

**Untersuchung zum Synthesepotential eines chiralen
Glycinbausteins, abgeleitet von Menthon:**

**Versuche zur Darstellung cyclischer und
a,w-verknüpfter Systeme,
elektrochemische Verfahren**

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

- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Andreas Hermann

aus Krefeld

2000

meinen Eltern

Eingereicht am:

31.01.2000

Tag der mündlichen Prüfung:

16.03.2000

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. R. Zentel

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom November 1995 bis Januar 2000 im Fach Organische Chemie des Fachbereichs Naturwissenschaften II der Bergischen Universität Gesamthochschule Wuppertal angefertigt.

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

Herrn Prof. Dr. Zentel danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Desweiteren möchte ich mich bei allen bedanken, die durch Aufnahme von Spektren und Chromatogrammen oder Durchführung von Analysen zu dieser Arbeit beigetragen haben.

NMR: Herrn Dr. C. M. Weisshuhn, Frau I. Polanz; *Röntgenstrukturanalyse*: Prof. Dr. D. J. Brauer; *Massenspektrometrie*: Frau A. Kessler, Frau J. Kösters, Frau B. Pongratz, Frau E. Smets; *HPLC*: Herrn J. Dönecke; *Elementaranalyse*: Herrn R. Radon; *Elektrolysezellen*: Herrn Dr. Engler

Weiterhin möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken: Herrn Dr. A. Stolle (Bayer AG) für seine Unterstützung, Herrn Dr. M. Roggel für Beratung und schnelle Korrektur der Rohfassung, Herrn Prof. Dr. E. Steckhan für Beratung und Literatur, Herrn Dr. K.-H. Hermann für vielfältige Unterstützung und Korrektur.

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre, in der diese Arbeit entstanden ist. In diesem Zusammenhang möchte ich meinen Laborkollegen Dirk Merkel, Dieter Stralla, Stefanie Althaus, Henny Addens und Mike Matthäus besonders danken.

Abstract:

In this work the synthesis of amino acids by using the chiral Menthylidene-methylimidazolidinone MMI as a building block was investigated. The interest was focused on the preparation of anellated cyclic aminoacids and α,ω -diaminodicarboxylic acids. Another field of interest was the substitution of chemical reagents by electrochemical methods.

The first part of this work deals with the synthesis of cyclic amino acids by using the different building blocks, derived from MMI. The main problem was found in the low reactivity of the amino group, which proved to be inert to all but a very few „small“ reagents. Different other problems - side reactions, low reactivity - hindered each single access to cyclic MMI systems. Thus synthesis of anellated cyclic aminoacids proved to be very inefficient by using MMI as chiral glycine equivalent.

Also an achiral approach to 7-substituted indolin-2-carboxylic acids and 8-substituted 1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2-carboxylic acids was not successful.

As a side product it could be discovered, that formyl-MMI enables the highly diastereoselective synthesis of β -hydroxy-amino acids, using alkylphenone derivatives as electrophiles. In these cases deprotection and generation of the β -hydroxy-amino acid methylamides proved to be fairly simple.

The second part deals with the synthesis of α,ω -diaminodicarboxylic acids. In case of aryl systems α,ω -substituted MMI-derivatives could be obtained. Aliphatic systems gave lower yields and were not easy to purify. Here deprotection and generation of the free α,ω -diaminodicarboxylic acids showed to be the main problem. All established methods just lead to decomposition or side products.

The third part deals with electrochemical methods in order to substitute chemical reagents. It could be demonstrated that several oxidation and reduction steps could also be done by direct or indirect electrolysis. In the case of ortho substituted aryl-MMI-nitrones electrochemical reduction surpassed even catalytic hydrogenation. Alkyl-MMI-hydroxylamines and -nitrones were also accessible by electrooxidation of alkylhydrazines. Electrochemical reduction of MMI-hydroxylamines occurred under inversion of the α -stereocenter.

Inhaltsverzeichnis:

I Einleitung.....	1
I.1 Bedeutung von Aminosäuren.....	1
I.2 Darstellung und Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren.....	6
I.3 Elektrochemische Methoden.....	8
II Aufgabenstellung.....	11
II.1 Hintergrund.....	11
II.2 Problemstellung.....	12
III Durchführung.....	13
III.1 Untersuchungen zur Darstellung N-substituierter MMI-Systeme.....	14
III.1.1 Untersuchung zur Arylierung der MMI-Aminfunktion.....	14
III.1.2 Untersuchungen zur Cyclisierung N-substituierter Aminosäurederivate.....	16
III.2 Untersuchungen zur Darstellung α -alkylierter MMI-Systeme.....	19
III.2.1 Darstellung ortho-fluor-substituierter Aryl-MMI-Systeme.....	19
III.2.2 Derivatisierung ortho-fluor-substituierter Aryl-MMI-Systeme.....	21
III.2.3 Untersuchungen zur Steigerung der Diastereoselektivität in β -Position.....	23
III.2.4 Darstellung anderer <i>o</i> -substituierter Aryl-MMI-Systeme.....	24
III.2.5 Darstellung von α -Aryl-MMI-Systemen ausgehend vom MMI-Nitron.....	26
III.3 Untersuchung zu Ringschlußreaktionen N, α -substituierter MMI-Systeme.....	33
III.3.1 Synthese ungesättigter N-substituierter Systeme.....	34
III.3.2 Synthese ungesättigter α -substituierter Systeme.....	35
III.4 Untersuchung zur 1+2-Addition an Menthosen.....	38
III.5 Untersuchung zur achiralen Darstellung annelierter cyclischer Aminosäuren.....	38
III.5.1 Untersuchung zur Darstellung von 7-Nitro-indolin-2-carbonsäurederivaten.....	39
III.5.2 Untersuchung zur Darstellung von 8-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivaten.....	42
III.6 Darstellung von α,ω -Diaminodicarbonsäuren.....	44
III.6.1 Darstellung homochiraler α,ω -Diaminodicarbonsäurederivate.....	44
III.6.2 Darstellung von Meso- α,ω -Diaminodicarbonsäurederivaten.....	47
III.7 Elektrochemische Verfahrensmethoden.....	49
III.7.1 Elektrochemische Oxidationen.....	49
III.7.2 Elektrochemische Reduktionen.....	55

III.7.3 Elektrochemische Alkylierung	58
III.8 Freisetzung der Aminosäurederivate	60
III.8.1 Freisetzung der β -Hydroxyaminosäurederivate.....	60
III.8.2 Freisetzung von α,ω -Diaminodicarbonsäurederivaten	61
IV Zusammenfassung	63
V Experimenteller Teil.....	68
V.1 Allgemeine Angaben	68
V.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	71
V.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	72
V.4 Synthese der Verbindungen.....	75
VI Anhang	154
VI.1 Abkürzungsverzeichnis	154
VI.2 Substanzverzeichnis	156
VII Literaturverzeichnis	158

I Einleitung

I.1 Bedeutung von Aminosäuren

Die Aminosäuren bilden einen der vier Grundbausteine der belebten Welt. Die anderen drei Gruppen bestehen aus Ribonucleinsäuren, die in der DNA die Proteine codieren, Zuckern, die als Energielieferant und als Rezeptorbausteine^[a] dienen, und Lipiden, die insbesondere als Membranmaterial verwendet werden. Aminosäuren werden hauptsächlich zum Aufbau von Proteinen und Enzymen benötigt, die den Stoffwechsel kontrollieren.^[1] Einzelne Aminosäuren und ihre Metaboliten treten als Botenstoffe und Bausteine für andere Stoffgruppen auf. Weiterhin sind sie die Stickstofflieferanten in der Biosynthese und auch als Energielieferant von Bedeutung. In oligomerer und polymerer Form treten Aminosäuren als Enzyme, aber auch als Transportproteine, Strukturproteine und Immunoproteine auf.

In der Natur kommen 20 "proteinogene" Aminosäuren vor, bei denen es sich ausschließlich um α -L-Aminosäuren handelt. Nur diese 20 sind genetisch codiert.^[b] Allerdings tauchen in Proteinen noch weitere "seltene" Aminosäuren auf, die jedoch in allen bekannten Fällen Produkte spezifischer posttranslationaler Modifikationen der proteinogenen Aminosäuren sind.^[1] Dabei handelt es sich z.B. um die Hydroxylierung von Prolin und Lysin in Collagen. D-Aminosäuren werden z.B. in der Regel mit Hilfe von Racemasen synthetisiert und dann in Oligopeptide eingebaut. In Einzelfällen ist jedoch auch eine enzymatische Umwandlung der L-Aminosäuren in D-Aminosäuren in Peptiden bekannt geworden. Die Spinne *Agelenopsis aperta* erzeugt ihr Toxin *Agatoxin* ribosomal zuerst nur aus natürlichen Aminosäuren. Ein Enzym, das in dem Giftsekret enthalten ist, isomerisiert dann einen bestimmten Serinbaustein des Peptids, das dadurch stabiler gegen Metabolisierung und viermal toxischer als das "natürliche" Peptid wird.^[2] Agatoxin selbst wird zu Klassifizierung von bestimmten Calciumkanälen benutzt. Während hochmolekulare Peptide durch ribosomale Mechanismen synthetisiert werden, werden Peptide mit einer Anzahl von unter 30 Aminosäurebausteinen durch sequentielle Reaktion von aktivierten Aminosäuren an löslichen Enzymen oder

^{a)} z.B. bei der Zellerkennung

^{b)} Als Ausnahme ist Selenocystein zu erwähnen, das in Pro- und Eukaryonten eine eigene spezifische Transfer-Ribonucleinsäure mit entsprechendem Codon besitzt.

Multienzymkomplexen erzeugt. Letzterer Mechanismus ermöglicht auch den Einbau nichtproteinogener Aminosäuren und Hydroxysäuren sowie die Bildung von cyclischen Strukturen.^[3] Zahlreiche dieser Oligopeptide weisen starke biologische Aktivitäten auf. Besonders interessant sind hier die antibiotischen^[c] Wirkstoffe aus der Natur.

Peptide erhalten durch α,α -dialkylierte, unnatürliche und D-Aminosäuren spezielle Sekundärstrukturen, was ihren Abbau durch Peptidasen behindert. Diese Eigenschaften machen unnatürliche Aminosäuren interessant für die moderne Wirkstoff-Forschung, vor allem im Pharma-Bereich. Die Natur demonstriert in zahlreichen Beispielen die starke Wirkung von Oligopeptiden, die ungewöhnliche Aminosäuren enthalten. Hormaomycin^[4], ein Induktor für Luftmycelbildung, enthält neben der ungewöhnlichen Aminosäure Nitro-cyclopropyl-L-alanin auch die cyclische Iminosäure 4-[(Z)-Prop-1-enyl]-prolin. Das antifungale Leucinostatin^[5] enthält neben mehreren α -Methylalanin-Einheiten auch ein 4-Methyl-prolin.

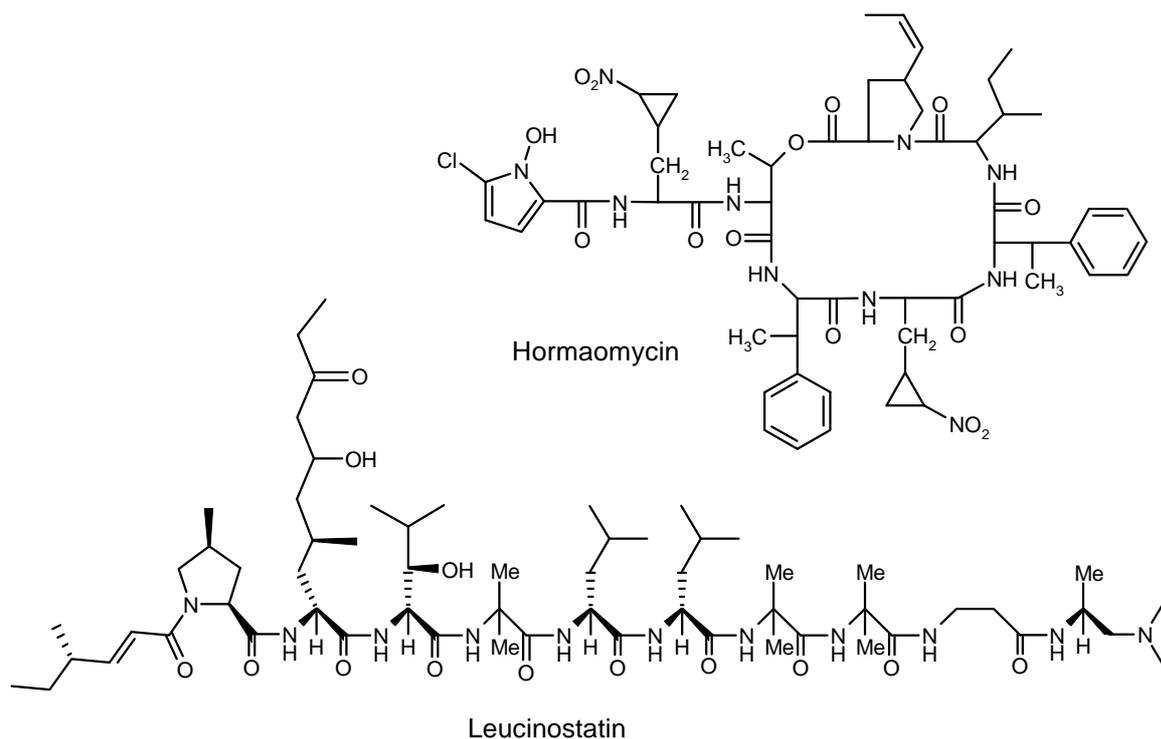


Abb. I-1

^{c)} Gemeint ist hier die erweiterte Bedeutung des Begriffes, mit Einschluß von antibakteriellen, fungiziden, insektiziden, kanzerostatischen und ergotropen Wirkungen

Wichtig für die Sekundärstruktur sind auch die Brücken innerhalb eines Peptids. Auch hier wartet die Natur mit ungewöhnlichen Abwandlungen der normalen Sulfidbrücken des Cystins auf. Subtilin, gebildet durch *Bacillus subtilis*, enthält mehrere Schwefelbrücken, die die üblichen Disulfid-Brücken imitieren und erheblich stabiler gegen Spaltung sind. Subtilin und einige verwandte Polypeptide depolarisieren die Zytoplasmamembran grampositiver Bakterien, während gramnegative Keime gegen die Zerstörung der Zellmembran unempfindlich sind.^[6] Nisin, ein verwandtes Peptid, wird in zahlreichen Ländern zur Konservierung von Milch verwendet.

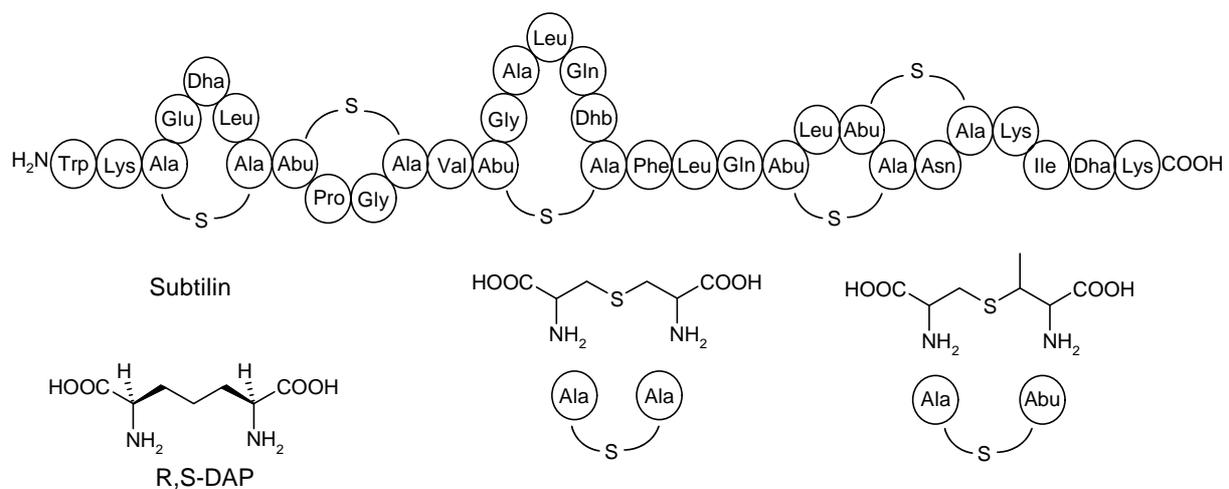


Abb. I-2

Diaminopimelinsäure (DAP), eine α,ω -Diaminodicarbonsäure, kommt in Bakterien und höheren Pflanzen vor und nimmt dort einen wichtigen Platz ein. L,L und *meso*-DAP dienen als Vorläufer in der L-Lysin Synthese. Außerdem fungiert es als Bindeglied von Makromolekülen, wie z.B. Lipoproteinen, an die Zellwand und in nahezu allen gramnegativen und einigen grampositiven bakteriologischen Glycopeptiden hat es ebenfalls diese Funktion.^[7]

Diese zahlreichen Funktionen begründen die große Bedeutung, die Aminosäuren in der modernen Wirkstoff-Forschung einnehmen. Im allgemeinen liefert die Natur die Leitstrukturen für neue Wirkstoffe und häufig auch neue Angriffspunkte und Wirkmechanismen. Als gutes Beispiel können die beiden ACE-Hemmer Quinapril und Moexipril dienen,^[8] die beide eine natürliche und eine unnatürliche α -Aminosäure enthalten. Es handelt sich um Peptidmimetika, die ein Oligopeptid der südamerikanischen Viper *Bothrops jararacera* imitieren.^[9]

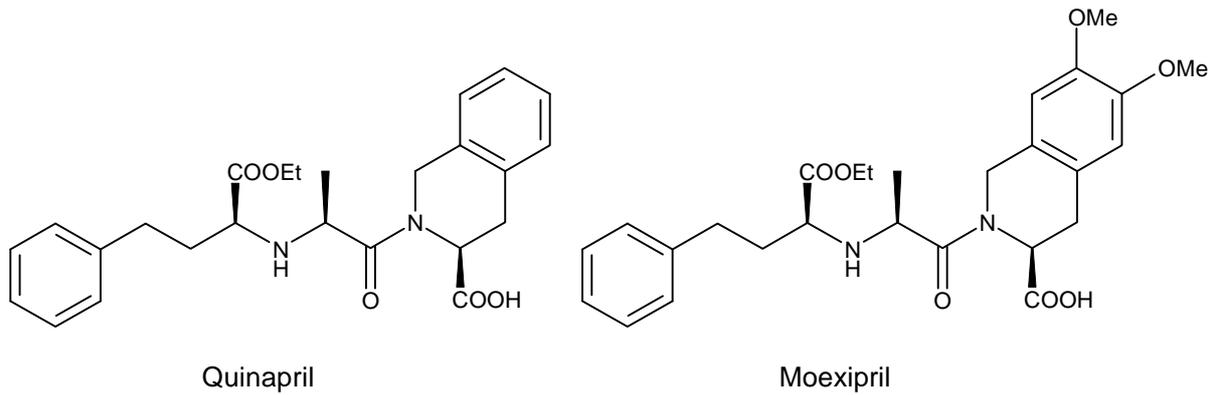


Abb. I-3

Auch α,ω -Diaminodicarbonsäuren haben in der Pharmaforschung Interesse gefunden. Bei *HP5b* handelt es sich um das Dimer eines hämatoregulierenden Peptids, das aus menschlichen Leukozyten isoliert wurde.^[10] Aus diesem Peptid wurde der Wirkstoff *SK&F 107647* entwickelt, der in ersten klinischen Tests gute Ergebnisse im Bereich bakterieller, viraler und Pilzinfektionen sowie bei Knochenmarkstransplantationen lieferte.^[11] In ihm wurde die Cystin-Brücke nur durch eine Diaminosuberinsäurebrücke (DAS) ersetzt. Im Rahmen des üblichen Screenings von Derivaten konnte ein noch wirksames Analogon gefunden werden, in dem die Brücke um 2 Atome verkürzt und die beiden terminalen Oxoprolin-Einheiten gegen Picolinsäure ersetzt wurden.

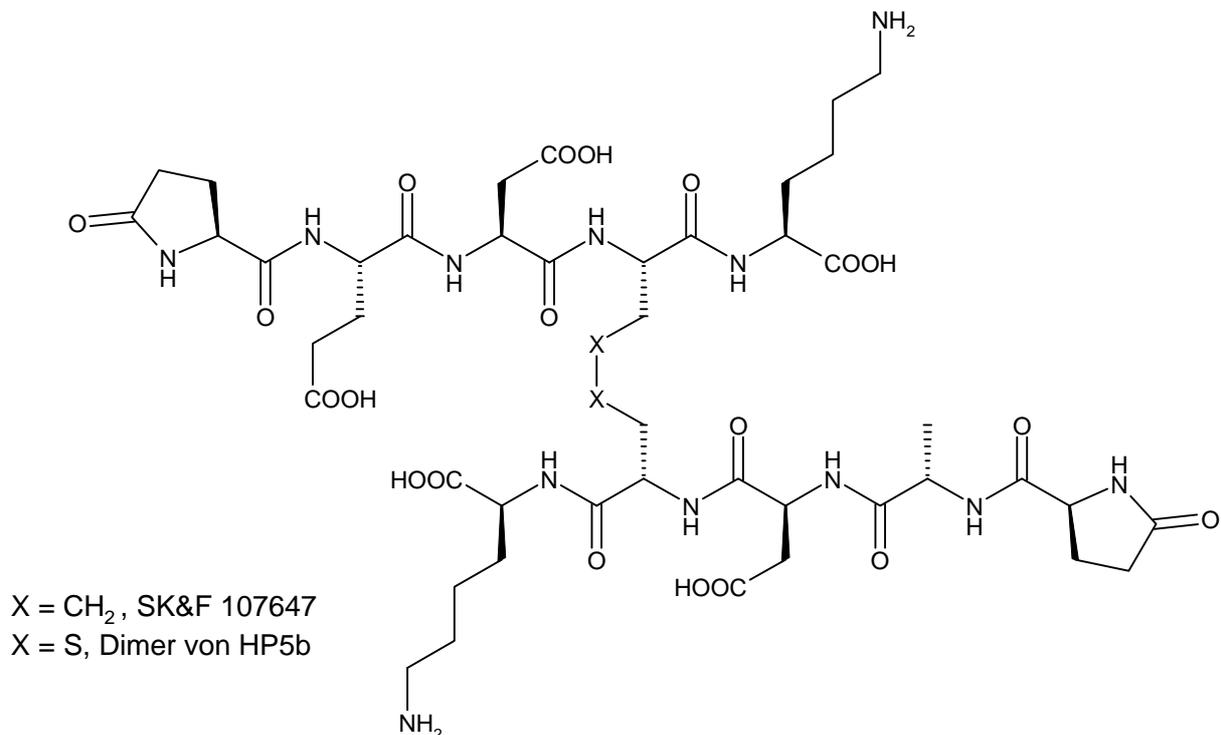


Abb. I-4

DAS wurde auch erfolgreich bei der Synthese von Oxytocin-^[12] und Somatostatinanaloga^[13] sowie beim Einbau in Insulin zu einem A7,B7-Dicarbainsulin eingesetzt.^[14]

Neben der biologischen Bedeutung haben Aminosäuren auch einen wichtigen Platz in der organischen Synthese. So liefern sie bei *chiral Pool*-Synthesen, aber auch als chirale Auxiliare und Liganden für Katalysatoren wertvolle Stereoinformationen.

Aus Prolin entwickelte *Mukaiyama*^[15] einen Liganden zur enantioselektiven Reduktion von Ketonen und *Corey* prägte den Begriff "chemzyme" für seine katalytische Variante mit einem chiralem Oxaborolidin. Besonders von Prolin abgeleitete Liganden erweisen sich häufig als vorteilhaft, da sie aufgrund ihrer cyclischen Struktur rigider sind als solche, die von den übrigen Aminosäuren abgeleitet wurden.

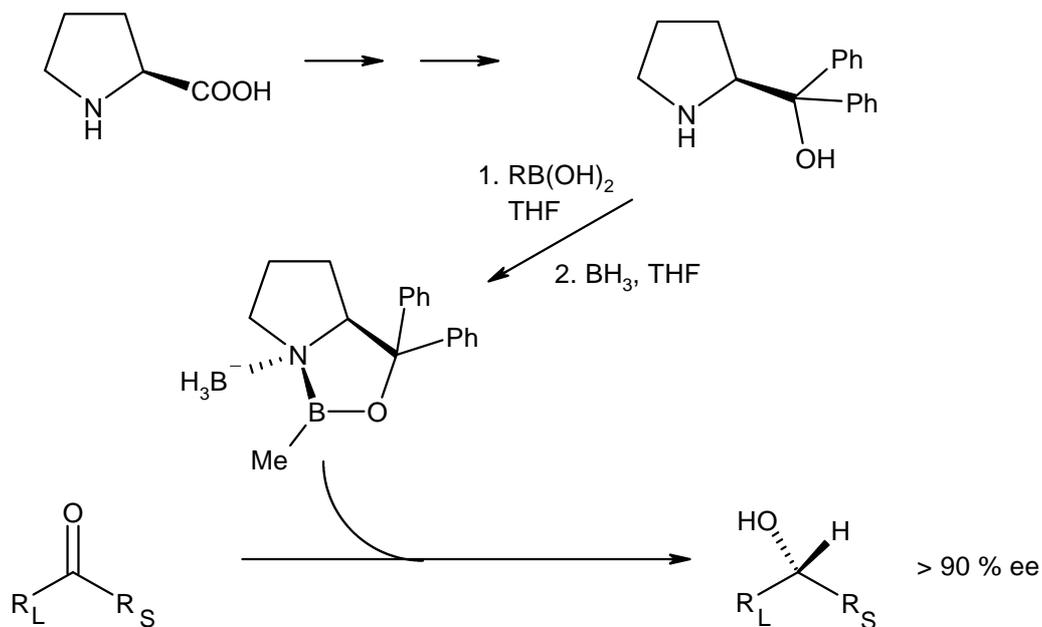


Abb. I-5

Eine Modifizierung der Aminosäuren könnte in diesen Fällen die Ligandeneigenschaften optimieren, z.B. in Selektivität und Löslichkeit, oder eine Immobilisierung auf einem Trägermaterial ermöglichen.

I.2 Darstellung und Synthese enantiomerenreiner Aminosäuren

Der große Bedarf an enantiomerenreinen Aminosäuren erfordert unterschiedliche Strategien ihrer Bereitstellung. Zu nennen sind hier Extraktion von Proteinhydrolysaten, Fermentation, enzymatische Umwandlung prochiraler Substrate, chemische Synthese mit nachfolgender Racematspaltung, Synthesen aus dem *chiral Pool* und asymmetrische Synthesen. Die Wahl der Methode hängt in der Regel von der Art der Aminosäure ab, sowie vom Jahresbedarf und Verwendungszweck. Proteinogene Aminosäuren werden hauptsächlich durch Fermentation und Extraktion von Proteinhydrolysaten gewonnen. Nichtproteinogene und unnatürliche Aminosäuren werden zunehmend enzymatisch, in Einzelfällen auch synthetisch hergestellt.

Die asymmetrische Synthese lohnt sich aufgrund der höheren Kosten allerdings nur bei sehr hochwertigen Produkten. In der Forschung haben sich aber zahlreiche vielseitige Synthesestrategien etabliert, die in der Lage sind, in kurzer Zeit unterschiedlichste Aminosäurederivate bereitzustellen. Einzelne schwierig erhältliche Aminosäuren werden mittels spezieller Syntheserouten erzeugt.

In Anbetracht der großen Anzahl von Synthesestrategien^[16] sollen hier nur diejenigen vorgestellt werden, die im direkten Bezug zu dieser Arbeit stehen.

Als sehr effizient und vielseitig erwiesen sich chirale Bausteine, die als Glycin- α -Anion-äquivalent oder als Glycin- α -Kationäquivalent einsetzbar sind. Vorbildfunktion hatte die 1981 von *Schöllkopf* entwickelte Bislactimether-Methode.^[17] Als chirales Auxiliar wurden vor allem Valin und *tert*-Leucin eingesetzt, die mit Glycin zum Diketopiperazin kondensiert werden. Durch *O*-Alkylierung wird dann der Bislactimether gebildet. Mittels starker Basen kann dieser deprotoniert und mit geeigneten Elektrophilen hochdiastereoselektiv alkyliert werden. Nach Hydrolyse und Abtrennung des Auxiliars erhält man die Aminosäure in guter chemischer Ausbeute und hoher Enantiomerenreinheit.

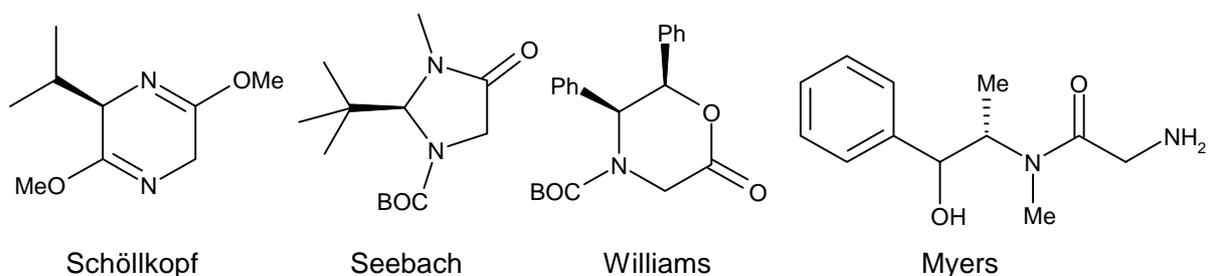


Abb. I-6

1986 entwickelte *Seebach* sein 2-*tert*-Butylmethylimidazolidin-4-on-(BMI)-System, welches durch Kondensation von Pivaldehyd und Glycinmethylamid erzeugt wird.^[18] Das *N,N*-Acetal liegt erst einmal racemisch vor, kann aber durch Bildung diastereomerer Salze mit Mandelsäure problemlos auch im größeren Maßstab enantiomerenrein gewonnen werden. Nach Boc-Schätzung kann es wie das Schöllkopfsystem mit Elektrophilen umgesetzt werden und ergibt nach Hydrolyse ebenfalls enantiomerenreine Aminosäuren. *Williams* (1988)^[19] und *Myers* (1996)^[20] entwickelten weitere interessante chirale Glycinäquivalente.

Im allgemeinen eignen sich diese Methoden gut bei Verwendung von primären Alkylhalogeniden oder Aldehyden. Sekundäre Alkylhalogenide liefern häufig keine akzeptablen Ausbeuten und tertiäre Reste lassen sich nicht mehr einführen.

Abwandlungen der bekannten Systeme ermöglichen auch die Einführung von Nucleophilen.

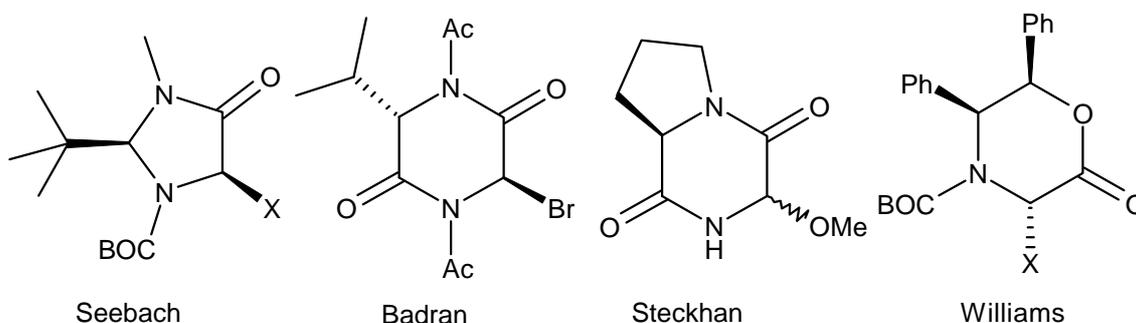


Abb. I-7

Ausgehend vom *Seebach*-^[21] oder *Williams*-System^[22] wurde die α -Position halogeniert. In einer Substitutionsreaktion kann dann das Halogen gegen unterschiedliche Nucleophil ausgetauscht werden. Aus einem Diketopiperazin-Baustein entwickelte *Badran*^[23] ebenfalls ein α -halogeniertes System und *Steckhan*^[24] ein elektrochemisch generiertes α -Kation-Synthon, welches sich in sehr guter Diastereoselektivität mit Nucleophilen umsetzen läßt.

Eine weitere Möglichkeit, Glycinkationäquivalente bereitzustellen, besteht darin, die sekundären Amine in chirale Imine und Nitronen umzuwandeln. *Enders*^[25], *Weinges*^[26] und *Panfil* entwickelten solche Systeme, an die sich metallorganische Reagenzien diastereoselektiv addieren lassen

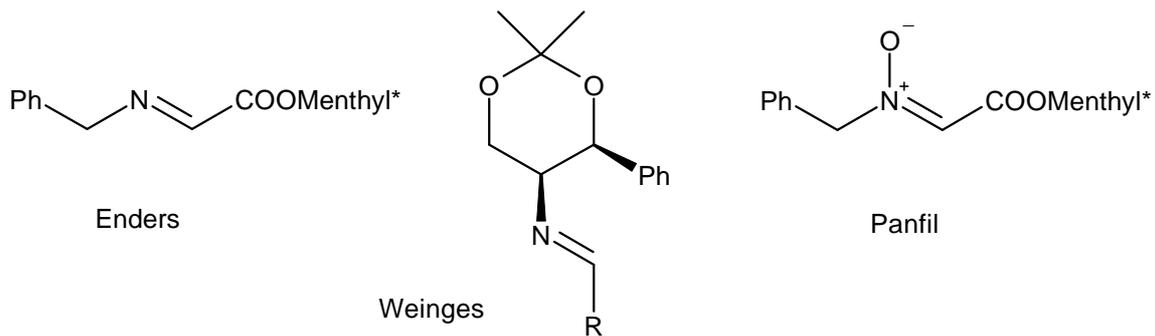


Abb. I-8

Neben dem Weg über ionische Glycinäquivalente besteht auch noch die Möglichkeit radikalischer Synthese. Verwendung finden hier α - und β -halogenierte Systeme, die mittels der Tributylzinnhydrid-Methode an Alkene addiert werden.^[27]

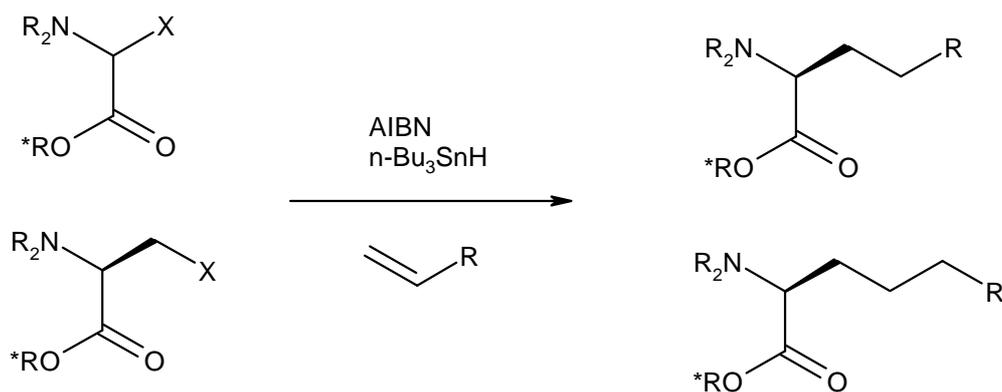


Abb. I-9

I.3 Elektrochemische Methoden

Im Rahmen der meisten Synthesen kommt mindestens ein Oxidations- oder Reduktions-Schritt vor. Aus kosten- und umwelttechnischen Gründen wären Wasserstoff und Sauerstoff die optimalen Reaktanden. Aus Reaktivitäts- und Selektivitätsgründen muß aber vor allem bei Oxidationen auf andere Reagenzien zurückgegriffen werden. Häufig müssen schwermetallhaltige oder chlorierte Systeme verwendet werden, die nicht nur teuer, sondern teilweise auch technisch nicht akzeptabel sind. Aber auch technisch unproblematische Oxidations- oder Reduktionsmittel sind teuer und produzieren vergleichsweise große Abfallmengen.

Elektrischer Strom kostet ebenso wie Wasserstoff und Sauerstoff nur einen Bruchteil dessen, was für andere chemische Reaktanden aufzubringen ist. Pro Mol Reduktionsäquivalent sind ca. 0.006 \$ zu veranschlagen, während Wasserstoffperoxid als nächstpreiswertester Reaktand bereits 0.038 \$ und Natriumborhydrid sogar 1.7 \$ kostet. Außerdem sind die Reaktionsbedingungen elektrochemischer Umsetzungen in der Regel unproblematisch, da sie meist bei "Raumtemperatur" und Normaldruck gehalten werden können. Dies ermöglicht u.a. die Verwendung von Kunststoffen in der Produktionstechnik, die erheblich beständiger unter aggressiven Bedingungen sind.^[28] Zudem kann die Reaktionsgeschwindigkeit über Spannung und Elektrodenoberfläche leicht gesteuert werden. Nachteilig ist häufig, daß mit teuren Leitsalzen gearbeitet werden muß. Ihre Abtrennung und Rückgewinnung ist aber meist nicht schwieriger als die Abtrennung der sonst üblichen Abfall- und Nebenprodukte.

In der Großtechnik können sich elektrochemische Verfahren durchaus durchsetzen. Bei der Synthese von Propylenoxid aus Propylen existieren zwei chemische Verfahren. Bei dem Chlorhydrin-Verfahren werden pro kg Endprodukt 1.5 kg Chlor und 1.5 kg Calciumhydroxyd benötigt, und als Abfall fallen 2.2 kg Calciumchlorid an. Bei der Kooxidation werden 2.5 kg Ethylbenzol benötigt und als Nebenprodukt fallen 2.5 kg Styrol pro kg Produkt an. Eine direkte Elektrosynthese liefert dagegen 99 % Materialausbeute bei einem Energieaufwand von 6 kWh pro kg Propylenoxid.^[29] Adiponitril, ein wichtiges Kunststoff-Vorläuferprodukt, wird in einem Maßstab von 300000 Jahrestonnen von mehreren Firmen elektrochemisch durch Dimerisierung von Acrylnitril hergestellt. Perfluorierung von Kohlenwasserstoffen kann nur elektrochemisch im Simons-Prozess oder dem Phillips-Petroleum-Verfahren erreicht werden.^[30] Im Aminosäurebereich ist die elektrochemische reduktive Spaltung der Disulfidbrücke in Cystin und Cystinderivaten von mehreren Firmen kommerziell verwirklicht worden.^[31]

Zur Generierung von Radikalen eignen sich elektrochemische Verfahren ebenso sehr gut. Bekannt ist hier vor allem die Kolbeelektrolyse, bei der zwei Carbonsäurereste oxidativ zum Radikal decarboxyliert und gekuppelt werden. Bekannt ist auch die reduktive Kupplung von Ketonen zu den entsprechenden Diolen. *Shono* zeigte, daß eine derartige C-C-Verknüpfung auch mit Oximen und Nitronen möglich ist.^[32]

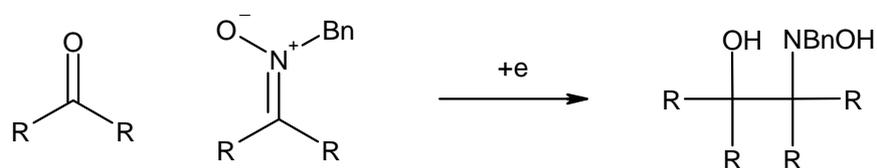
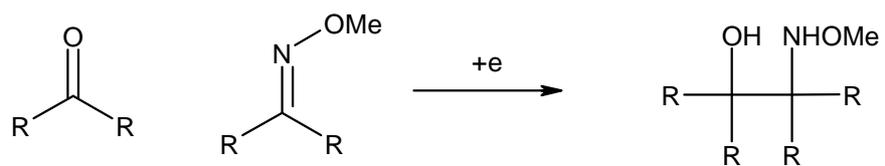


Abb. I-10

II Aufgabenstellung

II.1 Hintergrund

Brinkmann entwickelte auf Basis von Menthon einen chiralen Glycinbaustein, der vergleichbar dem *Seebachschen* BMI ist^[33]. Auf Basis dieses Menthyliden-methylimidazolidinon (MMI) wurde im hiesigen Arbeitskreis in mehreren Diplom- und Doktorarbeiten eine Methode zur diastereoselektiven Synthese von α -Aminosäuren entwickelt. Das MMI (**1**) selbst ist leicht durch Acetalisierung von Menthon mit Glycinmethylamid zugänglich. Nach Formylschützung kann es als Glycin- α -Anionäquivalent **2** oder nach Oxidation zum Imin **3** und Nitron **4** als Glycin- α -Kationäquivalent eingesetzt werden.

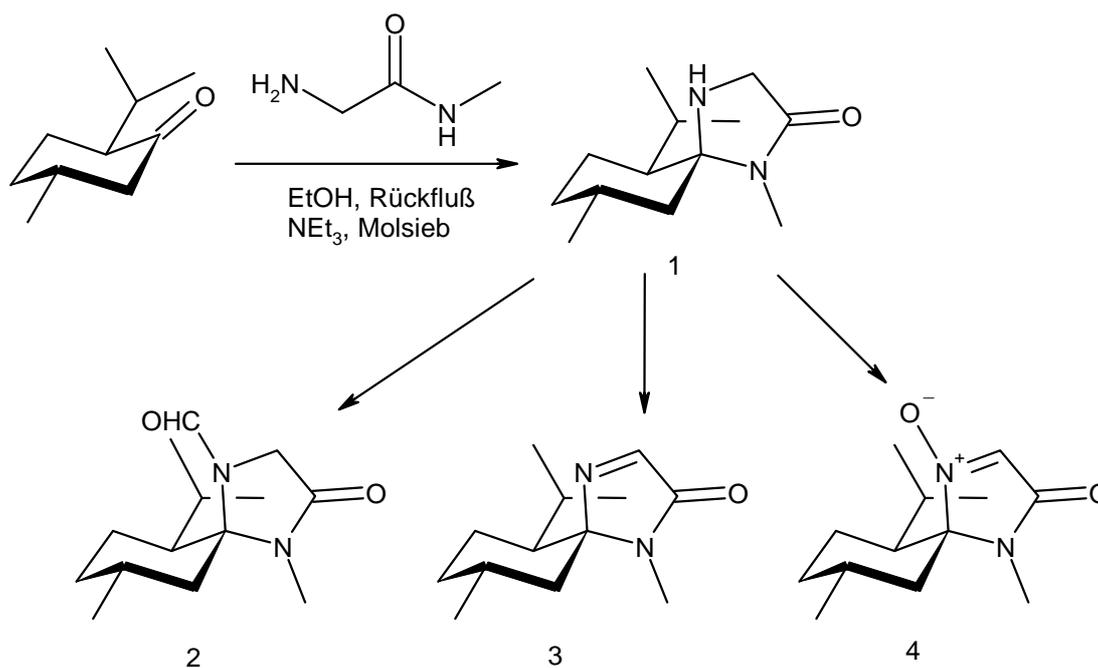


Abb. II-1

Das Synthesepotential dieser drei Bausteine wurde durch *Vogt*^[34] ausgearbeitet. Durch Verwendung von (+)-Menthon oder (-)-Menthon sind grundsätzlich D- und L-Aminosäuren zugänglich. Allerdings sind auch auf Basis nur eines MMI-Enantiomeren durch Inversion der α -Position D- und L-Aminosäuren zugänglich. Auf Basis des Nitrons, das im Gegensatz zu

den α -Halogenglycinbausteinen lagerfähig ist, konnten *Kirschbaum*^[35] und *Grundler*^[36] mehrere Synthesekonzepte entwickeln, die nukleophile und radikalische Addition umfassen. Auf diesem Weg sind auch α,α -disubstituierte Aminosäuren und N-Hydroxyaminosäuren^[37] zugänglich. *Matthäus*^[38] konnte durch Acetalisierung von α -Aminosäuren den Weg zu α,α -disubstituierten Aminosäuren stark verkürzen. *Nordhoff*^[39] konnte auf Basis des 2,3-Dehydroalaninbausteins ebenfalls radikalische und nukleophile Additionen durchführen. *Grundler* und *Kirschbaum* konnten jeweils über die Darstellung eines α,ω -Diaminosaurevorläufers berichten. Außerdem gelang Kirschbaum die Synthese von cyclischen Strukturen.

II.2 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, auf Basis des MMI einen variablen Zugang zu cyclischen und α,ω -Diaminodicarbonsäuren zu entwickeln. Im Zentrum des Interesses standen vor allem Aminosäuren des Indolin-2-carbonsäuretyps sowie weiterer Ringhomologen, für die auch achirale Syntheserouten in Betracht gezogen werden sollten. Weiterhin sollte das Potential elektrochemischer Reaktionen am MMI-System untersucht werden.

III Durchführung

Zur Darstellung von cyclischen Aminosäuren am MMI-System können folgende Synthesestrategien herangezogen werden. Möglich wäre z.B. zuerst eine Funktionalisierung der Aminfunktion mit folgendem Ringschluß an der α -Position (**A**). Umgekehrt kann auch erst in α -Position alkyliert werden und in Folge eine Bindung zum Amin aufgebaut werden (**B**). Zu beachten ist hierbei, daß die α -Alkylierung am MMI-System durchgeführt werden muß, um Diastereoselektivität zu erreichen, während die *N*-Alkylierung auch ohne das chirale Auxiliar durchgeführt werden kann. Möglich ist aber auch eine separate Alkylierung der α - und *N*-Position und nachfolgende Verknüpfung der beiden Reste (**C**). Zuletzt ist auch ein gleichzeitiger Angriff eines Restes auf α - und *N*-Position denkbar (**D**).

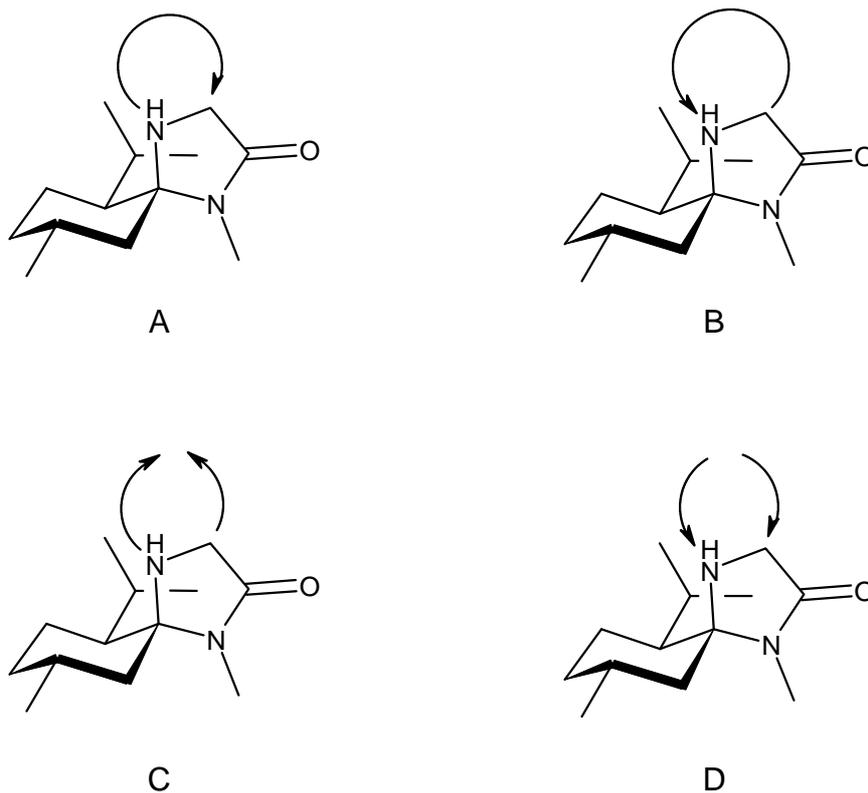


Abb. III-1

Aminosäuren des Tetrahydroisochinolin-Typs werden aktuell durch achirale Synthesen mit folgender Racematspaltung synthetisiert.^[40] *Nájera*^[41] konnte, ebenso wie *Seebach*^[18c], auf

Basis des BMI-Systems cyclische aliphatische Aminosäuren darstellen. Der Einsatz des Bislactimether-Systems verlief weniger erfolgreich, da sich das cyclisierte Produkt nicht mehr zur freien Aminosäure hydrolysieren ließ.

III.1 Untersuchungen zur Darstellung N-substituierter MMI-Systeme

Die Darstellung *N*-substituierter Systeme am MMI-System ließ Schwierigkeiten erwarten. Allgemein sind axiale Substituenten an Sechsringen wenig reaktiv und der zusätzliche sterische Anspruch des Isopropylrestes stellt eine weitere Behinderung dar. Die Formylierung zur Schützung der Amin-Funktion gelingt noch problemlos. Die Einführung einer Boc-Schutzgruppe verlangt dagegen schon drastische Bedingungen und ist effizienter über die Umsetzung mit Phosgen und danach mit *t*-Butanol zu erreichen.^[42] Schon eine Methylierung mit Methyljodid läuft nicht glatt und nur in schlechter Ausbeute ab.

III.1.1 Untersuchung zur Arylierung der MMI-Aminfunktion

Um die angestrebten Indolin-2-carbonsäurederivate und ihre Ringhomologen zu erhalten, ist eine Arylierung der Stickstoffs notwendig. *N*-Arylierungen laufen anders als *N*-Alkylierungen nicht problemlos ab. In der Aminosäuresequenzierung hat sich *Sängers Reagenz* - Dinitrofluorbenzol - als geeignet erwiesen, da es unter milden Bedingungen die endständige Amino-Gruppe eines Oligopeptids phenyliert und eine chromatographische Charakterisierung ermöglicht. Die Umsetzung von Dinitrofluorbenzol mit MMI (**1**) führte jedoch zur Spaltung des Systems. Verwendung von Basen, um die säurekatalysierte Hydrolyse des Systems zu verhindern, führte ebenfalls nicht zum Erfolg, da nun keine Reaktion mehr zu beobachten war. Aromaten mit weniger stark elektronenziehenden Substituenten erwiesen sich in diesem Fall allgemein als nicht reaktiv genug, um eine *N*-Arylierung zu erreichen.^[43]

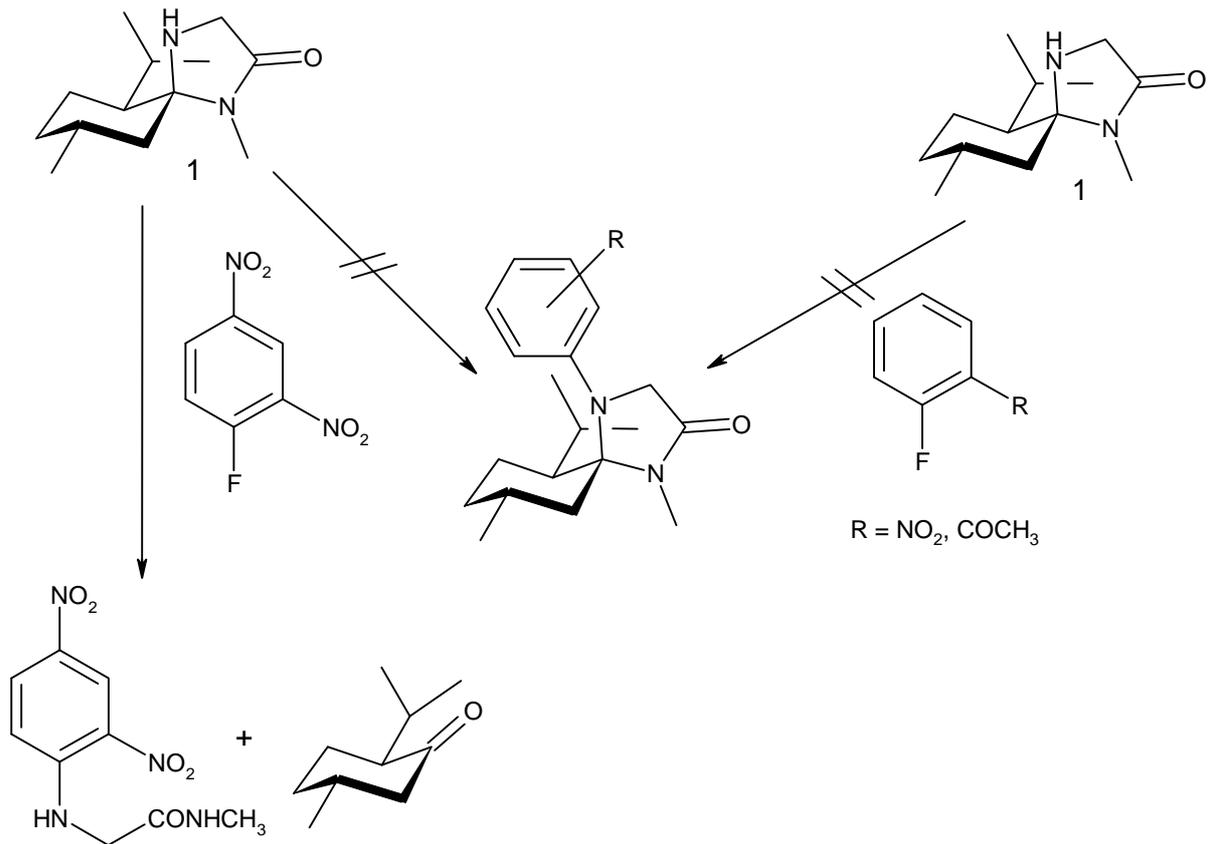


Abb. III-2

In jüngerer Zeit haben sich jedoch weitere Methoden zur *N*-Arylierung etabliert. 1994 berichteten *Buchwald*^[44] und *Hartwig*^[45] unabhängig voneinander über die Entwicklung einer Hetero-Heck-Reaktion, in der Arylbromide mit Aminostannanen zu Arylaminen gekuppelt werden.

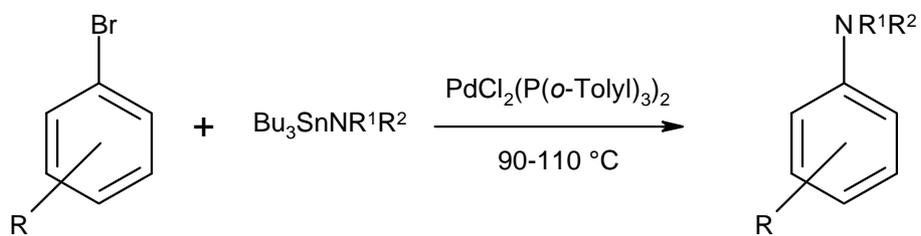


Abb. III-3

In Folge wurde die Reaktion soweit optimiert, daß auf die Verwendung von Zinnorganylen verzichtet werden konnte.^[46] In zahlreichen Arbeiten wurde das Synthesepotential dieser Reaktion weiter ausgearbeitet.^[47]

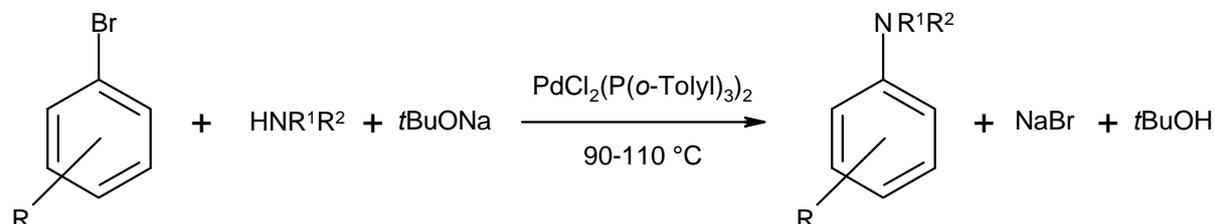


Abb. III-4

Eine Übertragung auf das MMI-System führte jedoch nicht zu den gewünschten Produkten. Vermutlich ist neben der geringen Reaktivität der sekundären Aminfunktion der MMIs vor allem auch der hohe sterische Anspruch der Phosphan-Liganden dafür verantwortlich.

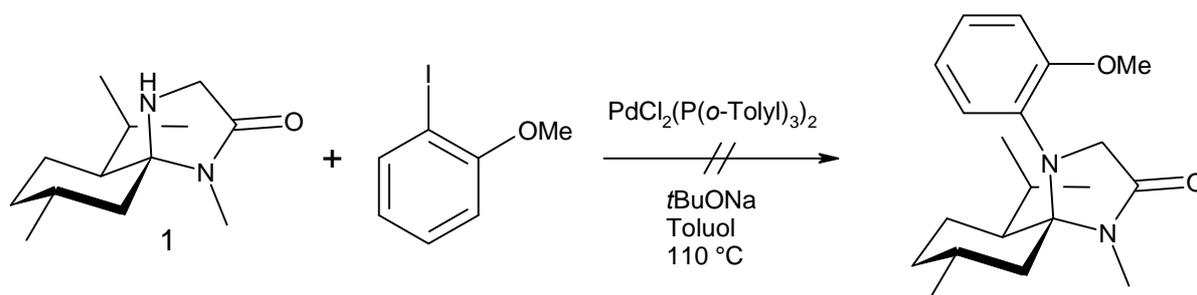


Abb. III-5

III.1.2 Untersuchungen zur Cyclisierung *N*-substituierter Aminosäurederivate

Da am MMI-System eine *N*-Substituierung nicht zu erreichen war, blieb noch die Möglichkeit, die gewünschten Reste direkt bei der *N,N*-Acetal-Bildung mit einzubringen. Als Referenz-System wurde *N*-Phenylglycinmethylamid gewählt, das sich jedoch weder unter Standard- noch unter, durch *Matthäus*^[38] für die Cyclisierung zu substituierten MMI-Systemen entwickelten, optimierten Bedingungen zum *N*-Phenyl-MMI umsetzen ließ.

Vermutlich findet bereits die Reaktion zum entsprechendem Iminiumsals nicht statt. Das freie Imin, das normalerweise als Nebenprodukt bei der Acetalisierung von Glycinmethyramid entsteht, kann sich natürlich mangels Wasserstoffs am Phenylglycin-Amin gar nicht bilden.

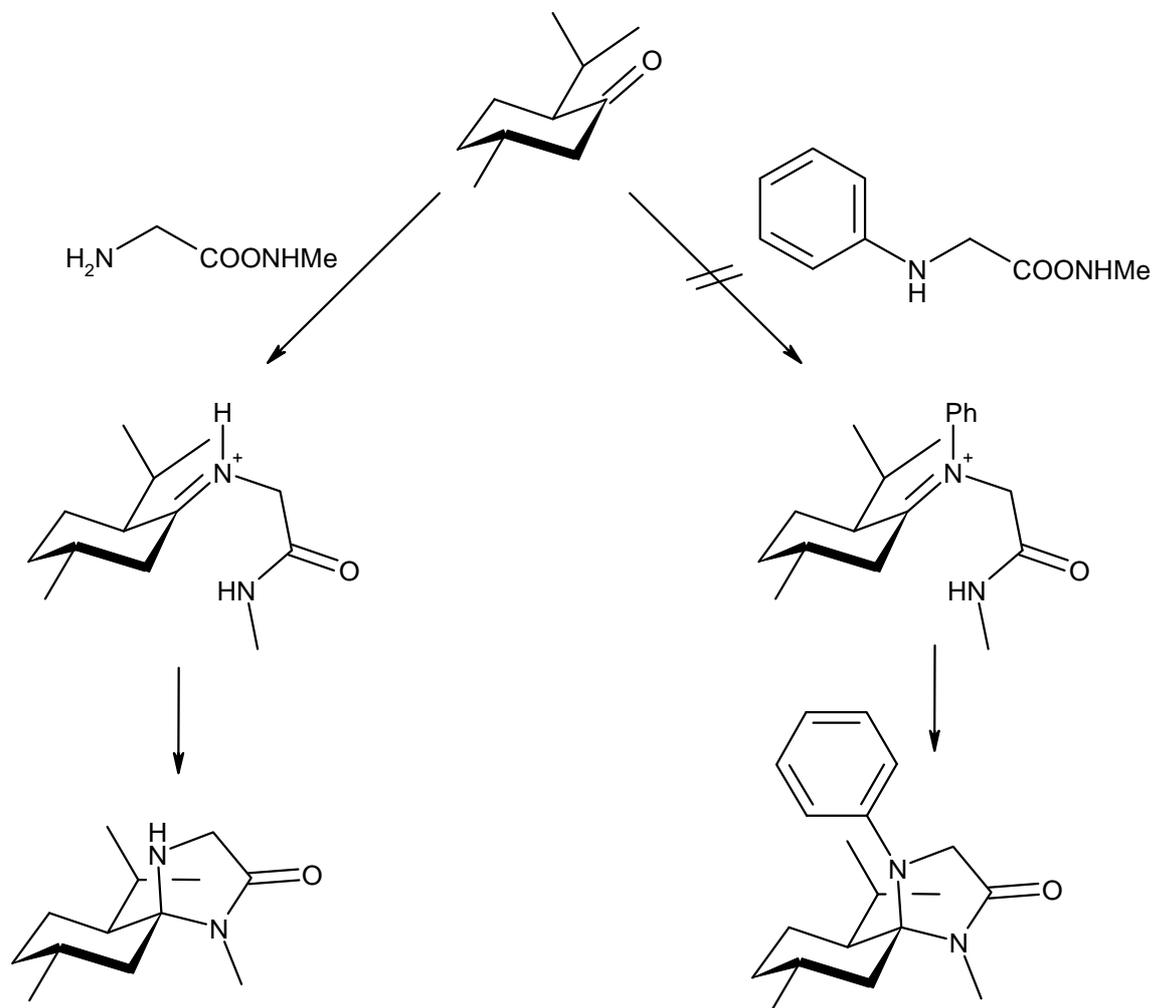


Abb. III-6

In diesem Zusammenhang erschien der Weg über eine andere Cyclisierungsmethode interessant. Dies vor allem, da *N,O*-Acetale, die an Menthon mit Glycin noch nicht dargestellt werden konnten, erheblich leichter zu hydrolysieren sind als die entsprechenden *N,N*-Acetale. Eine Hofmann-Loeffler-Reaktion eines Aminosäurementylesters erschien ein geeigneter Zugang zu derartigen Abwandlungen des MMI-Systems zu sein. Grundsätzlich ist eine Radikalbildung im Rahmen der Hofmann-Loeffler-Reaktion auch in Nachbarschaft von Heteroatomen möglich^[48] und allgemein ist die Bildung von 5-Ringen bevorzugt. Bei Verwendung von *N*-substituierten Systemen wären so auch die entsprechenden *N*-alkylierten

oder -arylierten MMI-Homologen erhältlich. Die Darstellung der Menthylester-Hydrochloride von Prolin und Glycin erfolgt problemlos^[49], die Umsetzung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und nachfolgende Bestrahlung lieferte jedoch statt der gewünschten cyclischen Produkte nur die offenkettigen Imine. Offensichtlich ist die Eliminierung von HCl in diesem Fall deutlich bevorzugt, vermutlich wegen der, zur Freisetzung des Amins nötigen, basischen Bedingungen, aber auch durch die Konjugation zum Ester.

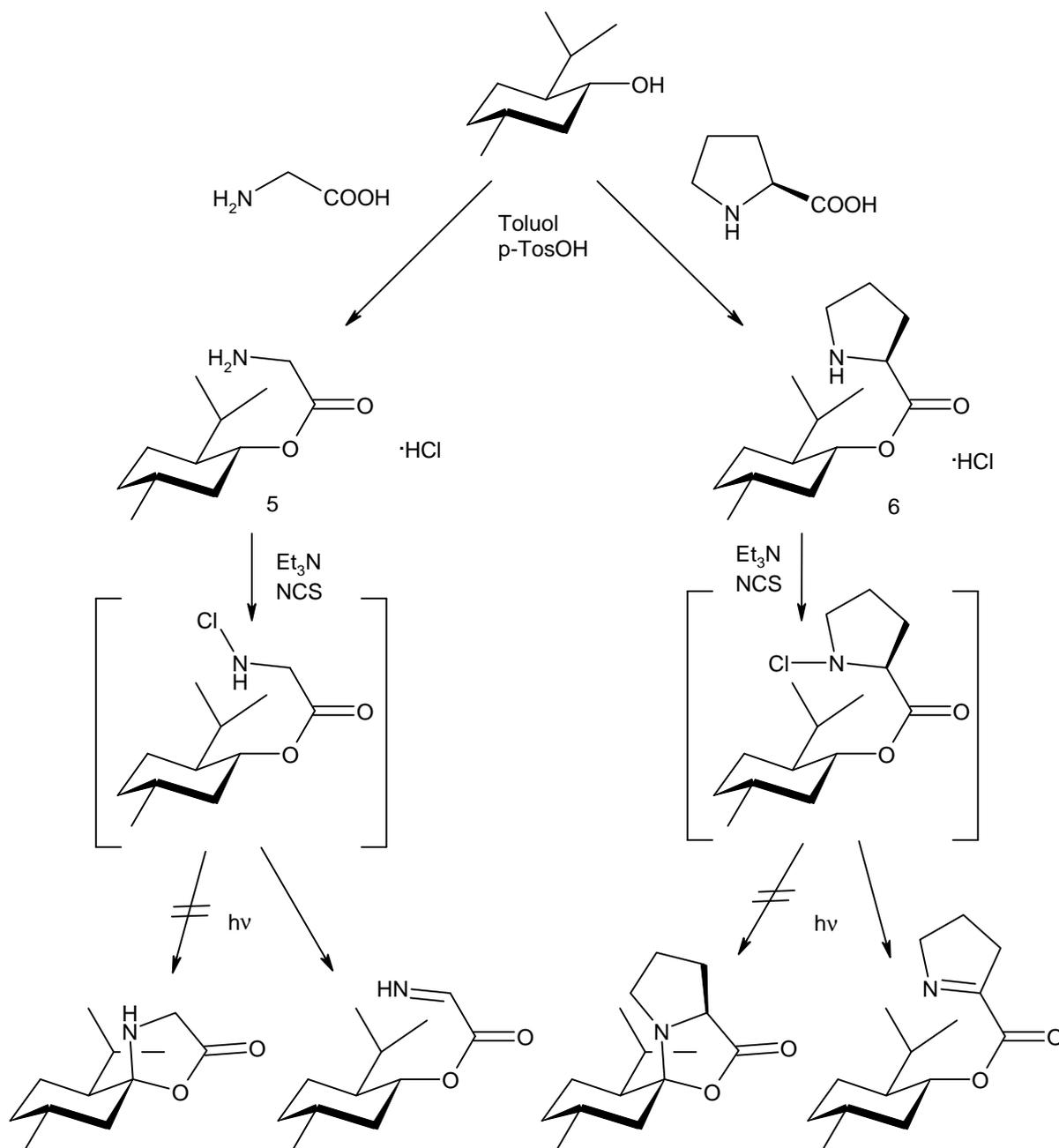


Abb. III-7

Die Variante **A** (s. Abb. III-1) erwies sich somit als nicht gangbar. Eine *N*-Alkylierung oder *N*-Arylierung nach vorheriger α -Substitution - Variante **B** - erschien jedoch weiterhin im Rahmen des Möglichen, da Reaktionen intramolekular häufig leichter ablaufen. Auch wenn innerhalb des MMI-Systems der Angriff an das Amin nicht möglich wäre, stände dann der Weg offen, erst am freigesetzten System eine Cyclisierung durchzuführen.

III.2 Untersuchungen zur Darstellung α -alkylierter MMI-Systeme

Um infolge der α -Alkylierung einen Ringschluß mit der Aminfunktion erreichen zu können, müssen die eingeführten Reste bestimmte Funktionalitäten aufweisen. Bei Aryl-Systemen müssen in ortho-Stellung entsprechend den in Kap. II.1 erwähnten Reaktionen ein Brom oder Fluor vorhanden sein, sowie möglichst weitere, später zu Cyclisierung nötigen, induzierende Substituenten. Alternativ sind auch andere funktionalisierbare Seitenketten wie Alkyl-Reste denkbar, die dann z.B. nach Bromierung mit der Amin-Funktion reagieren könnten.

