) H. Gröger, Y. Saida, H. Sasai, K. Yamaguchi, J. Martens, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3089
- [50] D. Kim, Y. Li, B. A. Horenstein, K. Nakanishi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7119
- [51] D. Stralla, laufende Arbeiten, Universität Wuppertal
- [52] G. Stork, R. M. Jacobsen, R. Levitz, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 9, 771
- [53] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, C. Schickli, T. Weber, *Helv. Chim. Acta.* **1987**, 70, 237
- [54] a) A. J. Kirby, in *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, **1983**; b) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, **1983**
- [55] J. Horikawa, T. Nakajima, Y. Ohfuné, *Synlett* **1998**, 609
- [56] A. Hermann, laufende Arbeiten, Universität Wuppertal
- [57] H. E. Zimmermann, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920
- [58] a) S. E. Denmark, B. R. Henke, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2177; b) C. H. Heathcock in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Hrsg. J. D. Morrison, Academic Press, London, **1984**
- [59] D. Blaser, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1067
- [60] a) D. S. Reno, B. T. Lotz, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 6, 827; b) R. M. Williams, M. Im, J. Cao, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6976
- [61] U. Schöllkopf, U. Groth, M.-R. Gull, J. Nozulak, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1133

- [62] E. J. Iwanowicz, P. Blomgren, P. T. W. Cheng, K. Smith, W. J. Lau, Y. Y. Pan, H. H. Gu, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, *Synlett* **1998**, 664
- [63] siehe z. B. C. H. Heathcock und I. Paterson in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2, B. M. Trost (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford, **1991**
- [64] U. Schöllkopf, J. Nozulak, M. Grauert, *Synthesis* **1985**, 55
- [65] R. Grandel, U. Kazmaier, B. Nuber, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1143
- [66] a) S. D. Bull, S. G. Davies, R. M. Parkin, F. Sánchez-Sancho, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2313; b) W.-R. Li, S.-Z. Peng, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7373; c) T. W. Badran, C. L. L. Chai, C. J. Easton, J. B. Harper, D. M. Page, *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 1379
- [67] C. Gallina, A. Liberatori, *Tetrahedron* **1974**, 30, 667
- [68] a) [67]; b) C. Gallina, A. Liberatori, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 1135
- [69] T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 46, 4483
- [70] a) M. Oba, T. Terauchi, Y. Owari, Y. Imai, I. Motoyama, K. Nishiyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1275; b) M. Oba, S. Nakajima, K. Nishiyama, *Chem. Commun.* **1996**, 1875
- [71] N. Saito, K. Tashir, Y. Maru, K. Yamaguchi, A. Kubo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 53
- [72] J. Moyroud, J. Gelin, A. Chêne, J. Mortier, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8225
- [73] K. W. Blake, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 981
- [74] M. D. Andrews, A. G. Brewster, M. G. Moloney, *Synlett* **1996**, 612
- [75] R. K. Crossland, K. L. Servis, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3175
- [76] C. D. Beard, K. Baum, V. Grakauskas, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3673
- [77] L. Somekh, A. Shanzer, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 907
- [78] U. Groth, U. Schöllkopf, *Synthesis* **1983**, 673
- [79] a) G. Wulff, H. Böhnke, H. T. Klinken, *Liebigs Ann. Chem.* **1998**, 495; b) R. Andruskiewicz, A. Czerwinski, *Synthesis* **1982**, 968
- [80] a) M. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3131; b) C. Balsamini, E. Duranti, L. Mariani, A. Salvatori, G. Spadoni, *Synthesis* **1990**, 779
- [81] H. Wojciechowska, R. Pawlowitz, R. Andruszkiewicz, J. Grzybowska, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 42, 4063
- [82] F. Berti, C. Ebert, L. Gardossi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 8145

- [83] A. Schwartz, P. Madan, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5463
- [84] A. Ichihara, M. Miki, H. Tazaki, S. Sakamura, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1175
- [85] R. Gleiter, T. Herb. J. Hofmann, *Synlett* **1996**, 987
- [86] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26
- [87] a) U. Schöllkopf, U. Groth, M.-R. Gull, J. Nozulak, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1133; b) U. Schöllkopf, K.-O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 781; c) U. Schöllkopf, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085; d) U. Schöllkopf, J. Nozulak, U. Groth, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1409
- [88] A. Afzali-Ardakani, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4817
- [89] a) H. Ahlbrecht, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 4421; b) H. Ahlbrecht, S. Fischer, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2837
- [90] Die Verbindung wurde mir freundlicherweise von A. Hermann zur Verfügung gestellt.
- [91] a) *Mopac*; b) *HyperChem*^â
- [92] a) F. Johnson, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375; b) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1147; c) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841
- [93] D. Seebach et al., *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 913
- [94] R. M. Williams, W. Zhai, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5425
- [95] a) [87]; b) U. Schöllkopf, U. Groth, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 1022; c) U. Schöllkopf, J. Schröder, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 87
- [96] a) [24b]; b) T. Weber, R. Aeschmann, T. Maetzke, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1365
- [97] a) T. Kimura, V. P. Vassilav, G.-J. Shin, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11734; b) [62]
- [98] a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., New York, **1991**; b) J. C. Sherhan, D.-D. H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1154
- [99] a) M. Lobell, Dissertation, Universität Wuppertal **1994**; b) M. P. Schneider, M. Lobell, *J. Chromatogr.* **1993**, *633*, 287
- [100] a) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 271; b) D. Obrecht, C. Spiegler, P. Schönholzer, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1666
- [101] S. G. Pyne, J. Savei-G., F. Koller, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2511

