

**Asymmetrische Synthese von
1-Aminocyclobutancarbonsäuren**

Claus-Jürgen Koch

2 0 0 2

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Asymmetrische Synthese von
1-Aminocyclobutancarbonsäuren**

von

Claus-Jürgen Koch

aus

Holzkirchen

2002

Erklärung :

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3, bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. K. Th. Wanner betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung :

Diese Dissertation wurde selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 08.01.2002



(Claus-Jürgen Koch)

Dissertation eingereicht am 08.01.2002

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Th. Wanner

2. Gutachter: Prof. Dr. F. Bracher

Mündliche Prüfung am 31.01.2002

Die vorliegende Arbeit entstand am Department für Pharmazie

– Zentrum für Pharmaforschung – der Ludwig-Maximilians-Universität München auf

Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Klaus Theodor Wanner

Für die vorzügliche und stets engagierte Betreuung und Förderung dieser Arbeit danke ich

Herrn Prof. Dr. Klaus Theodor Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Franz Bracher danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein besonderer Dank gilt Frau Lilijana Galogaza, die durch ihre geschickte und engagierte Arbeit im Labor und durch Förderung einer freundschaftlichen und vertrauensvollen Atmosphäre einen wesentlichen Betrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat.

Mein Dank gilt allen Mitgliedern dieser Arbeitsgruppe: Herrn Dr. Oliver Achatz, Herrn Lars Allmendinger, Herrn Gerd Bauschke, Frau Silke Duensing-Kropp, Herrn Dr. Adrian Eckert, Herrn Markus Ege, Herrn Mark Faust, Herrn Peter Gebauer, Herrn Klaus Görler, Frau Dr. Andrea Grandl, Herrn Dr. Georg Höfner, Frau Dr. Cornelia Hösl, Herrn Dr. Rainer Kammler, Frau Annerose Kärtner, Frau Marion Kestel, Frau Tanja Kovaleva, Frau Andrea Kragler, Herrn Dr. Mathias Ludwig, Frau Susanne Lukassen, Herrn Dr. Markus Maurus, Herrn Marcel Metz, Herrn Andreas Müller, Herrn Dr. Jörg Pabel, Herrn Dr. Franz Paintner, Frau Dr. Cornelia Prehn, Frau Soňa Šimonyiová, Frau Babette Wörlein, Herrn Xueqing Zhao und besonders meinen Laborkollegen Herrn Dr. Günther Fülep, Frau Petra Gerteis und Herrn Ingolf Sitka für ihre Hilfsbereitschaft, ihren fachlichen Rat und für die freundschaftliche Atmosphäre.

Bei den studentischen Hilfskräften Frau Christina Vollmann und Herrn Sebastian Höpfner bedanke ich mich für die engagierte Mitarbeit im Labor.

Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen Frau Waltraud Bogatsch, Frau Ursula Groß, Frau Gertraud Käser, Herrn Dr. Holger Lerche, Frau Aynur Moradi-Soureh, Frau Keum-Ja Pankau, Herrn Helmut Schulz, Frau Doris Sollacher, Frau Renate Stauch und Frau Brigitte Weiss danke ich für die Aufnahme von NMR- und Massenspektren und die Anfertigung von Elementaranalysen.

Mein Dank gilt Herrn Dr. Kurt Polborn für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

Bleib dran,
auch wenn es anders kommt
als geplant

(Lee Iacocca)

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>A. Einleitung</u>	
1. α -Aminosäuren - vielseitige Bausteine in der Natur und in der chemischen Synthese	1
2. Stereoselektive Synthesemethoden von α -Aminosäuren	2
3. Der NMDA-Rezeptorkomplex	9
<u>B. Zielsetzung und Syntheseplan</u>	
1. Optimierung der Synthese des chiralen Bausteins des Glycinäquivalents	13
2. Zielsubstanzen	15
3. Synthesekonzepte zu den Zielverbindungen	16
<u>C. Allgemeiner Teil</u>	
1. Optimierung der Synthese der (<i>RS</i>)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure (4)	21
2. Gewinnung der enantiomerenreinen Säure 4	23
3. Optimierungsversuche zur Synthese des chiralen Glycinäquivalents 2	31
4. Einfache Deuterierungsexperimente am Glycinäquivalent 2	34
Alkylierungsreaktionen mit Biselektrophilen	
1. Alkylierungsreaktionen mit 1,3-Diodpropan (41)	38
2. Synthese von 1,3-Biselektrophilen und Alkylierungsversuche	40
3. Alkylierungsreaktionen von (<i>R</i>)- 2 mit <i>trans</i> -1,4-Dichlorbut-2-en (68)	49
Alkylierungsreaktionen mit einfachen Elektrophilen	
1. Alkylierung von (<i>R</i>)- 2 mit MeI und [¹³ C]-MeI und Entwicklung neuer Hydrolysemethoden für die Substitutionsprodukte des chiralen Glycinäquivalents	52
2. Cyclisierungsversuche mit Allyloxiden	56
3. Öffnungsversuche der Epoxide mit Iodiden und Lewissäuren	59
4. Alkylierung mit Iodessigsäureethylester und Cyclisierungsversuche	63
5. Synthese von 1-Amino-2-phenylsulfonylcyclobutancarbonsäuren (102)	65
6. Versuche zur Butenylierung des chiralen Glycinäquivalents 2	77
7. Epoxidierung des butenylierten Glycinäquivalents (<i>ent</i>)- 135 und Cyclisierungsversuche	83
8. Umsetzungen des butenylierten Glycinäquivalents (<i>ent</i>)- 135 mit Iod	87
9. Die Synthese der diastereomeren 1-Amino 2-hydroxymethylencyclobutan-carbonsäuren 150 , (<i>ent</i>)- 150 , 151 und (<i>ent</i>)- 151	90

Weitere Syntheserouten	
1. Versuche zum Aufbau des Cyclobutanringes durch [2+2]-Cycloadditionsreaktionen	105
2. Synthese des elektrophilen Glycinäquivalents (ent)- 168 und erste Alkylierungsversuche mit Nukleophilen	108
3. Oxidation des Glycinäquivalents 2 und Umsetzungsversuche	113
<u>D. Zusammenfassung</u>	119
<u>E. Biologische Prüfung</u>	129
<u>F. Experimenteller Teil</u>	131
<u>G. Daten zur Röntgenstruktur</u>	212
<u>H. Formelverzeichnis</u>	220
<u>I. Abkürzungsverzeichnis</u>	235
<u>J. Literaturverzeichnis</u>	237
<u>Lebenslauf</u>	245

A. Einleitung

1. α -Aminosäuren - vielseitige Bausteine in der Natur und in der chemischen Synthese

Die Natur bedient sich einer großen Anzahl verschieden strukturierter Aminosäuren zum Aufbau biologisch aktiver Verbindungen. Die Aminosäuren dienen dabei z. Bsp. als Bausteine komplexer Peptide, Enzyme oder Proteine, aber auch als Neurotransmitter, deren Vorstufen, oder als Vorstufen vieler anderer biologisch potenter Verbindungen. Sie sind praktisch in allen Organismen anzutreffen. Die strukturelle Vielfalt der Aminosäuren und deren Derivate, als auch deren Aufgaben, welche die Natur im Laufe der Evolution entwickelt hat, ist enorm. Man denke z. Bsp. an so komplexe Strukturen wie das Antibiotikum Vancomycin^[1], die Familie der neuroaktiven Kainsäuren und ihrer Derivate^[2,3,4], die cyclischen hochtoxischen Cyclopeptide aus der Gruppe der Amatoxine^[5,6] (z. Bsp. Amanitin), welche in den Knollenblätterpilzen anzutreffen sind, aber auch wieder an so einfache Strukturen, wie die Neurotransmitter *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA), das Dopamin oder das Antibiotikum Ethinylglycin^[7] (Abb. A).

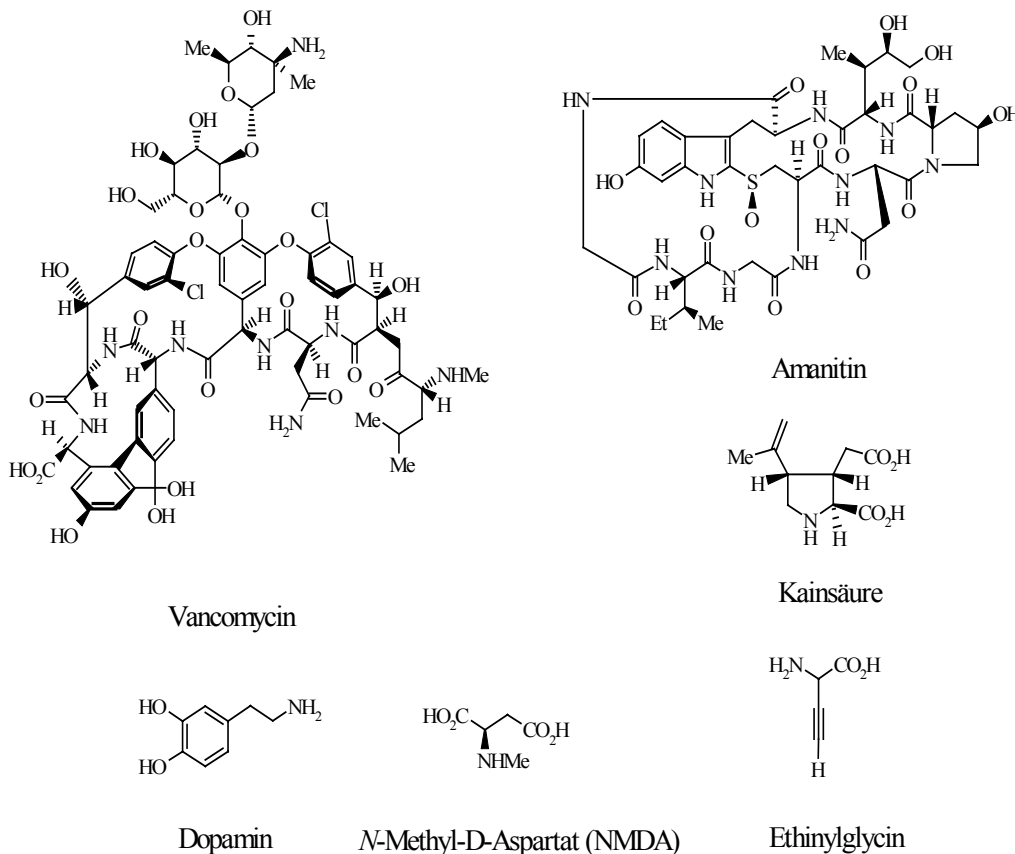


Abb. A

Auch einige cyclische Aminosäuren, die aufgrund ihrer rigidisierten Struktur beim ‘Einbau’ in Peptide diesen besondere Sekundär- und Tertiärstrukturen aufzwingen, konnten inzwischen aus der Natur isoliert werden, wie z. B. das ACPC (1-Aminocyclopropancarbonsäure) aus Fruchtexttrakten^[8,9], oder die Coronaminsäure^[10] und die Norcoronaminsäure^[11] aus den hydrolysierten Phytotoxinen (Nor-)coronatin (Abb. B).

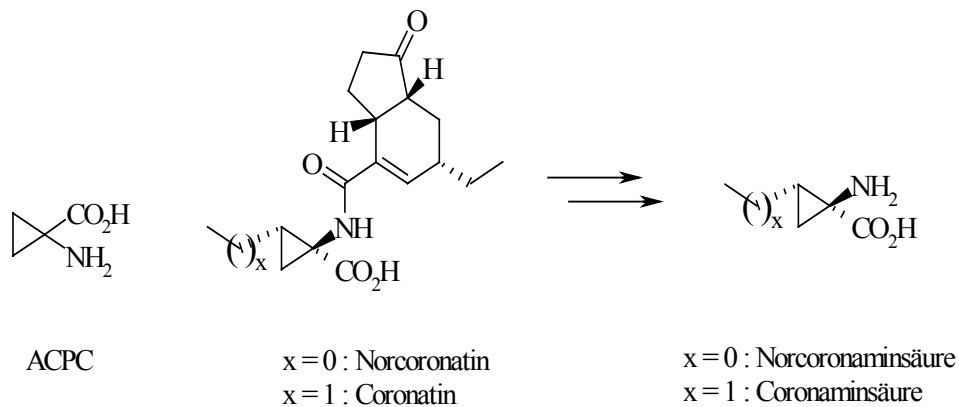


Abb. B

Aufgrund der riesigen Vielfalt potenzieller Einsatzgebiete von Aminosäuren, wie in der Pharmazie, der Medizin, der Biologie, der Chemie, auf dem Nahrungsmittelsektor oder im landwirtschaftlichen Bereich, um nur einige zu nennen, und auch durch das wachsende Verständnis biologischer und pharmakologischer Mechanismen, hat in den letzten Jahrzehnten eine rasante Entwicklung auf dem Gebiet neuer Synthesemethoden für Aminosäuren eingesetzt.

2. Stereoselektive Synthesemethoden von α -Aminosäuren^[12,13,14]

Bei den asymmetrischen α -Aminosäuresynthesen sind einige prinzipielle Methoden zu unterscheiden: Synthesen, bei welchen so genannte chirale Glycinäquivalente, gewonnen aus natürlichen oder synthetischen Vorstufen^[12], zum Einsatz kommen, Aminierungen geeigneter chiraler Vorstufen^[12], asymmetrische Strecker-Synthesen^[12], asymmetrische Hydrierungen von Dehydroaminosäuren^[12] und enzymatische Synthesen^[12], neben einer ganzen Reihe weiterer speziellerer Varianten^[12]. Im Rahmen dieser Arbeit sollen dabei kurz die

Synthesemethoden über chirale Glycinäquivalente, Aminierungsreaktionen und asymmetrische Strecker-Synthesen als Beispiele für diastereoselektive Aminosäuresynthesen vorgestellt werden, sowie asymmetrische Hydrierungen als Beispiel für enantioselective Aminosäuresynthesen. In folgender Abbildung (Abb. C) sind die genannten allgemeinen stereoselektiven Synthesemöglichkeiten von α -Aminosäuren allgemein zusammengefasst.

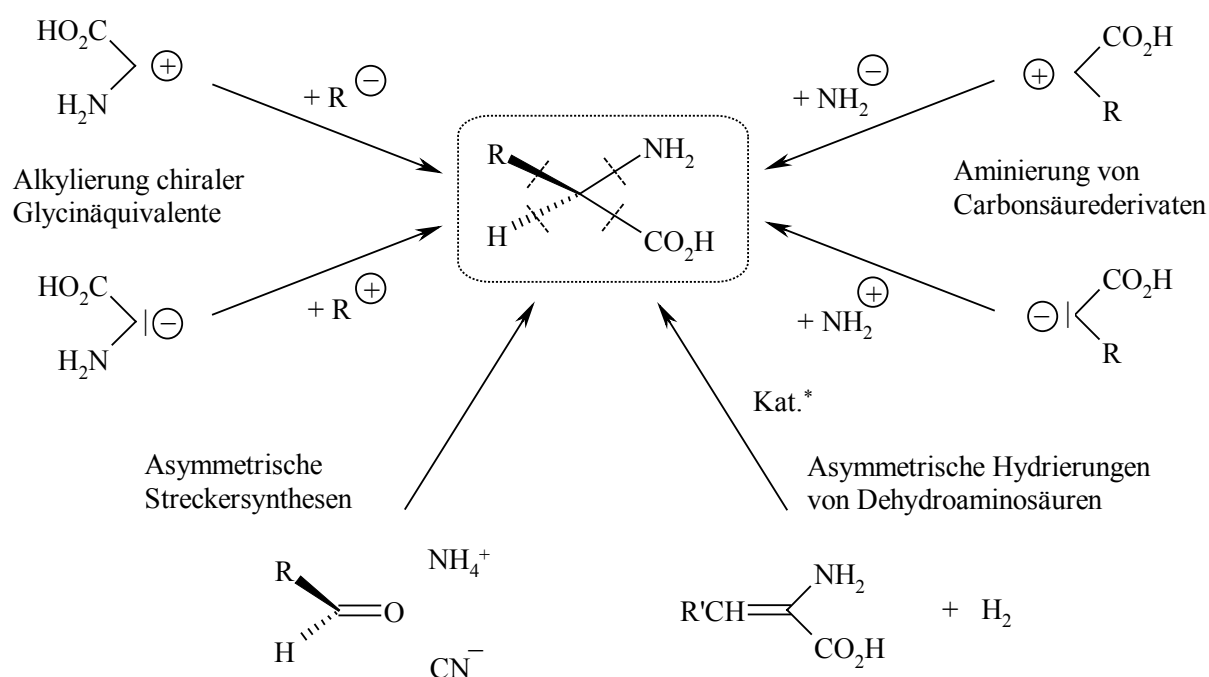


Abb. C

Wie im Schema bereits angedeutet, lassen sich, je nach Glycinäquivalent, Reste (als R bezeichnet) sowohl als Elektrophile, oder als Nucleophile einführen. Ein Beispiel für die elektrophile Variante stellt die dafür klassische Methode von Schöllkopf^[15,16] dar (Abb. D). Dieser entwickelte chirale Bislactimether, cyclische Derivate natürlicher Aminosäuren, wie z. Bsp. des Valins und des Glycins, mit dem sich auf vielseitige Weise über eine Metallierung, in der Regel mit $n\text{BuLi}$, anschließender Alkylierung mit vielerlei Elektrophilen und abschließender Hydrolyse die verschiedensten Aminosäureester in z.T. sehr guten Selektivitäten herstellen lassen.

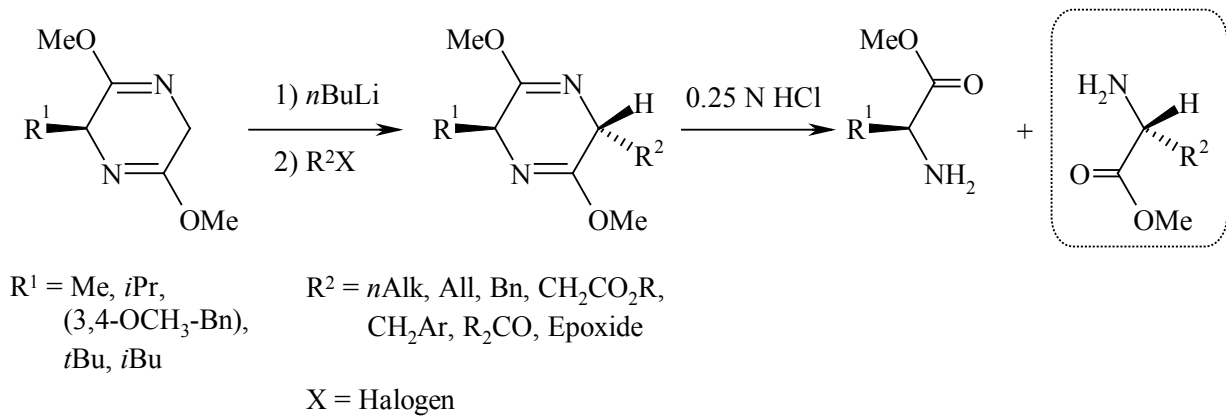


Abb. D

Die Nachteile dieses Systems liegen in der z.T. nur sehr langsam ablaufenden Hydrolysereaktion und der Trennung der Hydrolyseprodukte^[17]. Des Weiteren ist man mit diesem System, bis auf wenige Ausnahmen^[18,19], auf die Synthese von α -monosubstituierten Aminosäuren beschränkt. Dies liegt im Wesentlichen daran, dass das Proton am induzierenden Stereozentrum ebenfalls azide ist und somit bei Zweitalkylierungen die Gefahr der Epimerisierung bzw. Razemisierung besteht.

Das Problem der Razemisierung am induzierenden Stereozentrum umgingen Seebach^[20,21,22], Williams^[23] und Dellaria^[24] mit chiralen Imidazolidinonen, bzw. Diphenyloxazinonen, die auf Grund ihrer chemischen Natur am induzierenden Stereozentrum nicht mehr razemisierungsgefährdet sind (Abb. E).

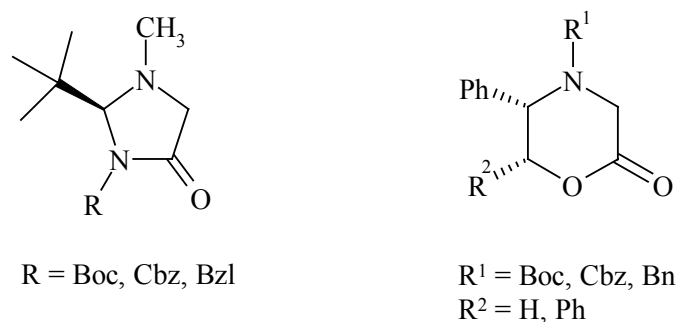


Abb. E

Diese Systeme erfordern jedoch relativ drastische Bedingungen bei der Hydrolyse, wie z. B. den Einsatz von Säuren bei hohen Temperaturen im Druckrohr^[23,24,25]. Bei den Oxazinonen von Williams und Dellaria ist man weiterhin bei den Deprotonierungsreagenzien

eingeschränkt. So sind damit nur mit Silazidbasen, wie $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ oder $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ befriedigende Alkylierungsergebnisse zu erzielen^[23,24].

Eine weitere, sehr leistungsfähige und einfach handzuhabende Methode zur Darstellung enantiomerenreiner Aminosäuren, die in den Bereich der chiralen Glycinäquivalente fällt, stellt das von Myers entwickelte Verfahren über die Alkylierung eines Pseudoephedrinderivates dar^[26,27] (Abb. F). Dabei wird zunächst Pseudoephedrin mit Glycin acyliert und die Glycineinheit nach Deprotonierung mit geeigneten Elektrophilen alkyliert. Die enantiomerenreinen freien Aminosäuren werden schließlich durch Hydrolyse in kochendem Wasser in Freiheit gesetzt.

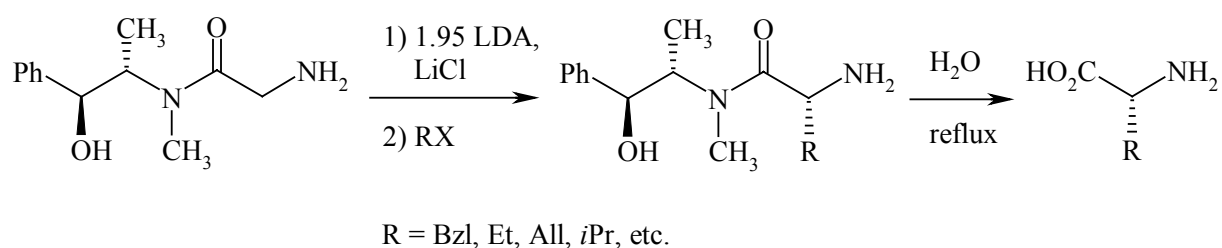


Abb. F

Einen weiteren großen Bereich stellen die asymmetrischen Enolat-Alkylierungen von Schiff'schen Basen dar. Dabei sind entweder Glycinester mit einer Carbonylfunktion, z. B. eines Naturstoffs, zu einem Imin kondensiert oder Glyciminine (bzw. verwandte Derivate) über ihre Säurefunktion zu chiralen Amiden oder Estern funktionalisiert, ähnlich dem oben beschriebenen Verfahren von Myers (Abb. F). Stellvertretend für Ersteres sei ein Derivat des Camphers^[28] herausgegriffen, für Letzteres ein Pyrrolidinderivat^[29,30] (Abb. G).

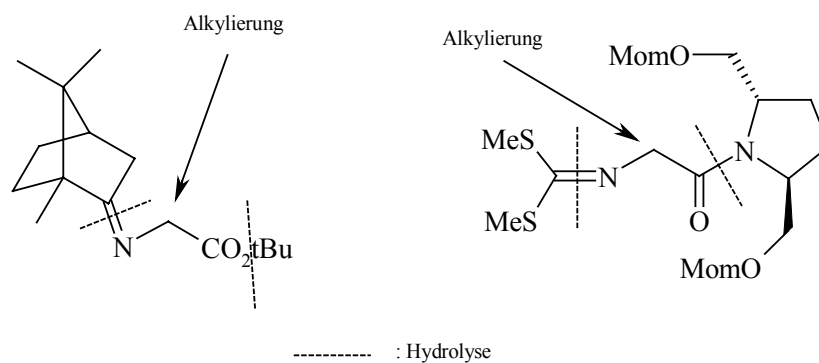


Abb. G

Wie bei obigen Systemen wird auch hier zunächst mit starken Basen ein Enolat generiert, mit Elektrophilen alkyliert und schließlich in der Regel sauer hydrolysiert.

Als ein Beispiel für ein elektrophiles chirales Glycinäquivalent, welches sich mit Nucleophilen alkylieren läßt, ist das System von Williams zu nennen^[31,32]. Williams ging von einem Diphenyloxazinon aus, das er, um die Reaktivität am Methylenkohlenstoff umzupolen, bromierte oder chlorierte, womit er dann in der Lage war, unter Substitution des Broms, bzw. Chlors, Nucleophile in guten Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten einzuführen. Als besonders geeignet erwiesen sich dabei wenig basische und elektronenreichere Nucleophile, wie z. B. Allylsilane, bei gleichzeitiger Aktivierung des Systems mit Lewisäuren, wie z. B. ZnCl_2 ^[31,32] (Abb. H).

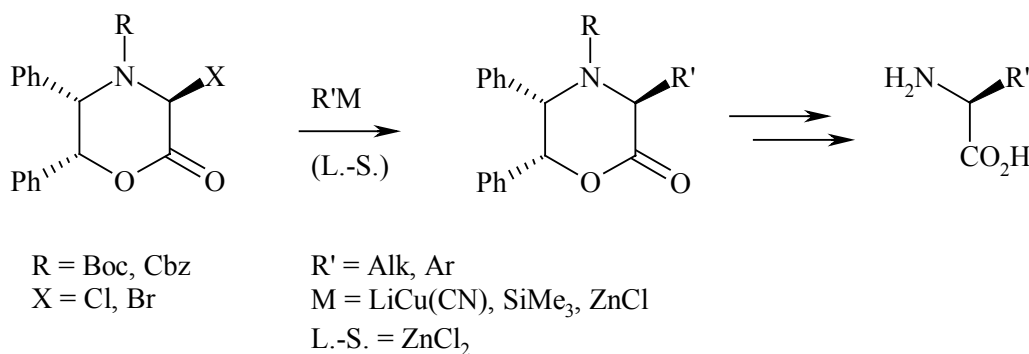


Abb. H

Wie in Abbildung C bereits angedeutet, lassen sich Aminosäuren auch aufbauen, indem man Aminofunktionen stereoselektiv in Enolate von Carbonsäureestern oder -amiden einführt. Das konnte mit dem Evans-Auxiliar eindrucksvoll demonstriert werden, mit dem es gelang, die Aminofunktion sowohl als Elektrophil^[33,34], als auch als Nucleophil^[35,36] einzuführen (Abb. I). Für die Einführung der Aminofunktion als Elektrophil wurden geeignet substituierte, chirale cyclische Carbamate als Substrat verwendet. Diese wurden metalliert und mit Di-*tert*-butylazodicarboxylat als elektrophile Stickstoffkomponente versetzt^[33,34], welches nach der Reaktion mit dem Enolat, Hydrolyse und Reduktion eine Aminofunktion ergibt. Am selben Glycinäquivalent läßt sich aber auch über die Einführung eines Azidrestes und anschließende Hydrierung eine Aminofunktion einführen. Die Azidkomponente kann dabei entweder direkt, unter Verwendung von Trisylazid^[36], am Enolat eingeführt werden, oder, nach Umpolung des Systems, mit einem Halogenidsubstituenten in einer S_N -Reaktion mit Azid^[35]. Die Abspaltung des Auxiliars von den erhaltenen Derivaten erfolgt unter milden basischen Bedingungen und

liefert die Aminosäuren in guten Ausbeuten, wie Selektivitäten. Je nach Wahl der Reaktionsdurchführung (Abb. I, Weg A oder B) erhält man damit auch Zugang zu den *R*- oder *S*-konfigurierten Aminosäuren.

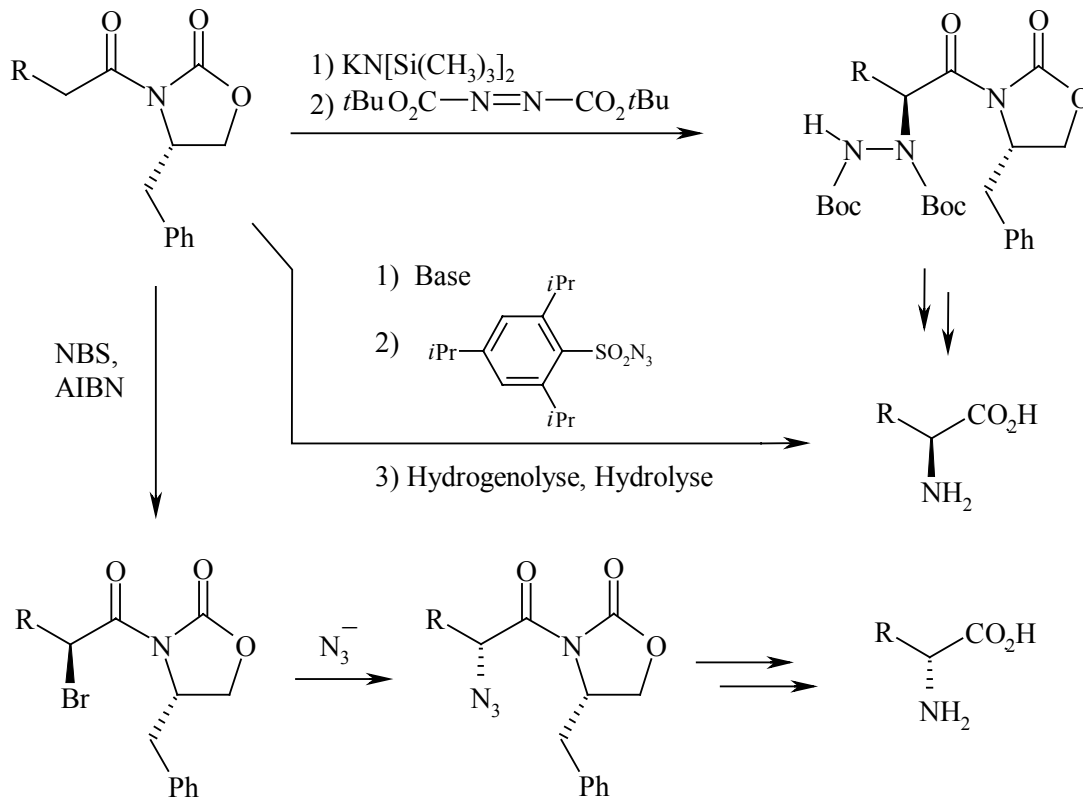


Abb. I

Schließlich sei noch kurz auf asymmetrische Strecker-Synthesen eingegangen. Dabei wird in der Regel so vorgegangen, dass eine chirale Aminkomponente, aus der sich später dann die Aminofunktion, z. Bsp. durch Hydrierung, in Freiheit setzen lässt, mit einer geeigneten Carbonylvorstufe kondensiert wird. An das entstandene Imin wird HCN addiert, die Nitrilfunktion zur Carbonsäure hydrolysiert und dann die Aminofunktion, wie erwähnt, in Freiheit gesetzt. Beispiele dafür sind die Systeme von Weinges^[37,38,39], der chirale 5-Amino-1,3-dioxane als chirale Aminkomponenten verwendete, diese mit einer Vielzahl verschiedener Carbonylverbindungen kondensierte, und nach Addition von HCN, Hydrolyse und oxidativer Abspaltung des Auxiliars die Aminosäuren isolieren konnte (Abb. J).

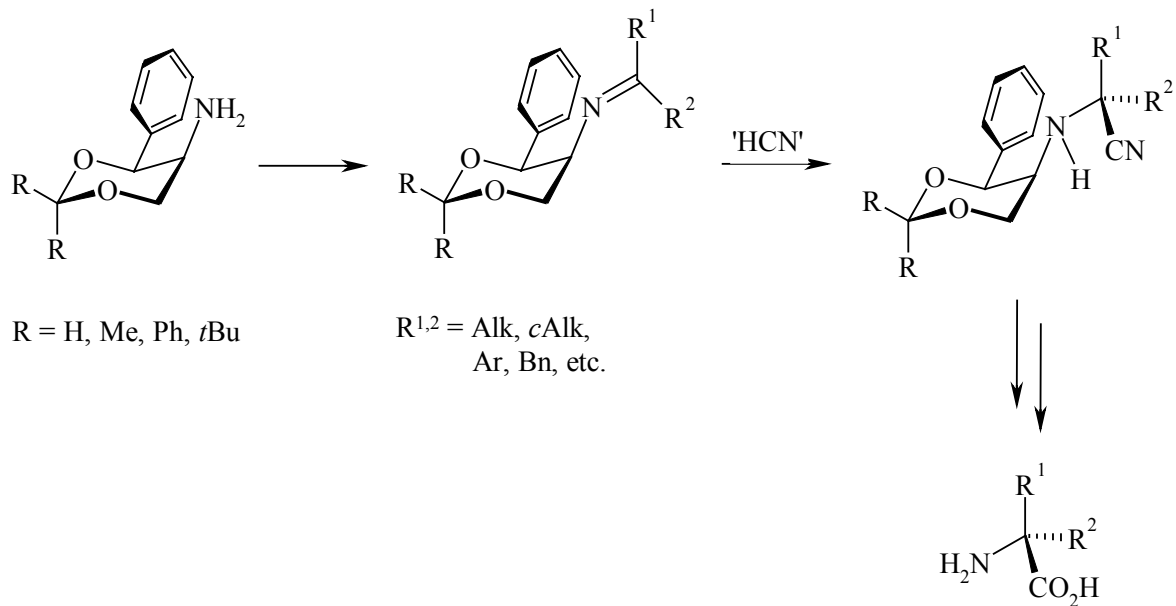


Abb. J

Abschließend sollen noch kurz die asymmetrischen Hydrierungen achiraler Aminosäurevorstufen unter Einsatz chiraler Katalysatoren besprochen werden. Während alle bisherigen Syntheserouten diastereoselektive Synthesen darstellen, zählen die asymmetrischen Hydrierungen zu den enantioselektiven Aminosäuresynthesen. Bei den diastereoselektiven Synthesen wird normalerweise von enantio- und sofern mehrere Stereozentren vorhanden sind, auch von diastereomerenreinen Verbindungen ausgegangen. Diese werden dann geeignet derivatisiert, die entstandenen Diastereomere, wenn erforderlich, getrennt und daraus dann separat die Aminosäuren als enantiomerenreine Verbindungen in Freiheit gesetzt. Bei den enantioselektiven Synthesen geht man normalerweise von einem nicht chiralen Ausgangsmaterial aus, und man erhält durch Umsetzung mit einem normalerweise ebenfalls nicht chiralen Reaktionspartner unter Zuhilfenahme eines chiralen Katalysators direkt ein chirales Produkt. Bei den asymmetrischen Hydrierungen werden als nicht chirale Edukte Dehydroaminosäuren und Wasserstoff verwendet und als Katalysatoren kommen Rhodiumkomplexe mit chiralen Phosphinliganden zum Einsatz. Die Enantiomerenüberschüsse der Produkte können dabei Werte von über 99% *ee* erreichen^[40,41,42] (Abb. K).

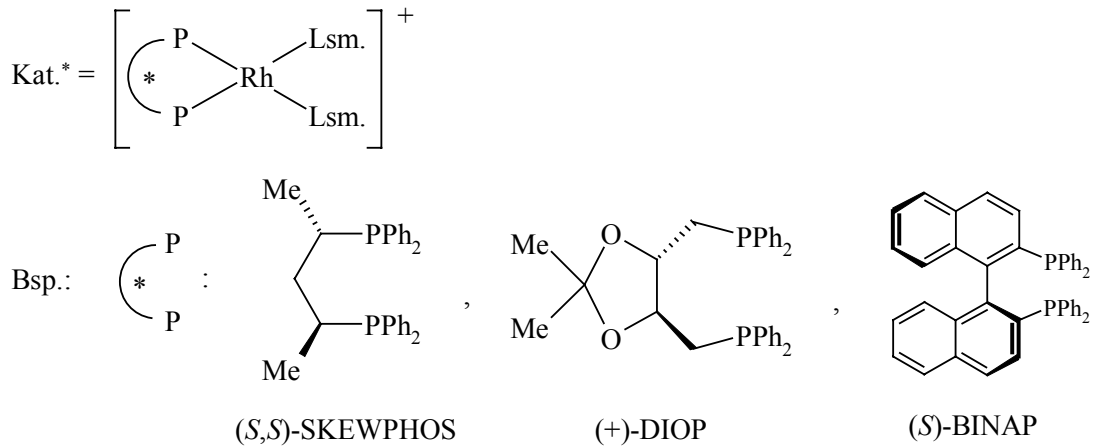
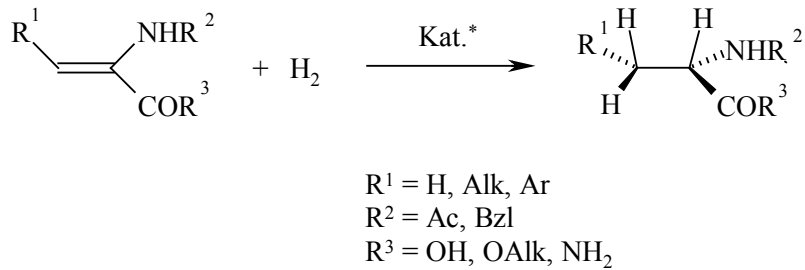


Abb. K

3. Der NMDA-Rezeptorkomplex

Der NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor gehört zur Gruppe der ionotropen Glutamatrezeptoren und stellt einen glutamatgesteuerten Ionenkanal dar. Glutamat wurde neben Aspartat als einer der wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im ZNS erkannt. Der NMDA-Rezeptor ist im zentralen Nervensystem im synaptischen Spalt von Nervenzellen lokalisiert und besteht aus vier oder fünf Proteinuntereinheiten, die mindestens zwei verschiedenen Subtypen entstammen^[43,44] (Abb L).

Er ist an vielen physiologischen, wie pathophysiologischen Prozessen im ZNS beteiligt. Wird er durch exzitatorische Aminosäuren (EAAs) aktiviert und gleichzeitig depolarisiert, so öffnet sich der Ionenkanal, Natrium- und Calciumionen strömen in die Nervenzelle ein, worauf es durch Membrandepolarisation zu einer Erregung der entsprechenden Nervenzelle kommt (Abb. L). Eine intakte neuronale Funktion ist z. B. verantwortlich für Lern- und Gedächtnisprozesse und sensorische Übertragungen. Wird der NMDA-Rezeptorkomplex jedoch, entweder infolge pathologischer Veränderungen, wie sie nach einem Schlaganfall

auftreten können, oder durch anderweitige Exposition einer zu hohen Konzentration an EAAs, übererregt, d.h. kommt es zu einem länger andauernden Einstrom von Calciumionen in die Nervenzelle, so kann dies zytotoxische Prozesse auslösen. Im fatalsten Falle kann dies sogar bis zum Zelltod führen. Eine Überaktivität des NMDA-Rezeptors wird auch mit neurodegenerativen Erkrankungen, wie Epilepsie, Morbus Alzheimer, Chorea Huntington oder auch Morbus Parkinson in Zusammenhang gebracht^[43,44,45,46].

Von Interesse sind deshalb Verbindungen, welche die Aktivität des NMDA-Rezeptors reduzieren und somit oben genannten neurotoxischen Prozessen entgegenwirken. Dies ist möglich durch Angriff an den unterschiedlichen Regulationsstellen des NMDA-Rezeptorkomplexes. Diese befinden sich sowohl auf der Zellaussenseite, als auch auf der Zellinnenseite und im Ionenkanal und können verschiedene Arten von Liganden binden. An bisher gefundenen Bindungsarealen existieren eine Polyamin-, eine Zink-, eine Magnesium-, eine Glutamat-, eine Ionenkanal- und eine Glycinbindungsstelle (Abb. L). Durch Belegung der einzelnen Bindungsareale mit Agonisten und Antagonisten läßt sich der Ionenkanal im NMDA-Rezeptorkomplex gezielt steuern^[43,44,47].

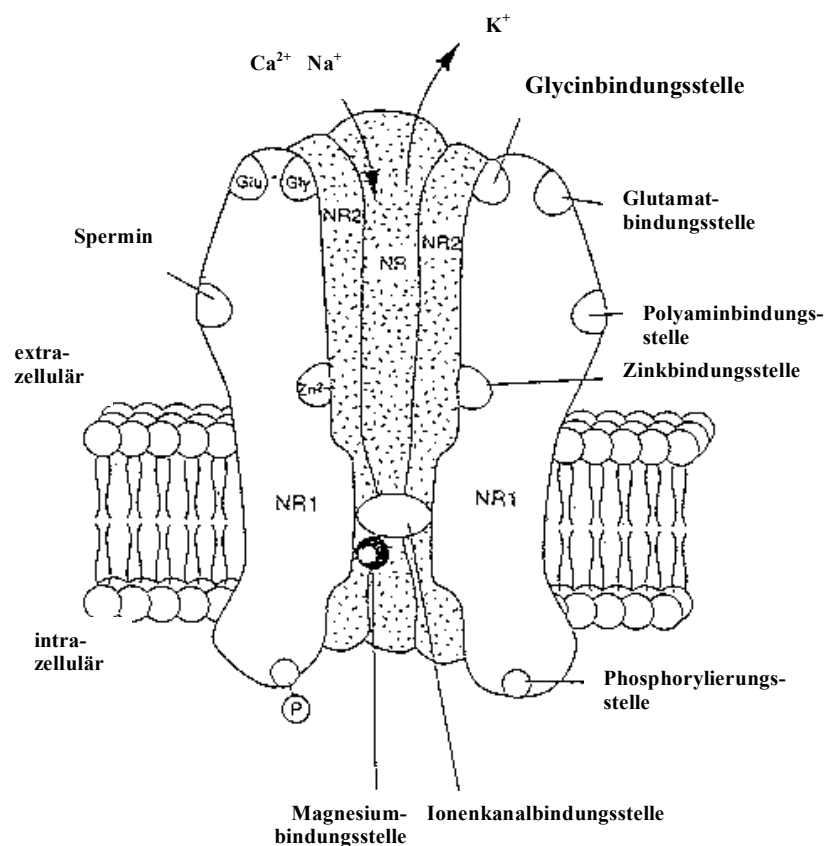


Abb. L

Es konnte gezeigt werden, dass Glycin als Coagonist am NMDA-Rezeptorkomplex an der strychninunabhängigen Glycinbindungsstelle fungiert, d.h. dessen Anwesenheit ist essentiell für die Aktivierung des Rezeptors. Die Modulation des NMDA-Rezeptors durch Angriff an die Glycinbindungsstelle stellt auch einen hoffnungsvollen Therapieansatz der cerebralen Ischämie dar, da hier keine psychotomimetischen Nebeneffekte, wie z. B. beim Angriff des (+)-MK-801 an die Ionenkanalbindungsstelle, auftreten. Als besonders wirksame Liganden an der Glycinbindungsstelle konnten Kynurensäurederivate ermittelt werden, welche strukturell so optimiert wurden, wie das L-689-560, dass eine Rezeptoraffinität im unteren nanomolaren Bereich ($IC_{50} = 8 \text{ nM}$) erreicht werden konnte^[48]. Nachfolgend ist am Beispiel des L-689-560 die Struktur-Wirkungs-Beziehung zum Rezeptor dargestellt^[45] (Abb. M).

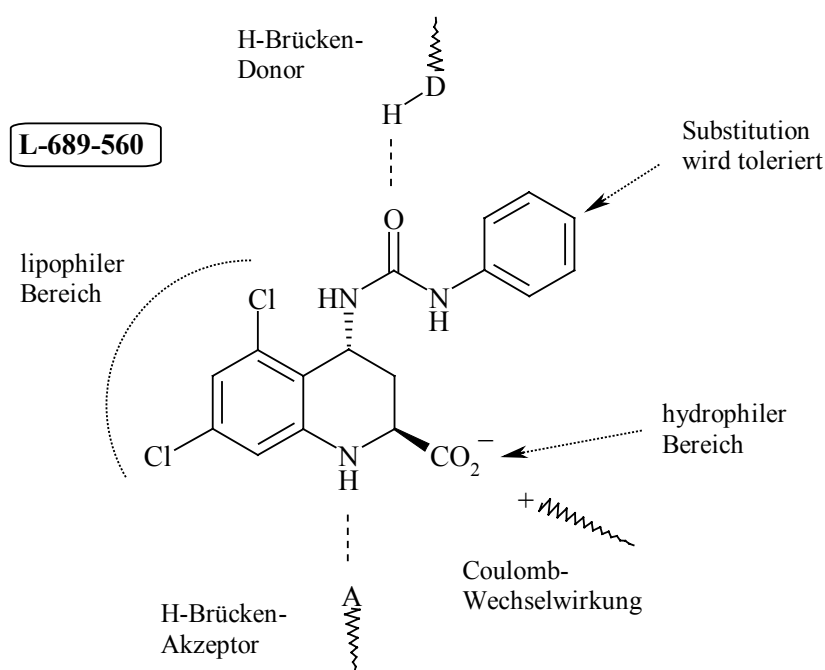


Abb. M

Weitere Substanzklassen, welche wirksame Liganden für die Glycinbindungsstelle hervorgebracht haben, sind die 2-Carboxyindolderivate, die Chinoxalindionderivate, die 2-Chinolonderivate, sowie die Kynureine^[45,46]. Jedoch ist auch von verschiedenen 1-Aminocycloalkancarbonsäuren seit einiger Zeit bekannt, dass sie eine Bindung am Glycinbindungsareal zeigen. Als Beispiel sind hier die unsubstituierten 1-Aminocyclopropan-carbonsäure (ACC)^[49], die 1-Aminocyclobutan-carbonsäure (ACBC)^[50] und die 1-Aminocyclopentan-carbonsäure (Cycloleucin)^[51] zu nennen. Wie in folgender

Abbildung zu erkennen ist (Abb. N), kann man diese Strukturen auch als Teilstruktur des L-689-560 betrachten. Das läßt den Schluß zu, dass man durch geeignete Substitution der cyclischen Aminosäuren, wie z. Bsp. durch die Einführung eines Dichlorphenylrestes am Stickstoff der Aminosäurefunktion oder durch die Einführung einer Amino-, bzw. Hydroxymethylseitenkette an der 2-Position des entsprechenden Carbocyclus, eine weitere Affinitätssteigerung zum Rezeptor bewirken könnte.