III.2.1 Darstellung ortho-fluor-substituierter Aryl-MMI-Systeme

Um nach der α -Alkylierung einen Ringschluß am Amin zu erreichen, bietet sich wie erwähnt ein entsprechend substituierter Fluoraromat an. Würde die Cyclisierung-Reaktion genauso ablaufen wie im nichtcyclischen Fall (s. Kap. II.1), wäre mit ihr gleichzeitig die Freisetzung des Aminosäuremethylamids verbunden, was aufwendige Freisetzungsreaktionen vermeiden würde. Ideal wäre deshalb die Einführung eines 2-Fluor-3,5-dinitrobenzyl-Restes. Nitro-Funktionen erwiesen sich jedoch als nicht tragbar in den verfügbaren Reaktionen. In Formyl-MMI ließ sich z.B. 2-Fluor-3,5-dinitrobenzylbromid nicht einführen und laut *Kirschbaum* war eine palladiumkatalysierte Addition an Nitron nicht zu erreichen.

Unsubstituierte *o*-Fluoraromaten lassen sich jedoch problemlos und in hoher Diastereoselektivität mit Formyl-MMI (**2**) umsetzen. Dabei erwiesen sich nicht nur Benzylbromide, sondern auch Benzotrinitril und Benzaldehyd als geeignet. Während man bei Verwendung des 2-Fluorbenzylbromids nicht nur das monosubstituierte Produkt **7**, sondern in geringen Mengen auch das disubstituierte Produkt **8** erhält, liefert 2-Fluorbenzaldehyd nur das monosubstituierte Produkt **10a**. Dies liegt allerdings als Diastereomergemisch der

Hydroxyfunktion in β -Stellung in einem Verhältnis von ca. 4:1 vor. Nordhoff^[39] konnte nachweisen, daß das 1'R-Derivat (1'R-10b) im Überschuß gebildet wird, obwohl sterische Einflüsse dem a priori entgegenstehen. 2-Fluoracetophenon liefert ebenfalls das 1'R-Derivat in einem Diastereomerenüberschuß von ca. 10:1. Während die Aldehyddaddukte nur aufwendig mittels HPLC getrennt werden können, kann man bei den Ketoaddukten eine Trennung auch durch normale Chromatographie erreichen.

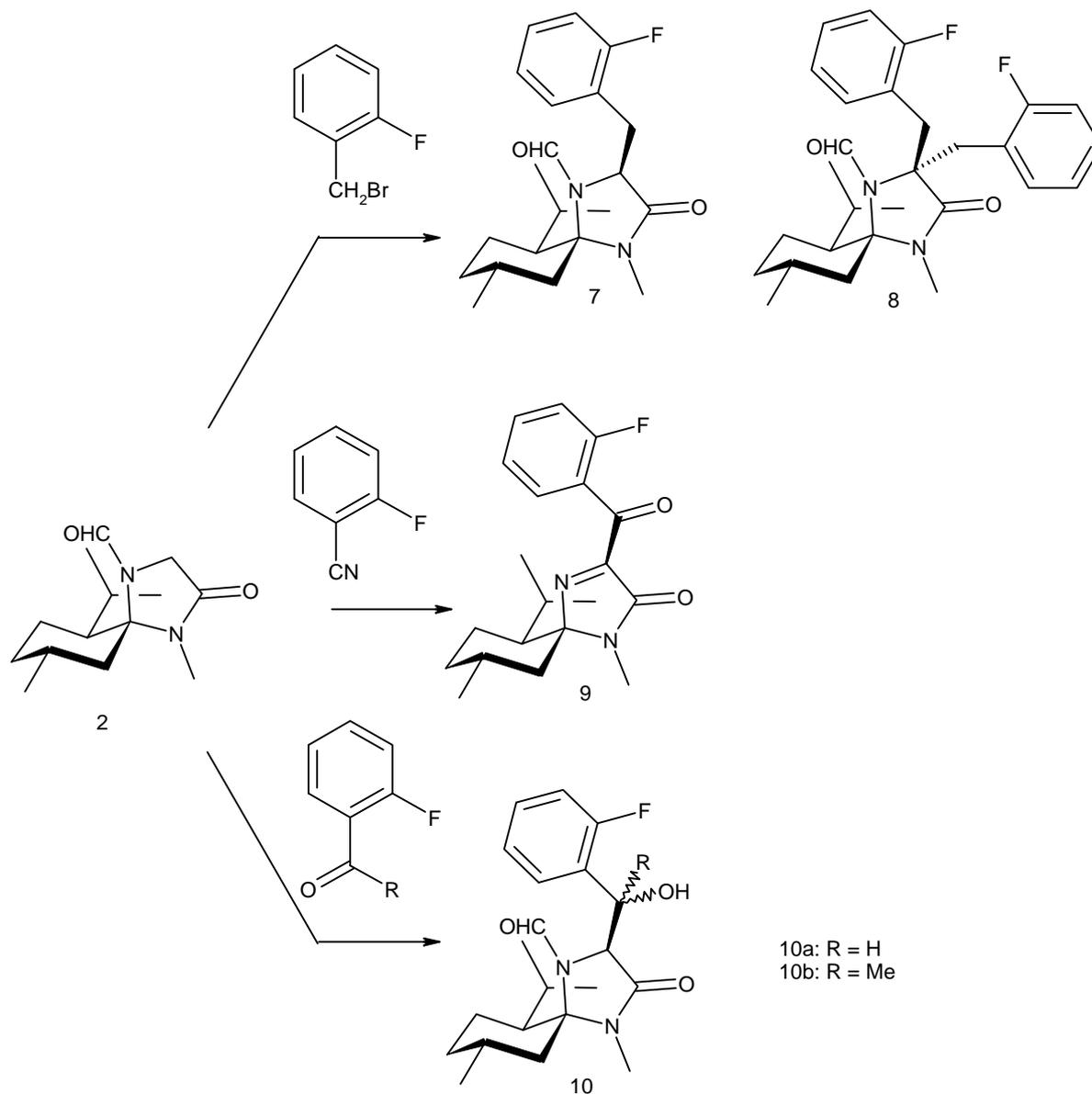


Abb. III-8

Die Umsetzung des 2-Fluorbenzonnitrils lieferte überraschenderweise ein Benzoyl-dehydro-MMI (**9**). Nachbargruppeneffekte erleichtern die Abspaltung der Formylschutzgruppe. Dies gilt vor allem für die saure Abspaltung bei Vorhandensein einer Hydroxyfunktion in direkter Nachbarschaft.^[39] Die Bildung des Imins ist so jedoch nicht zu erklären.

III.2.2 Derivatisierung ortho-fluor-substituierter Aryl-MMI-Systeme

Um die gewünschte Ringschluß-Reaktion ermöglichen zu können, müssen Nitro-Funktionen eingeführt werden. Die Nitrierung des Benzyl-MMI-Systems **10b** lieferte jedoch kein isolierbares Produkt. Im Falle des β -Hydroxy-Systems ist die freie Hydroxyfunktion ebenfalls nicht günstig. Eine Nitrierung des Aromaten führt zur Freisetzung und Elimination, so daß nur das freie α,β -Dehydro-Derivat entsteht.

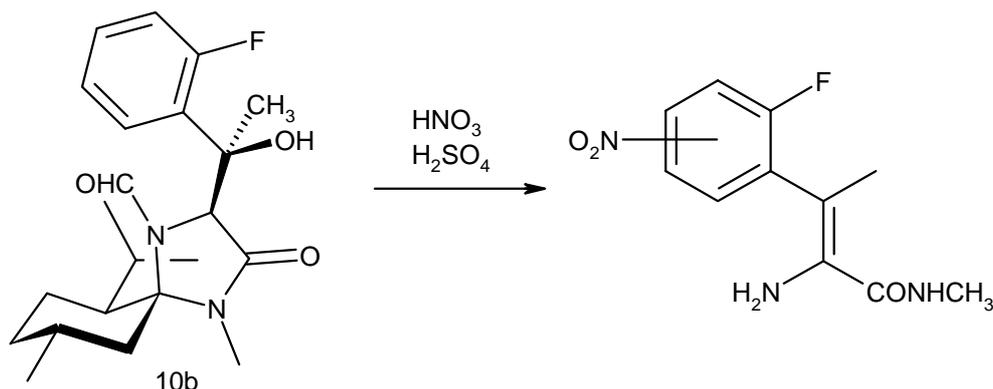


Abb. III-9

Aus diesem Grund erschien eine Schützung der Hydroxyfunktion sinnvoll. Die tertiäre Hydroxy-Funktion der Keto-Addukte erwies sich jedoch als zu unreaktiv. Diese Tatsache musste bereits *Nordhoff*^[39] feststellen und eine Mesylierung gelang auch in diesem Falle selbst unter etwas drastischeren Bedingungen nicht. Die Hydroxy-Funktion des Aldehyd-Addukts ist hingegen ausreichend reaktiv, so daß sie unterschiedlichen Transformationen zugänglich ist.

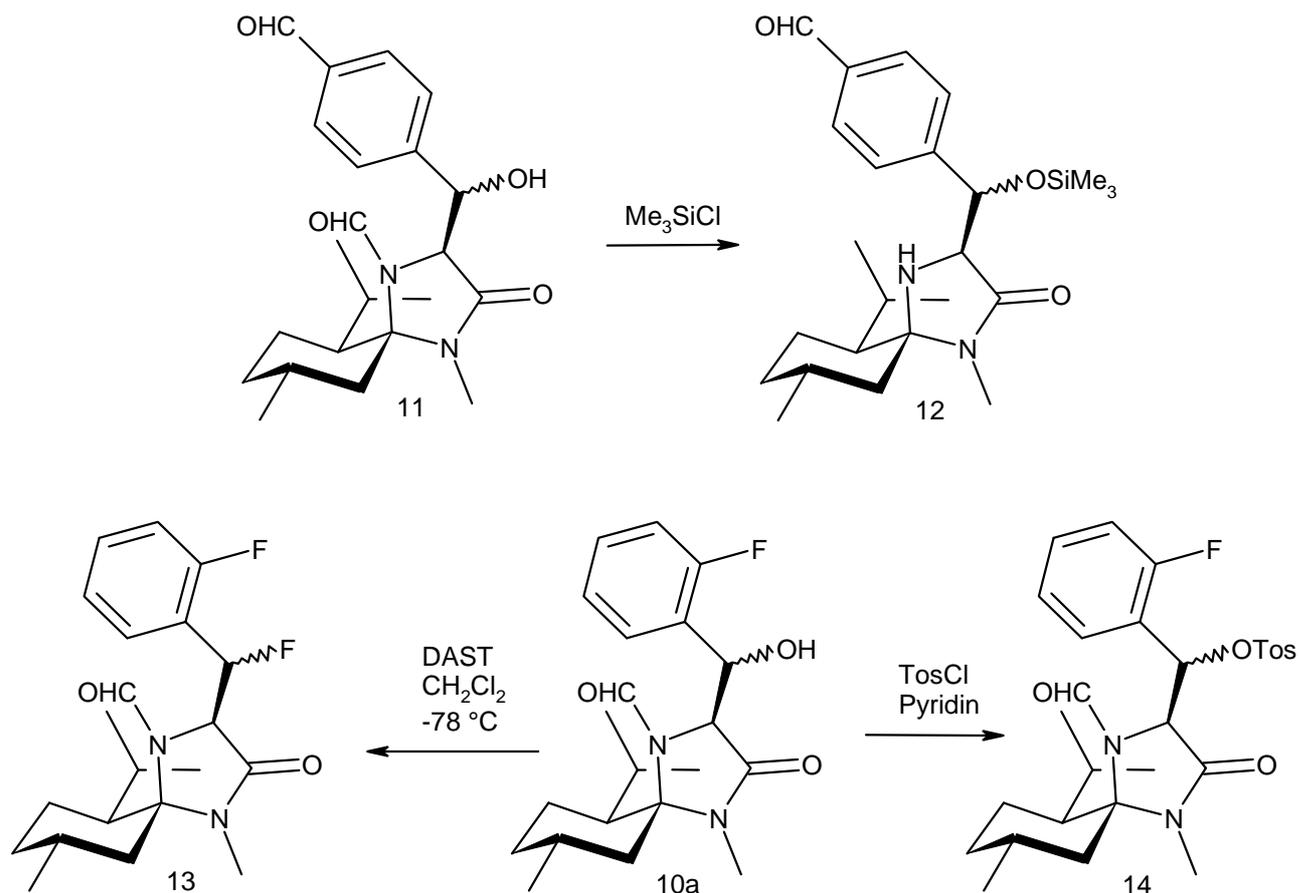


Abb. III-10

Nicht erfüllen konnte sich jedoch die Hoffnung, die β -Hydroxy-Derivate diastereomerenrein zu gewinnen. Zudem ergab die Silylierung ein großes Produktspektrum und geringe Ausbeuten. Gleiches gilt auch für die Umsetzung mit DAST, die nur 10 % Ausbeute ergibt. Insgesamt erweist sich dieser Zugang folglich als eher ungeeignet zu Darstellung von Indolin-2-carbonsäurederivaten, zumal die Variationsbreite der Substituenten deutlich eingeschränkt ist.

III.2.3 Untersuchungen zur Steigerung der Diastereoselektivität in β -Position

Die Steigerung der Diastereoselektivität bei dem Übergang von Arylaldehyden zu Acetophenon-Derivaten ließ die Erwartung zu, daß sich durch Variation der Seitenkette eine weitere Optimierung erzielen ließe. Zudem war auch auf eine Erleichterung der Trennung der Diastereomeren zu hoffen, die im Falle des Acetophenon-Addukts noch nicht gänzlich zu erzielen war. In der Tat ließ sich durch Erhöhung des sterischen Anspruchs der Diastereomerüberschuß auf 15:1 steigern und nach Chromatographie konnte das 1'R-Derivat in >95 % de erhalten werden.

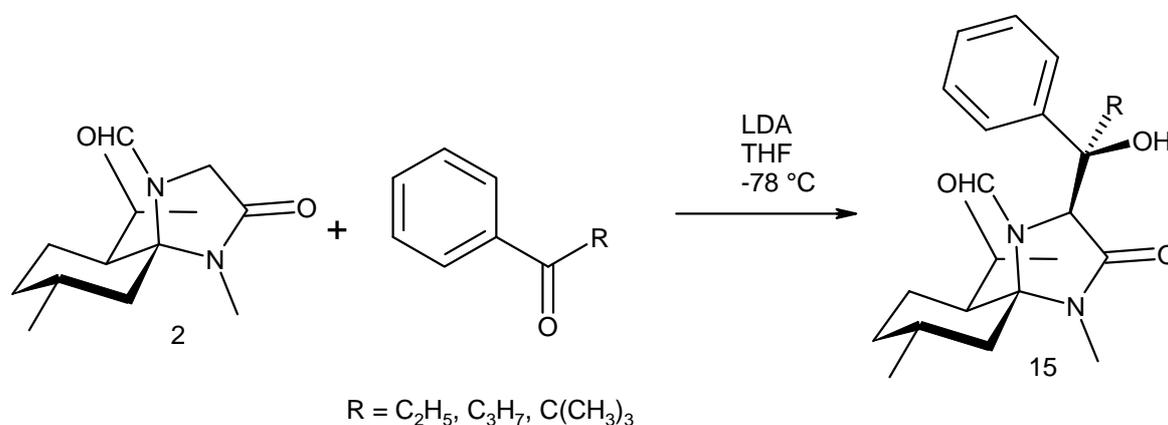


Abb. III-11

Substituent R	Nr	Ausbeute (%)	Diastereomeren- reinheit (% de)
C ₂ H ₅	15a	74.2	>95
C ₃ H ₇	15b	75.0	>95
C(CH ₃) ₃	15c	32.8	>95

Tab. III-1

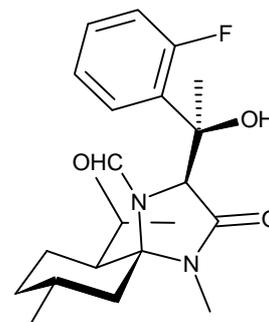
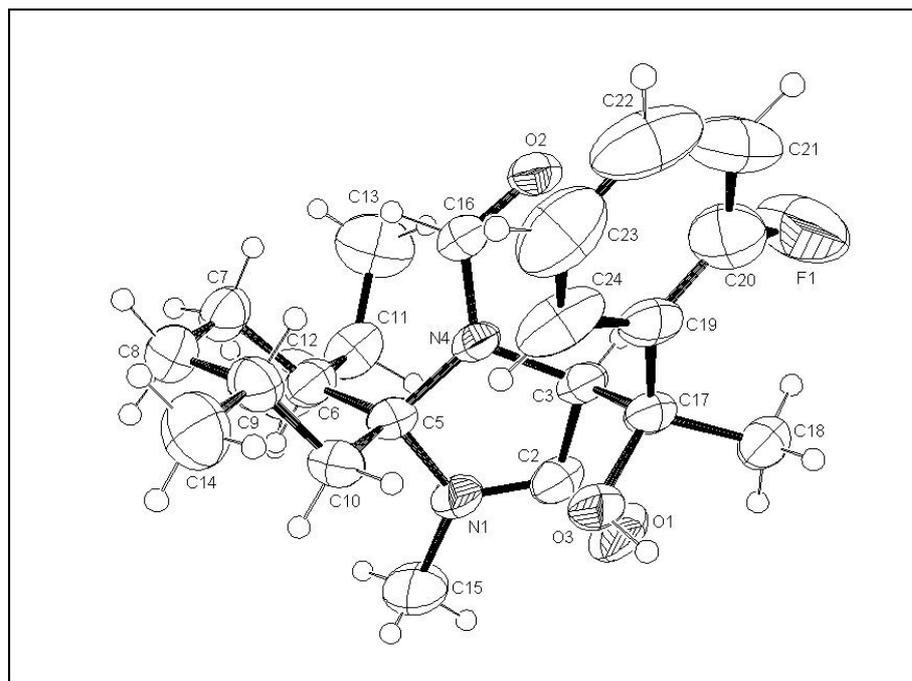


Abb. III-12 Röntgenstruktur von **10b**

Das MMI-System ermöglicht also einen selektiven Zugang zu diastereomerenreinen β -Hydroxyaminosäure-Derivaten. Nachteilig ist, dass nur zwei der möglichen vier Diastereomeren auf diese Weise in annehmbaren Ausbeuten zugänglich sind. Dies sind ausgehend von (-)-Menthon die α_S, β_R -Derivate und abgeleitet von (+)-Menthon die α_R, β_S -Derivate.

III.2.4 Darstellung anderer *o*-substituierter Aryl-MMI-Systeme

Die Substitution des Fluor durch Brom oder Iod lässt keine erfolgreiche Synthese-Sequenz erwarten. Die Palladium-katalysierte Arylhalogenid-Amin-Kupplung ist, wie in Kap. III.1.1 beschrieben, nicht erfolgreich. Eine Kupplung an den freigesetzten Aminosäure-Derivaten fällt in Anbetracht der Reaktionsbedingungen - 120 °C, Toluol, KOtBu - aus, da in starkem Maße Racemisierung zu erwarten ist.

Alkyl- und Benzylhalogenide reagieren jedoch bereits unter deutlich milderen Bedingungen mit Aminen. Die Abspaltung der Formylschutzgruppe gelingt am MMI-System nur mit UV-Strahlung. Im Falle der Benzylbromide, die unter diesen Bedingungen Radikale bilden, sollte die Bromierung erst nach erfolgter Entschützung erfolgen. Wie im Falle der Fluor-

substituierten Systeme lassen sich α -Brom-o-Xylol oder o-Tolualdehyd in guten Ausbeuten mit Formyl-MMI (2) umsetzen.

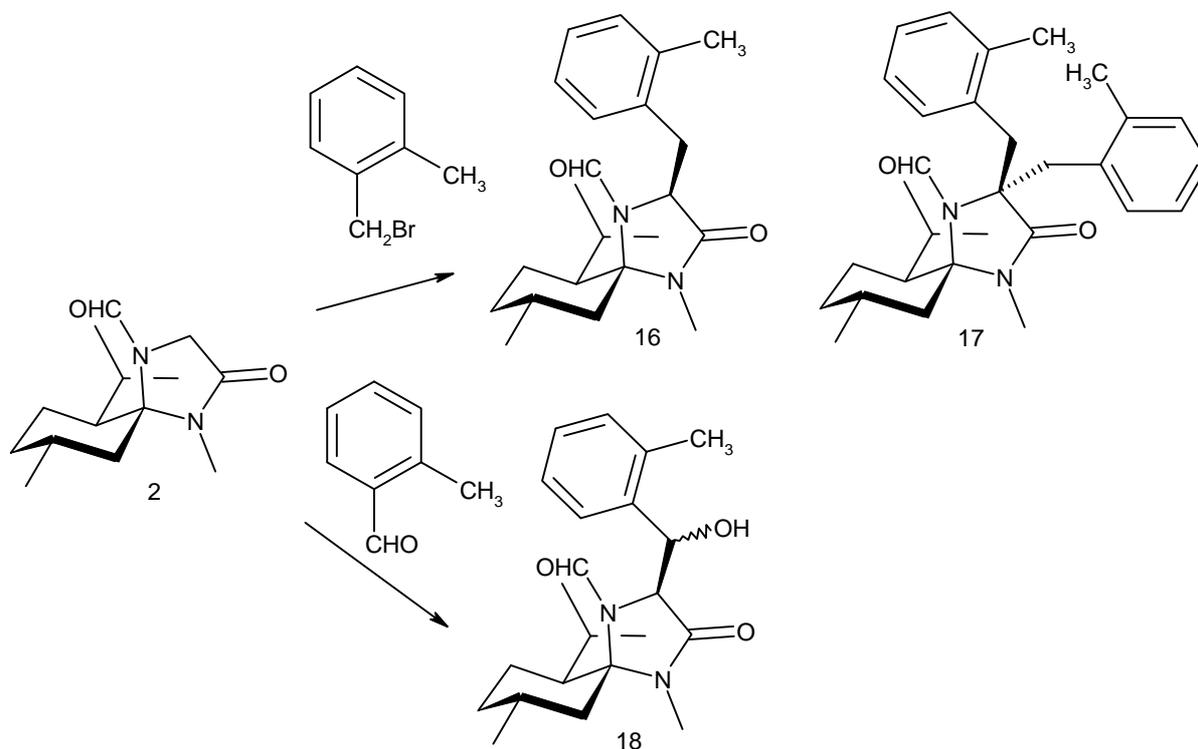


Abb. III-13

Im Falle des Alkyldibromids 1,3-Dibrombutan erfolgt nicht nur die erwartete Monoalkylierung, sondern hauptsächlich eine intramolekulare α,α -Dialkylierung zur spirocyclischen Verbindung (19). Da das Dibromid racemisch eingesetzt wurde, entstand auch das Produkt als Diastereomengemisch in Bezug auf die Methylgruppe. Die Regioselektivität ist hier sehr hoch, so daß nur zwei der möglichen vier Diastereomeren entstehen. Mittels Chromatographie können die Diastereomeren weitestgehend getrennt werden, wobei die Trennung des 1*R*-Diastereomeren vom ebenfalls entstandenen nichtcyclischen Produkt mittels HPLC durchgeführt werden müsste. Mit der zur Verfügung stehenden Apparatur ließ sich eine präparative Trennung jedoch nicht erreichen. Bei dem isolierten Diastereomer handelt es sich wahrscheinlich um das 1*S*-Derivat, da im NOESY-NMR-Spektrum weder eine Fernkopplung der Methylgruppe 14 zur Isopropylgruppe des Menthonrestes, noch eine zur Formyl-Schutzgruppe oder zum CH-10 zu beobachten ist. Eine Fernkopplung der Formylschutzgruppe zu den CH₂-Gruppen des Vierringes kann hingegen vermutet werden (s. Abb. III-14).

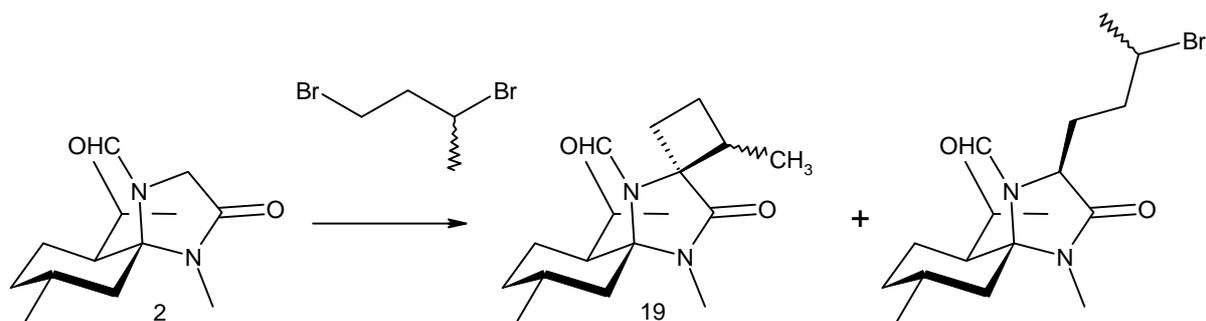


Abb. III-14

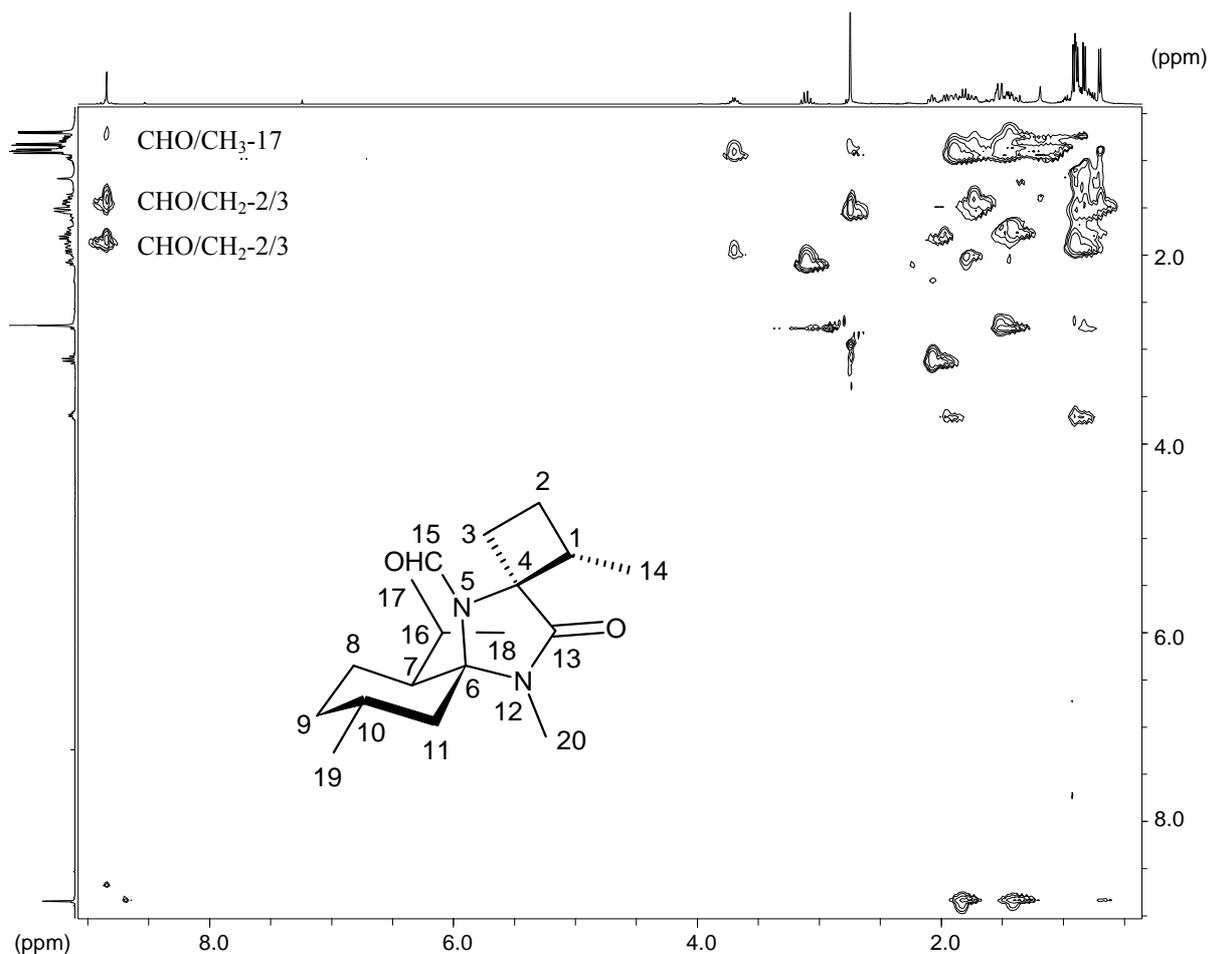


Abb. III-15 NOESY-Experiment von 1S-19

III.2.5 Darstellung von α -Aryl-MMI-Systemen ausgehend vom MMI-Nitron

Neben Formyl-MMI ermöglicht auch MMI-Nitron den Zugang zu Vorläufern cyclischer Aminosäuren. Insbesondere die von *Kirschbaum*^[35] entwickelte palladiumkatalysierte Heck-

Kupplung ermöglichte die leichte Einführung von Arylbromiden in die α -Position. Einfach ortho-substituierte Aromaten ließen sich in guten Ausbeuten kuppeln, während zweifach ortho-substituierte Aromaten auch bei höherem Katalysatoreinsatz geringere Ausbeuten ergaben. Die geringe Ausbeute wird hauptsächlich durch die sterische Hinderung der beiden ortho-ständigen Substituenten verursacht. Speziell in diesem Fall wirkt sich jedoch auch die Oxidation des Liganden durch die Nitro-Funktion und die daraus folgende Zerstörung des Katalysators negativ aus. Entsprechend erhält man nicht nur die Nitroverbindung **21**, sondern auch das entsprechende Amin **22**.

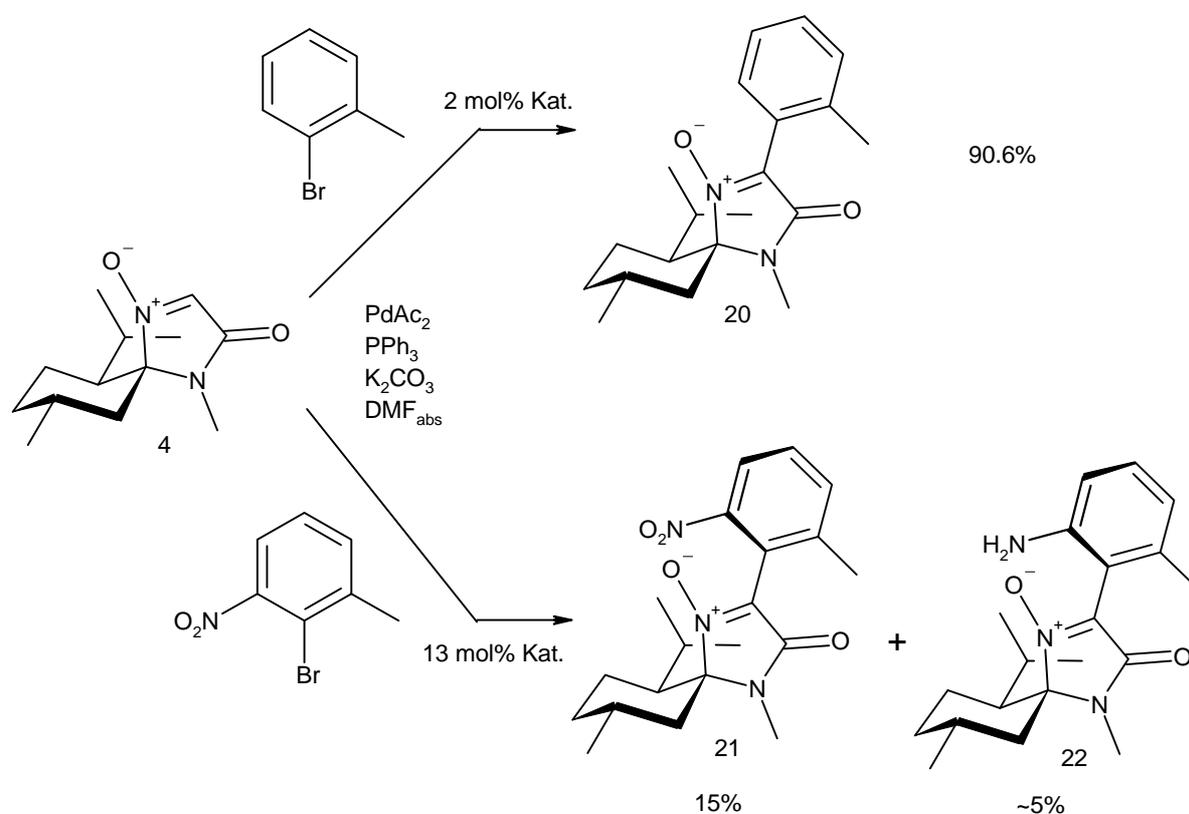


Abb. III-16

Bemerkenswert ist die gehinderte Rotation, die bei der Nitroverbindung **21** zu beobachten ist. Auch bei erhöhten Temperaturen um 90 °C ist nur geringfügige Koaleszenz der Signale zu beobachten.

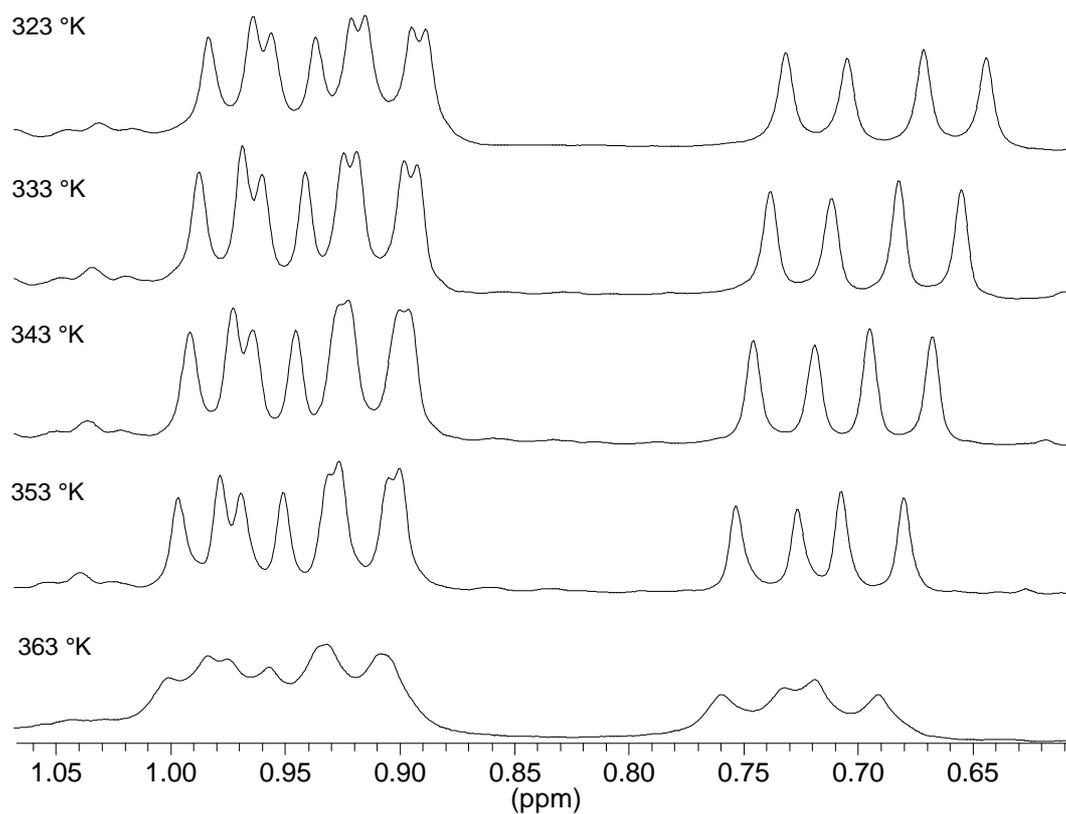


Abb. III-17 Temperaturabhängiges ^1H -NMR von **21**

Eine Berechnung mit HyperchemTM ergibt eine Rotationsbarriere von ca. 25 Kcal bzw. ca. 100 KJ pro Mol. Zur Berechnung wurde in ca. 5° Abständen eine PM3-Optimierung vorgenommen. Tatsächlich ist in Lösung allerdings eine langsame Racemisierung der Diastereomeren zu beobachten, was eine chromatographische Trennung verhindert.

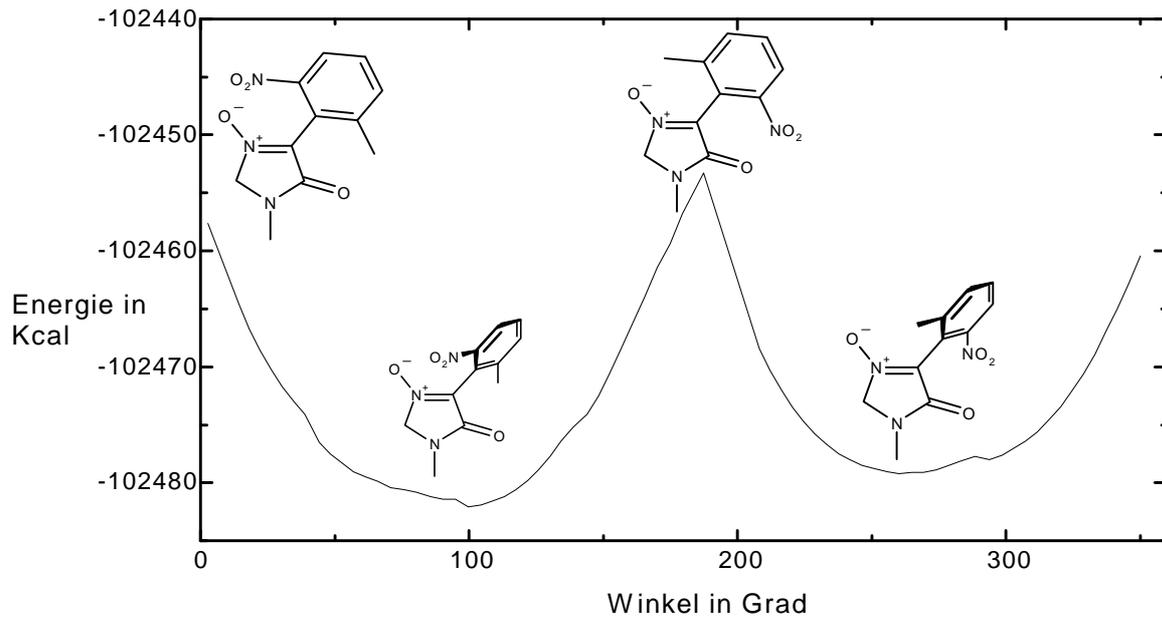


Abb. III-18 Hyperchem™-Berechnung der Rotation von **21**

Die Diastereomeren lassen sich allerdings mittels fraktionierter Kristallisation trennen. Auf diese Weise konnte ein diastereomerenreiner Kristall erhalten werden.

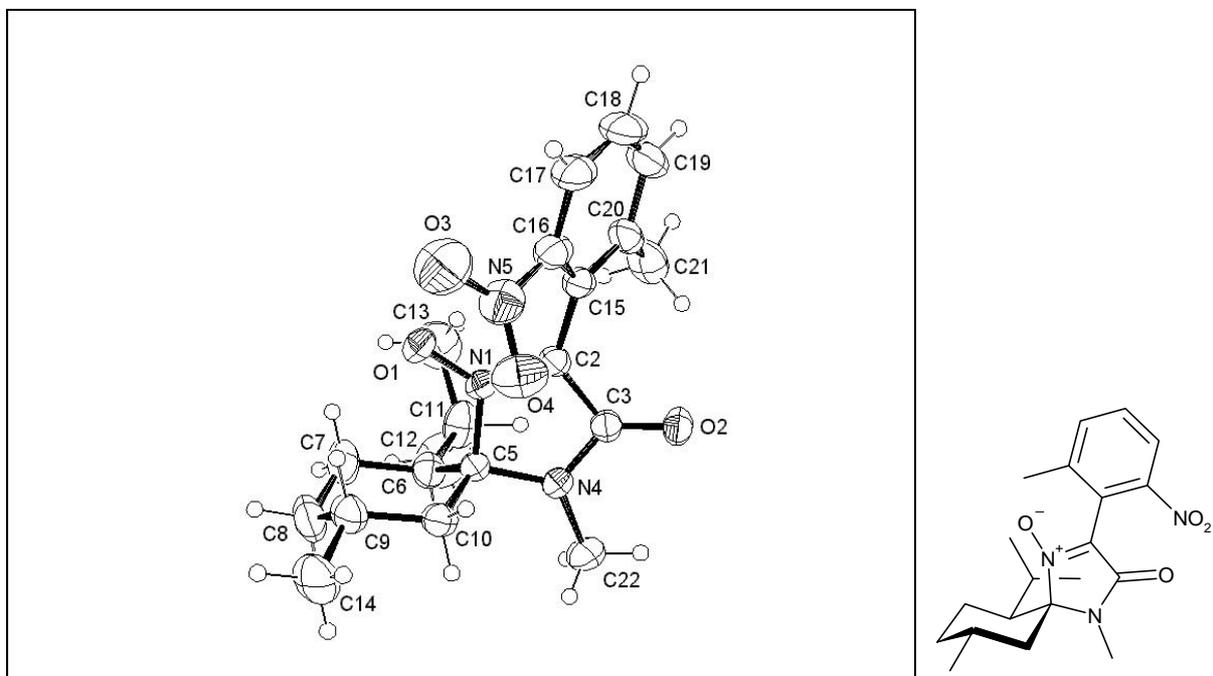


Abb. III-19 Röntgenstruktur von **21**

Der gleiche Effekt ist auch im Falle des Reduktionsprodukts zu beobachten. Bemerkenswert ist, daß die Reduktion anscheinend erst nach vollzogener Kupplung erfolgte. Diese Tatsache führt dazu, daß aus sterischen Gründen hauptsächlich eines der beiden Nitro-Aryl-Diastereomeren reduziert wird und somit das Diastereomer mit der Amin-Funktion nach "vorne" im Überschuß von 5:2 gebildet wird. Fraglich ist, ob die Bildung des anderen Rotameren chemisch durch mangelnde Selektivität der Reduktion gebildet wird, oder durch Rotation unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen; immerhin wird auf 140 °C erhitzt. In Anbetracht der Tatsache, daß die entsprechende Nitroverbindung (**21**) in Lösung racemisiert und eine HyperchemTM-Berechnung für **22** eine etwas geringere Rotationsbarriere ergibt, ist auch in diesem Fall langsame Rotation um die chirale Achse zu erwarten.

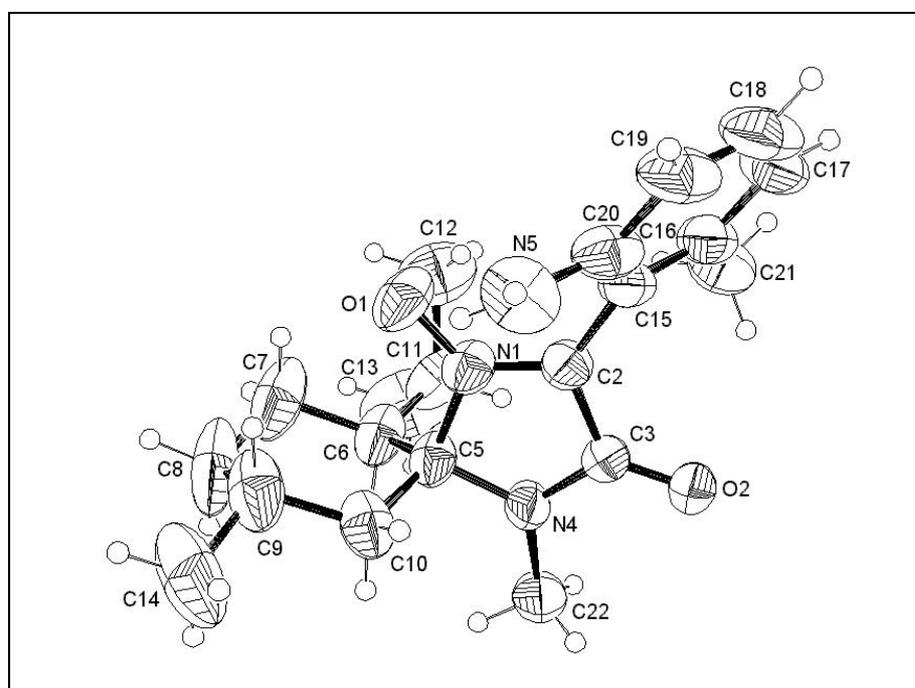


Abb. III-20 Röntgenstruktur von **22**

Problematisch erwies sich die Reduktion dieser ortho-substituierten α -Aryl-Nitrone zu den entsprechenden Aminen. Etabliert hat sich hier die palladiumkatalysierte Hydrierung der Nitrone. Umfangreiche Untersuchungen durch *Kirschbaum*^[35] zeigten, daß solche Aryl-Systeme unter basischen Bedingungen leicht racemisieren, während unter sauren Bedingungen Hydrolyse zu den Aminosäuremethylamiden erfolgt. Ortho-substituierte Systeme, wie sie hier vorliegen, konnten hingegen nur zu den entsprechenden Iminen reduziert werden. Eine

Lösung dieses Problems konnte durch elektrochemische Reduktion des Nitrons gefunden werden.^[d] Allerdings gelingt diese Reduktion nur im Falle des einfach ortho-substituierten **20**. Man erhält ein Diastereomerengemisch, das zu 90% die 3R-Verbindung (**23**) enthält. Im Falle der zweifach ortho-substituierten Verbindungen **21** und **22** war ebenfalls nur Reduktion bis zum Imin zu beobachten; eine Fortführung der Reaktion resultierte lediglich in Zersetzungsprodukten.

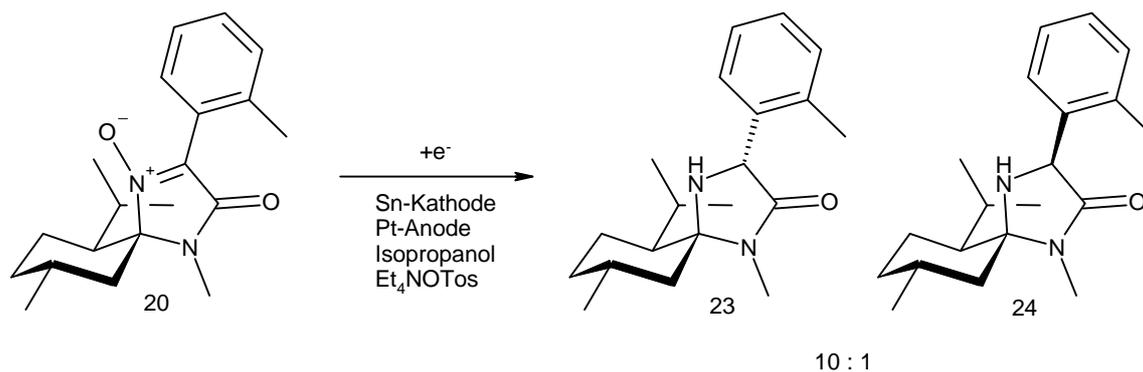
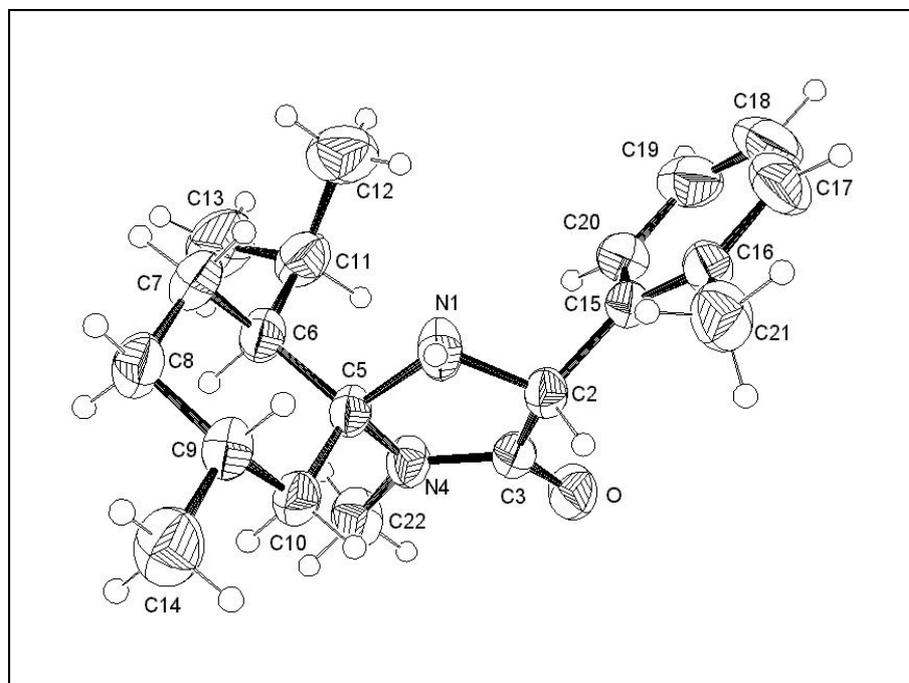


Abb. III-21

Abb. III-22 Röntgenstruktur von **23**

^{d)} Eine genauere Beschreibung der elektrochemischen Reduktion erfolgt in Kap. III.5.2

Um eine Cyclisierung zu erreichen, brauchte nun nur noch die Seitenkette bromiert zu werden. Hierbei erhält man jedoch nicht das gewünschte Benzylbromid oder gar die cyclische Verbindung, sondern nur das Imin **25**. Offensichtlich erfolgt die Bromierung entweder am Stickstoff oder in α -Position und ergibt dann durch sofortige Eliminierung das Imin **25**.

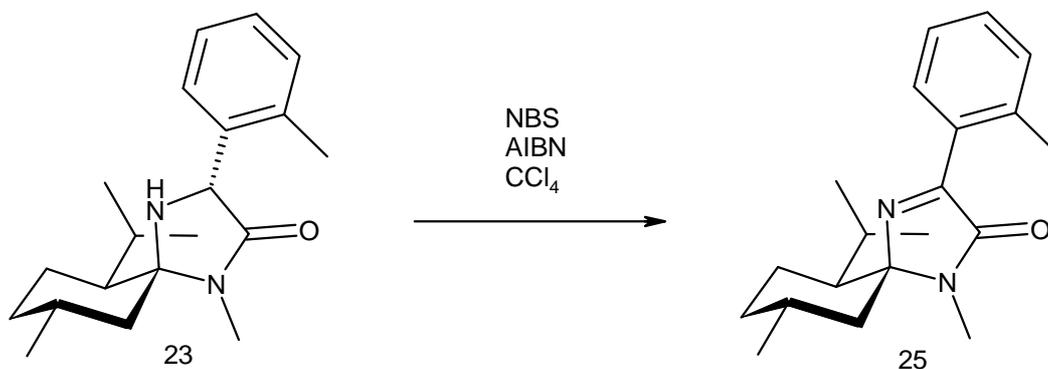


Abb. III-23

Alternativ ist erst eine Seitenkettenbromierung des Arylnitron und erst dann die Reduktion zum Amin denkbar. Die Bromierung verläuft auch in guter Ausbeute und die nachfolgende Reduktion ergibt jedoch das Amin. Offensichtlich erfolgt die reduktive Debromierung schneller als die Reduktion des intermediär gebildeten Imins (**25**) zum Amin (**23**).

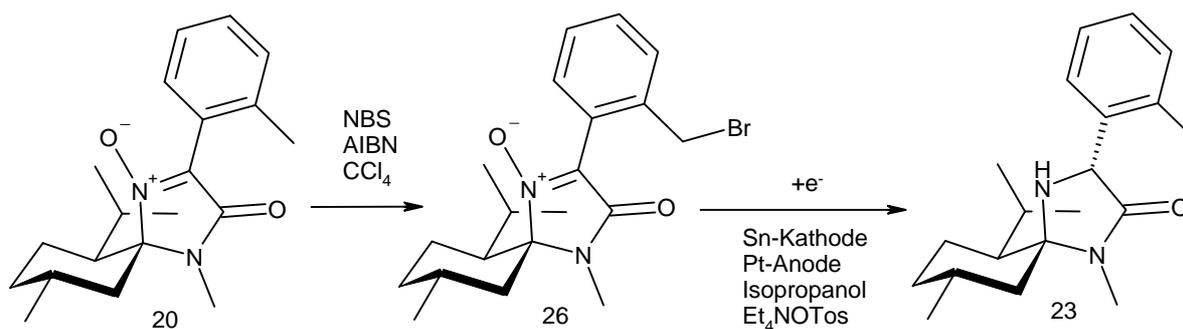


Abb. III-24

III.3 Untersuchung zu Ringschlußreaktionen *N*, α -substituierter MMI-Systeme

Wie mit Variante C in Abb. III.1 dargestellt, wäre auch ein Ringschluß zwischen zwei Resten möglich. Prinzipiell stehen hierfür zahlreiche Reaktionen zur Verfügung, angefangen bei Methathese-Reaktionen über *Diels-Alder*- und *Phauson-Khand*-Reaktionen. Um diese Reaktionen durchführen zu können, müssen in α -Position und am Stickstoff einfach oder mehrfach ungesättigte Reste eingeführt werden.

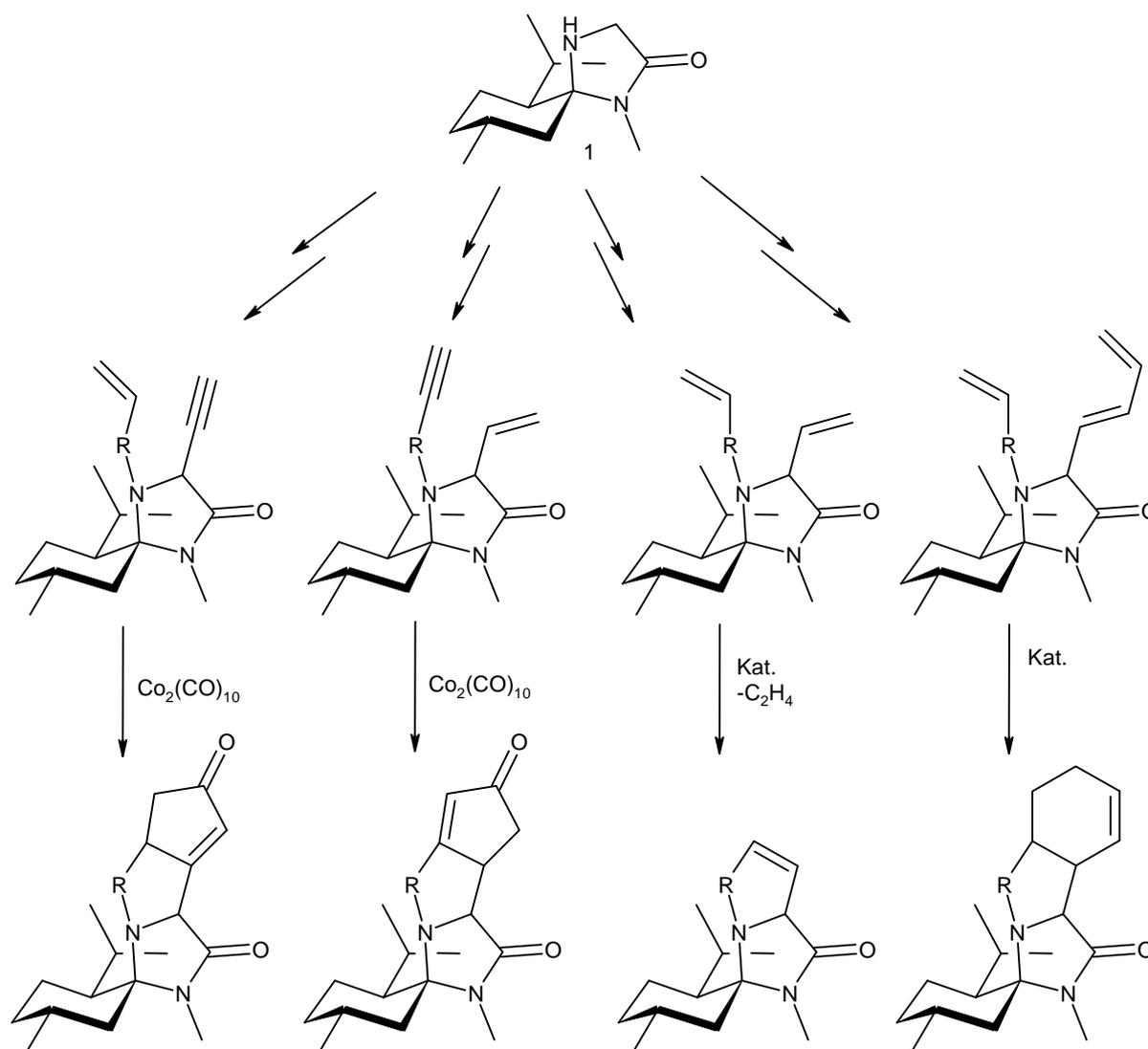


Abb. III-25

In einer einfachen Variante dieser Synthesestrategie gelang Kirschbaum^[50], wenn auch in geringer Ausbeute, eine Cyclisierung durch eine Wittig-Reaktion an der Formylschutzgruppe.

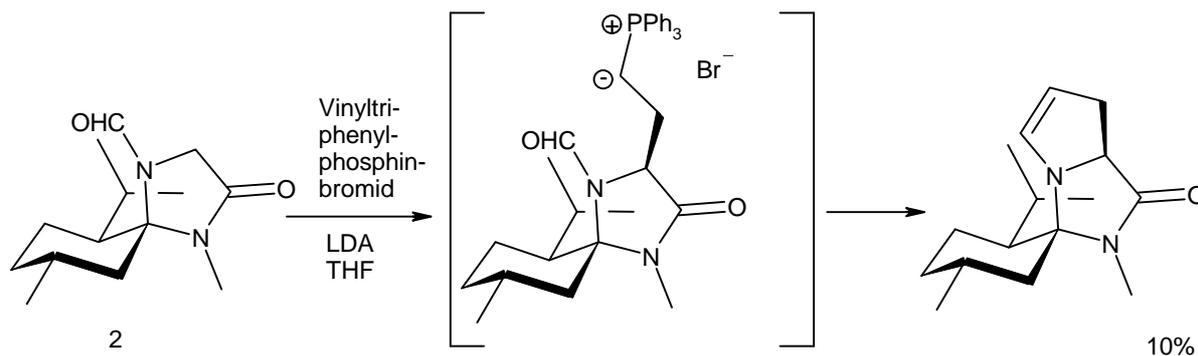


Abb. III-26

III.3.1 Synthese ungesättigter *N*-substituierter Systeme

Wie bereits in Kap. III.1 gezeigt, können solche Reste am Stickstoff nicht direkt eingeführt werden. Dieser Nachteil kann aber umgangen werden, indem man auf ein bereits *N*-substituiertes System zurückgreift. Hier bietet sich das, von Stralla^[42] entwickelte, *N*-Chlorcarbonyl-MMI an, welches sich mit Alkoholen in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Carbamaten umsetzen läßt. Eine Umsetzung mit Grignard-Reagenzien ließ auf die Bildung der entsprechenden Amide hoffen. Tatsächlich ergab die Umsetzung von *N*-Chlorcarbonyl-MMI mit Vinyl-Grignard-Reagenz aber kein Produkt und mit Ethinyl-Grignard-Reagenz nur sehr geringe Produktausbeuten.

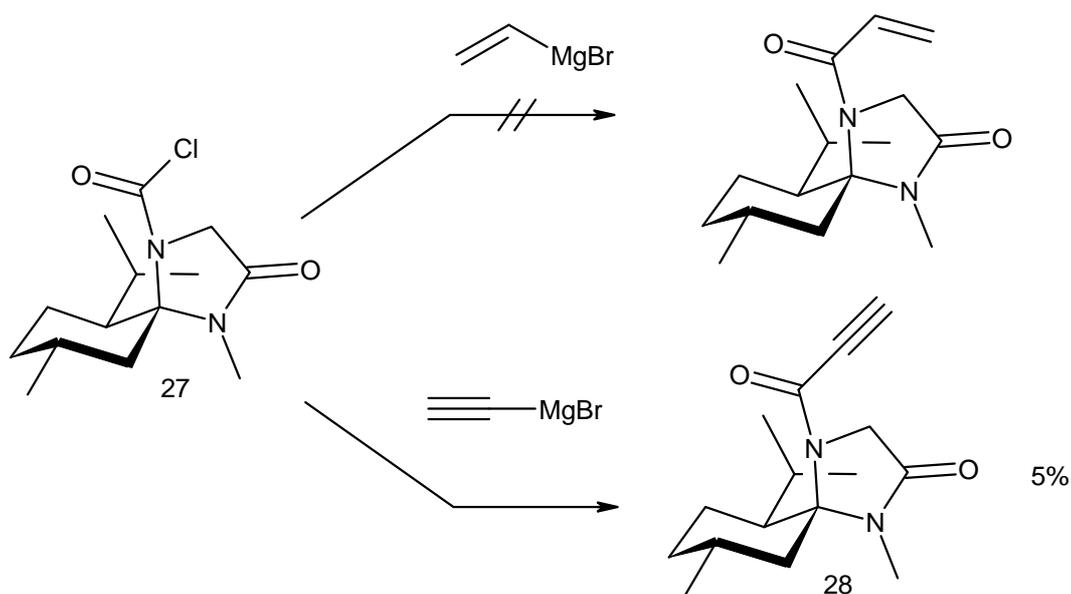


Abb. III-27

Eine Ummetallierung zu den entsprechenden Zink-organischen Verbindungen^[51] in THF^[e], um die metallorganische Komponente "weicher" zu gestalten, lieferte statt des gewünschten Produkts nur ein Produktgemisch aus der Reaktion von Chlorcarbonyl-MMI (**27**) und THF. Mittels HPLC konnte dieses Gemisch getrennt werden. Zu beobachten ist unter anderem eine α -Substitution durch ein geöffnetes Tetrahydrofuran zu **29**, vermutlich verursacht durch die Basizität des Grignard-Reagenzes und die Aktivierung des Tetrahydrofuran durch ZnCl_2 als Lewisäure.

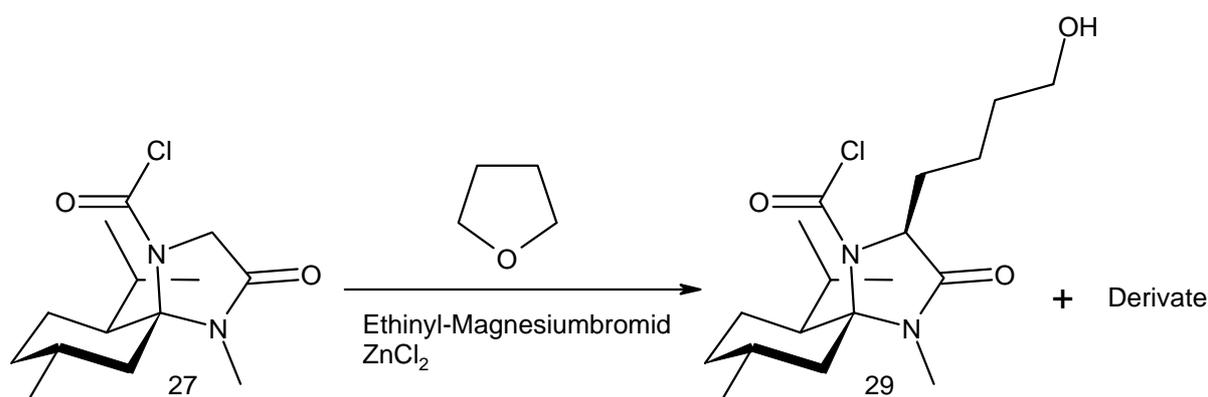


Abb. III-28

III.3.2 Synthese ungesättigter α -substituierter Systeme

Auch wenn, ausgehend von Chlorcarbonyl-MMI, kein geeigneter Zugang zu *N*-substituierten Zwischenprodukten gefunden werden konnte, bestand weiterhin Interesse an ungesättigten α -substituierten Verbindungen. Tokuda^[52] berichtete über die oxidative Generierung von Aminyl-Radikalen aus den entsprechenden lithiierten Aminen und deren intramolekulare Addition an Doppelbindungen.

^{e)} THF ist aus Löslichkeitsgründen erheblich günstiger als Diethylether. Weiterhin war das Zinkreagenz zur Ummetallierung nur in THF erhältlich.

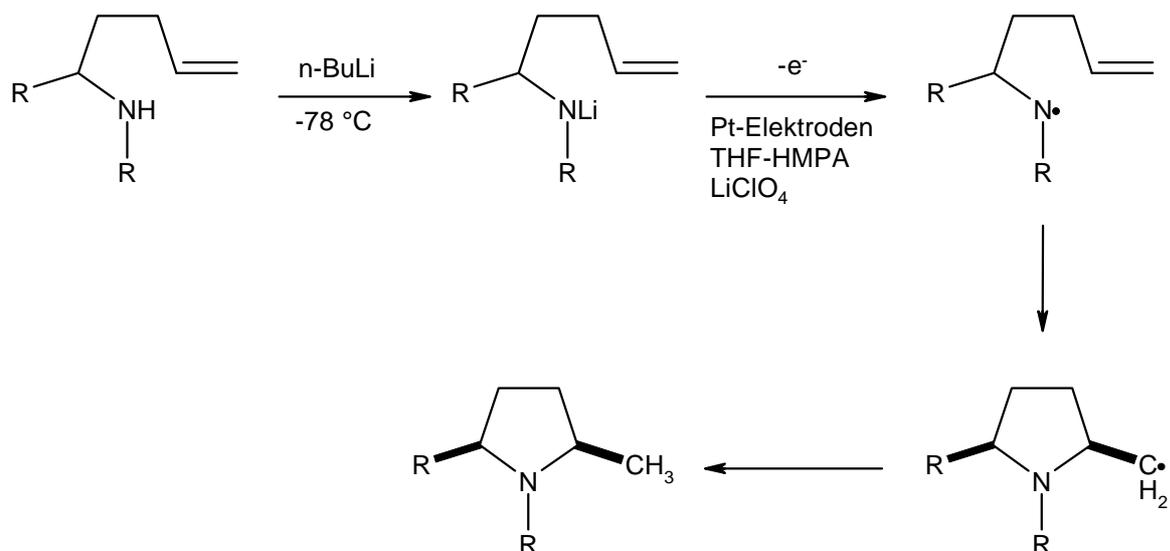


Abb. III-29

Um diese Reaktion auf das MMI-System anzuwenden, wurden verschiedene ungesättigte Substituenten in α -Position eingeführt. Die Umsetzung von Propargylbromid mit Formyl-MMI ergab das entsprechend substituierte Propargyl-formyl-MMI. Die photolytische Abspaltung^[42] der Formyl-Schutzgruppe, die sich am MMI-System als beste Methode etabliert hat, ergab hier jedoch nur Zersetzungsprodukte.

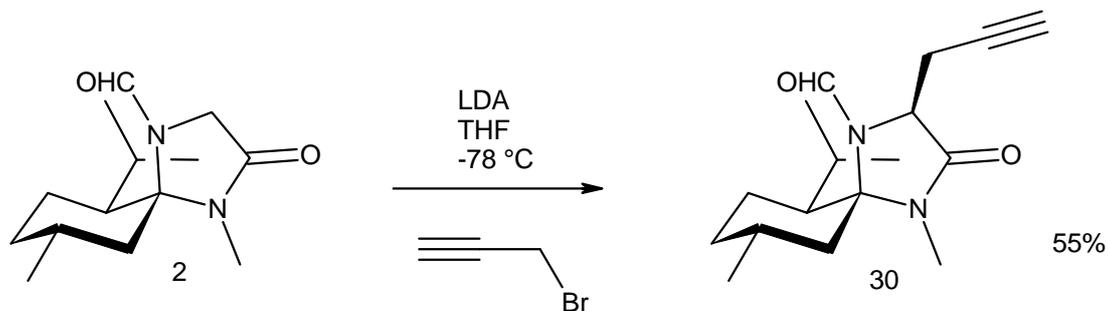


Abb. III-30

Das gleiche Problem war auch bei der Entschützung des Myrtenyl-formyl-MMI Systems zu beobachten. Die vorhergehende Umsetzung von Myrtenylbromid ergab das gewünschte Produkt **31** in guten Ausbeuten, auf Chromatographie konnte in diesem Fall durch die hohe Kristallisierungstendenz des Produktes verzichtet werden.

