

**Untersuchungen an einem
neuen spirocyclischen Glycinbaustein,
abgeleitet von Menthon**

Vom Fachbereich C -Mathematik und Naturwissenschaften-
der Bergischen Universität Wuppertal
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften
-Dr. rer. nat.-
genehmigte Dissertation

von
Andreas F. Kotthaus
aus Wuppertal

2005

Diese Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20050214

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20050214>]

*Diese Arbeit ist
meiner Frau
Helene
gewidmet*

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Eingereicht am:

03.02.2005

Tag der mündlichen Prüfung:

01.04.2005

Referent:

Prof. Dr. H.-J. Altenbach

Korreferent:

Prof. Dr. M. Schneider

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2001 bis Dezember 2004 am Lehrstuhl für Organische Chemie des Fachbereiches C, Naturwissenschaften Fachgruppe Chemie der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. H.-J. Altenbach für die interessante Themenstellung, die freundliche Betreuung sowie für den gewährten wissenschaftlichen Freiraum bei der Durchführung dieser Arbeit.

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

Abstract

In this work the use of a new spirocyclic *N,N*-acetal (*iso*-MI) derived from glycinamide and (-)-menthone with special regard to the synthesis of enantiomerically pure α -amino acids was investigated.

It was shown that *iso*-MI is a highly valuable building block for the flexible synthesis of several glycine anion equivalents and nitron- and imine-derivates as cation equivalents.

Side chains were easily introduced via these building blocks and in most cases the reactions occurred under high stereocontrol from the side *anti* to the isopropyl group of the menthyl ring.

Due to the possibility to use different protecting groups, the release of amino acids caused no problems. In case of the lactimether-protected system **29**, releasing occurred under very mild conditions. Starting from *iso*-MI, amino acids with bulky side chains like adamantylglycine as well as racemisation sensitive amino acids like vinylglycine were thus synthesized with high enantiomeric excess.

Furthermore a very effective chiral derivatizing reagent (DNFB-*iso*-MI) was synthesised from *iso*-MI to determine the enantiopurity of amino acids by HPLC with a nonchiral reversed phase column.

A further application investigated in this work is the use of *iso*-MI and MMI as organocatalysts. It was shown exemplarily that MMI catalyses a Diels-Alder reaction between 1,3-cyclohexadiene and acrolein with good yields and enantiomeric excess.

Inhaltsverzeichnis

I	<u>EINLEITUNG</u>	1
I.1	BEDEUTUNG VON AMINOSÄUREN	1
II	<u>AUFGABENSTELLUNG</u>	15
III	<u>DURCHFÜHRUNG</u>	19
III.1	SYNTHESE CHIRALER SPIROCYCLISCHER <i>N,N</i> -ACETALE	19
III.1.1	SYNTHESE VON <i>ISO</i> -MI	19
III.1.2	SYNTHESE SPIROCYCLISCHER α -SUBSTITUIERTER AMINOSÄUREBAUSTEINE	23
III.2	GLYCIN-ANIONENÄQUIVALENT AUF BASIS VON <i>ISO</i> -MI	30
III.2.1	SCHÜTZUNG DER AMINFUNKTION VON <i>ISO</i> -MI	32
III.2.2	SCHÜTZUNG DER AMIDFUNKTION	33
III.2.3	ELEKTROPHILE ADDITION AN DIE GLYCIN-ANIONENÄQUIVALENTE	36
III.3	NITRONE AUF <i>ISO</i> -MI BASIS ALS KATIONENÄQUIVALENT	40
III.3.1	SYNTHESE DER NITRONE ALS GLYCIN-KATIONENÄQUIVALENTE	40
III.3.2	NUCLEOPHILE ADDITION AN DIE NITRONE	48
III.3.3	RADIKALISCHE ADDITION AN DIE NITRONE	51
III.3.4	FREISETZUNG DER AMINOSÄUREN AUSGEHEND VON DEN HYDROXYLAMINEN	53
III.4	α -SUBSTITUIERTE NITRONE ALS KATIONENÄQUIVALENTE	63
III.4.1	SYNTHESE DER α -SUBSTITUIERTEN NITRONE	63
III.4.2	SYNTHESE DER α -SUBSTITUIERTEN NITRONE MITTELS HECK-REAKTION	65
III.4.3	NUCLEOPHILE ADDITION AN α -SUBSTITUIERTE NITRONE	67
III.5	IMINE AUF <i>ISO</i> -MI BASIS ALS KATIONENÄQUIVALENTE	72
III.5.1	SYNTHESE DER IMINE	75
III.5.2	SYNTHESE α -SUBSTITUIERTER IMINE	80
III.5.3	NUCLEOPHILE ADDITION AN DIE ALDIMINE UND KETIMINE	82

III.6	[3,3]-SIGMATROPE UMLAGERUNG AUSGEHEND VOM α-METHYL-SUBSTITUIERTEN MMI-NITRON UND ACYLCHORIDEN	85
III.7	SYNTHESE SPIROCYCLISCHER DERIVATISIERUNGSREAGENZIEN	89
<i>III.7.1</i>	<i>ISO-MI ALS CHIRALES DERIVATISIERUNGSREAGENZ?</i>	92
<i>III.7.2</i>	<i>SYNTHESE EINES NEUEN SPIROCYCLUS AUS FLUORENON UND VALINAMID ALS GRUNDBAUSTEIN FÜR EIN DERIVATISIERUNGSREAGENZ</i>	98
III.8	MMI UND ISO-MI ALS ORGANOKATALYSATOREN	101
IV	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	110
V	<u>EXPERIMENTELLER TEIL</u>	116
V.1	ALLGEMEINE ANGABEN	116
V.2	ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN (AAV)	120
V.3	SYNTHESE DER VERBINDUNGEN	124
V.3.1	VERBINDUNGEN AUS KAPITEL III.1	124
V.3.2	VERBINDUNGEN AUS KAPITEL III-2	138
V.3.3	VERBINDUNGEN AUS KAPITEL III-3	163
V.3.4	VERBINDUNGEN AUS KAPITEL III.4	194
VI	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	235

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
äq.	Äquivalente
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Bu	Butyl
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CH	Cyclohexan
COSY	correlated spectroscopy
d	Dublett, Tag
δ	Chemische Verschiebung (ppm)
DC	Dünnschicht Chromatographie
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
ee	enantiomeric excess
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Et	Ethyl
FLC	Flash Liquid Chromatography
GC	Gas Chromatographie
ges.	gesättigt
h	Stunde
halbges.	halbgesättigt
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
m	Multipllett, mittel
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl

min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
m/z	Masse pro Ladung
NMR	Kernmagnetische Resonanz
n.o.	nicht optimiert
Pd/C	Palladium auf Kohle
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
RF	Rückfluß
RT	Raumtemperatur
s	Singulett, stark
sek.	Sekundär
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

I Einleitung

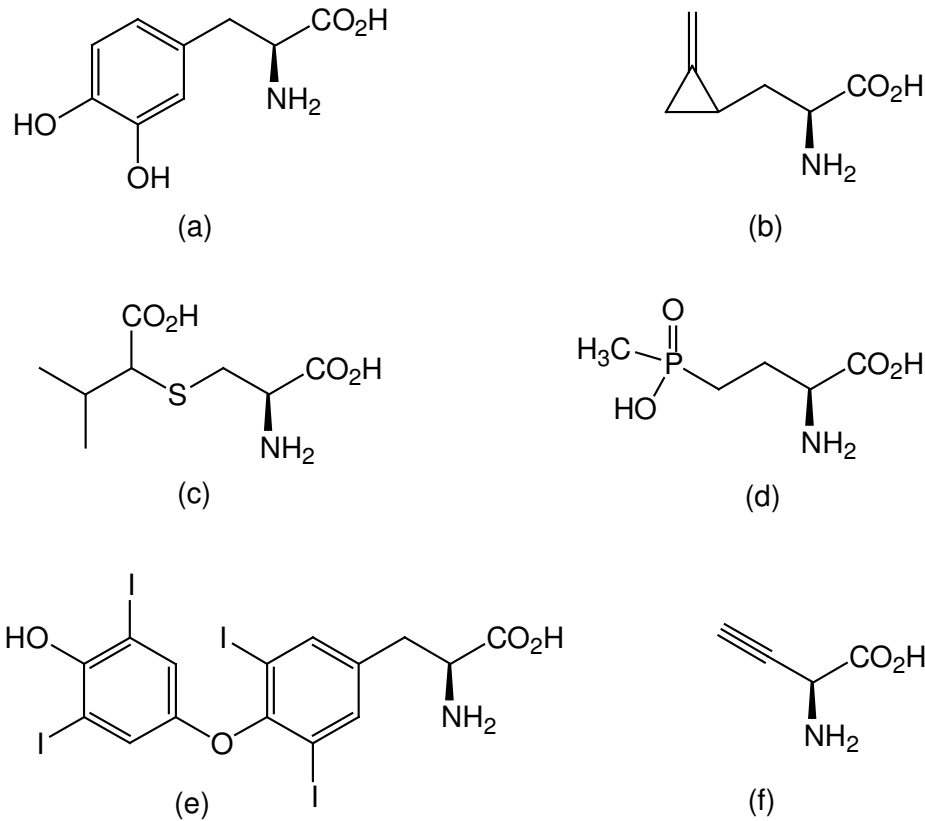
I.1 Bedeutung von Aminosäuren

α -Aminocarbonsäuren kommen in mannigfaltiger Form in jedem Organismus vor und sind ebenso wie Nucleinsäuren, Kohlenhydrate und Lipide grundlegend an vielen Lebensvorgängen beteiligt. Sie werden primär zum Aufbau von Eiweißstoffen wie Enzymen, Strukturproteinen, Transportproteinen und Immunproteinen benötigt. Daneben dienen Aminosäuren als Bausteine für Hormone und Neurotransmitter. Einzelne Aminosäuren besitzen spezielle chemische Wirkungen oder dienen als Bausteine für weitere funktionelle Stoffe. Wegen ihrer vielfältigen Aufgaben und Funktionen werden sie auch als „Bausteine des Lebens“ bezeichnet¹.

Im genetischen Code sind 20* verschiedene Aminosäuren verankert. Bei diesen proteinogenen Aminosäuren, die als Grundbausteine der Proteine dienen, handelt es sich ausschließlich um α -L-Aminosäuren. Mikroorganismen und Pflanzen sind in der Lage, alle benötigten Aminosäuren selbst herzustellen. Menschen und Tiere sind dazu nicht fähig und müssen die sogenannten essentiellen Aminosäuren über die Nahrung aufnehmen.

Neben den proteinogenen Aminosäuren werden in Organismen auch nichtproteinogene Aminosäuren gefunden. Diese entstehen durch Umwandlung der proteinogenen Formen oder am Polypeptid durch posttranslationale Modifizierung². Beispielsweise wird L-Dopa, der Stoffwechselvorläufer von Dopamin, im menschlichen Organismus aus L-Tyrosin gebildet. Dopamin ist für die Regulierung komplexer Bewegungsabläufe notwendig. Die Degeneration Dopamin-produzierender Nervenfasern im Gehirn führt zur Parkinsonschen Krankheit. Zur Therapie wird den Patienten unter anderem L-Dopa verabreicht, welches im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirnschranke passieren kann³. In Abb. I-1 sind neben L-Dopa weitere nichtproteinogene Aminosäuren dargestellt, die interessante biologische Aktivitäten besitzen.

* Die Aminosäure Selenocystein wurde erst vor wenigen Jahren dem mRNA-Triplett UGA zugeordnet, welches früher als Stop-Codon interpretiert wurde. Selenocystein kann deshalb als der 21. proteinogene Baustein aufgefaßt werden, wird jedoch nur unter bestimmten Bedingungen eingebaut.

**Abb. I-1**

Auswahl nichtproteinogener Aminosäuren: (a) L-Dopa: Stoffwechselvorläufer von Dopamin; (b) Hypoglycin A: Kommt in unreifen Früchten vor und wirkt stark blutdrucksenkend; (c) Isovalthine: Bei Menschen mit zu hohem Cholesterinspiegel im Urin vorhanden; (d) Phosphinothricin: Wird in der Landwirtschaft unter dem Handelsnamen *Basta*® als Herbizid verwendet; (e) L-Thyroxin: Als Schilddrüsenhormon greift es regulativ in den Energiestoffwechsel ein; (f) Ethynylglycin: Wirkt als Antibiotikum⁴.

Bis zum Jahr 1994 wurden bereits ca. 2000 nichtproteinogene Aminosäuren beschrieben⁵. Ein Teil dieser Verbindungen wurde aus höheren Pflanzen, Bakterien, Pilzen und verschiedenen Tieren in Form von Proteinen und Peptiden oder als freie Aminosäuren isoliert. Viele dieser Aminosäuren konnten einer bestimmten Aufgabe innerhalb des Organismus zugeordnet werden, während andere scheinbar keine spezielle Funktion besitzen. In anderen Lebewesen wirken diese aber oft toxisch. Man vermutet deshalb, daß sie dem Schutz vor Feinden dienen. Interessant ist zudem, daß viele dieser biologisch aktiven Substanzen D-Aminosäuren enthalten. Als Beispiel sind die beiden Heptapeptide Dermorphin (H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH₂) und [6-Hydroxyprolin]-Dermorphin genannt, welche aus der Haut der südamerikanischen Frösche *Phyllomedusa sauvagii* und *Phyllomedusa rhodai* isoliert wurden. Diese Peptide enthalten an zweiter Position der Aminosäuresequenz D-Alanin und besitzen eine eintausendmal höhere Opiataktivität als

Opium⁶. Ein synthetisch hergestelltes Produkt, in dem D- durch L-Alanin ersetzt wurde, ist biologisch nicht aktiv⁷. Daß D-Aminosäuren in Peptiden nichtmikrobiellen Ursprungs vorkommen, ist aber eher selten, in bakteriellen Zellwänden kommen sie jedoch relativ häufig vor. Die Gegenwart von D-Aminosäuren (oftmals D-Alanin) führt dazu, daß die Zellwände widerstandsfähiger gegenüber dem Angriff durch Peptidasen sind. Die Aminosäure D-Cycloserin aus *Streptomyces orchidaceus* wirkt dagegen antibiotisch gegen solche Bakterien, indem sie als Antagonist des D-Alanins die Synthese der für den bakteriellen Zellaufbau benötigten Aminosäure verhindert.

Neben den D-Aminosäuren findet man in niederen Organismen auch α,α -disubstituierte Aminosäuren, die ebenfalls durch Peptidasen nur schwer abgebaut werden können. Darüber hinaus können durch diese Aminosäuren Peptide mit dreidimensionalen Strukturen aufgebaut werden, die allein mit L-Aminosäuren nicht möglich wären. Durch Verwendung von D-, α,α -disubstituierten- und anderen nichtproteinogenen Aminosäuren ist es diesen Organismen möglich, Peptide oder Proteine verschiedenen biologischen Aktivitäten anzupassen.

I.2 Aminosäuren als Bausteine in der Wirkstoffforschung

Aufgrund ihrer chemisch, biologisch und physikalisch einzigartigen Eigenschaften werden Aminosäuren in den unterschiedlichsten Gebieten eingesetzt. Beispielsweise finden Aminosäuren im Nahrungsmittelsektor, im Pflanzenschutz, in der Kosmetik und in der Technik (z. B. als Vulkanisationsbeschleuniger für Kautschuk) Verwendung. Wie bereits in Kapitel I.1 erwähnt, besitzen einige Aminosäuren meist in Form von Peptiden und Proteinen interessante biologische Eigenschaften, welche eine direkte Nutzung dieser Verbindungen in der Medizin möglich machen. Auf den letztgenannten Punkt soll im folgenden näher eingegangen werden.

Um einen neuen Wirkstoff auf Peptidbasis zu finden, bedient man sich zwei unterschiedlicher Methoden, die mit den Schlagworten High Throughput Screening und Rational Drug Design charakterisiert werden können.

Bei der ersten werden Peptide und Proteine aus den unterschiedlichsten Organismen isoliert und mit Hilfe von Bioassays auf ihre biologische Aktivität hin untersucht. (Im Rahmen des High Throughput Screenings geschieht dies mittlerweile vollautomatisch, und es können so an einem Tag mehrere tausend Verbindungen auf ihre Wirksamkeit hin untersucht werden.) Auf diese Weise findet man immer wieder Naturstoffe, die sich entweder direkt als Wirkstoff oder als Leitstruktur für neue Wirkstoffe eignen. Mittlerweile gibt es zahlreiche Medikamente, die auf diese Weise entdeckt wurden. Als Beispiel sei Cyclosporin aus *Tolypocladium inflatum* (Abb. I-2) genannt. Es wird als Immunsuppressivum eingesetzt und verhindert nach Organtransplantationen die Abstoßung durch das körpereigene Immunsystem. Im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva behindert die Verbindung die Immunantwort gegen Krankheitserreger kaum⁸. Ein anderes Beispiel ist das Antibiotikum Vancomycin (Abb. I-3), welches aus dem Kulturfiltrat von *Streptomyces orientalis* isoliert wurde. Anwendung findet es bei der Behandlung von schweren Infektionen mit *Staphylococcus*- oder *Streptococcus*-Erregern, die eine Resistenz gegen die gängigen Antibiotika aufweisen. Vancomycin wird auch dann verabreicht, wenn Patienten aufgrund einer Allergie nicht mit β -Lactamantibiotika behandelt werden können⁹. Mittlerweile kann Vancomycin auch vollsynthetisch hergestellt werden. Die ersten Totalsynthesen wurden von NICOLAOU¹⁰ und EVANS¹¹ zeitgleich veröffentlicht.

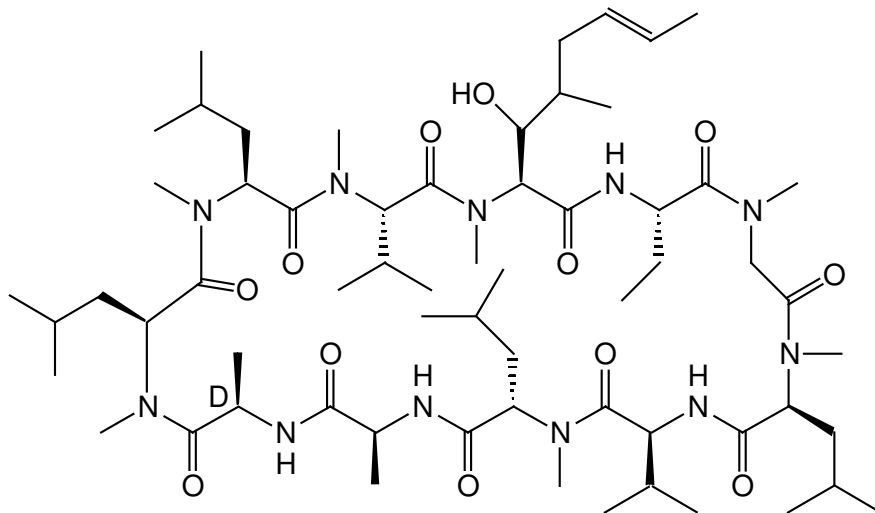


Abb. I-2

Cyclosporin A (Handelsname *Sandimmun*®) wird als Immunsuppressivum bei Knochenmark- und Organtransplantationen sowie bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

Für die Synthese dieses Naturstoffes mußten zusätzlich zur Peptidsynthese auch Aminosäuresynthesen entwickelt werden, um die benötigten, kommerziell nicht erhältlichen Aminosäuren darzustellen. Da im letzten Jahrzehnt die Zahl der Vancomycin-resistenten Mikroorganismen immer weiter zugenommen hat, sucht man vermehrt nach resistenzfreien Verbindungen, indem man Modifizierungen an dem Naturprodukt vornimmt. Eine Arbeitsgruppe stellte in diesem Zusammenhang eine Verbindung namens Fluorbalhimycin vor, bei dem das chloresubstituierte β -Hydroxytyrosin durch fluorsubstituiertes β -Hydroxytyrosin ersetzt wurde¹².

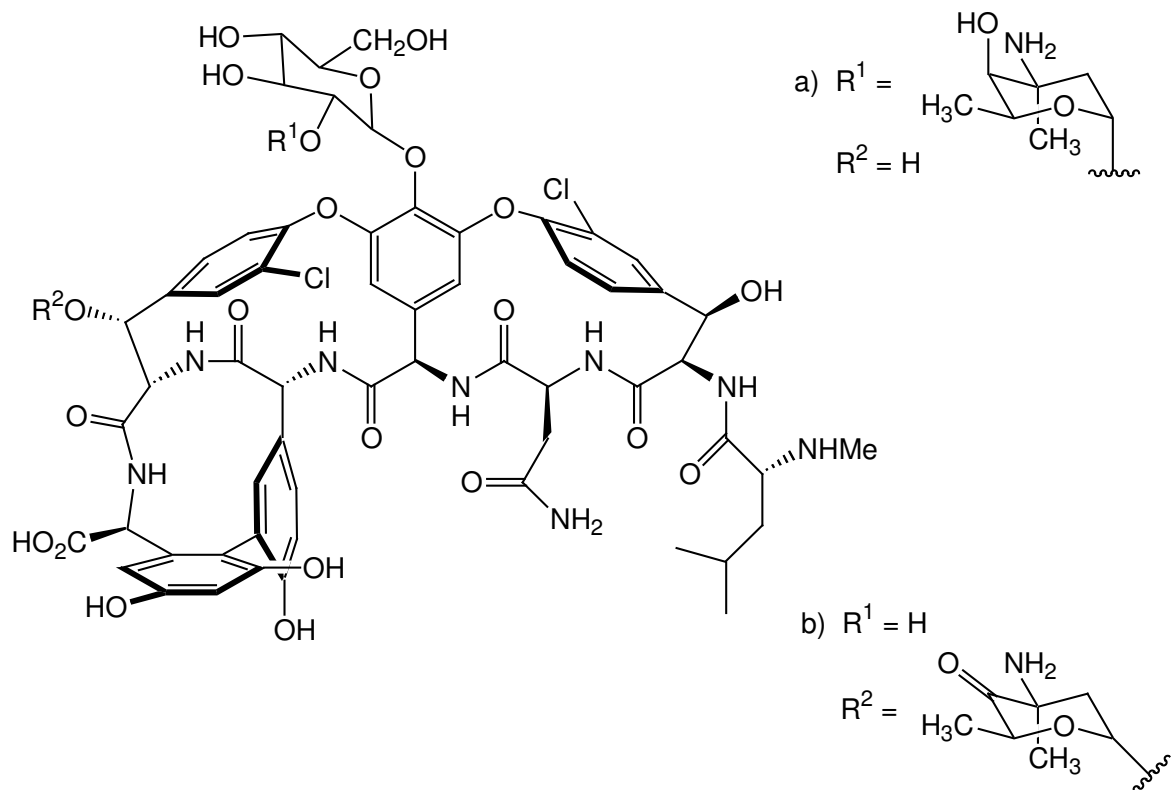


Abb. I-3

Strukturen der Glycopeptid-Antibiotika a) Vancomycin und b) Balhimycin. Vancomycin gilt als Notfallantibiotikum zur Behandlung von *Staphylococcus*- und *Streptococcus*-Erregern, die eine Resistenz gegen die gängigen Antibiotika aufweisen.

Eine weitere Methode, um zu einem Wirkstoff zu gelangen, ist die Entwicklung von Peptidmimetika. Darunter versteht man im allgemeinen Stoffe, die dem biologisch aktiven Teil eines Peptids in ihrer Struktur ähneln und es ersetzen können. Dabei können sie entweder den Effekt von Peptiden auf Rezeptorebene imitieren (Agonisten) oder sie

können den Rezeptor blockieren (Antagonisten). Peptidmimetika sollten sich durch eine bessere metabolische Stabilität, durch eine gute Bioverfügbarkeit, durch eine hohe Rezeptoraffinität und Rezeptorselektivität sowie durch geringe Nebenwirkungen auszeichnen. Die Entwicklung von Peptidmimetika erfordert zunächst die genaue Kenntnis von konformativen, topochemischen und elektronischen Gegebenheiten des nativen Peptidwirkstoffes und der Bindungsstelle, mit der er interagiert (Rezeptor bzw. Enzym). Anschließend können Peptidanaloga mit den oben genannten Eigenschaften synthetisiert werden (Rational Drug Design). Als Beispiel für ein Peptidmimetika sei der Wirkstoff BMS-232632 (Atazanavir) genannt¹³, der als Medikament unter dem Handelsnamen *Reyataz*® zur Bekämpfung von HIV-Infektionen eingesetzt wird (Zulassung zur Zeit nur in den USA und in der Schweiz).

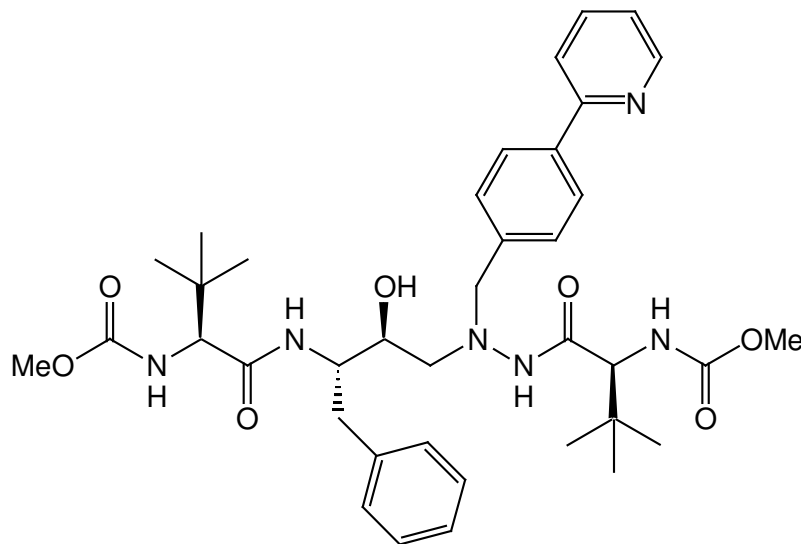


Abb. I-4

Atazanavir (Handelsname *Reyataz*®) wirkt als HIV-Protease-Inhibitor und verhindert bei HIV-infizierten Personen neue Infektionszyklen.

Die Wirkungsweise dieser Substanz besteht in der Hemmung des viruseigenen Enzyms, der HIV-Protease. Die Blockierung dieser „Eiweißschere“ führt zu unreifen, nicht infektiösen Viren, wodurch bei HIV-infizierten Personen neue Infektionszyklen verhindert werden. Auch dieser Wirkstoff enthält mit *L-tert.*-Leucin eine ungewöhnliche Aminosäure, mit dessen technischer Darstellung sich in der Vergangenheit ausführlich auseinander gesetzt wurde¹⁴.

Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, vorhandene biologisch aktive Peptide zu modifizieren, indem man systematisch natürliche Aminosäuren gegen α -C-alkylierte, N-alkylierte und D-Aminosäuren austauscht.

I.3 Gewinnung enantiomerenreiner Aminosäuren

Wie den vorherigen Kapiteln zu entnehmen ist, ist die Gewinnung von enantiomerenreinen Aminosäuren von großer Bedeutung. Im folgenden sind nun die verschiedenen Methoden zusammengefaßt, mit denen sich enantiomerenreine Aminosäuren erhalten lassen.

- Extraktion von Proteinhydrolysaten
- Mikrobiologische Verfahren (Fermentation)
- Enzymatische Methoden
- Synthetische Verfahren
 - Synthese des Racemats mit anschließender Spaltung
 - Chiral Pool Synthese
 - Asymmetrische Synthese

Bei der Extraktion von Proteinhydrolysaten werden die Proteine zuerst durch Säuren, Basen oder enzymatische Verfahren in ihre Bestandteile zerlegt. Anschließend werden die einzelnen Aminosäuren meist auf chromatographischem Wege aus dem Gemisch isoliert. Diese Methode lohnt sich jedoch nur dann, wenn das Ausgangsmaterial die gewünschte Aminosäure in größeren Mengen enthält.

Bei der Fermentation werden Aminosäure-produzierende Mikroorganismen eingesetzt, die durch ein Screening entdeckt und in verdünnten Nährlösungen gezüchtet werden. Der Vorteil dieser Methode besteht in dem hohen Entwicklungspotential, da durch Fortschritte in der Gentechnologie immer bessere bzw. spezifischere Mikroorganismen gezüchtet werden können.

Die enzymatische Generierung von Aminosäuren hat ebenfalls ein enormes Entwicklungspotential. Aufgrund der höheren Produktkonzentrationen lassen sich die Aminosäuren jedoch leichter isolieren.

Die chemische Synthese mit anschließender Racematspaltung hat den Nachteil, daß, sofern das andere Isomer nicht anderweitig verwendet werden kann, große Mengen an Abfall produziert werden.

In der chemischen Industrie nimmt die Herstellung von Aminosäuren mittels Fermentation und chemischer Synthese mit anschließender Racematspaltung den größten Stellenwert ein. Asymmetrische Synthesen in technischem Maßstab sind eher selten. Wird jedoch nur eine geringe Menge einer außergewöhnlichen, optisch aktiven Aminosäure benötigt (z. B. für Forschungszwecke), so stellt die asymmetrische Synthese eine wichtige Alternative dar. Der entscheidende Vorteil liegt in ihrer großen Variabilität. So können ausgehend von einem Grundbaustein innerhalb kurzer Zeit verschiedene Aminosäuren in optischer Reinheit gewonnen werden.

I.4 Asymmetrische Synthese von Aminosäuren

In der Vergangenheit sind zahlreiche Synthesestrategien zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren entwickelt worden. Die gängigsten Methoden sind in Abb. I-5 zusammengefaßt¹⁵.

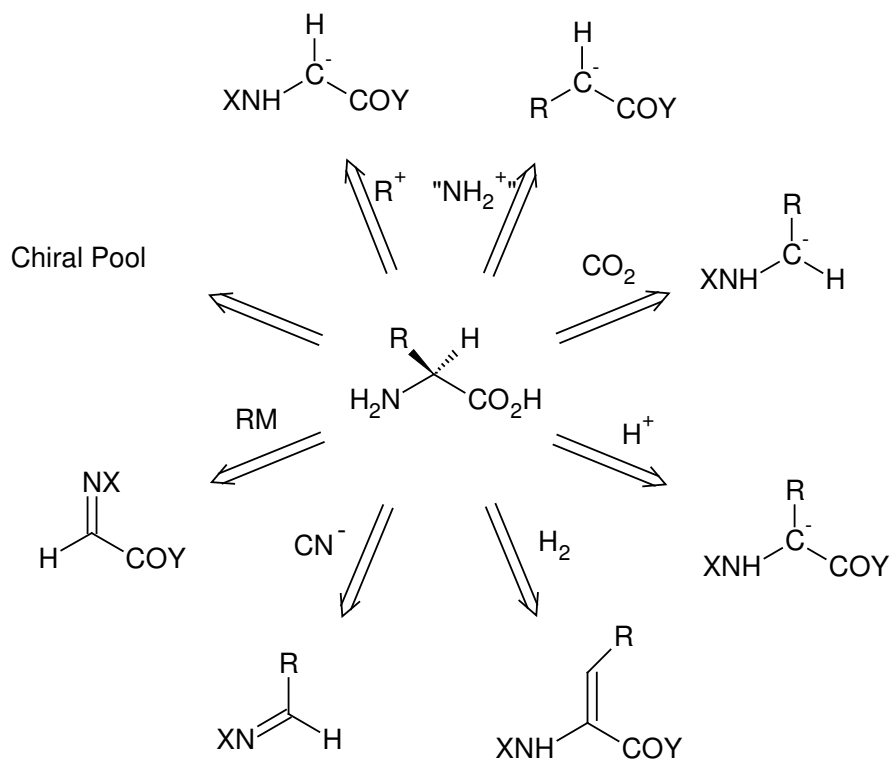


Abb. I-5

Im Hinblick auf die Themenstellung der eigenen Arbeit werden im folgenden nur die Synthesen Erwähnung finden, bei denen das Chiralitätszentrum des α -Kohlenstoffatoms der Aminosäure mit Hilfe eines chiralen Auxiliars durch eine C-C Verknüpfung an einem Glycinäquivalent aufgebaut wird. Für einen umfassenden Überblick sei an dieser Stelle auf verschiedene Übersichtsartikel verwiesen¹⁶.

Bei einem Glycinäquivalent wird im allgemeinen zwischen einem Kationen- und einem Anionenäquivalent unterschieden. Beim letztgenanntem wird das α -Kohlenstoffatom in ein Carbanion überführt und anschließend durch Elektrophile abgefangen. Nucleophile können dagegen mit einem Glycinkationenäquivalent umgesetzt werden.

Im folgenden ist eine Auswahl an cyclischen Glycinbausteinen aufgeführt, die sich zur Darstellung von enantiomerenreinen Aminosäuren eignen (Abb. I-6).

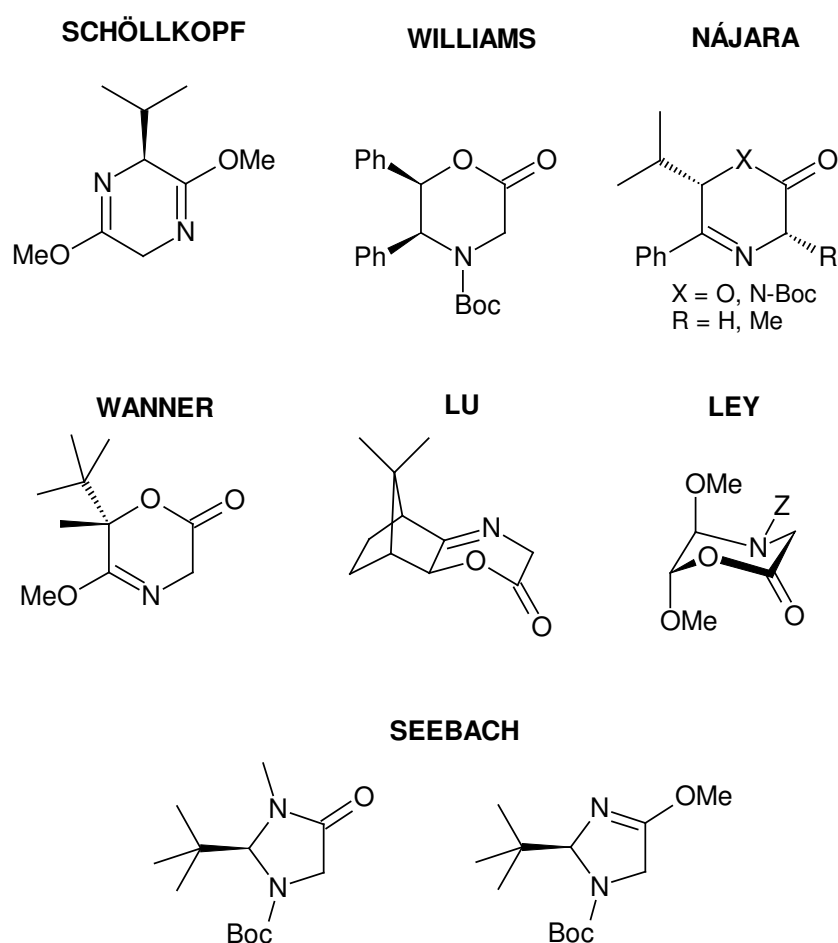


Abb. I-6

Bereits 1981 entwickelte SCHÖLLKOPF¹⁷ ein System zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren, welches in bezug auf Diastereoselektivität und Variabilität lange Zeit als konkurrenzlos galt. Aufgebaut wird das System aus Glycin und L- oder D-Valin (oder *tert.*-Leucin) mit anschließender *O*-Alkylierung. Nach Deprotonierung mit einer starken, nicht nucleophilen Base (z.B. LDA) können nun verschiedenen Elektrophile zur Reaktion herangezogen werden. Die Reaktion erfolgt dabei von der sterisch günstigeren, der dem vorhandenen Substituenten abgewandten Seite. Durch anschließende Hydrolyse unter milden Bedingungen kann nun wahlweise entweder der Aminosäureester oder die freie Aminosäure erhalten werden. Der Bislactimether läßt sich käuflich erwerben und eignet sich zusätzlich zur elektrophilen Addition auch für Cycloalkylierungen, Hydroxyalkylierungen und Michael-Reaktionen. Der gravierende Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, daß das Produkt von der eingesetzten Aminosäure (Valin oder *tert.*-Leucin) durch Destillation (Aminosäureester) oder Chromatographie getrennt werden muß.

Ein anderes System wurde im Jahr 1988 von WILLIAMS¹⁸ vorgestellt. Dieses System wird aus α -Bromessigsäure und *erythro*- α,β -Diphenyl- β -hydroxyamin aufgebaut und kann nach Schützung der Aminfunktion analog dem oben genannten Baustein mit Elektrophilen umgesetzt werden. Die Isolierung der Aminosäure gelingt unter reduktiven Bedingungen meist problemlos. Nachteilig ist jedoch, daß das chirale Auxiliar bei der Freisetzung racemisiert und somit nicht recycelt werden kann.

Ein Vorteil dieses Bausteins ist, daß er sich durch Bromierung mit NBS leicht in ein Glycinkationenäquivalent überführen läßt, so daß auch Nucleophile addiert werden können (Abb. I-7).

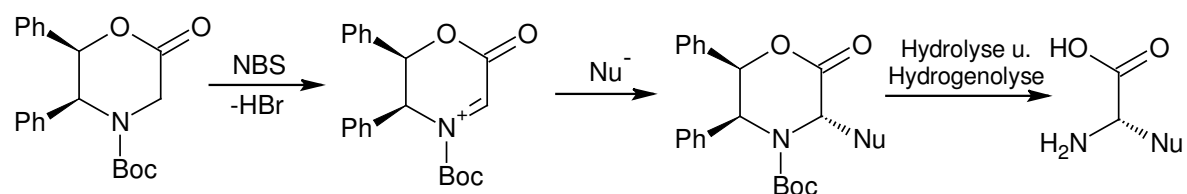
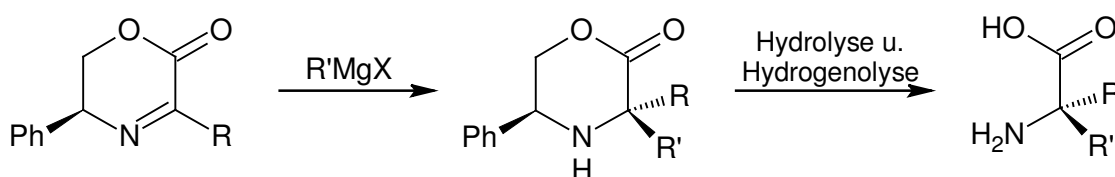


Abb. I-7

Eine andere Möglichkeit, dieses bzw. ein ähnliches System als Kationenäquivalent zu nutzen, besteht in der Generierung des entsprechenden Imins (Abb. I-8). Nach Aktivierung der C=N Doppelbindung mit einer Lewissäure ist es möglich, Nucleophile in Form metallorganischer Reagenzien zu addieren¹⁹.

**Abb. I-8**

Die 1997 bzw. 1998 von NÁJARA²⁰ vorgestellten Systeme eignen sich ebenfalls zum Aufbau diverser Aminosäuren. Die Freisetzung der Aminosäure für X = O kann unter relativ milden Bedingungen bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Isolierung des Produktes bereitet auch keine Probleme, da sich das chirale Auxiliar extraktiv entfernen läßt. Negativ ist im Vergleich zu anderen Systemen, daß schon zur Synthese des chiralen Auxiliars metallorganische Reagenzien (PhMgBr) zum Einsatz kommen. Des weiteren läßt sich der Baustein nicht in ein Kationenäquivalent (Imin oder Nitron) überführen.

Die Bausteine von WANNER²¹, LU²² und LEY²³ lassen sich ebenfalls hoch diastereoselektiv mit Elektrophilen umsetzen. Allerdings ist die Darstellung der einzelnen Systeme recht aufwendig. Bei dem erstgenannten System ist zur Synthese des chiralen Hilfsstoffs eine Oxidation mit Kaliumpermanganat, eine Umsetzung mit Methylmagnesiumchlorid und eine anschließende Racematspaltung mit chiralem Phenylalaninol erforderlich. Die Darstellung der anderen zwei Bausteine erstreckt sich über sechs (LEY) bzw. sieben (LU) Synthesestufen.

Das wohl bekannteste System dieser Art wurde von SEEBACH²⁴ 1986 entwickelt und von zahlreichen Arbeitsgruppen optimiert. Den zentralen Baustein bildet hier ein *N,N*-Acetal aus Pivaldehyd und Glycinmethylamid. Da bei der Reaktion das Racemat gebildet wird, muß zuvor eine Racemat-Trennung vollzogen werden. Dies gelingt problemlos in Form von diastereomerenreinen Mandelsäuresalzen²⁵. Nach Schützung der Aminfunktion können Elektrophile genau wie bei den oben genannten Systemen von der sterisch weniger gehinderten Seite eingeführt werden. Allerdings ist bei sterisch anspruchsvollen Resten die saure Hydrolyse des resultierenden Aminosäuremethylamids nahezu unmöglich. Ebenso können aufgrund der stark protischen Hydrolysebedingungen säureempfindliche Gruppen nicht verwendet werden. Durch Verwendung von Glycinamid anstelle des Methylamids und anschließender Boc-Schützung und *O*-Alkylierung mit Meerweinsalz ($((\text{CH}_3)_3\text{OBF}_4^-)$)

gelangt man zu dem entsprechenden Lactimether, der ebenfalls von SEEBACH 1993 vorgestellt wurde. Dieser Baustein vereinigt die Vorteile des *N*-Methylsystems mit denen des SCHÖLLKOPF-Systems (Spaltung unter sehr milden Bedingungen). Die erforderliche Racematspaltung auf der Stufe des ungeschützten *N,N*-Acetals ist jedoch etwas aufwendiger²⁶.

Ein entsprechendes Nitron basierend auf dem SEEBACH-System wurde kürzlich von BALDWIN²⁷ vorgestellt (Abb. I-9). Dieser Baustein ist für [3+2]-Cycloadditionen zugänglich und kann z.B. zur Synthese von γ -Hydroxy- α -Aminosäuren genutzt werden.

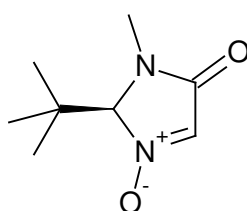


Abb. I-9

Möchte man jedoch Nucleophile addieren, so besteht bei diesem System die Gefahr, daß durch Deprotonierung in 2-Position (z.B. bei Verwendung von basischen Grignard-Reagenzien) ein aromatisches System entsteht, wodurch die chirale Information verloren ginge.

ENDERS²⁸, YAMAMOTO²⁹ und WEINGES³⁰ entwickelten acyclische Imine, um optisch aktive Aminosäuren durch Addition von Nucleophilen zu erzeugen. OPPOLZER³¹ hingegen verwendet ein Nitron als Glycinkationenäquivalent, um Nucleophile zu addieren.

Mit den bisher erwähnten Systemen lassen sich enantiomerenreine Aminosäuren gut gewinnen. Allerdings haben alle Bausteine neben ihren individuellen Vorteilen auch ihre Nachteile. Entweder eignen sie sich nur als Anionenäquivalent oder nur als Kationenäquivalent oder besitzen sonstige Nachteile wie aufwendige Synthese des Bausteins, schlechte Produktisolierung, Verlust des chiralen Hilfsstoffes etc.

Im Rahmen seiner Doktorarbeit stellte BRINKMANN³² aus dem hiesigen Arbeitskreis 1992 ein spirocyclisches *N,N*-Acetal aus Glycinmethylamid und (-)-Menthon vor. Bei der Synthese fällt nur das Produkt mit äquatorial angeordneter Methylamidfunktion an, so daß

keine Diastereomerentrennung notwendig ist. Dieses Menthylidenmethyl-imidazolidinon, kurz MMI oder auch „Menthosan“ genannt, erwies sich in bezug auf die Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren als außergewöhnlich vielseitig (Abb. I-10). Durch Formylierung läßt es sich leicht in ein geschütztes Derivat überführen, das nach Deprotonierung mit LDA ein hervorragendes Anionenäquivalent darstellt. Durch Umsetzung mit Elektrophilen lassen sich somit verschiedene Reste hoch diastereoselektiv einführen. Eine Oxidation mit Pyridiniumdichromat führt in guten Ausbeuten zum entsprechenden Imin, kurz Menthosen genannt, an dem mit Erfolg [2+2]-Cycloadditionen zu β -Lactamen durchgeführt werden konnten.

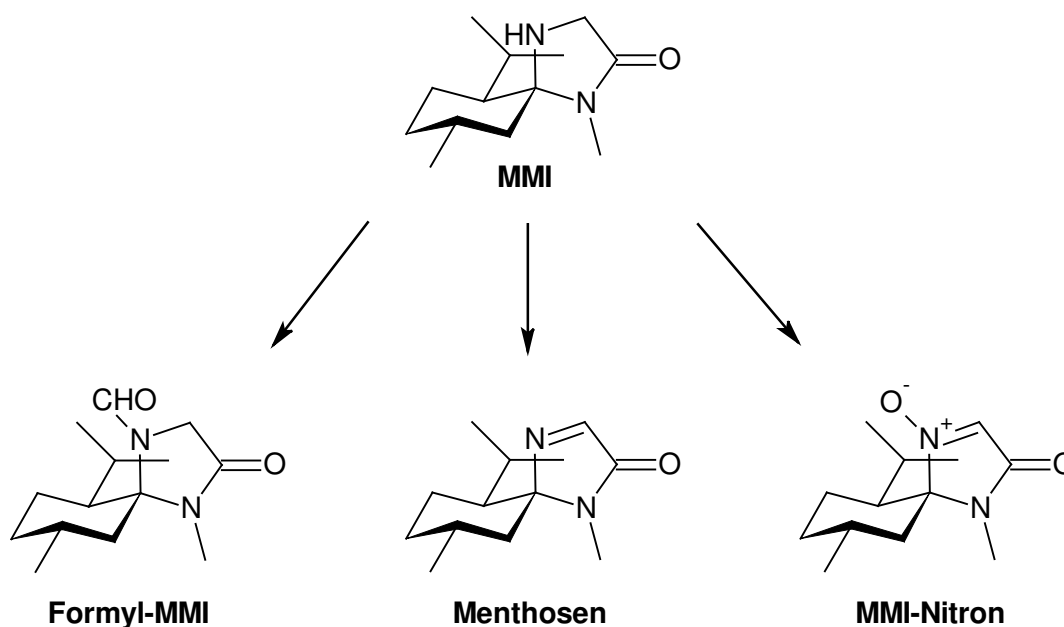


Abb. I-10

Oxidiert man dagegen mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA), so gelangt man quantitativ zu dem entsprechenden Nitron. Dieser Baustein ist aufgrund seiner ausgesprochen vielseitigen Verwendung (Abb. I-11) besonders interessant. Beispielsweise können am MMI-Nitron, wie in verschiedenen Arbeiten im hiesigen Arbeitskreis gefunden wurde, diastereoselektiv Nucleophile oder Radikale addiert werden (a). Zu substituierten Nitronen gelangt man durch Oxidation der Hydroxylamine (c) bzw. ausgehend vom MMI-Nitron durch eine Heck-Reaktion (e) oder durch eine radikalische Substitutionsreaktion (d). Des weiteren kann das Nitron auch für [3+2]-Cycloadditionen verwendet werden (f). Setzt man Glycinmethylamid und (+)-Menthon ein, so gelangt man zu dem entsprechenden enantiomeren Baustein, dem *ent*-MMI. An diesem Baustein können in gleicher Weise

stereokontrollierte Reaktionen durchgeführt werden. Die freigesetzten Aminosäuren besitzen im Vergleich zu denen aus den MMI-Systemen freigesetzten immer die entgegengesetzte Konfiguration.

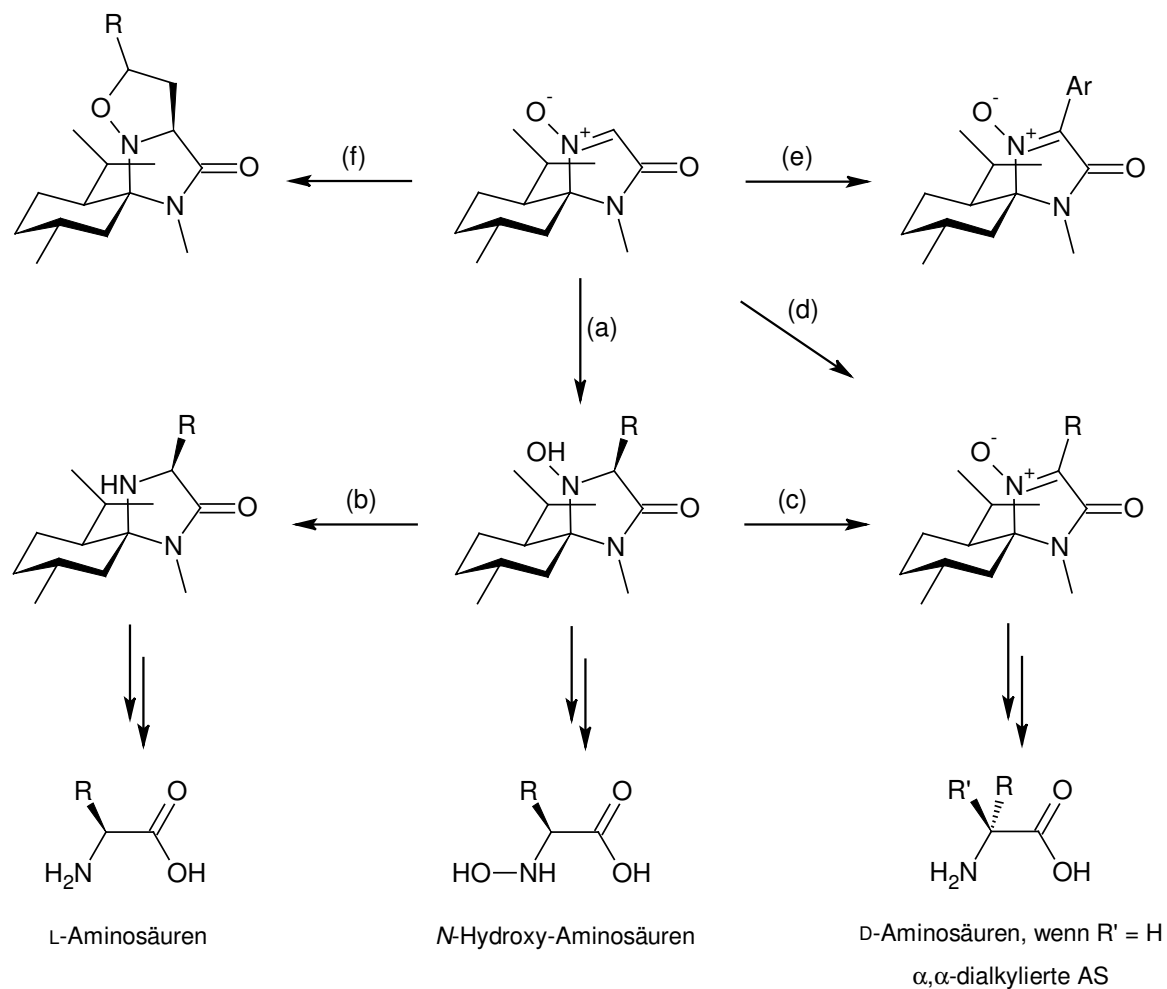


Abb. I-11

Ein Nachteil dieses Systems besteht jedoch darin (analog zu dem System von SEEBACH), daß sich aufgrund der Methylamidstruktur Aminosäuren mit sperrigen Resten nur sehr schwer und über einen Umweg freisetzen lassen. Des weiteren ist die axiale Position des MMI, das sekundäre Amin, aus sterischen Gründen ausgesprochen schlecht zugänglich, so daß man auf kleine Schutzgruppen wie Formyl beschränkt ist.

II Aufgabenstellung

II.1 Hintergrund

Im hiesigen Arbeitskreis konnte in verschiedenen Arbeiten³³⁻³⁹ gezeigt werden, daß mit MMI ein variabler Aminosäurebaustein zur Verfügung steht, der sowohl leicht in ein Anionen- als auch in ein Kationenäquivalent überführt werden kann und sich zur Synthese von enantiomerenreinen Aminosäuren nutzen läßt. Neben vielen Vorteilen besitzt dieser Baustein wie bereits in der Einleitung erwähnt aber auch gravierende Nachteile.

So bereitet die Freisetzung sperriger α -substituierter und α,α -disubstituierter Aminosäuren immer wieder Probleme, die sich darin äußern, daß man selbst unter drastischen Bedingungen (bis 12 N HCl) oftmals nur das entsprechende Aminosäuremethyramid erhält, welches anschließend nur über einen Umweg in die entsprechende Aminosäure überführt werden kann. Bei einfach substituierten Aminosäuren mit aromatischen oder β -ungesättigten Resten führen solche Bedingungen häufig zur Racemisierung.

Als negativ hat sich auch die axiale Anordnung der Aminfunktion erwiesen, da sie unter normalen Reaktionsbedingungen nur für sterisch anspruchslose Reagenzien zugänglich ist. Will man diese Position beispielsweise mit einer Boc-Schutzgruppe versehen, so muß man entweder ausgesprochen drastische Bedingungen verwenden (Boc_2O pur, 6d, Rückfluß) oder die Boc-Schutzgruppe in zwei Stufen aus Phosgen und *tert.*-Butanol aufbauen. Einfach läßt sich hingegen eine Formylgruppe einführen. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe bereitet aber ebenfalls erhebliche Probleme, wenn das System in α -Stellung zur Carbonylfunktion sperrige Reste trägt.

Des weiteren ist es bisher noch nicht in befriedigendem Maße gelungen, Nucleophile an den Iminbaustein (Menthosen) zu addieren. Eine mögliche Ursache dafür könnte ebenfalls in der axialen Position der Iminfunktion zu finden sein, da eine erforderliche Aktivierung aufgrund der schlechten Zugänglichkeit vermutlich nicht oder nur sehr langsam stattfindet.

Ein neuer von STRALLA⁴⁰ erstmals synthetisierter Baustein, *iso*-MI, könnte die Vorteile des MMI-Systems (preiswert, einfache Synthese, variabel, hohe Diastereoselektivität) besitzen, ohne gleichzeitig die oben genannten Nachteile in sich zu tragen. Bei diesem System handelt es sich ebenfalls um ein spirocyclisches *N,N*-Acetal, das Menthon als chirales Auxiliar verwendet. Zum Aufbau dieses Bausteins wird jedoch Glycinamid

anstelle des Glycinmethyramid verwendet. Dies hat zur Folge, daß sich nicht nur ausschließlich das Produkt mit äquatorialer Amidfunktion, sondern beide möglichen Diastereomere bilden. In Anlehnung an das MMI-System wurde ein Diastereomer des Menthylimidazolidinons mit MI und das andere mit *iso*-MI benannt (Abb. II-1). Letzteres läßt sich aus der Produktmischung einfach durch Kristallisation aus *n*-Pentan isolieren.

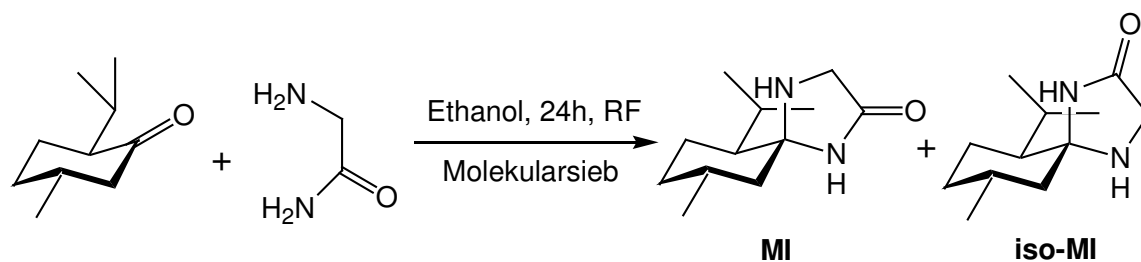


Abb. II-1

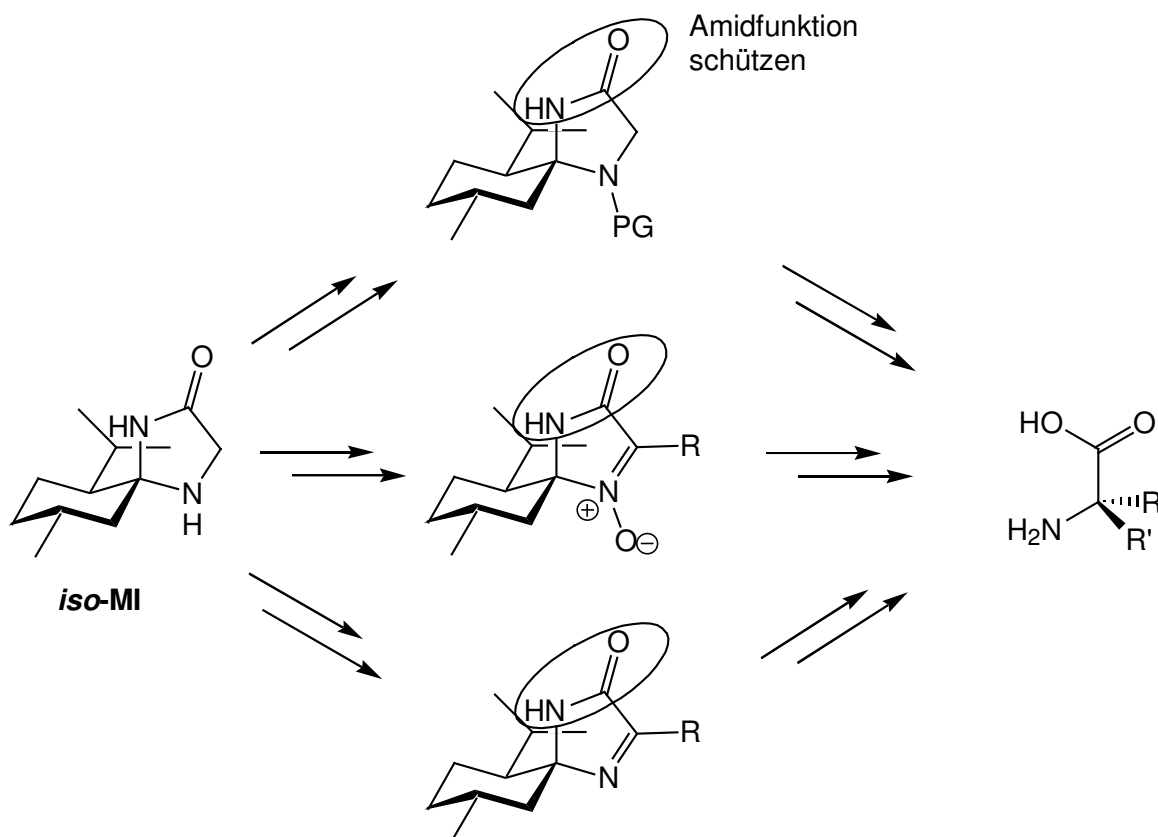
Synthese von *iso*-MI nach STRALLA

Gegenüber dem MMI-Baustein hat *iso*-MI mindestens zwei potentielle Vorteile. Zum einen ist die sekundäre Aminfunktionalität jetzt äquatorial angeordnet und somit, wie STRALLA⁴⁰ in ersten Versuchen zeigen konnte, auch für größere Schutzgruppen (z.B. Boc) zugänglich. Im Vergleich zum Menthosen könnte, bei einem entsprechenden *iso*-MI-Imin, die äquatoriale Position der C=N Doppelbindung im Hinblick auf eine Aktivierung ebenfalls vorteilhaft sein.

Zum anderen besteht durch die freie Amidfunktion die potentielle Möglichkeit, andere Schutzgruppen als Methyl zu verwenden. Dadurch sollten Bausteine zugänglich sein, die es erlauben, Aminosäuren leichter (unter milderer Bedingungen) freizusetzen.

II.2 Problemstellung der vorliegenden Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit soll das Potential von *iso*-MI in bezug auf die Verwendung sowohl als Glycin-Anionenäquivalent als auch als Glycin-Kationenäquivalent untersucht werden (vgl. Abb. II-2). Des weiteren sollen neben den Glycin-Kationenäquivalenten auch Alanin- oder andere Aminosäure-Kationenäquivalente dargestellt und exemplarisch auf ihre Verwendung als Aminosäurebaustein hin überprüft werden.

**Abb. II-2**

Verwendung von *iso*-MI als Glycin-Anionen- und Glycin-Kationenäquivalent zur Darstellung von enantiomerenreinen α -substituierten und α,α -disubstituierten Aminosäuren

Im hiesigen Arbeitskreis dienten die von Menthon abgeleiteten Bausteine ausschließlich der Aminosäuresynthese. Kürzlich erregten Imidazolidinone aus Aminosäuremethylamiden und verschiedenen Aldehyden und Ketonen große Aufmerksamkeit, da sie auch als Organokatalysatoren in verschiedenen Reaktionen wirken (vgl. Einleitung zu Kap. III.8). Da mit *iso*-MI und MMI leicht darstellbare, hoch diastereomerenreine und konformativ rigide Verbindungen zur Verfügung stehen, soll untersucht werden, ob sich diese „Verbindungs-klasse“ als Organokatalysator nutzen läßt.

Da im Rahmen dieser Arbeit auch Enantiomerenüberschüsse per Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz und anschließender HPLC-Analyse an einer achiralen Säule bestimmt wurden, kam die Idee auf, ein *iso*-MI-Derivat selbst als spirocyclisches Derivatisierungsreagenz zu nutzen (siehe Einleitung zu Kap. III.7).

Die Aufgabenstellung wurde nach folgenden Fragen bearbeitet:

- Läßt sich die Synthese von *iso*-MI vereinfachen und gleichzeitig die Ausbeute erhöhen?
- Lassen sich *iso*-MI analoge Systeme auch aus α -substituierten Aminosäuren aufbauen?
- Finden sich geeignete Schutzgruppen, um *iso*-MI als ein effizientes Anionenäquivalent zu nutzen?
- Läßt sich ausgehend von *iso*-MI ein entsprechendes Nitron generieren, das sich als Kationenäquivalent eignet und aus dem sich die Aminosäuren leicht freisetzen lassen?
- Können auch α -substituierte Nitrone dargestellt werden und eignen diese sich für eine Zweitalkylierung?
- Läßt sich auch ein entsprechendes Imin generieren, das sich als Kationenäquivalent anbietet und sind auch α -substituierte Imine zugänglich?
- Läßt sich die von NORDHOFF³⁸ untersuchte [3,3]-sigmatrope Umlagerung ausgehend vom α -Methyl-substituierten MMI-Nitron und Acylchloriden optimieren?
- Ist ein effizientes spirocyclisches Derivatisierungsreagenz ausgehend von *iso*-MI realisierbar?
- Können diese Bausteine auch als Organokatalysatoren eingesetzt werden?

III Durchführung

III.1 Synthese chiraler spirocyclischer *N,N*-Acetale

Wie bereits in Kapitel II erwähnt, stellt *iso*-MI **1** einen interessanten, potentiellen Baustein sowohl zur Synthese von Aminosäuren als auch für andere Anwendungen (Kapitel III.7 und III.8) dar. Gegenstand dieses Kapitels ist die Optimierung der *iso*-MI Synthese sowie die Umsetzung von Menthon mit α -substituierten Aminosäureamiden.

III.1.1 Synthese von *iso*-MI

Bei der von STRALLA⁴⁰ entwickelten Synthese zur Darstellung des neuen spirocyclischen Glycinbausteins *iso*-MI wird Menthon mit Glycinamid-Hydrochlorid und Triethylamin in Ethanol unter Rückfluß gekocht und das entstehende Wasser mit Hilfe eines Soxhlet-Aufsatzes, gefüllt mit Molekularsieb 3Å, aus dem Gleichgewicht entfernt. Nach der Aufarbeitung enthält man ein gelbes zähes Öl, das beide Diastereomere des Menthylidenimidazolidinons enthält. Die Isolierung von *iso*-MI aus dem Produktgemisch geschieht durch Verdünnen des Öls mit n-Pentan. Dabei kristallisiert innerhalb mehrerer Wochen das gewünschte Produkt in Form farbloser Nadeln aus. Das andere Diastereomer kristallisiert hierbei nicht, da die Verbindung eine ölige Konsistenz aufweist. Die Ausbeute, die STRALLA für *iso*-MI angibt, beträgt 35 %. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die vorgeschlagene Struktur und Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse eines Folgeproduktes (Kap. III.2.2) bestätigt werden. Die von ihm angegebene Ausbeute konnte jedoch auch nach mehreren Versuchen nicht erreicht werden. Sie lag bei ca. 25 %.

Um *iso*-MI als zentralen Baustein zu nutzen, wäre eine deutlich höhere Ausbeute und eine einfachere Versuchsdurchführung, möglichst ohne Verwendung eines (gekühlten) Soxhlet-Aufsatzes und zuvor ausgeheiztem Molekularsieb, wichtig.

Um letzteres zu erzielen, wurde analog zu SEEBACH⁴¹ versucht, die Reaktion in anderen Lösungsmitteln durchzuführen, die es erlauben, einen Wasserabscheider anstelle von

Molekularsieb zu verwenden. Bei der Synthese von BMI wird Pivaldehyd mit Glycinmethamid in Pentan oder Dichlormethan am Wasserabscheider zum (Neopentylidenamino)amid umgesetzt und anschließend in methanolischer HCl-Lösung zwischen 0° und 20° zum entsprechenden Acetal cyclisiert. Bei dem Versuch *iso*-MI auf diese Weise darzustellen wurde, wie auch von BRINKMANN³² bei der Synthese von MMI festgestellt, daß Menthon und Glycinamid in diesen Lösungsmitteln nicht miteinander reagieren. Die Verwendung von anderen Lösungsmitteln, wie Cyclohexan und Toluol führten ebenfalls nicht zum Erfolg. Zahlreiche weitere Versuche zeigten, daß die Reaktion zwischen Glycinamid und Menthon (ebenfalls analog zu MMI) ausschließlich in Alkoholen verläuft. Als nächstes wurde versucht, das Reaktionswasser durch Zusatz von Ortoameisensäuremethylester aus dem Gleichgewicht zu entfernen. Dies führte jedoch zu einem deutlichen Rückgang des Umsatzes und zu einem Schwarzwerden der Reaktionsmischung. Vermutlich reagiert hier das Glycinamid schneller mit dem Orthoester als mit dem Menthon.

Es stellte sich jedoch schließlich heraus, daß die Vereinfachung der Reaktionsdurchführung viel leichter zu realisieren ist. Führt man die Reaktion in absolutem Methanol durch und läßt den mit Molekularsieb gefüllten Soxhlet-Aufsatz weg, ändert sich an dem Umsatz und an der Ausbeute nichts. Scheinbar ist Methanol hygroskopisch genug, um das Reaktionswasser dem Gleichgewicht zu entziehen.

Bei der oben beschriebenen Synthese des Acetals fallen beide Diastereoisomere *iso*-MI (**1**) und MI im Verhältnis von 55:45 an, wobei *iso*-MI mit der Zeit kristallisiert und abgetrennt werden kann, während in der Mutterlauge MI (**2**) angereichert zurückbleibt. Erhitzt man nun die Mutterlauge für eine Stunde in Methanol, so stellt sich das Isomerenverhältnis auf den soeben genannten Wert ein. Nach Entfernen des Methanols kristallisiert *iso*-MI erneut. Diesen Vorgang kann man nahezu beliebig oft wiederholen, wodurch sich die Ausbeute auf über 50 % steigern läßt (Abb. III-1).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte also ein Weg gefunden werden, der es ermöglicht, *iso*-MI einfach und in einer moderaten Ausbeute herzustellen.

Da *iso*-MI und MI im Gleichgewicht vorliegen, das mit dem oben genannten Diastereomerenverhältnis charakterisiert wird, kann bereits isoliertes, reines *iso*-MI auf die gleiche Weise, also durch Erhitzen in Methanol isomerisiert werden. Um zu überprüfen, ob die Isomerisierung auch in anderen Lösungsmitteln auftritt, wurde *iso*-MI in Methanol, *iso*-Propanol, MTB-Ether, n-Hexan, Toluol, Chloroform, Acetonitril, Essigester und Aceton gelöst und für einen Tag auf 55 °C erhitzt. Eine entsprechende HPLC-Untersuchung ergab,

daß die Isomerisierung nur bei den Alkoholen beobachtet werden konnte. Es muß also darauf geachtet werden, daß weitere Umsetzungen nicht in Alkoholen durchgeführt werden.

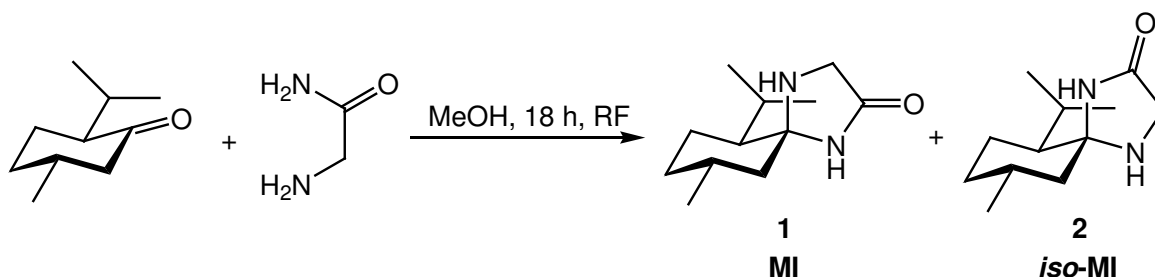


Abb. III-1

Synthese von iso-MI

Mechanistische Überlegungen

Bei der Umsetzung von Glycinamid mit Menthon fällt, wie bereits oben erwähnt, ein Diastereomerenmisch an; zum einen das *iso*-MI, bei dem die Amidgruppe axial und zum anderen das MI, bei dem die Amidgruppe äquatorial angeordnet ist. Ein offenkettiges Produkt konnte in dem Rohprodukt nicht, bzw. nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden. Da die beiden Isomere jedoch während der Reaktion im Gleichgewicht stehen, ist anzunehmen, daß das offenkettige Imin als Zwischenstufe durchlaufen wird, und somit ebenso im Gleichgewicht vorliegt. Da das Imin jedoch im Rohprodukt-NMR-Spektrum (fast) nicht zu erkennen ist, ist anzunehmen, daß das Gleichgewicht stark zu den Spirocyclen hin verschoben ist (Abb. III-2).

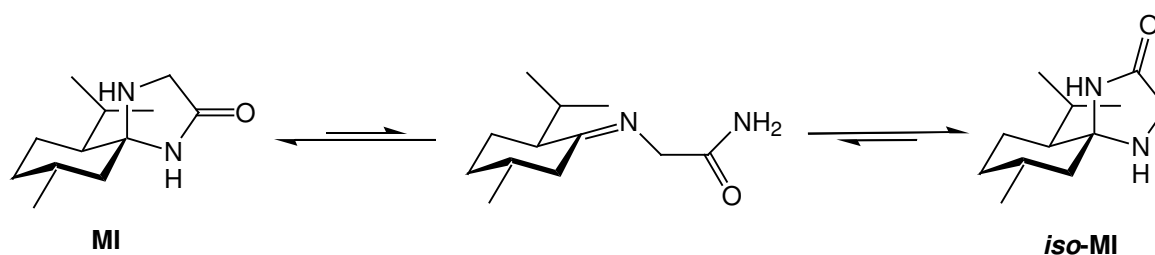


Abb. III-2

Im Gegensatz dazu entsteht bei der Reaktion von Glycinmethyramid mit Menthon nur ein Spirocyclus mit äquatorialer Anordnung der Amidfunktion und das offenkettige Tautomer. Letzteres kann durch Erhitzen in das cyclische überführt werden^{32,33}. In beiden Fällen greift die durch Triethylamin aus seinem Hydrochlorid freigesetzte Aminofunktion des Glycinamids die Carbonylfunktion unter Bildung der entsprechenden Schiff'schen Base an. Im zweiten Schritt attackiert der Stickstoff der Amidfunktionalität nucleophil das Iminiumkohlenstoffatom, wobei das primäre Amid sowohl äquatorial als auch axial, das sekundäre Methylamid aber ausschließlich äquatorial angreift. Dieser zunächst merkwürdige Sachverhalt wird jedoch klar, wenn man ihn in Analogie zu den genauer untersuchten Additionen von H-Nucleophilen an cyclische Ketone setzt⁴². Sind diese konformativ stabilisiert, so kann man dort eine konkave und eine konvexe Seite identifizieren. Bei einer Reaktion greift nun das Reagenz im allgemeinen von der sterisch weniger gehinderten, der konvexen Seite aus an. Als Beispiel sei die Umsetzung von 4-*tert*-Butyl-cyclohexanon (konformativ stabil) mit L-Selectrid® [LiBH(*sek*-Bu)₃] genannt. Dabei greift das H-Nucleophil bevorzugt in äquatorialer Position an und es entsteht zu 93 % der Alkohol mit axial orientierter OH-Gruppe.

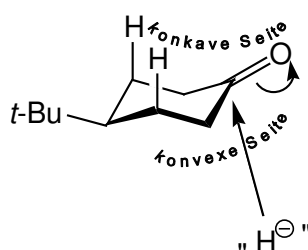


Abb. III-3

Sterisch anspruchslose H-Nucleophile wie NaBH_4 oder LiAlH_4 reagieren mit dem gleichen Molekül überwiegend zu dem Produkt, bei dem die OH-Gruppe äquatorial liegt. Als Grund werden andere Effekte (z. B. stereoelektronische Effekte) genannt, die dem sterischen entgegengerichtet sind.

Bei der Cyclisierung von der Iminzwischenstufe zu den *N,N*-Acetalen scheint ein ähnlicher Sachverhalt vorzuliegen. Bei der Darstellung von MMI greift ein sekundäres Amid ausschließlich äquatorial am Iminiumkohlenstoffatom an. Dies zeigt, daß hier der sterische Effekt dominant ist. Bei der Umsetzung von Menthon mit Glycinamid greift im

ringbildenden Schritt ein weniger anspruchsvolles, primäres Amid axial und äquatorial am entsprechenden Kohlenstoffatom an.

III.1.2 Synthese spirocyclischer α -substituierter Aminosäurebausteine

Bereits MATTHÄUS³⁶ hat die Umsetzung von Menthon mit anderen Aminosäuremethylamiden als Glycinamid untersucht. Dabei konnte er zeigen, daß auch hier ausschließlich die Produkte entstehen, bei denen die Amidfunktionalität stets äquatorial angeordnet ist. Beim Einsatz von racemischen Aminosäuremethylamiden entstehen somit nur die zwei in Abb. III-4 gezeigten Spirocyclen. Beim Erhitzen unter Rückfluß in Ethanol wird hauptsächlich das Isomer gebildet, bei dem die Isopropylgruppe des Menthylrestes und der Rest der Aminosäure *syn* zueinander angeordnet ist. Die Aktivierungsenergie für das andere, thermodynamisch stabilere Isomer liegt höher und es kann durch Verwendung von n-Butanol als Lösungsmittel (höhere Temperatur) gewonnen werden.

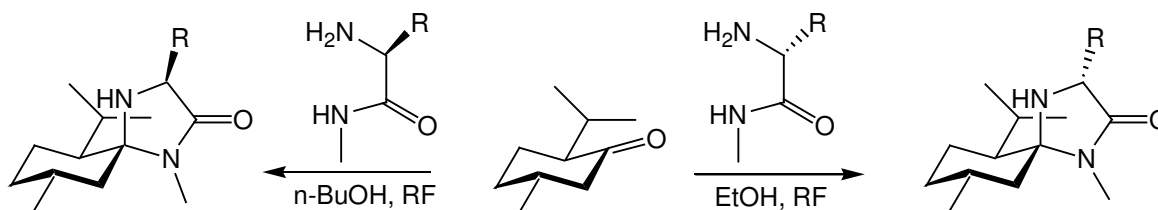
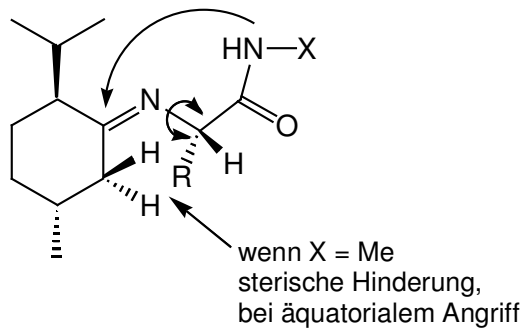


Abb. III-4

Die unterschiedliche Aktivierungsenergie erklärt er, indem er eine Schiff'sche Base in transoider Konformation in beiden Fällen als Intermediat voraussetzt. In dieser Konstitution muß die Kette am Stickstoff um die Einfachbindung in gezeigter Weise (Abb. III-5) rotieren, um nucleophil am Iminiumkohlenstoff anzugreifen. Im Falle des (*S*)-konfigurierten Isomeren tritt bei der Rotation eine sterische Hinderung zwischen dem Rest und dem äquatorialen Wasserstoff in α -Position des Menthylgerüsts auf, so daß diese Verbindung nur bei höheren Temperaturen gebildet werden kann. Eine Rotation in die andere Richtung, die MATTHÄUS nicht erwähnt, ist ebenfalls sterisch gehindert, da sich dabei die Amidfunktion und das oben genannte Wasserstoffatom sehr nahe kommen würden. Im Gegensatz dazu treten diese Wechselwirkungen beim (*R*)-Isomeren nicht auf.

Setzt man nun (-)-Menthon mit (*S*)-konfigurierten Aminosäureamiden in Ethanol um, so müßte, da die Bildung des äquatorialen Produktes nach der oben genannten Erklärung gehindert ist, das Produkt mit axial angeordneter Amidfunktion entstehen.

Tatsächlich erhält man jedoch bei der Reaktion unter Verwendung von (*S*)-Valinamid ein Diastereomerenmisch von 100:70 zugunsten des äquatorialen Produktes. Da ansonsten keine Reaktionsparameter verändert wurden, ist die Abwesenheit der Methylgruppe der einzige und entscheidende Faktor für dieses Ergebnis. Bleibt man beim oben angeführten Modell, so ist die Rotation, bei der die Amidfunktionalität den äquatorial angeordneten Wasserstoff des Menthylgerüsts passiert, aufgrund der geringeren räumlichen Ausdehnung jetzt möglich.

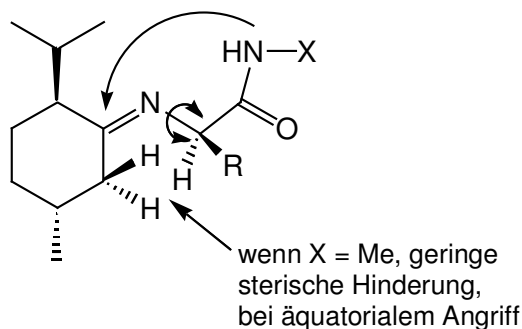


X = Me

Äquatorialer Angriff ist erschwert, da die Rotation nach links und rechts sterisch gehindert ist.

X = H

Äquatorialer und axialer Angriff sind möglich, da nur die Rotation nach rechts sterisch gehindert ist.



X = Me

Äquatorialer Angriff ist leicht möglich, da die Rotation nach rechts sterisch nicht gehindert ist.

X = H

Äquatorialer und axialer Angriff sind möglich, da die Rotation nach rechts sterisch nicht gehindert ist.

Abb. III-5

Neben (*S*)-Valinamid wurden auch (*R*)-Valinamid, (*S*)- und (*R*)-Alaninamid mit (-)-Menthon umgesetzt. Bei allen Reaktionen entstanden Diastereomergemische mit den in Abb. III-6 angegebenen Verhältnissen. Die einzelnen Verbindungen konnten anschließend durch Kristallisation oder durch Säulenchromatographie rein gewonnen werden. Zudem konnte auch gezeigt werden, daß sich durch Erhitzen der Reinsubstanz in Ethanol wieder ein Gleichgewicht aus axialem und äquatorialem Produkt einstellt. Wenn man die Verhältnisse (Abb. III-6) miteinander vergleicht, so entsteht bei den Reaktion mit Valinamid das Produkt in geringem Überschuß, bei dem die beiden Isopropylgruppen *anti* zueinander angeordnet sind. Das heißt, daß hier vermehrt das thermodynamisch stabilere Produkt gebildet wird. Die weniger anspruchsvolle Methylgruppe des Alaninamids wirkt weniger dirigierend, und es bildet sich im Falle von (*R*)-Alanin das *syn*-Produkt im sehr leichten Überschuß.

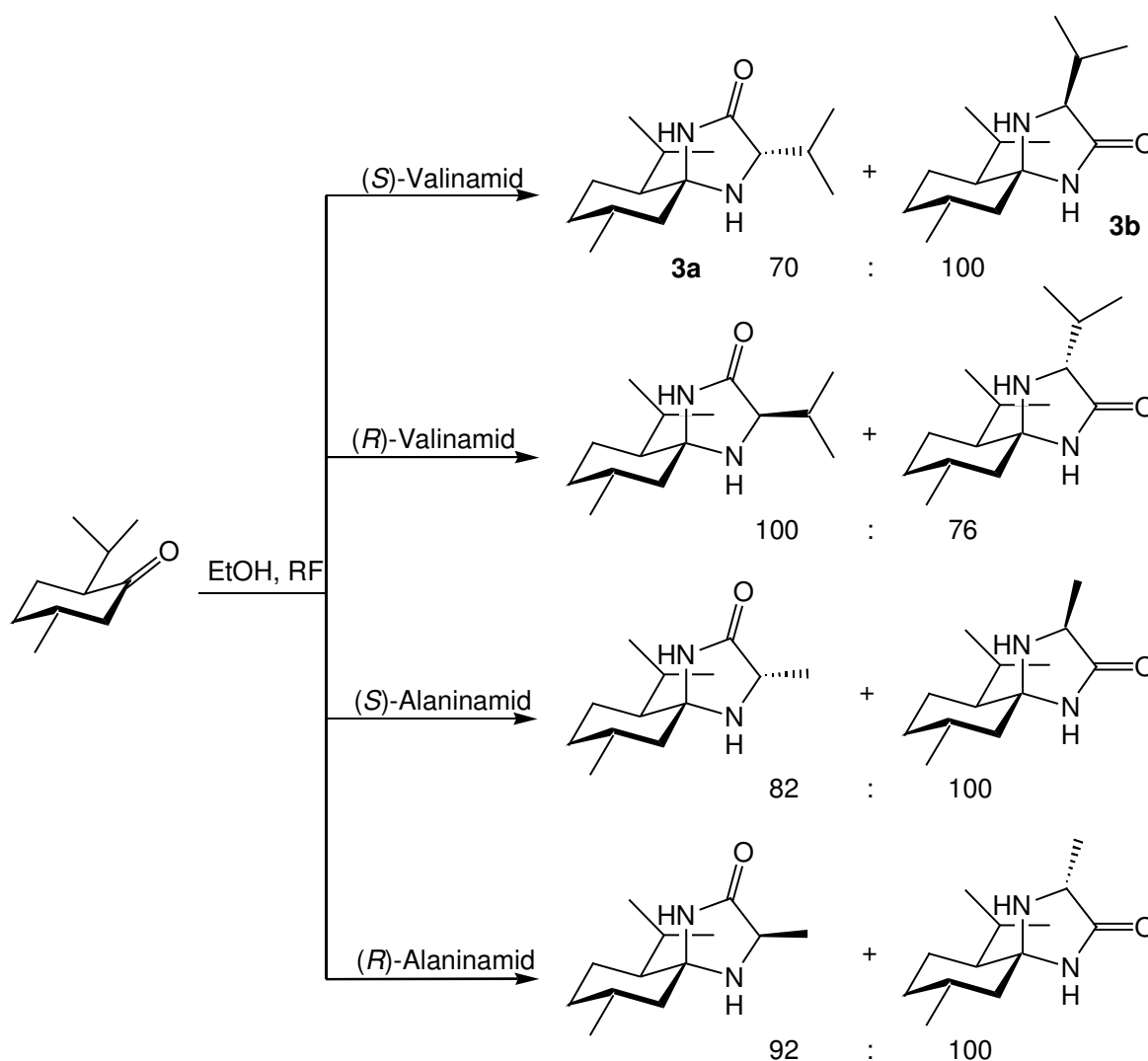


Abb. III-6:

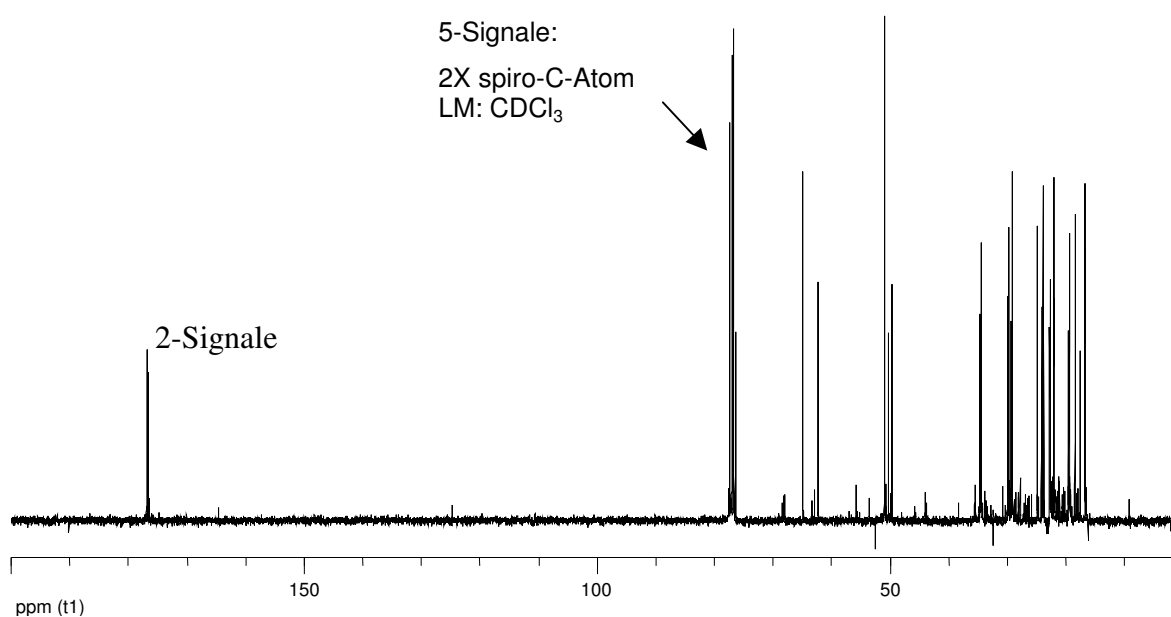
Reaktion von Menthon mit den verschiedenen Aminosäureamiden

Identifizierung der Verbindungen

Die oben aufgeführten Verbindungen lassen sich mit den üblichen Methoden (siehe Experimenteller Teil), abgesehen von der Konfiguration am Spiro-Kohlenstoffatom, eindeutig charakterisieren. Zur Bestimmung des jeweils neu gebildeten Stereozentrums wurden $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektren aufgenommen und Derivatisierungen mit anschließender HPLC-Messung durchgeführt, was im folgenden näher erläutert wird.

NMR-Spektroskopisch

Die Bestimmung der Konfiguration am Spirozentrum wird nun am Beispiel des Diastereomerenpaares **3a** und **3b** diskutiert. Im folgenden sind das ^{13}C -NMR des Rohproduktes (Abb. III-7) und das $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum des jeweiligen Diastereoisomers (Abb. III-8 und Abb. III-9:) abgebildet.