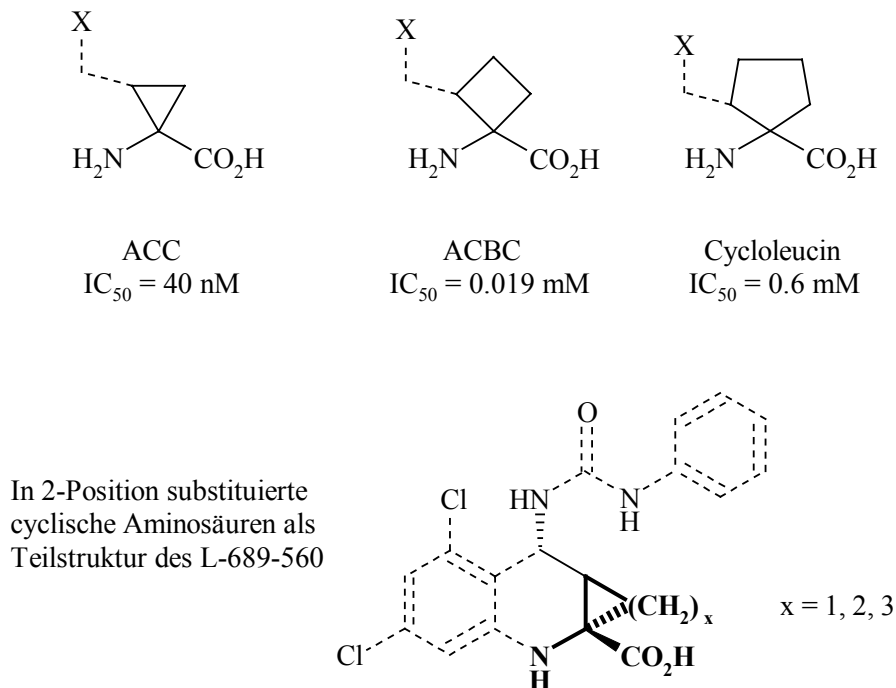


Abb. N

Da von A. Grandl^[52] und O. Achatz^[53] bereits Syntheserouten zu 2-substituierten cyclischen Aminosäuren der Cyclopropan- und der Cyclopentanreihe ausgearbeitet wurden, wurden als Zielsetzung dieser Arbeit Derivate der Cyclobutanreihe ausgewählt ($x = 2$, Abb. N).

B. Zielsetzung und Synthesepplan

1. Optimierung der Synthese des chiralen Bausteins des Glycinäquivalents

In Anlehnung an das von der Camphansäure abgeleitete Glycinäquivalent **1**^[52,53,54] wurde von A. Grandl ein vereinfachtes chirales Glycinäquivalent **2**^[52,55] entwickelt (Abb. O). Vorteile dieses Glycinäquivalents (**2**) sind seine Verfügbarkeit in beiden enantiomeren Formen, seine relativ günstige Massenbilanz und die leichte Analysierbarkeit der Diastereoselektivität bereits anhand von ¹H-NMR-Spektren, da Singulett für z. B. die *tert*-Butyl-, die Methyl- und die O-Methylgruppe auftreten. Zudem sollten Mehrfachalkylierungen im Vergleich zum ursprünglich entwickelten Glycinäquivalent in einem weitaus geringerem Maße auftreten, da hier die zusätzliche Etherfunktion von **1** (-CH₂OMe) fehlt, was eine deutliche Verminderung der Aggregatbildung mit z. B. Li⁺-Ionen, die für solche Mehrfachalkylierungen verantwortlich gemacht werden^[56,57,58,59,60,61,62,63], zur Folge haben sollte. Dies hat sich in ersten Alkylierungsversuchen auch bereits bestätigt^[52,55].

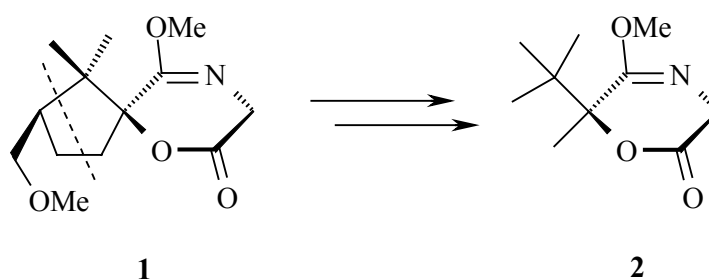


Abb. O

Als chiraler Baustein diente die enantiomerenreine 2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure (**4**), zu der jedoch, da diese nicht käuflich war, gleichzeitig auch eine effiziente Synthese entwickelt werden musste. Dazu wurde von A. Grandl zunächst 2,3,3-Trimethyl-1-buten (**3**) stereoselektiv bishydroxyliert und das Produkt zur gewünschten Hydroxycarbonsäure (**R**)-**4** oxidiert^[52,55] (Abb. P).

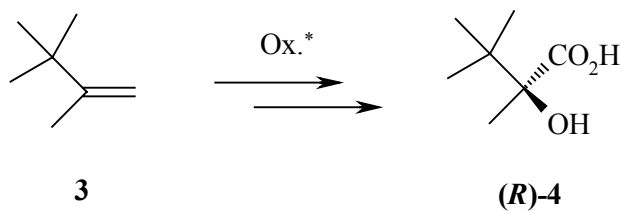


Abb. P

Da jedoch das Edukt teuer ist^[64], die Synthese mehrere Schritte mit z. T. nur mäßigen Ausbeuten beinhaltet und zudem noch eine Enantiomerenanreicherung notwendig ist^[52,55], sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst eine effizientere Methode zur Synthese der racemischen Hydroxycarbonsäure **4** entwickelt werden, evtl. über die Addition eines Dichlorcarbens an die Carbonylfunktion mit anschließender Hydrolyse^[65,66,67,68]. Ausgehen würde man dafür von Pinakolon (**5**, Abb. Q).

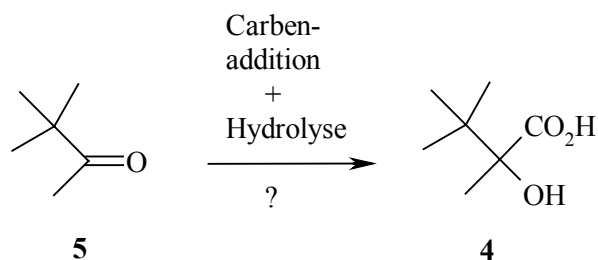


Abb. Q

Schließlich sollte noch eine effektive Methode zur Spaltung der racemischen Carbonsäure **4** entwickelt werden. Dies sollte bevorzugt über diastereomere Salze geschehen^[69], da dies als besonders einfacher Weg zur Gewinnung der enantiomerenreinen Säure (z. B. (**S**)-**4**, Abb. R) erschien.

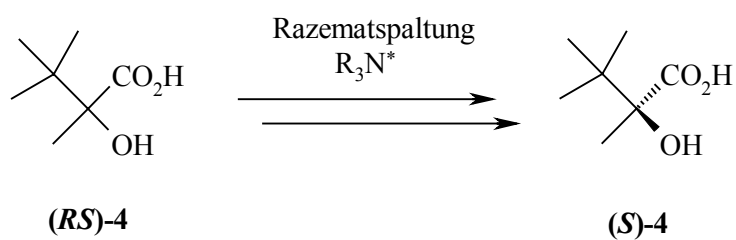


Abb. R

Anschließend sollte das chirale Glycinäquivalent **2** nach der bereits ausgearbeiteten Methode von A. Grandl synthetisiert werden^[52,55].

2. Zielsubstanzen

Wie bereits erwähnt, sollten im Rahmen dieser Arbeit chirale 1-Aminocyclobutancarbonsäuren synthetisiert werden, die in der 2-Position des Carbocyclus geeignet substituiert sind. Die Substituenten sollten sich von den entsprechenden Substituenten der Aminocyclopropan- und Aminocyclopentancarbonsäuren ableiten (siehe auch A. Grandl^[52,54,55] und O. Achatz^[53]). Entsprechend sollten heteroatomsubstituierte Methylenseitenketten^[52,54,55] eingeführt werden, Sulfonylseitenketten^[53], sowie Carbonsäureseitenketten, bzw. deren Derivate, wie z. B. Nitrile (Abb. S). Von diesen Verbindungen sollten nach Möglichkeit alle vier Stereoisomere dargestellt werden und anschließend auf ihre biologische Wirksamkeit hin überprüft werden. Gegebenenfalls könnten auch noch weitere Derivate hergestellt werden. In nachfolgendem Schema sind von den entsprechenden Verbindungsklassen jeweils nur zwei Diastereomere angedeutet, geht man beim Edukt **2** jedoch jeweils vom anderen Enantiomer aus, so erhält man Zugang zu den beiden fehlenden Stereoisomeren.

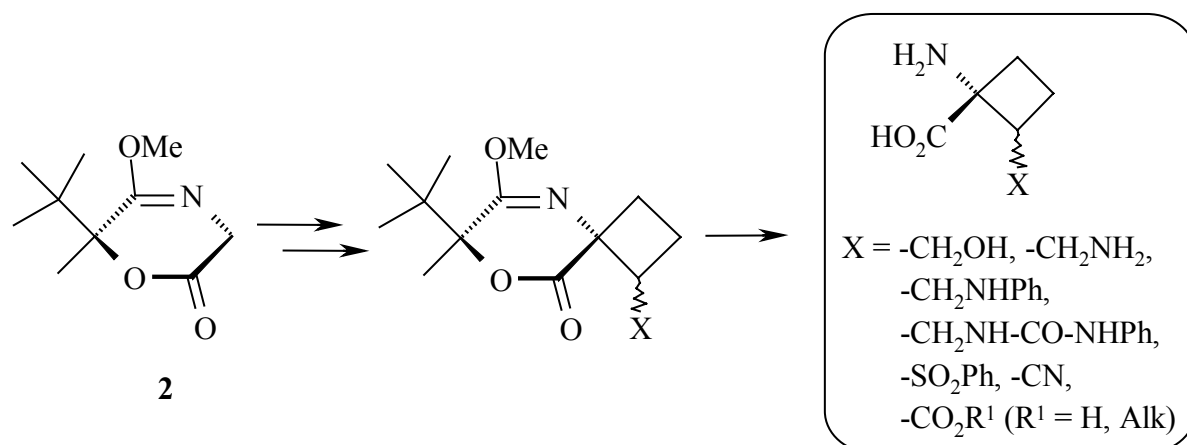


Abb. S

3. Synthesekonzepte zu den Zielverbindungen

Da bisher nur Synthesekonzepte zu den Cyclopropanderivaten^[52,54,55] und Cyclopentanderivaten^[53] vorlagen und diese nicht, oder nur bedingt auf die Cyclobutanderivate anwendbar erschienen, mussten neue Synthesewege erarbeitet werden. Dies traf insbesondere für die Verbindungen mit einer funktionalisierten Methylseitenkette zu. Im Mittelpunkt des Interesses stand dabei zunächst die Synthese der entsprechenden Alkohole, d.h. mit einer Hydroxymethylgruppe in 2-Position da sich die weiteren Derivate aus diesen Alkoholen, analog den Cyclopropanderivaten, relativ einfach darstellen lassen sollten^[52,54,55] (Abb. T).

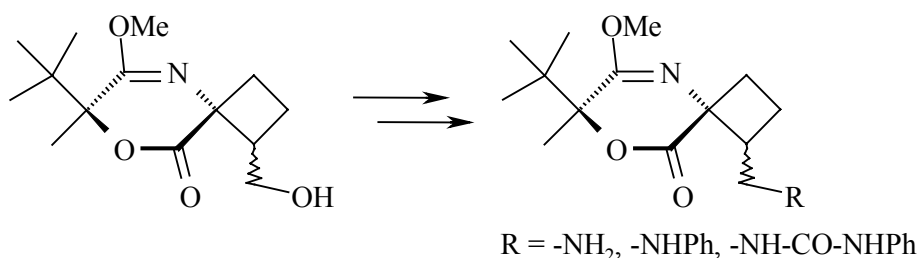


Abb. T

Für die Synthese des Edukts erschien retrosynthetisch ein Bindungsbruch zwischen dem Methinkohlenstoff des Cyclobutanringes und der C3-Position des Oxazins besonders günstig. Am Oxazin kann so ein Enolat generiert werden, welches eine geeignete Abgangsgruppe in der 3-Position der zuvor eingeführten Seitenkette in einer intramolekularen S_N-Reaktion substituiert (Abb. U).

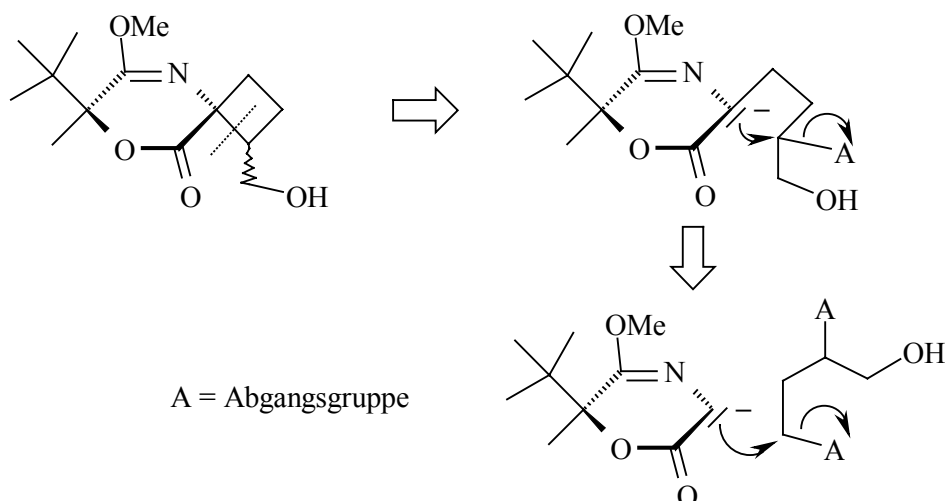


Abb. U

Für diese Syntheseroute bieten sich entweder die direkte Verwendung von 1,3-Biselektrophilen an oder die Einführung von Substituenten, bei denen nachträglich die 3-Position aktiviert werden kann. Geeignet erschienen dafür z. B. ein *O*-geschütztes 2,4-Diodbutan-1-ol (Abb. V). Weiterhin erschien es vielversprechend, eine Seitenkette mit einer Epoxidfunktion einzuführen^[52,53,54,55], evtl. direkt mit einem 1-Halogen-3-butenoxid als Alkylans, oder stufenweise durch Butenylierung und anschließende Epoxidierung. Das gebildete Epoxid sollte anschließend zum gewünschten Carbocyclus zu cyclisieren sein. Reaktionen an ähnlichen Substraten sind bereits literaturbekannt^[70,71,72,73]. Sollten diese Routen nicht zum Ziel führen, so wäre alternativ auch noch die Möglichkeit gegeben, an der Butenylseitenkette, wie erwähnt, in der 3-Position eine gute Abgangsgruppe und in der 4-Position eine Hydroxyfunktion einzuführen, um dann intramolekular zu cyclisieren (Abb. V).

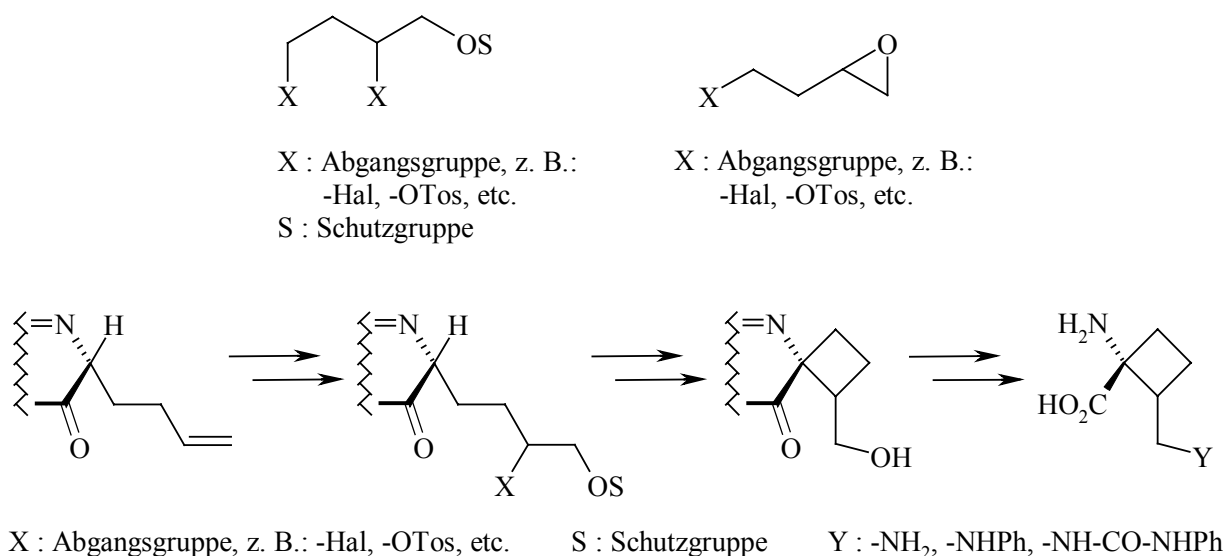


Abb. V

Die zweite Route – zu chiralen 1-Amino-2-sulfonylcyclobutancarbonsäuren – sollte sich analog zur von O. Achatz für die dazu homologen Verbindungen entwickelten Syntheseroute durchführen lassen^[53]. Dazu würde man das Glycinäquivalent **2** zunächst mit einem geschützten 2-Halogenethanol alkylieren, dann eine Phenylthiomethylen-Seitenkette einführen, zum Sulfon oxidieren, entschützen, und somit die freie Alkoholfunktion erhalten (Abb. W). Alternativ könnte man auch zunächst einen Allylrest und anschließend wieder einen Phenylthiomethylenrest einführen, diesen oxidieren und gleichzeitig das Alken oxidativ zum Aldehyd spalten. Nach Reduktion des Aldehyds zum Alkohol wäre man ebenfalls wieder bei obiger Route angelangt. Nach Überführung der Alkoholfunktion in eine Abgangsgruppe,

wie z.B. ein Halogenid oder ein Tosylat^[53], sollte eine anschließende intramolekulare Cyclisierung möglich sein. Das Sulfon kann dann entweder sofort zur freien Aminosäure hydrolysiert werden^[53], oder vor der Hydrolyse zunächst noch in α -Stellung derivatisiert werden^[53] (Abb. W).

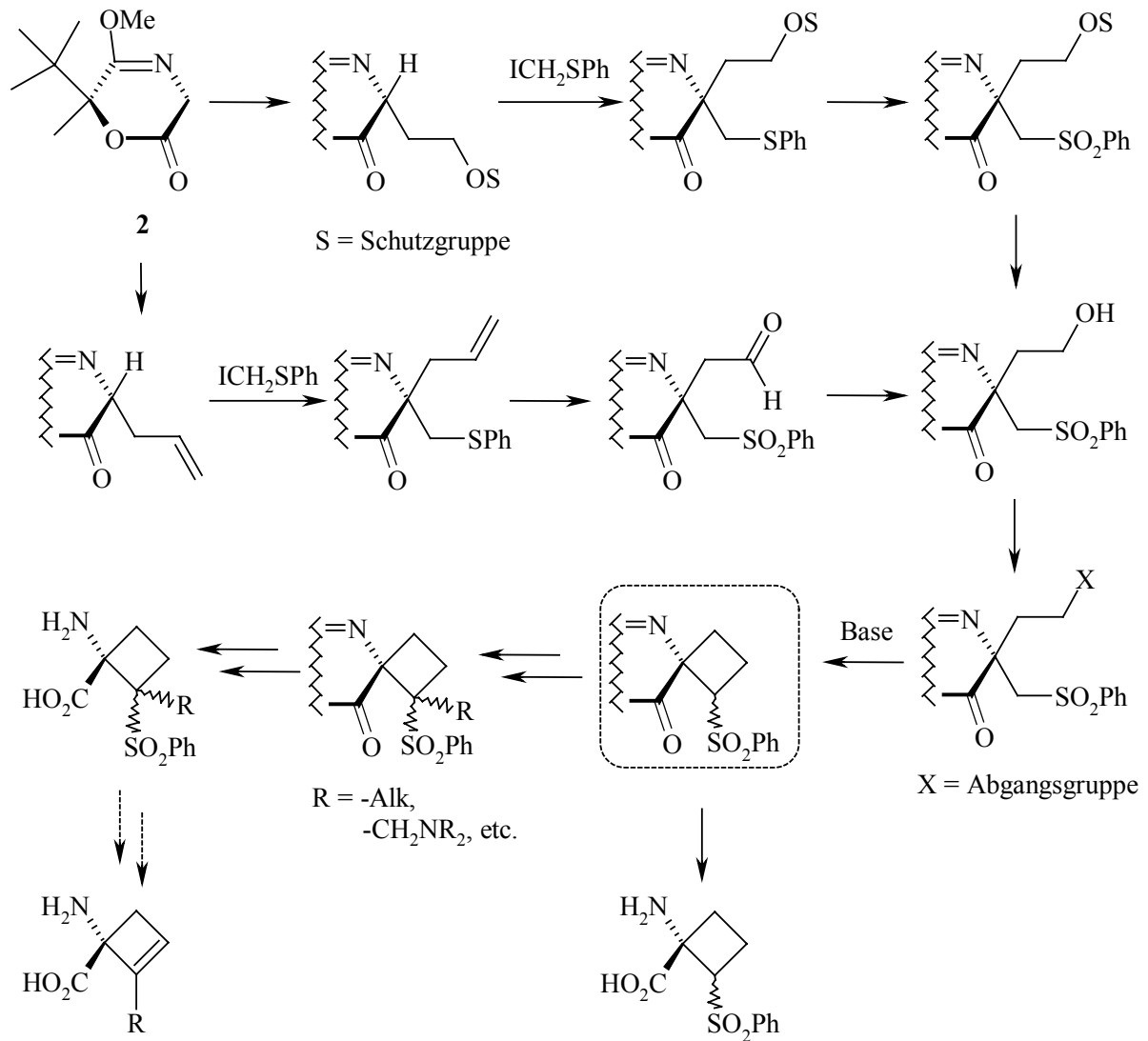


Abb. W

Durch Inversion der Alkylierungsreihenfolge am Glycinäquivalent **2** sollte es möglich sein, alle vier stereoisomeren Aminosäuren darzustellen^[53] (Abb. X).

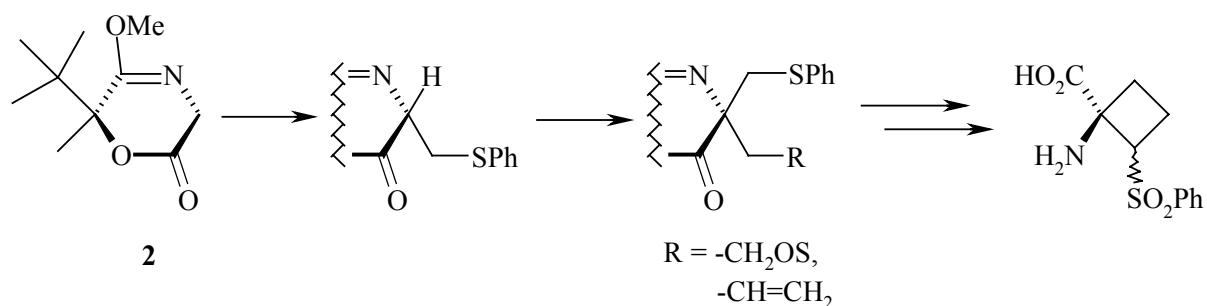


Abb. X

Für die Synthese der dritten Gruppe an Verbindungen – mit einer Säurefunktion in der 2-Position des Cyclobutylrests – sollte eine zum oben beschriebenen Syntheseweg ähnliche Syntheseroute beschriftet werden.

Danach würde man über eine Ester- oder Nitrilfunktion den intramolekularen Ringschluß durchführen. Als Elektrophile zur Einführung dieser Gruppen kämen Iodacetonitril oder Halogenessigsäureester in Betracht. Vorher würde man jedoch noch eine geeignete C2-Seitenkette mit einer Abgangsgruppe einführen. Dafür würde sich als Elektrophil wieder geschütztes Iodethanol eignen, wobei sich die Alkoholfunktion in eine gute Abgangsgruppe, wie ein Halogenid oder Tosylat überführen lassen sollte (Abb. Y, vgl. auch Abb. W).

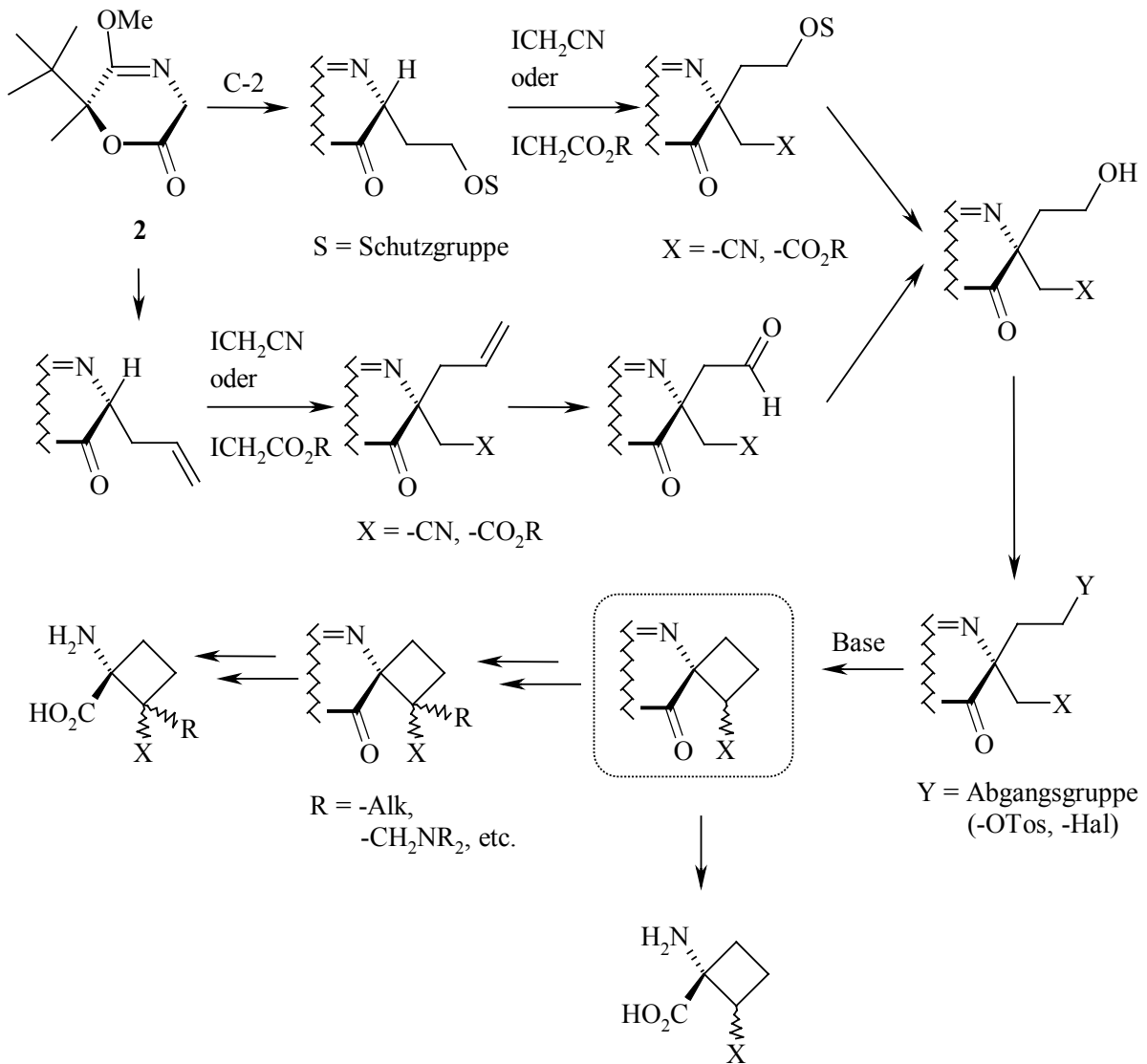


Abb. Y

Über eine Umkehrung der Alkylierungsreihenfolge sollte es auch hier, wie bereits bei der Beschreibung der zweiten Route erwähnt, möglich sein, alle vier stereoisomeren Aminosäuren zu erhalten (Abb. Z).

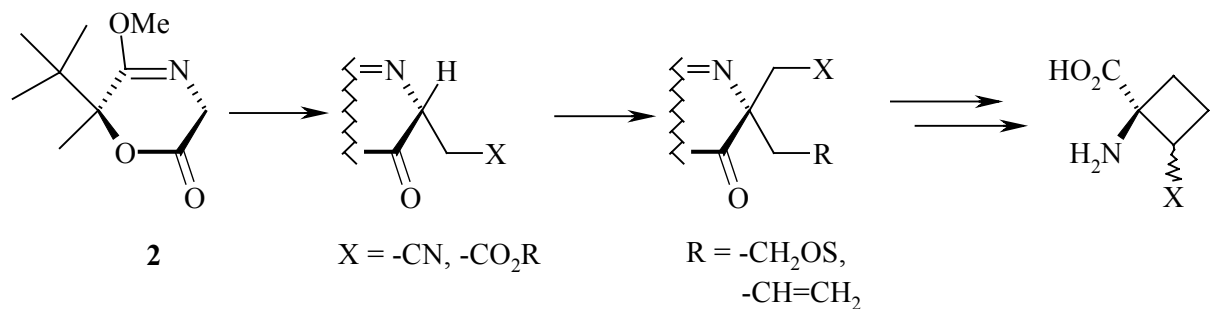


Abb. Z

C. Allgemeiner Teil

1. Optimierung der Synthese der (*RS*)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure (4)

Zunächst stellte sich die Aufgabe, die Synthese der (*RS*)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure (4) im Vergleich zur Synthese von A. Grandl^[52,55] zu vereinfachen, um diese im großen Maßstab durchführen zu können. Nach Literatur^[66] läßt sich 1-Hydroxycyclohexancarbonsäure (6) in einer Eintopfreaktion aus Cyclohexanon (7) darstellen. Dabei wird an die Carbonylfunktion von 7 zunächst Dichlorcarben (8) – erzeugt durch Einwirkung von Natron- oder Kalilauge auf Chloroform – in einer [2+1]-Cycloaddition addiert und das gebildete Dichloroxiran anschließend im wässrig-basischen Medium unter Verwendung eines Phasentransferkatalysators (Triethylbenzylammoniumchlorid (TEBAC)) zur α -Hydroxycarbonsäure 6 hydrolysiert. Diese Reaktion konnte dann zwar mit Cyclohexanon (7) wie in der Literatur beschrieben, nachvollzogen werden, jedoch versagte diese Methode bei der Anwendung auf Pinakolon (5), obwohl die Reaktionsbedingungen, wie Temperatur oder Reaktionsdauer, variiert wurden^[74]. Dafür war eine vollständige Zersetzung des Pinakolons zu beobachten (Abb. 1).

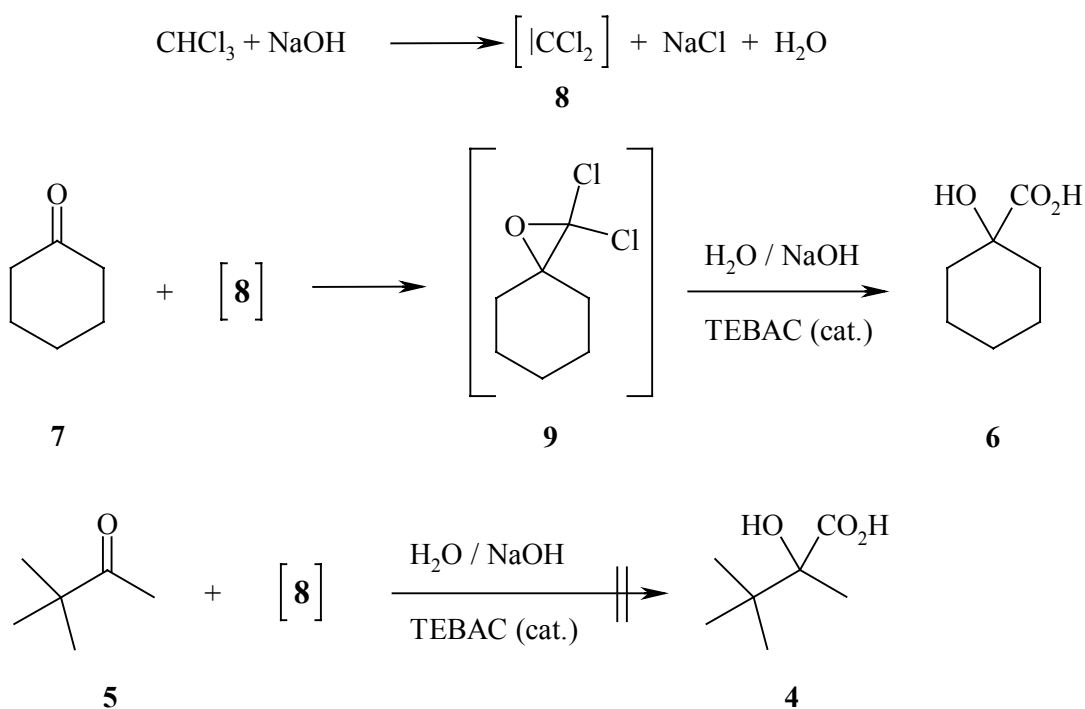


Abb. 1

Dieser Weg wurde dann nicht mehr weiterverfolgt. Stattdessen wurde versucht, Blausäure an **5** zu addieren und das gebildete Cyanhydrin **10** zur gewünschten Butancarbonsäure **4** zu hydrolysieren. Die Reaktion wurde in Anlehnung an eine literaturbekannte Synthese vorgenommen^[75]. Dementsprechend wurde Pinakolon (**5**) mit Natriumdisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) und NaCN in einem Wasser/Eis-Gemisch ($0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) zunächst zum 2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutyronitril (**10**) umgesetzt (Ausbeute 71%). **10** wurde dann mit $\text{HCl}_{\text{conc.}}$ versetzt, $\text{HCl}_{\text{gasf.}}$ bis zur Sättigung eingeleitet und das Reaktionsgemisch längere Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Auf diese Weise war jedoch nicht zur gewünschten Zielverbindung **4** zu gelangen, vielmehr blieb die Reaktion auf der Stufe des primären Säureamids **11** stehen (Ausbeute 40%), was auch durch Verlängerung der Reaktionsdauer oder durch Erhitzen bis zum Rückfluß nicht vermieden werden konnte (Abb 2). Als weitere Variante wurde deshalb versucht, das Cyanhydrin durch Lösen in EtOH (96%ig), raschem Einleiten von $\text{HCl}_{\text{gasf.}}$ bis zur Sättigung und längeres Rühren bei Raumtemperatur in den 2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäureethylester (**12**) zu überführen. Trotz exakter Einhaltung der Literaturvorschrift^[75] und mehrmaliger Wiederholung der Reaktion gelang auch dies nicht (Abb. 2). Saure Hydrolyse von **10** oder **11** unter Rückfluß führte in keinem Fall zu greifbaren Produkten.

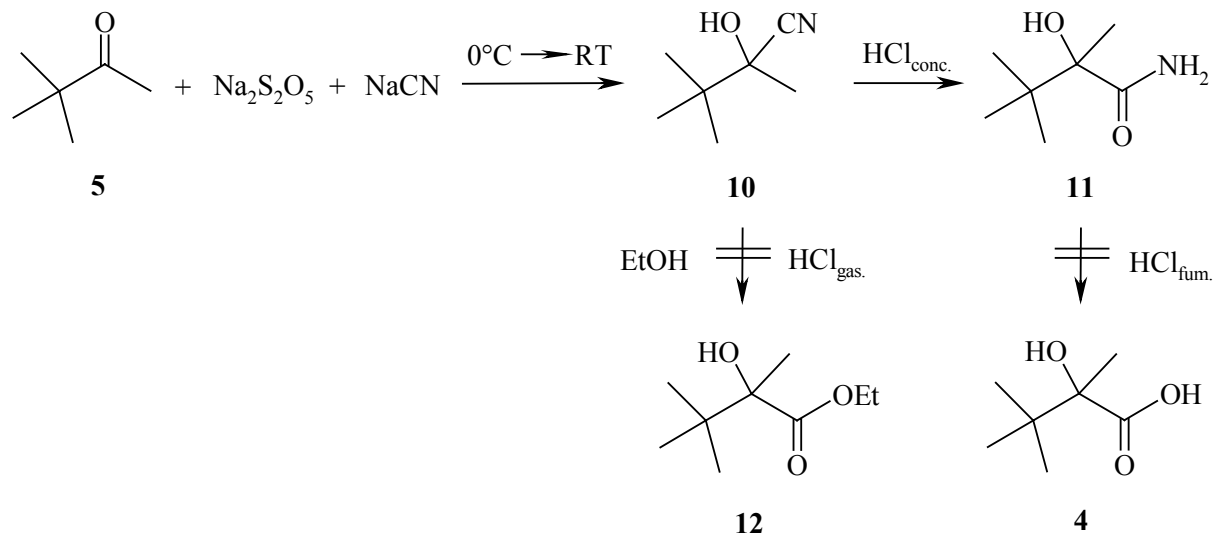


Abb. 2

Da diese Literaturvorschrift^[75] nicht nachvollziehbar war, wurde auch dieser Weg aufgegeben. A. Grandl hatte bereits *tert*-Butylmagnesiumchlorid an Brenztraubensäuremethylester addiert^[52] und so die gewünschte 2,3,3-Trimethyl-2-hydroxybutansäure (**4**) als Methylester gewonnen, allerdings nur in einer Ausbeute von 20%. Eine naheliegende Überlegung war es nun, einen Methylgrignard an einen

Trimethylbrenztraubensäureester zu addieren, um so evtl. auftretende Nebenreaktionen, wie z.B. Enolisierung, zu vermeiden. In der Literatur sind sogar direkte Umsetzungen von Grignardreagenzien mit 2-Aryl-2-oxocarbonsäuren zu den entsprechenden 2-Aryl-2-hydroxycarbonsäurederivaten mit Ausbeuten bis zu 93% beschrieben^[76]. Ein Umweg über einen Ester ist somit nicht erforderlich.

Das Ausgangsprodukt für diese Reaktion, die 3,3-Dimethyl-2-oxobutansäure (**13**), ließ sich nach Optimierung der Reaktionsbedingungen nach einer bereits bekannten Reaktion^[77,78] durch Umsetzung von Pinakolon (**5**) mit KMnO_4 im wässrig-basischen Medium und anschließender destillativer Aufarbeitung in einer Ausbeute von 85% darstellen (Abb. 3). Die Umsetzung von **13** mit einem Überschuß an Methylmagnesiumchlorid lieferte nach saurer Aufarbeitung und Umkristallisation aus *n*-Heptan dann in der Tat die gewünschte Säure **4**, und das in einer Ausbeute von 92% (Abb. 3).

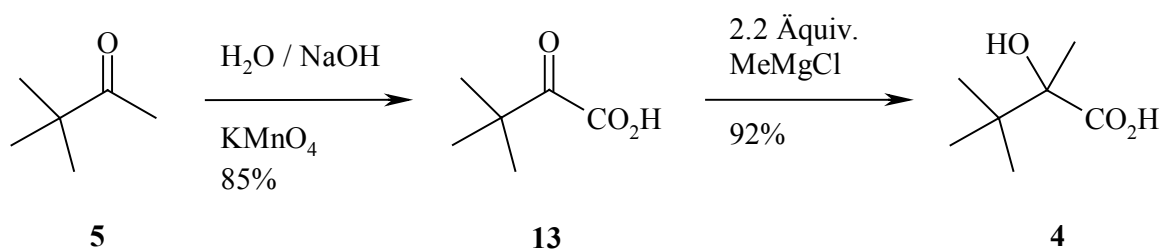


Abb. 3

2. Gewinnung der enantiomerenreinen Säure **4**

Im nächsten Schritt galt es, eine möglichst effiziente Methode zur Gewinnung der Antipoden der Carbonsäure **4** zu entwickeln. Dabei sollten auch möglichst beide Enantiomere gut zugänglich sein. Hierfür bot sich eine Razematspaltung von **4** an. Eine weitere Möglichkeit bestand darin, **4** stereoselektiv zu synthetisieren. Obwohl eine Razematspaltung vielversprechender sowohl im Hinblick auf die Ausbeute, als auch im Hinblick auf die Einfachheit der Durchführung erschien, wurde auch ein Versuch einer stereoselektiven Synthese unternommen. In der Literatur ist bereits eine Methode beschrieben^[79], mit der sich **4** stereoselektiv aus Brenztraubensäure herstellen lässt, wobei als chirales Auxiliar der Naturstoff Menthol (**14**) Verwendung findet, mit dem die Brenztraubensäure zunächst

verestert wird. Dieser Ester wird dann mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid umgesetzt, wobei sich stereoselektiv nur ein Diastereomer der gewünschten Säure **4**, als Menthylester, bildet. Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst in Abwandlung dazu **13** mit **14** verestert werden und dann mit Methylmagnesiumchlorid umgesetzt werden.

Die Synthese zum entsprechenden chiralen Ester **16** gelang in 70%iger Ausbeute, indem die 3,3-Dimethyl-2-oxobutansäure (**13**) mit (-)-Menthol (**14**), nach vorheriger Aktivierung mit CDI (Carbonyl-1,1'-diimidazol), umgesetzt wurde (Abb. 4).

An den chiralen α -Ketoester **16** wurde dann bei -50°C ein Äquivalent MeMgCl addiert (isolierte Ausbeute: 45%, Abb. 4). Nach Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des aus **16** entstandenen Reaktionsprodukte **17a/b** betrug die Diastereoselektivität jedoch nur 6:4. Auch ließen sich die beiden Diastereomere nicht voneinander trennen, was sich bereits in einem früheren Versuch abzeichnete, bei welchem die racemische α -Hydroxycarbonsäure **4** direkt mit (-)-Menthol (**14**) zu den entsprechenen diastereomeren Estern **17a/17b** umgesetzt worden war. Nach 48-stündiger Hydrolyse des Menthylestergemisches **17a/b** mit KOH in refluxierendem EtOH/H₂O konnte die freie Säure nach Aufarbeitung in einer Ausbeute von nur 8% isoliert werden (Abb. 4, Selektivität 61:39, HPLC-Analytik nach der Methode von Pirkle, s.u.). Da nach dieser Methode sowohl die optischen, als auch die chemischen Ausbeuten schlecht waren, wurde dieser Weg, wie auch allgemein die Möglichkeit einer diastereoselektiven Synthese von **4**, nicht weiterverfolgt.

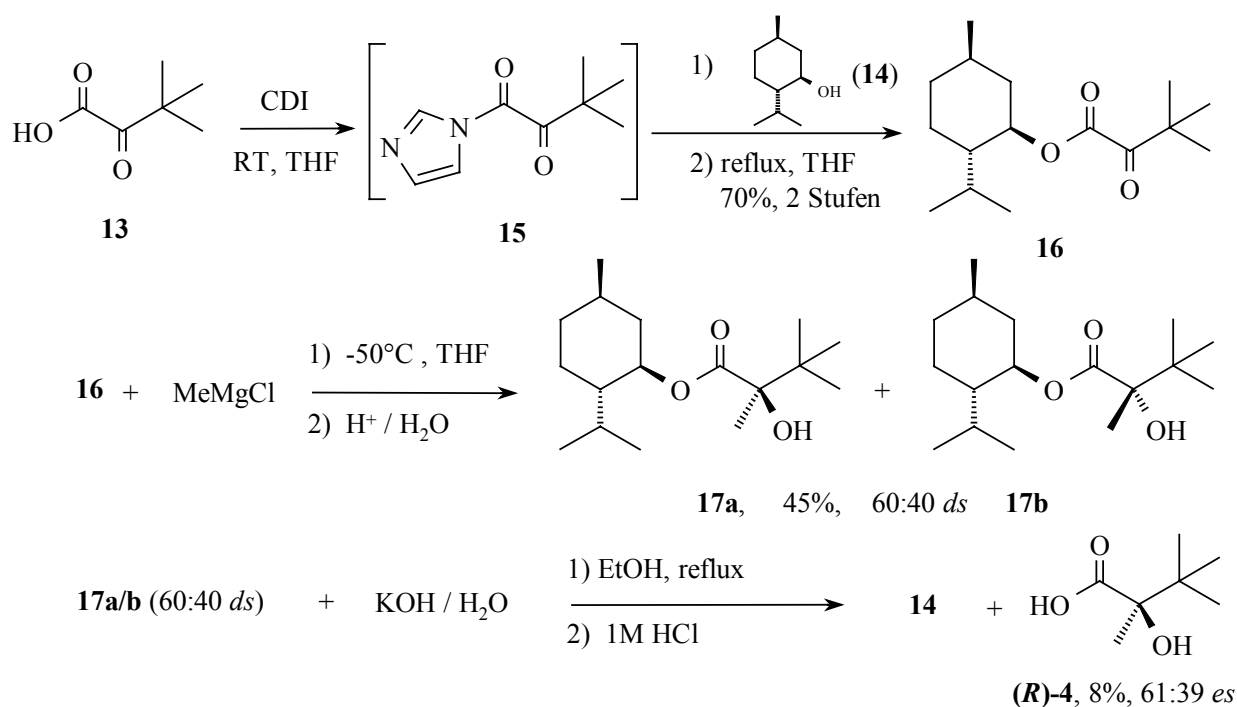


Abb. 4

Im Weiteren wurde deshalb versucht, die enantiomerenreinen Verbindungen (*R*)-**4** und (*S*)-**4** durch eine Razematspaltung von **4** zu gewinnen. Als Mittel der Wahl bot sich hierfür die Bildung diastereomerer Salze an. Dabei bestand nicht nur das Problem, ein geeignetes enantiomerenreines und gut zugängliches Amin zu finden, es kam auch auf die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels an. Bei zu polaren Lösungsmitteln, oder Lösungsmittelgemischen kann es sein, dass die diastereomeren Salze nicht ausfallen, bei zu unpolaren Lösungsmitteln können die Salze zu schnell ausfallen, was evtl. die Selektivität beeinträchtigen kann. Im Weiteren sind auch Faktoren, wie die Menge an Amin, als auch die Temperatur zu beachten.

Von Bedeutung für das Gelingen der Razematspaltung war jedoch auch, eine effiziente analytische Methode, mit welcher die Enantiomerenreinheit der α -Hydroxycarbonsäure **4** rasch und exakt ermittelt werden kann, zur Verfügung zu haben. Die Enantiomerenreinheit sollte dabei möglichst mittels HPLC-Analyse ohne aufwendige Derivatisierungsprozedur überprüfbar sein. Zunächst wurde untersucht, ob dafür eine sogenannte Pirkle-Säule verwendbar ist^[80], wobei **4** jedoch nicht direkt analysiert werden konnte, sondern zunächst in das α -Naphthylamid **18** überführt werden musste. Damit war auf der Pirklesäule eine optimale Trennung der beiden Enantiomere in Form ihrer Naphtylamide (*RS*)-**18** zu erzielen. Nachfolgend ist der Syntheseweg der α -Naphthylamide (*RS*)-**18** aus (*RS*)-**4** dargestellt. Es wurde α -Naphthylamin (**19**) mit *s*BuLi deprotoniert und mit einer Lösung der α -Hydroxycarbonsäure **4**, die mit CDI zum Imidazolid umgesetzt worden war, versetzt. Nach 1 h wurde hydrolysiert und der Rohansatz an einer Pirklesäule unter UV-Detektion (254 nm) eluiert (Abb.5).