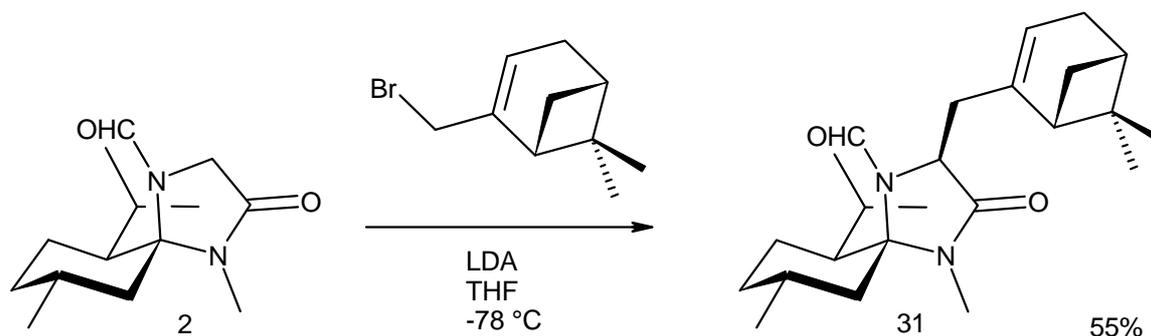


Abb. III-31

Wie bereits erwähnt sind Entschützungen in Anwesenheit einer Hydroxy-Funktion deutlich einfacher durchzuführen. Als Referenzsystem wurde hierzu die Umsetzung mit Cyclohexenon gewählt.

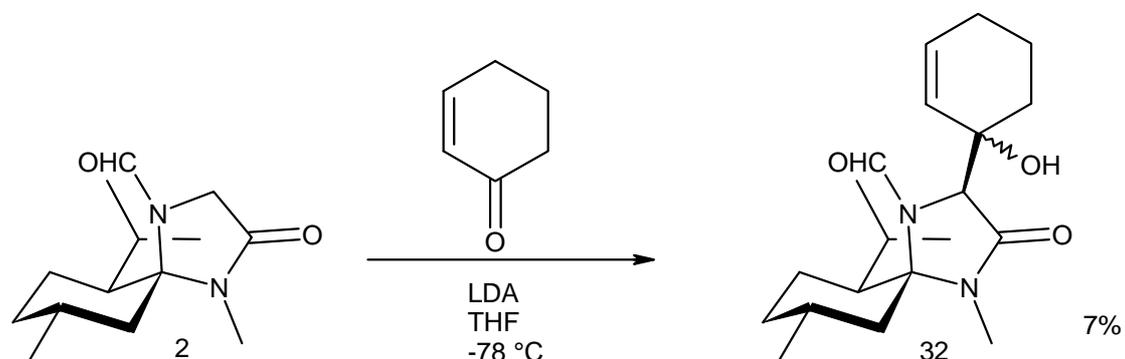


Abb. III-32

Die Umsetzung von Formyl-MMI mit Cyclohexenon lieferte ein kompliziertes Produktgemisch, darunter die Diastereomeren des β -Zentrums, disubstituierte Produkte und vermutlich auch 1,4-Additionsprodukte. Letztere sind anzunehmen, da im Roh- ^{13}C -NMR mehrere quartäre Signale bei ca. 200 ppm zu beobachten sind. Aus dem Produktgemisch konnte das monosubstituierte Produkt **32** isoliert werden. Das ^{13}C -NMR läßt annehmen, das es sich hierbei um eine diastereomerenreine Fraktion handelt, eine röntgenkristallographische Aufklärung der Stereochemie war jedoch nicht möglich, da das Produkt als Öl anfiel.

III.4 Untersuchung zur 1+2-Addition an Mentosen

Grundler führte Untersuchungen zur Diels-Alder-Reaktion an Mentosen (**3**) durch, die jedoch erfolglos verliefen, was auf spezielle elektronische Verhältnisse in diesem System hinweist. Diese Variante der Syntheseroute **D** wurde deshalb nicht weiter verfolgt. Trotzdem erschien eine 1+2-Addition als ein interessanter Zugang zu chiralen Aziridincarbonsäuren. Tatsächlich war jedoch weder die Addition von Diazomethan noch von Dichlorcarben zu realisieren.

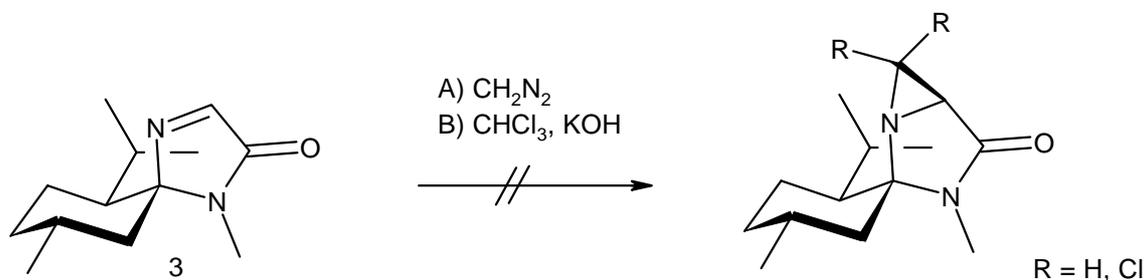


Abb. III-33

Diazomethan reagiert allgemein, wenn nicht gezielt Zersetzung unter Freisetzung von Stickstoff hervorgerufen wird, als 1,3-Dipol und nicht als Carben. In Analogie zu den gescheiterten Diels-Alder-Reaktionen kann man auch hier vermuten, daß die elektronischen Verhältnisse eine Reaktion verhindern. Die Reaktion von Dichlorcarben ergab jedoch ebenfalls keine fassbaren Produkte.

III.5 Untersuchung zur achiralen Darstellung annelierter cyclischer Aminosäuren

Im Rahmen der Synthese eines antibiotischen Wirkstoffes bestand Bedarf an in Position 7 mit einer Stickstoff-Funktion substituierten Indolin-2-carbonsäure- und an in Position 8 mit einer Sauerstoff-Funktion substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure-Derivaten. Zur Darstellung dieser Systeme wurden auch achirale Syntheserouten untersucht, an die sich eine enzymatische Racematspaltung anschließen sollte.

III.5.1 Untersuchung zur Darstellung von 7-Nitro-indolin-2-carbonsäurederivaten

Indole mit Substituenten in Position 7 sind am einfachsten durch *Fischer*-Indolsynthese zu erhalten.^[53] Für die nachfolgende Reduktion zu den entsprechenden Indolinderivaten sind unterschiedliche Reduktionsmittel erprobt worden. Die Hydrierung wird in der Literatur^[54] an Tosyl-geschützten Indolen durchgeführt. Eine entsprechende Schützung^[55] des 7-Nitroindol-2-carbonsäureesters gelang jedoch nicht, obwohl das Indol-Anion nachweislich (s. Abb. III-34) quantitativ gebildet wird.

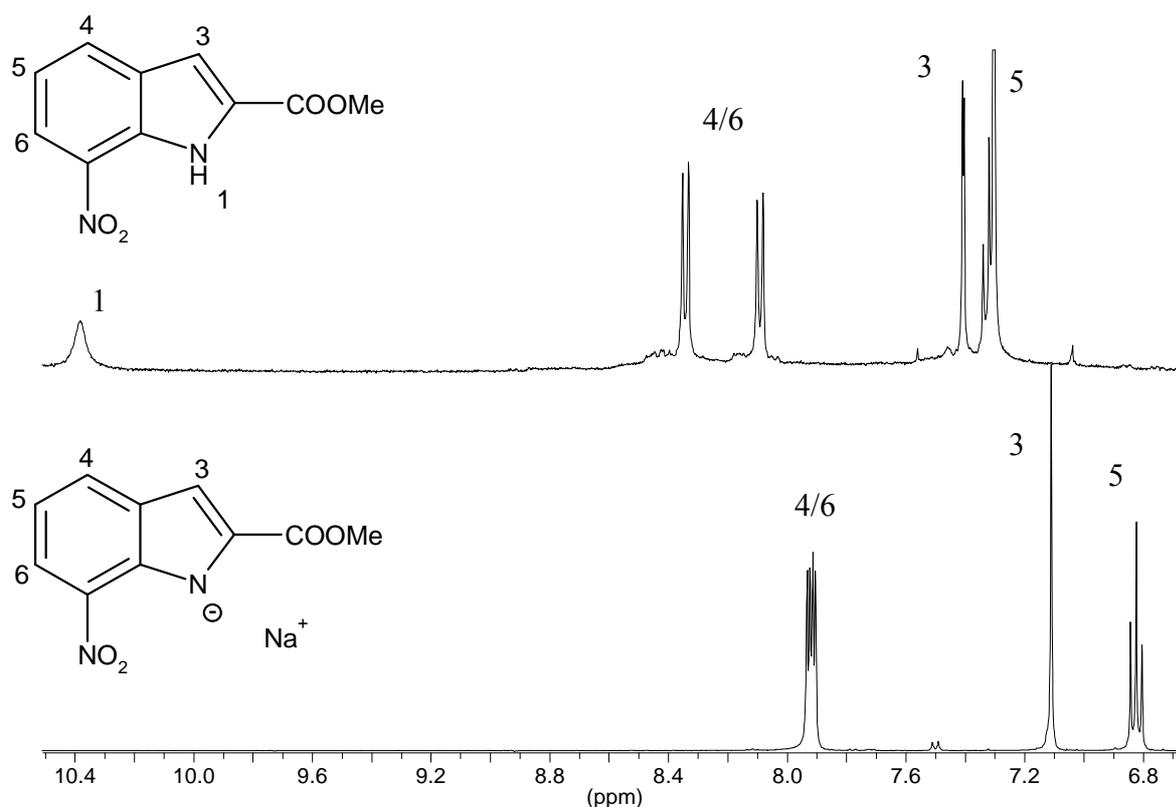


Abb. III-34

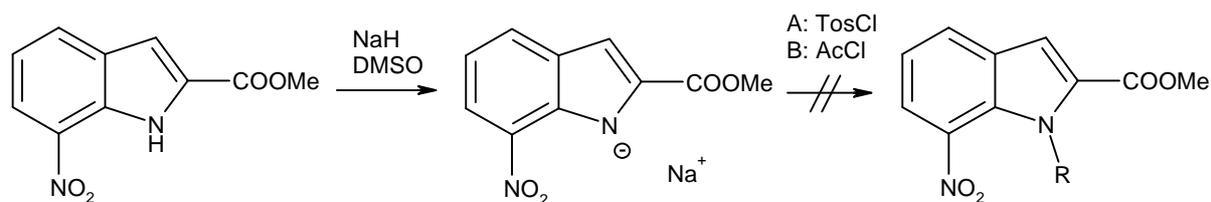


Abb. III-35

Die Reduktion des ungeschützten 7-Nitroindol-2-carbonsäureesters gelang ebenfalls weder mittels Hydrierung^[54], noch mit den Reduktionsmitteln Mg/MeOH^[54b,56], Sm/I₂/MeOH^[57] und NaCNBH₃/AcOH^[58].

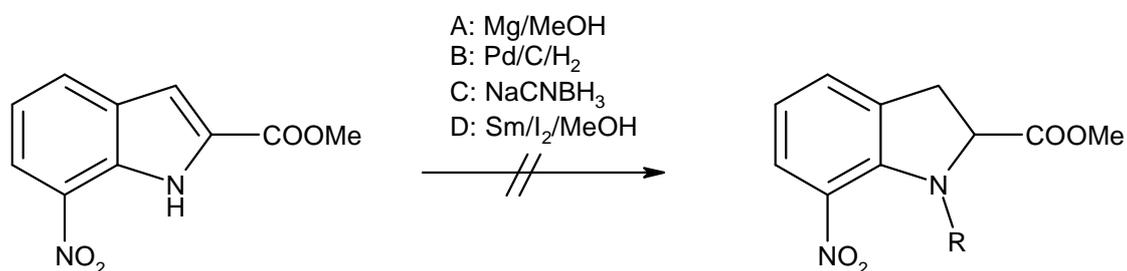


Abb. III-36

Da sich der Weg über das Indolderivat für dieses Substitutionsmuster als nicht gangbar erwies, wurden unterschiedliche Routen über Indolinderivate untersucht. Hier bietet sich vor allem der bereits enantiomerenreine Indolin-2-carbonsäureester als Edukt an. Zur Substitution der Position 7 an Indolinen wurden spezielle Verfahrensweisen entwickelt, die einen dirigierenden Effekt von Schutzgruppen am Indolin-Stickstoff nutzen.^[59] Weder in Gegenwart einer Tosyl- noch einer Boc-Schutzgruppe war der gewünschte dirigierende Effekt jedoch zu beobachten.

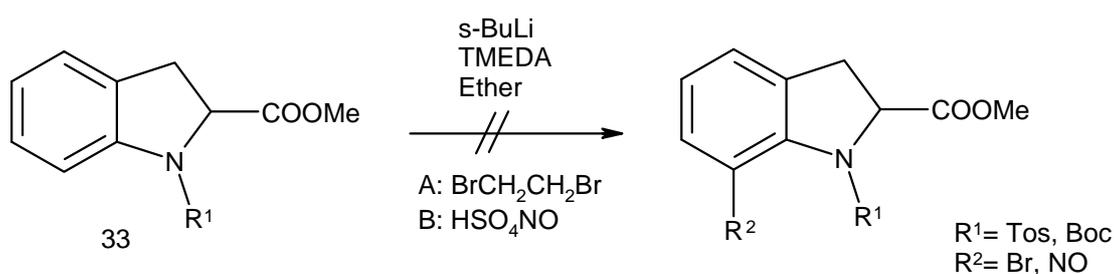


Abb. III-37

Eine Alternative besteht in einer Bromierung der Position 5 und folgender Nitrierung der Position 7.^[60] Hier konnten jedoch nach der Nitrierung kein Produkt isoliert werden. Zu beobachten war nur die Bildung von Oxidationsprodukten, hauptsächlich des entsprechenden Indolderivates.

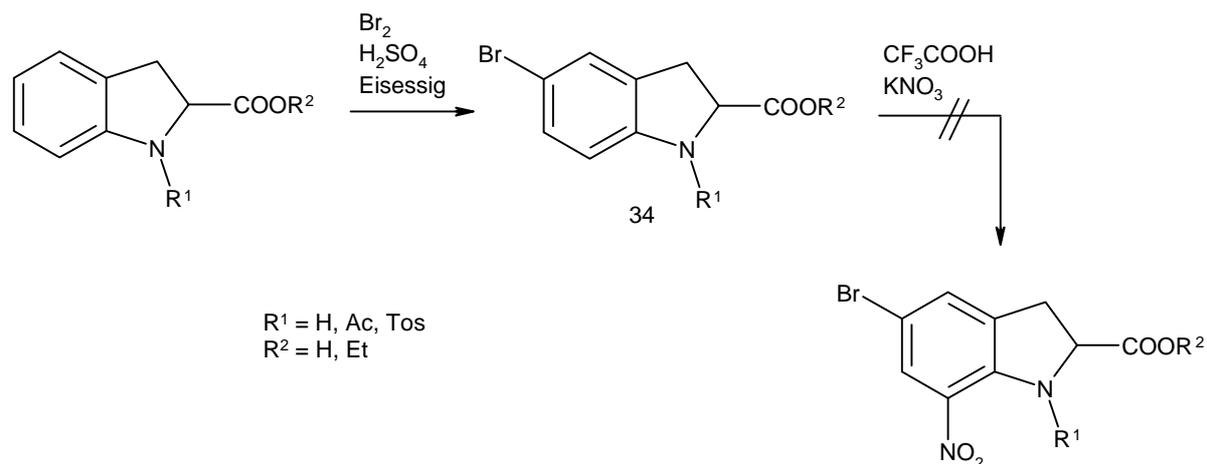


Abb. III-38

Als weitere Alternative besteht die Möglichkeit, zuerst den Substituenten in Position 7 und dann die Carbonsäure-Funktion in Position 2 einzuführen. Für letztere Transformation bietet sich ebenfalls eine nachbargruppeninduzierte Deprotonierung in Position 2,^[61] und eine anodische α -Substitution an.^[82] Beide Wege ergaben jedoch nicht das gewünschte Produkt. Die elektrochemische Reaktion führt dabei nur zur Oxidation zum Indolderivat anstelle der Bildung des 2-Methoxyindolin-Derivates.

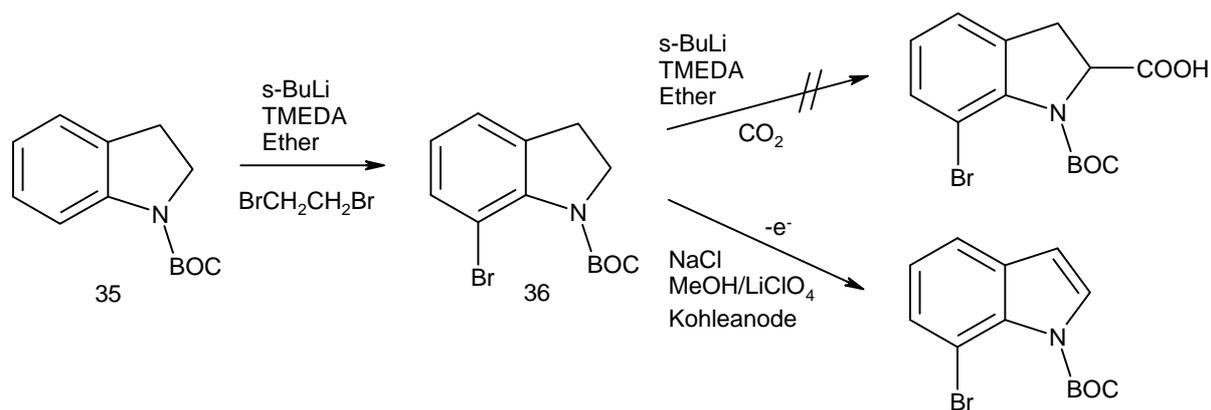


Abb. III-39

III.5.2 Untersuchung zur Darstellung von 8-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivaten

Ziel der Synthese sollte 8-Hydroxy- und 8-Amino-1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäure sein. Der Aufbau von substituierten 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-2-carbonsäurederivaten ist für 5,7-substituierte Systeme näher untersucht worden.^[62] Die Reaktion verläuft über Addition von Anilinderivaten an Acetylendicarbonsäureester, an die sich Reduktion und Cyclisierung anschließt. Der Einsatz von Aminophenol scheitert an der sofortigen Umesterung des Additionsprodukts zum Lacton.^[63]

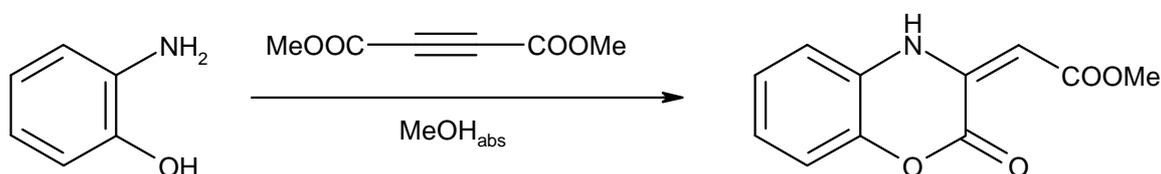


Abb. III-40

Entsprechend muß Methoxyanilin und Nitranilin in die Addition eingesetzt werden. Die Addition verläuft in diesen Fällen problemlos.

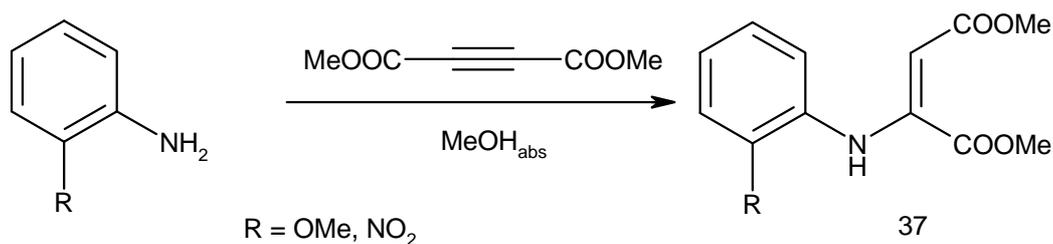


Abb. III-41

Die nachfolgende Reduktion gelingt zwar noch, eine Cyclisierung ist jedoch nicht zu erreichen.

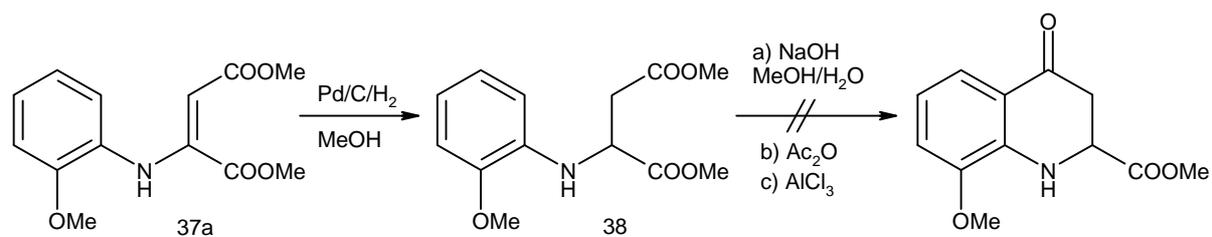


Abb. III-42

Hingegen ließ sich eine thermische Cyclisierung^[64] von **37a** problemlos durchführen, die Hydrierung^[65] des Chinolinonderivats **38** war jedoch nicht zu erreichen.

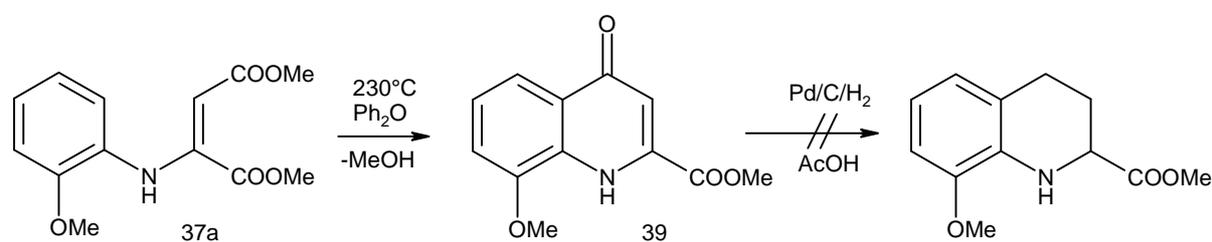


Abb. III-43

o-Methylierung zum Dimethoxychinolinderivat **40** und folgende Hydrierung an Platinoxid^[62,66] scheiterte ebenfalls.

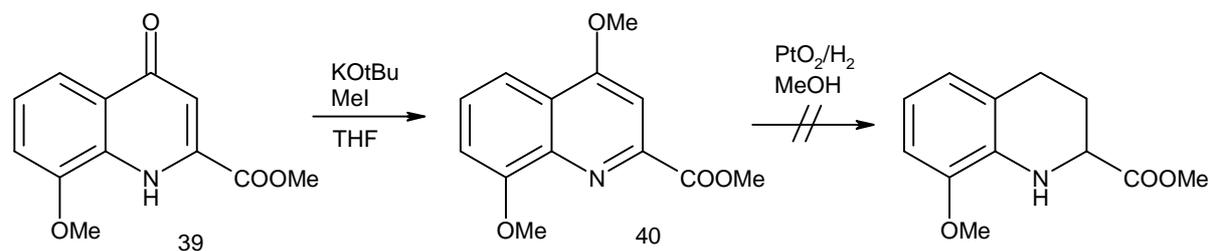


Abb. III-44

III.6 Darstellung von α,ω -Diaminodicarbonsäuren

Zur Darstellung von α,ω -Diaminocarbonsäuren haben sich zahlreiche Verfahrensweisen etabliert. Seebach^[18c,f] konnte über sein BMI mit α,α' -Dibrom-*o*-xylool und α,ω -Dihalogenalkanen die entsprechende Aminosäuren darstellen. Auf Basis des *Schöllkopf'schen* Bislactimether^[67] und des *Williams'schen* Systems^[68] konnten ebenfalls interessante Syntheserouten entwickelt werden. Als besonders effizient muß ein katalytischer Zugang erachtet werden, der in jüngster Zeit entwickelt wurde, allerdings z.Z. ein etwas eingeschränktes Produktspektrum liefert.^[69]

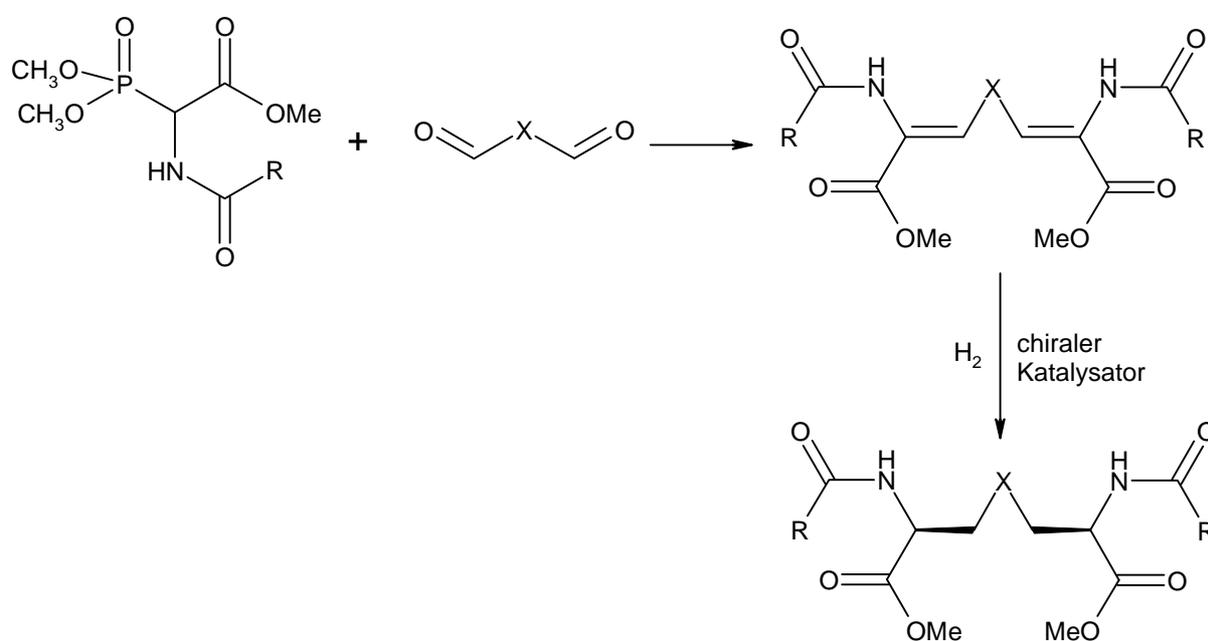


Abb. III-45

III.6.1 Darstellung homochiraler α,ω -Diaminodicarbonsäurederivate

Die Darstellung der *R,R*- bzw. *S,S*- α,ω -Diaminodicarbonsäurederivate kann durch Umsetzung von zwei Äquivalenten Formyl-MMI (2)^[f] mit einem Äquivalent eines Dielektrophils erreicht werden. Um einen Vergleich mit anderen Syntheseverfahren zu erhalten, wurden α,α' -Dibromxylole und α,ω -Dihalogenalkane eingesetzt. Die Umsetzung von α,α' -*o*-Dibromxylool

^{f)} bzw. *ent*-Formyl -MMI

ergab das gewünschte Produkt **41** in allerdings mäßiger Ausbeute. Bemerkenswerterweise ergab die Umsetzung von α,α' -*m*-Dibromxylyl eine deutlich geringere Ausbeute, obwohl der sterische Anspruch bei der Zweitsubstitution geringer sein sollte. Meta-substituierte Systeme scheinen jedoch grundsätzlich schlechter zu reagieren, wie sich auch bei der Darstellung der Vorstufen zur Kreuzkupplung zeigte (s. Kap. III.6.2). Im Gegensatz zu den meisten Mono-Formyl-MMI-Systemen kristallisieren die α,ω -Xylyl-Systeme und können durch Umkristallisation gereinigt werden. Chromatographie an Kieselgel erweist sich hingegen als problematisch, da das Produkt am Start liegenbleibt.

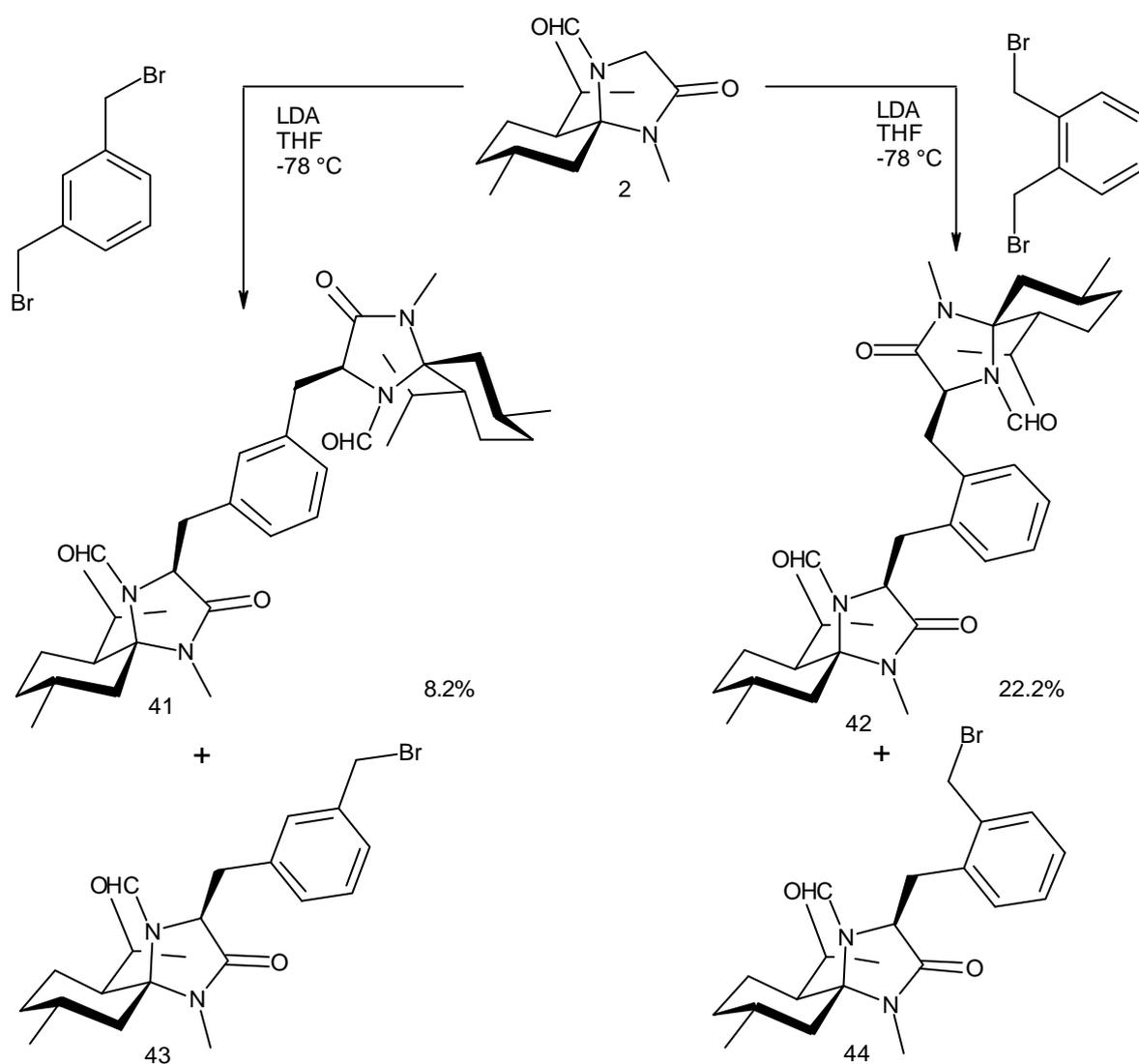


Abb. III-46

Diese Tatsache erschwert die Darstellung aliphatischer und nicht-diastereomerenreiner α,ω -Formyl-MMI-Systeme ganz erheblich. So ist das Produktgemisch, das bei der Umsetzung mit Terephthaldialdehyd entsteht, bestehend aus Diastereomeren und Monoadditionsprodukt, nicht zu trennen.

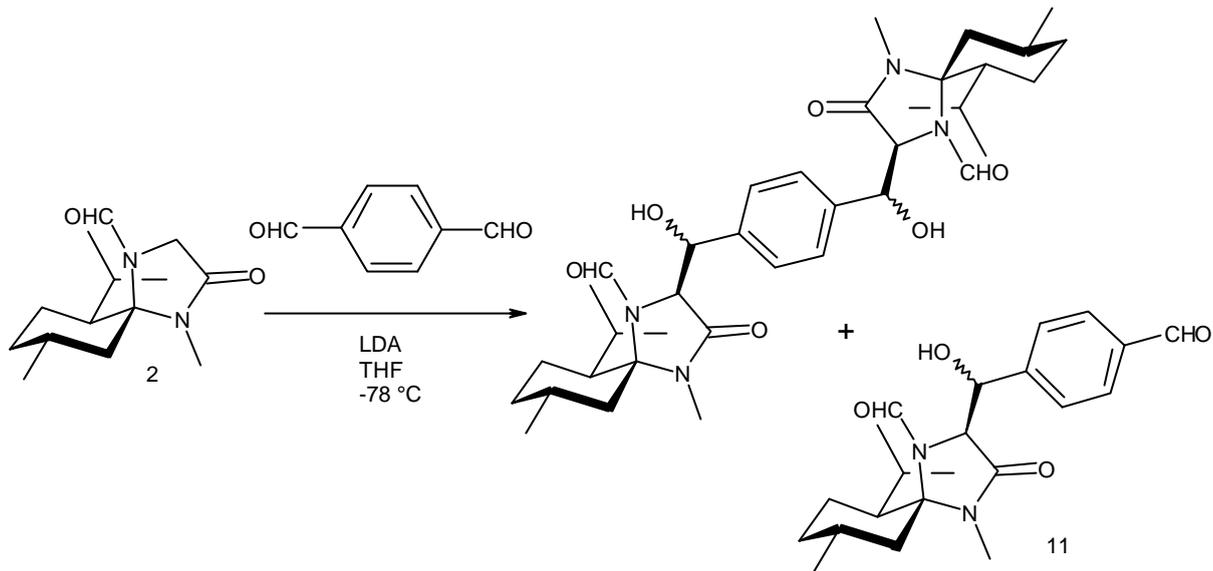


Abb. III-47

Gleiches gilt für die Umsetzung von 1,3-Dibrompropan und 1,3-Dibrombutan. Allgemein ist die Reaktivität von Alkylbromiden nicht so hoch wie bei Benzylbromiden, so daß hier erst größere Mengen des Mono-Formyl-MMI-Produktes entstehen. Da die aliphatischen α,ω -Di-Formyl-MMI-Produkte nicht so gut kristallisieren, gelingt eine Reinigung der Produkte nicht. Speziell im Falle des 1,3-Dibrombutans kommt erschwerend hinzu, daß das Mono-Produkt in zwei Regioisomeren und zwei Diastereomeren entstehen kann, sowie das α,ω -Produkt ebenfalls als Diastereomergemisch.

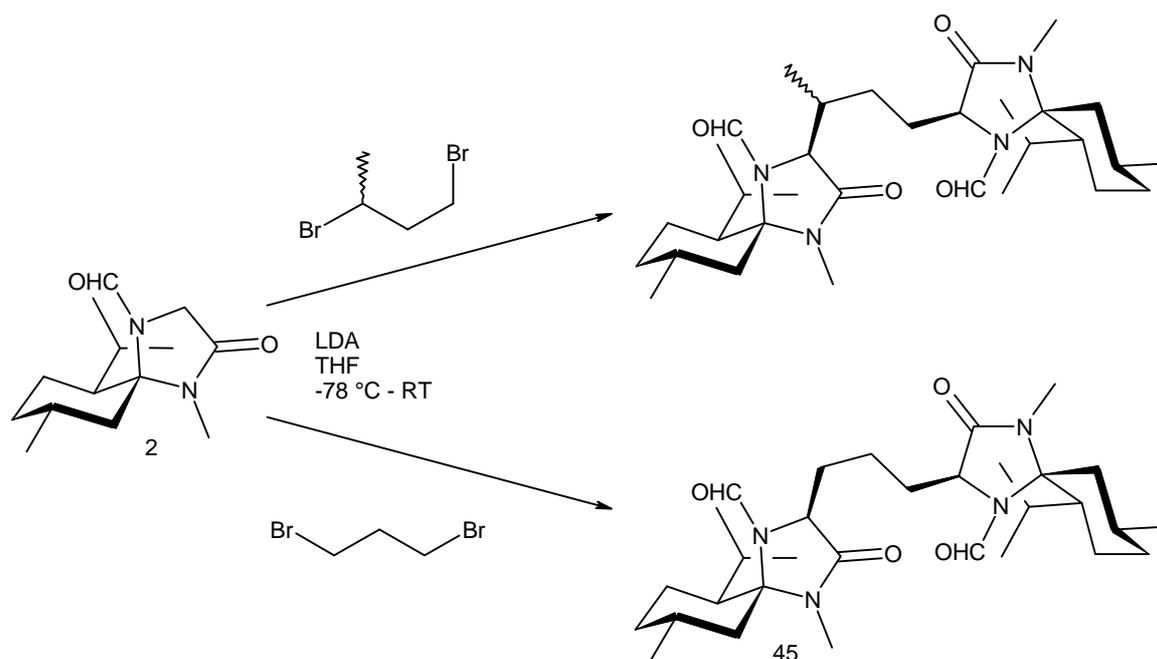


Abb. III-48

III.6.2 Darstellung von Meso- α,ω -Diaminodicarbonsäurederivaten

Während die Darstellung homochiraler α,ω -Diaminodicarbonsäurederivate katalytisch gut zu verwirklichen ist,^[69] sind die entsprechenden Meso-Verbindungen auf diese Weise weniger leicht zu erhalten.

Da die α,ω -substituierten Alkylsysteme bereits im homochiralen Fall nicht zu isolieren waren, wurden nur Benzylbromide eingesetzt. Formyl-MMI (2) läßt sich in akzeptablen Ausbeuten mit α,α' -*o*-Dibromxylole umsetzen, die entsprechende meta-substituierte Verbindung bildet sich, wie schon erwähnt, jedoch in deutlich geringerem Maße. Das jeweilige α,ω -substituierte Produkt bildet sich, da das Dibromid in deutlichem Überschuß eingesetzt wird, nur in sehr geringem Maße und ist durch Chromatographie leicht abzutrennen.

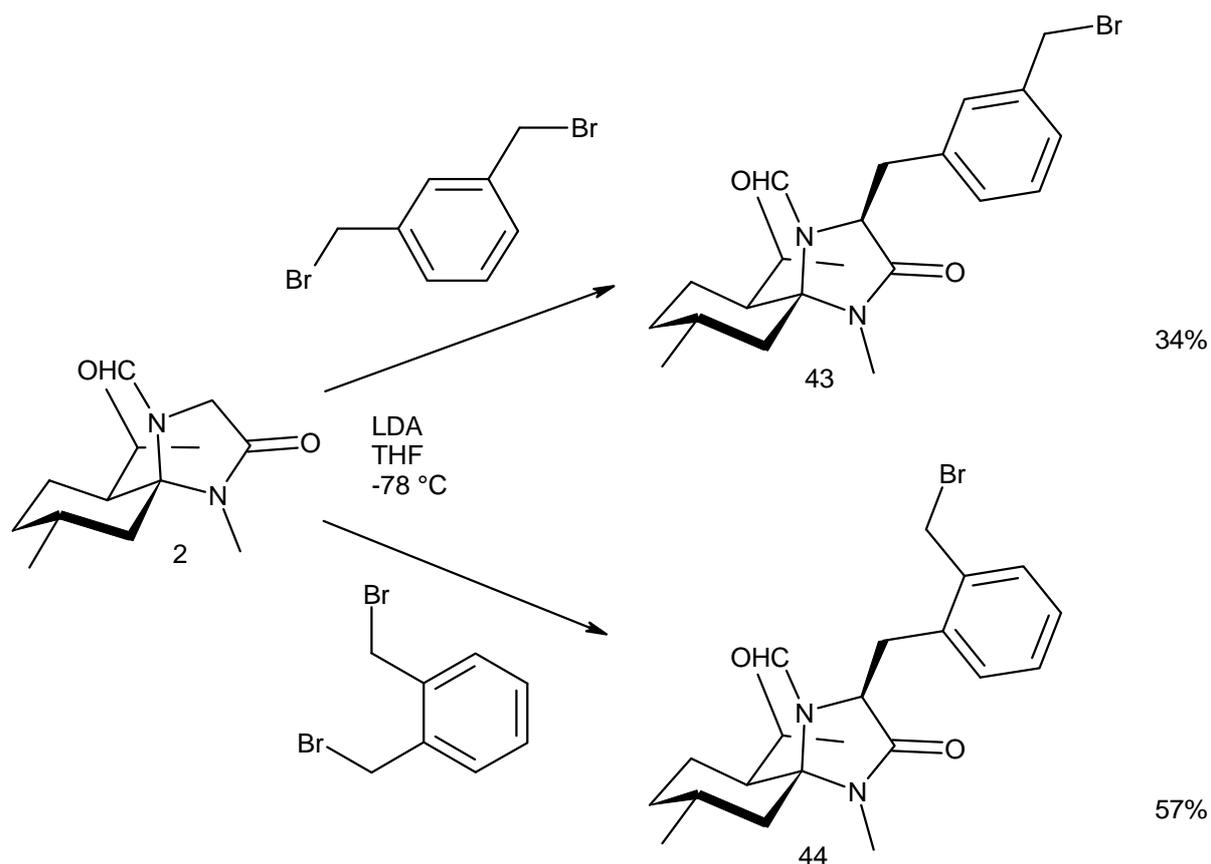


Abb. III-49

Die folgende Umsetzung des ortho-substituierten Systems (**44**) mit *ent*-Formyl-MMI (**ent-2**) ergibt, wenn auch in unbefriedigender Ausbeute, die erwünschte Meso-Verbindung (**46**). Die Aufarbeitung gestaltete sich hier etwas aufwendiger, da das *ent*-Formyl-MMI (**ent-2**) im Überschuß eingesetzt wurde. Bei Umkristallisation aus Diethylether erhält man zunächst ein Gemisch aus Produkt **46** und **ent-2**, erst weitere zweifache Umkristallisation aus Essigsäureethylester liefert die saubere Mesoverbindung **46**.

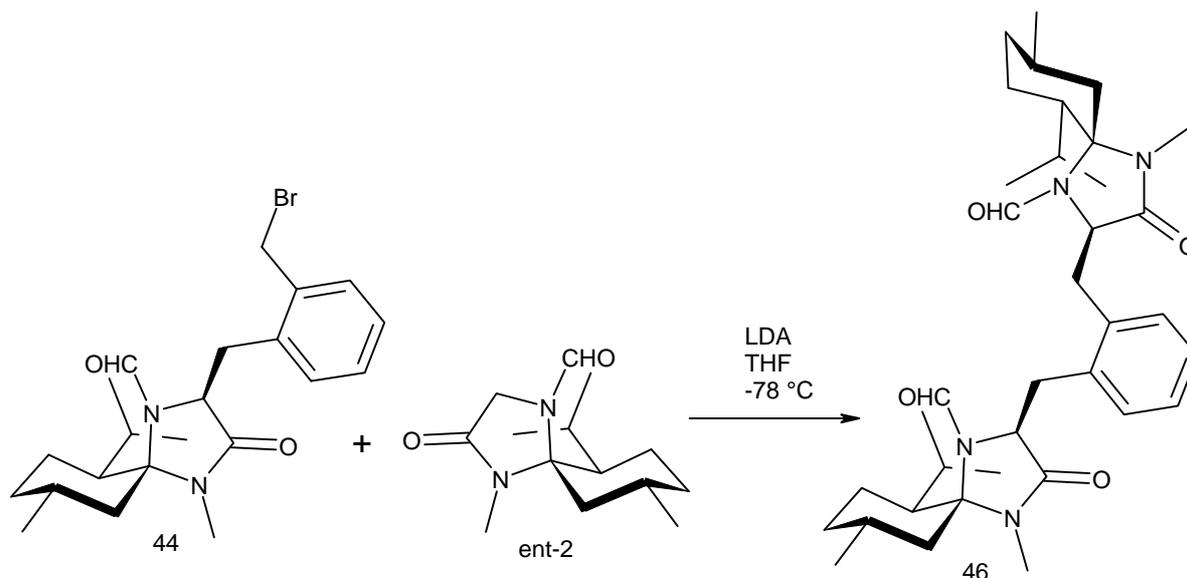


Abb. III-50

III.7 Elektrochemische Verfahrensmethoden

Wie in der Einleitung erwähnt sind elektrochemische Verfahren häufig ein günstiger Ersatz chemischer "Einweg-Reaktanden". Neben direkten Elektrolysen, bei denen die Reaktion direkt an der Elektrode stattfindet, sind auch indirekte Elektrolysen von großem Interesse. Bei letzteren wird ein Mediator, ein in katalytischen Mengen vorliegendes Reagenz, elektrochemisch regeneriert.^[70]

III.7.1 Elektrochemische Oxidationen

Zur Darstellung von zwei Synthesebausteinen auf Basis des MMI muß oxidiert werden. Das Dehydro-MMI (3) wird durch Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC), das MMI-Nitron (4) durch Verwendung von Metachlorperbenzoesäure (MCPBA) synthetisiert. Schwermetall- und chlorhaltige Reagenzien sind jedoch technisch nicht vertretbar. Auch wenn MCPBA durch MMPP ersetzt werden kann, erscheint eine elektrochemische Variante sinnvoll.

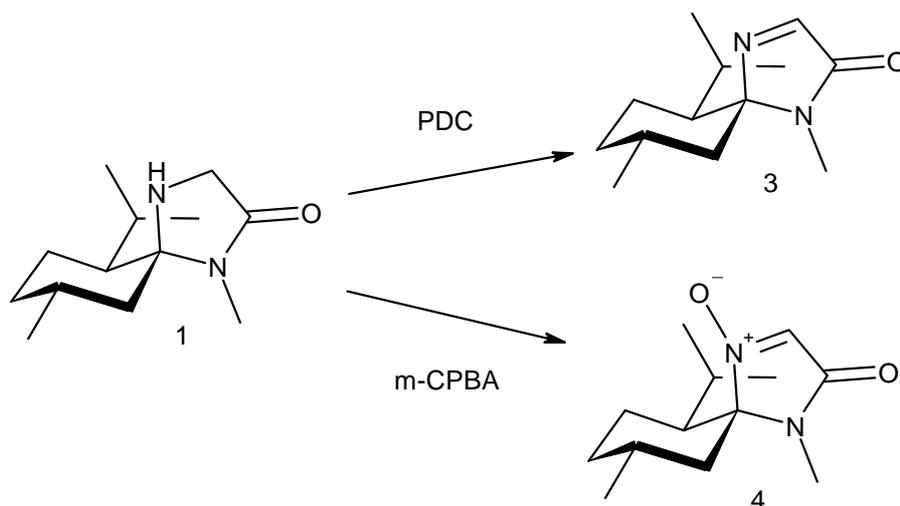


Abb. III-51

Elektrochemische Oxidationen von tertiären Aminen zu Iminiumsalzen und Folgeprodukten sind gut bekannt.^[71] Wird MMI (1) in einer methanolischen Natriumchloridlösung mit Lithiumperchlorat als Leitsalz elektrolysiert, erhält man auch das entsprechende Imin (3), allerdings auch größere Mengen des Imidats.

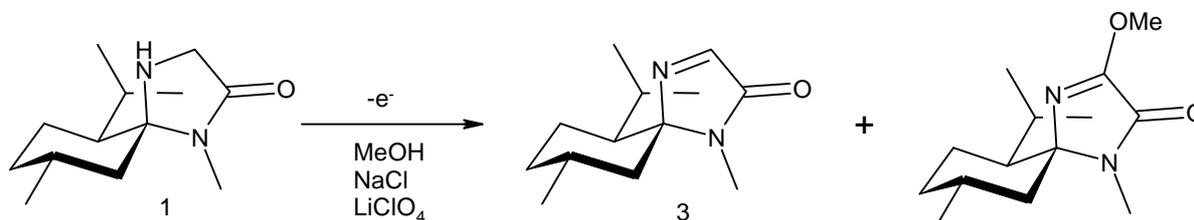


Abb. III-52

Die Oxidation kann jedoch auch in direkter Elektrolyse durchgeführt werden. Eine cyclovoltamographische Untersuchung ergibt einen irreversiblen Elektronenübertrag bei einem Potential von 1416 mV gegen eine Ag/AgCl/KCl-Referenzelektrode.^[g]

^{g)} Dies entspricht 1.613 mV gegen eine Normalwasserstoff-Elektrode

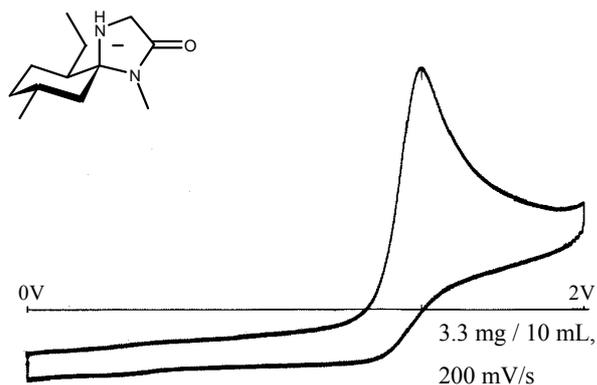


Abb. III-53 Cyclovoltammogramm von MMI (1)

Im Falle α -substituierter MMI-Systeme kann die Weiteroxidation nicht auftreten und man erhält entsprechend die substituierten Dehydro-MMI-Derivate (47) in sehr guten Ausbeuten.

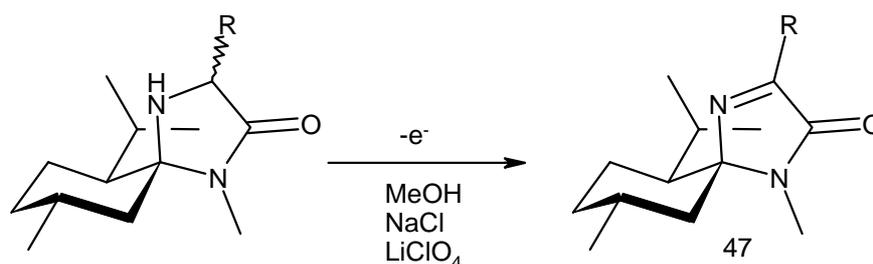


Abb. III-54

Rest	Produkt (Nr)	Ausbeute (%)
i-Prop	47a	87
Ph	47b	90
Bzl	47c	33

Tab. III-2

Eine Oxidation des MMI (1) zum Nitron (4) ist auf direktem Wege natürlich nicht zu erreichen, da auch ein Sauerstoff eingeführt werden muß. Natürlich wäre eine Generierung des Wasserstoffperoxids in einer katalytischen Variante denkbar, wie sie *Matthäus*^[38] mit Methyltrioxorhenium verwirklichte. Der nötige Aufwand war jedoch unverhältnismäßig groß im Vergleich zum Einsatz von kommerziell erhältlicher H₂O₂-Lösung.

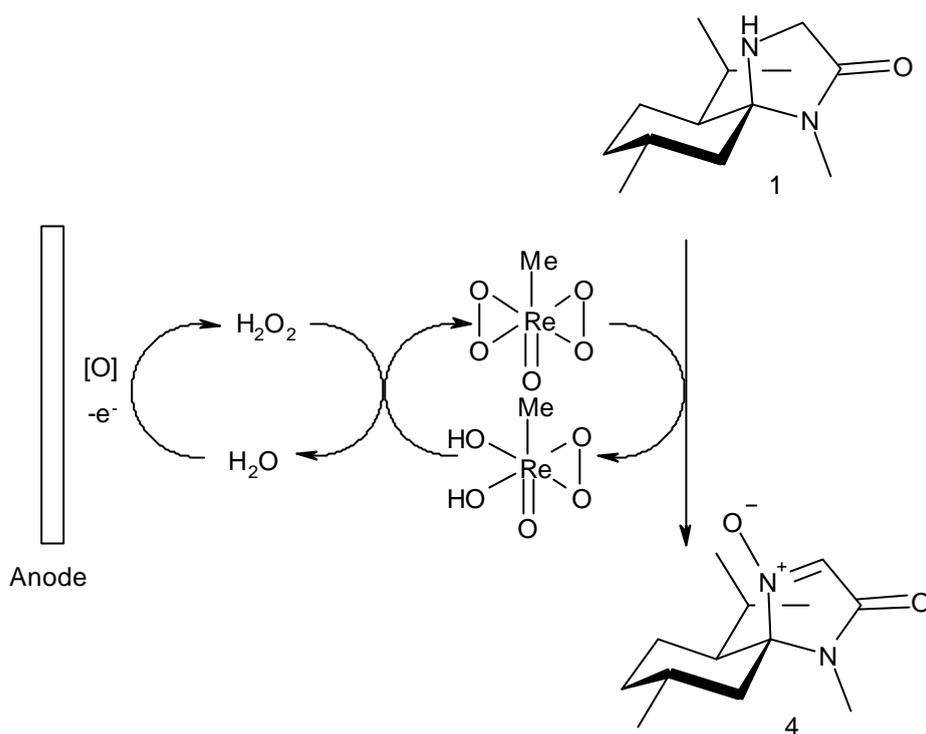


Abb. III-55

Im Rahmen der Alkylierung des MMI-Nitrons fallen jedoch Hydroxylamine an. Soll eine zweite Alkylierung zu α,α -dialkylierten Verbindungen erfolgen, muß das primär anfallende Hydroxylamin zum Nitron reoxidiert werden. Shono^[72] berichtete über die elektrochemische Oxidation von Hydroxylaminen zu Nitronen mit Kaliumiodid als Mediator. Der Mechanismus verläuft vermutlich nach folgendem Schema.

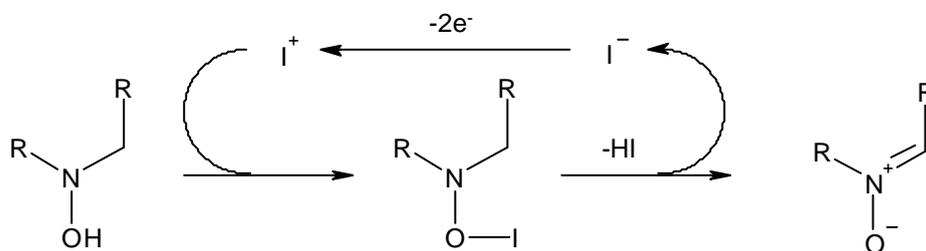


Abb. III-56

Die Reaktion läßt sich an MMI-Hydroxylamin-Derivaten auch gut mit NaCl als Mediator durchführen.

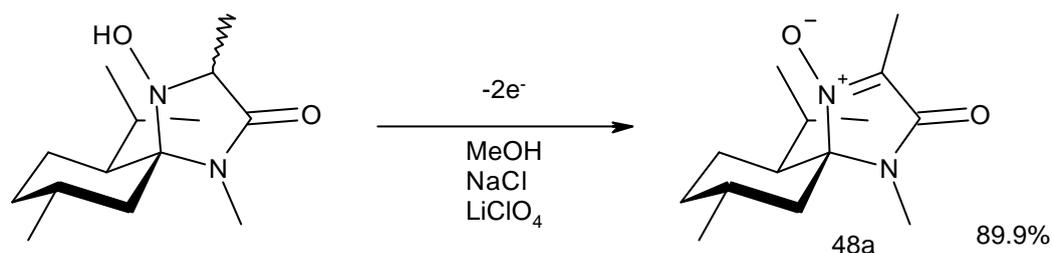


Abb. III-57

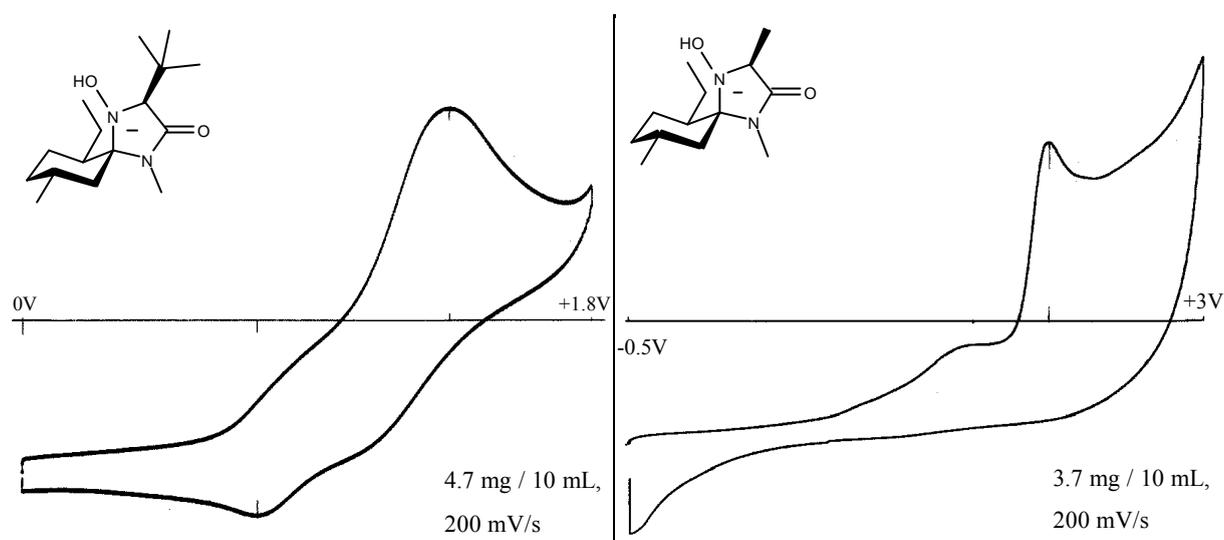


Abb. III-58 Cyclovoltamogramme des t-Butyl- und Methyl-MMI-Hydroxylamin

Hahn^[37] führte im Rahmen seiner Arbeit Untersuchungen zu TEMPO-Analoga durch. Eines der untersuchten Analoga war das Nitroxyl- α,α -Dimethyl-MMI-Derivat (**49**), welches durch Oxidation aus dem entsprechenden Hydroxylamin mittels MMPP synthetisiert wurde. Zur Regenerierung des Nitroso-Verbindung in TEMPO-Oxidationen haben sich unter anderem elektrochemische Verfahrensweisen als geeignet erwiesen.^[73] Üblicherweise wird hier eine direkte Elektrolyse durchgeführt, da es sich um die Übertragung eines einzelnen Elektrons (SET) handelt, viele Mediatorsysteme aber zwei-Elektronenüberträger sind und zudem Nebenreaktionen hervorrufen könnten. Die Nitrosoverbindung reagiert dann mit einem Substrat zur Hydroxylamin-Verbindung ab. Das Dimethyl-MMI-hydroxylamin läßt sich überraschenderweise ebenfalls mit dem Methanol/NaCl-System zum Nitroxylradikal (**49**) oxidieren, obwohl es sich dabei um ein zwei-Elektronen-Oxidans handelt. Diese Tatsache

kann aber über die Oxidation zur Nitroso-Verbindung und folgender Synproportionierung erklärt werden, welche auch bei TEMPO-Oxidationen auftritt.

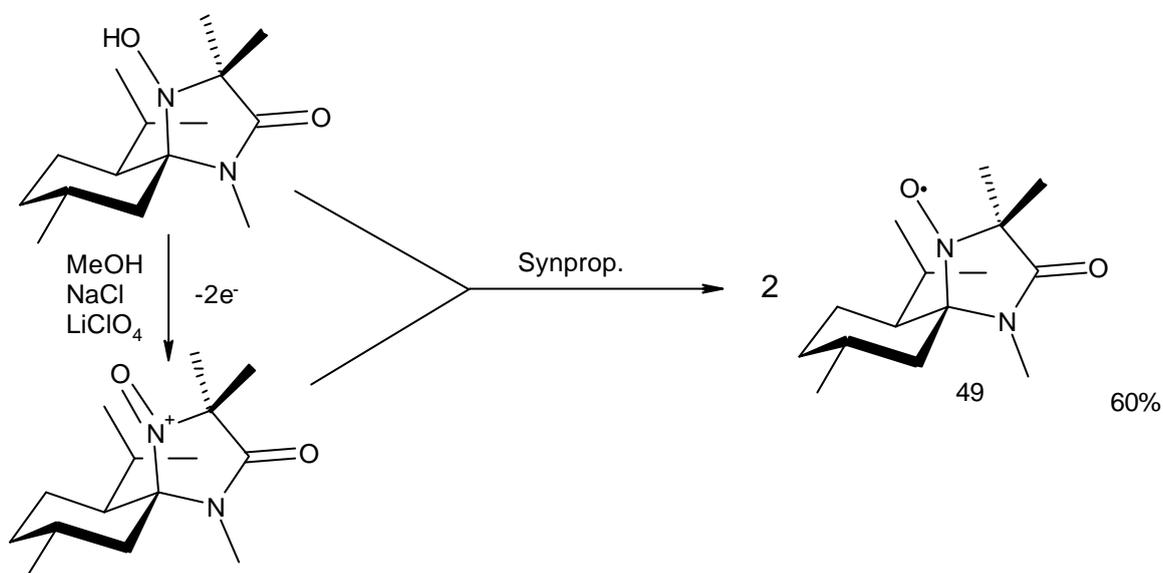


Abb. III-59

Diese Oxidation ist bedauerlicherweise jedoch nicht auf anders substituierte Hydroxylamin-MMI-Systeme übertragbar. Wie auch von *Hahn*^[37] für mehrere Oxidationsmethoden berichtet, wird der zweite Substituent oxidativ abgespalten und man erhält nur das Methylnitron (**48a**).

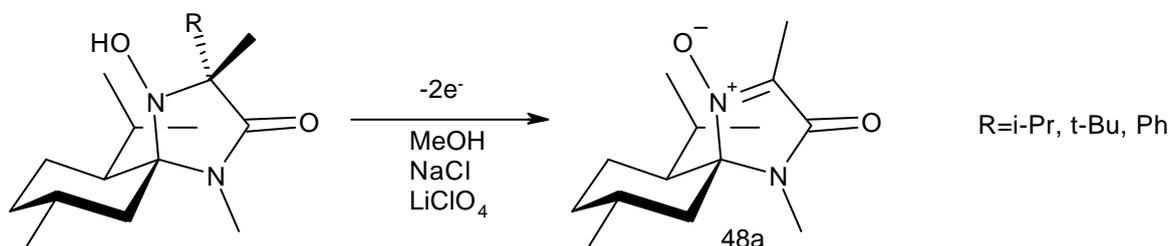


Abb. III-60

III.7.2 Elektrochemische Reduktionen

Shono^[32] berichtete über die radikalische Addition von Ketonen an Nitronen und *O*-Methyloxime.

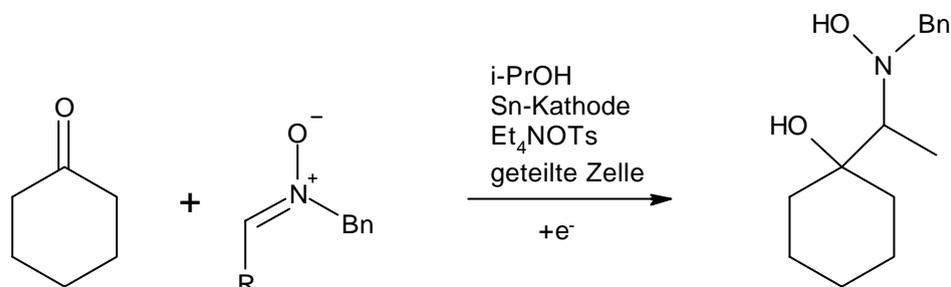


Abb. III-61

Übertragen auf das MMI-Nitron könnte man so ebenfalls einen Zugang zu β -Hydroxyaminosäuren erreichen. Setzt man Cyclohexanon und MMI-Nitron (**4**) unter den beschriebenen Bedingungen um, erhält man jedoch statt des Additionsprodukts Reduktionsprodukte des MMI, vor allem Dehydro-MMI (**3**), aber auch MMI (**1**) selber. Ursache ist, daß das Reduktionspotential des Ketons in diesem Fall jenseits dem des Nitrons liegt und folglich erst das Nitron reduziert wird.

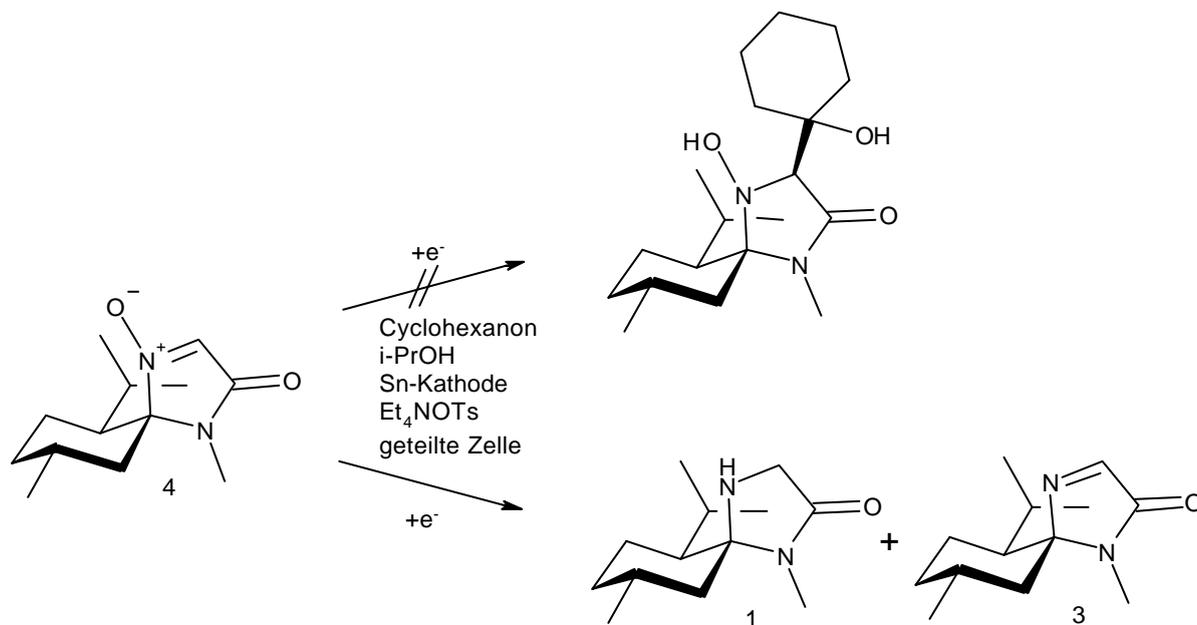


Abb. III-62

Über eine präparative Anwendung der elektrochemischen Reduktion eines Nitrons wurde noch nicht berichtet, polarographisch wurde diese Reaktion dagegen bereits analysiert. In ersten Untersuchungen wurde von *Kubota*^[74] ein über das entsprechende Hydroxylamin verlaufender Mechanismus postuliert, in Folge aber wieder verworfen. Neuere Studien^[75] und eigene Beobachtungen zeigen jedoch, daß das Imin als Zwischenstufe gebildet wird und in Folge zum Amin reduziert wird. Im Falle des Methyl-MMI-Nitrons (**48a**) liegt das erste Reduktionspotential bei -1081 mV und das zweite bei -1915 mV gegen Ag/AgCl/KCl.^[h]

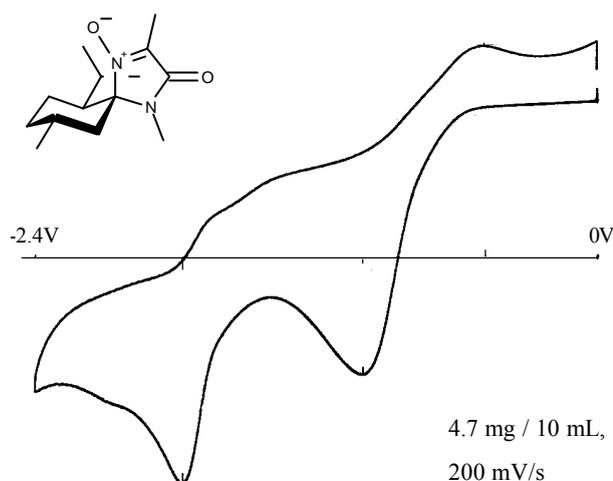


Abb. III-63 Cyclovoltammogramm von Methyl-MMI-Nitron (**48a**)

Mittels gaschromatographischer Reaktionskontrolle konnte eine schnelle Bildung des Imins und eine nachfolgende langsame Reduktion zum Amin beobachtet werden. Seinen Wert konnte dieses Verfahren bei der Reduktion des ortho-substituierten Phenylnitrons (**20**) (siehe Kap. III.2.5) beweisen. Die vollständige Reduktion zum Amin gestaltet sich problematisch, da an der Kathode Reoxidation zum Imin auftreten kann. Eine Lösung versprach hier die Verwendung einer geteilten Zelle; als Trennwand wurde eine Membran aus denaturierter Cellulose^[i] verwendet. Hierbei trat jedoch starke Ladungstrennung an der Membran auf, was in stark basischen Verhältnissen im Kathodenraum resultierte. Unter diesen Bedingungen ist eine Racemisierung des Reduktionsproduktes zu beobachten. Eine Alternative zur geteilten Zelle ist in der Verwendung einer sehr kleinen Gegenelektrode zu finden. Dies führt zu hohen

^{h)} Dies entspricht 881 mV und 1715 mV gegen eine Normalwasserstoff-Elektrode

ⁱ⁾ Dialysemembran

Stromdichten an deren Oberfläche, wobei dann hauptsächlich das Leitsalz den Ladungstransfer übernimmt. Trotzdem ist erst nach einer Reaktionszeit von 10 d eine halbwegs befriedigende Umsetzung zum Amin zu beobachten. Eine Fortführung der Elektrolyse bringt keine Ergebnisverbesserung, da verstärkt Zersetzungsprodukte gebildet werden.