**Abb. III-7**

^{13}C -NMR-Spektrum des Rohproduktes aus der Umsetzung von Menthon mit *S*-Valinamid

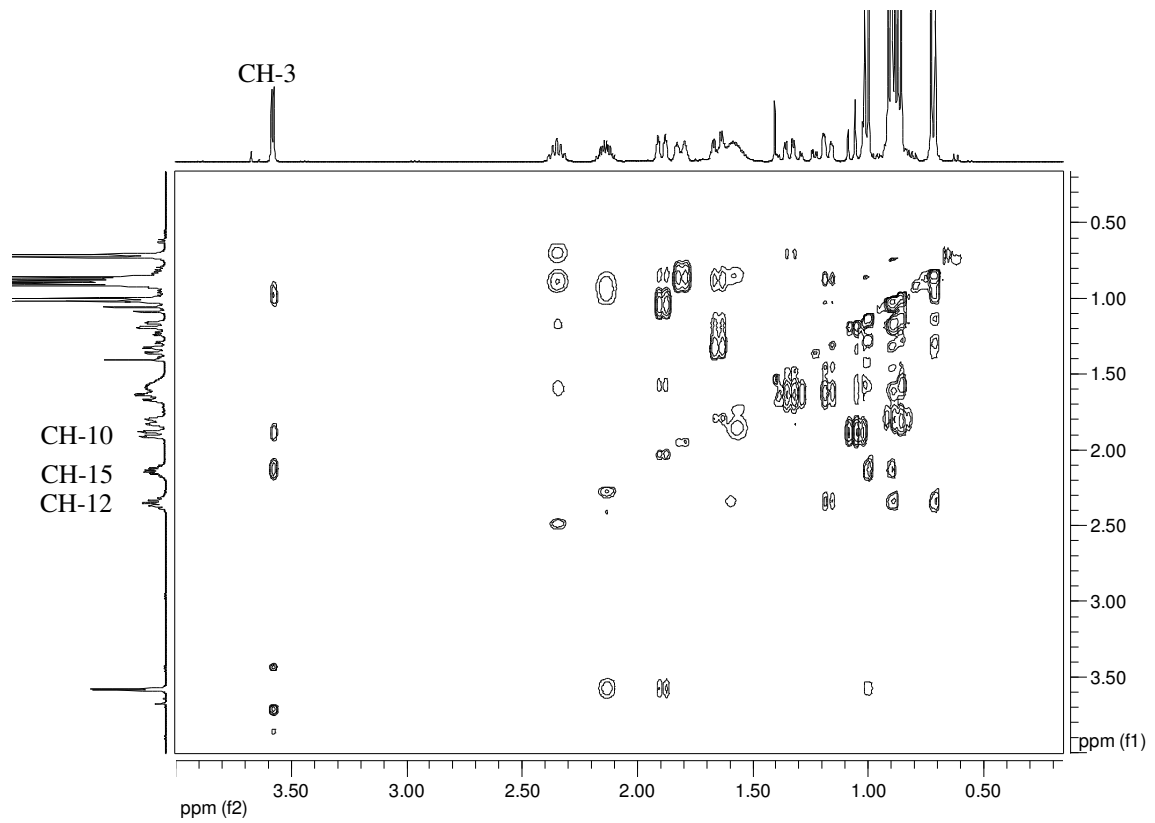


Abb. III-8:

^1H , ^1H -NOESY-Aufnahme von Verbindung 3a

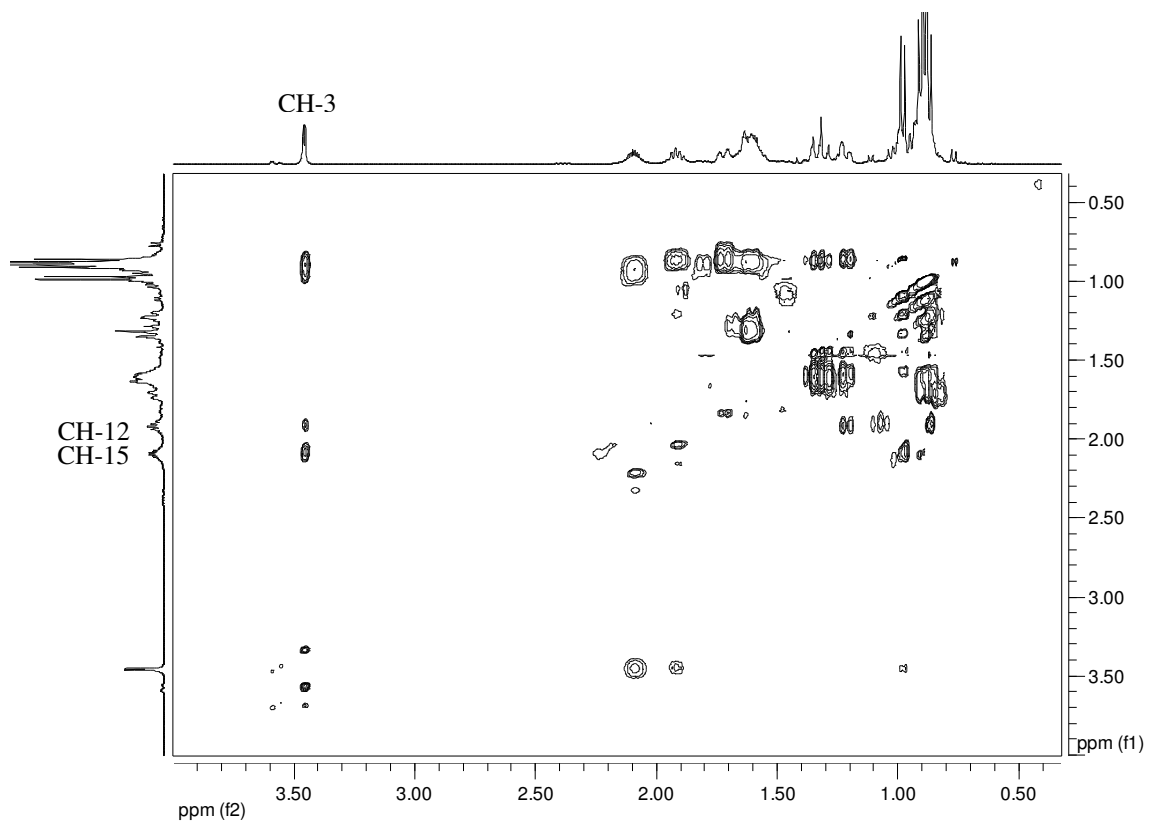
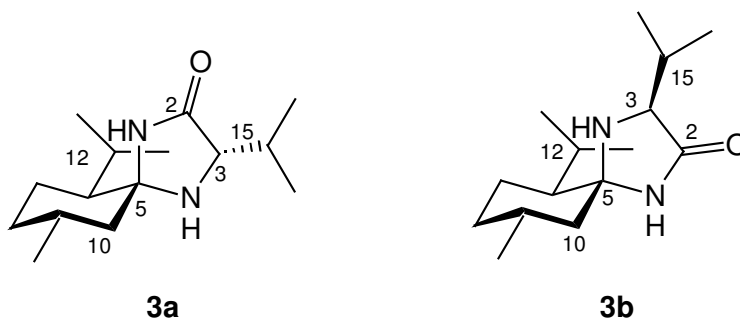


Abb. III-9:

$^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Aufnahme von Verbindung **3b**

Charakteristisch für das Spiro-Kohlenstoffatom ist ein Signal bei ca. 80 ppm im ^{13}C -Spektrum, hier konkret bei 76.5 für das eine und 76.7 ppm für das andere Diastereomer. Im ^1H -NMR-Spektrum (an den Achsen der NOE-Spektren) erkennt man die Dubletts für den Wasserstoff an C-3 bei 3.48 und 3.58 ppm und jeweils die Multipletts der Wasserstoffe der Methingruppen an den beiden Isopropylgruppen (C-12 und C-15) zwischen 1.9 und 2.3 ppm. Die genaue Zuordnung kann dem Experimentellen Teil entnommen werden. Um nun die Konfiguration am Spiroatom zu bestimmen, wurde die räumliche Nähe einzelner Kerne zueinander mit Hilfe des NOE Experimentes bestimmt. Bei der Verbindung **3a** steht das Wasserstoffatom an C-3 *anti* zur Isopropylgruppe des Menthylgerüsts, während sie bei Verbindung **3b** *syn* und somit näher zueinander stehen.

**Abb. III-10**

Im Spektrum Abb. III-9 sieht man nun eine Kopplung zwischen dem Methinproton an C-12 und dem an C-3, was bedeutet, daß sie eine räumliche Nähe zueinander aufweisen. Im Spektrum Abb. III-8 ist eine solche Wechselwirkung nicht auszumachen. Stattdessen beobachtet man eine räumliche Nähe des Wasserstoffs an C-3 und des äquatorialen Menthylwasserstoffs an C-10. Man kann also davon ausgehen, daß die Verbindung **3a** dem Spektrum aus Abb. III-8 zuzuordnen ist und **3b** dem aus Abb. III-9.

Durch Derivatisierung

Die beiden, aus der Reaktion von Menthon mit enantiomerenreinen Aminosäureamiden entstehen Diastereoisomere unterscheiden sich in der Lage der sekundären Aminfunktion

in bezug auf das Menthylgerüst. Bei dem einen ist sie äquatorial und bei dem anderen axial angeordnet. Es war nun bekannt, daß sich beim MMI-System axial unter normalen Bedingungen nur sterisch wenig anspruchsvolle Schutzgruppen einführen lassen. Z.B. läßt sich eine Formylgruppe in wenigen Stunden bei Raumtemperatur einführen, während eine Boc-Schutzgruppe ausgesprochen drastische Bedingungen (6d, Boc₂O, RF) erfordert⁴⁰. Die äquatorial liegende Aminfunktion im *iso*-MI läßt sich hingegen ohne Probleme unter milden Bedingungen Boc-schützen. Dieser Reaktivitätsunterschied wurde zur Identifizierung der oben genannten Diastereoisomeren ausgenutzt. Zunächst wurden die beiden isolierten Verbindungen einzeln, sowie eine 1:1 Mischung aus beiden per HPLC vermessen. Anschließend wurde die Isomerenmischung in Acetonitril gelöst, mit Boc-Anhydrid im Überschuß und Diisopropylethylamin als Base versetzt und für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Diese Lösung wurde anschließend wieder chromatographisch vermessen. Dabei zeigte sich, daß nur eine der beiden Verbindungen reagiert hatte. Es wurde nun angenommen, daß dies die Verbindung mit äquatorialer Aminfunktion ist.

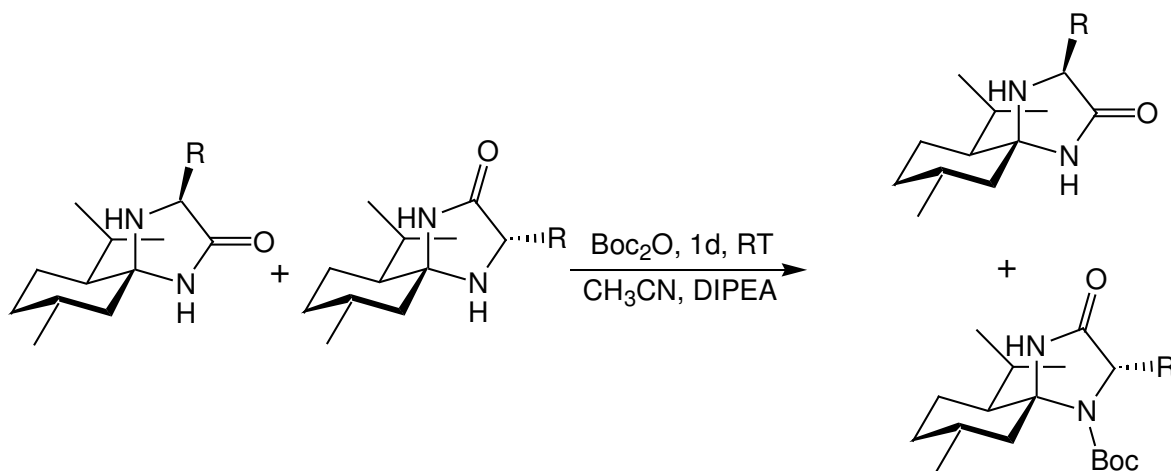


Abb. III-11

Unterscheidung der Diastereoisomere durch Derivatisierung mit Boc₂O

Alle Zuordnungen, die über diese Derivatisierungsmethode erfolgten, stimmten mit denen aus der NMR-Aufklärung überein.

III.2 Glycin-Anionenäquivalent auf Basis von *iso*-MI

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es eine Reihe chiraler Glycinbausteine, mit denen sich enantiomerenreine Aminosäuren generieren lassen. Die meisten dieser Bausteine werden als Glycin-Anionenäquivalent verwendet, bei denen der Rest elektrophil eingeführt wird. Ein ausgesprochen guter Vertreter dieser Reihe ist das im hiesigen Arbeitskreis entwickelte, leicht zugängliche *N*-geschützte MMI, mit dem sich sowohl α -alkylierte als auch α,α -dialkylierte Aminosäuren darstellen lassen. Als Nachteil dieser Methode gilt jedoch die geringe Variabilität bei den Schutzgruppen. Die beim MMI axial angeordnete Aminfunktionalität läßt sich ohne weiteres nur mit sterisch wenig anspruchsvollen Schutzgruppen verknüpfen. Aus diesem Grund wurde fast ausschließlich die Formyl-Schutzgruppe verwendet. Um die Aminosäuren aus diesem System freizusetzen, muß der Baustein zuerst in das leichter hydrolysierbare sekundäre Amin überführt werden, da das Formyl-geschützte System, wenn es sterisch anspruchsvolle Reste trägt, selbst unter sehr drastischen Bedingungen bisher nicht hydrolysiert werden konnte. Auch die üblichen Methoden zur Abspaltung der Formylgruppe scheiterten. Die Freisetzung gelang schließlich mit Hilfe starker UV-Bestrahlung und durch Entfernen des Amins aus dem Gleichgewicht, was jedoch einen erheblichen apparativen Aufwand mit sich führt. Die als stabil und gleichzeitig leicht abzuspalten geltenden Carbamat-Schutzgruppen, wie Boc- oder Z-Schutzgruppen⁴³, sind nur unter drastischen Bedingungen (6d, Boc₂O, pur, RF) oder über einen Umweg zugänglich. Bei letzterem wird zunächst mit Phosgen das Chlorameisensäureamid hergestellt, woraus anschließend durch Umsetzung mit Benzylalkohol bzw. *t*-Butanol die entsprechenden Carbamate synthetisiert werden⁴⁰.

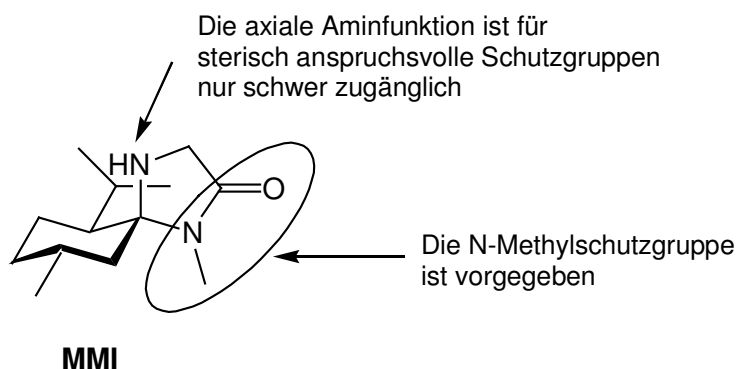


Abb. III-12

Ein weiterer Nachteil ist die Tatsache, daß bei der Amidfunktionalität die *N*-Methylschutzgruppe schon im System vorhanden und somit vorgegeben ist. Synthesen, die andere Schutzgruppen wie z.B. Benzyl- mitführen, lieferten instabile Produkte mit schlechten Ausbeuten³³. Die *N*-Methylgruppe ist zwar, wie gewünscht, bei sehr vielen Reaktionsbedingungen stabil, jedoch lassen sich Aminosäuren mit sperrigen Resten oft nur schwer hydrolytisch freisetzen und man erhält nur die Aminosäuremethyamide. Hier wäre eine Schutzgruppe wünschenswert, die ebenfalls den Reaktionsbedingungen standhält, sich jedoch während der Hydrolyse abspaltet, da sich primäre Amide leichter hydrolysieren lassen als *N*-Methyamide (vgl. Kapitel III.3.4).

Beim *iso*-MI mit ungeschützter Amidfunktionalität und äquatorial angeordneter Aminfunktion hat man sowohl die Möglichkeit, sterisch anspruchsvolle Carbamat-Schutzgruppen zu verwenden als auch das Amid alternativ zu schützen.

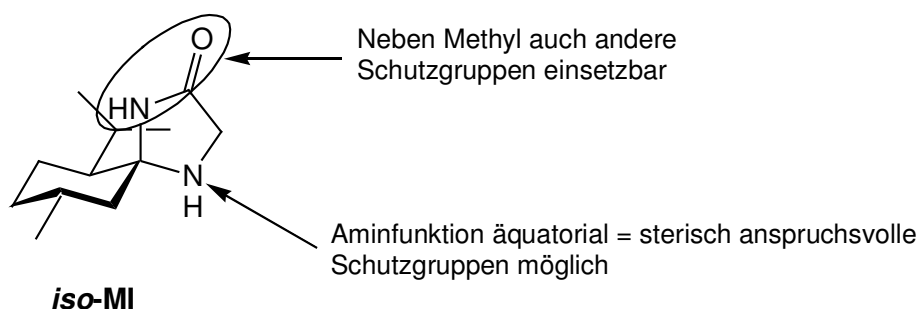


Abb. III-13

Aus diesen Gründen synthetisierte STRALLA⁴⁰ die beiden in Abb. III-14 gezeigten Bausteine **4** und **5**, wobei sich der letztgenannte, analog zum SEEBACH-System BDI (vgl. Einleitung), aufgrund der Lactimetherstruktur durch eine ausgesprochen milde Spaltung zu den Aminosäuren bzw. Aminosäureestern auszeichnen sollte.

Den *N*-Methyl-geschützten Baustein konnte er über das Enolat erfolgreich alkylieren. Anschließend gelang ihm die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe durch kurzes Eintragen in konz. Schwefelsäure zu den sekundären Aminen.

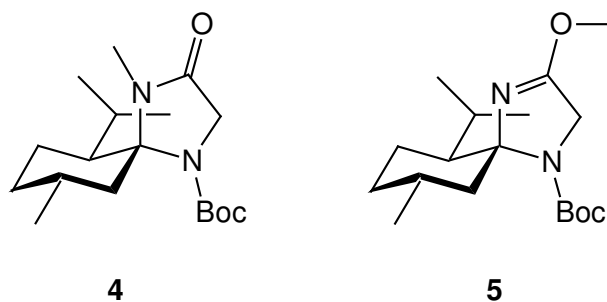


Abb. III-14

Erste Versuche zeigten jedoch, daß Baustein **5** unter den Bedingungen der Enolat-Bildung nicht stabil ist und zerfällt.

Im folgenden werden nun, ausgehend von *iso*-MI, eine Reihe weiterer Anionenäquivalente synthetisiert und auf die Verwendbarkeit als Aminosäurebaustein hin untersucht.

III.2.1 Schützung der Aminfunktion von *iso*-MI

Als Schutzgruppe für die Aminfunktion wurde neben der Boc- die Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Cbz) gewählt, da sie zum einen gegenüber Säuren etwas stabiler als die Boc-Schutzgruppe ist und somit einer größeren Anzahl an Reaktionsbedingungen standhalten sollte, und zum anderen die Möglichkeit der reduktiven Abspaltung gegeben sein sollte⁴³. Um einen direkten Vergleich zum Formyl-MMI zu haben, wurden zusätzlich die Formyl-geschützten Derivate dargestellt.

Verbindung **6** konnte durch Versetzen von *iso*-MI mit Ameisensäureessigsäureanhydrid, welches zuvor durch zweistündiges Erhitzen von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure bereitet wurde, in 88 %iger Ausbeute dargestellt werden.

Die Boc-Schützung geschieht nach STRALLA⁴⁰ in reinem Boc₂O unter kurzzeitigem Erhitzen ohne Lösungsmittel. Da hierbei ein größerer Überschuß an relativ teurem Boc-Anhydrid verwendet werden muß, wurde nach einer Alternative gesucht.

Es konnte nun gezeigt werden, daß sich die Verbindung **7** alternativ darstellen läßt, indem man *iso*-MI in Dichlormethan unter Verwendung einer Hilfsbase (Triethylamin) mit 1.1 Äquivalenten Boc-Anhydrid versetzt und für 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die Ausbeute nach Umkristallisation aus Methanol/Wasser betrug 84 %.

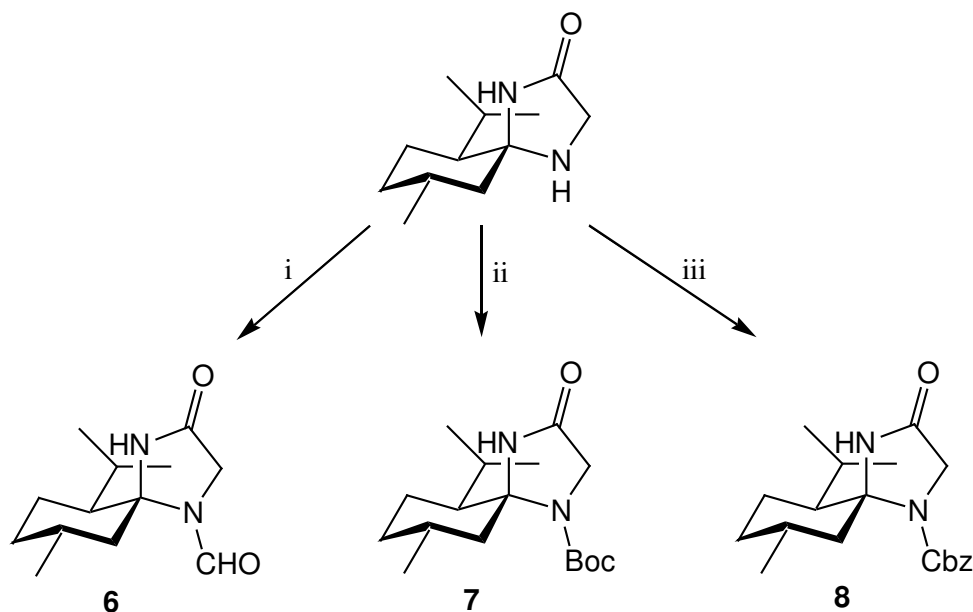


Abb. III-15: Aaminschutzung von *iso*-Mi: i, Ac_2O , HCO_2H , MTB-Ether, 88 %; ii, Boc_2O , TEA, CH_2Cl_2 , RF, 84 %; iii, Cbz-Cl , DIPEA, CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 76 %

Um die Cbz-Schutzgruppe einzuführen, wurde *iso*-MI in Methylenchlorid gelöst und mit Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend wurde Cbz-Cl bei 0°C langsam zugetropft. Bei zu schneller Zugabe oder zu hoher Temperatur kam es zu einer Gasentwicklung und zur Zersetzung des Reagenzes. Nach wäßriger Aufarbeitung und Umkristallisation lag Verbindung **8** in 76 %iger Ausbeute vor.

Alle drei Produkte sind farblose Feststoffe, die sich im Multigrammaßstab darstellen lassen und gut handhabbar sind. Aufgrund der gehinderten Rotation der Schutzgruppen liegen alle Verbindungen als Rotationsisomerenmischung vor.

III.2.2 Schützung der Amidfunktion

Wie früher erwähnt wurden Verbindung **4** und auch der Boc-geschützte Lactimether **5** bereits auf ihre Verwendung als Anionenäquivalent hin untersucht. Da der Lactimether jedoch unter den verwendeten Versuchsbedingungen nicht stabil ist, stellt sich die Frage, ob denn ein Formyl- oder Cbz-geschütztes Methylimidat den Reaktionsbedingungen standhält. Die Synthese zu *O*-Methylgeschützten Produkten gelingt durch Umsetzung von **6**, **7** und **8** in Dioxan mit Methyljodid unter Verwendung von Silber(I)oxid als Base.

Abweichend zu STRALLA wurde der Reaktionsmischung jedoch 25 % Dimethylformamid zugesetzt, wodurch die Reaktion stark beschleunigt wird. Auf diese Weise ist die Reaktion spätestens nach 18 h beendet, während sie ohne Zusatz von DMF, je nach Güte des Silberoxides, bis zu 4 Tage in Anspruch nehmen kann.

Darüber hinaus wurde nach einer alternativen *N*-Amidschutzgruppe gesucht. Da das Amid beim *iso*-MI jedoch axial liegt, kommen hier nur sterisch wenig anspruchsvolle Gruppen in Frage. Beispielsweise läßt sich eine Benzylgruppe mit den üblichen Methoden nicht selektiv am Stickstoffatom einführen, da die Konkurrenzreaktion zu dem *O*-benzylierten Produkt durch die sterischen Effekte begünstigt wird und man ein Produktgemisch erhält⁶⁰. Zudem ist die Benzyl-Funktionalität nicht sauer abspaltbar.

Eine unter vielen Bedingungen stabile und in protisch wäßrigem Medium relativ leicht abspaltbare Gruppe ist die Methoxymethylschutzgruppe (MOM). Bei der Synthese MOM-geschützter Verbindungen wurde in der Vergangenheit meist der stark karzinogene Chlordimethylether eingesetzt⁴⁴. Neuere Synthesen führen die Schutzgruppe jedoch durch Umacetalisierung mit dem wesentlich weniger gesundheitsgefährlichen und preiswerten Dimethoxymethan, unter Verwendung von Säuren (meist Phosphorpentoxid) als Katalysatoren, ein⁴⁵.

Um die Amidfunktionalität auf diese Weise zu schützen, wurde das Edukt in Dichlormethan mit einem Überschuß an Dimethoxymethan und Phosphorpentoxid versetzt. Entscheidend für die Reaktionszeit und den Umsatz ist, daß die Mischung sehr stark gerührt wird, da sich das Phosphorpentoxid ansonsten leicht in teerartigen Klumpen einschließt. Verbindung **13** konnte auf diese Weise in 64 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff dargestellt werden (Abb. III-16). Die vorgeschlagene Struktur, insbesondere die Konfiguration des Spiro-Kohlenstoffatoms (vgl. Kap. III.1.1), konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse (Abb. III-17) bestätigt werden.

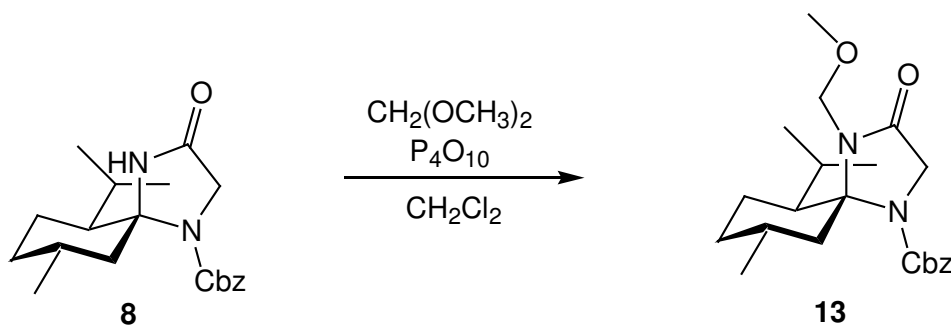


Abb. III-16

Die Schützung von Formyl-*iso*-MI gelang mit dieser Methode ebenfalls, während das Boc-geschützte Derivat **7** sich unter diesen Bedingungen zersetzte.

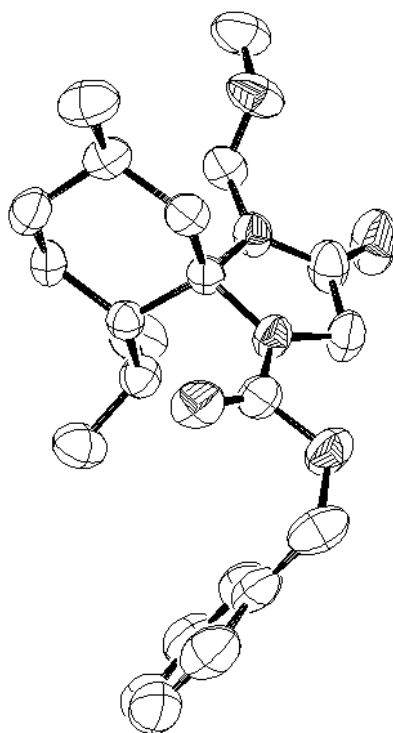


Abb. III-17:

Röntgenstrukturanalyse von **13**

Um die neue Schutzgruppe im direkten Vergleich zu testen, wurden die *N*-Methylgeschützten Verbindungen **9**, **10** und **11** ebenfalls synthetisiert. Dazu wurden die entsprechenden Ausgangsverbindungen in DMF mit Überschuß an Methyljodid und Kaliumhydroxid als Base umgesetzt.

In Abb. III-18 sind die im folgenden untersuchten potentiellen Anionenäquivalente zusammengefaßt.

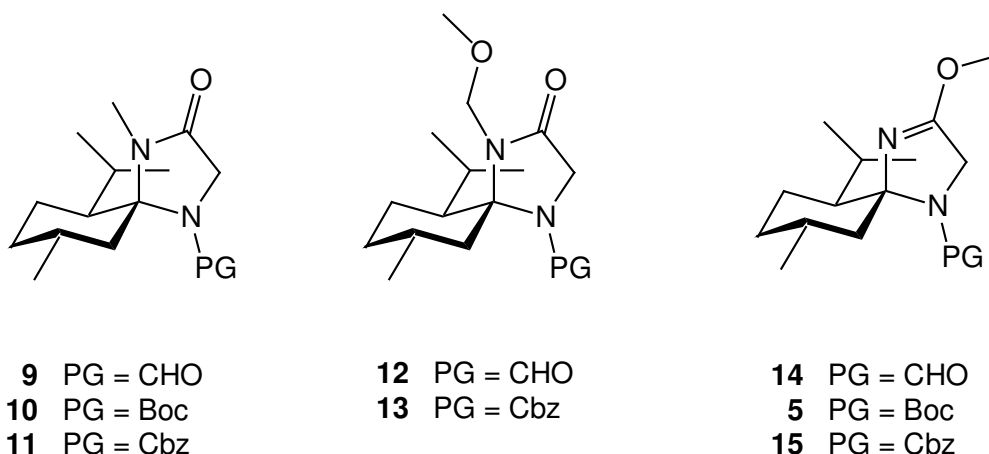


Abb. III-18

III.2.3 Elektrophile Addition an die Glycin-Anionenäquivalente

Um die verschiedenen Anionenäquivalente miteinander zu vergleichen, wurden sie alle parallel in THF mit LDA deprotoniert und anschließend mit einem dreifachen Überschuß an Ethyliodid versetzt. Letzteres wurde gewählt, da es auch ohne Zusatz von Cosolventien gut reagiert, jedoch einen etwas größeren sterischen Anspruch bietet als Methyl. Wie bereits oben erwähnt, ist das Formyl-MMI-System besonders dann schwer zu hydrolysieren, wenn es sterisch anspruchsvolle Reste (z.B. *i*-Pr) trägt. Um Hydrolyseversuche an solchen Systemen durchführen zu können, wurde auch Verbindung **24** dargestellt. Bei dieser Reaktion wurde jedoch DMPU als Cosolvens zugesetzt (Abb. III-19)⁴⁶.

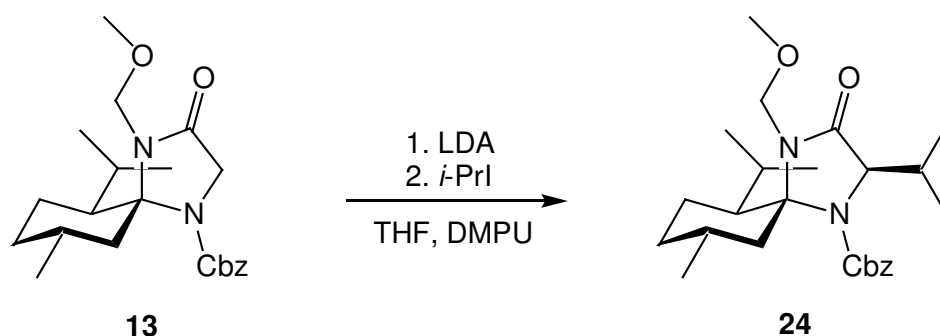


Abb. III-19

Nach wäßriger Aufarbeitung wurden die Rohprodukte mit Hilfe einer GCMS-Analyse untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

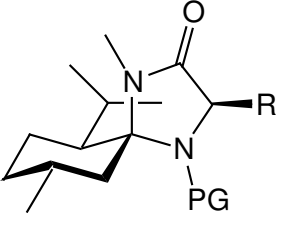
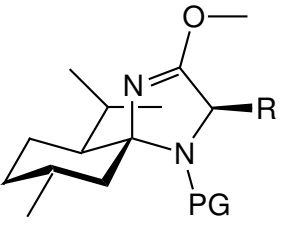
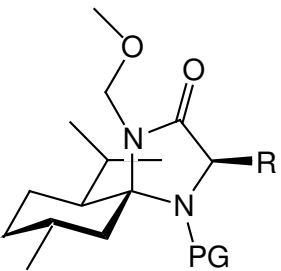
Produkt		Ausbeute laut GCMS
	16 PG = CHO, R = Et	82 % Produkt 13 % Edukt
	17 PG = Boc, R = Et	80 % Produkt 20 % Edukt
	18 PG = Cbz, R = Et	92 % Produkt 3 % Edukt
	19 PG = CHO, R = Et	24 % Produkt 18% Edukt Rest Nebenp.
	20 PG = Boc, R = Et	6 % Produkt 47 % Edukt Rest Nebenp.
	21 PG = Cbz, R = Et	20 % Produkt 32 % Edukt Rest Nebenp.
	22 PG = CHO, R = Et	91 % Produkt
	23 PG = Cbz, R = Et	86 % Produkt 14 % Edukt
	24 PG = Cbz, R = <i>i</i> -Pr	97 % Produkt

Tabelle 1

Alkylierung an verschiedene Glycin-Anionenäquivalente

Die Alkylierungen am *N*-Methyl-geschützten Baustein verliefen alle mit Ausbeuten (GC Ausbeuten) von über 80 % erwartungsgemäß gut. Da besonders bei Verbindung **16** im NMR-Spektrum jedes Signal doppelt und mit nahezu den gleichen Intensitäten erschien, konnte man nicht eindeutig sagen, ob die Reaktion diastereoselektiv verlaufen war. Durch ein NMR-Experiment bei 100 °C konnte jedoch gezeigt werden, daß es sich bei den beiden Signalgruppen nicht um Diastereoisomere sondern um eine Amidresonanz bzw. um Rotationsisomere handelt. Die Umsetzung mit dem Boc-geschützten Lactimether verlief mit 6 %iger Ausbeute jedoch ausgesprochen schlecht und es konnte somit das Ergebnis von STRALLA bestätigt werden. Etwas besser reagierten die Formyl- bzw. Cbz-geschützten Edukte. Dennoch liegen die Ergebnisse mit 24 bzw. 20 % Produkt im nicht akzeptablen Bereich, zumal der Rest nicht nur Edukt sondern aus größeren Mengen

Nebenprodukt bzw. Nebenprodukten besteht. Die Reaktion an der Formyl-geschützten Verbindung liefert beispielsweise zu 37 % ein Nebenprodukt, das die gleiche Masse wie das Produkt besitzt. Im Massenspektrum unterscheidet es sich hauptsächlich durch ein Fragment mit der Masse 86. Des weiteren zeigt das aufgenommene ^{13}C -NMR Spektrum des Rohproduktes Signale bei 122.5 und 132.6 ppm, was darauf hindeutet, daß der 5-Ring am Spiro-Kohlenstoffatom in der in Abb. III-20 gezeigten Weise geöffnet wird.

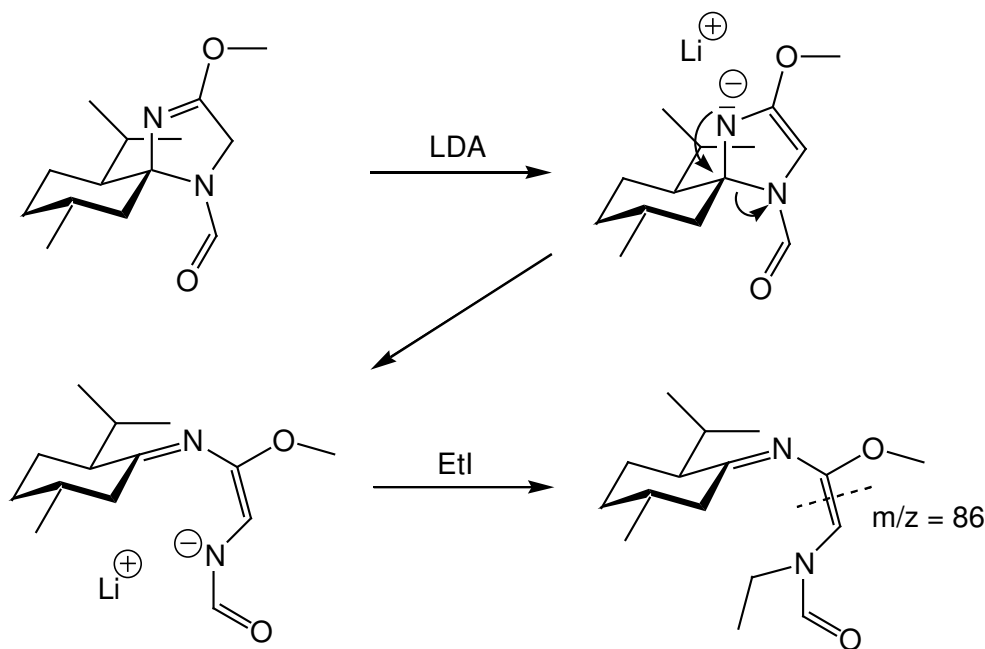


Abb. III-20

Im Gegensatz dazu reagierten die Methoxymethyl-geschützten Derivate ausgesprochen gut. So konnte Produkt **24** mit einer Ausbeute (GC) von 97 % und laut ^1H -NMR-Spektrum hoch diastereoselektiv erhalten werden. Eine deutliche Verbesserung im Vergleich zum Formyl-MMI ist aber erst dann gegeben, wenn sich diese Schutzgruppen problemlos und einfach entfernen lassen. Dies konnte realisiert werden, indem die Verbindung in wenig eiskalter konzentrierter Schwefelsäure aufgenommen, nach Beendigung der Schaumentwicklung mit etwas Eis verdünnt und nach 10 Minuten mit Natronlauge neutralisiert und aufgearbeitet wurde. Auf diese Weise erhielt man das beidseitig entschützte Produkt **25** in weniger als 20 Minuten in 87 %iger Ausbeute. Verbindungen diesen Typs, selbst mit der tertiär Butylgruppe als sterisch anspruchsvollen Rest, lassen sich problemlos zu den entsprechenden Aminosäuren verseifen⁴⁷.

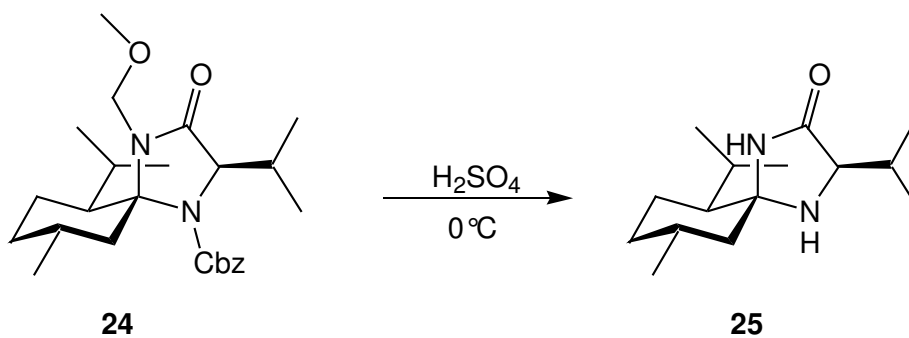


Abb. III-21

Im Rahmen dieser Arbeit konnte mit **13** ein leicht zugängliches Anionenäquivalent dargestellt werden, an dem sich Elektrophile ebenso gut einführen lassen wie beim bekannten Formyl-MMI, das jedoch den großen Vorteil der leichten Abspaltbarkeit, sowohl der Amin- als auch der Amid-Schutzgruppe besitzt.

III.3 Nitrone auf *iso*-MI Basis als Kationenäquivalent

Wie man der Einleitung entnehmen kann, stellt das im hiesigen Arbeitskreis untersuchte MMI-Nitron einen sehr vielseitig nutzbaren Baustein dar, der den unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen standhält. Ein Grund für die hohe Stabilität des 5-Rings ist die Methylgruppe mit ihrem +I-Effekt am Amidstickstoff. Leider erwies sich diese Methylgruppe als großer Nachteil bei der Freisetzung der Aminosäuren mittels saurer Hydrolyse.

Will man nämlich aus diesem System Aminosäuren mit sperrigen Resten freisetzen, so muß man ausgesprochen drastische Bedingungen wählen, um die Methylamidfunktion zu verseifen. Sperrige disubstituierte Aminosäuren lassen sich auf direktem Wege gar nicht mehr hydrolysieren^{36,48}. Um diese Aminosäuren dennoch freizusetzen, kann man einen von HEIMGARTNER und OBRECHT⁴⁹ entwickelten Umweg eingeschlagen, bei dem das Aminosäuremethylamid am Amin zunächst benzoiliert wird. Anschließend wird unter Rückflußbedingungen (4 N HCl/Dioxan, 1:1), unter vermuteter Ausnutzung des an-chimären Effektes, indem der Benzoyl-Sauerstoff als intramolekulares Nucleophil wirkt, die Methylamidfunktion verseift. Die Abspaltung der Benzoylgruppe geschieht dann mit 12 N Salzsäure bei 100 °C innerhalb von 1-2 Tagen.

Ein weiterer Nachteil ist, daß empfindliche Aminosäuren wie Vinylglycin bei der Hydrolyse zum Teil racemisiert werden³³.

Da beim *iso*-MI die Amidfunktion frei ist, stellt sich die Frage, ob sich auf dieser Basis Nitrone darstellen lassen, die eine leicht abspaltbare Amidschutzgruppe tragen. Hierdurch sollten sich die Aminosäuren einfacher freisetzen lassen.

III.3.1 Synthese der Nitrone als Glycin-Kationenäquivalente

Bei der Wahl der Amid-Schutzgruppen ist man aufgrund der axialen Position auf kleine Schutzgruppen beschränkt. Außerdem sollte die Schutzgruppe verschiedenen Reaktionsbedingungen standhalten, d.h. sie sollte beispielsweise nicht mit Grignard-Reagenzien reagieren. Aus diesem Grund wurde sich – wie auch bei dem Glycin-

Anionenäquivalent – für die Methoxymethyl-Schutzgruppe und für den Lactimether entschieden. Darüber hinaus sollte die Methylschutzgruppe als Vergleich dienen.

Zur Darstellung der Amid-geschützten Nitrone gibt es zwei unterschiedliche Ansätze, um zu einem geschützten Nitron zu gelangen. Bei dem ersten geht man von den leicht zugänglichen, beidseitig geschützten Verbindungen aus (vgl. Kap. III.2). Nach Entschützen der Aminfunktion und anschließender Oxidation würde man zu den geschützten Nitronen gelangen. Im Vergleich zum MMI-Nitron wäre dies jedoch ein erheblicher Mehraufwand, den das neue System vermutlich nicht rechtfertigen könnte. Bei dem anderen Ansatz generiert man zunächst das ungeschützte Nitron und schützt anschließend das Amid. Jedoch darf bei dieser Reaktion die als Schutzgruppe fungierende Nitronfunktion nicht derivatisiert werden.

Die Oxidation von *iso*-MI zu dem Nitron **26** gelang bereits im Rahmen der eigenen Diplomarbeit in Analogie zum MMI mit wasserhaltiger *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) in Dichlormethan bei 0°C innerhalb weniger Stunden in guten Ausbeuten⁶⁰.

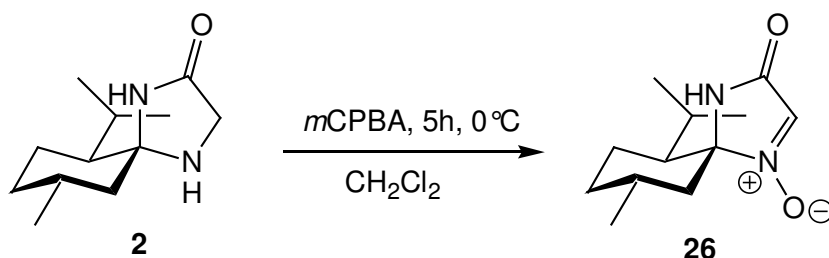


Abb. III-22

Charakteristisch für das Nitron im ¹³C-NMR-Spektrum ist das im Vergleich zum *iso*-MI um 14.3 ppm tieffeldverschobene Spiro-Kohlenstoffatom bei 94.3 ppm, sowie das Signal bei 124.9 ppm für das Nitron-Kohlenstoffatom.

Die Einführung der *N*-Methylgruppe gelang ebenfalls im Rahmen der eigenen Diplomarbeit, ausgehend vom Nitron **26**, in guten Ausbeuten (Abb. III-23). Dazu wurde das Edukt ohne Lösungsmittel mit knapp 4 Äquivalenten Iodmethan und mit gepulvertem KOH umgesetzt. Um keinen großen Überschuss des kanzerogenen Alkylierungsmittels einsetzen zu müssen, wurde in der Laborpraxis, auch wenn dies leichte Ausbeuteverluste zur Folge hatte (*O*-Alkylierung zum Methylimidat), DMF als Lösungsmittel verwendet.

Des weiteren wurde nach Beendigung der Reaktion überschüssiges Reagenz durch wäßrige Ammoniak-Lösung zerstört.

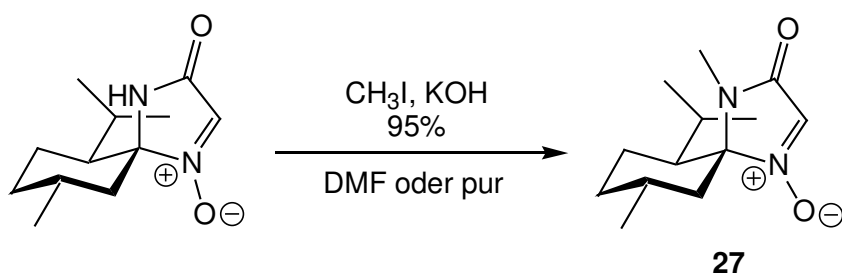


Abb. III-23

Die Verbindung **27** läßt sich somit direkt, ohne den oben angesprochenen Umweg, in zwei einfachen Stufen als farbloser Feststoff im Multigrammaßstab darstellen.

Die MOM-Schützung des Nitrons konnte ebenfalls auf direktem Wege, durch Umacetalisierung mit Dimethoxymethan unter Verwendung von Phosphorpentoxid als Katalysator, realisiert werden. Auch hier trat keine Reaktion mit der Nitronfunktionalität auf.

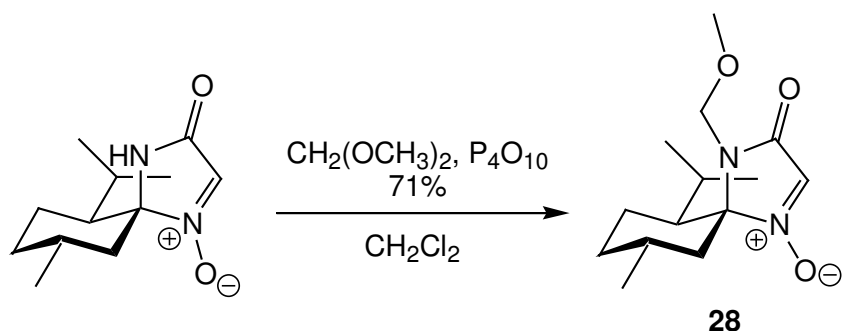


Abb. III-24

Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel lag das Produkt in 71 %iger Ausbeute als leicht gelbes Öl vor.

Die Darstellung des erfolgversprechenden Lactimethers **29** sollte nach Möglichkeit ebenfalls auf direktem Wege gelingen, wobei sich hier besonders die Frage stellte, ob bei einem erforderlichen Ladungsorientierten Angriff auf die Carbonylfunktion des Lactams nicht auch der Nitronsauerstoff angegriffen würde.

In Abb. III-25 sind die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesen zu Verbindung **29** zusammengefaßt.

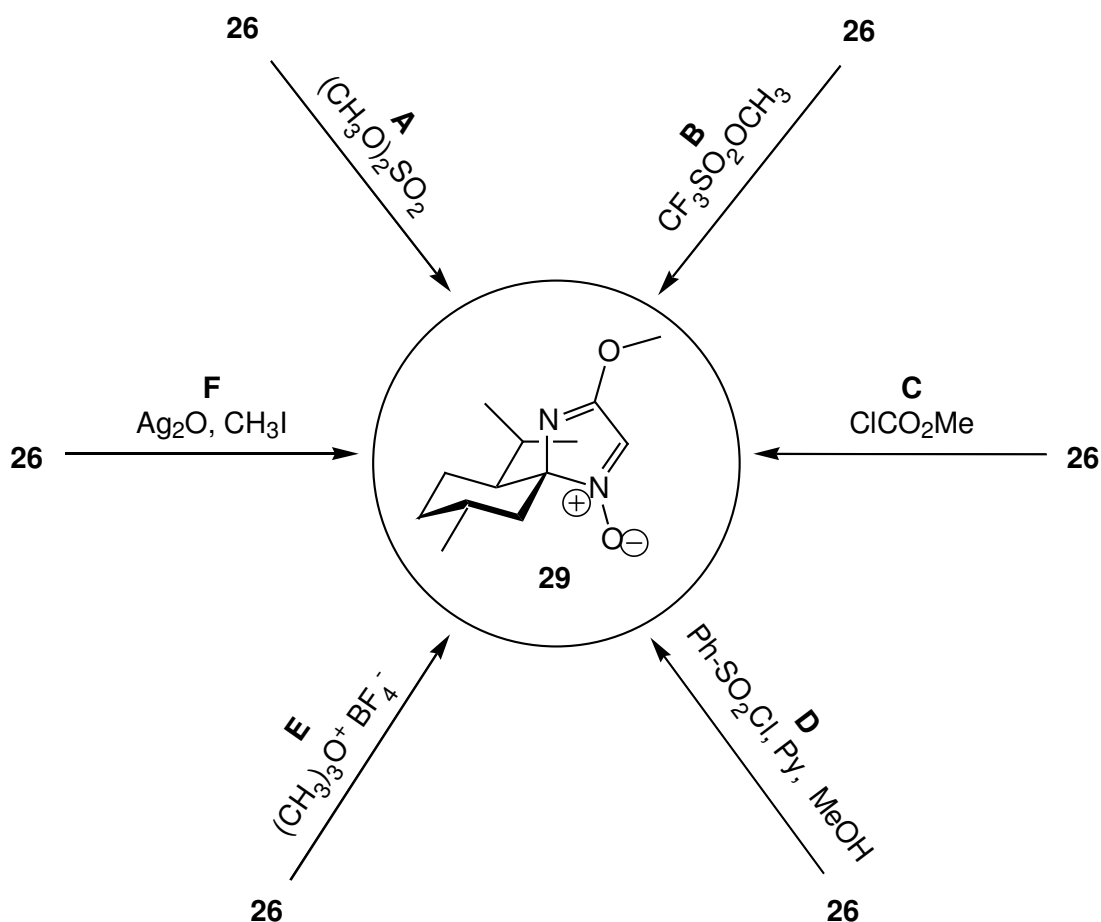


Abb. III-25

Eine in der Literatur beschriebene Möglichkeit (**A**) Lactimether darzustellen, ist die direkte Methylierung des entsprechenden Lactams mit äquimolaren Mengen an Dimethylsulfat⁵⁰. (Wird das Reagenz im Überschuß eingesetzt, entsteht vermehrt das *N*-alkylierte Produkt.) Um das *iso*-MI-Nitron **26** auf diese Weise zu alkylieren, wurde es in wenig Toluol gelöst, anschließend langsam mit einer äquimolaren Menge an Dimethylsulfat versetzt und für mehrere Stunden (unter Schutzgas) bei 55°C gerührt. Nach wäßriger Aufarbeitung konnte jedoch ausschließlich Edukt isoliert werden.

Ein deutlich reaktiveres Reagenz, das in jüngster Zeit, da es kommerziell mittlerweile relativ günstig zu erwerben ist, häufig verwendet wird, ist Trifluormethansulfonsäuremethylester, mit dem sich ebenfalls Lactimether darstellen lassen⁵¹. Zur Synthese (**B**) wurde nun das Edukt **26** in Dichlormethan gelöst und vorsichtig mit 1.2 Äquivalenten des Sulfonsäureesters versetzt. Nach einem Tag konnte, neben größeren

wurde aus einem größeren Produktgemisch eine Verbindung mit der Masse $M^+ = 256$ isoliert. Das Edukt hat eine um 32 u geringere Masse, ein Hinweis, daß beide Sauerstoffatome durch Schwefelatome ausgetauscht wurden. Im NMR-Spektrum konnte jedoch keine Thionitron-Struktur gefunden werden. Dagegen weisen im ^{13}C -Spektrum zwei Signale bei 186.2 und 187.5 ppm auf zwei Thiolactamgruppen hin. Des weiteren kann dem Signal für das Spiro-Kohlenstoffatom bei 83.8 ppm entnommen werden, daß keine Doppelbindung im 5-Ring vorhanden ist*. Das isolierte Produkt **30** wurde somit der in Abb. III-27 gezeigten Struktur zugeordnet. Ebenfalls ist in der Abbildung ein möglicher Mechanismus aufgezeigt, wie das Nitron in das Thiolactam überführt wird.

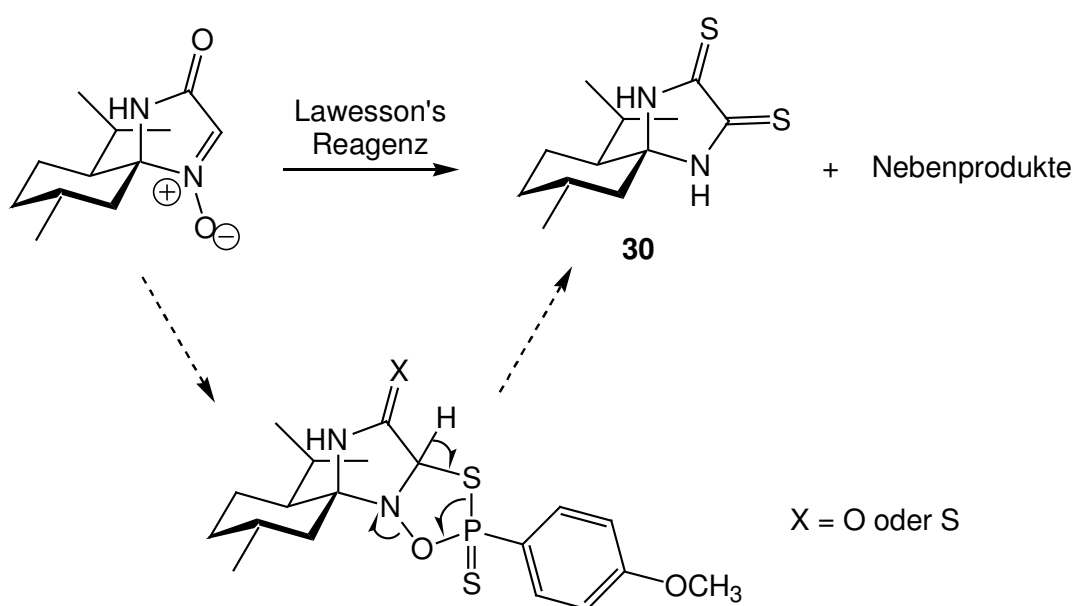


Abb. III-27

Dabei greift das Reagenz entweder konzertiert in Form einer [3+2] Cycloaddition oder in zwei Schritten so am Nitron an, daß der gezeigte 5-Ring gebildet wird. Durch Deprotonierung am Kohlenstoffatom bildet sich die Doppelbindung zum Schwefel aus, das Reagenz spaltet sich ab und der Stickstoff wird protoniert (vgl. Mechanismus der Reaktion von Lawesson's Reagenz mit Ketonen)⁵⁵.

* Eine im Rahmen dieser Arbeit aufgestellte und an zahlreichen Verbindungen bestätigte Faustregel ist, daß das Spiro-Atom zwischen 77 und 85 ppm liegt, wenn keine Doppelbindung im 5-Ring ist. Eine Doppelbindung (Nitron, Imin oder Imidat) verschiebt das Signal um ca. 10 – 15 ppm und eine zweite (Nitron, Imin und Imidat) um weitere 10 – 15 ppm ins Tieffeld.

Die nächste Möglichkeit (**D**) ist der zuletzt genannten sehr ähnlich. Das Lactam wird mit einem Säurechlorid oder Säureanhydrid zu einem Lactimester umgesetzt und anschließend durch Zugabe von Alkoholen in den Lactimether überführt, wobei die Säure als Abgangsgruppe wirkt^{56,57}. Aber auch durch Anwendung der in der Literatur angegebenen Vorschriften konnte nur wenig Umsatz erzielt werden.

Eine Methode (**E**), die sowohl von SCHÖLLKOPF zur Generierung des Bislactimethers als auch von SEEBACH⁵⁸ zur Synthese des BDI-Bausteins genutzt wurde, ist die Umsetzung des Lactams mit Meerweinsalz⁵⁹ (Trimethyloxoniumtetrafluorborat). Es konnte nun gezeigt werden, daß die Darstellung von Verbindung **29** in Dichlormethan unter Verwendung von 1.5 Äquivalenten Trimethyloxoniumtetrafluorborat in 79 %iger Ausbeute möglich ist. Eine Derivatisierung der Nitronfunktion wurde nicht beobachtet.



Abb. III-28

Mit Silber-(I)-oxid oder Silber-(I)-Carbonat und Methyljodid lassen sich auch Lactimether darstellen (**F**), so gelang STRALLA die Synthese von **7** mit frisch gefälltem Oxid (braun) und einem Überschuß an Alkylierungsreagenz innerhalb von 1-2 Tagen in abs. Dioxan. Die Übertragung auf das Nitron-System gelang problemlos, dennoch birgt diese Methode Nachteile, da die frische Herstellung des Silber-(I)-oxides und das anschließende gründliche Trocknen einige Zeit in Anspruch nimmt. Setzt man kommerziell erhältliches Reagenz (silberschwarz) ein, so verlängert sich die Reaktionszeit um weitere 2-3 Tage, so daß die Synthese knapp eine Woche Zeit in Anspruch nimmt. Bei der Verwendung anderer Lösungsmittel wurde jedoch festgestellt, daß sie nicht nur die *N*-/*O*- Selektivität beeinflussen, sondern auch einen zum Teil erheblichen Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit haben. Verwendet man beispielsweise anstelle von Dioxan Dimethylformamid (DMF), so ist die Reaktion schon nach mehreren Stunden abgeschlossen, jedoch wurde auch ein erheblicher Teil an *N*-alkyliertem Produkt

beobachtet. Es wurde nun gefunden, daß die Verwendung von Dioxan/DMF 4:1 einen guten Kompromiß aus Selektivität und Zeit ergibt und man die gewünschte Verbindung nach einer Reaktionszeit von 5 – 12 Stunden in 85 %iger Ausbeute durch Säulenchromatographie oder Kieselgelfiltration (einfaches Trennproblem) als farblosen Feststoff gewinnen kann. Eine Derivatisierung der Nitronfunktion konnte auch hier nicht beobachtet werden.

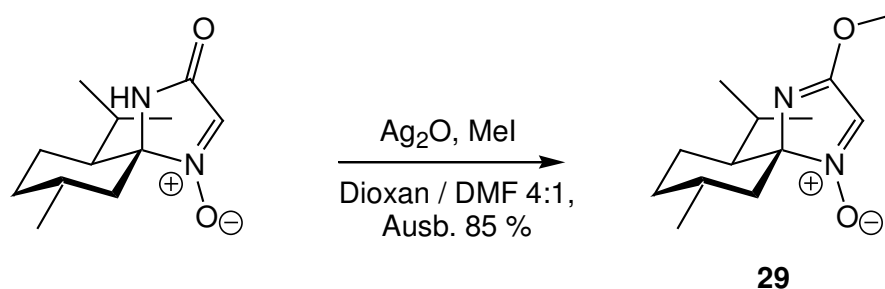


Abb. III-29

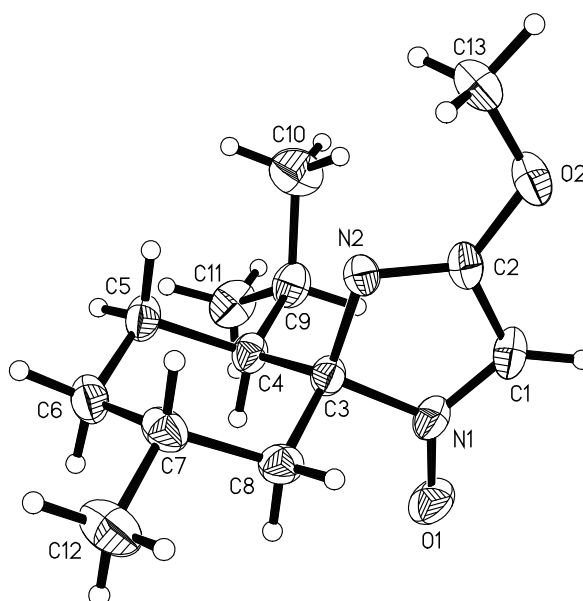


Abb. III-30

Röntgenstruktur des Lactimmethylether-geschützten *iso*-MI-Nitrons **29**

Anhand des IR- und NMR-Spektrums läßt sich die Verbindung eindeutig charakterisieren. Im IR-Spektrum fehlt die C=O Schwingungsbande des Lactams bei ca. 1710 cm^{-1} , anstelle dessen tritt eine C=N Schwingungsbande des Imidats bei 1608 cm^{-1} auf. Im $^1\text{H-NMR}$ ist

das Signal der OCH₃ Gruppe im Vergleich zum *N*-alkylierten Fall um ca. 0.7 ppm weiter tieffeldverschoben und liegt bei 3.96 ppm. Im ¹³C-Spektrum erkennt man zudem an der Verschiebung des Signals für das Spiro-Kohlenstoffatom bei 105.1 ppm, daß der 5-Ring zwei Doppelbindungen trägt.

Darüber hinaus konnte die Struktur von **29** eindeutig mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse belegt werden (Abb. III-30).

Es konnten somit zwei gute Synthesen aufgezeigt werden, mit denen sich der Lactimether des Nitrons auch im Grammaßstab darstellen läßt.

III.3.2 Nucleophile Addition an die Nitrone

Im folgenden wird nun untersucht, ob sich Nucleophile in Form von Grignard-Reagenzien stereoselektiv an die Nitrone addieren lassen.

Bereits in der Diplomarbeit wurde das ungeschützte und das *N*-Methylgeschützte Nitron mit Grignard-Reagenzien umgesetzt, mit dem Ergebnis, daß das geschützte relativ gut, das ungeschützte kaum reagiert⁶⁰.

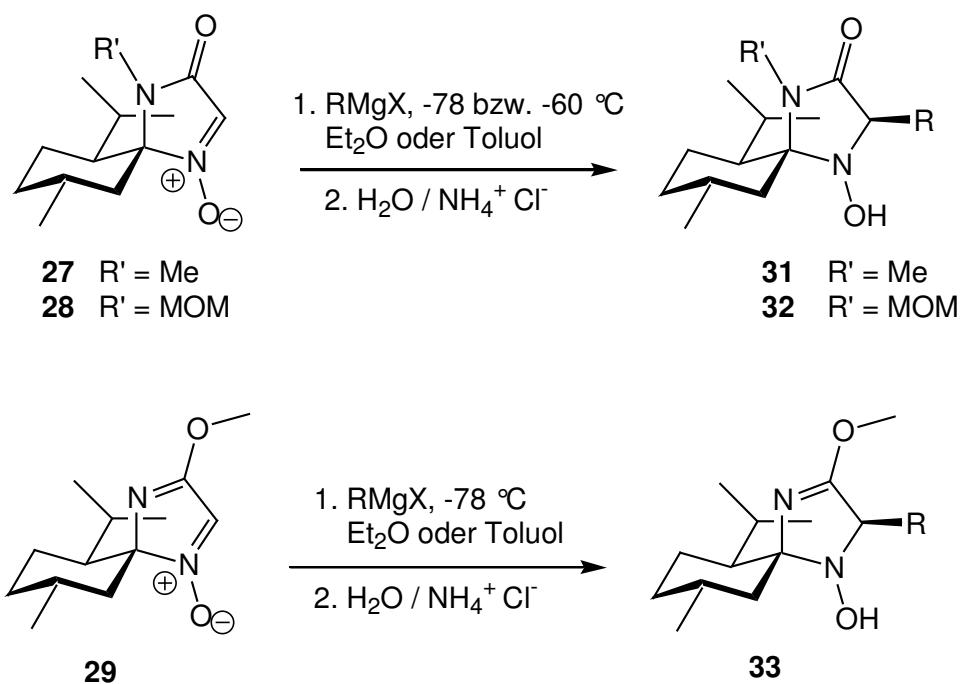


Abb. III-31

Verbindung **28** und **29** wurden nun ebenfalls, wie in Abb. III-31 gezeigter Weise, zu den Hydroxylaminen umgesetzt. Dazu wurden die Edukte in Diethylether oder in Toluol gelöst

und bei einer Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit drei Äquivalenten Grignard-Reagenz-Lösung umgesetzt.

In der folgenden Tabelle sind die durchgeführten Experimente sowie die erhaltenen Ergebnisse zusammengefaßt.

Edukt	Rest	Produkt	Ausbeute [%]
27	Me	31a	65
27	<i>i</i> -Pr	31b	30
27	Ph	31c	25
27	Vinyl	31d	37
27	Allyl	31e	70
27	Ethinyl	31f	21
28	Me	32a	54
28	<i>i</i> -Pr	32b	42 ^a
28	<i>cy</i> -Pent	32c	48 ^a
29	Me	33a	90
29	Et	33b	91
29	<i>i</i> -Pr	33c	>36 ^b
29	Ph	33d	>65 ^b
29	Vinyl	33e	90

Tabelle 2:

Ergebnisse der nucleophilen Addition an die Nitron **27**, **28** und **29**

^a NMR-Ausbeuten, da die Produkte ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurden; ^b Gesamtausbeute nach Oxidation zum substituierten Nitron (vgl. Kapitel III.4.1)

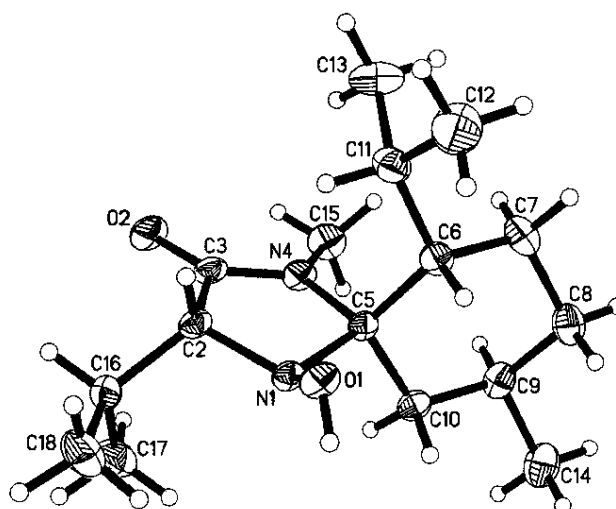
Bei den Grignard-Reaktionen an **27** wurde beobachtet, daß sich nach Zugabe des Reagenzes die Lösung zunächst intensiv färbte und sich anschließend ein Feststoff in Form zäher Klumpen bildete, der erst nach quenchen mit Ammoniumchlorid-Lösung wieder aufgelöst werden konnte. Des weiteren brachen die Umsetzungen vor allem bei langsamer reagierenden Reagenzien (z.B. Isopropylmagnesiumbromid) nach einer Zeit ab und sie konnten auch durch Verlängerung der Reaktionszeit sowie durch Zugabe der Grignard-Verbindung nicht weiter vorangetrieben werden. Eine mögliche Erklärung, die durch die intensive Färbung gestützt wird, ist die Bildung eines Nitron-Magnesium-Komplexes, der von dem Nucleophil nicht angegriffen werden kann und sich als Feststoff abscheidet. Eine

wahrscheinlichere Erklärung ist aber, daß das Nitron durch das Grignard-Reagenz deprotoniert wird und ein unlösliches Salz bildet. (Im hiesigen Arbeitskreis wurde die Deprotonierung des Nitrons mit LDA gezielt ausgenutzt, um durch anschließende Umsetzung mit Carbonylverbindungen, zu den entsprechenden α -substituierten- β -Hydroxy-Nitronen zu gelangen.⁶¹). Ganz anders verläuft die Umsetzung mit dem Lactimether geschützten Nitron **29**. Nach Zugabe des Nucleophils trat keine Färbung auf, es fiel nichts aus und der Umsatz war in der Regel schon nach wenigen Stunden vollständig. Die Ausbeuten sind (vgl. Tabelle 2) dementsprechend deutlich höher.

Die Hydroxylamine **31-33** sind nur eingeschränkt lagerfähig und zeigen insbesondere in Lösung Zersetzungserscheinungen. Bereits VOGT³³ konnte beim MMI-Baustein als Zersetzungsprodukt das entsprechende substituierte Nitron eindeutig nachweisen und charakterisieren. Diese entstehen entweder durch Oxidation mit dem Luftsauerstoff, wahrscheinlicher aber durch Disproportionierung. Besonders schnell vollzog sich die Zersetzung der Hydroxylamine **33**, weshalb sie möglichst sofort weiter umgesetzt wurden.

Die Untersuchung der NMR-Spektren der Rohprodukte ergab, daß die Addition der Nucleophile bei allen drei Bausteinen **31-33** mit einer ausgesprochen hohen Diastereoselektivität erfolgte. In den untersuchten Spektren konnten nur eventuelles nicht umgesetztes Edukt und bzw. Oxidationsprodukte aber kein zweites Hydroxylamin Diastereomer nachgewiesen werden.

Eine Röntgenstruktur (Abb. III-32) von Verbindung **30b** konnte zudem belegen, daß der eingeführte Rest und die Isopropylgruppe des Mentylgerüsts *anti* zueinander angeordnet sind, was bedeutet, daß die Addition unter diesen Versuchsbedingungen ausschließlich von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite erfolgt.

**Abb. III-32**

Röntgenstruktur des Hydroxylamins **30b**

III.3.3 Radikalische Addition an die Nitrone

Im hiesigen Arbeitskreis konnte am MMI-Nitron bereits gezeigt werden, daß sich die Seitenketten nicht nur durch nucleophile Addition, sondern auch durch radikalische Addition³⁷ (es entsteht ebenfalls das Hydroxylamin) und Substitution³⁴ einführen lassen. Zudem bildet die Möglichkeit der radikalischen Addition eine optimale Ergänzung zu der nucleophilen Addition, da sich besonders tertiäre Reste radikalisch einführen lassen, deren nucleophile Addition problematisch ist.

Insbesondere die Synthese des tert.-Butyl-substituierten Derivats über die radikalische Route (Addition) als Vorstufe von *tert.*-Leucinmethyramid wurden von HAHN³⁵ und KIRSCHBAUM³⁷ eingehend untersucht, da diese Verbindungen sowohl pharmakologisch von großem Interesse sind⁶², als auch auf Grund ihrer interessanten sterischen Eigenschaften als Templat in der asymmetrischen Synthese und Katalyse Anwendung finden⁶³. In Zusammenarbeit mit der DEGUSSA AG wurde das Verfahren erfolgreich auf seine technische Anwendbarkeit hin untersucht und mit einem Patent belegt⁶⁴.

Die Radikale für die Reaktion wurden durch Oxidation der entsprechenden Hydrazine mit Einelektronenoxidationsmitteln (wie z. B. mit Bleioxid) *in situ* hergestellt (Abb. III-33).

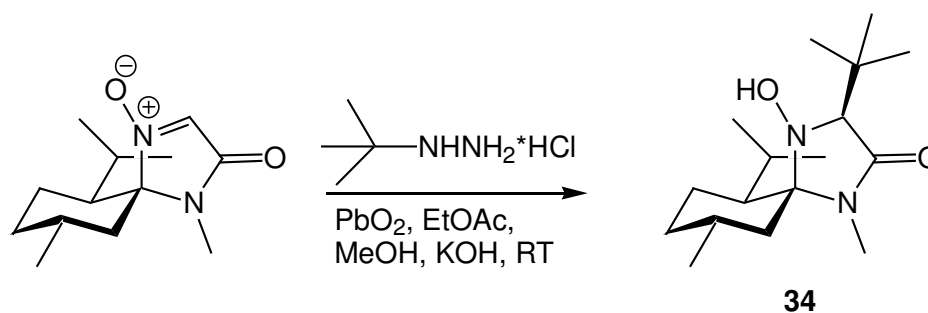


Abb. III-33

Die Freisetzung des *tert.*-Leucinmethylamids geschah, nach Desoxygenierung des Hydroxylamins zum freien Amin mit Pd/C und Wasserstoff, durch Erhitzen in 1 N HCl bei 100 °C. Die freie Aminosäure konnte über diese Route bisher nicht freigesetzt werden.

Ausgehend von dem MMI-System ist es daher nicht wahrscheinlich, daß sich Aminosäuren mit Resten, die sperriger sind als *tert.*-Butyl, auf direktem Wege freisetzen lassen.

An den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Aminosäurebausteinen **26**, **27** und **29** gelang CHENG⁴⁷ die radikalische Addition von *tert.*-Butyl in analoger Weise. Dies zeigt, daß man bei der radikalischen Route sogar gänzlich auf eine Amidschutzgruppe verzichten kann.

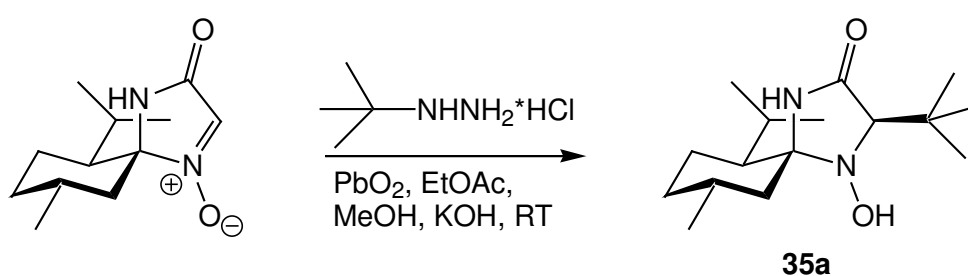


Abb. III-34

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß sich nach Desoxygenierung die freie Aminosäure schon durch Kochen in 1 N Salzsäure freisetzen läßt.

Es wurde nun versucht, ob sich auch ein so voluminöser Rest wie Adamantyl an das *iso*-MI-Nitron **26** addieren und ob sich anschließend die entsprechende Aminosäure freisetzen läßt.

1-Adamantylhydrazin ist kommerziell nicht erhältlich und wurde in Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift aus 1-Adamantylbromid und Hydrazinhydrat durch mehrstündiges Erhitzen bei 140 °C unter Rückflußbedingungen dargestellt⁶⁵. Zur Synthese von Verbindung **35b** wurde das Nitron in Essigester mit einem Überschuß an 1-Adamantylhydrazin*HCl, Bleidioxid und methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Zielverbindung konnte auf diese Weise in 70 %iger Ausbeute mit einer Diastereomerenreinheit von >95 % erhalten werden.

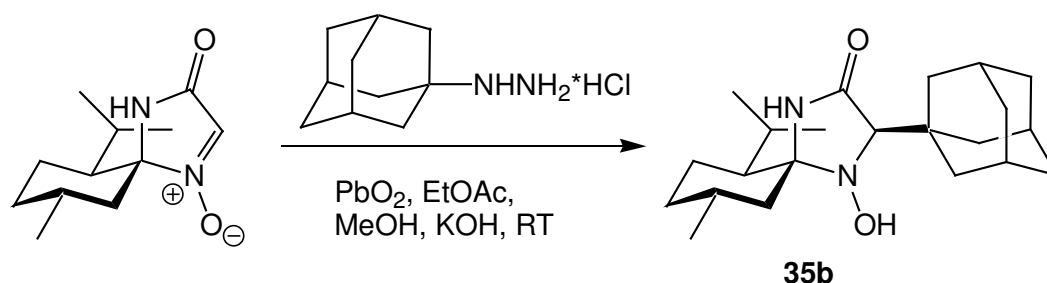


Abb. III-35

Ein Adamantyl-substituiertes Hydroxylamin auf MMI Basis wurde bereits von GRUNDLER³⁴ in zwei Syntheseschritten dargestellt. Dabei generierte er durch radikalische Substitution ausgehend von 1-Adamantylcarbonsäure und Bistrifluoracetoxyiodbenzol das Adamantyl-substituierte MMI-Nitron. Die Chiralität wurde durch anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Hydroxylamin eingebracht. Versuche zur Freisetzung wurden an diesem System nicht durchgeführt.

Die Freisetzung der Aminosäure aus Verbindung **35b** ist Gegenstand des folgenden Kapitels.

III.3.4 Freisetzung der Aminosäuren ausgehend von den Hydroxylaminen

Ausgehend von den, über radikalische oder nucleophile Addition an die Nitrone **26-29**, leicht zugänglichen Hydroxylaminen sollten nun die entsprechenden Aminosäuren dargestellt werden.

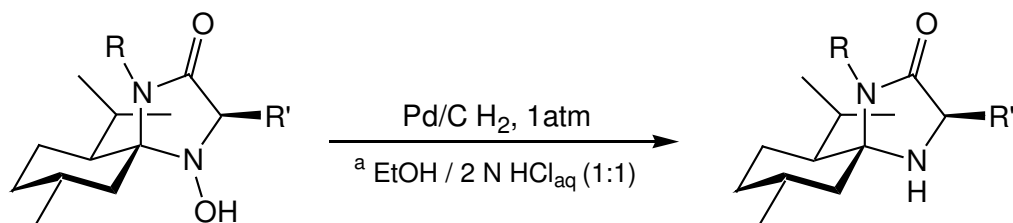
Es gibt nun zwei unterschiedliche Ansätze, um zu den freien Aminosäuren zu gelangen. Der erste besteht darin, zuerst das chirale Auxiliar abzuspalten und anschließend die *N*-Hydroxyfunktion zu desoxygenieren. BRINKMANN³² und VOGT³³ fanden jedoch beim MMI-System, daß die Hydroxylamine im Vergleich zu den Aminen gegenüber saurer Hydrolyse wesentlich stabiler sind. Die Anwendung drastischerer Bedingungen führte obendrein zur Elimination von Wasser unter Zerstörung des zuvor aufgebauten Stereozentrums. HAHN³⁵ konnte in seiner Arbeit durch eine etwas modifizierte Reaktionsführung zeigen, daß sich die MMI-Hydroxylamine in einer 1 N HCl- / Ethanol-Lösung bei 60 °C zu den Kettentautomeren öffnen, die anschließend unter Abspaltung von Menthon zu den *N*-Hydroxyaminosäuremethylamiden weiterreagieren. Durch Pd/C katalysierte Hydrierung konnte er die Hydroxygruppe abspalten. Die freien Aminosäuren wurden über diese Route bisher noch nicht dargestellt, obgleich dies sicherlich möglich wäre.

Der zweite Ansatz, der sich bei dem MMI-System bewährt hat, besteht darin, das Hydroxylamin zuerst in das sekundäre Amin zu überführen, um anschließend durch saure Hydrolyse direkt zu der freien Säure zu gelangen.

Da bekannt war, daß Lactimether ähnlicher Systeme⁶⁶ im wäßrig protischen Medium zur Racemisierung in α -Position neigen, wurde sich im Rahmen dieser Arbeit für die letztgenannte Variante entschieden, da dabei allem Anschein nach mildere Reaktionsbedingungen eingesetzt werden können.

Überführung der Hydroxylamine in die sekundären Amine

Analog zu dem MMI-System gelingt die Desoxygenierung der freien und der *N*-geschützten Hydroxylamine mit Hilfe Pd/C-katalysierter Hydrierung im sauren Milieu (Abb. III-36).



35a R = H, R' = *t*-Bu
35b R = H, R' = Ad
31a R = Me, R' = Me
36 R = Me, R' = *t*-Bu

37a R = H, R' = *t*-Bu Ausb. 90%
37b R = H, R' = Ad Ausb. 62%
38a R = Me, R' = Me Ausb. 86%
38b R = Me, R' = *t*-Bu

Abb. III-36

Ergebnisse der Desoxygenierung mit Pd/C Wasserstoff

^a Die Umsetzung von **35b** wurde aufgrund der besseren Löslichkeit in *i*-PrOH / 7 N HCl in MeOH (7:1) durchgeführt.

An den durchgeführten Desoxygenierungen konnte gezeigt werden, daß sich sowohl das *N*-Methyl- als auch das nicht geschützte Derivat in Analogie zu den MMI-Systemen in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und 1.5 – 2.0 N Salzsäure umsetzen lassen. Eine Ausnahme bot die Adamantyl-substituierte Verbindung, die sich in dem polaren Lösungsmittelgemisch nicht löste. In einem weniger polaren Medium, bestehend aus *iso*-Propanol und methanolischer Salzsäure, konnte die Synthese jedoch erfolgreich durchgeführt werden.

Unter den oben angegebenen Bedingungen wurden auch die MOM-geschützten Verbindungen **32b** und **32c** desoxygeniert, wobei die MOM-Schutzgruppe erhalten blieb (Abb. III-37). Darüber hinaus konnte an diesen zwei Beispielen gezeigt werden, daß man auch unaufgereinigte Edukte, die größere Mengen Nitron enthalten, einsetzen kann, wodurch eine mühevollere Aufreinigung der Hydroxylamine überflüssig wird. Da die Nitron unter diesen Bedingungen nicht umgesetzt werden, können sie nach Beendigung der Reaktion auf einfache Weise von dem sekundären Amin getrennt werden. Nach Entfernen des Katalysators und Einengen der Lösung wird das Rohprodukt in Diethylether/Wasser aufgenommen. Das Produkt löst sich jetzt als Hydrochlorid in der wäßrigen Phase, während sich die Nebenprodukte in der organischen Phase befinden.

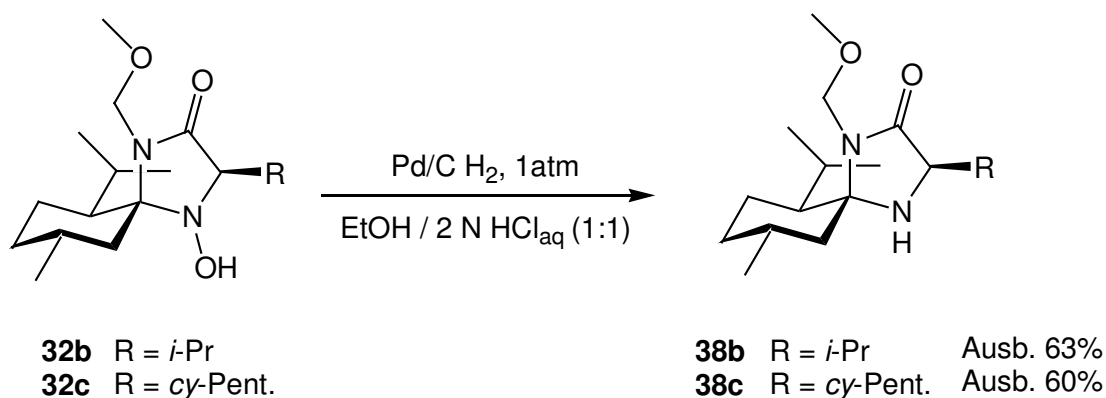


Abb. III-37

Werden die als Methylimidat geschützten Systeme unter diesen Bedingungen umgesetzt, bleibt die Reaktion nicht auf der Stufe der sekundären Amine stehen, sondern die säurelabilen Lactimether reagieren direkt unter Abspaltung des chiralen Auxiliars zu den entsprechenden Aminosäuren bzw. Aminosäureestern weiter. Jedoch geschieht dies unter starken Einbußen der Enantiomerenreinheit. Versuche zur katalytischen Desoxygenierung mit Wasserstoff unter neutralen Bedingungen scheiterten in der Form, daß sich kein Umsatz erzielen ließ. Auch die Verwendung von $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (Pearlman's Reagenz) als Katalysator, was sich an anderen Systemen zur Herstellung sekundärer Amine als erfolgreich erwies⁶⁷, brachte keinen Erfolg. Da die sauren Bedingungen scheinbar essentiell für das Gelingen der Reaktion sind (vgl. VOGT³³), wurde nach einem Medium gesucht, das sauer genug in Bezug auf den Umsatz ist, aber „neutral“ genug, daß keine Spaltung eintritt. Als schwache Säure wurde beispielsweise Essigsäure verwendet. Wird die Reaktion in Methanol mit 2 Äquivalenten Essigsäure durchgeführt, so läßt sich nach mehreren Tagen nur äußerst wenig Umsatz nachweisen. Führt man die Reaktion dagegen in reiner Essigsäure durch, so erhält man anschließend ein unsauberes Gemisch. Auch mehrere weitere Versuche führten nicht zum Erfolg.

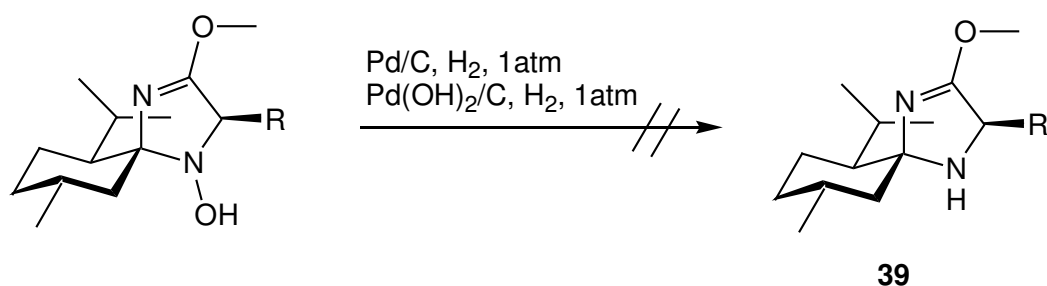


Abb. III-38

Aufgrund der Säurelabilität schied die in der Literatur häufig angewandte Methode Zink/Salzsäure bzw. Essigsäure zur Darstellung von Verbindung **39** ebenfalls aus.

Eine weitere Methode geht auf SCHWARZ zurück, der erstmals Schwefelkohlenstoff zur Desoxygenierung sterisch gehinderter Hydroxylamine einsetzte⁶⁸. Als Mechanismus der Reaktion wird zunächst die Bildung eines Xanthogensäureesters angenommen, der unter Protonenverschiebung und Abspaltung von COS₂, welches seinerseits in COS und elementarem Schwefel zerfällt, das sekundäre Amin generiert⁶⁹.