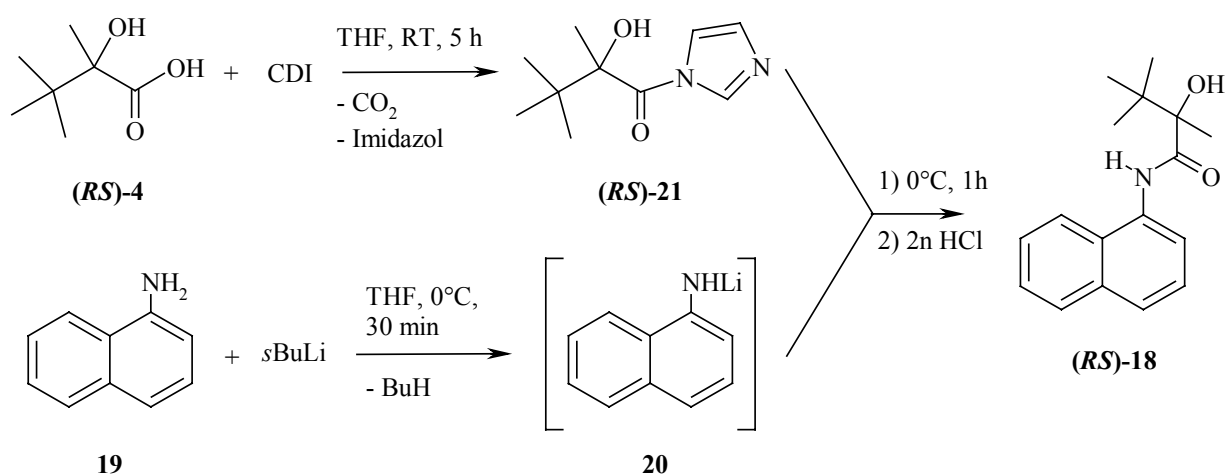


Abb. 5

Wegen der Derivatisierung waren die Ergebnisse zum Teil schlecht reproduzierbar und es wurde eine Methode zur direkten HPLC-Analyse von **4** gesucht. Dazu bot sich die Ligandenaustauschchromatographie an^[81]. Der Analyt wird in diesem Fall in einer wässrigen CuSO₄-Lösung gelöst, wobei sich ein gemischter Kupferkomplex von Analyt und kovalent an die Matrix gebundenem Liganden, in diesem Falle enantiomerenreinem Hydroxyprolin, bildet. Die Trennung der Enantiomere ist eine Folge der aufgrund sterischer Effekte hervorgerufenen unterschiedlichen Komplexstabilitäten der diastereomeren Kupferkomplexe (Abb. 6). Die Detektion ist trotz des vermeintlichen Fehlens UV-aktiver Funktionalitäten in der α -Hydroxycarbonsäure auf Grund der unterschiedlichen UV-Absorptionen der Kupferkomplexe möglich. Als Analyten zur Ausbildung von Kupferchelatkomplexen befähigte zweizählige Liganden sind z. B. α -Aminosäuren, α -Hydroxycarbonsäuren, α -Halogencarbonsäuren oder 1,2-Aminoalkohole. Im Falle der α -Hydroxycarbonsäure **4** konnte in der Tat eine exzellente Trennung erzielt werden, wobei die beiden Enantiomere, je nach Konditionierung der Chromatographiesäule, mit einem Unterschied in den Retentionszeiten von z.T. bis zu 7 Minuten eluiert wurden (Abb. 7, $t_R = 5.9$ min (**S**)-**4**, $t_R = 11.6$ min (**R**)-**4**, Zuordnung der Peaks zur Konfiguration von **4** siehe unten).

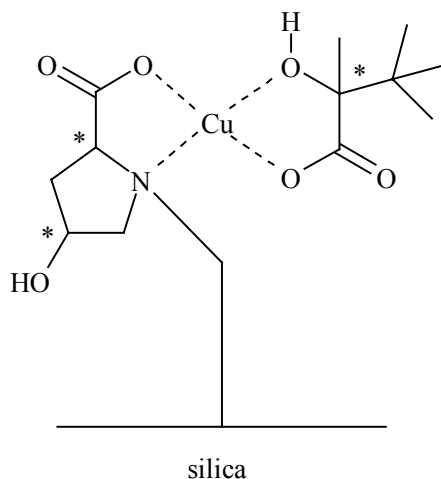


Abb. 6: Gemischter Komplex zwischen Analyt und stationärer Phase (NUCLEOSIL[®] CHIRAL-1 - Säule von Macherey-Nagel); die Stereochemie der stationären Phase ist vom Hersteller nicht spezifiziert.

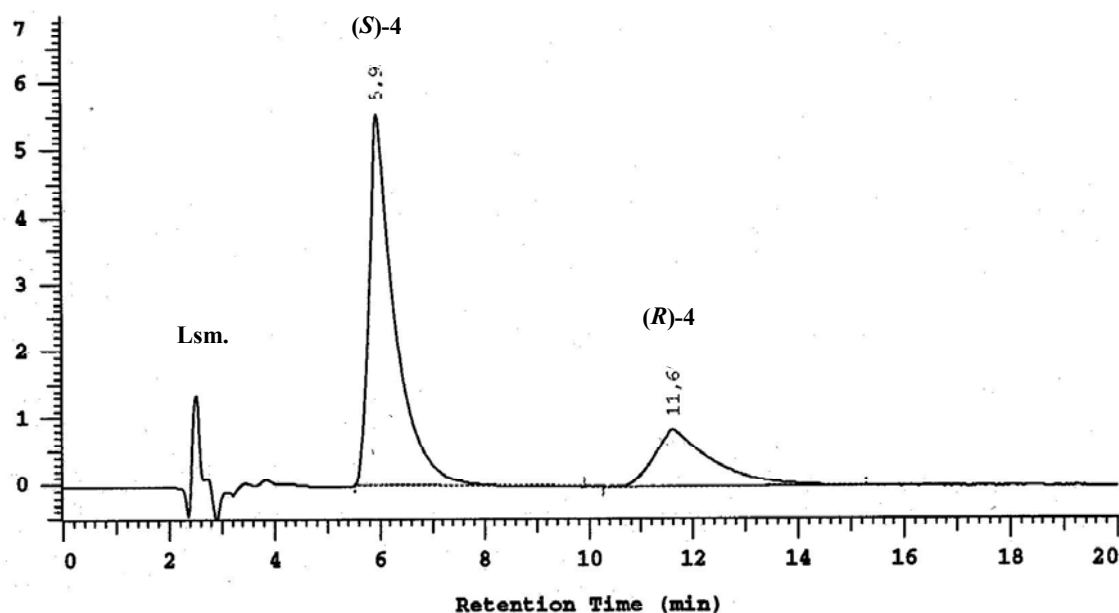


Abb. 7: Elution von **(S)**-4 (~5.9 min) und **(R)**-4 (~11.6 min) von einer NUCLEOSIL CHIRAL-1 Säule (Verhältnis **(S)**-4/**(R)**-4: 75:25).

Für die Razematspaltung wurden käufliche enantiomerenreine basische Naturstoffe oder Derivate von Aminosäuren verwendet (siehe Tab. 1). In den meisten Fällen war Diisopropylether als Lösungsmittel gut geeignet. Die Versuche wurden zunächst bei Raumtemperatur durchgeführt, wobei i. d. Regel **4** als Razemat in Lösung vorgelegt und eine Lösung des chiralenamins zugetropft wurde. Dabei wurden immer nur maximal 0.5 Äquivalente Amin, bezogen auf das Razemat, verwendet, um nur ein Enantiomer von **4** in Form seines Salzes auszufällen. **4** wurde dann aus seinem Salz jeweils durch Zugabe verdünnter Mineralsäure in Freiheit gesetzt und anschließend daraus der Enantiomerenüberschuß bestimmt (Pirkle oder Ligandenaustausch).

Im nachfolgenden Tabelle (Tab. 1) sind die wichtigsten Ergebnisse von Ausfällungsversuchen mit chiralen Aminen in der Reihenfolge steigender Selektivitäten dargestellt:

Zur Razematspaltung der 2,3,3-Trimethyl-2-hydroxybutansäure (**4**)¹ verwendete Amine

Nr.	Amin	Äquiv. Amin	Ausbeute in %	Selektivität (%ee)	Lösungsmittel (Bedingungen)
1	(S)-Prolin-methylester	0.50	-- ²	-- ²	<i>i</i> Pr ₂ O
2	(S)-Valinol	0.50	73	49:51 (2)	<i>i</i> Pr ₂ O

3	1-Phenyl-2-aminopropan-1,3-diol	0.45	74	51:49 (2)	Et ₂ O ³
4	(-)-Chinin	0.25	86	67:33 (34)	EtOAc ³
5	(-)-Brucin	0.50	63	72:28 (44)	EtOAc ³
6	(-)-Ephedrin	0.50	73	24:76 (52)	EtOAc ³
7	(<i>S</i>)-Phenylalaninmethylester	0.50	78	87:13 (74)	<i>i</i> Pr ₂ O
8	(<i>S</i>)-Valinmethylester	0.50	68	88:12 (76)	<i>i</i> Pr ₂ O
9	(<i>S</i>)-Phenylethylamin	0.50	61	11:89 (78)	EtOAc ³
10	(<i>S</i>)-Phenylalaninol ((<i>S</i>)-22)	0.50	94	10:90 (80)	<i>i</i> Pr ₂ O

¹ Analyse der Enantiomerenreinheit mittels Chromatographie an einer Pirkle-Säule oder Ligandenaustauschchromatographie. – ² Es trat kein Niederschlag auf. – ³ siedendes Lösungsmittel, langsam auf Raumtemperatur abgekühlt.

Tab. 1

Die Tabelle (Tab. 1) gibt nur einen kleinen Ausschnitt aller durchgeführten Versuche wieder. Für die einzelnen Amine sind auch nur die höchsten Selektivitäten, die erzielt wurden, angegeben. Eine erhebliche Rolle spielte das Lösungsmittel, das verwendet wurde, die Äquivalente an Amin, die eingesetzt wurden und die Temperatur, bei welcher gefällt wurde. Wie aus der Tabelle ersichtlich (Tab. 1, Nr. 10), erschien (*S*)-Phenylalaninol (**((*S*)-22**) ein sehr vielversprechendes Reagenz zur Razematspaltung zu sein. Es wurde zunächst zu Testzwecken käuflich erworben, wegen des größeren Bedarfs dann jedoch selbst hergestellt, was sich in einer einstufigen Synthese leicht durchführen ließ. Dabei wurde (*S*)-Phenylalanin (**((*S*)-23**) mit NaBH₄/H₂SO₄ nach einer literaturbekannten Methode^[82] zu (**((*S*)-22**) reduziert (Abb. 8). Die Ausbeuten waren mit 90% sehr gut.

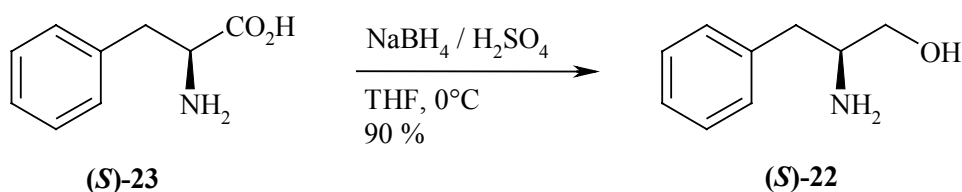


Abb. 8

Nach mehreren Optimierungsversuchen zur Racematspaltung stellte sich folgende Vorgehensweise als effektivste heraus: Die racemische α -Hydroxycarbonsäure **4** wird in *iPr*₂O gelöst, es wird auf 60°C temperiert und über einen Zeitraum von 2-3 Stunden eine Lösung von 0.45 Äquivalenten enantiomerenreinem (**S**)- oder (**R**)-**22** in *iPr*OH zugetropft. Dann wird für weitere 24-36 Stunden bei 60°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und nochmals 24-36 Stunden gerührt. Das diastereomere Salz wird dann abfiltriert. Es ist dann auf einen Diastereomerenüberschuß von 93% *de* angereichert (nach HPLC-Analyse einer Probe der daraus in Freiheit gesetzten α -Hydroxycarbonsäure **4**). Dann wird das Salz nochmals in einem 3:1-Lösungsmittelgemisch aus *iPr*₂O/EtOH suspendiert und erst 24-36 Stunden bei 60°C und dann 24-36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird **4** durch Ansäuern mit kalter, verdünnter NaHSO₄-Lösung in Freiheit gesetzt und extrahiert. Die Ausbeute beträgt etwa 73%, bezogen auf ein Enantiomer, bei einer optischen Reinheit von $\geq 99\%$ *ee* (Schematische Darstellung in Abb. 9 am Beispiel der Verwendung von (**R**)-**22**). Durch Vergleich der optischen Drehwerte der resultierenden enantiomerenreinen Säuren (**R**)-**4** und (**S**)-**4** mit Literaturwerten^[79,183] konnte die Konfiguration der diastereomeren Salze ermittelt werden. Bei Verwendung von enantiomerenreinem (**S**)-**22** als Razematspaltungsreagenz gelangt man zu (**R**)-**4** und mit enantiomerenreinem (**R**)-**22** zu (**S**)-**4**.

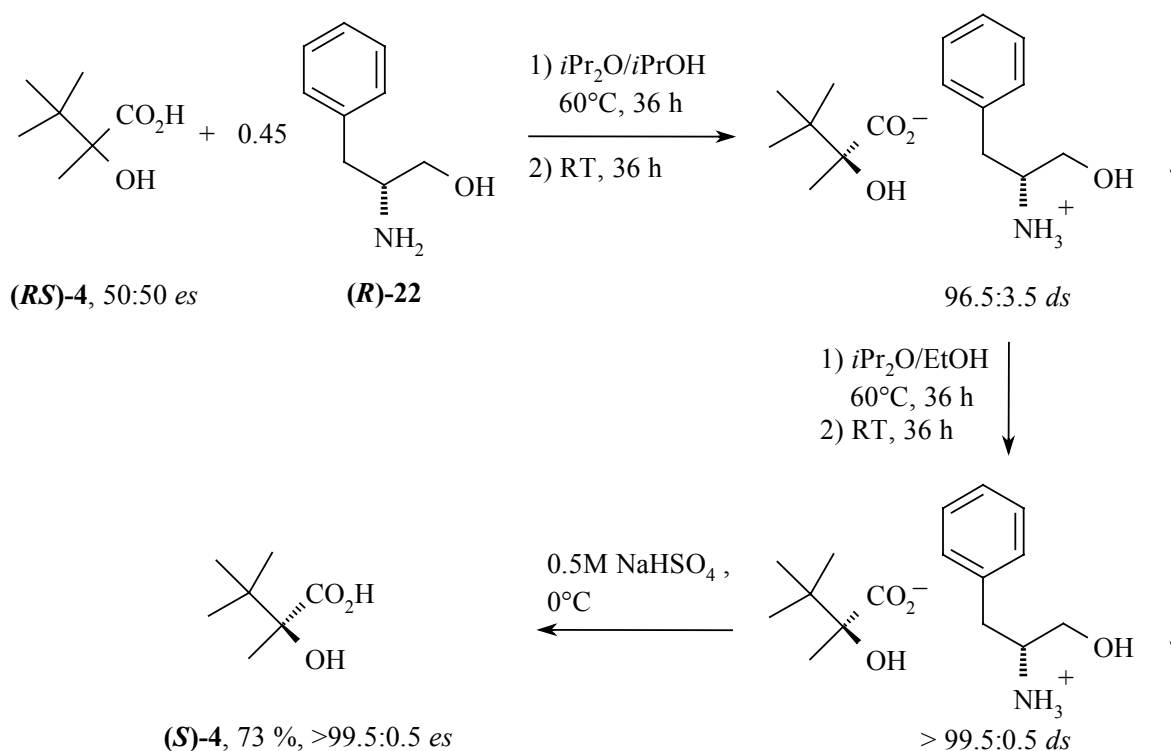


Abb. 9

Zur Rückgewinnung der Razematspaltungsreagenzien wurden die wässrige Extraktionsphase mit den Mutterlaugen aus der Razematspaltung vereinigt, mit NaOH alkalisieret und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Phenylalaninol ((*R*)- oder (*S*)-**22**) konnte so nach Umkristallisation aus Ethylacetat/*n*-Hexan (1:1) in einer Ausbeute von 80% rückgewonnen werden^[82].

Als Möglichkeit zur Steigerung der Enantiomerenreinheit des Enantiomerengemisches bot sich überdies die direkte Umkristallisation der freien enantiomerenangereicherten α -Hydroxycarbonsäure **4** aus *n*-Heptan an. Man konnte so von Selektivitäten von $\sim 80:20$ in einem Schritt auf $\sim 95:5$ gelangen. Ging man von einer Ausgangsselektivität von $\sim 90:10$ aus, so war sogar ein Verhältnis von über 98:2 erreichbar (Abb. 10). Diese Methodik ließ sich jedoch nur sehr schlecht reproduzieren, d.h. man gelangte nicht verlässlich auf eine Enantioselektivität von $>99:1$ *es*. Deshalb wurde diese Route nicht weiterverfolgt.

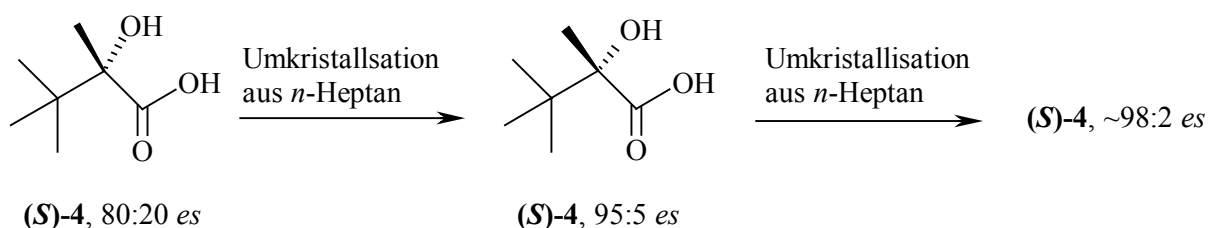


Abb. 10

Da sich auch immer wieder die Frage stellte, ob die enantiomerenreine α -Hydroxycarbonsäure (*S*)-**4**, bzw. (*R*)-**4**, beim Erhitzen konfiguratativ stabil ist, wurde diese 24 Stunden in reinem *n*-Heptan und, in einem weiteren Versuch nach Zusatz von 10 Äquivalenten Wasser ebenfalls 24 Stunden lang in *n*-Heptan zum Rückfluß erhitzt. In keinem Fall konnte nach HPLC-Analyse eine Verringerung des Enantiomerenüberschusses beobachtet werden (Abb. 11).

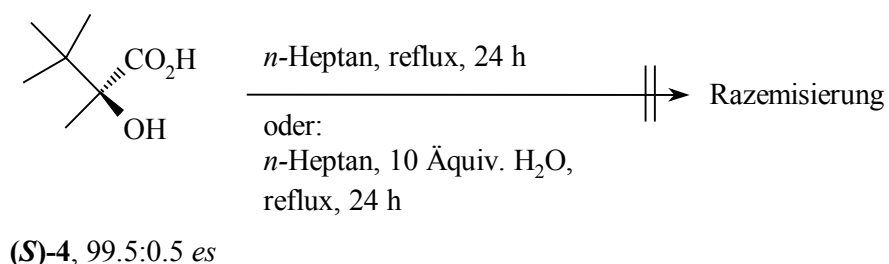


Abb. 11

3. Optimierungsversuche zur Synthese des chiralen Glycinäquivalents **2**

Ausgehend von (**R**)-**4**, bzw. (**S**)-**4** wurde anschließend das chirale Glycinaquivalent **2** über die bereits von A. Grandl ausgearbeitete Route synthetisiert^[52,55]. Entsprechend diesem Verfahren wurde die enantiomerenreine α -Hydroxycarbonsäure (**S**)-**4** oder (**R**)-**4**, mit CDI aktiviertem und Cbz-geschütztem Glycin **24** zum entsprechenden Ester **25** umgesetzt (Ausbeute 96%) und anschließend die Cbz-Schutzgruppe hydrogenolytisch unter Pd/C-Katalyse abgespalten (Ausbeute 96%). Die dann vorliegende Verbindung **26** wurde mit Mukaiyama's Reagenz^[83] **27** (2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid) zum 'Lactam-Ester' **28** cyclisiert (Ausbeute 75%) und abschließend die Lactamfunktion durch Umsetzung mit Meerweinsalz ($\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) in den entsprechenden Lactimether **2** umgewandelt (Ausbeute: 87%). In Abb. 12 ist die gesamte Synthesesequenz unter Verwendung von (**S**)-**4** beispielhaft dargestellt.

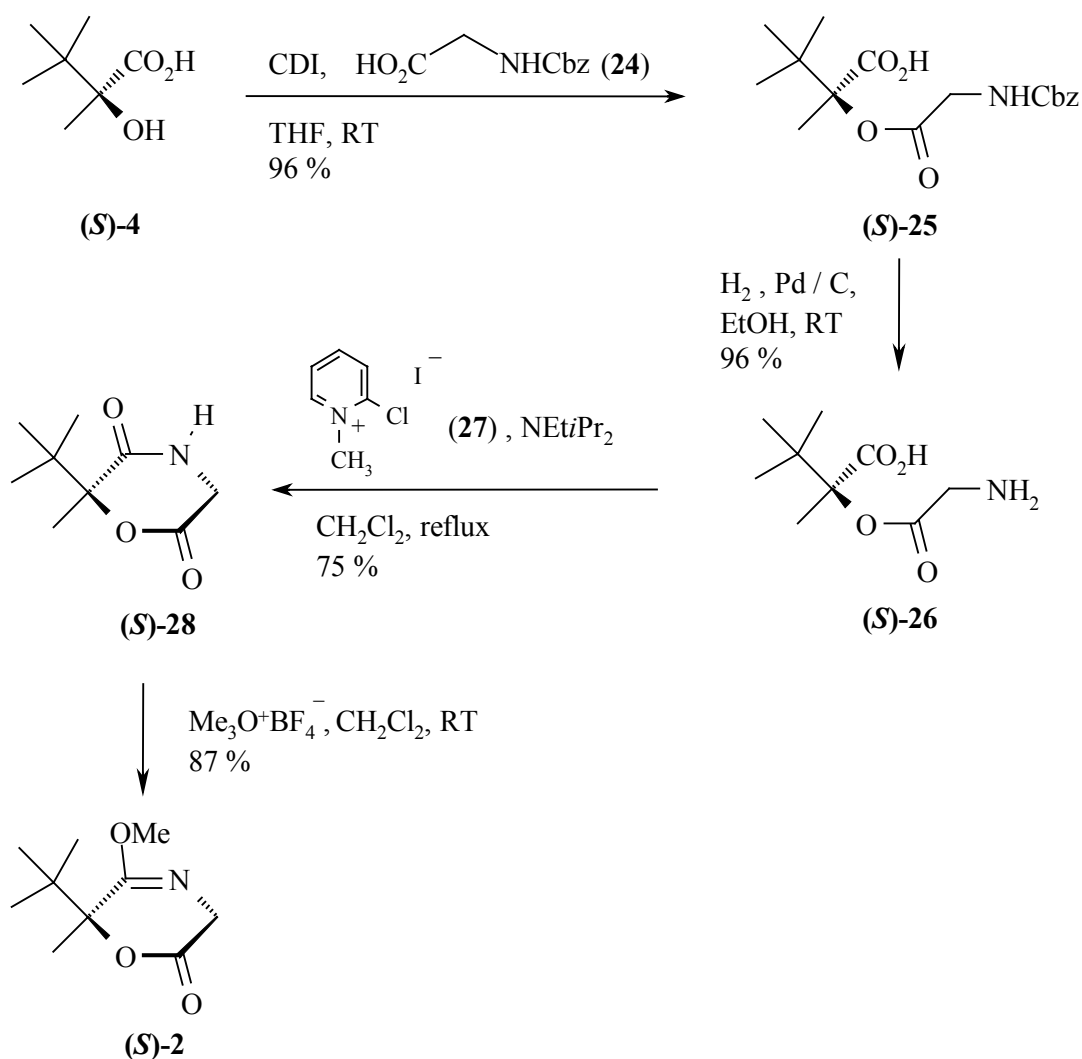


Abb. 12

Alle Versuche, **4** direkt mit Glycin (**29**) unter Verwendung wasserentziehender Reagenzien zu **28** zu cyclisieren und so die Synthese des Glycinäquivalents deutlich zu vereinfachen, schlugen leider fehl. Als wasserentziehende Mittel wurden Kieselgel^[84] und Dibutylzinnoxid^[85] verwendet und zusammen mit den Reaktanden in Toluol oder Xylol zum Rückfluß erhitzt (Abb. 13). Es konnten aber entweder nur nicht näher identifizierte Zersetzungsprodukte isoliert werden, oder aber es trat überhaupt keine Umsetzung auf und die Edukte konnten rückisoliert werden.

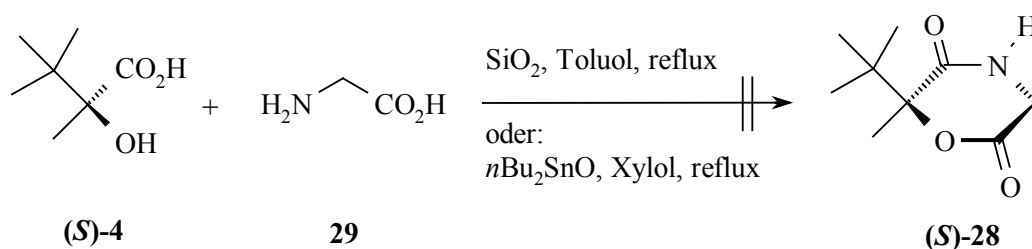


Abb. 13

Für die Cyclisierung von (**S**)-**26** zu (**S**)-**28** wurde noch die Verwendbarkeit anderer Cyclisierungsreagenzien untersucht. Leider ohne Erfolg. Bistrimethylsilylamin^[86] in kochendem Acetonitril oder Diphenylphosphorylazid in DMF bei Raumtemperatur^[87] (Abb. 14) führten nicht zur gewünschten Cyclisierungsreaktion. Weitere diesbezügliche Versuche wurden deshalb nicht unternommen.

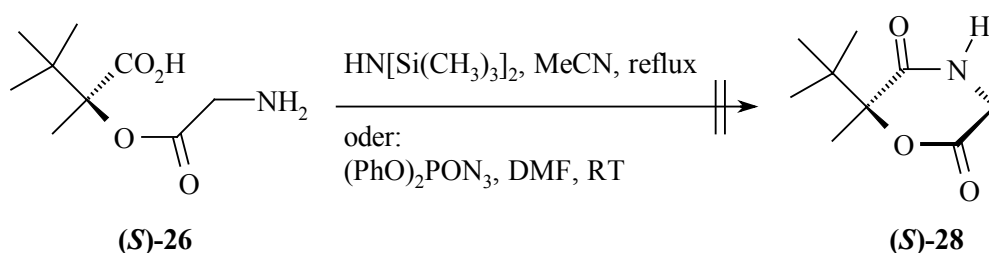


Abb. 14

Auch ein Versuch, das Lactam (**S**)-**28** mit Dimethylsulfat (**30**) in den Lactimether **2** umzuwandeln, blieb ebenfalls ohne Erfolg (Abb. 15). Da **30** flüssig und somit besser als das Meerweinsalz ($\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) zu dosieren ist, wäre damit eine einfachere Handhabung dieses Reaktionsschrittes möglich gewesen. Es konnte jedoch nur (**S**)-**28** quantitativ zurückgewonnen werden.

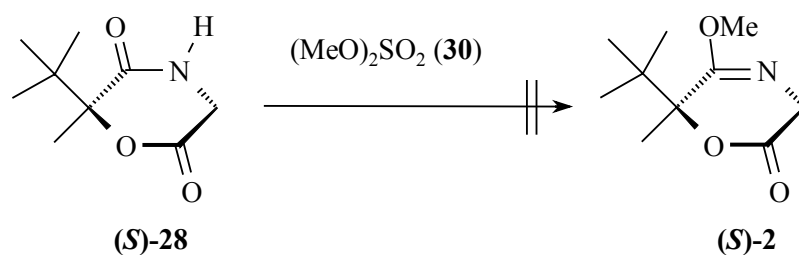


Abb. 15

Als weitere Variante wurde versucht, den Aufbau des Glycinäquivalents mit der Knüpfung der Amidbindung zu beginnen, um dann im zweiten Schritt die Esterfunktion zu bilden (Abb. 16).

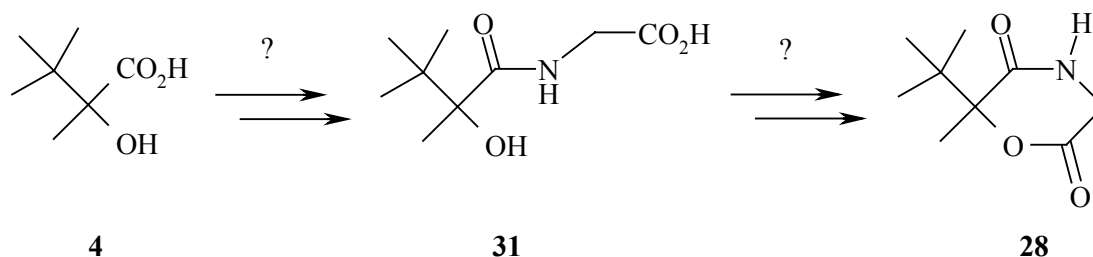


Abb. 16

Dazu wurde die racemische Verbindung **(RS)-4** zunächst mit Acetylchlorid (**32**) in Acetanhydrid umgesetzt, um die Hydroxyfunktion zu schützen. Das gewünschte acetylierte Produkt **(RS)-33** konnte in einer Ausbeute von 87% isoliert werden (Abb. 17).

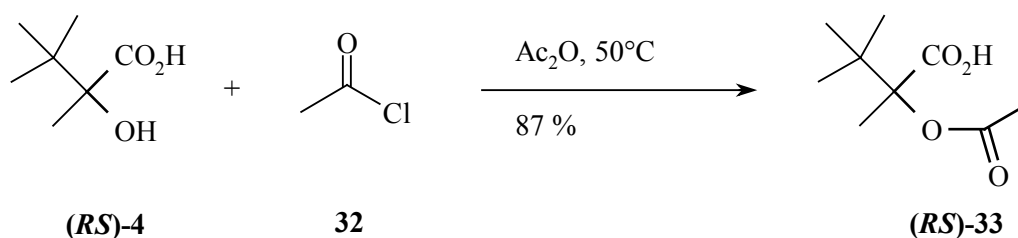


Abb. 17

Der nächste Schritt hatte zum Ziel, aus **(RS)-33** das Säurechlorid **34** zu generieren, um es dann mit dem Glycinmethylester (**35**) zum entsprechenden Amid **37** umzusetzen. Eine

analoge Reaktion ist bereits für den Essigsäure-1-chlorocarbonyl-1-phenylethylester bekannt^[88]. Leider scheiterte diese Reaktionsfolge jedoch bereits an der Generierung des Säurechlorids **34**, welches sich weder mit Thionylchlorid, noch mit Oxalylchlorid erzeugen ließ. Es trat vermutlich eine Fragmentierung des Edukts (**RS**)-**33** auf, da sich auch dieses nicht mehr rückisolieren ließ. Auch eine Aktivierung der Säurefunktion von (**RS**)-**33** mit CDI zu **36** und nachfolgende Umsetzung mit **35** war nicht erfolgreich. Stattdessen bildete sich hier laut DC und ¹H-NMR-Spektren ein komplexes Produktgemisch (Abb. 18). Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde auch diese Route nicht weiterverfolgt.

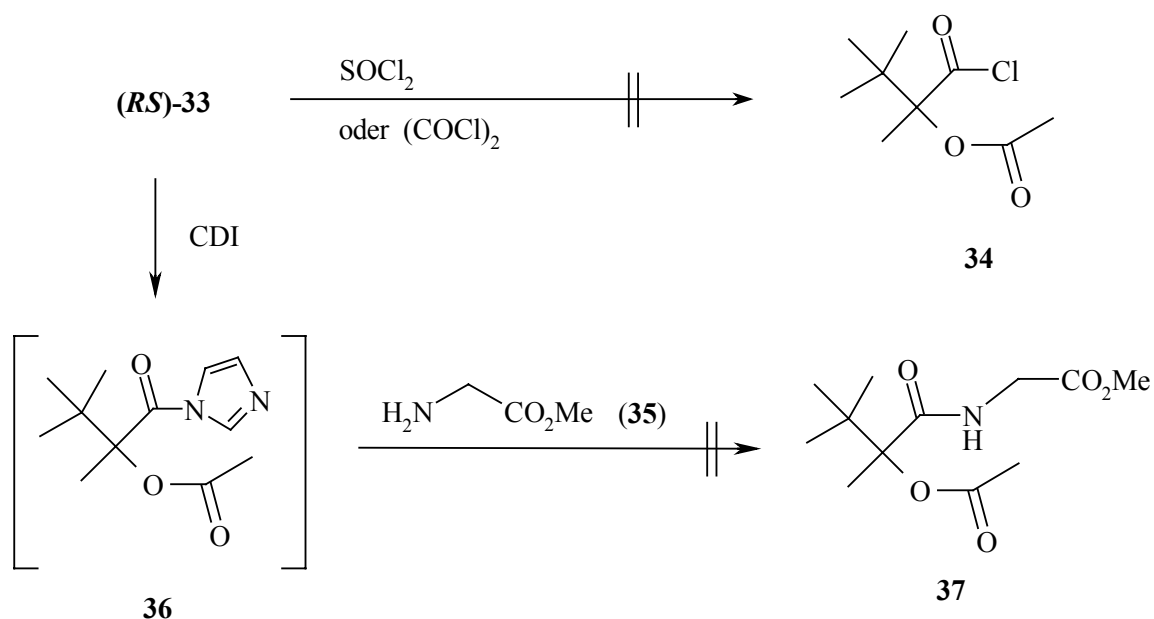


Abb. 18

4. Einfache Deuterierungsexperimente am Glycinäquivalent **2**

Im Laufe der Alkylierungsversuche stellte sich immer wieder die Frage nach dem Grad der Deprotonierung von **2** bei dessen Behandlung mit starken Basen. Zur Klärung wurden verschiedene Deuterierungsversuche nach Deprotonierung mit *s*BuLi durchgeführt. Dabei sollte ebenfalls festgestellt werden, ob auch LiH, das in *s*BuLi-Lösungen immer in unterschiedlichen Mengen auftritt, hinreichend basisch ist, das chirale Glycinäquivalent zu deprotonieren und außerdem, welche Temperatur für die Deprotonierung notwendig ist. Für alle Deuterierungsversuche wurden folgende Standardbedingungen eingehalten: Das chirale Glycinäquivalent **2** wurde, wenn nicht anders angegeben, in einer 0.1 M THF-Lösung

vorgelegt, mit Base deprotoniert und das Reaktionsgemisch noch 20 min lang gerührt. Dann wurde mit 10 Äquivalenten CD₃OD deuteriert. Anschließend wurde mit Phosphatpuffer (pH = 7) hydrolysiert, mit Et₂O extrahiert und der Deuterierungsgrad mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Es traten stets vier verschiedene Produkte und dementsprechend vier verschiedene Signalsätze auf: Zwei Signalsätze waren den diastereomeren monodeuterierten Glycinäquivalenten **38** und **39** zuzuordnen, einer dem unveränderten Edukt (**S**)-**2** und einer dem doppelt deuterierten Glycinäquivalent **40**. Zur Ermittlung des jeweiligen Anteils jeder Spezies an der Gesamtmenge an Glycinäquivalent wurde jeweils die Größe der Integrale für die Methin- und Methylenprotonen ermittelt und diese dann jeweils auf drei Protonen hochgerechnet (Verhältnis 2:3 ((**S**)-**2**, Abb. 19) oder 1:3 (**38** und **39**, Abb. 19) und mit der Gesamtgröße des Integrals der Methoxyprotonen ins Verhältnis gesetzt. Die auf drei Protonen hochgerechneten Integrale von (**S**)-**2**, **38** und **39** wurden anschließend von der Gesamtgröße des Integrals der Methoxyprotonen subtrahiert, was letztendlich den Anteil der doppelt deuterierten Spezies (**40**, Abb. 19) an der Gesamtmenge Glycinäquivalent ergibt. Somit erhält man jeweils den prozentualen Anteil der einzelnen Spezies ((**S**)-**2**, **38**, **39** und **40**) an der gesamten Menge von (**S**)-**2**, **38**, **39** und **40**. Zur Veranschaulichung wurden aus einem repräsentativen Spektrum (Tab. 2, Eintrag 5) der Bereich der Methylenprotonen und der Bereich der zugehörigen Methoxyprotonen mit den entsprechenden Integralen nachfolgend vergrößert abgebildet (Abb. 20)

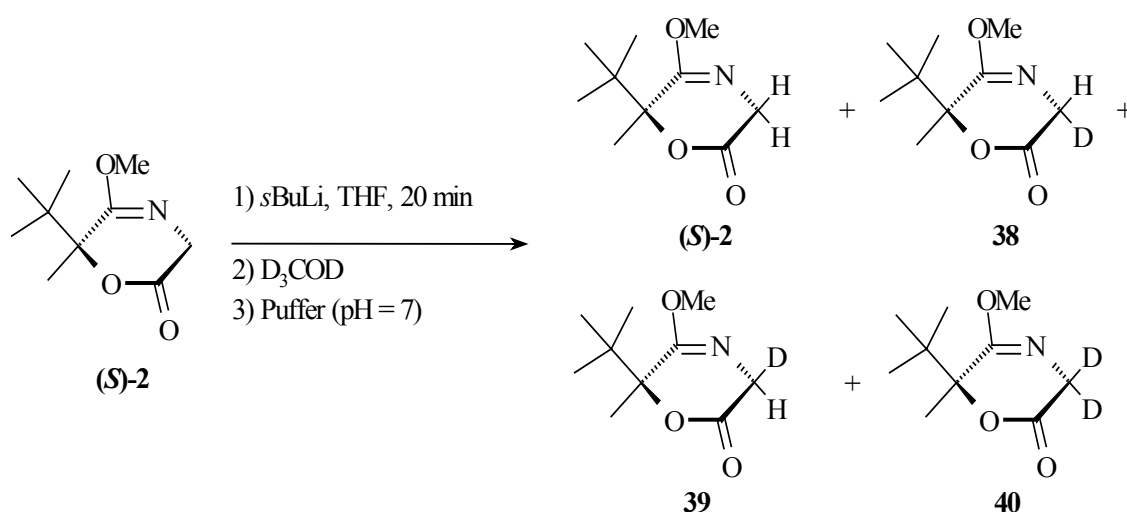


Abb. 19

Der Titer der Base war vor der Deprotonierung mittels Gilman-Titration^[89,90] mit folgendem Ergebnis bestimmt worden: 1.43 M Gesamtbasis, 1.05 M *s*BuLi. Die Ergebnisse der

Deuterierungen sind in untenstehender Tabelle (Tab. 2) dargestellt (Die Verbindungen **38** und **39** wurden den abgebildeten Strukturen nicht zugeordnet):

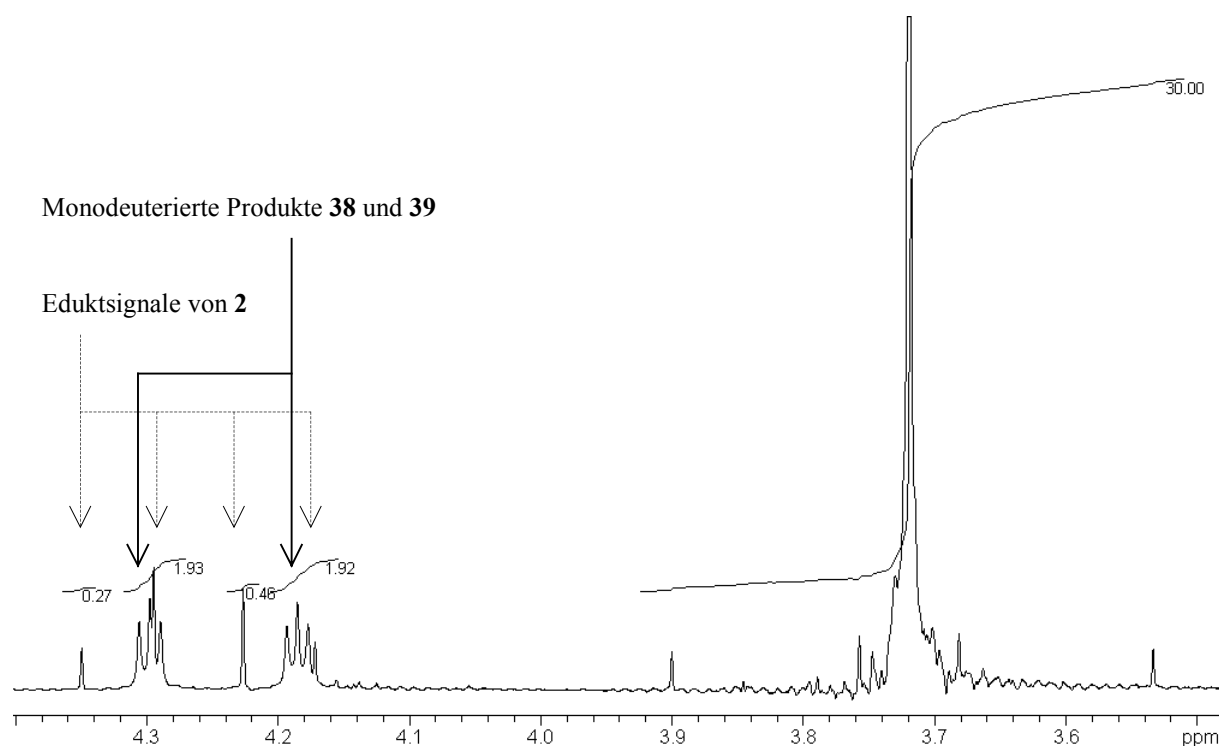


Abb. 20: NMR-Spektrenauschnitt (Tabelle 2, Eintrag 5) mit Methoxysignal (3.71 ppm) als Referenzsignal. Methinprotonen von **38** und **39**, jeweils als Triplet (jeweils $J = 3.5$ Hz), bei 4.18 ppm und 4.30 ppm, Signale für die Methylenprotonen von (**S**)-**2** bei 4.20 ppm und bei 4.32 ppm, jeweils als Dublett (AB-Muster, $J = 21.5$ Hz).

Nr.	Äquiv. Base ¹	Deuterierungs- temperatur	anschl. Behandlung d. Reaktionsmischung	Hydrolyse- temperatur	(S)- 2	38	39	40
1	1.1	-80°C	Ca. 10 Sek. nach der Deuterierung hydrolysiert	-80°C	2	27	51	20
2	1.1	- " -	nach 2 Min. auf RT, 5 Min. Rühren	RT	5	28	47	20
3	1.5 ²	- " -	nach 2 Min. auf RT, 5 Min. Rühren	RT	2	15	27	56

4	1.0	– " –	Zugabe von 1.0 Äquiv. Base zu 10 Äquiv. CD ₃ OD bei –80°C,	– 80°C	100	0	0	0
			Zugabe von 1.0 Äquiv. (S) - 2 , 30 Min. Rühren (–80°C)					
5	1.0	RT	Zugabe von 1.0 Äquiv. Base zu 10 Äquiv. CD ₃ OD bei RT,	RT	7	15	17	61
			Zugabe von 1.0 Äquiv. (S) - 2 , 30 Min. Rühren (RT)					

¹ Gehalt an Gesamtbasis (*s*BuLi + LiH, bzw. *i*BuO[–]Li⁺). – ² entspr. 1.1 Äquiv. *s*BuLi

Tab. 2

Deutungen der Ergebnisse der Deuterierungsversuche:

1. Die Deprotonierungsgeschwindigkeit von LiOCD₃ ist bei –80°C zu gering, um das Glycinäquivalent **2** nennenswert zu deuterieren (Tab. 2, Eintrag 4).
2. Bei Raumtemperatur reicht die Deprotonierungsgeschwindigkeit von LiOCD₃ aus, um für das Glycinäquivalent **2** einen H/D-Austausch zu bewirken (Tab. 2, Eintrag 5).
3. Obwohl bei Eintrag 1 (Tab. 2) 1.1 Äquiv. Base eingesetzt wurden, tritt dennoch ein H/D-Austausch von 118% (27+51+2×20) auf. Dies ist wahrscheinlich auf eine lokale Erwärmung an der Eintropfstelle der Base in den Ansatz zurückzuführen. Ein späterer H/D-Austausch bei –80°C durch vorhandenes LiOCD₃ ist nach Eintrag 4 (Tab. 2) auszuschließen.
4. Dadurch, dass die Produktverteilung bei Eintrag 1 und 2 (Tab. 2) annähernd gleich ist, bei Eintrag 2 (Tab. 2) nach der Deuterierung und vor der Hydrolyse noch kurze Zeit bei Raumtemperatur weitergerührt wurde, bei Eintrag 1 jedoch nicht, läßt darauf schließen, dass der H/D-Austausch bei Raumtemperatur durch LiOCD₃ nicht sehr schnell abläuft.
5. Aus Eintrag 3 (Tab. 2) unter Einbeziehung von Ergebnis Nr. 4 ergibt sich, dass ein verstärkter H/D-Austausch durch LiOCD₃ bei Raumtemperatur sich entweder durch eine größere Menge an Base (Eintrag 3, Tab. 2) oder durch eine längere Reaktionsdauer (30 min, Eintrag 5, Tab. 2) bewirken läßt (jeweils 154% Deuterierung).

Alkylierungsreaktionen mit Biselektrophilen

1. Alkylierungsreaktionen mit 1,3-Diodpropan (41)

Als Modellreaktion für die Synthese 2-substituierter 1-Aminocyclobutansäurederivate wurde eine Alkylierung des chiralen Glycinäquivalents (**(R)**-2 mit 1,3-Diodpropan (**(41)**) zur am Cyclobutanring unsubstituierten *spiro*-Verbindung (**(R)**-42 durchgeführt.

Für die Synthese wurden verschiedene Reaktionsparameter optimiert. Als Deprotonierungsreagenzien wurden $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ und Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) verwendet. Auch wurden das Lösungsmittel (THF, DME), die Reaktionstemperatur ($-80^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) und Reaktionsdauer (5 h – 20 h) variiert. Bei den meisten Reaktionen traten neben dem gewünschten Produkt (**(R)**-42 jedoch auch mehrere Nebenprodukte auf. Diese variierten in ihrem Anteil am gesamten Produktgemisch und konnten als das einfach alkylierte (**(ent)**-43a/b, Abb. 21) und das doppelt alkylierte Glycinäquivalent (**(44)**, Abb. 21), sowie als Eliminierungsprodukt (**(ent)**-45a/b, Abb. 21) ¹H-NMR- und massenspektroskopisch identifiziert werden. Schließlich zeigte sich, dass der Einsatz von 2 Äquivalenten Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄), selbst bei einer Reaktionsdurchführung bei -80°C , die besten Ergebnisse lieferte. Zwar lag die Ausbeute an (**(R)**-42 bei nur maximal 35%, doch traten damit keinerlei Nebenprodukte mehr auf. Leider war in diesen Fällen aber auch kein Edukt mehr rückisolierbar. Das Edukt (**(R)**-2 hat sich demnach, zumindest teilweise, zersetzt.