Die Reduktion von aliphatisch substituierten MMI-Nitronen verläuft effizienter. Das Methylnitron (**48a**) kann in 5 d mit 99 % Umsatz und 50 % de reduziert werden. In diesem Falle wurde noch eine durch eine Glasfritte getrennte Zelle verwendet, die jedoch für präparativen Einsatz ungeeignet erschien, da sie eine Diffusion des Substrates zuließ.

Ein weiterer Hinweis, daß die Reduktion der Nitronen nicht über ein Hydroxylamin als Zwischenprodukt verläuft, konnte bei der Desoxygenierung des *tert.*-Butyl-MMI-Hydroxylamins (**50**) gefunden werden. Die Reduktion verläuft unter Inversion des α -Stereoentrums. Diese Tatsache ist leicht durch eine Oxidation des Hydroxylamins zum Nitron und folgende Reduktion zum Imin bzw. Amin zu erklären. Diese Zwischenstufen können gaschromatographisch auch nachgewiesen werden.

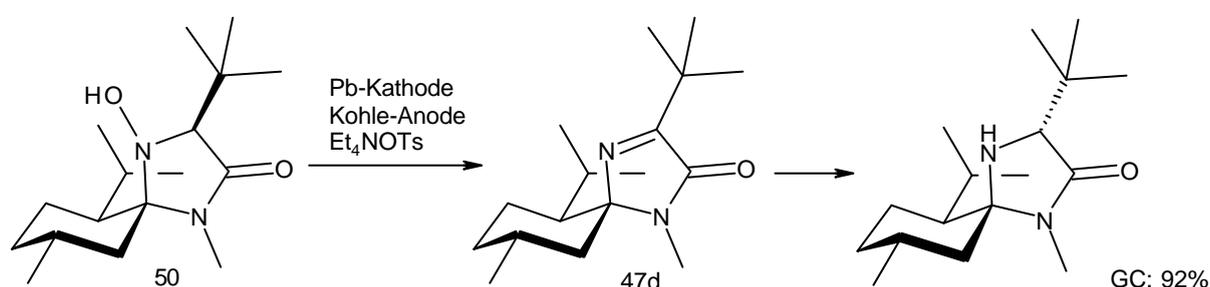


Abb. III-64

Vorteilhaft an dieser Reaktionsführung ist, das man beliebige Mischungen aus Hydroxylamin und Nitron einsetzen kann. Nachteilig ist jedoch, daß das Amin unter den Reaktionsbedingungen anders, als bei der Reduktion des Methylnitrons (**48a**) beobachtet, nicht quantitativ gebildet wird. Verantwortlich hierfür ist, daß die Reaktion in einer ungeteilten Zelle mit einer großflächigen Kohleanode durchgeführt werden muß, um die Oxidation zum Nitron zu ermöglichen, und somit auch Reoxidation des gebildeten Amins zum Imin eintritt. Trotzdem ist ein Umsatz von 58 % zum Amin bei einer Diastereoselektivität von 84 % de zu beobachten. Nach Chromatographie kann das diastereomerenreine 3*R*-Derivat (**51**) erhalten werden.

III.7.3 Elektrochemische Alkylierung

Wie schon im vorherigen Kapitel erwähnt, können Radikale gut elektrochemisch erzeugt werden. Dies kann wie im beschriebenen Fall reduktiv erfolgen, indem z.B. ein Keton zum Ketyl-Radikalanion reduziert wird. Es wäre jedoch nötig, ein Substrat zu finden, das ein niedrigeres Reduktionspotential als das MMI-Nitron aufweist. Aus diesem Grund läßt z.B. die reduktive Generierung von Aryl-Radikalen aus Halogenaromaten nicht auf Erfolg hoffen.^[76] Eine einfachere Lösung ist jedoch in der oxidativen Radikalgenerierung zu finden. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist z.B. die Kolbe-Elektrolyse, bei der aus Carbonsäuren oxidativ und unter Decarboxylierung die entsprechenden Radikale erzeugt werden.^[77] α,α' -Diaminosuberinsäure konnte auch auf diesem Weg durch Elektrolyse von Glutaminsäurederivaten synthetisiert werden.^[78] Eine interessante Anwendung der Kolbe-Elektrolyse ist die Addition von perfluorierten Resten an elektronenarme Olefine,^[79] da sich perfluorierte Reste häufig nur sehr schwierig einführen lassen. Die Addition eines Trifluormethyl-Restes durch Kolbe-Elektrolyse von TFA an MMI-Nitron (**4**) gelang jedoch nicht. Ursächlich ist hier wohl die Tatsache, daß das MMI-Nitron nicht elektronenarm genug ist.

Kirschbaum^[35] konnte durch Oxidation von monoalkylierten Hydrazinen die entsprechenden Alkylradikale erzeugen und auch in guter Ausbeute an MMI-Nitron addieren. Das anfangs verwendete Oxidationsmittel - Bleidioxid - erschien jedoch nicht akzeptabel, besonders in Hinblick auf eine großtechnische Anwendung. Neben der chemischen Variante - Kaliumperoxodisulfat - erwies sich hier die elektrochemische Oxidation als erfolgreich. Ein wichtiger Vorteil ist in der völligen Kontrolle der Reaktion zu finden. Dies gilt vor allem auch für die Geschwindigkeit der Reaktion, bei der immerhin größere Gasmengen entstehen. Bei der Verwendung chemischer Oxidationsmittel ist dagegen die Kontrolle der Reaktionsgeschwindigkeit erheblich schwieriger. Durch Wahl der Elektrodenspannung kann außerdem die Art des Produktes beeinflußt werden. Bei einer Spannung von 550-1000 mV gegen Ag/AgCl/KCl wird nur das Hydroxylamin (**50**) gebildet,^[80] während bei höheren Spannungen das Hydroxylamin **50** zum Nitron (**48b**) weiteroxidiert wird. Die Oxidation der Alkylhydrazinverbindungen läuft dabei schon bei ca. 500 mV ab.^[81]

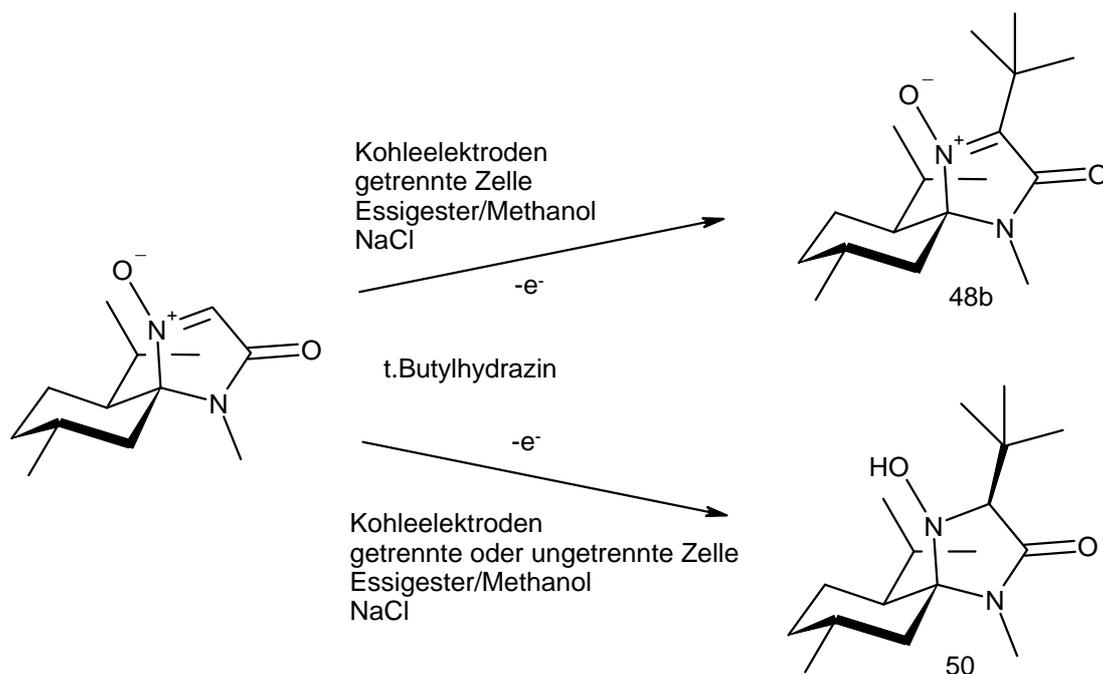


Abb. III-65

Soll das MMI-Nitron quantitativ erhalten werden, muß auf eine getrennte Zelle zurückgegriffen werden, da sonst an der Kathode Reduktion zum Imin auftreten kann. Eine Glasfritte erschien hier nicht geeignet, da sie die Diffusion der organischen Substrate nicht ausreichend unterdrückt. Eine wenige Micrometer dicke Membran aus einem polykristallinem Polyamid (Durethan[®]) erfüllte die Forderungen befriedigend. Polyamide sind aufgrund der komplexierenden Eigenschaften ihrer funktionellen Gruppen in der Lage, Salze wie NaCl aufzunehmen und diffundieren zu lassen. Die Aktivierung^[1] der Membran erfordert allerdings eine gewisse Zeit, wodurch anfänglich nahezu kein Stromfluß zu beobachten ist. Ebenfalls akzeptable Ergebnisse ergab die Verwendung von denaturierter Cellulosemembran.

Wie in der Einleitung erwähnt ist es möglich, geschützte Amine in α -Position oxidativ zu alkylieren. Die Amine werden in Methanol zu den entsprechenden α -Methoxy-Derivaten umgesetzt, welche als α -Kation-Äquivalente fungieren.^[82] Das Oxidationspotential von Formyl-MMI (2) erwies sich jedoch als zu hoch, so daß die Zersetzungsspannung von Methanol überschritten wurde und sich in Folge nicht das gewünschte Produkt bilden konnte.

^{j)} bzw. Beladung mit Salzionen

Auch ein Wechsel auf Acetonitril als Lösungsmittel mit nur geringer Methanolkonzentration ergab nicht das gewünschte Produkt.

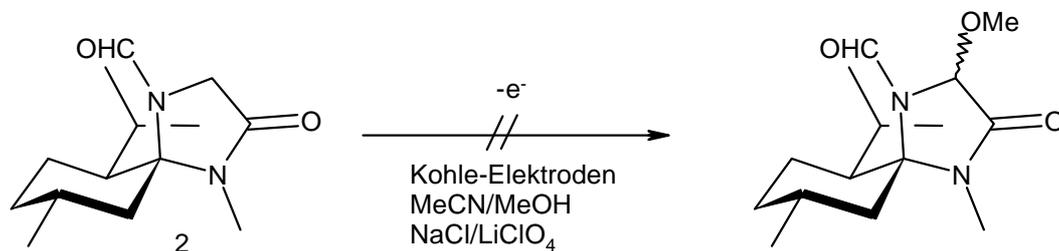


Abb. III-66

III.8 Freisetzung der Aminosäurederivate

III.8.1 Freisetzung der β -Hydroxyaminosäurederivate

Nordhof^[39] konnte zeigen, daß sich die Formylschutzgruppe bei Vorhandensein einer Hydroxyfunktion in Nachbarschaft sehr viel leichter abspalten läßt als ohne einen solchen Einfluß. Wird das Formyl-MMI-Derivat Tage bei Raumtemperatur in zwei molarer alkoholischer HCl-Lösung gerührt, ist nur die Abspaltung der Formylschutzgruppe zu beobachten.

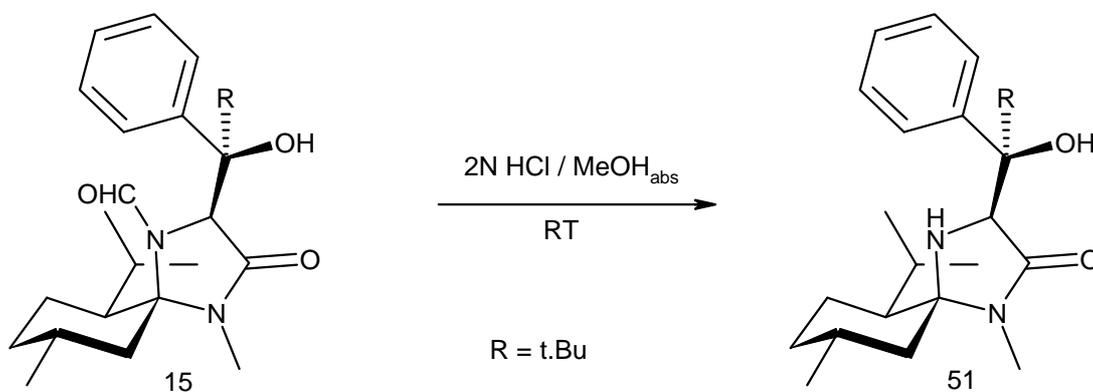


Abb. III-67

Unter Rückfluß erfolgt unter sonst gleichen Bedingungen die Hydrolyse zum Aminosäuremethylamid-Hydrochlorid. Die freigesetzten Systeme (**52a-c**) ließen sich anhand ihrer Spektren eindeutig charakterisieren.

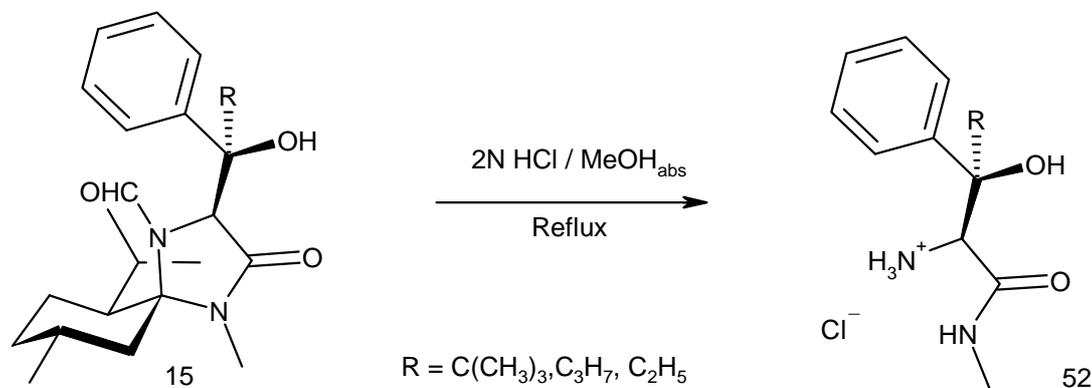


Abb. III-68

III.8.2 Freisetzung von α,ω -Diaminodicarbonsäurederivaten

Die Abspaltung der Formyl-Schutzgruppe in den α,ω -Diaminodicarbonsäurederivaten ließ Probleme erwarten. Die photolytische Abspaltung erwies sich bereits bei einfachen ungesättigten Verbindungen (s. Kap. III.3.2) als problematisch. Auf die Möglichkeit, die Lösung über Ionentauscher zu pumpen und das freigesetzte Produkt so aus der Reaktion zu entfernen, musste verzichtet werden, da so auch einfach-entschütztes Produkt entfernt werden würde. Tatsächlich ist unter diesen Bedingungen aber kein Produkt zu isolieren, vermutlich durch photolytische Zersetzung des Produkts.

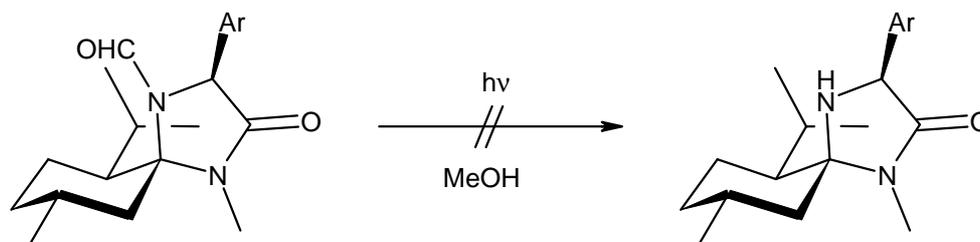


Abb. III-69

Lossse^[83] etablierte die oxidative Abspaltung von Formyl-Schutzgruppen aus Peptiden. Dazu verwendete er ca. 15 %ige H₂O₂-Lösungen in Wasser oder THF.

Im Falle des Derivates **42** war in wässriger Lösung auch nach 6 h Erwärms auf 60 °C keine Reaktion zu beobachten. Dies ist vermutlich durch die Unlöslichkeit des Edukts in Wasser zu erklären. Selbst höhere H₂O₂-Konzentrationen, wie sie bei dem Entfernen der Lösemittel im Vakuum auftreten, ließen das Produkt unverändert.

Um das Edukt in Lösung zu bringen, wurde es in THF gegeben, und dann mit 30 %iger wässriger H₂O₂-Lösung versetzt und erwärmt. In diesem Fall war jedoch nach Entfernen der Lösemittel kein einheitliches Produkt zu isolieren.

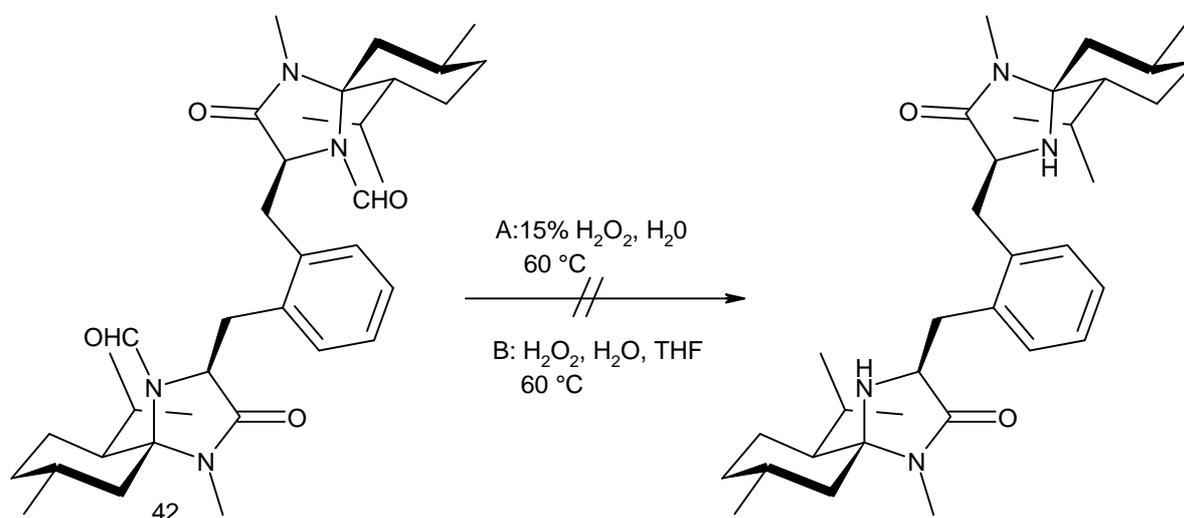


Abb. III-70

IV Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Synthesepotential des MMI-Systems bezüglich der Darstellung cyclischer Aminosäuren sowie α,ω -Diaminodicarbonsäuren untersucht. Weiterhin wurde die Verwendung elektrochemischer Verfahren erprobt.

Im ersten Teilbereich der Arbeit wurde die Darstellung cyclischer Aminosäuren untersucht. *Kirschbaum* konnte auf Basis des Formyl-MMI (**2**) 5-Ringe durch Michael-Addition mit folgender Wittig-Reaktion erzeugen. Die Synthese einer ähnlichen 5-Ring-Struktur gelang auch *Grundler*. Um einen variableren und effizienteren Zugang, vor allem zu anellierten Systemen, zu erhalten, wurden unterschiedliche Synthesekonzepte verfolgt.

Die erste Variante, eine Arylierung des Mentosan-Stickstoffs erwies sich jedoch als nicht erfolgreich. Verantwortlich hierfür ist die geringe Reaktivität des Stickstoffs, welche hauptsächlich durch seine axiale Position aber auch durch sterische Hinderung verursacht wird.

Die umgekehrte Variante, die *N*-Arylierung erst nach erfolgter α -Alkylierung durchzuführen, scheiterte ebenfalls. Als problematisch zeigte sich die Darstellung und Einführung geeignet substituierter Aromaten sowie die Abspaltung der Formylschutzgruppe in diesen Systemen. Ein Ausweichen auf MMI-Nitron ergab unterschiedliche Probleme. Die Reduktion geeignet substituierter Aromaten zeigte sich problematisch und die, zur Cyclisierung notwendigen, Derivatisierungen ließen sich nicht durchführen.

Die Verwendung der Chlorcarbonyl-Funktion zur Darstellung unterschiedlich *N*-substituierter Systeme erwies sich als wenig effizient, da die Ausbeuten unbefriedigend waren.

Mentosen (**3**) zuletzt zeigte sich ebenfalls als ungeeigneter Baustein, da er weder 4+2- noch durch 2+1-Additionen zugänglich war.

Abschließend muß festgestellt werden, daß das Mentosan-System kein geeigneter Baustein zur variablen Darstellung cyclischer Aminosäuren ist. Während einzelne aliphatische 5-Ringe synthetisiert werden können, erscheint die Darstellung anellierter Systeme undurchführbar.

Die geringe Tendenz zur Bildung cyclischer Strukturen kann sich jedoch vorteilhaft bei der Darstellung von α,ω -Diaminodicarbonsäuren erweisen. *Kirschbaum* konnte auf Basis des MMI-Nitron mittels Heck-Reaktion mit 1,4-Dibrombenzol einen entsprechenden Vorläufer darstellen. Auf Basis des Formyl-MMI konnten entsprechende α,ω -Verbindungen durch

Umsetzung mit Dibromxylolen und Dibromaliphaten erzeugt werden. Eine Isolierung der reinen Verbindung war jedoch nur im Falle der aromatischen Systeme möglich.

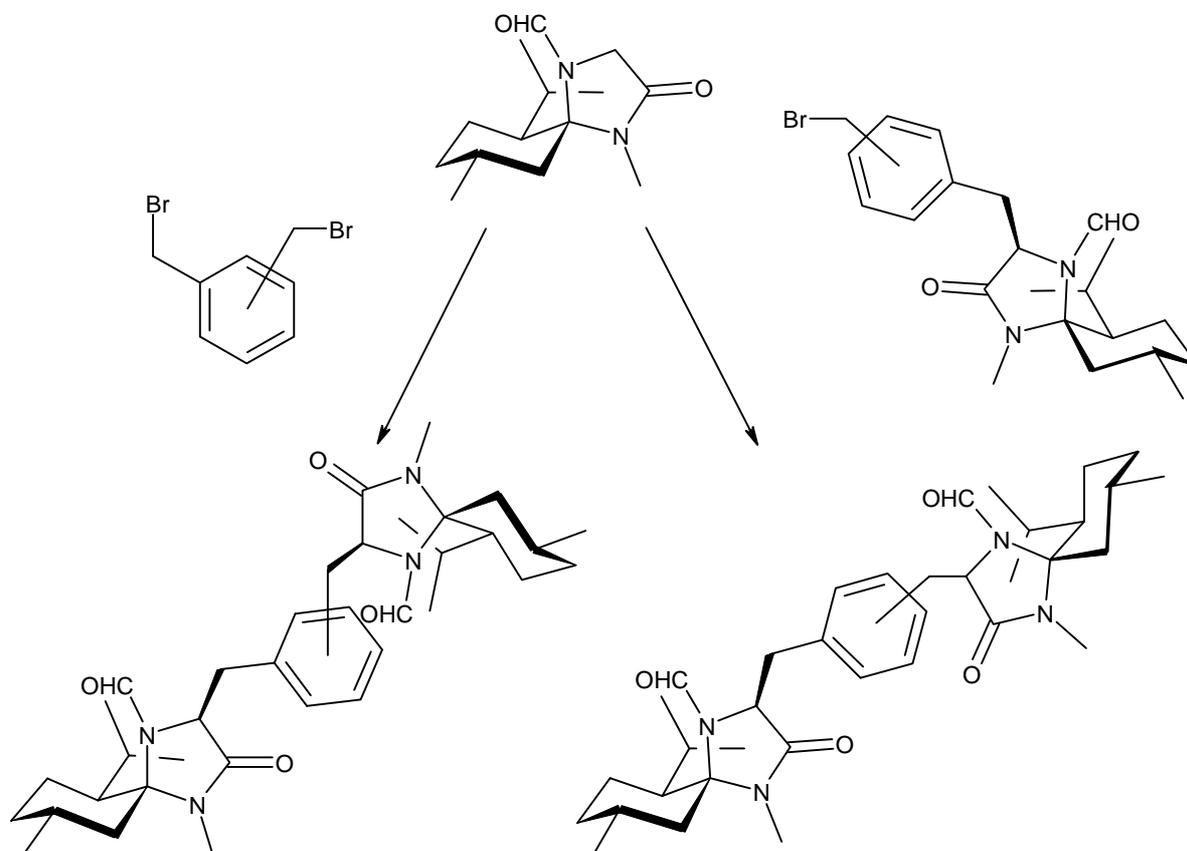


Abb. IV-1

Auch die Darstellung der entsprechenden Mesoverbindungen war durch Kreuzkupplung von (+)-Formyl-MMI und (-)-Formyl-MMI zu erreichen.

Problematisch war jedoch auch hier die Abspaltung der Formylschutzgruppe. Die bekannte Variante, photolytisch zu entschützen und das freie Amin an Ionentauscher zu binden, war in diesem Fall nicht möglich, da dann eine Mischung aus einfach- und zweifach-entschützten Verbindungen zu erwarten war. Somit mußte darauf verzichtet werden, die entschützten Verbindungen aus dem Reaktionsgefäß zu entfernen, was in Zersetzung des Produktes resultierte. Auch die oxidative Abspaltung der Formyl-Schutzgruppe mit H_2O_2 gelang nicht.

Im Rahmen der Darstellung cyclischer Aminosäuren ergaben sich mehrere interessante Ergebnisse. Bei der Verwendung von Alkylphenonen als Elektrophilen bei der Aldolreaktion

an Formyl-MMI war, wie auch *Nordhoff* berichtete, eine bemerkenswert gute Stereoselektivität in β -Position zu beobachten. Entscheidenden Anteil hat dabei weniger der sterische Effekt der Alkylgruppe - z.B. t. Butyl - sondern der aromatische Rest. In Anbetracht der leichten Abspaltbarkeit der Formylschutzgruppe in Anwesenheit einer Hydroxy-Funktion in β -Stellung stellt das Mentosan-System ein effizientes Synthon zur Darstellung von β -Hydroxyaminosäuren dar.

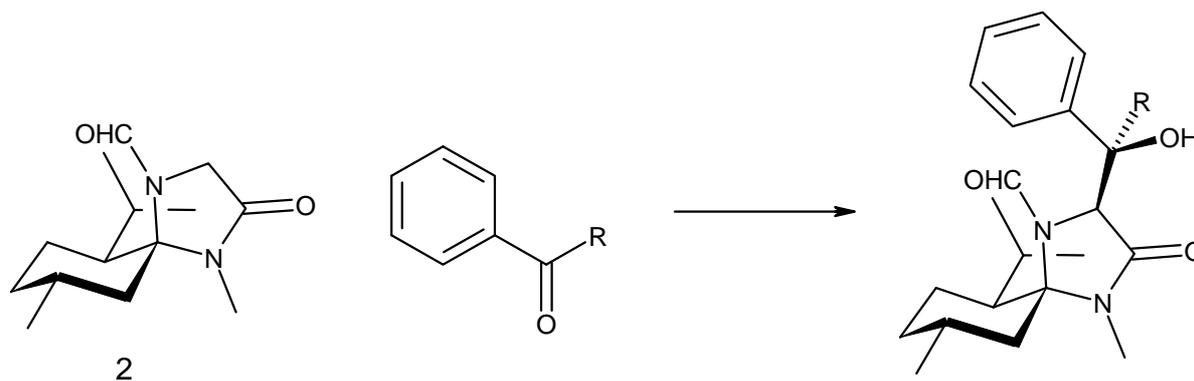


Abb. IV-2

Ein weiteres interessantes Ergebnis war die Darstellung axial chiraler Verbindungen auf Basis eines heterocyclischen 5-Ringsystems. Dies sind vermutlich die ersten bekannten Vertreter eines solchen axial chiralen Typs.

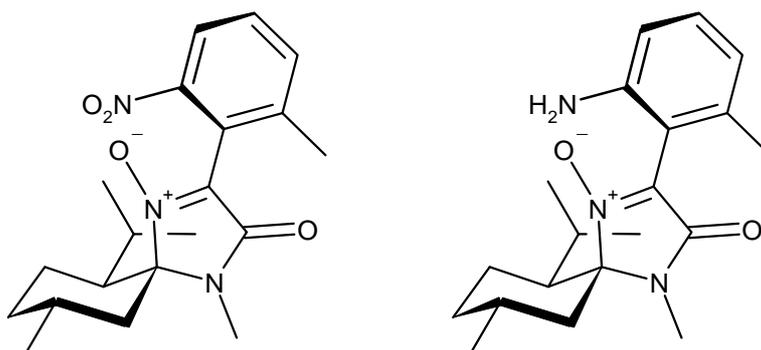


Abb. IV-3

Weiterhin konnte ein α -spirocyclischer Aminosäurebaustein in sehr guter Diastereoselektivität dargestellt werden.

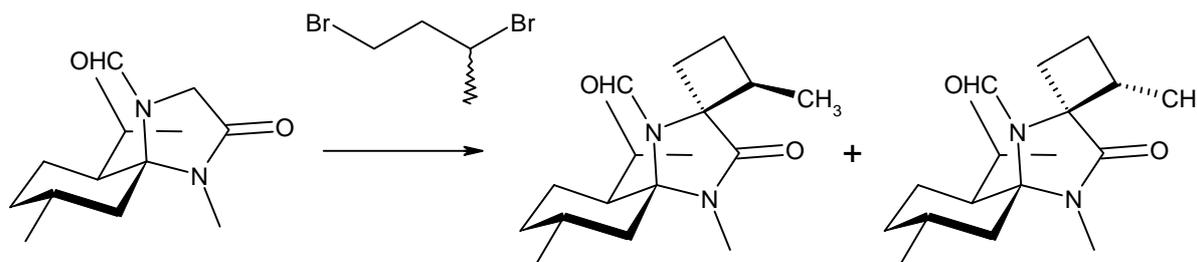


Abb. IV-4

Im dritten Teil der Arbeit wurde das Potential elektrochemischer Verfahren am MMI-System untersucht. Sowohl bei Reduktionen und Oxidationen als auch bei Alkylierungen konnte der Nutzen dieser Verfahrenstechnik bewiesen werden.

Nützlich erwies sich die Substitution schwermetall- und halogenhaltiger Oxidationsmittel, wie sie bei der Oxidation zu substituierten Menthosen-Verbindungen und der Reoxidation von MMI-Hydroxylamin-Verbindungen zu den entsprechenden Nitronen verwendet werden mußten.

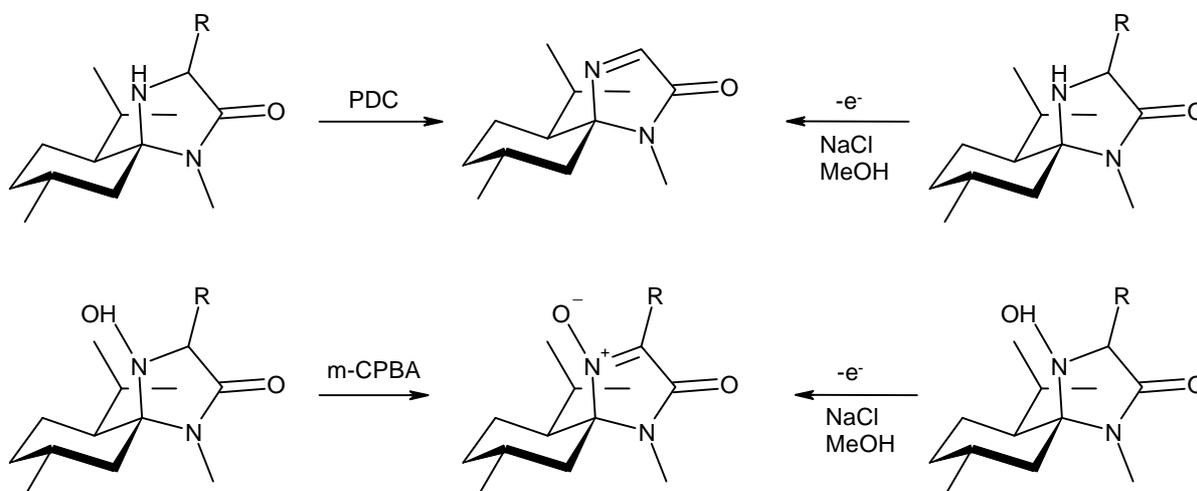


Abb. IV-5

Eine weitere interessante Anwendung fand sich in der Reduktion von MMI-Hydroxylaminen und -Nitronen zu den entsprechenden Aminen. Im Falle der Hydroxylamine ergibt sie anders als die Hydrierung die invertierten Produkte. Im Falle von ortho-substituierten Arylresten erweist sich die elektrochemische Reduktion der Hydrierung sogar als überlegen.

Problematisch ist allerdings die geringe Reaktionsgeschwindigkeit bei der Reduktion der Menthosen-Derivate zu den entsprechenden Aminen.

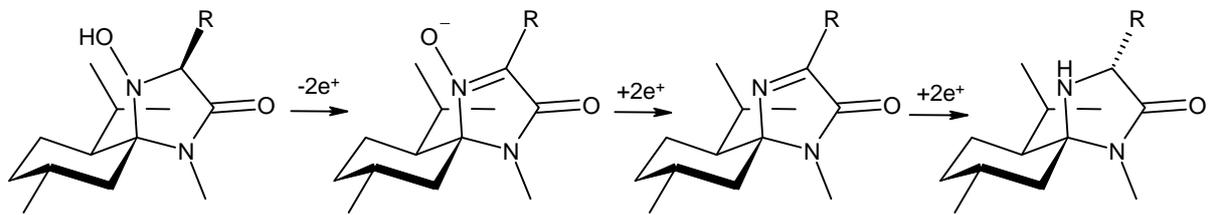


Abb. IV-6

Während sich Alkylierungen auf Basis elektrochemisch erzeugten α -methoxylierten Formyl-MMIs nicht durchführen ließen, konnte in der, von *Kirschbaum* entwickelten, radikalischen Alkylierung mittels Alkylhydrazinen das chemische Oxidationsmittel ersetzt werden. Dies vermeidet die Verwendung umweltschädlicher bzw. teurer Oxidationsmittel bei völliger Kontrolle der Reaktionsgeschwindigkeit und guter Kontrolle der Produktselektivität; es kann selektiv das Hydroxylamin oder das Nitron als Endprodukt erhalten werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist in diesem Fall durchaus problematisch, da die Radikalreaktion leicht exotherm verläuft und äquimolare Gasmengen freiwerden. Als geeignete Membranmaterialien bei der elektrochemischen Synthese der Alkylnitron konnte denaturierte Cellulosemembran und Polyamidfolie gefunden werden.

V Experimenteller Teil

V.1 Allgemeine Angaben

Folgende Materialien und Geräte wurden eingesetzt:

Schmelzpunkte:

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

Chromatographische Verfahren:

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurde eine mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolie der Firma E. Merck, Darmstadt verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Löschung der Fluoreszenz des Indikators im UV-Licht (254 nm), Anfärben in einer Jodkammer oder Besprühen mit einer ethanolschen Ninhydrinlösung (0.2 g in 100 mL EtOH) und anschließendes Erwärmen mit einem Heißluftfön.

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

Die gaschromatographische Reaktionskontrolle wurde mit einem Shimadzu GC-14a an einer Kapillarsäule SE 52 (l = 25 m) und einem Integrator Shimadzu Typ CR-5a durchgeführt. Standard Temperaturprogramm: 100°C - 10°C/min - 300°C

Drehwerte:

Die Drehwerte wurden mit einem Gerät der Firma Perkin Elmer (Polarimeter 241) gemessen. Die in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert angegebene Konzentration c ist als Substanzmenge (in g) pro 100 mL Lösung definiert. Die Länge der verwendeten Küvette betrug 1 dm.

IR-Spektroskopie:

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

NMR-Spektroskopie:

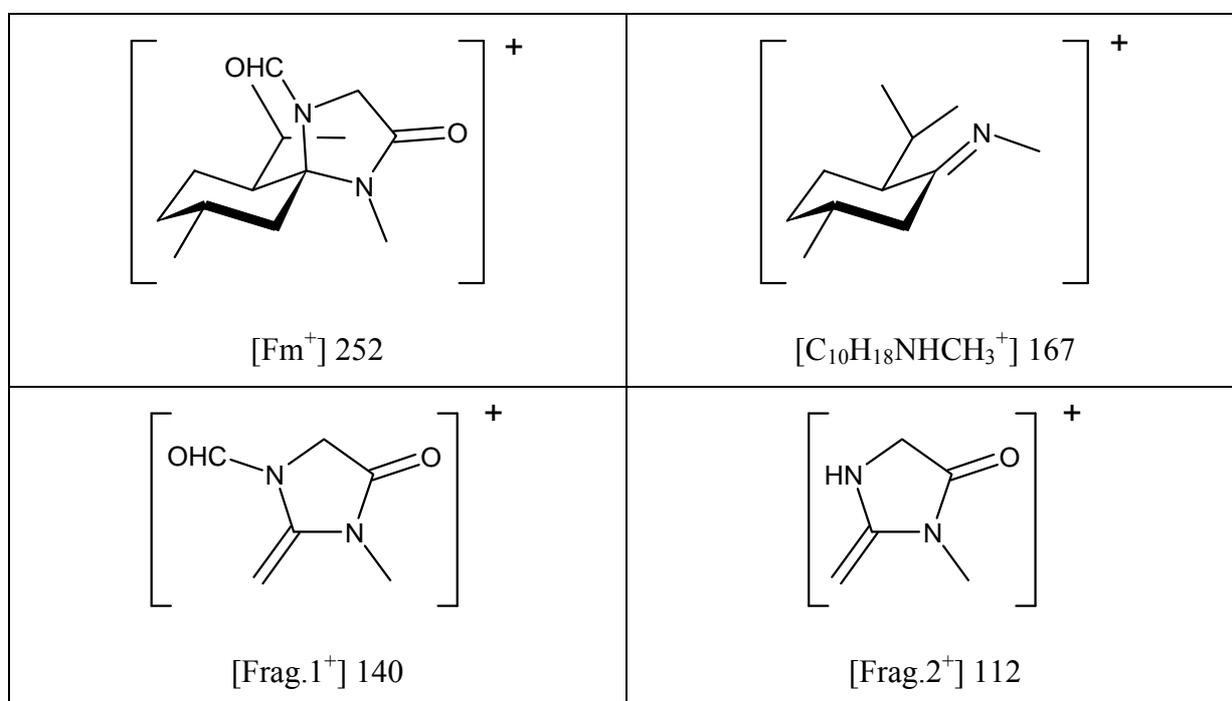
Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Spektrometer ARX 400 der Firma Bruker. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten, bezogen auf die verwendeten Lösungsmittel, als Standard angegeben.

Zur Aufnahme temperaturabhängiger NMR-Messungen wurde ein Spektrometer AV 250 der Firma Bruker eingesetzt.

Die maximale Auflösung der Spektren beträgt 0.5 Hz.

Massenspektroskopie:

Die Messungen erfolgten mit dem Gerät Varian MAT 311 A.

**Elementaranalyse:**

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

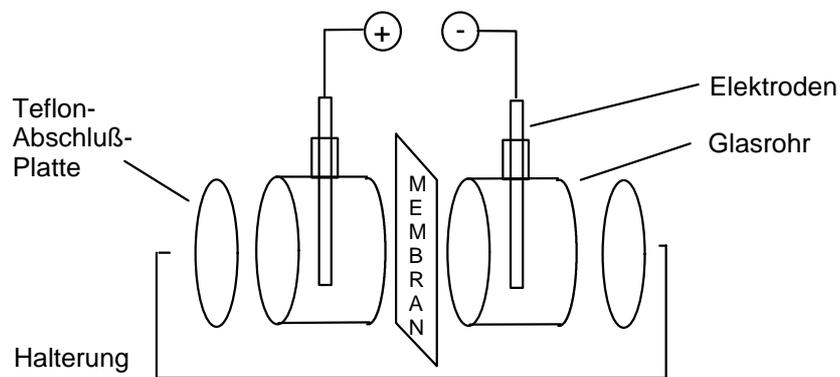
Cyclovoltametrie:

Cyclovoltamogramme wurden mit einem Metrohm 6262 Polarecord, VA-Scanner E612 und Hewlett Packard 7015B x-y Recorder aufgenommen. Als Lösungsmittel wurde eine 0.1 M Tetrabutylammoniumtetrafluorborat-Lösung in Acetonitril verwendet. Als Arbeitselektrode

diente eine "glassy carbon"-Elektrode, als Gegenelektrode eine Platinelektrode und als Referenzelektrode eine Ag/AgCl/KCl-Elektrode.

Elektrolysen:

Als Spannungsquelle wurde ein H.G.L. Labornetzgerät 305 LBN eingesetzt. Als Meßgerät diente ein Maxcom MX 800. Als ungeteilte Elektrolysezelle wurde ein wassergekühltes ummanteltes Becherglas verwendet. Als geteilte Elektrolysezelle diente 2 Glasrohre mit seitlicher Öffnung.



UV-Bestrahlungsapparatur:

Es wurde eine Niederdruck-Quecksilber-Lampe HNS 10 W (Watt) der Firma Osram für die kontinuierliche UV-Bestrahlung genutzt. Die Lampe zeigt ein definiertes Emissionsspektrum mit nur 2 Linien (254 nm Hauptlinie und 185 nm). Als Reaktor wurde ein Glasrohr mit Gaszufuhr und ein Quarzrohreinsetz verwendet.

V.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

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

Zu 62.8 g Glycinmethylester-Hydrochlorid (500 mmol) in 160 mL Ethanol_{abs} werden bei Raumtemperatur 156 mL einer käuflichen 8 M ethanolischen Methylamin-Lösung gegeben und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend wird die Suspension mit 40.5 g Triethylamin (400 mmol) und 61.6 g (-)-Menthon (400 mmol) versetzt und unter Verwendung eines Soxhlet-Aufsatzes, der mit 100 g Molsieb 3 Å (Kapazität 14 %) gefüllt ist, unter Schutzgas (Argon) 18 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Zweiphasensystem Wasser/Diethylether aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen der gelben Lösung kann der Rückstand aus Cyclohexan/Diethylether = 8:2 umkristallisiert werden. Bei der Destillation der Mutterlauge im Vakuum kann der Anteil an MMI gesteigert werden. Als erste Fraktion geht zuerst nichtumgesetztes Menthon über (70 °C, 1 mbar), gefolgt von einer Produktfraktion (140-150 °C, 1 mbar). Nach Versetzen der Produktfraktion mit Cyclohexan kann weiteres MMI als farbloser kristalliner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten werden. Die Ausbeute beträgt 65 %.

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

4.5 g MMI (20 mmol) werden in 60 mL Diethylether_{abs} gelöst, unter Schutzgas (Argon) mit 2.11 g Ameisensäureessigsäureanhydrid (24 mmol) versetzt und 24 h gerührt (GC-Kontrolle). Durch Zugabe von Ethylacetat werden die bereits ausgefallenen Produktkristalle wieder in Lösung gebracht. Es wird zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das im Vakuum getrocknete Produkt (Smp.: 130.7 °C) kann direkt in der Alkylierungsreaktion eingesetzt werden.

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

22.4 g MMI (100 mmol) in 600 mL Dichlormethan werden im Eisbad innerhalb von 3 h mit drei Portionen (insgesamt 2.5 Äquivalente, 70 g) wasserhaltiger MCPBA (Aldrich) versetzt. Die Suspension wird 5 h bei 0 °C gerührt (GC-Kontrolle). Nach vollständiger Reaktion wird zur Reduktion überschüssiger Persäure eine 10 %ige Na₂S₂O₃-Lösung zugegeben und die Phasen durch einstündiges heftiges Rühren durchmischt. Danach werden 200 mL gesättigte NaHCO₃-Lösung hinzugefügt und nach beendeter Gasentwicklung die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt kann aus Diethylether umkristallisiert werden. (Ausbeute: 94 %, Smp.: 133.5 °C)

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

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

V.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Alkylierung des Formyl-MMI (2)

a) Reaktive Alkylhalogenide oder Aldehyde

Aus 1.79 mL Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 2.9 mmol) und 0.39 mL Diisopropylamin in 10 mL THF_{abs} wird bei -15 °C unter Argon innerhalb von 20 min eine LDA-Lösung hergestellt. Danach werden bei -55 °C 500 mg Formyl-MMI (2) (1.96 mmol), gelöst

in 75 mL THF_{abs} zugetropft und die entstandene gelborange, trübe Enolatlösung insgesamt 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden bei -78 °C auf einmal 2 Äquivalente des Halogenids (bzw. Aldehyds) zugegeben, wobei sich die trübe Lösung schlagartig aufklärt. Man läßt auf -20 °C auftauen und quencht durch Zusatz von 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Nach Zusatz von halbgesättigter NaCl-Lösung und Diethylether können die Phasen getrennt werden. Man extrahiert noch zweimal mit Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum kann das Rohprodukt weiter aufarbeitet werden.

b) Unreaktive Alkylhalogenide

Aus 1.79 mL Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 2.9 mmol) und 0.39 mL Diisopropylamin in 10 mL THF_{abs} wird bei -15 °C unter Argon innerhalb von 20 min eine LDA-Lösung hergestellt. Danach werden bei -55 °C 500 mg Formyl-MMI (**2**) (1.96 mmol), gelöst in 75 mL THF_{abs} zugetropft und die entstandene gelborange, trübe Enolatlösung insgesamt 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden bei -78 °C auf einmal 5 Äquivalente des Halogenids (bzw. Aldehyds) zugegeben, wobei sich die trübe Lösung schlagartig aufklärt. Man setzt 1 mL DMPU zu läßt auf Raumtemperatur auftauen und quencht durch Zusatz von 10 mL gesättigter NH₄Cl-Lösung. Nach Zusatz von halbgesättigter NaCl-Lösung und Diethylether können die Phasen getrennt werden. Man extrahiert noch zweimal mit Diethylether und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat. Nach Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum kann das Rohprodukt weiter aufarbeitet werden.

AAV 2: Elektrooxidation von MMI-Derivaten sowie MMI-Hydroxylamin-Derivaten

Es wird eine Elektrolyt-Lösung aus 100 mL Methanol, 600 mg NaCl und 2.13 g LiClO₄ hergestellt. In 10 mL Elektrolyt-Lösung wird 1 mmol des Alkyl-MMI oder MMI-Hydroxylamin gelöst. Die Elektrolysezelle ist ungeteilt. An eine Platindraht-Kathode und Kohleplatte-Anode (4 cm²), die in ca 1 cm Abstand in die Lösung eintauchen, wird eine Elektroden-Spannung von 6 V angelegt (resultierender Strom ca. 60 mA) und die Lösung ständig gerührt. Nach ca. 80 min ist kein Edukt mehr nachzuweisen (GC-Kontrolle), weitere Elektrolyse verstärkt die Bildung von Nebenprodukten. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Es wird mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann aus Petrolether/Diethylether umkristallisiert werden.

AAV 3: Elektrochemische radikalische Alkylierung von MMI-Nitron**a) Radikaladdition zum MMI-Hydroxylamin-Derivat, ungeteilte Zelle**

In einer ungeteilten Elektrolysezelle werden 1 g MMI-Nitron (**4**) (4.2 mmol) in 50 mL Ethylacetat gelöst. Danach werden 1 Äquivalent des Alkylhydrazin-Hydrochlorids (4.2 mmol) und 500 mg NaOH (12.5 mmol) in 5 mL Methanol zugegeben. Als Elektroden dienen zwei Kohlestabelektroden; an die Anode wird eine Spannung von 550-1000 mV gegen eine Ag/AgCl/KCl-Referenzelektrode angelegt. Nach je 24 h wird dreimal ein weiteres Äquivalent Alkylhydrazin-Hydrochlorid sowie 500 mg NaOH in 5 mL Methanol zugegeben. Nach abgeschlossener Reaktion (GC-Kontrolle) wird das ausgefallene NaCl abgesaugt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und danach die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Weitere Aufarbeitung kann mittels Umkristallisation oder Säulenchromatographie erfolgen.

b) Radikaladdition zum MMI-Hydroxylamin-Derivat, geteilte Zelle

Es wird eine geteilte Elektrolysezelle mit einer 10 cm² großen, 85 µm dicken Folie aus Polyamid (Durethan[®], Bayer) verwendet. In den gerührten Anodenraum wird die Reaktionslösung, in den Kathodenraum eine NaCl-Lösung in Ethylacetat/Methanol gegeben. Als Elektroden dienen Kohlestabelektroden mit 4 cm² Oberfläche, an die eine Spannung von 4-6 V angelegt wird. Es werden 200 mg (0.8 mmol) MMI-Nitron (**4**) und 1 Äquivalent Alkylhydrazin in Ethylacetat suspendiert sowie 3 Äquivalente NaOH, in 5 mL Methanol gelöst, in den Anodenraum gegeben. Nach je 24 h werden dreimal entsprechende Mengen an Alkylhydrazin und NaCl zugegeben. Nach abgeschlossener Reaktion (GC-Kontrolle) wird das ausgefallene NaCl abgesaugt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Weitere Aufarbeitung kann mittels Umkristallisation oder Säulenchromatographie erfolgen.

c) Radikaladdition zum MMI-Nitron-Derivat, geteilte Zelle

Reaktionsführung und Aufarbeitung wie unter b). Als Elektrodenspannung werden 20-30 V angelegt.

AAV 4: Freisetzung der β -Hydroxyaminosäurederivate**a) Freisetzung zum Methylamid**

0.5 mmol des Aldoladdukts werden in 5 mL Methanol gelöst und 5 mL konz. HCl zugeben. Für 2 d wird unter Rückfluß gekocht und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das entsprechende Methylamid-Hydrochlorid-Derivat, das mit Ionentauscher Dowex 50x8 in das freie Methylamid überführt werden kann. Dazu wird das Hydrochlorid auf den sauer beladenen Ionentauscher aufgebracht und danach mit 10 %iger NH_3 -Lösung eluiert. Das Eluat wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft.

b) Abspaltung der Formylschutzgruppe

0.5 mmol des Aldoladdukts werden in 10 mL 2 M ethanolischer HCl Lösung (hergestellt aus Ethanol und Acetylchlorid) gelöst und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden die Lösemittel im Vakuum entfernt.

AAV 5: Photolytische Abspaltung der Formylschutzgruppe

Das Edukt wird in Methanol gelöst. Durch Einleiten von Argon in die Lösung wird gelöster Sauerstoff entfernt. Danach wird unter konstantem Einleiten von Argon 1 h mit einer Quecksilber-Niederdrucklampe HNS 10 W (Osram) mit UV-Licht bestrahlt. Soll das Produkt aus der Reaktion entfernt werden, kann die Reaktionslösung über DOWEX (50 x 8) gepumpt werden.

V.4 Synthese der Verbindungen**Glycin-*l*-menthylester Hydrochlorid (5)^[84]**

3.75 g (50 mmol) Glycin, 12 g (77 mmol) (-)-Menthol und 12 g Toluolsulfonsäure (63 mmol) in 100 mL Toluol werden 24 h an einem Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Danach werden unlösliche Bestandteile abgesaugt, die Lösung im Vakuum auf 30 mL eingeeengt und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen

und über Natriumsulfat getrocknet. In die Lösung wird HCl-Gas eingeleitet, wobei Glycinmenthylester-Hydrochlorid als farbloser Feststoff ausfällt.

***l*-Prolin-*l*-menthylester Hydrochlorid (6)^[84]**

5.75 g (50 mmol) *l*-Prolin, 12 g (77 mmol) (-)-Menthol und 12 g Toluolsulfonsäure (63 mmol) in 100 mL Toluol werden 24 h an einem Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Danach werden unlösliche Bestandteile abgesaugt, die Lösung im Vakuum auf 30 mL eingeeengt und in Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. In die Lösung wird HCl-Gas eingeleitet, wobei Prolinmenthylester-Hydrochlorid als farbloser Feststoff ausfällt.

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

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (2) mit 0.5 mL (4.2 mmol) 2-Fluorbenzylbromid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 werden 540 mg (1.50 mmol, 75.8 %) des Produkts als farbloser Feststoff erhalten. Weiterhin fallen 40 mg (0.11 mmol, 5.6 %) des disubstituierten Produkts 8 an.

DC: $R_f = 0.20$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

Smp.: 111-112 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +101.3^\circ$ ($c = 1.27$, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.53 (s, 1 H, CHO), 7.22-7.14 (m, 2 H, CH-21, CH-23), 7.03-6.93 (m, 2 H, CH-20, CH-22), 4.63 (bd, 1 H, ³J = 4.6 Hz, CH-3), 3.80 (dd, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.1, CH-17), 3.19 (bd, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17), 2.66 (s, 3 H, NCH₃), 1.89-1.81 (m, 1 H, CH-8/7), 1.80-1.72 (m, 1 H, CH-8/7), 1.63-1.35 (m, 4 H, CH-6, CH-12, CH-7, CH-9), 0.96 (pt, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 13.2, CH_a-10), 0.89-0.77 (m, 1 H, CH-8), 0.85 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.73 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.68 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.09 (dm, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH_e-10)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.5 (C-2), 161.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = -247.1$ Hz, C-19), 160.5 (C-16), 132.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = -5.1$ Hz, C-23), 128.7 (d, $^3J_{\text{CF}} = -8.1$ Hz, C-21), 123.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = -3.1$ Hz, C-22), 123.5 (d, $^2J_{\text{CF}} = -16.3$ Hz, C-18), 115.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = -22.4$ Hz, C-20), 81.8 (C-5), 59.7 (C-3), 46.5 (C-6), 44.1 (C-10), 33.4 (C-8), 27.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = -1.0$ Hz, C-17), 27.3 (C-9), 25.2 (C-15), 24.8 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.1 (C-7), 22.0 (C-11), 17.7 (C-13/14)

^{19}F -NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = -115.9 (m, 1 F, CF-19)

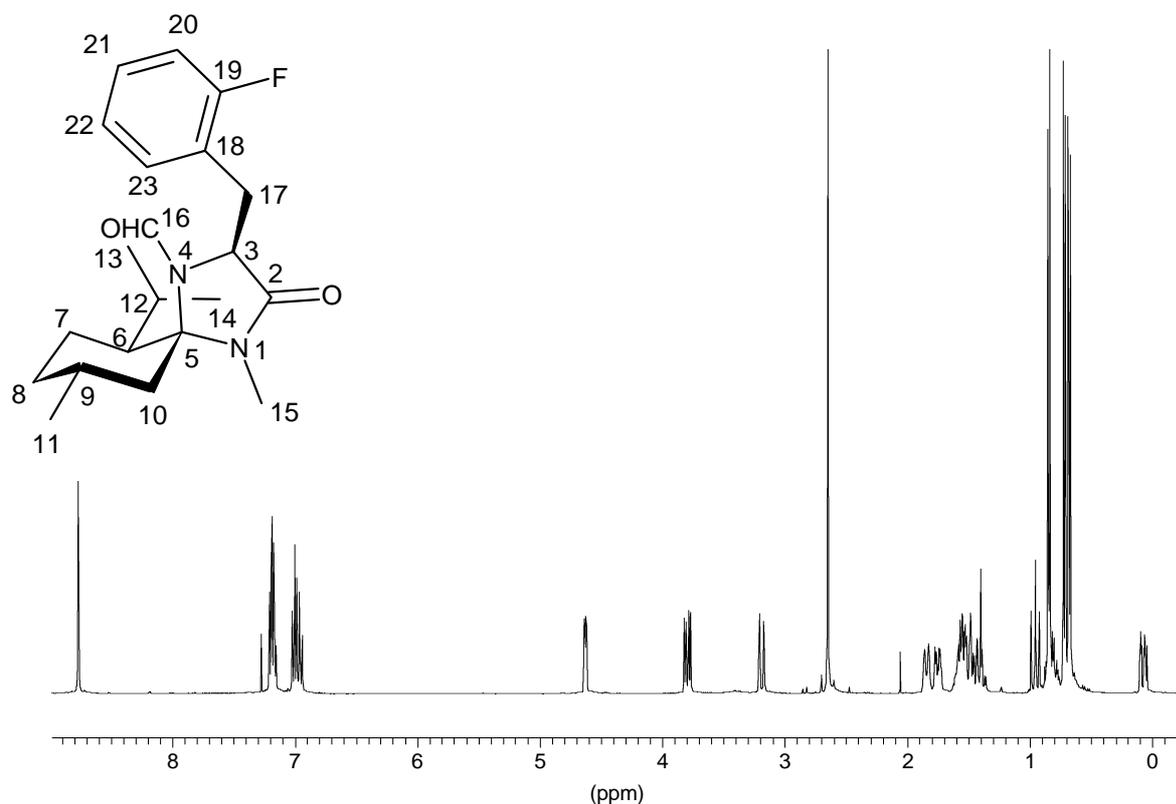


Abb. V-1 ^1H -NMR-Spektrum von **7**

MS: (70 eV): m/z (%) = 360 (67.4) [M^+], 345 (7.8) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 332 (4.3) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 317 (10.6) [$\text{M}^+ - \text{CO}, - \text{CH}_3$], 303 (4.2), 289 (6.1), 275 (100), 247 (16.8), 220 (42.6), 138 (10.6), 111 (40.5) 109 (23.3) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{FCH}_2^+$], 82 (24.2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2910, 2840 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O Formamid), 1660 (ν C=O Lactam), 1580, 1490, 1450, 1410, 1370, 1340, 1300, 1250, 1230, 1200, 1180, 1160, 1110, 1050, 1010, 980, 950, 930, 880, 830, 820, 760 (ν 1,2-subst. Aromat_{oip}), 730, 630

C₂₁H₂₉FN₂O₂

berechnet: C 70.0, H 8.3, N 7.6

gefunden: C 70.1, H 8.1, N 7.6

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Di-(*o*-fluorbenzyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (8)

Das Nebenprodukt von 7 fällt als farbloses Öl an.

DC: R_f = 0.23 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.86 (s, 1 H, CHO), 7.49-6.92 (m, 8 H, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23, CH-27, CH-28, CH-29, CH-30), 4.14 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, C-17/24), 4.00 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/24), 3.25 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/24), 3.14 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/24), 2.68 (s, 3 H, NCH₃), 1.90-1.23 (m, 6 H, CH-8, CH-7, CH-6, CH-12, CH-7, CH-9), 0.91-0.76 (m, 2 H, CH_a-10, CH-8), 0.91 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.83 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.62 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-13/14), -0.22 (dm, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH_e-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 169.5 (C-2), 162.2 (d, ¹J_{CF} = -246.2 Hz, C-19/26), 162.1 (d, ¹J_{CF} = -248.2 Hz, C-19/26), 161.1 (C-16), 133.3 (pt, 2 C, ²J_{CF} = -4.1 Hz, C-23, C-30), 128.7 (pt, 2 C, ³J_{CF} = -8.1 Hz, C-21, C-29), 124.1 (d, ²J_{CF} = -16.3 Hz, C-18/26), 123.8 (d, ⁴J_{CF} = -4.1 Hz, C-22/29), 123.4 (d, ⁴J_{CF} = -4.1 Hz, C-18/26), 123.4 (d, ²J_{CF} = -15.3 Hz, C-18/26), 115.3 (d, ²J_{CF} = -22.3 Hz, C-20/27), 115.0 (d, ²J_{CF} = -22.4 Hz, C-20/27), 81.3 (C-5), 69.0 (C-3), 46.4 (C-6), 44.0 (C-10), 34.4 (d, ⁴J_{CF} = -2.0 Hz, C-17/24), 33.6 (C-8), 32.0 (C-17/24), 27.2 (C-9), 25.3 (C-15), 24.4 (C-12), 23.9 (C-13/14), 22.2 (C-7), 22.1 (C-11), 18.2 (C-13/14)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = -114.3 (m, 1 F, CF-19/26), -114.6 (m, 1 F, CF-19/26)

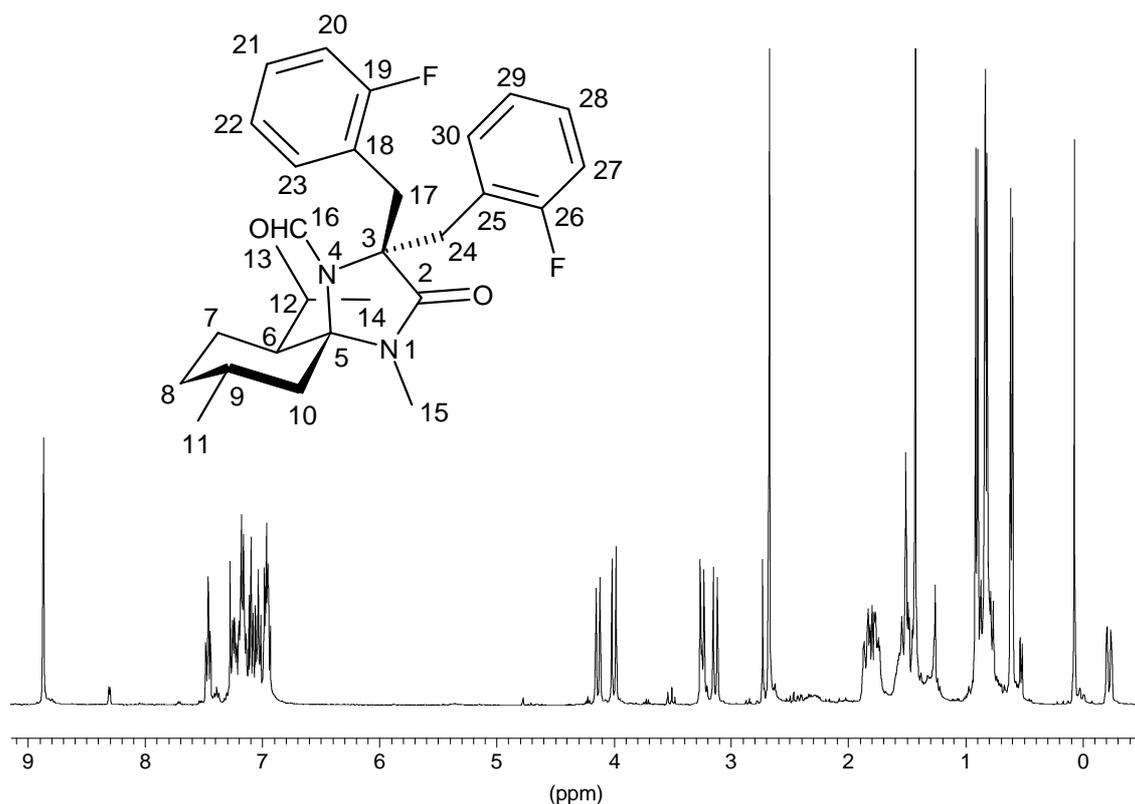


Abb. V-2 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8**

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-(*o*-Fluor-benzoyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (9**)**

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0.6 mL (5.5 mmol) 2-Fluorbenzonnitril umgesetzt. Dabei färbt sich die Reaktionslösung tief rot, nach Quenchen gelb. Es werden nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 140 mg (0.41 mmol, 20.7 %) des Produkts als gelblicher Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.15$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +68.2^\circ$ ($c = 0.77$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.97 (ptd, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 7.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, CH-22), 7.61 (m, 1 H, CH-20), 7.30 (ptd, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, $^5J_{\text{FH}} = 1.0$ Hz, CH-21), 6.96 (ddd, 1 H, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 10.7$ Hz, $^5J = 1.0$ Hz, CH-19), 2.94 (s, 3 H,

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2940, 2910, 2860 (ν CH aliph.), 1690 (ν C=O Lactam), 1660 (ν C=O Benzoyl), 1600 (ν C=N), 1570, 1480, 1450, 1420, 1400, 1370, 1350, 1320, 1300, 1250, 1210, 1190, 1150, 1100, 1000, 950, 930, 920, 850, 830, 810, 790, 760 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 710, 640

MS: (70 eV): m/z (%) = 344 (64.1) [M⁺], 329 (11.4) [M⁺ - CH₃], 261 (51.5), 247 (21.3), 234 (100) [M⁺ - C₆H₄FOH], 221 (13.0) [M⁺ - C₆H₄FCO], 138 (15.3) [C₁₀H₁₈⁺], 137 (16.6) [M⁺ - C₁₀H₁₈], 123 (56.1), 82 (15.5), 69 (19.9) [C₅H₉⁺], 55 (29.1) [C₄H₇⁺]

C₂₀H₂₅FN₂O₂

berechnet: C 69.7, H 7.3, N 8.1

gefunden: C 71.1, H 7.5, N 8.0

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-o-fluorbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (10a)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0.5 mL (5.2 mmol) 2-Fluorbenzaldehyd umgesetzt. Es werden nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan = 1:5 400 mg (1.06 mmol, 53.5 %) des Produkts in Form farbloser Nadeln erhalten. Diastereomerenüberschuß 4.5:1.