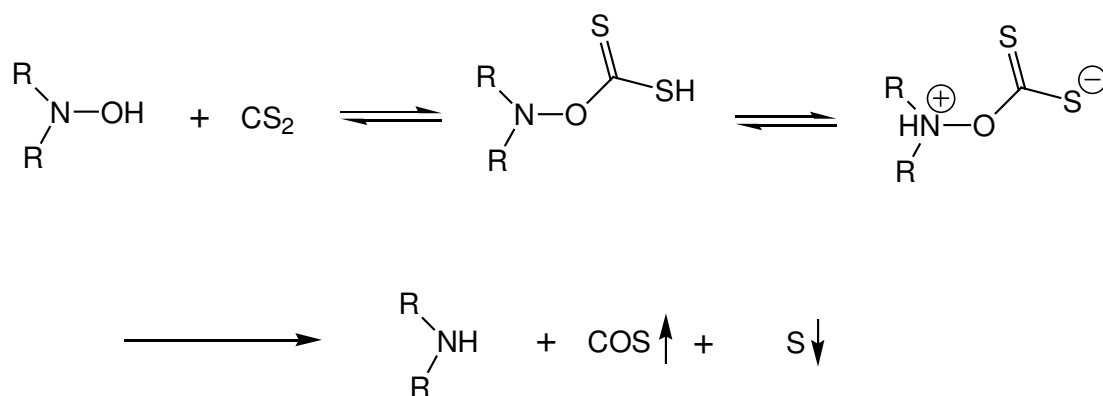
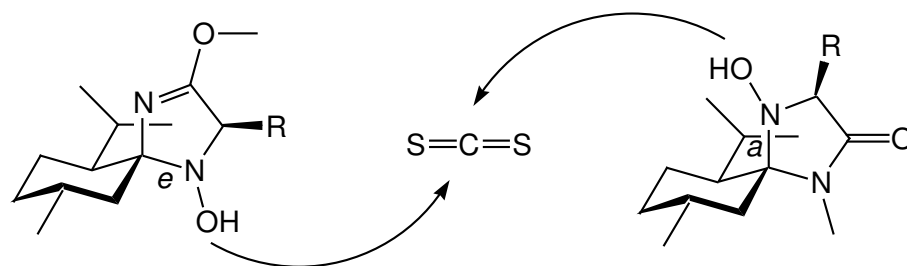


Abb. III-39

Bei der Adaption dieses Verfahrens auf das MMI-System mußte VOGT³³ jedoch feststellen, daß sich die Methode nur eingeschränkt anwenden läßt. Während SCHWARZ für seine Reduktionen eine Reaktionszeit von wenigen Minuten bis maximal 4 Stunden angibt, benötigt die Umsetzung am Methyl substituierten MMI-Hydroxylamin schon vier Tage. Sind die Substituenten größer, verlängert sich die Reaktionszeit noch einmal drastisch, weshalb dieser eigentlich sehr einfach durchzuführenden und preiswerten Methode in späteren Arbeiten nur wenig Beachtung geschenkt wurde.

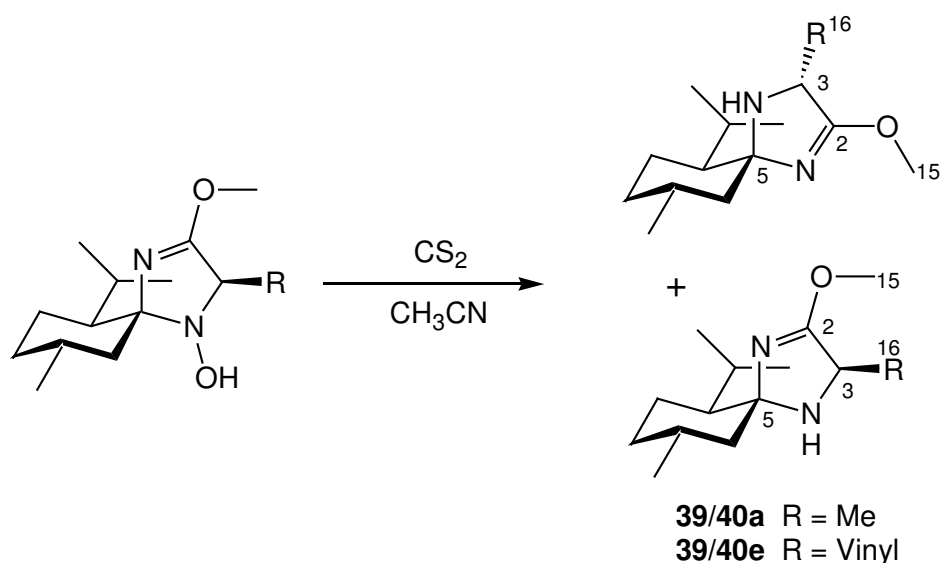
Die Vermutung lag nun nahe, daß die unbefriedigende Reaktionsgeschwindigkeit auf die schlechte Zugänglichkeit der axial liegenden Hydroxylamingruppe zurückgeführt werden kann.

**Abb. III-40**

Bildung des Xanthogensäure Esters; am MMI-System axial, am *iso*-MI-System äquatorial

Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Systemen befindet sich die zu desoxygenierende Gruppe jedoch in äquatorialer Stellung. Da diese leichter zugänglich sein sollte, bestand Hoffnung, daß diese Reaktion mit Schwefelkohlenstoff besser verläuft.

Tatsächlich verlief die Reaktion an dem *iso*-MI System erheblich schneller. Schon nach 18 Stunden waren die durchgeführten Reaktionen beendet.

**Abb. III-41**

Die Betrachtung der Spektren war jedoch im ersten Moment ernüchternd. Die GCMS-Analyse zeigte zwei Substanzen, jedoch mit ähnlicher Retentionszeit und gleicher molarer Masse (die des Produktes). Das NMR-Spektrum belegte ebenfalls, das zwei sehr ähnliche Verbindungen entstanden waren. Bei genauer Betrachtung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren stellte sich nun heraus, daß es sich bei den beiden Verbindungen um die in Abb. III-41 dargestellten Diastereomere handelt.

Charakteristische Signale sind (für **39/40a**): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.92 und 3.85 (q, 1H, CH-3), 3.81 und 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.28 und 1.23 (d, 1H, CH_3 -3), $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.1 und 169.6 (s, C-2), 89.9 und 88.4 (s, C-5).

Aus den vorliegenden Daten ließen sich auch andere Diastereomere mit einer anderen Konfiguration am C-3, C-6 oder C-9 Atom ableiten. Eine Änderung der Konfiguration an den beiden letztgenannten Kohlenstoffatomen des Menthylgerüsts ist jedoch unwahrscheinlich und der Verlust an C-3 aufgebauten Konfiguration ist unter diesen Bedingungen ebenfalls nicht wahrscheinlich, und konnte zusätzlich durch die Freisetzung von enantiomerenreinen D-Aminosäuren ausgeschlossen werden.

Es konnte somit gezeigt werden, daß sich das Lactimether geschützte Nitron nicht nur hervorragend nucleophil addieren, sondern auch leicht in das sekundäre Amin überführen läßt. Die Diastereomerenbildung (wird im Kap. III.5.1 näher erörtert) stellt für die anschließende Freisetzung enantiomerenreiner Aminosäuren kein Hindernis dar, weshalb die erhaltenen öligen Rohprodukte ohne Aufreinigung direkt weiter eingesetzt werden konnten.

Freisetzung der Aminosäuren aus den sekundären Aminen

Ausgehend von den dargestellten sekundären Aminen wurden nun exemplarisch einige Aminosäuren freigesetzt, um die neuen Systeme auf ihre Hydrolysierbarkeit hin zu untersuchen,.

Die Enantiomerenüberschüsse wurden mit Hilfe einer HPLC-Analyse nach einer Methode von SCHNEIDER und LOBELL⁷⁰ (A) bzw. nach einem im Zuge dieser Arbeit entwickelten Verfahren (B) (siehe Kap. III.7.1) bestimmt.

Aus dem nichtgeschützten Amid wurden *tert.*-Leucin und Adamantylglycin freigesetzt. Dazu wurde das sekundäre Amin mit 6 N bzw. 12 N Salzsäure, Toluol und Essigsäure als Cosolvens versetzt und im verschlossenen Kolben für 1d auf 105 °C erhitzt. Nach anschließender Aufarbeitung liegt *tert.*-Leucin in hoher Enantiomerenreinheit (ee > 99 %) als farbloser Feststoff vor. Da für Adamantylglycin keine racemische Vergleichsprobe vorlag, konnte die Enantiomerenreinheit nicht zweifelsfrei bestimmt werden. Sind die Trennungen bei Anwendung von Methode (B) im HPLC ähnlich gut wie bei den anderen

untersuchten Aminosäuren (Kap. III.7), so muß man von einer ähnlich hohen Enantiomerenreinheit wie bei Verbindung **42** ausgehen.

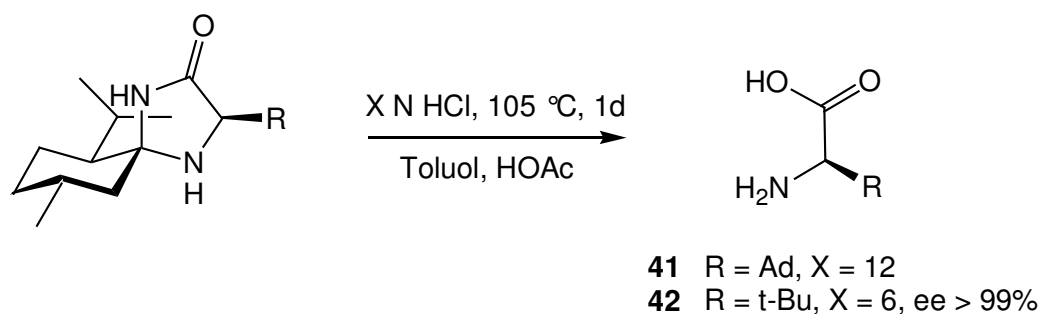


Abb. III-42

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß sich die erwähnten Aminosäuren schon durch Erhitzen in 1N Salzsäure bilden, beim *tert.*-Leucin benötigt man nicht einmal ein geschlossenes System. Zum Vergleich bildet sich *tert.*-Leucin aus dem *N*-Methylgeschützten System auch nach längerem Kochen in 2 N HCl nicht ansatzweise (DC-Kontrolle). Obengenannte Bedingungen (6 N bzw. 12 N) wurden jedoch vorgezogen, da die Hydrolyse dann schon nach einem Tag beendet ist.

Aus dem neuen, ungeschützten System lassen sich somit auch Aminosäuren mit sehr sperrigen Resten wie Adamantylglycin problemlos freisetzen.

Wie Kapitel III.2 zu entnehmen ist, spaltet sich die MOM-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen leicht ab. Das weitere Hydrolyseverhalten ist somit mit dem ungeschützten System identisch.

Aus dem als Lactimmethylether geschützten System wurden ebenfalls exemplarisch zwei Aminosäuren freigesetzt, zum einen Alanin und zum anderen Vinylglycin. Erstere wurde ausgewählt, um zu zeigen, daß die Enantioselektivität bei der Addition an den neuen Baustein selbst bei kleinen Resten sehr hoch ist (die Additions- und die Desoxygenierungsprodukte wurden nicht aufgereinigt). Vinylglycin dagegen um zu zeigen, daß auch racemisierungsempfindliche Aminosäuren, die aus dem MMI-System bisher nicht ohne Racemisierung erhalten wurden⁷¹, unter den milden Bedingungen ohne Verlust der Enantiomerenreinheit freigesetzt werden können.

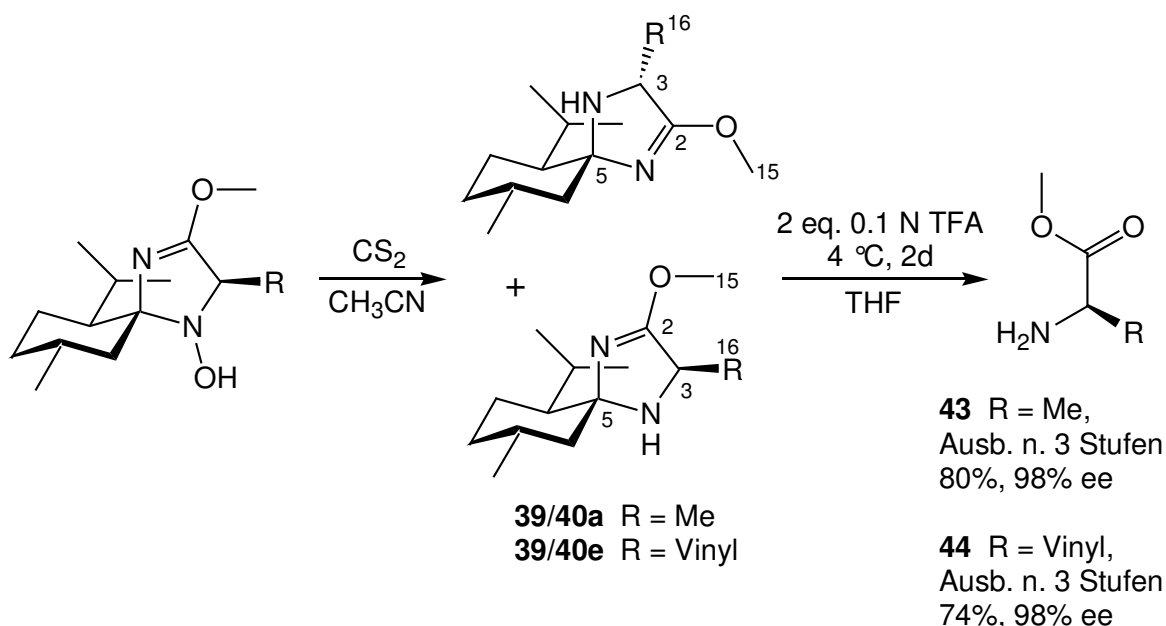


Abb. III-43

Dazu wurde das aus der Desoxygenierung erhaltene Produktgemisch **39/40** in THF gelöst und bei 0 °C mit zwei Äquivalenten 0.1 N Trifluoressigsäure (TFA) versetzt und anschließend für zwei Tage bei 4-7 °C gehalten⁶⁶(Abb. III-43). Durch anschließenden Zusatz von Diethylether und Verwerfung der organischen Phase wurde das chirale Auxiliar abgetrennt und nach Lyophilisieren der wäßrigen Phase das Hydrotriflat des Aminosäureesters erhalten. Um besser kristallisierbare Produkte zu erhalten, wurde durch Zusatz von 0.5 N Salzsäure und anschließendem Lyophilisieren die Aminosäure in ihr Hydrochlorid überführt.

Die Enantiomerenreinheit nach drei Stufen (Addition, Desoxygenierung u. Freisetzung) ohne Aufreinigung beträgt 98 % ee für Alaninmethylester und 97 % ee für Vinylglycinmethylester. Da für die Bestimmung des letztgenannten Aminosäureesters keine Vergleichsprobe zur Verfügung stand, wurde der Ester nach einer literaturbekannten Vorschrift⁷² zu 2-Aminobuttersäure (Ethylglycin) umgesetzt und anschließend unter Zuhilfenahme des entsprechenden Racemates vermessen.

Am Beispiel von Adamantylglycin als Vertreter stark lipophiler Aminosäuren mit voluminösen Resten und Vinylglycin als Vertreter ungesättigter und racemisierungsempfindlicher Aminosäuren wurde gezeigt, daß sich mit Hilfe der in dieser Arbeit vorgestellten Glycinbausteine auch (aus Sicht des MMI-Systems) problematische Aminosäuren in ausgezeichneter Weise darstellen lassen, die, wie an diesen beiden

Beispielen zu erkennen, oftmals pharmakologisch sehr interessante Eigenschaften aufweisen. Adamantylglycin wirkt beispielsweise antiviral und wird schon seit längerem im human- und tiermedizinischen Bereich zur Behandlung von Influenza-Infektionen eingesetzt⁷³.

III.4 α -substituierte Nitrone als Kationenäquivalente

α,α -disubstituierte α -Aminosäuren sind von großem aktuellen Interesse, da sie sehr häufig biologisch aktiv sind. Eingebaut in Peptide lösen sie spezielle konformative Effekte aus und erhöhen die Resistenz gegenüber Proteasen. Die Aminosäuren selbst können als Enzyminhibitoren wirken.⁷⁴

Im folgenden soll nun exemplarisch untersucht werden, ob sich Lactimether oder MOM geschützte, α -substituierte Nitrone auf Basis von *iso*-MI darstellen und alkylieren lassen.

III.4.1 Synthese der α -substituierten Nitrone

Die α -substituierten Nitrone wurden in Analogie zu denen des MMI-Systems³² aus den entsprechenden Hydroxylaminen dargestellt.

Dazu wurde das Hydroxylamin in Methylenchlorid bei 0 °C mit 1.5 Äquivalenten wasserhaltiger *m*CPBA umgesetzt. Im Fall des leicht hydrolysierbaren Lactimethers wurde wasserfreies Oxidationsmittel verwendet (Abb. III-44).

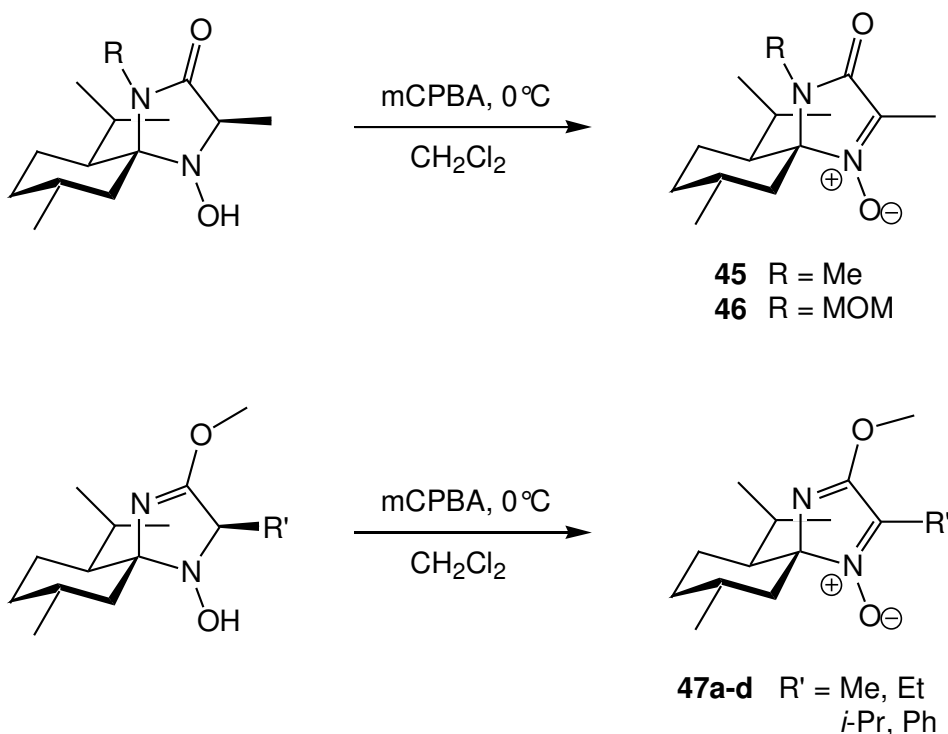


Abb. III-44

Die einzelnen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Edukt	Rest	Produkt	Ausbeute [%]
31a	Me	45	70
32a	Me	46	83
33a	Me	47a	72 ^a
33b	Et	47b	70
33c	<i>i</i> -Pr	47c	36 ^a
33d	Ph	47d	65 ^a

Tabelle 3

Ergebnisse zur Darstellung der α -substituierten Nitronen ausgehend von den Hydroxylaminen

^a Gesamtausbeuten aus zwei Syntheseschritten

Die aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß sich substituierte Nitronen mit den verschiedenen Amid-Schutzgruppen leicht darstellen lassen. Eine Ausnahme bietet die *iso*-Propyl substituierte Verbindung **47c** mit 36 %iger Ausbeute. Jedoch beziffert diese Angabe die Gesamtausbeute aus zwei Synthesestufen, wobei die erste Stufe, das heißt die nucleophile Addition, für die geringere Gesamtausbeute verantwortlich ist.

Eine alternative Synthesemöglichkeit ist die Oxidation der in Kapitel III.2 dargestellten α -substituierten *iso*-MI Derivaten zu den entsprechenden ungeschützten Nitronen und anschließend die Einführung der Schutzgruppe. Diese Syntheseroute wurde in einer anderen Arbeit⁶⁰ exemplarisch am α -Methyl substituierten System demonstriert (Abb. III-45).

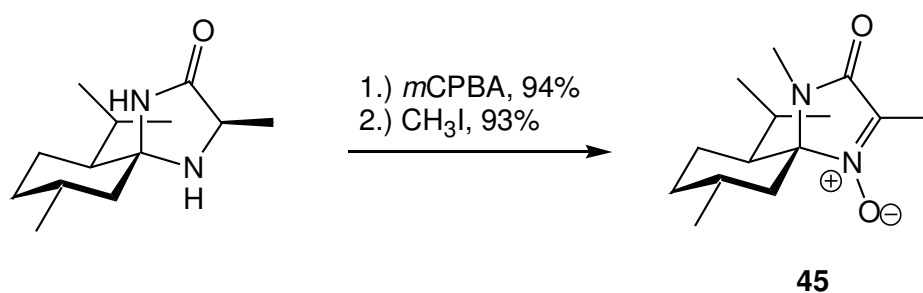


Abb. III-45

III.4.2 Synthese der α -substituierten Nitronen mittels Heck-Reaktion

Eine weitere Methode, um zu α -substituierten Nitronen zu gelangen, besteht darin, die Reste direkt am Nitron über eine Substitutionsreaktion einzuführen.

Dafür bietet sich beispielsweise die nach HECK⁷⁵ benannte, Palladium-katalysierte C-C Kupplungsreaktion zwischen Alkenen und Arylhalogeniden an. Der allgemeine Reaktionsmechanismus der Heck-Reaktion ist in Abb. III-46 dargestellt.

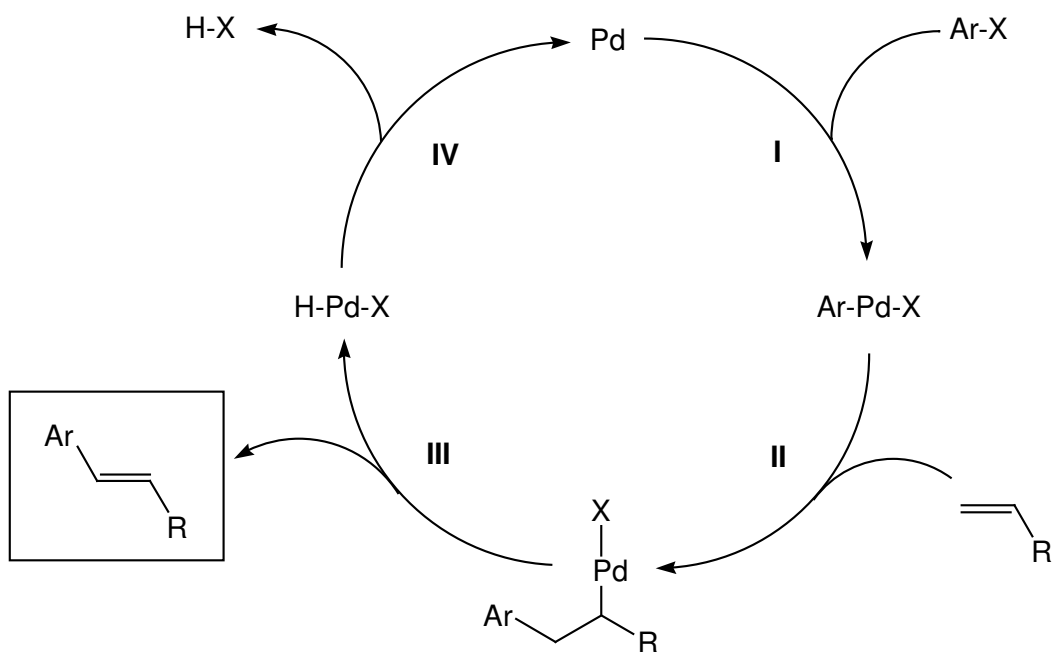


Abb. III-46

Allgemeiner Mechanismus der HECK-Reaktion. I. Oxidative Addition, II. Insertion, III. Abspaltung des Katalysators, IV. Regenerierung des Katalysators.

Den aktiven Katalysator bei dieser Reaktion bildet Palladium in der Oxidationsstufe Null. Während der gesamten Reaktion ist das Metall von Liganden koordiniert, die jedoch aus Gründen der besseren Übersicht in der Abbildung vernachlässigt wurden. Als erster Schritt findet eine oxidative Addition des Arylhalogenids an das Übergangsmetall statt (Schritt I), gefolgt von einer Insertion des Olefins (Schritt II). Nach Abspaltung des Produkts unter β -Eliminierung (Schritt III) wird der Katalysator meist unter Verwendung einer Base durch reduktive Eliminierung von HX regeneriert (Schritt IV).

KIRSCHBAUM³⁷ gelang es im Rahmen seiner Dissertation, diese Reaktion auf das MMI-System zu übertragen und zu optimieren. Dabei konnte er zeigen, daß die Wahl des Liganden einen erheblichen Einfluß auf den Umsatz ausübt. Jedoch erhielt er neben dem substituierten Nitron, unter Verwendung von Natriumacetat als Base, auch erhebliche Mengen des entsprechenden Imins. Der Durchbruch gelang ihm, indem er sterisch weniger anspruchsvolle Basen wie Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid verwendete. Damit konnte er gleichzeitig zeigen, daß die Base nicht ausschließlich für die Regeneration des Katalysators (Schritt IV) verantwortlich ist, sondern, daß die Base durch Deprotonierung des Zwischenproduktes in α -Stellung die Eliminierung des Palladiumkatalysators einleitet. Bei sterisch anspruchsvollen Basen findet die Deprotonierung aufgrund des sterisch anspruchsvollen Zugangs (Isopropylgruppe des Menthylrings schirmt die Rückseite ab, während der eingeführte Substituent (Ar) die Vorderseite abschirmt) nicht in dem Maße statt, so daß sich auch das Imin bilden kann.

Die Adaption dieses Verfahrens auf das Methyl geschützte *iso*-MI-System konnte bereits in der eigenen Diplomarbeit gezeigt werden. Um zu prüfen, ob sich diese Synthese auch auf die säure- und basenempfindliche Lactimether Gruppierung übertragen läßt, wurde das Nitron **29** in DMF mit Brombenzol, dem entsprechenden Palladium-Katalysator und Kaliumcarbonat als Base unter Luftausschluß umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden bei 130 °C und anschließender Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt **48** in 58 %iger Ausbeute isoliert werden (Abb. III-47). Die Ausbeute aus der Umsetzung mit dem *N*-Methyl geschützten Nitron betrug 60 %. Anhand der recht ähnlichen Ausbeuten läßt sich eindeutig sagen, daß die Lactimetherfunktion sich nicht negativ auf die Reaktion auswirkt (z.B. durch Komplexierung des Lactimether-Stickstoffs mit dem Palladium-Katalysator) und den harschen Reaktionsbedingungen (K_2CO_3 , 130 °C) standhält.

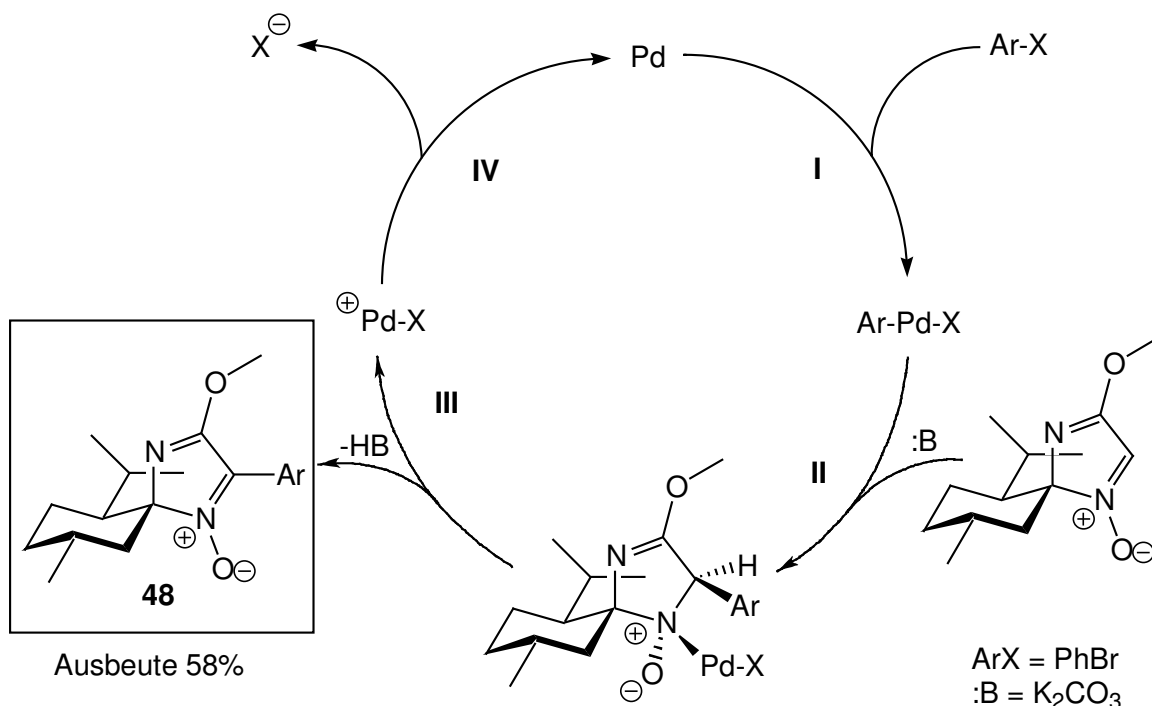


Abb. III-47

Heck-Reaktion am Nitron **29**. I. Oxidative Addition, II. Insertion, III. Abspaltung des Katalysators, IV. Regenerierung des Katalysators. Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂, PPh₃, K₂CO₃, DMF, 130°C.

Am Beispiel des Phenyl-substituierten Nitrons **48** konnte gezeigt werden, daß auch der als Lactimether geschützte Baustein für Heck-Reaktionen zugänglich ist und sich somit eine ganze Reihe an Aryl-substituierten Verbindungen des Typs **48** generieren lassen sollten.

III.4.3 Nucleophile Addition an α -substituierte Nitrone

Die Darstellung α,α -dialkylierter MMI-Hydroxylamine bereiteten BRINKMANN³² und später VOGT³³ zuerst einige Schwierigkeiten. Denn bei der Umsetzung des MMI- α -Methylnitrons mit Ethylmagnesiumbromid in Diethylether wurde nach anschließender Aufarbeitung nur das Edukt zurückgewonnen. VOGT nannte als Grund, daß die Grignard-Verbindung in diesem Fall nicht als Nucleophil sondern als Base wirkt und daß nach quantitativer Überführung in das entsprechende Anion die nucleophile Addition blockiert ist. (BLACK⁷⁶ nutzte diese α -Acidität gezielt aus, um Kettenverlängerungen an Methylnitronen durchzuführen.) Durch den Wechsel des Lösungsmittels von Ether zu Benzol gelang VOGT schließlich der Durchbruch. Inspiriert wurde sie dabei durch eine Arbeit von SCHWARZ⁷⁷, der die Abhängigkeit der Proton-Transfer-Reaktion bei der

Addition von Grignard-Verbindungen an Ketonitrone von der Wahl des Lösungsmittels untersucht hatte. Auf diese Weise konnte sie eine Reihe α,α -disubstituierter MMI-Hydroxylamine darstellen. MATTHÄUS^{36,78} konnte diese Reaktionsbedingungen in seiner Arbeit weiter optimieren (Toluol, $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$). Bei der Addition von Grignardreagenzien an das α -Methylsubstituierte Nitron lagen die Ausbeuten meist unter 50 % und es traten besonders bei Verwendung von älteren Chargen Grignard-Reagenz eine Reihe an Nebenprodukten auf, wie die Bildung von Nitroxylradikalen und Kettenverlängerungen (Abb. III-48).^{35,79}

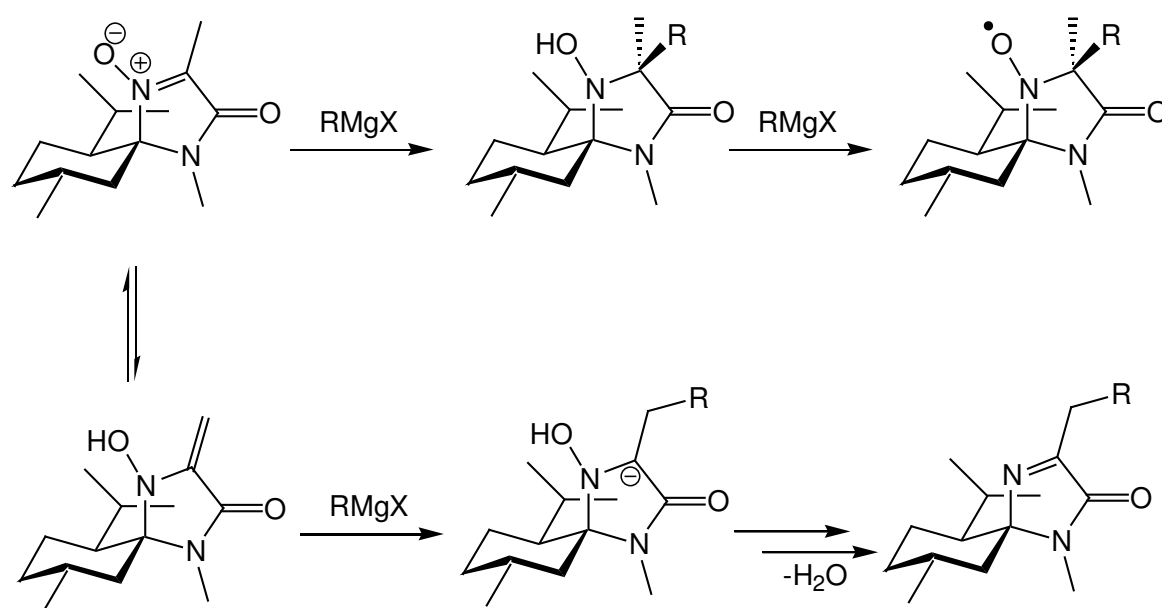


Abb. III-48

In der vorliegenden Arbeit sollte nun untersucht werden, ob sich dieses Verfahren auch auf die neuen Systeme übertragen läßt. Dabei stellt sich die Frage, ob das Nitron mit der vermeintlich empfindlichen Lactimmethylether-Schutzgruppe, die sich bei der Erstsitution als ausgezeichnet erwiesen hatte, auch einer sowohl stark basischen als auch nucleophilen Ethylmagnesiumbromid-Lösung bei Temperaturen um den Gefrierpunkt standhält. Zudem ist es sicherlich interessant zu wissen, ob bei Verwendung der *iso*-MI- α -Methylnitrone **45**, **46** und **47a** auch die entsprechenden Nebenprodukte Abb. III-48 auftreten.

Dazu wurden die drei α -Methylnitronen **45**, **46** und **47a** jeweils in Toluol bei -5°C mit 2-3 Äquivalenten einer Ethylmagnesiumbromid-Lösung umgesetzt. Dabei sollten wie in Abb. III-49 dargestellt die entsprechenden Hydroxylamine entstehen.

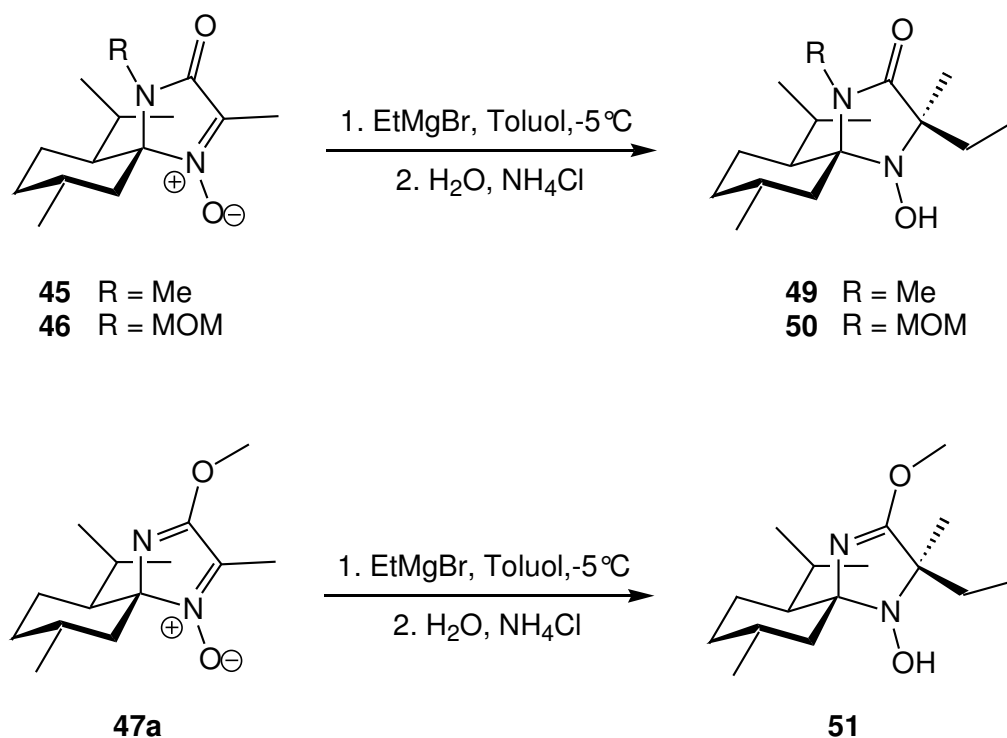


Abb. III-49

In der Tat traten bei diesen Reaktionen nach nahezu vollständigen Umsätzen komplexe Produktmischungen auf, die neben dem gewünschten Hydroxylamin auch das Nitroxylradikal sowie weitere Nebenprodukte enthielten. Indizien für das Nitroxylradikal sind die in der GCMS-Analyse um 1 u niedrigeren Massen, sowie die ausgesprochen breiten $^1\text{H-NMR}$ -Signale, die eine Auswertung praktisch unmöglich machen. Versuche, die Hydroxylamine und die Nitroxylradikale einzeln zu isolieren, scheiterten bei allen drei Ansätzen. Wird das vorgereinigte Produktgemisch aus Nitroxylradikal und Hydroxylamin jedoch einer Desoxygenierung unterzogen, so dürfte, wenn es sich um die beiden vorgeschlagenen Verbindungen handelt, nur ein Produkt, das sekundäre Amin, entstehen. Tatsächlich konnten durch Reduktion mit Wasserstoff unter Pd/C Katalyse unter den bekannten Bedingungen (Ethanol / 2 N HCl 1:1) im Falle der *N*-Methyl und *N*-MOM geschützten Derivate die entsprechenden sekundären Amine **52** und **53** ohne anschließende Aufreinigung rein erhalten werden (vgl. Abb. III-50).

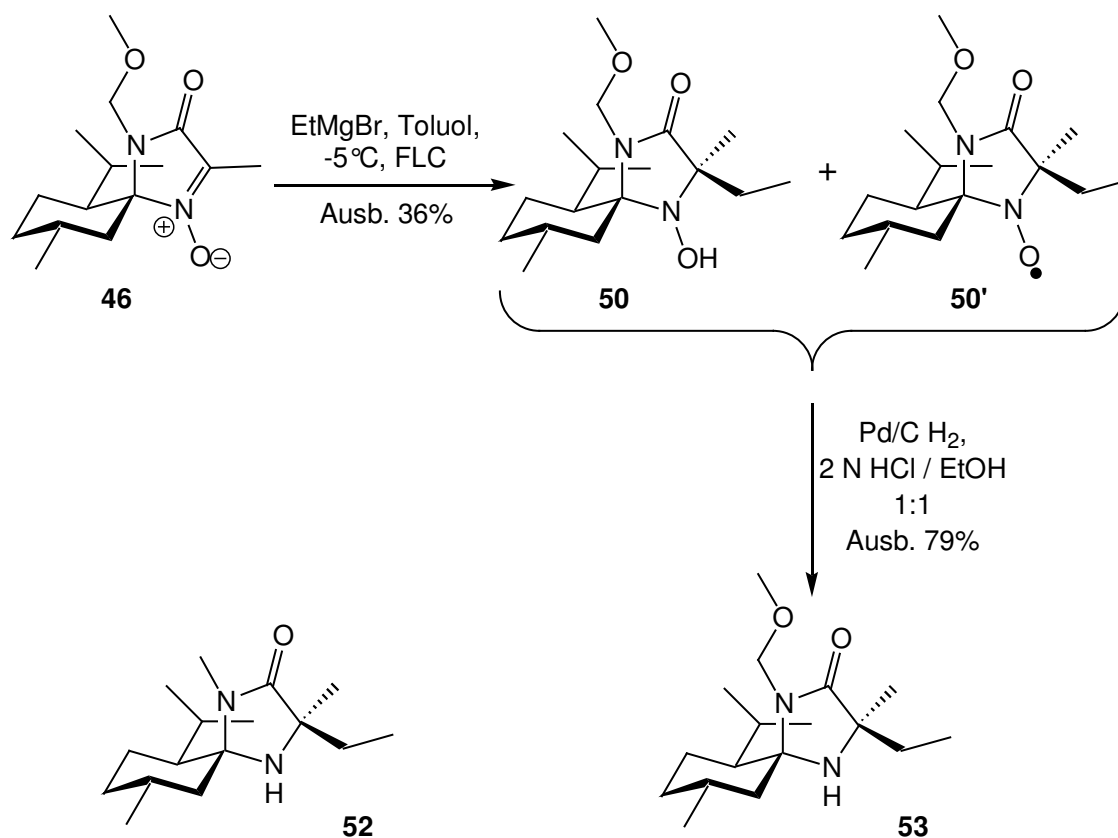


Abb. III-50

Die als Lactimether geschützte Verbindung spaltete unter diesen Bedingungen Menthon ab, so daß nach anschließender Aufarbeitung direkt die Aminosäure *iso*-Valin erhalten werden konnte. Da es sich um eine disubstituierte Verbindung handelt, braucht eine Racemisierung an dieser Stelle nicht befürchtet werden. Eine HPLC-Analyse nach Methode B ergab eine Enantiomerenreinheit von >96 % ee.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Grignard-Addition und anschließender Desoxygenierung bzw. Freisetzung noch einmal zusammengefaßt.

Edukt	Reaktion	Produkt	Gesamtausbeute
45	1. EtMgX , Toluol, -5°C 2. Pd/C H_2 , 2 N HCl/EtOH 1:1	52	44 %
46	1. EtMgX , Toluol, -5°C 2. Pd/C H_2 , 2 N HCl/EtOH 1:1	53	29 %

Edukt	Reaktion	Produkt	Gesamtausbeute
47a	1. EtMgX, Toluol, -5°C 2. Pd/C H ₂ , 2 N HCl/EtOH 1:1 3. 6 N HCl, 1h RF	(R)-Iso-Valin	26 %, >96 % ee

Tabelle 4

Es konnte somit gezeigt werden, daß selbst unter den gewählten ungünstigen Bedingungen (Verwendung des α -Methylnitrons als Edukt, Ethylmagnesiumbromid als relativ basisches Reagenz sowie eine ältere Charge Grignard-Reagenz) die Addition und die nachfolgende Desoxygenierung zu den α,α -dialkylierten sekundären Aminen möglich ist. Bei einer Umkehr der Reaktionsreihenfolge, d.h. Addition von Methylmagnesiumbromid an α -substituierte Nitronen mit $R \neq \text{Me}$ und frisch bereiteten Grignardreagenzien besteht somit noch viel Potential, um die Ausbeuten nach oben zu treiben.

Des Weiteren konnte exemplarisch gezeigt werden, daß sich (*R*)-iso-Valin aus dem Methylimidat geschützten System ohne Probleme unter relativ milden Bedingungen in guten Enantiomerenreinheiten freisetzen läßt.

III.5 Imine auf *iso*-MI Basis als Kationenäquivalente

Ausgehend von dem Nitron als Kationenäquivalent gelangt man nach der Addition von Nucleophilen (oder Radikalen) zu den Hydroxylaminen, die anschließend in einem zweiten Syntheseschritt in die sekundären Amine überführt werden müssen, um schließlich die Aminosäure freizusetzen. Wenn man jedoch anstelle der Nitrone die entsprechenden Imine als Edukt für eine nucleophile Addition einsetzen würde, so sollte man direkt zu den sekundären Aminen gelangen, was die Synthesesequenz um eine Stufe verkürzen würde (Abb. III-51).

Im Gegensatz zu Carbonylverbindungen und Nitronen sind Imine jedoch deutlich weniger elektrophil und reagieren somit wesentlich schlechter mit Nucleophilen⁸⁰. In den vergangenen 15 Jahren wurden jedoch einige Verfahren entwickelt, welche die Iminfunktion für einen nucleophilen Angriff von metallorganischen Reagenzien am Imin-Kohlenstoffatom aktivieren.⁸¹

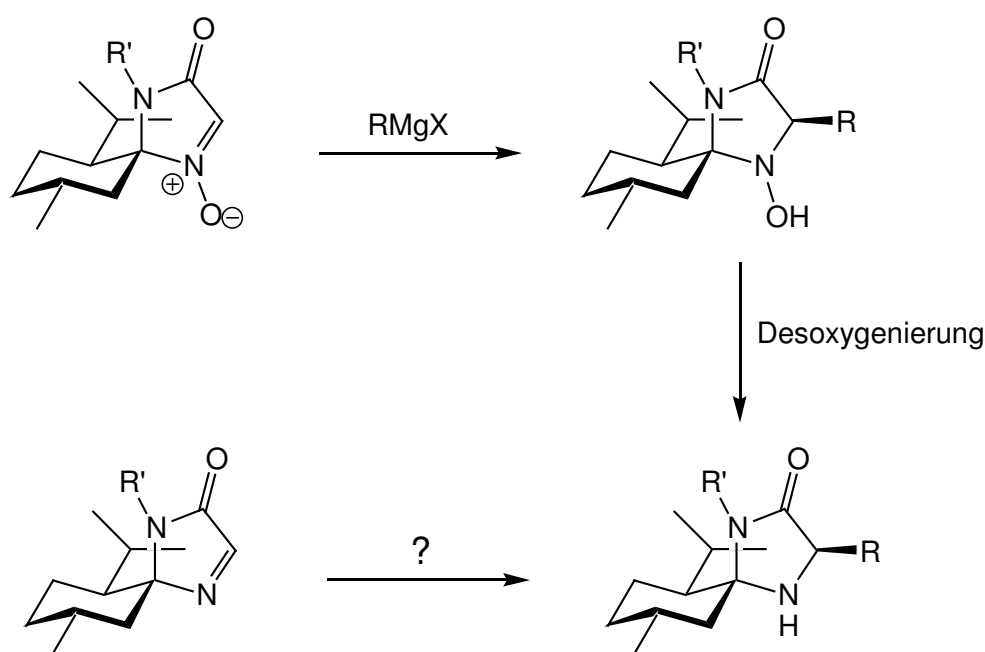


Abb. III-51

Im hiesigen Arbeitskreis wurde nun ausgehend von dem MMI-Imin versucht, die entsprechenden α -substituierten sekundären Amine darzustellen. Nahezu alle Versuche dahingehend lieferten jedoch keine befriedigenden Ergebnisse. BRINKMANN³² konnte durch Verwendung von BF_3 -Etherat als aktivierende Lewisäure Methyllitium addieren

und eine Produktbildung nachweisen, jedoch gelang es ihm nicht, eine präparativ anwendbare Methode auszuarbeiten. GRUNDLER³⁴, der sich intensiv mit den verschiedenen Möglichkeiten der C=N Aktivierung und der Verwendung verschiedener metallorganischen Reagenzien beschäftigte, konnte ebenfalls kein Verfahren etablieren, das mit der Nitronroute konkurrieren könnte. Das mit Abstand beste Ergebnis (67 % Ausbeute) an dem MMI-System erzielte er bei der Allyl-Addition mit Allylbromid/Chrom-(II)-Chlorid unter BF₃-Etherat Aktivierung in THF als Lösungsmittel (Abb. III-52). Der Nachteil dieser Reaktion ist jedoch zum einen, daß sie auf allylische Reste beschränkt ist, und zum anderen, daß der Einsatz von Chrom-Verbindungen zur Synthese von pharmakologisch interessanten Aminosäuren bedenklich ist.

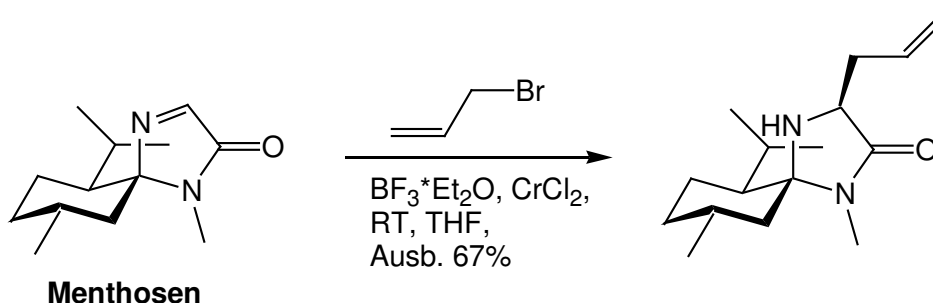


Abb. III-52

Nach einer Methode von MC LEAN⁸² konnte GRUNDLER am Menthosen Ausbeuten von ca. 20 % erzielen. Bei diesem Verfahren wird durch Einsatz von Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat das Imin durch Quarternisierung aktiviert. Nach der Addition des Nucleophils (Lithiumorganyle) und anschließender wäßriger Aufarbeitung wird das Reagenz wieder abgespalten und das sekundäre Amin erhalten.

Die Frage, die sich nun stellt, ist: Warum lassen sich die gut ausgearbeiteten Synthesen nicht auf das Menthosen-System übertragen? Eine Antwort könnte lauten, daß für diese Reaktion noch nicht die richtigen Reaktionsbedingungen gefunden wurden. Eine andere Antwort wäre aber auch, daß die Aktivierung, die am axial (in bezug auf das Menthylgerüst) angeordneten Imin ansetzt, aufgrund der schlechten Zugänglichkeit gar nicht oder nur sehr langsam stattfindet (Abb. III-53).

HARWOOD, der sich mit Bortrifluoretherat katalysierten, chemoselektiven Imin-Addition von Grignard-Reagentien an einem WILLIAMS-analogen System beschäftigt hat, berichtet ebenfalls von Schwierigkeiten, an der in Abb. III-53 gezeigten Reaktion. Variation der

Lewisäureäquivalente, des Lösungsmittels und weiterer Parameter führten zu komplexen Mischungen oder zu keinem Umsatz. Da angenommen wurde, daß durch Komplexion von drei Äquivalenten Lewisäure der sterische Anspruch sehr hoch ist, wurde die Aufmerksamkeit auf aromatische Lösungsmittel (Toluol) gelenkt, in der Hoffnung, die Reaktion dadurch zu beschleunigen. In der Tat konnte HARWOOD auf dieser Grundlage eine Methode entwickeln, mit der sich verschiedene Reste an dem in Abb. III-53 gezeigten Imin einführen lassen.⁸³

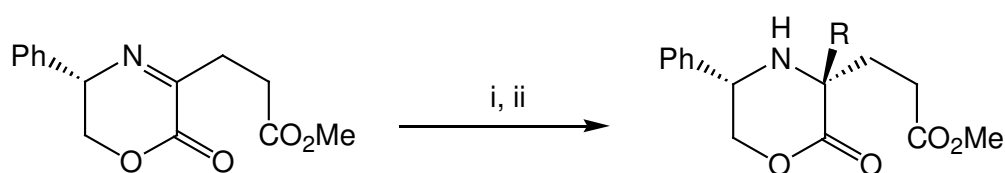


Abb. III-53

Grignard-Reaktion an ein Imin nach HARWOOD

Reagenzien und Bedingungen: i, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 äq.), Toluol, -78°C , 2h; ii, RMgX (1.5 äq.), -78°C , 4h

Wenn es darüber hinaus zutrifft, daß die Aktivierung durch Lewisäure, aufgrund der axialen Anordnung der Iminfunktion, nicht oder nur sehr langsam stattfindet, so müßten die *iso*-MI-Derivate deutlich besser reagieren.

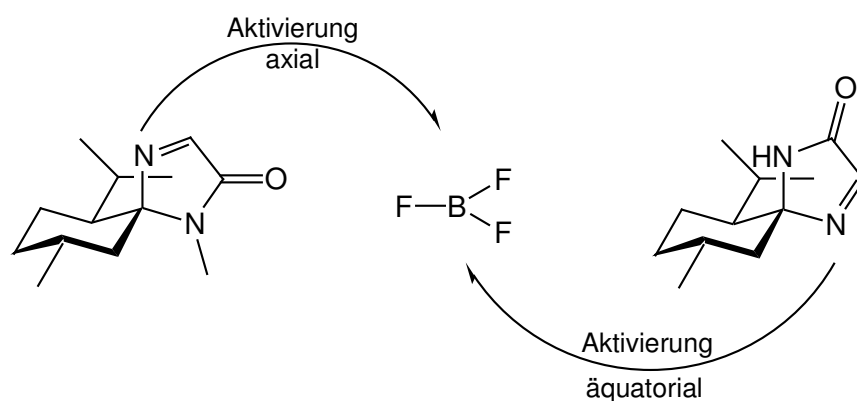


Abb. III-54

Gegenüberstellung der Aktivierung (beispielhaft mit BF_3 -Etherat) der $\text{C}=\text{N}$ Doppelbindung am MMI-Imin und am *iso*-MI-Imin

III.5.1 Synthese der Imine

Es wurde nun nach verschiedenen Synthesen gesucht, um zu den geschützten *iso*-MI-Iminen zu gelangen. Als Amid-Schutzgruppen wurden die gewählt, die sich am Nitron bereits bewährt haben: *N*-Me, MOM und *O*-Me.

In Kapitel III.4 konnte gezeigt werden, daß die geschützten Nitrone **27**, **28** und **29** direkt aus den nicht geschützten zugänglich sind; d.h. die Nitronfunktion wird bei der Alkylierung nicht angegriffen.

Imine dagegen können beispielsweise mit Methyljodid unter Quarternisierung reagieren. Aus diesem Grund wurde bei der *O*- und *N*-Methylierung nach anderen Wegen gesucht.

BRINKMANN³² konnte in seiner Arbeit zeigen, daß sich Mentosen zum einen durch Oxidation von MMI mit Pyridiniumdichromat (PDC) und zum anderen durch Reduktion des MMI-Nitrons mit Triphenylphosphin herstellen läßt.

Da das entsprechende *iso*-MMI-Nitron **27** in guten Ausbeuten zur Verfügung stand, wurde es in Analogie zu der Vorschrift von BRINKMANN mit einem Überschuß an Triphenylphosphin versetzt und für mehrere Stunden auf 190 °C – 200 °C erhitzt. Durch Säulenchromatographie wurde anschließend das gewünschte Produkt in 64 %iger Ausbeute als farbloses Öl erhalten (Abb. III-55).

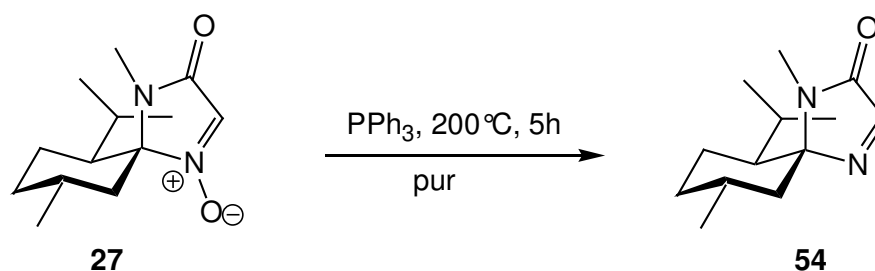


Abb. III-55

Unter Anwendung dieses Versuchsprotokolls wurde nun versucht, auch das Nitron **29** umzusetzen (Abb. III-56). Schon nach wenigen Minuten färbte sich die Reaktionsmischung tief schwarz und es zeigte sich Zersetzung, so daß nach einer anderen Darstellungsmöglichkeit gesucht wurde.

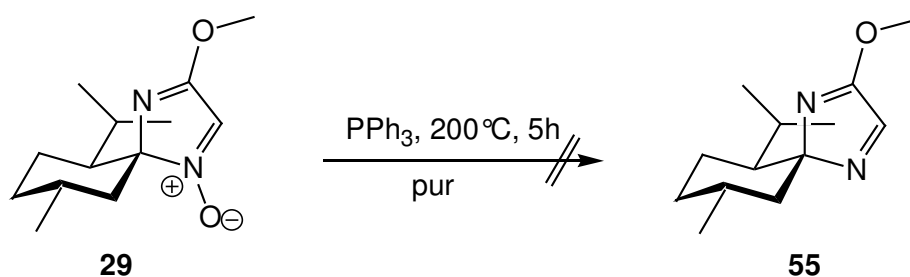


Abb. III-56

Eine weitere Syntheseroute – ausgehend von der ebenfalls leicht zugänglichen Verbindung **15** – ist in Abb. III-57 dargestellt. Durch Entschützung und anschließender Oxidation mit PDC sollte man zu dem Imin gelangen.

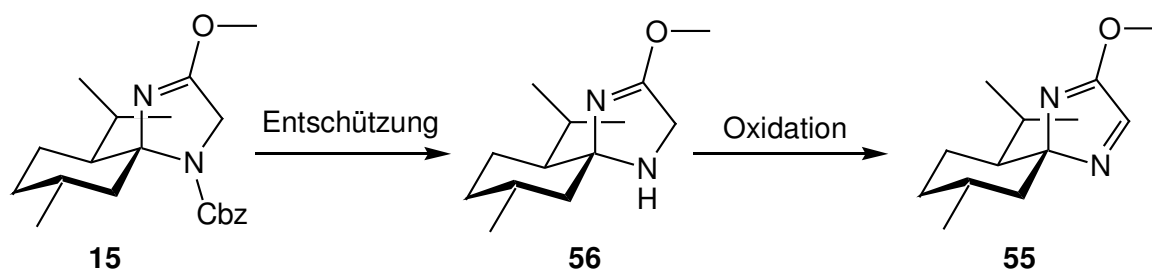
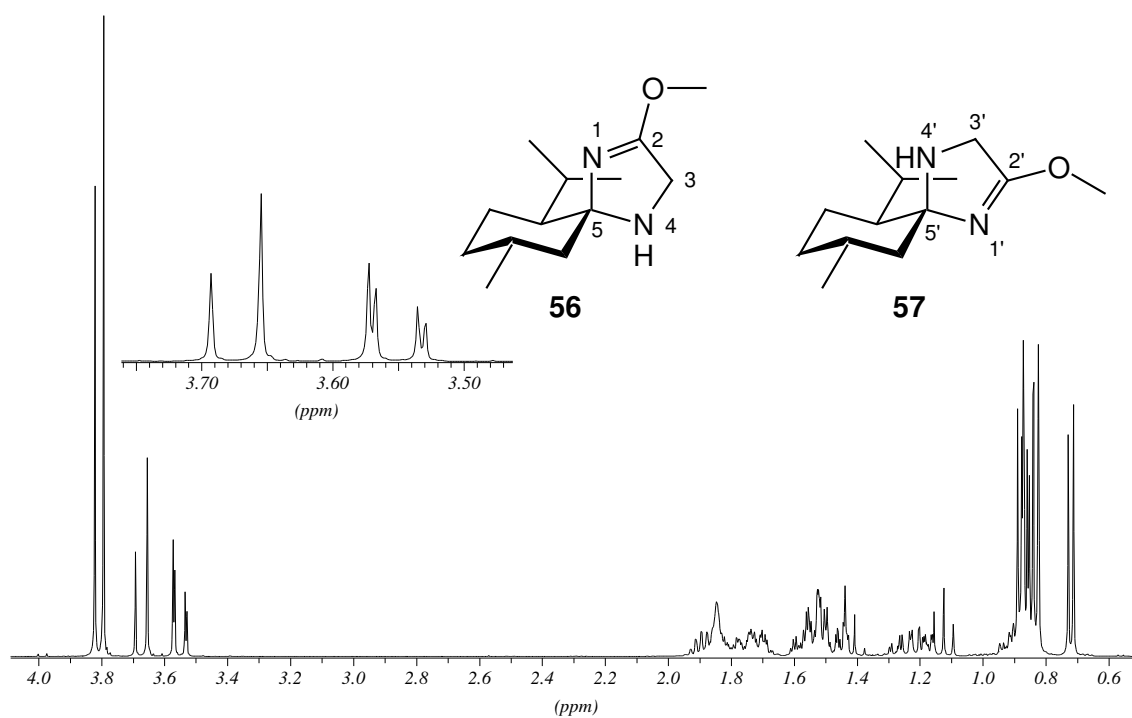
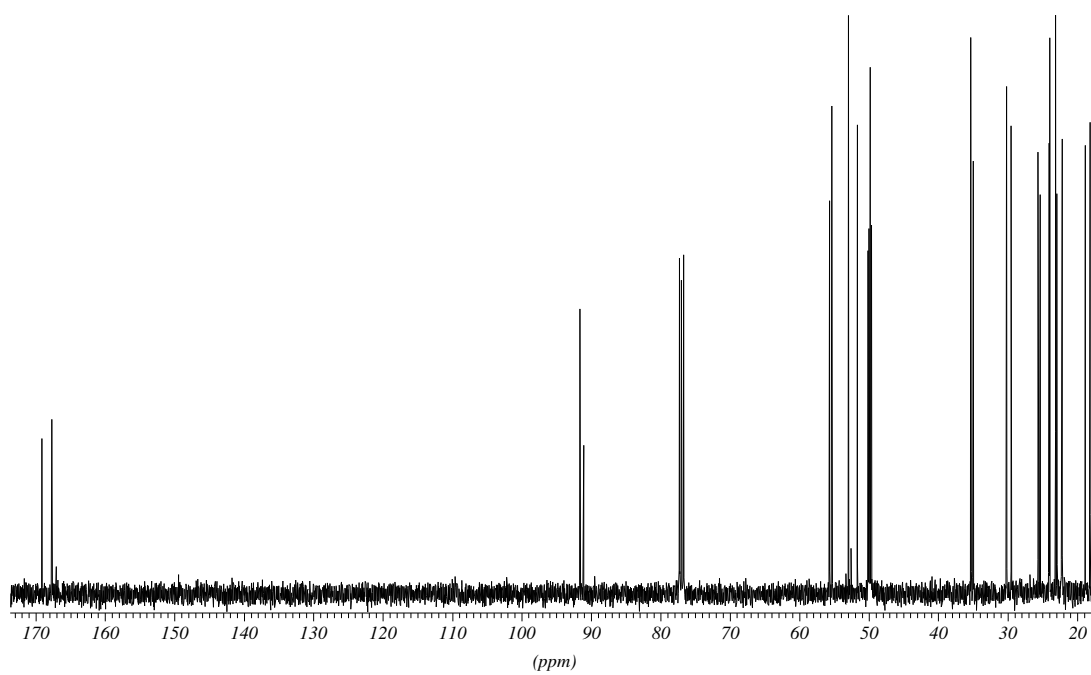


Abb. III-57

Die Schutzgruppe konnte in guten Ausbeuten mit Wasserstoff Pd/C katalysiert entfernt werden. Die Auswertung der NMR-Spektren ergab jedoch, daß neben Verbindung **56** eine zweite Verbindung in erheblichen Mengen entstanden war, die nahezu die gleichen chemischen Verschiebungen aufwies. Die Masse der beiden Verbindungen war ebenfalls identisch (GCMS), so daß davon ausgegangen werden kann, daß es sich um zwei Diastereoisomere handelt, die sich durch ihr Chiralitätszentrum am Spiro-Kohlenstoffatom unterscheiden. In Abb. III-58 und Abb. III-59 sind das ^1H -NMR- und das ^{13}C -NMR-Spektrum abgebildet. Charakteristischen Signale im Protonenspektrum sind jeweils das Singulett bei 3.82 und 3.79 ppm für die OCH_3 -Gruppe der Lactimether, sowie die nahezu deckungsgleichen AB-Spinsysteme zwischen 3.7 und 3.5 ppm der beiden CH_2 -Gruppen (C-3 und 3'). Im ^{13}C -NMR findet man bei 91.1 und 91.6 jeweils das Signal für das spiro-Kohlenstoffatom (C-5 und 5'). Aufgrund ihrer chemischen Verschiebung kann man von einer Doppelbindung im 5-Ring ausgehen (vgl. Fußnote Kap. III.3.1). Die weitere Auswertung der Spektren kann dem Experimentellen Teil (Kap.V) entnommen werden.

**Abb. III-58**

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum: Produktgemisch nach der Entschützung von **15** mit Pd/C H_2

**Abb. III-59**

$^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum: Produktgemisch nach der Entschützung von **15** mit Pd/C H_2

Als weiteren Beweis, daß es sich um die in Abb. III-58 gezeigten Diastereoisomere handelt, wurde das Produktgemisch mit *m*CPBA zu dem entsprechenden Nitron oxidiert. Auch hier zeigte das NMR-Spektrum zwei sehr ähnliche Verbindungen (Lactimether, Nitronfunktion, Spiro-Kohlenstoff). Durch zu Hilfenahme von Vergleichspektren, konnte eine der zwei Signalgruppen eindeutig Verbindung **29** zugeordnet werden, dessen Struktur durch eine Röntgenstrukturanalyse abgesichert ist.

Ein möglicher Mechanismus ist in Abb. III-60 formuliert. Im ersten Schritt findet eine Protonenwanderung vom Amin zum Stickstoff des Lactimethers statt, wodurch eine Art internes PINNER-Salz^{*84} gebildet wird. Anschließend öffnet sich der 5-Ring in gezeigter Weise, so daß ein offenkettiges Imin und ein primäres Methylimidat entsteht. Letzteres kann unter Angriff auf das Imin-Kohlenstoff Atom (Protonenverschiebung) entweder zu Verbindung **56** oder **57** reagieren. Wie den gezeigten Spektren entnommen werden kann, liegt das Gleichgewicht auch hier stark auf der Seite der Spiro-Systeme.

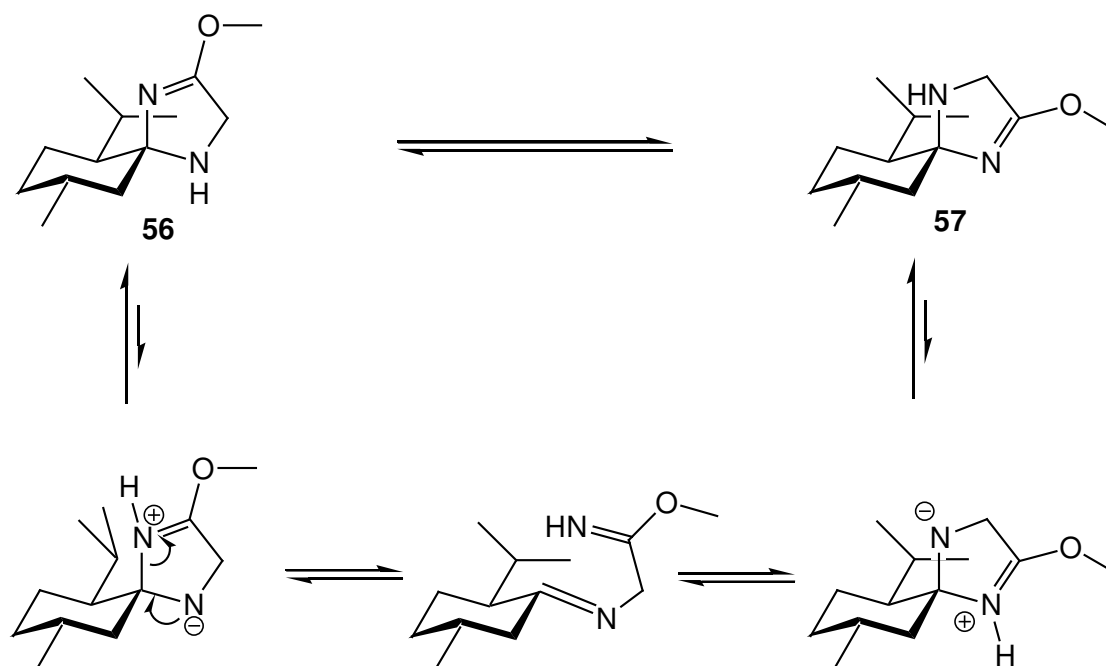


Abb. III-60

* PINNER-Salze sind stabile Lactimethersalze, die im Zuge der nach PINNER benannten Reaktion von Nitrilen mit Methanol und Salzsäure gebildet werden.

Ein Mechanismus, bei dem sich der Ring in entgegengesetzter Richtung öffnet, ist sicherlich auch möglich, jedoch wurde der in Abb. III-60 dargestellte vorgezogen, da der Lactimether eine bessere Austrittsgruppe als ein Amin darstellt.

Im Hinblick auf das Imin **55** als Zielverbindung wäre die Oxidation dieses Produktgemisches sicherlich mit einer schwierigen und aufwendigen Produkttrennung und einer geringen Ausbeute verbunden. Trotz dieser schlechten Vorbedingungen wurde eine Umsetzung mit PDC in Aceton durchgeführt, da Hoffnung bestand, daß sich durch Komplexierung mit dem Oxidationsmittel in äquatorialer Position (Cr-N) das Gleichgewicht zu Gunsten von Verbindung **55** verschiebt. In der Tat erhält man nach der Aufarbeitung nur ein Produkt in Form eines farblosen leicht viskosen Öls. Anhand der NMR-Spektren ließ sich die Konfiguration am Spiro-Kohlenstoffatom jedoch nicht eindeutig zuweisen. Eine Röntgenstrukturanalyse zur Bestimmung der Konfiguration schied aus, da die Verbindung nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Aus diesem Grund wurde an die CN-Doppelbindung ein Methylrest (siehe entspr. Kapitel) addiert. Die anschließende Freisetzung lieferte L-Alanin, was bedeutet, daß die Addition in der Regel von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite erfolgt, daß die Iminfunktion der oxidierten Verbindung axial angeordnet ist (Abb. III-61).

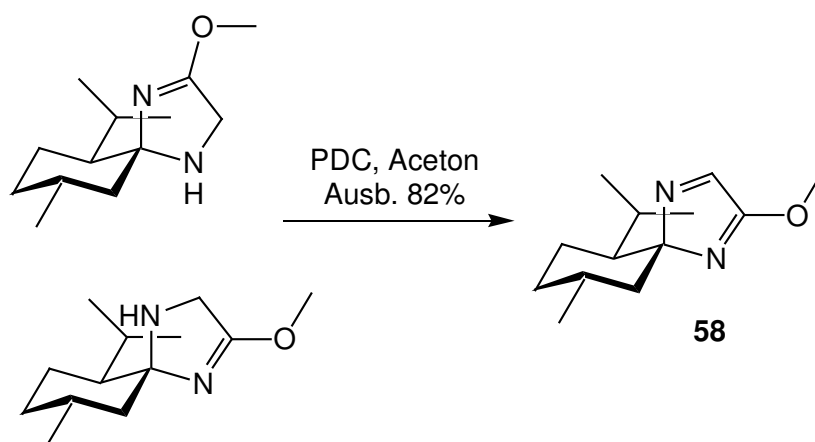


Abb. III-61

Vermutlich findet während oder vor der Oxidation eine bevorzugte Komplexierung der Lactimmethyletherfunktion statt, wodurch das Gleichgewicht auf die Seite von **57** bzw. **58** verschoben wird. Durch die Oxidation wird diese Konfiguration fixiert.

Einführung der MOM Schutzgruppe

Durch Reaktion des ungeschützten *iso*-MI-Imins⁸⁵ mit Formaldehyddimethylacetal und P₄O₁₀ als Katalysator konnte die MOM-Schutzgruppe analog zur Darstellung des entsprechenden Nitrons **28** auf direktem Wege in 42 %iger Ausbeute dargestellt werden. Obgleich das Reagenz in hohem Überschuß eingesetzt wurde, fand keine Derivatisierung der leichter zugänglichen äquatorialen Iminfunktion statt. Es konnte somit gezeigt werden, daß die MOM-Schutzung eines Amids über die Umacetalisierungsreaktion auch eine Imingruppe toleriert.

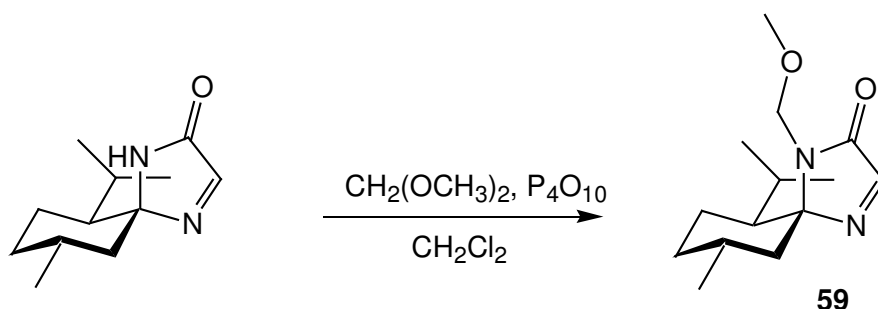


Abb. III-62

III.5.2 Synthese α -substituierter Imine

Die *N*-Methyl und MOM-geschützten Ketimine konnten aus den entsprechenden Hydroxylaminen durch Dehydratisierung mit *N,N*-Carbonyldiimidazol in Methylenchlorid innerhalb von einem Tag bei Raumtemperatur unter den von BRINKMANN³² für das MMI-System etablierten Bedingungen dargestellt werden (Abb. III-63).

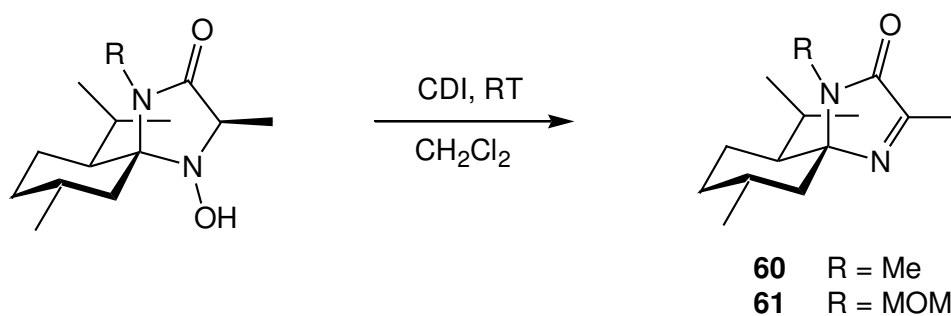


Abb. III-63

Dehydratisierung der Hydroxylamine zu den Ketiminen mit CDI (*N,N*-Carbonyldiimidazol) bei Raumtemperatur

Die Adaption dieser Methode auf das Lactimether-geschützte Derivat führte dagegen nicht zu dem dehydratisierten Produkt. Vielmehr blieb die Reaktion auf der Stufe des derivatisierten Hydroxylamins stehen. Dieses Zwischenprodukt konnte durch Säulen-chromatographie in Form eines farblosen Öls rein erhalten und eindeutig identifiziert werden. Eine GC-MS-Analyse dieser Verbindung zeigte jedoch nur die Masse der Zielverbindung, so daß eine thermische Eliminierung zu dem Ketimin im Injektor (280°C) angenommen wurde. Durch Erhitzen des Zwischenproduktes in Toluol unter Rückflußbedingungen konnte ebenfalls das Imin erhalten werden. Diese Ergebnisse führten zu einer modifizierten Vorschrift, bei der die Reaktion mit CDI direkt in siedendem Toluol durchgeführt wurde (Abb. III-64). Die Ausbeute für **62a** betrug 36 % und für **62b** 48 % (n.o.).

Als Ursache für die höhere Stabilität des Zwischenproduktes **63** wird die geringere Acidität des α -ständigen Protons angenommen.

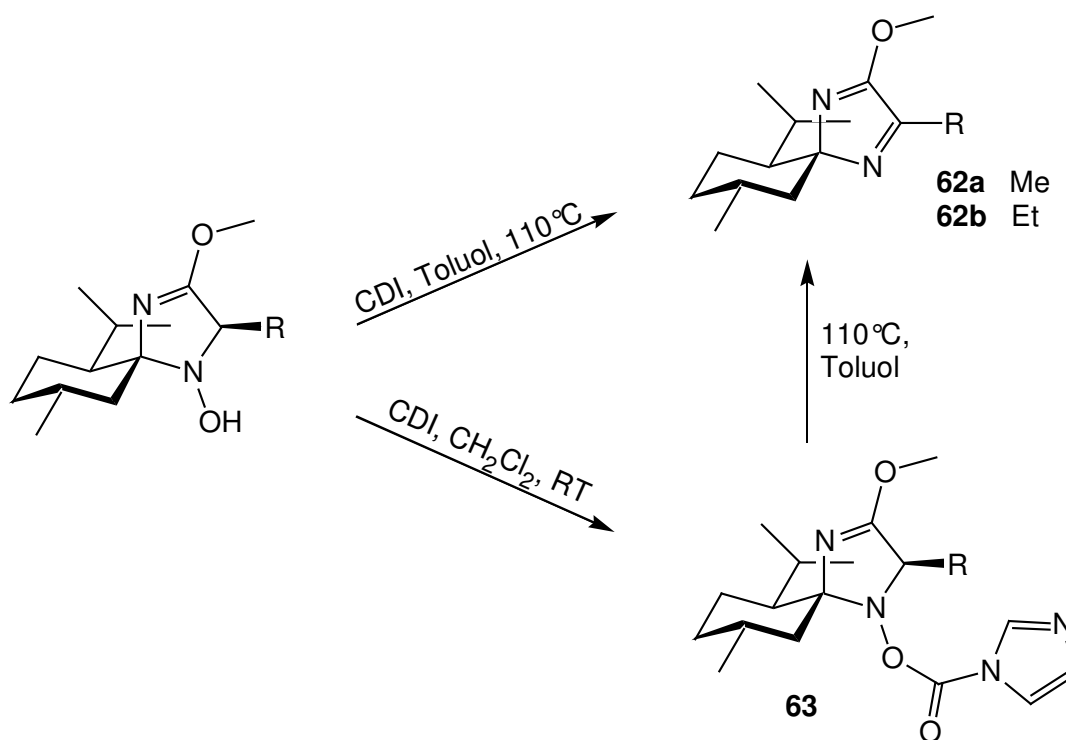


Abb. III-64

Dehydratisierung der Hydroxylamine mit CDI bei Raumtemperatur / bei 110°C zu den Ketiminen

III.5.3 Nucleophile Addition an die Aldimine und Ketimine

Addition an die Aldimine

Um zu prüfen, ob sich durch geänderte Versuchsbedingungen auch das Menthosen alkylieren läßt und, um einen direkten Vergleich zum *iso*-MI-Imin **54** zu haben, wurden beide Imine parallel in Toluol bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Ethylmagnesiumchlorid-Lösung umgesetzt. Als Katalysator wurde Bortrifluoridetherat eingesetzt. Die erzielten Ergebnisse sind in Abb. III-65 zusammengefaßt.

Eine Reaktionskontrolle (GC-MS) nach zwei Stunden zeigte bei Verbindung **54** vollständigen Umsatz, während der Umsatz beim Menthosen gerade einmal 35 % betrug. Dies Ergebnis bestätigt eindeutig die einleitend formulierte Vermutung, daß die Verbindung mit der äquatorial angeordneten Iminfunktion deutlich schneller reagiert, da die Lewisäure dort wesentlich leichter angreifen kann. Darüber hinaus zeigt dieses Ergebnis aber auch, daß sich mit dieser Methode auch das axiale System, wenn auch deutlich langsamer, zur Reaktion bringen läßt. Immerhin waren nach 6 Stunden schon 64 % des Eduktes umgesetzt.

Die Diastereoselektivität der Reaktion ist im Vergleich zu der des entsprechenden Nitrons mit 78 % de (1H-NMR) nicht ganz so gut. Daß sich die Diastereomere an C-3 Position unterscheiden, konnte durch Freisetzen der entsprechenden D-Aminosäure (73 % ee) bewiesen werden.

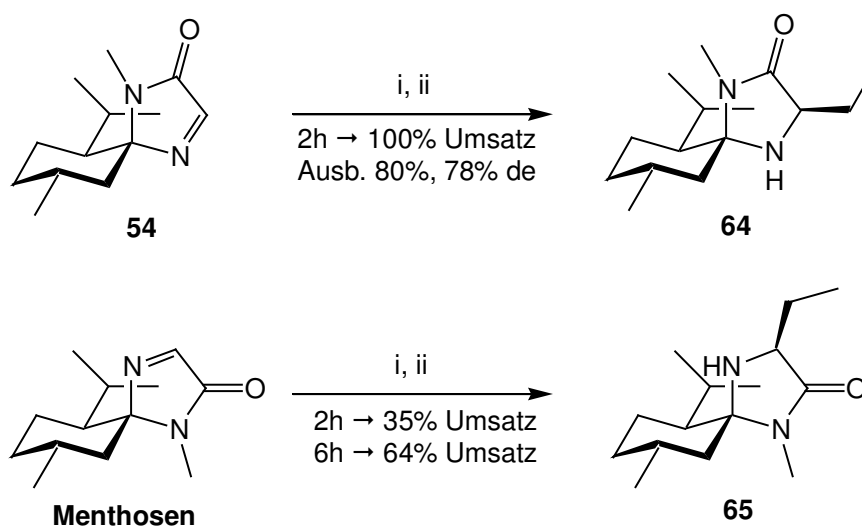


Abb. III-65

Grignard-Reaktion an Menthosen und **54**

Reagenzien und Bedingungen: i, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 äq.), Toluol, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2h; ii, EtMgCl (2 äq.), $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

Anhand eines Beispiels wurde auch gezeigt, daß sich das MOM-geschützte Imin **59** ohne Probleme umsetzen läßt. Die Ausbeute der Reaktion liegt mit 30 % in einer ähnlichen Größenordnung wie die der Addition an das Nitron (Kapitel III.3.2).

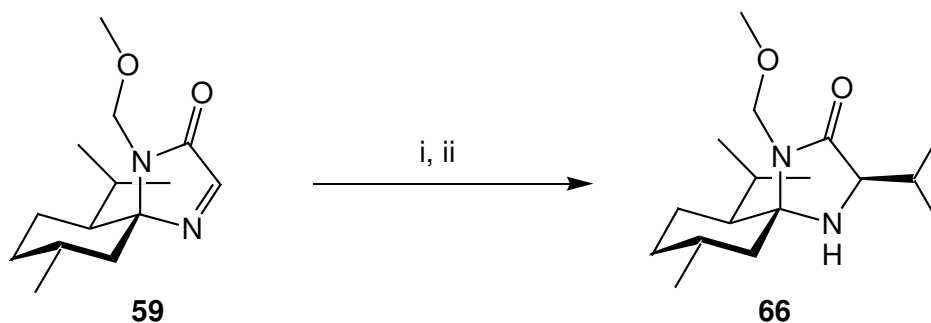


Abb. III-66

Grignard-Reaktion an das MOM-geschützte Imin **59**

Reagenzien und Bedingungen: i, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 äq.), Toluol, -78°C , 2h; ii, $i\text{-PrMgBr}$ (2äq.), -78°C , Ausb. 30 %

Durch Umsetzung des axialen Imins **58** mit einer Methylmagnesiumbromid-Lösung wurde, nach anschließender Freisetzung unter den in Kapitel III.3.4 beschriebenen milden Bedingungen (und nachfolgender Überführung des Esthers in die Säure), L-Alanin mit einer Enantiomerenreinheit von 73 % ee erhalten (Abb. III-67). Da angenommen werden kann, daß die Addition von der sterisch weniger anspruchsvollen Seite aus erfolgt, ist dies ein starker Hinweis darauf, daß es sich bei dem eingesetzten Edukt tatsächlich um das mit der äquatorial angeordneten Lactimether Funktion (in bezug auf den Menthylrest) handelt (vgl. Kapitel III.4.1).

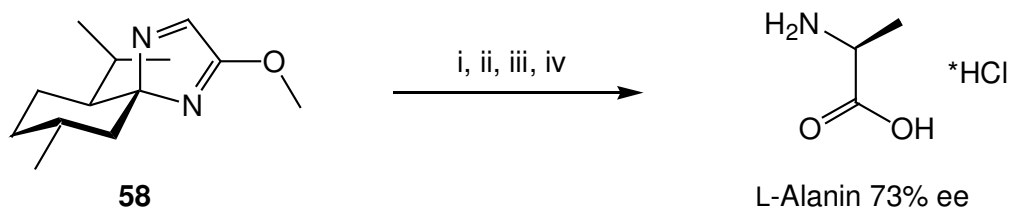


Abb. III-67

Grignard-Addition an das Imin **51** mit anschließender Freisetzung

Reagenzien und Bedingungen: i, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 äq.), Toluol, -78°C , 2h; ii, MeMgCl (2 äq.), -78°C , 1d; iii, 0.1 N TFA (2 äq.), 4°C , THF, 2d; iv, 6 N HCl, 1h

Auch bei der Addition an das als Lactimether geschützte Amin **58** zeigte sich, daß die Addition nicht mit einer so hohen Enantioselektivität, wie etwa bei der Addition an das Nitron **29** verlief.

Addition an die Ketimine

Um eine Aussage über die Dialkylierung treffen zu können, wurden exemplarisch die α -Methyl-substituierten Imine mit Ethylmagnesiumbromid-Lösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Bortrifluoridetherat als Lewissäure umgesetzt. Jedoch war der Umsatz auch nach längerer Reaktionszeit nur mäßig. Durch Erhöhung der Temperatur auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte der Umsatz jedoch gesteigert werden. Sowohl das Methyl-geschützte als auch das MOM-geschützte Imin konnten auf diese Weise in moderaten Ausbeuten umgesetzt werden. Die Produkte konnten, durch Vergleich mit den Verbindungen, die über die Nitronroute nach Desoxygenierung erhalten wurden, eindeutig identifiziert werden.

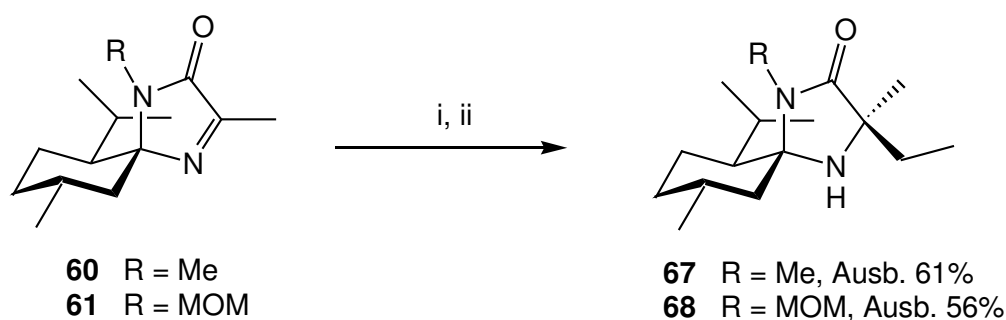


Abb. III-68

Grignard-Reaktion an das Ketimin **60** und **61**

Reagenzien und Bedingungen: i, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3 äq.), Toluol, $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2h; ii, EtMgCl (2 äq.), $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, 4h

Versuche, den α -Methyl-substituierten Lactimmethylether **56a** mit Ethylmagnesiumbromid-Lösung unter diesen Bedingungen an der Iminfunktion zu alkylieren, lieferten keine reproduzierbaren Ergebnisse.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, daß sowohl das MMI-Imin als auch das Methyl- und das MOM-geschützte *iso*-MI-Imin für nucleophile Additionen in moderaten Ausbeuten zugänglich sind. Allerdings sind noch Optimierungen bezüglich der Diastereoselektivität erforderlich.