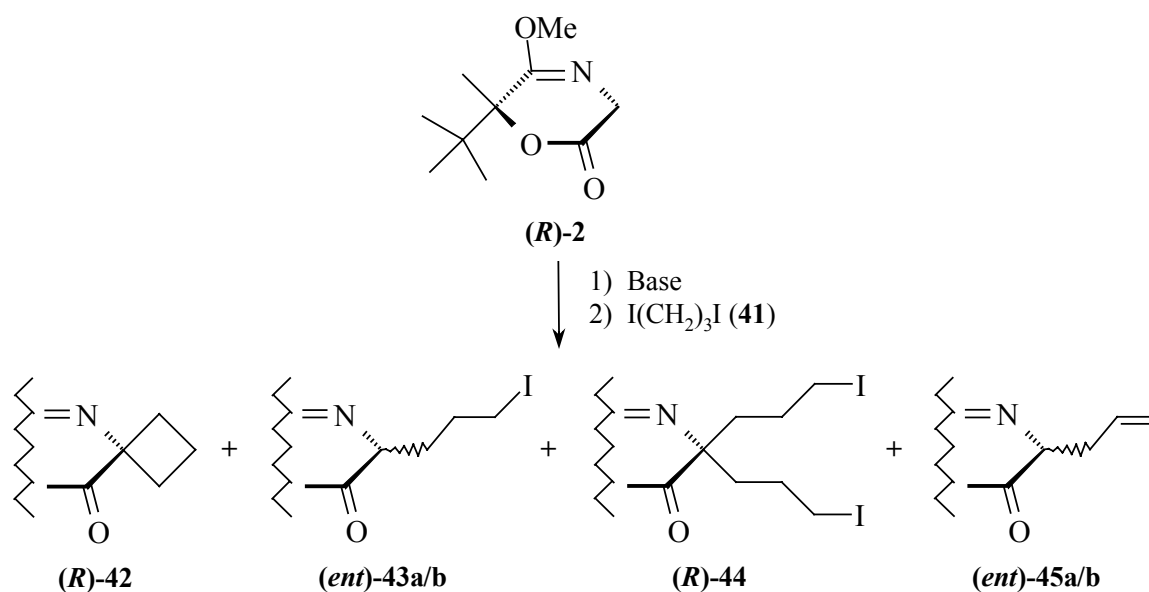


Abb. 21

Die Ergebnisse der Reaktionen (Abb. 21) sind in nachfolgender Tabelle 3 aufgeführt:

Nr.	Base	Lsm.	Temp.	Zeit	Äquiv. 41 ³	identifizierte Produkte
1	NaN[Si(CH ₃) ₃] ₂ ¹	THF	-80°C	20 h	1.3	(R)-42 / (ent)-43a/b / (R)-44
2	- " - ²	DME	1) -70°C 2) -30°C	5 h 15 h	1.4	(R)-42 / (R)-44
3	KN[Si(CH ₃) ₃] ₂ ²	- " -	-60°C	17 h	1.25	(R)-42 / (ent)-45a/b
4	- " - ¹ + 18-Krone-6 ¹	THF	-80°C	5 h	1.3	(R)-42 / (ent)-43a/b / (R)-44
5	<i>t</i> Bu-P ₄ ²	- " -	1) -80°C 2) → 5°C 3) RT	1 h 4 h 0.5 h	1.1	(R)-42 (35%)
6	- " - ²	DME	-60°C	17 h	1.2	(R)-42 (29%)

¹ 1.1 Äquiv. – ² 2.1 Äquiv. – ³ **41**: I(CH₂)₃I.

Tab. 3

Wurde 1-Brom-3-chlorpropan (**46**) als Biselektrophil in Kombination mit *n*BuLi als Base eingesetzt und die Reaktion bei -20°C gehalten, so konnte das monoalkylierte Produkt **47** laut ¹H-NMR- und Massenspektrum nicht nachgewiesen werden. Offensichtlich waren sowohl die Brom-, als auch die Chloridfunktion für die S_N-Reaktion am Lithiumenolat des Glycinäquivalents **2** bei diesen Temperaturen zu unreaktiv. Verwendet wurde für diese Testreaktion nur Glycinäquivalent in razemischer Form (**(RS)-2**, Abb. 22).

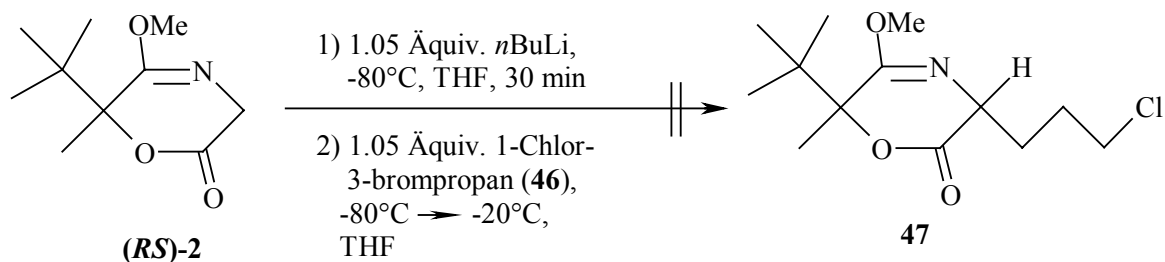


Abb. 22

Abschließend wurde (**R**)-**42** noch zur freien Aminosäure **48** hydrolysiert. Vorgegangen wurde nach einer selbst ausgearbeiteten Methode, bei der die Verbindung (**R**)-**42** im Druckrohr mit HBr hydrolysiert und das gebildete Hydrobromid mit einem stark sauren Ionenaustauscher (DOWEX 50Wx8 oder Amberlite IR-120) gereinigt wurde. Die freie Aminosäure **48** konnte so in Ausbeuten zwischen 63 und 92% isoliert werden (Abb. 23). Die Identität von **48**, das bereits literaturbekannt ist^[91], konnte ¹H-NMR-spektroskopisch und über den Schmelzpunkt zweifelsfrei nachgewiesen werden. Jedoch weder die α -Hydroxycarbonsäure **4** noch deren Methylester konnten bei dieser Hydrolysemethode rückisoliert werden.

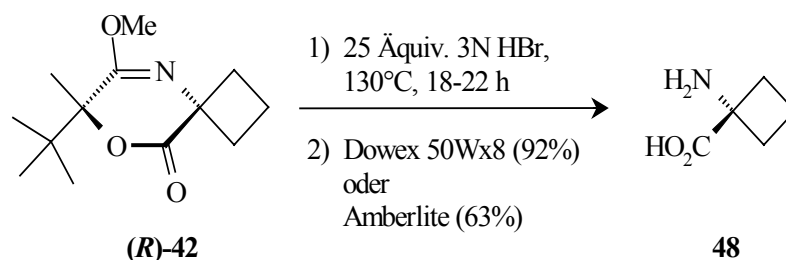
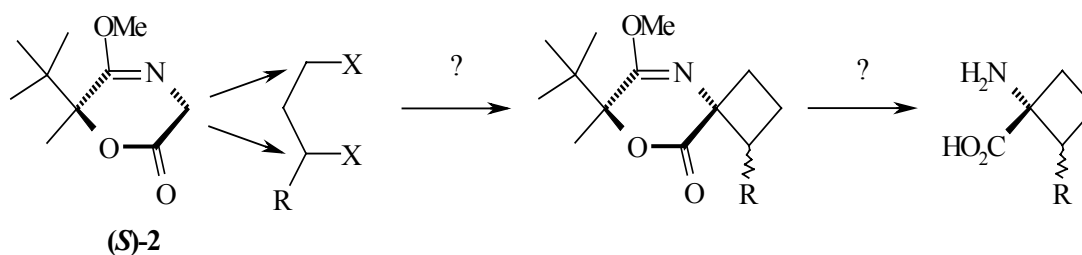


Abb. 23

2. Synthese von 1,3-Biselektrophilen und Alkylierungsversuche

Wegen des oben beschriebenen Erfolgs bei der Alkylierungsreaktion (Kapitel 1) mit 1,3-Diodpropan (**41**) lag es nahe, gezielt geeignete substituierte 1,3-Biselektrophile zu synthetisieren. Dadurch sollte es möglich sein, durch doppelte Alkylierung des Glycinäquivalents **2** direkt zu den jeweils gewünschten 2-substituierten *spiro*-Cyclobutanderivaten zu gelangen (Abb. 24).



X = Abgangsgruppe, z.B. -Hal, -OTos, -OTf, -O-SO₂-O-, -O-CO-O-, etc.

R = CH₂OR, CH₂NHR (R = H, Alk, Ph, Bn, CONHPh), CN, CO₂(H,Alk), etc.

Abb. 24

Zunächst sollten die Abgangsgruppen X und der Substituent R (Abb. 24) so gewählt werden, dass die Synthese des Elektrophils in möglichst wenig Schritten und effizient durchführbar ist. Deshalb erschien dafür ein Derivat des 1,2,4-Triols **(RS)-49** als 1,3-Biselektrophil geeignet. Verbindung **(RS)-49** sollte zunächst selektiv in ein cyclisches 6-Ring-Carbonat überführt werden (Abb. 25), um dann die verbleibende primäre Hydroxyfunktion geeignet zu schützen. Als Alternative bot sich die Bildung eines cyclischen 5-Ring-Carbonats an (Abb. 25). Würde anschließend die verbleibende primäre Hydroxyfunktion in eine gute Abgangsgruppe überführt, könnte **2** dann mit diesem Elektrophil alkyliert, und das Carbonat anschließend direkt zur entsprechenden *spiro*-Verbindung intramolekular cyclisiert oder weiter derivatisiert werden. Würde man das Thiocarbonat **51** verwenden, sollte daraus nach der Alkylierung von **2**, über eine Corey-Winter-Reaktion auch ein terminales Alken generierbar sein.

Zur Synthese der Carbonate wurde racemisches 1,2,4-Butantriol (**(RS)-49**) mit verschiedenen aktivierten Kohlendioxidderivaten umgesetzt^[92]. Verwendet wurden dazu Kohlendioxiddiethylester, 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI), 1,1'-Thiocarbonyldiimidazol sowie Triphosgen. Jedoch konnten in keinem Fall die laut Literatur^[92] zu erwartenden, cyclischen 5-Ring- oder 6-Ring-Carbonate (**50/52**), bzw. Thiocarbonate (**51/53**) in Reinform isoliert werden. Stattdessen wurde in allen Fällen, obwohl die Literaturvorschriften exakt eingehalten worden waren, kaum zu trennende Gemische aller möglichen Isomere (und z.T. auch Oligomere) erhalten (Abb. 25).

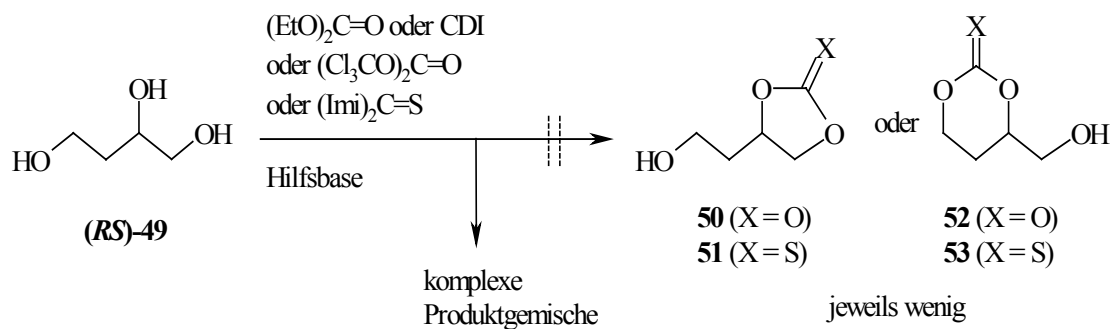


Abb. 25

Da diese Route also bereits an der Synthese des Elektrophils scheiterte, wandte sich das Syntheseinteresse substituierten 1,3-Dihalogeniden, sowie cyclischen 6-Ringsulfaten zu. Ähnliche Systeme, bzw. Teile dieses Synthesewegs, waren bereits literaturbekannt.

Für die Synthese des 6-Ringsulfats **(RS)-54** sprach, dass in der Literatur bereits 3-Ringsynthesen beschrieben sind, bei denen ein Enolat nach sukzessiver doppelter Deprotonierung mit NaH und nachfolgender doppelter Alkylierung mit 5-Ringsulfaten zu den entsprechenden *spiro*-Cyclopropylderivaten umgesetzt wurde^[93,94,95,96]. Diese Vorgehensweise sollte auch die Synthese von *spiro*-Cyclobutanverbindungen erlauben (Abb. 26).

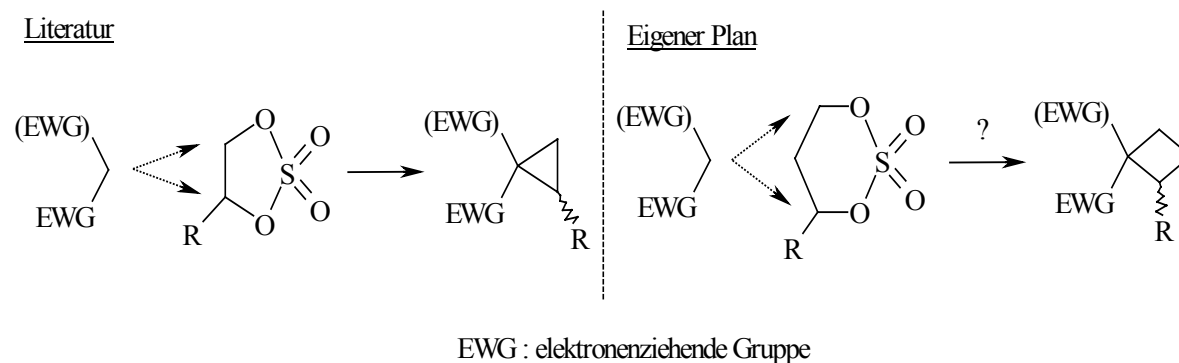


Abb. 26

Um zu den im Synthesepan formulierten Zielstrukturen zu gelangen, wurde in diesem Fall als R (Abb. 26) eine benzylgeschützte Hydroxymethyleinheit gewählt ($-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$). Der nach der Alkylierung daraus darstellbare Alkohol sollte als Schlüsselverbindung für die Synthese weiterer Zielstrukturen dienen. Jedenfalls wäre die Benzyleinheit leicht

hydrogenolytisch abzuspalten, ohne andere Funktionalitäten im Molekül in Mitleidenschaft zu ziehen.

Als Edukt diente wieder 1,2,4-Butantriol ((*RS*)-**49**), und zwar zunächst auch wieder in racemischer Form. Um einen Benzylrest an der Hydroxyfunktion in der 1-Position einführen zu können, mussten erst die Hydroxyfunktionen in der 2- und 4-Position selektiv geschützt werden. Dazu bot sich die Umsetzung mit Benzaldehyd an, die nach Literatur bevorzugt zu 6-Ringacetalen führt^[97,98,99,100]. So wurde (*RS*)-**49** unter Säurekatalyse (TosOH) zunächst mit frisch destilliertem Benzaldehyd (**55**) umgesetzt^[101]. Dabei entstand zu der gewünschten Verbindung (*RS*)-**56** jedoch auch das unerwünschte 5-Ringacetal (*RS*)-**57** und dies in einem Anteil von ca. 15% (NMR, Gesamtausbeute: 92%, Abb. 27). Trotz intensiver Bemühungen ließ sich (*RS*)-**57** nicht von (*RS*)-**56** abtrennen, zumindest nicht chromatographisch.

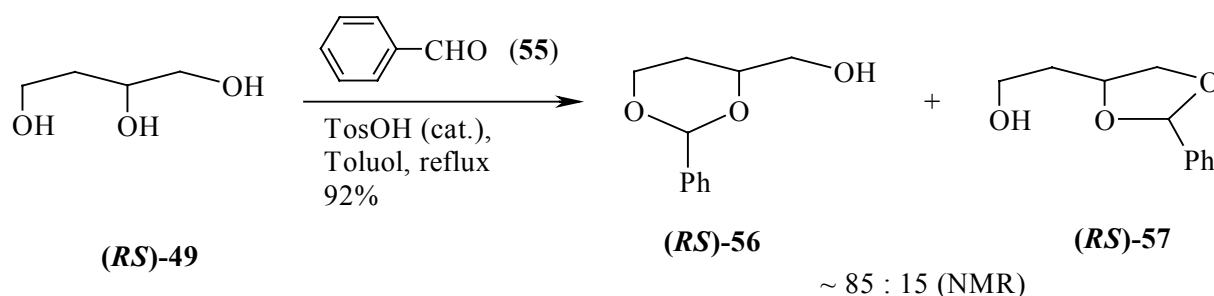


Abb. 27

Deshalb wurde versucht, das Produktgemisch ((*RS*)-**56**/*(RS)*-**57**) in gut kristallisierende und damit gut trennbare Derivate überzuführen. Nach Literatur bot es sich an, einen Nitrobenzylester herzustellen^[102,103]. Dazu wurde das Produktgemisch mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid (**58**) unter Verwendung von NEt_3 als Hilfsbase zum Dinitrobenzylester (*RS*)-**59** umgesetzt. Die Ausbeute betrug 62%. Das Produkt kristallisierte dabei so gut, dass es bereits bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung unmittelbar nach der Elution in den entsprechenden Fraktionen ausfiel. Zur Isolierung musste es nur noch abfiltriert und gewaschen werden. Das Produkt konnte als die Verbindung (*RS*)-**59** identifiziert werden, was indirekt bereits aus der Menge und der Reinheit des Niederschlags hervorging (Abb. 28).

Anschließend wurde der Dinitrobenzylester (*RS*)-**59** mit KOH in einem THF/Wasser Gemisch zu (*RS*)-**56** hydrolysiert, was mit einer Ausbeute von 98% nahezu quantitativ verlief. Die freie primäre Hydroxyfunktion ließ sich dann mit Benzylbromid in DMSO unter Zuhilfenahme von gepulvertem KOH als Base in sehr guter Ausbeute (86%) zu (*RS*)-**61**

benzylieren^[101] und schließlich noch die Acetalfunktion sauer mit 1N HCl in EtOH (1:1) in ebenfalls fast quantitativer Ausbeute (92%) unter Bildung der 1,3-Diolverbindung **(RS)-62** hydrolysieren^[101] (Abb. 28).

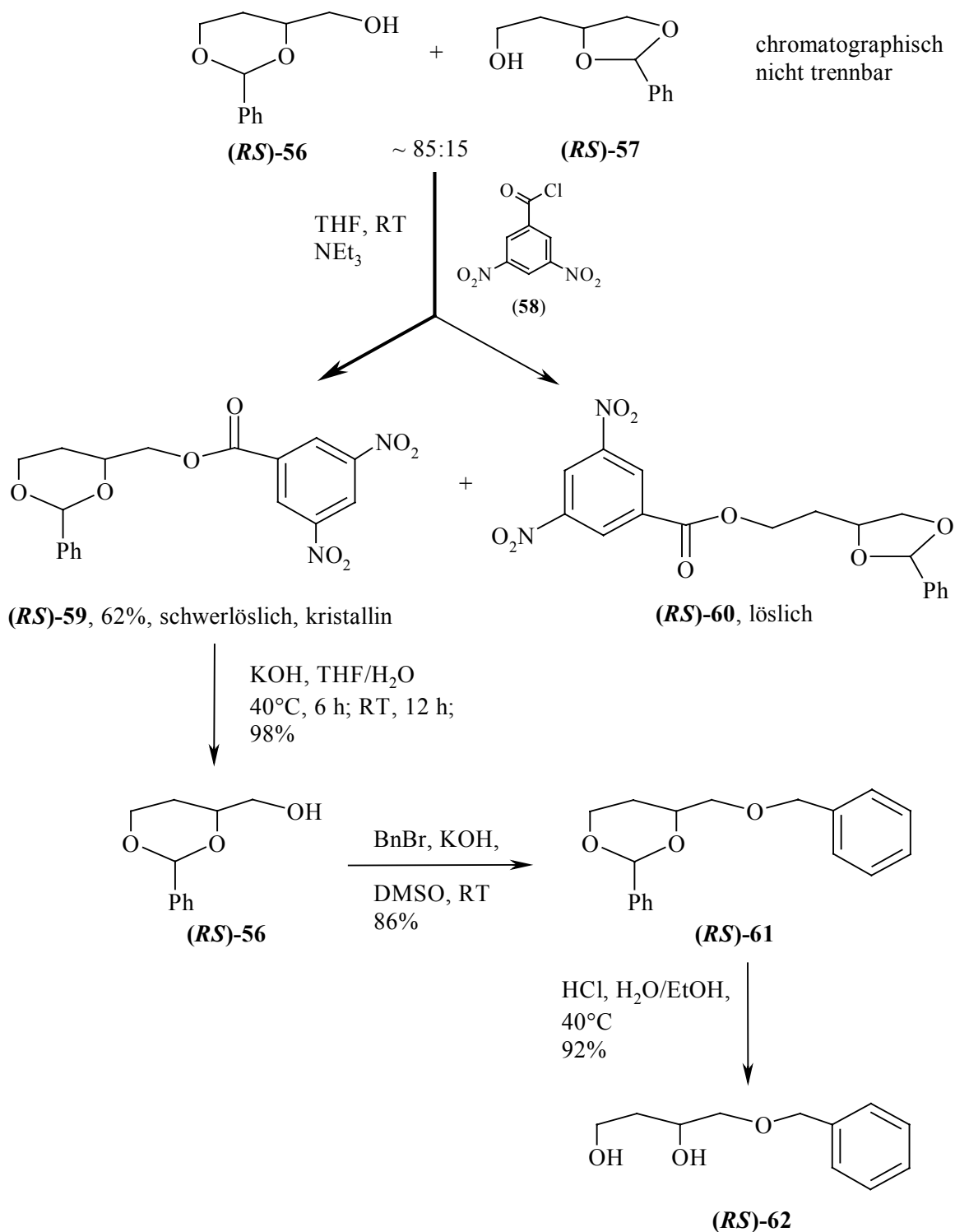


Abb. 28

Das 1,3-Diol **(RS)-62** wurde schließlich mit Thionylchlorid (SOCl_2) in CCl_4 in das entsprechende cyclische Sulfit **(RS)-63** überführt, das aber nicht isoliert, sondern in einer Eintopfreaktion mit NaIO_4 unter Zuhilfenahme katalytischer Mengen an $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ zum gewünschten Sulfat **(RS)-54** weiter oxidiert wurde^[104,105,106]. Nach säulenchromatographischer Reinigung, bei der auch noch geringe Mengen Benzaldehyd (**55**) als Produkt einer Oxidation der Benzyleinheit anfielen (ca. 8%), wurde **(RS)-54** in 56% Ausbeute isoliert (Abb. 29).

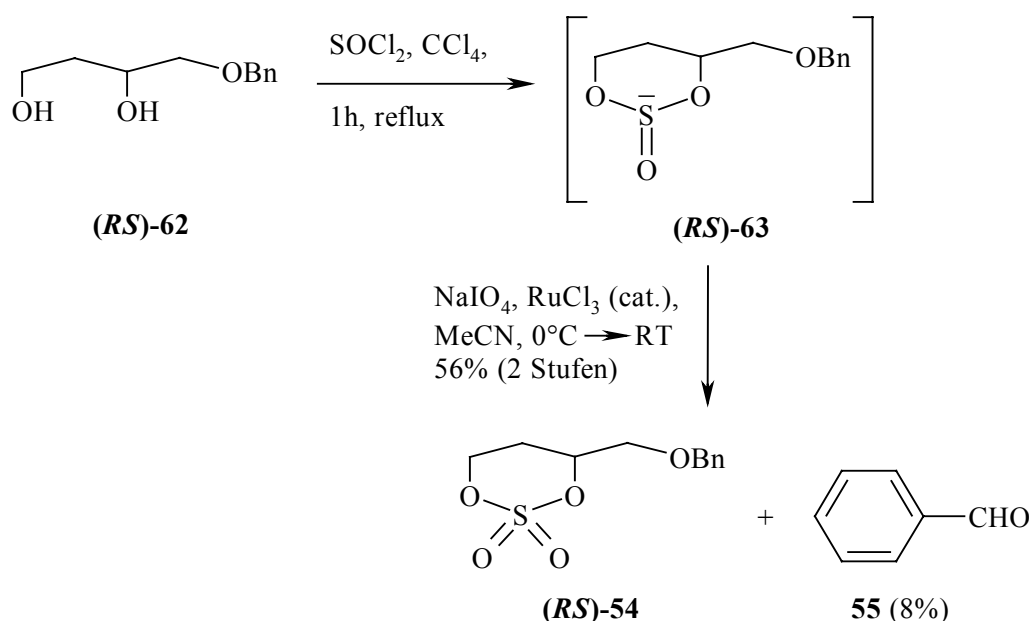


Abb. 29

Versuche zur Alkylierung des chiralen Glycinäquivalents **(R)-2** mit **(RS)-54** wurden wie folgt unternommen: In Analogie zur Literatur wurde als Base NaH und als Lösungsmittel DME verwendet^[93,94,95,96]. Leider kam es jedoch trotz Variation der Reaktionsdauer (12-30 h) wie auch der Reaktionstemperatur ($\text{RT} \rightarrow 60^\circ\text{C}$) nicht zur gewünschten Bildung des *spiro*-Cyclobutylderivats **(ent)-64a/b**. Auch die Verwendung von *s*BuLi (1-2 Äquiv.) oder $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ (2 Äquiv., $-70^\circ\text{C} \rightarrow 50^\circ\text{C}$, > 40 h) als Base oder auch der Zusatz von NaI als Aktivator führten zu keiner Umsetzung. Es konnten entweder nur die Edukte rückgewonnen oder (bei höherer Temperatur) komplexe Produktgemische erhalten werden, deren Aufarbeitung nicht lohnenswert erschien (Abb. 30). So musste leider auch diese Syntheseroute abgebrochen werden. Die Reaktivität des 6-Ringsulfates **(RS)-54** war wohl zu gering, um bei Raumtemperatur in nennenswertem Maße zum 4-Ringderivat zu reagieren,

während bei höheren Temperaturen offensichtlich die Zersetzung des Sulfats **(RS)-54** dominierte.

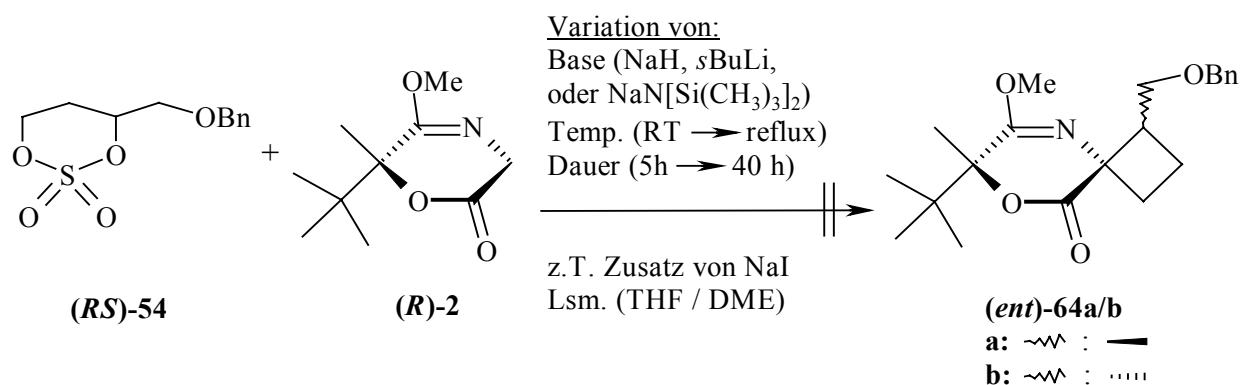


Abb. 30

Als Alternative zum 6-Ringsulfat **(RS)-54** wurde daraufhin versucht, 1-Benzyloxy-2,4-diodbutan (**(RS)-65**), als weiteres Derivat der 2,4-Dihydroxyverbindung **(RS)-62** herzustellen. Dazu wurde **(RS)-62** zunächst mit TosCl/Pyridin in Gegenwart katalytischer Mengen DMAP behandelt. Die Ausbeute an Bistosylat **(RS)-66** betrug 33%. Dabei war neben der gewünschten Bistosylverbindung **(RS)-66** jedoch noch eine weitere, nach dünnschichtchromatographischer Untersuchung, unpolarere Verbindung entstanden. Diese konnte schließlich als 1-Benzyloxy-4-chlor-2-tosyloxybutan (**(RS)-67**) identifiziert werden. Offensichtlich war die primäre Tosylfunktion in einer Folgereaktion durch in der Lösung vorhandenes Chlorid substituiert worden. Im ¹H-NMR-Spektrum lag ein einheitlicher Signalsatz vor, was ein Isomerengemisch ausschloss. Die Ausbeute betrug 34%. Die ¹H-NMR-chemischen Untersuchungen legten nahe, dass es sich um **(RS)-67** und nicht um dessen Isomer 1-Benzyloxy-2-chlor-4-tosyloxybutan handelte (Abb. 31). Im Grunde hätte man auch direkt das Bistosylat **(RS)-66**, bzw. die Monochlormonotosyloxyverbindung **(RS)-67** als Biselektrophile einsetzen können, jedoch war aus anderen Versuchen bekannt, dass Alkylchloride, aber auch Tosylate kaum Neigung zu Alkylierungen am Glycinäquivalent **2** besitzen, da dessen Enolate zu unreaktiv sind (siehe Kap. 1 und Kap. 5 (nächster Abschn.)).

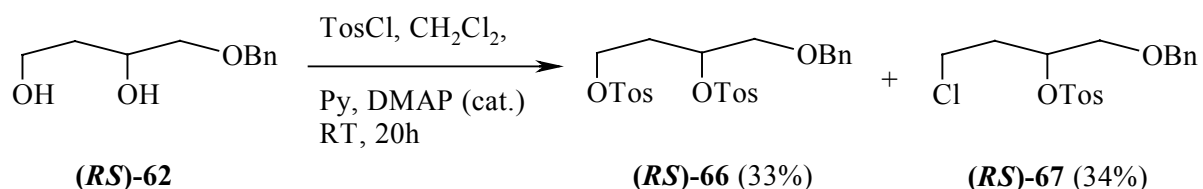


Abb. 31

Deshalb wurde das Produktgemisch ((*RS*)-66/(*RS*)-67) anschließend in einer Finkelsteinreaktion mit NaI in die 1,3-Diiodverbindung (*RS*)-65 überführt. Das Reaktionsgemisch wurde dafür zwei Tage lang in Aceton erhitzt (Abb. 32), wonach die Ausbeute bei 85% lag.

(*RS*)-65 war aber auch in einem Reaktionsschritt und damit schneller und einfacher zugänglich. 1-Benzyloxy-2,4-dihydroxybutan ((*RS*)-62) wurde mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod in siedendem Toluol umgesetzt^[107,108,109]. Nach nur einer Stunde Reaktionsdauer wurde die Diiodverbindung (*RS*)-65 so in einer Ausbeute von 72% erhalten (Abb. 32).

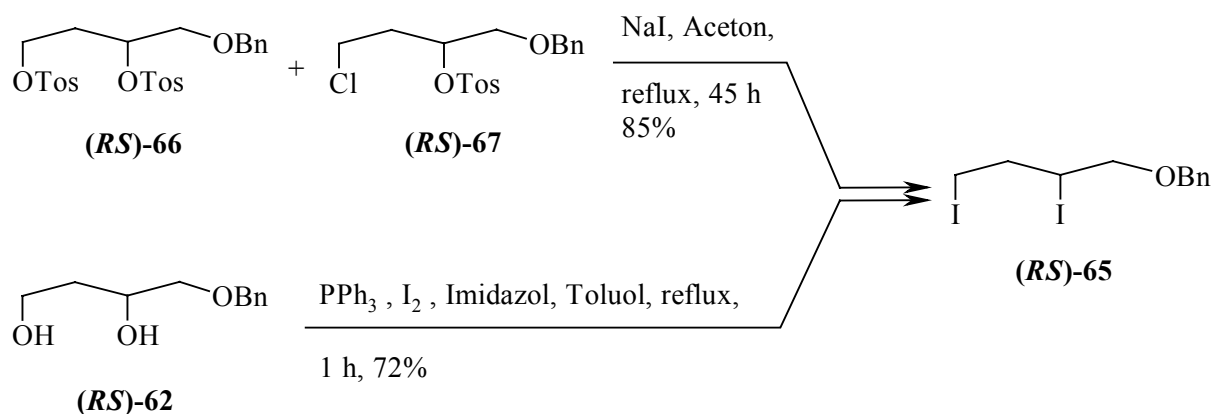


Abb. 32

Im Folgenden wurden dann Alkylierungsversuche von (*R*)-2 mit dem 1-Benzyloxy-2,4-diiodbutan ((*RS*)-65) durchgeführt (Abb. 33). Deren Ergebnisse sind in untenstehender Tabelle (Tab. 4) aufgeführt. Da allerdings, wie aus der Ergebnisspalte ersichtlich, trotz vielfältiger Variation an Basen, Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer, auch hier keine positiven Alkylierungsergebnisse erzielt wurden, musste letztendlich auch diese Route aufgegeben werden. Es konnten auch hier entweder nur komplexe Produktgemische, oder die unveränderten Edukte beobachtet werden. Eventuell wirkt sich der Benzylrest negativ auf den Reaktionsverlauf aus, indem er eine zu starke sterische Abschirmung des Reaktionszentrums bewirkt. Da komplexe Produktgemische bevorzugt bei Verwendung von Silazidbasen, bzw.

Phosphazenenbase auftreten, ist zu vermuten, dass diese Basen, zumindest im Falle der Silazidbasen, als Nukleophil auftreten.

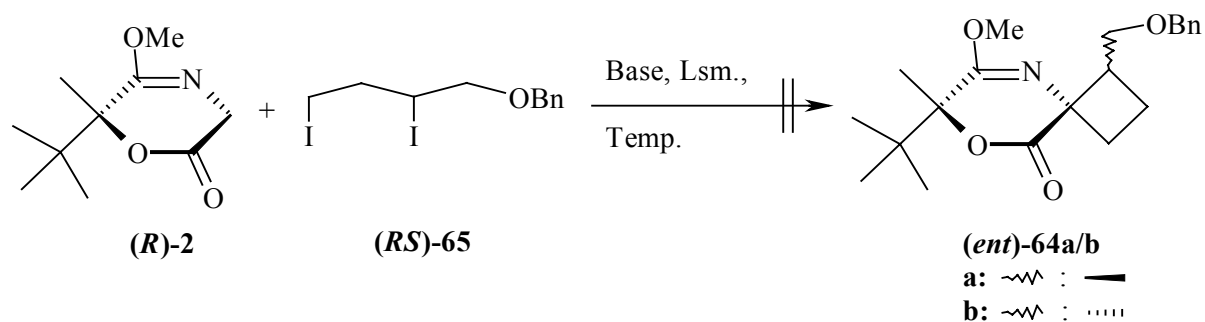


Abb. 33

Nr.	Base	Lsm.	Temp.	Dauer	Äquiv. $(RS)\text{-}65$	Ergebnis
1	$\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2^1$	THF	-80°C	20 h	1.3	Edukte
2	— " — ¹	DME	-50°C	15 h	1.4	komplexes Produktgemisch
3	— " — ¹	THF	-50°C	16 h	1.4	komplexes Produktgemisch
4	— " — ²	DME	1) -60°C 2) $\rightarrow 0^\circ\text{C}$ 3) 0°C	0.25 h 4 h 16 h	1.4	Edukte; komplexes Produktgemisch
5	$s\text{BuLi}^2$	— " —	-60°C	20 h	1.2	Edukte
6	— " — ³	— " —	1) -60°C 2) $\rightarrow 0^\circ\text{C}$ 3) 0°C 4) RT	17 h 5 h 5 h 17 h	1.18	Edukte; komplexes Produktgemisch
7	$t\text{Bu-P}_4^2$	THF	-80°C	24 h	1.3	komplexes Produktgemisch
8	— " — ⁴	— " —	-80°C	20 h	1.19	komplexes Produktgemisch

¹ 2.2 Äquiv. — ² 1.1 Äquiv. — ³ 1.15 Äquiv. — ⁴ 2.1 Äquiv.

3. Alkylierungsreaktionen von (*R*)-**2** mit *trans*-1,4-Dichlorbut-2-en (**68**)

Bei der Alkylierung des chiralen Glycinäquivalents (*R*)-**2** mit dem Biselektrophil *trans*-1,4-Dichlorbut-2-en (**68**) war zunächst eine Monoalkylierung zur Verbindung (*ent*)-**69** beabsichtigt. Anschließend sollte die Allylchlorid-Einheit unter Palladiumkatalyse in ein terminales Alken unter Bildung von (*ent*)-**70** umgewandelt werden^[110] (Abb. 34). Verbindung (*ent*)-**70** sollte dann z.B. nach Epoxidierung intramolekular cyclisierbar sein.

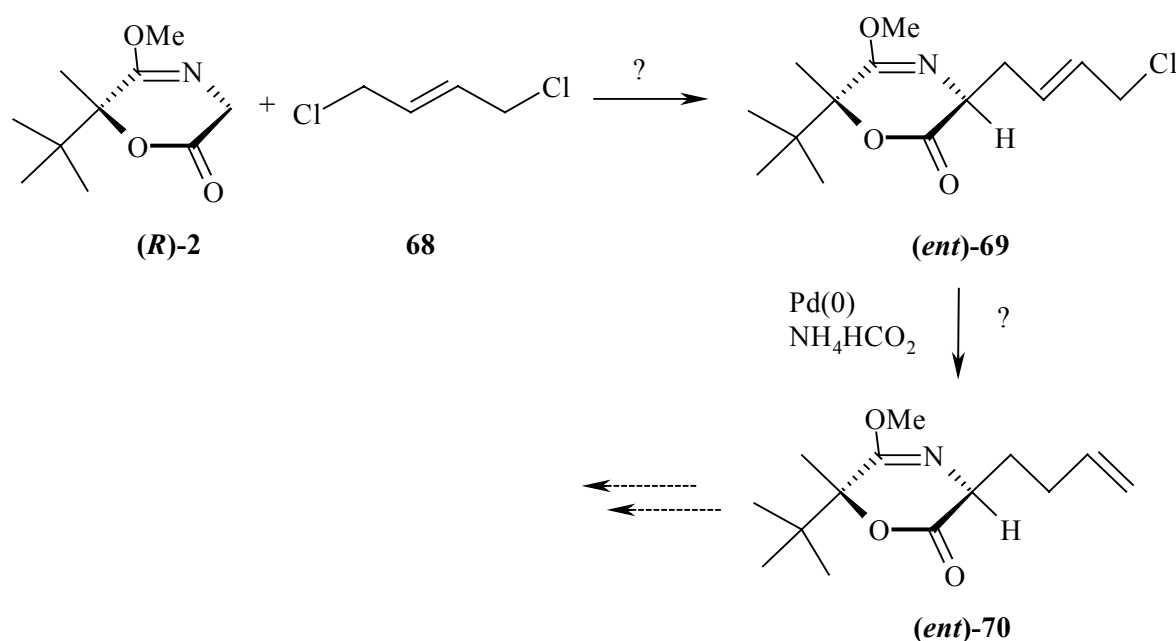


Abb. 34

Jedoch zeigte sich bereits bei der Umsetzung von (*R*)-**2** mit **68**, dass nicht das gewünschte Monoalkylierungsprodukt (*ent*)-**69** entstand. Das Fehlen des charakteristischen Quartetts des Methinprotons von (*ent*)-**69** im ¹H-NMR-Spektrum des Produktes ließ vermuten, dass die doppelt alkylierte Verbindung vorlag. Wegen des Vorhandenseins von zwei Signalsätzen im ¹H-NMR mussten aber zwei Diastereomere entstanden sein. Eine genaue Analyse des ¹H-NMR- und des Massenspektrums ergab, dass sich, wie in der Literatur für verwandte Derivate beschrieben ist^[111], die diastereomeren *spiro*-Cyclopropylverbindungen (*ent*)-**71a/b/c/d** mit einer Vinyleinheit in der 1-Position gebildet hatten und von diesen auch alle vier möglichen Diastereomere vorlagen (Abb. 35).

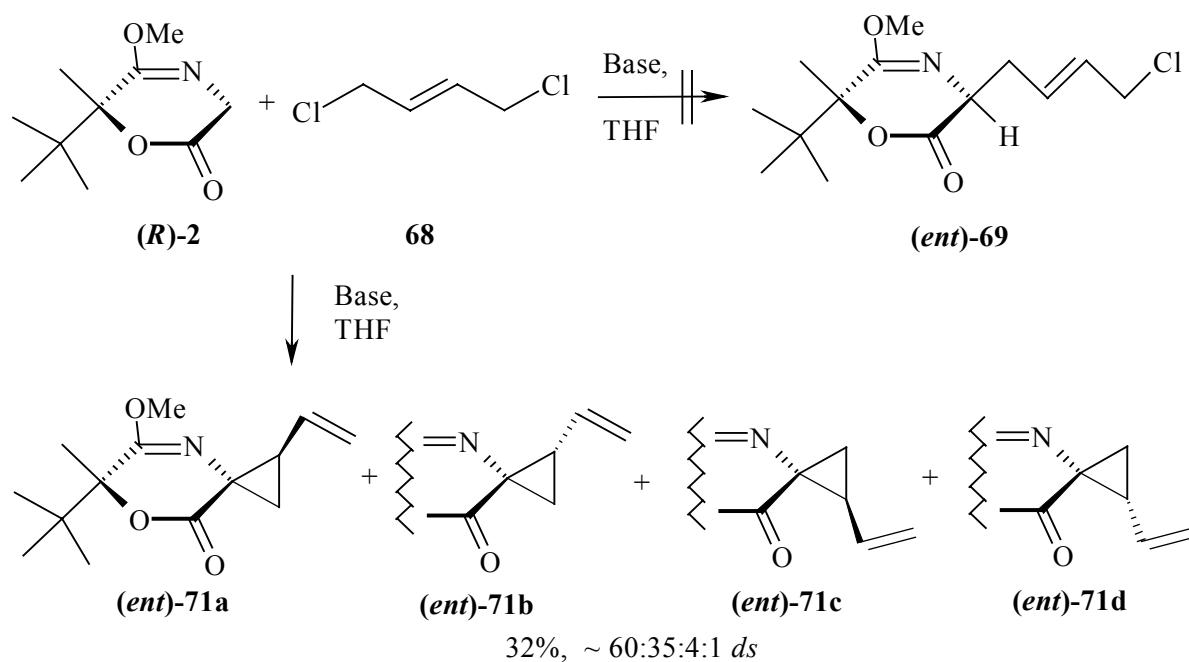


Abb. 35

Das Diastereomerenverhältnis von **(ent)-71a/b/c/d** wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung zu 60:35:4:1 bestimmt. Da anzunehmen ist, dass der intramolekulare Oberseitenangriff gegenüber dem Unterseitenangriff deutlich bevorzugt ist, würde das Verhältnis von Oberseitenangriff zu Unterseitenangriff bei 95:5 liegen (Abb. 36). Das Diastereomerenverhältnis von **(ent)-71a/b/c/d** konnte an Hand der Größe der Integrale der Methinprotonen der Cyclopropyreinheit der einzelnen Diastereomere aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestimmt werden. Glücklicherweise wiesen diese Signale der einzelnen Diastereomere **(ent)-71a/b/c/d** deutlich unterschiedliche Verschiebungen auf.

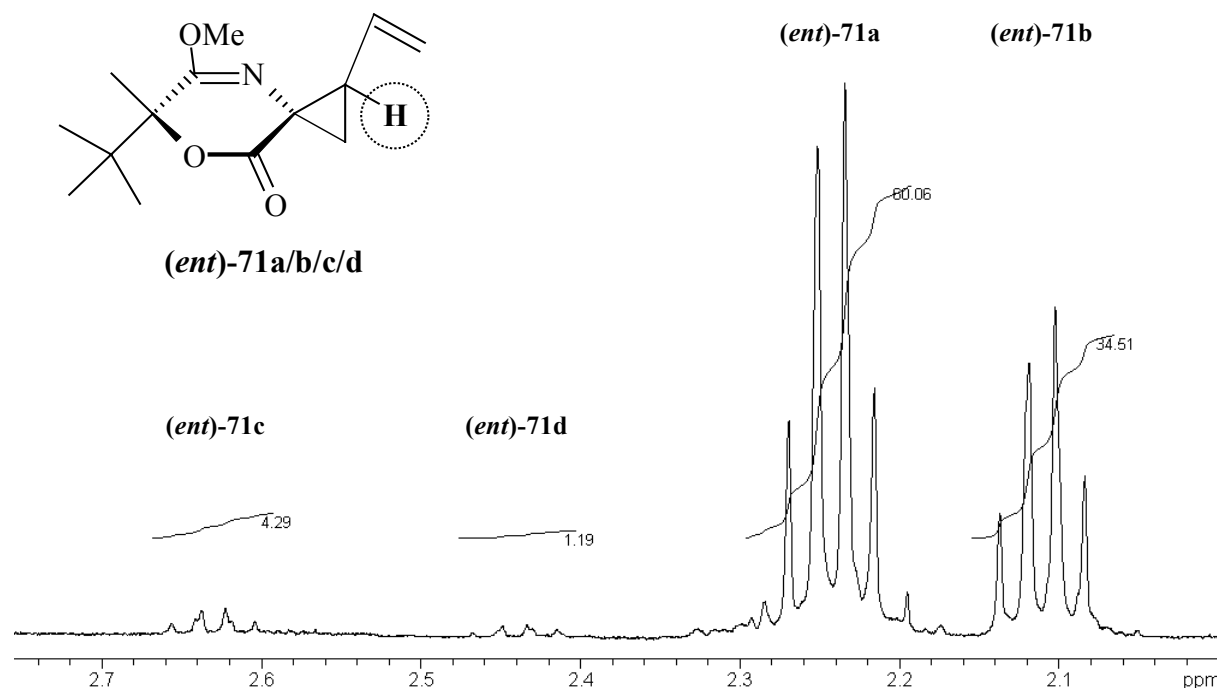


Abb. 36: NMR-Spektrenanalyse der Verbindung **(ent)-71a/b/c/d** (4 Diastereomere). Dargestellt ist das Integralverhältnis der Methinprotonen des Cyclopropylrings (1-Position) der Diastereomere.

Die Diastereomere **(ent)-71a/b/c/d** wurden auch nicht getrennt und einzeln charakterisiert, noch wurde die stereochemische Konfiguration zugeordnet. Leider lagen die Ausbeuten an Produkt, d.h. für alle Isomere, trotz mehrmaliger Versuchsdurchführung bei maximal 32%. Dabei wurde die Base variiert (*s*BuLi, NaN[Si(CH₃)₃]₂), die Menge (1–2 Äquiv.), die Reaktionstemperatur (–80°C → 0°C), als auch die Reaktionsdauer (4–20 h). Es stellte sich heraus, dass die Reaktion erst bei Temperaturen deutlich über –20°C mit brauchbarer Ausbeute abläuft, wobei es nicht relevant war, welche der beiden Basen verwendet wurde. Mit *s*BuLi wie mit NaN[Si(CH₃)₃]₂ konnten Ausbeuten > 30% erreicht werden. Selbst wenn nur ein Äquivalent Base (*s*BuLi) verwendet wurde, konnte nur die *spiro*-Cyclopropylverbindung **(ent)-71a/b/c/d** neben Edukt **(R)-2** isoliert werden. Das gewünschte Monoalkylierungsprodukt **(ent)-69** ließ sich in keinem Falle detektieren oder gar als solches isolieren.

Da diese Reaktion nicht das gewünschte Monoalkylierungsprodukt lieferte, wurde diese Syntheseroute ebenfalls nicht weiterverfolgt.