DC: R_f = 0.15 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:5)

Smp.: 177-178 °C

Auswertung der NMR-Spektren für das Hauptdiastereomer 1'*R*

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.75 (s, 1 H, CHO), 7.37 (ptd, 1 H, ³J = 7.1 Hz, ⁴J_{FH} = 7.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-23), 7.24 (m, 1 H, CH-21), 7.11 (pt, 1 H, ³J = 7.1 Hz, ³J = 7.1 Hz, CH-22), 6.96 (dd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ³J_{FH} = 10.2 Hz, CH-20), 5.91 (d, 1 H, ³J = 5.1 Hz, CH-17), 4.80 (d, 1 H, ³J = 5.1 Hz, CH-3), 2.65 (s, 3 H, NCH₃), 1.95-1.78 (m, 2 H, CH-8, CH-7), 1.72-1.36 (m, 4 H, CH-6, CH-12, CH-7, CH-9), 1.02 (pt, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 13.7, CH_a-10),

0.96-0.82 (m, 1 H, CH-8), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-11), 0.79 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-13/14), 0.76 (d, 3 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH₃-13/14), 0.20 (dm, 1 H, $^2J = 13.7$ Hz, CH_e-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.5 (C-2), 161.06 (d, $^1J_{CF} = -247.2$ Hz, C-19), 160.9 (C-16), 129.8 (d, $^2J_{CF} = -9.1$ Hz, C-21), 128.6 (d, $^3J_{CF} = -4.1$ Hz, C-23), 127.5 (d, $^2J_{CF} = -13.2$ Hz, C-18), 124.3 (d, $^4J_{CF} = -3.1$ Hz, C-22), 115.2 (d, $^2J_{CF} = -22.4$ Hz, C-20), 82.7 (C-5), 65.9 (d, $^3J_{CF} = -3.1$ Hz, C-17), 61.4 (C-3), 46.4 (C-6), 44.2 (C-10), 33.3 (C-8), 27.2 (C-9), 25.2 (C-15), 24.9 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.10 (C-7), 22.08 (C-11), 17.8 (C-13/14)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = -116.4 (ddd, 1 F, $^3J_{FH} = 10.4$ Hz, $^4J_{FH} = 7.2$ Hz, $^4J_{FH} = 5.4$ Hz, CF-19)

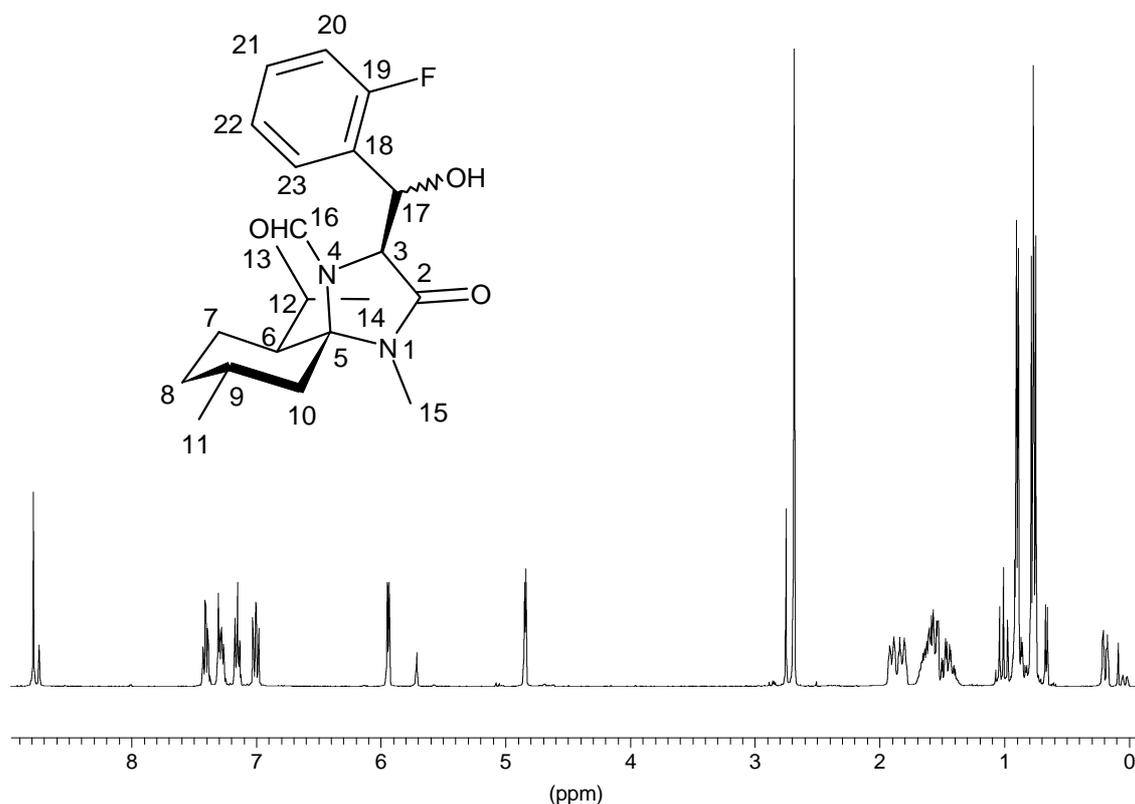


Abb. V-4 ¹H-NMR-Spektrum von **10a**

MS: (70 eV): m/z (%) = 252 (100) [Fm⁺], 237 (10.0) [Fm⁺ - CH₃], 223 (11.0) [Fm⁺ - CHO], 209 (24.5) [Fm⁺ - C₃H₇], 181 (11.8), 167 (88.8) [C₁₀H₁₈NCH₃⁺], 125 (18.8) [C₆H₄FCHO + H⁺], 140 (37.8) [Frag.1⁺], 112 (77.6) [Frag.2⁺], 55 (56.9) [C₄H₇⁺]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (ν OH), 2950, 2920, 2880 (ν CH aliph.), 1680 (ν C=O Lactam), 1660 (ν C=O Formamid), 1610, 1490, 1450, 1420, 1340, 1300, 1250, 1230, 1180, 1150, 1100, 1040, 950, 920, 820, 760 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 650

C₂₁H₂₉FN₂O₃

berechnet: C 67.0, H 7.8, N 7.4

gefunden: C 66.8, H 7.6, N 7.0

(1'R,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-methyl-o-fluorbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (1'R-10b)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.96 mmol) Formyl-MMI (2) mit 1.0 mL (8.11 mmol) 2-Fluoracetophenon umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:3 können 770 mg (1.97 mmol, 50%) des diastereomerenreinen farblosen 1'R-Derivats isoliert werden. Weiterhin werden 600 mg (1.54 mmol, 39%) eines Diastereomerenmisches von 1'S/1'R im Verhältnis von ca. 1:15 sowie 90 mg (0.23 mmol, 6 %) des diastereomerenreinen 1'S-Derivats erhalten. Gesamtausbeute 1460 mg (3.74 mmol, 95 %).

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

Smp.: 126-130°C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.6^\circ$ (c = 2.27, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.83 (s, 1 H, CHO), 7.46 (ptd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J_{FH} = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-24), 7.25 (m, 1 H, CH-22), 7.09 (ptd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, ⁵J_{FH} = 1.0 Hz, CH-23), 6.99 (ddd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ³J_{FH} = 12.2 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-21), 4.94 (s, 1 H, CH-3), 2.72 (s, 3 H, NCH₃), 2.01-1.94 (m, 1 H, CH-8), 1.93-1.75 (m, 2 H, CH-7, CH-9), 1.80 (s, 3 H, CH-18), 1.75-1.45 (m, 4 H, CH-6, CH-12, CH-10, CH-7), 1.36 (pt, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 13.2, CH-10), 1.04-0.80 (m, 1 H, CH-8), 0.95 (d, 3 H, ³J = 6.0 Hz, CH₃-11), 0.87 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-13/14), 0.76 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 167.2 (C-2), 162.6 (C-16), 161.1 (d, ¹J_{CF} = -246.2 Hz, C-20), 130.9 (d, ²J_{CF} = -13.3 Hz, C-19), 129.4 (d, ³J_{CF} = -5.1 Hz, C-22), 128.7 (d, ³J_{CF} = -

8.1 Hz, C-24), 123.4 (d, $^4J_{CF} = -4.1$ Hz, C-23), 115.9 (d, $^2J_{CF} = -24.4$ Hz, C-21), 82.1 (C-5), 76.4 (d, $^3J_{CF} = -4.0$ Hz, C-17), 66.0 (d, $^4J_{CF} = -1.5$ Hz, C-3), 46.8 (C-6), 44.3 (C-10), 33.5 (C-8), 27.3 (C-9), 26.2 (d, $^4J_{CF} = -6.0$ Hz, C-18), 25.7 (C-15), 25.0 (C-12), 24.6 (C-13/14), 23.7 (C-7), 22.3 (C-11), 18.2 (C-13/14)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = -109.1 (m, 1 F, CF-20)

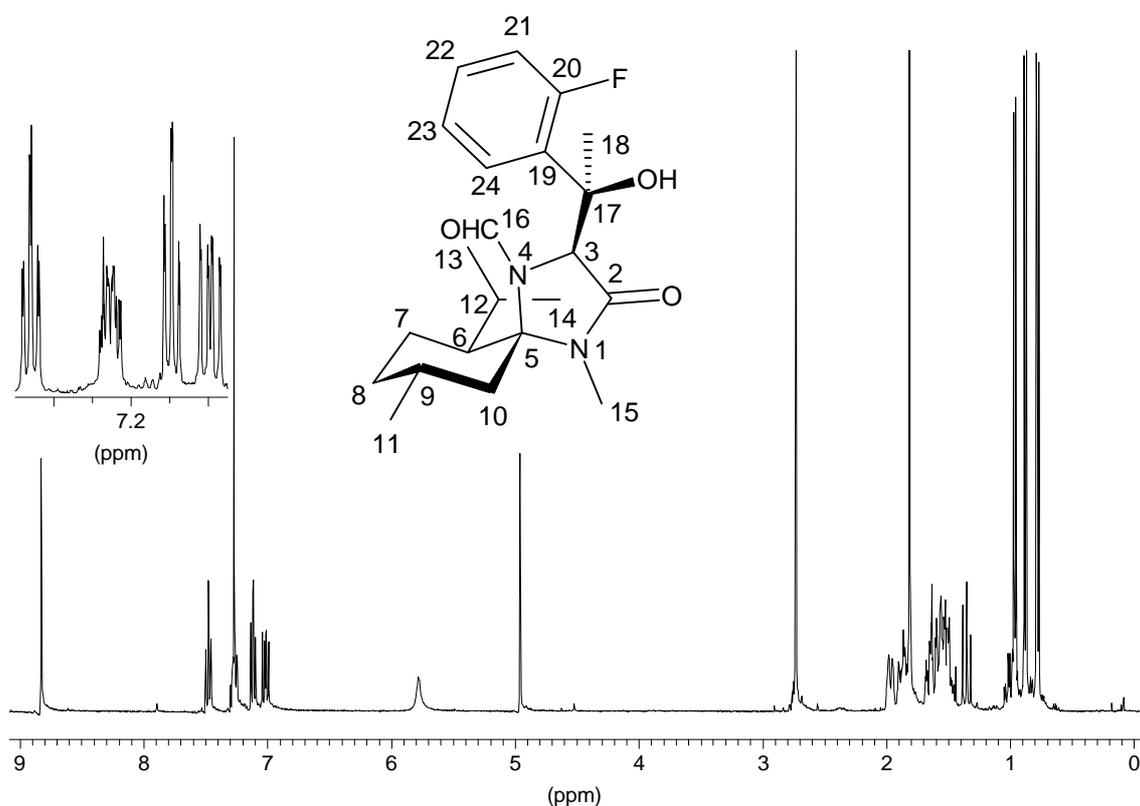


Abb. V-4 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1'R-10b

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3280 (v OH), 2960, 2920, 2880, 2840 (v CH aliph.), 1700 (v C=O Lactam), 1640 (v C=O Formamid), 1580 (v Aromat), 1480, 1450, 1410, 1360, 1340, 1260, 1230, 1210, 1150, 1130, 1110, 940, 830, 750 (v 1,2-subst. Aromat_{oop}), 690, 620

MS: (70 eV): m/z (%) = 340 (9.0) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_2$], 289 (11.0), 253 (33.2) [$\text{MH}^+ - \text{C}_6\text{H}_4\text{FCOCH}_3$], 237 (17.0), 224 (19.6), 206 (12.9), 195 (19.7), 167 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NCH}_3^+$], 154 (25.1), 140 (35.3) [Frag.1 $^+$], 139 (50.1), 123 (70.9) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{FCOCH}_3 + \text{H}^+$], 112 (63.2) [Frag.2 $^+$]

EA: C₂₂H₃₁FN₂O₃

berechnet: C 67.7, H 8.0, N 7.2

gefunden: C 67.3, H 7.9, N 7.2

(1'S,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-methyl-o-fluorbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (1'S-10b)

DC: R_f = 0.14 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:3)

Smp.: 209-213 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +53.0^\circ$ (c = 1.94, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.61 (s, 1 H, CHO), 7.59 (ptd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J_{FH} = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-24), 7.25 (m, 1 H, CH-22), 7.12 (ptd, 1 H, ³J = 7.5 Hz, ³J = 7.5 Hz, ⁵J_{FH} = 1.0 Hz, CH-23), 6.96 (ddd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ³J_{FH} = 11.7 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, CH-21), 4.63 (s, 1 H, CH-3), 2.77 (s, 3 H, NCH₃), 1.95 (d, 3 H, ⁵J_{FH} = 1.5 Hz, CH-18), 1.88-1.74 (m, 2 H, CH-8, CH-7), 1.61-1.50 (m, 2 H, CH-6, CH-12), 1.46-1.27 (m, 2 H, CH-7, CH-9), 1.07 (pt, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 13.2, CH_a-10), 0.92-0.79 (m, 1 H, CH-8), 0.90 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.74 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.64 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-13/14), 0.28 (dm, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH_e-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 165.4 (C-2), 163.2 (C-16), 159.6 (d, ¹J_{CF} = -246.2 Hz, C-20), 131.2 (d, ²J_{CF} = -13.2 Hz, C-19), 129.4 (d, ³J_{CF} = -5.1 Hz, C-22), 129.2 (d, ³J_{CF} = -8.1 Hz, C-24), 123.9 (d, ⁴J_{CF} = -4.1 Hz, C-23), 115.9 (d, ²J_{CF} = -33.4 Hz, C-21), 81.6 (C-5), 77.1 (d, ³J_{CF} = -5.1 Hz, C-17), 69.9 (C-3), 46.8 (C-6), 43.4 (C-10), 33.1 (C-8), 27.2 (C-9), 25.7 (C-15), 25.2 (d, ⁴J_{CF} = -5.1 Hz, C-18), 24.6 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.1 (C-7), 22.0 (C-11), 17.7 (C-13/14)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = -109.7 (m, 1 F, CF-20)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3200 (ν OH), 2940, 2910, 2880 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O Lactam), 1630 (ν C=O Formamid), 1480, 1450, 1430, 1410, 1370, 1340, 1310, 1270, 1220, 1160, 1110, 1080, 950, 940, 820, 760 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 730, 650

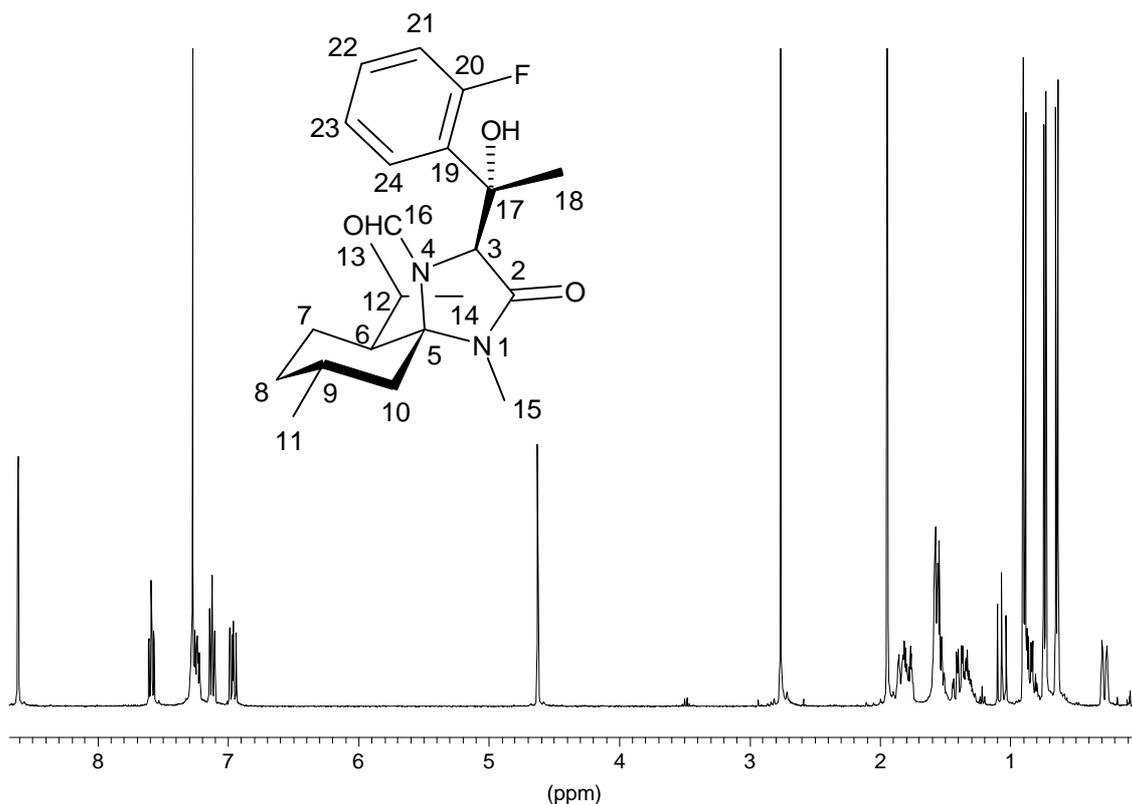


Abb. V-5 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1'S-10b

(1'RS,3S,5R,6S,9R)-3-(1'-Hydroxyoxy-p-formylbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (11)

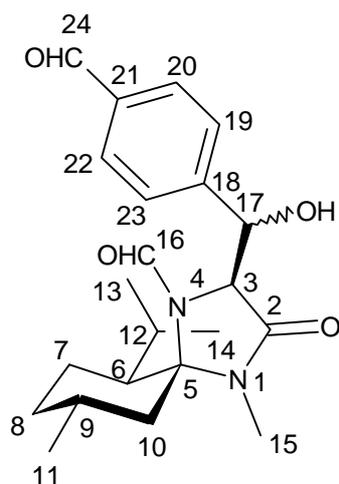
Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.96 mmol) Formyl-MMI (2) mit 1.0 g (8 mmol) Terephtalaldehyd umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 können 640 mg (1.64 mmol, 41%) eines Diastereomergemisches (1.5:1) erhalten werden.

Auswertung der NMR-Spektren für das Hauptdiastereomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 9.94 (s, 1 H, CHO-24), 8.69 (s, 1 H, CHO-16), 7.76 (d, 2 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-20, CH-22), 7.33 (d, 2 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-19, CH-23), 5.73 (bd, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH-17), 4.67 (d, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH-3), 2.62 (s, 3 H, CH_3 -15), 1.90-1.15 (m, 8

H, Menthyl-CH, -CH₂), 0.81 (d, 3 H, ³J = 7.0 Hz, CH₃-11), 0.69 (d, 3 H, ³J = 6.8 Hz, CH₃-13/14), 0.54 (d, 3 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-13/14), -0.4 (dm, 1 H, ³J = 13.7 Hz, CH_e-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 191.4 (C-24), 172.3 (C-2), 162.6 (16), 146.8 (C-18), 136.1 (C-21), 129.3 (2 C, C-19, C-23), 127.5 (2 C, C-20, C-22), 82.3 (C-5), 70.8 (C-16), 61.1 (C-3), 46.1 (C-6), 43.3 (C-10), 32.9 (C-8), 27.2 (C-9), 25.5 (C-15), 24.7 (C-12), 23.5 (C-13/14), 22.0 (C-11), 21.9 (C-7), 17.5 (C-13/14)



(1'RS,3S,5R,6S,9R)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(1'-trimethylsilyloxy-p-formylbenzyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (12)

640 mg (1.67 mmol) (1'RS,3S,5R,6S,9R)-3-(1'-Hydroxy-p-formylbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (11) werden mit 4 mL Me₃SiCl in 20 mL Pyridin_{abs} 4 d, danach noch weitere 24 h bei 50 °C gerührt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 4:1 werden 50 mg eines farblosen Öls erhalten.

DC: R_f = 0.15 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:5)

Auswertung der NMR-Spektren für das Hauptdiastereomer

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 10.0 (s, 1 H, CHO-23), 7.86 (d, 2 H, ³J = 8.1 Hz, CH-19, CH-21), 7.52 (d, 2 H, ³J = 8.1 Hz, CH-18, CH-22), 5.31 (bs, 1 H, CH-16), 3.59 (bs, 1

H, CH-3), 2.75 (s, 3 H, CH₃-15), 1.95 (bm, 1 H, CH-9), 1.76-1.63, 1.55-1.24 (m, 7 H, Menthyl-CH, -CH₂), 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11), 0.90-0.80 (m_{verdeckt}, 1 H, CH-8), 0.82 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.69 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.07 (s, 9 H, CH₃-24, CH₃-25, CH₃-26)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 192.1 (C-23), 165.5 (C-2), 147.5 (C-17), 135.6 (C-20), 129.2 (2 C, C-18, C-22), 127.2 (2 C, C-19, C-21), 81.4 (C-5), 70.9 (C-16), 64.8 (C-3), 46.5 (C-6), 44.4 (C-10), 33.6 (C-8), 27.7 (C-9), 25.2 (C-15), 24.8 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.32 (C-11), 22.29 (C-7), 17.9 (C-13/14), 0.1 (3 C, C-24, C-25, C-26)

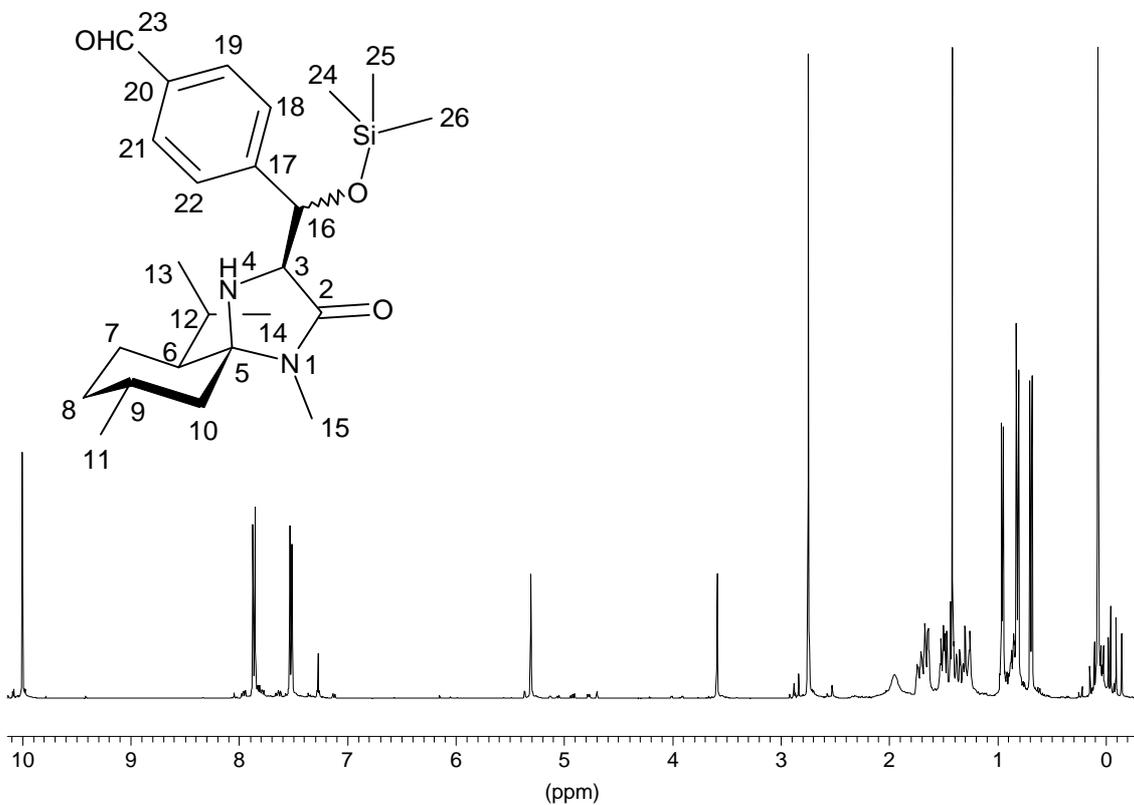


Abb. V-6 ¹H-NMR-Spektrum von **12**

(1'RS,3S,5R,6S,9R)-3-(1'-Fluor-o-fluorbenzyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (13)

Zu 350 mg (0.93 mmol) **10a** in CH₂Cl₂ werden bei -78 °C 1.5 mg DAST (1 mmol) zugegeben. Über Nacht wird auf Raumtemperatur auftauen gelassen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 werden 40 mg eines gelblichen Öls (0.11 mmol, 11.4 %) sowie 290 mg der Eduktes erhalten.

Diastereomerenverhältnis 4:1

Auswertung der NMR-Spektren für das Hauptdiastereomer.

DC: R_f = 0.20 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.95 (s, 1 H, CHO), 7.54 (ptd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J_{FH} = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-23), 7.33 (m, 1 H, CH-21), 7.20 (pt, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ³J = 7.6 Hz, CH-22), 7.07 (dd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ³J_{FH} = 10.1 Hz, CH-20), 6.54 (d, 1 H, ²J_{FH} = 46.8 Hz, C-17), 4.81 (d, 1 H, ³J_{FH} = 28.5 Hz, CH-3), 2.82 (s, 3 H, NCH₃), 2.05-1.20 (m, 7 H, CH-8, CH-7, CH-6, CH-12, CH-7, CH-9, CH_a-10), 1.10-0.95 (m, 1 H, CH-8), 1.00 (d, 3 H, ³J = 6.2 Hz, CH₃-11), 0.91 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.90-0.80 (m_{verdeckt}, 1 H, CH_e-10), 0.79 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14),

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 164.3 (d, ³J_{CF} = -5.1 Hz, C-2), 160.5 (C-16), 158.8 (dd, ¹J_{CF(ar)} = -247.2 Hz, ³J_{CF} = -7.1 Hz, C-19), 130.0 (d, ²J_{CF(ar)} = -8.1 Hz, C-21), 128.6 (dd, ³J_{CF} = -10.2 Hz, ³J_{CF(ar)} = -4.1 Hz, C-23), 123.8 (d, ⁴J_{CF(ar)} = -4.1 Hz, C-22), 123.1 (dd, ²J_{CF(ar)} = -13.2 Hz, ²J_{CF} = -21.4 Hz, C-18), 115.2 (²J_{CF(ar)} = -22.4 Hz, C-20), 85.8 (d, ¹J_{CF} = -180.0 Hz, C-17), 81.6 (C-5), 61.4 (dd, ²J_{CF} = -14.4 Hz, ⁴J_{CF(ar)} = -2.0 Hz, C-3), 46.5 (C-6), 44.4 (d, ⁵J_{CF} = -3.0 Hz, C-10), 33.6 (C-8), 27.9 (C-9), 25.5 (C-15), 25.0 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.4 (C-7), 22.4 (C-11), 17.9 (C-13/14)

¹⁹F-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = -116.6 (m, 1 F, CF-19), -200.3 (dd, 1 F, ²J_{FH} = 47.0 Hz, ³J_{FH} = 28.2 Hz, CF-17)

MS: (70 eV): m/z (%) = 378 (36.2) [M^+], 363 (54.4) [$M^+ - CH_3$], 293 (74.6) [$M^+ - C_6H_{13}$], 265 (69.6) [$M^+ - C_6H_{13}, - CO$], 251 (34.6) [$M^+ - C_6H_4FCHF$], 238 (70.6), 223 (100.0) [$Fm^+ - CHO$], 218 (48), 167 (88.8) [$C_{10}H_{18}NCH_3^+$], 139 (53.8) [$Frag.2^+ - H$], 127 (17.0) [$C_6H_4FCHF^+$], 123 (51.4), 112 (53.3) [$Frag.1^+$], 111 (65.3), 96 (37.0) [$C_6H_5F^+$], 82 (64.9), 69 (95.3), 56 (56.9) [$C_4H_8^+$], 43 (67.5) [$C_3H_7^+$]

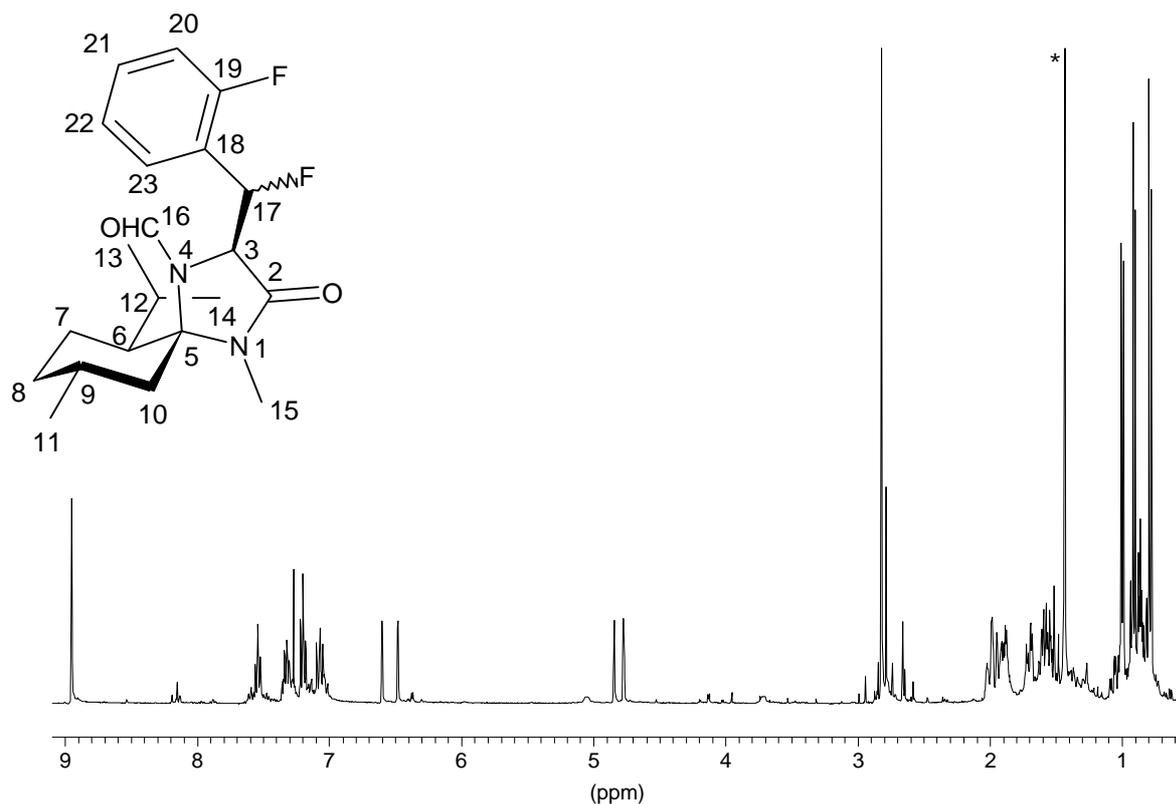


Abb. V-7 1H -NMR-Spektrum von **13**

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-tosyl-o-fluorbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (14)

200 mg (0.53 mmol) (1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-o-fluorbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (10a) und 250 mg p-Tosylchlorid werden in 3 mL Chloroform_{abs} gelöst und bei 0 °C 3 mL Piperidin_{abs} zugegeben. Es wird 2 d bei RT gerührt, mit Wasser, konz. HCl und wiederum mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt.

Auswertung der NMR-Spektren für das Hauptdiastereomer 1'R

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.73 (s, 1 H, CHO), 7.81 (d, 2 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-26, 28), 7.44 (bpt, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 7.1$ Hz, CH-23), 7.26 (d, 2 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-25, 29), 7.29-7.17 (m, 1 H, CH-21), 7.05 (pt, 1 H, $^3J = 7.5$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, CH-22), 6.94 (pt, 1 H, $^3J = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 9.2$ Hz, CH-20), 6.63 (d, 1 H, $^3J = 4.1$ Hz, CH-17), 4.79 (d, 1 H, $^3J = 4.1$ Hz, CH-3), 2.62 (s, 3 H, NCH_3), 2.41 (s, 3 H, CH_3 -30), 1.95-1.77 (m, 2 H, CH-8, CH-7), 1.74-1.61 (m, 1 H, CH-6), 1.57-1.33 (m, 3 H, CH-12, CH-7, CH-9), 1.05 (pt, 1 H, $^2J = 13.2$ Hz, $^3J = 13.2$, CH_a -10), 0.95-0.84 (m, 1 H, CH-8), 0.86 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -11), 0.81 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14), 0.70 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.58 (dm, 1 H, $^2J = 13.7$ Hz, CH_e -10)

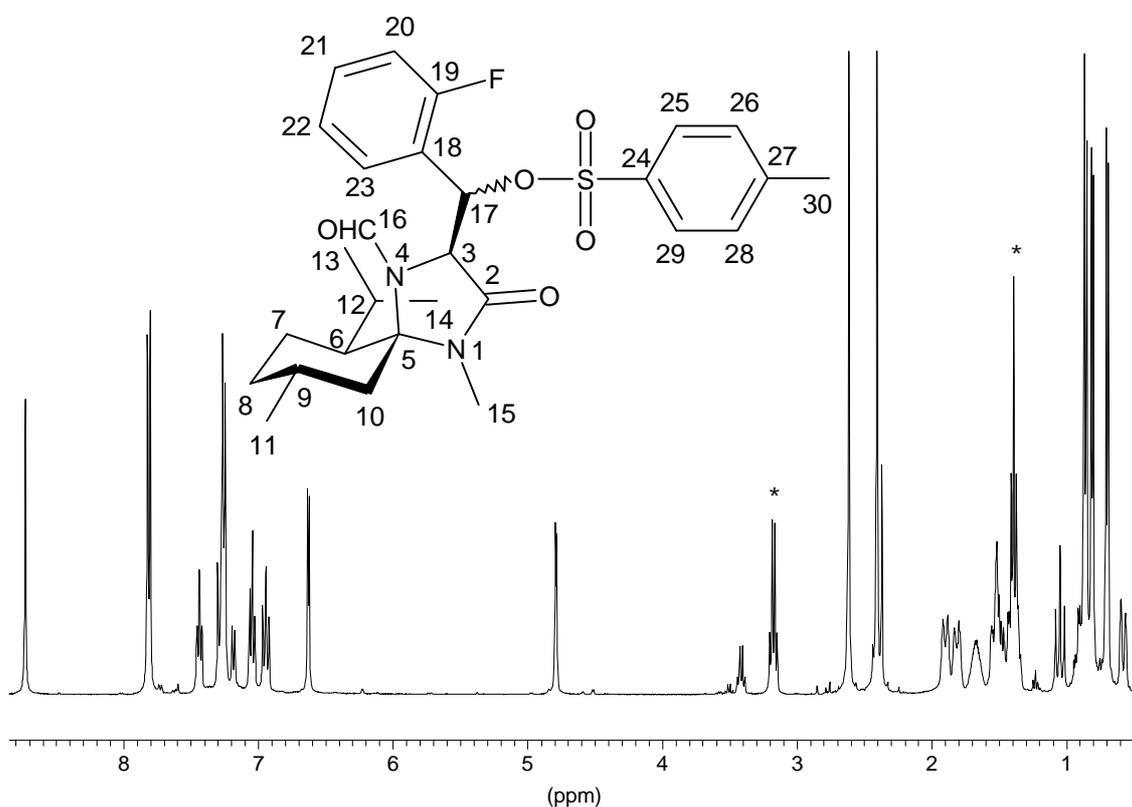


Abb. V-8 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 14

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 165.1 (C-2), 160.7 (C-16), 129.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = -9.1$ Hz, C-23), 160.4 (d, $^1J_{\text{CF}} = -248.2$ Hz, C-19), 144.8 (C-24), 133.7 (C-27), 130.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = -8.1$ Hz, C-21), 129.8 (2 C, C-26,28), 129.5 (d, $^4J_{\text{CF}} = -2.0$ Hz, C-22), 128.3 (2 C, C-25, 29), 124.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = -3.0$ Hz, C-23), 122.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = -13.2$ Hz, C-18), 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = -22.4$ Hz, C-20), 82.0

(C-5), 71.2 (d, $^3J_{CF} = 2.0$ Hz, C-17), 61.3 (C-3), 46.7 (C-6), 44.4 (C-10), 33.6 (C-8), 27.6 (C-9), 25.1 (C-15), 23.8 (C-12), 22.6 (C-7), 22.4 (C-13/14), 21.7 (C-30), 18.0 (C-11), 8.8 (C-13/14)

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = -116.9 (CF-19)

(1'R,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-ethyl-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (15a)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0,5 mL (3.76 mmol) Propiophenon umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 werden 570 mg (1.47 mmol, 74.2 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Smp.: 100-103 °C.

DC: $R_f = 0,30$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +80.7^\circ$ ($c = 1.98$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.74 (s, 1 H, CHO), 7.39 (d, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-21/25), 7.31 (pt, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-22/24), 7.24 (t, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-23), 5.30 (s, 1 H, CH-3), 2.62 (s, 3 H, NCH₃), 2.27 (dq, 2 H, $^2J = 18.3$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, CH₂-18), 1.91-1.79, 1.61-1.38 (m, 6 H, Mentyl CH, CH₂), 0.94-0.84 (m, 2 H, Menthyl CH₂), 0.90 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-19), 0.85 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-13/14), 0.84-0.74 (m, 1 H, Menthyl CH), 0.79 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-13/14), 0.76 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-11), 0.42 (dm, 1 H, $^2J = 13.7$ Hz, CH-10_{ax})

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.9 (C-2), 162.0 (C-16), 142.4 (C-20), 127.8 (C-22,24), 127.3 (C-23), 127.1 (C-21,25), 82.5 (C-5), 79.8 (C-17), 65.0 (C-3), 46.7 (C-6), 43.1 (C-10), 33.5 (C-8/18), 33.1 (C-8/18), 26.9 (C-9), 25.7 (C-15), 25.3 (C-12), 23.8 (C-11), 23.4 (C-7), 22.0 (C-13/14), 18.5 (C-13/14), 7.8 (C-19)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3300 (ν OH), 3050 (ν CH aromat.), 2950 (ν CH alipat.), 1690 (ν C=O, Lactam), 1630 (ν C=O, Formamid), 1450, 1410, 1360, 1340, 1260, 990 (ν C-O), 700 (ν , CH_{oop} monosubst. Aromat)

MS: (70 eV): m/z (%) = 386 (1.4) [M^+], 252 (100) [$M^+ - \text{PhCOC}_2\text{H}_5$], 237 (4.9) [$\text{Fm}^+ - \text{CH}_3$], 167 (64.4) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NCH}_3^+$], 140 (19.9) [Frag.1^+], 112 (25.7) [Frag.2^+], 105 (38.1) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$], 56 (80.8)

EA: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$

berechnet: C 71.5, H 8.9, N 7.2

gefunden: C 73.6, H 9.4, N 6.6

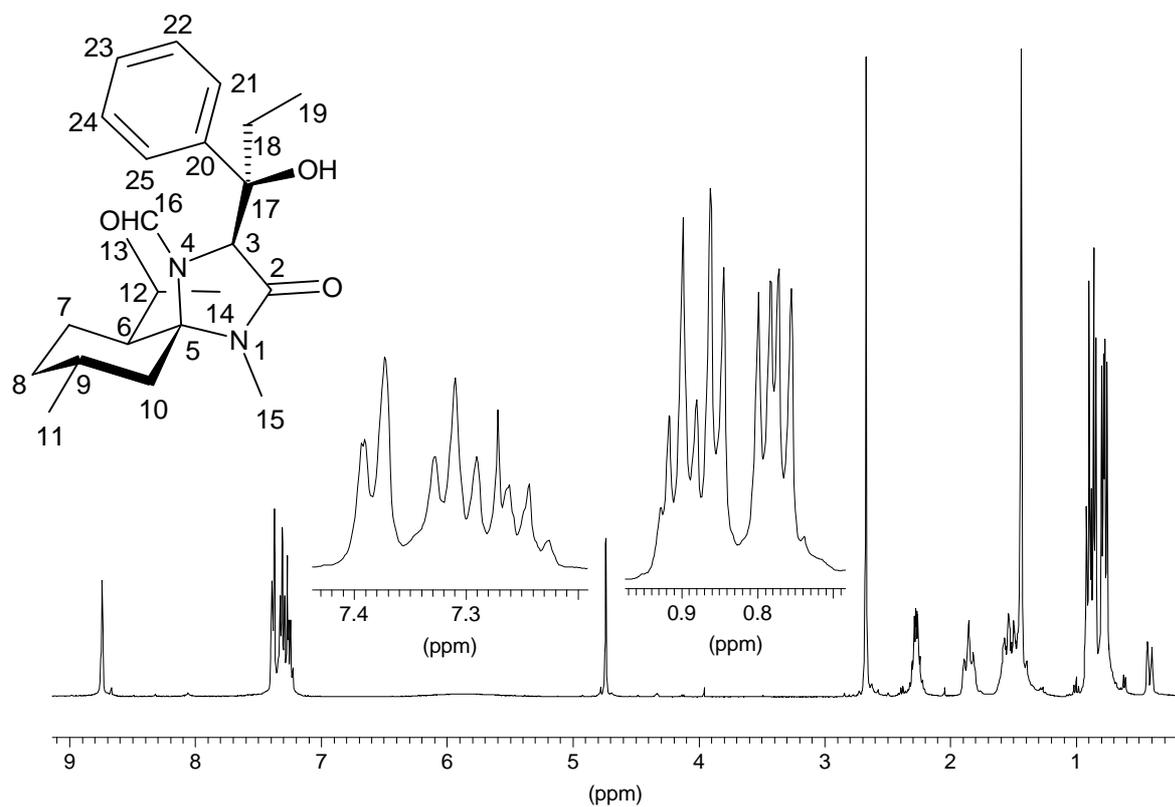


Abb. V-9 ^1H -NMR-Spektrum von **15a**

(1'R,3S,5R,6S,9R)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-propyl-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (15b)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0,5 mL (3.44 mmol) Butyrophenon umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit EE/Cyclohexan 1:4 werden 570 mg (1.5 mmol, 75 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Smp.: 65 °C

DC: $R_f = 0,31$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +70.6^\circ$ (c = 2.06, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.73 (s, 1 H, CHO), 7.39 (dm, 2 H, ³J = 7.1 Hz, CH-22/26), 7.30 (ptm, 2 H, ³J = 7.1 Hz, CH-23/25), 7.23 (tm, 1 H, ³J = 7.1 Hz, CH-24), 4.74 (s, 1 H, CH-3), 2.67 (s, 3 H, NCH₃), 2.20 (dt, 2 H, ²J = 16.3 Hz, ³J = 7.1 Hz, CH₂-18), 1.91-1.79, 1.62-1.38, 1.24-1.10 (m, 8 H, Mentyl CH, CH₂, CH₂-19), 0.97-0.84 (m, 2 H, Menthyl CH₂), 0.92 (t, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-20), 0.85 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-13/14), 0.84-0.70 (m, 1 H, Menthyl CH), 0.79 (d, 3 H, ³J = 6.3 Hz, CH₃-13/14), 0.76 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.46 (dm, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH-10_{ax})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.8 (C-2), 162.0 (C-16), 142.8 (C-21), 127.7 (C-23,25), 127.2 (C-24), 127.0 (C-22,26), 82.5 (C-5), 79.6 (C-17), 65.2 (C-3), 46.7 (C-6), 43.1 (C-10/18), 42.5 (C-10/18), 33.4 (C-8), 26.9 (C-9), 25.7 (C-15), 25.3 (C-12), 23.7 (C-11), 23.4 (C-7), 22.0 (C-13/14), 18.5 (C-13/14), 16.7 (C-19), 14.5 (C-20)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3350 (ν OH), 3050 (ν CH arom.), 2950 (ν CH alipat.), 1680 (ν C=O, Lactam, Formamid), 1450, 1400, 1360, 1330, 1260, 1100, 1060 (ν C-O), 700 (ν, Ch_{oop} monosubst. Aromat)

MS: (70 eV): m/z (%) = 252 (30.4) [Fm⁺], 167 (16.8) [C₁₀H₁₈NCH₃⁺], 140 (5.1) [Frag.1⁺], 112 (8.1) [Frag.2⁺], 105 (14.2) [C₆H₅CO⁺], 84 (72), 56 (100)

EA: C₂₃H₃₄N₂O₃

berechnet: C 72.0, H 9.1, N 7.0

gefunden: C 72.6, H 9.0, N 6.5

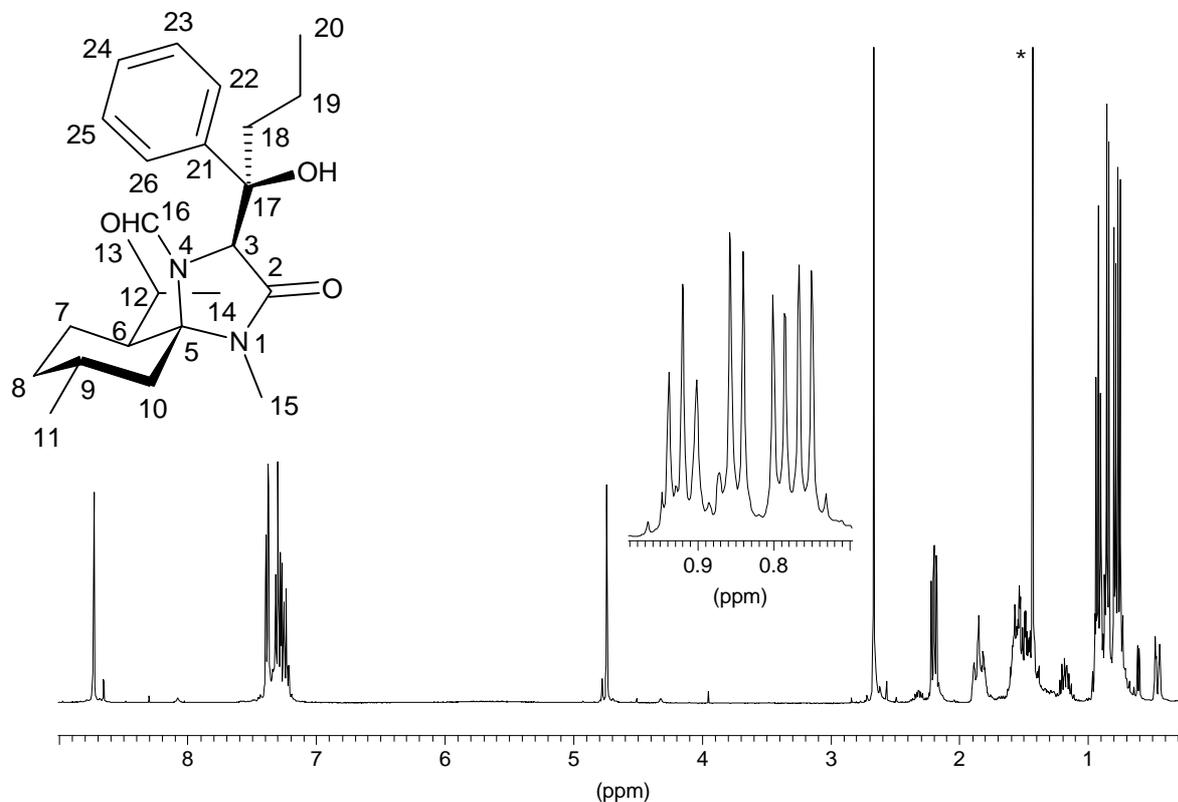


Abb. V-10 ¹H-NMR-Spektrum von **15b**

(1'*R*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-1'-tert.butyl-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (15c)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0,5 mL (2.99 mmol) 2,2-Dimethylpropiophenon umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 werden 270 mg (0.65 mmol, 32.8 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Smp.: 150-151 °C.

DC: R_f = 0,33 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Drehwert: [α]_D²⁰ = +80.8° (c = 2.09, CH₂Cl₂)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.66 (s, 1 H, CHO), 7.83 (b, 1 H, CH-aromat.), 7.39 (b, 1 H, CH-aromat.), 7.27 (b, 1 H, CH-aromat.), 7.19 (bt, 2 H, $^3\text{J} = 6.1$ Hz, CH-aromat.), 5.05 (bs, 1 H, OH), 4.74 (s, 1 H, CH-3), 2.67 (s, 3 H, NCH_3), 1.89-1.76 (m, 2 H, CH-8, CH-7/9), 1.57-1.38 (m, 4 H, CH-6, CH-12, CH-10, CH-7/9), 1.18 (s, 9 H, CH_3 -19, CH_3 -20, CH_3 -21), 0.87 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.86-0.73 (m, 1 H, CH-8), 0.78 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14), 0.64 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14), 0.62 (dd, 1 H, $^2\text{J} = 13.7$ Hz, $^3\text{J} = 12.7$, CH-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 167.2 (C-2), 164.5 (C-16), 141.1 (C-22), 128.9 (C-23/24/25/26/27), 127.7 (2 C, C-23/24/25/26/27), 127.0 (C-23/24/25/26/27), 126.0 (C-23/24/25/26/27), 84.0 (C-17), 81.6 (C-5), 65.3 (C-3), 46.4 (C-6), 42.5 (C-10), 41.2 (C-18), 33.3 (C-8), 26.9 (3 C, C19,20,21), 26.6 (C-9), 25.8 (C-15), 25.4 (C-12), 24.3 (C-7), 23.6 (C-11), 21.7 (C-13/14), 18.9 (C-13/14)

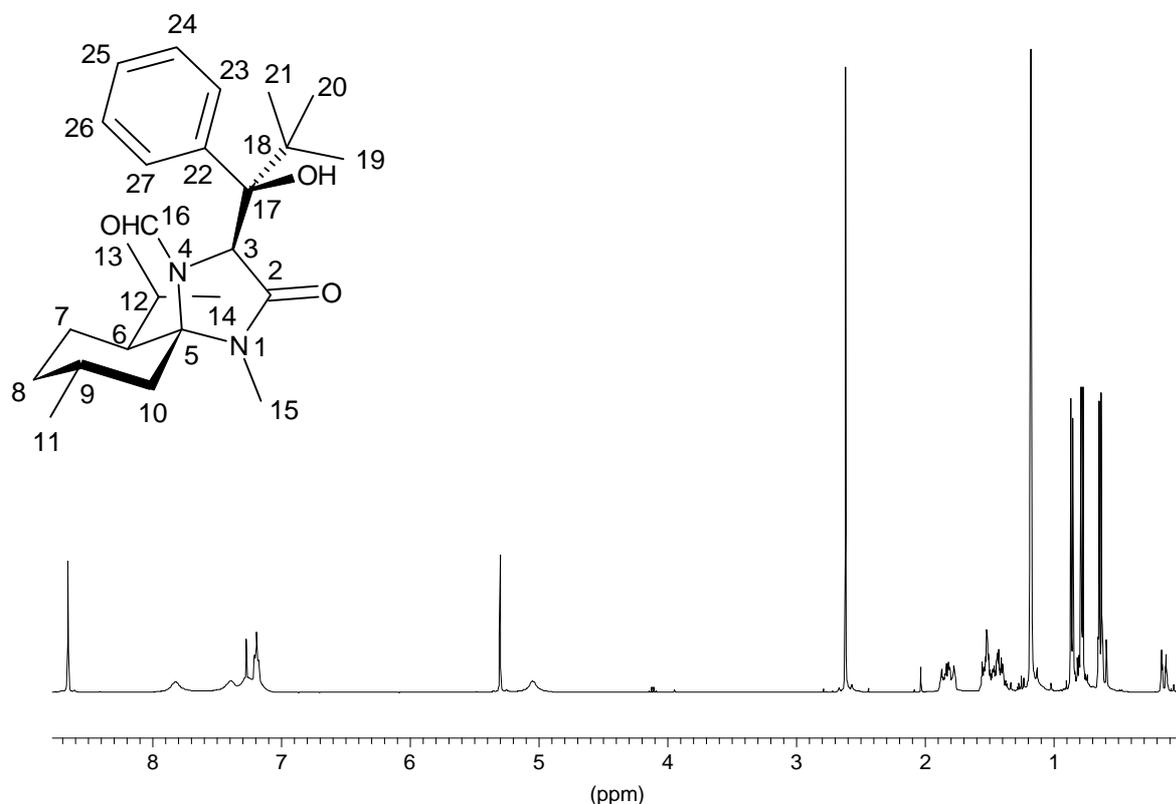


Abb. V-11 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **15c**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400 (v OH), 2940, 2920, 2870 (v CH alipat.), 1690 (v C=O, Lactam), 1640 (v C=O, Formamid), 1450, 1410, 1390, 1360, 1340, 1260, 1110, 1060, 750, 730 (v, CH_{oop} monosubst. Aromat), 710

MS: (70 eV): m/z (%) = 357 (26.5) [M⁺ - C₄H₉], 252 (96.7) [M⁺ - PhCOC₄H₉], 237 (4.4) [Fm⁺ - CH₃], 223 (12.3) [Fm⁺ - CHO], 209 (21.4) [Fm⁺ - C₃H₇], 194 (15.0), 167 (51.6) [C₁₀H₁₈NCH₃⁺], 140 (12.1) [Frag.1⁺], 112 (50.8) [Frag.2⁺], 105 (100) [C₆H₅CO⁺], 57 (75.8) [C₄H₉⁺]

EA: C₂₅H₃₈N₂O₃

berechnet: C 72.4, H 9.2, N 6.8

gefunden: C 72.9, H 9.1, N 6.7

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-3-(*o*-methyl-benzyl)-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (16)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (2) mit 1.1 g α -Brom-*o*-xylol (5.95 mmol) umgesetzt. Es werden nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 250 mg (0.70 mmol, 35.4 %) des Produkts als gelbliches Öl erhalten. Weiterhin fallen 200 mg (0.43 mmol, 21.7 %) des disubstituierten Produkts **17** an.

DC: R_f = 0.4 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +79.0^\circ$ (c = 1.95, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.64 (s, 1 H, CHO), 7.03-6.86 (m, 4 H, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23), 4.53 (bs, 1 H, CH-3), 3.50 (dd, 1 H, ²J = 14.2 Hz, ³J = 5.6 Hz, CH-17), 3.18 (d, 1 H, ²J = 14.2 Hz, CH-17), 2.55 (s, 3 H, NCH₃), 2.24 (s, 3 H, CH₃-24), 1.75-1.23 (m, 7 H, CH_e-8, CH-6, CH-12, CH₂-7, CH-9, CH_a-10), 0.81-0.68 (m_{verdeckt}, 1 H, CH_a-8), 0.76 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.63 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.55 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-13/14), -0.17 (bd, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH_e-10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.5 (C-2), 160.4 (C-16), 137.2 (C-18), 134.4 (C-19), 131.0 (C-20/23), 130.0 (C-20/23), 126.5 (C-21/22), 125.0 (C-21/22), 81.4 (C-5), 59.6 (C-3), 45.8 (C-6), 43.2 (C-10), 33.0 (C-8), 30.8 (C-17), 26.8 (C-9), 24.8 (C-15), 24.6 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.0 (C-7), 21.5 (C-11), 19.2 (C-24), 17.7 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 356 (97.4) [M^+], 341 (32.3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 328 (47.1) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 313 (22.0) [$\text{M}^+ - \text{CO} - \text{CH}_3$], 299 (8.7) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 285 (10.4), 271 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 251 (64.6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$], 243 (46.6), 216 (34.6), 167 (6.9) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NHCH}_3^+$], 140 (4.5) [Frag.1 $^+$], 112 (18.3) [Frag.2 $^+$], 105 (92.7) [$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^+$], 82 (53.7)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3050, 3010 (v CH arom.), 2940, 2920, 2860 (v CH aliph.), 1700 (v C=O Formamid), 1650 (v C=O Lactam), 1490, 1450, 1410, 1360, 1340, 1300, 1270, 1250, 1200, 1180, 1160, 1120, 1100, 1050, 1010, 990, 950, 930, 880, 850, 830, 780, 750 (v 1,2-subst. Aromat_{oop}), 720, 630, 610

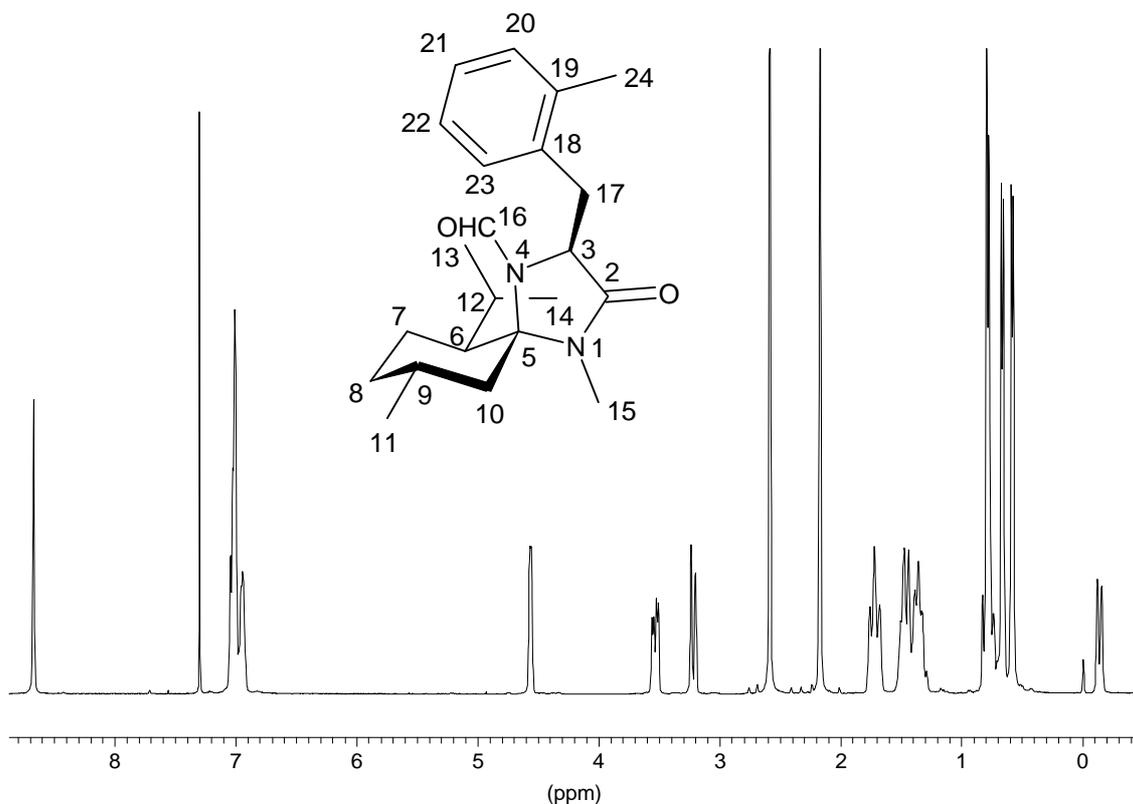


Abb. V-12 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16**

(5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-di-(*o*-methylbenzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (17)

Das Nebenprodukt von **16** fällt nach Säulenchromatographie als farbloser Feststoff an.

Smp.: 68-70 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +64.3^\circ$ (c = 0.82, CH₂Cl₂)

DC: R_f = 0.7 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.85 (s, 1 H, CHO), 7.65; 7.25-6.99 (m, 8 H, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23, CH-28, CH-29, CH-30, CH-31), 4.04 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/25), 3.77 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/25), 3.39 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/25), 3.21 (d, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH-17/25), 2.71 (s, 3 H, NCH₃), 2.51 (s, 3 H, CH₃-24/32), 2.27 (s, 3 H, CH₃-24/32), 1.87-1.38 (m, 7 H, CH_e-8, CH-6, CH-12, CH₂-7, CH-9, CH_a-10), 0.84 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.84-0.68 (m_{verdeckt}, 1 H, CH_a-8), 0.71 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.59 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), -0.30 (dm, 1 H, ²J = 13.7 Hz, CH_e-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 171.0 (C-2), 161.4 (C-16), 138.3 (C-18/26), 138.0 (C-18/26), 135.3 (C-19/27), 134.7 (C-19/27), 132.2 (C-20/23/28/31), 131.8 (C-20/23/28/31), 130.5 (C-20/23/28/31), 130.4 (C-20/23/28/31), 126.8 (C-21/22/29/30), 126.6 (C-21/22/29/30), 125.3 (C-21/22/29/30), 125.1 (C-21/22/29/30), 81.3 (C-5), 70.1 (C-3), 46.0 (C-6), 43.4 (C-10), 38.0 (C-17/25), 35.9 (C-17/25), 33.4 (C-8), 27.0 (C-9), 25.2 (C-15), 24.3 (C-12), 23.8 (C-13/14), 22.4 (C-7), 21.9 (C-11), 20.3 (C-24/32), 19.7 (C-24/32), 18.1 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 460 (18.0) [M⁺], 445 (6.0) [M⁺ - CH₃], 375 (9.5) [M⁺ - C₆H₁₃], 355 (96.3) [M⁺ - CH₃C₆H₄CH₂], 327 (100.0) [M⁺ - CH₃C₆H₄CH₂, - CO], 241 (12.9) [M⁺ - CH₃C₆H₄CH₂, - CO, - C₆H₁₃], 215 (17.5), 168 (22.1) [C₁₀H₁₈NCH₃⁺], 105 (93.7) [CH₃C₆H₄CH₂⁺]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960, 2910, 2860 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O Formamid), 1660 (ν C=O Lactam), 1490, 1450, 1410, 1370, 1340, 1300, 1270, 1120, 1100, 740 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 630

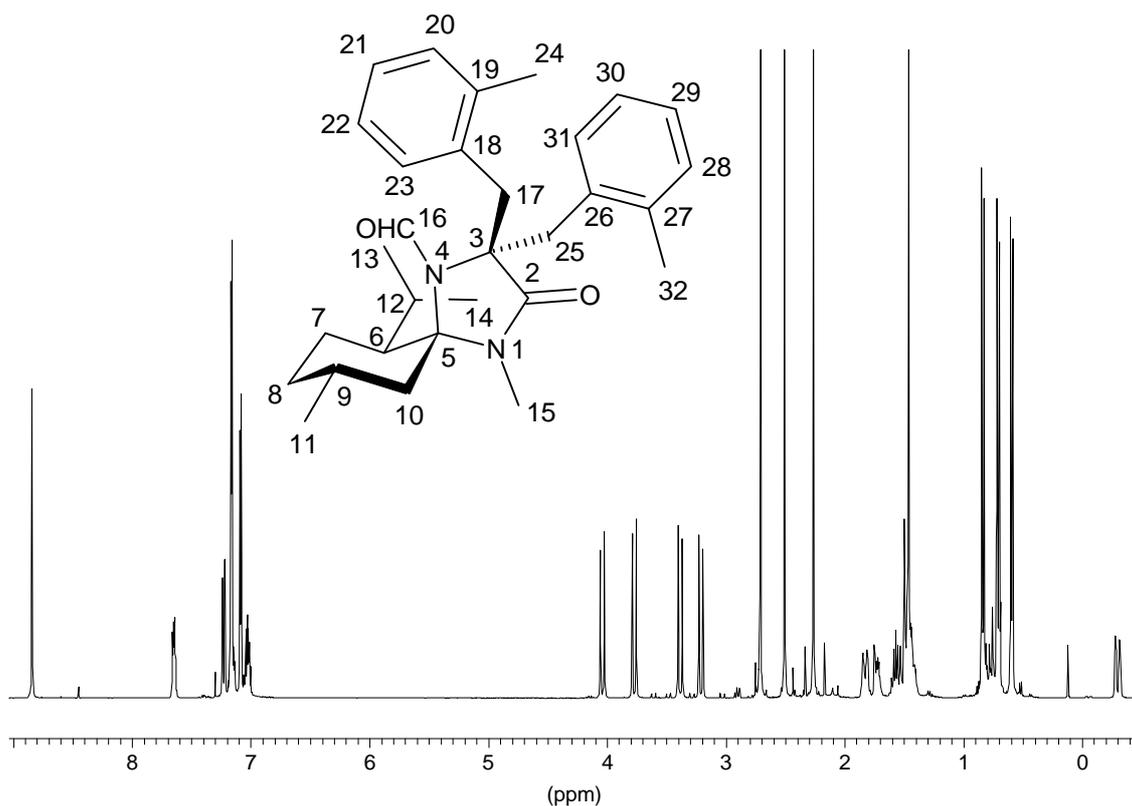


Abb. V-13 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **17**

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-*o*-methyl-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (18)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.96 mmol) Formyl-MMI (2) mit 1.41 g (12 mmol) 2-Tolualdehyd umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/ Cyclohexan 1:2 werden 600 mg (1.61 mmol, 40.7 %) des Produkts als farbloser Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.18$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Auswertung der NMR-Spektren für das Hauptdiastereomer.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.70 (s, 1 H, CHO), 7.37; 7.18-7.08 (m, 4 H, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23), 5.80 (d, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH-3), 4.86 (d, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH-

17), 2.69 (s, 3 H, NCH₃), 2.25 (s, 3 H, CH₃-24), 1.89-1.32 (m, 7 H, CH_e-8, CH-6, CH-12, CH₂-7, CH-9, CH_a-10), 0.98-0.75 (m_{verdeckt}, 1 H, CH_a-8) 0.88 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.76 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.69 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), -0.17 (dm, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH_e-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.5 (C-2), 160.9 (C-16), 138.4 (C-18), 136.7 (C-19), 130.2 (C-20/23), 127.8 (C-20/23), 126.4 (C-21/22), 125.9 (C-21/22), 82.4 (C-5), 68.0 (C-17), 61.6 (C-3), 46.1 (C-6), 43.5 (C-10), 33.2 (C-8), 27.2 (C-9), 25.2 (C-15), 25.1 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.6 (C-7), 21.8 (C-11), 19.4 (C-24), 18.0 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 372 (1.8) [M⁺], 357 (1.3) [M⁺ - CH₃], 252 (59.7) [Fm⁺], 223 (100) [Fm⁺ - CHO], 210 (Fm⁺ - C₃H₇), 182 (9.6) [Fm⁺ - C₃H₇, - CO], 179 (13.0), 168 (83.4) [C₁₀H₁₈NHCH₃⁺], 153 (10.6), 140 (33.2) [Frag.1⁺], 139 (45.0) [C₁₀H₁₉⁺], 121 (39.8) [CH₃C₆H₄CHOH⁺], 93 (27.6), 55 (24.9), 43 (25.1) [C₃H₇⁺]

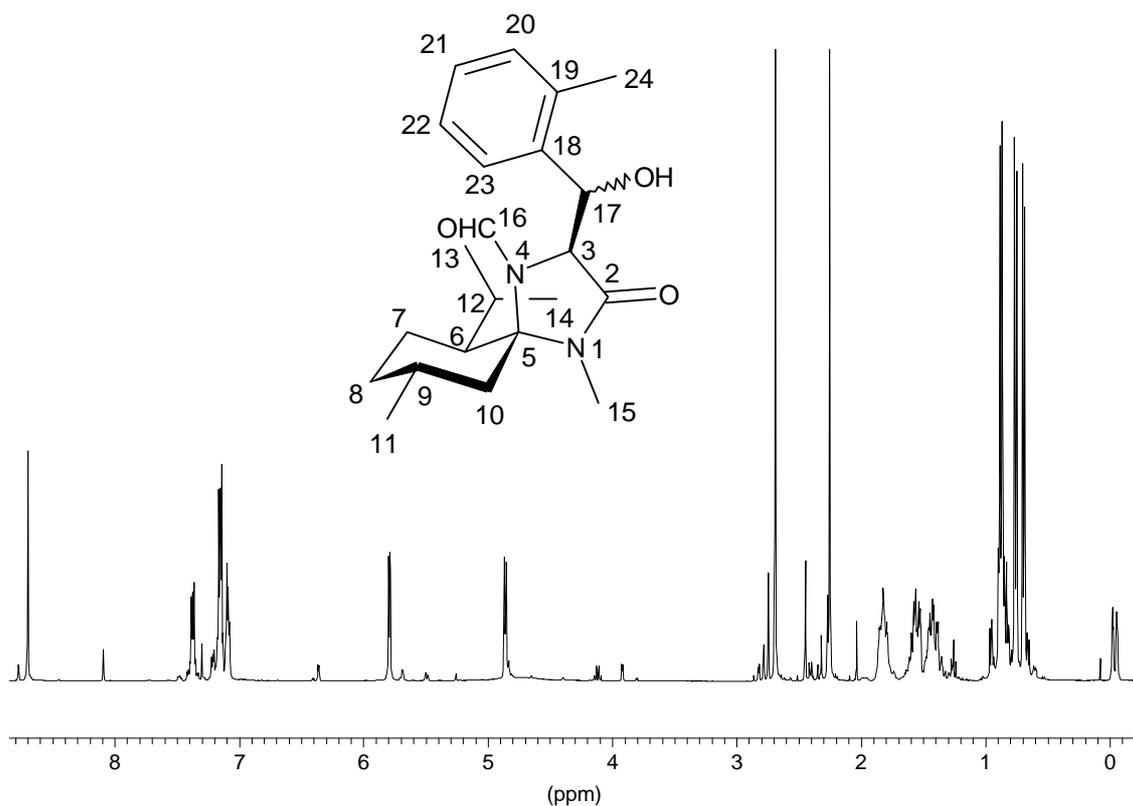


Abb. V-14 ¹H-NMR-Spektrum von **18**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3460 (ν OH), 2940, 2910, 2860 (ν CH aliph.), 1680 (ν C=O Formamid), 1670 (ν C=O Lactam), 1480, 1450, 1410, 1380, 1360, 1340, 1250, 1210, 1200, 1160, 1130, 1110, 1070, 1040, 1000, 760 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 730, 720, 680, 630

C₂₂H₃₂N₂O₃

berechnet: C 70.9, H 8.7, N 7.5

gefunden: C 71.5, H 8.6, N 7.5

(1S,4S,6S,7R,10R)-5-Formyl-7-isopropyl-1,10,12-trimethyl-5,12-diaza-d Spiro[3.1.5.2]tridecan-13-on (1S-19)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 860 mg 1,3-Dibrombutan (4 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 werden 70 mg (0.23 mmol, 11.6 %) des Produkts als gelbliches Öl erhalten.