III.6 [3,3]-sigmatrope Umlagerung ausgehend vom α -Methyl-substituierten MMI-Nitron und Acylchloriden

[3,3]-sigmatrope Umlagerungen haben sich in der organischen Synthese als effiziente und einfache Methode erwiesen, um C-C, bzw. C-X (X = Heteroatom) Verknüpfungen zu generieren. In vielen Fällen können diese Reaktionen auch asymmetrisch geführt werden, wobei durch den wohlgeordneten Übergangszustand sehr hohe Diastereomerenreinheiten erzielt werden können⁸⁶.

Eine recht selten in der Literatur beschriebene Variante dieser Reaktion ist die Umlagerung von acylierten En-Hydroxylaminen zu den entsprechenden acylierten β -Hydroxyimininen. Die En-Hydroxylamine werden in der Regel in situ aus den jeweiligen Nitronen hergestellt (Abb. III-69).

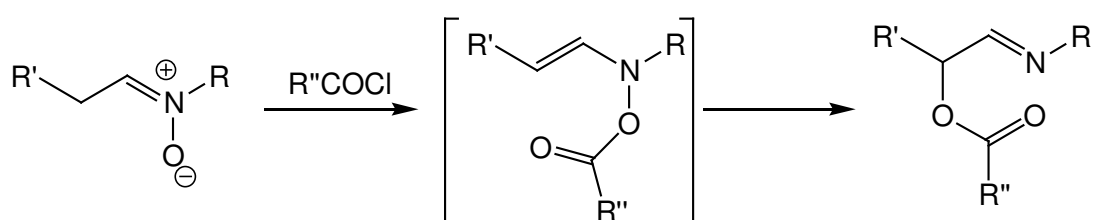


Abb. III-69

An 2-Alkylpyridin-*N*-oxiden ist diese Reaktion schon seit längerem bekannt und wurde schon früh mit einem konzertierten Mechanismus analog der Claisen-Umlagerung in Verbindung gebracht⁸⁷. Weitere Beispiele zur Synthese von acylierten β -Hydroxyimininen wurden an heterocyclischen Stereoidanaloga⁸⁸ oder an unterschiedlich substituierten 1-Pyrrolidin-1-oxiden⁸⁹ durchgeführt. Durch Darstellung verschiedener cyclischer und acyclischer Nitronen aus Aldehyden bzw. Ketonen und substituierten Hydroxylaminen konnte COATES zeigen, daß diese Umlagerung breit anwendbar ist⁹⁰. Die erste asymmetrische [3,3]-sigmatrope Umlagerung dieser Art publizierte LANGLOIS im Jahr 1998, bei der er von chiralem Campher abgeleitete Oxazolidin-*N*-oxide zur Darstellung von α -Hydroxycarbonsäuren einsetzte⁹¹. Die Diastereomerenreinheiten, die er bei den Umlagerungen erhält, liegen bis auf eine Ausnahme über 92 % de.

Im hiesigen Arbeitskreis gelang NORDHOFF³⁸ die Übertragung dieser [3,3]-sigmatropen Umlagerung auf *tert.*-butoxylierte- α -ungesättigte Hydroxylamine (**70**), die sich vom MMI-Baustein ableiten und erreichte dabei Diastereomerenverhältnisse von bis zu 15:1 (Abb. III-70). Als Nachteil sind jedoch die harschen Reaktionsbedingungen, unter denen die Umlagerung durchgeführt wird, zu werten, die von den milden von LANGLOIS⁹¹ und COATES⁹⁰ beschriebenen Bedingungen (<0°C - Raumtemperatur, wenige Stunden) weit entfernt sind. Bei NORDHOFF wird die Reaktion ohne Lösungsmittel, mit Triethylamin als Base und einem großen Überschuß an Pivaloylchlorid bei 75°C durchgeführt. Die Reaktionszeit für die Umsetzung von α -Methylnitron-MMI beträgt unter diesen Bedingungen ein Tag, für Ethyl-substituierte schon vier und für Isopropyl-substituierte 10 Tage. Das bedeutet, daß noch höher substituierte Systeme vermutlich überhaupt nicht mehr reagieren. Die Ausbeuten unter diesen Bedingungen betragen für das α -Methyl-geschützte System maximal 70 % und bis zu 57 % für das Isopropyl-substituierte Edukt.

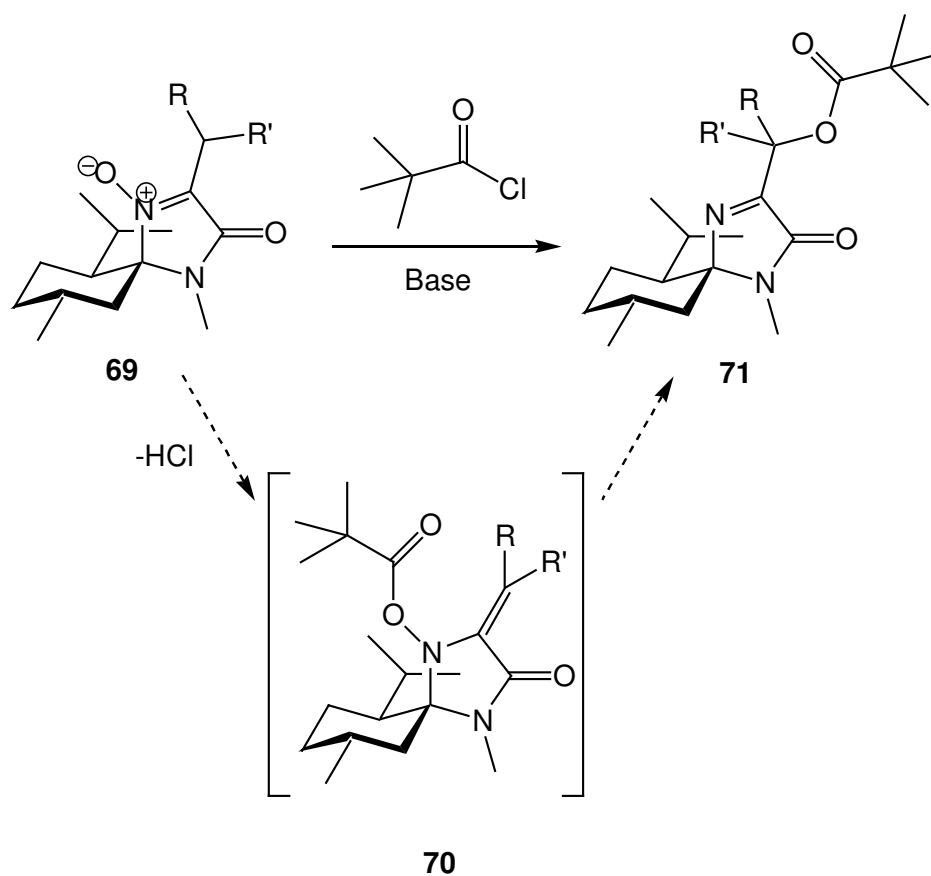


Abb. III-70

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nun versucht, diese Synthese exemplarisch für das α -Methyl-MMI-Nitron zu optimieren, da die umgelagerten Verbindungen interessante Vorstufen für Serin- bzw. Threonin-Analoga darstellen.

Zuerst wurde nun versucht, die Menge an Butoxylierungsreagenz zu reduzieren und gleichzeitig in Lösung (Toluol) zu arbeiten. Dazu wurde das α -Methyl-MMI-Nitron in Toluol gelöst, mit drei Äquivalenten des Säurechlorides versetzt und anschließend bei Raumtemperatur langsam mit unterschiedlichen Mengen an TEA bzw. DIPEA versetzt. Analog zu der Arbeit von NORDHOFF konnte bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet werden. Erst bei einer Temperatur zwischen 70 und 80 °C trat eine Reaktion ein, wobei das beste Ergebnis mit 1.1 Äquivalenten DIPEA als Base erhalten wurde. Dabei betrug die Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99.5:0.5) 86 %. Da bekannt ist (vgl. Kapitel III.1.2), daß die axiale Position (in bezug auf das Menthylgerüst) mit sperrigen Gruppen nur sehr träge reagiert, lag die Vermutung nahe, daß durch Austausch von Pivaloylchlorid durch Acetylchlorid sich kürzere Reaktionszeiten erzielen lassen müßten. LANGLOIS⁹¹, der ebenfalls beide Acylierungsreagenzien untersuchte, stellte an dem von ihm untersuchten System fest, daß dies nahezu keine Auswirkung auf die Diastereoselektivität hat.

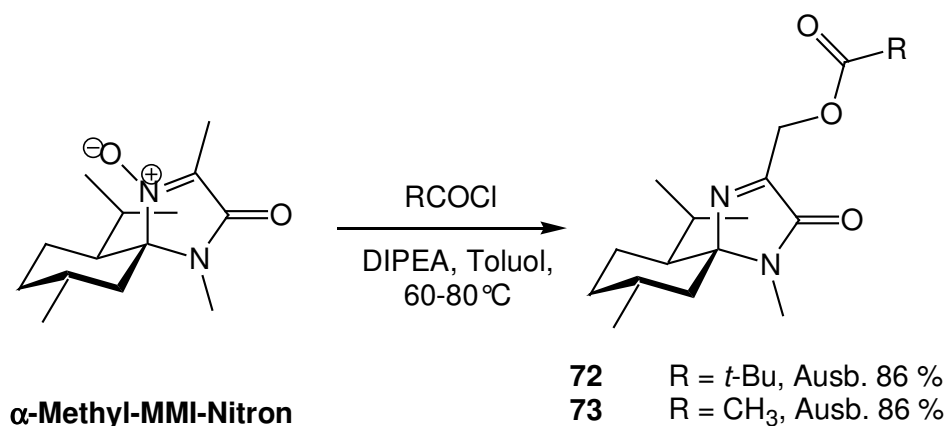


Abb. III-71

Führt man nun die Reaktion in Toluol mit DIPEA als Base und einem Überschuß an Acetylchlorid bei 60 °C durch, so ist die Reaktion schon nach 5 Stunden beendet. Die Ausbeute von **70** beträgt dabei 86 %. Eine weitere Optimierung wurde erreicht, indem Pyridin als Base verwendet und die Reaktion in Methylenechlorid und 10 % DMF

durchgeführt wurde. Auf diese Weise ist die Reaktion schon nach 4 Stunden und Raumtemperatur beendet.

Durch Optimierung der Ausbeute sowie durch Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch Austausch des Acylierungsmittels steht nun eine Methode zur Verfügung, mit der sich aller Wahrscheinlichkeit auch Nitrone mit größeren Resten in α -Position und β -verzweigte Systeme (Abb. III-69, R und R' \neq H) umsetzen lassen.

III.7 Synthese spirocyclischer Derivatisierungsreagenzien

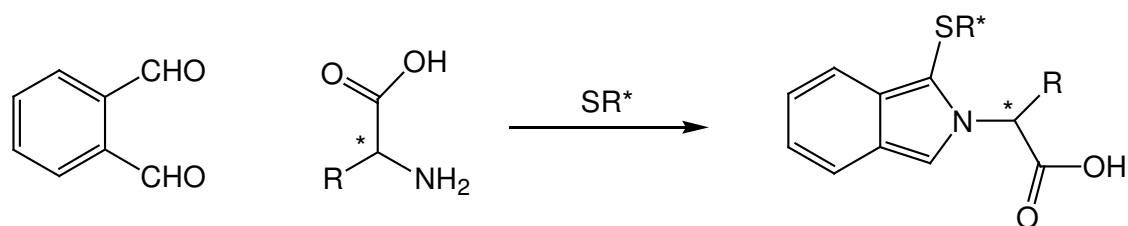
Hintergrund

Wie der Einleitung zu entnehmen ist, ist die enantioselektive Darstellung oder Gewinnung von Aminosäuren besonders für pharmazeutische Produkte von hoher Wichtigkeit. Genauso wichtig ist deshalb der entsprechende Nachweis, daß die jeweiligen Substanzen optisch rein vorliegen.

Die Enantiomerenreinheiten von Aminosäuren (auch aus komplexen Mischungen) werden in der Regel entweder durch GC-, HPLC-, HPIC- oder Kapillarelektrophorese-Verfahren bestimmt. Im folgenden soll auf die HPLC-Methodik näher eingegangen werden.

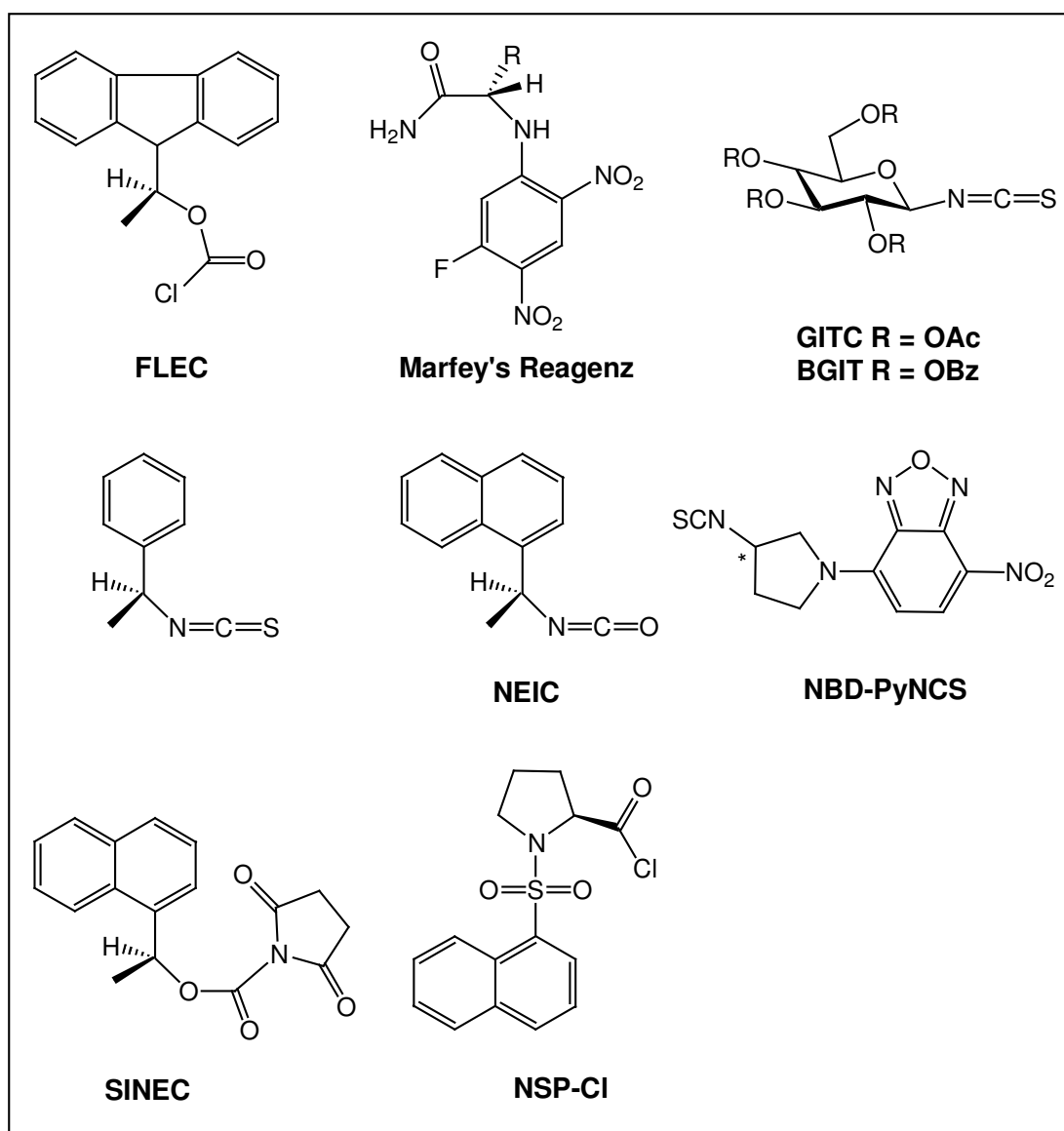
In der chiralen flüssigchromatographischen Aminosäureanalytik wird zwischen der direkten Enantiomeren- und der indirekten Diastereoisomerentrennung nach erfolgter Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz unterschieden⁹². Bei erstgenanntem werden die beiden spiegelbildlichen Moleküle an einer chiralen stationären Phase aufgetrennt. Als geeignete chirale stationäre Phasen seien hier Peptid-, chirale Kronenether-, Cyclodextrin-, Cellulose- und Pirkle-Phasen genannt. Bei der Ligandenaustauschchromatographie, die ebenfalls zu den direkten Methoden zählt, kann auch eine achirale stationäre Phase eingesetzt werden. Dabei werden in der Regel Kupferionen als Zentralatom mit chiralen Liganden in der mobilen Phase eingesetzt. Um eine entsprechende Empfindlichkeit zu erreichen, ist es meist nötig, die Aminosäuren vor oder nach der Säule mit einem Chromophor (oder Fluoreszenzmarker) zu derivatisieren.

Bei der indirekten Bestimmung wird die Derivatisierung, die ja ohnehin vorgenommen werden muß, mit einem chiralen Reagenz durchgeführt. Dadurch werden Diastereomere mit unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften gebildet, die dann an einer deutlich preiswerteren, achiralen Phase getrennt werden können. Eine breit anwendbare Methode besteht darin, daß man Aminosäuren mit *ortho*-Phthalaldehyd (OPA) und chiralen Thiolen, wie in Abb. III-72 gezeigt, zu fluoreszierenden *iso*-Indolderivaten umsetzt⁹³. Ein Nachteil dieser Methode ist, daß sie auf primäre Amine beschränkt ist.

**Abb. III-72**

Derivatisierung von Aminosäuren mit der chiralen Variante der OPA-Methode. Als Thiol wird sehr häufig *N*-butyryl-Cystein eingesetzt.

In Abb. III-73 sind eine Auswahl weiterer Derivatisierungsreagenzien zusammengefaßt.

**Abb. III-73**

Auswahl gebräuchlicher Derivatisierungsreagenzien

Beispielsweise gelang EINARSSON⁹⁴ die Trennung von 17 Aminosäuren nach Derivatisierung mit (+)-1-(9-Fluorenyl)-ethylchloroformiat (FLEC), der chiralen Modifikation von Fmoc-Cl. Ausgesprochen gute Trennleistungen werden auch mit der chiralen Variante des Sanger-Reagenzes (1-Fluor-2,4-dinitrobenzol) wie zum Beispiel mit 1-Fluoro-2,4-dinitro-5-L-alaninamid (Marfey's Reagenz)⁹⁵, 1-Fluoro-2,4-dinitro-5-L-valinamid etc.⁹⁶ erzielt. Gleiches gilt auch für die Isocyanate bzw. die Isothiocyanate wie 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosylisothiocyanat (GITC)⁹⁷, 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosylisothiocyanat (BGIT, bessere UV-Absorption als GITC)⁹⁸, (*R*)- α -Methylbenzylisothiocyanat (R-AMBI)⁹⁹ und (*R*)-1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat (NEIC)¹⁰⁰. Als weitere Reagenzien haben sich 4-(3-Isothiocyanatopyrrolidin-1-yl)-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol (NBD-PyNCS)¹⁰¹ sowie Succinimido-1-(α -naphthyl)-ethylcarbammat (SINEC)¹⁰² und *N*-(2-Naphthylsulfonyl)-propylchlorid (NSP-Cl)¹⁰³ bewährt. Eine Reihe weiterer Derivatisierungsreagenzien können aus Übersichtsartikeln^{92,104} entnommen werden.

Bei der Suche nach einem guten (neuen) Derivatisierungsreagenz für die Flüssigkeitschromatographie sollten folgende Punkte beachtet werden⁹². Ein optimales Reagenz sollte gut trennbare Diastereoisomere liefern. Dies ist meist dann der Fall, wenn es sich a) um ein konformativ rigides System handelt, sich b) die chirale Information in einem Ringsystem befindet und sich c) bei den Enantiomerenpaaren unterschiedlich viele (bzw. starke) Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können. Zudem sollte d) die Derivatisierung unter milden Bedingungen ohne die Bildung von störenden Nebenprodukten stattfinden und keinen Extraktionsschritt benötigen. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, daß e) die Flächen unter den Peaks bei Vermessung eines Racemates gleich groß sind. Außerdem sollte das Reagenz f) enantio- bzw. diastereomerenrein vorliegen und g) lagerfähig sein. Weiterhin ist es von Vorteil, wenn h) durch das Derivatisierungsreagenz gleichzeitig die Detektierbarkeit durch chromophore bzw. fluorophore Eigenschaften erhöht wird und i) beide Enantiomere des Reagenzes kommerziell erhältlich bzw. synthetisierbar sind, um gegebenenfalls die Elutionsreihenfolge umzukehren. Neben diesen angeführten Eigenschaften sollte das Reagenz selbstverständlich entweder preiswert erhältlich oder auf synthetischem Wege leicht zugänglich sein.

III.7.1 *Iso*-MI als chirales Derivatisierungsreagenz?

Da im Rahmen dieser Arbeit (auch) Enantiomerenreinheiten von Aminosäuren bestimmt werden mußten und mit dem *iso*-MI-System ein leicht zugänglicher, hoch diastereomerenreiner Baustein zur Verfügung stand, an dem eine Reihe von Reaktionen unter hoher Diastereomerenkontrolle verlaufen und der zusätzlich viele der obengenannten Eigenschaften wie rigide Konformation, Chiralität im Ring, evtl. Wasserstoffbrückenbildung, leichte u. preiswerte Zugänglichkeit beider Diastereomere in sich vereinigt, stellte sich die Frage, ob sich ein durch eine Ankergruppe erweitertes System als Derivatisierungsreagenz nutzen läßt.

Im ersten Anlauf wurde das bereits von STRALLA⁴⁰ für einen anderen Zweck¹⁰⁵ dargestellte, gut lagerfähige *N*-Chlorcarbonyl-*iso*-MI (**74**), welches leicht durch Umsetzung mit Phosgen zugänglich ist, als Reagenz zur Derivatisierung von Aminosäuren hin untersucht. Zu Derivatisierungszwecken wurde diese Ankergruppe erstmals von ALLENMARK¹⁰⁶ eingesetzt, der 1990 mit *N*-Chlorcarbonyl-carbazol ein stark fluoreszierendes und phosphoreszierendes achirales Reagenz vorstellte.

Zur Derivatisierung wurde nun jeweils ein Aliquot einer verdünnten Lösung (MeCN/H₂O 1:1) der Aminosäure und des Reagenzes (in MeCN) zusammengegeben und für 30 min auf 70°C erhitzt (Abb. III-74). Anschließend wurden die Proben der HPLC-Analyse zugeführt, wobei eine achirale RP 18 Phase verwendet wurde.

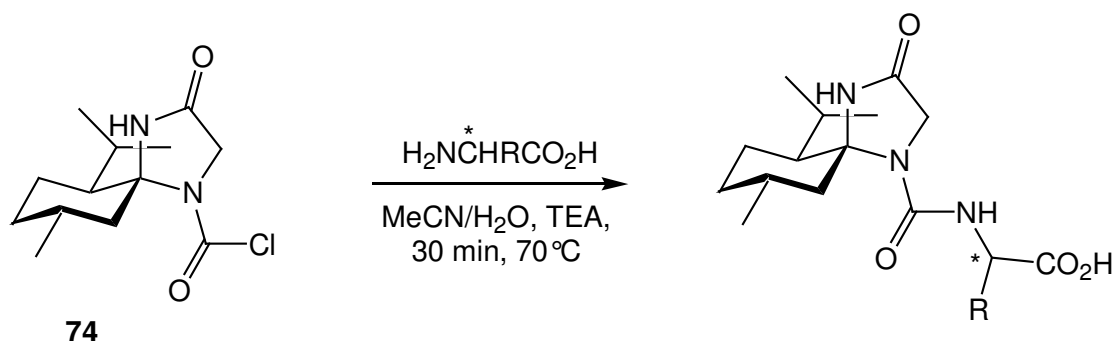


Abb. III-74

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, konnten mit dieser Methode alle drei getesteten Racemate bei relativ kurzen Retentionszeiten (max. 22 min für L-Tle) getrennt werden. Die

jeweiligen Peaks wurden durch Messung der enantiomerenreinen Aminosäuren zugewiesen.

Nummer	D,L-Aminosäuren	Reagenz	k^D	k^L	α
V-1	Val	74	2.10	2.57	1.23
V-2	Phg	74	3.10	3.50	1.13
V-3	TLE	74	3.26	4.22	1.30

Tabelle 5

Enantiomerentrennung von Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit **74**; Bedingungen: MeCN / 1 % TFA 70:30, 0.6 ml/min, Detektion bei $\lambda = 230$ nm; $k = t_r/t_0$, $\alpha = k''/k'$

Aufgrund der positiven Trennergebnisse wurde nun im zweiten Schritt versucht, das Reagenz um ein Chromophor zu erweitern, wobei darauf geachtet werden sollte, daß die Verbindung nicht unpolarer wird. Zusätzlich wäre es wünschenswert, wenn sich die Absorptionsmaxima des Reagenzes und des Produktes deutlich unterscheiden (Marker). Dann könnte man bei Verwendung eines Dioden-Array-Detektors das Derivatisierungsreagenz sofort von den anderen Signalen unterscheiden, bzw. die Signale des im Überschuß eingesetzten Reagenzes ausblenden. Letzteres kann beispielsweise dadurch erzielt werden, daß durch Addition einer elektronenschiebenden Aminogruppe an einen elektronenverarmten Aromaten ein push-pull System generiert wird, vgl. z.B. Sanger-Reagenz¹⁰⁷.

Aus diesen Überlegungen heraus wurde als Zielverbindung eine auf *iso*-MI basierende chirale Variante des Sanger-Reagenzes favorisiert, wobei jedoch, im Gegensatz zu Marfey's Reagenz, die Markerfunktion erhalten bleiben sollte.

Dazu wurde 3,5-Dinitro-2-fluor-benzoesäure, welche leicht im Multigrammaßstab durch Nitrierung von 2-Fluorbenzoesäure hergestellt werden kann¹⁰⁸, in situ mit Oxalylchlorid zu dem entsprechenden Säurechlorid und anschließend durch Zugabe von *iso*-MI und DIPEA als Base zu der in Abb. III-75 dargestellten Zielverbindung *N*-(2-Fluor-3,5-dinitrobenzoyl)-*iso*-MI (DNFB-*iso*-MI) umgesetzt. Das Produkt lag nach Umkristallisation aus Toluol (bzw. nach säulenchromatographischer Reinigung) in 57 %iger Ausbeute als farbloser, lagerfähiger Feststoff vor. Eine Substitution des Fluors wurde nicht beobachtet.



Abb. III-75

Zu Derivatisierungszwecken wurde eine verdünnte Lösung (33 mM) in Acetonitril hergestellt. Während der Arbeiten konnte gezeigt werden, daß diese Lösung über mindestens 3 Monate bei Raumtemperatur stabil ist. Zur Derivatisierung wurde ein Aliquot dieser Lösung mit einem Aliquot einer 20 mM Aminosäure-Lösung (enthält 1 % TEA) für 30 Minuten bei Raumtemperatur geschüttelt, oder, bei Aminosäuregemischen, auf 60 °C erhitzt. Unmittelbar nach dem Zusammenfügen der beiden farblosen Lösungen entstand eine tiefgelbe, leuchtende Farbe, mit einem Absorptionsmaximum um $\lambda = 350$ nm. Die UV-Spektren des reinen Reagenzes und des Produkts nach der Derivatisierung mit einem Überschuß Valin sind in Abb. III-76 gegenübergestellt.

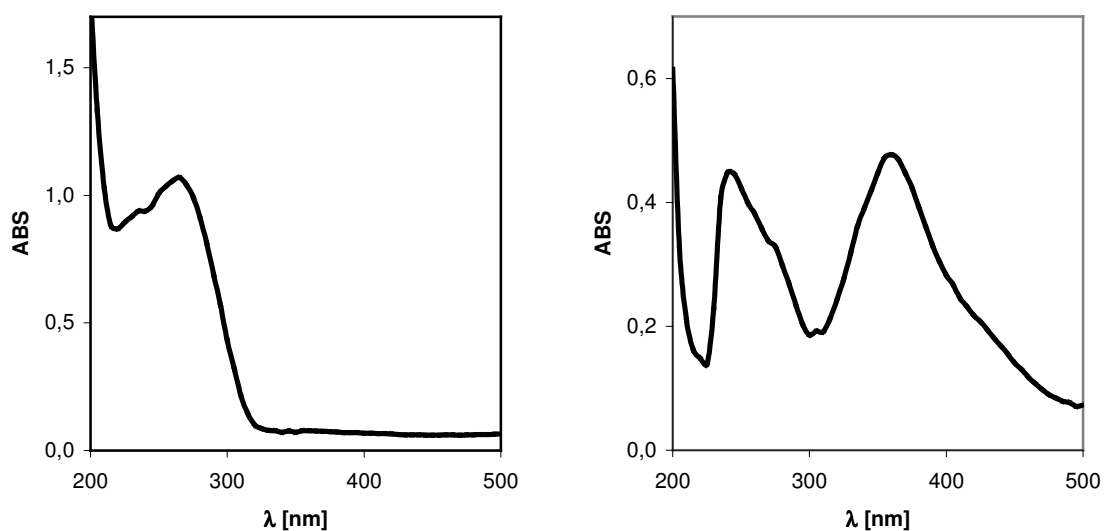


Abb. III-76

Links: UV-Spektrum von DNFB-*iso*-MI; $c = 6.6 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in Acetonitril, $d = 0.5$ cm; rechts: UV-Spektrum von DNFB-*iso*-MI + Valin; $c = 6.6 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ in wäßriger, 1%iger TEA-Lösung

Man sieht, daß bei Wellenlängen von über 350 nm die Absorption des Reagenzes stark abnimmt, während die des Derivates dort ihr Maximum erreicht. In Abb. III-77 sind zwei Chromatogramme der gleichen Probe gegenübergestellt, die bei unterschiedlichen Wellenlängen aufgenommen wurden. Links sieht man ein integriertes Chromatogramm von $\lambda = 300$ bis 400 nm. Das rechte Chromatogramm wurde bei einer fixen Wellenlänge von 400 nm aufgezeichnet. Man sieht, daß sich bei dieser Wellenlänge der Peak des Reagenzes nahezu vollständig ausblenden läßt. Wird die Derivatisierung, wie oben angegeben, in der Wärme durchgeführt, hydrolysiert das Reagenz langsam (in der Abb. Rg (hy)) und es entsteht ein Peak der schneller als das Reagenz eluiert. Verlängert man die Reaktionszeit, so kann das Reagenz vollständig in die hydrolysierte Form überführt werden. Ähnlich wie das Reagenz selbst liegt das Absorptionsmaxima des hydrolysierten Produktes unter 350 nm und kann somit durch Aufnahmen $\lambda =$ bei 400 nm weitgehend unterdrückt werden.

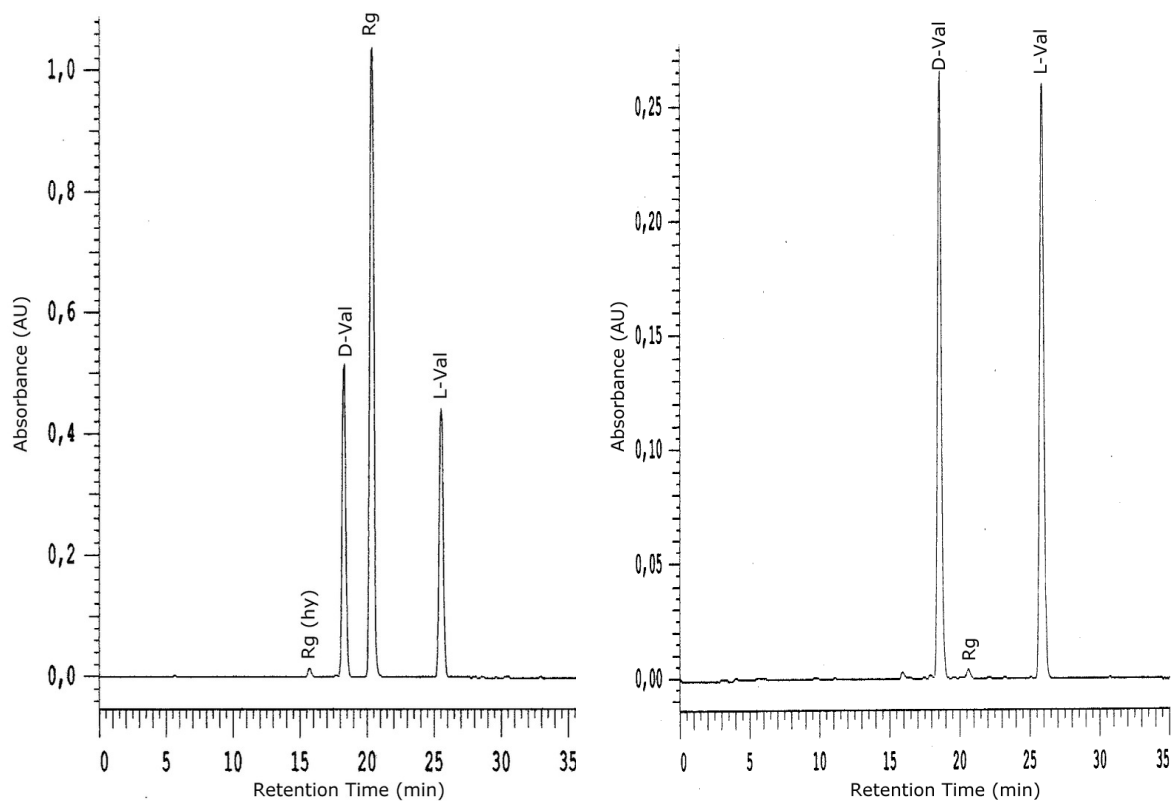


Abb. III-77

HPLC-Chromatogramm von derivatisiertem Valin mit DNFB-*iso*-MI; links: Integriertes Chromatogramm von $\lambda = 220 - 400$ nm; rechts: Gleiche Probe bei $\lambda = 400$ nm; MZ Kromasil RP 18, 0,6 ml/min; Gradient MeCN/H₂O 50:50 \rightarrow 80:20 in 60 min

Des weiteren läßt sich Abb. III-77 entnehmen, daß mit diesem Reagenz eine ausgesprochen gute Trennung erzielt wurde. Daß dies kein Einzelfall ist, beweist die folgende Tabelle, in der die Trennungen verschiedener D,L-Aminosäuren zusammengefaßt sind. Bei durchweg niedrigen Kapazitätsfaktoren k (kurzen Retentionszeiten) erhält man ausgezeichnete Trennungen.

Nummer	D,L-Aminosäuren	Reagenz	k^D	k^L	α
V-1 ^a	Tle	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.20	0.76	3.72
V-2 ^a	Phe	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.23	0.51	2.23
V-3 ^b	Lys	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.82	1.26	1.54
V-4 ^c	Val	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.99	2.20	2.23
V-5 ^d	Asn	DNFB- <i>iso</i> -MI	1.16	0.95	1.23
V-6 ^d	Thr	DNFB- <i>iso</i> -MI	1.78	2.91	1.64
V-7 ^d	Ser	DNFB- <i>iso</i> -MI	1.87	1.32	1.42
V-8 ^d	Ala	DNFB- <i>iso</i> -MI	2.72	4.13	1.51
V-9 ^d	Met	DNFB- <i>iso</i> -MI	2.96	5.79	1.96
V-10 ^d	3-Aminobutters.	DNFB- <i>iso</i> -MI	3.60	4.85	1.35
V-11 ^d	Trp	DNFB- <i>iso</i> -MI	3.97	5.91	1.49
V-12 ^d	Val	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.12	6.81	1.65
V-13 ^d	Phg	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.16	5.69	1.37
V-14 ^d	Tle	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.19	8.77	2.09
V-15 ^d	Pro	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.20	4.36	1.04
V-16 ^d	Nor	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.45	6.97	1.56
V-17 ^d	Phe	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.54	7.48	1.65
V-18 ^d	Ile	DNFB- <i>iso</i> -MI	5.34	8.12	1.52
V-19 ^d	Leu	DNFB- <i>iso</i> -MI	6.07	9.24	1.52

Tabelle 6

Enantiomertrennung von Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit DNFB-*iso*-MI; Bedingungen: Detektion bei $\lambda = 350$ nm; ^a MeCN / 1 % TFA 90:10, 0.8 ml/min; ^b MeCN / 1 % TFA 80:20, 0.8 ml/min; ^c MeCN / 1 % TFA 70:30, 0.8 ml/min; ^d Gradient MeCN / 1 % TFA 50:50 \rightarrow 80:20 in 60 min, 0.6 ml/min; $k = t_r/t_0$, $\alpha = k''/k'$

Für die meisten der in Tabelle 6 aufgeführten Trennungen wurde eine Gradientenelution angewendet, wobei mit 50:50 Acetonitril : 1 % TFA begonnen wurde und innerhalb von

einer Stunde auf 80:20 die Polarität herabgesetzt wurde. Diese Methode wurde entwickelt, um eine Mischung aus verschiedenen Aminosäuren in einem Durchgang zu trennen. Führt man nur eine Einzelbestimmung durch, kann die Trennung ohne Verwendung eines Gradienten deutlich beschleunigt werden (vgl. Tabelle 6, V-1 mit V-14, V-2 mit V-17 und V-4 mit V-12).

Zudem kann man beobachten, daß bei allen Aminosäuren mit unpolaren Resten das D- vor dem L-Isomer eluiert, während bei Aminosäuren mit stark polaren Seitengruppen eine Eluationsumkehr erfolgt (siehe V-5 und V-7).

In einem weiteren Versuch konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe von DNFB-*iso*-MI auch ein Aminosäure-Cocktail von 10 D,L-Aminosäuren in weniger als 46 Minuten aufgetrennt werden kann (Abb. III-78).

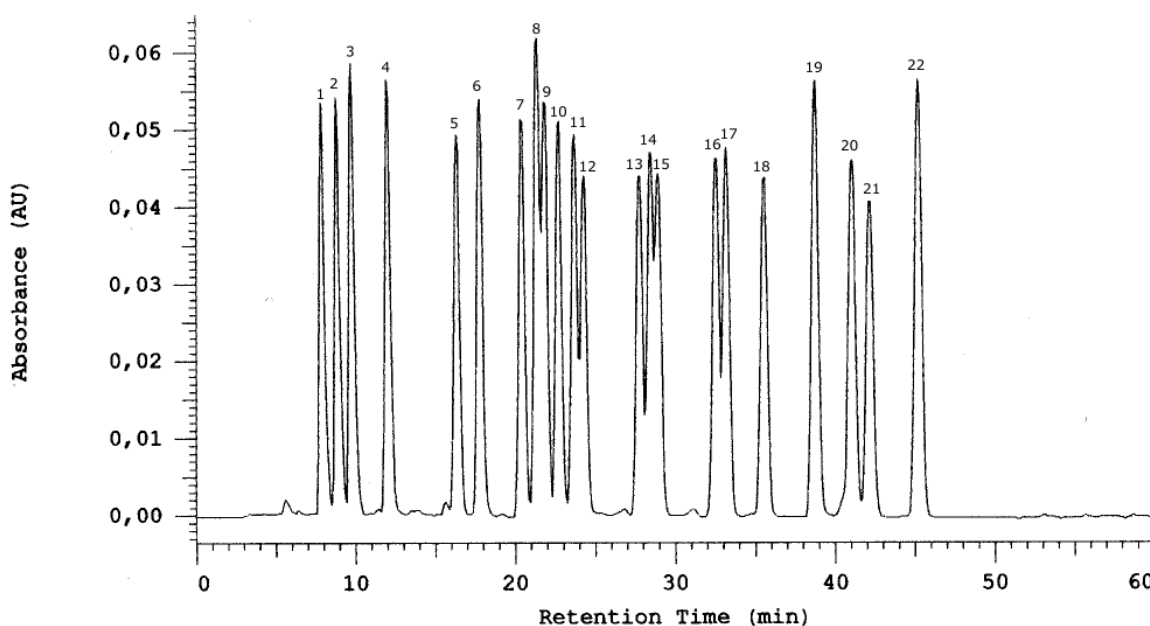


Abb. III-78

Enantiomerentrennung von 10 D,L-Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit DNFB-*iso*-MI; Bedingungen: Gradient MeCN/H₂O 50:50 → 80:20 in 60 min, 0.6 ml/min; integr. Chrom. von $\lambda = 300 - 400$ nm; Peaks: 1, L-Asn; 2, D-Asn; 3, L-Ser; 4, D-Ser; 5, D-Met; 6, hydrol. Reagenz; 7, D-Trp; 8, D-Val; 9, D-Tle; 10, D-Nor; 11, D-Phe; 12, Reagenz; 13, L-Met; 14, L-Trp; 15, D-Leu; 16, L-Val; 17, L-Nor; 18, L-Phe; 19, D-Lys; 20, L-Tle; 21, L-Leu; 22, L-Lys

Im Rahmen dieser Arbeit konnte somit ein leicht zugängliches Derivatisierungsreagenz vorgestellt werden, das viele der einleitend erwähnten, optimalen Eigenschaften in sich vereinigt.

III.7.2 Synthese eines neuen Spirocyclus aus Fluorenon und Valinamid als Grundbaustein für ein Derivatisierungsreagenz

Parallel zu den soeben beschriebenen Versuchen wurde nach einem weiteren spirocyclischen Reagenz gesucht. Da sich die Fluorenyl-Gruppe in manchen Reagenzien als gutes Chromophor etabliert hat, kam die Idee auf, einen Spirocyclus aus Fluorenon und einem Aminosäureamid aufzubauen. Da Fluorenon selbst keine chirale Information besitzt, muß diese durch das Aminosäureamid eingebracht werden. Dazu wurde Fluorenon und Valinamid in Methanol für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Im DC konnte man unter der UV-Lampe (254 nm) schon nach kurzer Zeit einen neuen „Fleck“ detektieren, der das entsprechende Imin **75** darstellt. Im Laufe der Reaktion konnte die Entstehung eines weiteren UV-Licht absorbierenden Flecks auf der DC-Platte beobachtet werden, der später dem spirocyclischen Produkt **76** zugeordnet werden konnte. Allerdings konnte weder durch Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Temperatur (EtOH) noch durch Verwendung von Molekularsieb (vgl. Kapitel III.1) die Ausbeute des Produktes über 8 % (nach säulenchromatographischer Trennung) gesteigert werden. Die Ausbeute des offenkettigen Imins betrug 10 %. **75** konnte durch Erhitzen in Alkohol teilweise in **76** überführt werden. Des weiteren wurde beobachtet, daß durch Lagern bei Raumtemperatur ohne Feuchtigkeitsausschluß aus dem Produkt Fluorenon freigesetzt wird.

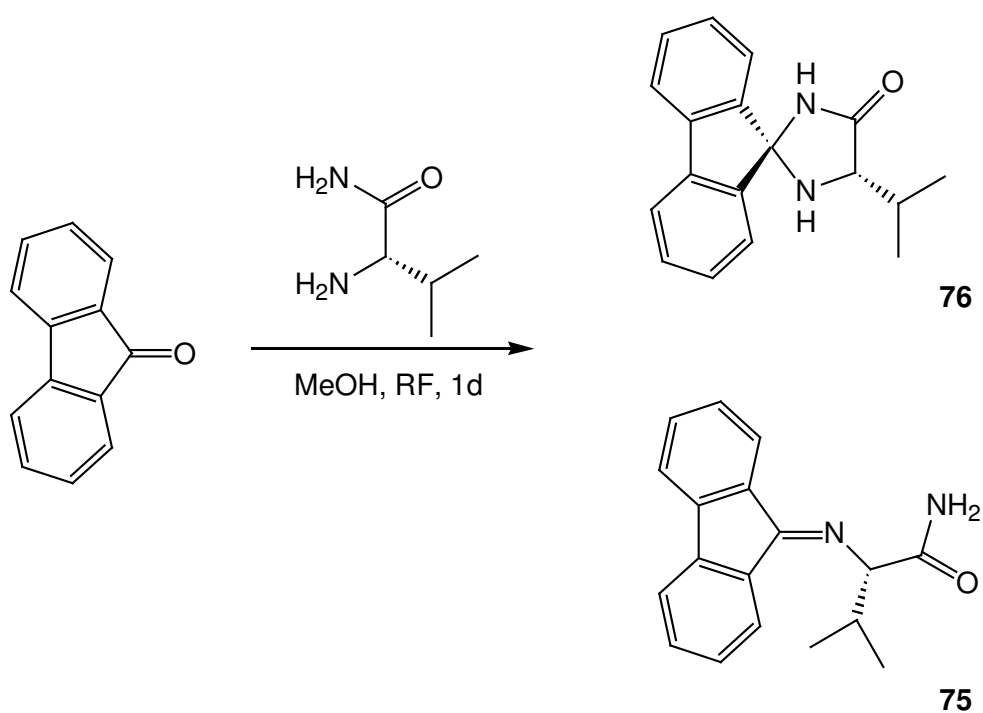


Abb. III-79

Die Tatsache, daß bei dieser Reaktion zunächst das Imin und anschließend aus dem Imin das spirocyclische Produkt entsteht, bestätigt die in Kapitel III.1 gestellte Hypothese, daß die Cyclisierung von Glycinamid und Menthon ebenfalls über eine solches Zwischenprodukt verläuft.

Die Strukturen der in Abb. III-79 gezeigten Isomere konnten durch NMR-Experimente eindeutig zugeordnet werden. Dabei war das ^{13}C -NMR-Signal am Spiro- bzw. Imin-Kohlenstoffatom am aussagekräftigsten. Bei der offenkettigen Verbindung lag dieses Signal, typisch für Imine, bei 163.2 ppm und im Falle der cyclisierten Verbindung bei 80.2 ppm, charakteristisch für spirocyclische *N,N*-Acetale (vgl. Kapitel III.1).

Als Ankergruppe für das sekundäre Amin sollte die bereits im vorherigen Kapitel III.7.1 vorgestellte Chlorcarbonyl-Gruppe dienen. Dazu wurde das Imidazolidinon-System **76** in Toluol bei 0 °C mit einer Phosgen-Lösung (Toluol) und Triethylamin als Base versetzt. Nach entsprechender Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung wurde das Produkt in 54 %iger Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten (Abb. III-80).

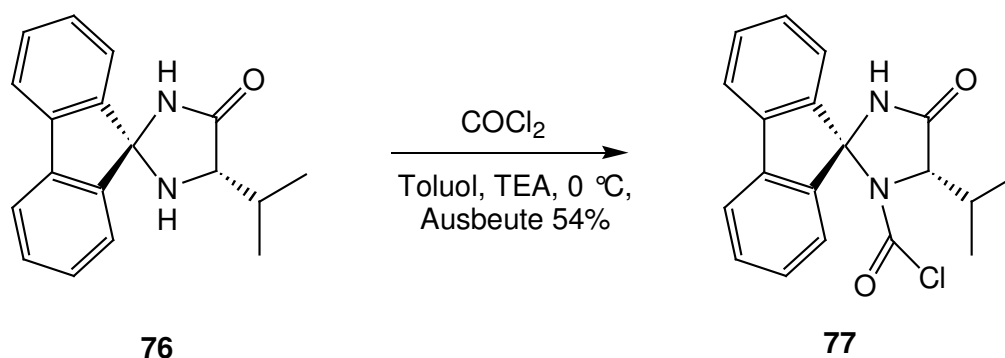


Abb. III-80

Die Derivatisierung geschah analog zu der von **74**. Die Ergebnisse für die Trennung von D,L-2-Aminobuttersäure und D,L-Valin sind in Tabelle 7 dargestellt.

Wie man sieht, werden auch mit diesem Reagenz gute Trennungen erzielt. Jedoch darf nicht verschwiegen werden, daß die Flächen unter den Peaks bei Vermessung eines Racemates bis zu 10 % ee voneinander abweichen. Außerdem treten neben dem überschüssigen Reagenz weitere unbestimmte Peaks auf, die das gleiche Absorptionsmuster wie die derivatisierten Produkte bzw. wie **77** aufweisen. Verglichen mit

DNFB-*iso*-MI sind die Peaks bei gleicher Retentionszeit deutlich breiter, was mit der geringeren Wechselwirkung des überwiegend aromatischen Systems mit den aliphatischen C-18-Gruppen der Säule und dem somit benötigten höheren Wassergehalt des Eluenten zusammenhängt.

Nummer	D,L- Aminosäuren	Reagenz	k^D	k^L	α
V-1^a	2-Aminobutters.	77	3.21	3.77	1.17
V-2^b	Valin	77	3.26	4.22	1.22

Tabelle 7

Enantiomerentrennung von Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit **77**; Bedingungen: Detektion bei $\lambda = 240$ nm; 0,8 ml/min ^a MeCN/0.1 N TFA 40:60; ^b MeCN/0.1 N TFA 30:70

In Anbetracht dessen, daß mit DNFB-*iso*-MI ein hoch leistungsfähiges Derivatisierungsreagenz gefunden wurde, erfolgten keine weiteren Optimierungen in bezug auf das soeben vorgestellte Reagenz.

III.8 MMI und *iso*-MI als Organokatalysatoren

Hintergrund

Innerhalb der letzten 30 Jahre war die enantioselektive Katalyse ein zentrales Thema in der organisch-chemischen Forschung. Während dieser Zeit wurden bemerkenswerte Fortschritte im Bereich der asymmetrischen Synthese mit Hilfe von metallorganischen Verbindungen erzielt, so daß sich zahlreiche Verfahren zur Darstellung enantiomerenreiner Produkte sowohl im Labor als auch in der chemischen Industrie etabliert haben¹⁰⁹. Dagegen wurden bis zum Jahr 1999 nur wenige Synthesen beschrieben, die durch metallfreie, organische Verbindungen katalysiert werden. Als bekanntestes Beispiel sei die asymmetrische Variante der Robinson-Anellierung genannt, die in den frühen 70er Jahren von HAJOS und PARRISH¹¹⁰ und parallel von EDER, SAUER und WIECHERT¹¹¹ entwickelt wurde. Bei dieser Reaktion wird Prolin als Katalysator eingesetzt und es werden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 93 % ee erzielt.

Erst nachdem LIST und BARBAS III im Mai 1999 an einer Aldolreaktion zeigen konnten, daß ein so einfaches Molekül wie Prolin auch intermolekulare Reaktionen katalysiert¹¹², gelang der Organokatalyse der Durchbruch¹¹³. Seit dieser Zeit sind zahlreiche weitere Reaktionen gefunden worden, die durch einfache, meist von Prolin abgeleitete, sekundäre Amine katalysiert werden. Das Spektrum erstreckt sich dabei über Aldolkondensationen, Mannich-Reaktionen, Michael-Additionen, S_N2-Alkylierungen, Reduktionen, Oxidationen, [2+2]-, [3+2]-, [4+3]-Cycloadditionen und viele andere mehr¹¹⁴. Eine Auswahl effizienter Katalysatoren ist in Abb. III-82 dargestellt.

Dabei verlaufen die meisten Reaktionen nach einem Enamin-Katalysezyklus oder als ladungsbeschleunigte Reaktion über die Bildung von Iminiumion-Intermediaten^{112b,115}. Die Enaminbildung führt zu einer Erhöhung der Ladungsdichte und aktiviert somit einen Donor. Dagegen wird durch den Iminiumion-Mechanismus die Akzeptor-Fähigkeit von Carbonylverbindungen erhöht (Abb. III-81). Die beiden Mechanismen sind bei manchen Reaktionen komplementär und stellen daher Alternativen für die gleiche Umsetzung dar (z. B. bei Michael-Reaktionen).

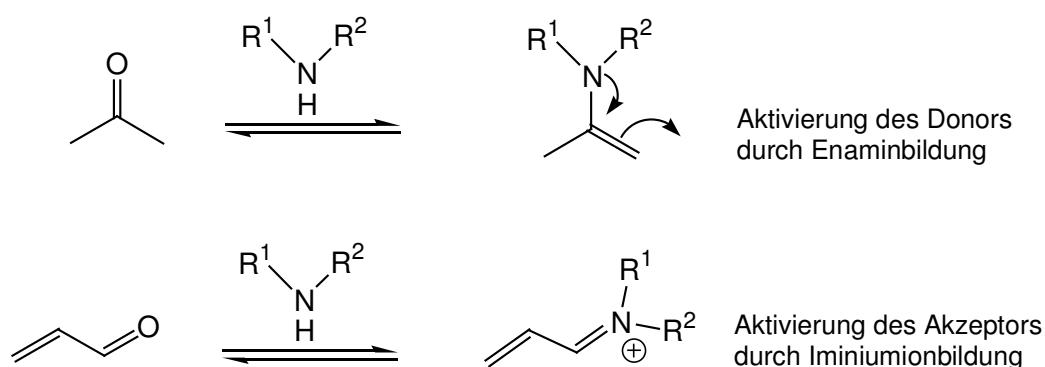


Abb. III-81

Aufgrund seiner Bifunktionalität stellt Prolin vor allem bei Aldolkondensationen und Mannich Reaktionen einen sehr effizienten Katalysator dar¹¹⁶. BARBAS III, der neben Prolin auch zahlreiche andere Prolinderivate, darunter auch andere Ringgrößen, untersuchte, konnte zeigen, daß der 5-Ring die besten Enantioselektivitäten lieferte¹¹⁷. Darüber hinaus konnte er aber auch zeigen, daß Prolin nicht für alle Reaktionen der Katalysator der Wahl ist. Er fand, daß Katalysator **II** und **III** bei manchen Aldolkondensationen deutlich bessere Ergebnisse lieferte. Für einige Mannich-Reaktionen empfahlen sich **III**, **VI** und **VII** (R = Me) besonders, für Michael-Reaktionen **III**, **VIII**, **IX** (Ar = Ph) und **X**. SAITO und YAMAMOTO stellten fest, daß die Säurestärke der Carbonylfunktionalität starken Einfluß auf die Reaktion haben kann. Sie fanden, daß eine weniger saure Tetrazolfunktion (Kat. **IV**) anstelle der Säuregruppe manche Aldol- und Michael-Reaktionen¹¹⁸ bei hohen Enantiomerenreinheiten deutlich beschleunigt. Dazu kommt man mit weniger Edukt- bzw. Aldehyd-Äquivalenten aus¹¹⁹. GONG und WU konnten zudem zeigen, daß mit Verbindung **V** bei Aldolreaktionen mit aliphatischen und aromatischen Aldehyden im Vergleich zu Prolin höhere Enantioselektivitäten erzielt werden können¹²⁰. Mit den Diaminen **XI** und **XII** gelang ORIAMA die enantioselektive Acylierung von Alkoholen¹²¹. JØRGENSEN setzte die Imidazolidine **XIV** und **XV** für Michael-¹²² und Domino-Michael-Aldolreaktionen¹²³ ein und **IX** (Ar = 3,5-Dimethylphenyl) für Diels-Alder Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf¹²⁴.

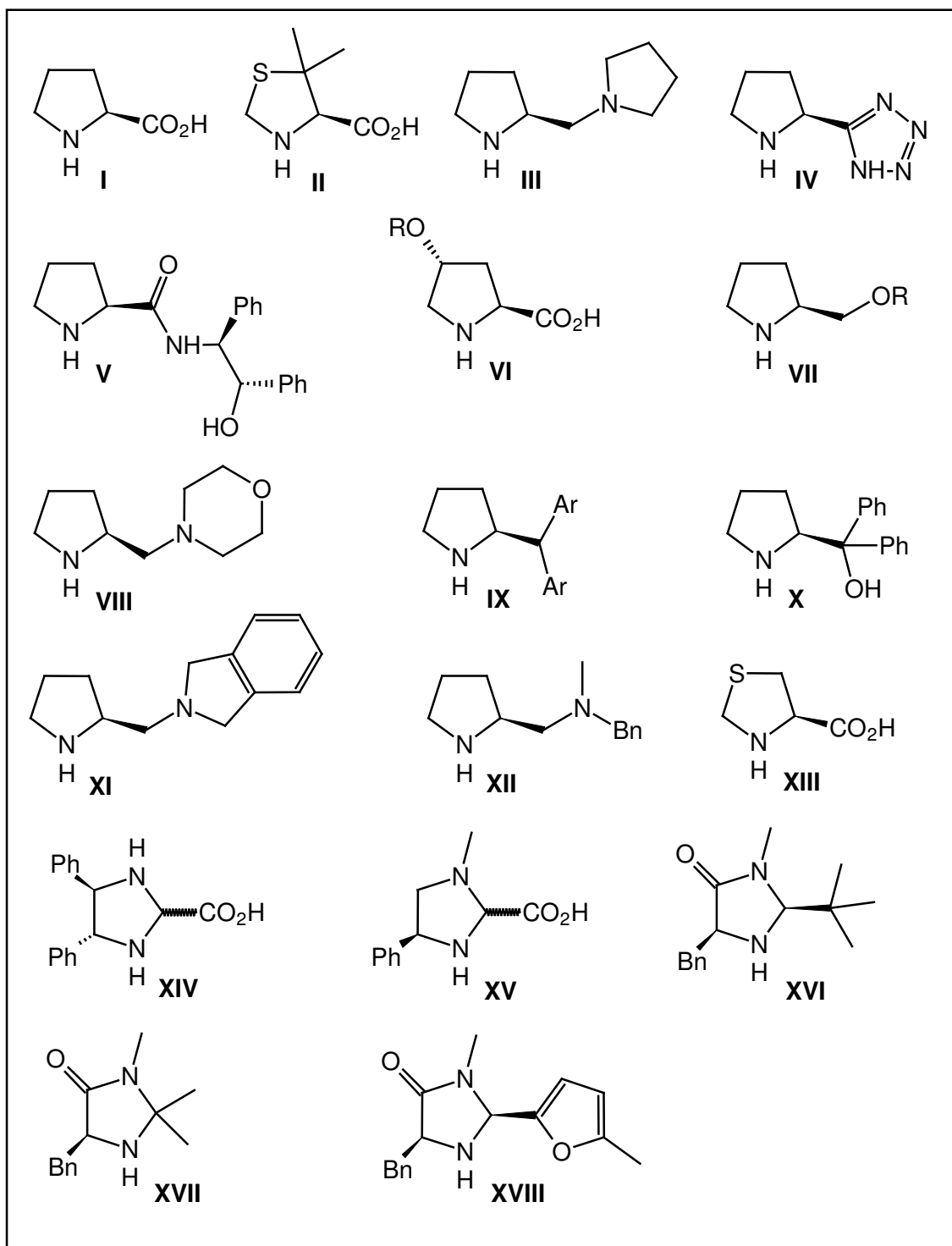


Abb. III-82

MACMILLAN, der sich hauptsächlich mit Reaktionen beschäftigte, die über die Iminiumion-Aktivierung verlaufen, fand, daß die Imidazolidinone **XVI**, **XVII** und **XVIII** besonders gute Ergebnisse bei 1,4-Additionen¹²⁵, α -Chlorierungen von Aldehyden¹²⁶, [3+2]-¹²⁷ und [4+2]-Cycloadditionen liefern. Dabei konnte er zeigen, daß bei Verwendung

von ungesättigten Aldehyden als Dienophil das *N,N*-Acetal **XVII** die besten Enantiomerenreinheiten liefert¹²⁸, während bei der Verwendung von ungesättigten Ketonen mit diesem Katalysator keine Enantiokontrolle festzustellen ist. Dagegen liefert **XVIII** bei der gleichen Reaktion exzellente Werte¹²⁹. Die Aktivierung bei den Diels-Alder Reaktionen beruht darauf, daß durch Bildung des Iminiumions das LUMO des Dienophils herabgesenkt wird.

Im allgemeinen läßt sich sagen, daß bei den aminkatalysierten Prozessen die besten Katalysatoren in der Regel Prolin- oder Imidazolidin- bzw. Imidazolidinonderivate sind. Anhand der Zusammenstellung wurde zudem verdeutlicht, daß kein Katalysator für sämtliche Umsetzungen in gleicher Weise geeignet ist und für jede neue Reaktion ein Katalysator-Screening oder -Tuning durchgeführt werden muß.

Ein idealer Katalysator sollte demnach (mit Blick auf die technische Anwendung) folgende Eigenschaften aufweisen¹³⁰:

- a) leichte Zugänglichkeit,
- b) beide Enantiomere zu annähernd gleichen Preisen erhältlich,
- c) niedriger Preis des organischen Moleküls,
- d) niedriges Molekulargewicht,
- e) leichte Abtrennbarkeit vom Produkt und
- f) einfache, racemisierungsfreie Wiedergewinnung nach der Aufarbeitung.

Die Vorteile gegenüber den herkömmlichen metallkatalysierten Verfahren sind beachtlich. Die Katalysatoren sind in der Regel sowohl in der Herstellung als auch in der Abfallbeseitigung preiswerter und weniger toxisch. Zudem können die Reaktionen meist an der Luft und mit nicht getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Im Vergleich zu vielen Enzymen zeichnen sie sich durch eine hohe Stabilität aus und können leicht an eine feste Phase angebunden werden.

Iso-MI- bzw. MMI-Derivate als Organokatalysatoren?

Mit den *iso*-MI- bzw. MMI-Derivaten stehen zwei leicht zugängliche Imidazolidinone zur Verfügung, die in einer Stufe ohne aufwendige Racematspaltung in diastereomerenreiner Form erhältlich sind. Des Weiteren lassen sich auch Aminosäuren mit unterschiedlichen

Resten in hohen Ausbeuten zu den MMI-Derivaten umsetzen. Setzt man anstelle von (-)-(+)-Menthon ein, so kommt man zu den entsprechenden enantiomeren Verbindungen³⁶. Sowohl (-)- als auch (+)-Menthon sind auch in größeren Mengen zu mittlerweile günstigen Preisen erhältlich. Des weiteren konnte sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in weiteren Arbeiten gezeigt werden, daß Reaktionen an von diesen abgeleiteten spirocyclischen Aminosäurebausteinen hoch diastereoselektiv ablaufen. Es drängt sich deshalb die Frage auf, ob sich diese flexiblen, leicht zugänglichen Bausteine nicht auch als Organokatalysatoren einsetzen lassen.

Da sich Imidazolidinon-Derivate als Katalysatoren vor allem in Diels-Alder Reaktionen bewährt haben, wurden als Testreaktion diese Cycloadditionen ausgewählt. In dieser Arbeit wurden *iso*-MI und MMI auf die Verwendung als Organokatalysator hin untersucht. Der von MACMILLAN¹²⁸ vorgeschlagene Katalysezyklus ist in Abb. III-83 dargestellt.

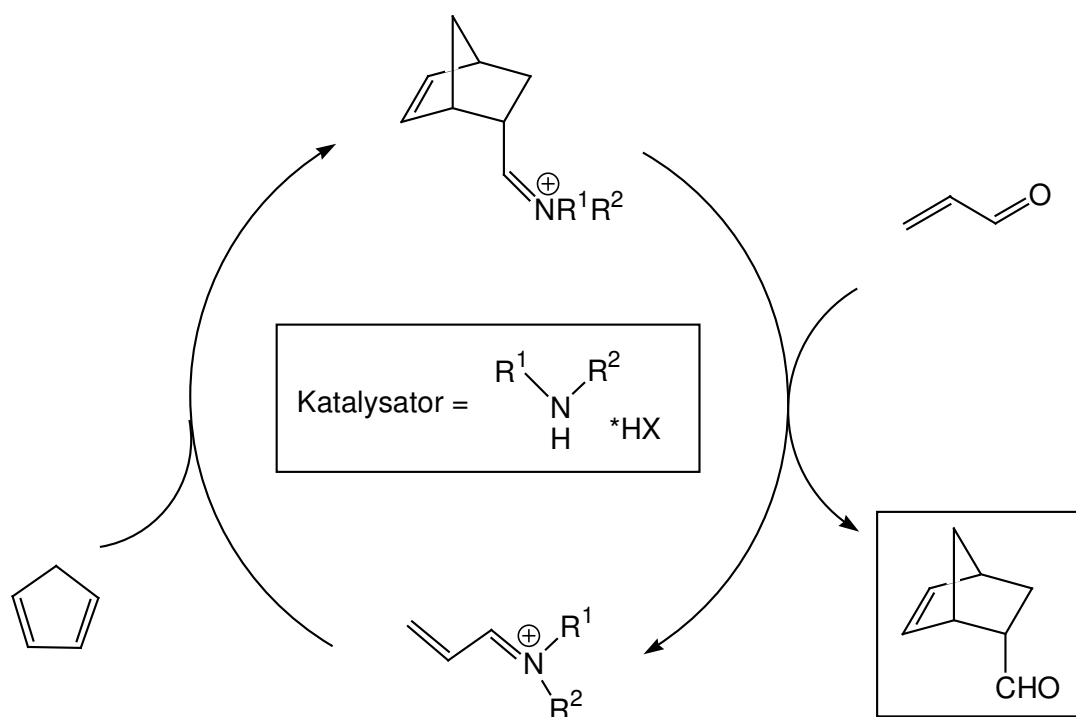


Abb. III-83

Organokatalysierte Diels-Alder Reaktion (Iminiumion-Mechanismus)

Zu Beginn der Versuche wurde Cyclohexadien mit drei Äquivalenten Acrolein in Gegenwart von 20 mol % *iso*-MI bzw. MMI und 20 mol % Säure¹³¹ umgesetzt (Abb. III-84). Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

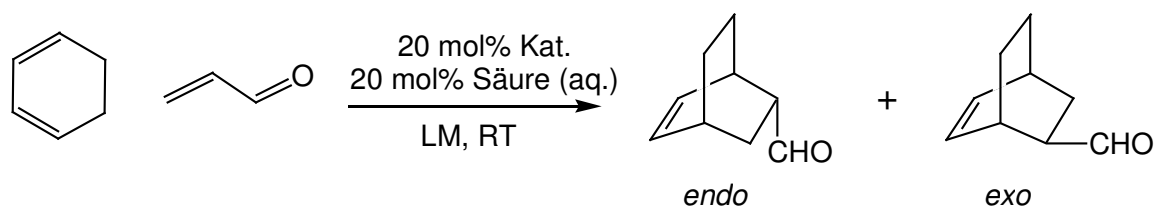


Abb. III-84

Nummer	Katalysator	HX	LM (v(LM):v(H ₂ O))	endo:exo	endo ee (%) ^a
V-1	<i>iso</i> -MI	HCl	MeCN (10:1)	5:1	22 (<i>R</i>)
V-2	<i>iso</i> -MI	TFA	MeCN (8:1)	4:1	15 (<i>R</i>)
V-3	MMI	HCl	MeCN (10:1)	7:1	78 (<i>S</i>)
V-4	MMI	TFA	MeCN (8:1)	8:1	79 (<i>S</i>)
V-5	MMI	TFA	MeCN (2.6:1)	8:1	74 (<i>S</i>)
V-6	MMI	TFA	THF (8:1)	4:1	53 (<i>S</i>)
V-7	MMI	HCl	H ₂ O	7:1	73 (<i>S</i>)
V-8	MMI	TFA	H ₂ O	7:1	73 (<i>S</i>)

Tabelle 8

Organokatalysierte Diels-Alder Reaktion; Ansatzgröße 1 mmol, 3 äq. Dienophil; ^a: Enantiomerenreinheiten wurden per GC-Analyse (Kapillarsäule Supelco γ -dex 120) bestimmt

Anhand dieser Daten läßt sich eindeutig erkennen, daß beide Amine die Reaktion unter Enantiokontrolle katalysieren. Jedoch erhält man bei den durchgeführten Versuchen für *iso*-MI maximal einen Enantiomerenüberschuß von 22 % ee, während man für MMI bis zu 79 % ee erhält. Das *endo/exo* Verhältnis¹³² reicht von 4:1 mit *iso*-MI als Katalysator bis zu 8:1 für MMI. Es gibt nun zwei Erklärungsmöglichkeiten für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Katalysatoren. Eine ist, daß aufgrund von sterischen und elektronischen Einflüssen MMI für diese Reaktion besser geeignet ist als *iso*-MI. Da nachgewiesen werden konnte, daß sich beide Katalysatoren, *iso*-MI jedoch deutlich schneller als MMI, unter den angegebenen Versuchsbedingungen zersetzen (Menthonbildung), ist es wahrscheinlicher, daß ein großer Teil des Katalysators während der Reaktion verloren geht (Acetalspaltung bzw. Racemisierung am spiro-Kohlenstoff) und es somit zu den deutlich schlechteren Werten kommt.

Die Verwendung von TFA oder Salzsäure als Cokatalysatoren liefern annähernd identische Ergebnisse.

Des weiteren läßt sich aus der Tabelle ablesen, daß das Verhältnis von Wasser zu Acetonitril (Tabelle 8, V-4, V-5 und V-8) entscheidenden Einfluß auf die Enantioselectivität hat, wobei die höchsten ee-Werte mit dem geringsten Wasseranteil erzielt wurden (V-4). Vergleicht man V-4 mit V-6, so stellt man auch fest, daß die Wahl des Lösungsmittels entscheidend ist. In einem 10 mmol-Ansatz, der nach den Bedingungen von Tabelle 8, V-7 durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, daß sich die Reaktion auch im präparativen Maßstab durchführen läßt (Ausbeute 82 %, *endo/exo* 7:1, 73 % ee).

Durch weitere Optimierungen wie Lösungsmittelscreening, optimaler Wasseranteil, Temperatur und Katalysatormenge lassen sich sicherlich noch deutlich höhere Enantiomerenreinheiten erzielen. Dies wird zur Zeit von STURHAN¹³³ im Rahmen seiner Dissertation erforscht. Dabei werden auch (hydrolysebeständigere) Systeme, die sich von Menthon und substituierten Aminosäureamiden (bzw. Aminosäuremethylenamiden) ableiten, untersucht.

Als nächstes wurde nun getestet, ob sich auch ein Keton als Dienophil einsetzen läßt. Dazu wurde unter den Bedingungen aus Tabelle 8, V-7 Cyclohexadien mit Methylvinylketon umgesetzt (Abb. III-85). Die Produktbildung konnte mittels GCMS-Analyse festgestellt werden, jedoch konnte maximal ein Enantiomerenüberschuß von 3 % ee beobachtet werden.

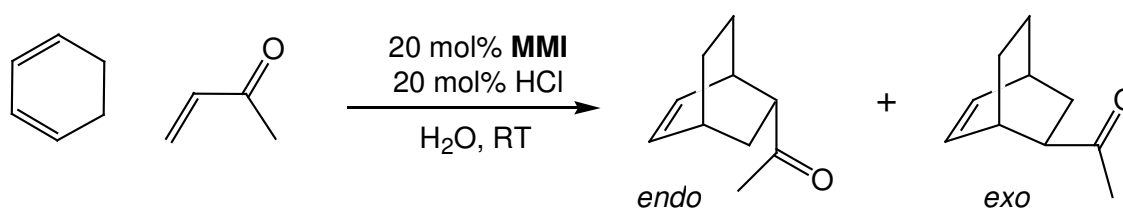


Abb. III-85

Die Ursache für die schlechte chirale Induktion ist sicherlich darin zu suchen, daß die Iminiumionbildung in axialer Position erschwert ist (vgl. Kapitel III.1.2, Abb. III-11). Zum anderen sei aber erwähnt, daß der von MACMILLAN eingesetzte Katalysator **XVII**, der mit Aldehyd-Dienophilen über 90 % ee erreicht, mit Ketonen ebenfalls keine chirale Induktion hervorruft¹²⁹. Erst durch Einsatz des Methylfuryl-substituierten Katalysators

XVIII gelangen ihm stereokontrollierte Reaktionen mit α,β -ungesättigten Ketonen als Dienophil.

Durch Verwendung von α -substituierten *iso*-MI-Derivaten mit äquatorial angeordneter Aminfunktion (und erhöhter Hydrolysebeständigkeit) läßt sich sicherlich auch ein für Ketone geeigneter Katalysator finden.

Bei den durchgeführten Reaktionen zwischen Acrolein und 1,3-Cyclohexadien mit MMI als Katalysator wurde bevorzugt das *endo* Produkt mit (*S*)-Konfiguration gebildet. Dieses experimentelle Ergebnis bestätigt eine ebenfalls durchgeführte Modellberechnung¹³⁴. Dabei wurde die räumliche Anordnung des Dienophils am Katalysator durch Verwendung der B3LYP Dichtefunktion mit dem 6-31G(d,p) Basissatz mit Hilfe des Computerprogramms Gaussian 03¹³⁵ berechnet. Die Ergebnisse sind in Abb. III-86 zusammengefaßt.

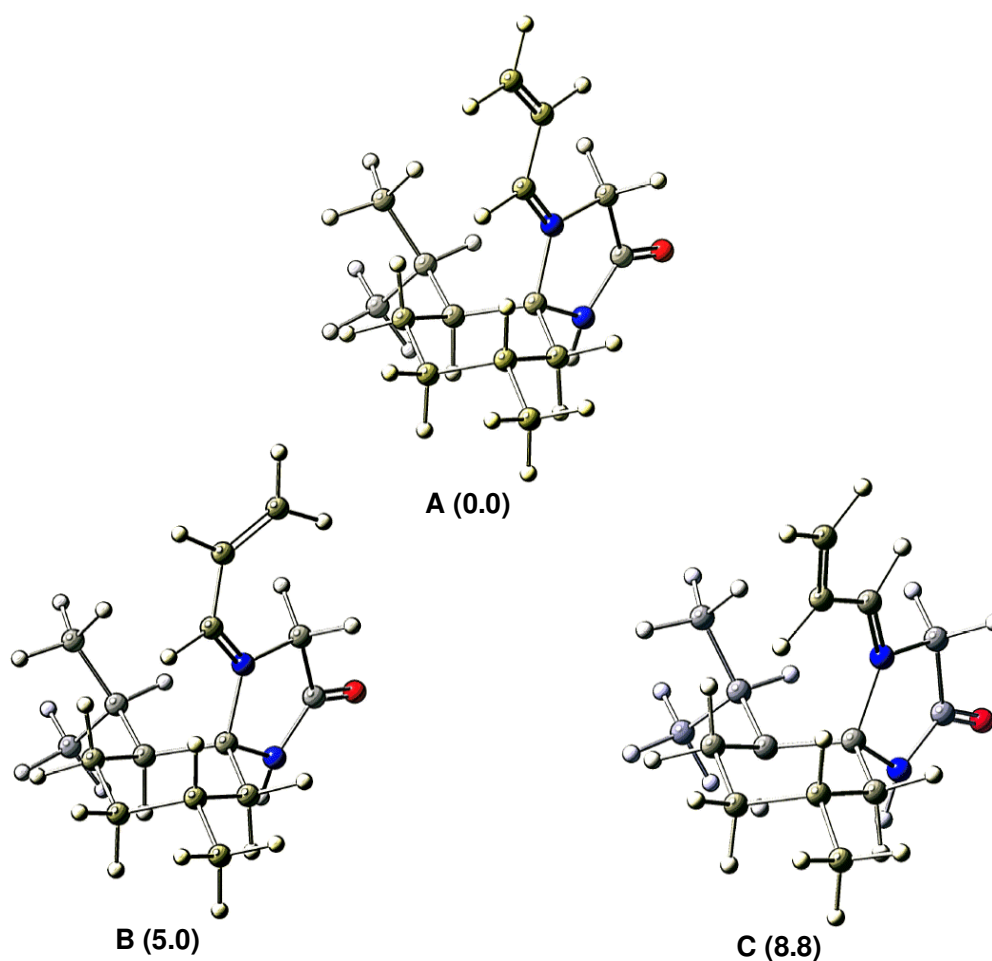


Abb. III-86

Optimierte Geometrien und relative Energien (kcal/mol) der stabilsten Iminium-Intermediate, die aus Acrolein und MMI gebildet werden

Die niedrigste Energie besitzt demnach das Intermediat **A**, bei dem sich das Dienophil, *trans* konfiguriert, so anordnet, daß es dem Menthylrest abgewandt ist. Greift nun 1,3-Cyclohexadien von der sterisch weniger anspruchsvollen, der Isopropylgruppe abgewandten Seite an, so erhält man das entsprechende *endo*, (*S*)-konfigurierte Produkt.

Ähnliche Berechnungen wurden von ALLEMANN¹¹⁵ und HOUK¹³⁶ unter anderem für die MACMILLAN-Katalysatoren **XVI**, **XVII** und **XIII** mit Crotonaldehyd als Iminiumion-bildendes Dienophil durchgeführt. Vergleicht man die jeweiligen Energiedifferenzen mit denen aus Abb. III-86, stellt man fest, daß zwischen den Intermediaten Energieunterschiede von teilweise < 1 kcal/mol liegen. Dies zeigt, daß MMI, was die Bildung der aktiven Zwischenstufe angeht, stark dirigierend wirkt, und daß MMI und entsprechende Derivate somit potentiell sehr gute Organokatalysatoren darstellen. In wiefern sich das in der Praxis umsetzen läßt, wird sich zeigen.

IV Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verwendung des spirocyclischen *N,N*-Acetals *iso*-MI, das im hiesigen Arbeitskreis erstmals von STRALLA⁴⁰ beschrieben wurde, auf seine Verwendung als Aminosäurebaustein hin untersucht. Neben dieser Anwendung wurde dieser Baustein auch als Grundstock für ein chirales Derivatisierungsreagenz und als Organokatalysator eingesetzt.

Es konnte gezeigt werden, daß *iso*-MI, nachdem die Synthese optimiert wurde, leicht zugänglich ist und sich sehr einfach in verschiedene Glycin-Anionen- und Kationen-äquivalente überführen läßt. Im Gegensatz zu dem ebenfalls in diesem Arbeitskreis entwickelten MMI-Baustein (siehe Einleitung) ist *iso*-MI im Hinblick auf den Einsatz von Schutzgruppen deutlich variabler. Dadurch können auch sperrig substituierte Aminosäuren unter relativ milden Bedingungen freigesetzt werden, die über den MMI-Baustein nicht ohne weiteres zugänglich sind.

Abb. IV-1 zeigt die in dieser Arbeit dargestellten bzw. syntheseoptimierten und untersuchten potentiellen Glycin-Anionenäquivalente.

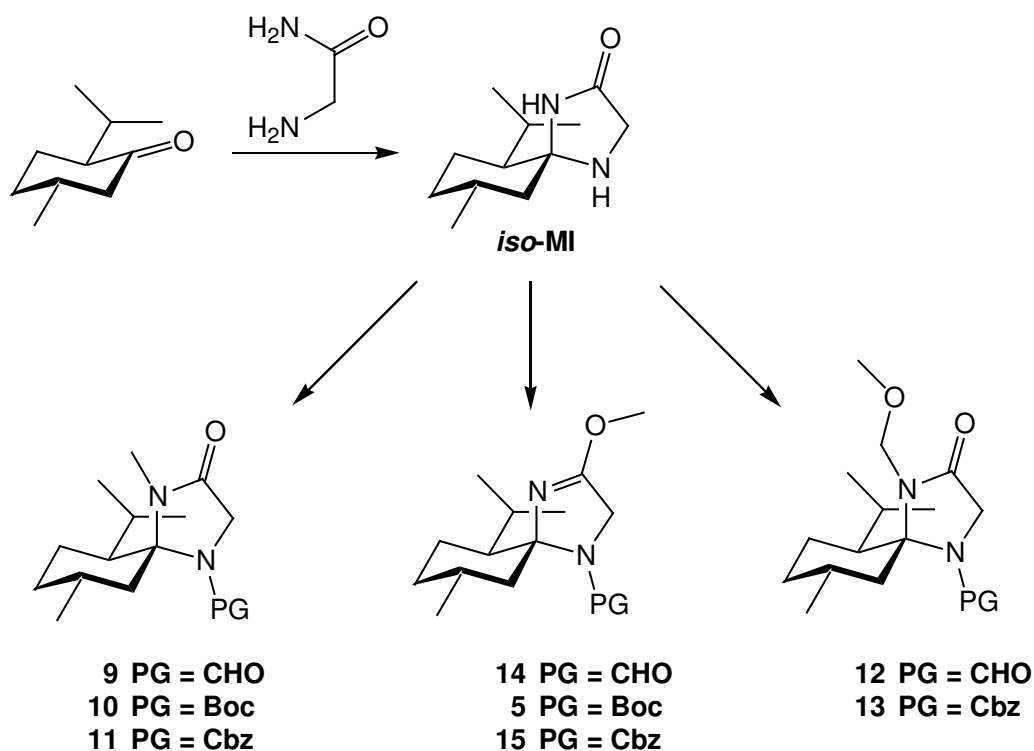


Abb. IV-1

Dabei fiel besonders Verbindung **13** als leicht zugängliche, kristalline Verbindung auf, die in guten Ausbeuten hoch diastereoselektiv alkyliert werden kann. Die anschließende Abspaltung der Schutzgruppen kann im Eintopfverfahren durchgeführt werden und bereitet keine Probleme (Abb. IV-2).

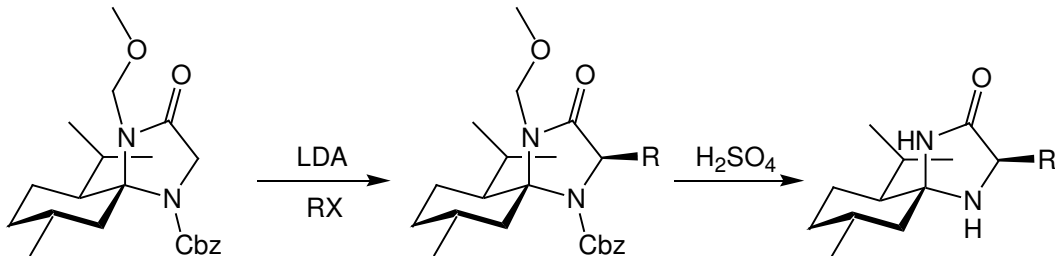


Abb. IV-2

Abb. IV-3 zeigt die Kationenäquivalente, die im Rahmen dieser Arbeit dargestellt wurden.

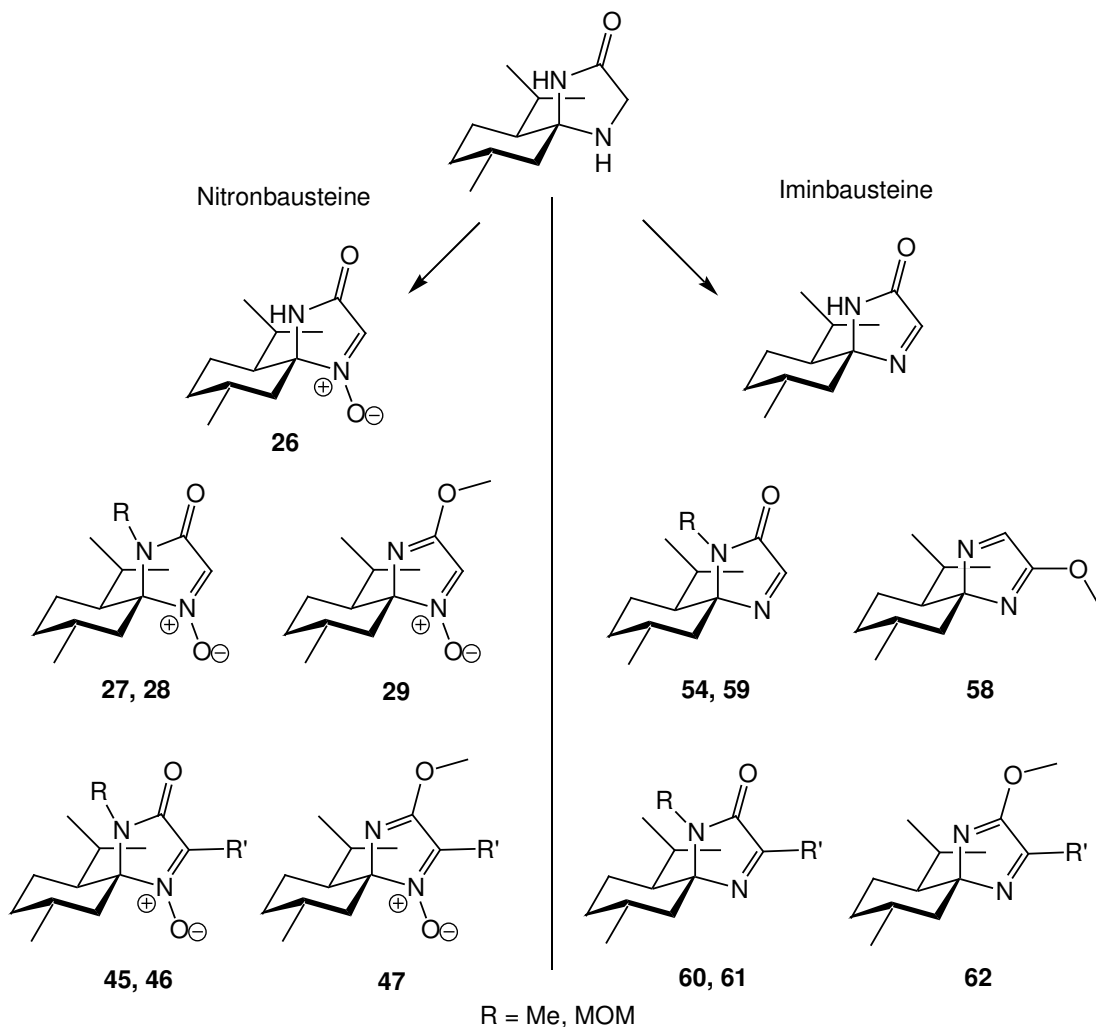


Abb. IV-3

Meist sind sie in wenigen Stufen und guten Ausbeuten zugänglich. Insbesondere die Nitronen erwiesen sich als ausgesprochen vielseitig einsetzbare Verbindungen. So wurden in dieser Arbeit am ungeschützten Baustein **26** mit Erfolg radikalische Additionen durchgeführt (Abb. IV-4). Auf diese Weise gelangt man beispielsweise zu der sterisch sehr anspruchsvollen und pharmakologisch interessanten Aminosäure Adamantylglycin. ([2+3]-Cycloadditionen an die Bausteine **26** und **27** wurden in einer anderen Arbeit beschrieben⁶⁰.)

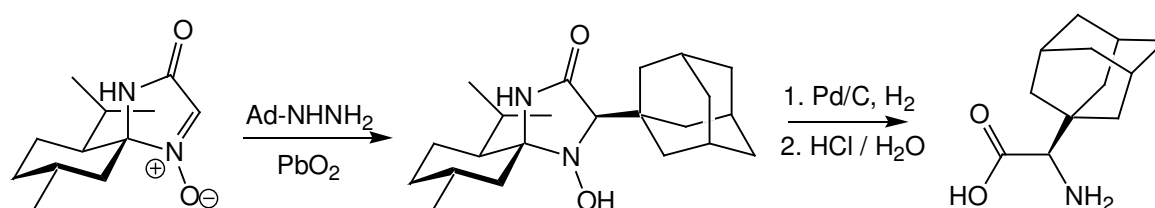


Abb. IV-4

Baustein **29** eignet sich dagegen hervorragend, um Reste mit Hilfe von Grignard-Verbindungen einzuführen und zeichnet sich besonders dadurch aus, daß sich die entsprechenden Aminosäuren bzw. Aminosäureester unter extrem milden Bedingungen freisetzen lassen.