- [102] a) [70]; b) M. Oba, S. Nakajima, K. Nishiyama, *Chem. Commun.* **1996**, 1875; b) M. Takasaki, K. Harada, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 571; c) [69]
- [103] a) A. Avenoza, C. Cativiela, M. A. Fernández-Recio, J. Peregrina, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 721; b) J. Mattay, J. Mertes, G. Maas, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 327; c) C. Cativiela, J. I. Garcia, J. A. Mayoral, E. Pires, R. Brown, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9217; d) S. G. Pyne, B. Dikic, P. A. Gordon, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1505; e) W. R. Roush, A. P. Essinfeld, J. S. Warmus, B. B. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7305; f) A. Avenoza, J. H. Busto, C. Cativiela, J.M. Peregrina, *Synthesis* **1995**, 671; g) S. G. Pyne, B. Dikic, P. A. Gordon, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1993**, 46, 73; h) M. J. Crossley, T. W. Hambley, A. W. Stamford, *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 1827; i) mit inversem Elektronenbedarf: J. Mattay, G. Kneer, J. Mertes, *Synlett* **1990**, 145; j) neueres Beispiel: [37]
- [104] C. Cardellicchio, V. Fiandese, G. Marchese, F. Naso, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4387
- [105] a) S. Bertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4031; b) B. H. Lipshutz, S. Sharma, E. L. Ellworth, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4032
- [106] a) B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, T. J. Siahaan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1351; b) B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5869
- [107] a) B. H. Lipshutz, *Synthesis* **1987**, 325; b) J. F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63; c) N. Krause, A. Gerold, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 195; d) J. Leonard, E. Díez-Barra, S. Merino, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051
- [108] a) M. J. Crossley, Y. M. Fung, J. J. Potter, A. W. Stamford, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1113; b) M. J. Crossley, Y. M. Fung, E. Kyriakopoulos, J. J. Potter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1123; c) M. J. Crossley, C. W. Tansey, *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 479
- [109] N. C. F. Yim, H. Bryan, W. F. Huffmann, M. L. Moore, *J. Org. Chem.* 1988, 53, 4605
- [110] M. Pérez, R. Pleixats, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8355
- [111] a) D. Choi, H. Kohn, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7371; b) J. Häusler, *Liebigs. Ann. Chem.* **1981**, 1073; c) R. Labia, C. Morin, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 249
- [112] J. R. Mohrig, S. S. Fu, R. W. King, R. Warnet, G. Gustafson, *J. Am. Chem. Soc.*

- 1990**, *112*, 3665
- [113] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1992**
- [114] a) D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1995**; b) B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford, **1986**
- [115] a) C. J. Easton, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 53; b) P. Renaud, L. Giraud, *Synthesis* **1996**, 913
- [116] a) H. G. Viehe, R. Merényi, L. Stella, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 982; b) H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merényi, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148
- [117] z. B. C. L. L. Chai, D. M. Page, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4373
- [118] z. B. C. L. L. Chai, A. R. King, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4295
- [119] B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771
- [120] P. Renaud, A. Stojanovic, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2569
- [121] W. C. Danen, F. A. Neugebauer, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 823
- [122] R. Braslau, L. C. Burrill II, L. K. Mahal, T. Wedeking, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 247 und darin zitierte Literatur
- [123] a) B. Giese, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 771; b) D. P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417 und 489; c) kinetische Untersuchungen: M. Newcomb, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151
- [124] a) [27]; b) J. R. Axon, A. L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 549; c) R. G. Gesanov, L. V. Ilinskaya, M. A. Misherin, V. I. Meev, N. I. Raevski, N. S. Ikonnikov, S. A. Orlova, N. A. Kuzmina, Y. N. Belokon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3343
- [125] K. Goodall, A. F. Parsons, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 491
- [126] D. Crich, J. W. Davies, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5641
- [127] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**
- [128] H. Kessler, V. Wittmann, M. Köck, M. Kottenhahn, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 874
- [129] a) H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokohama, *Synlett* **1998**, 700; b) B. Giese, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 993
- [130] R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683
- [131] J. Kihlberg, J. Ahman, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 161