DC: R_f = 0.3 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.85 (s, 1 H, CHO), 3.71 (tq, 1 H, ³J = 5.1 Hz, ³J = 4.1 Hz, CH-1), 3.12 (q, 1 H, ²J = ³J = 10.2 Hz, CH-8_a), 2.76 (s, 3 H, NCH₃), 2.09 (m, 1 H, CH-8_e), 2.05-1.35 (m, 10 H, Mentyl-CH, -CH₂, CH₂-2, CH₂-3), 1.05-0.75 (m_{verdeckt}, 1 H, CH-9), 0.92 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-14/19), 0.90 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-14/19), 0.84 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-17/18), 0.71 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-17/18)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 171.2 (C-13), 161.1 (C-15), 80.8 (C-6), 67.1 (C-4), 45.9 (C-7), 45.8 (C-11), 36.4 (C-1), 33.6 (C-9), 28.1 (C-10), 26.1 (C-8), 25.1 (C-20), 24.7 (C-16), 23.5 (C-17/18), 22.6 (C-19), 21.8 (C-2/3), 21.7 (C-2/3), 17.6 (C-17/18), 14.7 (C-14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 306 (87.7) [M⁺], 291 (6.8) [M⁺ - CH₃], 278 (35.5) [M⁺ - CO], 265 (89.4) [M⁺ - C₃H₅], 250 (14.9) [M⁺ - C₃H₅, - CH₃], 235 (27.8) [M⁺ - CO, - C₃H₇], 223 (15.6) [M⁺ - C₃H₅, - CH₃, -CHO], 207 (17.9), 193 (44.1) [Frag.3⁺ - H], 179 (100) [Frag.3⁺ - CH₃], 165 (52.7) [Frag.4⁺ - H], 151 (82.2) [Frag.5 - H], 138 (37.1) [C₁₀H₁₈⁺], 124 (92.8) [Frag.6⁺], 112 (43.3) [Frag.2⁺], 95 (42.1), 82 (66.2), 69 (72.1), 43 (74.3) [C₃H₇⁺]

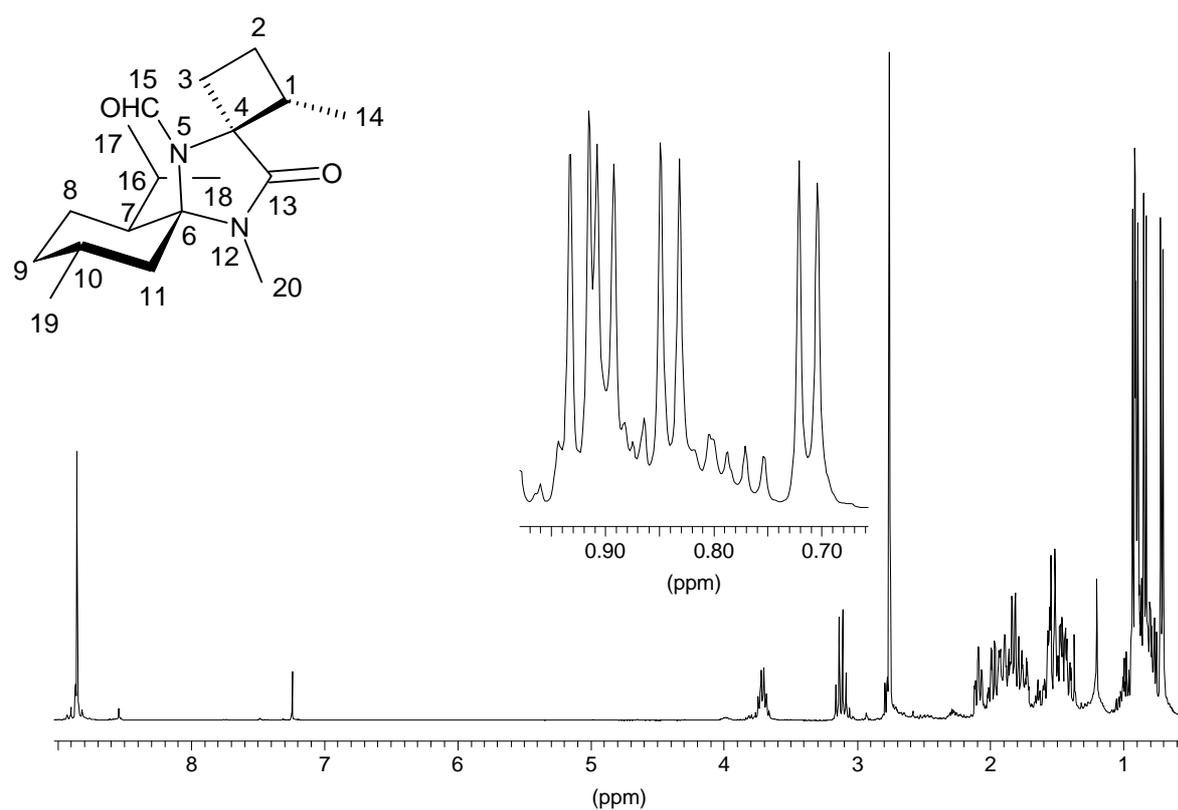
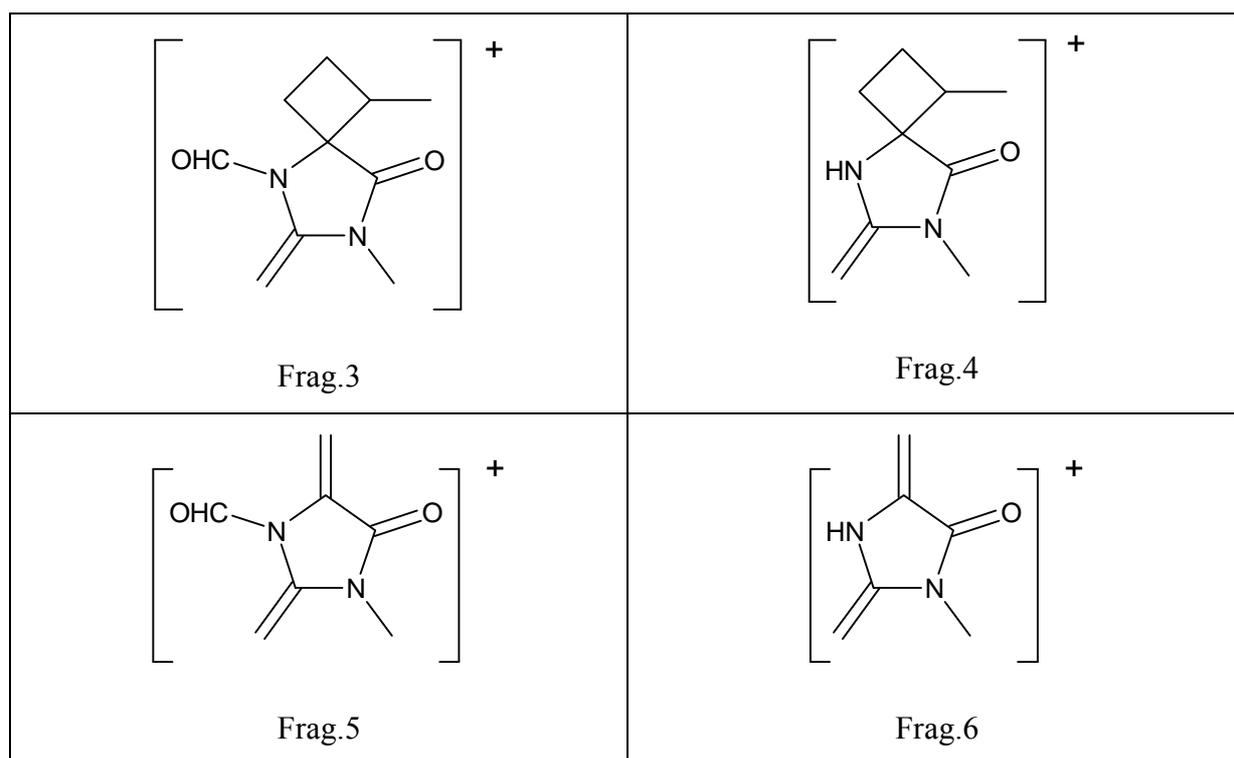


Abb. V-15 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 1S-19

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(*o*-methyl-phenyl)-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-3-on1-oxid (20)

10.0 g (42 mmol) MMI-Nitron (**4**) werden mit 10.0 g (60 mmol) 2-Bromtoluol, 200 mg Palladiumacetat, 1.0 g Triphenylphosphin und 16.0 g Kaliumcarbonat in 200 mL DMF_{abs} unter Schutzgas suspendiert und 48 h auf 140 °C erhitzt. Danach wird die Lösung in 100 mL Ethylacetat gegeben und über etwas Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:4 und Umkristallisation aus Ethylacetat werden 11.5 g (38.1 mmol, 90.6 %) eines gelben Feststoffes erhalten.

Smp.: 114-116°C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +180.9^\circ$ ($c = 1.83$, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.42 (d, 1 H, ³J = 7.7 Hz, CH-21/18), 7.37 (td, 1 H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-19/20), 7.30 (bd, 1 H, CH-21/18), 7.29 (bt, 1 H, CH-19/20), 3.01 (s, 3 H, NCH₃), 2.78-2.66 (m, 1 H, CH-9), 2.35 (m, 1 H, CH_a-7), 2.34 (s, 3 H, CH₃-22), 2.02-1.95 (m, 1 H, CH_e-8), 1.83-1.62 (m, 5 H, Menthyl CH, CH₂), 1.05-0.93 (m, 1 H, CH_a-8), 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14), 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14), 0.77 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 162.7 (C-3), 138.6 (C-17), 135.7 (C-16), 130.5 (C-18/19/20/21), 130.2 (C-18/19/20/21), 129.6 (C-18/19/20/21), 128.1 (C-2), 125.5 (C-18/19/20/21), 89.7 (C-5), 46.4 (C-6), 43.5 (C-10), 33.9 (C-8), 26.7 (C-9), 24.8 (C-15), 24.4 (C-12), 23.6 (C-11), 22.0 (C-13/14), 20.0 (C-7), 16.9 (C-13/14)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2860 (ν CH aliph.), 1710 (ν C=O Lactam), 1550 (Aromat), 1490, 1450, 1420, 1400, 1370, 1330, 1300, 1280, 1100, 1000, 780, 750 (ν 1,2,3-subst. Aromat_{oop}), 720, 690

MS: (70 eV): m/z (%) = 328 (34.0) [M⁺], 312 (100) [M⁺ - OH], 297 (5.9) [M⁺ - OH, - CH₃], 285 (13.2) [M⁺ - C₃H₇], 270 (9.8), 255 (9.6), 244 (33.6), 227 (11.4), 213 (12.1), 110 (26.4), 91 (34.2) [C₆H₄CH₃⁺], 82 (40.5)

EA: C₂₀H₂₈N₂O₂

berechnet: C 73.1, H 8.6, N 8.5

gefunden: C 73.0, H 8.5, N 8.5.

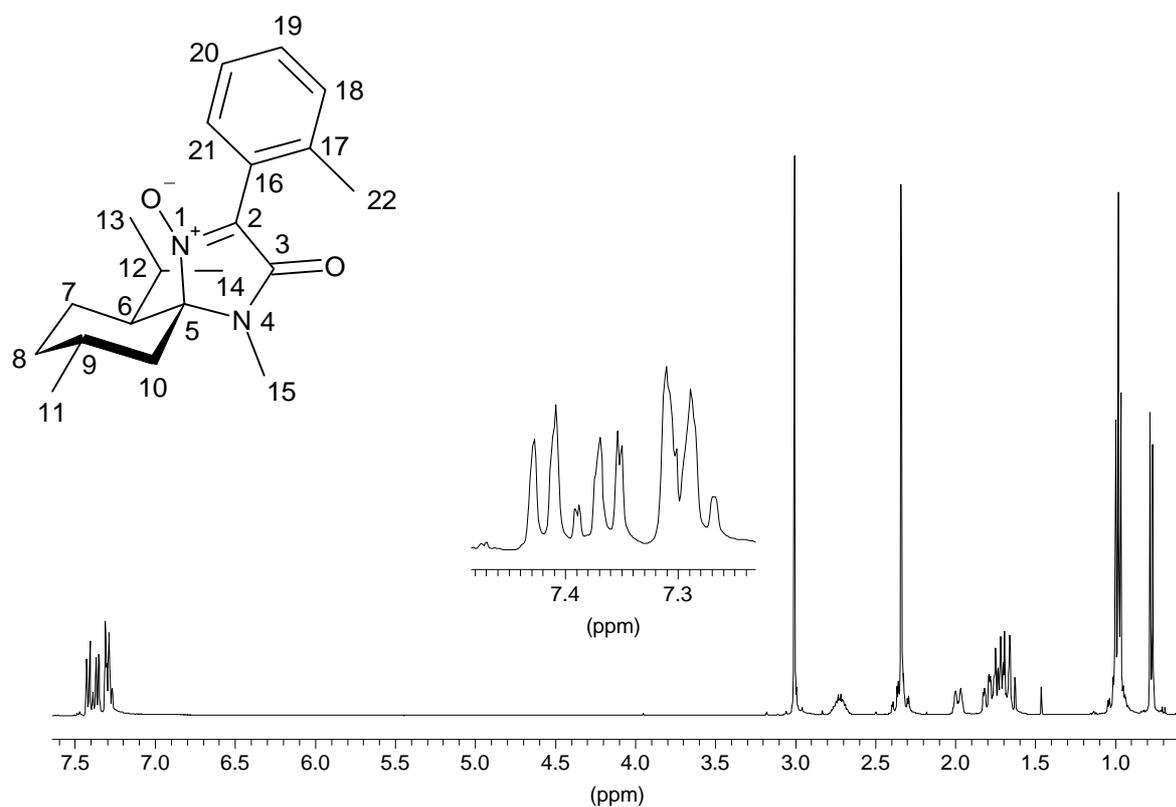


Abb. V-16 ¹H-NMR-Spektrum von 20

(2aRS,5S,6S,9R)-6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(o-methyl-o-nitro-phenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (21)

2.0 g (8.4 mmol) MMI-Nitron (4), 2.0 g (9.3 mmol) 2-Brom-3-nitrotoluol, 240 mg (0.96 mmol) Palladiumacetat, 1.0 g (3.7 mmol) Triphenylphosphin und 3.2 g Kaliumcarbonat werden unter Schutzgas in 30 mL DMF suspendiert und 48 h auf 140 °C erhitzt. Danach wird die Lösung in 100 mL Ethylacetat gegeben und über etwas Kieselgel filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 werden 400 mg

(1.26 mmol, 15 %) eines gelblichen Feststoffs erhalten. Die Atropisomeren können, obwohl sie im DC über unterschiedlich R_f -Werte verfügen, nicht durch Chromatographie an Kieselgel getrennt werden. Allerdings können durch fraktionierte Kristallisation aus Chlorform diastereomerenreine Kristalle erhalten werden. Als Nebenprodukt kann **22** isoliert werden.

Smp.: 199-201 °C

DC: $R_f = 0.19 / 0.14$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +460.9^\circ$ ($c = 1.83$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.06/8.02 (2d, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-18), 7.64-7.53 (m, 2 H, CH-19, CH-20), 3.05/3.02 (2s, 3 H, NCH_3), 2.75-2.50 (m, 1 H, CH-9), 2.46/2.37 (s, 3 H, CH_3 -22), 2.45-2.19, 2.14-1.92, 1.84-1.54 (m, 7 H, Menthyl CH, CH_2), 1.05-0.97 (m, 7 H, CH_3 -11/13/14, Menthyl-CH), 0.86-0.77 (2d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 161.60/161.36 (C-3), 149.46/149.31 (C-17), 141.95/141.31 (C-16), 135.65/135.63 (C-21), 130.75/130.67 (C-20), 122.74/122.70 (C-19), 119.03/118.94 (C-18), 91.2 (C-5), 46.9/46.0 (C-6), 44.5/41.9 (C-10), 34.0/33.9 (C-8), 26.8/26.5 (C-9), 25.06/25.03 (C-15), 24.5/24.1 (C-12), 23.9/23.7 (C-11), 22.07/22.04 (C-13/14), 20.45/20.40 (C-7), 20.0/19.3 (C-22), 17.6/17.2 (C-13/14)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3090 (v CH arom.), 2960, 2920, 2870 (v CH aliph.), 1700 (v C=O Lactam), 1560 (v Aromat), 1520 (v N=O Nitro), 1450, 1430, 1350 (v N=O Nitro), 1290, 1240, 800 (v 1,2,3-subst. Aromat_{oop}), 730

MS: (70 eV): m/z (%) = 373 (87) [M^+], 356 (49.7) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 314 (2.8) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{NO}$], 300 (3.1), 288 (7.5), 225 (61.9), 166 (38.7) [$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}^+$], 149 (33.8), 109 (46.8), 69 (100)

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$

berechnet: C 64.3, H 7.3, N 11.3

gefunden: C 64.3, H 7.3, N 11.2

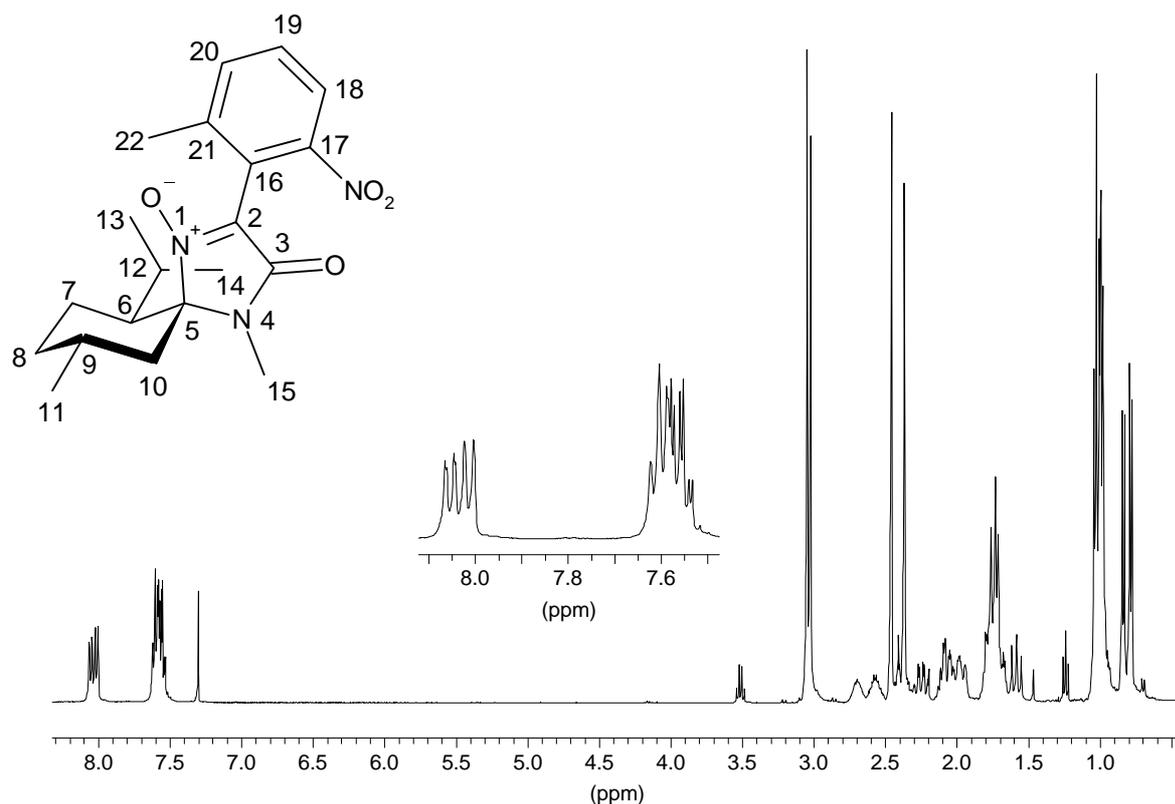


Abb. V-17 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **21**

(5*S*,6*S*,9*R*)-2-(*o*-Amino-*o*-methyl-phenyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (22**)**

Das Produkt fällt in Form gelb-brauner hexagonaler Nadeln an.

Smp.: 218-223 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +804.3^\circ$ ($c = 1.50$, CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.18 (t, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-19), 6.76 (d, 1 H, CH-18/20), 6.71 (d, 1 H, CH-18/20), 2.98 (s, 3 H, NCH_3), 2.76-2.66 (m, 1 H, CH-9), 2.32 (s, 3 H, CH_3 -22), 2.37-2.24, 2.21-1.94, 1.89-1.58 (m, 7 H, Menthyl CH, CH_2), 1.02-0.90 (m, 1 H, Menthyl-CH), 0.98 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -11/13/14), 0.96 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14), 0.72 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14)

^{13}C -NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 161.5 (C-3), 139.5 (C-17), 131.5 (C-21), 122.2 (C-16), 120.8 (C-19), 116.1 (C-20), 114.9 (C-18), 89.6 (C-5), 46.5 (C-6), 43.4 (C-10), 34.0 (C-8), 27.0 (C-9), 25.0 (C-15), 24.4 (C-12), 23.6 (C-11), 22.1 (C-13/14), 20.4 (C-7), 19.8 (C-22), 16.7 (C-13/14)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3400 (v NH), 3330 (v NH), 3060 (v CH aromat.), 2950, 2920, 2860 (v CH aliph.), 1690 (v C=O Lactam), 1620 (v N-H_{def}), 1590, 1570 (v Aromat), 1550 (v Aromat), 1460, 1430, 1400, 1380, 1360, 1340, 1280, 1220, 860, 780 (v 1,2,3-subst. Aromat_{oop}), 720, 690

MS: (70 eV): m/z (%) = 343 (47.3) [M⁺], 326 (100) [M⁺ - OH], 258 (35.4), 252 (14.4), 231 (10.8), 214 (11.1), 190 (56.2), 82 (31.6)

EA: C₂₀H₂₉N₃O₂

berechnet: C 69.9, H 8.5, N 12.2

gefunden: C 70.2, H 8.7, N 12.2.

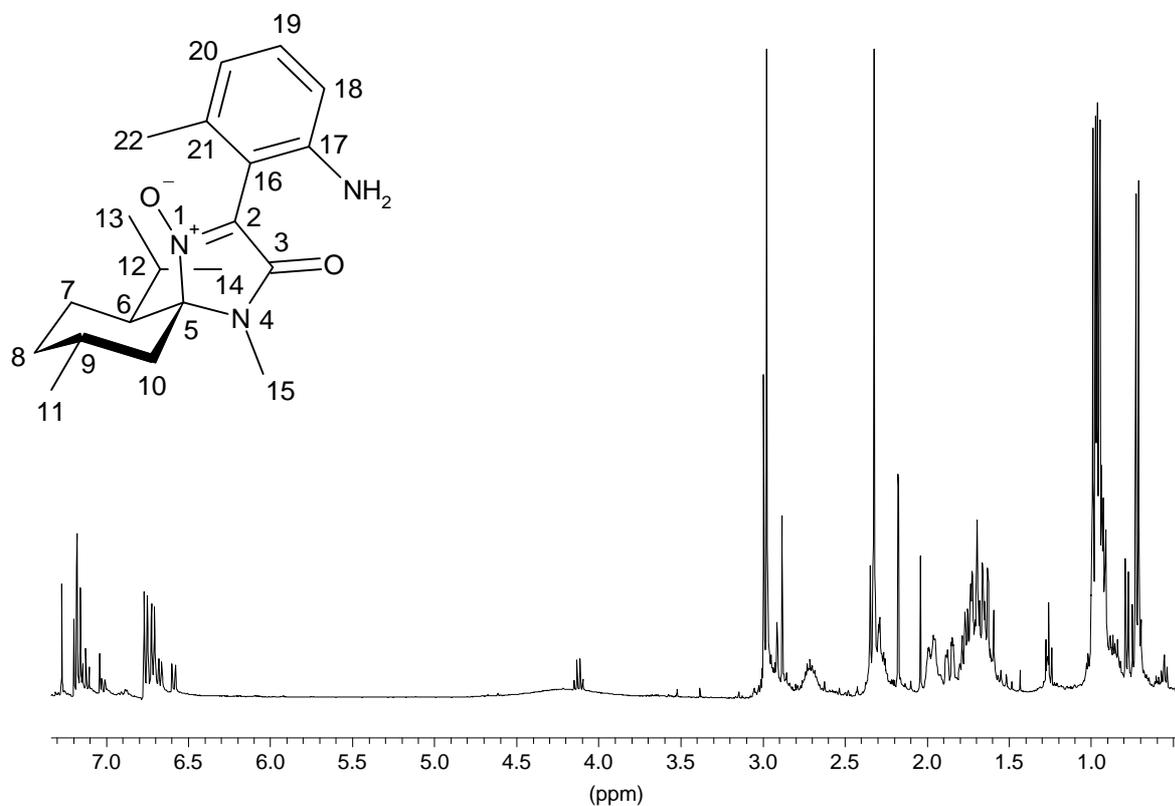


Abb. V-18 ¹H-NMR-Spektrum von 22

(3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(*o*-methyl-phenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (23)

Es werden 500 mg (1.58 mmol) (5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-4,9-dimethyl-2-(*o*-methyl-phenyl)-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (**20**), 500 mg Tetraethylammoniumtosylat in 20 mL Isopropanol gelöst. An einer Zinn-Kathode (ca. 2 cm²) und kleinen Platindraht-Anode werden über 10 Tage 20 V Elektrodenspannung angelegt, wobei ein Strom von 3.6 mA zu messen ist. Das Maß der Umsetzung kann mittels GC verfolgt werden, wobei zuerst eine schnelle Reduktion zum Imin zu beobachten ist, auf die eine langsame Reduktion zum Amin folgt. Nach Abschluß der Elektroreduktion (GC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 können 200 mg (0.66 mmol, 41.8 %) des angereicherten 3*R*-Derivats (10:1) sowie 70 mg (0.23 mmol, 14.6 %) des angereicherten 3*S*-Derivats (3:1) als farblose Feststoffe isoliert werden. Durch Umkristallisation aus Chloroform können enantiomerenreine Kristalle gezüchtet werden.

Smp.: 130-135 °C

DC: R_f = 0,2 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.34 (m, 1 H, CH-18/19/20/21), 7.21-7.17 (m, 3 H, CH-18/19/20/21), 4.83 (s, 1 H, CH-3), 2.83 (s, 3 H, NCH₃), 2.47 (s, 3 H, CH₃-22), 2.25-1.22 (m, 8 H, Menthyl CH, CH₂), 0.99 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 1.0-0.85 (m, 1 H, CH-8), 0.88 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 173.0 (C-2), 137.1 (C-16/17), 136.7 (C-16/17), 130.2 (C-19/20), 127.6 (C-19/20), 127.2 (C-18/21), 126.1 (C-18/21), 80.7 (C-5), 58.4 (C-3), 46.4 (C-6), 41.1 (C-10), 34.3 (C-8), 29.5 (C-9), 24.4 (C-15), 23.9 (C-12), 22.2 (C-7), 21.8 (C-11), 19.2 (C-13/14), 18.9 (C-13/14)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3350 (ν NH), 3010 (ν CH arom.), 2940, 2920, 2890, 2850 (ν CH alipat.), 1680 (ν C=O, Lactam), 1490, 1450, 1410, 1390, 1360, 1310, 1250, 1200, 1120, 1100, 1050, 990, 960, 870, 850, 790, 750, 730 (ν, CH_{oop} 1,2-subst. Aromat), 700, 640, 600

MS: (70 eV): m/z (%) = 314 (69.2) [M^+], 299 (56.7) [$M^+ - CH_3$], 271 (5.3) [$M^+ - C_3H_7$], 258 (25.6) [$M^+ - NCH_3CO$], 230 (81.0), 216 (9.2), 202 (25.3), 82 (100), 68 (45.3), 55 (50.8), 42 (32.1)

EA: $C_{19}H_{30}N_2O$

berechnet: C 76.4, H 9.6, N 8.9

gefunden: C 76.3, H 9.5, N 8.8

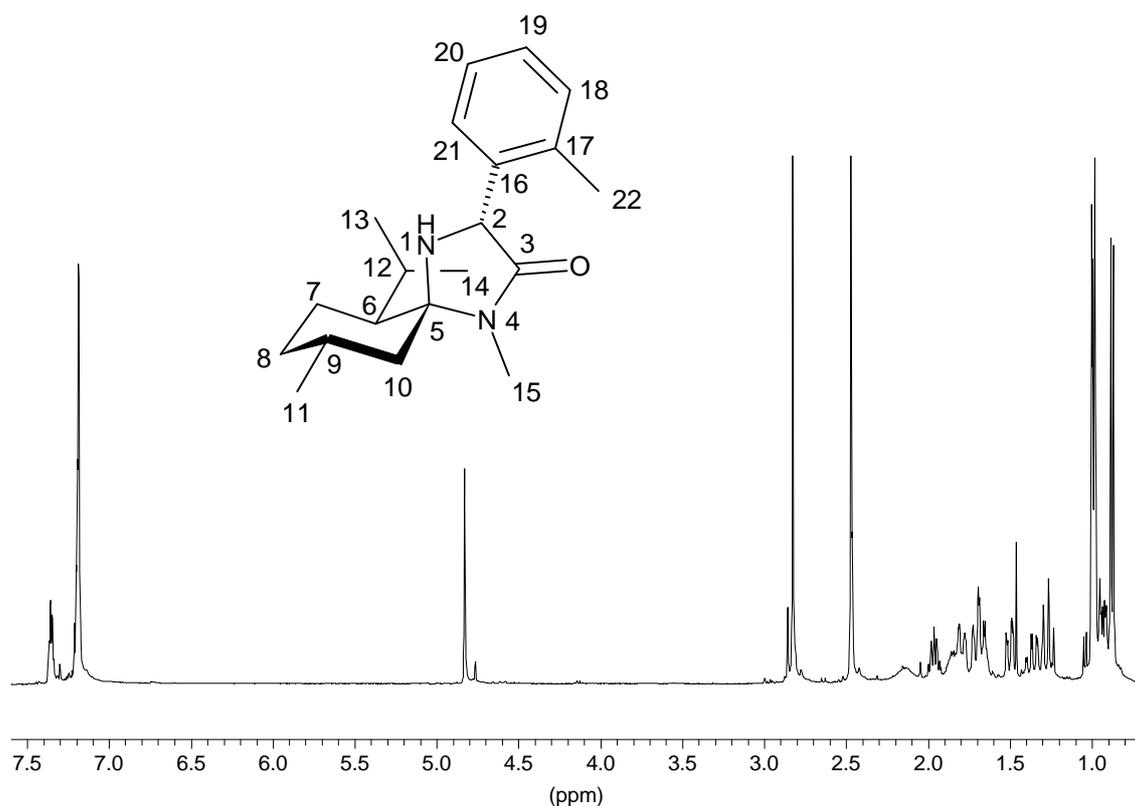


Abb. V-19 1H -NMR-Spektrum von **23**

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(*o*-methyl-phenyl)-1,4-diaza-spiro[4.5]decan-2-on (24**)**

Nebenprodukt der Reduktion von **20**

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.28-7.20 (m, 4 H, CH-18,19,20,21), 4.78 (s, 1 H, CH-3), 2.88 (s, 3 H, NCH_3), 2.48 (s, 3 H, CH_3 -22), 2.05-1.20 (m, 8 H, Menthyl CH, CH_2), 1.05 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.95 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14), 0.95-0.90 (m, 1 H, CH-8), 0.93 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.1$ Hz, CH_3 -13/14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 173.6 (C-2), 137.9 (C-16/17), 137.4 (C-16/17), 130.5 (C-19/20), 127.9 (C-19/20), 127.2 (C-18/21), 126.6 (C-18/21), 80.8 (C-5), 60.5 (C-3), 48.3 (C-10), 46.9 (C-6), 34.6 (C-8), 28.8 (C-9), 24.7 (C-15), 23.8 (C-12), 22.1 (C-11), 22.0 (C-7), 19.2 (C-13/14), 18.0 (C-13/14)

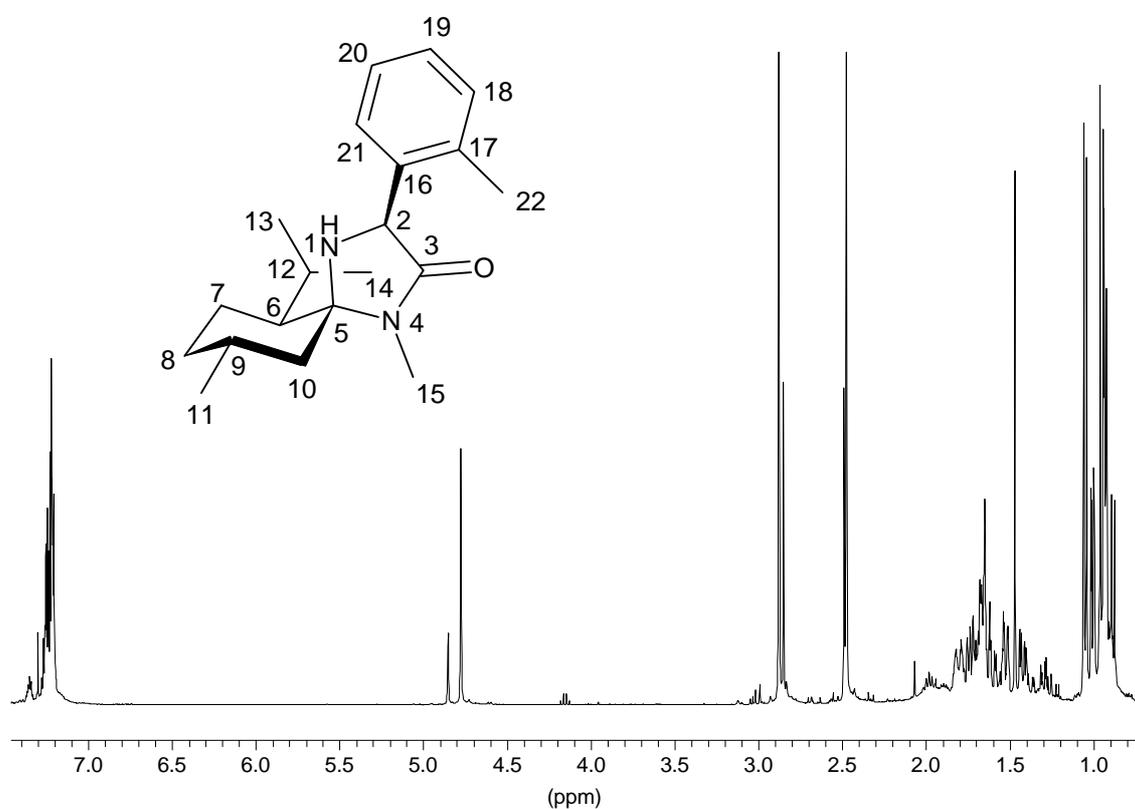


Abb. V-20 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 24

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-(*o*-methyl-phenyl)-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-on (25)

Als Neben- und Zwischenprodukt bei der Darstellung von **23** kann **25** beobachtet werden. Mittels GC ist eine Umsetzung zum Imin von 90-95 % als Zwischenprodukt zu beobachten. Nach Fortsetzung der Elektrolyse zu **23** können 60 mg des Imin (**25**) als farbloser Feststoff isoliert werden.

Smp.: 114-120 °C

DC: $R_f = 0,15$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.05 (d, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-21), 7.41-7.28 (m, 3 H, CH-18, CH-19, CH-20), 3.00 (s, 3 H, NCH_3), 2.56 (s, 3 H, CH_3 -22), 2.31-2.17 (m, 1 H, CH-9), 2.05-1.86 (m, 2 H, CH-8_e, CH-7), 1.82-1.74 (m, 2 H, CH-7, CH-6), 1.72 (pt, 1 H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 12.2$ Hz, CH_a -10), 1.38-1.29 (m, 1 H, CH-12), 1.24 (ddd, 1 H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, $^4J = 2.5$ Hz, CH-10_e), 1.13 (dddd, 1 H, $^2J = 12.2$ Hz, $^3J = 12.2$ Hz, $^3J = 12.2$ Hz, $^3J = 3.1$ Hz, CH_a -8), 0.99 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -11), 0.92 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.63 (d, 3 H, $^3J = 7.0$ Hz, CH_3 -13/14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 164.8 (C-2), 162.3 (C-3), 138.2 (C-16), 131.0 (C-18/19/21), 130.4 (C-17), 130.0 (C-18/19/21), 129.8 (C-18/19/21), 125.6 (C-20), 89.1 (C-5), 47.6 (C-6), 46.2 (C-10), 35.1 (C-8), 29.7 (C-9), 25.8 (C-15), 24.4 (C-12), 23.3 (C-11), 22.6 (C-7), 22.1 (C-13/14), 21.2 (C-22), 18.3 (C-13/14)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940, 2910, 2860, 2840 (ν CH alipat.), 1700 (ν C=O, Lactam), 1610 (ν C=N, Imin), 1490, 1450, 1420, 1390, 1380, 1310, 980, 800, 760, (ν , CH_{oop} 1,2-subst. Aromat), 730, 640

MS: (70 eV): m/z (%) = 312 (59.9) [M^+], 297 (42.3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 269 (66.3) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 256 (40.4) [$\text{M}^+ - \text{NCH}_3\text{CO}$], 241 (15.4), 201 (100), 187 (25.6), 181 (24.3), 125 (53.5), 118 (78.6), 95 (43.7), 82 (30.3), 68 (36.4), 55 (71.8)

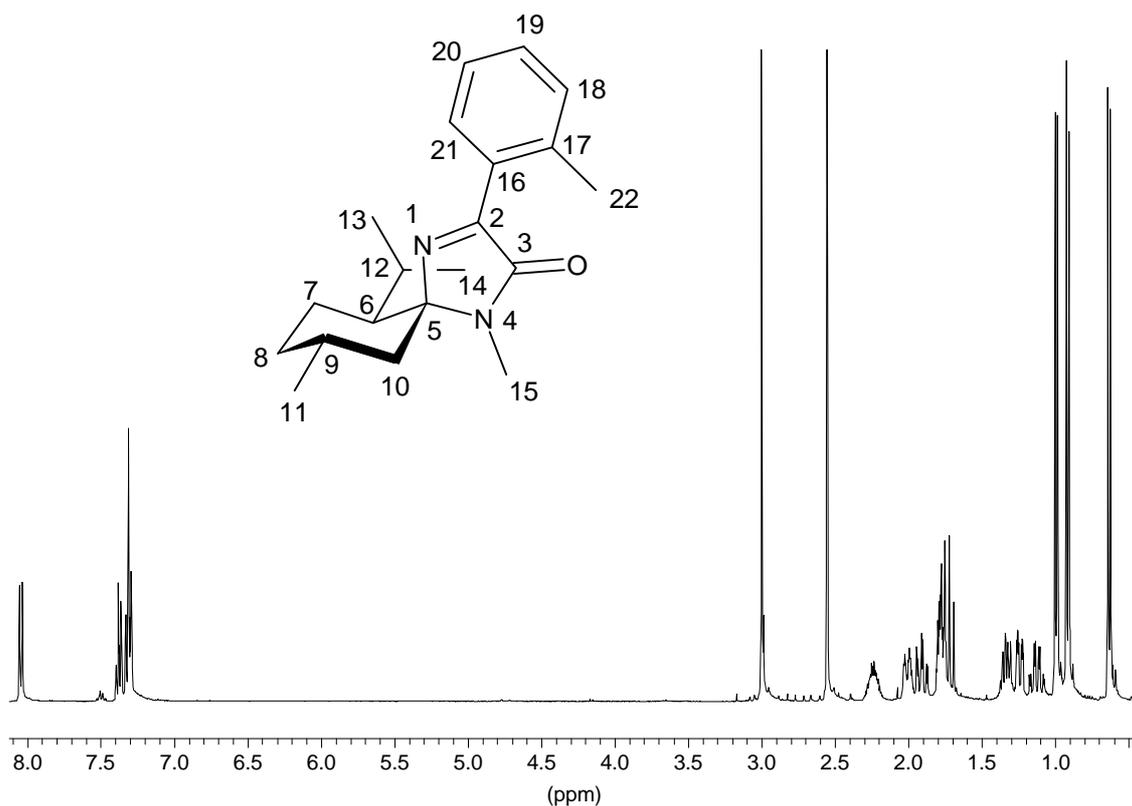


Abb. V-21 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **25**

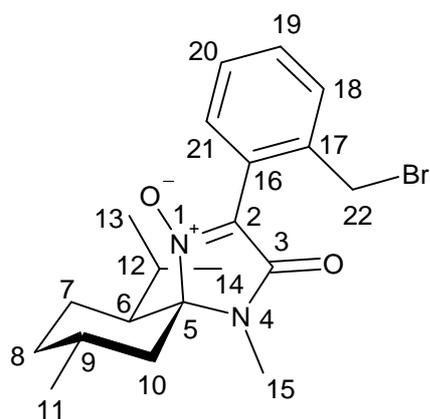
(2a*RS*,5*S*,6*S*,9*R*)-2-(*o*-Brommethyl-phenyl)-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (26**)**

2.07 g (6.86 mmol) **20** und 1.45 g (8.2 mmol) NBS werden in 20 mL CCl_4 nach Zugabe von einer Spatelspitze AIBN 12 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 10:1 chromatographiert. Es werden 300 mg eines farblosen Öls erhalten, welches sich langsam braun färbt und aus einer 1:1-Mischung aus dem Edukt (**20**) und dem Produkt (**26**) besteht.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.52-7.20 (m, 4 H, CH-18, CH-19, CH-20, CH-21), 4.84 (d, 1 H, $^2J = 10.6$ Hz), 4.52 (d, 1 H, $^2J = 10.6$ Hz), 2.98 (s, 3 H, NCH_3), 2.72-2.62 (m, 1

H, CH-9), 2.36-1.20 (m, 8 H, Menthyl-CH, CH₂), 0.96 (m, 6 H, ³J = 6.7 Hz, CH₃-11, CH₃-13/14), 0.72 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 408 (7.0) [Br⁸¹-M⁺], 406 (7.9) [Br⁷⁹-M⁺], 391 (18.7) [Br⁸¹-M⁺ - OH], 389 (21.7) [Br⁷⁹-M⁺ - OH], 328 (80.5) [M⁺ +H, - Br], 311 (100) [M⁺ - OH, -Br], 297 (2.8) [M⁺ - OH, - CH₃], 285 (4.5) [M⁺ - C₃H₇], 269 (7.0), 255 (7.2), 243 (24.77), 241 (22.4), 227 (8.2), 213 (5.9), 201 (20.7), 166 (28.9), 82 (40.5), 69 (65.9), 55 (71.4), 41 (85.2)



(5R,6S,9R)-4-Chlorocarbonyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on, Chlorocarbonyl-MMI (27)^[42]

11.8 g (50 mmol) MMI (1) werden mit 24.7 mL 20 %iger (50 mmol) Phosgenlösung in Toluol und 5 g (50 mmol) Triethylamin 24 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der verbleibende gelbliche Feststoff aus Hexan umkristallisiert. Man erhält 8.7 g (29 mmol, 58 %) des Produkts in Form farbloser Nadeln.

Smp.: 60-65 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 4.29 (d, 1 H, ²J = -15.8 Hz, CH_a-3), 4.14 (d, 1 H, ²J = -15.8 Hz, CH_b-3), 2.83 (s, 3 H, NCH₃-15), 2.55 (m, 1 H, CH-9), 2.17-1.43 (m, 7 H, Menthyl-CH, CH₂), 1.07-0.90 (m_{verdeckt}, 1 H, CH-8), 0.94 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.88 (2d_{überlagert}, 6 H, CH₃-13, CH₃-14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 165.2 (C-2), 147.5 (C-16), 87.6 (C-5), 53.6 (C-3), 47.7 (C-6), 44.4 (C-10), 34.1 (C-8), 27.9 (C-9), 26.1 (C-15), 25.5 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.7 (C-11), 21.7 (C-7), 17.7 (C-13/14)

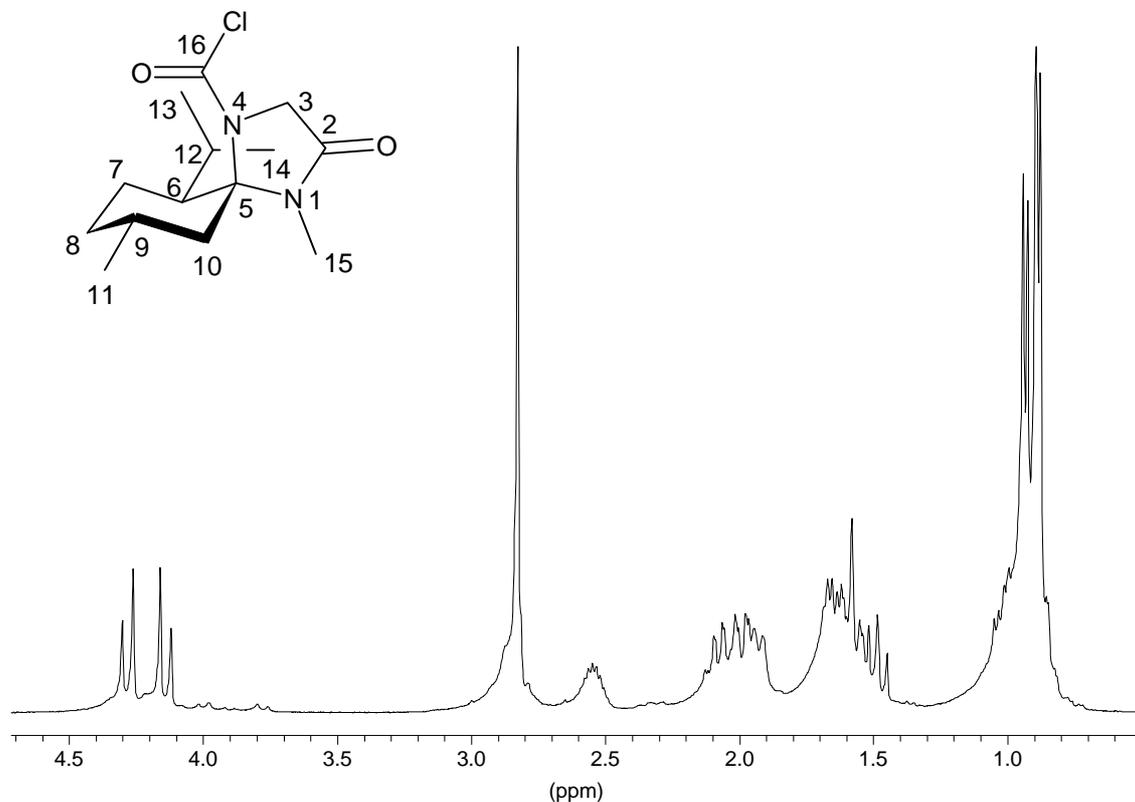


Abb. V-22 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **27**

(5R,6S,9R)-4-Ethynylcarbonyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]decan-2-on (28)

500 mg (1.75 mmol) Chlorcarbonyl-MMI (**27**) werden in 10 mL THF_{abs} gelöst und bei RT 3.5 mL 0.5 M Ethynylmagnesiumbromid-Lösung zugegeben. Die Lösung wird 24 h gerührt wobei sie sich braun färbt und danach mit gesättigter NH_4Cl -Lösung extrahiert. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 4:1 werden 10 mg (0.04 mmol, 5 %) eines bräunlichen Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 4.34 (d, 1 H, $^2J = 15.8$ Hz, CH_a -3), 4.18 (d, 1 H, $^2J = 15.8$ Hz, CH_b -3), 3.21 (s, 1 H, CH-18), 2.80 (s, 3 H, NCH_3 -15), 2.63 (m, 1 H, CH-9), 2.18, 1.96-1.84, 1.64-1.38 (m, 6 H, Menthyl-CH, CH_2), 0.92-0.82 (m_{verdeckt} , 1 H, Menthyl-CH), 0.88 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14), 0.83 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14), 0.80 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11/13/14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 165.9 (C-2), 151.4 (C-16), 86.8 (C-5), 79.3 (C-17/18), 76.9 (C-17/18), 51.7 (C-3), 47.6 (C-6), 44.7 (C-10), 34.3 (C-8), 28.0 (C-9), 25.9 (C-15), 25.5 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.8 (C-7), 21.9 (C-11), 17.6 (C-13/14)

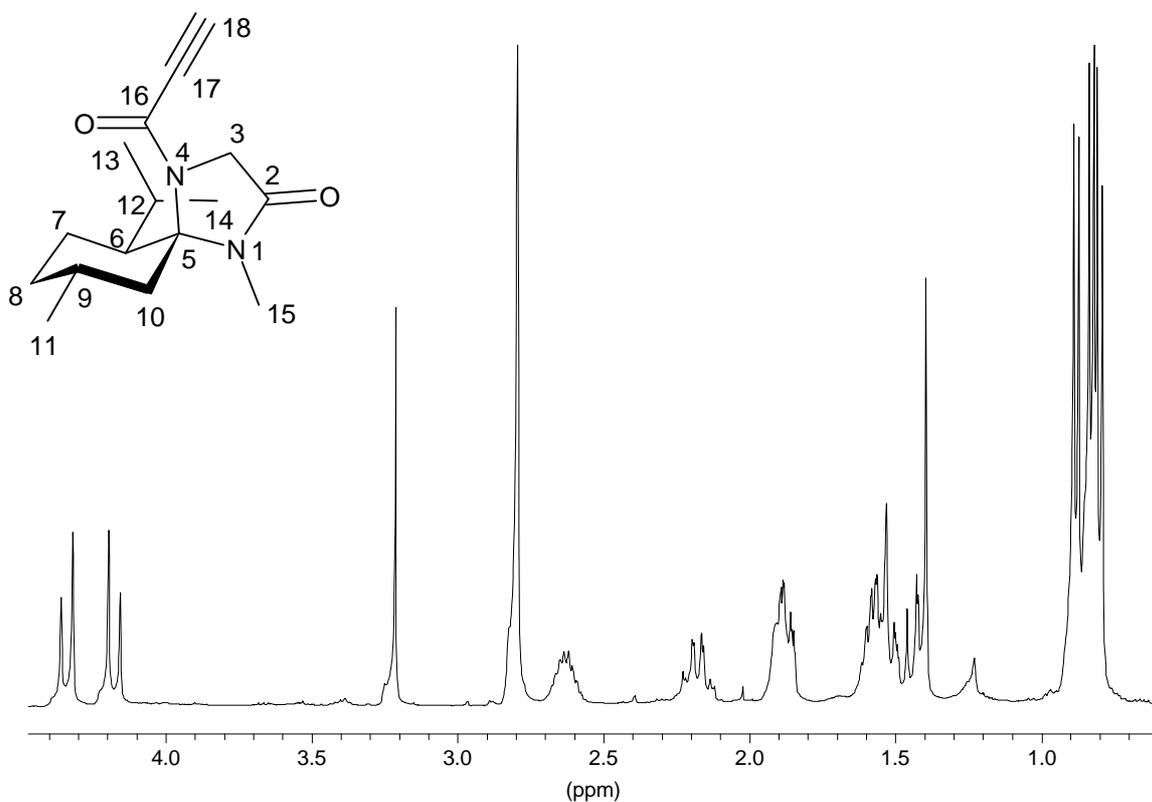


Abb. V-23 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **28**

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(4-hydroxybutyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (29)

Zu 4 mL 0.5 M (2 mmol) Ethinyl-Magnesiumbromid-Lösung in THF werden bei 0 °C 4 mL 0.5 M (2 mmol) ZnCl₂-Lösung in THF gegeben und 30 min gerührt. Danach werden 500 mg (1.74 mmol) Chlorcarbonyl-MMI (27) in 10 mL THF_{abs} zugegeben und bei RT 10 h gerührt. Danach wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 4:1 wird ein Gemisch aus 4 Produkten erhalten. Nach HPLC-Trennung an einer RP-Phase mit Methanol/Wasser 70:30 werden 20 mg (0,056 mmol) Produkt als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 4.33 (m, 2 H, CH-3, OH), 3.57 (t, 2 H, ³J = 5.7 Hz, CH-19), 2.98 (s, 3 H, NCH₃), 2.33 (m, 1 H, CH_e-8), 2.08-1.35 (m, 12 H, CH-6, CH-12, CH₂-7, CH-9, CH_a-10, CH₂-16, CH₂-17, CH₂-18), 0.98-0.82 (m_{verdeckt}, 2 H, CH_e-10, CH_a-8), 0.89 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11), 0.88 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.73 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14)

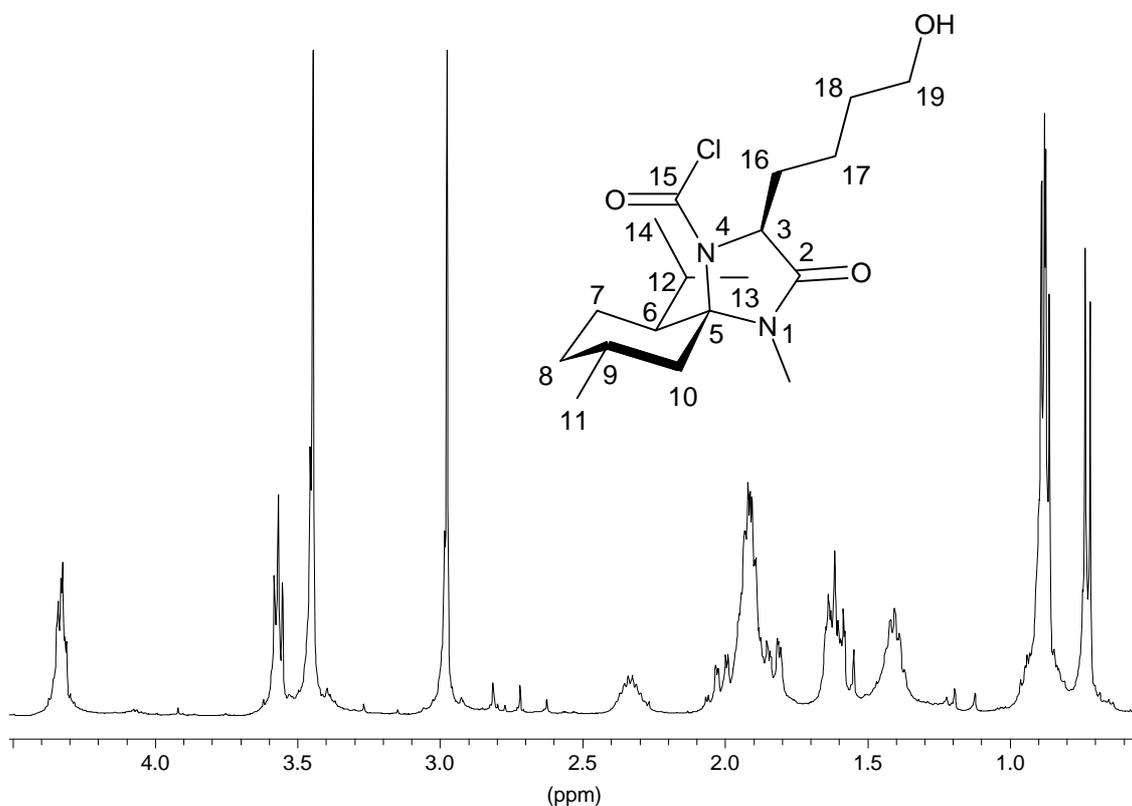


Abb. V-24 ¹H-NMR-Spektrum von 29

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 156.8 (C-2), 152.0 (C-15), 81.4 (C-5), 67.3 (C-19), 50.7 (C-3), 46.7 (C-6), 44.4 (C-10), 33.9 (C-8), 32.3 (C-18), 28.8 (C-16), 27.6 (C-9), 26.0 (C-15), 25.7 (C-17), 24.7 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.7 (C-11), 21.0 (C-7), 17.8 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 358 (16.6) [M⁺], 343 (2.5) [M⁺ - CH₃], 273 (28.9) [M⁺ - C₆H₁₃],

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2860 (v CH aliph.), 1770 (v C=O, COCl), 1740 (v C=O, Lactam), 1450, 1410, 1380, 1310, 1270, 1230, 1160, 1110, 1080, 1050, 990, 940, 860, 770, 650

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-propargyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diaza-spiro[4.5]decan-2-on (30)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0,4 mL Propargylbromid umgesetzt. Es werden 170 mg (1.1 mmol, 55.6 %) eines farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.86 (s, 1 H, CHO), 4.31 (bdd, 1 H, CH-3), 3.41 (ddd, ²J = 16.8 Hz, ³J = 4.6 Hz, ⁴J = 2.5 Hz), 2.85 (s, 3 H, NCH₃), 2.83 (dpt_{verdeckt}, 1 H, ²J = 16.8 Hz, ³J = 2.5 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, CH-17), 2.24 (ddd, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 4.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, CH-10), 1.94 (t, 1 H, ⁴J = 2.5 Hz, CH-19), 2.02-1.77 (m, 3 H, CH-8, CH-9, CH-7), 1.63-1.41 (m, 3 H, CH-12, CH-7, CH-6), 1.53 (pt, 1 H, ²J = 13.5 Hz, ³J = 13.5 Hz, CH-10_e), 1.06-0.94 (m, 1 H, CH-8), 0.96 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11), 0.90 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.72 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.0 (C-2), 160.3 (C-16), 81.9 (C-5), 79.7 (C-18), 71.3 (C-19), 58.1 (C-3), 46.8 (C-6), 44.6 (C-10), 33.6 (C-8), 28.1 (C-9), 25.5 (C-15), 24.5 (C-12), 23.7 (C-13/14), 22.6 (C-11), 21.6 (C-7), 19.7 (C-17), 17.5 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 290 (31.2) [M⁺], 275 (5.4) [M⁺ - CH₃], 262 (3.1) [M⁺ - CO], 247 (7.3) [M⁺ - CH₃, - CO], 233 (3.7) [M⁺ - C₄H₉], 222 (7.0) [M⁺ - C₃H₃, - CHO], 205 (100), 177 (21.3), 150 (19.5), 111 (18.8), 55 (56.9) [C₄H₇⁺], 43 (100) [C₃H₇⁺]

EA: C₁₇H₂₆N₂O₂

berechnet: C 70.3, H 9.0, N 9.6

gefunden: C 73.6, H 9.3, N 9.5

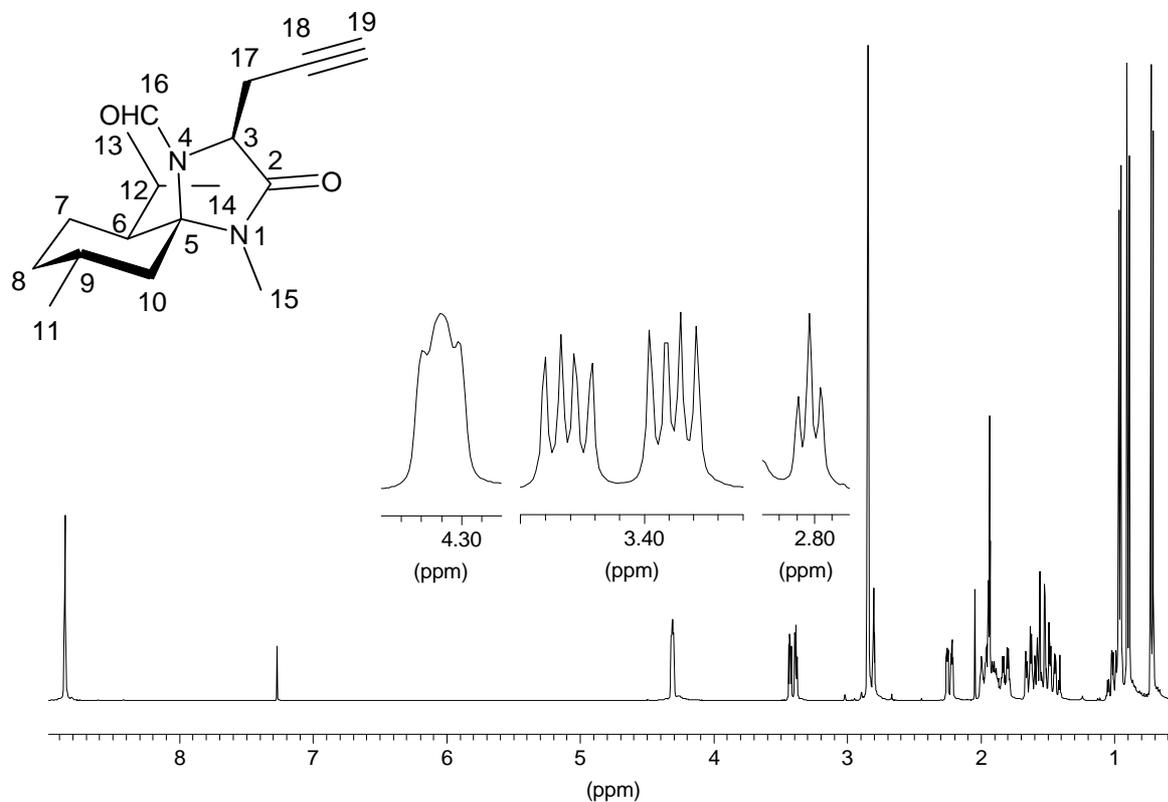


Abb. V-25 ¹H-NMR-Spektrum von **30**

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-3-myrtenyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (31**)**

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0,4 mL Myrtenylbromid umgesetzt. Nach Umkristallisation werden 440 mg (1.1 mmol, 55.6 %) eines farblosen Feststoffes erhalten.