Alkylierungsreaktionen mit einfachen Elektrophilen

1. Alkylierung von (*R*)-2 mit MeI und [¹³C]-MeI und Entwicklung neuer Hydrolysemethoden für die Substitutionsprodukte des chiralen Glycinäquivalents

Im Zuge einer Kooperation sollte ¹³C-markiertes L-Alanin ((*S*)-72) hergestellt werden. Im Rahmen dessen sollten weiterhin effizientere, bzw. alternative Hydrolysemethoden für das mono- und disubstituierte Glycinäquivalent entwickelt werden.

Zur Alkylierung des chiralen Glycinäquivalents (*R*)-2 wurde dieses mit *s*BuLi bei –85°C deprotoniert. Anschließend wurde diese Lösung mit einer auf –78°C vorgekühlten Lösung von [¹³C]-MeI (73) in THF versetzt und die Reaktionsmischung dann noch 20 Stunden bei –85°C gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnte das isotopenmarkierte Produkt (*ent*)-74a/b in einer Ausbeute von 82% isoliert werden. Das Diastereomerenverhältnis lag laut HPLC-Analyse bei 99.7:0.3 *ds* (Abb. 37).

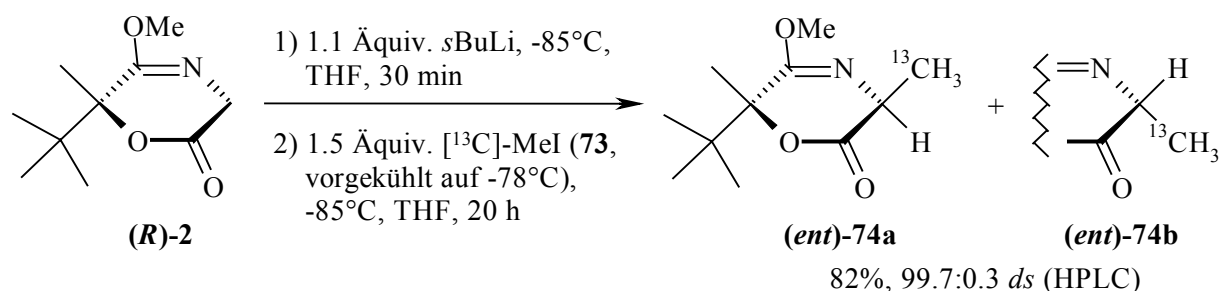


Abb. 37

Im nächsten Schritt sollte die Aminosäure (*S*)-72 in Freiheit gesetzt werden. Dazu wurden zunächst mit dem nicht isotopenmarkiertem Ausgangsmaterial (*ent*)-75a, welches nach der Methode von A. Grandl^[52,55] hergestellt wurde, verschiedene Versuche durchgeführt. In Analogie zu den Hydrolysen von A. Grandl wurde zunächst der Lactimether mit verdünnter TFA gespalten. Um im Folgeschritt die Menge an Base gering zu halten und die Esterfunktion unter milderen Bedingungen zu hydrolysieren, wurde im Gegensatz zu den Bedingungen von A. Grandl^[52,55] die Hydrolyse zunächst nicht mit einem großen Überschuß an 40%iger NaOH durchgeführt, sondern mit nur fünf Äquivalenten LiOH in einer wässrigen Dioxanlösung (1:1). Dies lieferte die freie Aminosäure (*S*)-76 nach Elution über einen sauren Ionentauscher (DOWEX 50Wx8), jedoch nur in einer Ausbeute von 26% und in einer Enantioselektivität

von 89:11 (**A.**, Abb. 38). Die Hydrolyse nach dem Verfahren von A. Grandl hatte dagegen in einer Ausbeute von 65% und mit einer Enantioselektivität von 96.5:3.5 zur freien Aminosäure (**S**)-**76** geführt (**B.**, Abb. 38). Die Selektivitäten wurden über Ligandenaustauschchromatographie (HPLC)^[81] ermittelt.

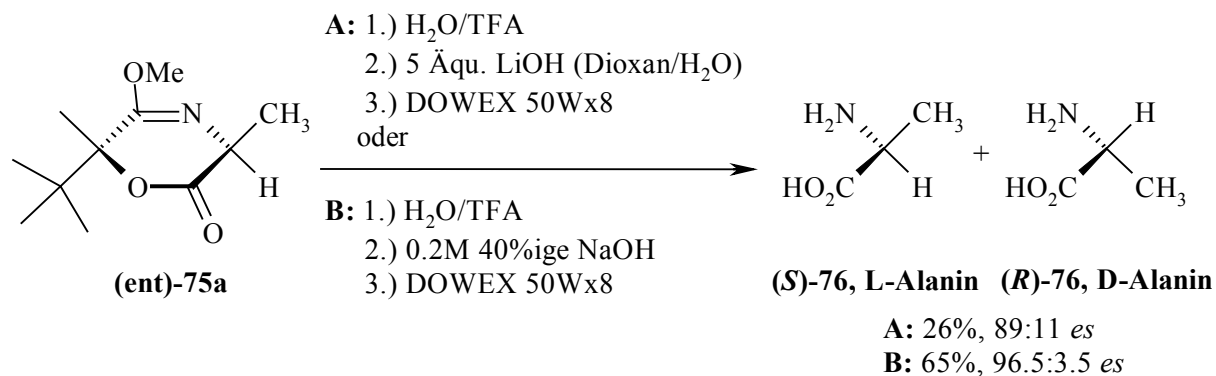


Abb. 38

Das Verfahren von A. Grandl^[52,55] war somit im Hinblick auf die Ausbeute deutlich besser als jenes mit LiOH, welches hinsichtlich des Ausmasses an Racemisierung noch zusätzlich unbefriedigend war. Deshalb wurde nach weiteren Alternativen gesucht. In der Literatur ist für ähnliche Systeme beschrieben, dass sie unter sauren Bedingungen, ohne merklich zu racemisieren, hydrolysiert werden können^[112]. Entsprechende eigene Versuche wurden wieder mit dem nicht isotopenmarkiertem Monomethylderivat (**ent**)-**75a** durchgeführt. Bei diesen Versuchen wurde die Substanz in einem Druckrohr mit einer definierten Menge einer verdünnten Säure (HCl, HBr oder TFA) ohne Verwendung eines Cosolvens für längere Zeit umgesetzt und auf Temperaturen zwischen 100-160°C erhitzt (siehe jeweils Tabelle 5). Nach der Hydrolyse wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand über eine Ionenaustauschersäule (DOWEX 50Wx8) eluiert (Abb. 39) und anschließend sowohl die Ausbeute an (**S**)-**76** als auch die optische Reinheit bestimmt.

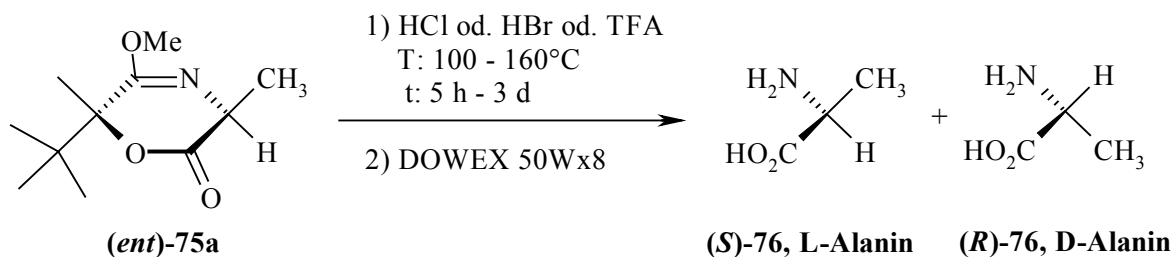


Abb. 39

Nr.	Säure	Äquiv.	Temp. in °C	Dauer	Ausbeute in %	Reinheit von (S) -76 ¹	Verlust an % <i>ee</i> ²
1	6M HCl	60	150	5 h	95	noch Edukt	2.5%
2	3M HCl	20	135	28 h	70	noch Edukt	1.3%
3	4M HBr	50	130	3 d	75	rein	2.5%
4	6M HBr	50	120	2 d	87	rein	2.5%
5	6M HBr	60	125	1 d	86	rein	15.5% ³
6	3M HBr	50	160	1 d	90	rein	1.8%
7	3M HBr	25	130	22 h	90	rein	0.9%
8	TFA (pur)	220	100	36 h	65	noch Edukt	32.3% ⁴

¹ laut ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung. – ² nach HPLC-Analyse. – ³ Zusatz von NaI. – ⁴ Zusatz 5mol% H₂O.

Tab. 5

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden die besten Hydrolyseergebnisse, sowohl hinsichtlich der Ausbeute, als auch bezüglich der optischen Reinheit, bzw. der Neigung zur Racemisierung, im Versuch Nr. 7 erzielt. Dabei wurden 25 Äquivalente einer 3M HBr verwendet und es wurde 22 Stunden bei 130°C gerührt. Die Ausbeute betrug 90% und der Verlust der optischen Reinheit lag nach HPLC bei lediglich 0.9% *ee*. In der gesamten Versuchsreihe lieferte HBr im Vergleich zur HCl generell die besseren Resultate, weshalb im weiteren nur noch diese Säure verwendet wurde. Bei einer Reaktionsdauer von deutlich weniger als 24 h war die Hydrolyse unvollständig. Lief die Reaktion jedoch zu lang (≥ 2 d), so nahm die Razemisierung merklich zu (Verlust > 2 % *ee*). Auch der Zusatz von NaI als Hydrolysekatalysator führte interessanterweise zu einem deutlichen Verlust (>15 % *ee*) der optischen Reinheit. Wurde mit überschüssigem TFA erhitzt, war die Razemisierung besonders ausgeprägt (>32 % *ee*), wobei gleichzeitig noch unvollständig hydrolysiertes Edukt vorlag.

Für die Hydrolyse der isotopenmarkierten Verbindung (**ent**)-74a/b (99.7:0.3 *ds*) wurden schließlich die optimierten Bedingungen (25 Äquiv. 3N HBr, 130°C, 24 h) angewandt. Dies lieferte die freie Aminosäure (**S**)-72 in einer Ausbeute von 83% und in einer Enantioselektivität von 98.6:1.4 (Abb. 40). Die geringfügig schlechteren chemischen wie

optischen Ausbeuten i. Vgl. zum Versuch Nr. 7 in der vorhergehenden Tabelle (Tab. 7) sind evtl. mit der Vergrößerung des Reaktionsansatzes zu begründen.

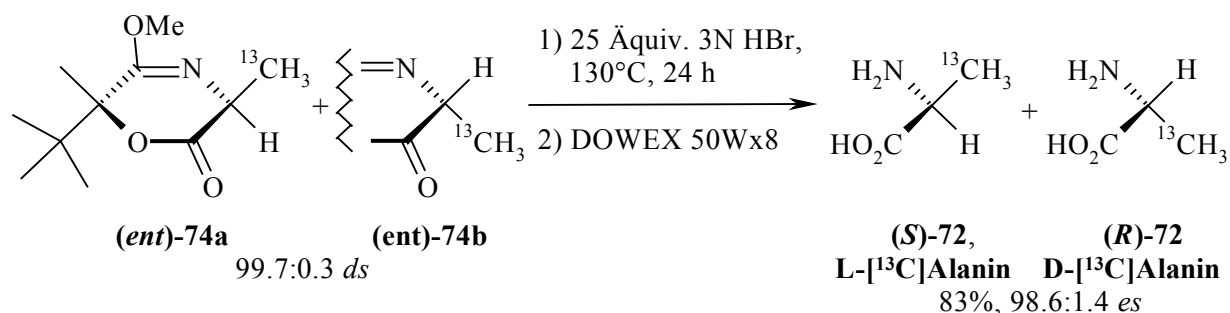


Abb. 40

Für die doppelt alkylierten Glycinderivate wurde eine weitere Hydrolysevariante entwickelt, welche sich insbesondere für Substrate mit unfunktionierten Seitenketten als geeignet erwies. Da bei den doppelt substituierten Substraten nicht die Gefahr einer Razemisierung gegeben ist, konnten hier auch stark basische Bedingungen angewendet werden. Als erfolgreich erwies sich, das doppelt alkylierte Substrat mit einem 1:4-Lösungsmittelgemisch aus MeOH und 40%iger NaOH in einer Konzentration von 0.2 M zu lösen und für ein bis drei Tage auf 60°C zu erwärmen. Beispielhaft durchgeführt wurde diese Hydrolyseprozedur mit dem 3-Benzyl-3-*n*-butylglycinderivat **77**. Nach Elution über DOWEX 50Wx8 wurde die freie Aminosäure (S)-**78**^[13] in einer Ausbeute von 82% erhalten. Die Ausgangsverbindung **77** ließ sich in zwei Alkylierungsschritten durch Umsetzung von (S)-**2** mit Benzylbromid (**79**), gefolgt von einer Alkylierung mit *n*-Butyliodid (**80**) darstellen. Nach abschließender Reinigung mittels präparativer HPLC betrug die Gesamtausbeute 41% (Abb. 41).

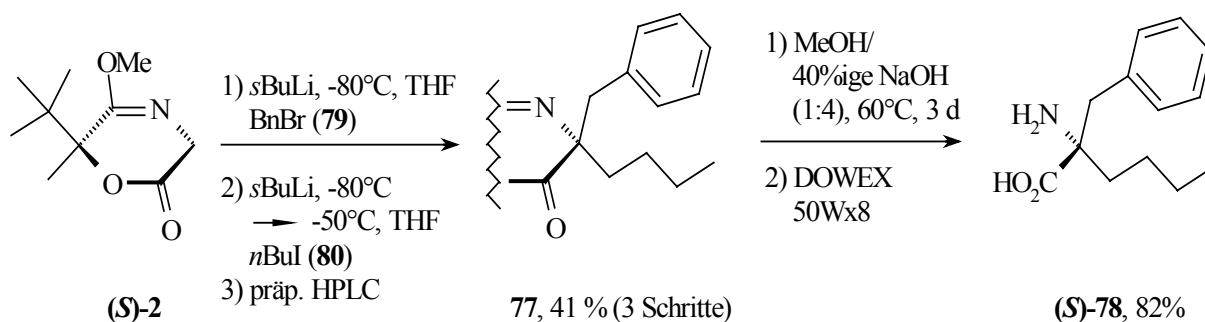


Abb. 41

Auch das Glycinderivat **81** konnte nach dieser Hydrolysevariante hergestellt werden. Als Ausgangsverbindung diente doppelt substituiertes Glycinäquivalent (**S**)-**82**. Die Ausbeute an **81** belief sich auf 51% (Abb. 42), wobei allerdings nur eine Reaktionszeit von knapp einem Tag ausreichte. (**S**)-**82** war als Nebenprodukt bei der Alkylierung von (**S**)-**2** mit 1-Brombut-3-en und Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ als Deprotonierungsreagenz erhalten worden (siehe auch Kapitel 6).

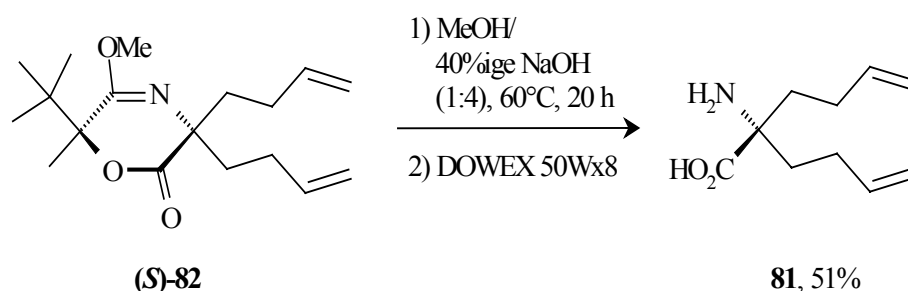


Abb. 42

Als Nebenprodukt der Hydrolyse wurde die Carbonsäure **4** erwartet. Überraschenderweise ließ sich diese in keinem der oben genannten Fälle nach der basischen Hydrolyse aus der Wasserphase – auch nicht nach deren Ansäuern – zurückgewinnen.

2. Cyclisierungsversuche mit Allyloxiden

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele von Cyclisierungen von Epoxiden zu Hydroxycyclobutanderivaten beschrieben. Solche Reaktionen werden jedoch i. d. Regel mit γ - und δ -Epoxy sulfonen^[72,114] und –nitrilen^[70,71] durchgeführt (Abb. 43). Es lag nun nahe, solche Reaktionen auch mit einem geeignet substituierten chiralen Glycinäquivalent (**R**)-**2** und (**S**)-**2** durchzuführen (Abb. 43). Dies würde einen einfachen Zugang zu *spiro*-Hydroxycyclobutyl-, bzw. *spiro*-Hydroxymethylencyclobutylverbindungen liefern.

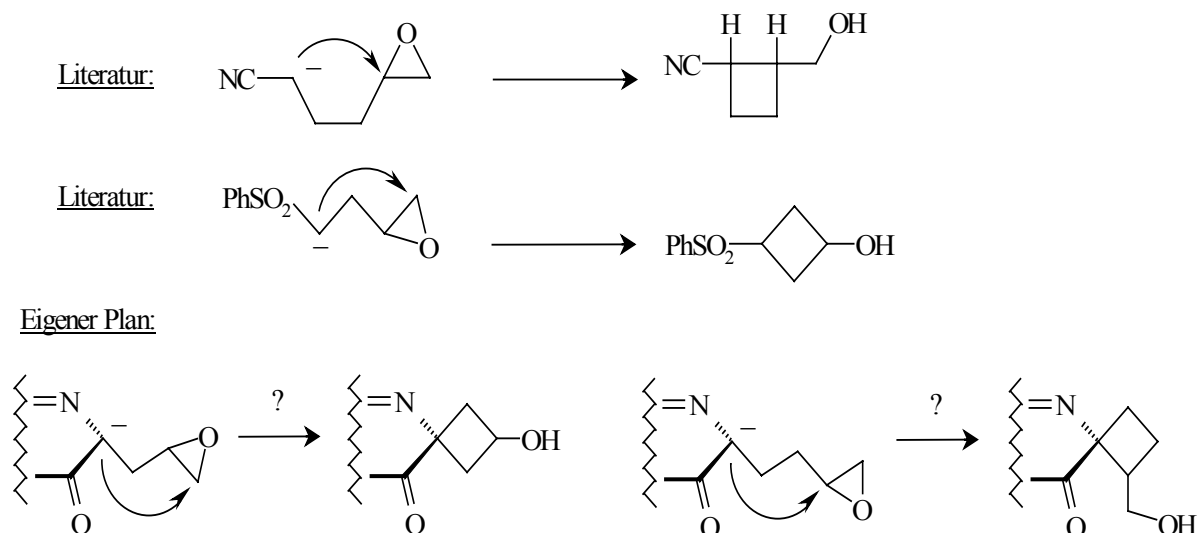


Abb. 43

Dazu wurde zunächst das Allylderivat **83** nach einer von A. Grandl beschriebenen Methode unter Verwendung von *s*BuLi und Allylbromid synthetisiert^[52,55] (Ausbeute 91%, >99:1 *ds*). Die Verbindung **83** wurde anschließend mit einem Überschuß an *m*CPBA zu den gewünschten diastereomeren Epoxiden **84** und **85** umgesetzt (Gesamtausbeute 88%). Die beiden Diastereomere fielen in einem Verhältnis von etwa 1:1 an und konnten säulenchromatographisch getrennt werden (Abb. 44; **84**: 43%, **85**: 45%). Diese Reaktionssequenz wurde zudem mit der enantiomeren Verbindung (**R**)-**2** durchgeführt, die Ausbeuten waren vergleichbar ((**ent**)-**83**: 90%; (**ent**)-**84** und (**ent**)-**85** 40%, bzw. 43%, Abb. 44).

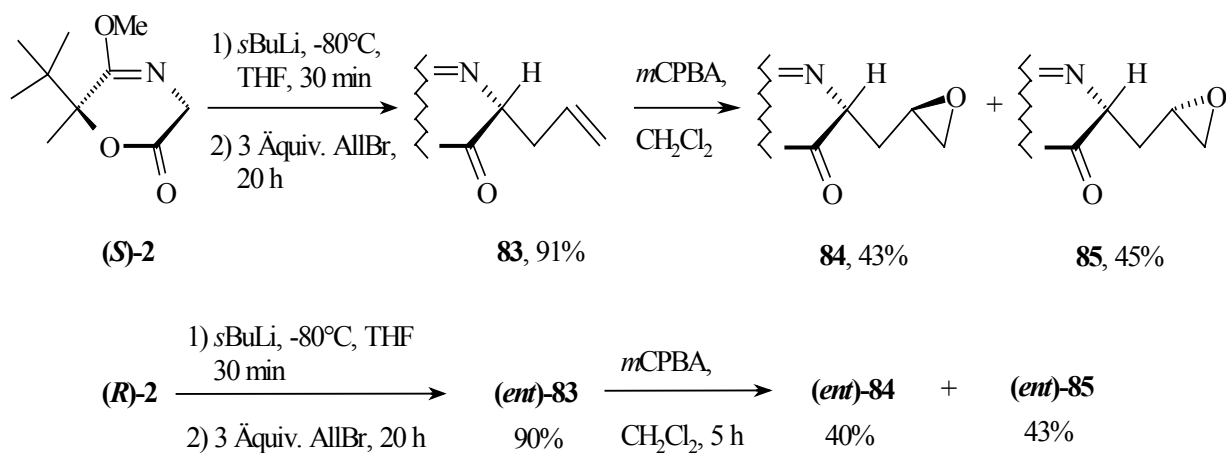


Abb. 44

Die Epoxide **84** und **85** wurden anschließend, jedes für sich, bei -80°C mit $s\text{BuLi}$ umgesetzt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei entstanden jedoch nicht die erwünschten Hydroxycyclobutylverbindungen **86**, bzw. **87**, sondern die *spiro*-Hydroxymethylencyclopropylverbindungen **88** und **89**, was durch einfachen Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit den Spektren identischer Verbindungen festgestellt werden konnte^[115]. Aus der Stereochemie der *spiro*-Cyclopropylverbindungen **88** und **89**, die damit ebenfalls feststand, konnte auch auf die Konfiguration der Epoxide zurückgeschlossen werden. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen verlaufen S_{N} -Reaktionen von Epoxiden nach Literatur unter Inversion^[52,54]. Somit muß die Vorstufe von **88** bzgl. des Stereozentrums in der Seitenkette (*S*)- (**85**) und für **89** (*R*)-konfiguriert (**84**) sein (Abb. 45).

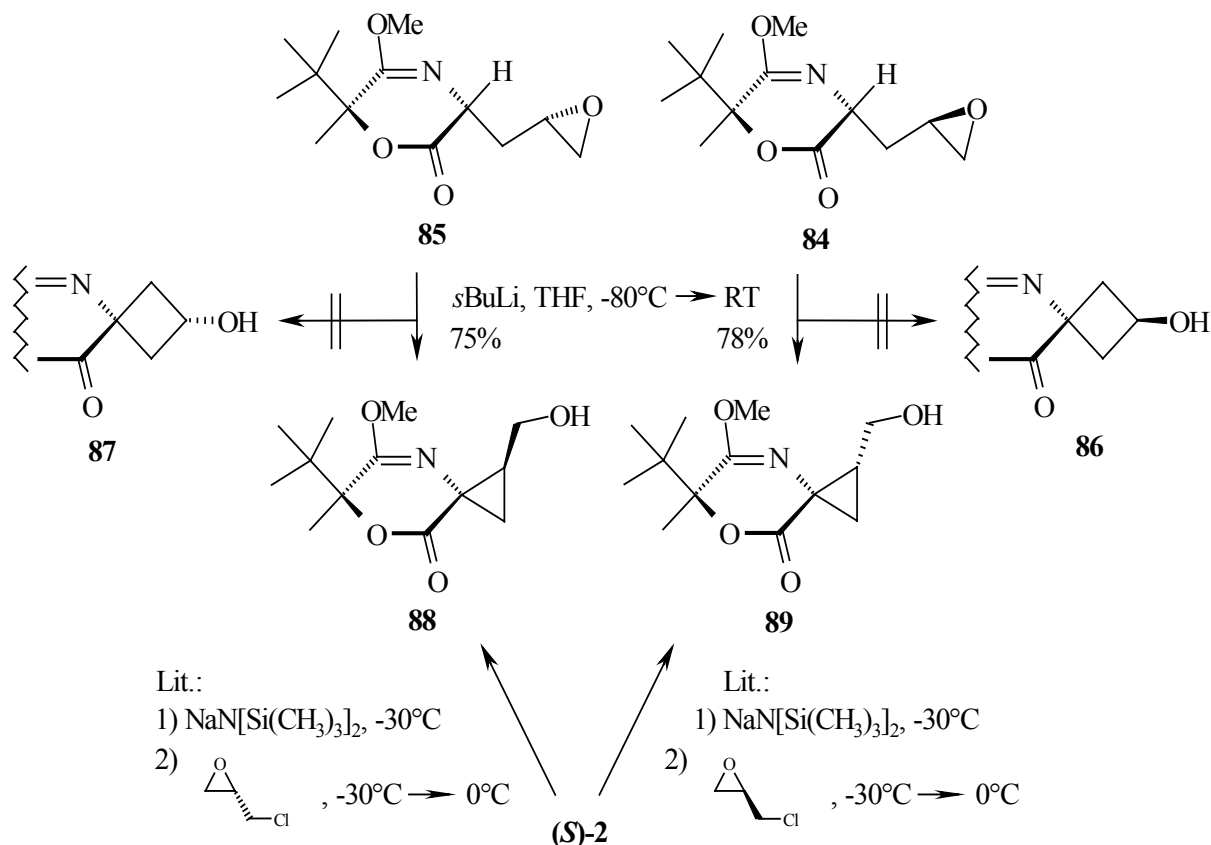


Abb. 45

Auf diesem Wege war es somit nicht möglich, direkt zu den gewünschten *spiro*-Hydroxycyclobutylderivaten **86** und **87** zu gelangen, was aber wegen der von A. Grandl erhaltenen Ergebnisse mit **2** und Epichlorhydrinen nicht überraschte^[52,55]. Bei gleicher Reaktionsweise sollten aber die Homoallylderivate des chiralen Glycinäquivalents zu den gewünschten Cyclobutylderivaten führen. Entsprechende Versuche werden in Kapitel 7 beschrieben.

3. Öffnungsversuche der Epoxide mit Iodiden und Lewissäuren

Umsetzung der Epoxide **84**, **85** und **97** (zur Synthese siehe Kap. 7) des allyl-, bzw. butenylsubstituierten Glycinäquivalents mit Metalliodiden sollte zu Iodhydrinen führen^[116,117,118]. Nach Schutz der Hydroxyfunktion und anschließender Deprotonierung sollten sich diese zu den entsprechenden *spiro*-Cyclobutylderivaten cyclisieren lassen (Abb. 46). Die Hydroxyfunktion muß dabei geschützt werden müssen, da man andernfalls Gefahr läuft, dass die Iodhydrine zu den Epoxiden recyclisieren.

Alternativ dazu wäre diese Reaktionsabfolge auch analog zu einer bereits beschriebenen Methode in einem Schritt – direkt vom Epoxid zur cyclisierten *spiro*-Verbindung – durch Umsetzung des Epoxids mit einer Grignardverbindung möglich^[72].

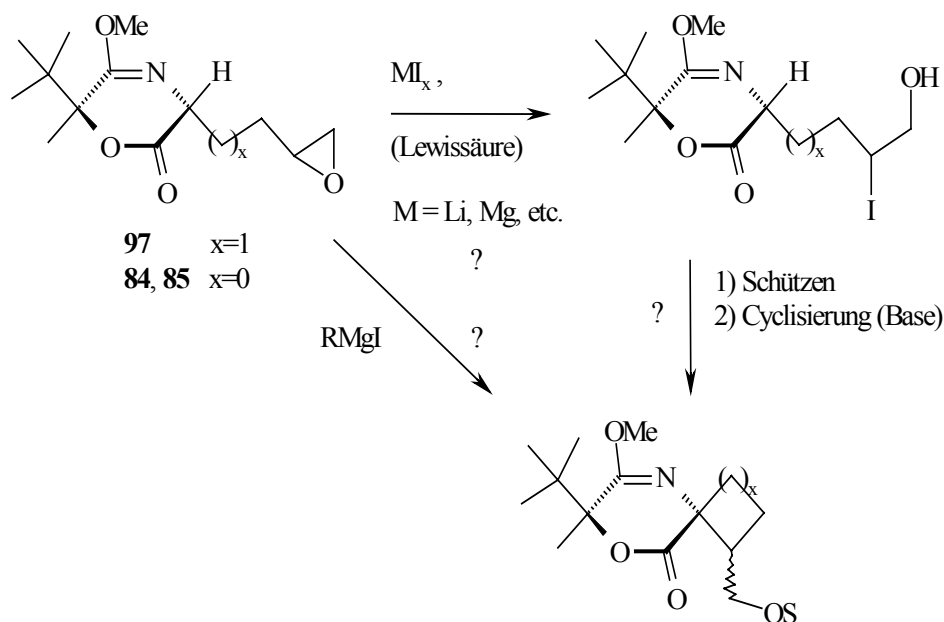


Abb. 46

Da jedoch, wie weiter unten noch beschrieben wird, das butenylierte Derivat des Glycinäquivalents nur schwer in größerer Menge zugänglich war, wurde der oben beschriebene Plan zunächst an den Epoxiden **84** bzw. **85** (bzw. deren Enantiomere) des chiralen Glycinäquivalents **2** erprobt.

Wie bereits erwähnt (Kapitel 2), lassen sich δ -Epoxy nitrile durch Reaktion mit MeMgI in einem Schritt in 2-Hydroxymethylen-1-cyanocyclobutanderivate umsetzen^[72], wobei als Zwischenprodukt die korrespondierenden Iodhydrine durchlaufen werden. Es wurde nun versucht, die Allylepoxyderivate **84** bzw. **85** (oder deren Enantiomere) analog umzusetzen.

Dazu wurde (*ent*)-**84** mit MeMgI behandelt, wodurch das Epoxid zum Iodhydrin geöffnet wurde. Die gewünschte Cyclisierung zu (*ent*)-**86**/*(ent)*-**87** blieb aber aus. So konnte nur das Iodhydrin (*ent*)-**90** isoliert werden (Abb. 48), welches durch $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektroskopie eindeutig identifiziert wurde. Die Konstitution des Iodhydrins konnte nicht mit letzter Sicherheit bestimmt werden, es sollte aber als terminales Iodid (*ent*)-**90** vorliegen. So findet man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für die Hydroxyfunktion ein scharfes Dublett, was deutlich auf den sekundären Alkohol hinweist. Auch wurde bei der anschließenden Oxidation von (*ent*)-**90** mit IBX^[119,120,121] in DMSO (Abb. 47) das Produkt (*ent*)-**91** erhalten. Bereits das Roh- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war nur mit dem Vorliegen einer Keto-, nicht aber mit einer Aldehydfunktion vereinbar, da für letztere das für Aldehyde typische Signal fehlte, worauf auf eine weitere Reinigung des Produkts (*ent*)-**91** verzichtet wurde.

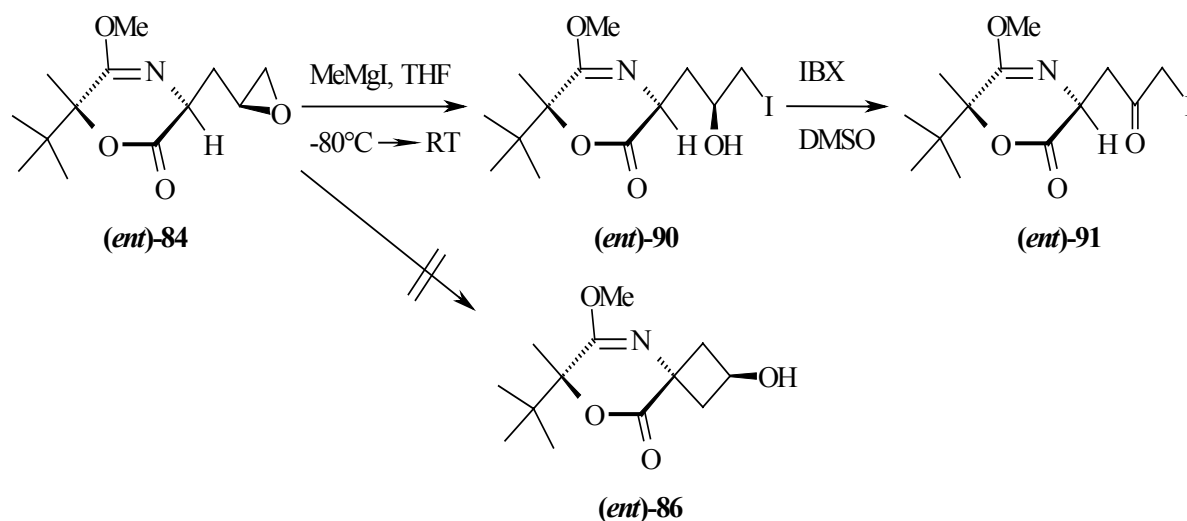


Abb. 47

In weiteren Versuchen sollten O-geschützte Iodhydrine hergestellt werden, in der Hoffnung, dass sich diese evtl. in der gewünschten Weise cyclisieren lassen. Für die Synthese der O-geschützten Iodhydrine musste zunächst einmal ein möglichst effizienter Weg zur Umwandlung der Epoxide (*ent*)-**84** oder (*ent*)-**85** zu den ungeschützten Iodhydrinen gefunden werden. Die Umsetzung von (*ent*)-**84** mit LiI in THF bei Raumtemperatur lieferte nur ein komplexes Produktgemisch, in dem sich auch noch unverändertes Edukt (*ent*)-**84** befand. Setzte man hingegen der Lösung des Epoxids (*ent*)-**85** neben LiI noch zusätzlich MeMgI zu, so entstand ein Gemisch von Edukt (*ent*)-**85** und Iodhydrin (*ent*)-**92**, das sich leider chromatographisch nicht trennen ließ. Deshalb wurde in einem weiteren Versuch anstelle von MeMgI das stärker aktivierende Reagenz $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ eingesetzt. Aber auch mit dieser

Kombination – LiI/BF₃·Et₂O – ließ sich wieder nur ein Gemisch aus Edukt (*ent*)-85 und mehreren, nicht näher untersuchten, Produkten, isolieren. Erst bei Einsatz von BF₃·Et₂O zusammen mit MeMgI gelang eine glatte Umsetzung, in diesem Falle ausgehend von (*ent*)-84 zum Iodhydrin (*ent*)-90 (59%). Bei Verwendung von BF₃·Et₂O und MgI₂ als Iodidquelle hingegen war die Reaktivität so hoch, dass neben der Epoxidöffnung auch die Lactimetherfunktion, unter Bildung einer Lactameinheit, angegriffen wurde. Dabei war diese Reaktion auch überaus selektiv. So wurde, ausgehend von (*ent*)-84, das Iodhydrin (*ent*)-93 in 79%iger und bei Einsatz von (*ent*)-85 die Verbindung (*ent*)-94 in 74%iger Ausbeute isoliert (Abb. 48).

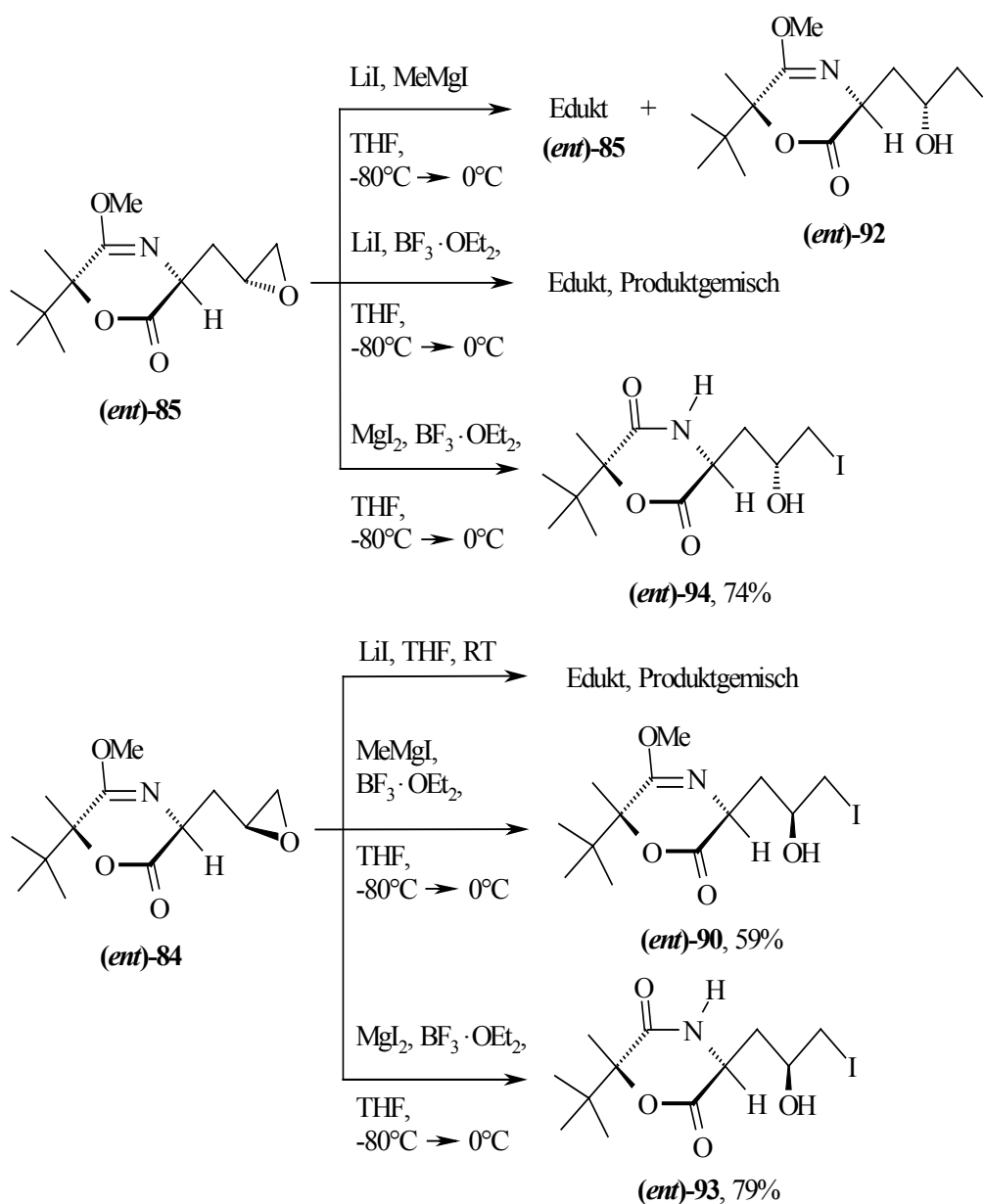


Abb. 48

Laut Literatur kann TiCl_4 zur Öffnung von terminalen Epoxiden verwendet werden^[122], wobei sich i.d. Regel bevorzugt die primären Alkohole bilden, während sich gleichzeitig Chlorid an den sekundären Kohlenstoff addiert^[123]. Bei Anwendung dieser Methode auf **85** (2 Äquiv. TiCl_4 , CH_2Cl_2 , -80°C) konnte zwar das Chlorhydrin **95** isoliert werden, jedoch stellte sich nach Oxidation von **95** zu **96** mit IBX in DMSO – aufgrund des Fehlens des charakteristischen Aldehydsignals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohansatzes – heraus, dass wiederum das falsche Regioisomer entstanden war (Abb. 49).

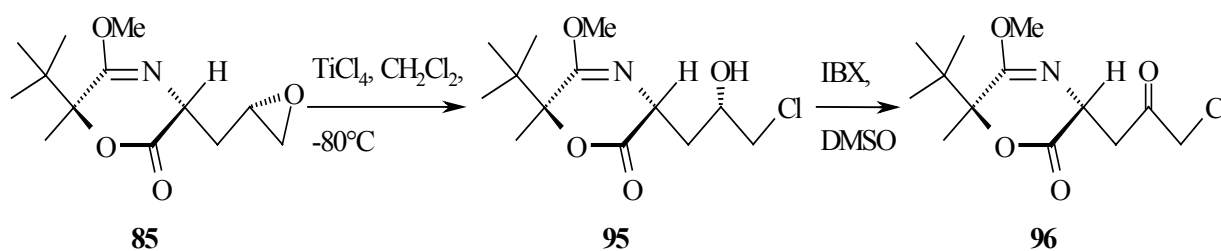


Abb. 49

Einige Versuche zur selektiven Epoxidöffnung wurden schließlich auch an den Homoallylepoxyderivaten (*ent*)-**97a/b** durchgeführt, wobei dieses immer als 1:1 Gemisch der diastereomeren Epoxide verwendet wurde. In der Literatur sind Beispiele selektiver Öffnungen terminaler Epoxide mit HCl in CH_2Cl_2 unter Bildung von Chlorhydrinen mit primärer Alkoholfunktion beschrieben^[124]. Im Falle der Verbindung (*ent*)-**97a/b** konnte nur ein komplexes Produktgemisch isoliert werden, das noch geringe Mengen an Edukt enthielt (Abb. 50). Wurde (*ent*)-**97a/b** mit MeMgCl umgesetzt, so konnte nur unverändertes Edukt wiedergewonnen werden, obwohl längere Zeit bei Raumtemperatur gerührt wurde. Offenbar ist das Chloridion als Nukleophil zu schwach, um das Epoxid bei Raumtemperatur zu öffnen (Abb. 50). Wurde (*ent*)-**97a/b** mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ und MgI_2 behandelt, so konnte in diesem Falle, anders als mit wie (*ent*)-**84** oder (*ent*)-**85** nun kein einheitliches Produkt isoliert werden. Aber auch hier hatte sich die Lactimetherfunktion offensichtlich wieder, dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach zu urteilen, zum Lactam umgesetzt, da das charakteristische Singulett für die Methylgruppe des Lactimethers bei ca. $\delta = 3.70$ ppm fehlte. Weiterhin wurden noch Versuche mit einer Methode zur Generierung von Iodhydrinen aus Epoxiden unternommen, die auf dem Einsatz von Thioessigsäure und Iod beruht^[125]. Das Wesen dieser Methode beruht darauf, dass aus Thioessigsäure und Iod wasserfreie Iodwasserstoffsäure (HI), neben Diacetyldisulfid, entsteht, die dann ihrerseits die Epoxidfunktion angreift. Angewendet auf (*ent*)-**97a/b** führte

auch dieses Verfahren wieder zu einem Produktgemisch, und dies in schlechten Ausbeuten. Offensichtlich ist HI zu reaktiv und führt letztendlich zu einer, zumindest teilweisen, Zersetzung des Glycinäquivalents (Abb. 50).

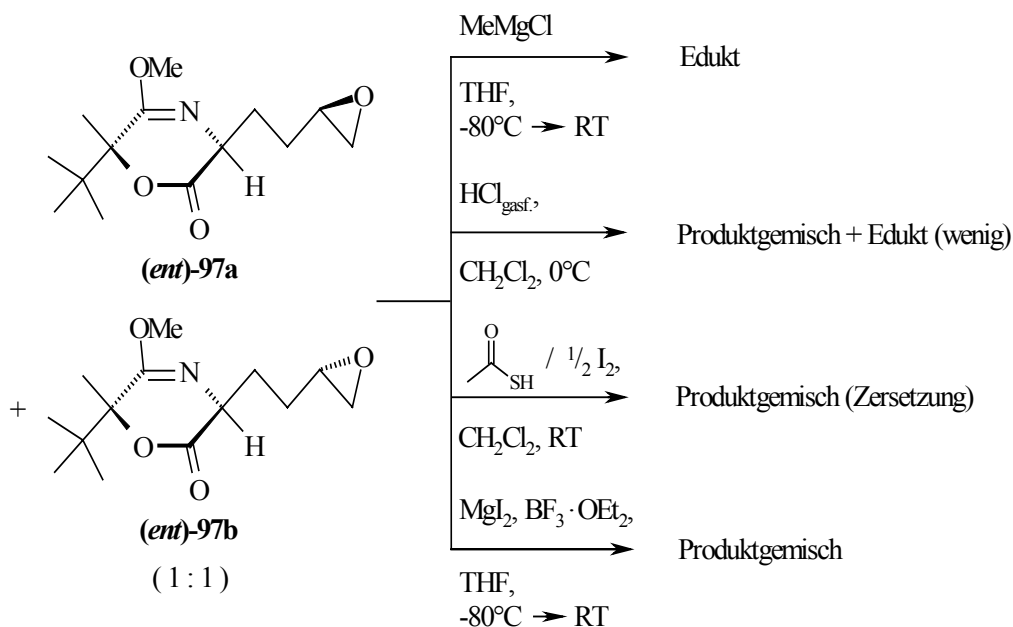


Abb. 50

Da sich **84**, (*ent*)-**84**, (*ent*)-**85**, bzw. (*ent*)-**97a/b** nicht in der gewünschten Weise umsetzen, weder zu den entsprechenden *spiro*-Verbindungen, noch zu den erforderlichen Iodhydrinen mit primärer Alkoholfunktion, wurde dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt. Im Prinzip hätte man den Syntheseweg mit den Verbindungen (*ent*)-**93** und (*ent*)-**94** fortsetzen können (analog Abb. 46). Dies hätte aber noch den Schutz der Hydroxyfunktion erfordert. Zudem war zu befürchten, dass für die Hydrolyse der Lactamfunktion deutlich drastischere Bedingungen als für die Lactimetherfunktion notwendig sind.

4. Alkylierung mit Iodessigsäureethylester und Cyclisierungsversuche

Als weiterer effektiver Weg zu funktionalisierten *spiro*-Cyclobutanderivaten bot sich die Einführung eines C2-Bausteins, wie z.B. eines Essigsäurerestes in das chirale Glycinäquivalent **2** an. Das so erhaltene monosubstituierte Glycinderivat sollte sich dann, durch Zweitalkylierung mit einem 1,2-Dihalogenethan und anschließendem intramolekularem

Ringschluß mit der α -Position des Essigsäurerestes in einem oder zwei weiteren Syntheseschritten zu den gewünschten diastereomeren *spiro*-Cyclobutanderivaten cyclisieren lassen (Abb. 51).

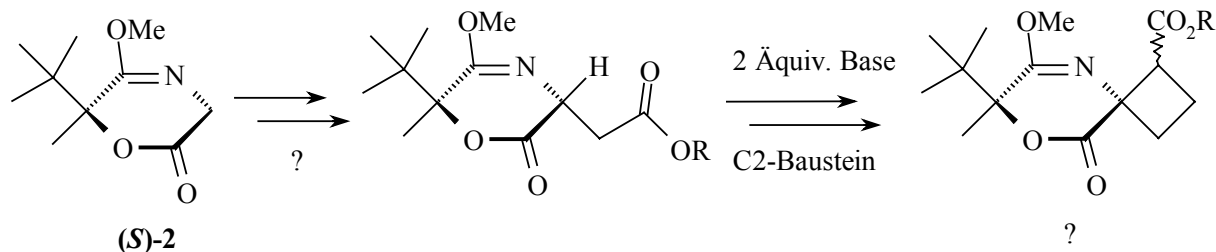


Abb. 51

Für die Erstalkylierung wurde Iodessigsäureethylester als Elektrophil gewählt. Das Glycinäquivalent $(S)\text{-}2$ wurde bei -80°C mit *n*BuLi oder *s*BuLi deprotoniert und dann mit einem Überschuß an Elektrophil versetzt. Die erwarteten diastereomeren Monoalkylierungsprodukte **98a/b**, bzw., im Falle der Verwendung des enantiomeren Edukts $(R)\text{-}2$, $(ent)\text{-}98a/b$, konnten in Ausbeuten bis zu 85% und mit sehr guten Diastereoselektivitäten ($\sim 97:3$, NMR) isoliert werden. Interessanterweise wurde jedoch bei allen Alkylierungsversuchen, selbst mit dem stärker komplexierenden Lösungsmittel DME (mit einem geringen Anteil THF) anstelle von reinem THF, stets ein geringer Anteil von 5-10% an doppelt alkyliertem Produkt **99**, bzw. $(ent)\text{-}99$ isoliert (Abb. 52).