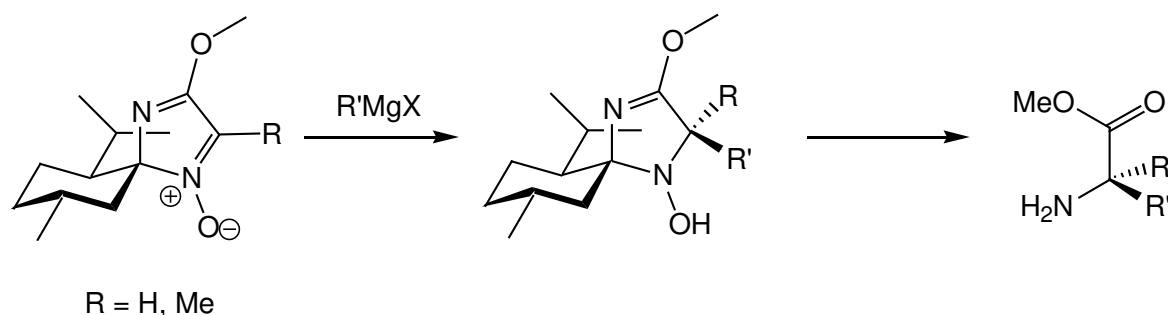
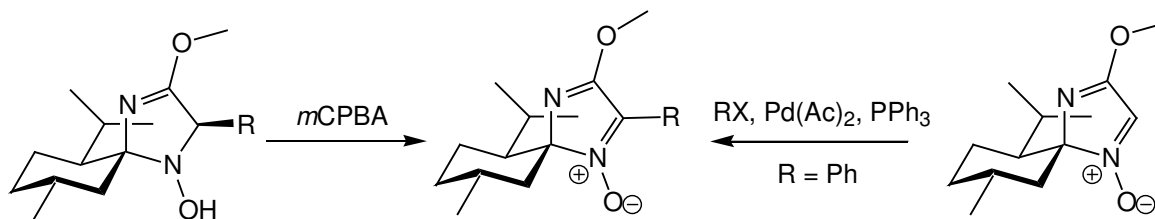
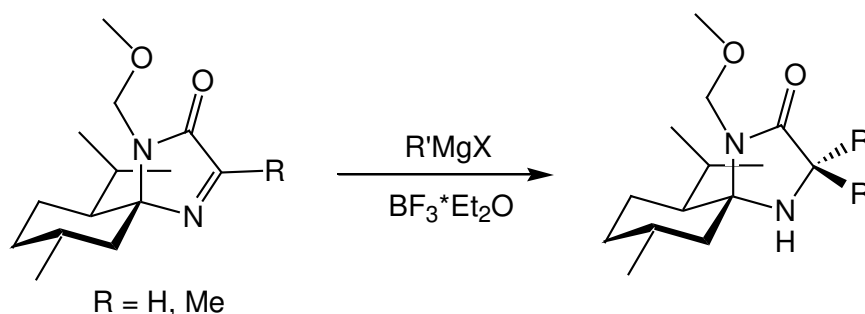


Abb. IV-5

Des weiteren konnten auch substituierte Nitronen entweder durch Oxidation der jeweiligen Hydroxylamine oder über eine HECK-Reaktion mit dem unsubstituierten System dargestellt werden (Abb. IV-6). Ausgehend von den substituierten Nitronen sind auch α,α -dialkylierte Aminosäuren zugänglich.

**Abb. IV-6**

Weiter konnte gezeigt werden, daß sich über die Iminroute - basierend auf *iso*-MI - ebenfalls α -mono- und α,α -dialkylierte Aminosäuren darstellen lassen (Abb. IV-7). Dabei reagieren die Imine deutlich besser als MMI-Imin (Menthosen) mit den metallorganischen Verbindungen.

**Abb. IV-7**

Die Darstellung von α -substituierten Aminosäurebausteinen ausgehend von (-)-Menthon und verschiedenen Aminosäureamiden gelang ebenfalls.

Über die Anwendung als Aminosäurebaustein hinaus wurden für die leicht zugänglichen, konformativ rigiden und hoch diastereomerenreinen Verbindungen *iso*-MI und MMI weitere Anwendungen erschlossen.

Abb. IV-8 zeigt verschiedene chirale Verbindungen, die in der vorliegenden Arbeit dargestellt wurden, um als Derivatisierungsreagenzien die Enantiomerenreinheit von Aminosäuren per HPLC-Analyse auf einer nicht chiralen Säule zu bestimmen. Mit allen drei Verbindungen lassen sich Enantiomerenreinheiten von Aminosäuren bestimmen, jedoch zeichnet sich besonders DNFB-*iso*-MI durch seine herausragenden Eigenschaften aus. Die Verbindung ist stabil, selbst in Lösung lange lagerfähig, die Derivatisierung verläuft schnell und es lassen sich hervorragende Trennungen erzielen.

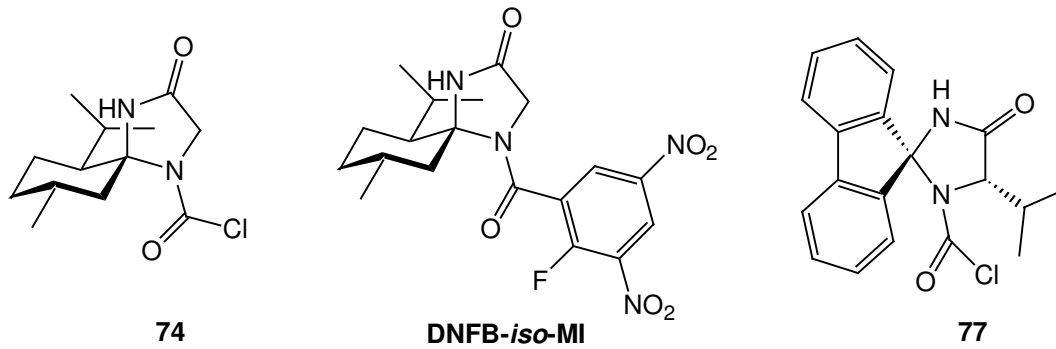


Abb. IV-8

Abb. IV-9 zeigt die Trennung von 10 D,L-Aminosäuren mit Hilfe von DNFB-*iso*-MI als chiralem Derivatisierungsreagenz. Da das Reagenz eine Markerfunktion besitzt, kann das nicht umgesetzte Reagenz durch Aufnahme des Chromatogramms bei 400 nm nahezu vollständig ausgeblendet werden.

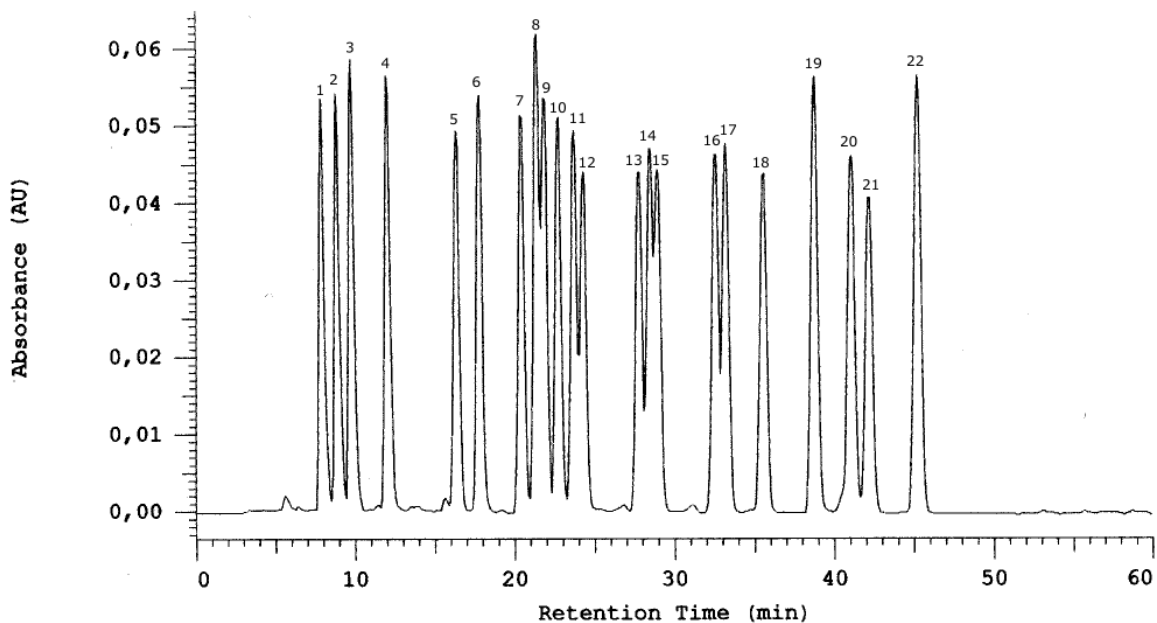


Abb. IV-9

Enantiomertrennung von 10 D,L-Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit DNFB-*iso*-MI; Bedingungen: Gradient MeCN/H₂O 50:50 → 80:20 in 60 min, 0.6 ml/min; integr. Chrom. von $\lambda = 300 - 400$ nm; Peaks: 1, L-Asn; 2, D-Asn; 3, L-Ser; 4, D-Ser; 5, D-Met; 6, hydrol. Reagenz; 7, D-Trp; 8, D-Val; 9, D-Tle; 10, D-Nor; 11, D-Phe; 12, Reagenz; 13, L-Met; 14, L-Trp; 15, D-Leu; 16, L-Val; 17, L-Nor; 18, L-Phe; 19, D-Lys; 20, L-Tle; 21, L-Leu; 22, L-Lys

Des weiteren wurde die Möglichkeit der Verwendung von *iso*-MI und MMI als Organokatalysator für Diels-Alder-Reaktionen untersucht. Dabei konnte exemplarisch

gezeigt werden, daß MMI eine Diels-Alder-Reaktion zwischen 1,3-Cyclohexadien und Acrolein katalysiert. Dabei wurden Enantiomenüberschüsse von bis zu 79 % erzielt.

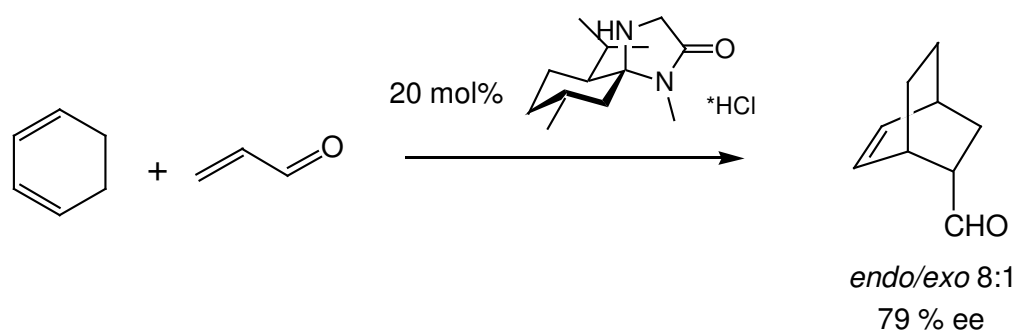


Abb. IV-10

Aufgrund dieser positiven Ergebnisse und der Tatsache, daß MMI und *iso*-MI sehr leicht und ohne aufwendige Diastereoisomerentrennung zugänglich sind, ist es sicherlich lohnenswert, diese Klasse von Organokatalysatoren (spirocyclische *N,N*-Acetale) weiter zu erforschen.

V Experimenteller Teil

V.1 Allgemeine Angaben

Es wurden folgende Geräte und Materialien eingesetzt:

Schmelzpunkte:

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren mit einem Gerät des Typs MFB-595 der Firma Gallenkamp bestimmt und sind nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatographie:

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Aluminiumfolien der Firma Merck, Darmstadt verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung im UV-Licht bei 254 nm, Anfärben in einer Iodkammer (bei Detektion der Hydroxylamine) und Besprühen mit ethanolischer Molybdätophosphorsäure oder Ninhydrinlösung (0.2 g in 100 ml EtOH) und anschließendem Erwärmen.

Präparative Säulenchromatographie:

Zur präparativen Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Korngröße 40 – 63 µm) der Firma Merck, Darmstadt verwendet. Das Massenverhältnis von zu trennendem Substanzgemisch zu Adsorptionsmittel betrug im allgemeinen 1:100, der Säulendurchmesser je nach Substanzmenge 14 - 40 mm und die Füllhöhe 20 - 60 cm.

Gaschromatographie:

Die Gaschromatographie wurde an einem Gerät der Firma Shimadzu GC-14A durchgeführt.

Kapillarsäule SE-52-CB 0.25 x 24 m, Trägergas 0.5 bar Wasserstoff oder Kapillarsäule Supelco γ -dex 120 0.25 mm x 30 m, Trägergas 0.6 bar Wasserstoff (oder 1.5 bar Helium), Injektionstemperatur 250 °C, Detektortemperatur 250 °C, FID

GCMS:

Die Massenspektrometer gekoppelte Gaschromatographie wurde an einem Gerät der Firma Shimadzu GC-17A, GCMS-QP-5050A durchgeführt.

Kapillarsäule FS-OV1-CB-0.25, Injektionstemperatur 250 °C

High Performance Liquid Chromatography (HPLC):

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

Bestimmung der Enantiomerenreinheiten von Aminosäuren:

Die Enantiomerenreinheiten von Aminosäuren wurden nach Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz mittels HPLC-Analytik auf einer nicht chiralen Säule bestimmt. Dabei wurden zwei unterschiedliche Methoden verwendet.

Methode A:

Es werden 5 mg der Aminosäure in 10 ml 50 %igem wäßrigem Acetonitril, welches 0.055 ml Triethylamin enthält, aufgenommen. Zu 50 μ l dieser Stammlösung werden 50 μ l einer 0.66 %igen BGIT-Lösung (2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- β -D-gluco-pyranosyl-isothiocyanat) in Acetonitril zugegeben und 30 min geschüttelt. Diese Mischung wird mit Acetonitril auf ein Gesamtvolumen von 1 ml aufgefüllt und 10 μ l dieser Lösung auf die HPLC-Säule aufgegeben.

(Eluent: Acetonitril / 0.1 % wäßrige TFA-Lösung = 40:60; Detektionswellenlänge 231 nm; Fluß 0.8 ml/min; Pumpe L 7100; Säule Lichrosphere RP 18 TFA; Detektor L-7400)

Methode B:

50 µl einer 20 mM Aminosäure-Lösung, die 1 % TEA enthält, werden mit 50 – 100 µl einer 33 mM DNFB-*iso*-MI-Lösung (Acetonitril) versetzt. Danach wird die Mischung mit Acetonitril auf 300 µl aufgefüllt und für 30 min geschüttelt. Anschließend werden 10 µl dieser Lösung auf die HPLC-Säule aufgegeben.

(Eluent: Acetonitril / 0.1 % wäßrige TFA-Lösung a) 50:50 → 80:20 in 60 min, b) 90:10, c) 80:20, d) 70:30; Fluß 0.6 ml/min; Pumpe: Merck/Hitachi L 7100; Säule: MZ Kromasil RP 18 (250 x 4.6 mm, 5µm); Detektor: Merck/Hitachi DA L-7455; Detektion zwischen 340 nm und 400 nm)

Optische Rotation:

Die Drehwerte wurden mit einem Gerät der Firma Perkin-Elmer (Polarimeter 241) gemessen. Das in Verbindung mit dem spezifischen Drehwert $[\alpha]$ verwendete Symbol c ist definiert als Substanzmenge (in g) in 100 ml Lösung. Die Größe l in $[\alpha] = 100 \times \alpha / (l \times c)$ besitzt die Einheit dm. Der spezifische Drehwert besitzt die Dimension (10^{-1} Grad $\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$), die im folgenden nicht mit aufgeführt wird.

UV-Spektrometrie

Die UV-Spektren wurden mit einem UV-Spektrophotometer der Firma Shimadzu UV-160A aufgenommen.

IR-Spektrometrie:

Die Infrarotspektren wurden mit einem FT-IR-Spektrometer Avatar 360 der Firma Nicolet aufgezeichnet.

Massenspektrometrie:

Für die Aufnahme der Massenspektren wurde ein Varian MAT 311 A eingesetzt.

Kernresonanzspektroskopie:

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Gerät des Typs ARX 400 der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Protonen- und Kohlenstoffspektren sind als δ -Werte, bezogen auf das verwendete Lösungsmittel als interner Standard angegeben. Zur Beschreibung der Signalmultiplizität werden die Symbole s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett) und ψ (pseudo) verwendet. Die Wasserstoff- und Kohlenstoffatome wurden durch die Aufnahme von 2D-COSY- (^1H - ^1H und ^1H - ^{13}C), und DEPT-Spektren zugeordnet.

Röntgenstrukturanalyse:

Die Datensammlung erfolgte an einem Vierkreisdiffraktometer P4 der Firma Siemens unter Verwendung von MoK_α -Strahlung ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$). Die Kristallstrukturen wurden mit dem Programm Shell XS86 gelöst und mit Shell XL93 verfeinert.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die durch die Aufnahme von Spektren, die Durchführung von Analysen und beratende Tätigkeit zu dieser Arbeit mit beigetragen haben. Für die Aufnahme der Kernresonanzspektren danke ich Frau I. Polanz und Herrn Dr. C. M. Weißhuhn. Für die Aufnahme der Massenspektren danke ich Frau E. Smets und Frau S. Bettinger. Herrn J. Dönecke danke ich für die Durchführung der HPLC- und GCMS-Analytik, Herrn R. Radon für die Elementaranalysen und Herrn Prof. Dr. D.J. Brauer für Röntgenstrukturanalysen.

Bei meinen Laborkollegen Herrn Dr. D. Merkel, Herrn Dr. A. Benfer, Herrn J. Sturhan und Herrn T. Leermann möchte ich mich für das gute Arbeitsklima sowie für die zahlreichen Ratschläge und Hilfestellungen bedanken.

Frau A. Morcher, Herrn A. Benfer, Herrn J. Sturhan, Herrn A. Figge und Herrn Dr. S. L. Cheng danke ich für die schnelle Korrektur der Rohfassungen.

V.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1: Darstellung der Spirocyclen aus Menthon und Aminosäureamiden

Es werden 40 mmol Aminosäureamid in einer Reibschale feinst pulverisiert und in 70 ml abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 6.9 ml (40 mmol) Menthon und 5.6 ml (40 mmol) Triethylamin wird die Reaktionsmischung unter Schutzgas für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das bei der Reaktion entstehende Wasser wird in einem Soxhlet-Aufsatz, der mit ca. 10 g Molekularsieb 3 Å gefüllt ist, gebunden. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser/Diethylether aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden danach je einmal mit Wasser und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird das überschüssige Menthon im Hochvakuum bei 0.1 mbar und 100 °C entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, das wie im einzelnen beschrieben weiter aufbereitet wird.

AAV 2: Alkylierung der Glycinanionenäquivalente

Zu 1 mmol des Glycinanionenäquivalentes in 20 ml abs. THF werden bei -55° C 1.5 mmol einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in THF unter Schutzgas zugegeben und für 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend kühlt man auf -78° C ab und versetzt die Suspension zügig mit 3 Äquivalenten Alkyljodid. Die klare Lösung wird nun für zwei Stunden bei der Temperatur gerührt, anschließend langsam auf Raumtemperatur aufgetaut und dann mit 20 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequencht. Nach Zusatz von Diethylether trennt man die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Schließlich wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird anschließend durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE) gereinigt.

AAV 3: Grignard-Addition an die Nitrone 27, 28 und 29

1 mmol des Nitrons werden in 10 ml Toluol oder Diethylether gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgas langsam mit 3 Äquivalenten einer Grignardreagenz-Lösung versetzt. Nun wird bei dieser Temperatur bis zum vollständigen Umsatz (DC-Kontrolle) gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung unter gutem Rühren mit 10 ml einer eiskalten, halbges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Wenn die Mischung annähernd Raumtemperatur erreicht hat, werden die Phasen getrennt und die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

AAV 4: Oxidation der Hydroxylamine zu den substituierten Nitronen

Zu 4 mmol des entsprechenden Hydroxylamins in 20 ml abs. Dichlormethan werden 6 mmol *m*CPBA (bei der Oxidation der Lactimether-Systeme sollte bei Verwendung wasserhaltiger *m*CPBA das Wasser zuvor entfernt werden) gelöst in 10 ml Dichlormethan langsam zugetropft und anschließend für 5 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß (bei Oxidation der Lactimether-Systeme) gerührt. Nach Beendigung der Reaktion werden 20 ml einer 10 %igen Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben und die Phasen für 1 Stunde durch heftiges Rühren gut durchmischt. Anschließend wird 20 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugegeben. Nach Ende der CO_2 -Entwicklung wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE) können die meist öligen Produkte aufgereinigt werden.

AAV 5: Grignard-Addition an die α -substituierten Nitrone

Es werden 0.5 mmol des α -substituierten Nitrons in 5 ml Toluol gelöst und anschließend im Eis/Kochsalzbad auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Danach werden unter gutem Rühren 3 Äquivalente einer Grignardreagenz-Lösung zugetropft und die Reaktionsmischung für 3

Stunden unter Inertgas gerührt. Nun werden 5 ml eiskalte, halbges. Ammoniumchlorid-Lösung hinzugefügt, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. (Alternativ kann auch die Reaktionsmischung unter Rühren in die wäßrige Lösung gegossen werden.) Nach Trennung der Phasen wird noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt kann durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE) vorgereinigt werden, bevor es weiter umgesetzt wird.

AAV 6: Grignard-Addition an die Aldimine

Zu 1 mmol des entsprechenden Imins in 10 ml abs. Toluol gibt man unter Schutzgas bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3 mmol Bortrifluorid-Etherat. Nach zwei Stunden gibt man langsam 2 mmol Grignard-Reagenz (Konzentration der Lösung siehe bei der jeweiligen Verbindung) hinzu und rührt bei der gleichen Temperatur für 5 Stunden. (Ist noch Edukt vorhanden (GC oder DC Kontrolle), wird die Reaktionszeit entsprechend verlängert.) Anschließend gießt man das kalte Reaktionsgemisch unter starkem Rühren in ein Zweiphasengemisch aus 20 ml Wasser und 20 ml Diethylether. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt wie bei den jeweiligen Verbindungen beschrieben aufgereinigt.

AAV 7: Grignard-Addition an die α -substituierten Imine

Zu 1 mmol des entsprechenden Imins in 10 ml abs. Toluol gibt man unter Schutzgas bei $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Eis/Kochsalzbad) 3 mmol Bortrifluorid-Etherat. Nach 1.5 Stunden gibt man langsam 1.5 - 3 mmol Grignard-Reagenz (Konzentration der Lösung siehe bei der jeweiligen Verbindung) hinzu und rührt bei der gleichen Temperatur für 5 Stunden. (Ist noch Edukt vorhanden (GC oder DC Kontrolle), wird die Reaktionszeit entsprechend verlängert.) Anschließend gießt man das kalte Reaktionsgemisch unter starkem Rühren in ein Zweiphasengemisch aus 20 ml Wasser und 20 ml Diethylether. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat

getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt wie bei den jeweiligen Verbindungen beschrieben aufgereinigt.

AAV 8: Darstellung der α -substituierten Imine aus den Hydroxylaminen 31, 32 und 33

Methode A

Es werden 5 mmol des Hydroxylamins in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit 1.2 g (7.5 mmol) *N,N*-Carbonyldiimidazol versetzt und unter Schutzgasatmosphäre für einen Tag gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (DC-Kontrolle) werden 50 ml 0.25 N Salzsäure hinzugefügt, die Phasen nach guter Durchmischung getrennt und die wäßrige noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Umkristallisation oder durch Säulenchromatographie gereinigt.

Methode B:

Zu 1 mmol Hydroxylamin in 20 ml Toluol werden unter Inertgas 1.5 mmol *N,N*-Carbonyldiimidazol zugegeben und für zwei Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird bis auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschließend werden 10 ml 0.25 N Salzsäure hinzugefügt, die Phasen nach guter Durchmischung getrennt und die wäßrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird schließlich durch Säulenchromatographie gereinigt.

V.3 Synthese der Verbindungen

V.3.1 Verbindungen aus Kapitel III.1

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

44.2 g Glycinamid-Hydrochlorid (400 mmol) werden in einer Reibschale feinst pulverisiert und in 700 ml abs. Methanol suspendiert. Nach Zugabe von 61.6 g (-)-Menthon (400 mmol) und 40.5 g Triethylamin (55.8 ml, 400 mmol) wird die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser/Diethylether aufgenommen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden danach je einmal mit Wasser und ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen der organischen Phase am Rotationsverdampfer erhält man 84.0 g einer gelb gefärbten, öligen Flüssigkeit, die beide Diastereomere (*iso*-MI:MI 55:45) enthält und die innerhalb mehrerer Wochen kristallisiert. Dieser Kristallbrei wird nach Versetzen mit wenig Pentan auf eine Filternutsche überführt. Nach zweimaligem Waschen mit wenig Pentan erhält man 13 g (18 %) *iso*-MI als farblosen Feststoff. Um die Substanz analysenrein zu erhalten, kann sie aus Cyclohexan umkristallisiert werden. Durch Versetzen der Mutterlauge mit Methanol stellt sich das Isomerenverhältnis nach einiger Zeit wieder auf obigen Wert ein. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert das ölartige Gemisch innerhalb mehrerer Wochen erneut. Aus diesem Kristallbrei kann *iso*-MI wie oben beschrieben isoliert werden. Dieser Vorgang kann mehrfach wiederholt werden, wodurch sich die Ausbeute auf über 50 % steigern läßt.

$C_{12}H_{22}N_2O$, $M = 210.3$ g/mol

Ausbeute: 50 %

DC: $R_f = 0.27$ (Kieselgel, *i*PrOH/CH 25:75), Iod

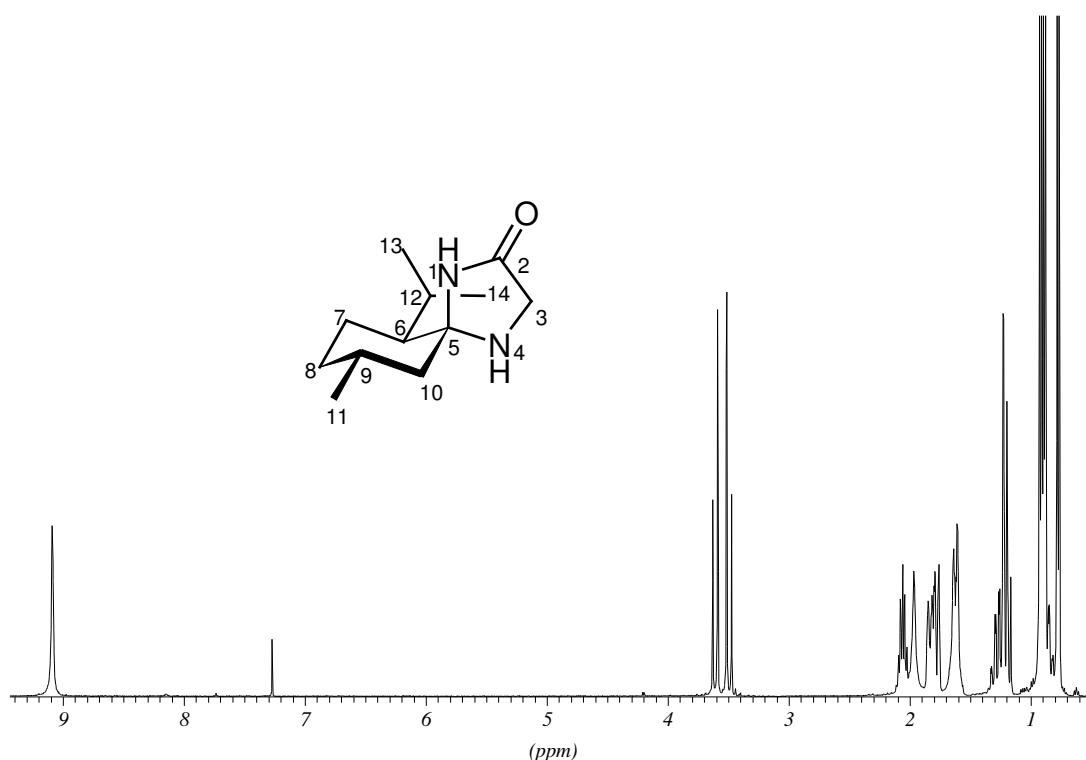
GC: $R_t = 10.7$ min

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$

Schmp.: 127 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3262 (NH, sek. Amin); 3202, 3097 (NH, Amid); 2947, 2928, 2908, 2868, 2842 (CH, aliph.); 1708 (C=O, Lactam); 1681 (Amid II); 1482; 1459; 1430; 1360; 1340; 1258; 1234; 1157; 991; 925; 884; 831; 723.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.09 (s, 1H, NH-1), 3.61 (d, ^2J (H,H) = 16.2 Hz, 1H, CH_A -3), 3.50 (d, 1H, ^2J (H,H) = 16.2 Hz, CH_B -3), 2.10 – 2.01 (m, 1H, CH-12), 1.98 (s, 1H, NH-4), 1.85 – 1.76 (m, 2H, CH-8,10), 1.67 – 1.58 (m, 2H, CH-7,9), 1.33 – 1.17 (m, 3H, CH-6,7,10), 0.92 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.0 Hz, CH-11/13/14), 0.89 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.5 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.86 – 0.82 (m, 1H, CH-8), 0.78 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.5 (s, C-2), 80.0 (s, C-5), 51.9 (d, C-6), 50.5 (t, C-10), 49.6 (t, C-3), 34.4 (t, C-8), 30.0 (d, C-9), 25.3 (d, C-12), 23.9 (q, C-11/13/14), 22.5 (t, C-7), 22.1 (q, C-11/13/14), 17.9 (q, C-11/13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 210 (36) [M^+], 195 (29) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 167 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 153 (33) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{NO}/\text{C}_4\text{H}_9$], 139 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$], 125 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 111 (22) [$\text{M}^+ -$

C_7H_{15}], 98 (61) [$C_4H_6N_2O^+$], 69 (16), 68 (15), 55 (27) [$C_4H_7^+$], 43 (17) [$C_3H_7^+$], 41 (47) [$C_3H_5^+$].

EA (%) :	berechnet:	C = 68.53	H = 10.54	N = 13.32
	gefunden:	C = 68.28	H = 10.71	N = 13.25

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

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

Nach AAV 1 werden 5.0 g (40 mmol) D-Alaninamid mit 6.9 ml (40 mmol) (-)-Menthon und 5.7 ml (40 mmol) Triethylamin in 70 ml Ethanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließendem destillativen Entfernen des nicht umgesetzten (-)-Menthons (2.1 g) erhält man 2.8 g eines gelb gefärbten zähen Öls, das beide Diastereomere im Verhältnis 1:1 enthält. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, CH/EE 1:1) erhält man 1.1 g des Diastereomers A als farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann und 920 mg des Diastereomers B als farblosen Schaum.

Diastereomer A: (3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-3,9-Dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on

$C_{13}H_{24}N_2O$, $M = 224.3$ g/mol

Ausbeute: 12 %

DC: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, *i*PrOH/CH 25:75), Ninhydrin

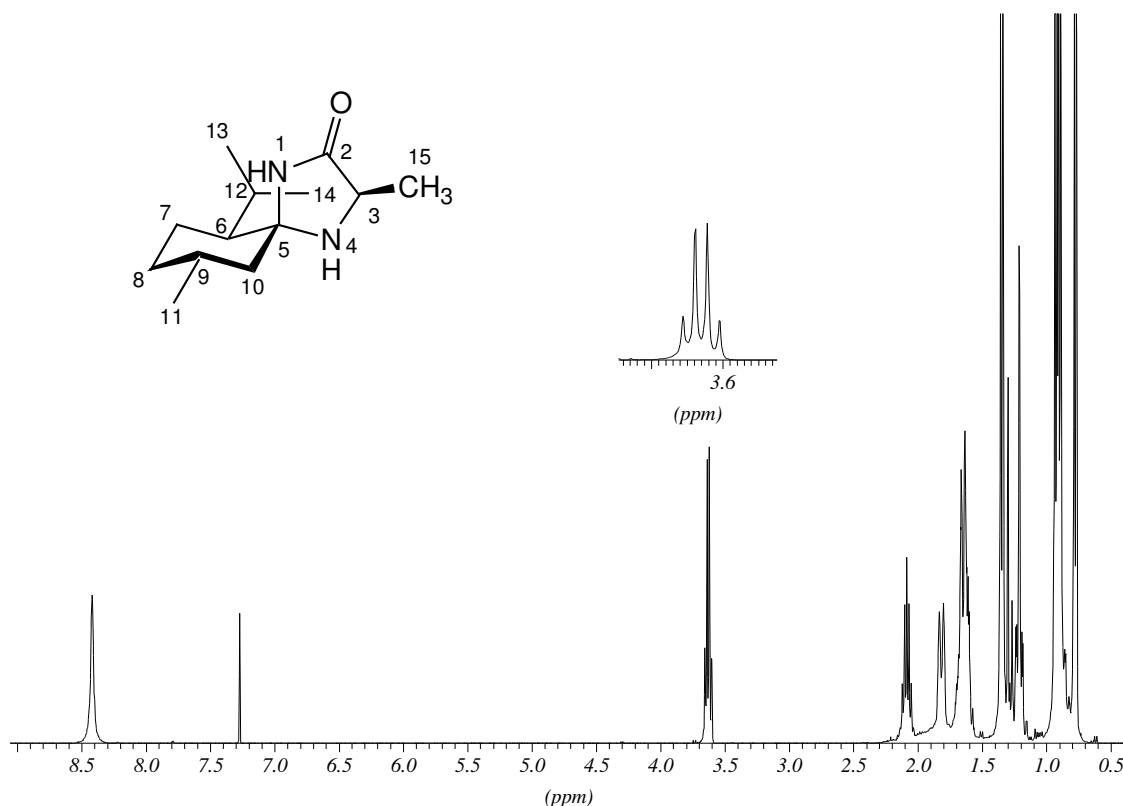
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +9.2^\circ$

Schmp.: 150 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3320 (NH, Amin); 3181, 3083 (NH, Amid); 2960, 2930, 2916, 2871, 2842 (CH, aliph.); 1699 (C=O, Lactam); 1451; 1374; 1363; 1126; 992; 803; 768; 701; 631; 569.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.42 (s, 1H, NH-1), 3.63 (q, 1H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH-3), 2.09 (m, 1H, CH-12), 1.83 – 1.80 (m, 1H, CH-8), 1.71 – 1.57 (m, 3H, CH-7,9,10), 1.36 – 1.18 (m, 3H, CH-6,7,10), darin: 1.35 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH_3 -15),

0.94 – 0.82 (m, 1H, CH-8), 0.93 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.90 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.2 Hz, CH₃-11), 0.78 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.0 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.2 (s, C-2), 77.6 (s, C-5), 55.4 (d, C-3), 53.0 (d, C-6), 52.4 (t, C-10), 34.5 (t, C-8), 30.3 (d, C-9), 25.6 (d, C-12), 23.9 (q, C-13/14), 22.5 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 19.9 (q, C-15), 17.8 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 224 (30) [M⁺], 209 (24) [M⁺ -CH₃], 167 (18) [M⁺ -C₄H₉], 140 (25), 139 (100) [M⁺ -C₆H₁₃], 125 (16), 112 (31) [C₈H₁₆⁺], 55 (21) [C₄H₇⁺], 46 (34), 44 (69), 43 (15) [C₃H₇⁺], 41 (34) [C₃H₅⁺].

EA (%) :	berechnet:	C = 69.60	H = 10.78	N = 12.49
	gefunden:	C = 69.39	H = 11.13	N = 12.47

Diastereomer B: (3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-3,9-Dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on

C₁₃H₂₄N₂O, M = 224.3 g/mol

Ausbeute: 10 %

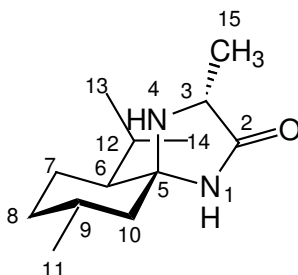
DC: $R_f = 0.49$ (Kieselgel, *i*PrOH/CH 25/75), Ninhydrin

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -60.1^\circ$

Schmp.: 89 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3338 (NH, Amin); 3186, 3094 (NH, Amid); 2951, 2927, 2868 (CH, aliph.); 1697 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1457; 1370; 1326; 1136; 783 (breit); 675.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.68 (s, 1H, NH-1), 3.66 (q, 1H, ^3J (H,H) = 6.8 Hz, CH-3), 1.97 (m, 1H, ^3J (H,H) = 7.0 Hz, CH-12), 1.84 – 1.13 (m, 4H, CH-7,8,9,10), 1.38 – 1.21: 5 Protonen, darin 1.28 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -15) und (2H, CH-6,7 verdeckt), 1.12 (ψt, 1H, CH-10), 0.93 – 0.87: 10 Protonen, darin 0.92 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.89 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11) und (1H, CH-8 verdeckt).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.9 (s, C-2), 77.4 (s, C-5), 53.9 (d, C-3), 49.1 (d, C-6), 48.1 (t, C-10), 34.3 (t, C-8), 30.0 (d, C-9), 25.1 (d, C-12), 24.4 (q, C-13/14), 23.0 (t, C-7), 21.8 (q, C-11), 19.2 (q, C-13/14), 17.5 (q, C-15).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 224 (100) [M^+], 222 (21), 209 (69) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 139 (93) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 125 (44), 112 (35) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$].

EA (%) :	berechnet:	C = 69.60	H = 10.78	N = 12.49
	gefunden:	C = 69.41	H = 10.79	N = 12.40

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

Nach AAV 1 werden 5.0 g (40 mmol) L-Alaninamid mit 6.9 ml (40 mmol) (-)-Menthon und 5.7 ml (40 mmol) Triethylamin in 70 ml Ethanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließendem destillativen Entfernen des nicht umgesetzten (-)-Menthons (2.2 g) erhält man 2.4 g eines gelb gefärbten zähen Öls, das beide Diastereomere im Verhältnis 1:1 enthält. Durch Zugabe von Pentan/MTB-Ether 4:1 kristallisiert Diastereomer B als farbloser Feststoff aus und kann aus Cyclohexan umkristallisiert werden. Diastereomer A wird aus der Mutterlauge durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 1:1) isoliert.

Diastereomer A: (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-3,9-Dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on

C₁₂H₂₂N₂O, M = 224.3 g/mol

Ausbeute: 10 %

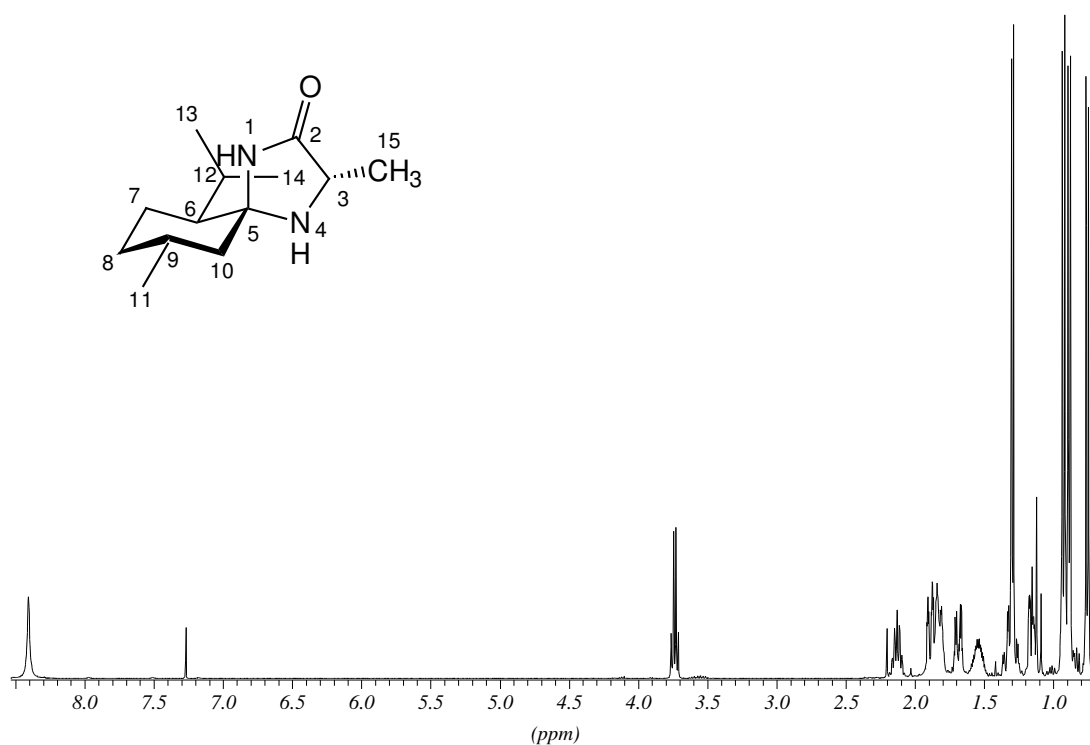
DC: R_f = 0.47 (Kieselgel, *i*PrOH/CH 25:75), Ninhydrin

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +54.7^\circ$

Schmp.: 124 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3333 (NH, Amin); 3174, 3082 (NH, Amid); 2950, 2929, 2870 (CH, aliph.); 1697, 1675 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1458; 1365; 1348; 1330; 1137; 806; 766; 697.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.41 (s, 1H, NH-1), 3.77 (q, 1H, ³J (H,H) = 6.8 Hz, CH-3), 2.13 (m, 1H, ³J (H,H) = 6.7 Hz, CH-12), 1.89 (td, 1H, ²J (H,H) = 12.6 Hz u. ³J (H,H) = 2.8 Hz, CH_e-10), 1.82 (td, 1H, CH-8), 1.69 (qd, 1H, CH-7), 1.54 (m, 1H, CH-9), 1.31 (dq, 1H, CH-7), 1.30 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-15), 1.16 (m, 1H, CH-6), 1.12 (t, 1H, ²J (H,H) = ³J (H,H) = 12.7 Hz, CH_a-10), 0.94 – 0.87: 7 Protonen, darin 0.92 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.89 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.1 Hz, CH₃-11) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.76 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.0 (s, C-2), 77.2 (s, C-5), 53.2 (d, C-3), 50.5 (t, C-10), 49.0 (d, C-6), 34.5 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 24.7 (d, C-12), 24.0 (q, C-13/14), 23.0 (t, C-7), 22.0 (q, C-11), 18.0 (q, C-15), 17.8 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 224 (97) [M^+], 209 (61) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 139 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 113 (29), 55 (18) [C_4H_7^+], 43 (19) [C_3H_7^+].

EA (%):	berechnet:	C = 69.60	H = 10.78	N = 12.49
	gefunden:	C = 69.35	H = 10.87	N = 12.21

Diastereomer B: (3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3,9-Dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, $M = 224.3$ g/mol

Ausbeute: 14 %

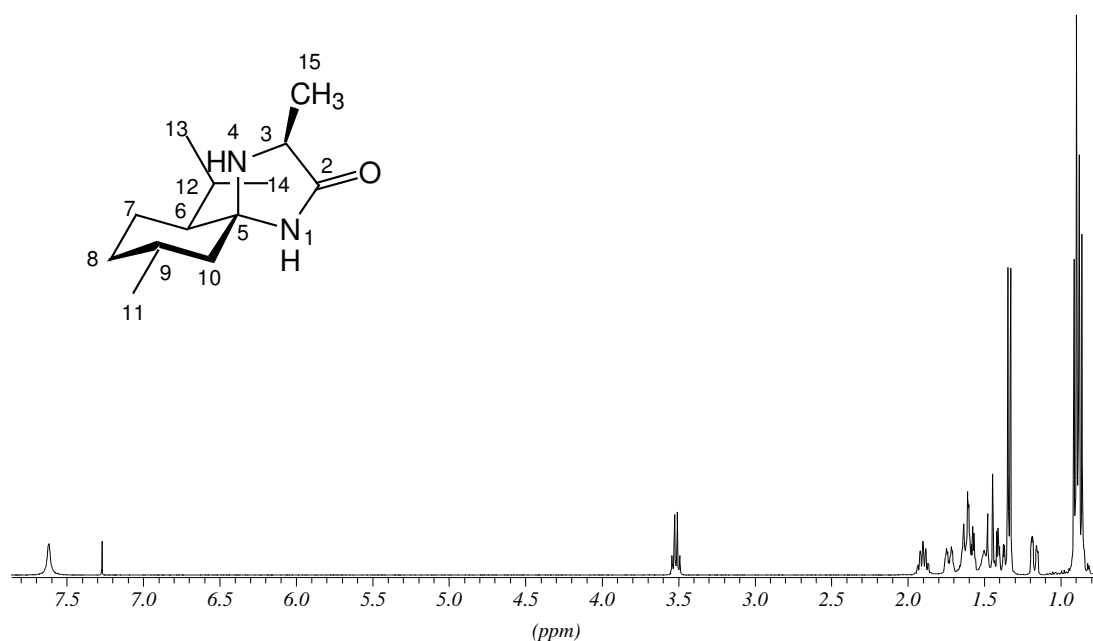
DC: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, *i*PrOH/CH 25:75), Ninhydrin

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -32.4^\circ$

Schmp.: 145 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3334 (NH, Amin); 3153, 3075 (NH, Amid); 2944, 2916, 2867 (CH, aliph.); 1704, 1670 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1460; 1382; 1362; 1129; 804; 781; 739; 718.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.62 (s, 1H, NH-1), 3.52 (q, 1H, ^3J (H,H) = 7.0 Hz, CH-3), 1.90 (d septett, 1H, ^3J (H,H) = 6.7 Hz und ^3J (H,H) = 1.5 Hz, CH-12), 1.37 (m, 1H, CH-8), 1.66 – 1.56 (m, 3H, CH-7,9,10), 1.44 (t, 1H, ^3J (H,H) = 13.6 Hz, CH_a -10), 1.39 (m, 1H, CH-7), 1.34 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -15), 1.17 (ddd, 1H, ^3J (H,H) = 12.7 Hz, ^3J (H,H) = 3.5 Hz und ^3J (H,H) = 1,5 Hz, CH-6), 0.91 – 0.85: 10 Protonen, darin 0.90 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.89 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.1 Hz, CH-11), 0.87 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH-13/14) und (1H, CH-8 verdeckt).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 178.4 (s, C-2), 77.3 (s, C-5), 55.5 (d, C-3), 52.1 (t, C-10), 50.8 (d, C-6), 34.5 (t, C-8), 29.3 (d, C-9), 25.1 (d, C-12), 23.9 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 19.6 (q, C-15), 18.4 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 224 (100) [M^+], 209 (50) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 139 (88) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 112 (32) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 55 (27) [C_4H_7^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 69.60	H = 10.78	N = 12.49
	gefunden:	C = 69.48	H = 10.96	N = 12.41

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

Nach *AAV 1* werden 6.1 g (40 mmol) D-Valinamid mit 6.9 ml (40 mmol) (-)-Menthon und 5.7 ml (40 mmol) Triethylamin in 70 ml Ethanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließendem destillativen Entfernen des nicht umgesetzten (-)-Menthons (2.3 g) erhält man ein gelb gefärbtes, zähes Öl, das beide Diastereomere im Verhältnis A:B = 100:77 enthält. Mit Hilfe der Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 7:3) werden die beiden Diastereomere getrennt. Dabei werden 1.4 g des Diastereomers A als farbloser Feststoff, der aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann, und 1.0 g des Diastereomers B als farbloses Öl erhalten.

Diastereomer A: (3R,5S,6S,9R)-3,6-Diisopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
C₁₅H₂₈N₂O, M = 252.3 g/mol

Ausbeute: 14 %

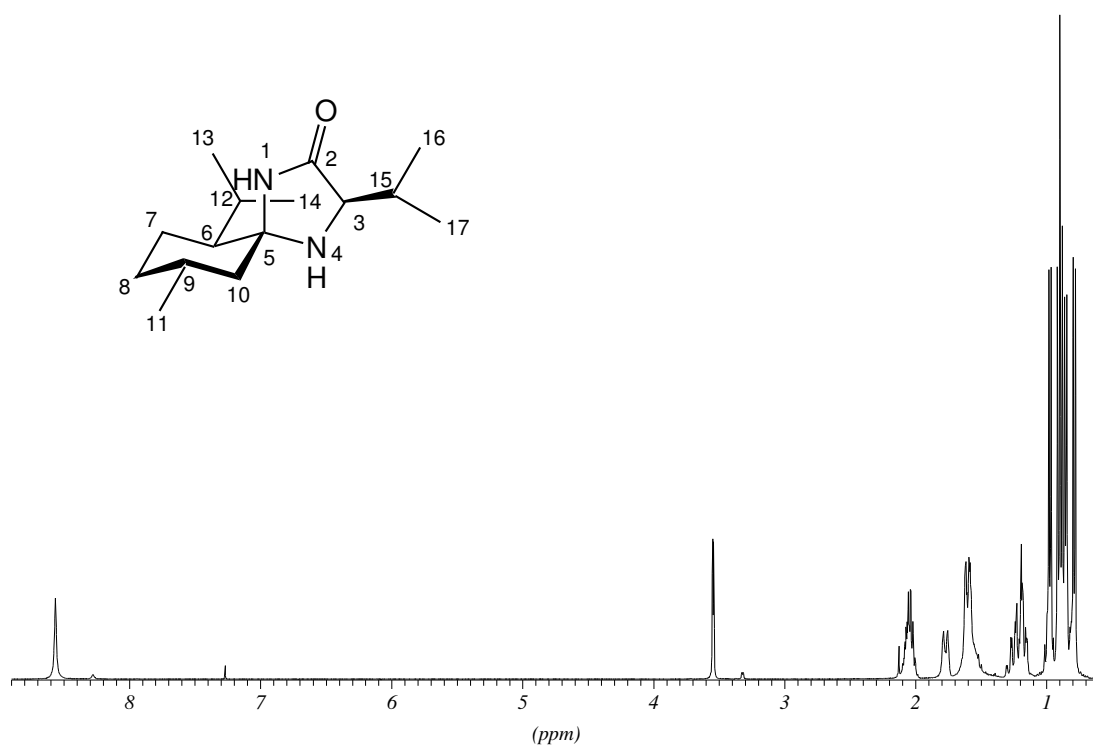
DC: R_f = 0.34 (Kieselgel, EE/CH 1:1), Ninhydrin

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +11.7^\circ$

Schmp.: 128 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3354 (NH, Amin); 3181, 3081 (NH, Amid); 2957, 2869, 2836 (CH, aliph.); 1697 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1455; 1365; 1345; 797; 748; 682.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.57 (s, 1H, NH-1), 3.54 (d, 1H, ³J (H,H) = 3.6 Hz, CH-3), 2.06 (m, 1H, ³J (H,H) = 3.6 Hz, CH-15), 2.04 (m, 1H, ³J (H,H) = 6,8 Hz, CH-12), 1.77 (ψd, 1H, CH-8), 1.70 – 1.50 (m, 3H, CH-7,9,10), 1.31 – 1.12 (m, 3H, CH-6,7,10), 0.97 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-16/17), 0.91 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.6 Hz, CH₃-13/14), 0.89 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-16/17), 0.86 – 0.78: 7 Protonen, darin 0.85 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.79 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14) und (1H, CH-8 verdeckt).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.9 (s, C-2), 77.2 (s, C-5), 64.8 (d, C-3), 53.3 (d, C-6), 51.6 (t, C-10), 34.5 (t, C-8), 30.1 (d, C-9), 30.0 (d, C-15), 25.5 (d, C-12), 24.0 (q, C-13/14), 22.5 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 19.2 (q, C-16/17), 17.9 (q, C-13/14), 16.6 (q, C-16/17).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 253 (23) [M⁺ + H], 252 (100) [M⁺], 238 (26), 168 (44), 167 (72) [M⁺ - C₆H₁₃], 112 (15) [C₈H₁₆⁺], 72 (94), 55 (54) [C₄H₇⁺].

EA (%): berechnet: C = 71.38 H = 11.18 N = 11.10
 gefunden: C = 71.41 H = 11.03 N = 11.02

Diastereomer B: (3*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-3,6-Diisopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on

C₁₅H₂₈N₂O, M = 252.3 g/mol

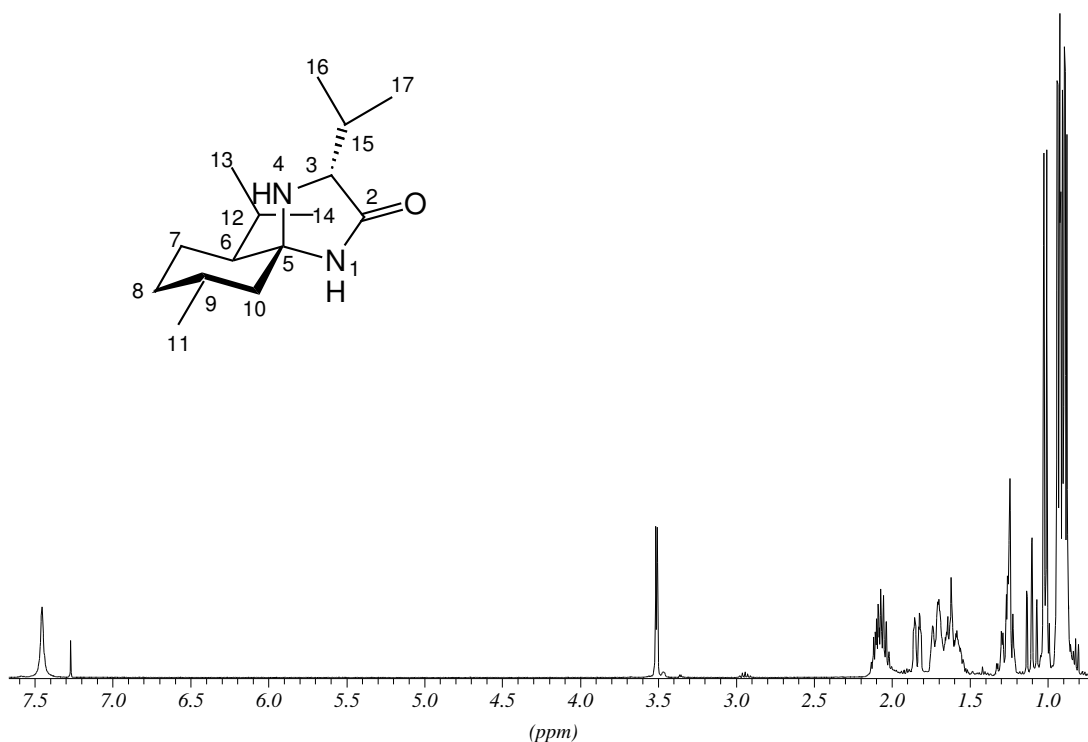
Ausbeute: 10 %

DC: R_f = 0.28 (Kieselgel, EE/CH 1:1), Ninhydrin

Drehwert: [α]_D²⁰ = -39.7°

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3344 (NH, Amin); 3195, 3075 (NH, Amid); 2955, 2927, 2868 (CH, aliph.); 1701 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1457; 1367; 1348; 918; 765; 734.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.45 (s, 1H, NH-1), 3.51 (d, 1H, ^3J (H,H) = 4.1 Hz, CH-3), 2.09 (m, 1H, ^3J (H,H) = 4.1 Hz, CH-15), 2.07 (m, 1H, ^3J (H,H) = 7.0 Hz, CH-12), 1.84 (td, 1H, ^2J (H,H) = 13.1 Hz u. ^3J (H,H) = 2.8 Hz, CH_e -10), 1.76 – 1.52 (m, 3H, CH-7,8,9), 1.33 – 1.20 (m, 2H, CH-6,7), 1.10 (t, 1H, ^2J (H,H) = ^3J (H,H) = 13.0 Hz, CH_a -10), 1.02 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -16/17), 0.94 – 0.85: 13 Protonen, darin 0.93 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.928 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -16/17), 0.90 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.89 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14) und (1H, CH-8 verdeckt).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.5 (s, C-2), 76.6 (s, C-5), 62.8 (d, C-3), 49.2 (d, C-6), 47.6 (t, C-10), 34.3 (t, C-8), 30.3 (d, C-9), 29.4 (d, C-15), 24.5 (d, C-12), 24.3 (q, C-13/14), 23.0 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 19.4 (q, 2C, C-16,17), 17.0 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (100) [M^+], 250 (35) [$\text{M}^+ - 2\text{H}$], 238 (36), 235 (23), 167 (30) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 153 (63), 112 (29) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 72 (66), 55 (17) [C_4H_7^+], 43 (31) [C_3H_7^+], 42 (19) [C_3H_6^+], 41 (25).

EA (%) :	berechnet:	C = 71.38	H = 11.18	N = 11.10
	gefunden:	C = 71.23	H = 11.38	N = 10.82

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

Nach AAV 1 werden 6.1 g (40 mmol) L-Valinamid mit 6.9 ml (40 mmol) (-)-Menthon und 5.7 ml (40 mmol) Triethylamin in 70 ml Ethanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließendem destillativen Entfernen des nicht umgesetzten (-)-Menthons erhält man ein gelb gefärbtes, zähes Öl, das beide Diastereomere im Verhältnis B:A = 100:74 enthält. Mit Hilfe der Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 7:3) werden die beiden Diastereomere getrennt. Dabei werden 0.9 g des Diastereomers A als farbloser Feststoff, der aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann, und 1.3 g des Diastereomers B als farbloser Feststoff erhalten.

Diastereomer A: (3*S*,5*S*,6*S*,9*R*)-3,6-Diisopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
 $C_{15}H_{28}N_2O$, $M = 252.3$ g/mol

Ausbeute: 9 %

DC: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, EE/CH 1:1), Ninhydrin

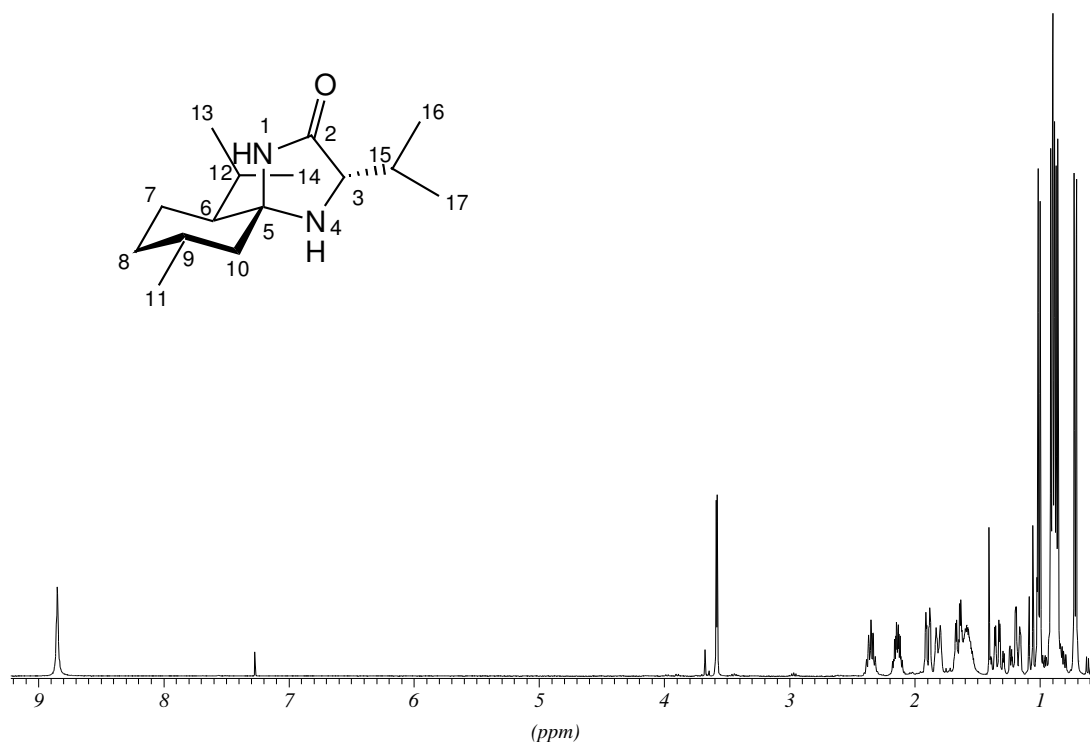
Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$

Schmp.: 101 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3331 (NH, Amin); 3177, 3082 (NH, Amid); 2955, 2927, 2870 (CH, aliph.); 1698 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1456; 1341; 808; 765; 739.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.85 (s, 1H, NH-1), 3.58 (d, 1H, 3J (H,H) = 4.1 Hz, CH-3), 2.35 (septett, 1H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-12), 2.14 (d septett, 1H, 3J (H,H) = 6.8 Hz u. 3J (H,H) = 4.0 Hz, CH-15), 1.90 (td, 1H, 2J (H,H) = 12.5 Hz u. 3J (H,H) = 2.5 Hz, CH_e -10), 1.81 (m, 1H, CH-8), 1.65 (qd, 1H, CH-7), 1.59 (m, 1H, CH-9), 1.34 (dq, 1H, CH-7), 1.18 (ddd, 1H, CH-6), 1.06 (t, 1H, 2J (H,H) = 3J (H,H) = 12.7 Hz, CH_a -10), 1.01 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -16/17), 0.92 – 0.84: 10 Protonen, darin 0.90 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6

Hz, CH₃-16/17), 0.89 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.86 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.1 Hz, CH₃-11) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.72 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.8 (s, C-2), 76.5 (s, C-5), 62.3 (d, C-3), 50.3 (t, C-10), 49.7 (d, C-6), 34.6 (t, C-8), 29.8 (d, C-9), 29.4 (d, C-15), 24.1 (d, C-12), 23.8 (q, C-13/14), 22.7 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 19.6 (q, C-16/17), 17.7 (q, C-13/14), 16.7 (q, C-16/17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (94) [M⁺], 210 (92) [M⁺ -C₃H₆], 183 (83), 182 (100), 140 (44) [M⁺ -C₈H₁₆⁺], 139 (54), 124 (60), 112 (76) [C₈H₁₆⁺], 111 (43), 110 (40), 97 (75), 82 (55), 55 (100) [C₄H₇⁺], 44 (50), 41 (48) [C₃H₅⁺].

EA (%) :	berechnet:	C = 71.38	H = 11.18	N = 11.10
	gefunden:	C = 71.32	H = 11.56	N = 10.83

Diastereomer B: (3*S*,5*R*,6*S*,9*R*)-3,6-Diisopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
C₁₅H₂₈N₂O, M = 252.3 g/mol

Ausbeute: 13 %

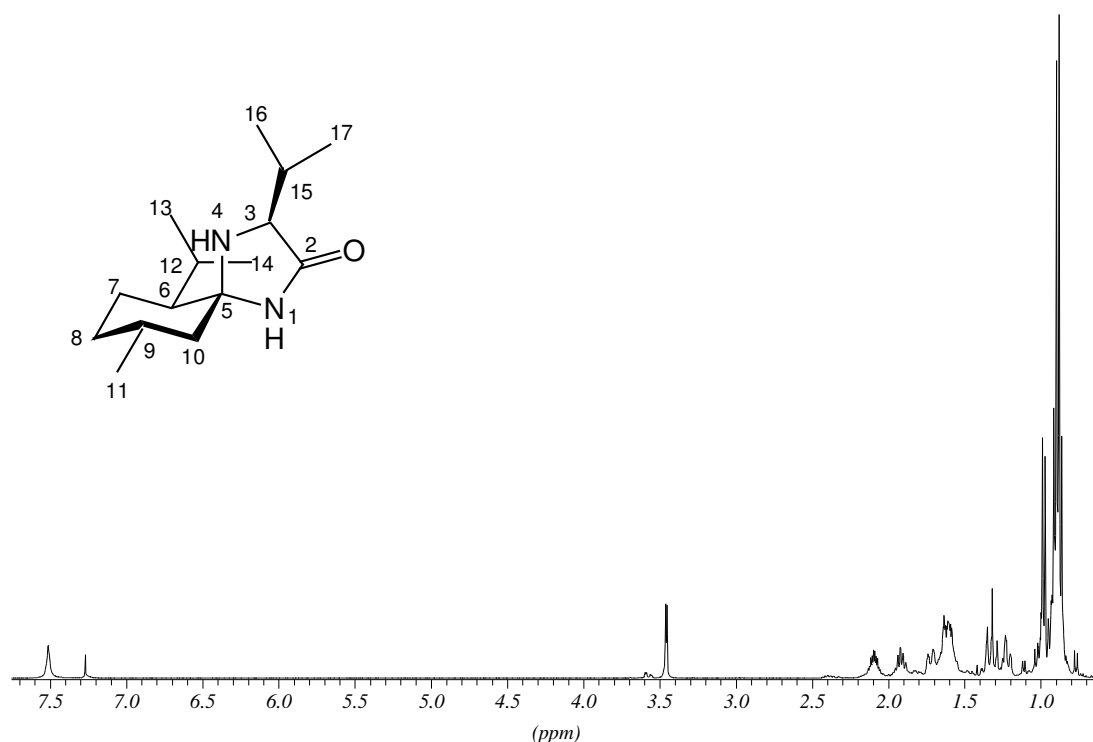
DC: R_f = 0.32 (Kieselgel, EE/CH 1:1), Ninhydrin

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -35.4^\circ$

Schmp.: 107 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3331 (NH, Amin); 3199, 3087 (NH, Amid); 2956, 2928, 2870 (CH, aliph.); 1699 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1456; 1366; 738.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.51 (s, 1H, NH-1), 3.45 (d, 1H, ^3J (H,H) = 3.6 Hz, CH-3), 2.09 (d septett, 1H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, ^3J (H,H) = 3.6 Hz, CH-15), 1.92 (d septett, 1H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH-12), 1.72 (m, 1H, CH-8), 1.68 – 1.53 (m, 3H, CH-7,9,10), 1.34 (dq, 1H, CH-7), 1.32 (t, 1H, ^2J (H,H) = ^3J (H,H) = 13.0 Hz, CH_a -10), 1.22 (ddd, 1H, CH-6), 0.98 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -16/17), 0.93 – 0.86: 13 Protonen, darin 0.90 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -16/17), 0.89 (d, 6H, CH_3 -11,13/14), 0.87 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14) und (1H, CH-8 verdeckt).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.9 (s, C-2), 76.7 (s, C-5), 64.9 (d, C-3), 51.0 (2C, C-6,10), 34.5 (t, C-8), 30.0 (d, C-15), 29.1 (d, C-9), 24.9 (d, C-12), 24.0 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 19.5 (q, C-16/17), 18.5 (q, C-13/14), 16.8 (q, C-16/17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (100) [M^+], 210 (10) [$M^+ - C_3H_6$], 153 (9) [$M^+ - C_7H_{15}$], 97 (35), 69 (9), 55 (33) [$C_4H_7^+$].

EA (%) :	berechnet:	C = 71.38	H = 11.18	N = 11.10
	gefunden:	C = 71.44	H = 11.26	N = 11.05

V.3.2 Verbindungen aus Kapitel III-2

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

Es werden 18.8 g Essigsäureanhydrid und 9.6 g Ameisensäure für 2 Stunden auf 55 °C erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zu 21.0 g *iso*-Mi gelöst in 350 ml *tert*-Butylmethylether gegeben und für 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Inertgas gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Reaktionslösung dreimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält auf diese Weise 21.0 g farblose Kristalle, die bereits eine hohe Reinheit besitzen und für weitere Umsetzungen direkt eingesetzt werden können. Zu Analysezwecken kann der Feststoff aus Cyclohexan/Essigester 7:3 umkristallisiert werden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$, $M = 238.3$ g/mol

Ausbeute: 88 %

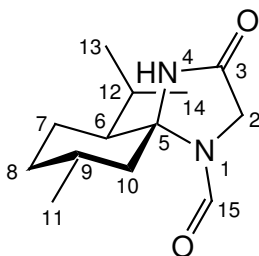
DC: $R_f = 0.08$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätosphorsäure

Schmp.: 180 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3184, 3094 (NH, Amid); 2960, 2935, 2873 (CH, aliph.); 1709 (C=O, Lactam); 1663 (C=O, Formyl). Weitere intensive Banden: 1454; 1373; 1348; 1182; 793; 726; 631; 490.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.39 (s, 1H, NH-4), 8.33 (s, 1H, CH-15), 4.09 (AB, 1H, 2J (H,H) = 17.3 Hz, CH_A -2), 4.03 (AB, 1H, 2J (H,H) = 17.6 Hz, CH_B -2), 1.96 – 1.91 (m, 2H, CH-8,10), 1.85 – 1.65 (m, 3H, CH-7,9,12), 1.66 – 1.59 (m, 1H, CH-10), 1.53

(ψ t, 1H, CH-10), 1.40 (dq, 1H, CH-7), 1.05 – 0.78: 10 Protonen, darin (1H, CH-8 verdeckt), 0.96 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.5 Hz, CH-11), 0.91 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14), 0.79 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.2 (s, C-3), 158.4 (d, C-15), 80.8 (s, C-5), 51.6 (d, C-6), 50.6 (t, C-10), 47.1 (t, C-2), 34.1 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 25.5 (d, C-12), 23.6 (q, C-13/14), 22.8 (t, C-7), 21.8 (q, C-11), 17.8 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 238 (88) [M^+], 223 (14) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 195 (19) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 154 (27), 153 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 126 (15) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$], 125 (41), 98 (59), 68 (18), 55 (22) [C_4H_7^+].

EA: (%)	berechnet:	C = 65.51	H = 9.30	N = 11.75
	gefunden:	C = 65.64	H = 9.13	N = 11.75

(5R,6S,9R)-1-tert-Butoxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on
(7)

Es werden 4.3 g *iso*-MI (21.5 mmol) in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 2.6 g Triethylamin (3.6 ml, 25.8 mmol) versetzt. Nach langsamer Zugabe von 5.6 g Di-*tert*-butyl-dicarbonat (25.8 mmol, 5.6 ml) (Argonatmosphäre) wird die Reaktionsmischung für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wird mit Dichlormethan verdünnt und je zweimal mit 1 N Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Kochsoltz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand aus Methanol/Wasser (8:5) umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man 5.6 g des gewünschten Produktes als farblosen Feststoff.

$C_{17}H_{30}N_2O_3$, $M = 310.4 \text{ g/mol}$

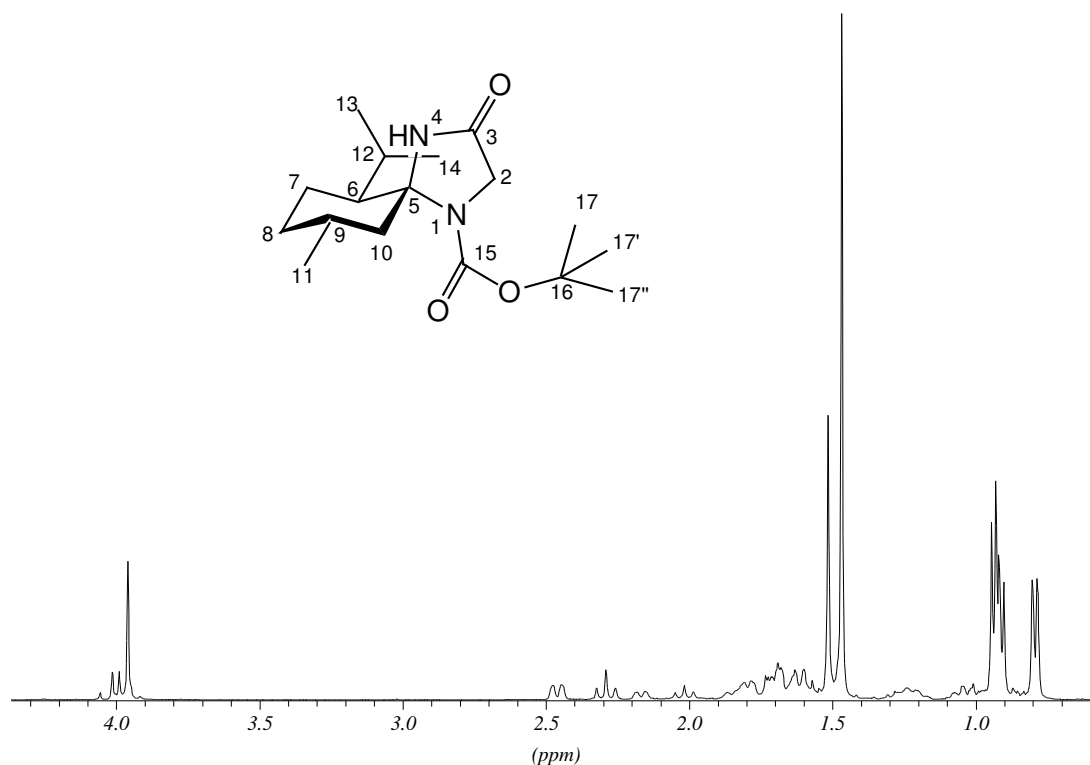
Ausbeute: 84 %

DC: $R_f = 0.51$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdatophosphorsäure

Schmp.: 172 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3194, 3110$ (NH, Amid); 2959, 2933, 2871, 2842 (CH, aliph.); 1706, 1689 (C=O, Lactam u. Carbamat); 1451; 1394; 1368; 1347; 1168; 1128; 110; 769; 490.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.70 (s, 1H; NH-4), 3.98 (AB, 1H, 2J (H,H) = 17.3 Hz, CH_A -2), 3.94 (AB, 1H; 2J (H,H) = 16.8 Hz, CH_B -2), 2.46 (m, 1H, CH-6), 2.29 (m, 1H, CH-10), 1.87 – 1.54 (m, 5H, CH-7,8,9,10,12), 1.47 (s, 9H, CH-17,17',17''), 1.31 – 1.16 (m, 1H, CH-7), 1.03 (m, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.91 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.80 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.2 (s, C-3), 151.6 (s, C-15), 82.0 (s, C-5), 80.3 (s, C-16), 50.1 (t, C-2), 45.4 (t, C-10), 45.2 (d, C-6), 34.0 (t, C-8), 30.1 (d, C-9), 28.3

(q, C-17,17',17''), 26.0 (d, C-12), 23.2 (t, C-7), 23.1 (q, C-11), 22.0 (q, C-13/14), 18.4 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 311 (21) [$M^+ + H$], 310 (100) [M^+], 255 (33) [$M^+ - C_4H_7$], 254 (100) [$M^+ - C_2H_2NO$], 239 (16), 237 (26) [$M^+ - C_4H_9O$], 210 (24) [$M^+ - Boc + H$], 209 (20) [$M^+ - Boc$], 195 (21), 170 (35), 169 (100), 167 (19), 153 (15), 142 (15), 137 (15), 126 (16), 125 (96), 98 (38), 58 (17), 57 (100) [$C_4H_9^+$], 56 (18) [$C_2H_2NO^+$], 55 (28) [$C_4H_7^+$], 44 (18) [CO_2^+], 42 (77) [$C_3H_6^+$].

EA: (%)	berechnet:	C = 65.77	H = 9.74	N = 9.02
	gefunden:	C = 65.67	H = 10.05	N = 9.02

(5R,6S,9R)-1-Benzoyloxycarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on
(8)

Es werden 16.0 g *iso*-MI (76 mmol) in 300 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 12.95 g *N*-Ethyl-diisopropylamin (17.5 ml, 100 mmol) versetzt. Nun werden 17.0 g Chlorameisensäurebenzylester (14.2 ml, 100 mmol) gelöst in 30 ml abs. Dichlormethan bei 0° C unter Argonatmosphäre langsam zugetropft. Anschließend wird 1.5 h nachgerührt. Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wird mit Dichlormethan verdünnt und je zweimal mit 1 N Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Kochsoltz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene ölige Rückstand aus ca. 150 ml Hexan gefällt. Nach Absaugen und dreimaligem Waschen mit jeweils 30 ml Hexan erhält man 17.6 g des gewünschten Produktes in Form großer, farbloser Kristalle. Aus der Mutterlauge können durch Einengen auf 50 ml weitere 2.4 g isoliert werden.

$C_{20}H_{28}N_2O_3$, M = 344.5 g/mol

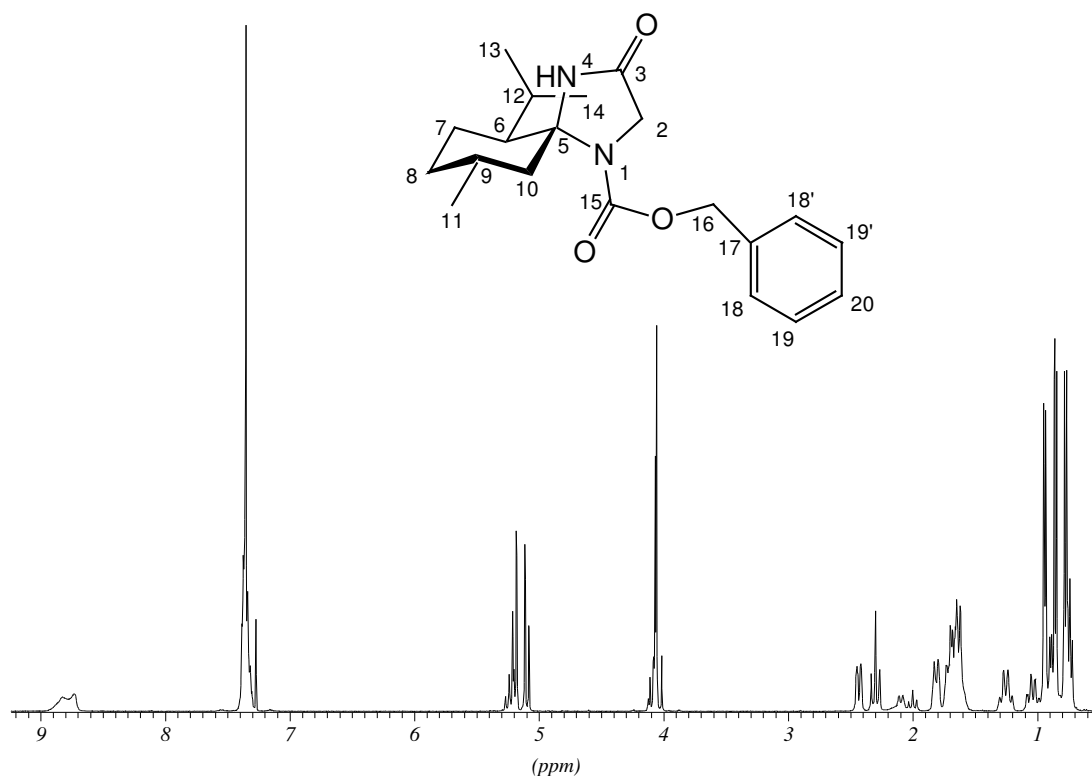
Ausbeute: 76 %

DC: $R_f = 0.43$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätosphorsäure

Schmp.: 135 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3182, 3081 (NH, Amid); 3025 (CH, arom.); 2972, 2870 (CH, aliph.); 1701 br (C=O, Lactam und Carbamat). Weitere intensive Banden: 1457; 1393; 1363; 1343; 1304; 1287; 1221; 1119; 1094; 1082; 1010; 816; 767; 723; 697.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,73 (s, 1H, NH-4), 7.38 – 7.30 (m, 5H, CH-18,18',19,19'20), 5.20 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.2 Hz, CH_A -16), 5.10 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.2 Hz, CH_B -16), 4.09 (AB, 1H, 2J (H,H) = 16.3 Hz, CH_A -2), 4.03 (AB, 1H, 2J (H,H) = 16.3 Hz, CH_B -2), 2.43 (m, 1H, CH-6), 2.30 (ψ t, 1H, CH-10), 1.81 (m, 1H, CH-8), 1.73-1.62 (m, 4H, CH-7,9,10,12), 1.25 (ψ q, 1H, CH-7), 1.04 (dq, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.86 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.77 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.8 (s, C-3), 151.9 (s, C-15), 136.5 (s, C-17), 128.5 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128.1 (d, C-18,18'/19,19'/20), 127.6 (d, C-18,18'/19,19'/20), 82.4 (s, C-5), 66.7 (t, C-16), 49.6 (t, C-2), 45.4 (t, C-10), 45.3 (d, C-6), 34.0 (t, C-8), 30.0 (d, C-9), 26.0 (d, C-12), 23.2 (q, C-13/14), 23.0 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 18.2 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 344 (74) [M^+], 259 (68) [$M^+ - C_6H_{13}$], 253 (28) [$M^+ - C_6H_5CH_2$], 215 (58), 209 (35) [$M^+ - Cbz$], 98 (21), 91 (100) [$C_6H_5CH_2^+$], 69 (22), 65 (36), 55 (25) [$C_4H_7^+$], 44 (22) [CO_2^+], 43 (18) [$C_3H_7^+$], 41 (31) [$C_3H_5^+$], 39 (15).

EA: (%)	berechnet:	C = 69.74	H = 8.19	N = 8.13
	gefunden:	C = 69.83	H = 8.12	N = 8.03

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

Es werden 1.0 g (4.2 mmol) Formyl-geschütztes *iso*-MI (6) in 1 ml DMF gelöst und mit 470 mg (8.4 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Nach 5 Minuten fügt man 0.52 ml (1.2 g, 8.4 mmol) Methyliodid hinzu und rührt bei Raumtemperatur für 12 Stunden unter Schutzgas. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml 10 %iger Ammoniak-Lösung und 40 ml Ethylacetat versetzt und 30 Minuten heftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die organische einmal mit 10 %iger Ammoniak-Lösung und zweimal mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man 0.7 g farblosen Feststoff, welcher aus Cyclohexan umkristallisiert werden kann.

$C_{14}H_{24}N_2O_2$, $M = 252.4$ g/mol

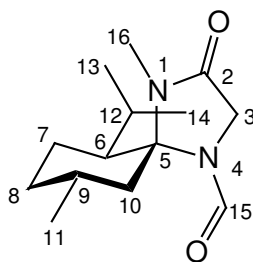
Ausbeute: 67 %

DC: $R_f = 0.09$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

Schmp.: 132 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2989, 2957, 2939, 2908, 2868 (CH, aliphatisch); 1701 (C=O, Lactam); 1660 (C=O, Formyl). Weitere intensive Banden: 1456; 1433; 1405; 1378; 1357; 1348; 1200; 1145; 1118; 760; 621; 566; 433.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.45 (s, 1H, CH-15), 4.01 (s, 2H, CH_2 -3), 3.12 (s, 3H, CH_2 -16), 2.13 (m, 1H, CH-10), 2.06 (m, 1H, CH-9), 1.99 (m, 1H, CH-8), 1.83 (m, 1H, CH-7), 1.76 – 1.55 (m, 4H, CH-6,7,10,12), 1.07 (dq, 1H, CH-8), 0.96 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.92 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.80 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.4 (s, C-2), 158.3 (d, C-15), 81.9 (s, C-5), 54.1 (d, C-6), 49.6 (t, C-10), 46.4 (t, C-3), 34.0 (t, C-8), 30.4 (q, C-16), 30.1 (d, C-9), 25.6 (d, C-12), 23.8 (q, C-13/14), 23.2 (t, C-7), 22.6 (q, C-11), 17.4 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (19) [M^+], 237 (7) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 168 (9), 167 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 112 (7) [$\text{C}_8\text{H}_{12}^+$], 72 (13), 55 (6) [C_4H_7^+], 41 (5) [C_3H_5^+].

EA: (%)	berechnet:	C = 66.63	H = 9.59	N = 11.10
	gefunden:	C = 66.69	H = 9.83	N = 11.03

(5R,6S,9R)-1-tert-Butoxycarbonyl-4,9-dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (10)

Es werden 1.2 g (3.9 mmol) Boc-geschütztes *iso*-MI (7) in 4 ml Dimethylformamid gelöst und mit 437 mg Kaliumhydroxid versetzt. Nach 5 Minuten fügt man 0.48 ml (7.7 mmol) Methyljodid hinzu und rührt bei Raumtemperatur für 18 Stunden unter Schutzgas. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 20 ml Diethylether und 10 ml 10%iger Ammoniak-Lösung versetzt und für 10 Minuten stark gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase je einmal mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 8:2) erhält man 1.1 g farbloses Öl, welches nach einiger Zeit kristallisiert.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 324.5$ g/mol

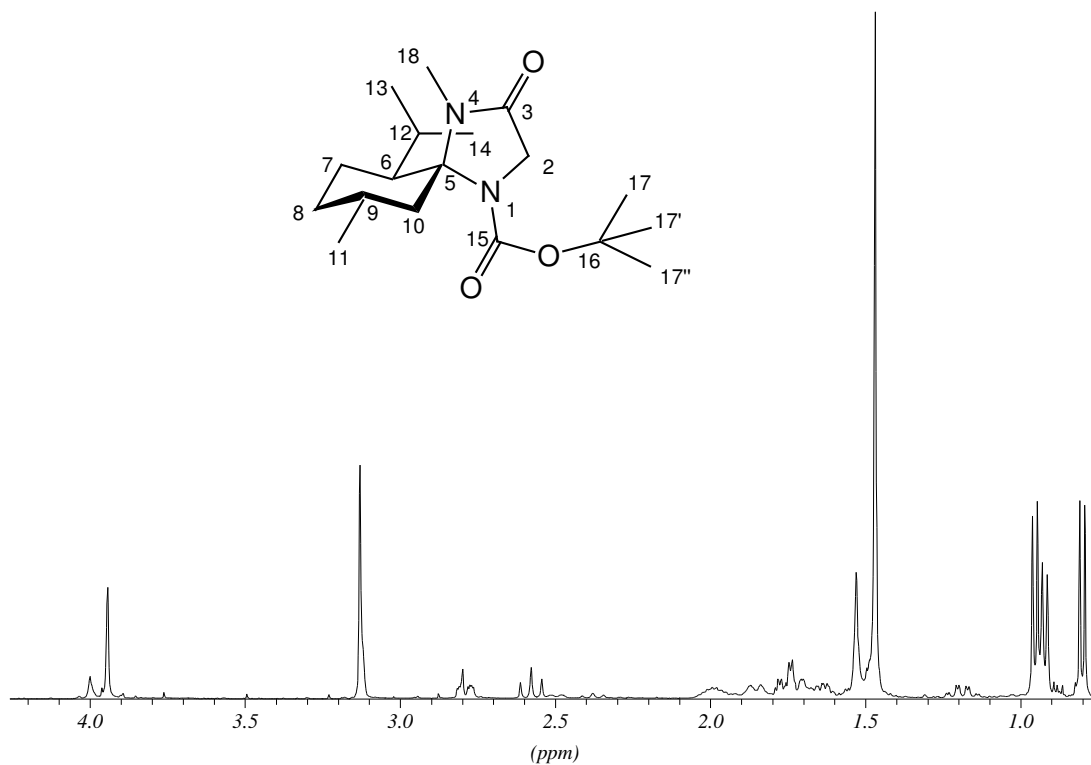
Ausbeute: 87 %

DC: $R_f = 0.49$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

Schmp.: 68 - 70 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2961, 2934, 2872 (CH, aliph.); 1696 (br, C=O, Lactam u. Carbamat); 1469; 1408; 1377; 1350; 1310; 1232; 1161; 1118; 1087; 962; 736; 645.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.94 (s, 2H, CH_2 -2), 3.13 (s, 3H, CH_3 -18), 2.79 (ddd, 1H, CH-6), 2.58 (ψ t, 1H, CH-10), 1.99 (m, 1H, CH-9), 1.85 (m, 1H, CH-8), 1.79 – 1.61 (m, 3H, CH-7,10,12), 1.49 – 1.42: 10 Protonen, darin 1.47 (s, 9H, CH-17,17',17'') und (1H, CH-7 verdeckt), 1.19 (dq, 1H, CH-8), 0.95 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.92 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.80 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.8 (s, C-3), 151.4 (s, C-15), 83.9 (s, C-5), 80.4 (s, C-16), 49.7 (t, C-2), 45.2 (d, C-6), 43.4 (t, C-10), 33.6 (t, C-8), 30.2 (d, C-9), 30.2 (q, C-18), 28.4 (q, C-17,17',17''), 26.2 (d, C-12), 23.6 (t, C-7), 23.4 (q, C-13/14), 22.7 (q, C-11), 18.1 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 324 (62) [M^+], 269 (38) [$\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7$], 268 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{NO}$], 267 (47) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$], 253 (22), 251 (33) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$], 225 (20), 224 (55), 223 (40) [$\text{M}^+ -$

Boc], 209 (19), 184 (46), 183 (100), 181 (17), 156 (77), 140 (16), 139 (100), 112 (63) [C₈H₁₆⁺], 69 (16), 58 (18), 57 (100) [C₄H₉⁺], 56 (17) [C₂H₂NO], 55 (36) [C₄H₇⁺], 41 (62) [C₃H₅⁺].