Smp.: 230 °C (Sublimation)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +65.0^\circ$ (c = 2.24, CH₂Cl₂)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.80 (s, 1 H, CHO), 5.24 (bm, 1 H, C-19), 4.31 (dd, 1 H, $^3J = 6.1$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, CH-3), 2.90 (dd, 1 H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, CH-17), 2.74 (s, 3 H, NCH_3), 2.52 (ddd, 1 H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, CH-17), 2.29 (dt, 1 H, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, CH-24), 2.18 (bm, 2 H, CH_2 -20), 2.14 (dd, 1 H, $^3J = 5.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, CH-23), 2.00 (m, 1 H, CH-21), 1.98-1.74 (m, 4 H, CH-8, CH-10, CH-9, CH-7), 1.62-1.38 (m, 4 H, CH-12, CH-7, CH-6, CH-10), 1.22 (s, 3 H, CH_3 -25), 1.10 (d, 1 H, $^2J = 8.6$ Hz, CH-24), 1.02-0.91 (m, 1 H, CH-8), 0.94 (d, 3 H, $^3J = 6.1$ Hz, CH_3 -11), 0.86 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.78 (s, 3 H, CH_3 -26), 0.70 (d, 3 H, $^3J = 6.7$ Hz, CH_3 -13/14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 169.2 (C-2), 160.0 (C-16), 142.8 (C-18), 121.8 (C-19), 81.6 (C-5), 58.5 (C-3), 46.9 (C-6), 46.2 (C-23), 45.0 (C-10), 40.6 (C-21), 38.1 (C-22), 36.6 (C-17), 33.5 (C-8), 31.5 (C-20), 30.6 (C-24), 28.1 (C-9), 26.1 (C-25), 25.2 (C-15), 24.5 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.6 (C-11), 21.7 (C-7), 20.7 (C-26), 17.5 (C-13/14)

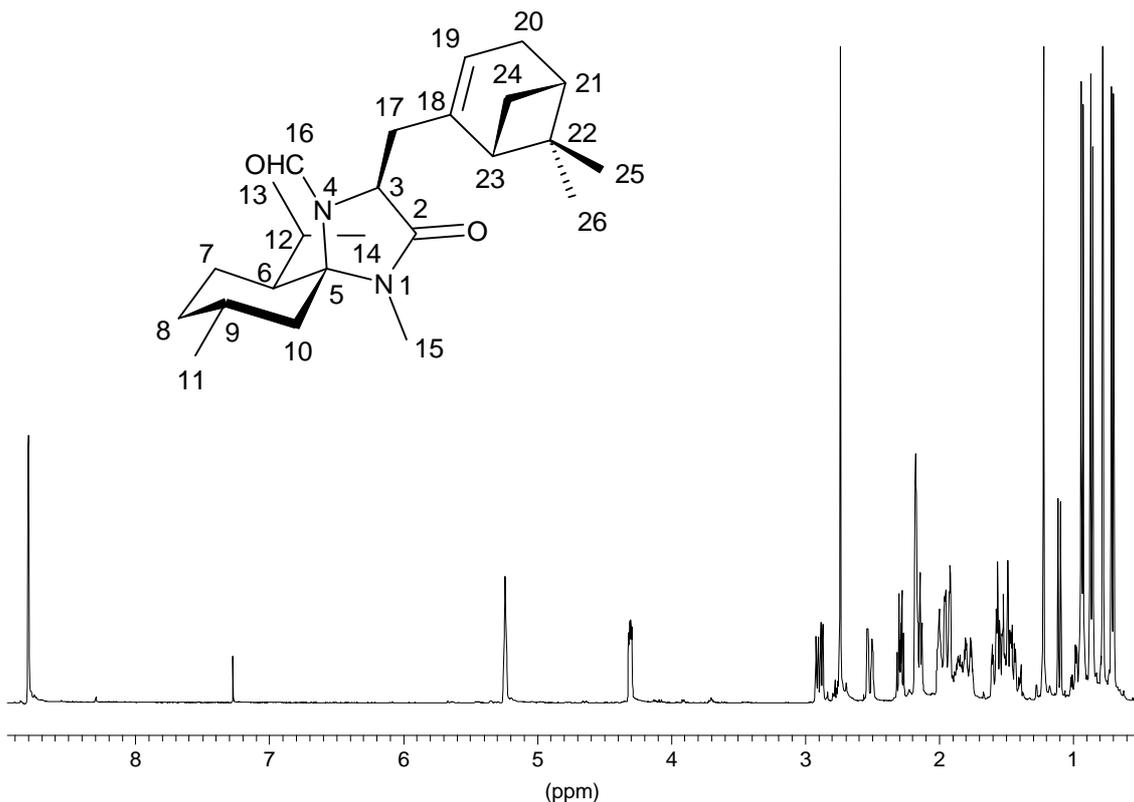


Abb. V-26 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **31**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950, 2900, 2860, 2830 (v CH alipat.), 1710 (v C=O, Lactam), 1660 (v C=O, Formamid), 1460, 1410, 1370, 1340, 1330, 1110, 750, 660, 630

MS: (70 eV): m/z (%) = 386 (24.8) [M^+], 371 (7.3) [$M^+ - CH_3$], 343 (22.0) [$M^+ - C_3H_7$], 301 (21.4) [$M^+ - C_6H_{13}$], 252 (32.1) [Fm^+], 237 (7.3) [$Fm^+ - CH_3$], 223 (15.7) [$Fm^+ - CHO$], 209 (12.8) [$Fm^+ - C_3H_7$], 167 (21.1) [$C_{10}H_{18}NCH_3^+$], 140 (16.7) [$Frag.1^+$], 135 (17.1) [$C_{10}H_{15}^+$], 112 (46.0) [$Frag.2^+$], 55 (56.9) [$C_4H_7^+$], 43 (100) [$C_3H_7^+$]

EA: $C_{24}H_{38}N_2O_2$

berechnet: C 74.6, H 9.9, N 7.2

gefunden: C 74.4, H 9.7, N 7.2

(1'*RS*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-4-Formyl-3-(1'-hydroxy-cyclohex-2'-en-yl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (32)

Nach AAV 1 werden 500 mg (1.98 mmol) Formyl-MMI (2) mit 200 mg 2-Cyclohexenon (2.1 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 werden 50 mg (0.14 mmol, 7.1 %) des Produkts als farbloses Öl erhalten.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ [ppm] = 8.81 (s, 1 H, CHO), 5.87-5.70 (m, 2 H, CH-18, CH-19), 4.55 (s, 1 H, CH-3), 2.78 (s, 3 H, NCH_3), 2.05-1.40, 1.25-1.15, 1.05-0.95 (m, 15 H, Mentyl-CH, $-CH_2$, CH_2 -20, CH_2 -21, CH_2 -22), 0.96 (d, 3 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH_3 -11), 0.87 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14), 0.74 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ [ppm] = 166.8 (C-2), 162.4 (C-16), 129.22 (C-18/19), 129.17 (C-18/19), 81.8 (C-5), 71.8 (C-17), 67.4 (C-3), 46.5 (C-6), 44.3 (C-10), 33.4 (C-8/22), 33.0 (C-8/22), 27.5 (C-9), 25.7 (C-15), 25.0 (C-20), 24.7 (C.12), 23.5 (C-13/14), 22.9 (C-7), 22.3 (C-11), 18.2 (C-21), 18.1 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 348 (2.5) [M^+], 302 (8.4) [$M^+ - CHO$, $- OH$], 252 (99.7) [Fm^+], 237 (10.3) [$Fm^+ - CH_3$], 223 (15.6) [$Fm^+ - CHO$], 210 (3.7) [$Fm^+ - C_3H_7$], 195 (8.1) [$Fm^+ - C_3H_7$, $- CH_3$], 181 (9.3) [$Fm^+ - C_3H_7$, $- CHO$], 181 (9.3), 167 (100) [$C_{10}H_{18}NHCH_3^+$], 153 (8.6), 140 (29.4) [$Frag.1^+$], 139 (34.5) [$C_{10}H_{19}^+$], 112 (71.7) [$Frag.2^+$], 96 (14.8) [C_6H_8O], 84 (63.0), 69 (28.5), 68 (29.0), 55 (54.9), 43 (71.2) [$C_3H_7^+$]

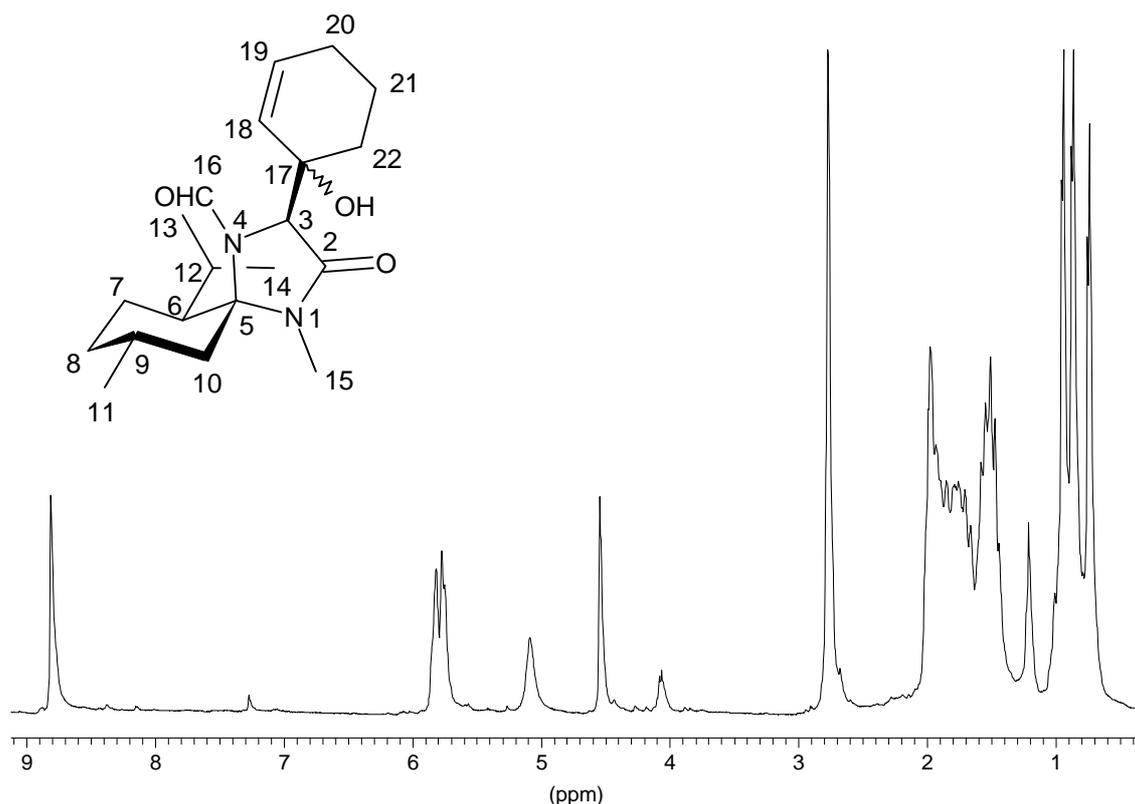


Abb. V-27 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **32**

(2*S*)-*N*-Butyloxycarbonyl-indolin-2-carbonsäure-methylester (**33a**)

1.4 g (7.8 mmol) *S*-Indolin-2-carbonsäuremethylester werden zu 3.0 g (16 mmol) Boc-Anhydrid gegeben und dann unter Kühlung 1.5 g NaOH in 15 mL Wasser zugegeben. Es wird 24 h bei RT gerührt, danach in Ether aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über NaSO_4 getrocknet und dann die Lösemittel im Vakuum entfernt. Es ergeben sich 2.1 g (7.5 mmol, 96 %) eines schwach gelben Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.93 (b, 1 H, CH-7), 7.23 (bt, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-6), 7.14 (bd, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-4), 6.98 (td, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, CH-5), 4.91 (b, 1 H, CH-2), 3.78 (s, 3 H, CH_3 -9), 3.54 (dd, 1 H, $^2J = 18.6$ Hz, $^3J = 11.7$ Hz, CH_a -3), 3.14 (dd, 1 H, $^2J = 18.6$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, CH_b -3), 1.56 (s, 9 H, CH_3 -12, CH_3 -13, CH_3 -14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 172.4 (C-8), 146.7 (C-10), 127.9 (C-4), 124.3 (C-6), 122.5 (C-5), 110.5 (C-7), 85.1 (C-11), 60.3 (C-2), 52.2 (C-9), 32.7 (C-3), 28.4 (3 C, C-12, C-13, C-14)

Signale von C-7a und C-3a wegen extremer Verbreiterung nicht sichtbar, Signale von C-2, C-3, C-6 und C-8 stark verbreitert.

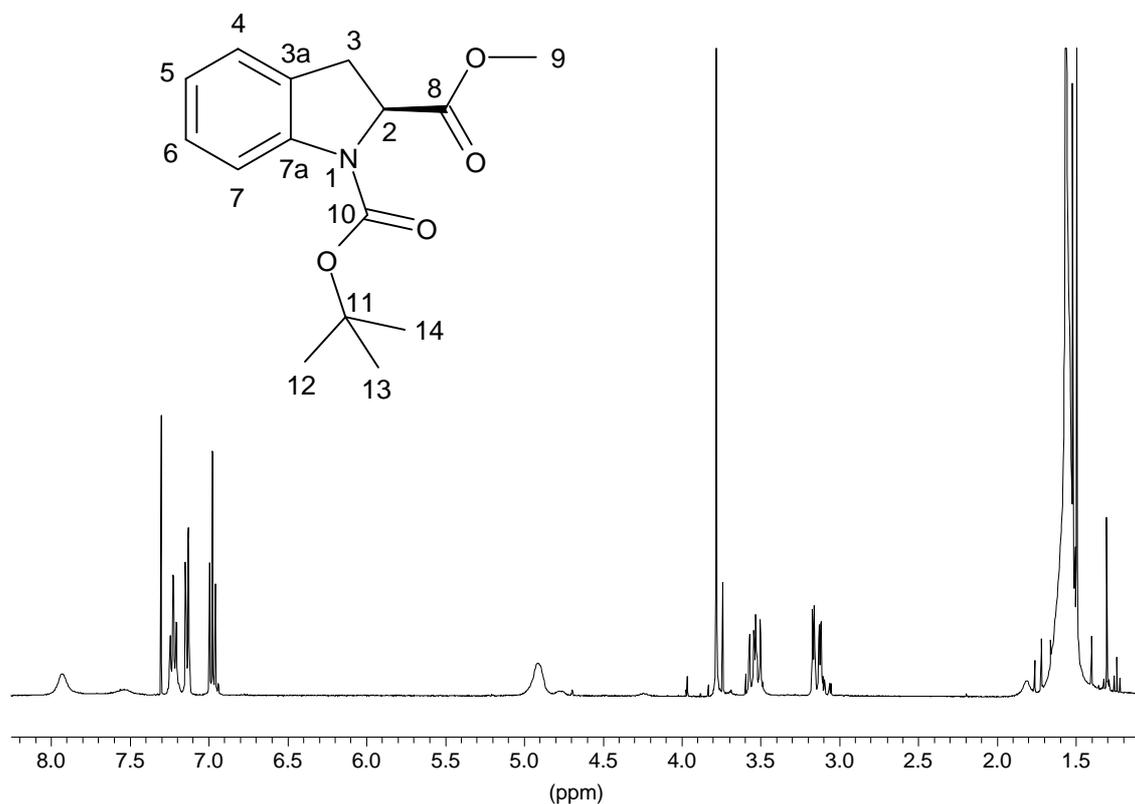


Abb. V-28 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **33a**

(2S)-N-Tosyl-indolin-2-carbonsäureethylester (33b)

500 mg (2.1 mmol) (2S)-Indolin-2-carbonsäure-ethylester werden mit 1 g (4 mmol) Toluolsulfonsäurechlorid in einer Mischung aus 10 mL $\text{Pyridin}_{\text{abs}}$ und $\text{Chloroform}_{\text{abs}}$ 24 h gerührt. Danach wird mit 2 N NaOH-Lösung sowie zweimal mit verd. HCl-Lösung gewaschen. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt. Man erhält 770 mg (2 mmol, 95 %) eines etwas rötlichen Feststoffs.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.74 (m_{AA} , 2 H, CH-12, CH-16), 7.59 (d, 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-7), 7.27 (m_{XX} , 2 H, CH-13, CH-15), 7.23 (t, 1 H, $^3J = 8.1$ Hz, CH-5), 7.09 (d, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-4), 7.03 (t, 1 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-6), 4.81 (dd, 1 H, $^3J = 10.7$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, CH-2), 4.29 (q, 2 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2 -9), 3.26 (dd, 1 H, $^2J = -16.3$ Hz, $^3J = 10.7$ Hz, CH-3_a), 3.12 (dd, 1 H, $^2J = -16.3$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, CH-3_b), 2.41 (s, 3 H, CH_3 -17), 1.34 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2 -10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 171.2 (C-8), 144.5 (C-11/14), 141.7 (C-11/14), 135.0 (C-3_a), 129.9 (C-13,15), 129.7 (C-7_a), 128.2 (C-6), 127.5 (C-12,16), 125.0 (C-4/5), 124.4 (C-4/5), 115.1 (C-7), 62.5 (C-2), 62.0 (C-9), 33.2 (C-3), 21.7 (C-17), 14.2 (C-10)

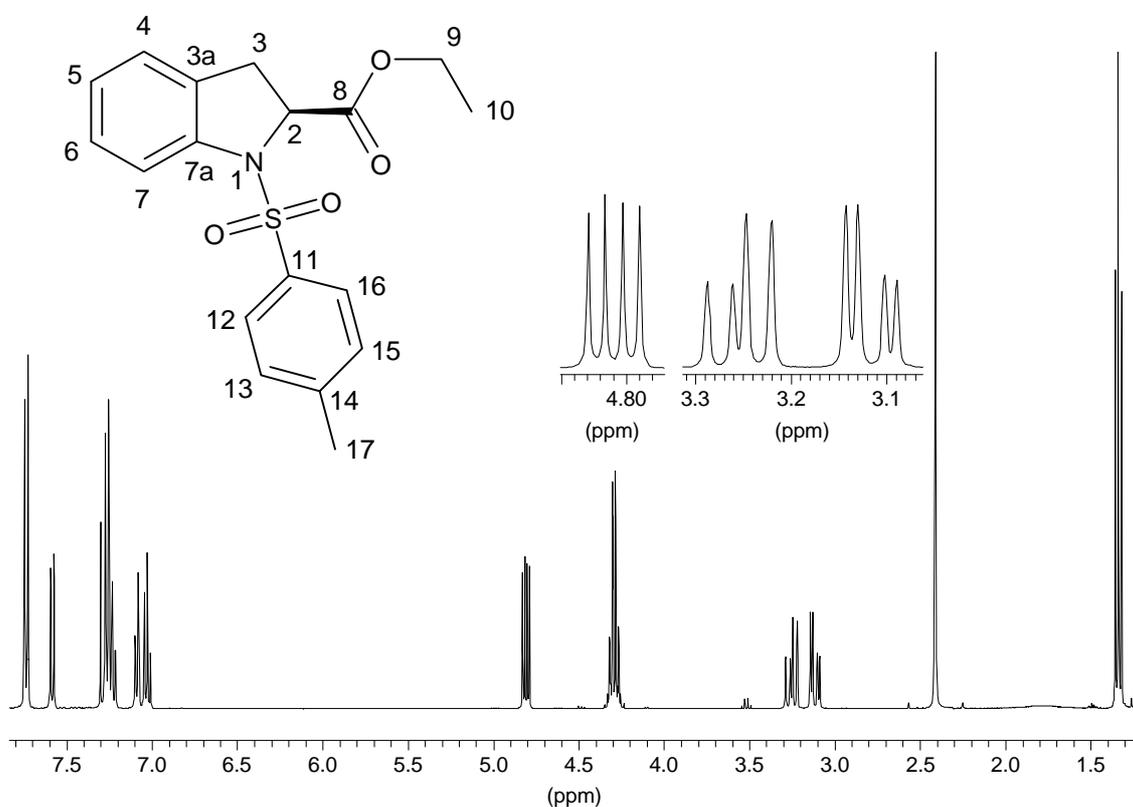


Abb. V-29 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **33b**

(2S)-5-Brom-N-tosyl-indolin-2-carbonsäureethylester (34)

770 mg (2 mmol) **33b** werden in 3 ml Eisessig gelöst mit 320 mg (2 mmol) Brom 24 h gerührt. Danach wird in Essigester aufgenommen, mit NaHCO₃-Lsg. zweimal extrahiert und über NaSO₄ getrocknet. Man erhält 800 mg (1.7 mmol, 85 %) eines farblosen Festoffs.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.72 (m_{AA'}, 2 H, CH-12, CH-16), 7.47 (d, 1 H, ³J = 8.7 Hz, CH-7), 7.35 (dd, 1 H, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, CH-6), 7.29 (m_{XX'}, 2 H, CH-13, CH-15), 7.21 (d, 1 H, ⁴J = 2.0 Hz, CH-4), 4.80 (dd, 1 H, ³J = 10.7 Hz, ³J = 5.1 Hz, CH-2), 4.29 (q, 2 H, ³J = 7.1 Hz, CH₂-9), 3.22 (dd, 1 H, ²J = -16.3 Hz, ³J = 10.7 Hz, CH-3_a), 3.10 (dd, 1 H, ²J = -16.3 Hz, ³J = 5.1 Hz, CH-3_b), 2.43 (s, 3 H, CH₃-17), 1.34 (t, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₂-10)

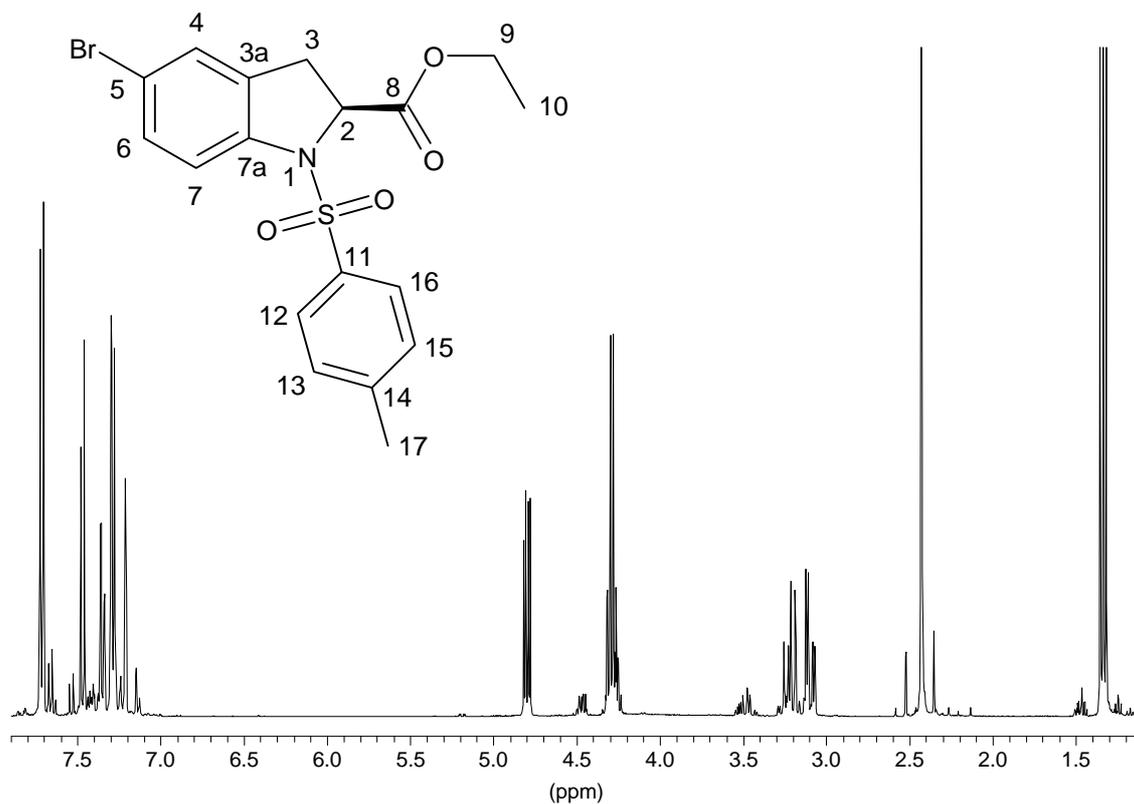


Abb. V-30 ¹H-NMR-Spektrum von **34**

N-Butyloxycarbonyl-indolin (35)

Zu 11.92 g (0.1 mol) Indolin werden langsam 24.01 g (0.11 mol) Boc-Anhydrid getropft. Danach werden 4.4 g (0.11 mol) NaOH in 50 mL Wasser zugegeben und 50 h gerührt (GC-Kontrolle). Nun wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über NaSO₄ getrocknet und dann die Lösemittel im Vakuum entfernt. Man erhält 19.7 g (90 mmol, 90 %) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.85 (bs, 1 H, CH-7), 7.20 (t, 1 H, ³J = 7.6 Hz, CH-5/6), 7.17 (d, 1 H, ³J = 6.6 Hz, CH-4), 6.96 (td, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, CH-5/6), 4.01 (t, 2 H, ³J = 8.6 Hz, CH₂-2), 3.12 (t, 2 H, ³J = 8.6 Hz, CH₂-3), 1.63 (s, 9 H, CH₃-10, CH₃-11, CH₃-12)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 152.5 (C-8), 142.7 (C-7a), 131.1 (C-3a), 127.2 (C-4), 124.6 (C-6), 122.0 (C-5), 114.6 (C-7), 80.6 (C-9), 47.6 (C-2), 28.4 (3 C, C-10, C-11, C-12), 27.2 (C-3)

Signale von 7a, 3a, 9, stark verbreitert, von 6, 2 und 3 etwas verbreitert.

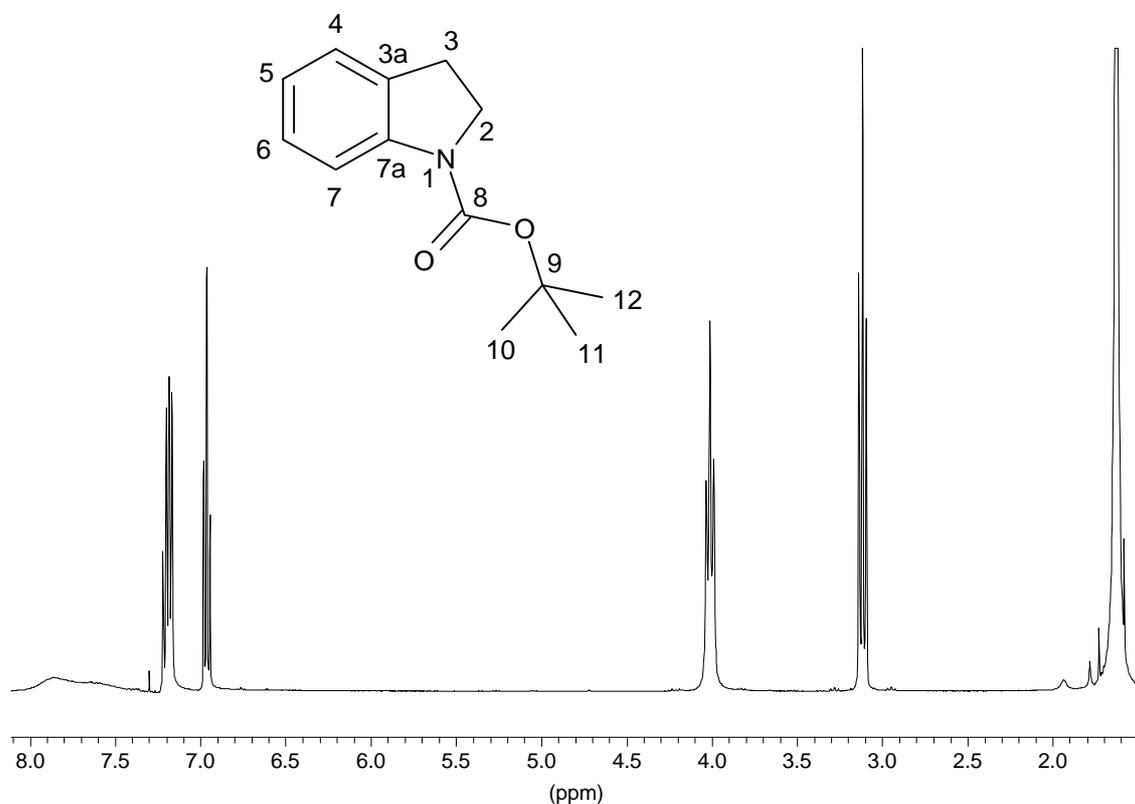


Abb. V-31 ¹H-NMR-Spektrum von 35

7-Brom-N-butyloxycarbonyl-indolin (36)

2.19 g (10 mmol) **35** und 1.3 g (11 mmol) TMEDA werden in 30 mL THF_{abs} auf -78 °C gekühlt. Nun werden 10 mL 1 M sec.Butyllithium-Lösung zugegeben wobei sich die Lösung rot färbt. Nach 30 min werden 3.82 g (11 mmol) 1,2-Dibromtetrafluorethan zugegeben, für weiter 2 h gerührt und dann auf 0 °C auftauen gelassen. Nun wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequenchet, die Phasen getrennt und die Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 20:1 wird ein bräunlicher Feststoff erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.28 (d, 1 H, ³J = 7.6 Hz, CH-6), 7.15 (dd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, CH-4), 6.90 (t, 1 H, ³J = 7.6 Hz, CH-5), 4.13 (t, 2 H, ³J = 7.6 Hz, CH₂-2), 3.04 (t, 2 H, ³J = 7.6 Hz, CH₂-3), 1.58 (s, 9 H, CH₃-10, CH₃-11, CH₃-12)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 153.2 (C-8), 142.4 (C-7a), 137.1 (C-3a), 131.8 (C-6), 125.3 (C-4), 123.2 (C-5), 112.7 (C-7), 81.3 (C-9), 51.4 (C-2), 30.1 (C-3), 28.1 (3 C, C-10, C-11, C-12)

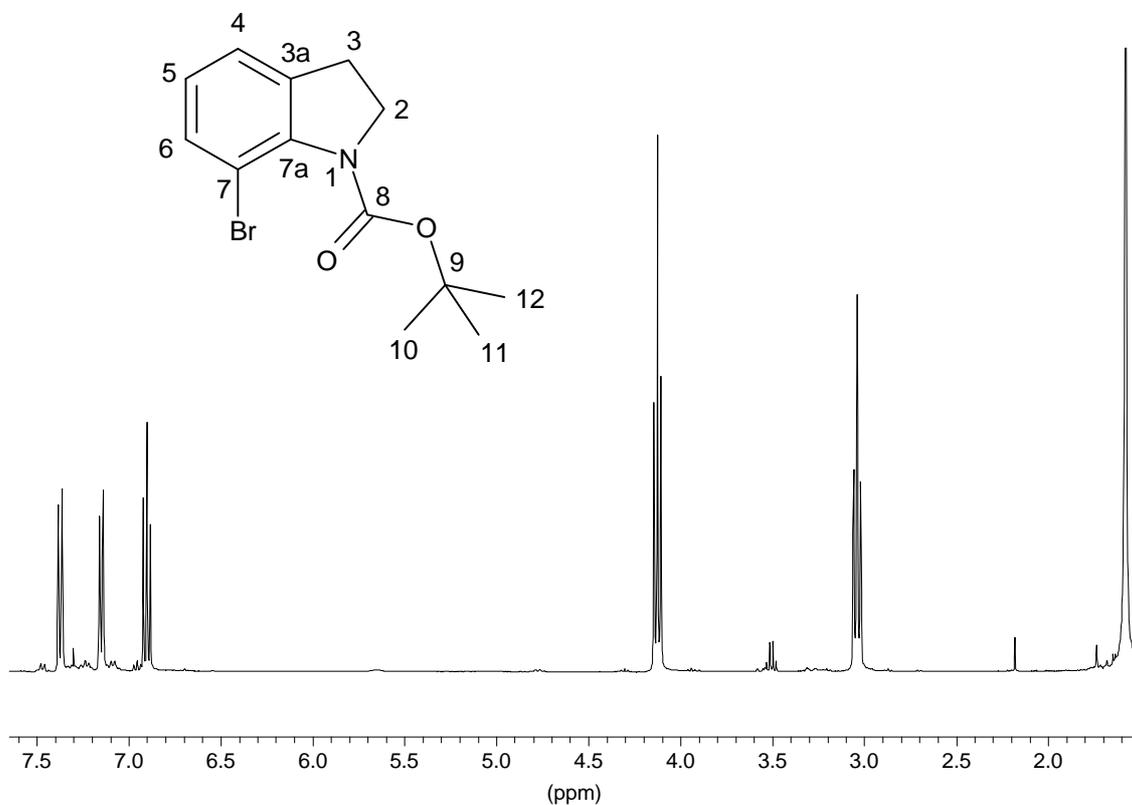


Abb. V-32 ¹H-NMR-Spektrum von **36**

2-Methoxyphenylamino-maleinsäure-dimethylester (37a)

10 g (81.3 mmol) 2-Methoxyanilin werden in 50 mL Ethanol gelöst und langsam 11.5 g (81.3 mmol) Acetylendicarbonsäuredimethylester zugetropft, wobei sich die Lösung stark erwärmt. Nach 3 h Rühren werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es ergeben sich 21.5 g (81.3 mmol, 100 %) eines gelbes Öls, das im HV kristallisiert.

Smp.: 72 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 9.69 (bs, 1 H, NH-7), 7.07 (td, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-4/5), 6.93-6.87 (m, 2 H, CH-4/5, CH-3/6), 6.82 (dd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-3/6), 5.43 (s, 1 H, CH-9), 3.89 (s, 3 H, CH₃-12), 3.78 (s, 3 H, CH₃-13/14), 3.75 (s, 3 H, CH₃-13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 170.0 (C-11), 164.9 (C-10), 150.7 (C-2/8), 148.0 (C-2/8), 129.6 (C-1), 124.6 (C-5), 120.8 (C-4/6), 120.3 (C-4/6), 111.2 (C-3), 92.8 (C-9), 55.7 (C-12), 52.7 (C-14), 51.2 (C-13)

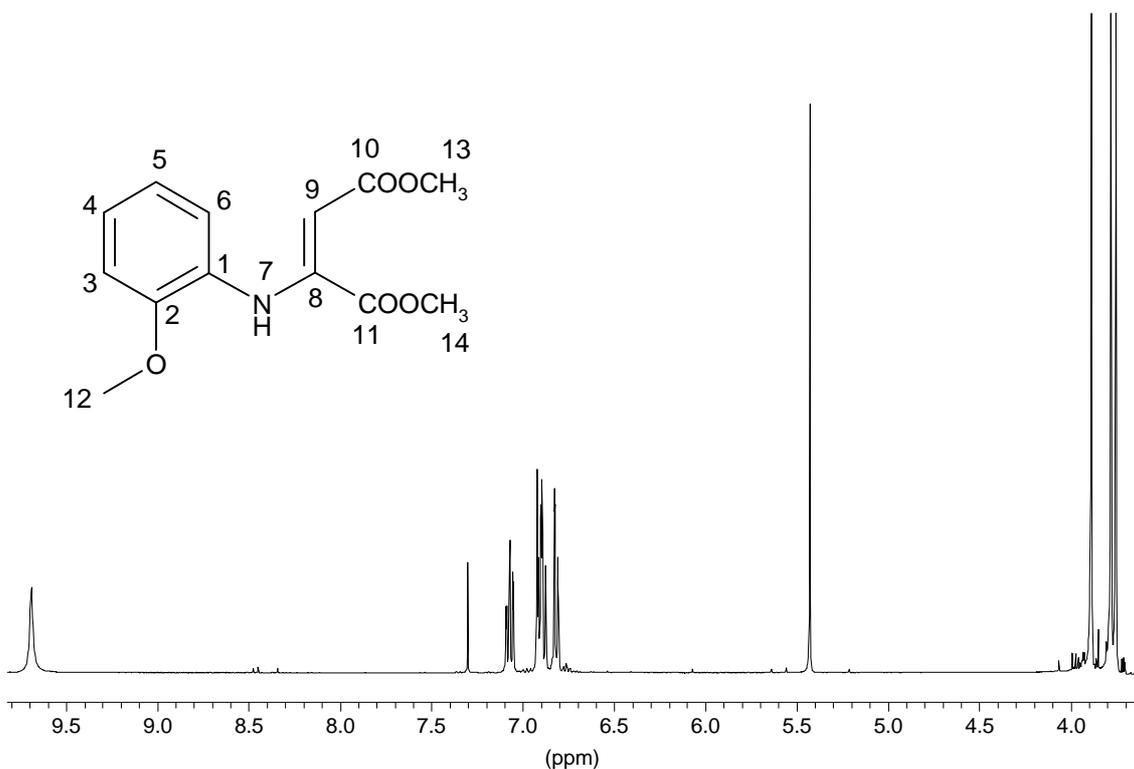


Abb. V-33 ¹H-NMR-Spektrum von 37a

2-Nitrophenylamino-maleinsäure-dimethylester (37b)

5 g (36.2 mmol) 2-Nitroanilin werden in 50 mL Methanol gelöst und langsam 5.5 g (38.7 mmol) Acetylendicarbonsäuredimethylester zugetropft. Nach 50 h Rühren werden die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es ergeben sich 10.0 g (35.7 mmol, 98.6 %) eines gelbes Feststoffs.

Smp.: 131-132 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 11.12 (bs, 1 H, NH-7), 8.18 (dd, 1 H, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-3), 7.50 (ptd, 1 H, ³J = 8.6 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-4/5), 7.12 (ptd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, CH-4/5), 6.81 (dd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, CH-6), 5.88 (s, 1 H, CH-9), 3.85 (s, 3 H, CH₃-12/13), 3.78 (s, 3 H, CH₃-12/13)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.1 (C-11), 164.5 (C-10), 143.7 (C-1), 147.9 (C-2), 129.6 (C-1), 124.6 (C-5), 120.8 (C-3/4/6), 120.3 (C-3/4/6), 111.2 (C-3/4/6), 92.8 (C-9), 55.7 (C-12), 52.7 (C-13/14), 51.2 (C-13/14)

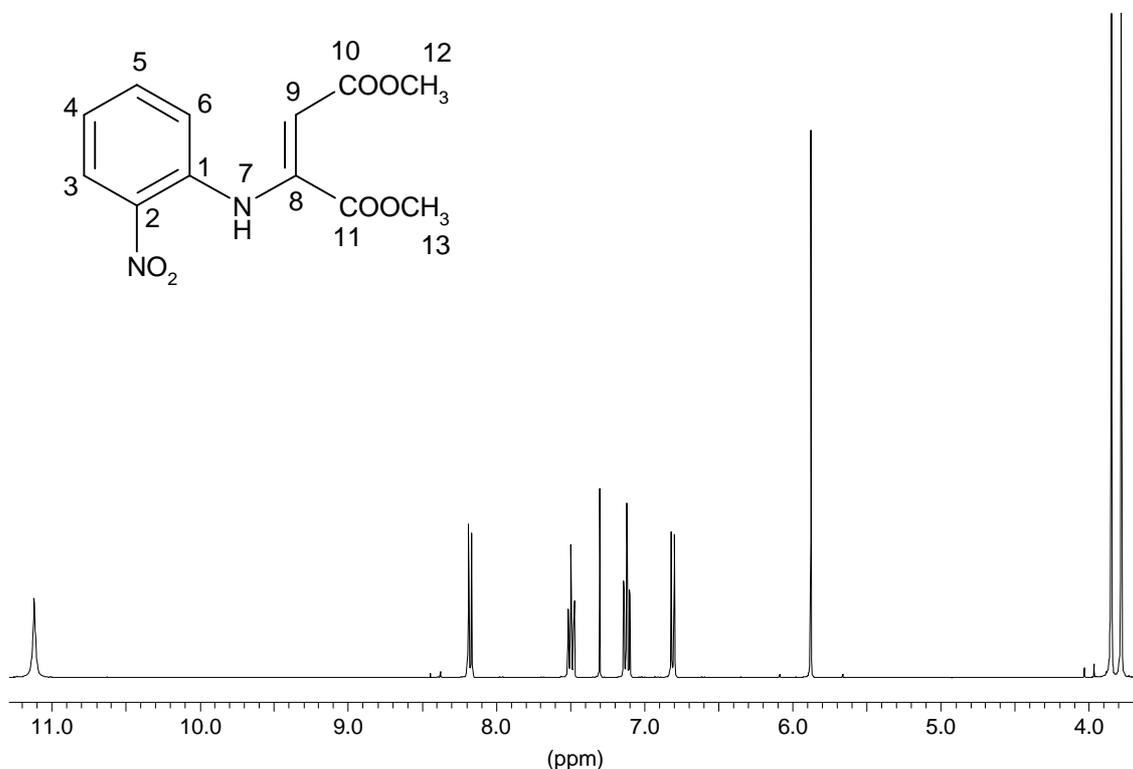


Abb. V-34 ¹H-NMR-Spektrum von 37b

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3260 (ν N-H), 1720 (ν C=O Ester), 1670 (ν C=C), 1590 (ν N-H_{def}), 1510 (ν O=N=O_{asym}), 1490, 1430, 1380, 1330 (ν O=N=O_{asym}), 1270, 1230, 1210 (ν C-O Ester), 1170, 1150, 1130, 1080, 1020, 970, 850, 820, 810, 780, 770, 740 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop})

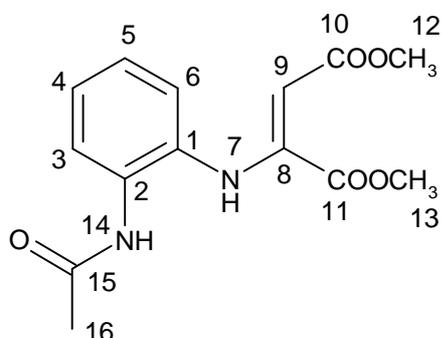
2-(Acetylamino)-phenylamino-maleinsäure-dimethylester (37c)

3.0 g (18 mmol) Acetyl-o-phenylendiamin (o-Acetylaminoanilin) werden in 30 mL Methanol gelöst und 2.6 g (18.1 mmol) Acetylendicarbonsäuredimethylester langsam zugegeben. Nach 24 h Rühren bei 50 °C werden 2.8 g (9 mmol, 50 %) eines bräunlichgelben Feststoffes erhalten.

Smp.: 141-142 °C (Zers.)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 9.2 (bs, 1 H, NH-7), 7.9 (bm, 2 H, NH-14, CH-3), 7.18 (m, 1 H, CH-4/5), 7.1 (m, 1 H, CH-4/5), 6.88 (m, 1 H, CH-6), 5.58 (s, 1 H, CH-9), 3.77 (s, 3 H, CH₃-12/13), 3.64 (s, 3 H, CH₃-12/13), 2.22 (s, 3 H, CH₃-16)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3210 (ν N-H), 3020 (ν C-H arom.), 1730 (ν C=O Ester), 1680 (ν C=C, N-H Amid I), 1640 (ν C=O Amid), 1590 (ν N-H Amid II), 1500, 1430, 1370, 1270, 1260, 1210 (ν C-O Ester), 1170, 1130, 1100, 1030, 960, 890, 800, 780, 750 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 690, 670, 610



2-Methoxyphenylamino-bernsteinsäure-dimethylester (38)

10 g (37.7 mmol) **37a** werden in 100 mL Methanol gelöst und nach Zugabe von 5 Spatelspitzen Pd/C 5 d unter leichtem Druck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es ergibt sich ein gelbes Öl das in einem Kugelrohrdestillationsapparat bei 150 °C und 1 mbar destilliert wird. Man erhält 5 g (18.8 mmol, 50 %) eines gelben Öls.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 6.89 (td, 1 H, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-5), 6.83 (dd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-3), 6.77 (td, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-4), 6.68 (dd, 1 H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, CH-6), 4.54 (t, 1 H, ³J = 6.1 Hz, CH-8), 3.89 (s, 3 H, CH₃-12), 3.79 (s, 3 H, CH₃-13/14), 3.74 (s, 3 H, CH₃-13/14), 2.94 (d, 2 H, ³J = 6.1 Hz, CH-9)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 173.0 (C-10/11), 171.1.9 (C-10/11), 147.5 (C-2), 136.2 (C-1), 121.3 (C-5), 118.2 (C-4), 110.8 (C-3/6), 110.2 (C-3/6), 55.7 (C-12), 53.3 (C-8), 52.7 (C-14), 52.1 (C-13), 37.5 (C-9)

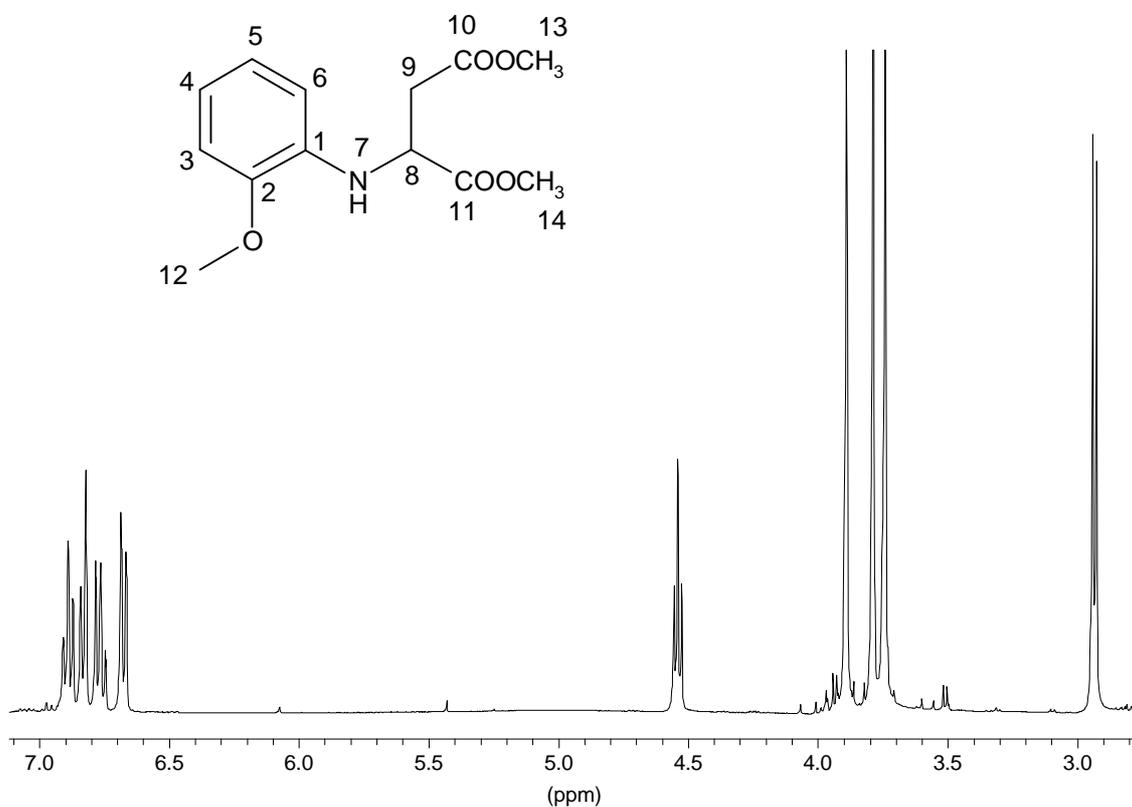


Abb. V-35 ¹H-NMR-Spektrum von **38**

8-Methoxy-4-oxo-1H,4H-chinolin-2-carbonsäuremethylester (39)

20 g Diphenylether werden im Metallbad ohne Rückflußkühler auf 230 °C erhitzt. In kleinen Portionen werden 2.07 g (8 mmol) **37a** zugegeben, wobei Methanol abdampft. Die Lösung wird noch 1 h auf 230 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und in Hexan gegossen. Dabei fällt ein hellbrauner Feststoff aus, der abgesaugt, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Es ergibt sich eine Ausbeute von 885 mg (4 mmol, 50 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 9.42 (bs, 1 H, NH-1), 7.91 (dd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, CH-5/7), 7.31 (t, 1 H, ³J = 8.1 Hz, CH-6), 7.10 (dd, 1 H, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, C-5/7), 6.99 (d, 1 H, ⁴J = 1.0 Hz, CH-3), 4.066 (s, 3 H, CH₃-9/11), 4.060 (s, 3 H, CH₃-9/11)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 179.5 (C-4), 163.4 (C-10), 148.5 (C-2), 135.7 (C-8), 130.6 (C-8a), 127.2 (C-4a), 124.1 (C-5), 117.5 (C-7), 112.1 (C-3/6), 111.4 (C-3/6), 56.3 (C-9), 53.8 (C-11)

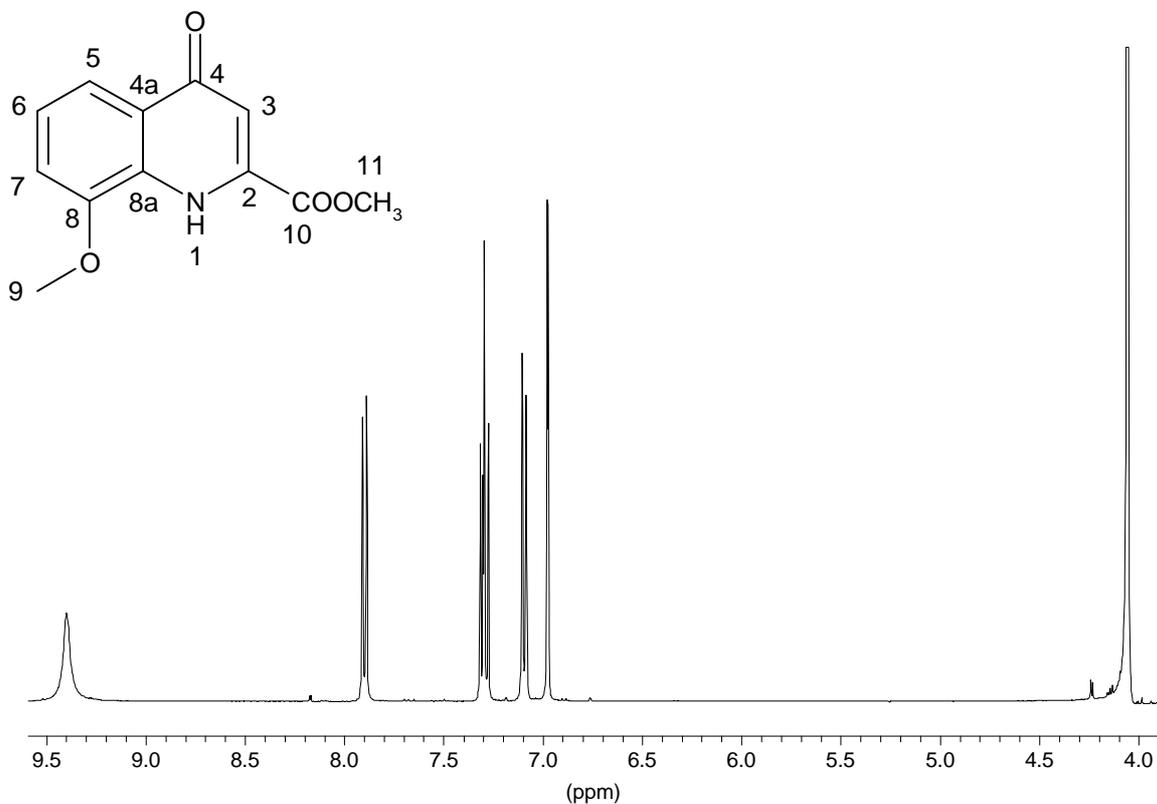


Abb. V-36 ¹H-NMR-Spektrum von **39**

4,8-Dimethoxy-chinolin-2-carbonsäuremethylester (40)

2.5 g (11 mmol) **39** und 1.2 g KOtBu (11 mmol) werden in 70 mL THF_{abs} gelöst. Nach 10 min 1.6 g (11 mmol) Methyljodid zugegeben und 72 h gerührt. Man extrahiert mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet die organische Phase über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das Produkt kann aus Ethanol umkristallisiert oder bei 210 °C bei 10⁻⁴ mbar sublimiert werden.

Smp.: >230 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.82 (d, 1 H, ³J = 8.1 Hz, CH-5/7), 7.67 (s, 1 H, CH-3), 7.55 (t, 1 H, ³J = 8.1 Hz, CH-6), 7.12 (d, 1 H, ³J = 7.6 Hz, C-5/7), 4.15 (s, 3 H, CH₃-9/11/12), 4.10 (s, 3 H, CH₃-9/11/12), 4.08 (s, 3 H, CH₃-9/11/12)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 166.5 (C-4), 163.5 (C-10), 156.0 (C-8), 148.0 (C-2), 140.5 (C-8a), 128.2 (C-6), 123.6 (C-4a), 113.4 (C-5), 108.6 (C-3/7), 100.9 (C-3/7), 56.3 (C-9/12), 56.2 (C-9/12), 53.2 (C-11)

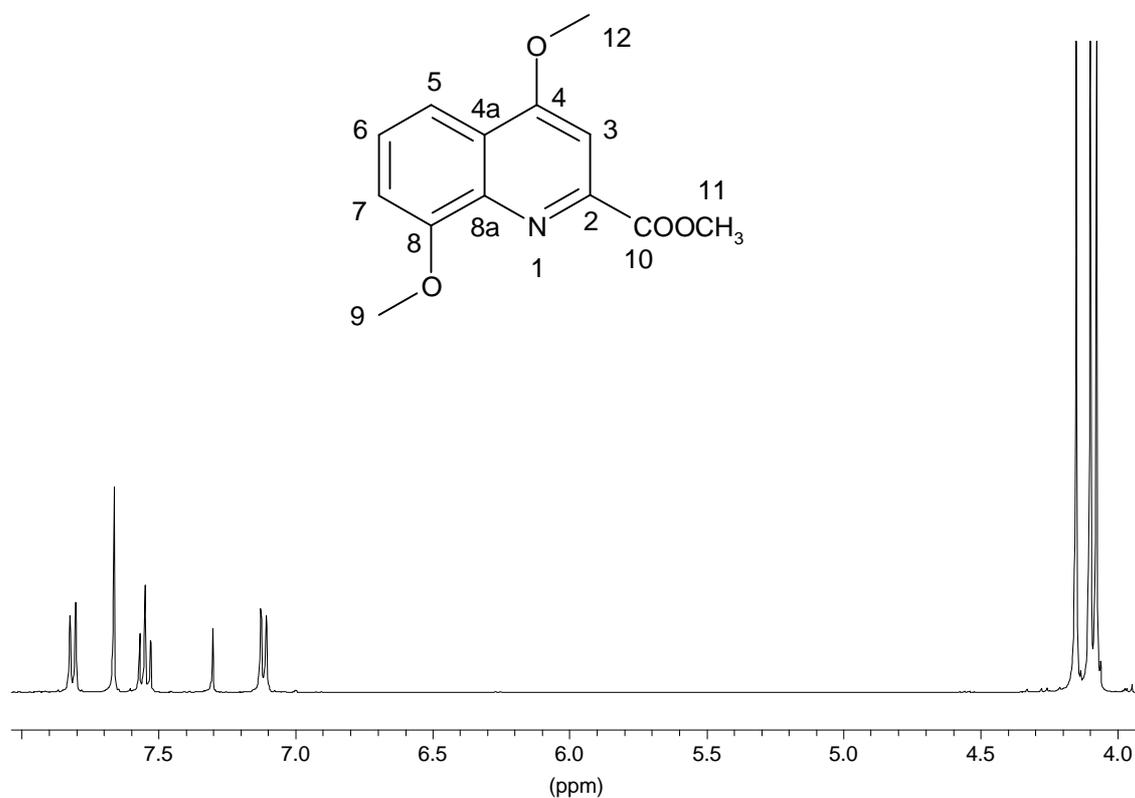


Abb. V-37 ¹H-NMR-Spektrum von **40**

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3460 (ν OH), 2940, 2910, 2860 (ν CH aliph.), 1680 (ν C=O Formamid), 1670 (ν C=O Lactam), 1480, 1450, 1410, 1380, 1360, 1340, 1250, 1210, 1200, 1160, 1130, 1110, 1070, 1040, 1000, 760 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 730, 720, 680, 630

a,a'-Bis[(3*S*,3'*S*,5*R*,5'*R*,6*S*,6'*S*,9*R*,9'*R*)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on-3-yl]-m-xylol (41)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.92 mmol) Formyl-MMI (2) mit 0.53 g (2.0 mmol) α,α' -Dibrom-o-xylol umgesetzt. Nach der wässrigen Aufarbeitung und Aufnehmen in Ethylacetat fallen 190 mg (0.32 mmol, 8.2 %) des Produktes als farbloser Feststoff an.

Smp.: 221-222 °C (Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +108.2^\circ$ (c = 2.58, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.71 (s, 2 H, CHO-16, 16'), 7.02 (t, 1 H, ³J = 7.5 Hz, CH-22), 6.97 (dd, 2 H, ³J = 7.5, ⁴J = 1.5, CH-21, CH-23), 6.74 (t, 1 H, ⁴J = 1.5, CH-19), 4.53 (bd, 2 H, ³J = 5.1 Hz, CH-3, 3'), 3.55 (dd, 2 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 5.5 Hz, CH-17, 17'), 3.14 (dd, 2 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 1.5, CH-17, 17'), 2.62 (s, 6 H, NCH₃-15, 15'), 1.85-1.67 (m, 4 H, CH-8, 8', CH-7, 7'), 1.58-1.31 (m, 8 H, CH-6, 6', CH-12, 12', CH-7, 7', CH-9, 9'), 0.97-0.70 (m, 4 H, CH_a-10, 10', CH-8, 8'), 0.83 (d, 6 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11, 11'), 0.70 (d, 6 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13, 13'/14, 14'), 0.59 (d, 6 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13, 13'/14, 14'), -0.37 (dm, 2 H, ²J = 13.7 Hz, CH_e-10, 10')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 168.6 (C-2, 2'), 160.4 (C-16, 16'), 136.6 (C-18, 20), 132.3 (C-19), 128.7 (2 C, C-21, 23), 128.3 (C-22), 81.8 (C-5, 5'), 60.7 (C-3, 3'), 46.4 (C-6, 6'), 43.3 (C-10, 10'), 33.6 (C-8, 8'), 33.3 (C-17, 17'), 27.1 (C-9, 9'), 25.2 (C-15, 15'), 24.8 (C-12, 12'), 23.6 (C-13, 13'/14, 14'), 22.0 (C-11, 11'), 21.8 (C-7, 7'), 17.7 (C-13, 13'/14, 14')

MS: (70 eV): m/z (%) = 606 (54.2) [M⁺], 577 (89.1) [M⁺ - CHO], 562 (12.0) [M⁺ - CHO, - CH₃], 548 (10.2), 534 (3.7), 521 (6.9), 506 (12.3), 492 (100), 466 (23.5), 437 (5.2), 357 (7.1), 303 (9.8), 271 (4.7), 251 (46.7) [Fm⁺ - H], 218 (13.2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2870 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O Lactam), 1660 (ν C=O Formamid), 1450, 1410, 1370, 1350, 1340, 1300, 1270, 1250, 1200, 1110, 800 (ν 1,3-subst. Aromat_{oop}), 750 (ν 1,3-subst. Aromat_{oop}), 710, 630

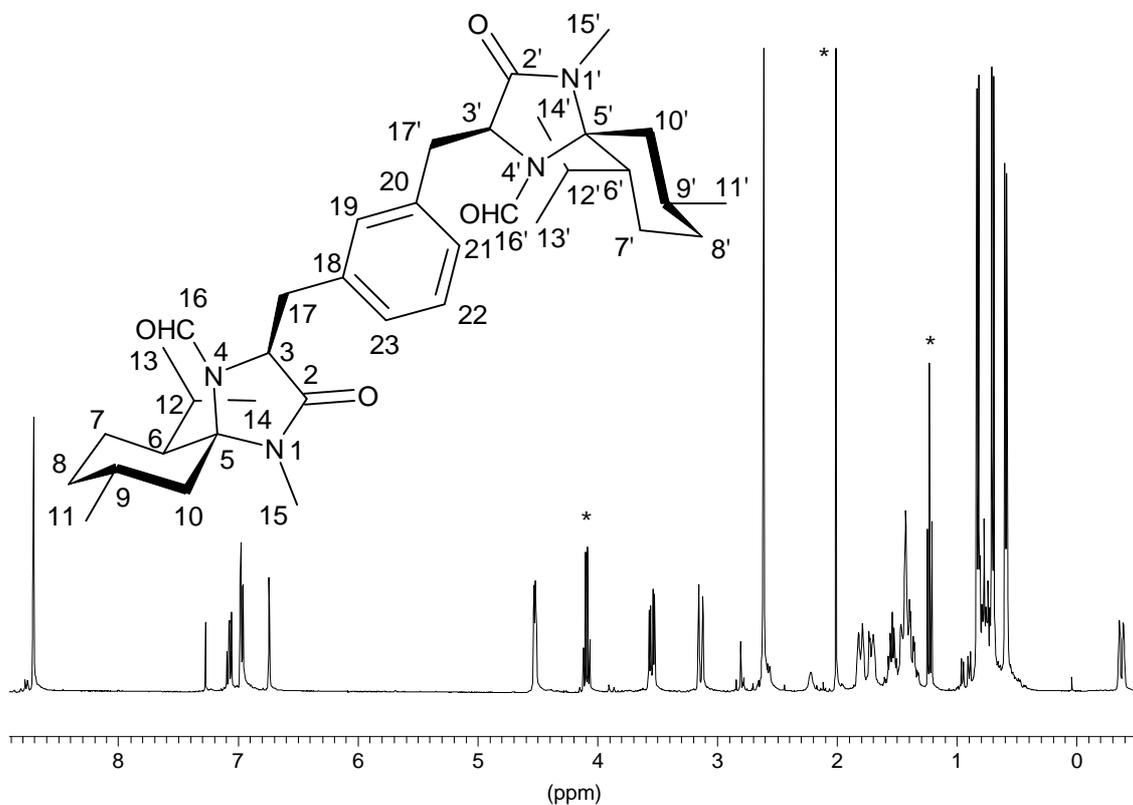


Abb. V-38 ¹H-NMR-Spektrum von **41** (* = Ethylacetat)

a,a'-Bis[(3*S*,3'*S*,5*R*,5'*R*,6*S*,6'*S*,9*R*,9'*R*)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on-3-yl]-o-xylol (42**)**

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.92 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0.53 g (2.0 mmol) α,α'-Dibrom-o-xylol umgesetzt. Nach der wässrigen Aufarbeitung und Aufnehmen in Ethylacetat fallen 530 mg (0.87 mmol, 22.2 %) des Produktes als farbloser Feststoff an.

Smp.: 232-234 °C (Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +94.6^\circ$ (c = 3.09, CH₂Cl₂)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.71 (s, 2 H, CHO-16, 16'), 7.18-7.02 ($m_{\text{AA}'\text{BB}'}$, 4 H, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23), 5.56 (bd, 2 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH-3,3'), 3.57 (dd, 2 H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, CH-17, 17'), 3.30 (bd, 2 H, $^2J = 14.2$ Hz, CH-17, 17'), 2.63 (s, 6 H, NCH_3 -15, 15'), 1.86-1.71 (m, 4 H, CH-8, 8', CH-7, 7'), 1.58-1.33 (m, 8 H, CH-6, 6', CH-12, 12', CH-7, 7', CH-9, 9'), 0.90-0.75 (m, 4 H, CH_a -10, 10', CH-8, 8'), 0.83 (d, 6 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11, 11'), 0.71 (d, 6 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -13, 13'/14, 14'), 0.67 (d, 6 H, $^3J = 6.1$ Hz, CH_3 -13, 13'/14, 14'), -0.05 (dm, 2 H, $^2J = 12.3$ Hz, CH_e -10, 10')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.9 (C-2, 2'), 160.5 (C-16, 16'), 136.7 (C-18, 19), 131.2 (C-20, 23), 126.7 (C-21, 22), 81.7 (C-5, 5'), 60.4 (C-3, 3'), 46.3 (C-6, 6'), 43.5 (C-10, 10'), 33.4 (C-8, 8'), 30.8 (C-17, 17'), 27.2 (C-9, 9'), 25.2 (C-15, 15'), 24.9 (C-12, 12'), 23.6 (C-13, 13'/14, 14'), 22.3 (C-7, 7'), 22.0 (C-11, 11'), 17.9 (C-13, 13'/14, 14')

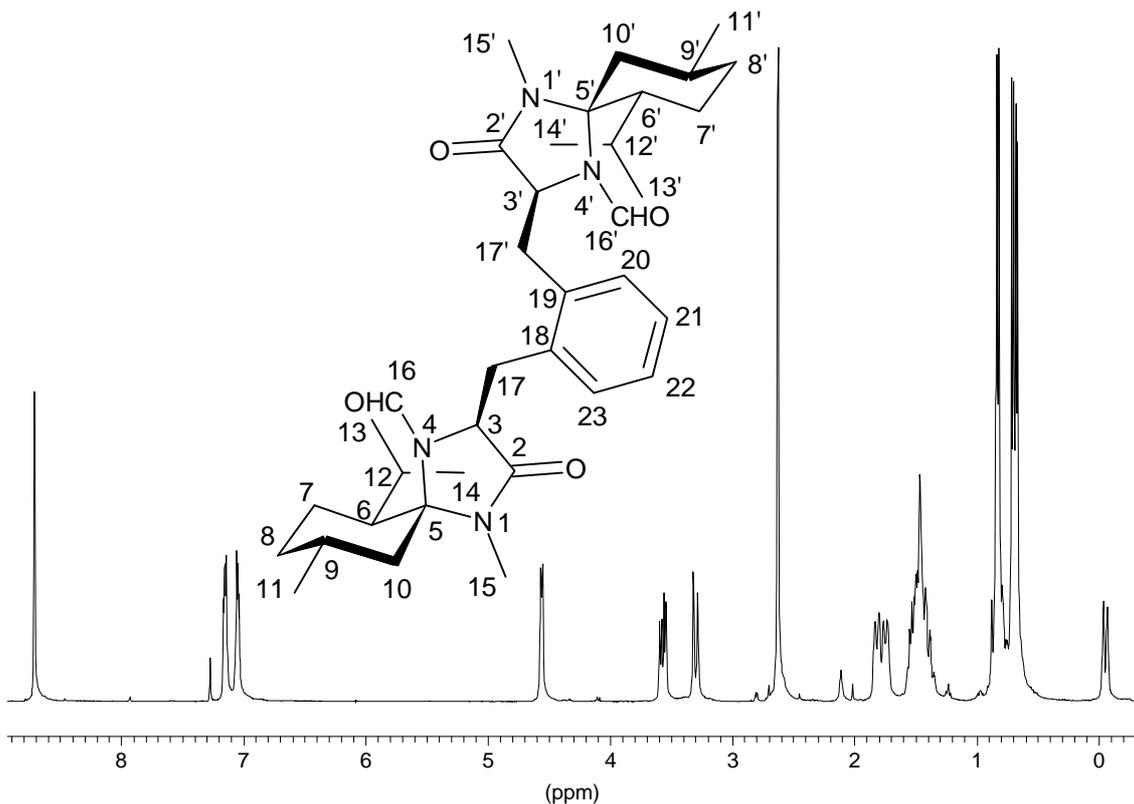


Abb. V-39 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **42**

MS: (70 eV): m/z (%) = 606 (33.8) [M⁺], 605 (24.3) [M⁺ - H], 576 (63.7) [M⁺ - CHO, -H], 561 (21.2) [M⁺ - CHO, -CH₃, -H], 547 (17.4), 533 (4.3), 520 (13.5), 492 (51.4), 356 (18.5), 327 (13.5), 303 (10.1), 271 (12.3), 251 (100) [Fm⁺ - H], 218 (37.7), 168 (21.4) [C₁₀H₁₈NCH₃], 140 (4.6) [Frag.1⁺], 112 (6.7) [Frag.2⁺]

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2920, 2870, 2830 (ν CH aliph.), 1700 (ν C=O Lactam), 1630 (ν C=O Formamid), 1460, 1450, 1410, 1360, 1340, 1300, 1250, 1200, 1110, 750 (ν 1,2-subst. Aromat_{oop}), 630

C₃₆H₅₄N₄O₄

berechnet: C 71.3, H 9.0, N 9.2

gefunden: C 71.2, H 9.0, N 9.2

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(*m*-Brommethyl-benzyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (43)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.96 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 2 g (8 mmol) α,α'-Dibrom-m-xylyl umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:2 werden 590 mg (1.35 mmol, 34.1 %) des Produkts als bräunliches Öl erhalten.