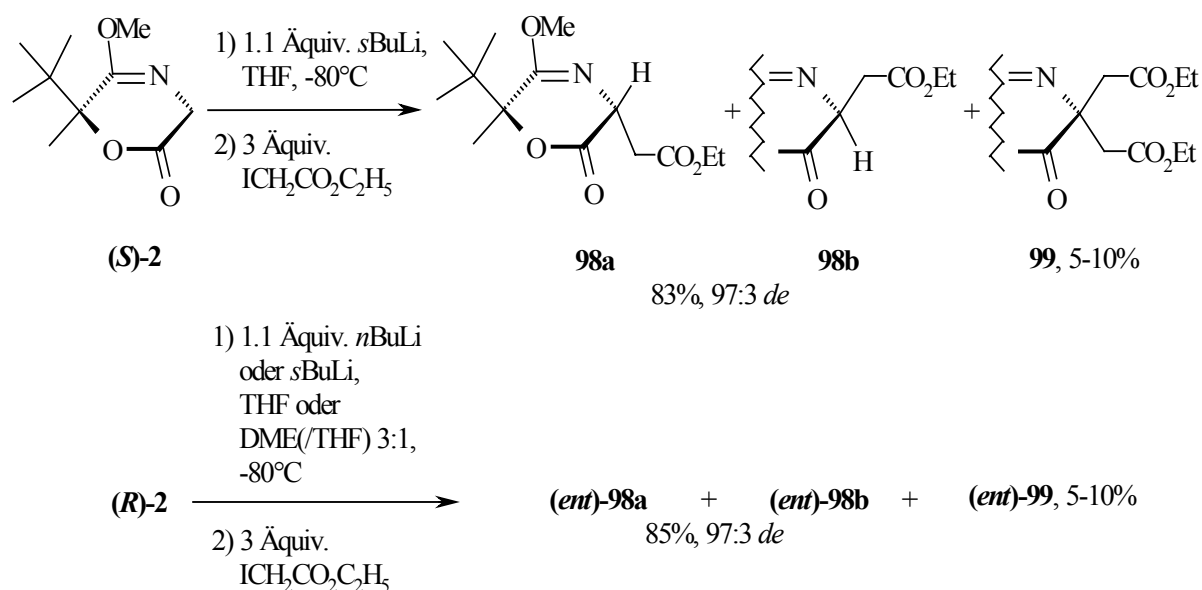


Abb. 52

Im nächsten Schritt wurde **(ent)-98a/b** mit zwei Äquivalenten Base und einem Überschuß an 1,2-Dibromethan als Biselektrophil umgesetzt. Als Basen dienten $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, bzw. Phosphazenenbase $t\text{Bu-P}_4$ ^[126,127,128], die bekanntlich zu sehr reaktiven Enolaten führen. Die Versuche wurden bei -80°C begonnen und dann einmal bis auf -50°C ($\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$) und einmal bis auf Raumtemperatur ($t\text{Bu-P}_4$) erwärmt. Da es jedoch nicht einmal im Falle der Verwendung von Phosphazenenbase ($t\text{Bu-P}_4$) zu der gewünschten Umsetzung zur *spiro*-Cyclobutylverbindung **(ent)-100** kam, sondern entweder nur Zersetzungsprodukte ($t\text{Bu-P}_4$) oder bei Verwendung von $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ die Edukte **(ent)-98a/b** in mäßigen Ausbeuten rückisolierbar waren, wurde diese Route nicht mehr weiterverfolgt (Abb. 53).

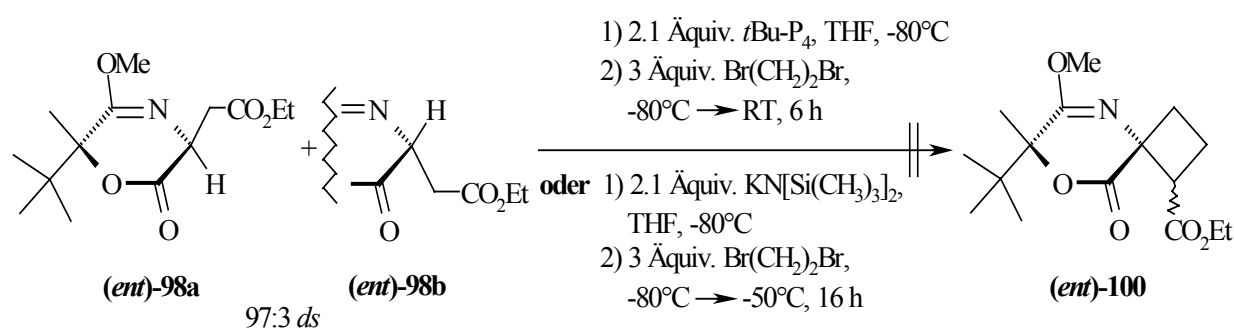


Abb. 53

5. Synthese von 1-Amino-2-phenylsulfonylcyclobutancarbonsäuren (102)

In Anlehnung an die Syntheseroute von O. Achatz^[53], der die 1-Amino-2-phenylsulfonylcyclopentancarbonsäuren **101a/b** mit Hilfe des von der Camphansäure abgeleiteten Glycinäquivalents **1** herstellte, sollten mit dem neu entwickelten Glycinäquivalent **2** die 1-Amino-2-phenylsulfonylcyclobutancarbonsäuren **102a/b** (siehe Abb. 68) dargestellt werden. Achatz alkylierte zunächst **1** mit einem C3-Baustein und führte anschließend mit Iodmethylphenylsulfid (**116**, siehe Abb. 58) stereoselektiv einen C1-Baustein ein, aus dem sich durch Oxidation der Sulfidfunktion eine Sulfoneinheit generieren und damit die benachbarte Methylenfunktion aktivieren ließ. Nachdem an der zuvor eingeführten C3-Seitenkette eine Abgangsgruppe erzeugt worden war, war es möglich, intramolekular zu den gewünschten *spiro*-Cyclopentylderivaten zu cyclisieren. Nach

abschließender Hydrolyse konnten dann die 1-Amino-cyclopentancarbonsäuren **101a/b** isoliert werden (Abb. 54).

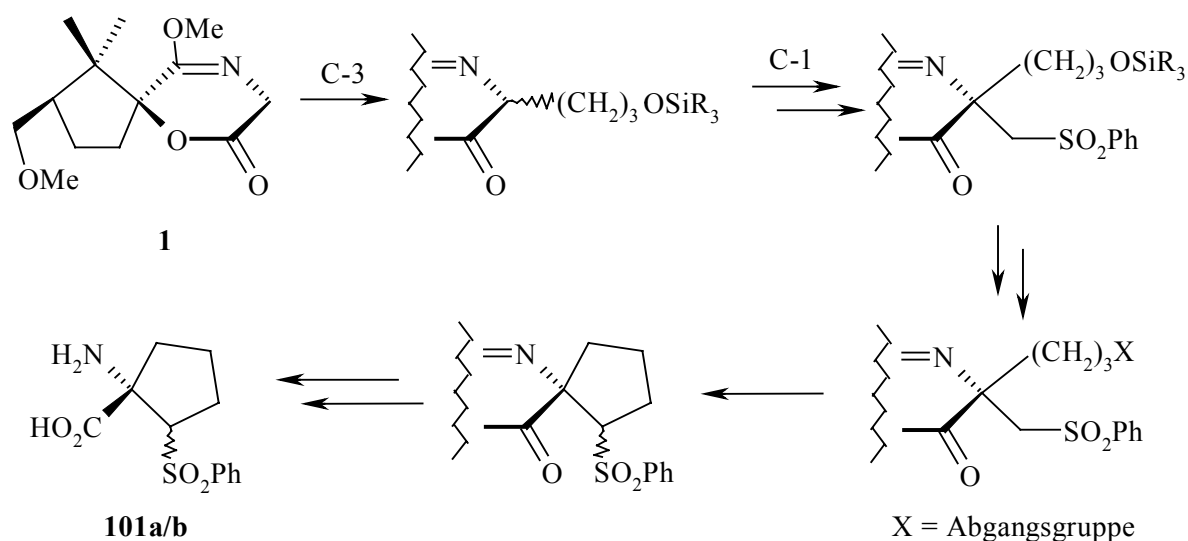


Abb. 54

Eine vergleichbare Route sollte nun für die Synthese der Cyclobutyl-derivate mit dem neuen Glycinäquivalent (**S**)-**2** als Ausgangsverbindung beschriftet werden. Dafür musste im ersten Schritt ein C2-, anstelle eines C3-Elektrophils, wie es bei Achatz^[53] verwendet wurde, eingesetzt werden.

Als C2-Elektrophile dienten das O-silylgeschützte Tosylat **105** und die Iodethanolderivate **107-109**. Diese C2-Elektrophile mussten zunächst synthetisiert werden.

Das Elektrophil **105** ließ sich durch Umsetzung eines Überschusses an frisch destilliertem 1,2-Ethandiol (**103**) mit $\text{ClSiMe}_2\text{tBu}$ unter Zusatz von Imidazol und anschließender Tosylierung der zweiten Hydroxyfunktion mit Tosylchlorid unter Zusatz von Pyridin in einer Gesamtausbeute von 47 % herstellen (Abb. 55). Die 2-Iodethoxysilane **107**, **108** und **109** wurden dargestellt, indem jeweils Iodethanol (**106**) mit den entsprechenden Chlorsilanen umgesetzt wurde, wobei wiederum Imidazol als Hilfsbase diente (**107**: 70%, **108**: 93%, **109**: 74%; Abb. 55)^[129,130,131,132].

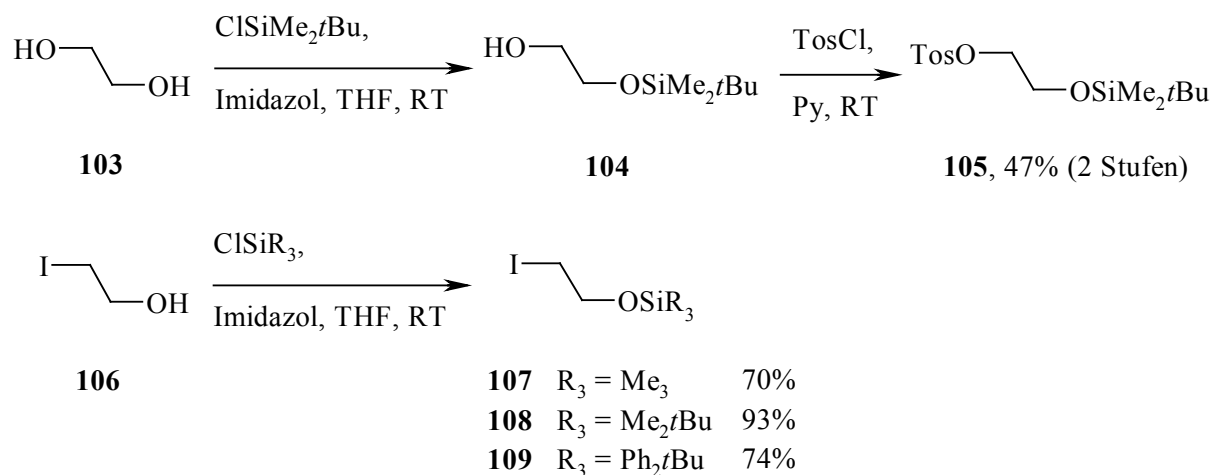


Abb. 55

Für die Alkylierung wurde (**S**)-**2** bei -80°C deprotoniert, wobei verschiedene Basen wie *s*BuLi, $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ oder $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ auf ihre Eignung untersucht wurden. Sodann wurde das entsprechende Elektrophil zugesetzt. Leider waren die Alkylierungsreaktionen von (**S**)-**2** mit den Elektrophilen **105** und **107-109** problematischer, als erwartet. Wurde das Lithiumenolat von (**S**)-**2**, erzeugt mit *s*BuLi bei -80°C , mit **105** umgesetzt, so konnte lediglich unverändertes Edukt (**S**)-**2** zurückgewonnen werden, obwohl der Ansatz bis auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Daraufhin wurde dieses Elektrophil (**105**) nicht mehr verwendet, da es offensichtlich nicht reaktiv genug war^[53].

Wurde das Elektrophil **107** mit dem Lithiumenolat von (**S**)-**2** umgesetzt, so war Hydrolyse der Trimethylsilylschutzgruppe zu beobachten, sowohl bei der Aufarbeitung mit Wasser bei pH 7 als auch bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel. $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch konnten vier verschiedene Isomere bzw. Derivate identifiziert werden: Zwei Diastereomere mit intakter Silylschutzgruppe und zwei Diastereomere, bei denen nach Hydrolyse der Schutzgruppen die freie Hydroxylgruppe vorlag. Da die Reaktivität des Elektrophils gering war und der Ansatz bis auf Raumtemperatur erwärmt werden musste, fiel die Selektivität dieser Alkylierungsreaktion gering aus ($\sim 75:25$ *ds*, NMR). Um die Hydrolyse der Schutzgruppe zu vermeiden, wurden in Folgeversuchen die Elektrophile **108** und **109** verwendet. Diese erwiesen sich als hydrolysestabiler. Leider waren aber auch hier die Ausbeuten, wie auch die Selektivitäten unabhängig von der Verwendung von $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ oder $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ als Deprotonierungsreagenzien schlecht. Mit **108** als Elektrophil konnten die gewünschten Diastereomere **110a/b** nur in einer Ausbeute von 18% und mit einer Selektivität von 78:22 (NMR) isoliert werden. Daneben ließen sich noch das unerwünschte, doppelt alkylierte Produkt **112** in einer Ausbeute von 19%, sowie 30% unverändertes Edukt

(**S**)-**2** isolieren. Wurde **109** als Elektrophil eingesetzt, so war das Ergebnis ähnlich: Die gewünschten Diastereomere **111a/b** konnten in einer mäßigen Ausbeute von 36% und mit einer Stereoselektivität von 77:23 nach $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischer Untersuchung isoliert werden neben 22% des doppelt alkylierten Produktes **113** und 15% unverändertem Edukt (**S**)-**2** (Abb. 56).

In folgender Tabelle (Tab. 6) sind die Ergebnisse der Alkylierungsreaktionen von (**S**)-**2** mit den Elektrophilen **108** und **109** zusammengefasst. Die Reaktionen wurden in THF bei -80°C und in DME bei -60°C begonnen und innerhalb von 12 h bis auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurden jeweils 1.1 Äquiv. Elektrophil eingesetzt.

Nr.	Elektrophil	Edukt (S)- 2	Doppelalkylierungs- produkt	Einfachalkylierungs- produkt	Diastereo- selektivität (NMR)
1	108	30 %	19 % (112)	18 % (110a/b)	78 : 22
2	109	15 %	22 % (113)	36 % (111a/b)	77 : 23

Tab. 6

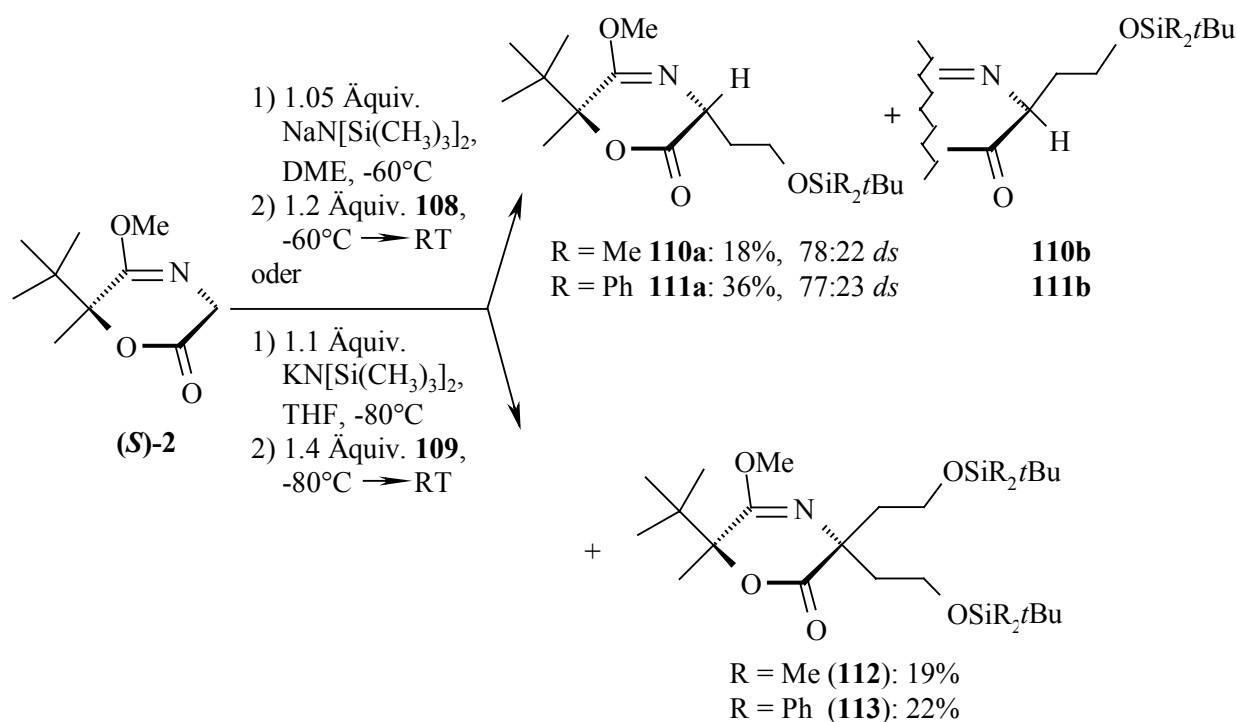


Abb. 56

Da jedoch die Selektivitäten bei der Erstsitution in diesen Fällen nicht relevant waren – es wurde ohnehin jeweils ein zweiter Substituent eingeführt – war es zunächst nicht erforderlich, diesen Alkylierungsschritt weiter zu optimieren.

Aus dem Nebenprodukt **112** konnte durch Umsetzung mit einem Überschuß an Tetrabutylammoniumfluorid das Diol **114** freigesetzt werden (Ausbeute 80%, Abb. 57).

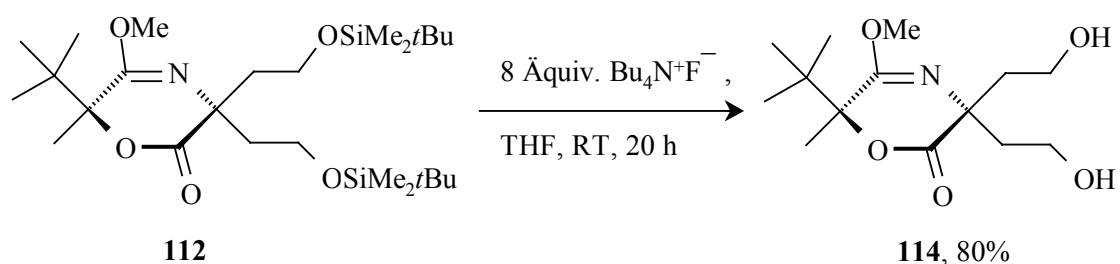


Abb. 57

Für die Zweitalkylierung wurde als C1-Elektrophil Iodmethylphenylsulfid (**116**) verwendet, das nach einer Vorschrift von Achatz^[53] aus Chlormethylphenylsulfid (**115**) durch Austausch des Chlorids gegen Iodid in Aceton (85% Ausbeute) synthetisiert wurde. Da das Iodderivat **116** selbst bei -20°C unter Stickstoff nur begrenzte Zeit hielt, wurde es jeweils frisch vor der Reaktion hergestellt (Abb. 58).

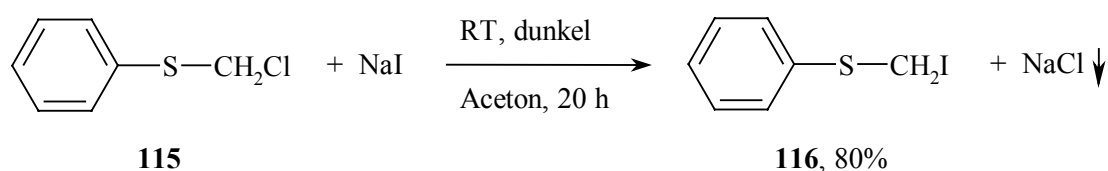


Abb. 58

Für die Umsetzung des Diastereomergemisches **110a/b** und **111a/b** mit **116** wurden die Substrate bei -80°C jeweils mit *s*BuLi deprotoniert und anschließend mit je 2.5 Äquiv. **116** versetzt und 20 h lang bei -80°C gerührt. Die Produkte **117** und **118** konnten in Ausbeuten von 77% und 84 % isoliert werden (Abb 59). Ein zweites Diastereomer war in beiden Fällen weder dünnschichtchromatographisch noch ^1H -NMR-spektroskopisch nachweisbar.

Anschließend wurden die Phenylsulfide **117** und **118** zu den Phenylsulfonen **119** und **120** oxidiert. Dazu wurden die Verbindungen jeweils in CH_2Cl_2 gelöst, auf 0°C gekühlt und mit je 4 Äquiv. *m*CPBA versetzt. Nach 20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur konnten die

Oxidationsprodukte **119** und **120** jeweils in nahezu quantitativen Ausbeuten isoliert werden (**119**: R = Me: 98%; **120**: R = Ph: 95%, Abb. 59).

Im Folgeschritt wurde von **119** wie von **120** die Silylschutzgruppe abgespalten. Dazu wurde ein vierfacher Überschuß von Tetrabutylammoniumfluorid als Abspaltungsreagenz zu den Substraten **119** und **120** in THF gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung konnte in beiden Fällen der freie Alkohol **121** isoliert werden, wobei jedoch die Ausbeute im Fall von **120** mit der *tert*-Butyl-diphenylsilylschutzgruppe als Edukt mit 46% relativ niedrig war. Mit **119** als Ausgangsverbindung lag die Ausbeute bei 75% (Abb. 59).

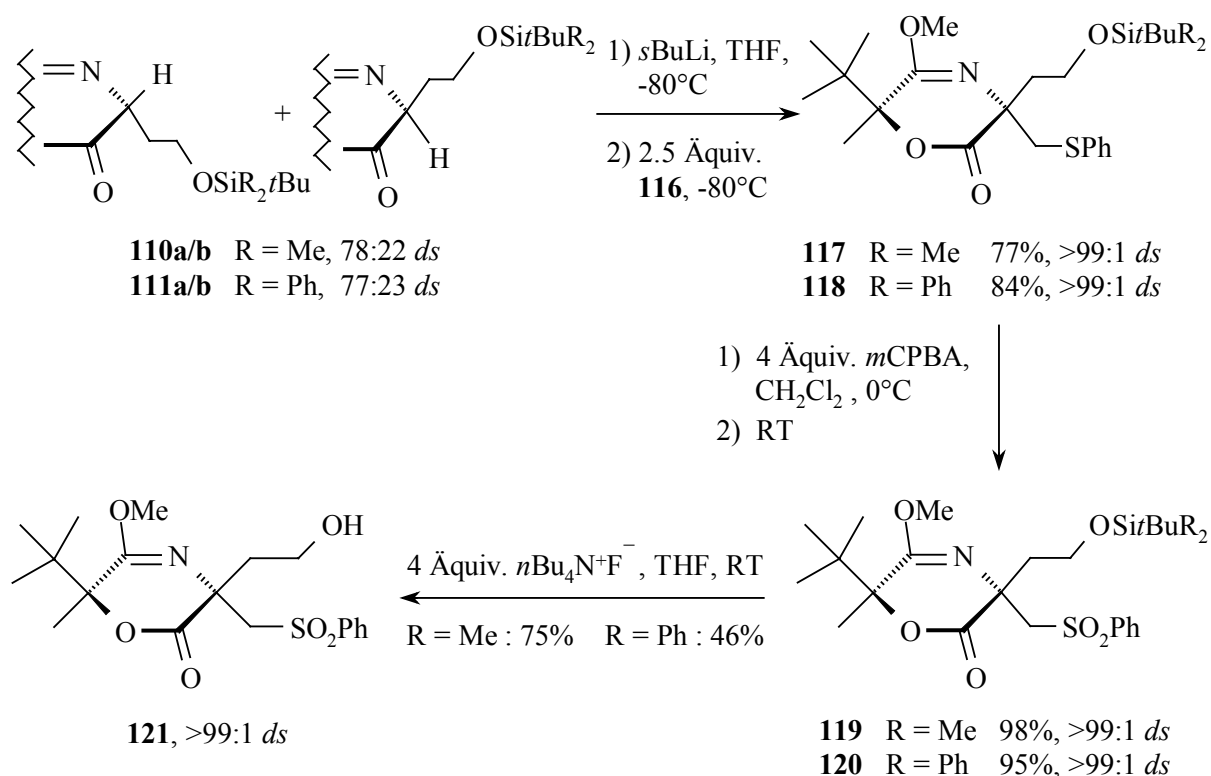


Abb. 59

Schließlich sollte die OH-Funktion des Sulfonderivats **121** tosyliert werden, um diese als Abgangsgruppe zu aktivieren. Dazu wurde **121** mit 2 Äquiv. Tosylchlorid, einem Überschuß NEt₃ und DMAP (10 mol%) versetzt und zunächst bei 0°C, dann bei Raumtemperatur 20 h lang gerührt. Da sich dünnschichtchromatographisch jedoch keine Umsetzung nachweisen ließ, wurde nochmals 16 h lang refluxiert. Nach Aufarbeitung wurde das Tosylierungsprodukt **122** in einer enttäuschenden Ausbeute von nur 20% isoliert^[53]. Glücklicherweise konnte jedoch in einer Ausbeute von 50% nicht umgesetztes Edukt **121** rückgewonnen werden (Abb. 60). Ein Versuch, das Edukt zunächst unter Verwendung eines kleinen Überschusses NaH

(1.4 Äquiv.) zu deprotonieren, um es dann mit Tosylchlorid umzusetzen^[53] (24 h bei Raumtemperatur), schlug völlig fehl. Es konnte nur das Edukt **121**, aber dieses zumindest nahezu vollständig (95%) wiedergewonnen werden (Abb. 60).

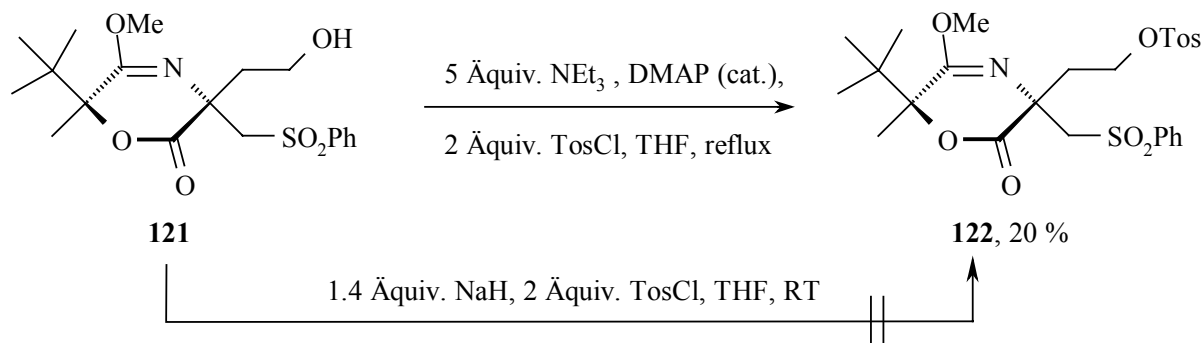


Abb. 60

Da das Tosylat **122** auf diesem Wege also nur mit Schwierigkeiten herzustellen war, wurde versucht, anstelle eines Tosylats ein besser zugängliches Derivat mit einer ähnlich guten Abgangsgruppe herzustellen. Die Wahl fiel auf Iodid als Abgangsgruppe.

Zuvor wurde noch nach einem besseren Zugang zu **121** gesucht. Eine Erstalkylierung des Glycinäquivalents **2** mit den 2-Iodethoxysilanen **107**, **108** oder **109** sollte vermieden werden. Dafür sollte ein einfaches Elektrophil mit hoher Reaktivität zum Einsatz kommen, ein Allylhalogenid. Eine Allylgruppe war schon von A. Grandl erfolgreich und mit sehr guten Ausbeuten in das Glycinäquivalent **2** eingeführt worden^[52,55] (siehe Kapitel 2, Abb. 45). Aus der Allylfunktion sollte in einfacher Weise eine $-\text{CH}_2\text{CHO}$ -Einheit und daraus schließlich durch Reduktion eine 2-Hydroxyethylfunktion zugänglich sein.

So wurde nun das bereits bekannte **83** analog zu oben bei -80°C mit Iodmethylphenylsulfid (**116**) umgesetzt. Das gewünschte Reaktionsprodukt **123** entstand als dünnschichtchromatographisch, sowie $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch einzig detektierbares Produkt und konnte in einer Ausbeute von 86 % (Abb. 61).

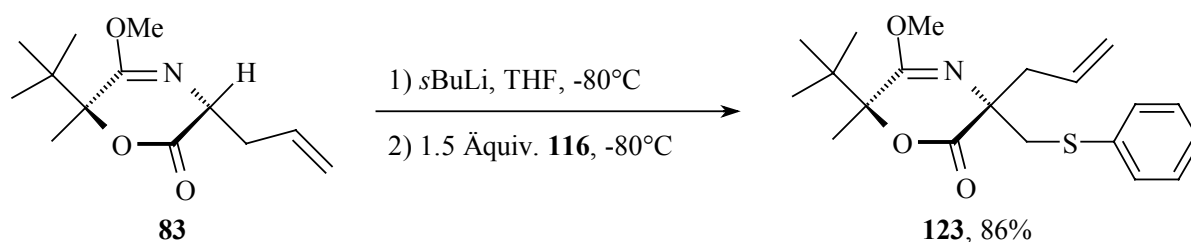


Abb. 61

Um ausgehend von Glycinäquivalent (**S**)-**2** auch einen Zugang zu den enantiomeren 1-Amino-2-phenylsulfonylcyclobutancarbonsäuren (*ent*)-**102a/b** zu schaffen, wurde versucht, die beiden Alkylierungsschritte in umgekehrter Reihenfolge durchzuführen. Dazu wurde das Lithiumenolat des Glycinäquivalents (**S**)-**2** zunächst bei -80°C mit einem Überschuß an Iodmethylphenylsulfid (**116**) versetzt. Nach Aufarbeitung konnte das gewünschte Monoalkylierungsprodukt **124a/b** in einer mäßigen Ausbeute, 37%, jedoch mit sehr guter Selektivität (97:3 nach $^1\text{H-NMR}$) isoliert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes war jedoch auch eine geringe Menge des Eliminierungsprodukts **125** sichtbar. Dessen Bildung könnte die Folge überschüssiger Base sein, die eine Eliminierung von Thiophenol aus **124a/b** bewirkt hat, aber auch noch nicht abreagiertes Lithiumenolat des Glycinäquivalents (**S**)-**2** könnte als Base gedient haben. Im Folgeschritt wurde das Sulfid **124a/b** jedenfalls, um eine Eliminierung zu unterdrücken, bei tieferen Temperaturen (-100°C) mit *s*BuLi deprotoniert und anschließend mit einem Überschuß Allylbromid umgesetzt. Massenspektroskopisch konnte nach Aufarbeitung zwar das gewünschte doppelt alkylierte Produkt **126** nachgewiesen, als solches jedoch nicht isoliert werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war aber nur das Eliminierungsprodukt **125**^[53] neben weiteren, nicht näher untersuchten, Produkten eindeutig nachweisbar. Chromatographisch gut faßbar war schließlich nur der Phenylallylthioether **127**^[133], der vermutlich durch Reaktion des eliminierten Thiophenols mit Allylbromid entstanden war (Ausbeute 76%, Abb. 62).

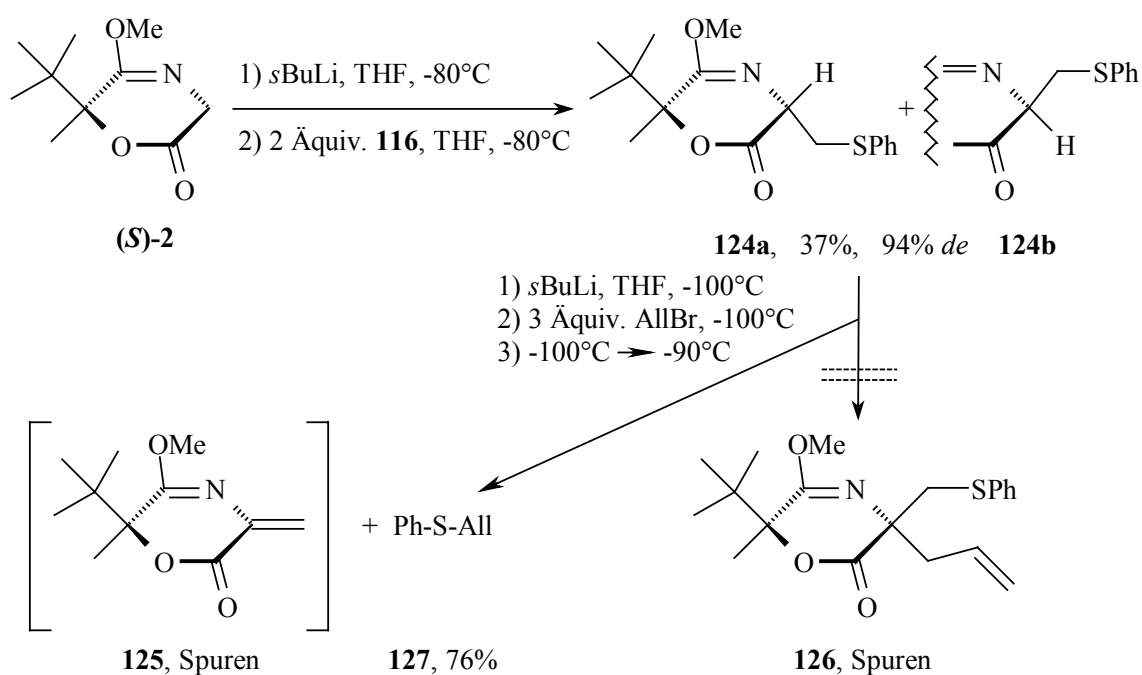


Abb. 62

Aufgrund dieser Schwierigkeiten wurde auf weitere Versuche zur inversen Alkylierung verzichtet, zumal für die Synthese der enantiomeren Aminosäuren (*ent*)-**102a/b** der Weg über das enantiomere Glycinäquivalent (*R*)-**2** verblieb. Mit Blick auf die Aminosäuren **102a/b** wurde mit der Verbindung **123** weitergearbeitet. Wie beabsichtigt gelang es, **123** in einem Schritt oxidativ zum Aldehyd zu spalten^[134] und dabei gleichzeitig die Sulfideinheit zum Sulfon zu oxidieren^[135]. Hierbei bewährte sich ein Überschuß an NaIO₄ zusammen mit katalytischen Mengen an OsO₄. Durchgeführt wurde die Reaktion bei Raumtemperatur in einem Zweiphasengemisch von Ether und Wasser. Der Aldehyd **128** bildete sich dabei in einer glatten Reaktion, wobei die Ausbeute 82 % betrug (Abb. 63).

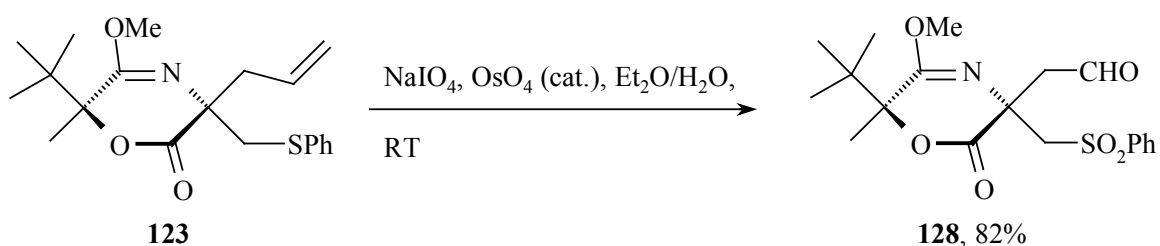


Abb. 63

Auf dieser Stufe stellte sich die Frage, ob sich die Verbindung **128** in einer intramolekularen aldolartigen Reaktion zum *spiro*-Hydroxycyclobutylphenylsulfonylderivat **129** cyclisieren ließe. Dies hätte einen Zugang zu anders funktionalisierten Aminophenylsulfonycyclobutylcarbonsäuren eröffnet. So wurde die Verbindung **128** in THF bei -80°C mit Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) versetzt und das Reaktionsgemisch bis auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Aufarbeitung konnte jedoch überraschenderweise nicht das gewünschte Produkt **129** isoliert werden, sondern das *exo*-Methylensubstituierte Glycinäquivalent **125** (Ausbeute 44%) neben weiteren, nicht näher untersuchten Nebenprodukten. Zur Entstehung der Verbindung **125** aus **128** wäre folgender Mechanismus denkbar:

Zunächst bildet sich durch Angriff eines durch die Phenylsulfonylgruppe stabilisierten Anions auf die Aldehydfunktion der gewünschte 4-Ring. Sodann erfolgt eine Cycloreversion, bei der das mesomeriestabilisierte Anion **130** entsteht (Abb. 64). Treibende Kraft dieser Reaktion könnte der Abbau der Ringspannung des Cyclobutylringes verbunden mit der hohen Stabilität des Anions **130** sein. Es wurde jedoch keine Anstrengung unternommen, **130** oder seine Neutralverbindung zurückzugewinnen.

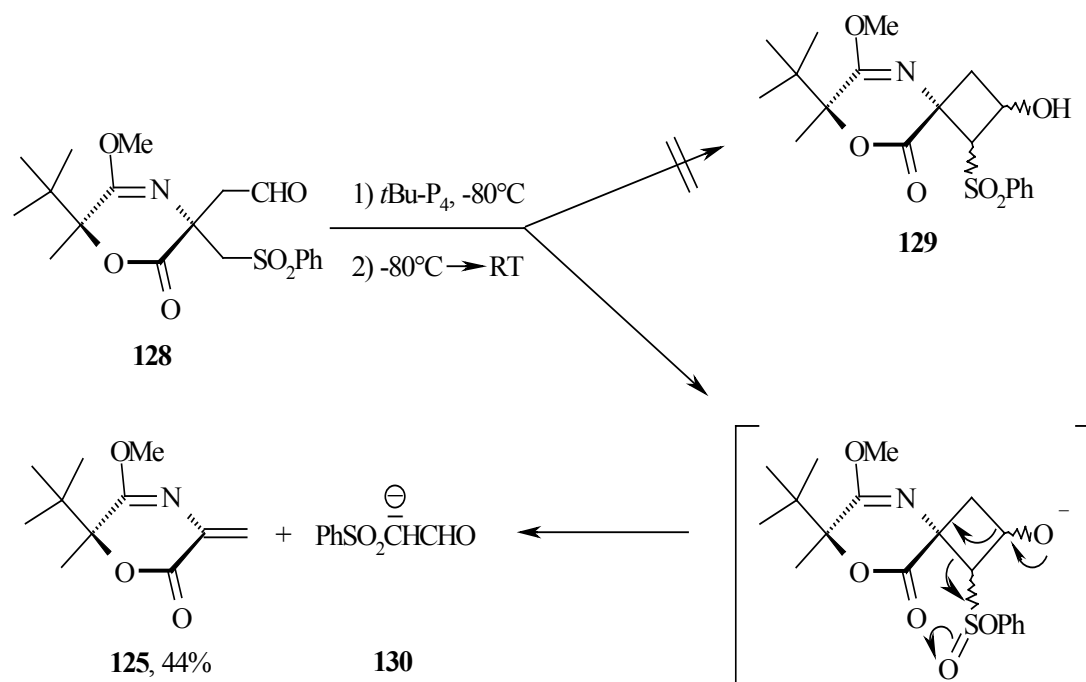


Abb. 64

Im Weiteren wurde **128** deshalb, wie ursprünglich geplant, mit NaBH_4 zum entsprechenden Alkohol **121** reduziert. Dieser konnte in einer Gesamtausbeute von etwa 78% isoliert werden. Interessanterweise konnten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum noch zwei weitere, dem Hauptsignalsatz ähnliche Signalsätze gefunden werden, jedoch nur in einer Intensität von zusammen etwa 32% ($^1\text{H-NMR}$) der Gesamtausbeute. Da es sich bei den weiteren Signalsätzen vermutlich um Diastereomere handelte, gab es zwei naheliegende Möglichkeiten: Entweder wurde die Sulfonfunktion der Verbindung **128** zu den entsprechenden diastereomeren Sulfoxiden reduziert, oder die Lactonfunktion des Oxazins wurde in ein Lactol umgewandelt. Da ersteres bisher nicht literaturbekannt ist und somit unwahrscheinlich war und das Massenspektrum auf ein Produkt hinwies, das gegenüber **121** um zwei Masseneinheiten schwerer war, musste auf eine teilweise Reduktion der Lactonfunktion zum Lactol geschlossen werden^[136] (Abb. 65). Diese relativ selten anzutreffende Reaktion, die Reduktion eines Esters, bzw. eines Lactons mit NaBH_4 ist evtl. damit zu erklären, dass der Angriff des Reduktionsmittels durch die bei der Reaktion gebildete Hydroxyethylseitenkette erleichtert wurde.

Leider zeigten die beiden diastereomeren Lactole **131a/b** das gleiche chromatographische Laufverhalten wie die Verbindung **121**, weshalb sie sich diese nicht vom Hauptprodukt abtrennen ließen, und somit auch nicht vollständig charakterisieren ließen. Das $^1\text{H-NMR}$ -

Spektrum wies jedoch darauf hin, dass die beiden diastereomeren Formen in einem Verhältnis von ca. 4:1 entstanden waren.

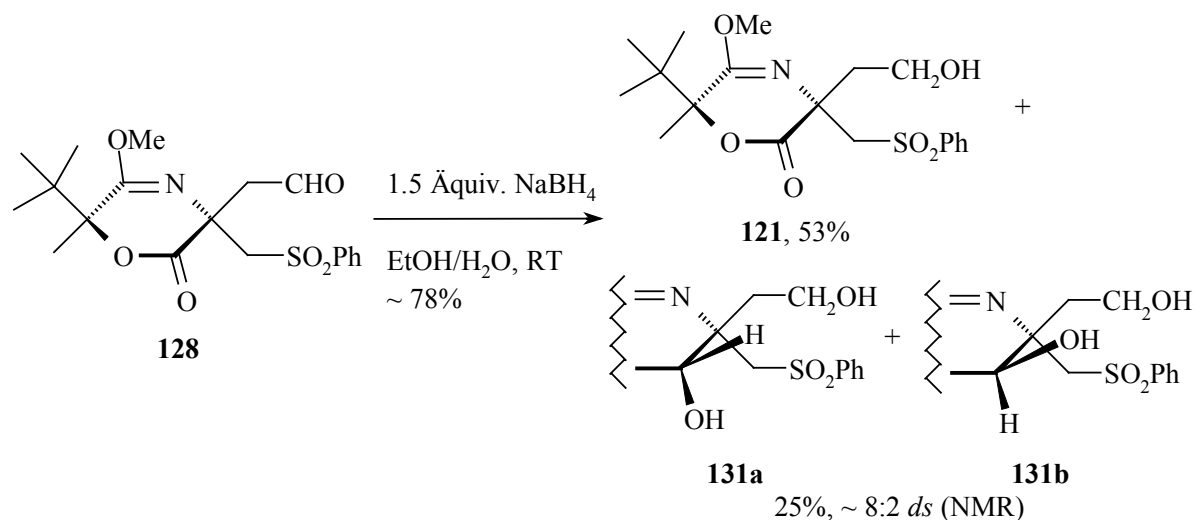


Abb. 65

Der nächste Schritt bestand in der oben bereits erwähnten Überführung der Hydroxyfunktion in eine Iod-Abgangsgruppe. Dies ließ sich bewerkstelligen, indem **121** in THF mit Triphenylphosphin und elementarem Iod unter Zuhilfenahme von Imidazol als Hilfsbase umgesetzt wurde^[137]. Das Iodid **132** entstand dabei in 50%iger Ausbeute (Abb. 66). War **121** im Gemisch mit den beiden Diastereomeren Lactolen **131a/b** eingesetzt worden, deren Anteil am Edukt etwa 32% betrug, so lag die Ausbeute bei 43%. Die Verbindungen **131a/b** störten die Reaktion offensichtlich nicht wesentlich^[136].

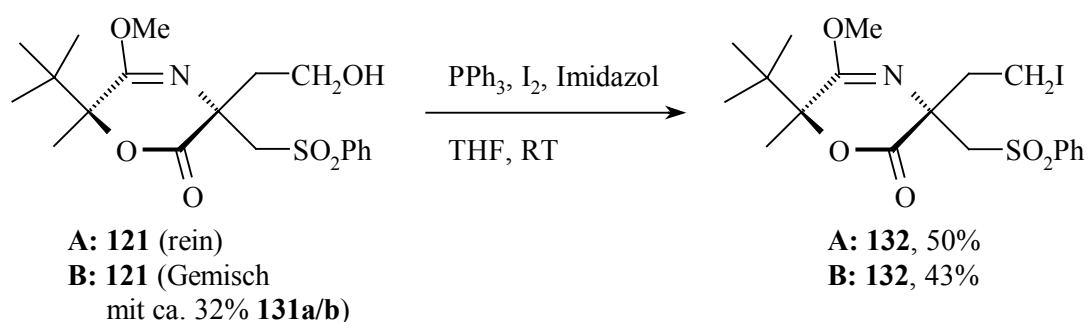


Abb. 66

Abschließend wurde das Iodid **132** zum *spiro*-Sulfonderivat **133** cyclisiert. Dies gelang durch Deprotonierung mit Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) bei –80°C und anschließendes Erwärmen auf –30°C. Die gewünschten diastereomeren *spiro*-Cyclobutylphenylsulfonverbindungen **133a/b** konnten danach in einer Ausbeute von 58% isoliert werden. Ihr Verhältnis betrug nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung 97:3^[136] (Abb. 67). Die Diastereomere **133a/b** konnte als Gemisch säulenchromatographisch zwar sauber isoliert, jedoch nicht getrennt werden. Deshalb wurde auch nicht versucht, ihre Konfigurationen zu bestimmen.