EA: (%)	berechnet:	C = 66.63	H = 9.94	N = 8.63
	gefunden:	C = 66.23	H = 9.82	N = 8.54

(5*R*,6*S*,9*R*)-1-Benzylloxycarbonyl-4,9-dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (11)

Es werden 4.0 g (11.6 mmol) Cbz-geschütztes *iso*-MI **8** in 4 ml DMF gelöst und mit 1.3 g (23.2 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Nach 5 Minuten fügt man 1.44 ml (23.2 mmol) Methyljodid hinzu und rührt bei Raumtemperatur für 18 Stunden unter Schutzgas. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 15 ml 10 %iger Ammoniak-Lösung und 100 ml Ethylacetat versetzt und 30 Minuten heftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die organische einmal mit 10 %iger Ammoniak-Lösung und zweimal mit ges. Kochsoltz-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 80:20) erhält man 3.4 g des gewünschten Produktes als farbloses Öl.

C₂₁H₃₀N₂O₃, M = 358.5 g/mol

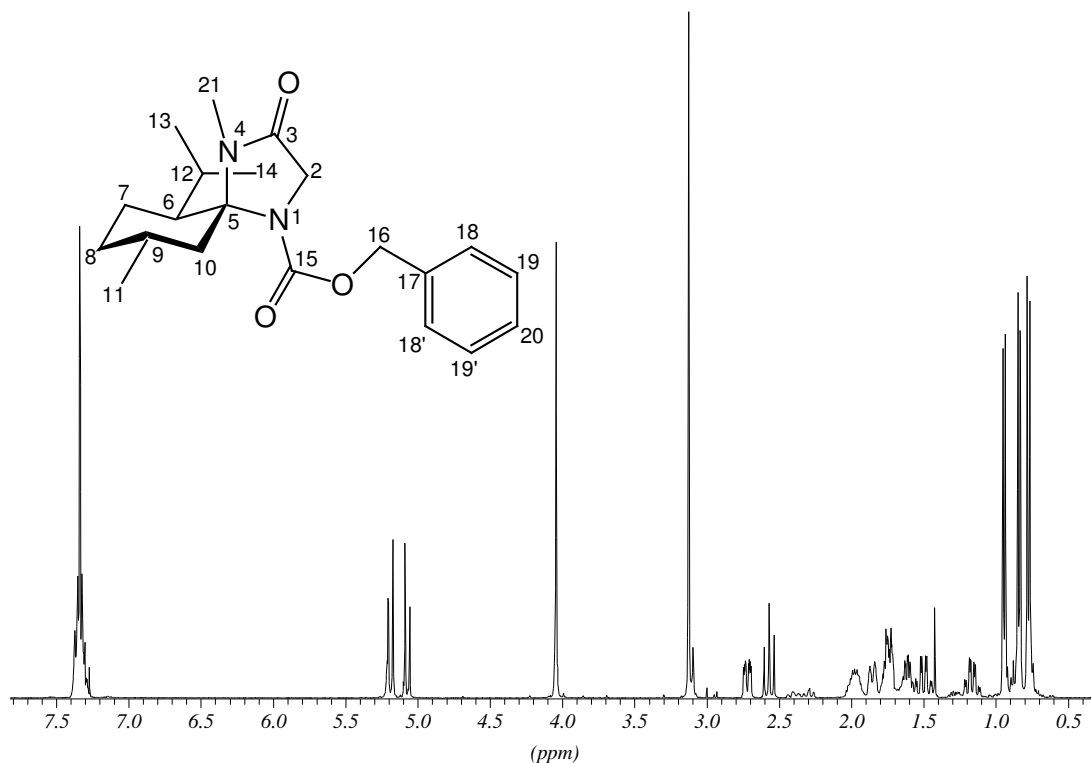
Ausbeute: 82 %

DC: R_f = 0.47 (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdato-phosphorsäure

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033 (CH, arom.); 2955, 2925, 2872, 2850 (CH, aliph.); 1712 br (C=O, Lactam und Carbamat). Weitere intensive Banden: 1455; 1409; 1390; 1344; 1297; 1226; 1114; 1086; 978; 768; 739; 698.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.37 – 7.28 (m, 5H, CH-18,18',19,19'20), 5.19 (AB, 1H, ²J (H,H) = 12.7 Hz, CH_A-16), 5.07 (AB, 1H, ²J (H,H) = 12.7 Hz, CH_B-16), 4.04 (s, 2H, CH₂-2), 3.13 (s, 3H, CH₃-21), 2.72 (m, 1H, CH-6), 2.57 (ψt, 1H, CH-10), 1.98 (m, 1H, CH-9), 1.85 (m, 1H, CH-8), 1.78 – 1.70 (m, 2H, CH-7,10), 1.65 – 1.57 (m, 1H, CH-

12), 1.50 (dq, 1H, CH-7), 1.16 (dq, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.84 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.78 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.3 (s, C-3), 151.6 (s, C-15), 136.4 (s, C-17), 128.5 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128.0 (d, C-18,18'/19,19'/20), 127.6 (d, C-18,18'/19,19'/20), 84.0 (s, C-5), 66.6 (t, C-16), 49.1 (t, C-2), 45.3 (d, C-6), 43.3 (t, C-10), 33.5 (t, C-8), 30.2 (q, C-21), 30.1 (d, C-9), 26.1 (d, C-12), 23.4 (q, C-13/14), 23.3 (t, C-7), 22.6 (q, C-11), 17.9 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 359 (28) [M⁺ +H], 358 (89) [M⁺], 274 (19), 273 (44) [M⁺ - C₆H₁₃], 268 (26), 277 (100) [M⁺ - C₆H₅CH₂], 246 (19) [M⁺ - C₈H₁₆], 229 (49), 224 (15), 223 (91) [M⁺ -Z], 202 (51), 139 (36), 112 (36) [C₈H₁₂⁺], 92 (50), 91 (100) [C₆H₅CH₂⁺], 69 (42), 65 (34), 55 (41) [C₄H₇⁺], 44 (20) [CO₂⁺], 43 (18) [C₃H₇⁺], 42 (15) [C₃H₆⁺], 41 (31) [C₃H₅⁺].

EA (%) :	berechnet:	C = 70.36	H = 8.44	N = 7.81
	gefunden:	C = 70.25	H = 8.72	N = 8.12

**(5*R*,6*S*,9*R*)-1-Formyl-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-3-en
(14)**

1.0 g (4.2 mmol) Formyl-geschütztes *iso*-MI **6** und 1.1 g (4.6 mmol) Silber(I)-oxid werden in 30 ml Dioxan und 7 ml Dimethylformamid gelöst bzw. suspendiert und mit 0.6 ml (9.2 mmol) Methyljodid versetzt und für 18 Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml ges. methanolischer Ammoniak-Lösung versetzt, für 5 Minuten gerührt und über Kieselgel filtriert, wobei mit 300 ml Cyclohexan nachgewaschen wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 7:3) als wachsartiger, farbloser Feststoff (545 mg) erhalten.

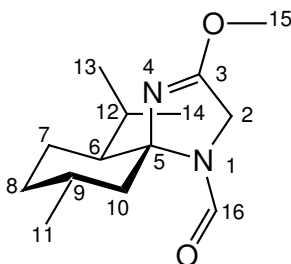
$C_{14}H_{24}N_2O_2$, $M = 252.4$ g/mol

Ausbeute: 52 %

DC: $R_f = 0.42$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2925, 2868 (CH, aliph.); 1668, 1655 (C=O, C=N, Formyl, Imidat). Weitere intensive Banden: 1451; 1375; 1260; 1140; 982; 847; 794; 739; 650; 635; 473.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.23 (s, 1H, CH-16), 4.18 (AB, 1H, 2J (H,H) = 16.8 Hz, CH_A -2), 4.18 (AB, 1H, 2J (H,H) = 16.8 Hz, CH_B -2), 3.85 (s, 3H, CH_3 -15), 1.93 (m, 1H, CH-9), 1.84 (m, 1H, CH-8), 1.69 (m, 1H, CH-10), 1.67 – 1.52 (m, 4H, CH-6,7,7,12), 1.41 (ψ t, 1H, CH-10), 1.00 (m, 1H, CH-8), 0.89 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.86 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.74 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 163.3 (s, C-3), 158.5 (d, C-16), 92.0 (s, C-5), 55.4 (q, C-15), 52.3 (d, C-6), 51.3 (t, C-10), 48.4 (t, C-2), 34.9 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 25.7 (d, C-12), 23.7 (q, C-13/14), 23.3 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 18.1 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (35) [M^+], 237 (14) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 168 (23), 167 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 112 (20) [$\text{C}_8\text{H}_{12}^+$], 72 (60), 56 (20), 55 (36) [C_4H_7^+], 45 (31), 44 (19), 43 (35), 42 (18) [C_3H_6^+], 41 (60).

EA (%) :	berechnet:	C = 66.63	H = 9.59	N = 11.10
	gefunden:	C = 66.12	H = 9.75	N = 10.52

(5R,6S,9R)-1-tert-Butyloxycarbonyl-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-3-en (5)

3.0 g (9.7 mmol) Boc-geschütztes *iso*-MI 7 und 2.4 g (10.7 mmol) Silber(I)-oxid werden in 20 ml Dioxan und 5 ml Dimethylformamid gelöst bzw. suspendiert und mit 1.3 ml (21.4 mmol) Methyliodid versetzt und für 18 Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend fügt man 5 ml ges. methanolische Ammoniak-Lösung hinzu, rührt 5 Minuten und filtriert schließlich über Celite. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 7:3) als farbloses Öl (2.4 g) erhalten.

$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 324.5$ g/mol

Ausbeute: 76 %

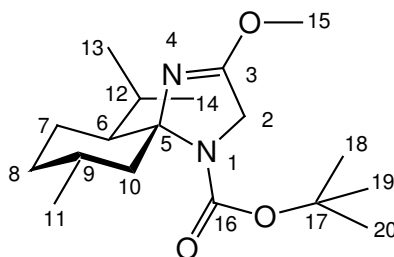
DC: $R_f = 0.73$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätdiphosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2917, 2969 (CH, aliph.); 1707 (C=O, Carbamat); 1673 (C=N, Imidat); 1452; 1367; 1311; 1256; 1172; 1152; 1120; 969; 913; 859; 769.

Rotationsisomerenmischung

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.17 – 4.16 (m, 2H, CH_2 -2'), 4.00 (s, 2H, CH_2 -2), 3.59 (s, 3H, CH_3 -15), 3.55 (s, 3H, CH_3 -15'), 2.74 – 2.73 (m, 1H, CH-6), 2.45 (m, 1H, CH-

10), 2.05 – 2.04 (m, 1H, CH-9), 1.79 – 1.61 (m, 3H, CH-7,8,12), 1.46 (s, 9H, CH₃-18',19',20'), 1.43 (m, 11H, CH-7,10, CH₃-18,19,20), 1.39 – 1.08 (m, 1H, CH-8), 1.00 – 0.80 (m, 9H, CH₃-11,13,14 und 11',13',14').



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.7 u. 162.6 (s, C-3), 152.6 u. 151.7 (s, C-16), 93.2 u. 92.8 (s, C-5), 80.1 u. 79.3 (s, C-17), 54.9 (q, C-15), 50.8 u. 50.7 (t, C-2), 47.5 u. 45.9 (d, C-6), 47.0 u. 46.0 (t, C-10), 35.5 u. 34.9 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 28.5 u. 28.4 (q, C-18,19,20), 26.3 u. 26.0 (d, C-12), 23.6 u. 23.3 (q, C-13/14), 23.4 u. 23.3 (t, C-7), 22.4 u. 22.1 (q, C-11), 18.5 u. 18.2 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 324 (60) [M⁺], 282 (18) [M⁺ -C₃H₆], 269 (18) [M⁺ -C₄H₇], 268 (93) [M⁺ -C₂H₂NO], 267 (33) [M⁺ -C₄H₉], 253 (22), 251 (22) [M⁺ -C₄H₉O], 239 (39) [M⁺ -C₆H₁₃], 238 (51), 224 (21) [M⁺ -Boc +H], 223 (21) [M⁺ -Boc], 209 (15), 199 (44), 184 (38), 183 (98), 155 (17), 139 (100), 112 (18) [C₈H₁₆⁺], 72 (36), 69 (15), 58 (99), 56 (16) [C₂H₂NO], 55 (35) [C₄H₇⁺], 43 (18) [C₃H₇⁺], 42 (70) [C₃H₆⁺].

(5R,6S,9R)-1-Benzyloxycarbonyl-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en (15)

4.0 g (11.6 mmol) Cbz-geschütztes *iso*-MI **8** und 2.8 g (12.8 mmol) Silber(I)-oxid werden in 30 ml Dioxan und 7 ml Dimethylformamid gelöst bzw. suspendiert und mit 1.6 ml (25.6 mmol) Methyljodid versetzt und für 18 Stunden unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml ges. methanolischer Ammoniak-Lösung versetzt, für 5 Minuten gerührt und schließlich über Kieselgel filtriert, wobei mit 300 ml Cyclohexan nachgewaschen wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 7:3) als farbloses Öl (3.6 g) erhalten.

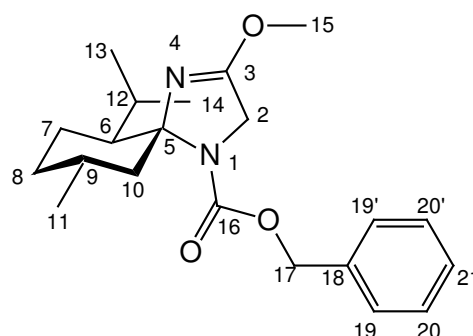
$C_{21}H_{30}N_2O_3$, $M = 358.5$ g/mol

Ausbeute: 86 %

DC: $R_f = 0.70$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdatophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 3033 (CH, arom.); 2950, 2909, 2868 (CH, aliph.); 1716 (C=O, Caramat); 1673 (C=N, Imidat); 1449; 1406; 1382; 1345; 1264; 1217; 1153; 1112; 1084; 972; 766; 736; 697; 634.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.41 – 7.29 (m, 5H, CH-19,19',20,20',21), 5.18 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.7 Hz, CH_A -17), 5.07 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.7 Hz, CH_B -17), 4.17 (AB, 1H, 2J (H,H) = 14.8 Hz, CH_A -2), 4.12 (AB, 2J (H,H) = 15.3 Hz, 1H, CH_B -2), 3.85 (s, 3H, CH_3 -15), 2.39 (m, 1H, CH-6), 2.21 (q, 3H, CH-10), 1.92 (m, 1H, CH-9), 1.77 (m, 1H, CH-8), 1.62 – 1.51 (m, 3H, CH-7,7,12), 1.41 (m, 1H, CH-10), 1.08 (m, 2H, CH-8), 0.90 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.73 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 162.4 (s, C-3), 151.9 (s, C-16), 137.0 (s, C-18), 128.4 (d, C-20,20'), 127.8 (d, C-19,19'), 127.6 (d, C-21), 93.8 (s, C-5), 66.2 (t, C-17), 55.1 (q, C-15), 50.5 (t, C-2), 46.1 (d, C-6), 45.9 (t, C-10), 34.9 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 26.3 (d, C-12), 23.4 (q, C-13/14), 23.3 (t, C-7), 21.1 (q, C-11), 18.4 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (35) [M^+], 168 (23) [$M^+ - C_6H_{12}$], 167 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 139 (16), 112 (20) [$C_8H_{16}^+$], 72 (60), 56 (20), 55 (36) [$C_4H_7^+$], 45 (31), 44 (19), 43 (34) [$C_3H_7^+$], 42 (18) [$C_3H_6^+$], 41 (60) [$C_3H_5^+$].

EA: (%)	berechnet:	C = 70.36	H = 8.44	N = 7.81
	gefunden:	C = 70.52	H = 8.73	N = 7.52

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

Zu 3.0 g (12.6 mmol) Formyl-geschütztes *iso*-MI **6** in 50 ml Dichlormethan werden nacheinander 25 ml Dimethoxymethan und 12.6 g Phosphorpentoxid gegeben. Die Suspension wird nun unter Inertgas für 3 Stunden stark gerührt (KPG-Rührer). Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung zur Neutralisation der Phosphorsäuren zügig auf eine eiskalte ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. (Dabei sollten die Phasen gut durchmischt werden.) Nach Zugabe von 100 ml Dichlormethan wird die organische Phase abgetrennt, je einmal mit halbges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man ein dunkles Öl, welches aus 40 ml Cyclohexan kristallisiert werden kann. Auf diese Weise erhält man 2.2 g des Produktes als leicht gelben Feststoff.

$C_{15}H_{26}N_2O_3$, $M = 282.4$ g/mol

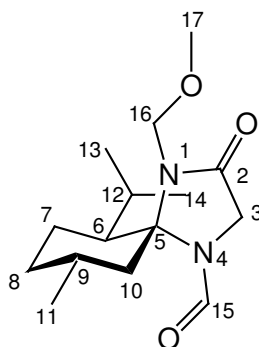
Ausbeute: 62 %

DC: $R_f = 0.20$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

Schmp.: 113 - 114 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2983, 2962, 2934, 2876, 2824 (CH, aliph.); 1716 (C=O, Lactam); 1651 (C=O, Formyl). Weitere intensive Banden: 1475; 1452; 1427; 1413; 1396; 1377; 1361; 1349; 1315; 1290; 1188; 1172; 1112; 1077; 966; 917; 908; 851; 792; 718; 645; 619; 596; 566; 539.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.47 (s, 1H, CH-15), 5.19 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_A -16), 4.70 (AB, 1H, 2J (H,H) = 11.2 Hz, CH_B -16), 4.13 (AB, 1H, 2J (H,H) = 17.8 Hz, CH_A -3), 4.02 (AB, 1H, 2J (H,H) = 17.8 Hz, CH_B -3), 3.34 (s, 3H, CH_3 -17), 2.15 (ddd, 1H, CH-10), 2.06 (m, 1H, CH-9), 1.94 (m, 1H, CH-8), 1.79 (m, 1H, CH-7), 1.71 – 1.47 (m, 4H, CH-6,7,10,12), 1.04 (dq, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.90 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.72 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.0 (s, C-2), 158.4 (d, C-15), 82.0 (s, C-5), 72.7 (t, C-16), 56.8 (q, C-17), 54.7 (d, C-6), 49.4 (t, C-10), 46.4 (t, C-3), 33.7 (t, C-8), 28.5 (d, C-9), 25.6 (d, C-12), 23.8 (q, C-13/14), 23.2 (t, C-7), 22.5 (q, C-11), 17.5 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 283 (16) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 282 (92) [M^+], 198 (91) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}$], 167 (20), 140 (27), 112 (24) [C_8H_8^+], 69 (15), 55 (23) [C_4H_7^+], 45 (100) [$\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$], 41 (24) [C_3H_5^+].

EA: (%)	berechnet:	C = 63.80	H = 9.28	N = 9.92
	gefunden:	C = 63.48	H = 9.56	N = 9.85

(5R,6S,9R)-1-Benzoyloxycarbonyl-6-isopropyl-4-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (13)

Zu 3.6 g (10.4 mmol) Cbz-geschütztes *iso*-MI **8** in 50 ml Dichlormethan werden nacheinander 20 ml Dimethoxymethan und 10.4 g Phosphorpentoxid gegeben. Die Suspension wird nun für 3 Stunden unter Inertgas stark gerührt (KPG-Rührer). Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung zur Neutralisation der Phosphorsäuren zügig auf eine eiskalte ges. Natriumcarbonat-Lösung gegeben. (Dabei sollten die Phasen gut durchmischt werden.) Nach Zugabe von 100 ml Dichlormethan wird die organische Phase abgetrennt, je einmal mit halbges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 85:15) erhält man 2.6 g des gewünschten Produktes als farblosen Feststoff.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 388.5$ g/mol

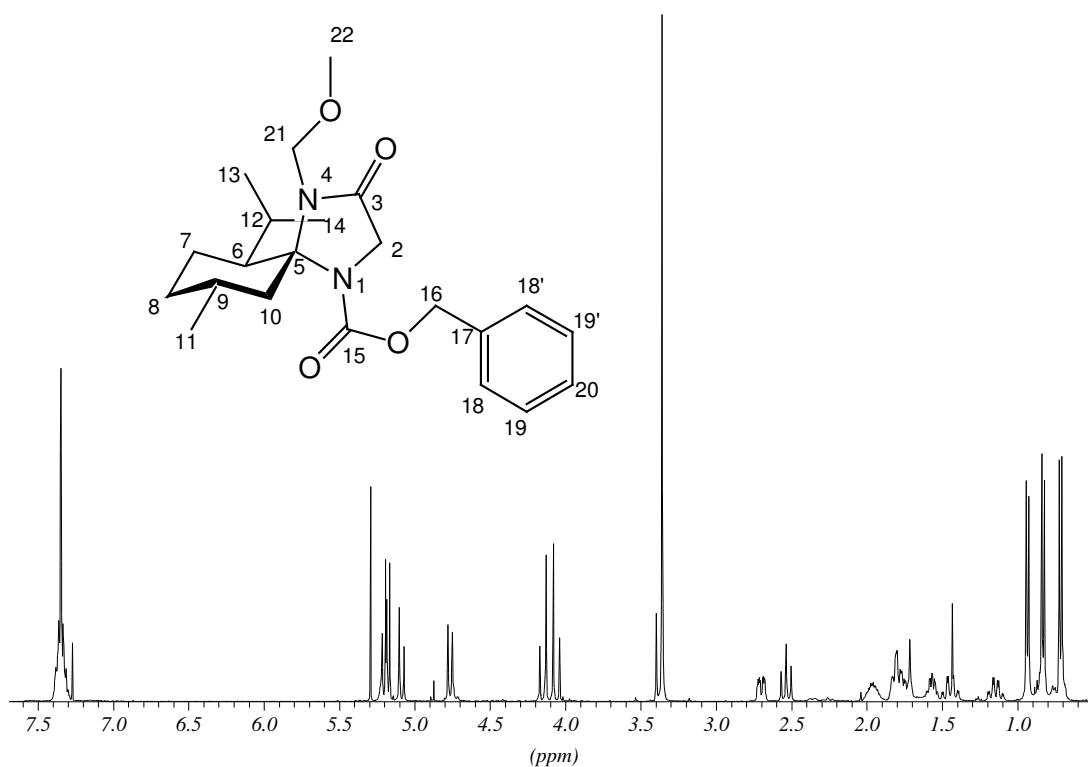
Ausbeute: 64 %

DC: $R_f = 0.55$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätdiäthylphosphorsäure

Schmp.: 71 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 3035, 3015 (CH, Aromat); 2959, 2925, 2870, 2849 (CH, aliph.); 1717, 1709 (C=O, Lactam u. Carbamat). Weitere intensive Banden: 1456; 1387; 1346; 1296; 1113; 1079; 908; 766; 734.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.38 – 7.30 (m, 5H, CH-18,18',19,19',20), 5.20 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.2 Hz, CH_A -16), 5.18 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_A -21), 5.09 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.8 Hz, CH_B -16), 4.77 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_B -21), 4.15 (AB, 1H, 2J (H,H) = 16.8 Hz, CH_A -2), 4.06 (AB, 1H, 2J (H,H) = 16.8 Hz, CH_B -2), 3.36 (s, 3H, CH_3 -22), 2.70 (ddd, 1H, CH-6), 2.54 (ψ t, 1H, CH-10), 1.97 (m, 1H, CH-9), 1.83 – 1.70 (m, 3H, CH-7,8,10), 1.57 (m, 1H, CH-12), 1.45 (dq, 1H, CH-7), 1.15 (dq, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.72 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.2 (s, C-3), 151.7 (s, C-15), 136.4 (s, C-17), 128.5 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128.1 (d, C-18,18'/19,19'/20), 127.6 (d, C-18,18'/19,19'/20), 93.6 (s, C-5), 72.7 (t, C-21), 66.7 (t, C-16), 56.8 (q, C-22), 49.2 (t, C-2), 45.4 (d, C-6), 43.2 (t, C-10), 33.3 (t, C-8), 28.5 (d, C-9), 26.1 (d, C-12), 23.4 (q, C-13/14), 23.3 (t, C-7), 22.6 (q, C-11), 18.0 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 389 (22) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 388 (71) [M^+], 304 (17), 303 (69) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 298 (16), 297 (70) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 259 (43), 253 (38), 92 (29), 91 (100) [C_7H_7^+], 69 (17), 65 (18), 45 (84) [$\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$].

EA: (%)	berechnet:	C = 68.01	H = 8.30	N = 7.21
	gefunden:	C = 67.86	H = 8.12	N = 7.09

(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1,9-Dimethyl-3-ethyl-4-formyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (16)

Nach AAV 2 werden 126 mg (0.5 mmol) **9** in 15 ml THF mit 0.375 ml (0.75 mmol) einer 2 M LDA-Lösung (THF) und 0.12 ml (1.5 mmol) Ethyliodid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (CH/EE 80:20) erhält man 74 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

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

Ausbeute: 53 %

DC: $R_f = 0.31$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

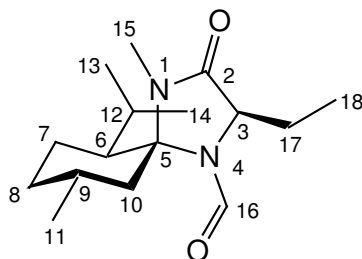
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957, 2930, 2875 (CH, aliph.); 1704 (C=O, Lactam); 1668 (C=O, Formyl). Weitere intensive Banden: 1456; 1402; 1378; 1343; 798.

Hauptrotamer:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.48 (s, 1H, CH-16), 4.32 (dd, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 2.0$ Hz, CH-3), 3.11 (s, 3H, CH_3 -15), 2.23 (m, 1H, CH_A -17), 2.15 – 1.55 (m, 9H, CH-6,7,7,8,9,10,10,12, CH_B -17), 1.13 – 1.01 (m, 1H, CH-8), 0.98 – 0.74 (12H, CH_3 -11,13,14,18).

Nebenrotamer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.25 (s, 1H, CH-16), 4.23 (dd, 1H, $^3J(\text{H,H}) = 2.5$ Hz, CH-3), 3.11 (s, 3H, CH_3 -15), 2.85 (ddd, 1H, CH-6), 2.62 (ψ t, 1H, CH-10), 2.15 – 1.55 (m, 9H, CH-6,7,8,9,10,10,12, CH_A -17, CH_B -17), 1.47 (dq, 1H, CH-7), 1.19 (dq, 1H, CH-8), 0.98 – 0.74 (12H, CH_3 -11,13,14,18).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.9 u. 168.8 (s, C-2), 159.3 u. 158.9 (s, C-16), 83.2 u. 81.0 (s, C-5), 59.5 u. 58.6 (s, C-3), 54.7 u. 44.8 (d, C-6), 49.1 u. 43.0 (t, C-10), 34.0 u. 33.4 (t, C-8), 30.3 u. 30.2 (C-9,15), 26.3 u. 22.2 (t, C-17), 25.8 u. 25.2 (d, C-12), 13.8 u. 23.4 (q, C-13/14), 23.2 u. 22.9 (t, C-7), 22.7 u. 22.6 (q, C-11), 17.4 u. 17.1 (q, C-13/14), 8.1 u. 7.8 (q, C-18).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 280 (47) [M^+], 265 (10) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 223 (29), 196 (21), 195 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 168 (25), 167 (42), 140 (80), 139 (17), 112 (34) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 82 (55), 69 (21), 56 (52), 55 (47) [C_4H_7^+], 44 (15), 43 (25) [C_3H_7^+], 42 (47) [C_3H_6^+].

(2R,5R,6S,9R)-1-Benzoyloxycarbonyl-4,9-dimethyl-2-ethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (18)

Nach AAV 2 werden 179 mg (0.5 mmol) **11** in 15 ml THF mit 0.375 ml (0.75 mmol) einer 2 M LDA-Lösung (THF) und 0.12 ml (1.5 mmol) Ethyliodid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (CH/EE 85:15) erhält man 75 mg der Titelverbindung als leicht gelbes Öl.

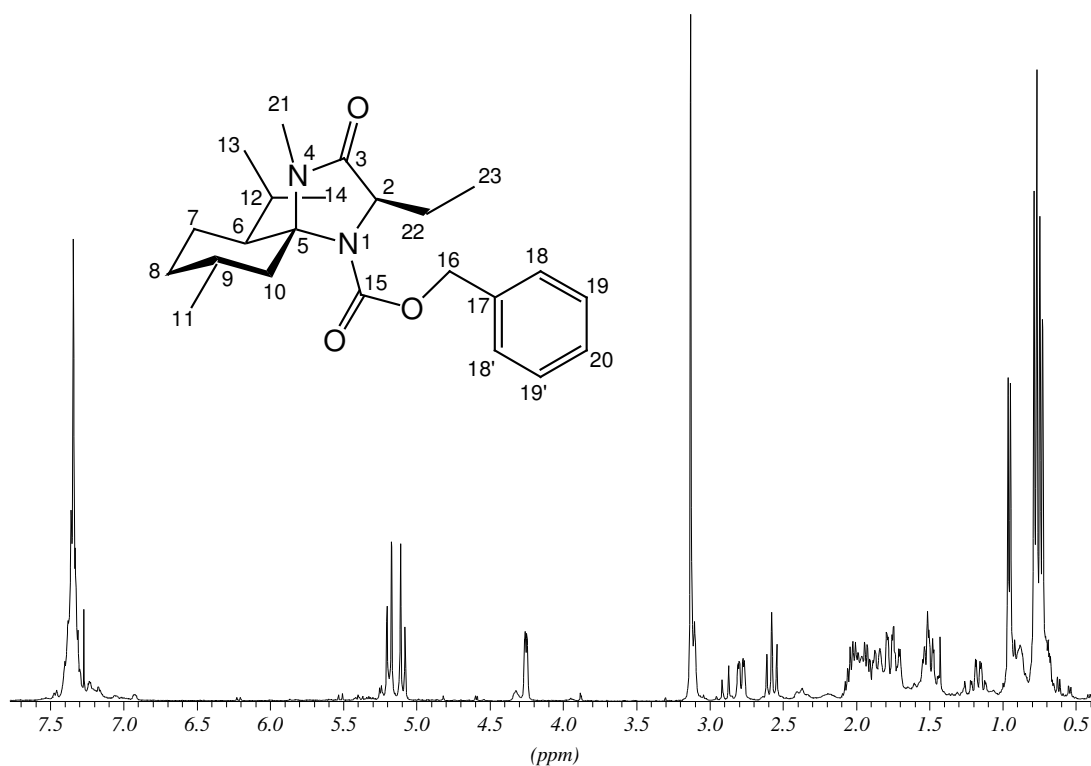
$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 386.5$ g/mol

Ausbeute: 39 %

DC: $R_f = 0.53$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064, 3033 (CH, Aromat); 2957, 2924, 2875 (CH, aliph.); 1701 br (C=O, Lactam und Carbamat). Weitere intensive Banden: 1456; 1408; 1388; 1340; 1305; 1285; 1211; 1113; 1085; 756; 699.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47 – 7.17 (m, 5H, CH-18,18',19,19',20), 5.19 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.2 Hz, CH_A -16), 5.09 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.2 Hz, CH_B -16), 4.25 (m, 1H, CH-2), 3.13 (s, 3H, CH-21), 2.79 (m, 1H, CH-6), 2.58 (ψ t, 1H, CH-10), 2.10 – 1.70 (m, 6H, CH_2 -22, CH-7,8,9,10), 1.61 – 1.40 (m, 2H, CH-7,12), 1.17 (dq, 1H, CH-8), 0.96 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.79 – 0.73 (9H, CH_3 -13,14,23).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.7 (s, C-3), 152.3 (s, C-15), 136.3 (s, C-17), 128.5 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128.1 (d, C-18,18'/19,19'/20), 127.8 (d, C-18,18'/19,19'/20), 83.2 (s, C-5), 66.7 (t, C-16), 60.1 (d, C-2), 44.5 (d, C-6), 43.6 (t, C-10), 33.5 (t, C-8), 30.3 (d, C-9), 30.2 (q, C-21), 25.8 (d, C-12), 24.4 (t, C-22), 23.4 (q, C-13/14), 23.2 (t, C-7), 22.8 (q, C-11), 17.6 (q, C-13/14), 8.1 (q, C-23).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 386 (9) [M⁺], 295 (15) [M⁺ -C₇H₇], 251 (18), 92 (17) [C₇H₈⁺], 91 (100) [C₇H₇⁺], 69 (15), 55 (16) [C₄H₇⁺], 42 (22) [C₃H₆⁺].

(3R,5S,6S,9R)-3-Ethyl-4-formyl-6-isopropyl-1-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]-decan-2-on (22)

Nach AAV 2 werden 141 mg (0.5 mmol) **12** in 15 ml THF mit 0.375 ml (0.75 mmol) einer 2 M LDA-Lösung (THF) und 0.12 ml (1.5 mmol) Ethyliodid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (CH/EE 80:20) erhält man 101 mg der Titelverbindung als gelbes Öl.

C₁₇H₃₀N₂O₃, M = 310.4 g/mol

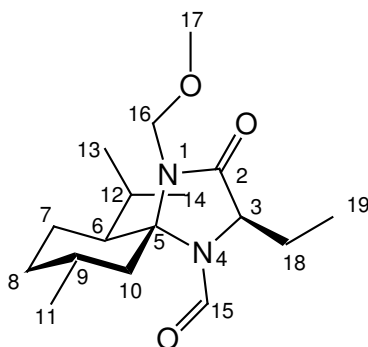
Ausbeute: 65 %

DC: R_f = 0.40 (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2956, 2924, 2874 (CH, aliph.); 1716 br (C=O, Lactam); 1670 br (C=O, Formyl). Weitere intensive Banden: 1456; 1425; 1394 br; 1310; 1286; 1173; 1138; 1090; 913; 745; 690; 533.

Hauptrotamer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.48 (s, 1H, CH-15), 5.18 (AB, 1H, ²J (H,H) = 10.7 Hz, CH_A-16), 4.69 (AB, 1H, ²J (H,H) = 11.2 Hz, CH_B-16), 4.32 (m, 1H, CH-3), 3.33 (s, 3H, CH₃-17), 2.27 (m, 1H, CH_A-18), 2.14 (m, 1H, CH-10), 2.11 – 1.84 (m, 3H, CH-8,9, CH_B-18), 1.82 – 1.67 (m, 1H, CH-7), 1.65 – 1.38 (m, 4H, CH-6,7,10,12), 1.03 (m, 1H, CH-8), 0.93 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.87 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.83 (t, 3H, ³J (H,H) = 7.4 Hz, CH₃-19), 0.67 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.8 (s, C-2), 159.0 (d, C-15), 81.0 (s, C-5), 72.8 (t, C-16), 58.6 (d, C-3), 57.1 (q, C-17), 54.8 (d, C-6), 49.0 (t, C-10), 33.7 (t, C-8), 28.4 (d, C-9), 25.2 (d, C-12), 23.7 (q, C-13/14), 23.2 (t, C-7), 22.6 (q, C-11), 22.5 (t, C-18), 17.2 (q, C-13/14), 8.1 (q, C-19).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 310 (44) [M^+], 226 (34), 225 (48) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 195 (21), 168 (17), 140 (34), 69 (14), 58 (16), 55 (18) [C_4H_7^+], 46 (100) [$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}^+$], 42 (28) [C_3H_6^+].

(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-1-Benzoyloxycarbonyl-2-ethyl-6-isopropyl-4-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (23)

Nach AAV 2 werden 194 mg (0.5 mmol) **13** in 10 ml THF mit 0.375 ml (0.75 mmol) einer 2 M LDA-Lösung (THF) und 0.12 ml (1.5 mmol) Ethyliodid umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (CH/EE 85:15) erhält man 110 mg der Titelverbindung als gelbes Öl.

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 416.6$ g/mol

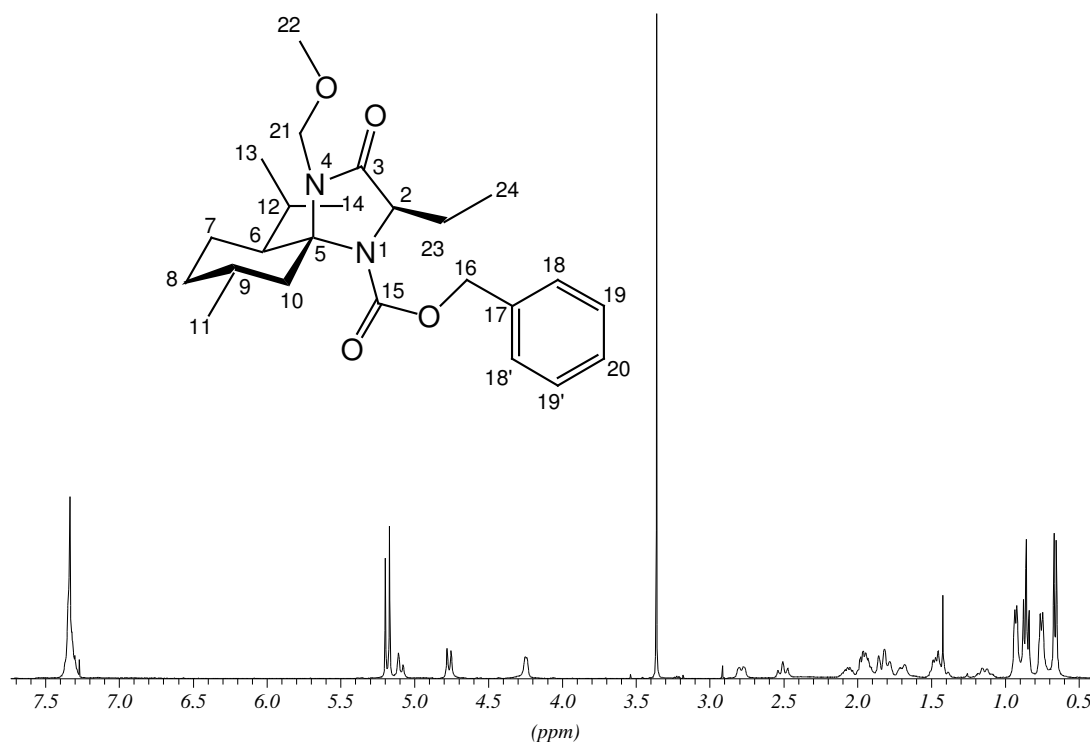
Ausbeute: 53 %

DC: $R_f = 0.57$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdato-phosphorsäure

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3065, 3033 (CH, Aromat); 2957, 2924, 2876, 2847 (CH, aliph.); 1701 (C=O, Carbamat und Lactam); 1456; 1423; 1385; 1343; 1311; 1289; 1211; 1173; 1143; 1089; 966; 913; 745; 733; 699.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.37 – 7.28 (m, 5H, CH-18,18',19,19',20), 5.18 (AB, 2H, CH_A -16 und 21), 5.09 (AB, 1H, 2J (H,H) = 12.4 Hz, CH_B -16), 4.77 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_B -21), 4.24 (m, 1H, CH-2), 3.36 (s, 3H, CH_3 -22), 2.79 (m, 1H, CH-6),

2.51 (ψt, 1H, CH-10), 2.07 (m, 1H, CH-23), 2.00 – 1.78 (m, 4H, CH-8,9,10,23), 1.70 (m, 1H, CH-7), 1.51 – 1.39 (m, 2H, CH-7,12), 1.14 (m, 1H, CH-8), 0.93 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.0 Hz, CH₃-11), 0.86 (t, 3H, 3J (H,H) = 7.5 Hz, CH₃-24), 0.76 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.66 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.7 (s, C-3), 152.3 (s, C-15), 136.3 (s, C-17), 128.5 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128.1 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128. (d, C-18,18'/19,19'/20), 83.3 (s, C-5), 72.9 (t, C-21), 66.7 (t, C-16), 60.1 (d, C-2), 57.1 (q, C-22), 44.3 (d, C-6), 43.8 (t, C-10), 33.2 (t, C-8), 28.5 (d, C-9), 25.7 (d, C-12), 24.9 (t, C-22), 23.3 (q, C-13/14), 23.2 (t, C-7), 22.7 (q, C-11), 17.7 (q, C-13/14), 8.1 (q, C-24).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 416 (1) [M⁺], 331 (6) [M⁺ -C₆H₁₃], 325 (7) [M⁺ -C₆H₅CH₂], 281 (8), 91 (100) [C₆H₅CH₂⁺], 69 (4), 65 (6), 55 (6) [C₄H₇⁺].

(2R,5R,6S,9R)-1-Benzoyloxycarbonyl-2,6-diisopropyl-4-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (24)

Zu 194 mg (0.5 mmol) des Glycinanionenäquivalentes **13** in 10 ml abs. THF werden bei -55°C 1.5 mmol einer 2 M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in THF unter Schutzgas zugegeben und für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Danach gibt man 0.12 ml DMPU zu der Reaktionsmischung hinzu, kühlt anschließend auf -78°C ab und versetzt die Suspension zügig mit 0.15 ml (1.5 mmol) Isopropyljodid. Die Aufarbeitung wurde analog AAV 2 durchgeführt. Nach Säulenchromatographie (CH/EE 85:15) erhält man die Titelverbindung als blaßgelben, wachsartigen Feststoff.

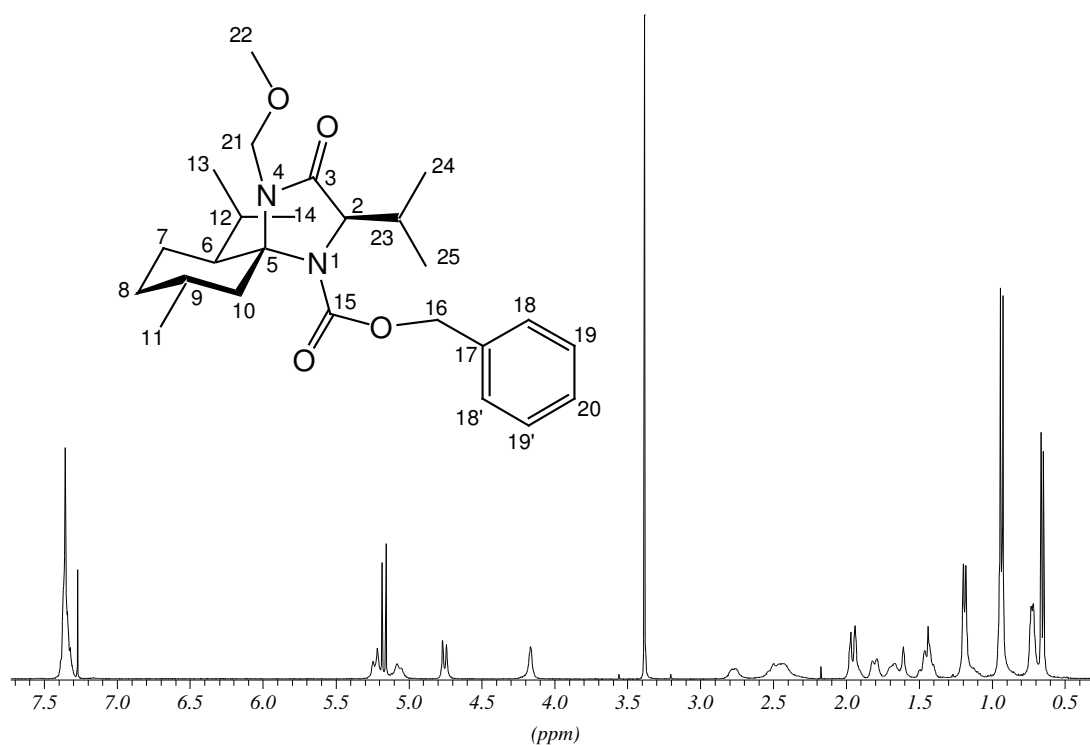
$\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 430.6\text{ g/mol}$

Ausbeute: 80 %

DC: $R_f = 0.60$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

IR (Film): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3033, 3064$ (CH, Aromat); 2958, 2928, 2875, 2854 (CH, aliph.); 1708 (C=O, Carbat, Lactam); 1456; 1422; 1385; 1313; 1289; 1210; 1171; 1108; 1089; 969; 913; 774; 740; 715; 698.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.39 – 7.30 (m, 5H, CH-18,18',19,19',20), 5.23 (AB, 1H, $^2\text{J}(\text{H,H}) = 12.0\text{ Hz}$, CH_A -16), 5.17 (AB, 1H, $^2\text{J}(\text{H,H}) = 10.8\text{ Hz}$, CH_A -21), 5.07 (AB, 1H, $^2\text{J}(\text{H,H}) = 11.7\text{ Hz}$, CH_B -16), 4.75 (AB, 1H, $^2\text{J}(\text{H,H}) = 10.7\text{ Hz}$, CH_B -21), 4.16 (s, br, 1H, CH-2), 3.38 (s, 3H, CH_3 -22), 2.77 (m, 1H, CH-6), 2.61 – 2.30 (m, 2H, CH-10,23), 1.98 – 1.89 (m, 2H, CH-9,10), 1.81 (m, 1H, CH-8), 1.72 – 1.60 (m, 1H, CH-7), 1.50 – 1.40 (m, 2H, CH-7,12), 1.26 – 1.04: 4 Protonen, darin 1.19 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 7.0\text{ Hz}$, CH_3 -24/25) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.94 (d, 6H, CH_3 -11,24/25), 0.73 (d, 3H, CH_3 -13/14), 0.65 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.9\text{ Hz}$, CH_3 -13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170 (s, C-3), 152 (s, C-15), 136 (s, C-17), 128.5 (d, C-18,18'/19,19'/20), 128.1 (d, C-18,18'/19,19'/20), 127.7 (d, C-18,18'/19,19'/20), 83.3 (s, C-5), 72.8 (t, C-21), 66.7 (t, C-16), 64.0 (d, C-2), 57.2 (q, C-22), 44.3 (d, C-6), 44.0 (t, C-10), 33.3 (t, C-8), 31.1 (d, C-23), 28.5 (d, C-9), 25.6 (d, C-12), 23.3 (q, C-13/14), 23.1 (t, C-7), 22.8 (q, C-11), 18.9 (q, C-24/25), 17.6 (q, C-13/14), 16.4 (q, C-24/25).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 430 (1) [M^+], 339 (3) [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$], 298 (3), 171 (8), 91 (100) [C_7H_7^+], 69 (5), 65 (4), 55 (13) [C_4H_7^+].

V.3.3 Verbindungen aus Kapitel III-3

(5*R*,6*S*,9*R*)-4,9-Dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (27)

Methode A:

Es werden 1.0 g (4.5 mmol) *iso*-MI-Nitron **26** in 1 ml DMF gelöst und mit 503 mg (9.0 mmol) Kaliumhydroxid versetzt. Nach 5 Minuten fügt man 0.56 ml (9.0 mmol) Methyljodid hinzu und rührt bei Raumtemperatur für 12 Stunden unter Schutzgas. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml 10 %iger Ammoniak-Lösung und 40 ml Ethylacetat versetzt und 30 Minuten heftig gerührt. Nach Trennung der Phasen wird die organische einmal mit 10 %iger Ammoniak-Lösung und zweimal mit ges. Kochsolt-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man ein farbloses Öl, welches aus wenig Cyclohexan umkristallisiert werden kann.

Methode B:

10 g (45 mmol) *iso*-MI-Nitron **26** werden in 10 ml (160 mmol) Methyljodid suspendiert und mit 6.5 g (166 mmol) pulverisiertem Natriumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wird nun zwei Tage (oder bis das Edukt nach gaschromatographischer Bestimmung vollständig umgesetzt ist) unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Mischung mit Wasser und Diethylether versetzt und 5 min stark gerührt, so daß beide Phasen gut durchmischt werden. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Danach werden die organischen Phasen vereinigt, mit ges. Kochsolt-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Lösungsmittelreste werden im Hochvakuum bei 0.1 mbar entfernt. Die auf diese Weise erhaltene gelbe, ölige Verbindung ist bereits sehr rein (GC > 94%) und kann direkt in weiteren Umsetzungen eingesetzt werden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$, M = 238.3 g/mol

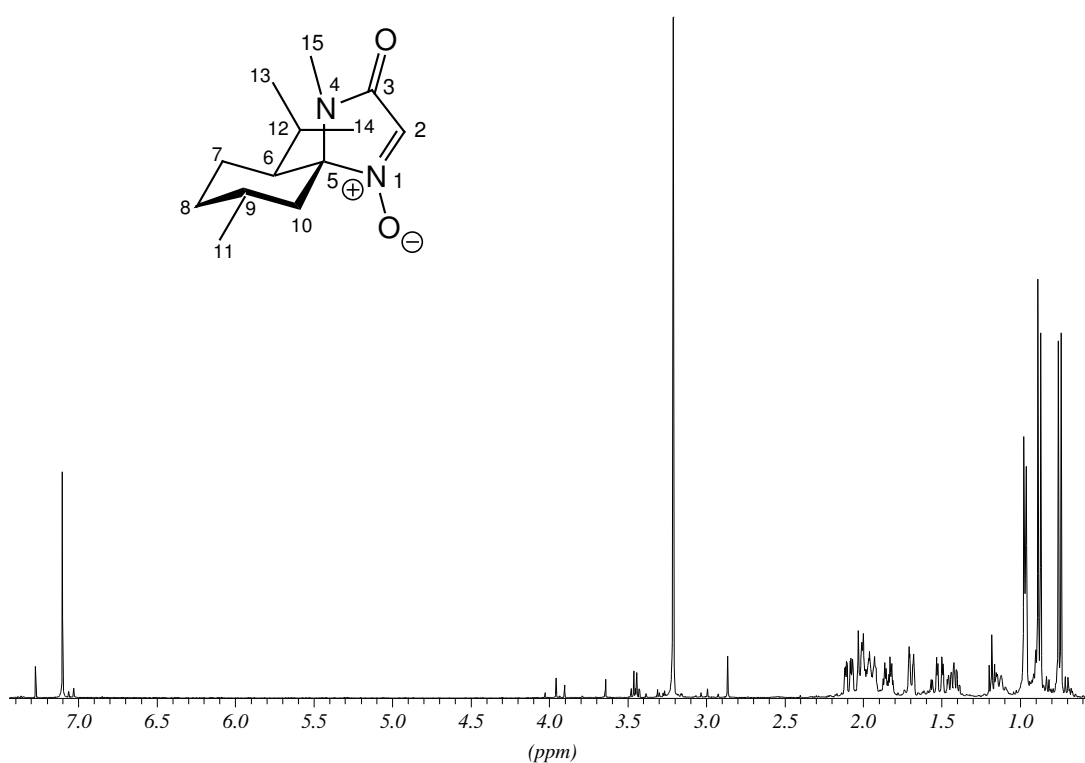
Ausbeute: Methode B = 95 %

DC: $R_f = 0.40$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +19.5^\circ$

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2919, 2871 (CH, aliph.); 1711 (C=O, Lactam); 1565 (C=N); 1270, 1249 (N-O, Nitron); 1456; 1423; 1387; 1365; 991; 983; 959; 664; 625; 571.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.10 (s, 1H, CH-3), 3.21 (s, 3H, NCH_3 -15), 2.12 – 2.07 (m, 1H, CH-6), 2.03 – 1.92 (m, 3H, CH-8,9,10), 1.87 – 1.81 (dq, 1H, CH-7), 1.71 – 1.68 (dd, 1H, CH-10), 1.57 – 1.39 (m, 2H, CH-7,12), 1.20 – 1.12 (m, 1H, CH-8), 0.97 (d, 3H, ^3J (H,H) = 5.7 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.88 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.0 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.75 (d, 3H, ^3J (H,H) = 5.7 Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 162.8 (s, C-3), 124.8 (d, C-2), 95.2 (s, C-5), 47.2 (d, C-6), 43.9 (t, C-10), 33.4 (t, C-8), 29.3 u. 29.2 (C-9,15), 24.9 (d, C-12), 23.1 (q, C-11/13/14), 22.3 (q, C-11/13/14), 21.9 (t, C-7), 17.4 (q, C-11/13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 238 (47) [M^+], 221 (21) [$\text{M}^+ - \text{O} - \text{H}$], 195 (53) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 179 (53) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$], 95 (20), 82 (29), 81 (36), 69 (37), 55 (78) [C_4H_7^+], 43 (41) [C_3H_7^+], 42 (38), 41 (100) [C_3H_5^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 65.51	H = 9.30	N = 11.75
	gefunden:	C = 65.12	H = 9.04	N = 11.60

**(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]-deca-1,3-dien-1-oxid
(29)**

Methode A:

1.0 g (4.5 mmol) *iso*-MI-Nitron **26** werden in 40 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung mit 1.5 mmol Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur auftauen und rührt die Lösung für zwei Tage unter Inertgas. Nach vollständigem Umsatz (GC-Kontrolle) gießt man die Reaktionsmischung unter gutem Rühren auf eine Mischung aus Eis, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1.5 mmol Natriumcarbonat. Danach wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige noch zweimal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich eingeeengt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 85:15) wird das Produkt als farbloser, langsam kristallisierender Feststoff erhalten. Zur weiteren Aufreinigung kann das Produkt mit wenig eiskaltem Pentan gewaschen werden.

Methode B:

1.0 g (4.5 mmol) *iso*-MI-Nitron **26** werden in 12 ml Dioxan und 3 mL Dimethylformamid gelöst und unter Rühren mit 1.1 g (5.0 mmol) Silberoxid versetzt. Anschließend werden 1.4 g (0.62 ml, 10.0 mmol) Methyljodid zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion (ca. 5 h, GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert, das Filtrat mit 5 ml 10%iger methanolischer Ammoniak-Lösung versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingeeengt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 85:15) wird das Produkt als farbloser, langsam kristallisierender Feststoff erhalten. Zur weiteren Aufreinigung kann das Produkt mit wenig eiskaltem Pentan gewaschen werden.

$C_{13}H_{22}N_2O_2$, $M = 238.3$ g/mol

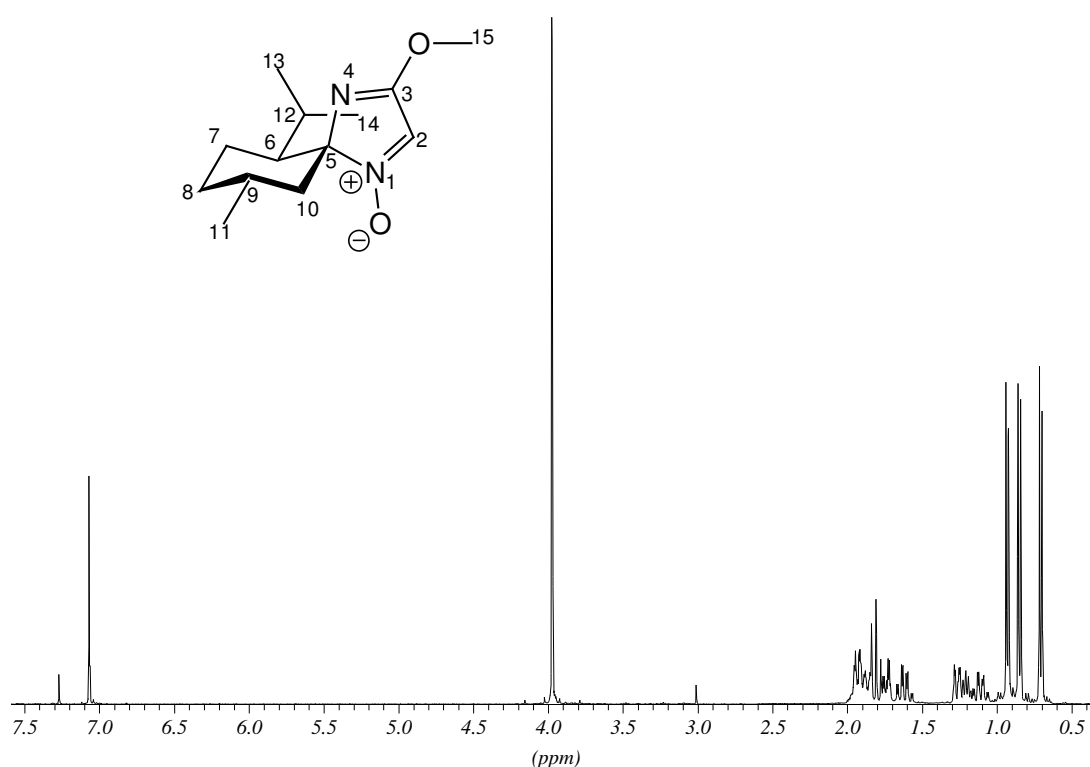
Ausbeute Methode A = 79 %, Methode B = 75 %

DC: $R_f = 0.45$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Schmp.: 53 - 56 °C

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2927, 2870 (CH, aliph.); 1608 (C=N, Imidat); 1536 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1455; 1403; 1384; 1223; 1202; 1161; 1093; 1020; 625; 592.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.05 (s, 1H, CH-2), 3.96 (s, 3H, CH_3 -15), 1.95 – 1.69 (m, 5H, CH-6,7,8,9,10), 1.66 – 1.58 (m, 1H, CH-7), 1.27 – 1.16 (m, 2H, CH-10,12), 1.14 – 1.07 (m, 1H, CH-8), 0.92 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.5 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.69 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.4 (s, C-3), 122.2 (d, C-2), 105.1 (s, C-5), 54.7 (q, C-15), 47.1 (d, C-6), 46.2 (t, C-10), 34.3 (t, C-8), 30.0 (d, C-9), 25.1 (d, C-12), 23.1 (q, C-11/13/14), 22.6 (t, C-7), 21.9 (q, C-11/13/14), 18.0 (q, C-11/13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 238 (100) [M^+], 221 (51) [$\text{M}^+ - \text{O} - \text{H}$], 195 (65) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 179 (18) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$], 111 (16) [$\text{C}_8\text{H}_{11}^+$], 95 (23), 88 (16), 83 (15), 81 (34), 69 (52), 67 (18), 55 (52) [C_4H_7^+], 43 (54) [C_3H_7^+], 41 (66) [C_3H_5^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 65.51	H = 9.30	N = 11.75
	gefunden:	C = 65.19	H = 9.29	N = 11.55

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-4-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (28)

Zu 2.0 g (8.9 mmol) *iso*-MI-Nitron **26** in 30 ml Dichlormethan werden nacheinander 18 ml Dimethoxymethan und 18.9 g Phosphorpentoxid gegeben. Die Suspension wird nun für 12 Stunden unter Inertgas und Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung zur Neutralisation der Phosphorsäuren zügig auf eine eiskalte, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. (Dabei sollten die Phasen gut durchmischt werden.) Nach Zugabe von 50 ml Dichlormethan wird die organische Phase abgetrennt, je einmal mit halbges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 8:2) erhält man 1.7 g des gewünschten Produktes als leicht gelbes Öl.

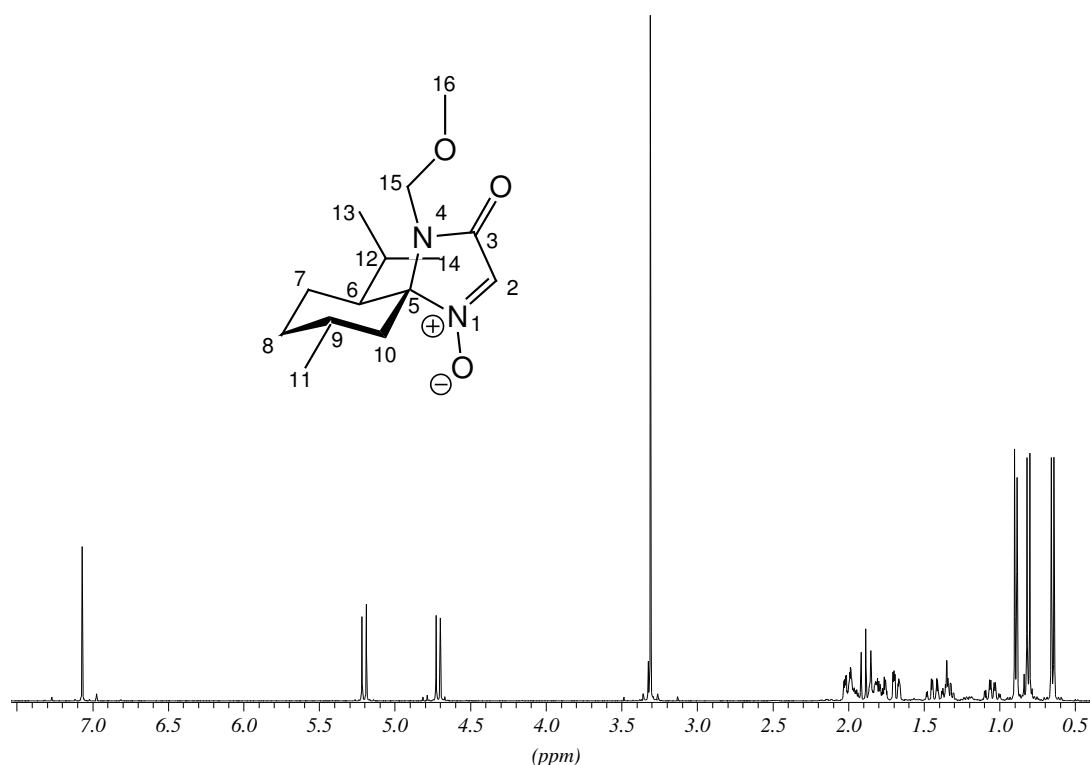
$C_{14}H_{24}N_2O_3$, M = 268.4 g/mol

Ausbeute: 71 %

DC: $R_f = 0.35$ (Kieselgel, CH/EE 1:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3125, 3090 (CH, olefin.); 2956, 2926, 2872, 2850 (CH, aliph.); 1716 (C=O, Lactam); 1565 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1456; 1406; 1383; 1269; 1175; 1083; 957; 907; 797; 671; 651; 625; 605; 582.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.10 (s, 1H, CH-2), 5.24 (AB, 1H, 2J (H,H) = 11.2 Hz, CH_A -15), 4.75 (AB, 1H, 2J (H,H) = 11.2 Hz, CH_B -15), 3.35 (s, 3H, CH-16), 2.07-1.97 (m, 2H, CH-6,9), 1.90 – 1.78 (m, 3H, CH-7,8,10), 1.72 (m, 1H, CH-10), 1.46 (dq, 1H, CH-7), 1.39 – 1.34 (m, 1H, CH-12), 1.08 (dq, 1H, CH-8), 0.93 (d, 3J (H,H) = 6.2 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.85 (d, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -11/13/14), 0.68 (d, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH_3 -11/13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.1 (s, C-3), 124.1 (d, C-2), 95.5 (s, C-5), 71.6 (t, C-15), 56.8 (q, C-16), 47.4 (d, C-6), 44.0 (t, C-10), 33.2 (t, C-8), 28.1 (d, C-9), 24.8 (d, C-12), 23.2 (q, C-11/13/14), 22.3 (t, C-7 und q, C-11/13/14), 17.7 (q, C-11/13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 268 (81) [M^+], 251 (42) [$\text{M}^+ - \text{O} - \text{H}$], 237 (17) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 225 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 209 (38) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$], 177 (15), 166 (30), 165 (26), 137 (24), 109 (26), 95 (17), 69 (15), 45 (100) [$\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$], 43 (26) [C_3H_7^+], 41 (16) [C_3H_5^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 62.66	H = 9.01	N = 10.44
	gefunden:	C = 62.60	H = 8.77	N = 10.23

(2R,5R,6S,9R)-2,9-Dimethyl-1-hydroxy-6-isopropyl-4-methoxymethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (32a)

Nach AAV 3 werden 650 mg (2.4 mmol) des Nitrons **28** in 25 ml Diethylether mit 2.4 ml einer 3 M Methylmagnesiumchlorid-Lösung (THF) umgesetzt. Nach säulenchromato-

graphischer Reinigung (Kieselgel, CH/MTB-Ether 7:3) und anschließender Kristallisation aus Pentan erhält man die gewünschte Verbindung als farblosen Feststoff.

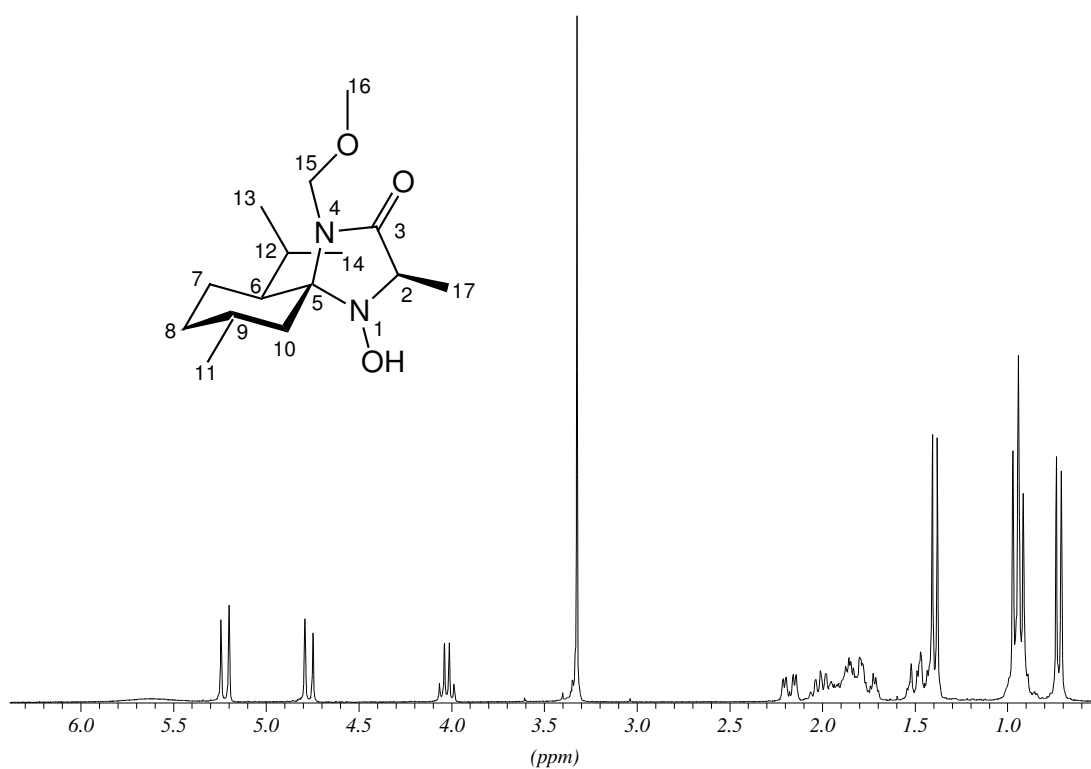
$C_{15}H_{28}N_2O_3$, $M = 284.4$ g/mol

Ausbeute 54 %

DC: $R_f = 0.43$ (Kieselgel, CH/EE 1:1)

Schmp.: 129 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3318 (NOH, Hydroxylamin); 2990, 2954, 2938, 2844 (CH, aliph.); 1693, 1678 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1464; 1421; 1393; 1171; 1094; 921; 644.



1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.59 (s br, 1H, OH), 5.22 (AB, 1H, 2J (H,H) = 11.1 Hz, CH_A -15), 4.77 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.9 Hz, CH_B -15), 4.03 (q, 1H, 3J (H,H) = 6.5 Hz, CH-2), 3.32 (s, 3H, CH-16), 2.18 (ddd, 1H, CH-6), 2.01 (m, 1H, CH-12), 1.94 – 1.75 (m, 3H, CH-8,9,10), 1.72 (ψ q, 1H, CH-7), 1.54 – 1.38: 5 Protonen, darin (m, 2H, CH-

7,10), 1.39 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.5 Hz, CH-17), 0.99 – 0.84: 7 Protonen, darin 0.94 (ψt, 6H, CH₃-11,13/14), (1H, CH-8 verdeckt), 0.72 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH₃-13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.3 (s, C-3), 84.1 (s, C-5), 72.2 (t, C-15), 62.3 (d, C-2), 56.3 (q, C-16), 48.3 (t, C-10), 45.9 (d, C-6), 34.0 (t, C-8), 29.0 (d, C-9), 26.8 (d, C-12), 22.8 (q, C-11/13/14), 22.7 (q, C-11/13/14), 22.5 (t, C-7), 16.8 (q, C-17), 14.9 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 285 (16) [M⁺ +H], 284 (23) [M⁺], 199 (100) [M⁺ -C₆H₁₃], 172 (92) [M⁺ -C₈H₁₆], 142 (66), 125 (69), 102 (20), 69 (25), 60 (19), 56 (15) [C₂H₂NO⁺], 55 (34) [C₄H₇⁺], 47 (40), 45 (74) [CH₃OCH₂⁺], 44 (18), 43 (25) [C₃H₇⁺], 42 (21) [C₃H₆⁺], 41 (30) [C₃H₆⁺].

(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2,6-Diisopropyl-1-hydroxy-4-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (32b)

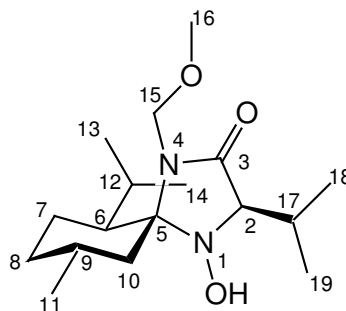
Nach AAV 3 werden 536 mg (2.0 mmol) des Nitrons **28** in 20 ml Toluol mit 3.0 ml einer 2 M Isopropylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 2 Tagen wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet und man erhält 524 mg eines gelben Öls, das zu 42 % ($^1\text{H-NMR}$) das gewünschte Produkt enthält. Die Reinigung des Produktes geschah erst nach Reduktion zum sekundären Amin.

C₁₇H₃₂N₂O₃, M = 312.5 g/mol

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3399 (NOH); 2957, 2928, 2872 (CH, aliph.); 1711 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1456; 1410; 1386; 1087; 912; 706.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.44 (s br, 1H, NOH), 5.19 (AB, 1H, 2J (H,H) = 11.1 Hz, CH_A-15), 4.74 (AB, 1H, 2J (H,H) = 11.0 Hz, CH_B-15), 3.84 (d, 1H, 3J (H,H) = 3.0 Hz, CH-2), 3.30 (s, 3H, CH₃-16), 2.20 – 2.14 (m, 2H, CH-6,17), 2.00 – 1.74 (m, 3H, CH-8,10,12), 1.70 (m, 1H, CH-7), 1.43 (ddd, 1H, CH-7), 1.38 (ψt, 1H, CH-10), 1.05 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.0 Hz, CH₃-18/19), 1.01 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH₃-18/19), 0.92 (d, 3H, 3J

(H,H) = 6.7 Hz, CH₃-13/14), 0.89 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.4 Hz, CH₃-11), 0.85 (m, 1H, CH-8), 0.68 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.0 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9 (s, C-3), 83.7 (s, C-5), 72.1 (t, C-15), 71.2 (d, C-2), 56.5 (q, C-16), 48.4 (t, C-10), 45.6 (d, C-6), 34.0 (t, C-8), 30.1 (d, C-17), 28.8 (d, C-9), 26.6 (d, C-12), 22.8 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 22.6 (q, C-11), 18.7 (q, C-18/19), 17.2 (q, C-18/19), 16.8 (q, C-13/14).

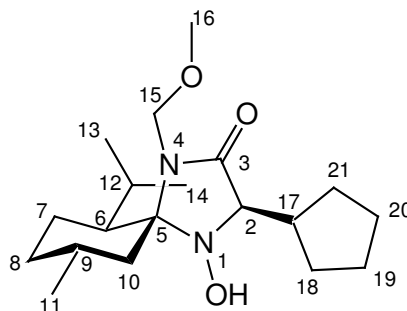
(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2-Cyclopentyl-1-hydroxy-6-isopropyl-4-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (32c)

Nach AAV 3 werden 536 mg (2.0 mmol) des Nitrons **28** in 20 ml Toluol mit 2.4 ml einer 2 M Cyclopentylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 1:1) erhält man 224 mg eines farblosen Öls, das 48 % (¹H-NMR) des Produktes enthält. Die weitere Aufreinigung geschah erst nach Reduktion zum sekundären Amin.

C₁₉H₃₄N₂O₃, M = 338.5 g/mol

DC: R_f = 0.59 (Kieselgel, CH/EE 1:1), Iod

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3407 (NOH); 2967, 2929, 2869 (CH, aliph.); 1712 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1452; 1387; 1090; 911; 704.



MS (EI, 70 eV): m/z (%): 338 (3) [M^+].

(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2,9-Dimethyl-1-hydroxy-6-isopropyl-3-methoxy-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en (33a)

Nach AAV 3 werden 238 mg (1 mmol) des Nitrons **29** in 10 ml Toluol mit 1 ml einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird aufgearbeitet. Das Produkt liegt als leicht gelb gefärbtes Öl vor und sollte, da es nicht lange lagerungsfähig ist, möglichst bald weiter umgesetzt werden.

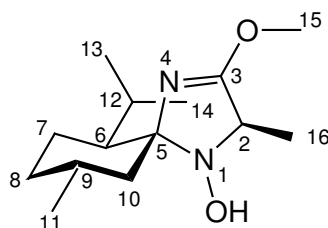
$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 254.4\text{ g/mol}$

Ausbeute: >90%

DC: $R_f = 0.57$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Iod

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3266 br (NOH); 2948, 2868, 2843 (CH, aliph.); 1664 (C=N, Imidat). Weitere intensive Banden: 1457; 1375; 1247; 1172; 1018; 873; 800; 729; 694.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.39 br (s, 1H, NOH-1), 4.07 (q, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.8\text{ Hz}$, CH-2), 3.81 (s, 3H, CH_3 -15), 2.00 – 1.71: 5 Protonen, darin 1.95 (m, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.9\text{ Hz}$, CH-12) und (m, 4H, CH-6,7,8,9), 1.56 (m, 1H, CH-7), 1.53 (t, 1H, $^2\text{J} = ^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.5\text{ Hz}$, CH_a -10), 1.43 (ddd, 1H, $^2\text{J}(\text{H,H}) = 12.9\text{ Hz}$, CH_e -10), 1.30 (d, 3H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.7\text{ Hz}$, CH_3 -16), 0.94 – 0.83: 7 Protonen, darin 0.90 (d, 6H, CH_3 -11,13/14) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.72 (d, 3H, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.7 (s, C-3), 93.6 (s, C-5), 65.2 (d, C-2), 54.5 (q, C-15), 51.0 (t, C-10), 47.3 (d, C-6), 35.1 (t, C-8), 30.3 (d, C-9), 26.7 (d, C-12), 23.0 (q, C-11/13/14), 22.9 (t, C-7), 22.4 (q, C-11/13/14), 17.7 (q, C-13/14/16), 17.4 (q, C-13/14/16).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 254 (38) [M^+], 239 (15) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 237 (18) [$\text{M}^+ - \text{OH}$], 235 (16), 180 (16), 169 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 142 (98), 102 (74), 95 (21), 92 (17), 91 (22), 55 (32) [C_4H_7^+], 44 (48), 43 (19) [C_3H_7^+], 41 (45) [C_3H_5^+].

(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2-Ethyl-1-hydroxy-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en (33b)

Nach AAV 3 werden 238 mg (1 mmol) des Nitrons **29** in 10 ml Toluol mit 1 ml einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei -78°C wird aufgearbeitet. Das Produkt liegt als leicht gelb gefärbtes Öl vor und sollte, da es nicht lange lagerungsfähig ist, möglichst bald weiter umgesetzt werden.

$\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 268.4$ g/mol

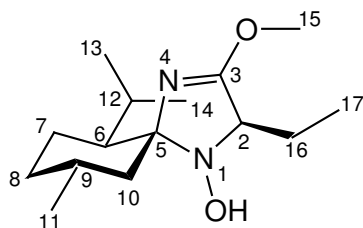
Ausbeute: 91 %

DC: $R_f = 0.59$ (Kieselgel, CH/EE 7:3), Iod

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3293 br (NOH); 2947, 2868 (CH, aliph.); 1664 (C=N, Imidat). Weitere intensive Banden: 1448; 1374; 1272; 1170, 1121; 981; 870; 625.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.65 (s br, 1H, NOH), 4.06 (t, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 5.0$ Hz, CH-2), 3.81 (s, 3H, CH_3 -15), 2.00 – 1.50: 8 Protonen, darin 1.91 (m, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 6.9$ Hz, CH-12) und (m, 7H, CH_2 -7,16, CH-6,8,9), 1.45 – 1.36: 2 Protonen, darin 1.40 (m, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H}) = 12.9$ Hz, CH_a -10) und (m, 1H, CH-10), 0.93 – 0.85: 10 Protonen, darin 0.91

(t, 3H, 3J (H,H) = 7.5 Hz, CH₃-17), 0.89 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14), 0.88 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.7 Hz, CH₃-11/13/14) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.73 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.9 (s, C-3), 93.1 (s, C-5), 70.7 (d, C-2), 54.4 (q, C-15), 51.2 (t, C-10), 47.0 (d, C-6), 35.1 (t, C-8), 30.3 (d, C-9), 26.8 (d, C-12), 24.3 (t, C-16), 22.9 (t, C-7), 22.9 (q, C-11/13/14), 22.3 (q, C-11/13/14), 17.7 (q, C-13/14), 9.2 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 268 (38) [M⁺], 266 (90) [M⁺ -H₂], 250 (34) [M⁺ -H₂O], 249 (65), 248 (69), 238 (33), 223 (65), 183 (100) [M⁺ -C₆H₁₃], 156 (98), 139 (38), 95 (38), 69 (64), 55 (66) [C₄H₇⁺], 44 (33), 43 (50) [C₃H₇⁺], 41 (43) [C₃H₅⁺].

(2R,5R,6S,9R)-1-Hydroxy-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-2-vinyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en (33e)

Nach AAV 3 werden 238 mg (1 mmol) des Nitrons **29** in 10 ml Toluol mit 3 ml einer 1 M Vinylmagnesiumbromid-Lösung (THF) umgesetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei -78 °C wird aufgearbeitet. Das Produkt liegt als leicht gelb gefärbtes Öl vor und sollte, da es nicht lange lagerungsfähig ist, möglichst bald weiter umgesetzt werden.

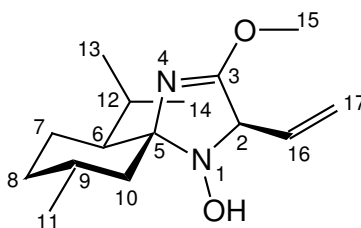
C₁₅H₂₆N₂O₂, M = 266.4 g/mol

Ausbeute: >90 %

DC: R_f = 0.68 (Kieselgel, CH/EE 1:1), Jod

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3373 br (NOH); 2948, 2928, 2888 (CH, aliph.); 1687 (C=O, Imidat). Weitere intensive Banden: 1445; 1365; 1348; 1022; 983; 923.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5,94 (s br, 1H, NOH-1), 5,74 (ddd, 1H, ³J (H,H) = 8.1 Hz, ³J_{cis} (H,H) = 9.9 Hz und ³J_{trans} (H,H) = 17.2 Hz, CH-16), 5,34 (d, 1H, ³J_{trans} (H,H) = 17.0 Hz, CH_{trans}-17), 5,26 (d, 1H, ³J_{cis} (H,H) = 10.3 Hz, CH_{cis}-17), 4,49 (d, 1H, ³J (H,H) = 8.1 Hz, CH-2), 3,82 (s, 3H, CH₃-15), 2,00 – 1,69: 4 Protonen, darin 1,96 (m, 1H, ³J (H,H) = 6.9 Hz, CH-12) und (m, 3H, CH-6,8,9), 1,62 – 1,41 (m, 4H, CH₂-7,10), 0,94 – 0,86: 7 Protonen, darin 0,91 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.8 Hz, CH₃-13/14), 0,90 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.4 Hz, CH₃-11) und (1H, CH-8 verdeckt), 0,74 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.9 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.3 (s, C-3), 135.5 (d, C-16), 119.3 (t, C-17), 93.9 (s, C-5), 73.1 (d, C-2), 54.8 (q, C-15), 50.6 (t, C-10), 47.3 (d, C-6), 35.1 (t, C-8), 30.3 (d, C-9), 26.7 (d, C-12), 23.1 (q, C-11/13/14), 23.0 (t, C-7), 22.4 (q, C-11/13/14), 17.7 (q, C-13/14).

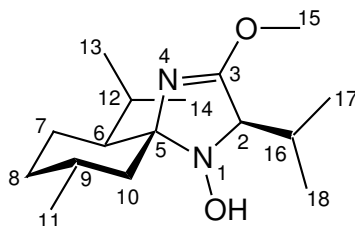
MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (50) [M⁺], 247 (32), 221 (42), 181 (100) [M⁺ -C₆H₁₃], 154 (94), 114 (72), 95 (33), 93 (25), 86 (20), 84 (31), 81 (68), 79 (29), 71 (41), 69 (33), 67 (41), 57 (22), 55 (56) [C₄H₇⁺], 44 (55), 42 (70) [C₃H₇⁺].

(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2,6-Diisopropyl-1-hydroxy-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en (**33c**)

Nach AAV 3 werden 1.0 g (4.2 mmol) des Nitrons **29** in 50 ml Diethylether mit 6 ml einer 2 M Isopropylmagnesiumbromid-Lösung (THF) umgesetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei -78 °C wird aufgearbeitet. Das Rohprodukt liegt als farbloses Öl vor und wurde ohne weitere Aufreinigung direkt weiter zu **47c** umgesetzt.

C₁₆H₃₀N₂O₂, M = 282.4 g/mol

Ausbeute: >36 % (36 % ist die Gesamtausbeute nach Oxidation zu **47c**)



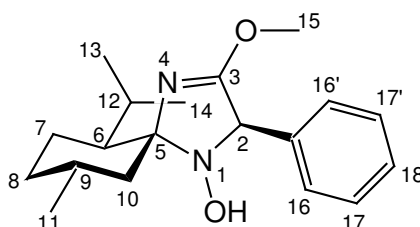
(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-1-Hydroxy-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-2-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en (33d)

Nach AAV 3 werden 1.0 g (4.2 mmol) des Nitrons **29** in 50 ml Diethylether mit 4 ml einer 3 M Phenylmagnesiumbromid-Lösung (THF) umgesetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird aufgearbeitet. Das Rohprodukt liegt als farbloser Schaum vor und wurde ohne weitere Aufreinigung direkt weiter zu **47d** umgesetzt.

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 316.4\text{ g/mol}$

Ausbeute: $>65\%$ (65% ist die Gesamtausbeute nach Oxidation zu **47d**)

DC: $R_f = 0.54$ (Kieselgel, CH/EE 7:3), Jod



(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2-*tert*-Butyl-1-hydroxy-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (35a)

Es werden 3.4 g (15.2 mmol) des Nitrons **26**, 5.25 g (42.0 mmol) *tert*-Butylhydrazin-Hydrochlorid und 10.5 g (42.0 mmol) Blei(IV)oxid in 80 ml Ethylacetat dispergiert und mit 1.35 g Kaliumhydroxid-Pulver versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Stickstoffentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat nachgewaschen. Schließlich wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält einen farblosen Feststoff, welcher durch Umkristallisation aus Cyclohexan analysenrein erhalten werden kann.

$C_{16}H_{30}N_2O_2$, $M = 282.4$ g/mol

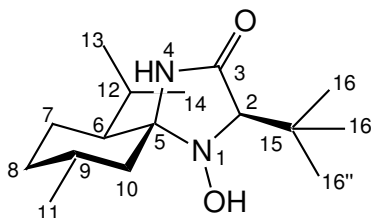
Ausbeute: >90 %

DC: $R_f = 0.62$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Iod

Schmp.: 225 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3419 (NOH, Hydroxylamin); 3200, 3079 (NH, Amid); 2956, 2927, 2869 (CH, aliph.); 1702, 1674 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1452; 1342; 1362; 1300; 1169; 758.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.78 (s, 1H, NH-4), 5.12 (s br, 1H, NOH-1), 3.52 (s, 1H, CH-2), 1.98 (m, 1H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-12), 1.85 (m, 1H, CH-6), 1.79 – 1.64 (m, 2H, CH-7,8), 1.59 – 1.46 (m, 2H, CH-9,10), 1.42 (ψt, 1H, 3J (H,H) = 7.4 Hz, CH-10), 1.30 – 1.16 (m, 1H, CH-7), 1.04 (s, 9H, CH_3 -16,16',16''), 0.93 – 0.77: 10 Protonen, darin 0.92 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.89 (d, 3H, 3J (H,H) = 5.6 Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14) und (1H, CH-8 verdeckt).



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 172.5 (s, C-3), 81.9 (s, C-5), 75.9 (d, C-2), 49.9 (t, C-10), 46.5 (d, C-6), 34.8 (s, C-15), 34.2 (t, C-8), 30.5 (d, C-9), 26.6 (d, C-12), 26.2 (q, C-16,16',16''), 22.9 (t, C-7), 22.8 (q, C-13/14), 22.1 (q, C-11), 17.6 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 282 (23) [M^+], 225 (58) [$M^+ - C(CH_3)_3$], 197 (46), 171 (33), 170 (87) [$M^+ - C_8H_{16}$], 143 (42), 138 (32), 137 (69), 114 (22), 112 (24) [$C_8H_{12}^+$], 111 (24), 97 (45), 95 (26), 89 (28), 86 (34), 81 (69), 69 (25), 57 (93) [$C(CH_3)_3^+$], 56 (84), 46 (65), 45 (36), 44 (100), 43 (30) [$C_3H_7^+$], 42 (92) [$C_3H_8^+$].

(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2-(Adamant-1-yl)-1-hydroxy-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro-[4.5]decan-3-on (35b)

Es werden 147 mg (0.7 mmol) des Nitrons **26**, 400 mg (2.0 mmol) 1-Adamantylhydrazin-Hydrochlorid und 492 mg (2.0 mmol) Blei(IV)oxid in 4 ml Ethylacetat dispergiert und mit 67 mg Kaliumhydroxid in 2 ml Methanol versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Stickstoffentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mit 100 ml Ethylacetat nachgewaschen. Schließlich wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält einen farblosen Feststoff, welcher durch Umkristallisation aus Methanol/Wasser analysenrein erhalten werden kann.