- [132] L. A. Marcaurelle, C. R. Bertozzi, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1384
- [133] einige Beispiele: a) T. Nishikawa, M. Ishikawa, M. Isobe, *Synlett* **1999**, 123; b) T. Fuchss, R. R. Schmidt, *Synthesis* **1998**, 753; c) D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2507; d) D. Urban, T. Skrydstrup, J.-M. Beau, *Chem. Commun.* **1998**, 955; e) F. Burkhart, M. Hoffmann, H. Kessler, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1240; f) M. Hoffmann, F. Burkhart, G. Hessler, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1519; g) A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, *Chem. Commun.* **1997**, 1741
- [134] a) K. Burgess, K.-K. Ho, D. Moye-Sherman, *Synlett* **1994**, 575; b) C. H. Stammer, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231; c) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 5
- [135] C. J. Suckling, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 555
- [136] a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, B. J. Rawlings, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1496; b) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, B. J. Rawlings. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 481
- [137] R. K. Hill, S. R. Prakash, R. Wiesendanger, W. Angst, B. Martinoni, D. Arigoni, H. W. Liu, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 795
- [138] M. C. Pirrung, G. M. McGeehan, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2103
- [139] a) [25]; b) [26]; c) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, F. Escalé, R. Jacquier, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 175; d) C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 567; e) M. Calmes, J. Daunis, F. Escalé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 395; f) C. Alcaraz, M. D. Fernández, M. P. de Frutos, J. L. Marco, M. Bernabé, C. Foces-Foces, F. H. Cano, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12433; g) R. Chinchilla, C. Nájera, S. Garcia-Granda, A. Menéndez-Velázquez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5799
- [140] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *86*, 1353
- [141] a) S. V. Pansare, R. P. Jain, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2625; b) S. E. Denmark, J. P. Edwards, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974
- [142] a) [24b]; b) M. Lakhri, A. Chaouch, Y. Chapleur, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 531
- [143] G. Solladié, J. Hutt, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3560
- [144] a) W. Adam, A. Lévai, J.-Y. Mérour, C. Nemes, T. Patonay, *Synthesis* **1997**, 268; b) A. Bartels, P. G. Jones, J. Liebscher, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3673

- [145] S. Hanessian, R. Margita, A. Hall, X. Luo, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5883 und darin zitierte Literatur
- [146] P. A. Lohse, R. Felber, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2067 und darin zitierte Literatur
- [147] B. M. Trost, T. N. Salzmann, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887
- [148] Ein Beispiel für Chiralitätstransfer: S. I. Goldberg, M. S. Sahli, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2059
- [149] a) S. G. Pyne, A. R. Hajipour, K. Prabakaran, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 645; b) S.-I. Murahashi, J. Sun, T. Tsuda, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2645; c) D. H. Hua, S. N. Bharathi, F. Takusagawa, A. Tsujimoto, J. A. K. Panangadan, J.-H. Hung, A. A. Bravo, A. M. Erpelding, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5659
- [150] z. B. a) G. Solladié, *Synthesis* 1981, 185; b) G. Solladié in *Advanced Asymmetric Synthesis* und darin zitierte Literatur
- [151] Reviews: a) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571; b) Soai, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833
- [152] G. Picotin, P. J. Miginiac, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4796
- [153] R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1989**
- [154] P. A. Aristoff, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1766
- [155] G. Dannhardt, A. Bauer, U. Nowe, *J. prakt. Chem., Chem. Ztg.* **1998**, *340*, 256
- [156] a) R. K. Hill in *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Hrsg. J. D. Morrison, Academic Press, London, **1984**; b) F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1423; c) H.-J. Altenbach, in *Organic Synthesis Highlights*, Hrsg. Mulzer et al., VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1991**
- [157] a) S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71; b) D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847 und darin zitierte Literatur
- [158] R. Huisgen, F. Bayerlein, S. Heydkamp, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 3223
- [159] J. P. Alazard, B. Khemis, X. Lusinchi, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1427
- [160] a) N. J. A. Gutteridge, J. R. M. Dales, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 122; b) D. St.C. Black, R. J. Strauch, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 71; c) N. J. Gibson, A. R. Forrester, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 491; d) N. J. Gibson, A. R. Forrester, C. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 507
- [161] E. B. Skibo, I. Islam, W. G. Shulz, R. Zhou. L. Bess, R. Boruah, *Synlett* **1996**, 297
- [162] I. Lantos, W.-Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5977

-
- [163] a) C. H. Cummins, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2070; b) R. M. Coates, C. H. Cummins, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1383; c) R. M. Coates, I. M. Said, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2355
- [164] K. Torsell, O. Zeuthen, *Acta Chem. Scand. B.* **1978**, *32*, 118
- [165] D. Geffken, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 744
- [166] P. I. Dalko, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2107
- [167] a) R. Brückner in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6, B. M. Trost (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford, **1991**; b) H.-J. Altenbach in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6, B. M. Trost (Hrsg.), Pergamon Press, Oxford, **1991**
- [168] H.-J. Altenbach, R. Korff, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5175
- [169] O. Plettenburg, Diplomarbeit, Universität Wuppertal **1997**
- [170] N. Bodor, K. B. Sloan, J. J. Kaminski, C. Shih, S. Pogany, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5281