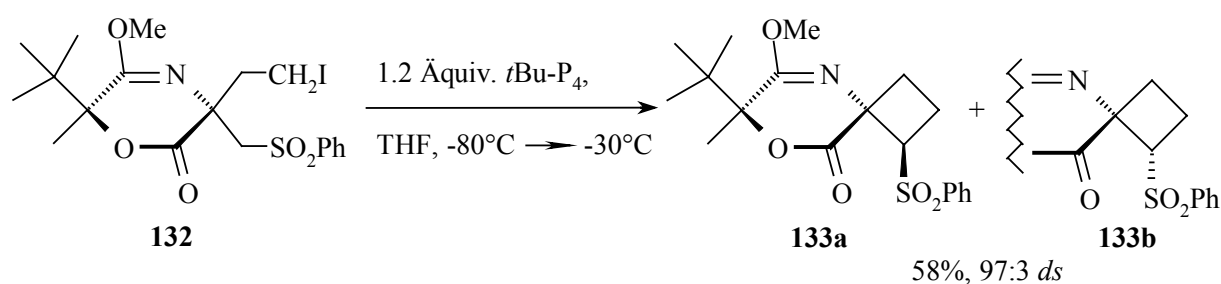


Abb. 67

Als letzter Schritt stand noch die Hydrolyse zur freien Aminosäure **102a/b** an. Dazu wurden wie bei O. Achatz saure Bedingungen gewählt^[136]. Da die selbst entwickelte Methode der sauren Hydrolyse im Druckrohr (Kapitel 1) bereits gute Resultate geliefert hatte, wurde diese eingesetzt. Im Vergleich zu Achatz wurde jedoch hier bei nur 130°C, anstatt bei 170°C gearbeitet, da diese Bedingungen als zu drastisch erschienen. Also wurden die diastereomeren *spiro*-Verbindungen **133a/b** als 97:3 Diastereomerengemisch zusammen mit 25 Äquivalenten einer 3N HBr 20 Stunden lang bei 130°C in einem Druckrohr erhitzt. Leider konnten nach der Aufarbeitung und Elution über den sauren Ionentauscher (DOWEX 50Wx8) die erwarteten Aminosäuren **102a/b** nicht isoliert werden (Abb. 68). Stattdessen wies das ¹H-NMR-Spektrum auf Zersetzungsprodukte hin^[136]. Im Rahmen dieser Arbeit war es leider nicht mehr möglich, weitere Optimierungsversuche zur Hydrolyse durchzuführen, da kein Edukt **133a/b** mehr zur Verfügung stand.

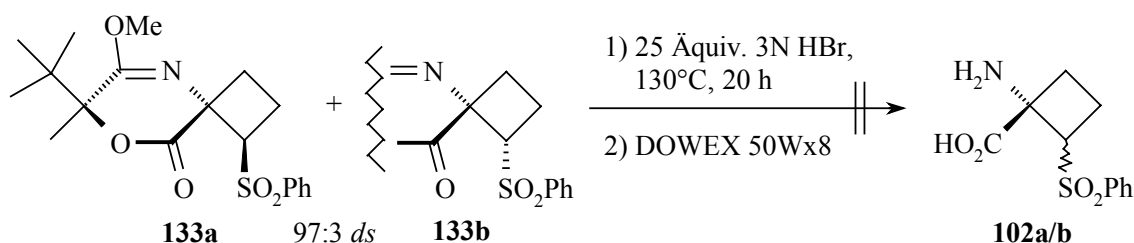


Abb. 68

6. Versuche zur Butenylierung des chiralen Glycinäquivalents 2

Da die Epoxide **84** und **85** unter Baseneinwirkung zu den Cyclopropylderivaten **88** und **89** cyclisierten (siehe Kapitel 2), schien es aussichtsreich, das homologe Epoxid **97** (siehe Abb. 74) herzustellen, da dessen Cyclisierung die gewünschten *spiro*-Cyclobutylderivate ergeben könnte. Dazu musste jedoch zunächst ein Butenylsubstituent am chiralen Glycinäquivalent **2** eingeführt werden.

Der Einsatz von 4-Brombut-1-en (**134**) als Elektrophil erwies sich jedoch als problematisch, da dieses als Alkylans nicht besonders reaktiv war, zugleich aber zur Eliminierung unter Bildung von Butadien neigte. In einem Versuch wurde das Glycinäquivalent **2** mit *s*BuLi bei -80°C deprotoniert und mit **134** versetzt und das Reaktionsgemisch bis Raumtemperatur erwärmt. Zudem wurde versucht, *in situ* in einer Finkelsteinreaktion Bromid gegen Iodid auszutauschen und so die Reaktivität des Elektrophils zu erhöhen. Jedoch waren bei beiden Versuchen sowohl die Ausbeuten (7%, bzw 15%) als auch die Diastereoselektivitäten (jeweils ca. 70:30 *ds*) an monoalkyliertem Produkt **135a/b** enttäuschend, im Gegensatz zu bereits literaturbekannten Alkylierungsreaktionen chiraler Glycinäquivalente mit **137**^[138]. Ein Versuch, **134** zunächst mit AgOTf zum entsprechenden Triflat **136** umzusetzen^[139] und das Produkt dann mit dem Enolat des Glycinäquivalents (**S**)-**2** bei -80°C umzusetzen, lieferte zwar gute Selektivitäten (98:2, HPLC) an Alkylierungsprodukt **135a/b**, aber leider ebenfalls nur schlechte Ausbeuten (14%). Dies lag wahrscheinlich daran, dass die Generierung des Triflats **136** in *n*-Hexan bei Raumtemperatur durchgeführt werden musste, da bei tieferen Temperaturen keine Reaktion stattfand. Aber selbst bei Raumtemperatur verlief die Reaktion nur schleppend. Es ist zu vermuten, dass gebildetes Butenyltriflat **136** dabei noch unter Eliminierung zu Butadien weiterreagierte. Bei der Alkylierung von (**S**)-**2** dürfte es noch verstärkt zu dieser Eliminierung gekommen sein, indem das Enolat von (**S**)-**2** als Base auftrat (Abb. 69).

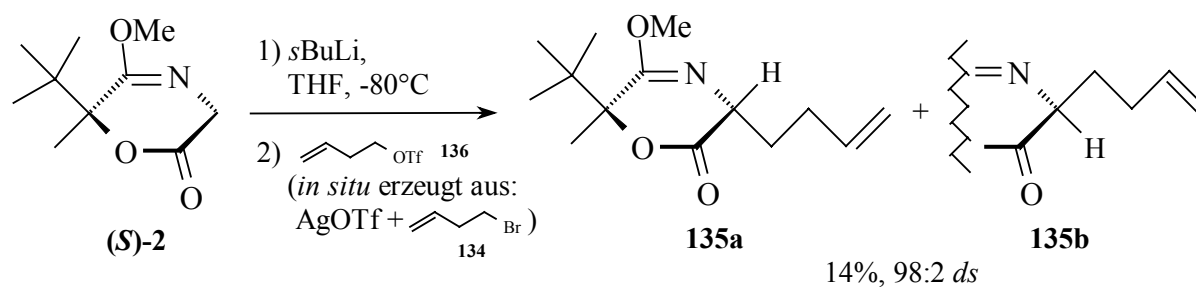


Abb. 69

Aufgrund der somit erhaltenen, recht unbefriedigenden Resultate wurde in weiteren Versuchen die Base variiert, in der Hoffnung, damit zu Enolaten von **2** zu gelangen, die hinsichtlich der gewünschten Alkylierungsreaktion reaktiver sind und weniger Eliminierungen verursachen. Zum Einsatz kamen die Silazidbasen Li-, Na- und $\text{KN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$, sowie KH und KNiPr_2 , (*in situ* erzeugt aus KH und HNiPr_2). Aber auch das Lösungsmittel (THF oder DME, siehe Tabelle 7) und die Temperatur ($-80^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, siehe Tabelle 7) wurden variiert und zudem teilweise auch Zusätze, wie z.B. Kronenether, verwendet. Es wurden auch Versuche mit 4-Iodbut-1-en (**137**), bzw. Butenyltriflat **136**, (*in situ* generiert) anstelle von 4-Brombut-1-en (**134**) als Elektrophil durchgeführt. Während 4-Brombut-1-en (**134**) käuflich war, mussten das Iodderivat **137** und das Butenyltriflat **133** (aus But-3-en-1-ol (**138**)) hergestellt werden.

Für die Synthese von **137** wurde entweder das Bromderivat **134** entsprechend einem Finkelsteinaustausch mit NaI (in Aceton/Ether) behandelt^[140,141], oder als Alternative But-3-en-1-ol (**138**) mit Triphenylphosphin, Iod und Imidazol als Base in THF^[137] umgesetzt (Abb. 70). Die Ausbeuten an **137** lagen bei beiden Synthesen bei nur etwa 30%, was vermutlich auf die Flüchtigkeit des Produkts **137** und damit verbundene Verluste bei der Isolierung zurückgehen dürfte.

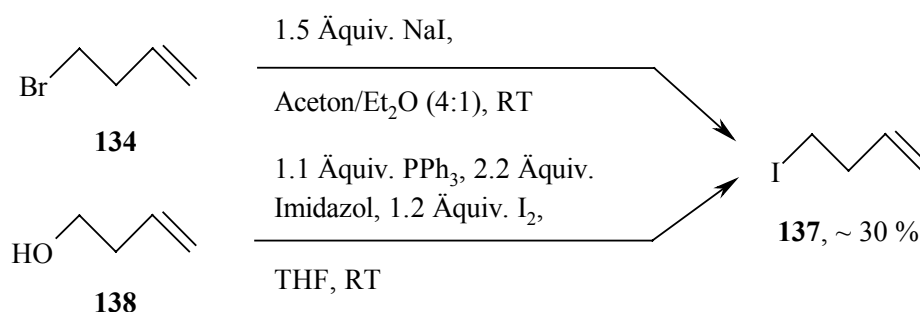


Abb. 70

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der Alkylierungsversuche, bei denen Lithium-, Natrium- oder Kaliumenolate von (*S*)-**2** verwendet wurden, dargestellt (Abb. 71). Leider waren die Ergebnisse, wie bereits bei den ersten Versuchen mit *s*BuLi als Base, nur mäßig und die Ausbeuten überschritten 23% bzw. Stereoselektivitäten von 70:30 *ds* nicht. Anders als sonst trat hier auch ein Dialkylierungsprodukt auf, das doppelt butenylierte Glycinderivat **82** (zur Hydrolyse siehe Kapitel 1). Dessen Ausbeuten wechselten, seine Bildung war aber nicht zu vermeiden. Eine Ausnahme in dieser Alkylierungsreihe stellte die Verwendung des

Butenyltriflats **136** dar (Tabelle 7, Eintrag 9). Mit ihm lag die Ausbeute bei vielversprechenden 36%, ohne dass doppelt alkyliertes Nebenprodukt **82** entstand. Auch die Selektivität dieser Reaktion lag mit 95:5 *ds* deutlich höher als bei den Reaktionen, bei denen die weniger reaktiven Butenylhalogenide **134**, bzw. **137** Verwendung fanden.

Das Triflat **136** wurde für diese Reaktion *in situ* erzeugt durch Umsetzung des Lithiumalkoholats von **138** mit Trifluorsulfonsäureanhydrid und als solches im Anschluß daran mit dem Kaliumenolat des chiralen Glycinäquivalents (**S**)-**2** bei -80°C zur Reaktion gebracht.

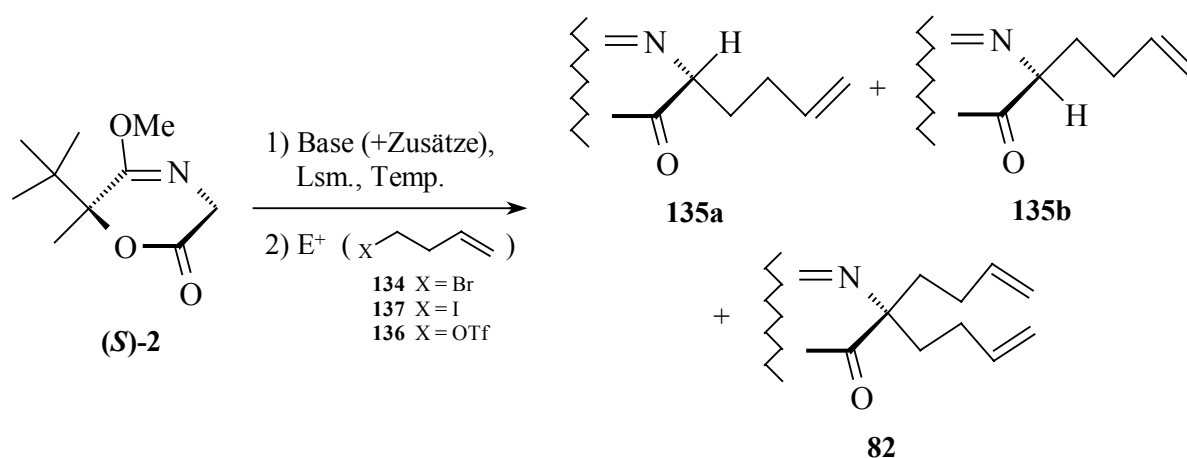


Abb. 71

In folgender Tabelle (Tab. 7) ist eine Auswahl der Alkylierungsreaktionen von Butenylelektrophilen (**134**, **136**, **137**) an (**S**)-**2** aufgeführt:

Nr.	Base (jew. 1.1 Äquiv.)	Temperatur	Zeit (in h)	Lsm.	Bemerk. (Zusätze) ¹	Ausbeuten		
						135a/b	82	Edukt 2
1	LiN[Si(CH ₃) ₃] ₂	-80°C	2	THF	12-K-4	23%	29%	48%
		-80°C → -50°C	22					
		-50°C → -30°C	4					
		-30°C → +10°C	22					
2	— " —	-10°C	1	DME	12-K-4	16%	39%	45%
		-10°C → RT	22					
3	NaN[Si(CH ₃) ₃] ₂ ²	-50°C	16	— " —	2 Äquiv.	18%	---	75%

4	– " –	-50°C	4	– " –	15-K-5, 2 Äquiv. 137	15%	13%	72%
5	KN[Si(CH ₃) ₃] ₂	-80°C	6	THF	4 Äquiv. 134	8%	---	56%
6	– " –	-60°C	17	DME	---	20%	30%	48%
7	– " –	-80°C	2	THF	18-K-6	13%	17%	59%
		-80°C → -50°C	20					
8	– " –	-60°C	2	DME	18-K-6	18%	22%	60%
		-60°C → -50°C	20					
9	KH	-60°C	18	– " –	3 Äquiv. 136 ⁴	36%	---	13%
10	KNiPr ₂ ³	-50°C	1	– " –	---	23%	18%	59%
		-50°C → +10°C	20					

¹ 12-K-4: 12-Krone-4; 15-K-5: 15-Krone-5; 18-K-6: 18-Krone-6. – ² 1.2 Äquiv. Base. – ³ *in situ* generiert aus KH + HNiPr₂. – ⁴ *in situ* generiert aus But-3-en-1-ol (**138**) und Tf₂O

Tab. 7: Als Elektrophil wurde immer, soweit nicht anders angegeben, 4-Brom-but-1-en (**134**) verwendet.

Eine entscheidende Verbesserung gelang schließlich, wurde Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ [*t*BuN=P(N=P(NMe₂)₃)₃]^[126,127,128] als Deprotonierungsreagenz verwendet. Mit 4-Brombut-1-en (**134**) als Elektrophil, glückte die Einführung des Butenylsubstituenten mit Ausbeuten bis zu 60% (Abb. 72 und Tab. 8, Eintrag 1) bei sehr guten Stereoselektivitäten (96.5:3.5 *ds*). Mit den Phosphazenenbasen Et-P₂ [EtN=P(N=P(NMe₂)₃)(NMe₂)₂]^[127,128] oder *t*Bu-P₂ [*t*BuN=P(N=P(NMe₂)₃)(NMe₂)₂]^[127,128], die gegenüber *t*Bu-P₄ preislich etwas günstiger sind, konnte keine Alkylierung erzielt und lediglich das Edukt (**R**)-**2** zurückgewonnen werden. Weiterhin war die Reaktion im Hinblick auf die Ausbeute trotz akribischer Kontrolle der Reaktionsbedingungen nur bedingt reproduzierbar. Die Ausbeute an den monoalkylierten Produkten (**ent**)-**135a/b** variierte zwischen 20 und 60%. Ein weiterer Nachteil bestand im Auftreten des doppelt alkylierten Produktes (**ent**)-**82**, dessen Bildung sich trotz Variation von Temperatur, Lösungsmittel und Konzentration nicht verhindern ließ. Dessen Anteil lag zwischen 10 und 27% (Abb. 72 und Tab. 8).

In einem Fall wurde auch die Zugabereihenfolge geändert und eine Mischung aus Glycinäquivalent (**R**)-**2** und Elektrophil **134** mit Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ (-80°C) versetzt. Eine Bildung Alkylierungsproduktes **135** blieb dabei aus und es konnte nur unverändertes

Glycinäquivalent **(R)-2** wiedergewonnen werden, was darauf hindeutet, dass hier die Base beim Elektrophil **134** eine Eliminierung von HBr unter Erzeugung von Butadien bewirkte.

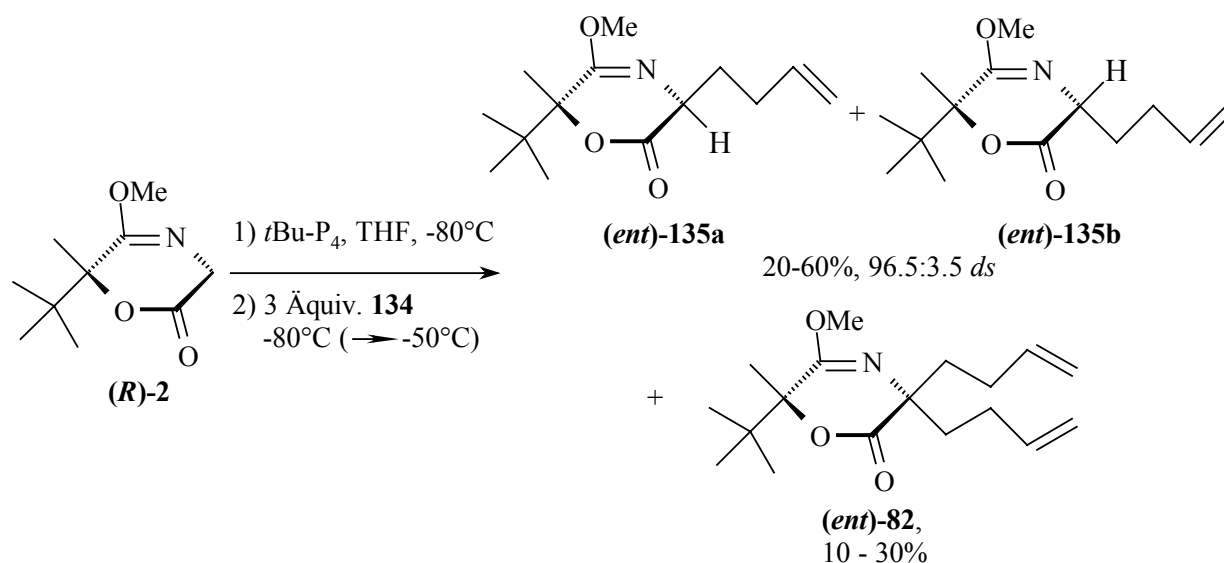


Abb. 72

In folgender Tabelle (Tab. 8) sind die wichtigsten Versuche zur Alkylierung des chiralen Glycinäquivalents **(R)-2** mit 4-Brombut-1-en (**134**) unter Verwendung von Phosphazenenbase ($t\text{Bu-P}_4$) zusammengefasst. Es wurden, soweit nicht anders angegeben, 1.1 Äquiv. $t\text{Bu-P}_4$ verwendet und als Elektrophil 4-Brombut-1-en (**134**) verwendet.

Nr.	Temp.	Zeit	Lsm.	Konz. (c)	Produkte		
					(ent)-135a/b	(ent)-82	Edukt ((R)-2)
1 ^{1,2}	-80°C	68 h	THF	0.11 M	60%	13%	7%
2 ¹	-60°C	17 h	DME	0.10 M	57%	10%	24%
3	-80°C	72 h	THF	0.16 M	43%	27%	21%
4 ²	-80°C	20 h	THF	0.16 M	24%	14%	47%
5 ²	-80°C	24 h	THF	0.10 M	19%	16%	36%
	$-80^\circ\text{C} \rightarrow -50^\circ\text{C}$	48 h					

¹ 1.05 Äquiv. $t\text{Bu-P}_4$ – ² E^+ wurde zunächst als Lösung in THF auf -78°C vorgekühlt und dann überkanüliert.

Tab. 8

Das beste Alkylierungsergebnis hinsichtlich Ausbeute und Selektivität konnte schließlich mit einer Reaktion erzielt werden, bei welcher das Lithiumenolat des Glycinäquivalents **(R)-2** mit *in situ* hergestelltem Butenyltriflat **136** bei -80°C umgesetzt wurde. Für die Generierung des Elektrophils wurde But-3-en-1-ol (**138**) bei -80°C in THF mit *s*BuLi deprotoniert, zu einer Lösung von Trifluormethansulfonsäurechlorid in THF, ebenfalls bei -80°C , überkanüliert und die dann resultierende Lösung schließlich in die Lösung des Enolats von **(R)-2** überführt. Es konnten bis zu 69% des gewünschten Monoalkylierungsprodukts **(ent)-135a/b** isoliert werden, wobei kein doppelt alkyliertes Produkt **(ent)-82** detektierbar war. Die Diastereoselektivität, bestimmt aus dem Rohansatz, betrug nach HPLC-Analyse 95.5:4.5 (Abb. 73). Die gleiche Reaktion wurde auch mit dem enantiomeren Edukt **(S)-2** durchgeführt, wobei **135a/b** in einer Ausbeute von 59% und mit vergleichbarer Selektivität (95:5 *ds*) erhalten wurde.

Diese guten Alkylierungsergebnisse lassen sich durch zwei Umstände erklären. Zum einen besitzt das Butenyltriflat (**136**) gegenüber den Halogenderivaten **134** und **137** eine deutlich erhöhte Reaktivität und zum anderen wurde bei diesen Alkylierungsreaktionen *s*BuLi als Base verwendet. Dadurch treten keine nukleophilen Nebenprodukte wie das Bistrimethylsilylamin bei Verwendung von Silazidbasen auf. Diese Nukleophile könnten mit dem Enolat von **2** um das Elektrophil konkurrieren und so die Ausbeute an Alkylierungsprodukt **135a/b** letztendlich verringert haben.

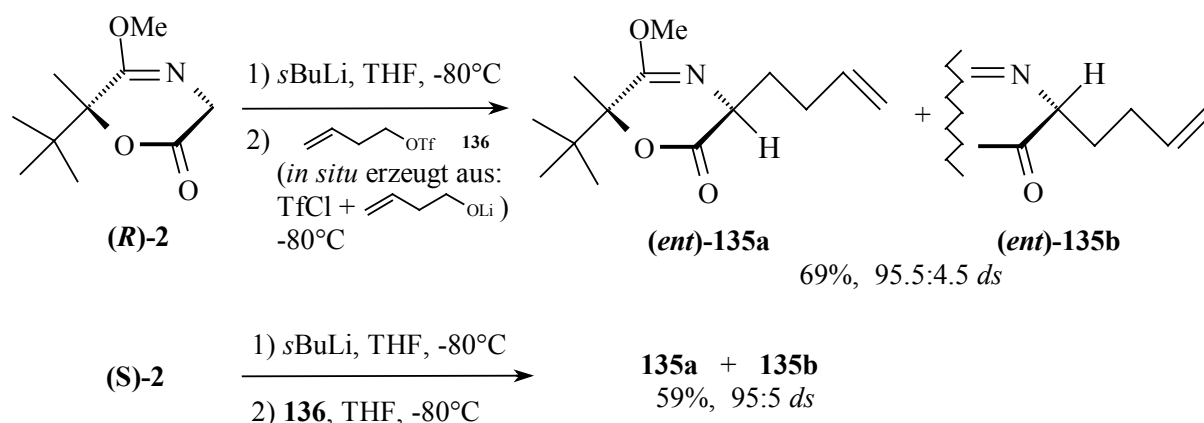


Abb. 73

7. Epoxidierung des butenylierten Glycinäquivalents (*ent*)-135 und Cyclisierungsversuche

Wie bereits in Kapitel 2 beschrieben, stand die Cyclisierung der Epoxide des butenylierten Glycinäquivalents **135**, bzw. (*ent*)-**135** noch aus. Es sollte geprüft werden, ob und wie sich diese Verbindungen bei Behandlung mit Base verhalten und ob sich über diese Route die gewünschten *spiro*-Hydroxymethylcyclobutyl-derivate **139** bzw. (*ent*)-**139** darstellen lassen. Nachdem der Butenylrest erfolgreich am chiralen Glycinäquivalent **2** eingeführt werden konnte (Kapitel 6), galt es nun, die Epoxidfunktion einzuführen. Für die Epoxidierung wurde *m*CPBA verwendet und die Reaktion zunächst unter den gleichen Bedingungen wie die Epoxidierung des Allylderivats **83** durchgeführt, d.h. mit drei Äquivalenten *m*CPBA in CH₂Cl₂ und einer Reaktionsdauer von 20 Stunden. Es stellte sich jedoch heraus, dass sich die Reaktivität des Homoallylderivates **135**, bzw. (*ent*)-**135**, deutlich von derjenigen der Allylverbindung **83** unterschied. Ausgehend von (*ent*)-**135a** konnten die gewünschten diastereomeren Epoxide (*ent*)-**97a/b** nur in einer mäßigen Ausbeute isoliert werden (33%; Tab. 9, Nr. 2), die bei einer Verlängerung der Reaktionszeit auf drei Tage noch weiter sank (11%; Tab. 9, Nr. 1). Überraschenderweise konnte allerdings auch kein Edukt (*ent*)-**135a** mehr rückisoliert werden – es trat offenbar eine Zersetzung ein. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen erwies sich schließlich die Verwendung von 1.5 Äquiv. *m*CPBA und eine Reaktionsdauer von drei Stunden als ideal (Tab. 9, Nr. 5; Abb. 74). Die diastereomeren Epoxide (*ent*)-**97a/b** konnten in einer Ausbeute von 86% isoliert werden. Die Diastereoselektivität dieser Reaktion betrug, nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung, erwartungsgemäß etwa 1:1. Im Gegensatz zu den Verbindungen **84** und **85** ließen sich die Diastereomere (*ent*)-**97a/b** säulenchromatographisch nicht trennen. In nachfolgender Tabelle (Tab. 9) sind die Ergebnisse einiger Epoxidierungsversuche der Verbindung (*ent*)-**135a** zusammengefasst.

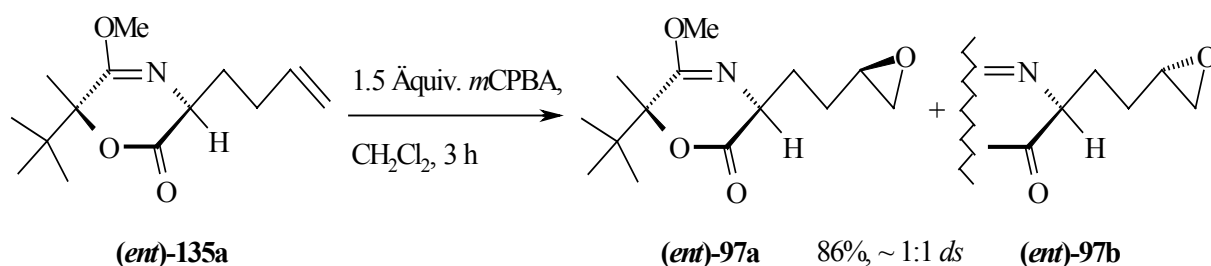
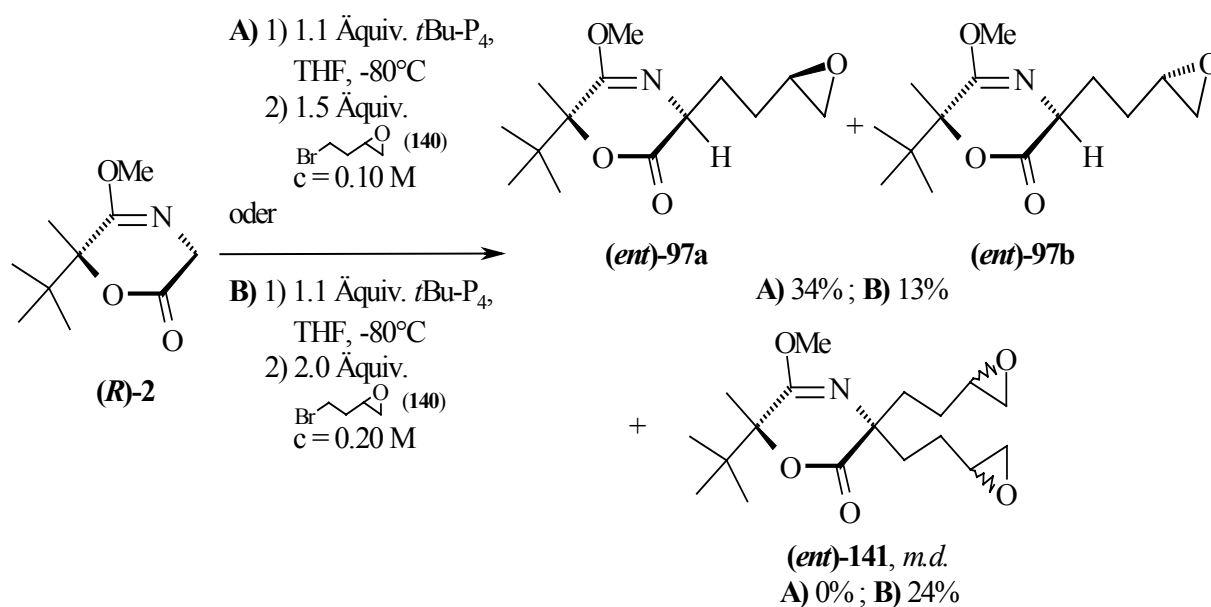


Abb. 74

Nr.	Reaktionsdauer (h)	Äquiv. <i>m</i> CPBA	Ausbeute (<i>ent</i>)-97a/b
1	72	3	11 %
2	15	3	33 %
3	5	3	45 %
4	6	2	72 %
5	3	1.5	86 %

Tab. 9

Neben der oben beschriebenen zweistufigen Reaktionsabfolge wurde versucht, die 3,4-Epoxybutan-1-yl-Seitenkette in das Glycinäquivalent (**R**)-2 direkt einzuführen. Dazu wurde das mit Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) generierte Enolat des Glycinäquivalents (**R**)-2 mit 1.5 Äquiv. racemischem 4-Brom-1,2-epoxybutan (**140**), das durch Epoxidierung von 4-Brombut-1-en (**134**) mit *m*CPBA durchgeführt worden war, drei Tage lang bei -80°C umgesetzt. Das gewünschte Produkt (*ent*)-97a/b fiel dabei in einer mäßigen Ausbeute von 34% an, naturgemäß als 1:1-Diastereomergemisch der Epoxide (Abb. 75).

Abb. 75: *m.d.*: Gemisch der Diastereomere (mixture of diastereomers)

Um die Ausbeute zu erhöhen, wurden in einem weiteren Versuch für die gleiche Reaktion zwei Äquivalente Elektrophil **140** eingesetzt sowie die Konzentration der Reaktionsmischung verdoppelt. Leider brachten diese Maßnahmen keine Ausbeutesteigerung – im Gegenteil: Neben wenig Edukt (**R**)-**2** (etwa 15%) fielen nur geringe Mengen des gewünschten, monoalkylierten Produktes (**ent**)-**97a/b** (13%) an, wohingegen nun eine deutliche Mengen an doppelt alkyliertem Produkt (**ent**)-**141** isoliert werden (24%) konnte (Abb. 75). Das Produkt (**ent**)-**141** fiel dabei als säulenchromatographisch nicht zu trennendes Gemisch von vier Diastereomeren an.

Versuche zur Cyclisierung der Epoxide (**ent**)-**97a/b**

Es sollten nun, wie geplant, die Epoxide (**ent**)-**97a/b** in Analogie zu den Epoxiden **84** und **85** zu den entsprechenden *spiro*-Cyclobutylverbindungen (**ent**)-**139a/b** cyclisiert werden. Durch einfaches Deprotonieren der Epoxide an der C3-Position des Oxazinringes sollte sich dieser Ringschluss bewirken lassen^[70,71,72,73,114]. Da sich die diastereomeren Epoxide (**ent**)-**97a/b**, wie bereits erwähnt, nicht trennen ließen, wurden sie für diese Versuche als 1:1-Gemisch eingesetzt.

Für die Cyclisierungsversuche wurden sowohl die Basen variiert – es wurden *s*BuLi, Methylgrignardreagenzien (MeMgCl, MeMgI), Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) und Silazidbasen (Li-, NaN[Si(CH₃)₃]₂) eingesetzt – als auch die Reaktionstemperatur (–80°C → Raumtemperatur) sowie die Reaktionsdauer (6 → >30 h). Die Versuche wurden entweder in THF oder in Et₂O durchgeführt.

Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle (Tab. 10) aufgeführt. Die Resultate dieser Reaktionen waren sehr ernüchternd. Bei sämtlichen Versuchsdurchführungen wurden, obwohl in allen Fällen mindestens bis auf 0°C erwärmt wurde, entweder keine Umsetzungen zum gewünschten Produkt (**ent**)-**139a/b** beobachtet (Tab. 10, Nr. 1,4,5) und es wurde nur das Edukt (**ent**)-**97a/b** zurückgewonnen, oder es wurden komplexe Produktgemische erhalten^[53] (Tab. 10, Nr. 2,3,6,7,8 ; Abb. 76). Auffällig war hierbei, dass bei Verwendung von Basen wie der Phosphazenenbase *t*Bu-P₄^[126,127,128] oder von Silazidbasen immer eine, zumindest teilweise, Zersetzung des Edukts (**ent**)-**97a/b** auftrat. Es ist zu vermuten, dass diese Basen bei den erhöhten Temperaturen um 0°C eine Zersetzung der Edukte verursachten. Im Falle der Silazidbasen wäre auch eine direkte Reaktion der resultierenden Amine mit der Epoxideinheit zu einer Vielzahl verschiedener Produkte vorstellbar. Beim Einsatz von Basen wie *s*BuLi oder

Grignardreagenzien, bei denen *n*Butan, bzw. Methan als inertes Nebenprodukt entsteht, konnte hingegen das Edukt **(ent)-97a/b** jeweils zurückgewonnen werden.

Nach den Ergebnissen erschien dieser Weg nicht mehr sehr aussichtsreich und wurde deshalb nicht mehr weiterverfolgt.

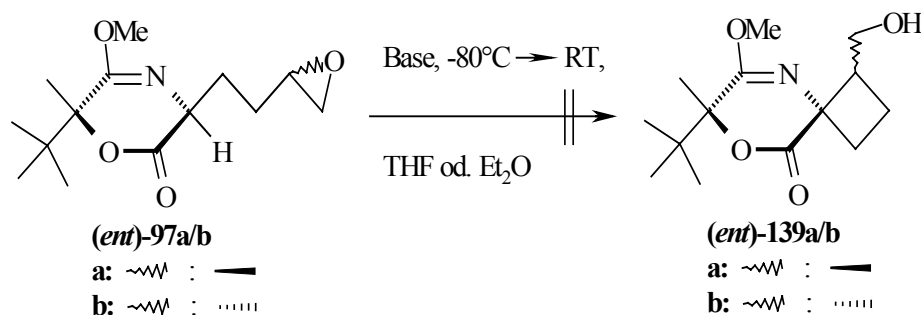


Abb. 76

Nr.	Base ¹	Temperatur	Zeit	Lsm.	Produkte
1	<i>s</i> BuLi	-80°C → +5°C	6 h	THF	(ent)-97a/b
2	<i>t</i> Bu-P ₄	-20°C → 0°C	18 h	- " -	komplexes Produktgemisch
3	<i>t</i> Bu-P ₄	-80°C → +10°C	18 h	- " -	komplexes Produktgemisch
4	MeMgCl	-78°C → RT	17 h	- " -	(ent)-97a/b
5	MeMgI	-78°C → 0°C 0°C	1 h 3 h 14 h	- " -	(ent)-97a/b
6	NaN[Si(CH ₃) ₃] ₂	-20°C → +10 °C	1 h 17 h	- " -	(ent)-97a/b + komplexes Produktgemisch
7	<i>t</i> Bu-P ₄ ²	-20°C → RT RT	18 h 15 h	Et ₂ O	komplexes Produktgemisch
8	LiN[Si(CH ₃) ₃] ₂	-20°C → RT RT	18 h 15 h	- " -	komplexes Produktgemisch

¹ es wurden immer 1.1 Äquiv. Base eingesetzt, ausser bei Nr. 5 (2.1 Äquiv.) und bei Nr. 6 (1.2 Äquiv.). - ² unter Zusatz von 1.2 Äquiv. LiClO₄

Tab. 10

8. Umsetzungen des butenylierten Glycinäquivalents (*ent*)-135 mit Iod

Als nächstes sollte die Verbindung **135** mit Iod umgesetzt werden, in der Hoffnung, die vicinale Diiodverbindung **142** zu erhalten. Das terminale Iodatom, das gegenüber dem Sekundären eine erhöhte Reaktivität aufweisen sollte, sollte dann gegen Acetat ausgetauscht werden, um das Produkt **143** dann über die verbleibende sekundäre Iodfunktion in **144** zu cyclisieren (Abb. 77).

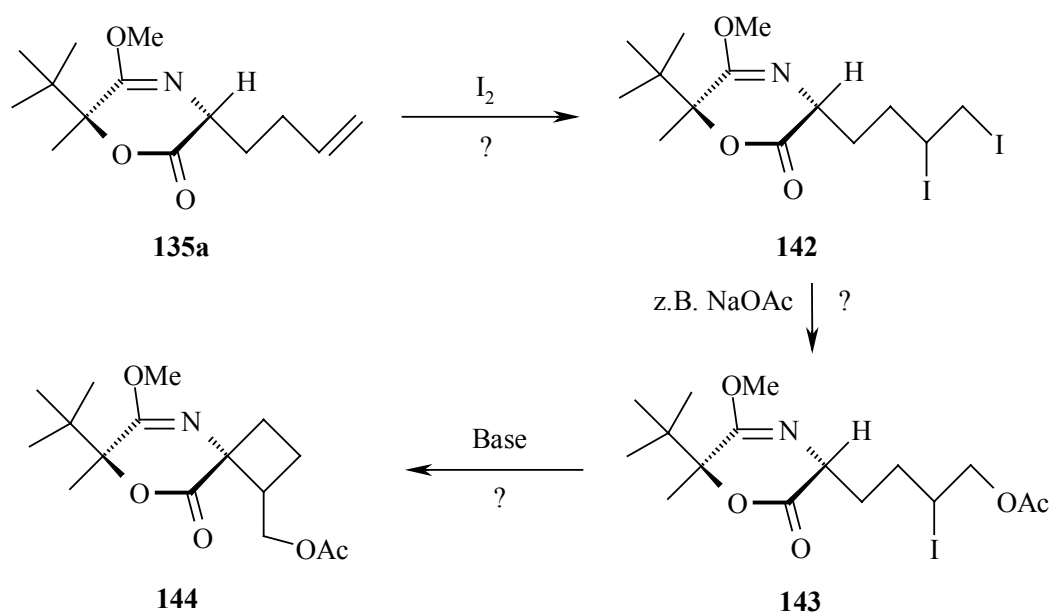


Abb. 77

Eingesetzt wurde für die Umsetzungen die Verbindung (*ent*)-**135a**, die bei diesen Reaktionen jeweils als Lösung in DME/H₂O (1:1), CHCl₃ oder *n*-Heptan/CH₂Cl₂ (1:1) vorgelegt und anschließend mit einem geringen Überschuß an Iod versetzt wurde. In allen Fällen war für das Reaktionsprodukt an Hand der ¹H-NMR-Daten festzustellen, dass die Lactimetherfunktion nicht mehr vorhanden war. Nach den Ergebnissen massenspektroskopischer Untersuchungen lag auch nicht die Diiodverbindung (*ent*)-**142** vor und auch die CHN-Analyse war nicht mit dem erwarteten Produkt vereinbar. Das Produkt konnte schließlich an Hand der spektroskopischen Daten als ein Gemisch (~2:1, NMR) der beiden diastereomeren Bicyclen (*ent*)-**145a/b** identifiziert werden (Abb. 78 u. 79, s.u.).

Zunächst war jedoch noch nicht offenkundig, ob diese Reaktion einen 5-Ring mit einer Iodmethylseitenkette oder einen iodsubstituierten 6-Ring hervorgebracht hatte. Deshalb wurden ¹³C/¹H-NMR-2D-Fernkopplungsexperimente [³J(C,H)] durchgeführt, um zu

überprüfen, ob der Carbonylkohlenstoff des Lactams mit dem Methinproton des potentiellen 5-Rings oder mit den Methylenprotonen des potentiellen 6-Rings koppelt. Es stellte sich heraus, dass dieser Carbonylkohlenstoff bei beiden Diastereomeren (**ent**)-**145a/b** mit jeweils einem der beiden Methylenprotonen eine Kopplung zeigt, jedoch nicht mit den Methinprotonen. Die Existenz des 6-Rings kann somit als gesichert gelten. In einem weiteren NMR-Fernkopplungsexperiment wurde speziell nach $^4J(\text{C,H})$ -Kopplungen gesucht (Abb. 78). Beim Vorliegen eines 5-Ringes müßten solche zwischen dem Carbonylkohlenstoff des Lactams und den Methylenprotonen der Iodmethylseitenkette auftreten und sollten im Bereich von etwa 2 Hz liegen. Diese waren aber nicht auffindbar.

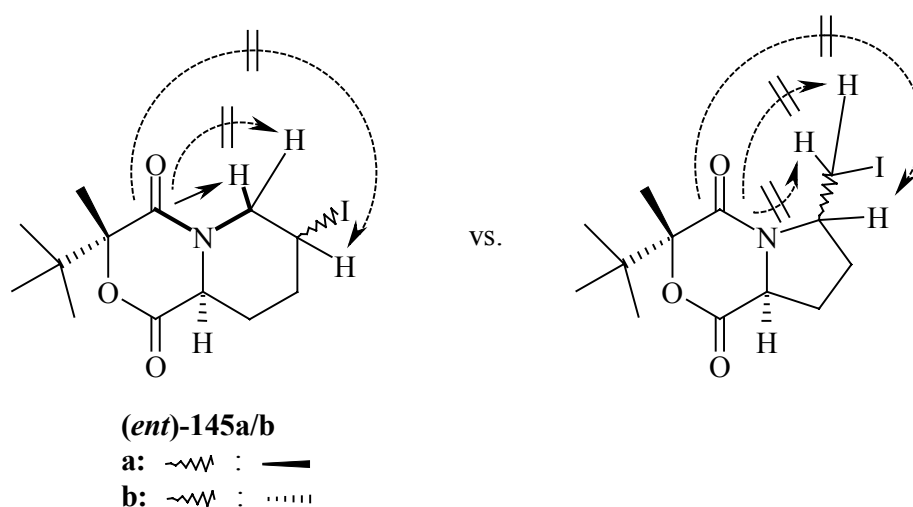


Abb. 78: 3J und $^4J(\text{C,H})$ -NMR-Fernkopplungsexperimente an (**ent**)-**145a/b**

Zum Ablauf dieser Reaktion wäre folgender Mechanismus denkbar: Im ersten Schritt addiert sich Iod an das Alken unter Bildung eines Iodoniumions, welches dann unter Cyclisierung vom Lactimetherstickstoff angegriffen wird. Iodid spaltet schließlich in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion die Methylgruppe der Lactimetherfunktion ab. Diese Reaktion führte ohne erkennbare Bildung von Nebenprodukten zu den beiden diastereomeren Iodverbindungen (**ent**)-**145a/b** in einer Ausbeute um 70%. Die Stereoselektivität betrug etwa 65:35 (Abb. 79). Die absolute stereochemische Konfiguration der diastereomeren Iodide (**ent**)-**145a/b** wurde nicht aufgeklärt.

Als Iodreagenz konnte genauso N-Iod-succinimid (NIS), auch im Überschuß, verwendet werden. Die Verwendung unterschiedlicher Lösungsmittel hatte keinen Einfluß auf die Ausbeute. Auch unterschiedlich lange Reaktionszeiten, zwischen einer und 30 Stunden, wirkten sich nicht auf Ausbeute oder Selektivität aus (Abb. 79).

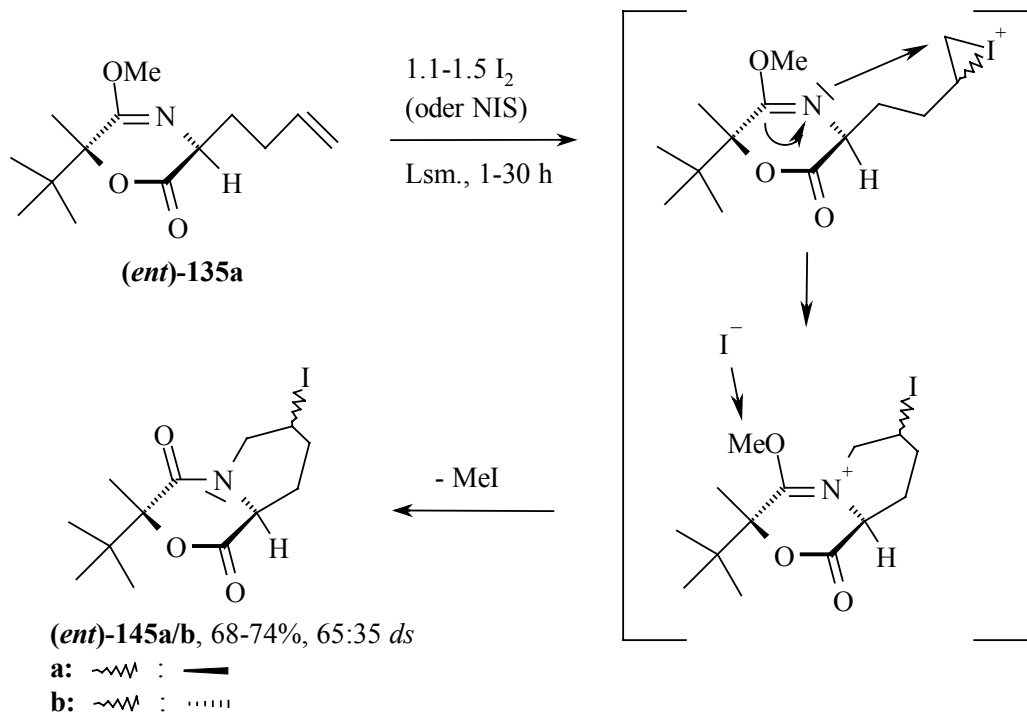


Abb. 79

Die hier beschriebene Cyclisierung könnte einen interessanten Zugang zu Pipercolinsäurederivaten eröffnen. Über nukleophile Substitution des Iodids sollten an 5-Position unterschiedlich substituierte Pipercolinsäurederivate herstellbar sein. Auch in der 2-Position könnte man Reste einführen, indem man aus der Verbindung **(ent)-145a/b** das Enolat generiert und dieses dann stereoselektiv mit geeigneten Elektrophilen alkyliert (Abb. 80).