$C_{22}H_{36}N_2O_2$, $M = 360.5$ g/mol

Ausbeute: 70 %

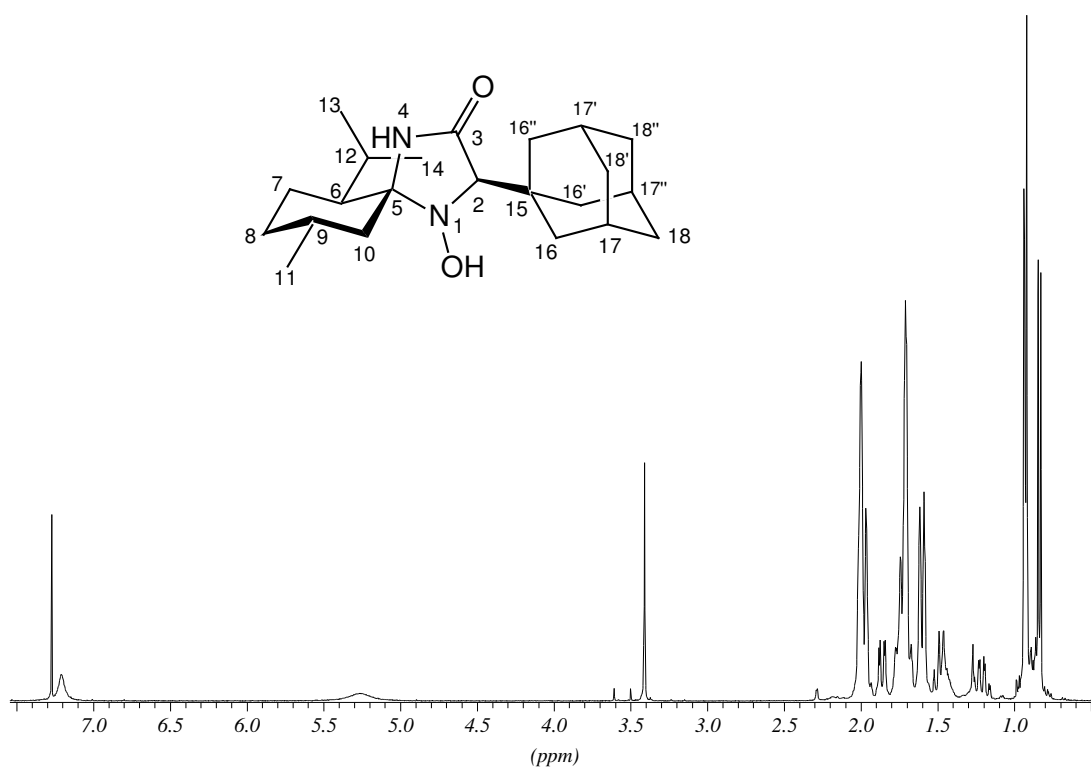
DC: $R_f = 0.59$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Iod

Schmp.: 213 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3424, 3299 br (NH, NOH); 2956, 2905, 2850 (CH, aliph.); 1700 (C=O, Lactam); 1455; 1411; 1362; 1345; 1165; 1097; 980; 750; 692; 641; 598; 568; 502; 437.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.21 (s br, 1H, NH-4), 5.27 (s br, 1H, NOH), 3.41 (s, 1H, CH-2), 2.05 – 1.93 (m, 7H, (3H, CH-17,17',17''), (3H, CH_A -16,16',16''), (1H, CH-12)), 1.86 (m, 1H, CH-6), 1.77 – 1.67 (m, 8H, (6H, CH_2 -18,18',18''), (2H, CH-7,8)), 1.61 (ψ d, 4H, (3H, CH_B -16,16',16''), (1H, CH-10)), 1.49 (ψ t, 1H CH-10), 1.46 (m, 1H, CH-9), 1.21 (dq, 1H, CH-7), 0.98 – 0.80: 10 Protonen, darin 0.94 – 0.92 (6H, CH_3 -11,13/14), 0.84 (3H, 3J (H,H) =6.6 Hz, CH_3 -13/14), (1H, CH-8 verdeckt).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 171.8 (s, C-3), 81.6 (s, C-5), 76.2 (d, C-2), 49.9 (t, C-10), 46.5 (d, C-6), 38.4 (t, C-16), 37.1 (t, C-18), 36.8 (s, C-15), 34.2 (t, C-8), 30.8 (d, C-9), 28.4 (d, C-17), 26.6 (d, C-12), 23.1 (t, C-7), 22.7 (q, C-13/14), 22.1 (q, C-11), 17.6 (q, C-13/14).



MS (EI, 70 eV): m/z (%): 360 (50) [M^+], 304 (22), 276 (36), 275 (96) [$M^+ - C_6H_{13}$], 261 (17), 249 (34), 248 (98) [$M^+ - C_8H_{16}$], 180 (39), 154 (16), 136 (26), 135 (100) [$C_{10}H_{15}^+$], 95 (25), 93 (23), 79 (21).

EA (%): berechnet: C = 73.29 H = 10.06 N = 7.77
 gefunden: C = 73.17 H = 10.26 N = 7.70

Nebenprodukt:

(5*R*,6*S*,9*R*)-2-(Adamant-1-yl)-6-isopropyl-9-methyl-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid

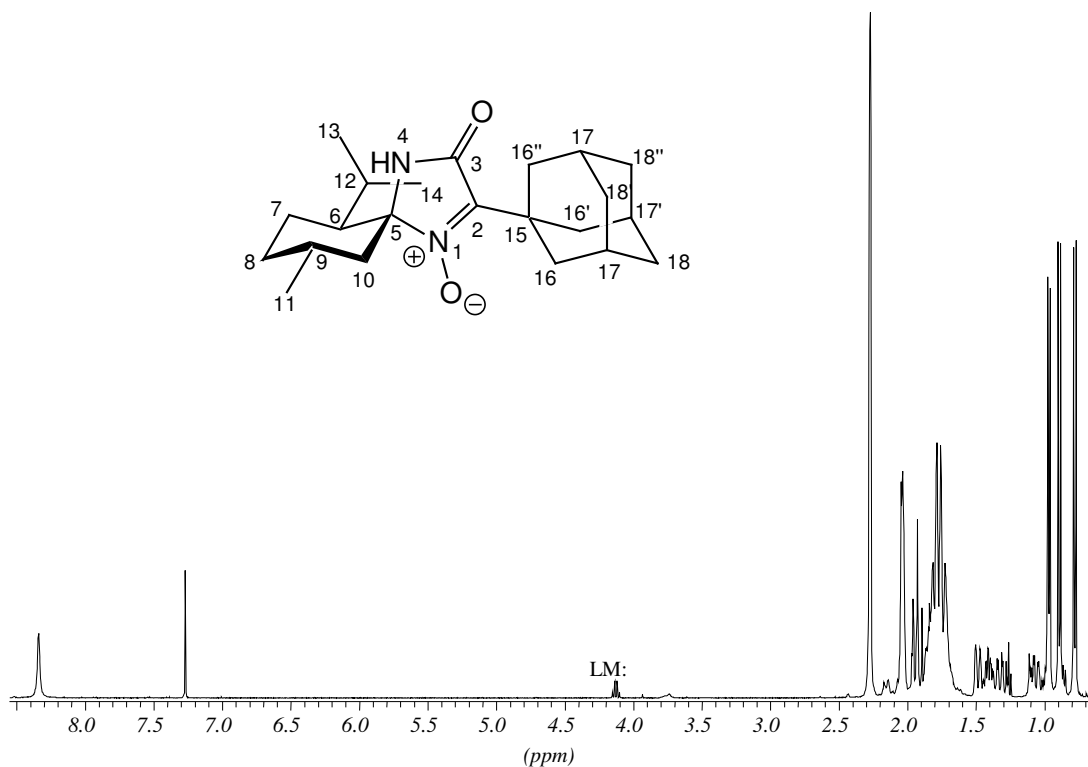
$C_{22}H_{34}N_2O_2$, $M = 358.5$ g/mol

DC: $R_f = 0.51$ (Kieselgel, CH/EE 1:1)

Schmp.: 250 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3223, 3121 (NH, Amid); 2947, 2905, 2850 (CH, aliph.); 1712 (C=O, Lactam); 1553 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1454; 1377; 1365; 1343; 1261; 1171; 760; 682; 610.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.34 (s, 1H, NH-4), 2.28 (d, 6H, CH_2 -18,18',18''), 2.07 – 1.66: 14 Protonen, darin 2.04 (m, 3H, CH-17,17',17''), (m, 11H, CH-6,7,8,9,10, CH_2 -16,16',16''), 1.47 (m, 1H, CH-10), 1.40 (m, 1H, CH-12), 1.36 (m, 1H, CH-7), 1.05 (m, 1H, CH-8), 0.96 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.88 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.77 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.9 (s, C-3), 139.8 (s, C-2), 89.5 (s, C-5), 46.6 (d, C-6), 46.4 (t, C-10), 36.7 (t, C-16), 36.2 (t, C-18) und (s, C-15), 33.8 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 28.0 (d, C-17), 25.1 (d, C-12), 23.2 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 18.0 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 359 (16) $[M^+ + H]$, 358 (61) $[M^+]$, 344 (28) $[M^+ - CH_2]$, 342 (35) $[M^+ - O]$, 341 (87) $[M^+ - O - H]$, 260 (27), 259 (100), 180 (18), 164 (28), 135 (81) $[C_{10}H_{15}^+]$, 93 (16), 81 (18), 43 (15) $[C_3H_7^+]$.

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

Methode A:

Es werden 1.08 g (4.5 mmol) des Nitrons **27**, 1.62 g (13.0 mmol) *tert*-Butylhydrazinhydrochlorid und 3.24 g (13.0 mmol) Blei(IV)oxid in 20 ml Ethylacetat dispergiert und mit 400 mg Kaliumhydroxid-Pulver versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Stickstoffentwicklung zu beobachten ist. Anschließend wird abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Ethylacetat nachgewaschen. Schließlich wird das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält einen farblosen Feststoff, welcher durch Umkristallisation aus Cyclohexan analysenrein erhalten werden kann.

Methode B:

0.50 g (2.1 mmol) des Nitrons **27** werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und unter Argonatmosphäre auf -70 °C gekühlt. Anschließend werden 2 ml einer 1.6 M *tert*-Butyllithium-Lösung (3.2 mmol) zugetropft und 5 h bei -40 °C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf -20 °C erwärmt und unter gutem Rühren in eine eiskalte, halbges. Ammoniumchlorid-Lösung gegossen. Nach Abtrennung der organischen Phase wird noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

$C_{17}H_{32}N_2O_2$, $M = 296.5$ g/mol

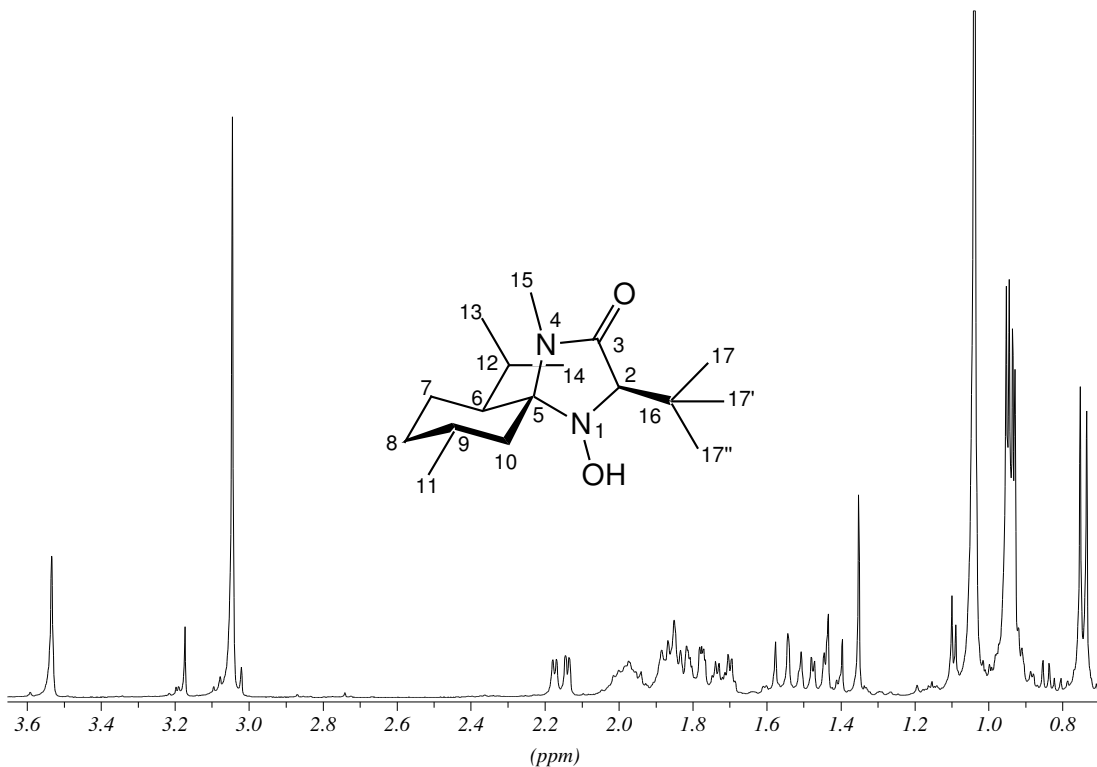
Ausbeute Methode A = 95 %, Methode B = 21 %

DC: $R_f = 0.56$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Iod

Schmp.: 159 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3387 (NOH), 2957, 2930, 2870 (CH, aliph.), 1698, 1674 (C=O, Lactam); 1455; 1427; 1388; 1358; 1304; 1100; 1022; 982; 833; 754; 646; 614.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.15 (s br, NOH-1), 3.51 (s, 1H, CH-2), 3.03 (s, 3H, CH-15), 2.18 – 2.13 (m, 1H, CH-6), 1.98 (m, 1H, CH-9), 1.88 – 1.70 (m, 4H, CH-7,8,10,12), 1.58 – 1.40 (m, 2H, CH-7,10), 1.04 (s, 9H, CH_3 -17,17',17''), 0.98 – 0.92: 7 Protonen, darin (1H, CH-8 verdeckt), 0.94 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.8 Hz, CH_3 -13/14), 0.94 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.2 Hz, CH_3 -11), 0.74 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 169.8 (s, C-3), 84.1 (s, C-5), 74.7 (d, C-2), 48.5 (t, C-10), 46.2 (d, C-6), 35.1 (s, C-16), 34.2 (t, C-8), 30.2 (d, C-9), 29.3 (q, C-15), 26.5 (d, C-12), 26.2 (q, C-17,17',17''), 22.9 (q, C-11/13/14), 22.8 (t, C-7), 22.5 (q, C-11/13/14), 16.5 (q, C-11/13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 296 (20) [M^+], 279 (13) [$\text{M}^+ - \text{O} - \text{H}$], 278 (38) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 263 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$], 240 (22) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 211 (24) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 185 (46) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16} + \text{H}$], 184 (30) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$], 112 (21) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 111 (21) [$\text{C}_8\text{H}_{15}^+$], 69 (26), 57 (35) [C_4H_9^+], 55 (35) [C_4H_7^+], 43 (23) [C_3H_7^+], 42 (15), 41 (42) [C_3H_5^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 68.88	H = 10.88	N = 9.45
	gefunden:	C = 68.71	H = 11.00	N = 9.08

**(3R,5S,6S,9R)-3-tert-Butyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
(37a)**

4.2 g des Hydroxylamins **35a** werden in 80 ml Ethanol gelöst und anschließend mit der gleichen Menge 1.5 N HCl-Lösung versetzt. Nun wird 1.0 g Pd/C Katalysator (Fluka 10 %ig) zugegeben und es wird für 3 Tage bei Raumtemperatur bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator über Celite abfiltriert und mehrmals intensiv mit 1 N HCl-Lösung und Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum eingengt und man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Um die Verbindung aus ihrem Hydrochlorid zu befreien, wird sie in Diethylether und wäßriger 2 N Natronlauge aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Schließlich werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

$C_{16}H_{30}N_2O$, M = 266.4 g/mol

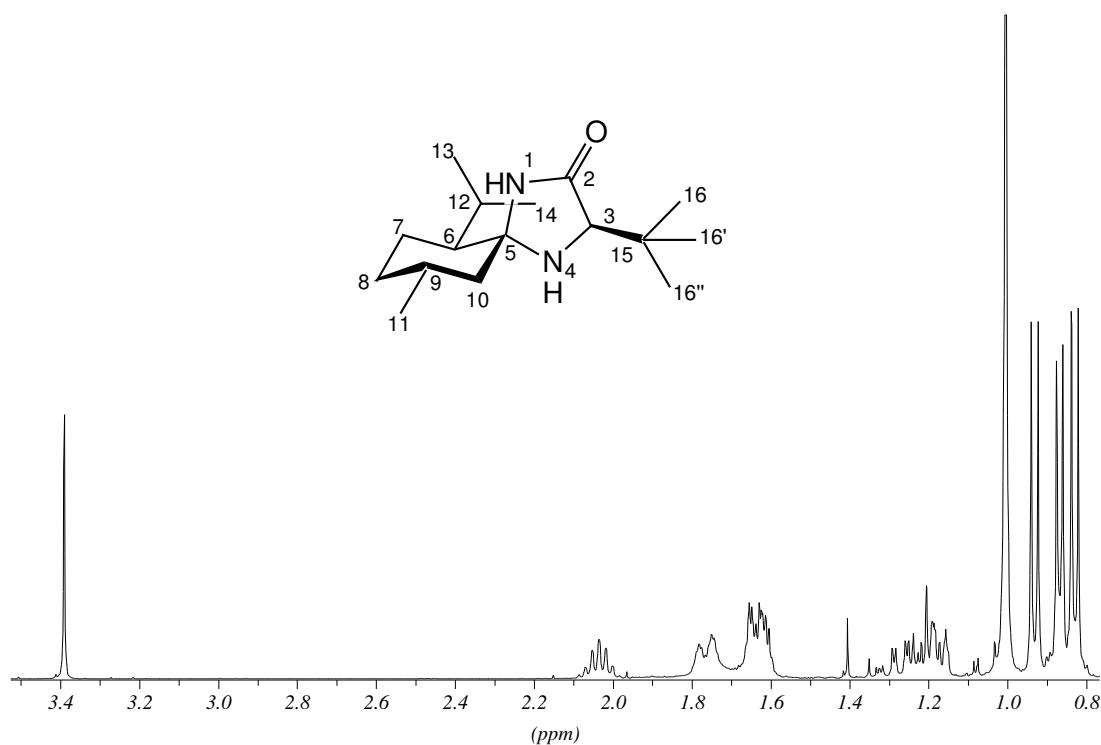
Ausbeute: 90 %

DC: $R_f = 0.52$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Ninhydrin

Schmp. (Hydrochlorid): 187 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3379, 3351 (NH, sek. Amin); 3186, 3084 (NH, Amid); 2956, 2926, 2870, 2837 (CH, aliph.); 1694 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1456; 1362; 1243; 1171; 1120; 801; 739; 684.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.30 (s, 1H, NH-1), 3.39 (s, 1H, CH-3), 2.04 (m, 1H, 3J (H,H) = 7.0 Hz, CH-12), 1.76 (m, 1H, CH-8), 1.66 – 1.60 (m, 3H, CH-7,9,10), 1.30 – 1.16 (m, 3H, CH-6,7,10), 1.01 (s, 9H, CH_3 -16,16',16''), 0.93 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.90 – 0.80: 7 Protonen, darin 0.87 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14) und (1H, CH-8 verdeckt).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.4 (s, C-2), 76.1 (s, C-5), 67.7 (d, C-3), 53.4 (d, C-6), 51.9 (t, C-10), 34.5 (t, C-8), 34.1 (s, C-15), 30.3 (d, C-9), 26.0 (q, C-16,16',16''), 25.5 (d, C-12), 24.0 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 18.0 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (24) [M^+], 210 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9 + \text{H}$], 181 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 154 (15) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16}$], 97 (19), 89 (27), 86 (25), 55 (41) [C_4H_7^+], 42 (21) [C_3H_6^+], 40 (46).

EA (%) :	berechnet:	C = 72.13	H = 11.35	N = 10.51
	gefunden:	C = 71.74	H = 11.05	N = 10.45

**(3R,5S,6S,9R)-3-(Adamant-1-yl)-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
(37b)**

234 mg (0.65 mmol) des Hydroxylamins **35b** in 20 ml 2-Propanol und 5 ml 7.7 M methanolischer Salzsäure-Lösung werden mit 80 mg Katalysator (Pd/C, DEGUSSA, E 101 R/W 10 %ig, Wassergehalt 51 %) versetzt und für drei Tage bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird über Celite filtriert und mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wird nun im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der

erhaltene Feststoff zweimal mit Diethylether gewaschen. Dazu wird das Rohprodukt mit wenig Ether versetzt und die Suspension bis zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ether vom Feststoff abdekantiert und verworfen. (Dieser Vorgang wird noch einmal wiederholt.) Der Rückstand wird in Diethylether / 2 N Natronlauge aufgenommen und die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden schließlich über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Verbindung ist bereits sehr sauber und liegt als farbloser Feststoff vor.

$C_{22}H_{36}N_2O$, $M = 344.5$ g/mol

Ausbeute: 62 %

DC: $R_f = 0.57$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Ninhydrin

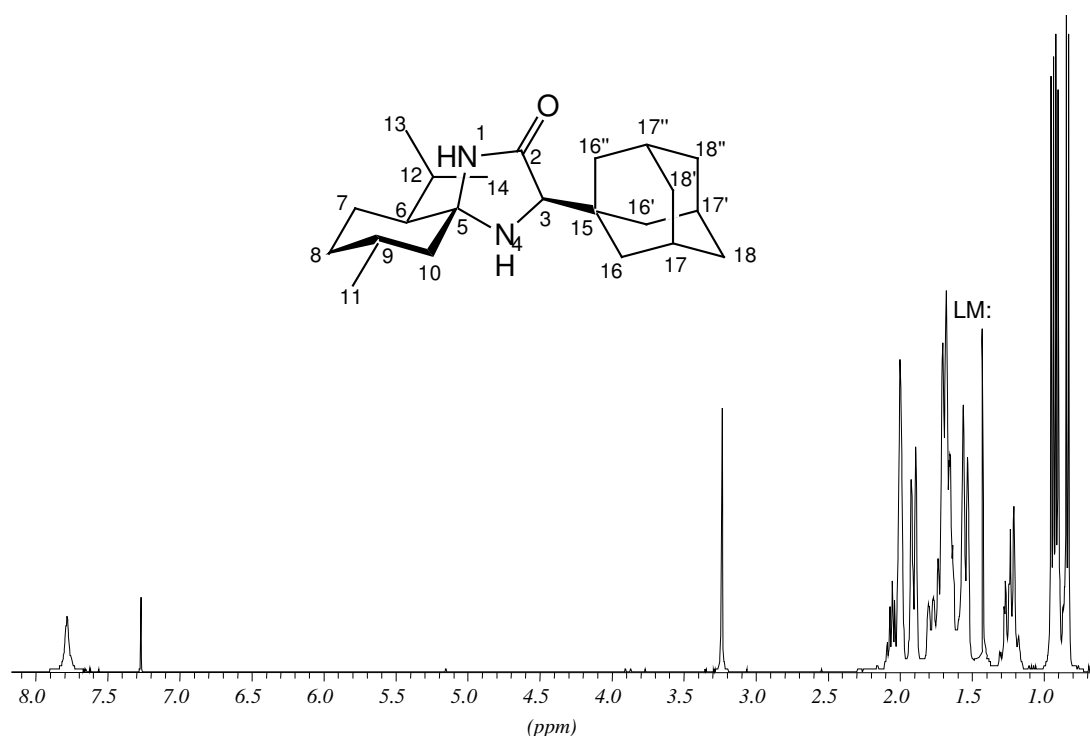
Schmp.: 202 - 208 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3178, 3077 (NH, Amid); 2948, 2904, 2848 (CH, aliph.); 1686 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1453; 1359; 1344; 733.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.10 (s br, 1H, NH-1), 3.22 (s, 1H, CH-3), 2.05 (m, 1H, CH-12), 2.00 (ψ s, 3H, CH-17,17',17''), 1.91 (ψ d, 3H, CH_A -16,16',16''), 1.80 – 1.59 (m, 10H, CH_2 -18,18',18'' und CH-7,8,9,10), 1.55 (ψ d, 3H, CH_B -16,16',16''), 1.31 – 1.18 (m, 3H, CH-6,7,10), 0.95 – 0.83: 10 Protonen, darin (1H, CH-8 verdeckt), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.0 Hz, CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.4 Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH-13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 176.2 (s, C-2), 76.2 (s, C-5), 67.9 (d, C-3), 53.4 (d, C-6), 51.8 (t, C-10), 38.3 (t, C-16), 37.0 (t, C-18), 35.0 (s, C-15), 34.6 (t, C-8), 30.4 (d, C-9), 28.3 (d, C-17), 25.5 (d, C-12), 24.0 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 22.2 (q, C-11), 18.0 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 359 (25), 345 (52) [$M^+ + H$], 344 (7) [M^+], 342 (43) [$M^+ - 2H$], 261 (35), 260 (28), 259 (54) [$M^+ - C_6H_{13}$], 258 (36), 164 (29), 135 (100) [$C_{10}H_{15}^+$], 93 (26), 79 (31), 55 (23) [$C_4H_7^+$].



(3R,5S,6S,9R)-3-*tert.*-Butyl-1,9-dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on
(38b)

1.1 g des Hydroxylamins **36** werden in 40 ml Ethanol gelöst und anschließend mit der gleichen Menge 1.5 N HCl-Lösung versetzt. Nun wird 1.0 g Pd/C-Katalysator (Fluka, 10%ig) zugegeben und es wird für 3 Tage bei Raumtemperatur bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator über Celite abfiltriert und mehrmals intensiv mit 1 N HCl-Lösung und Ethanol gewaschen. Die gesammelten Filtrate werden im Vakuum eingengt und man erhält das Hydrochlorid der Titelverbindung als farblosen Feststoff. Um die Verbindung aus ihrem Hydrochlorid zu befreien, wird sie in Diethylether und wäßriger 2 N Natronlauge aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Schließlich werden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

$C_{17}H_{32}N_2O$, $M = 280.5$ g/mol

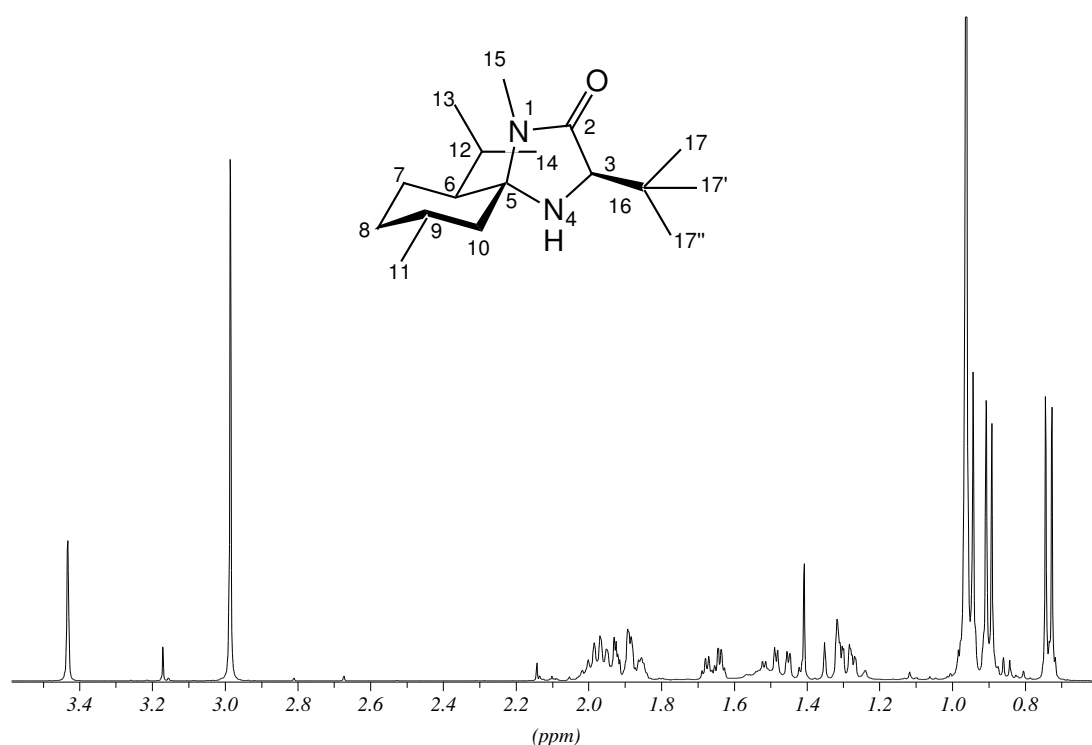
Ausbeute: 62 %

DC: $R_f = 0.49$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdatophosphorsäure

Schmp.: 99 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3382, 3334 (NH, sek. Amin); 2955, 2925, 2869 (CH, aliph.); 1682 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1483; 1455; 1412; 1387; 1356; 1148; 1114; 985; 964; 849; 748; 716; 652; 640.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.43 (s, 1H, CH-3), 2.99 (s, 3H, CH_3 -15), 2.05 – 1.83 (m, 4H, CH-8,9,10,12), 1.66 (dq, 1H, CH-7), 1.47 (dq, 1H, CH-7), 1.31 (ψ t, 1H, CH-10), 1.29 (m, 1H, CH-6), 1.00 – 0.89: 16 Protonen, darin 0.96 (s, 9H, CH_3 -17,17',17''), 0.95 (d, 3H, CH_3 -13/14), 0.90 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.73 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 173.4 (s, C-2), 77.9 (s, C-5), 66.9 (d, C-3), 55.9 (d, C-6), 51.5 (t, C-10), 34.5 (t, C-8) und (s,C-16), 30.4 (d, C-9), 29.7 (q, C-15), 25.8 (q, C-17,17',17''), 25.5 (d, C-12), 24.2 (q, C-13/14), 23.0 (t, C-7), 22.9 (q, C-11), 17.1 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 281 (17) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 280 (85) [M^+], 277 (19), 239 (16) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$], 237 (52) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 224 (42) [$\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$], 211(16), 210 (32) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{10}$], 195 (92)

$[M^+ - C_6H_{13}]$, 181 (97), 169 (21), 168 (100) $[M^+ - C_8H_{16}]$, 140 (50), 138 (76), 113 (27), 111 (16), 97 (43), 84 (17), 70 (33) $[C_5H_{10}^+]$, 67 (25), 57 (21) $[C_4H_9^+]$, 55 (100) $[C_4H_7^+]$, 45 (18), 44 (38), 40 (100), 38 (39).

EA (%):	berechnet:	C = 72.81	H = 11.50	N = 9.99
	gefunden:	C = 72.47	H = 11.60	N = 9.91

(3R,5S,6S,9R)-3,6-Diisopropyl-1-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (38b)

Methode A:

400 mg (42 %ig, 0.54 mmol) des Hydroxylamins **32b** werden in 5 ml Ethanol gelöst und anschließend mit der gleichen Menge 2 N Salzsäure versetzt. Nun wird eine Spatelspitze Katalysator (Pd/C, Fluka 10 %ig) zugegeben und es wird 3-4 Tage bei Raumtemperatur bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Danach wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird der Rückstand in Wasser und wenig Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird verworfen, die wäßrige mit Kaliumcarbonat basisch gestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Verbindung ist jetzt bereits sehr rein und liegt als farbloses Öl vor.

Methode B:

Nach AAV 6 werden 253 mg (1 mmol) des Imins **59** in 10 ml Toluol mit einer 2 M Isopropylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Durch Versetzen mit methanolischer Salzsäure und anschließendem Einengen wird das Hydrochlorid der Titelverbindung erhalten. Zur Aufreinigung erhitzt man das Hydrochlorid zweimal in Diethylether zum Sieden und dekantiert nach dem Abkühlen. Anschließend wird die Verbindung im Hochvakuum getrocknet.

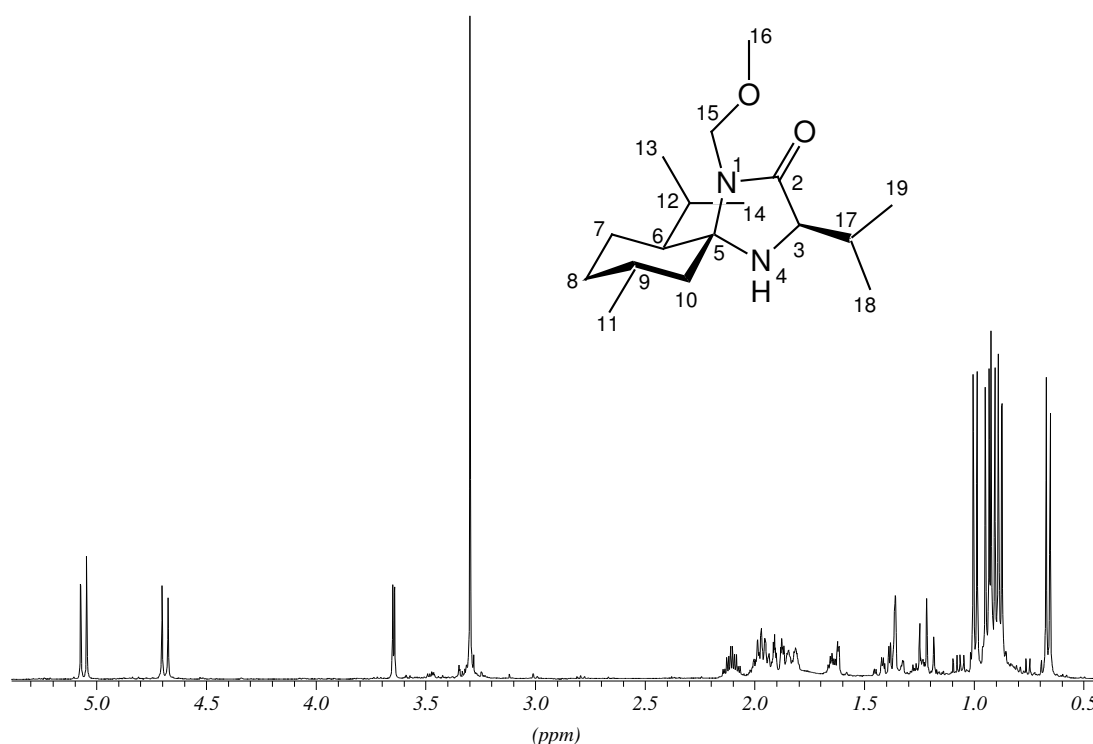
$C_{17}H_{32}N_2O_2$, M = 296.5 g/mol

DC: $R_f = 0.52$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Ninhydrin

Ausbeute: Methode A = 63%, Methode B = 30%

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3357 (NH, sek. Amin); 2956, 2931, 2871 (CH, aliph.); 1702 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1466; 1406; 1387; 1310; 1082; 910; 696.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.06 (AB, 1H, ^2J (H,H) = 10.9 Hz, CH_A -15), 4.69 (AB, 1H, ^2J (H,H) = 10.9 Hz, CH_B -15), 3.65 (d, 1H, ^3J (H,H) = 3.5 Hz, CH-3), 3.30 (s, 3H, CH_3 -16), 2.11 (m, 1H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, ^3J (H,H) = 3.5 Hz, CH-17), 2.04 – 1.72: 4 Protonen, darin 1.97 (m, 1H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-12), 1.89 (ddd, 1H, CH-10), 1.82 (m, 1H, CH-8) und (CH-9 verdeckt), 1.64 (m, 1H, CH-7), 1.46 – 1.32 (m, 2H, CH-6,7), 1.21 (t, 1H, ^2J (H,H) = ^3J (H,H) = 13.1 Hz, CH_a -10), 0.99 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.0 Hz, CH_3 -18/19), 0.94 – 0.87: 10 Protonen, darin 0.94 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -18/19), 0.88 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.3 Hz, CH_3 -11) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.66 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.3 (s, C-2), 78.9 (s, C-5), 72.9 (t, C-15), 64.0 (d, C-3), 56.5 (q, C-16), 55.9 (d, C-6), 50.6 (t, C-10), 34.2 (t, C-8), 30.5 (d, C-17), 28.7 (d, C-9), 25.7 (d, C-12), 24.1 (q, C-13/14), 22.9 (t, C-7), 22.8 (q, C-11), 19.1 (q, C-18/19), 17.1 (q, C-13/14), 16.6 (q, C-18/19).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 296 (14) [M^+], 212 (15), 211 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 154 (34), 141 (18), 46 (22), 42 (21) [$C_3H_6^+$].

(3R,5S,6S,9R)-3-Cyclopentyl-6-isopropyl-1-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (38c)

150 mg (48 %ig, 0.21 mmol) des Hydroxylamins **32c** werden in 5 ml Ethanol gelöst und anschließend mit der gleichen Menge 2 N Salzsäure versetzt. Nun wird eine Spatelspitze Katalysator (Pd/C, Fluka 10 %ig) zugegeben und es wird 2-3 Tage bei Raumtemperatur bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Danach wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Anschließend wird der Rückstand in Wasser und wenig Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird verworfen, die wäßrige mit Kaliumcarbonat basisch gestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nun mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Verbindung ist jetzt bereits sehr rein und liegt als farbloses Öl vor.

$C_{19}H_{34}N_2O_2$, $M = 322.5$ g/mol

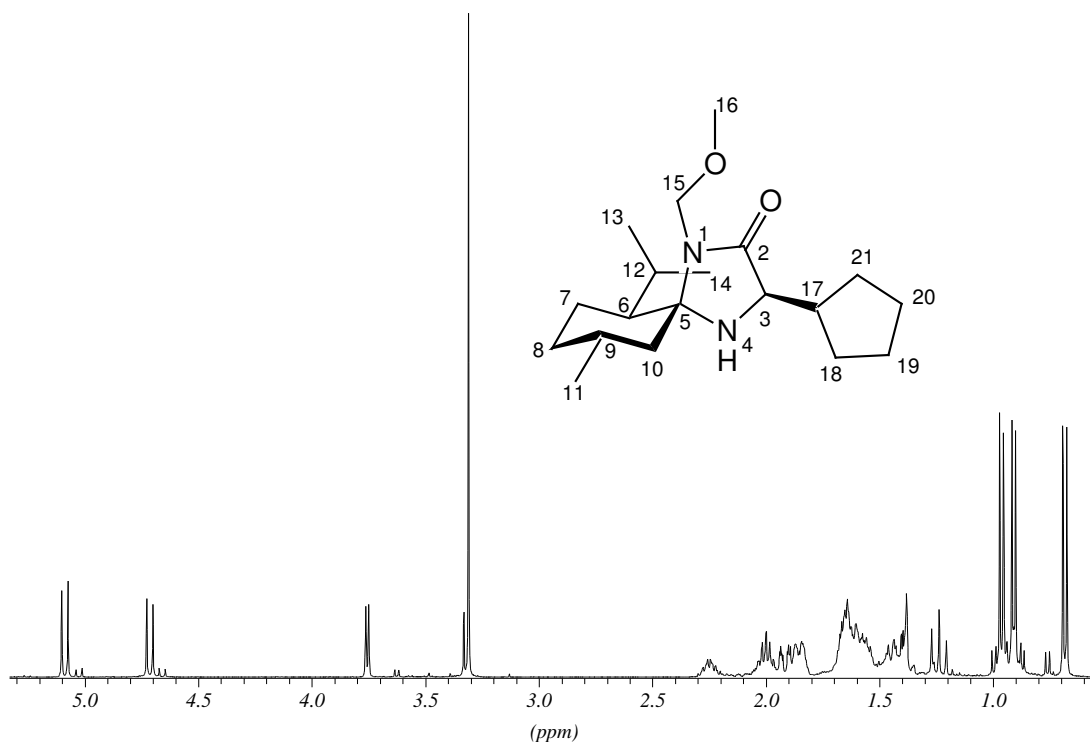
DC: $R_f = 0.57$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Ninhydrin

Ausbeute 60 %

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356 (NH, sek. Amin); 2951, 2869 (CH, aliph.); 1701 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1454; 1404; 1387; 1312; 1173; 1141; 1077; 909.

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.09 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.9 Hz, CH_A -15), 4.72 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.9 Hz, CH_B -15), 3.76 (d, 1H, 3J (H,H) = 5.1 Hz, CH-3), 3.31 (s, 3H, CH_3 -16), 2.25 (m, 1H, 3J (H,H) = 5.2 Hz, CH-17), 2.05 – 1.80: 4 Protonen, darin 2.00 (m, 1H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH-12), 1.91 (ddd, 1H, CH-10), 1.85 (m, 1H, CH-8) und (1H, CH-9 verdeckt), 1.75 – 1.34 (m, 11H, CH_2 -7,18,19,20,21), 1.24 (t, 1H, $^3J = ^2J$ (H,H) = 13.0 Hz, CH_a -10), 1.01 – 0.84: 7 Protonen, darin 0.96 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -13/14), 0.91 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.3 Hz, CH_3 -11) und (1H, CH-8 verdeckt), 0.68 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -13/14).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 176.8 (s, C-2), 78.9 (s, C-5), 72.9 (t, C-15), 61.6 (d, C-2), 56.4 (q, C-16), 55.9 (d, C-6), 50.6 (t, C-10), 43.2 (d, C-17), 34.2 (t, C-8), 29.0 (t, C-18/21), 28.7 (d, C-9), 27.1 (t, C-18/21), 25.7 (d, C-12), 25.5 (t, C-19/20), 25.3 (t, C-19/20), 24.2 (q, C-13/14), 22.9 (t, C-7), 22.8 (q, C-11), 17.2 (q, C-13/14).



MS (EI, 70 eV): m/z (%): 322 (26) [M^+], 320 (19), 238 (15), 237 (76) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 195 (18), 180 (17), 83 (15), 81 (16), 55 (16) [C_4H_7^+], 46 (100), 44 (24), 42 (21) [C_3H_6^+].

Freisetzung von *D-tert.*-Leucin aus **37a**

500 mg (1.7 mmol) des Amins **37a** werden mit 20 ml 6 N HCl, 4 ml Essigsäure und 4 ml Toluol versetzt für 1-2 Tage unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf eine Säule, die mit ca. 20 ml DOWEX 10 W x 8, einem stark sauren Kationentauscher, gefüllt ist, gegeben und sukzessive mit Ethanol und Wasser bis zur Neutralität gespült. Anschließend wird das Ionentauscherharz solange mit 10 %iger Ammoniak-Lösung eluiert, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-

Reaktion zeigen. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung wird der feste Rückstand noch zweimal in wenig Wasser gelöst und wieder lyophilisiert. Schließlich erhitzt man den farblosen Feststoff noch zweimal in abs. Aceton zum Sieden und dekantiert nach dem Abkühlen.

$C_6H_{13}NO_2$, $M = 131.2 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 75 %, >99 % ee

Freisetzung von D-Adamantylglycin

172 mg (0.5 mmol) werden in 8 ml 12 N HCl, 2 ml Essigsäure und 1.5 ml Toluol für 1-2 Tage im geschlossenen System auf 105 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige eingedampft. Um die Verbindung aus ihrem Hydrochlorid zu befreien wird das Rohprodukt in Ethanol und Propylenoxid aufgenommen und für 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt (vgl. SCHÖLLKOPF¹³⁷). Nach dem Entfernen der flüchtigen Bestandteile im Vakuum wird der erhaltene farblose Feststoff mehrmals in wenig abs. Aceton aufgeköcht. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel jeweils durch Dekantieren entfernt.

$C_{12}H_{19}N_2O$, $M = 209.3 \text{ g/mol}$

Ausbeute: 70 %, 99 % ee (Die Enantiomerenreinheit wurde mittels HPLC nach Derivatisierung mit DNFB-iso-MI auf einer achiralen Säule (Methode A vgl. Kap. V.1) bestimmt. Es lag jedoch keine racemische Vergleichsprobe vor)

Freisetzung von Alanin aus Hydroxylamin 33a

Das Hydroxylamin **33a** (Rohprodukt aus der Umsetzung von **29** mit MeMgBr, max. 1.0 mmol) wird in 30 ml Acetonitril gelöst und anschließend mit 6 ml Schwefelkohlenstoff versetzt und unter Schutzgas für 1 Tag (GC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß daran wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Badtemperatur möglichst niedrig halten). Nun werden 10 ml THF hinzugefügt und der ausgefallene Schwefel durch Filtration entfernt. Anschließend wird das Filtrat auf 0 °C abgekühlt und mit 20 ml eiskalter 0.1 N TFA (2 äq.) versetzt. Nach kurzem Rühren bei 0 °C wird die

Reaktionsmischung für 2 Tage bei 4 °C im Kühlschrank verwahrt. Nach Beendigung der Hydrolyse wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase, die den Alaninmethylester enthält, kann nun nach Belieben weiterverarbeitet werden (vgl. SEEBACH⁶⁶). Durch Versetzen mit 0.5 N Salzsäure und anschließendem Lyophilisieren erhält man Alaninmethylesterhydrochlorid mit einer Enantiomerenreinheit von 98 % ee (Ausb. 80 %). Durch einstündiges Kochen in 6 N HCl erhält man die entsprechende freie Aminosäure, die anschließend durch kurzzeitiges Erhitzen in Ethanol mit Propylenoxid hydrochlorid- und ammoniakfrei erhalten werden kann (vgl. SCHÖLLKOPF¹³⁷).

Freisetzung von Vinylglycin ausgehend von dem Hydroxylamin 33e

Das Hydroxylamin **33e** (Rohprodukt aus der Umsetzung von **29** mit MeMgBr, max. 1.0 mmol) wird in 30 ml Acetonitril gelöst und anschließend mit 6 ml Schwefelkohlenstoff versetzt und unter Schutzgas für 1 Tag (GC-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß daran wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Badtemperatur möglichst niedrig halten). Nun werden 10 ml THF hinzugefügt und der ausgefallene Schwefel durch Filtration entfernt. Anschließend wird das Filtrat auf 0 °C abgekühlt und mit 20 ml eiskalter 0.1 N TFA (2 äq.) versetzt. Nach kurzem Rühren bei 0 °C wird die Reaktionsmischung für 2 Tage bei 4 °C im Kühlschrank verwahrt. Nach Beendigung der Hydrolyse wird die Reaktionsmischung mit 15 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase enthält jetzt das Hydrotriflat des Vinylglycinmethylesters und kann nun nach Belieben weiterverarbeitet werden (vgl. SEEBACH⁶⁶). Durch Versetzen mit 0.5 N Salzsäure und anschließendem Lyophilisieren erhält man Vinylglycinmethylesterhydrochlorid mit einer Enantiomerenreinheit von 98 % ee (Ausb. 74%). Durch einstündiges Kochen in 6 N HCl erhält man die entsprechende freie Säure, die anschließend durch kurzzeitiges Erhitzen in Ethanol mit Propylenoxid hydrochlorid- und ammoniakfrei erhalten werden kann (vgl. SCHÖLLKOPF¹³⁷).

V.3.4 Verbindungen aus Kapitel III.4

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-2,4,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en-3-on-1-oxid (45)

Methode A:

Nach AAV 4 werden 900 mg des Hydroxylamins **31a** in 10 ml Methylenchlorid mit 1.5 Äquivalenten wasserhaltiger *m*CPBA umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) erhält man die Titelverbindung als farbloses Öl.

Methode B:

356 mg (1.5 mmol) des 2-Methyl-*iso*-MI-Nitrons⁶⁰ werden in 0.35 ml (5.6 mmol) Methyljodid suspendiert und mit 3.3 g (5.7 mmol) pulverisiertem Natriumhydroxid versetzt. Die Reaktionsmischung wird nun 2 Tage, oder bis das Edukt nach gaschromatographischer Bestimmung vollständig umgesetzt ist, unter Argonatmosphäre bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die Mischung mit Wasser und Diethylether versetzt und 5 Minuten stark gerührt, so daß beide Phasen gut durchmischt werden. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Ether extrahiert. Danach werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalz-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Lösungsmittelreste werden im Hochvakuum bei 0.1 mbar entfernt. Als Produkt erhält man 351 mg eines gelblichen, wachsartigen Feststoffes.

C₁₄H₂₄N₂O₂, M = 252.4 g/mol

Ausbeute Methode A = 70 %, Methode B = 93 %

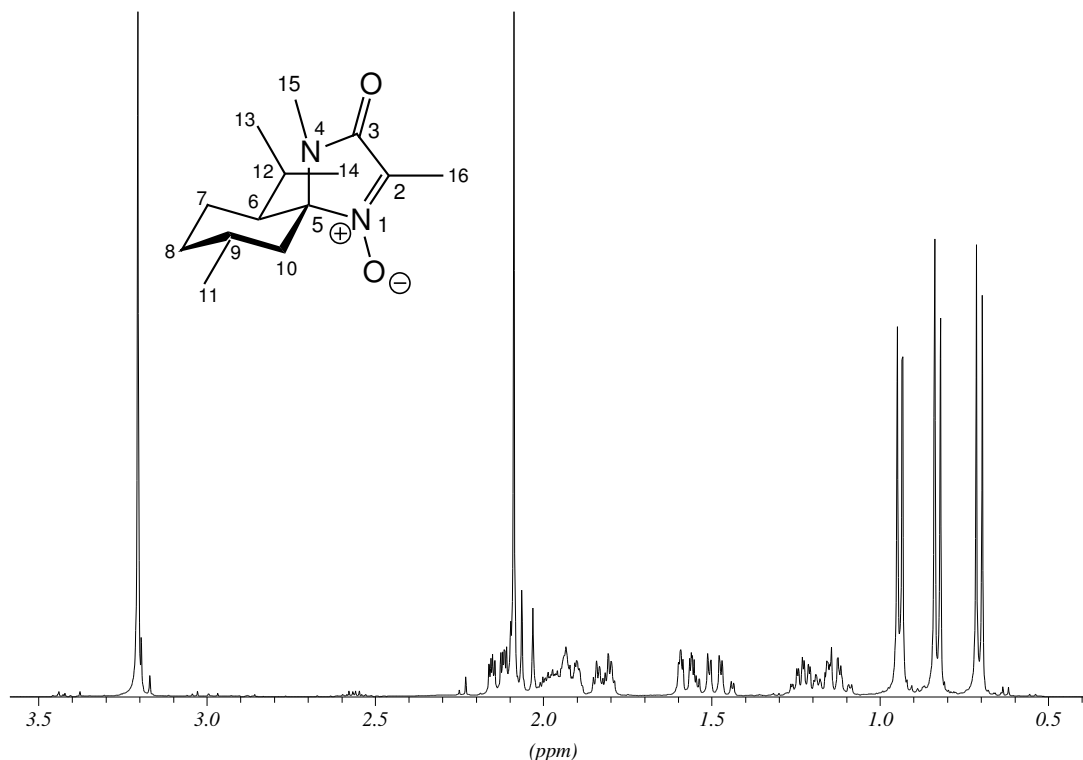
DC: R_f = 0.42 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -2.3^\circ$

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957, 2919, 2869 (CH, aliph.); 1707 (C=O, Lactam); 1599 (C=N); 1248 (N-O, Nitron); 1457; 1426; 1377; 1137; 803; 738; 729; 574.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.20 (s, 3H, NCH₃-15), 2.16 – 1.89: 7 Protonen, darin (m, 4H, CH-6,8,9,10) und 2.09 (s, 3H, CH₃-16), 1.85 – 1.79 (m, 1H, CH-7) 1.60 – 1.47 (m, 2H, CH-7,10), 1.23 – 1.12 (m, 2H, CH-8,12), 0.94 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.0 Hz,

CH₃-11/13/14), 0.83 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.0 Hz, CH₃-11/13/14), 0.70 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.8 Hz, CH₃-11/13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 163.6 (s, C-3), 134.1 (d, C-2), 92.8 (s, C-5), 46.9 (d, C-6), 43.8 (t, C-10), 33.5 (t, C-8), 29.3 u. 29.2 (C-9, C-15), 25.0 (d, C-12), 23.0 (q, C-11/13/14), 22.3 (q, C-11/13/14), 22.2 (t, C-7), 17.5 (q, C-11/13/14), 7.7 (q, CH-16).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (86) [M⁺], 236 (36) [M⁺ -O], 235 (100) [M⁺ -O -H], 209 (36) [M⁺ -C₃H₇], 193(62) [M⁺ -C₃H₇O], 178 (29), 142 (15), 125 (39), 109 (21), 82 (28), 69 (19), 56 (20), 55 (57) [C₄H₇⁺], 43 (24) [C₃H₇⁺], 42 (38), 41 (55) [C₃H₅⁺].

EA (%) :	berechnet:	C = 66.63	H = 9.59	N = 11.10
	gefunden:	C = 66.42	H = 9.24	N = 11.20

(5R,6S,9R)-2,9-Dimethyl-6-isopropyl-4-methoxymethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-3-on-1-oxid (46)

Nach AAV 4 werden 730 mg (2.6 mmol) des Hydroxylamins **32a** in 25 ml Dichlormethan mit 1.5 Äquivalenten *m*CPBA umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 602 mg farbloses Öl. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/MTB-Ether 7:3) kann die Verbindung analysenrein erhalten werden.

C₁₅H₂₆N₂O₃, M = 282.4 g/mol

Ausbeute: 83 %

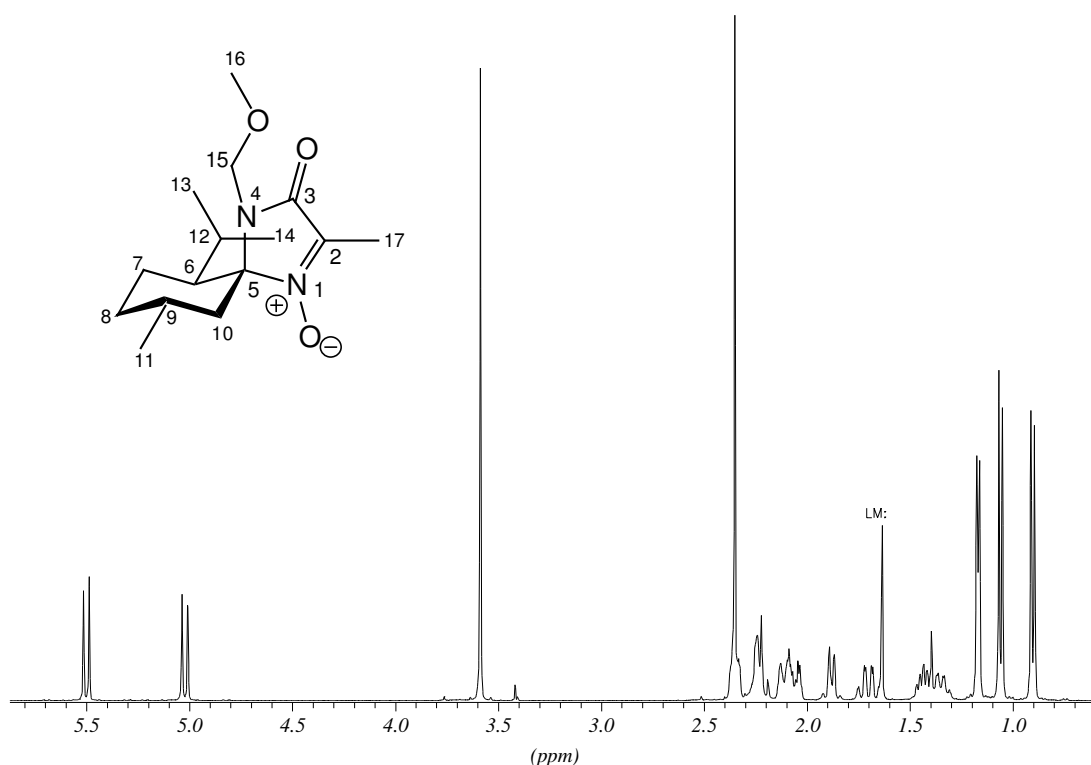
DC: R_f = 0.38 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2931, 2872, 2850 (CH, aliph.); 1713 (C=O, Lactam); 1596 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1456; 1417; 1371; 1248; 1088; 911; 742; 652; 572.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.27 (AB, 1H, ²J (H,H) = 11.2 Hz, CH_A-15), 4.79 (AB, 1H, ²J (H,H) = 11.1 Hz, CH_B-15), 3.36 (s, 3H, CH-16), 2.12 (s, 3H, CH-17, darunter verdeckt 1H, CH-6), 2.07 – 1.96 (m, 2H, CH-9,10), 1.87 – 1.80 (m, 2H, CH-7,8), 1.65 (m, 1H, CH-10), 1.47 (dq, 1H, CH-7), 1.20 (m, 1H, CH-12), 1.12 (dq, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, ³J (H,H) = 5.4 Hz, CH₃-11), 0.83 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.7 Hz, CH₃-13/14), 0.67 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.9 Hz, CH₃-13/14).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.8 (s, C-3), 133.4 (s, C-2), 93.3 (s, C-5), 71.9 (t, C-15), 56.8 (q, C-16), 47.2 (d, C-6), 43.8 (t, C-10), 33.3 (t, C-8), 28.3 (d, C-9), 25.1 (d, C-12), 23.1 (q, C-13/14), 22.5 (t, C-7), 22.3 (q, C-11), 17.9 (q, C-13/14), 7.8 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 282 (100) [M⁺], 266 (16) [M⁺ -O], 265 (65) [M⁺ -O -H], 251 (40) [M⁺ -CH₃O], 233 (64), 223 (20), 197 (15) [M⁺ -C₆H₁₃], 191 (16), 180 (23), 179 (62), 178 (18), 176 (15), 172 (22), 166 (43), 165 (16), 164 (17), 151 (22), 137 (23), 109 (35), 99 (19), 86 (15), 81 (42), 69 (43), 67 (15), 55 (33) [C₄H₇⁺], 45 (97) [CH₃OCH₂⁺], 43 (62) [C₃H₇⁺], 42 (33) [C₃H₆⁺], 41 (62) [C₃H₅⁺].



EA (%) :	berechnet:	C = 63.80	H = 9.28	N = 9.92
	gefunden:	C = 63.84	H = 8.72	N = 10.50

(5*R*,6*S*,9*R*)-2,9-Dimethyl-6-isopropyl-3-methoxy-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien-1-oxid (47a)

Nach AAV 4 werden 254 mg (1 mmol) des Hydroxylamins **33a** in 5 ml Dichlormethan mit 1.5 Äquivalenten *m*CPBA umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 185 mg farbloses Öl. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 85:15) kann die Verbindung analysenrein erhalten werden.

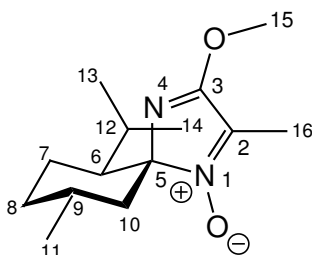
$C_{14}H_{24}N_2O_2$, $M = 252.4$ g/mol

Ausbeute: 72 %

DC: $R_f = 0.38$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2923, 2871, 2849 (CH, aliph.); 1621 (C=N, Imidat); 1557 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1455; 1403; 1383; 1216; 1200; 1172; 1100; 993; 870; 711; 671; 625; 539.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.95 (s, 3H, CH-15), 2.03 (s, 3H, CH-16), 2.00 – 1.82 (m, 4H, CH-6,8,9,10), 1.76 – 1.70 (m, 1H, CH-7), 1.62 (dq, 1H, CH-7), 1.19 – 1.10 (m, 2H, CH-8,10), 1.05 (m, 1H, CH-12), 0.89 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.3 Hz, CH_3 -11), 0.80 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.8 Hz, CH_3 -13/14), 0.65 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.8 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.8 (s, C-3), 131.5 (s, C-2), 102.8 (s, C-5), 54.7 (q, C-15), 46.9 (d, C-6), 45.9 (t, C-10), 34.3 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 25.1 (d, C-12), 23.0 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 18.1 (q, C-13/14), 7.4 (q, C-16).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (62) [M^+], 236 (20) [$\text{M}^+ - \text{O}$], 235 (100) [$\text{M}^+ - \text{O} - \text{H}$], 209 (38) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 167 (36) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 125 (22) [$\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{19}$], 81 (15), 69 (28), 55 (28) [C_4H_7^+], 43 (24) [C_3H_7^+], 42 (17) [C_3H_6^+], 41 (21) [C_3H_5^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 66.63	H = 9.59	N = 11.10
	gefunden:	C = 66.14	H = 9.63	N = 11.36

(5R,6S,9R)-2-Ethyl-6-isopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien-1-oxid (47b)

Nach AAV 4 werden 1.1 g (4.1 mmol) des Hydroxylamins **33b** in 25 ml Methylenchlorid mit 1.5 Äquivalenten *m*CPBA umgesetzt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 85:15) erhält man das Produkt als farbloses Öl.

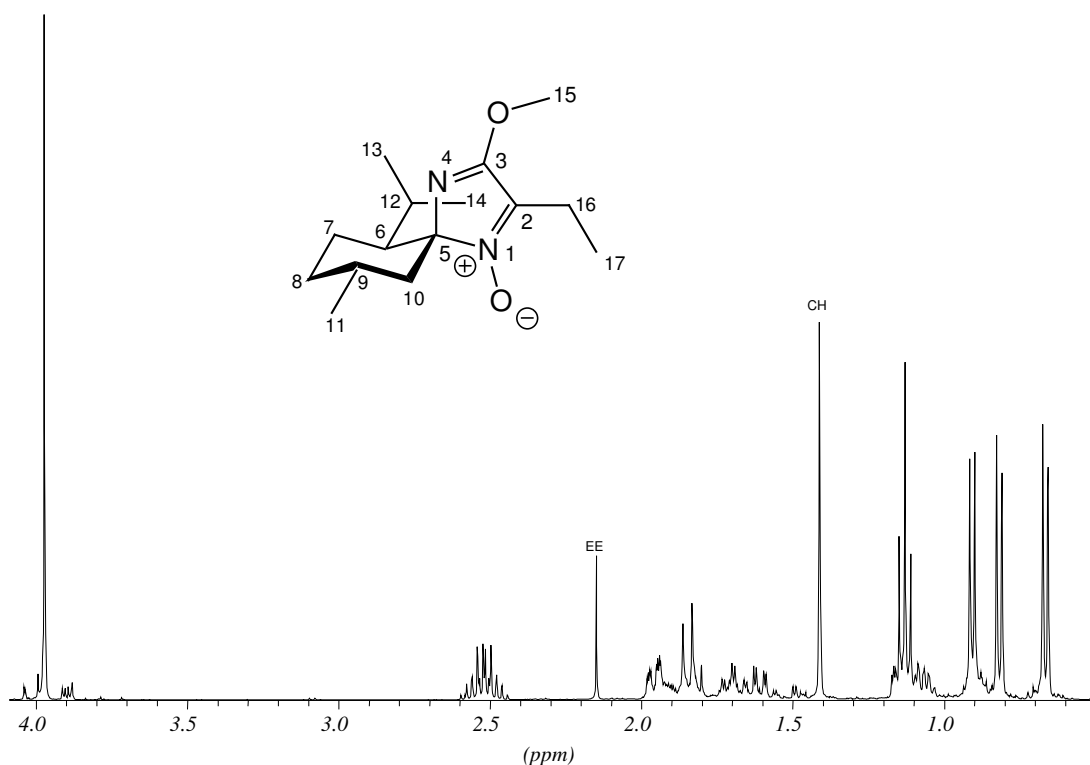
$C_{15}H_{26}N_2O_2$, $M = 266.4$ g/mol

Ausbeute: 70 %

DC: $R_f = 0.60$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2920, 2870, 2849 (CH, aliph.); 1618 (C=N, Imidat); 1553 (C=N, Nitron); Weitere intensive Banden: 1449; 1404; 1385; 1265; 1197; 1164; 1098; 1054; 669.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.97 (s, 3H, CH-15), 2.52 (m, 2H, CH_2 -16), 1.98 – 1.45 (m, 5H, CH-6,7,8,9,10, darin: 1.61 (m, 1H, CH-7)), 1.17 – 1.03 (m, 3H, CH-8,10,12, darin: 1.13 (t, 3H, 3J (H,H) = 7.6 Hz, CH_3 -17)), 0.91 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.4 Hz, CH_3 -11), 0.82 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.0 Hz, CH_3 -13/14), 0.67 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH_3 -13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 164.9 (s, C-3), 135.9 (s, C-2), 102.4 (s, C-5), 54.7 (q, C-15), 47.0 (d, C-6), 46.0 (t, C-10), 34.4 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 25.1 (d, C-12),

23.1 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 18.1 (q, C-13/14), 15.6 (t, C-16), 9.4 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (50) $[M^+]$, 250 (23) $[M^+ - O]$, 249 (100) $[M^+ - O - H]$, 245 (45) $[M^+ - C_3H_7]$, 209 (13) $[M^+ - C_4H_9]$, 181 (31) $[M^+ - C_6H_{13}]$, 139 (19) $[M^+ - C_9H_{19}]$, 81 (15), 69 (38), 55 (19) $[C_4H_7^+]$, 43 (11) $[C_3H_7^+]$, 41 (18) $[C_3H_5^+]$.

(5R,6S,9R)-2,6-Diisopropyl-3-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien-1-oxid (47c)

Nach AAV 4 werden 1.0 g (3.5 mmol) des Hydroxylamins **33c** in 20 ml Dichlormethan mit 1.5 Äquivalenten *m*CPBA umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 9:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff erhalten.

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

Ausbeute: 36 %

DC: $R_f = 0.33$ (Kieselgel, CH/EE 8:2), UV

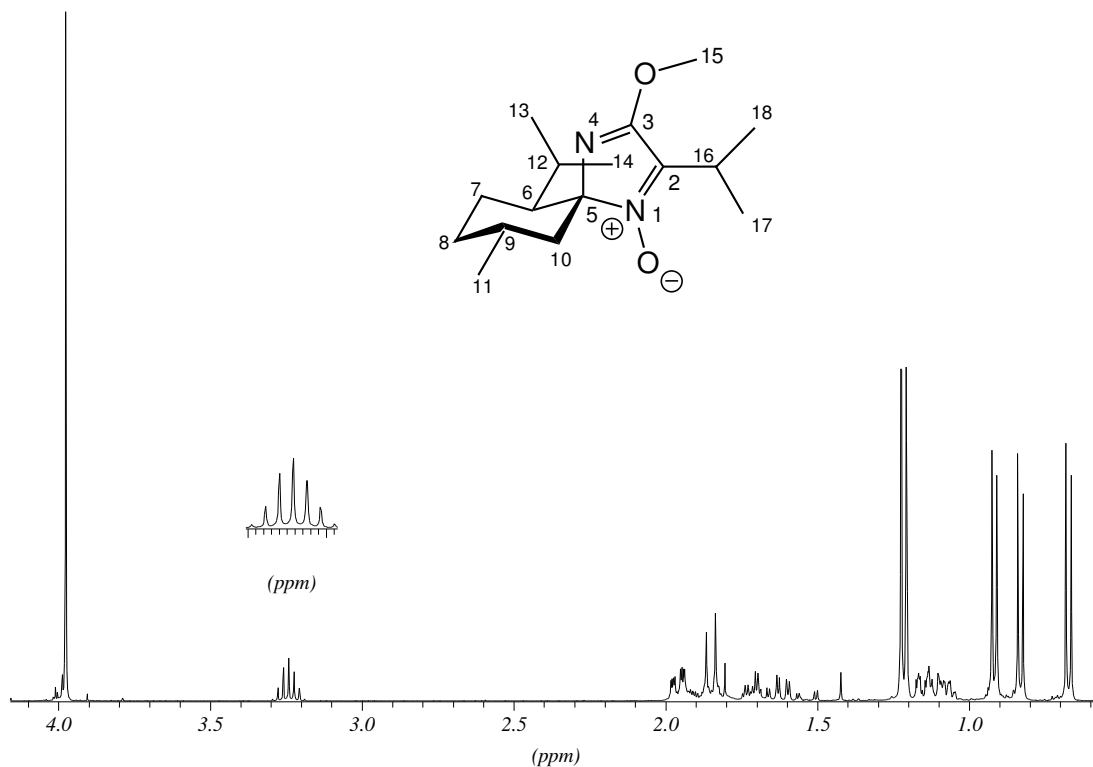
Schmp.: 57 - 61 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957, 2932, 2872, 2847 (CH, aliph.); 1616 (C=N, Imidat); 1553 (C=N, Nitron). Weitere intensive Banden: 1445; 1397; 1381; 1348; 1303; 1289; 1197; 1163; 1094; 1046; 864; 785; 743; 671; 624; 528; 504.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.98 (s, 3H, CH-15), 3.24 (m, 1H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH-16), 1.98 – 1.81 (m, 4H, CH-6,8,9,10), 1.75 – 1.50 (m, 2H, CH-7), 1.22 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -17/18), 1.21 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -17/18), 1.18 – 1.05 (m, 3H, CH-8,10,12), 0.92 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.67 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 165.1 (s, C-3), 138.9 (s, C-2), 101.7 (s, C-5), 54.7 (q, C-15), 47.1 (d, C-6), 46.0 (t, C-10), 34.4 (t, C-8), 29.9 (d, C-9), 25.1 (d, C-12),

23.4 (d, C-16), 23.1 (q, C-13/14), 22.6 (t, C-7), 21.9 (q, C-11), 18.2 (q, C-17/18), 18.0 (q, C-13/14), 17.9 (q, 17/18).



MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 280 (63) [M^+], 265 (16) [$M^+ - CH_3$], 264 (26) [$M^+ - O$], 263 (100) [$M^+ - O - H$], 237 (69) [$M^+ - C_3H_7$], 221 (17) [$M^+ - C_3H_7O$], 211 (17), 195 (42) [$M^+ - C_6H_{13}$], 153 (34) [$M^+ - C_9H_{19}$], 95 (21), 81 (33), 69 (45), 55 (25) [$C_4H_7^+$], 43 (44) [$C_3H_7^+$], 41 (17) [$C_3H_5^+$].

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-3-methoxy-9-methyl-2-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien-1-oxid (47d)

Methode A:

Nach AAV 4 werden 1.3 g (4.1 mmol) des Hydroxylamins **33d** in 25 ml Dichlormethan mit 1.5 Äquivalenten *m*CPBA umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 9:1) erhält man 780 mg der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

Methode B:

Es werden 0.50 g (2.1 mmol) des Nitrons **29**, 0.32 ml (3.0 mmol) Brombenzol, 21 mg (0.08 mmol) Palladiumacetat, 84 mg (0.32 mmol) Triphenylphosphan und 0.80 g (5.8 mmol) Kaliumcarbonat unter Schutzgas in 10 ml DMF suspendiert und für 24 Stunden auf 130 °C erwärmt. (Vor der Erwärmung muß die Lösung durch mehrfaches Anlegen von Vakuum und Belüften mit Schutzgas sauerstofffrei gemacht werden.) Nach Abkühlen werden unter kräftigem Rühren 30 ml Ethylacetat zugegeben. Der nicht lösliche Rückstand wird abfiltriert und mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Anschließend wird das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 95:5) erhält man 382 mg das gewünschten Produktes als farbloses Öl.

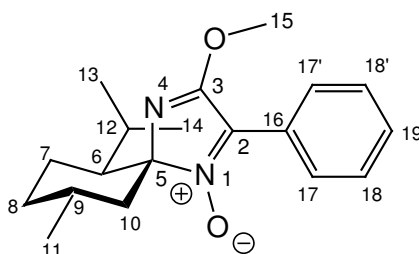
$C_{19}H_{26}N_2O_2$, $M = 314.4$ g/mol

Ausbeute Methode A = 65 %, Methode B = 58 %

DC: $R_f = 0.65$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3075, 3065, 3018 (CH, arom.); 2951, 2926, 2869, 2840 (CH, aliph.); 1615 (C=N, Imidat); 1523; 1485; 1456; 1434, 1395; 1367; 1333; 1304; 1197; 1175; 1050; 1028; 996; 955; 863; 770; 690; 632; 516.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8.48 (m, 2H, CH-17,17'), 7.50 – 7.42 (m, 3H, CH-18,18',19), 4.12 (s, 3H, CH-15), 2.10 (ddd, 1H, CH-6), 2.07 – 1.89 (m, 3H, CH-8,9,10), 1.82 – 1.74 (m, 1H, CH-7), 1.70 (dq, 1H, CH-7), 1.34 – 1.30 (m, 1H, CH-10), 1.27 – 1.13 (m, 2H, CH-8,12), 0.96 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH-11), 0.85 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH-13/14), 0.73 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH-13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 162.2 (s, C-3), 130.1 (d, C-19), 129.9 (s, C-16), 128.3 (d, C-18,18'), 127.2 (d, C-17,17'), 125.9 (s, C-2), 102.4 (s, C-5), 55.2 (q, C-15), 47.6

(d, C-6), 46.5 (t, C-10), 34.5 (t, C-8), 30.0 (d, C-9), 25.3 (d, C-12), 23.1 (q, C-13/14), 22.8 (t, C-7), 22.0 (t, C-11), 18.2 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 314 (35) [M⁺], 298 (22) [M⁺ -O], 297 (89) [M⁺ -O -H], 271 (17) [M⁺ -C₃H₇], 187 (13) [M⁺ -C₉H₁₉], 154 (100) [M⁺ -C₆H₁₃ -C₆H₅ +2H], 153 (48) [M⁺ -C₆H₁₃ -C₆H₅ +H], 152 (36) [M⁺ -C₆H₁₃ -C₆H₅], 147 (12), 77 (18) [C₆H₅⁺], 76 (19), 69 (21), 55 (12) [C₄H₇⁺].

(3R,5S,6S,9R)-3-Ethyl-6-isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (52)

Methode A:

Nach AAV 5 werden 110 mg (0.43 mmol) des Nitrons **45** in 10 ml Toluol mit 0.43 ml einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung gequenchet und aufgearbeitet. Als Rohprodukt erhält man ein gelbes Öl, welches in 4 ml Ethanol aufgenommen wird und mit 4 ml 2 N HCl und einer Spatelspitze Pd/C als Katalysator (Fluka, 10%) versetzt wird. Anschließend wird für 3 Tage bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Danach wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert, der Filtrückstand mehrmals mit Wasser und Ethanol gewaschen und die gesammelten Filtrate eingengt. Das Rohprodukt wird nun in Wasser aufgenommen und zweimal mit Cyclohexan gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Man erhält die Titelverbindung als farblosen Feststoff. Um sie analysenrein zu erhalten, kann eine Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) durchgeführt werden.

Methode B:

Nach AAV 7 werden 109 mg (0.46 mmol) des Imins **60** mit 0.17 ml (1.38 mmol) Bortrifluorid-Etherat und 0.31 ml (0.92 mmol) Ethylmagnesiumbromid-Lösung (3M in Diethylether) umgesetzt. Nach 4 Stunden wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Durch anschließende Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) wird das Produkt als farbloser Feststoff analysenrein erhalten.

C₁₆H₃₀N₂O, M = 266.4 g/mol

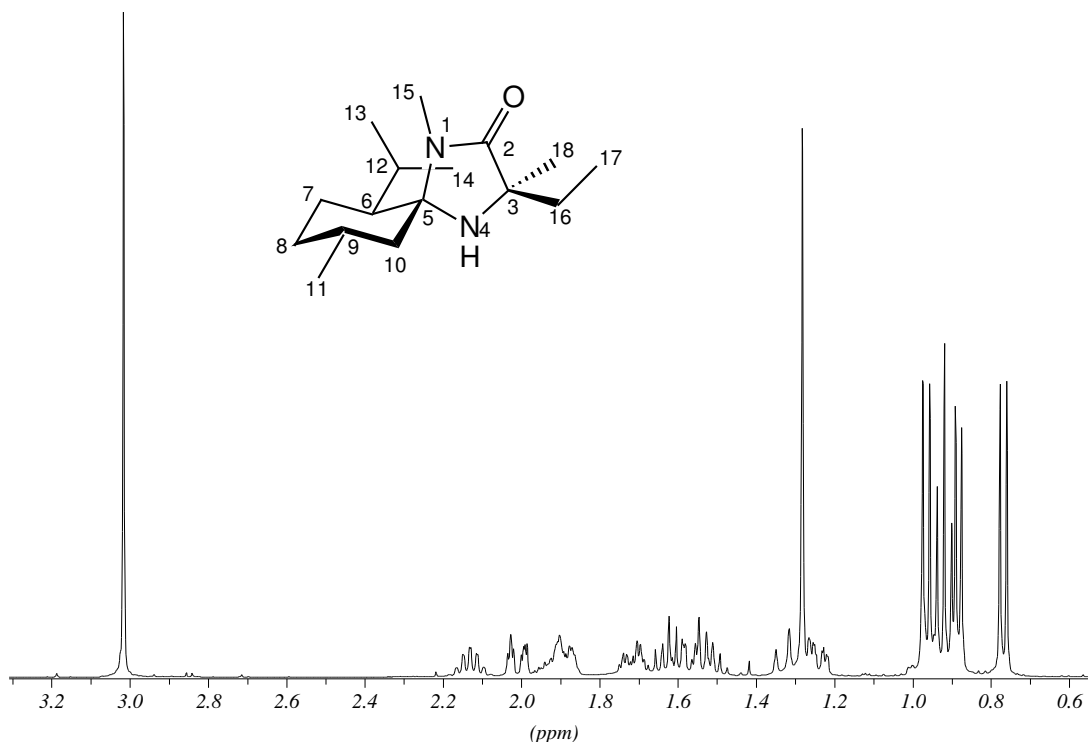
Ausbeute: Methode A = 44%, Methode B = 61 %

DC: $R_f = 0.33$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätdiäthylphosphorsäure

Schmp.: 129 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3335, 3362 (NH, sek. Amin); 2960, 2924, 2870 (CH, aliph.); 1680 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1466; 1451; 1417; 1395; 1197; 1085; 948; 756; 742.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.02 (s, 3H, CH_3 -15), 2.13 (m, 1H, CH-12), 2.02 (m, 1H, CH-10), 1.97 – 1.86 (m, 2H, CH-8,9), 1.75 – 1.47 (m, 4H, CH_2 -7,16), 1.32 (sept, 1H, CH-10), 1.28 (s, 3H, CH_3 -18), 1.24 (m, 1H, CH-6), 1.01 – 0.88: 10 Protonen, darin (1H, CH-8 verdeckt), 0.97 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 7.1$ Hz, CH-13/14), 0.92 (t, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 7.4$ Hz, CH_3 -17), 0.88 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.1$ Hz, CH_3 -11), 0.77 (d, 3H, $^3J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 177.8 (s, C-2), 78.4 (s, C-5), 60.5 (s, C-3), 52.8 (t, C-10), 52.4 (d, C-6), 34.5 (t, C-8), 33.9 (t, C-16), 30.7 (q, C-15), 30.5 (d, C-9), 24.8 (d,

C-12), 24.5 (q, C-13/14), 23.3 (q, C-18), 22.9 (q, C-11), 22.8 (t, C-7), 17.1 (q, C-13/14), 8.2 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (30) [M⁺], 251 (37) [M⁺ -CH₃], 209 (24) [M⁺ -C₄H₉/C₂H₃NO], 195 (17) [M⁺ -C₄H₉N], 181 (100) [M⁺ -C₆H₁₃], 154 (32) [M⁺ -C₈H₁₆], 125 (26), 82 (34), 69 (34), 55 (26) [C₄H₇⁺], 43 (17) [C₃H₇⁺], 42 (30) [C₃H₆⁺], 41 (27) [C₃H₅⁺].

(3R,5S,6S,9R)-3,9-Dimethyl-3-ethyl-6-isopropyl-1-methoxymethyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (53)

Methode A:

Nach AAV 5 werden 150 mg (0.53 mmol) des Nitrons **46** in 8 ml Toluol mit 0.53 ml einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 3 Stunden wird die Reaktionsmischung gequenchet und aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 1:1, DC: R_f = 0.48, Iod) wird das Rohprodukt der ersten Stufe aufgereinigt. Das erhaltene gelbe Öl wird nun in 4 ml Ethanol aufgenommen und mit 4 ml 2 N HCl und einer Spatelspitze Pd/C als Katalysator (Fluka, 10%) versetzt. Anschließend wird für 3 Tage bei 1 atm Wasserstoff hydriert. Danach wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert, der Filtrerrückstand mehrmals mit Wasser und Ethanol gewaschen und die gesammelten Filtrate eingeeengt. Das Rohprodukt wird nun in Wasser aufgenommen und zweimal mit Cyclohexan gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung basisch gestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Durch anschließende Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) kann das bereits recht saubere Produkt als farbloses Öl analysenrein erhalten werden.

Methode B

Nach AAV 7 werden 100 mg (0.38 mmol) des Imins **61** in 5 ml Toluol mit 0.09 ml (0.7 mmol) Bortrifluorid-Etherat und 0.50 ml (1.5 mmol) Ethylmagnesiumbromid-Lösung (3 M in Diethylether) umgesetzt. Nach 8 Stunden wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Durch anschließende Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) wird das Produkt als farbloses Öl erhalten.

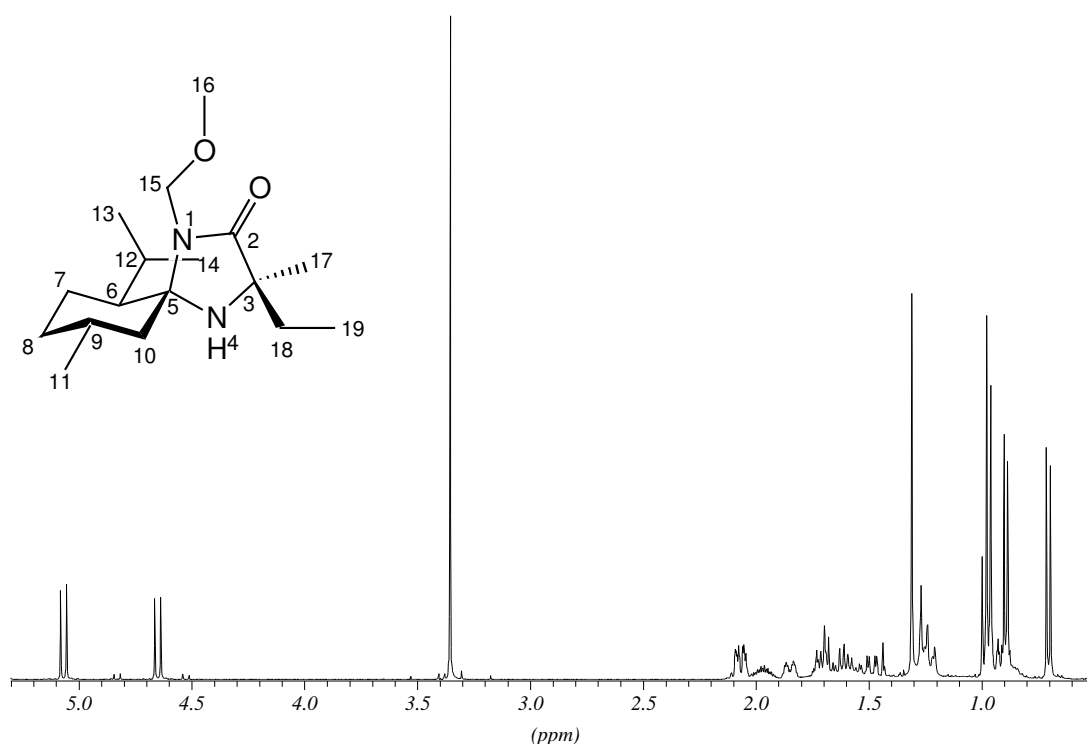
$C_{17}H_{32}N_2O_2$, $M = 296.5$ g/mol

Ausbeute Methode A = 29 % (1. Stufe 36 %, 2. Stufe 79 %), Methode B = 56 %

DC: $R_f = 0.48$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdatphosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356 (NH, sek. Amin); 2954, 2928, 2870 (CH, aliph.); 1740 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1457; 1404; 1387; 1319; 1091; 1061; 912; 747.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.07 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_A -15), 4.65 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_B -15), 3.35 (s, 3H, CH_3 -16), 2.11 – 2.05 (m, 2H, CH-10,12), 1.97 (m, 1H, CH-9), 1.85 (m, 1H, CH-8), 1.75 – 1.56 (m, 3H, CH-7, CH_2 -18), 1.49 (dq, 1H, CH-7), 1.31 (s, 3H, CH_3 -17), 1.27 – 1.21 (m, 2H, CH-6,10), 0.98 (t, 3H, 3J (H,H) = 7.6 Hz, CH_3 -19), 0.97 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.92 (1H, CH-8 verdeckt), 0.89 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.71 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14).



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 179.5 (s, C-2), 78.4 (s, C-5), 73.4 (t, C-15), 60.4 (s, C-3), 56.8 (q, C-16), 53.1 (d, C-6), 52.7 (t, C-10), 34.6 (t, C-18), 34.3 (t, C-8), 28.8 (d, C-9), 24.8 (d, C-12), 24.6 (q, C-13/14), 23.9 (q, C-17), 23.2 (t, C-7), 22.9 (q, C-11), 17.2 (q, C-13/14), 8.2 (q, C-19).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 296 (35) [M⁺], 281 (29) [M⁺ - CH₃], 253 (19) [M⁺ - C₃H₇⁺], 239 (16), 212 (28), 211 (100) [M⁺ - C₆H₁₃], 154 (31), 114 (19), 72 (23), 55 (25) [-C₄H₇⁺], 45 (86) [C₂H₅O⁺], 43 (17) [C₃H₇⁺], 42 (17) [C₃H₆⁺], 41 (18) [C₃H₅⁺].

Umsetzung des Nitrons 47a mit Ethylmagnesiumbromid und anschließende Freisetzung von (*R*)-2-Amino-2-methyl-buttersäure (Isovalin)

Nach AAV 5 werden 145 mg (0.57 mmol) des Nitrons **47a** in 5 ml Toluol mit 0.6 ml einer 3 M Ethylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach 5 Stunden wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 90:10) erhält man als Produkt ein blaß gelbes Öl.

Ausbeute: 40 %

DC: R_f = 0.64 (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

Freisetzung von Isovalin

60 mg des oben dargestellten Produktes werden in 3 ml Ethanol gelöst und anschließend mit 3 ml 2 N HCl und einer Spatelspitze Pd/C Katalysator (Fluka, 10%) versetzt und bei 1 atm Wasserstoff für zwei Tage hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und der Filtrückstand mehrmals mit Ethanol und Wasser gewaschen. Nun werden die gesammelten Filtrate eingeeengt und nach Zugabe von wenig 6 N HCl für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit Wasser und Ethanol verdünnt und auf eine Säule, die mit ca. 5 ml DOWEX 50 W x 8, einem stark sauren Kationentauscher, gefüllt ist, gegeben und sukzessive mit Ethanol und Wasser bis zur Neutralität gespült. Anschließend wird das Ionentauscherharz solange mit 10 %iger und zwischendurch mit 25 %iger Ammoniak-Lösung eluiert, bis Eluatproben auf Kieselgelplatten eine negative Ninhydrin-Reaktion zeigen. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung im Vakuum bis auf 10 ml wird die Mischung lyophilisiert. Danach erhitzt man den farblosen Feststoff zweimal in abs. Aceton zum Sieden und dekantiert nach dem Abkühlen. Auf diese Weise erhält man 16 mg Isovalin mit einem Enantiomerenüberschuß von 96 % ee.

V.3.5 Verbindungen aus Kapitel III.5

(5*S*,6*S*,9*R*)-1,9-Dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (54)

Es werden 500 mg (2.1 mmol) des Nitrons **27** und 940 mg (3.6 mmol) Triphenylphosphin für 5 Stunden unter Inertgas auf 190 °C – 200 °C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) wird das Produkt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 7:3) als farbloses Öl (295 mg) erhalten.