DC: R_f = 0.10 (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +69.6^\circ$ (c = 2.26, CH₂Cl₂)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.72 (s, 1 H, CHO), 7.21-6.98 (m, 4 H, CH-19, CH-21, CH-22, CH-23), 4.54(bd, 1 H, CH-3), 4.41 (d, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH-24), 4.38 (d, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH-24), 3.68 (dd, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 6.1, CH-17), 3.24 (dd, 1 H, ²J = 13.7 Hz, ³J = 1.5, CH-17), 2.70 (s, 3 H, NCH₃), 1.81 (m, 1 H, CH-8), 1.71 (m, 1 H, CH-7), 1.60-1.30 (m, 4 H, CH-6, CH-12, CH-7, CH-9), 0.91-0.72 (m, 2 H, CH_a-10, CH-8), 0.85 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.71 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.62 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-13/14), -0.32 (m, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH_e-10)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.7 (C-2), 160.5 (C-16), 138.2 (C-18), 137.1 (C-20), 130.6 (C-19), 130.3 (C-22/23), 128.5 (C-22/23), 127.6 (C-21), 81.9 (C-5), 60.7 (C-3), 46.5 (C-6), 43.4 (C-10), 33.6 (C-8/17/24), 33.34 (C-8/17/24), 33.26 (C-8/17/24), 27.4 (C-9), 25.4 (C-15), 24.7 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.2 (C-7), 21.6 (C-11), 17.6 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 436 (21.6) [M^+ (^{81}Br)], 434 (9.3) [M^+ (^{79}Br)], 421 (2.5) [M^+ - CH_3 (^{81}Br)], 406 (4.2) [M^+ - CO (^{79}Br)], 393 (5.2) [M^+ - CO , - CH_3 (^{81}Br)], 391 (8.0) [M^+ - CO , - CH_3 (^{79}Br)], 357 (31.2), 352 (31.5) [M^+ - C_6H_{12} (^{81}Br)], 350 (15.3) [M^+ - C_6H_{12} (^{79}Br)], 305 (8.5), 272 (3.6), 251 (7.4) [Fm^+], 185 (8.8) [$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}^+$ (^{81}Br)], 183 (4.7) [$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}^+$ (^{79}Br)], 111 (39.6), 104 (60.6), 55 (100)

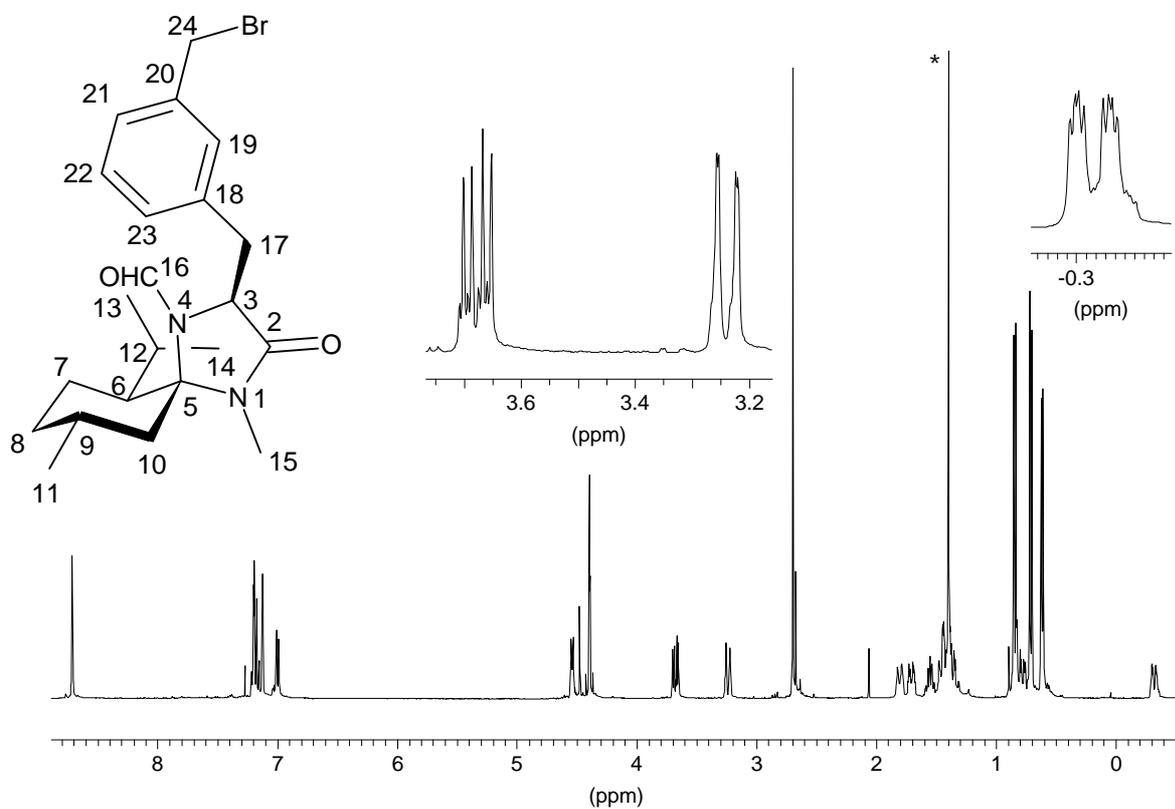


Abb. V-40 ^1H -NMR-Spektrum von **43**

(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(*o*-Brommethyl-benzyl)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (44)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.96 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 2 g (8 mmol) α,α' -Dibrom-*o*-xylol umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:2 werden 980 mg (2.25 mmol, 56.8 %) des Produkts als bräunliches Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.10$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:2)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +59.8^\circ$ ($c = 2.85$, CH_2Cl_2)

In den NMR-Spektren erscheint eine Signalverdopplung die vermutlich durch eine gehinderte Rotation des Aromaten erzeugt wird.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.78 (s, 1 H, CHO), 7.39-7.33 (m, 1 H, CH-23), 7.22-7.13 (m, 3 H, CH-20, CH-21, CH-22), 4.75-4.65 (2d, 1 H, $^2J = 10.7$ Hz / $^2J = 11.7$ Hz, CH-24), 4.63 (m, 1 H, CH-3), 4.62-4.51 (2d, 1 H, $^2J = 10.7$ Hz / $^2J = 11.7$ Hz, CH-24), 3.68-3.60 (2dd_{überlagert}, 1 H, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 6.5$, CH-17), 3.46-3.38 (2dd, 1 H, $^2J = 14.3$ Hz, $^3J = 2.0$, CH-17), 3.19 (bd, 1 H, $^2J = 13.7$ Hz, CH-17), 2.67 (s, 3 H, NCH_3), 1.87-1.73 (m, 2 H, CH-8, CH-7), 1.60-1.36 (m, 4 H, CH-6, CH-12, CH-7, CH-9), 0.98-0.76 (m, 2 H, CH_a -10, CH-8), 0.85 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.73 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14), 0.68-0.63 (2d, 3 H, $^3J = 6.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.09- -0.02 (m, 1 H, CH_e -10)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.8/168.7 (C-2), 160.9 (C-16), 137.6/137.4 (C-18), 134.9/134.7 (C-19), 131.9/131.8 (C-20), 131.0/130.5 (C-22), 128.2/128.1 (C-23), 127.53/127.50 (C-21), 81.91/81.88 (C-5), 60.2/60.0 (C-3), 46.3 (C-6), 43.9 (C-10), 43.8/43.5 (C-24), 33.3/31.5 (C-8/17), 30.9/30.7 (C-8/17), 27.12/27.09 (C-9), 25.2 (C-15), 24.9 (C-12), 23.6 (C-13/14), 22.2 (C-7), 21.9 (C-11), 17.8 (C-13/14)

MS: (70 eV): m/z (%) = 436 (17.1) [M^+ (^{81}Br)], 434 (69.3) [M^+ (^{79}Br)], 421 (5.5) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$ (^{81}Br)], 419 (4.3) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$ (^{79}Br)], 408 (8.1) [$\text{M}^+ - \text{CO}$ (^{81}Br)], 406 (6.6) [$\text{M}^+ - \text{CO}$ (^{79}Br)], 393 (35.3) [$\text{M}^+ - \text{CO}, - \text{CH}_3$ (^{81}Br)], 391 (28.7) [$\text{M}^+ - \text{CO}, - \text{CH}_3$ (^{79}Br)], 352 (58.3) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$ (^{81}Br)], 350 (58.9) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$ (^{79}Br)], 307 (34.0), 272 (24.1), 251 (43.8) [Fm^+], 242

(37.8), 223 (21.4) [Fm⁺ - CO], 215 (37.1), 139 (36.8) [Frag.1⁺ - H], 112 (16.0) [Frag.2⁺], 96 (66.9), 82 (93.8), 41 (100) [C₃H₄⁺]

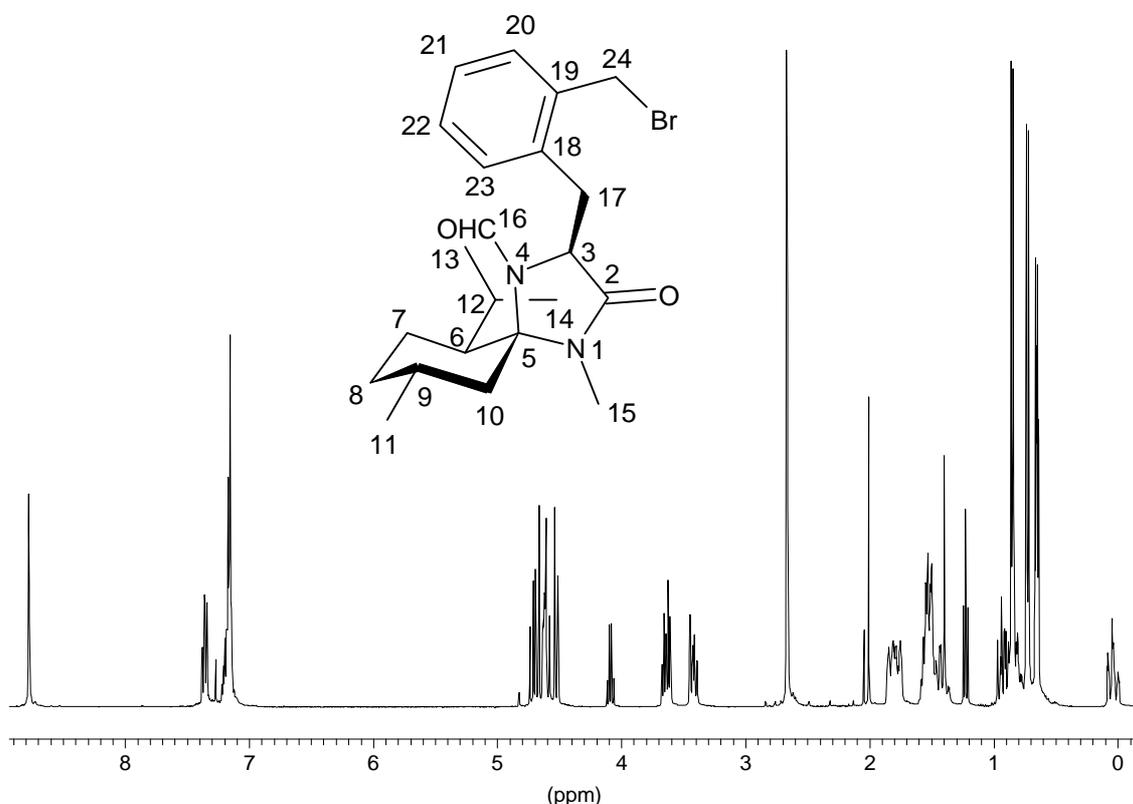


Abb. V-41 ¹H-NMR-Spektrum von 44

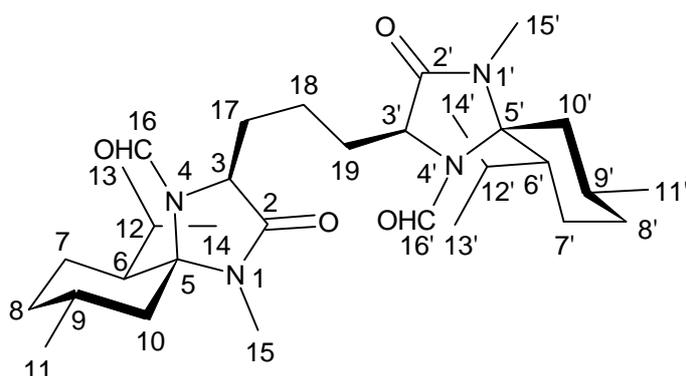
1,3-Bis[(3*S*,3'*S*,5*R*,5'*R*,6*S*,6'*S*,9*R*,9'*R*)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on-3-yl]-propan (45)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.92 mmol) Formyl-MMI (**2**) mit 0.40 g (2.0 mmol) 1,3-Dibrompropan umgesetzt. Nach der wässrigen Aufarbeitung und Aufnehmen in Ethylacetat fallen 180 mg (0.22 mmol, 5.6 %) des Produktes als bräunlicher Feststoff an. Wiederholte Umkristallisation ergab keine Steigerung der Produktreinheit.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 8.77 (s, 2 H, CHO-16, 16'), 4.53 (dd, 2 H, ³J = 6.1 Hz, ³J = 3.0 Hz, CH-3, 3'), 2.78 (s, 6 H, NCH₃-15, 15'), 2.20-1.35 (m, 22 H, Menthyl-CH,

CH₂), 0.98 (d, 6 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11, 11'), 0.87 (d, 6 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13, 13'/14, 14'), 0.71 (d, 6 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13, 13'/14, 14')

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 169.6 (C-2, 2'), 160.0 (C-16, 16'), 81.5 (C-5, 5'), 58.6 (C-3, 3'), 46.7 (C-6, 6'), 45.1 (C-10, 10'), 33.6 (C-8, 8'), 30.1 (C-17, 19), 27.8 (C-9, 9'), 25.3 (C-15, 15'), 24.7 (C-12, 12'), 23.6 (C-13, 13'/14, 14'), 22.5 (C-11, 11'), 21.9 (C-7, 7'), 20.2 (C-18), 17.7 (C-13, 13'/14, 14')



a,a'-Bis[(3*S*,3'*R*,5*R*,5'*S*,6*S*,6'*R*,9*R*,9'*S*)-4-formyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on-3-yl]-o-xylol (46)

Nach AAV 1 werden 1.0 g (3.92 mmol) (+)-Formyl-MMI (*ent*-**2**) mit 1.0 g (2.3 mmol) **44** umgesetzt. Nach der wässrigen Aufarbeitung und Aufnehmen in Ethylacetat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Bei Umkristallisation aus wenig Diethylether fällt ein farbloser Feststoff aus, der aus einem Gemisch von *ent*-Formyl-MMI (*ent*-**2**) und dem Produkt besteht. Aus der Mutterlauge kann nicht umgesetztes **44** zurückgewonnen werden. Durch zweifache Umkristallisation des Feststoffgemischs aus ca. 50 mL Diethylether kann das kristalline *ent*-Formyl-MMI abgetrennt werden. Nach Eindampfen der Mutterlauge werden 90 mg (0.15 mmol, 6.5 %) des Produktes als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 232-234 °C (Zersetzung)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +0.1^\circ$ (c = 1.08, CH₂Cl₂)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.66 (s, 2 H, CHO-16, 16'), 7.10-6.96 ($m_{\text{AA}'\text{BB}'}$, 4 H, CH-20, CH-21, CH-22, CH-23), 4.49 (bd, 2 H, $^3J = 5.6$ Hz, CH-3,3'), 3.56 (dd, 2 H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, CH-17, 17'), 3.24 (dd, 2 H, $^2J = 14.2$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, CH-17, 17'), 2.58 (s, 6 H, NCH_3 -15, 15'), 1.80-1.65 (m, 4 H, CH-8, 8', CH-7, 7'), 1.58-1.27 (m, 8 H, CH-6, 6', CH-12, 12', CH-7, 7', CH-9, 9'), 0.94-0.65 (m_{verdeckt} , 4 H, CH_a -10, 10', CH-8, 8'), 0.78 (d, 6 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -11, 11'), 0.65 (d, 6 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -13, 13'/14, 14'), 0.60 (d, 6 H, $^3J = 6.1$ Hz, CH_3 -13, 13'/14, 14'), -0.05 (dm, 2 H, $^2J = 13.2$ Hz, CH_e -10, 10')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.8 (C-2, 2'), 160.5 (C-16, 16'), 136.5 (C-18, 19), 131.4 (C-20, 23), 126.5 (C-21, 22), 81.7 (C-5, 5'), 60.3 (C-3, 3'), 46.3 (C-6, 6'), 43.4 (C-10, 10'), 33.3 (C-8, 8'), 30.8 (C-17, 17'), 27.1 (C-9, 9'), 25.2 (C-15, 15'), 24.8 (C-12, 12'), 23.6 (C-13, 13'/14, 14'), 22.1 (C-7, 7'), 21.9 (C-11, 11'), 17.8 (C-13, 13'/14, 14')

MS: (70 eV): m/z (%) = 606 (86.5) [M^+], 578 (48.4) [$\text{M}^+ - \text{CHO}, + \text{H}$], 563 (24.5) [$\text{M}^+ - \text{CHO}, - \text{CH}_3, + \text{H}$], 549 (15.0), 535 (15.6), 521 (7.5), 493 (100), 355 (12.6), 327 (16.2), 271 (14.4), 251 (97.0) [$\text{Fm}^+ - \text{H}$], 218 (31.3), 167 (55.9) [$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NCH}_3$], 139 (19.0) [Frag.1^+], 112 (28.7) [Frag.2^+]

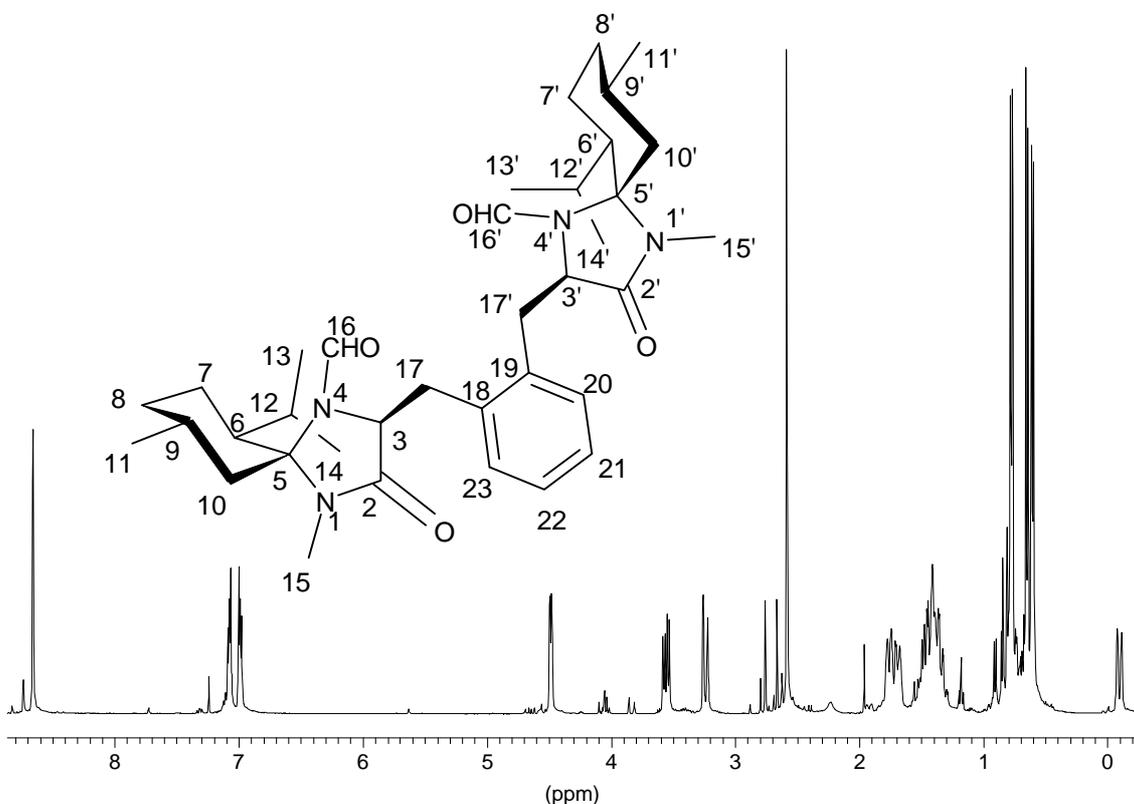


Abb. V-42 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **46**

**(5*R*,6*S*,9*R*)-3,6-Diisopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on
(47a)**

Nach AAV 2 werden 600 mg (2.25 mmol) 3-Isopropyl-MMI in 25 mL Elektrolytlösung umgesetzt. Nach 3 h ist die Umsetzung abgeschlossen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 520 mg (1.97 mmol, 87 %) eine farblosen Öls erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 3.03 (sept., 1 H, ³J = 7.1 Hz, CH-16), 2.88 (s, 3 H, NCH₃), 2.22-2.07 (m, 1 H, CH-9), 2.06-1.91 (dm, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH_e-8), 1.84 (dddd, 1 H, ²J = 13.2, ³J_{aa} = 13.2 Hz, ³J_{aa} = 13.2 Hz, ³J_{ae} = 3.5 Hz, CH_a-7), 1.71 (dddd, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, CH_e-7), 1.61 (ddd, 1 H, ³J = 13.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 1.0 Hz, CH-6), 1.55 (pt, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J_{aa} = 13.2 Hz, CH_a-10), 1.29 (d, 3 H, ³J = 6.5 Hz, CH₃-17/21), 1.27 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-17/21), 1.18-0.99 (m, 3 H, CH-12, CH_e-10, CH_a-8), 0.94 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11), 0.86 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.61 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14)

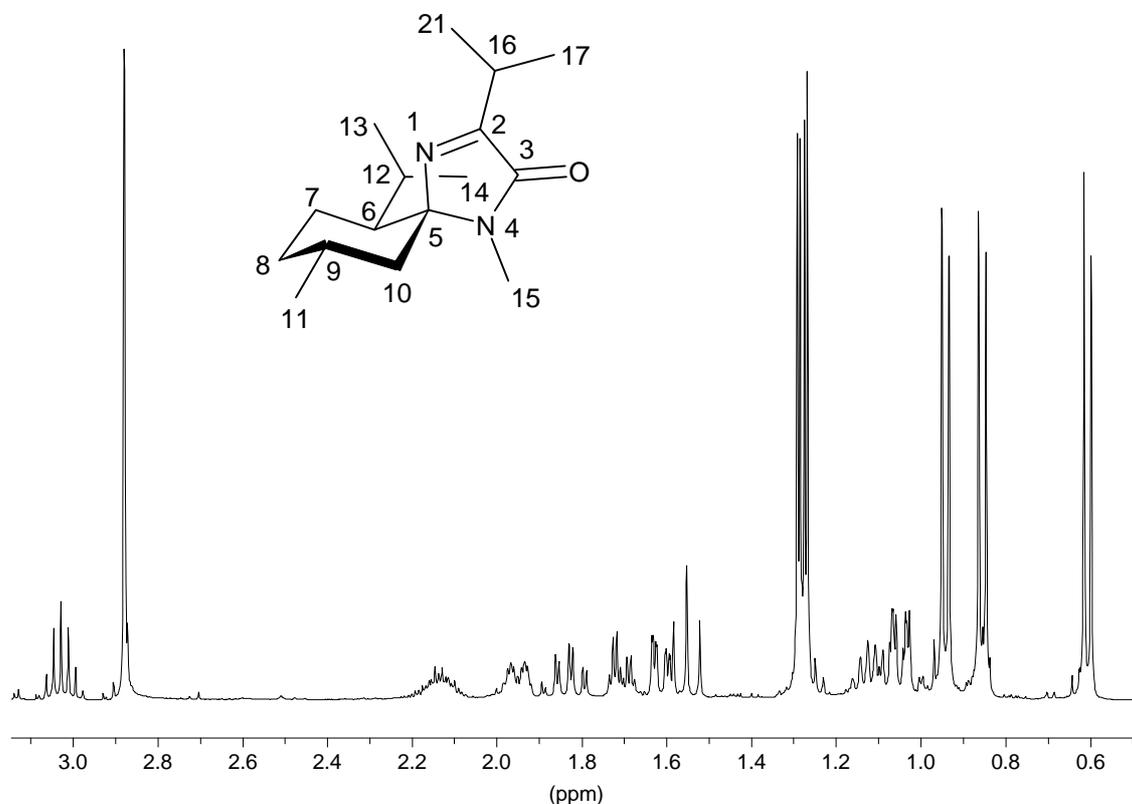


Abb. V-43 ¹H-NMR-Spektrum von 47a

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 172.4 (C-2), 163.4 (C-3), 89.1 (C-5), 47.3 (C-6), 45.5 (C-10), 35.1 (C-8), 29.6 (C-9), 28.5 (C-16), 25.5 (C-15), 24.1 (C-12), 23.4 (C-11), 22.7 (C-7), 22.3 (C-13/14), 19.4 (C-17/18), 19.0 (C-17/18), 18.5 (C-13/14)

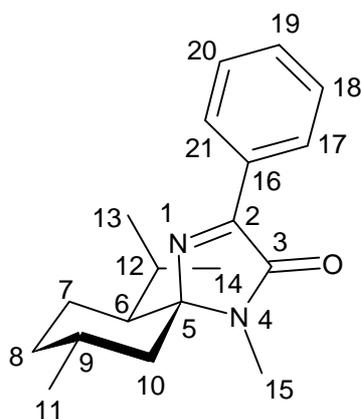
Weitere analytische Daten siehe Dissertation *Matthäus*.^[38]

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,9-dimethyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (47b)

Nach AAV 2 werden 600 mg (2.0 mmol) 3-Phenyl-MMI in 25 mL Elektrolytlösung umgesetzt. Nach 2 h ist die Umsetzung abgeschlossen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 540 mg (1.8 mmol, 90 %) eine farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 8.50 (m, 2 H, CH-17, CH-21), 7.53-7.56 (m, 3 H, CH-18, CH-19, CH-20), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 2.31-2.18 (m, 1 H, CH-9), 2.06-1.91 (m, 2 H, CH_e -8, CH-7), 1.82-1.70 (m, 2 H, CH-7, CH-6), 1.67 (pt, 1 H, $^2\text{J} = 12.2$ Hz, $^3\text{J} = 12.2$ Hz, CH_a -10), 1.30-0.95 (m, 3 H, CH-12, CH_e -10, CH_a -8), 0.97 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 0.89 (d, 3 H, $^3\text{J} = 7.1$ Hz, CH_3 -13/14), 0.59 (d, 3 H, $^3\text{J} = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 163.4 (C-2), 161.4 (C-3), 131.5 (C-16), 131.4 (C-17, C-21), 128.6 (C-18, C-20), 128.5 (C-19), 88.8 (C-5), 48.0 (C-6), 45.7 (C-10), 35.2 (C-8), 29.8 (C-9), 25.8 (C-15), 24.4 (C-12), 23.3 (C-11), 22.7 (C-7), 22.3 (C-13/14), 18.3 (C-13/14)



Weitere analytische Daten siehe Dissertation *Matthäus*.^[38]

(5*R*,6*S*,9*R*)-3-Benzyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (47c)

Nach AAV 2 werden 600 mg (1.91 mmol) 3-Benzyl-MMI umgesetzt. Bei 6 V resultiert ein Strom von 51 mA. Nach 3 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die Lösung im Vakuum erneut eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 4:1 werden 200 mg eines farblosen Öls erhalten

DC: $R_f = 0.20$ (Ethylacetat/Cyclohexan = 1:4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.41-7.16 (m, 5 H, Phenyl), 3.97 (d, 1 H, $^2J = 14.2$ Hz, CH-16_a), 3.88 (d, 1 H, $^2J = 14.2$ Hz, CH-16_b), 2.85 (s, 3 H, N-CH₃), 2.17-2.03 (m, 1 H, CH-9), 1.95-1.88 (dm, 1 H, $^2J = 13.2$ Hz, CH_e-8), 1.83-1.56 (m, 3 H, CH₂-7, CH-6), 1.53 (pt, 1 H, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 12.7$ Hz, CH_a-10), 1.10-0.96 (m, 3 H, CH_a-8, CH-12, CH_e-10), 0.91 (d, 3 H, $^3J = 6.6$ Hz, CH₃-11/13/14), 0.78 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-11/13/14), 0.38 (d, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH₃-11/13/14)

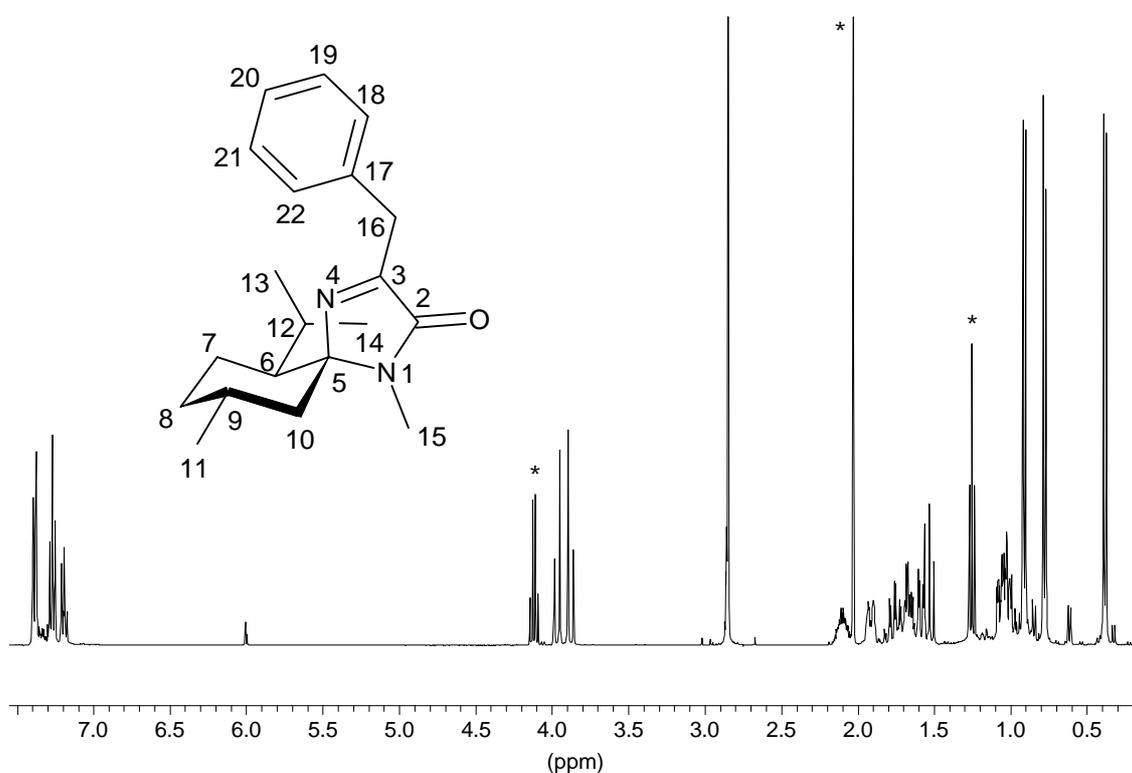


Abb. V-44 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 47c (* = Ethylacetat)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 167.0 (C-3), 163.2 (C-2), 135.4 (C-17), 129.3 (2 C, C-18, C-22), 128.3 (C-19, C-21), 126.5 (C-20), 124.2 (C-17), 89.6 (C-5), 47.2 (C-6), 45.2 (C-10), 34.9 (C-8/16), 34.8 (C-8/16), 29.5 (C-9), 25.5 (C-15), 23.9 (C-12), 23.1 (C-11/13/14), 22.4 (C-7), 22.0 (C-11/13/14), 18.0 (C-11/13/14)

Weitere analytische Daten siehe Dissertation *Vogt*.^[34]

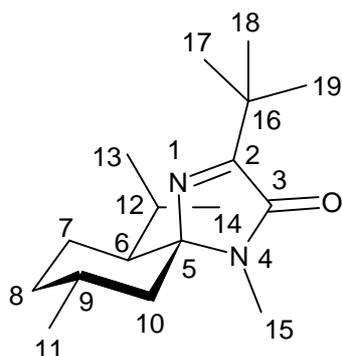
(5*R*,6*S*,9*R*)-3-*tert*.Butyl-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (47d)

940 mg (3.17 mmol) 3*S*-*t*.Butyl-MMI-Hydroxylamin (**50**) und 1 g Et₄NOTos werden in 25 mL Isopropanol gelöst. An eine Bleikathode (4 cm²) und eine Kohleanode (5 cm²), die in die gerührte Lösung tauchen, wird eine Spannung von 10 V (resultierender Strom: 15 mA) angelegt. Nach 72 h ist das Edukt umgesetzt (GC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit Wasser extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 2.84 (s, 3 H, NCH₃), 2.19-2.05 (m, 1 H, CH-9), 1.93 (dm, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH_e-8), 1.83 (dddd, 1 H, ²J = 13.2, ³J_{aa} = 13.2 Hz, ³J_{aa} = 13.2 Hz, ³J_{ae} = 3.5 Hz, CH_a-7), 1.68 (dddd, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 3.5 Hz, CH_e-7), 1.59 (ddd, 1 H, ³J = 13.2 Hz, ³J = 3.5 Hz, ³J = 1.0 Hz, CH-6), 1.55 (pt, 1 H, ²J = 12.2 Hz, ³J_{aa} = 12.2 Hz, CH_a-10), 1.34 (s, 9 H, CH₃-17, CH₃-18, CH₃-19), 1.18-0.97 (m, 3 H, CH-12, CH_e-10, CH_a-8), 0.93 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.84 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.59 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 173.1 (C-2), 162.8 (C-3), 87.7 (C-5), 47.0 (C-6), 45.3 (C-10), 35.0 (C-16), 34.8 (C-8), 29.4 (C-9), 26.7 (3 C, C-17, C-18, C-19), 26.0 (C-15), 23.9 (C-12), 23.2 (C-11), 22.4 (C-7), 22.1 (C-13/14), 18.3 (C-13/14)

Weitere analytische Daten siehe Dissertation *Hahn*.^[37]



(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-2,4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (48a)

Nach AAV 2 werden 200 mg (0.79 mmol) 3-Methyl-MMI-Hydroxylamin in 10 mL Elektrolytlösung umgesetzt. Nach 1 h ist vollständige Umsetzung zu beobachten (GC-Kontrolle). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, mit Wasser extrahiert und mit Natriumsulfat getrocknet. Es werden 180 mg (0.71 mmol, 89.9 %) eines leicht bräunlichen Öls erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 2.92 (s, 3 H, NCH₃), 2.76-2.61 (m, 1 H, CH-9), 2.31 (dddd, 1 H, ²J = 13.7, ³J_{aa} = 13.7 Hz, ³J_{aa} = 13.7 Hz, ³J_{ae} = 3.0 Hz, CH_a-7), 2.09 (s, 3 H, CH₃-16), 1.97 (dm, 1 H, ²J = 13.2 Hz, CH_c-8), 1.70 (ddd, 1 H, ³J_{aa} = 13.7 Hz, ³J = 4.0 Hz, ³J = 2.0 Hz, CH-6), 1.67-1.60 (m, 2 H, CH_e-7, CH-10_e), 1.53 (pt, 1 H, ²J = 13.2 Hz, ³J_{aa} = 13.2 Hz, CH_a-10), 1.53-1.43 (m, 1 H, CH-12), 1.18-0.99 (m_{verdeckt}, 1 H, CH_a-8), 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11/13/14), 0.92 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14), 0.66 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-13/14)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 163.5 (C-3), 135.3 (C-2), 89.8 (C-5), 46.5 (C-6), 42.9 (C-10), 34.2 (C-8), 27.1 (C-9), 24.8 (C-15), 24.4 (C-12), 23.6 (C-11), 22.2 (C-13/14), 19.9 (C-7), 16.5 (C-13/14), 7.7 (C-16)

Weitere analytische Daten siehe Dissertation *Hahn*.^[37]

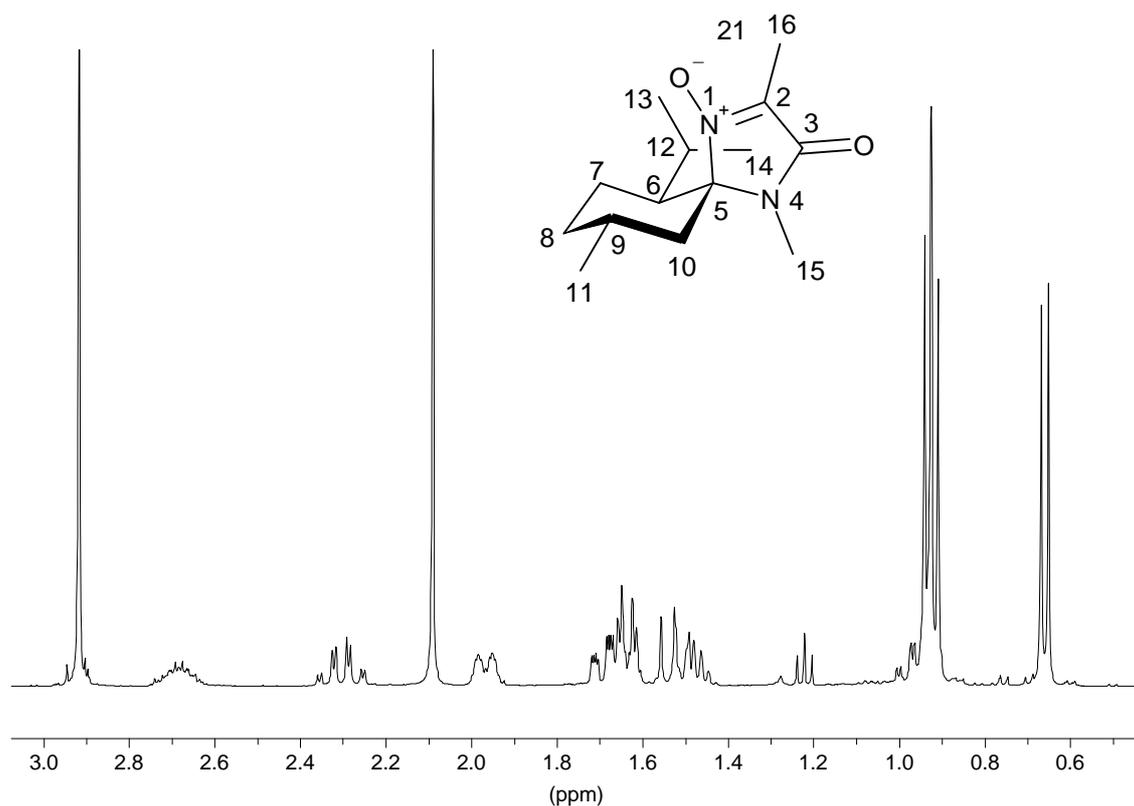
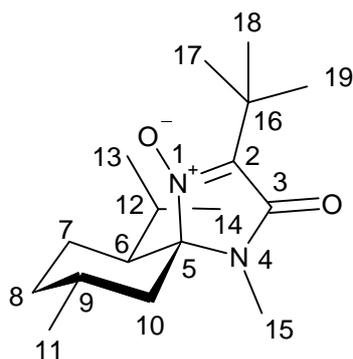


Abb. V-45 ^1H -NMR-Spektrum von **48a**

(5*S*,6*S*,9*R*)-2-*tert.*-Butyl-6-isopropyl-4,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4,5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (48b)

Nach AAV 3c werden 4 g (20 mmol) MMI-Nitron (**4**) mit 8.1 g (60 mmol) *t.*Butylhydrazin-Hydrochlorid und 3.7 g (60 mmol) KOH umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1 werden 3.2 g (12.8 mmol, 64 %) des Produktes als schwach gelblichen Öls erhalten. Ein reines Produkt konnte so nicht erhalten werden.^[35,37]

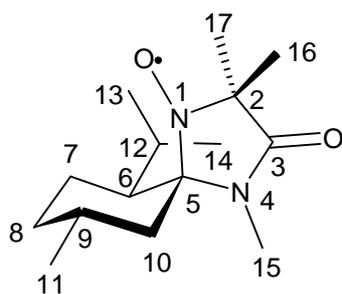


Analytische Daten siehe Dissertation *Kirschbaum*^[35] und *Hahn*^[37]

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-2,2,4,9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on-N-oxyl (49)

100 mg (5*S*,6*S*,9*R*)-4-Hydroxy-6-isopropyl-1,3,3,9-tetramethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (0.37 mmol) werden in einer Elektrolytlösung aus 120 mg NaCl und 430 mg LiClO₄ in 20 ml Methanol gelöst. In einer ungeteilten Zelle wird an zwei Kohleelektroden (je 6 cm²) 70 min eine Spannung von 4 V (resultierender Strom: 23 mA) angelegt und die Lösung unter Rühren umgesetzt (DC-Kontrolle, UV- und Jod-aktiver Fleck). Anschließend wird im Vakuum eingedampft, in Diethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die Lösung über Natiumsulfat getrocknet. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 erhält man 60 mg (0.22 mmol, 60 %) eines schwach-violetten Öls.

Identifizierung erfolgte über Referenzsubstanz mittels DC. Außerdem ist eine starke Signalverbreiterung in den NMR-Spektren zu beobachten, wie es ein Radikal zu erwarten ist.



Spektroskopische Daten siehe Dissertation *Hahn*.^[37]

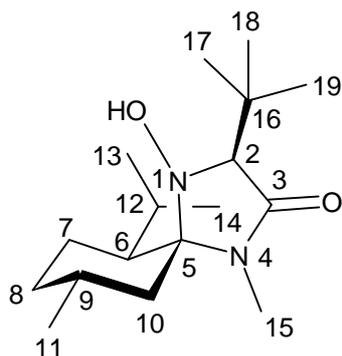
(3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-*tert*-Butyl-4-hydroxy-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (50)

1.0 g (4.2 mmol) MMI-Nitron (**4**) in 50 mL Essigester werden nach AAV 3a mit insgesamt 2 g *tert*-Butylhydrazin-Hydrochlorid und 2 g NaOH umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1 chromatographiert. Es ergibt sich eine Ausbeute von 1050 mg (3.5 mmol, 87.5 %) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 5.09 (bs, 1 H, N-OH), 3.51 (s, 1 H, CH-3), 2.76 (s, 3 H, N-CH₃), 2.11-1.51 (m, 8 H, CH, CH₂-Menthyl), 1.40 (pt, 1 H, ²J = 12.2 Hz, ³J = 12.2 Hz,

CH-10_e), 1.08 (s, 9 H, CH₃-17, CH₃-18, CH₃-19), 0.99 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11/13/14), 0.97 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-11/13/14), 0.93 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-11/13/14),

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 170.0 (C-2), 84.1 (C-5), 76.3 (C-3), 48.4 (C-10), 47.9 (C-6), 34.9 (C-8), 34.5 (C-16), 28.4 (C-9), 26.5 (3 C, C-17, C-18, C-19), 25.5 (C-15), 25.4 (C-12), 25.0 (C-11), 24.8 (C-7), 22.6 (C-13/14), 18.9 (C-13/14)



Weitere analytische Daten siehe Dissertation VOGT. [34]

(1'*R*,3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3-(1'-Hydroxy-1'-tert.butyl-benzyl)-6-isopropyl-1,9-dimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (51)

210 mg **15c** werden bei RT 12 h in 2 N HCl in MeOH_{abs} gerührt (AAV 4b). Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 200 mg eines farblosen Öls.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.61 (d, 2 H, CH-22, CH-26), 7.42-7.23 (m, 3 H, CH-23, CH-24, CH-25), 6.00 (bs, 1 H, OH), 4.41 (s, 1 H, CH-3), 2.52 (s, 3 H, NCH₃), 1.98-1.19 (m, 6 H, Menthyl-CH, CH₂), 1.05 (s, 9 H, CH₃-19, CH₃-20, CH₃-21), 0.94 (d, 3 H, ³J = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.98-0.85 (m_{verdeckt}, 1 H, CH-8), 0.84 (d, 3 H, ³J = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.67 (d, 3 H, ³J = 6.1 Hz, CH₃-13/14), 0.59 (dm, 1 H, ²J = 14.1 Hz, CH-10)

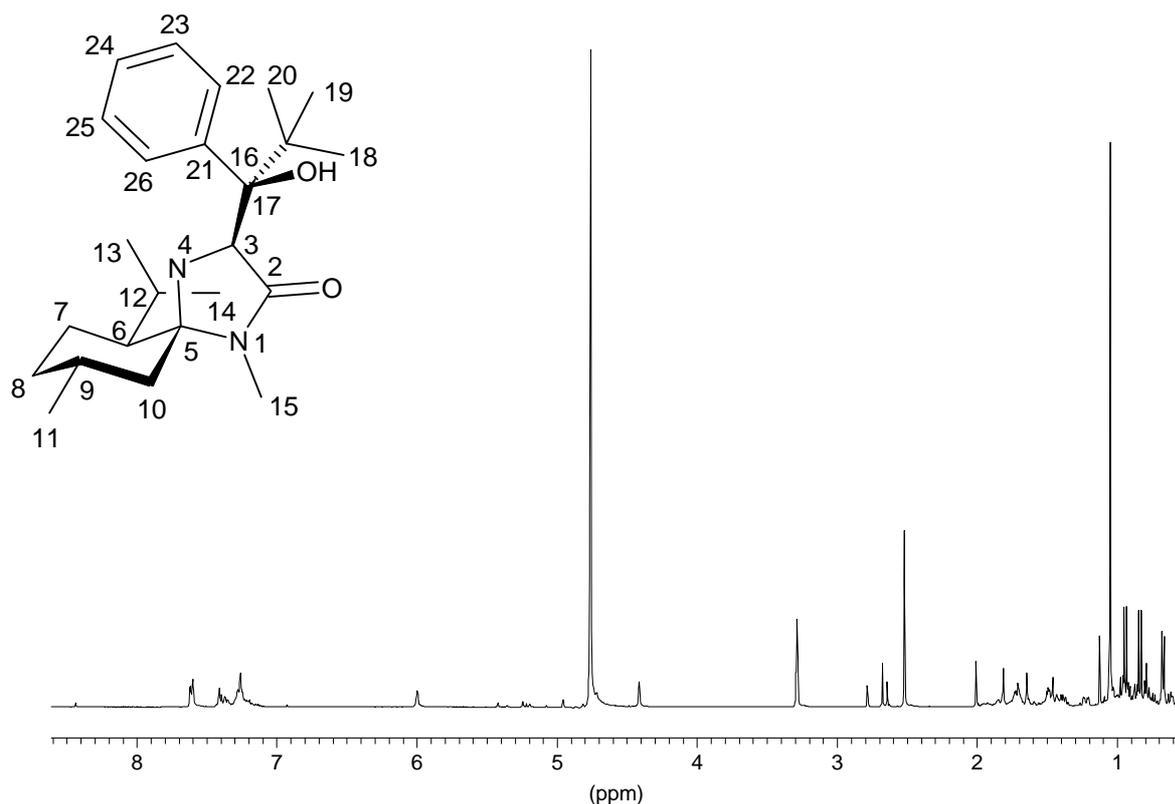


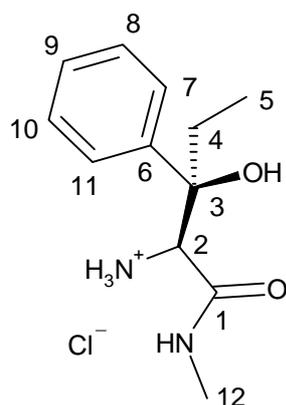
Abb. V-46 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **51**

**(2S,3R)-2-Amino-3-hydroxy-3-phenyl-valeriansäure-methylamid
Hydrochlorid (52a)**

500 mg (1.3 mmol) **15a** werden nach AAV 4a umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 140 mg (0.63 mmol, 48.5 %) eines farblosen Öls erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] = 7.53 (d, 2 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-7, CH-11), 7.40 (t, 2 H, $^3J = 7.6$ Hz, CH-8, CH-10), 7.33 (d, 1 H, $^3J = 7.7$ Hz, NH), 7.30 (t, 1 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH-9), 4.10 (s, 1 H, CH-2), 2.81 (s, 3 H, CH_3 -12), 2.13 (m, 1 H, CH-4), 1.76 (m, 1 H, CH-4), 1.19-0.99 (t, 3 H, $^3J = 7.1$ Hz, CH_3 -5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 168.7 (C-1), 141.6 (C-6), 129.7 (2 C, C-7, C-11), 128.1 (C-9), 127.3 (2 C, C-8, C-10), 77.3 (C-3), 62.5 (C-2), 32.2 (C-4), 26.3 (C-12), 15.5 (C-5)

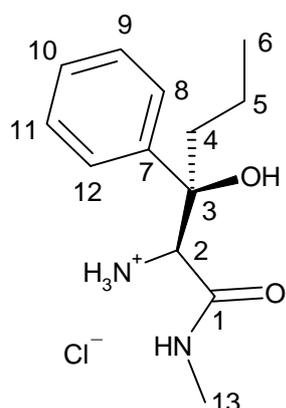


(2*S*3*R*)-2-Amino-3-hydroxy-3-phenyl-capronsäure-methylamid Hydrochlorid (52b)

500 mg (1.3 mmol) **15b** werden nach AAV 4a umgesetzt. Nach Entfernen der Lösungsmittel werden 150 mg (0.64 mmol, 49 %) des Produkts als schwach gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.40 (d, 2 H, ³J = 7.6 Hz, CH-8, CH-12), 7.31 (t, 2 H, ³J = 7.6 Hz, CH-9, CH-11), 7.26 (d, 1 H, ³J = 4.0 Hz, NH), 7.20 (t, 1 H, ³J = 7.6 Hz, CH-10), 4.15 (s, 1 H, CH-2), 2.71 (s, 3 H, CH₃-13), 2.04 (m, 1 H, CH-4), 1.62 (m, 1 H, CH-4), 1.19-0.99 (m, 2 H, CH₂-5), 0.56 (m, 3 H, CH₃-6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 169.7 (C-1), 142.0 (C-7), 131.2 (2 C, C-8, C-12), 130.4 (C-10), 128.1 (2 C, C-9, C-11), 78.6 (C-3), 63.6 (C-2), 42.0 (C-4), 28.3 (C-13), 18.4 (C-5), 15.8 (C-6)



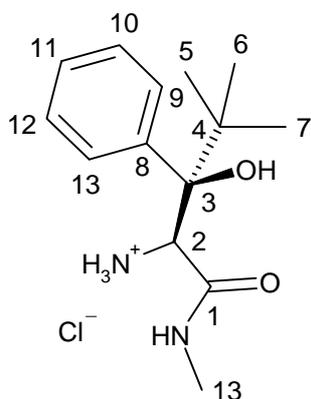
(2*S*3*R*)-2-Amino-3-hydroxy-4,4-dimethyl-3-phenyl-valeriansäure-methylamid Hydrochlorid (52c)

200 mg (0.5 mmol) **51** werden nach AAV 4a umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 80 mg (0.34 mmol, 68%) eines leicht grünlichen Öls erhalten

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ [ppm] = 7.97 (d, 1 H, ³J = 8.1 Hz, CH-9/13), 7.72 (d, 1 H, ³J = 7.5 Hz, CH-9/13), 7.58-7.30 7.42 (m, 3 H, CH-10, CH-11, CH-12), 7.23 (d, 1 H, ³J = 8.1 Hz, NH), 4.10 (s, 1 H, CH-2), 2.50 (s, 3 H, CH₃-13), 0.82 (bs, 9 H, CH₃-5, CH₃-6, CH₃-6)

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ [ppm] = 170.5 (C-1), 141.2 (C-7), 133.4 (C-9/13), 132.0 (C-9/13), 129.6 (C-10/12), 129.3 (C-10/12), 128.3 (C-11), 82.7 (C-3), 63.5 (C-4), 28.2 (C-13), 22.5 (3 C, C-5, C-6, C-7)

Signale stark verbreitert.



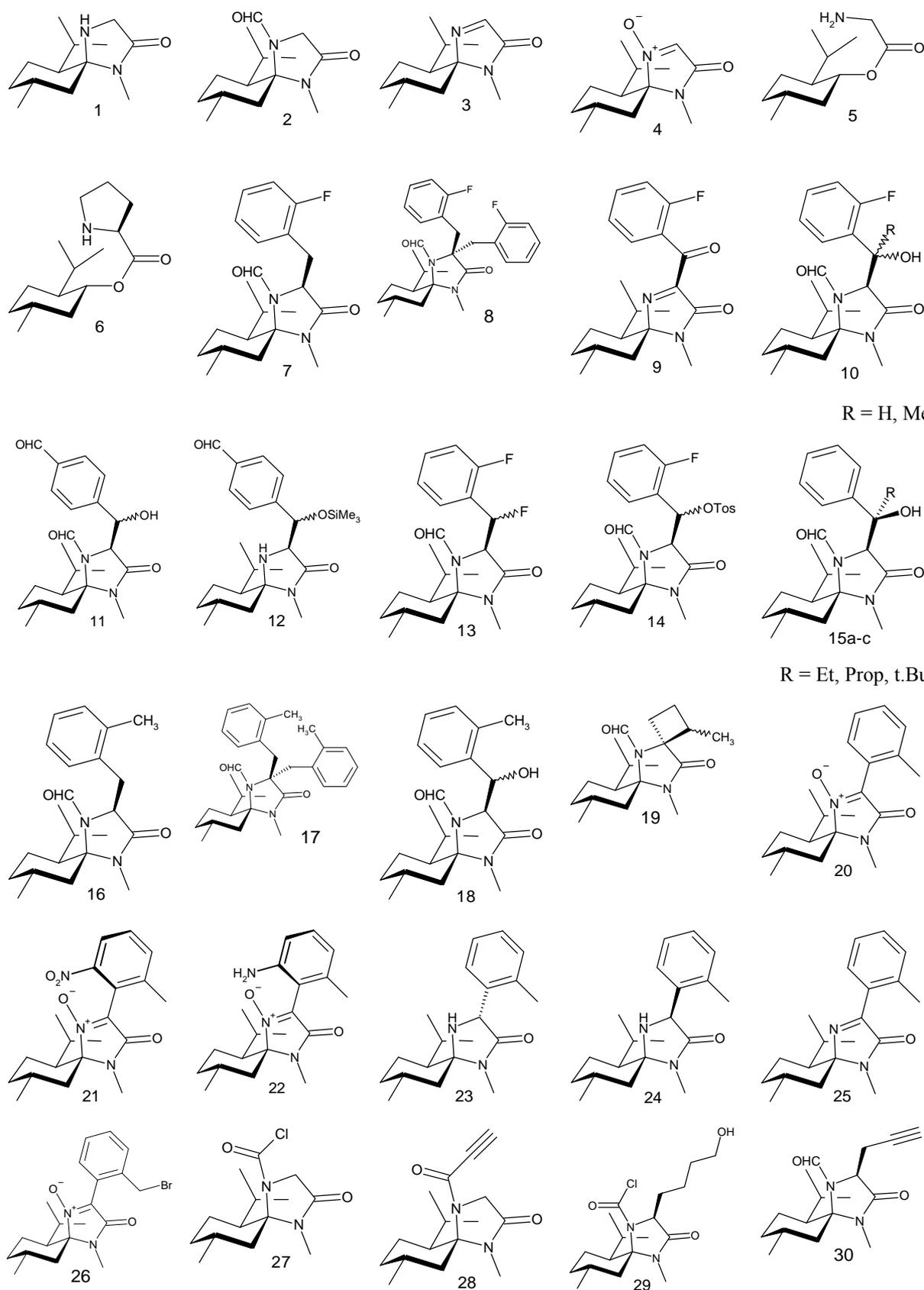
VI Anhang

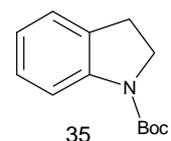
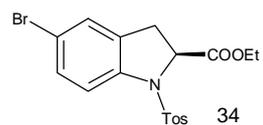
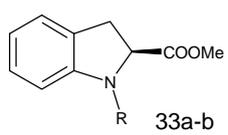
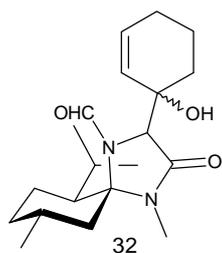
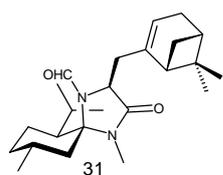
VI.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AIBN	Azobisisobutyronitril
arom.	aromatisch
ax.	axial
b	breit
BMI	2- <i>tert</i> -Butylmethylimidazolidin-4-on
BOC	Butyloxycarbonyl
BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>s</i> -BuLi	2-Butyllithium
Bzl	Benzyl
d	Dublett
δ	chemische Verschiebung (ppm)
DAP	Diaminopimelinsäure
DAS	Diaminosuberinsäure
DC	Dünnschichtchromatogramm
de	diastereomeric excess
ee	enantiomeric excess
eq.	equatorial
Et	Ethyl
FID	Flammen-Ionisations-Detektor
GC	Gaschromatogramm
GKE	gesättigte Kalomelelektrode
h	Stunde
HPLC	High pressure liquid chromatograph
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarot

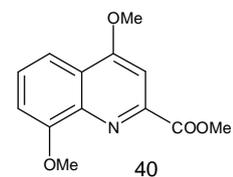
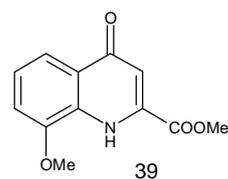
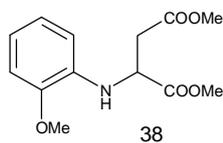
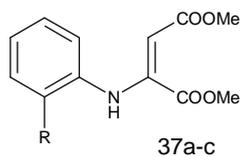
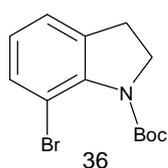
J	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Kat.	Katalysator
m	Multipllett
<i>m</i>	Meta
MCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MMI	Menthyliden-methylimidazolidinon
MMPP	Monoperoxyphthalsäure Magnesiumsalz Hexahydrat
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz
NOE	Kern-Overhauser-Effekt
NOESY	korreliertes NOE-Experiment
ppm	parts per million
Prop	Propyl
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SET	Single Elektron Transfer
t	Triplett
t.Bu	tertiär Butyl
TEMPO	Tetramethylpiperidinoxid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
z.Z.	zur Zeit

VI.2 Substanzverzeichnis



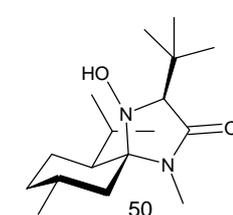
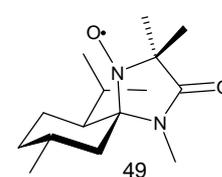
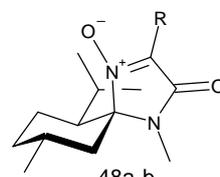
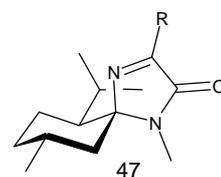
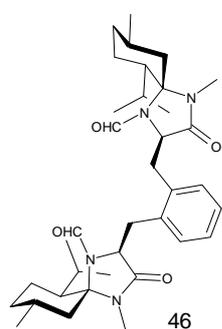
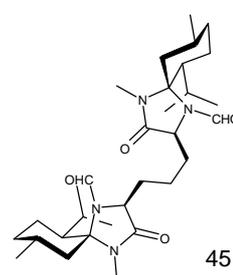
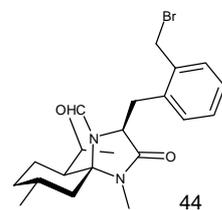
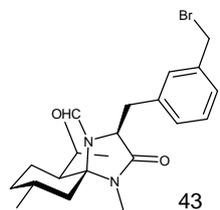
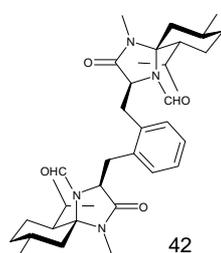
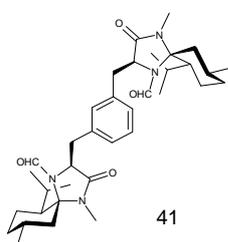


R = Boc, Tos



R = OMe, NO₂,

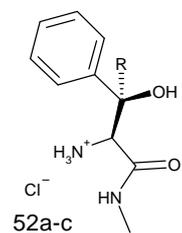
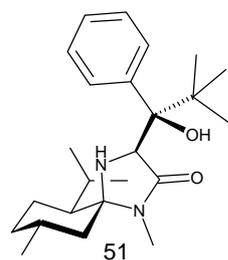
NHCOCH₃



R = iPr, Ph, Bzl,

t.Bu

R = Me, t.Bu



R = Et, Prop, t.Bu

VII Literaturverzeichnis

- [1] a) D. Voet, J. G. Voet, *Biochemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim, **1992**
b) L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg **1991**
- [2] S. D. Heck, *Science*, **1994**, 266, 1065
- [3] U. Gräfe, *Biochemie der Antibiotika*, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **1992**
- [4] N. Andres, H. Wolf, H. Zähler, E. Rössner, A. Zeeck, W. A. König, V. Sinnwell, *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 426-437
- [5] C. Rossi, L. Tuttobello, M. Ricci, C. G. Casanovi, L. J. Radics, *J. Antibiot.*, **1987**, 40, 130-133
- [6] H. G. Sagl, *Forum Microbiol.*, **1987**, 2, 330-340,
N. Naruse, O. Terimuyo, K. Tamita, M. Kanishi, T. Miyaki, H. J. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1989**, 42, 837-845
- [7] R. M. Williams, Y. Chenguang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6519-6527
- [8] S. Klutcho et al., *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 1953-1961
- [9] M. A. Ondetti, N. J. Williams, E. F. Sabo, J. Pluscec, E. R. Weaver, O. Kocy, *Biochem.* **1971**, 10, 4033-4039
- [10] W. R. Paukovits, O. D. Laerum, *Hoppe-Seylers Z. Pysiol. Chem.* **1984**, 365, 303-311
- [11] a) P. K. Bhatnagar, E. K. Agner, D. Alberts, B. E. Arbo, J. F. Callahan, S. J. Engelsen, A. S. Cuthbertson, H. Fjerdingsstad, M. Hartmann, D. Heerding, W. F. Huffman, J. Hiebl, M. Hysben, A. G. King, P. Kremminger, C. Kwon, S. LoCastro, D. Lovhaug, L. M. Pelus, S. Petteway, J. S. Takata, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3814-3819
b) P. K. Bhatnagar, D. Alberts, J. F. Callahan, D. Heerding, W. F. Huffman, A. G. King, S. LoCastro, L. M. Pelus, J. S. Takata, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 12862-12863
- [12] O. Keller, Doktor Arbeit, No. 5325 E.T.H. Zürich, 1974
- [13] R. F. Nutt, D. F. Veber, R. J. Saperstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6539-6545
- [14] G. Videnov, K. Büttner, M. Casaretto, J. Föhles, H.-G. Gattner, D. Brandenburg, *D. Biol. Chem. Hoppe-Seyler* **1990**, 371, 1057-1066
- [15] R. A. Aitken, S. N. Kilényi, *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic & Professional, **1992**, 180
- [16] R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Aminoacids*, Organic Chemistry Series Volume 7, Pergamon Press, Oxford **1989**

- [17] U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bardenhagen, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5293
- [18] 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. Scheffold), Springer, Berlin **1986**, 125 und darin zitierte Literatur
c) D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5277-5292
d) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880
e) D. Seebach, M. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337
f) D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fitzi, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1215-1232
g) K. Suzuki, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 51-61
- [19] a) R. M. Williams, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 11
b) R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276
- [20] 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
- [21] C. P. Schicki, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 34, 4373
- [22] a) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 673
b) R. M. Williams, J. A. Hendrix, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3723-3728
- [23] T. W. Badran, C. J. Easton, E. Horn, K. Kociuba, B. L. May, D. M. Schliebs, E. R. T. Ticknik, *Tetrahedron Asymmetry* **1993**, 4, 197-200
- [24] A. Papadopoulos, B. Lewall, E. Steckhan, K.-D. Ginzel, F. Knoch, M. Nieger, *Tetrahedron* **1991**, 47, 563-572
- [25] D. Enders, W. Steglich, R. Kober, K. Papadopoulos, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1693
- [26] K. Weinges, H. Brachmann, P. Stahnecker, H. Rodewald, M. Nixdorf, H. Irmgartinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 556
- [27] a) C. L. L. Chai, D. M. Page, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4373
b) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, A. Bazak, R. P. Kozyrod, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 944
- [28] F. Beck, *Elektroorganische Chemie*, VCH
- [29] Patent DOS 2057519, (Interoxo) **1969**
- [30] W. V. Childs, in *Techniques of Electroorganic Synthesis*, Part III, V. Tilak, N. L. Weinberg, Eds., John Wiley & Sons, New York **1982**, 341-383
- [31] a) Manuskript für *Ullmann* 7. Auflage, Kap. 5, (von E. Steckhan zur Verfügung gestellt)

- b) A. Aldaz, F. C. Flores, M. E. Morales, V. G. Garcia, J. G. Garcia, V. M. Leguey, G. S. Cano, *WO 96 38*, 601
- [32] T. Shono, N. Kise, T. Fulimoto, A. Yamanami, R. Nomura, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1730-1740
- [33] M. Brinkmann, Dissertation, Universität Paderborn **1992**
- [34] A. Vogt, Dissertation, BUGH Wuppertal **1995**
- [35] M. Kirschbaum, Dissertation, BUGH Wuppertal **1999**
- [36] A. Grundler, Dissertation, BUGH Wuppertal **1997**
- [37] M. Hahn, Dissertation, BUGH Wuppertal **1999**
- [38] M. Matthäus, Dissertation, BUGH Wuppertal **1999**
- [39] S. Nordhoff, Dissertation, BUGH Wuppertal **1999**
- [40] E. A. Mash, L. J. Williams, S. S. Pfeiffer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6977-6980
- [41] A. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asym.* **1997**, 8, 1855-1859
- [42] D. Stralla, laufende Arbeiten
- [43] K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 395-399
- [44] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901-7902
- [45] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969
- [46] J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3609-3612
- [47] a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4708-4709
b) S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7240-7241
c) D. Ma, J. Yao, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3075-3078
d) S.-H. Zhao, A. K. Miller, J. Berger, L. A. Flippin, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4463-4466
e) J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215-7216
f) J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525-7546
g) J.-F. Marcoux, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1568-1569
h) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1264-1267
- [48] M. Kimura, Y. Ban, *Synthesis* **1976**, 201-202
- [49] K. Harada, T. Hayakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, 37, 191-194
- [50] M. Kirschbaum, Diplomarbeit, BUGH Wuppertal **1996**
- [51] a) K.-H. Thiele, D. Gaudig, *Z. anorg. allg. Chemie* **1969**, 365, 301-307
b) J. A. Marshall, E. D. Robinson, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 227-239

- [52] M. Tokuda, Y. Yamada, T. Takagi, H. Suginome, A. Furusaki, *Tetrahedron* **1987**, 43, 281-296
- [53] D. L. Hughes, *Org. Prep. Proc. Int.* **1993**, 25, 607-632
H. Singer, W. Shive, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 84
S. M. Parmerter, A. G. Cook, W. B. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 4621
- [54] a) C. A. Busacca, R. E. Johnson, J. Swestock, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3299-3303
b) V. Collot, M. Schmitt, A. K. Marwah, B. Norberg, J.-J. Bourguignon, *THL* **1997**, 38, 8033-8036
- [55] M. Somei, M. Tsuchiya, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3145-3157
- [56] a) I. K. Youn, G. H. Yon, C. S. Pak, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2409-2410
b) L. V. Dunkerton, H. Chen, B. P. McKillican, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2539-2542
- [57] R. Yanada, K. Bessho, K. Yanada, *Synlett* **1995**, 5, 443-444
- [58] G. W. Gribble, J. H. Hoffman, *Synthesis* **1977**, 12, 859-860
- [59] a) M. Iwao, T. Kuraishi, *Heterocycles* **1992**, 34, 1031-1038
b) R. H. Huchings, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1004-1013
c) K. W. Stagliano, H. C. Malinakova, A. Takayama, *Synth. Comm.* **1997**, 27, 2413-2418
d) K. M. Bertini Gross, Y. M. Jun, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7679-7689
- [60] a) M. B. Mortensen, F. S. Kamounah, J. B. Christensen, *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 123-125
b) W. G. Gall, B. D. Astill, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 1538-1544
- [61] a) A. R. Katritzky, S. Sengupta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 17-19
b) Y. S. Park, P. Beak, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1574-1575
- [62] a) R. W. Carling, P. D. Leeson, A. M. Moesley, R. Baker, A. C. Foster, S. Grimwood, J. A. Kemp, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1942-1953
D. Ma, J. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1137-1142
- [63] a) Y. Iwanami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 1311-1313
b) U. Voegeli, *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 607-617
- [64] N. D. Heindel, I. S. Bechara, P. D. Kennewell, J. Molnar, C. J. Ohnmacht, S. M. Lemke, T. F. Lemke, *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1218-1223
- [65] F. Zymalkowski, *Katalytische Hydrierung*, 1 Aufl. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, **1965**, 104f

- [66] R. Nagata, N. Tanno, T. Kodo, N. Ae, H. Yamaguchi, T. Nishimura, F. Antoku, T. Tatsuno, T. Kato, Y. Tanaka, M. Nakamura, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3956-3968
- [67] M. Lange, K. Undheim, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5337-5344
- [68] R. M. Williams, C. Yuan, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6519-6527
- [69] J. Hiebl, H. Kollamann, F. Rovenszky, K. Winkler, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1947-1952
- [70] E. Steckhan, *Angew.Chem.* **1986**, 98, 681-699
- [71] a) R. N. Renaud, D. Bérubé, C. J. Stephens, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 1379-1382
b) L. Ebersson, M. Malmberg, K. Nyberg, *Acta. Chem. Scand.* **1983**, 37, 555-566
c) J. Heyer, S. Dapperheld, E. Steckhan, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1617-1623
d) A. Papadopoulos, J. Heyer, K.-D. Ginzler, E. Steckhan, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 2159-2164
e) P. L. Wong, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11434-11445
f) W. Li, C. E. Hanau, A. d'Avignon, K. D. Moeller, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8155-8170
- [72] T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 549-551
- [73] a) M. F. Semmelhack, C. R. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6732-6734
b) M. F. Semmelhack, C. S. Chou, D. A. Cortes, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4492-4494
c) F. MacCorquodale, J. A. Crayston, J. C. Walton, D. J. Worsfold, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 771-774
- [74] T. Kubota, H. Miyazaki, Y. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 245-251
- [75] a) G. L. McIntire, R. V. Shetty, H. N. Blount, *J. Phys. Chem.* **1980**, 84, 916-921
b) B. J. Acken, D. E. Gallis, J. A. Warshaw, D. R. Crist, *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 2076-2080
- [76] Z. Chami, M. Gareil, J. Pinson, J.-M. Savéant, A. Thiébaud, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 586-595
- [77] a) E. Klocke, A. Matzeit, M. Gockeln, H. J. Schäfer, *Chem. Ber.* **1993**, 126, 1623-1630
b) G. Nuding, F. Vögtle, K. Danielmeier, E. Steckhan, *Synthesis* **1996**, 1, 71-76
c) J. Weiguny, H. J. Schäfer, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 225-233
d) A. Matzeit, H. J. Schäfer, C. Amatore, *Synthesis* **1995**, 11, 1432-1444
e) L. Becking, H. J. Schäfer, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2797-2800
- [78] R. F. Nutt, R. G. Strachan, D. F. Veber, F. W. Holly, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3078-3080

-
- [79] a) P. L. Coe, D. M. Owen, A. E. Pedler, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1995-1998
b) K. Uneyama, H. Nanbu, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4598-4599
c) W. Dmowski, A. Biernacki, *J. Fluorine. Chem.* **1996**, 78, 193-194
- [80] a) H.-J. Altenbach, M. Kirschbaum, M. Hahn, M. S. Matthäus, A. Hermann, A. Vogt, Deutsche Patentanmeldung vom 28.07.1998, Pat.-Nr.: DE 19833853.8
b) H.-J. Altenbach, M. Kirschbaum, M. Hahn, M. S. Matthäus, A. Hermann, A. Vogt, US Patentanmeldung, Serial No.: 09/361,711
- [81] A. D. Jannakoudakis, E. Theodoridou, *Z. Phys. Chem.* **1982**, 129, 197-208
- [82] a) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1172-1176
b) T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, S. Yamane, T. Kanazawa, T. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6697-6703
c) L. Ebersson, M. Malmberg, K. Nyberg, *Acta. Chem. Scand.* **1983**, 37, 555-566
d) K. Danielmeier, D. Kolter, M. Sadakane, K. Schierle, A. Stahl, R. Vahle, A. Zietlow, E. Steckhan, in *Novel Trends in Electroorganic Synthesis*, S. Torii, Ed., Springer, Tokyo **1998**
- [83] a) G. Losse, W. Zönnchen, *Angew. Chem.* **1960**, 72, 185
b) G. Losse, W. Zönnchen, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 636, 140-143
c) G. Losse, W. Grunow, *Z. Chem.* **1965**, 5, 225-226
- [84] K. Harada, T. Hayakawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1964**, 37, 191-4