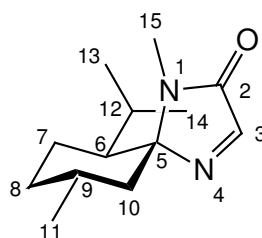
C₁₃H₂₃N₂O, M = 222.3 g/mol

Ausbeute: 64 %

DC: R_f = 0.19 (Kieselgel, CH/MTB-Ether 4:6)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2930, 2873, 2848 (CH, aliph.); 1709 (C=O, Lactam); 1604 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1456; 1420; 1387; 1131; 972; 952; 927; 847; 745; 640; 632.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.75 (s, 1H, CH-3), 3.15 (s, 3H, CH₃-15), 2.02 – 1.89 (m, 4H, CH-6,8,9,10), 1.77 (m, 1H, CH-7), 1.58 (dq, 1H, CH-7), 1.33 (m, 1H, CH-10), 1.19 (m, 1H, CH-12), 1.11 (m, 1H, CH-8), 0.92 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.0 Hz, CH₃-11), 0.81 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.9 Hz, CH₃-13/14), 0.62 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.8 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.7 (s, CH-2), 157.8 (d, CH-3), 91.5 (s, CH-5), 47.6 (d, CH-6), 44.5 (t, CH-10), 34.2 (t, CH-8), 30.5 (q, CH-15), 28.3 (d, CH-9), 24.1 (d, CH-12), 23.4 (q, CH-13/14), 22.6 (q, CH-11), 21.6 (t, CH-7), 17.4 (q, CH-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 222 (50) [M^+], 207 (29) [$M^+ - CH_3$], 180 (17), 179 (15), 165 (23), 151 (19), 140 (20), 139 (100), 112 (85) [$C_8H_{16}^+$], 111 (33), 95 (16), 82 (25), 69 (19), 68 (25), 67 (16), 56 (45), 55 (28) [$C_4H_7^+$], 44 (39), 43 (33) [$C_3H_7^+$], 42 (76) [$C_3H_6^+$].

EA: (%)	berechnet:	C = 70.23	H = 9.97	N = 12.60
	gefunden:	C = 69.91	H = 10.18	N = 12.69

(5S,6S,9R)-6-Isopropyl-1-methoxymethyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (59)

Zu 6.9 g (33.0 mmol) *iso*-MI-Imin in 120 ml Dichlormethan werden unter Eiskühlung nacheinander 67 ml Dimethoxymethan und 34.0 g Phosphorpentoxid gegeben. Die Suspension wird nun für 12 h unter Inertgas gerührt. Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung zur Neutralisation der Phosphorsäuren zügig auf eine eiskalte, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. (Dabei sollten die Phasen gut durchmischt werden.) Nach Zugabe von 100 ml Dichlormethan wird die organische Phase abgetrennt, je einmal mit halbges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 8:2) erhält man 3.5 g des gewünschten Produktes als leicht gelbes Öl.

$C_{14}H_{24}N_2O_2$, $M = 252.4$ g/mol

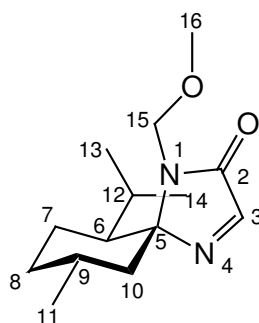
Ausbeute: 42 %

DC: $R_f = 0.43$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdätophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3055 (CH, Imin); 2955, 2931, 2872, 2847 (CH, aliph.); 1717 (C=O, Lactam); 1608 (C=N, Imin); 1456; 1383; 1311; 1167; 1139; 1123; 1084 (C-O, Ether); 1060; 947; 927; 907; 702.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.78 (s, 1H, CH-3), 5.03 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.8 Hz, CH_A -15), 4.84 (AB, 1H, 2J (H,H) = 10.7 Hz, CH_B -15), 3.28 (s, 3H, CH-16), 1.99 (m, 1H, CH-9), 1.93 – 1.88 (m, 2H, CH-6,8), 1.84 (ψ t, 1H, CH-10), 1.78 – 1.72 (m, 1H, CH-7), 1.47 (dq, 1H, CH-7), 1.37 (m, 1H, CH-10), 1.14 – 1.00 (m, 2H, CH-8,12), 0.90 (d, 3H,

3J (H,H) = 6.2 Hz, CH-11), 0.78 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14), 0.56 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.9 (s, C-2), 157.0 (d, C-3), 91.6 (s, C-5), 72.7 (t, C-15), 56.7 (q, C-16), 47.5 (d, C-6), 44.6 (t, C-10), 34.0 (t, C-8), 28.0 (d, C-9), 23.8 (d, C-12), 23.4 (q, C-13/14), 22.5 (q, C-11), 22.1 (t, C-7), 17.7 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 253 (18) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 252 (99) [M^+], 237 (38) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 221 (32) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$], 210 (15), 209 (40) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 207 (32) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 196 (23) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{NO}$], 170 (32), 169 (100), 167 (18) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13}$], 155 (38), 151 (27), 142 (20), 127 (15) [$\text{C}_9\text{H}_{19}^+$], 125 (33) [$\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{19}$], 112 (54), 111 (26), 109 (16), 98 (17), 95 (20), 69 (18), 55 (23) [C_4H_7^+], 46 (80) [$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}^+$], 45 (28) [$\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$], 43 (18) [C_3H_7^+], 41 (19) [C_3H_5^+].

EA: (%)	berechnet:	C = 66.63	H = 9.59	N = 11.10
	gefunden:	C = 66.51	H = 9.52	N = 10.98

(5R,6S,9R)-6-Isopropyl-2-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-1-en (56/57)

4.6 g (12.7 mmol) des Cbz-geschützten Lactimmethylethers **15** werden in 70 ml Ethanol gelöst, mit zwei Spatelspitzen Katalysator (Pd/C, Merk, 10 %ig) versetzt und für 4 Stunden bei 1 atm Wasserstoff hydriert (GC-Kontrolle). Anschließend wird die Suspension über Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 75:25) erhält man 2.7 g des Diastereomerenmischs **56/57** als farbloses Öl, welches sich innerhalb weniger Tage bei Raumtemperatur zersetzt.

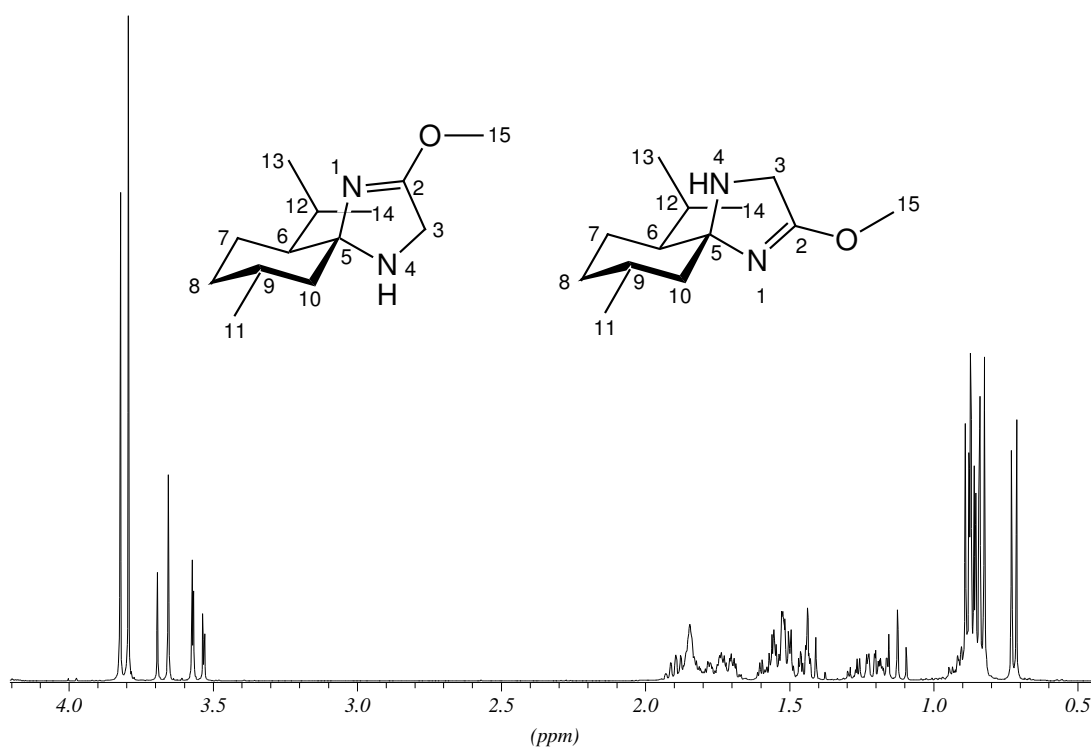
$C_{13}H_{24}N_2O$, $M = 224.3$ g/mol

Ausbeute: 95 %

DC: $R_f = 0.35$ (Kieselgel, CH/EE 1:1)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3365 (NH, sek. Amin); 2949, 2926, 2867 (CH, aliph.); 1665 (C=N, Imidat). Weitere intensive Banden: 1443; 1370; 1264; 999; 978.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.82 (s, 3H, CH_3 -15), 3.79 (s, 3H, CH_3 -15'), 3.67 (AB, 2H, 2J (H,H) = 15.3 Hz, CH_A -3,3'), 3.55 (AB, 2H, 2J (H,H) = 15.3 Hz, CH_B -3,3'), 1.89 (m, 1H, CH-12), 1.87 – 1.67 (m, 4H, CH-8,8',9,12'), 1.61 – 1.38 (m, 7H, CH-6,7,7',9',10,10',10'), 1.30 – 1.16 (m, 3H, CH-6',7,7'), 1.13 (ψ t, 1H, CH-10), 0.94 – 0.72 (20H, CH-8,8' u. CH_3 -11,11',13,13',14,14').



^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 169.2 (s, C-2), 167.7 (s, C-2'), 91.6 (s, C-5), 91.1 (s, C-5'), 55.7 (q, C-15), 55.4 (q, C-15'), 52.9 (d, C-6), 51.7 (t, C-10), 50.1, 49.8 u. 49.7 (t, C-3,3',10'), 35.3 (t, C-8), 35.0 (t, C-8'), 30.2 (d, C-9), 25.5 (d, C-9), 25.7 (d, C-12), 25.4

(d, C-12'), 24.1 (q, C-11/13/14), 24.0 (q, C-11'/13'/14'), 23.1 (t, C-7), 22.9 (t, C-7'), 22.2 (q, C-11/13/14), 22.2 (q, C-11'/13'/14'), 18.8 (q, C-11/13/14), 18.2 (q, C-11'/13'/14').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 223 (42) [M^+], 209 (51) [$M^+ - CH_3$], 153 (20) [$M^+ - C_3H_5NO$], 140 (68) [$M^+ - C_6H_{12}$], 139 (100) [$M^+ - C_6H_{13}$], 125 (15), 112 (51) [$C_8H_{16}^+$], 72 (99) [$C_3H_5NO^+ + H$], 55 (21) [$C_4H_7^+$], 45 (37), 42 (19) [$C_3H_6^+$].

(5*R*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-2-methoxy-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]-deca-1,3-dien

3.1 g (14.0 mmol) des Diastereomerengemisches **56/57** werden in 100 ml abs. Aceton gelöst und unter Inertgas mit 4.2 g Pyridiniumdichromat (PDC) versetzt und bei Raumtemperatur für zwei Tage gerührt. Falls noch Edukt vorhanden ist (GC-Kontrolle), wird entsprechend weiteres Oxidationsmittel zugegeben. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, kocht den Rückstand in Diethylether unter starkem Rühren einige Zeit auf und filtriert die noch heiße Lösung. Alternativ extrahiert man den Feststoff einige Zeit mit Hilfe eines Soxhlet-Extraktors. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man die gewünschte Verbindung, die bereits sehr rein ist, als farbloses Öl. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 85:15) erhält man das Produkt analysenrein.

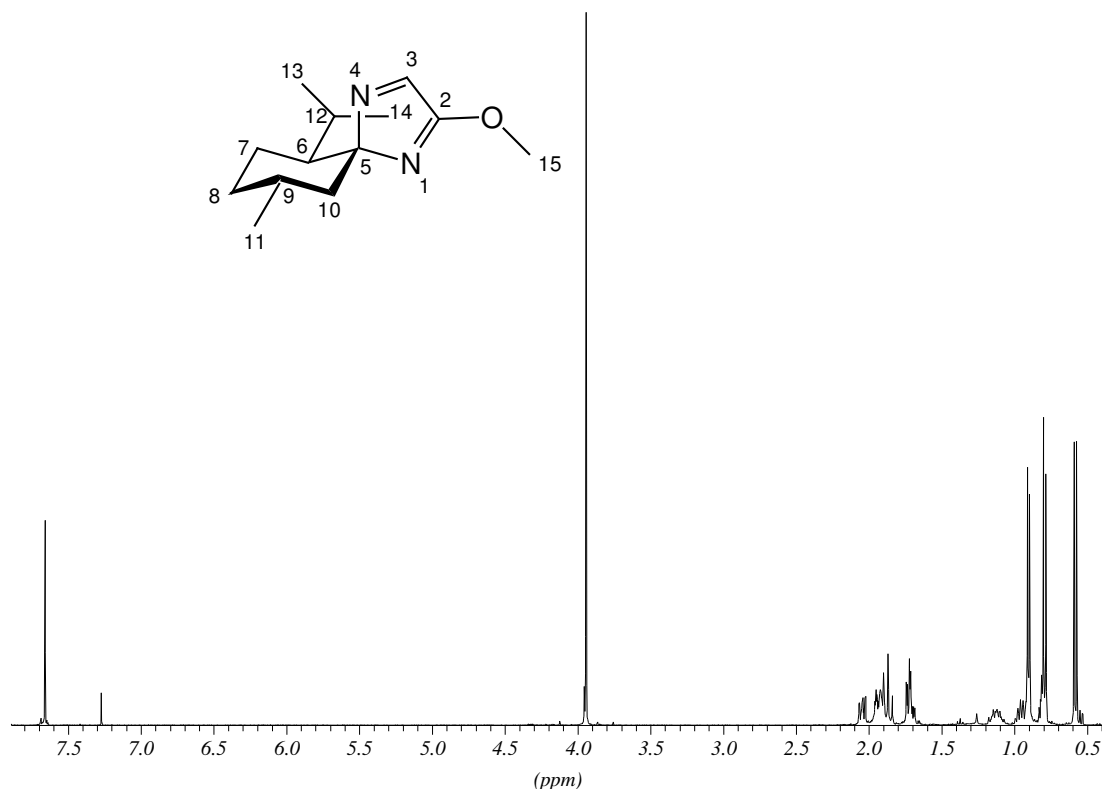
$C_{13}H_{22}N_2O$, $M = 222.3$ g/mol

Ausbeute: 82 %

DC: $R_f = 0.50$ (Kieselgel, CH/EE 1:1)

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2926, 2870, 2846 (CH, aliph.); 1631 (C=N, Imidat); 1561 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1453; 1440; 1368; 1259; 1245; 1232; 1018; 1001; 975; 858; 741; 657; 637.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.66 (s, 1H, CH-3), 3.94 (s, 3H, CH-15), 2.07 – 2.02 (m, 1H, CH-6), 1.99 – 1.84 (m, 3H, CH-8,9,10), 1.78 – 1.65 (m, 2H, CH-7,7), 1.18 – 1.07 (m, 1H, CH-8), 0.95 (m, 1H, CH-12), 0.91 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH-11), 0.85 – 0.76 (m, 1H, CH-10), 0.79 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.8 Hz, CH-13/14), 0.58 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.6 (s, C-2), 151.4 (d, C-3), 104.2 (s, C-5), 56.0 (q, C-15), 47.9 (d, C-6), 45.7 (t, C-10), 35.3 (t, C-8), 30.7 (d, C-9), 24.7 (d, C-12), 23.3 (t, C-7), 23.2 (q, C-13/14), 22.2 (q, C-11), 18.8 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 222 (33) [M^+], 207 (51) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 180 (17) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 179 (60) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 166 (31) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O}$], 165 (22) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_4\text{O} - \text{H}$], 140 (61), 139 (63), 125 (26), 112 (79) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 111 (45), 95 (23), 81 (29), 67 (20), 55 (56) [C_4H_7^+], 53 (25), 43 (67) [C_3H_7^+], 41 (100) [C_3H_5^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 70.23	H = 9.97	N = 12.60
	gefunden:	C = 70.26	H = 9.95	N = 12.49

(5*S*,6*S*,9*R*)-6-Isopropyl-1,3,9-trimethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (60)

Nach AAV 8, *Methode A* werden 820 mg (3.2 mmol) des Hydroxylamins **31a** mit 728 mg (4.8 mmol) *N,N*-Carbonyldiimidazol in 25 ml Dichlormethan umgesetzt. Durch Säulen-

chromatographie (Kieselgel, CH/EE 80:20) kann die Verbindung analysenrein erhalten werden.

$C_{14}H_{24}N_2O$, $M = 236.4$ g/mol

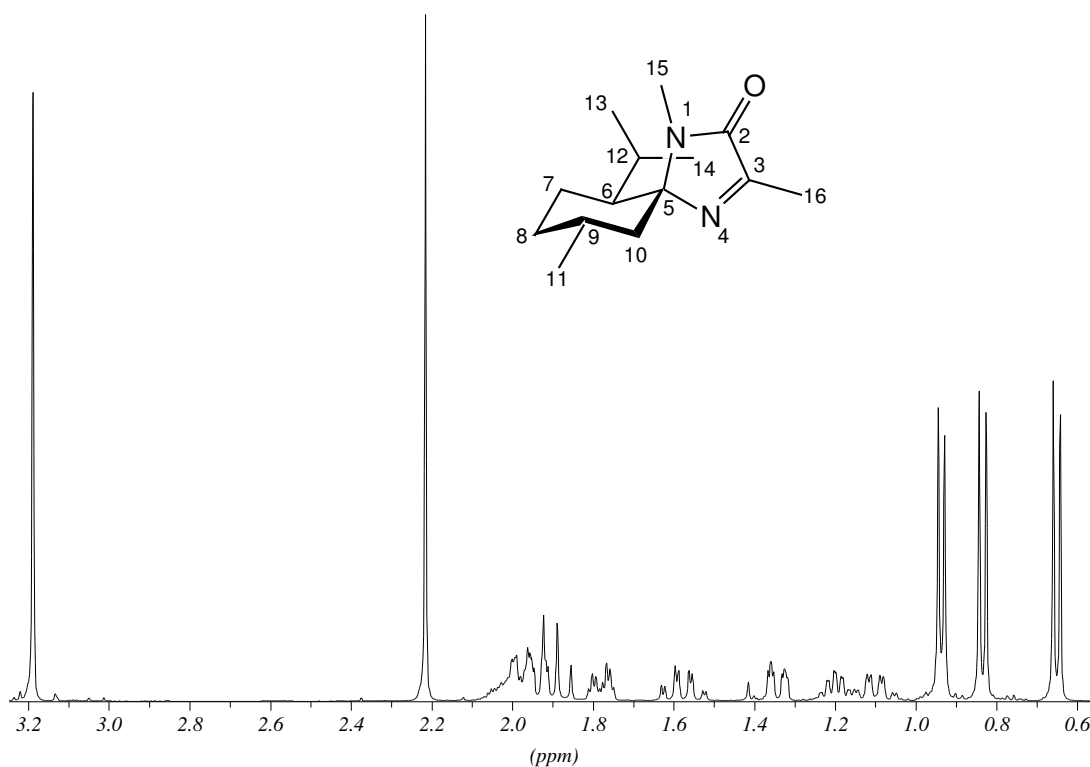
Ausbeute: 84 %

DC: $R_f = 0.27$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Schmp.: 70 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2982, 2972, 2959, 2924, 2875 (CH, aliph.); 1702 (C=O, Lactam); 1645; 1446; 1419; 1377; 1276; 1143; 1015; 992; 946; 756; 642; 595.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.19 (s, 3H, CH-15), 2.22 (s, 3H, CH-16), 2.08 – 1.91 (m, 3H, CH-6,8,9), 1.89 (ψ t, 1H, CH-10), 1.81 – 1.75 (m, 1H, CH-7), 1.58 (dq, 1H, CH-7), 1.34 (m, 1H, CH-10), 1.20 (m, 1H, CH-12), 1.10 (dq, 1H, CH-8), 0.94 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH-11), 0.83 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14), 0.65 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.9 Hz, CH-13/14).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 165.1 (s, C-2/3), 165.0 (s, C-2/3), 88.1 (s, C-5), 48.1 (d, C-6), 45.0 (t, C-10), 34.4 (t, C-8), 31.1 (q, C-15), 28.5 (d, C-9), 24.3 (d, C-12), 23.5 (q, C-13/14), 22.7 (q, C-11), 21.9 (t, C-7), 17.7 (q, C-13/14), 14.4 (q, C-16).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 236 (83) [M⁺], 221 (12) [M⁺ -CH₃], 193 (9) [M⁺ -C₃H₇], 180 (13), 179 (11) [M⁺ -C₄H₉], 153 (44), 139 (11), 126 (53), 125 (100), 82 (12), 69 (11), 68 (17), 56 (17), 55 (21) [C₄H₇⁺], 43 (10) [C₃H₇⁺], 42 (18) [C₃H₆⁺], 41 (16) [C₃H₅⁺].

EA (%) :	berechnet:	C = 71.14	H = 10.23	N = 11.85
	gefunden:	C = 70.64	H = 10.36	N = 11.65

(5*S*,6*S*,9*R*)-3,9-Dimethyl-6-isopropyl-1-methoxymethyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (61)

Nach AAV 8, *Methode A* werden 1.2 g Hydroxylamin **32a** gelöst in 50 ml Methylenchlorid mit 2.0 g *N,N*-Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird die Verbindung durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Pentan/Diethylether 7:3) als gelbliches Öl (770 mg) erhalten.

C₁₅H₂₆N₂O₂, M = 266.4 g/mol

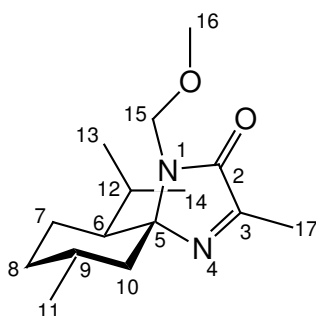
Ausbeute: 69 %

DC: R_f = 0.31 (Kieselgel, Pentan/Diethylether 1:1), UV

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2928, 2871, 2843 (CH, aliph.); 1712 (C=O, Lactam); 1650 (C=N, Imin); 1455; 1385; 1371; 1258; 1167; 1087; 1009; 989; 945; 911; 851; 716; 705; 592.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.05 (AB, 1H, ³J (H,H) = 10.7 Hz, CH_A-15), 4.88 (AB, 1H, ³J (H,H) = 10.7 Hz, CH_B-15), 3.31 (s, 3H, CH₃-16), 2.23 (s, 3H, CH₃-17), 2.00 (m, 1H, CH-9), 1.95 – 1.71: 5 Protonen, darin 1.80 (ψt, 1H, CH-10) und (m, 4H, CH-6,7,8), 1.49 (dq, 1H, CH-7), 1.39 (m, 1H, CH-10), 1.20 – 1.01 (m, 2H, CH-8,12), 0.92 (d,

3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.81 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.59 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.2 (s, C-2/3), 164 (s, C-2/3), 88.2 (s, C-5), 73.3 (t, C-15), 56.7 (q, C-16), 48.0 (d, C-6), 45.1 (t, C-10), 34.2 (t, C-8), 28.2 (d, C-9), 24.1 (d, C-12), 23.6 (q, C-13/14), 22.6 (q, C-11), 22.4 (t, C-7), 17.9 (q, C-13/14), 14.3 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 266 (47) [M⁺], 155 (14), 125 (14), 69 (11), 55 (19) [C₄H₇⁺], 45 (100) [CH₃OCH₂⁺], 43 (15) [C₃H₇⁺], 42 (22) [C₃H₆⁺], 41 (18) [C₃H₅⁺].

EA: (%)	berechnet:	C = 67.63	H = 9.84	N = 10.52
	gefunden:	C = 67.20	H = 9.86	N = 10.73

**(5S,6S,9R)-3,9-Dimethyl-6-isopropyl-2-methoxy-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien
(62a)**

Reaktion mit Isolierung des Zwischenproduktes:

Nach AAV 8, *Methode A* werden 267 mg (1.05 mmol) des Hydroxylamins **33a** in 20 ml Dichlormethan mit 260 mg (1.6 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) umgesetzt. Nach Aufarbeitung wird das nicht eliminierte Zwischenprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 8:2) als farbloses Öl erhalten, welches anschließend in 5 ml Toluol gelöst und für 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt wird. Durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, CH/EE 8:2) erhält man 72 mg (29 %) der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls.

Reaktion ohne Isolierung des Zwischenproduktes:

Nach AAV 8, *Methode B* werden 1.0 g (4.2 mmol) des Hydroxylamins **33a** in 80 ml Toluol mit 1.0 g (6.2 mmol) Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließender Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) wird die gewünschte Verbindung als farbloses Öl erhalten.

$C_{14}H_{24}N_2O$, $M = 236.4$ g/mol

Ausbeute: 36 %

DC: $R_f = 0.49$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV, Molybdätophosphorsäure

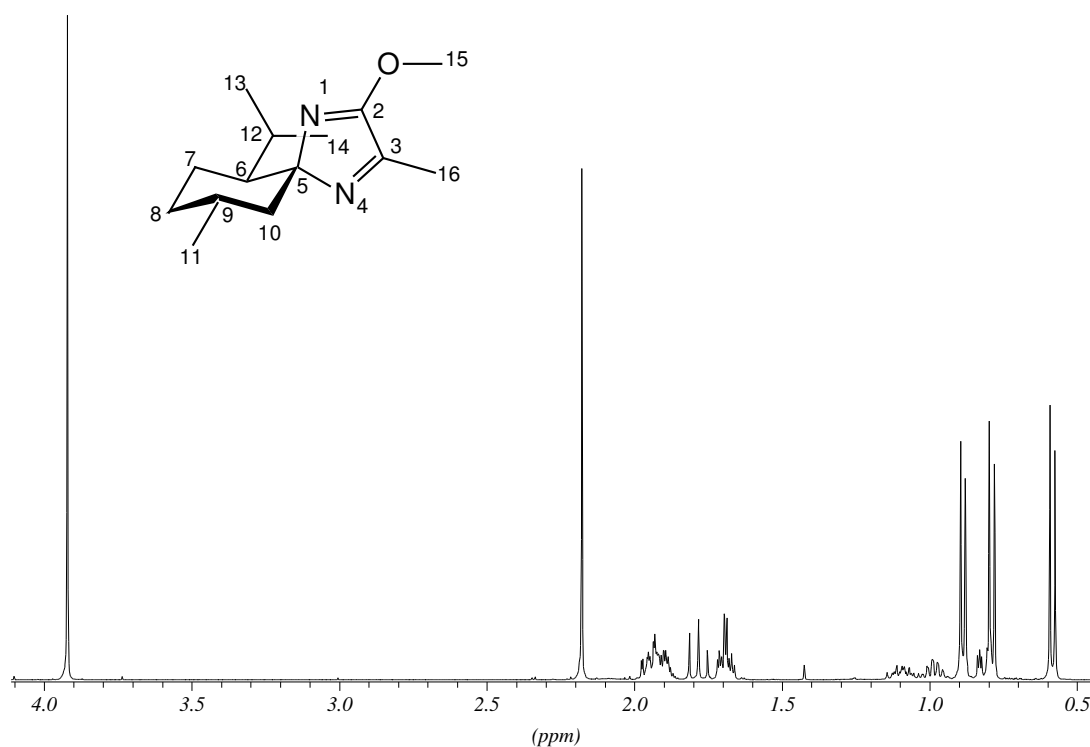
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2926, 2870, 2845 (CH, aliph.); 1647 (C=N, Imidat); 1595 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1452; 1383; 1358; 1260; 1226; 1098; 1013; 805; 616.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, CH_3 -15), 2.15 (s, 3H, CH_3 -16), 1.95 – 1.83 (m, 3H, CH-6,8,9), 1.79 (ψ t, 1H, CH-10), 1.69 – 1.63 (m, 2H, CH_2 -7), 1.11 – 1.01 (m, 1H, CH-8), 0.96 (m, 1H, CH-12), 0.86 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.1 Hz, CH_3 -11), 0.80 (m, 1H, CH-10), 0.76 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14), 0.55 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.1 Hz, CH_3 -13/14).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 165.0 (s, C-2), 159.4 (s, C-3), 99.7 (s, C-5), 56.0 (q, C-15), 48.1 (d, C-6), 46.0 (t, C-10), 35.3 (t, C-8), 30.5 (d, C-9), 24.8 (d, C-12), 23.3 (t, C-7), 23.2 (q, C-13/14), 22.2 (q, C-11), 18.9 (q, C-13/14), 13.9 (q, C-16).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 236 (100) [M^+], 221 (33) [$M^+ - CH_3$], 193 (37) [$M^+ - C_3H_7$], 180 (29), 154 (25), 153 (22), 139 (16), 126 (26), 125 (39), 81 (15), 55 (17) [$C_4H_7^+$], 43 (20) [$C_3H_7^+$], 42 (20) [$C_3H_6^+$], 41 (20) [$C_3H_5^+$].

EA (%):	berechnet:	C = 71.14	H = 10.23	N = 11.85
	gefunden:	C = 70.76	H = 10.28	N = 12.08

**Zwischenprodukt:**

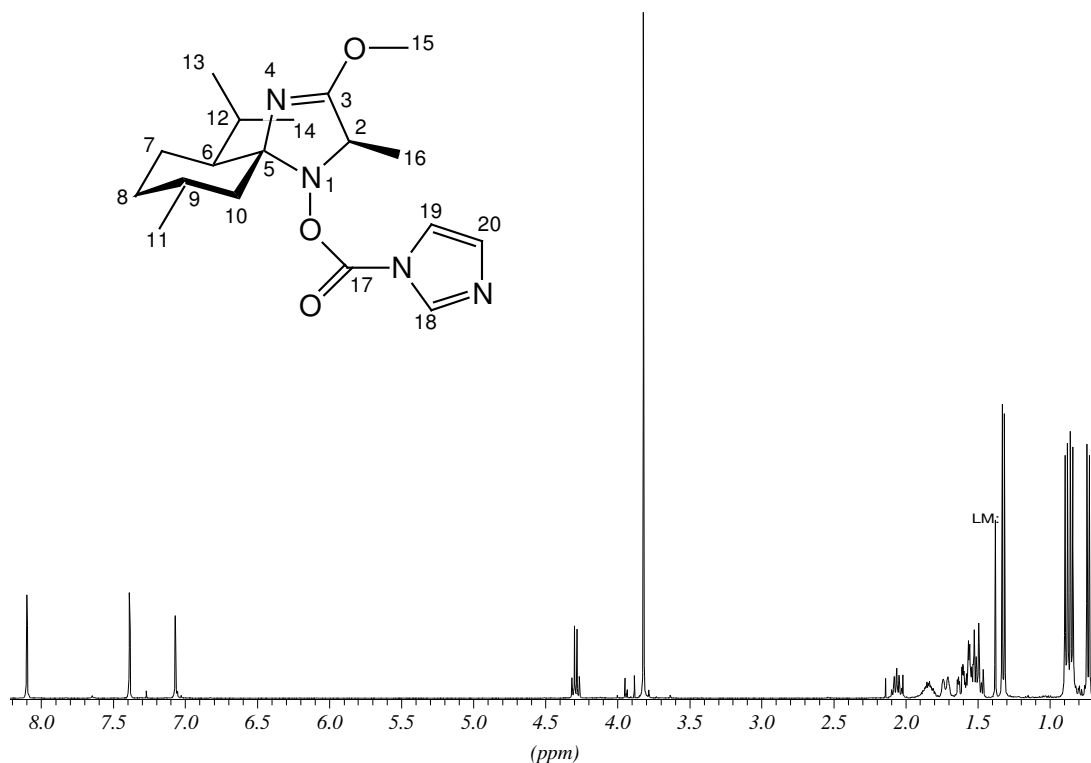
(2*R*,5*R*,6*S*,9*R*)-2,9-Dimethyl-1-[(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)oxy]-6-isopropyl-3-methoxy-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en

$C_{18}H_{28}N_4O_3$, $M = 348.4 \text{ g/mol}$

DC: $R_f = 0.39$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV, Molybdätophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 3160, 3118$ (CH, olefin.); 2950, 2869, 2842 (CH, aliph.); 1790 (C=O, Carbamat); 1664, 1620, 1591 (C=N, Imidat und C=N, C=C, Imidazol). Weitere intensive Banden: 1458; 1379; 1368; 1311; 1284; 1234; 1141; 1095; 995; 759; 734; 649.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8.10 (s, 1H, CH-18), 7.39 (s, 1H, CH-19), 7.07 (s, 1H, CH-20), 4.29 (q, 1H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH-2), 3.82 (s, 3H, CH_3 -15), 2.06 (m, 1H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH-12), 1.84 (m, 1H, CH-9), 1.72 (m, 1H, CH-8), 1.64 – 1.46 (m, 5H, CH-6,7,10 und CH-7,10), 1.32 (d, 3H, CH_3 -16), 0.89 – 0.72: 10 Protonen, darin (1H, CH-8 verdeckt), 0.88 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14), 0.85 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -11), 0.73 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH_3 -13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.6 (s, C-3), 148.6 (s, C-17), 136.7 (d, C-18), 130.8 (d, C-20), 116.9 (d, C-19), 95.5 (s, C-5), 63.5 (d, C-2), 54.8 (q, C-15), 49.1 (t, C-10), 48.5 (d, C-6), 34.6 (t, C-8), 30.0 (d, C-9), 26.4 (d, C-12), 23.4 (q, C-13/14), 22.8 (t, C-7), 22.1 (q, C-11), 17.6 (q, C-13/14), 16.3 (q, C-16).

(5*S*,6*S*,9*R*)-3-Ethyl-6-isopropyl-9-methyl-2-methoxy-1,4-diazaspiro[4.5]deca-1,3-dien (62b)

Nach AAV 8, *Methode B* werden 1.0 g (4.2 mmol) des Hydroxylamins **33b** in 100 ml Toluol mit 1.0 g (6.2 mmol) Carbonyldiimidazol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und anschließen-der Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 8:2) erhält man 510 mg der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

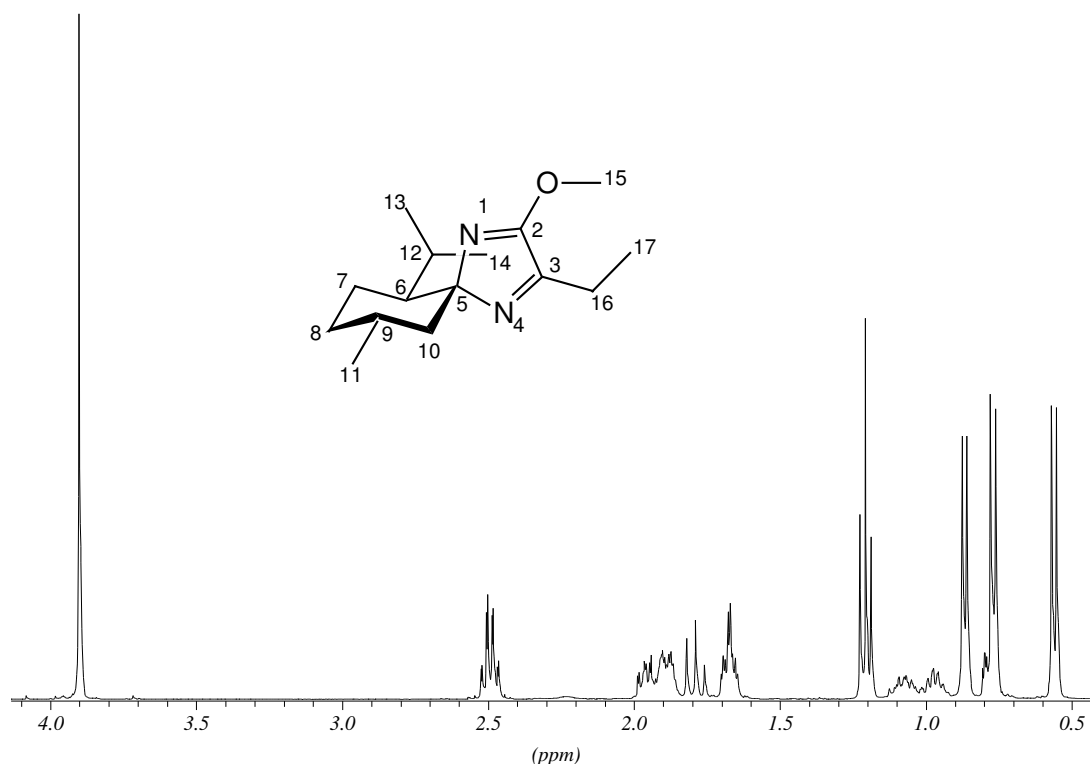
$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$, $M = 250.4$ g/mol

Ausbeute: 48 %

DC: $R_f = 0.54$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV, Molybdätosphorsäure

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2950, 2871, 2923, 2845 (CH, aliph.); 1645 (C=N, Imidat), 1592 (C=N, Imin). Weitere intensive Banden: 1455; 1441; 1384; 1325; 1258; 1204; 1169; 1006; 982; 656.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.90 (s, 3H, CH-15), 2.49 (m, 2H, ^3J (H,H) = 7.6 Hz, CH-16), 1.99 – 1.85 (m, 3H, CH-6,8,9), 1.79 (ψt , 1H, CH-10), 1.70 – 1.65 (m, 2H, CH-7), 1.21 (t, 3H, ^3J (H,H) = 7.6 Hz, CH-17), 1.07 (m, 1H, CH-8), 0.98 (m, 1H, CH-12), 0.87 (d, 3H, ^3J (H,H) = 6.1 Hz, CH-11), 0.81 – 0.76: 4 Protonen; darin (CH-10, verdeckt) und 0.77 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH-13/14), 0.56 (d, 3H, ^3J (H,H) = 7.1 Hz, CH-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 164.9 (s, C-2/3), 163.9 (s, C-2/3), 99.5 (s, C-5), 56.0 (q, C-15), 48.1 (d, C-6), 45.1 (t, C-10), 35.4 (t, C-8), 30.6 (d, C-9), 24.8 (d, C-12), 23.4 (t, C-7), 23.3 (q, C-13/14), 22.3 (q, C-11), 21.6 (t, C-16), 18.9 (q, C-13/14), 10.6 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 251 (21) [$\text{M}^+ + \text{H}$], 250 (100) [M^+], 235 (71) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 207 (71) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 167 (31), 153 (30), 152 (15), 140 (42), 139 (59), 125 (16), 95 (27), 81

(39), 69 (22), 67 (18), 56 (28), 55 (50) [C₄H₇⁺], 53 (15), 43 (61) [C₃H₇⁺], 42 (48) [C₃H₆⁺], 41 (35) [C₃H₅⁺].

(3*R*,5*S*,6*S*,9*R*)-1,9-Dimethyl-3-ethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (*HCl)
(64)

Nach AAV 6 werden 100 mg (0.45 mmol) des Imins **54** in 5 ml Toluol mit einer 3 M Ethylmagnesiumchlorid-Lösung (THF) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man das gewünschte Produkt als farbloses Öl. Durch Aufnehmen in 0.5 N Salzsäure und anschließendem Lyophilisieren erhält man das entsprechende Hydrochlorid als farblosen Feststoff.

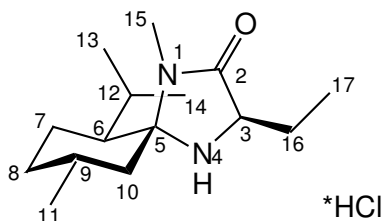
C₁₅H₂₈N₂O, M = 288.9 g/mol

Ausbeute: 80 %, 78 % de

DC: R_f = 0.24 (Kieselgel, CH/EE 1:1), Molybdatophosphorsäure

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3406; 3233; 2951, 2866 (CH, aliph.); 2777, 2772, 2645, 2568, 2478 (=NH₂⁺); 1709 (C=O, Lactam); 1655; 1593; 1570; 1540; 1455; 1417; 1397; 1373; 1259; 1154; 1070; 659.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 11.27 (s br, 1H, NH-4), 10.16 (s br, 1H, NH-4), 4.12 (s br, 1H, CH-3), 3.12 (s, 3H, CH₃-15), 2.36 – 2.15 (m, 5H, CH-6 u. CH₂-10,16), 2.06 (m, 1H, CH-9), 2.15 – 1.92 (m, 2H, CH-8,12), 1.84 (m, 1H, CH-7), 1.49 (dq, 1H, CH-7), 1.30 (t, 3H, ³J (H,H) = 7.4 Hz, CH₃-17), 1.12 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 1.06 – 0.99: 4 Protonen, darin (1H, CH-8 verdeckt u. 1.03 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.1 Hz, CH₃-11)), 0.78 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.0 (s, C-2), 82.8 (s, C-5), 59.9 (d, C-3), 50.9 (d, C-6), 47.4 (t, C-10), 33.6 (t, C-8), 30.7 (q, C-15), 30.3 (d, C-9), 26.6 (d, C-12), 24.1 (t, C-16), 22.8 (q, C-13/14), 22.5 (q, C-11), 22.3 (t, C-7), 16.2 (q, C-13/14), 11.2 (q, C-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 252 (23) [$\text{M}^+ - \text{HCl}$], 237 (18) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{HCl}$], 168 (20), 167 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{13} - \text{HCl}$], 140 (37) [$\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{16} - \text{HCl}$], 139 (27), 112 (21) [$\text{C}_8\text{H}_{16}^+$], 111 (19), 82 (23), 55 (26) [C_4H_7^+], 45 (15), 43 (17) [C_3H_7^+], 41 (26) [C_3H_5^+], 36 (18) [HCl^+].

Methyladdition an das Imin **58 und anschließende Freisetzung von L-Alanin*HCl**

Nach AAV 6 werden 165 mg (0.74 mmol) des Imins **58** in 8 ml Toluol mit einer 3 M Methylmagnesiumbromid-Lösung (Diethylether) umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 141 mg des Rohproduktes als rotes Öl. Dieses wird in 10 ml THF gelöst und mit 20 ml einer eiskalten 0.1 N TFA-Lösung versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für zwei Tage bei 4 °C im Kühlschrank verwahrt. Nach Beendigung der Hydrolyse wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird nun mit 5 ml einer 10 %igen Ammoniak-Lösung basisch gestellt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der so erhaltene Alaninmethylester wird nun in 6 N HCl gelöst und für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung wieder eingedampft. Danach erhitzt man den erhaltenen farblosen Feststoff mehrmals in Aceton zum Sieden und dekantiert nach dem Abkühlen. Man erhält auf diese Weise 30 mg (Ausbeute 32 %, 73 % ee) L-Alanin-Hydrochlorid als farblosen Feststoff.

Synthese des sekundären Amins **38b** ausgehend von dem Imin **59** siehe Kap. V.3.3

Synthese der sekundären Amine **52** und **53** ausgehend von den Ketiminen **60** und **61** siehe Kap. V.3.4

V.3.6 Verbindungen aus Kapitel III.6

Pivalinsäure-((5R,6S,9R)-1,9-dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-3-en-2-on-3-yl)-methylester (72)

504 mg (2 mmol) α -Methyl-MMI-Nitron werden in 5 ml Toluol gelöst und mit 0.86 ml (7 mmol) Pivalinsäurechlorid versetzt. Der Lösung fügt man unter Rühren und Schutzgas 0.38 ml (2.2 mmol) Diisopropylethylamin zu und erhitzt für 1-2 Tage (GC-Kontrolle) auf 80 °C. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, fügt man jeweils 20 ml Diethylether und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzu. Das Zweiphasengemisch wird nun für eine Stunde gut durchmischt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wäßrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsoltz-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und das braune Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5) gereinigt. Man erhält 580 mg der Titelverbindung als blaß gelbes Öl.

C₁₉H₃₂N₂O₃, M = 336.5 g/mol

Ausbeute: 86 %

DC: R_f = 0.45 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Charakterisierung siehe NORDHOFF³⁸

Essigsäure-((5R,6S,9R)-1,9-dimethyl-6-isopropyl-1,4-diazaspiro[4.5]-dec-3-en-2-on-3-yl)-methylester (73)

Methode A:

504 mg (2 mmol) α -Methyl-MMI-Nitron werden in 5 ml Toluol gelöst und mit 1.0 ml Acetylchlorid versetzt. Der Lösung fügt man unter Rühren und Schutzgas 0.5 ml (3.0 mmol) Diisopropylethylamin zu und erhitzt für 5 Stunden (GC-Kontrolle) auf 60 °C. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, fügt man jeweils 20 ml Diethylether und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzu. Das Zweiphasen-

gemischt wird nun für eine Stunde gut durchmischt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalm-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und das braune Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeCN 97.5:2.5) gereinigt. Man erhält 470 mg der Titelverbindung als blaß gelbes Öl.

Methode B:

252 mg (1 mmol) α -Methyl-MMI-Nitron werden in 5 ml Methylenchlorid und 0.5 ml DMF gelöst und mit 0.5 ml Acetylchlorid versetzt. Anschließend gibt man 1.5 mmol Pyridin hinzu und rührt die Reaktionsmischung für 4 Stunden unter Schutzgas. Aufarbeitung analog *Methode A*.

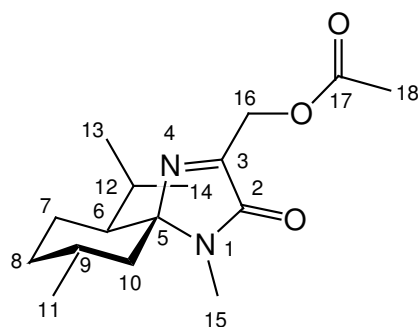
C₁₆H₂₆N₂O₃, M = 294.4 g/mol

Ausbeute: Methode A = 86 %

DC: R_f = 0.30 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2923, 2870 (CH, aliph.); 1753 (C=O, Ester); 1708 (Lactam); 1643 (C=N, Imin); 1426; 1368; 1236; 1217; 1070.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.07 (AB, 1H, ²J (H,H) = 14.8 Hz, CH_A-16), 5.02 (AB, 1H, ²J (H,H) = 15.3 Hz, CH_A-16), 2.85 (s, 3H, CH₃-15), 2.11 (s, 3H, CH₃-18), 2.05 (m, 1H, CH-9), 1.91 (m, 1H, ²J (H,H) = 13.2 Hz, CH-8), 1.82 – 1.59 (m, 3H, CH₂-7, CH-6), 1.53 (ψt, 1H, ²J (H,H) = ³J (H,H) = 12.4 Hz, CH_a-10), 1.16 – 1.05 (m, 2H, CH-10,12), 1.01 (dq, 1H, ²J (H,H) = 12.6 Hz, ³J (H,H) = 3.8 Hz, CH-8), 0.89 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-11), 0.82 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 0.53 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.2 (s, C-17), 163.3 (s, C-2/3), 161.9 (s, C-2/3), 90.5 (s, C-5), 59.4 (t, C-16), 47.3 (d, C-6), 45.0 (t, C-10), 34.8 (t, C-8), 29.5 (d, C-9), 25.5 (q, C-15), 24.1 (d, C-12), 23.2 (q, C-13/14), 22.4 (t, C-7), 22.0 (q, C-11), 20.5 (q, C-18), 18.0 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 294 (69) [M^+], 236 (39), 235 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$], 234 (59), 191 (16), 151 (61), 125 (33), 124 (42), 123 (35), 69 (33), 55 (30) [C_4H_7^+], 44 (39), 42 (15) [C_3H_6^+].

EA (%) :	berechnet:	C = 65.28	H = 8.90	N = 9.52
	gefunden:	C = 65.38	H = 9.06	N = 9.23

V.3.7 Verbindungen aus Kapitel III.6

(5*R*,6*S*,9*R*)-1-(2-Fluor-3,5-dinitrobenzoyl)-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro-[4.5]decan-3-on (DNFB-*iso*-MI)

1.15 g (5.0 mmol) Dinitrofluorbenzoesäure werden in 10 ml Dichlormethan suspendiert, mit 40 μl DMF und 0.47 ml (5.5 mmol) Oxalylchlorid versetzt und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten ist. Zu der nun klaren Lösung werden 1.05 g (5.0 mmol) *iso*-MI und 1.82 ml (11.0 mmol) DIPEA in 10 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Nach einer Stunde wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch Säulenchromatographie (Kieselgel, CH/EE 9:1) wird die Verbindung als farbloser Feststoff erhalten. Alternativ kann man die Verbindung aus Toluol umkristallisieren.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_6$, $M = 422.4$ g/mol

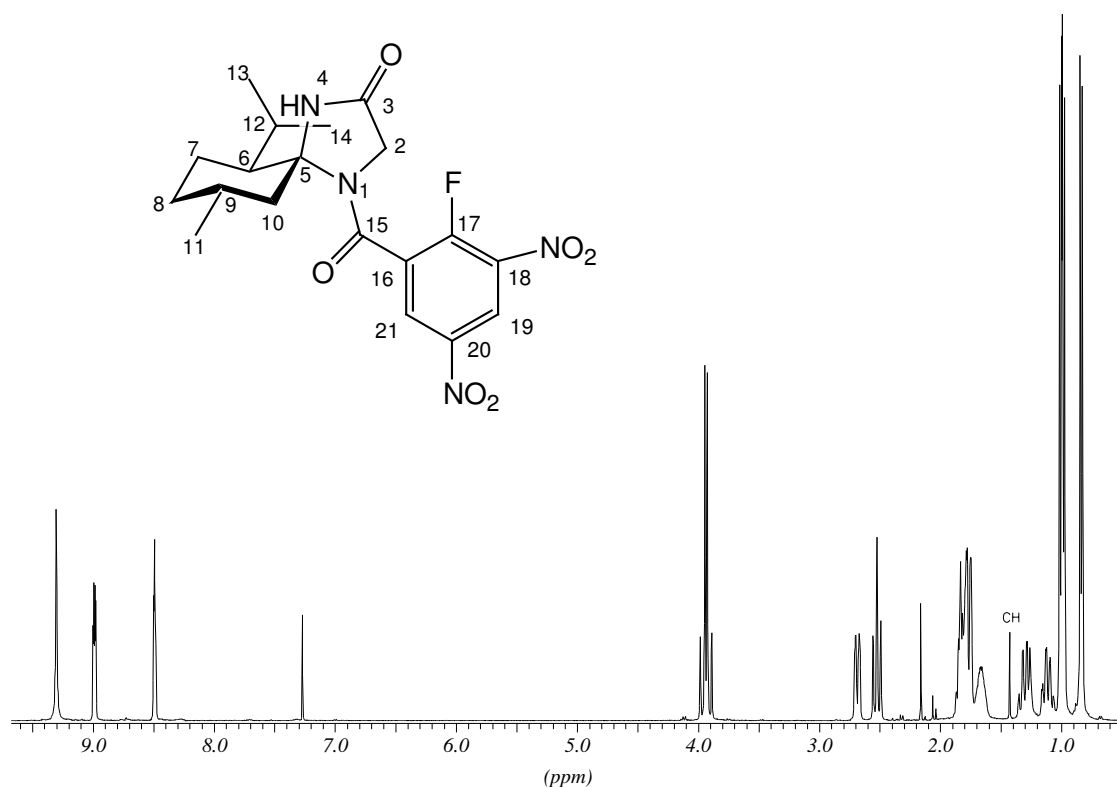
Ausbeute: 57 %

DC: $R_f = 0.47$ (Kieselgel, CH/EE 1:2), UV

Schmp.: 158 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3179, 3068 (NH, Amid); 2955, 2916, 2873 (CH, aliph.); 1716 (C=O; Lactam); 1662 (C=O, Lactam); 1545, 1345 (N=O).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.36 (s, 1H, NH-4), 9.00 (dd, 1H, ⁴J (H,H) = 3.1 Hz, ⁴J (H,F) = 6.1 Hz, CH-21), 8.50 (dd, 1H, ⁴J (H,H) = 2.8 Hz, ⁴J (H,F) = 4.3 Hz, CH-19), 3.97 (AB, 1H, ²J (H,H) = 15.3 Hz, CH_A-2), 3.91 (AB, 1H, ²J (H,H) = 14.8 Hz, CH_B-2), 2.70 (dd, 1H, ³J (H,H) = 13.0 u. 2.3 Hz, CH-6), 2.53 (ψ t, 1H, ³J (H,H) = 12.7 Hz, CH-10), 1.89 – 1.75 (m, 4H, CH-7,8,10,12), 1.66 (m, 1H, CH-9), 1.30 (dq, 1H, CH-7), 1.12 (ψ q, 1H, CH-8), 1.01 (d, 3H, ³J (H,H) = 7.1 Hz, CH₃-13/14), 0.99 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.1 Hz, CH₃-11), 0.85 (d, 3H, ³J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14).



¹³C-NMR {¹H} (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 167.4 (C-3), 159.0 (C-15), 154.0 (d, ¹J (C,F) = 274.7 Hz, C-17), 143.9 (d, ⁴J (C,F) = 4.1 Hz, C-20), 137.8 (d, ²J (C,F) = 11.2 Hz, C-18), 129.8 (d, ²J (C,F) = 21.4 Hz, C-16), 128.2 (d, ³J (C,F) = 6.1 Hz, C-19), 122.8 (C-21), 85.3 (C-5), 50.5 (C-2), 45.0 (C-6), 44.8 (C-10), 33.8 (C-8), 29.8 (C-9), 26.3 (C-12), 23.2 (C-13/14), 22.6 (C-7), 21.9 (C-11), 18.1 (C-13/14).

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -112.07 (dd, ⁴J (F,H) = 4.8, ⁴J (F,H) = 5.6 Hz, CF-17), -112.16 (¹³C Satellit, ¹J (F,C) = 274.4 Hz, CF-17).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 422 (3) [M⁺], 407 (16) [M⁺ -15], 338 (33) [M⁺ -C₆H₁₃ +H], 337 (100) [M⁺ -C₆H₁₃], 213 (41) [C₇H₂FN₂O₅⁺], 167 (25), 121 (21), 71 (15), 57 (29) [C₄H₉⁺], 55 (21) [C₄H₇⁺], 43 (18) [C₃H₇⁺], 42 (23) [C₃H₆⁺].

EA (%) :	berechnet:	C = 54.02	H = 5.49	N = 13.26
	gefunden:	C = 54.36	H = 5.19	N = 13.04

(5'S)-5'-Isopropyl-spiro[fluoren-9,2'-imidazolidin]-4'-on (76)

2.5 g (13.9 mmol) Fluorenon werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 3.0 ml Triethylamin und 3.3 g (21.6 mmol) L-Valinamid-Hydrochlorid versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Inertgas für zwei Tage unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Ethylacetat/Wasser aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische mit Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Trennung (Kieselgel, CH/EE 6:4) erhält man 315 mg der Verbindung als farblosen Feststoff.

C₁₈H₁₈N₂O, M = 278.4 g/mol

Ausbeute: 8 %

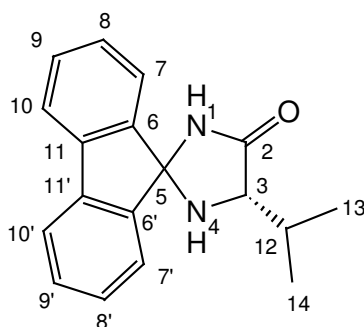
DC: R_f = 0.24 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Schmp.: 175 °C

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3381, 3289, 3187 (NH, sek. Amin u. Amid); 3065 (CH, aromat.); 2960, 2919, 2871, 2819 (CH, aliph.); 1694 (C=O, Lactam) 1451; 1344; 1045; 916; 764; 730; 680; 619; 514.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.58 – 7.48 (m, 4H, CH-7,7',10,10'), 7.42 – 7.27 (m, 4H, CH-8,8',9,9'), 6.08 (s br, 1H, NH-1), 4.07 (d, 1H, ³J (H,H) = 3.6 Hz, CH-3), 2.42

(s br, 1H, NH-4), 2.30 (m, 1H, 3J (H,H) = 3.6 Hz, CH-12), 1.12 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 1.07 (d, 3H, 3J (H,H) = 7.12 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 176.3 (s, C-2), 148.2, 146.4, 139.6 u. 138.6 (s, C-6,6',11,11'), 130.2, 129.9, 128.6, 124.4, 122.9, 120.3 u. 120.0 (d, C-7,7',8,8',9,9',10,10'), 80.2 (s, C-5), 63.0 (d, C-3), 30.0 (d, C-12), 19.4 (q, C-13/14), 16.4 (q, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 278 (12) [M⁺], 235 (52) [M⁺ - C₃H₇], 234 (100), 165 (19), 164 (24) [C₁₃H₈⁺], 55 (22) [C₄H₇⁺].

Nebenprodukt: (2S)-2-(Fluoren-9-ylidenamino)-3-methyl-buttersäureamid

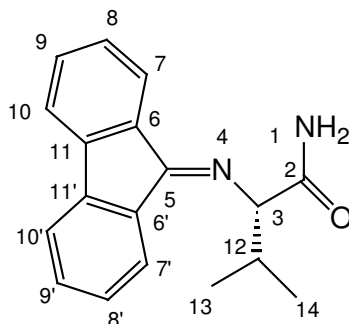
C₁₈H₁₈N₂O, M = 278.4 g/mol

Ausbeute: 10 %

DC: R_f = 0.16 (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3424, 3141 (NH, Amin); 3047 (C=N, C=C, Amin u. Aromat); 2964, 2925, 2863 (CH, aliph.); 1688 (C=O, Lactam). Weitere intensive Banden: 1643; 1600; 1450; 792; 736; 660; 607; 597.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.79 (d, 1H, CH-Aromat), 7.81 (d, 1H, CH-Aromat), 7.65 (d, 1H, CH-Aromat), 7.63 (d, 1H, CH-Aromat), 7.42 (t, 2H, CH-Aromat), 7.33 – 7.25 (m, 2H, CH-Aromat), 6.68 (s br, 1H, NH-1), 6.03 (s br, 1H, NH-1), 4.98 (d, 1H, 3J (H,H) = 4.6 Hz, CH-3), 2.43 (m, 1H, CH-12), 1.21 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14), 1.08 (d, 3H, 3J (H,H) = 6.6 Hz, CH₃-13/14).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.8 (s, C-2), 163.2 (s, C-5), 144.1, 141.0, 138.2 u. 131.5 (s, C-6,6',7,7'), 131.7, 131.3, 128.3, 128.2, 127.4, 122.4, 120.4 u. 119.4 (d, C-7,7',8,8',9,9',10,10'), 69.8 (d, C-3), 34.6 (d, C-12), 18.9 (q, C-13/14), 18.6 (d, C-13/14).

MS (EI, 70 eV): m/z (%): 278 (37) [M^+], 236 (19) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$], 235 (100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$], 180 (30) [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}^+ + 2\text{H}$], 179 (27) [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}^+ + \text{H}$], 72 (17) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$].

(5'S)-1'-Chlorcarbonyl-5'-isopropyl-spiro[fluoren-9,2-imidazolidin]-4'-on (77)

250 mg (0.9 mmol) (5'S)-5'-Isopropyl-spiro[fluoren-9,2'-imidazolidin]-4'-on **76** werden in 20 ml Toluol gelöst und bei 0° C mit 0.6 ml Phosgen-Lösung (20 %ig in Toluol) versetzt. Nach 15 Minuten fügt man 0.15 ml Triethylamin (1.1 mmol) zu und läßt die Reaktionsmischung innerhalb 20 Minuten auf Raumtemperatur auftauen. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat verdünnt und nacheinander je einmal mit Wasser, 1 N Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, CH/EE 7:3) erhält man 160 mg farblosen Feststoff.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$, $M = 340.8$ g/mol

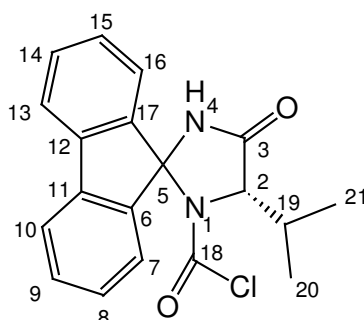
Ausbeute: 52 %

DC: $R_f = 0.43$ (Kieselgel, CH/EE 1:1), UV

Schmp.: 160 °C (Zers.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3205, 3134 (NH, Amid); 3060 (CH, Aromat); 2965, 2934, 2878 (CH, aliph.); 1754, 1745, 1713, 1677 (C=O, Chlorcarbonyl u. Lactam). Weitere intensive Banden: 1451; 1294; 1146; 733.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.60 – 7.25 (m br, 8H, CH-7,8,9,10,13,14,15,16), 6.52 u. 6.43 (s br, 1H, NH-4), 4.55 u. 4.46 (ψs br, 1H, CH-2), 2.75 (ψs br, 1H, CH-19), 1.29 – 1.22 (m br, 6H, CH₃-20,21).



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.5 u. 169.3 (s, C-3), 146.8 (s, C-18), 144.3, 143.9, 143.3, 142.9, 141.7, 140.7, 140.2 und 139.7 (4C, s, C-6,11,12,17), 130.8, 129.1, 128.8, 128.4, 124.2, 123.9, 122.4, 121.9, 120.6, 120.4, und 120.2 (8C, d, C-7,8,9,10,13,14,15,16), 82.9 u. 82.2 (s, C-5), 66.0 u. 65.7 (d, C-2), 31.9 u. 29.1 (d, C-19), 19.3 u. 18.8 (q, C-20/21), 16.3 u. 14.1 (q, C-20/21).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 340 (29) [M⁺], 305 (24) [M⁺ -Cl], 219 (15), 207 (18), 206 (100) [C₁₃H₈NCO], 180 (59) [C₁₃H₈NH₂⁺], 179 (29) [C₁₃H₈NH⁺], 178 (19) [C₁₃H₈N⁺], 55 (31) [C₄H₇⁺].

Derivatisierung von Aminosäuren mit DNFB-*iso*-MI

50 µl einer 20 mM Aminosäure-Lösung, die 1% TEA enthält, werden mit 50 – 100 µl einer 33 mM DNFB-*iso*-MI-Lösung (Acetonitril) versetzt. Danach wird die Mischung mit Acetonitril auf 300 µl aufgefüllt und für 30 min bei Raumtemperatur (bei Aminosäuremischungen bei 60 °C) geschüttelt. Anschließend werden 10 µl dieser Lösung auf die HPLC-Säule aufgegeben.

Nummer	D,L-Aminosäuren	Reagenz	<i>k</i> ^D	<i>k</i> ^L	<i>α</i>
V-1 ^a	Tle	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.20	0.76	3.72

Nummer	D,L-Aminosäuren	Reagenz	k^D	k^L	α
V-2 ^a	Phe	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.23	0.51	2.23
V-3 ^b	Lys	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.82	1.26	1.54
V-4 ^c	Val	DNFB- <i>iso</i> -MI	0.99	2.20	2.23
V-5 ^d	Asn	DNFB- <i>iso</i> -MI	1.16	0.95	1.23
V-6 ^d	Thr	DNFB- <i>iso</i> -MI	1.78	2.91	1.64
V-7 ^d	Ser	DNFB- <i>iso</i> -MI	1.87	1.32	1.42
V-8 ^d	Ala	DNFB- <i>iso</i> -MI	2.72	4.13	1.51
V-9 ^d	Met	DNFB- <i>iso</i> -MI	2.96	5.79	1.96
V-10 ^d	3-Aminobutters.	DNFB- <i>iso</i> -MI	3.60	4.85	1.35
V-11 ^d	Trp	DNFB- <i>iso</i> -MI	3.97	5.91	1.49
V-12 ^d	Val	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.12	6.81	1.65
V-13 ^d	Phg	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.16	5.69	1.37
V-14 ^d	Tle	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.19	8.77	2.09
V-15 ^d	Pro	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.20	4.36	1.04
V-16 ^d	Nor	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.45	6.97	1.56
V-17 ^d	Phe	DNFB- <i>iso</i> -MI	4.54	7.48	1.65
V-18 ^d	Ile	DNFB- <i>iso</i> -MI	5.34	8.12	1.52
V-19 ^d	Leu	DNFB- <i>iso</i> -MI	6.07	9.24	1.52

Enantiomerentrennung von Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit DNFB-*iso*-MI; Bedingungen: Detektion bei $\lambda = 350$ nm; ^a MeCN / 1 % TFA 90:10, 0.8 ml/min; ^b MeCN / 1 % TFA 80:20, 0.8 ml/min; ^c MeCN / 1 % TFA 70:30, 0.8 ml/min; ^d Gradient MeCN / 1 % TFA 50:50 \rightarrow 80:20 in 60 min, 0.6 ml/min; $k = t_r/t_0$, $\alpha = k''/k'$; weitere verwendete Komponenten siehe Kap. V.1

Derivatisierung von Aminosäuren mit (5*R*,6*S*,9*R*)-1-Chlorcarbonyl-6-isopropyl-9-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-3-on (74)

100 μ l einer 3 mM Aminosäure-Lösung (MeCN / 1 % TEA) werden mit einer 5 mM Lösung von **74** in Acetonitril versetzt und für 30 Minuten bei 70 °C geschüttelt. Anschließend werden 10 μ l dieser Lösung auf die HPLC-Säule aufgegeben.

Nummer	D,L-Aminosäuren	Reagenz	k^D	k^L	α
V-1	Val	74	2.10	2.57	1.23
V-2	Phg	74	3.10	3.50	1.13
V-3	TLE	74	3.26	4.22	1.30

Enantiomerentrennung von Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit **74**; Bedingungen: MeCN / 1 % TFA 70:30, 0.6 ml/min, Detektion bei $\lambda = 230$ nm; $k = t_r/t_0$, $\alpha = k''/k'$; weitere verwendete Komponenten siehe Kap. V.1

Derivatisierung von Aminosäuren mit (5'S)-1'-Chlorcarbonyl-5'-isopropyl-spiro-[fluoren-9,2-imidazolidin]-4'-on (**77**)

100 μ l einer 3 mM Aminosäure-Lösung (MeCN / 1 % TEA) werden mit einer 5 mM Lösung von **77** in Acetonitril versetzt und für 30 Minuten bei 70 °C geschüttelt. Anschließend werden 10 μ l dieser Lösung auf die HPLC-Säule aufgegeben.

Nummer	D,L-Aminosäuren	Reagenz	k^D	k^L	α
V-1^a	2-Aminobutters.	77	3.21	3.77	1.17
V-2^b	Valin	77	3.26	4.22	1.22

Enantiomerentrennung von Aminosäuren per HPLC auf einer achiralen Phase (MZ Kromasil RP 18) durch Diastereomerenbildung mit **77**; Bedingungen: Detektion bei $\lambda = 240$ nm; 0,8 ml/min ^a MeCN/0.1 N TFA 40:60; ^b MeCN/0.1 N TFA 30:70; weitere verwendete Komponenten siehe Kap. V.1

V.3.8 Verbindungen aus Kapitel III.8

(2S)-Bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbaldehyd

Es werden 449 mg (2 mmol) MMI in 4 ml 0.5 N Salzsäure gelöst und anschließend nacheinander mit 2 ml Acrolein (30 mmol) und 1 ml (10 mmol) 1,3-Cyclohexadien

versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden je 20 ml Diethylether und 20 ml 0.5 N Salzsäure hinzugefügt und die Phasen gut durchmischt. Danach wird die wäßrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen erhält man als Rohprodukt 1.43 g eines gelben Öls (menthonhaltig), das durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Pentan/Diethylether 9:1) gereinigt werden kann.

Ausbeute: 82 %, *endo:exo* 7:1, 73 % ee (*endo*)

GC: *endo* (2*R*) = 52.1, *endo* (2*S*) = 52.9 (Kapillarsäule γ -dex 120, 0.25 mm (l = 30 m); Trägergas 1.5 bar He; T = 75°)

Die Konfiguration wurde über einen direkten Vergleich mit dem Produkt aus einer literaturbekannten Vorschrift bestimmt.

Versuche zur Optimierung:

Es werden 0.2 mmol Katalysator-Hydrochlorid (oder -Hydrotriflat) in 4 ml Lösungsmittelgemisch (Zusammensetzung siehe folgende Tabelle **V-1** – **V-6**) oder in 0.5 ml Wasser (**V-7** – **V-8**) gelöst und anschließend nacheinander mit 300 μ l (3 mmol) Acrolein und 100 μ l (1 mmol) 1,3-Cyclohexadien versetzt. Danach wird die Reaktionsmischung für einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung mit 5 ml Wasser versetzt und anschließend zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und schließlich über Kieselgel filtriert. Die Produkt-Lösung kann nun zur Bestimmung der Enantiomerenreinheiten der GC-Analyse zugeführt werden.

Nummer	Katalysator	HX	LM (v(LM):v(H ₂ O))	<i>endo:exo</i>	<i>endo</i> ee (%) ^a
V-1	<i>iso</i>-MI	HCl	MeCN (10:1)	5:1	22 (<i>R</i>)
V-2	<i>iso</i>-MI	TFA	MeCN (8:1)	4:1	15 (<i>R</i>)
V-3	MMI	HCl	MeCN (10:1)	7:1	78 (<i>S</i>)
V-4	MMI	TFA	MeCN (8:1)	8:1	79 (<i>S</i>)
V-5	MMI	TFA	MeCN (2.6:1)	8:1	74 (<i>S</i>)
V-6	MMI	TFA	THF (8:1)	4:1	53 (<i>S</i>)

Nummer	Katalysator	HX	LM (v(LM):v(H ₂ O))	<i>endo:exo</i>	<i>endo ee (%)</i> ^a
V-7	MMI	HCl	H ₂ O	7:1	73 (<i>S</i>)
V-8	MMI	TFA	H ₂ O	7:1	73 (<i>S</i>)

Organokatalysierte Diels-Alder Reaktion; Ansatzgröße 1 mmol, 3 äq. Dienophil; *a*: Enantiomerenreinheiten wurden per GC-Analyse (Kapillarsäule Supelco γ -dex 120) bestimmt

VI Literaturverzeichnis

-
- ¹ a) J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 5. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, **2003** – b) D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002** – c) P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Aufl., Hirzel Vlg., Stuttgart, **1997** – d) H. D. Jakubke, H. Jeschkeit, *Aminosäuren, Peptide, Proteine*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994** – e) B. Hoppe, J. Martens, *Aminosäuren – Bausteine des Lebens*, *Chem. unserer Zeit*, 17. Jahrg. **1983**, 2, 41 -53
- ² a) M. Königshoff, T. Brandenburger, *Kurzlehrbuch Biochemie*, Georg Thieme Verlag **2004** – b) J. Koolmann, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, 3. Aufl., Georg Thieme Vlg., **2003** – c) G. Habermehl, P. E. Hammann, H. C. Krebs, *Naturstoffchemie*, 2. Aufl., Springer Vlg., Heidelberg, Berlin, **2002** – d) J. Jones, *Synthese von Aminosäuren und Peptiden*, 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **1995** – e) P. Karlon, D. Doenecke, J. Koolmann, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, 14. Aufl., Georg Thieme Vlg., **1994**
- ³ W. Pschyrembel, *Klinisches Wörterbuch*, Stichwort „Parkinson-Syndrom“, 257. Aufl., Walter de Gruyter, Berlin, **1994**
- ⁴ a) Y. Kuroda, M. Okuhara, T. Goto, E. Iguchi, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiotics* **1980**, 33, 2, 125 – b) Y. Kuroda, M. Okuhara, T. Goto, E. Iguchi, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiotics* **1980**, 33, 2, 132
- ⁵ R. K. Konat, H. Keßler, *Praxis der Naturwissenschaften* **1995**, 7, 44, 9
- ⁶ P. Melchiorri, L. Negri, *General Pharmacology* **1996**, 27, 7, 1099 (Review)
- ⁷ G. Kreil, *Science* **1994**, 266, 996
- ⁸ a) M. Winkler, *Biodrugs* **2000**, 14, 3, 185 – b) G. Schmidt, *Topics Curr. Chem.* **1986**, 136, 109
- ⁹ a) H.-D. Jakubke, *Peptide*, Spektrum Akad. Vlg., Heidelberg, **1996** – b) siehe auch ^{2c} – c) D. H. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 469
- ¹⁰ a) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2872 – b) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2879 – c) K. C.

- Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2881
- ¹¹ a) D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1980**, 110, 2864 – b) D. A. Evans, C. J. Dinsmore, P. S. Watson, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. L. Katz, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2868
- ¹² S. Weist, B. Bister, O. Puk, D. Bischoff, S. Pelzer, G. J. Nicholson, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 18, 3531
- ¹³ Z. Xu et al., *Organic Process & Development* **2002**, 6, 323
- ¹⁴ A. S. Bommarius, M. Schwarm, K. Stingl, M. Kottenhahn, K. Huthmacher, K. Drauz, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, 6, 12, 2851
- ¹⁵ K.-J. Hale, *The Chemical Synthesis of Natural Products*, Sheffield Academic Press, **2000**
- ¹⁶ a) C. Nájera, *Synlett* **2002**, 9, 1388 – b) T. Abellán, R. Chinchilla, N. Galindo, G. Guillena, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2689 – c) C. Cativiela, M. Dolores, D. de Villegas, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 645 – d) C. Cativiela, M. Dolores, D. de Villegas, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 3517 – e) T. Wirth, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 3, 235 – f) R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, 50, 1539 – g) R. M. Williams, *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford, **1989** – h) H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1988**, 36, 999
- ¹⁷ a) U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bardenhagen, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5293 – b) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1799 – c) U. Schöllkopf, W. Hartwig, K.-H. Pospischil, H. Kehne, *Synthesis* **1981**, 966 – d) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 696
- ¹⁸ a) R. M. Williams, *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 11 – b) R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9276 – c) R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1547
- ¹⁹ L. M. Harwood, K. J. Vines, M. G. B. Drew, *Synlett* **1996**, 1051
- ²⁰ a) R. Chinchilla, L. R. Favello, N. Galindo, C. Nájera, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1036 – b) R. Chinchilla, L. R. Favello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2223 – c) R. Chinchilla, L. R. Favello, N. Galindo, C. Nájera, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 2769 – d) T. Abellán, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 2211

-
- ²¹ C.-J. Koch, S. Šimonyiová, J. Pabel, A. Kärtner, K. Polborn, K. T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244
- ²² P.-F. Xu, Y.-S. Chen, S.-I. Lin, T.-J. Lu, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2309
- ²³ D. J. Dixon, C. I. Harding, S. V. Lay, D. M. G. Tilbrook, *Chem. Commun.* **2003**, 468
- ²⁴ a) D. Seebach, A. R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2880 – b) D. Seebach, R. Fitzi, *Tetrahedron* **1988**, 44, 5277
- ²⁵ R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 4, 363
- ²⁶ D. Seebach, S. Blank, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1780 – b) D. Seebach, M. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337
- ²⁷ S. W. Baldwin, A. Long, *Organic Letters* **2004**, 6, 10, 1653
- ²⁸ D. Enders, W. Steglich, R. Kober, K. Papadopoulos, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1693
- ²⁹ Y. Yamamoto, W. Ito, K. Maruyama, *J. Chem. Soc. Comm.* **1985**, 1131
- ³⁰ K. Weinges, H. Brachmann, P. Stahnecker, H. Rodewald, M. Nixdorf, H. Irngartinger, *Lieb. Ann. Chem.* **1985**, 556
- ³¹ a) W. Oppolzer, J. Deerberg, O. Tamura, *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 554 – b) W. Oppolzer, C. G. Bochet, *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 7035
- ³² M. Brinkmann, Dissertation, Universität Paderborn, **1992**
- ³³ A. Vogt, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1995**
- ³⁴ A. Grundler, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1997**
- ³⁵ M. G. Hahn, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1998**
- ³⁶ M. Matthäus, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1999**
- ³⁷ M. Kirschbaum, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1999**
- ³⁸ S. Nordhoff, Dissertation, Universität Wuppertal, **1999**
- ³⁹ A. Hermann, Dissertation, Universität Wuppertal, **2000**
- ⁴⁰ D. Stralla, unveröffentlichte Arbeiten, Bergische Universität Wuppertal
- ⁴¹ D. Seebach, R. Naef, *Helvetica Chimica Acta* **1985**, 68, 135 - 143
- ⁴² R. Brückner, *Reaktionsmechanismen, Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, 2. Aufl., Spektrum Akad. Vlg., Heidelberg, Berlin, **2003**
- ⁴³ a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed., Wiley, Weinheim, **1999** – b) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3. Ed., Georg Thieme, Stuttgart, **2004**
- ⁴⁴ G. W. Dirby, D. J. Robins, W. M. Stark, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 812
- ⁴⁵ T. Harayama, H. Akamatsu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 523 - 528

- ⁴⁶ D. Stralla⁴⁰, optimierte Versuchsbedingungen
- ⁴⁷ S. Cheng, unveröffentlichte Arbeiten, Bergische Universität Wuppertal
- ⁴⁸ A. Studer, D. Seebach, *Lieb. Ann. Chem.* **1995**, 217 - 222
- ⁴⁹ a) H. Heimgartner, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 271 - 297 - b) D. Obrecht, C. Spiegler, P. Schönholzer, K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 1666 - 1696
- ⁵⁰ a) R. E. Benson, T. L. Cairns, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2115 – b) O. Provot, J. P. Celerier, H. Petit, G. Lhommet, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2163 - 2166
- ⁵¹ a) K.-I. Washizuka, S. Minakata, I. Ryu, M. Komatsu, *Tetrahedron* **1999**, 55, 12969 – b) R. L. Hansen, *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4322
- ⁵² DE948973 (1952), Farbf. Bayer, Erf. W. Hechelhammer, **1956**
- ⁵³ E. Mohacsi, E. M. Gordon, *Synth. Commun.* **1984**, 14, 12, 1159
- ⁵⁴ a) R. Gauthier, P. Blondeau, C. Berse, D. Gravel, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 2612 - 2616 – b) J. W. Liebeschuetz, R. B. Katz, A. D. Duriatti, M. L. Arnold, *Pestic. Sci.* **1997**, 50, 258 - 274
- ⁵⁵ M. Jesberger, T. P. Davis, L. Barner, *Synthesis* **2003**, 13, 1929 - 1958, (Review)
- ⁵⁶ DRP531403 (1929), Knoll & Co., Erf. K. F. Schmidt u. P. Zutavern, **1932**
- ⁵⁷ M. Stanek, K. Grubmayr, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 9, 1160 - 1166.
- ⁵⁸ D. Seebach, M. Hoffmann, A. R. Sting, J. N. Kinkel, M. Schulte, E. Küsters, *J. Chromatogr. A* **1998**, 796, 299 - 307
- ⁵⁹ H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodt, J. Spille, *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2060
- ⁶⁰ A. F. Kotthaus, Diplomarbeit, Bergische Universität Wuppertal, **2000**
- ⁶¹ a) T. Hardenburg, unveröffentlichte Arbeiten, Bergische Universität Wuppertal – b) J. Sturhan, Diplomarbeit, Bergische Universität Wuppertal, **2004**
- ⁶² K. Drauz, A. S. Bommarius, M. Kottenhahn, M. Schwarm, K. Stingl, *Chiral USA*, **1996**
- ⁶³ J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1989**, 68, 77
- ⁶⁴ H.-J. Altenbach, M. Kirschbaum, M. Matthäus, M. G. Hahn, A. Hermann, A. Vogt, (Degussa) *Pat. Appl.* DE198338538, **1998**
- ⁶⁵ T. L. Thomas, M. Fedorchuk, B. V. Shetty, F. E. Anderson, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 2, 196
- ⁶⁶ D. Seebach, M. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1337-1351

- ⁶⁷ Y. Ukaji, Y. Shimizu, Y. Kenmoku, A. Ahmed, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 447 - 452
- ⁶⁸ M. A. Schwarz, J. Gu, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1687
- ⁶⁹ M. F. Zippies, M.-F. de Vos, T. C. Bruice, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3228
- ⁷⁰ a) M. Lobell, Dissertation, Bergische Universität Wuppertal, **1994** – b) M. P. Schneider, M. Lobell, *J. Chromatogr.* **1993**, 633, 287
- ⁷¹ VOGT³³ gibt für Vinylglycin eine Enantiomerenreinheit von 20 % ee an
- ⁷² A. Afzali-Ardakani, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4817 - 4820
- ⁷³ Holland Patent 65, 05398 (**1966**), C.A., 66, 88642g (**1967**)
- ⁷⁴ W. N. Speckamp, E. C. Roos, M. C. Lopez, M. A. Brook, H. Hiemsta, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3259
- ⁷⁵ a) R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 146 – b) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2473 - 2506 (Review)
- ⁷⁶ D. St. C. Black, V. M. Clark, B. G. Odell, L. Todd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 1944
- ⁷⁷ M. A. Schwarz, X. Hu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1689
- ⁷⁸ M. Matthäus, Diplomarbeit, Universität Wuppertal, **1995**
- ⁷⁹ M. G. Hahn, Diplomarbeit, Universität Wuppertal, **1996**
- ⁸⁰ a) Y. Sakurai, M. Wada und K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1079 – b) S. E. Denmark, T. Weber, D. W. Pietrowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2224
- ⁸¹ R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407
- ⁸² D. B. Mac Lean, M. A. Brook, H. L. Holland, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1608
- ⁸³ L. M. Harwood, S. N. G. Tyler, M. G. B. Drew, A. Jahans, I. D. MacGilp, *ARKIVOC* **2000**, 1, 5, 820 - 831
- ⁸⁴ J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4. Ed, Wiley, New York, **1992**
- ⁸⁵ Wird aus *iso*-MI durch Oxidation mit PDC dargestellt (siehe 60)
- ⁸⁶ U. Nubbemeyer, *Synthesis* **2003**, 7, 961 (Review)
- ⁸⁷ R. Huisgen, F. Bayerlein, S. Heydkamp, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 3223
- ⁸⁸ J. P. Alzard, B. Khemis, X. Lusinchi, *Tetrahedron* **1975**, 31, 1427
- ⁸⁹ a) N. J. Gibson, A.R. Forrester, C. Brown, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 507 – b) N. J. Gibson, A. R. Forrester, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 491 – c) D. St. C.

- Black, R. J. Strauch, *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 71 – d) N. J. A. Gutteridge, J. R. M. Dales, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 122
- ⁹⁰ a) R. M. Coates, C. H. Cummins, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1383 – b) C. H. Cummins, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2070
- ⁹¹ P. I. Dalko, Y. Langlois, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2107
- ⁹² S. Görög, M. Gazdag, *J. Chromatogr. B* **1994**, 659, 51 (Review)
- ⁹³ a) H. Brückner, R. Wittner, H. Godel, *J. Chromatogr.* **1989**, 476, 73 – b) M. R. Euerby, R. Z. Partridge, W. A. Gibbons, *J. Chromatogr.* **1989**, 483, 239 – c) A. Jegorov, J. Triska, T. Trnka, *J. Chromatogr. A* **1994**, 673, 286
- ⁹⁴ a) S. Einarsson, B. Josefsson, S. Lagerquist, *J. Chromatogr.* **1983**, 282, 609 – b) S. Einarsson, B. Josefsson, P. Möller, D. Sanchez, *Anal. Chem.* **1987**, 59, 1589
- ⁹⁵ P. Marfey, *Carlsberg Res. Commun.* **1984**, 49, 591
- ⁹⁶ a) H. Brückner, C. Keller-Hoel, *Chromatographia* **1990**, 30, 621 – b) H. Brückner, C. Gah, *J. Chromatogr.* **1991**, 555, 81
- ⁹⁷ N. Nimura, A. Toyama, T. Kinoshita, *J. Chromatogr.* **1984**, 316, 547
- ⁹⁸ M. Lobell, M. P. Schneider, *J. Chromatogr.* **1993**, 633, 287
- ⁹⁹ J. Gal, A. J. Sedman, *J. Chromatogr.* **1984**, 314, 275
- ¹⁰⁰ D. S. Dunlop, A. Neidle, *Anal. Biochem.* **1987**, 165, 38
- ¹⁰¹ T. Toyo'oka, Y.-M. Liu, *Analyst* **1995**, 120, 385
- ¹⁰² K. Iwaki, S. Yochida, N. Nimura, T. Kinoshita, *Chromatographia* **1987**, 23, 899
- ¹⁰³ H. Nishi, K. Ishii, K. Taku, R. Shimizu, N. Tsumagari, *Chromatographia* **1989**, 27, 301
- ¹⁰⁴ N. R. Srinivas, *Biomedical Chromatogr.* **2004**, 18, 4, 207 (Review) – b) X. X. Sun, L. Z. Sun, H. Y. Aboul-Enein, *Biomedical Chromatogr.* **2001**, 15, 2, 116 (Review)
- ¹⁰⁵ Stralla⁴⁰ synthetisierte die Verbindung, um durch Umsetzung mit Alkoholen zu den verschiedenen Carbamatschutzgruppen zu gelangen.
- ¹⁰⁶ S. Allenmark, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 10, 1455
- ¹⁰⁷ a) I. C. Cohen, J. Norcub, J. H. A. Ruzicka, B. B. Wheals, *J. Chromatogr.* **1969**, 44, 251 – b) F. Sanger, *Biochem. J.* **1945**, 39, 507, **1946**, 40, 261 und **1963**, 45, 563
- ¹⁰⁸ L. Petersen, K. J. Jensen, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6268
- ¹⁰⁹ a) E. N. Jacobsen, A. Pfalz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* **1999**, Springer Vlg. Heidelberg – b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* **1994**, Wiley Vlg., New York – c) I. Ojima, *Asymmetric Synthesis* **2000**, 2. Aufl., VCH

- Vlg. New York – d) Catalytic Asymmetric Synthesis, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 323 - 440 (Themenheft)
- ¹¹⁰ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615
- ¹¹¹ U. Sauer, G. Eder, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 492
- ¹¹² a) B. List, R. A. Lerner, C. F. III. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395 – b) B. List, *Synlett* **2001**, 11, 1675
- ¹¹³ K. N. Houk, B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 8, 487
- ¹¹⁴ a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248 (Review) – b) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3840 (Review) – c) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985 (Review) – d) E. R. Jarvo, S. J. Miller, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481 (Review) – e) Asymmetric Organocatalysis, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 8, 487 - 631 (Themenheft) – f) Organic Catalysis, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 9-10, 1007 - 1249 (Themenheft)
- ¹¹⁵ C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 8, 558
- ¹¹⁶ B. List, *Tetrahedron* **2002**, 5573
- ¹¹⁷ W. Notz, F. Tanaka, C. F. III. Barbas, *Acc. Chem. Res.* **2004** 37, 8, 580
- ¹¹⁸ A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. Ley, *Chem. Comm.* **2004**, 1808
- ¹¹⁹ a) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 8, 570 – b) H. Torij, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2017
- ¹²⁰ Z. Tang, F. Jiang, L.-T. Yu, X. Cui, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, Y.-D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262
- ¹²¹ a) T. Oriyama, K. Imai, T. Sano, T. Hosoya, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3529 – b) T. Sano, H. Miyata, T. Oriyama, *Enantiomer* **2000**, 5, 119
- ¹²² a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 685 – b) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 42, 4955
- ¹²³ N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1292
- ¹²⁴ K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1536
- ¹²⁵ a) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7894 – b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172 – c) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370
- ¹²⁶ M. P. Brochu, S. P. Brown, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4108
- ¹²⁷ W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874

- ¹²⁸ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243
- ¹²⁹ A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458
- ¹³⁰ H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 545
- ¹³¹ Ist das Verhältnis von Säure zu Katalysator größer als 1, so geht dies auf Kosten der Enantioselektivität.
- ¹³² Das *endo/exo*-Verhältnis wurde per GC-Analyse bestimmt und NMR-spektroskopisch unter Zuhilfenahme von Vergleichsdaten zugeordnet, siehe z.B. M. Benaglia, G. Celentano, M. Cinquini, A. Puglisi, F. Cozzi, *Adv. Chem. Catal.* **2002**, 344, 149
- ¹³³ J. Sturhan, laufende Dissertation, Universität Wuppertal
- ¹³⁴ Berechnung durchgeführt von: T. Hinnen, Universität Wuppertal, **2004**
- ¹³⁵ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- ¹³⁶ R. Gordillo, J. Carter, K. N. Houk, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175
- ¹³⁷ U. Schöllkopf, J. Nozulak, U. Groth, *Tetrahedron* **1984**, 40, 8, 1409 - 1417