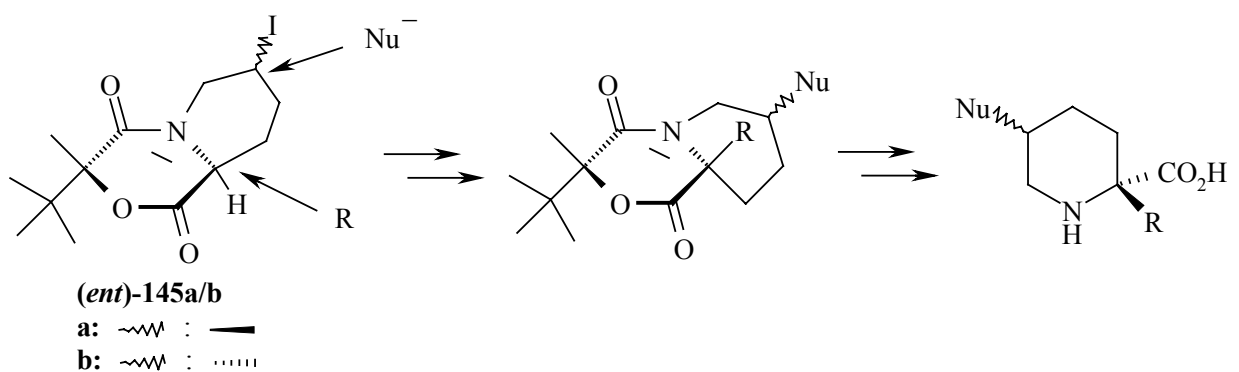


Abb. 80

Interessanterweise lieferte die Umsetzung des Allylderivats (*ent*)-**83** nicht das zu erwartete Ergebnis, d.h. die Cyclisierung zum 5-Ring-Lactam, sondern es konnte eine Vielzahl an Produkten detektiert werden (Abb. 81), deren Isolierung und Aufklärung nicht lohnenswert erschien. Aufgrund der unterschiedlichen Zielsetzung dieser Arbeit wurde diese Route nicht mehr weiterverfolgt.

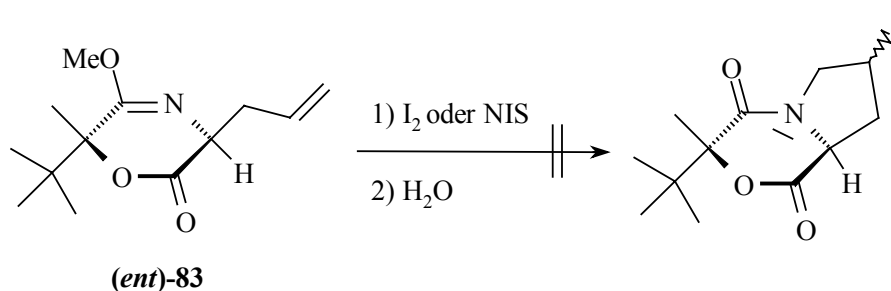


Abb. 81

9. Die Synthese der diastereomeren 1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutan-carbonsäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151**

Ausgehend von den im vorangegangenen Kapitel (Kapitel 8) beschriebenen Ergebnissen wurde schließlich eine modifizierte Syntheseroute entwickelt. Danach sollte das butenylierte Glycinäquivalent **135a/b** nicht mit Iod umgesetzt, sondern stattdessen bishydroxyliert werden. Als nächstes sollte bei dieser Route die sekundäre Alkoholfunktion der dabei entstehenden Dirole **146a/b/c/d** in eine Abgangsgruppe umgewandelt und die primäre Alkoholfunktion als solche, oder evtl. geschützt, beibehalten werden. Daran sollte sich dann eine intramolekulare Cyclisierung zum 4-Ring anschließen und Hydrolyse der Produkte, ggf. nach Entschützen, zu den freien Aminosäuren führen (Abb. 82).

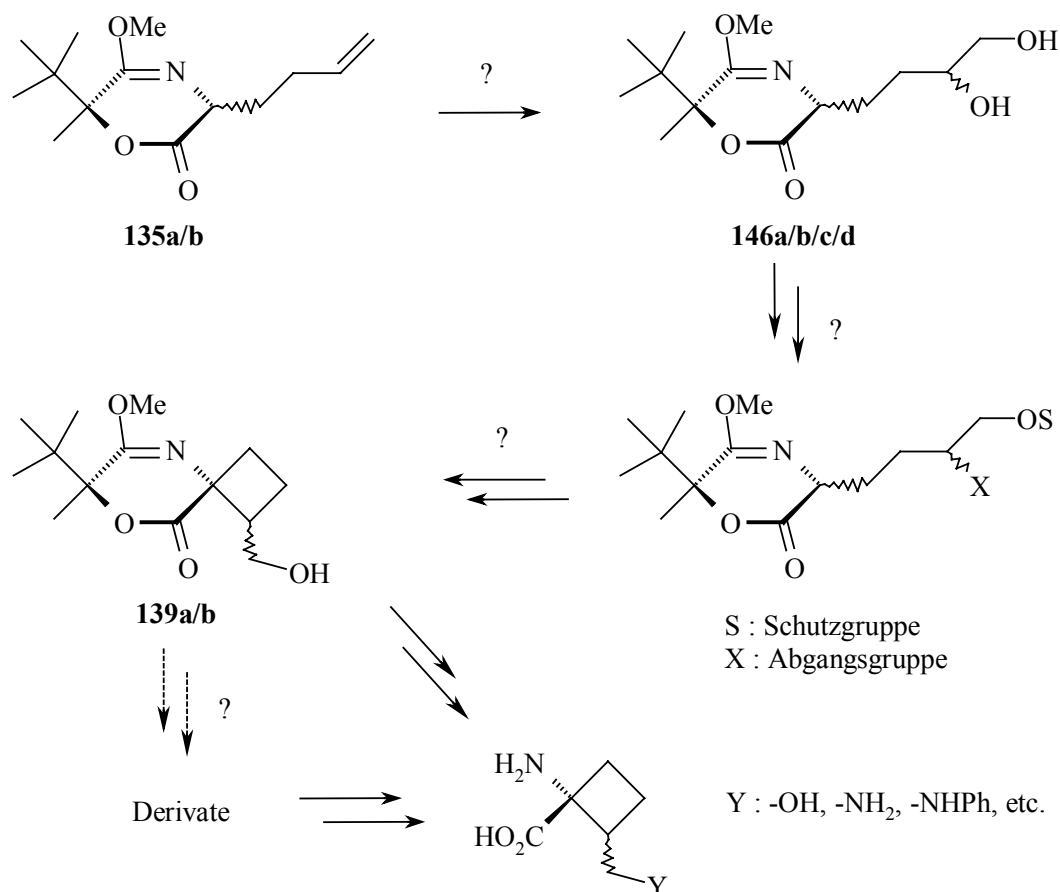


Abb. 82

Zur Bishydroxylierung wurde das Butenylderivat (*ent*)-**135a/b** in einem THF/H₂O-Gemisch mit 5 Mol% OsO₄ zusammen mit einem Überschuß an Trimethylamin-*N*-oxid als Oxidationsmittel etwa 20 h bei Raumtemperatur behandelt. Nach weiteren Optimierungsversuchen erwies sich schließlich die Verwendung von nur einem kleinen Überschuß an Trimethylamin-*N*-oxid (ca. 1.3 Äquivalente) und ein THF/H₂O-Verhältnis von 2:1 als ideal (Tab. 11, Nr. 3). Die vier diastereomeren Reaktionsprodukte (*ent*)-**146a/b/c/d** fielen laut ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung in Ausbeuten bis zu 90% und mit einer Selektivität von ca. 4:4:1:1 an. Das Verhältnis der Isomere, die sich an C3 in ihrer Konfiguration unterscheiden, konnte demnach höchstens (4+4):(1+1) = 8:2 betragen. Da das Edukt (*ent*)-**135a/b** ein Diastereomerenverhältnis von etwa 95:5 aufwies (HPLC, Abb. 83), musste die Reaktion unter partieller Inversion verlaufen sein. Für diese Reaktion wurde auch noch diastereomerenreines Edukt **135a**, gereinigt über präparative HPLC, eingesetzt und auch dabei ein Produktgemisch der vier Diastereomere **146a/b/c/d** mit der selben Selektivität (4:4:1:1) erhalten, was ebenfalls nur mit einer Epimerisierung an der C3-Position des Oxazinringes zu erklären ist.

Die Diastereomere **(ent)-146a/b/c/d** wurden nicht voneinander separiert, noch wurden ihre Konfigurationen aufgeklärt, da dies für die nächste Stufe nicht relevant war und das Stereozentrum am Oxazinring in einem späteren Schritt ohnehin wieder zerstört wurde.

In nachfolgender Tabelle (Tab. 11) sind einige Ergebnisse der Bishydroxylierung zusammengefasst:

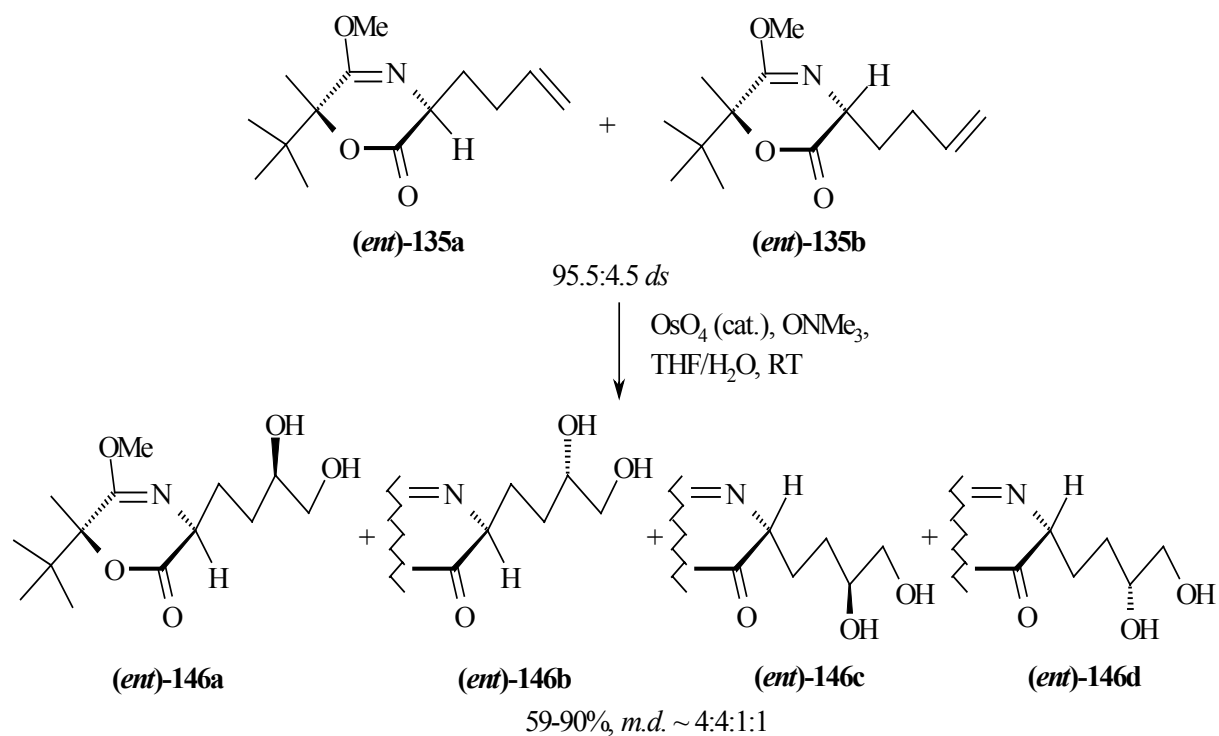


Abb. 83

Nr.	Äquiv. ONMe ₃	Verhältnis THF/H ₂ O	Ausbeute Diol (ent)-146a/b/c/d
1	2.0	2 : 1	59 %
2	1.25	5 : 2	83 %
3	1.3	2 : 1	90 %

Tab. 11

Im Folgeschritt sollte die terminale Hydroxyfunktion der Verbindungen **(ent)-146a/b/c/d** selektiv mit einer Silylgruppe geschützt werden. Reaktionen, bei denen primäre Alkohole in Gegenwart sekundärer Alkohole selektiv geschützt werden, sind vielfach

literaturbekannt^[142,143]. Die Differenzierung dieser Funktionen ist möglich, da aufgrund der sterischen Hinderung sekundäre Alkoholfunktionen langsamer als primäre reagieren.

Für eine günstige Massenbilanz wurde keine große Schutzgruppe, wie z.B. $-\text{SiPh}_2t\text{Bu}$, sondern die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe gewählt, die für dieses Vorhaben ausreichend hydrolysestabil erschien. Um eine Silylierung der sekundären Hydroxyfunktion zu vermeiden, wurde nur ein geringer Überschuß (1.15 Äquiv.) an $\text{ClSiMe}_2t\text{Bu}$ verwendet. Neben Imidazol als Base wurde zusätzlich eine katalytische Menge DMAP zugesetzt (Tab. 12, Nr. 1,2). Die Ausbeute, die damit um 70% lag, konnte dann durch Zusatz katalytischer Mengen an DMF (1-2 Vol%) noch um 15% gesteigert werden (Tab. 12, Nr. 3). Nach ^1H -NMR-spektroskopischer Analyse lag das Diastereomerenverhältnis der Produkte **(ent)-147a/b/c/d** im Vergleich zu den Edukten **(ent)-146a/b/c/d** unverändert bei ca. 4:4:1:1. Auch hier wurden keine Versuche unternommen, die Diastereomere zu separieren, oder ihre Konfiguration zu bestimmen (Abb. 84).

In folgender Tabelle (Tab.12) sind die Ergebnisse der Silylierung der terminalen Hydroxyfunktion zusammengefasst.

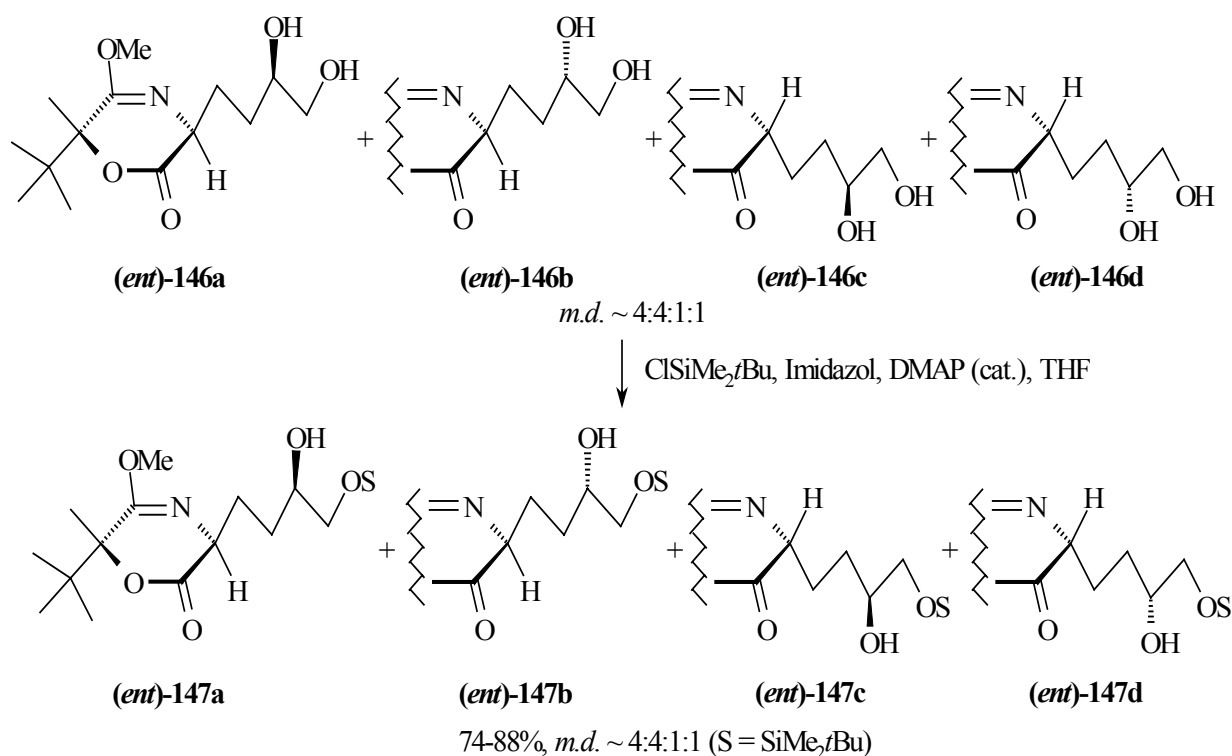


Abb. 84

Nr.	Äquiv. ClSiMe ₂ tBu	Äquiv. Imidazol	DMF (cat.)	Reaktionszeit	c (Lsg.)	Ausbeute (ent)-147a/b/c/d
1	1.15	2.2	--	4 h	0.15 M	74 %
2	1.25	2.2	--	18 h	0.10 M	68 %
3	1.15	2.3	+	16 h	0.10 M	88 %

Tab. 12

Nun musste die zweite, die sekundäre und nicht geschützte Hydroxyfunktion von **(ent)-147a/b/c/d** in eine geeignete Abgangsgruppe umgewandelt werden. Als Abgangsgruppe wurde Iodid gewählt, da sich Hydroxyfunktionen mit Iod in Gegenwart von Triphenylphosphin und Imidazol problemlos gegen Iodid austauschen lassen. Jedoch war dies bisher noch nicht für 1,2-Diole bekannt, bei denen die primäre Alkoholfunktion nur mit einer Dimethyl-*tert*-butyl-silyl-Gruppe geschützt ist. Durchgeführt wurden analoge Umsetzungen lediglich mit der sterisch anspruchsvolleren *tert*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe am primären Alkohol^[144,145]. Auch war nicht auszuschließen, dass bei der Aktivierung eine Cyclisierung durch Reaktion mit dem nukleophilen Stickstoff des Oxazinringes auftritt, analog zu dem in Kapitel 8 beschriebenen Reaktionsverlauf.

Bei der spektroskopischen Analyse des Produktgemisches, das bei der Reaktion eines Gemisch der Diastereomere **(ent)-147a/b/c/d** isoliert wurde, konnte jedoch glücklicherweise keine dieser unerwünschten Nebenreaktionen beobachtet werden. Die Reaktion war bereits nach fünf Stunden in THF bei Raumtemperatur abgeschlossen^[137] und das Edukt hatte sich glatt zu den gewünschten Iodderivaten **(ent)-148a/b/c/d** umgesetzt. Die Ausbeute betrug bis zu 90% (Tab. 13, Nr. 2,3). Bei einer Verlängerung der Reaktionsdauer auf 18 Stunden verringerte sich die Ausbeute geringfügig, auf 65 % (Tab. 13, Nr. 1). Das Isomerenverhältnis der Produkte **(ent)-148a/b/c/d** war auch hier, nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung, im Bereich von 4:4:1:1 (Abb. 85). Die isomeren Alkohole **(ent)-147a/b/c/d** haben sich demnach alle gleichermaßen gut zu den entsprechenden Iodiden **(ent)-148a/b/c/d** umgesetzt. Auch auf dieser Stufe wurden die Diastereomere **(ent)-148a/b/c/d** nicht voneinander getrennt. In der Tabelle 13 sind die Ergebnisse des Iodid-Hydroxy-Austausches zusammengefasst:

Nr.	Äquiv. PPh ₃	Äquiv. I ₂	Äquiv. Imidazol	Reaktionsdauer	Temperatur	Ausbeute (<i>ent</i>)-148a/b/c/d
1	1.1	1.05	2.2	18 h	RT	65 %
2	1.1	1.2	2.25	4 h	0°C	72 %
3	1.1	1.15	2.2	1.5 h	0°C	90 %
				1.5 h	RT	

Tab. 13

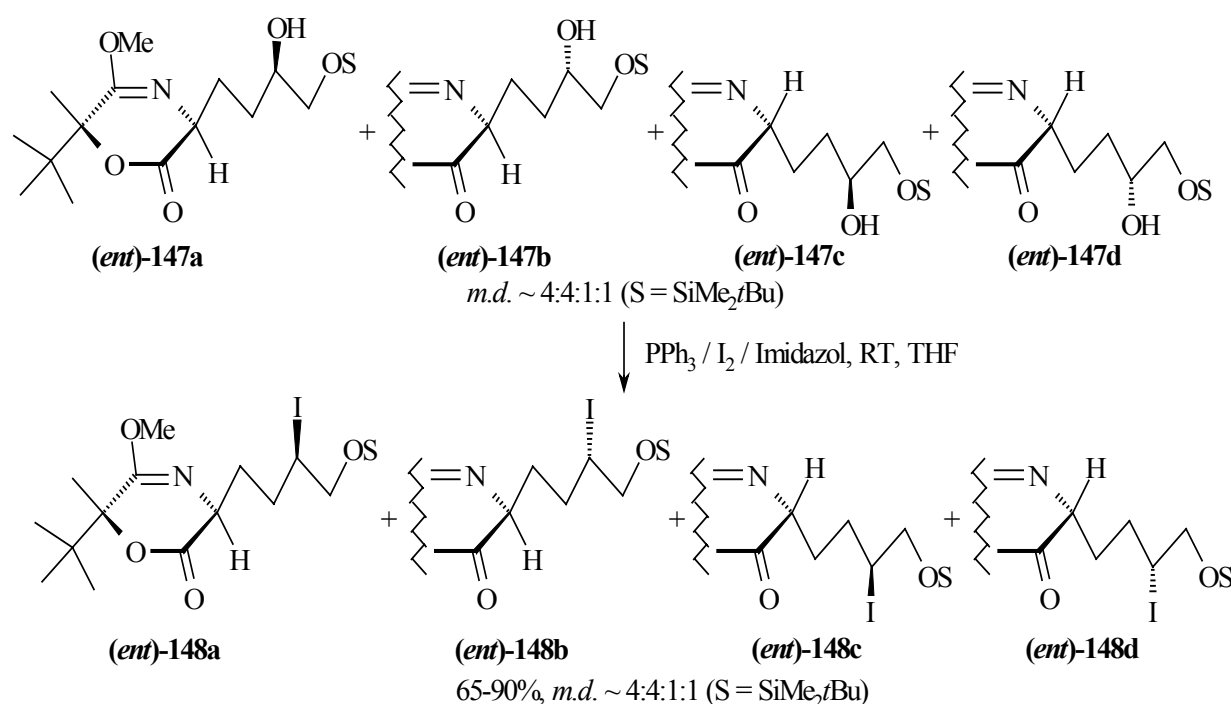


Abb. 85

Im nächsten Schritt, dem Schlüsselschritt der gesamten Sequenz, mussten die diastereomeren Iodverbindungen (*ent*)-148a/b/c/d zu den silylgeschützten *spiro*-Hydroxymethylcyclobutylverbindungen (*ent*)-149a/b/c/d cyclisiert werden. In der Literatur waren bis dahin bereits Beispiele für intramolekulare Cyclisierungen zur Darstellung von Cyclobutanderivaten bekannt, die im Prinzip mit dem hier angewendeten Verfahren vergleichbar waren, nur wurden dazu stets primäre Tosylfunktionen als Abgangsgruppen genutzt^[146,147,148]. In diesem Falle lag jedoch ein sekundäres Iodid vor, welches zudem durch eine vicinale, silylgeschützte primäre Alkoholfunktion sterisch stark abgeschirmt war. Von daher kam der Wahl der bei der Cyclisierung einzusetzenden Base besondere Bedeutung zu,

da sie zu einem möglichst reaktiven Enolat führen sollte. Aus Untersuchungen von A. Grandl war bekannt, dass sich Lithiumenolate des chiralen Glycinäquivalents **2** mit sekundären Alkyljodiden wie *iso*-Propyljodid, nicht alkylieren lassen^[52,55]. Mit Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) als Deprotonierungsreagenz ließen sich die gewünschten Alkylierungsprodukte aber erhalten. Aus diesem Grunde wurde für die Cyclisierungsversuche ebenfalls die von Grandl verwendete Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) eingesetzt. Dazu wurden die Edukte (*ent*)-**148a/b/c/d** nun bei –80°C mit einem kleinen Überschuß (1.1 Äquiv.) Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄) behandelt, wobei sich aus der dann zunächst orangefarbenen Lösung langsam ein farbloser Niederschlag abschied. Nach Aufarbeitung konnten die gewünschten silylgeschützten *spiro*-Hydroxymethylencyclobutylverbindungen (*ent*)-**149a/b/c/d** erhalten werden. Für die Ausbeuten erwies sich ein DME/THF-Lösungsmittelgemisch als günstiger (Tab. 14, Nr. 4,5) als reines THF (Tab. 14, Nr. 2) oder reines DME (Tab. 14, Nr. 3), wobei diese im Vergleich zu Diethylether ihrerseits deutlich bessere Ausbeuten lieferten (Tab. 14, Nr. 1). Als maximale Ausbeute wurden schließlich 81% erreicht. Dies gelang in einem 5:1-Gemisch von DME und THF, und es wurde in einer verdünnteren Lösung gearbeitet (0.04 M), um intramolekulare Reaktionen zu bevorzugen. Auch erwies sich als günstig, die Reaktion nicht zu lange zu rühren (vgl. Nr. 4 mit Nr. 5 in Tab. 14). Im ¹H-NMR-Spektrum der Rohprodukte konnten neben geringen Mengen Edukt (*ent*)-**148a/b/c/d** keine Signale detektiert werden, die auf die Bildung von Nebenprodukten, z.B. durch eine Eliminierungsreaktion, hingewiesen hätten. Das Diastereomerengemisch (*ent*)-**149a/b/c/d**, das mit einer Selektivität von etwa 45:35:15:5 anfiel, ließ sich chromatographisch zwar reinigen, auf dieser Stufe aber leider nicht trennen (Abb. 86). Es musste also als Gemisch weiter eingesetzt werden.

In folgender Tabelle (Tab. 14) sind die Ergebnisse der Cyclisierungsreaktion zusammengefasst:

Nr.	Lösungsmittel	Äquiv. <i>t</i> Bu-P ₄	Temperatur	Konz.	Dauer	Ausbeute (<i>ent</i>)- 149a/b/c/d
1	Et ₂ O	1.2	-80°C	0.08 M	2 h	19 %
2	THF	1.2	-80°C	0.1 M	4 h	45 %
3	DME	1.2	-60°C	0.05 M	2.5 h	64 %
4	DME/THF (5:1)	1.15	-80°C	0.04 M	5 h	69 %
5	DME/THF (5:1)	1.1	-80°C	0.04 M	3 h	81 %

Tab. 14

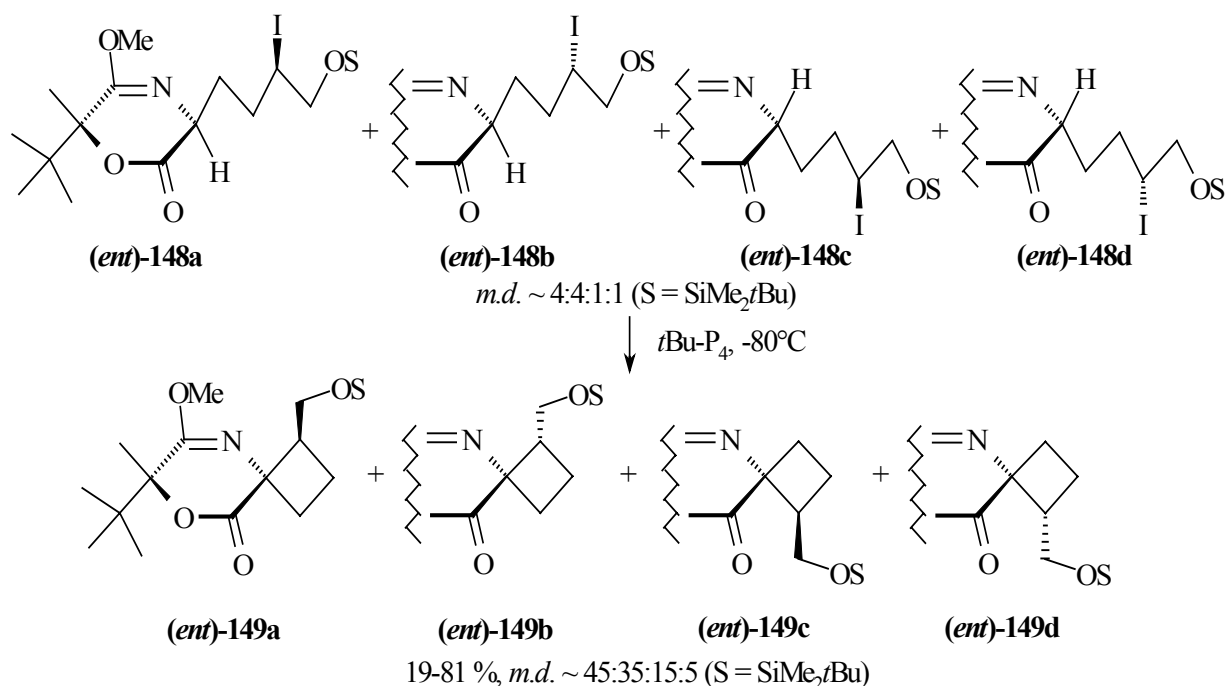


Abb. 86

Schließlich musste noch die Silylschutzgruppe abgespalten werden. Dieser Schritt erwies sich überraschenderweise als problematischer als angenommen. Die Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid als Lösung in THF oder von Fluorid als Festphasenreagenz lieferte bei Einsatz eines größeren Überschusses und bei längeren Reaktionszeiten nur unbefriedigende Ausbeuten an Produkt (**ent**)-139a/b/c/d, wobei mit dem Festphasenreagenz überhaupt keine nennenswerten Mengen an gewünschtem Produkt entstanden, jedoch auch kein Edukt mehr rückisolierbar war (Tab. 15, Nr. 1). Die Verwendung von 4 Äquiv. einer 0.1M HF Lösung in MeCN lieferte selbst nach 18 h nur unverändertes Edukt. HF reagierte vermutlich mit der Glasoberfläche des Kolbens ab und dies schneller als mit der Verbindung (**ent**)-149a/b/c/d (Tab. 15, Nr. 2).

Erfolg brachte schließlich die Verwendung einer Tetrabutylammoniumfluoridlösung (1.7 Äquiv., 2 h, Tab. 15, Nr. 5). Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden die freien Alkohole als Diastereomergemisch (**ent**)-139a/b/c/d in einer Gesamtausbeute bis zu 81% isoliert (Abb. 87).

In folgender Tabelle (Tab. 15) sind die Ergebnisse der Abspaltungsreaktion zusammengefasst.

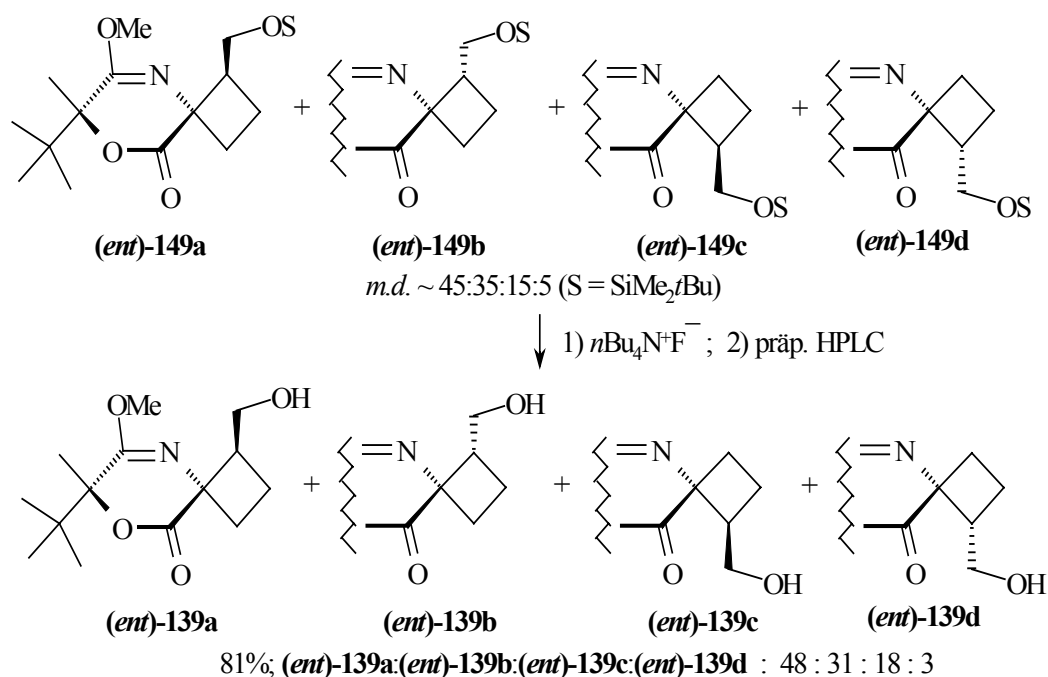


Abb. 87

Nr.	Äquiv. Abspaltreagenz (THF)	Reaktionsdauer	Ausbeute (ent)-139a/b/c/d
1	3 Äquiv. F ⁻ (auf Festphase)	7 h	--- ¹
2	4 Äquiv. HF in H ₃ CCN	18 h	Edukt
3	2 Äquiv. nBu ₄ NF·3H ₂ O (fest)	3 h	43 %
4	3 Äquiv. nBu ₄ NF	4 h	51 %
5	1.7 Äquiv. nBu ₄ NF	2.5 h	81 %

¹ Weder Edukt, noch Produkt(e) konnten (rück-)isoliert werden.

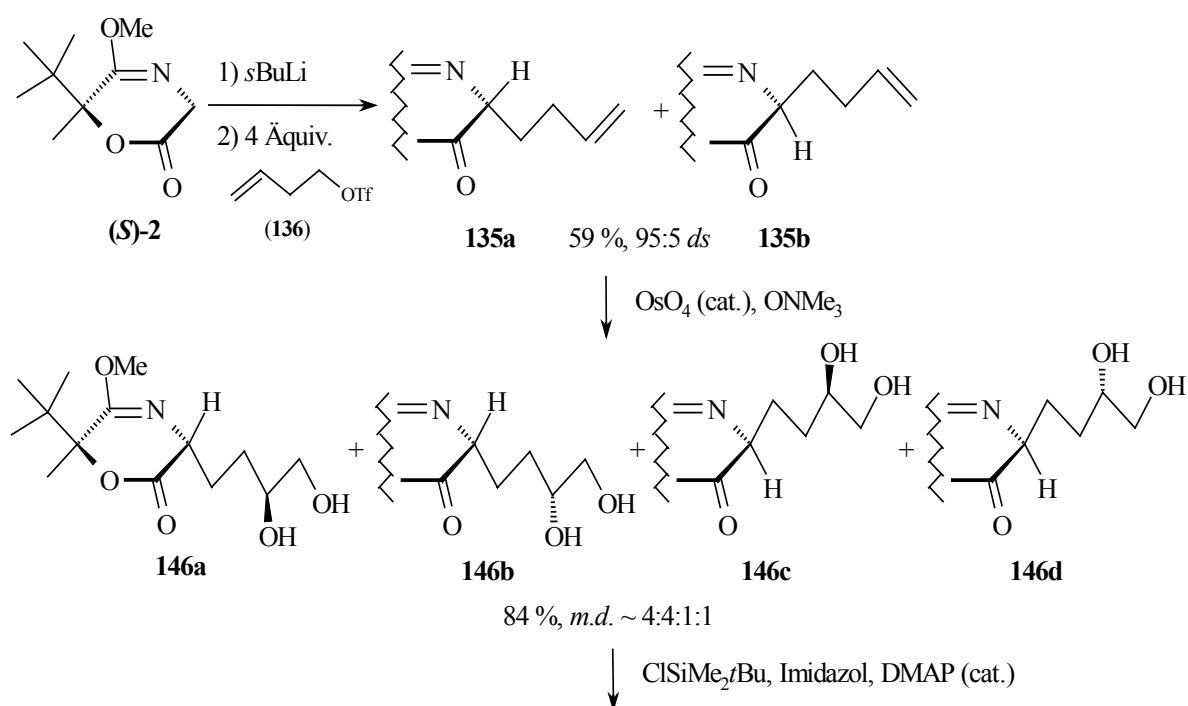
Tab. 15

Nachdem das Fließmittel optimiert war, ließen sich die Isomere (ent)-139a/b/c/d relativ einfach über präparative HPLC trennen. Sie konnten dabei ohne Verluste und in einem Verhältnis von 48:31:18:3 ((ent)-139a : (ent)-139b : (ent)-139c : (ent)-139d) isoliert werden (Abb. 87). Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen zu den einzelnen Diastereomeren (ent)-139a/b/c/d wird etwas weiter unten besprochen.

Da die beiden Nebendiastereomere (ent)-139c/d nur in einem Anteil von zusammen etwa 21% entstanden und dazu in einem ungünstigen Verhältnis von 6:1, wurde, um alle vier

diastereomeren freien Aminosäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** in ausreichenden Mengen herstellen zu können, die gleiche Synthese noch mit dem enantiomeren Glycinäquivalent (*S*)-**2** durchgeführt. Diese zur Darstellung von (*ent*)-**139a/b/c/d** spiegelbildliche Reaktionssequenz ist in Abb. 88 dargestellt. Die Ergebnisse entsprachen in jeder Hinsicht jenen der ursprünglichen Synthese. Die Ausbeuten ließen sich aber z.T. steigern.

Der Butenylrest konnte in einer Ausbeute von 59% mit einer Selektivität von etwa 95:5 (*ds*) (NMR) eingeführt werden. Die diastereomeren Diole **146a/b/c/d** konnten daraus durch OsO₄-Oxidation mit 84% (~ 4:4:1:1 *ds*, NMR) erhalten werden. Die terminale Hydroxyfunktion wurde mit 88%iger Ausbeute (~ 4:4:1:1 *ds*, NMR) mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt und die Überführung des sekundären Alkohols in das entsprechende Iodid gelang mit I₂/PPh₃ und Imidazol mit 90% (~ 4:4:1:1 *ds*, NMR). Nach der Cyclisierung mit Phosphazenebase (*t*Bu-P₄) konnten die *spiro*-Cyclobutylverbindungen **149a/b/c/d** mit einer Ausbeute von 86% (~ 45:35:15:5 *ds*, NMR) erhalten werden. Anschließend wurden die diastereomeren Alkohole **139a/b/c/d** mit Tetrabutylammoniumfluorid in 92%iger Ausbeute in Freiheit gesetzt und über präparative HPLC voneinander separiert. Das Verhältnis der Diastereomere, ermittelt aus den isolierten Ausbeuten, betrug, genau wie bei der enantiomeren Reihe, 48:31:18:3 (Abb. 88).



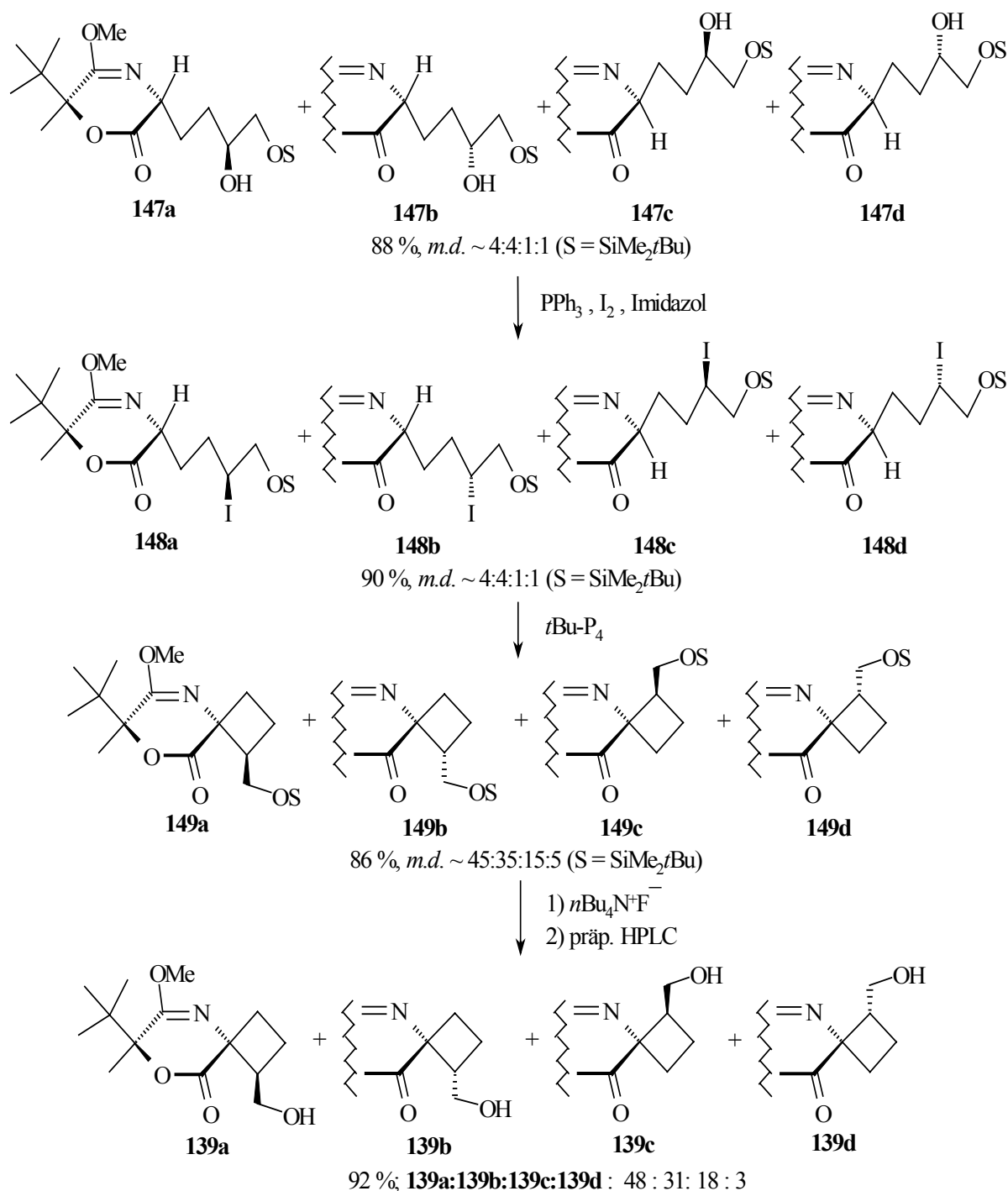


Abb. 88

Die beiden Hauptdiastereomere **139a** und **139b**, sowie (*ent*)-**139a** und (*ent*)-**139b** der beiden spiegelbildlichen Reaktionssequenzen wurden anschließend zu den freien Aminosäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** hydrolysiert. Dazu wurden die Verbindungen **139a/b** und (*ent*)-**139a/b**, jede für sich, jeweils in H₂O/MeCN gelöst (9:1, 0.1 M) und mit 5 Äquiv. TFA versetzt und bei 60°C 2 d lang gerührt. Dadurch konnte zunächst die Lactimetherfunktion

hydrolysiert werden. Zur Hydrolyse der noch vorhandenen Esterfunktion wurden die entstandenen Reaktionsprodukte jeweils mit 6 Äquiv. NaOH versetzt und 20 h lang bei 60°C in MeOH (0.2 M) gerührt. Schließlich wurden die wässrigen Phasen angesäuert und über einen stark sauren Kationenaustauscher (DOWEX 50Wx8) eluiert, wobei in allen vier Fällen die freien Aminosäuren in guten Ausbeuten isoliert werden konnten (**150**: 76%; (*ent*)-**150**: 71%; **151**: 77%; (*ent*)-**151**: 76%, Abb. 89).

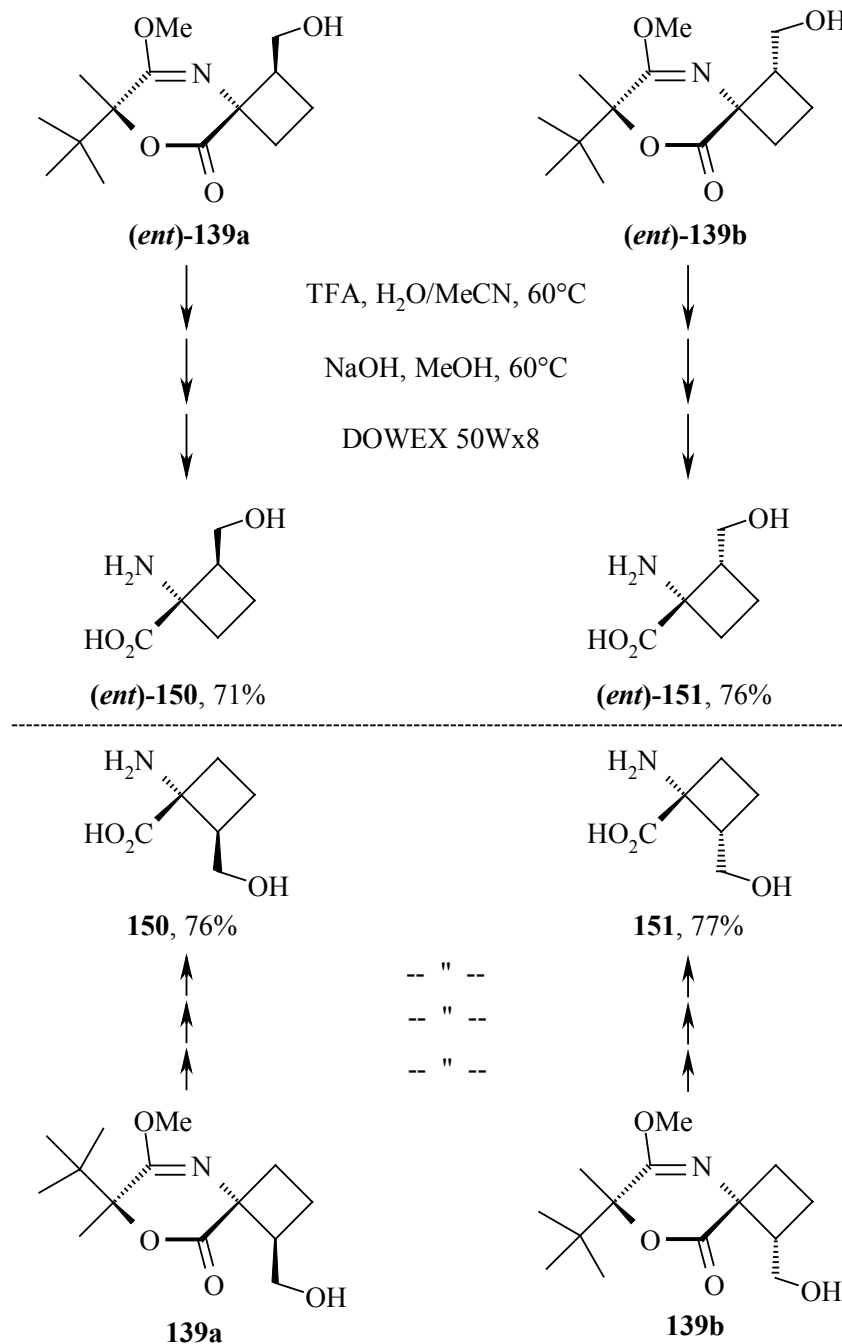


Abb. 89

Schließlich musste noch für die Verbindungen **139a/b/c/d**, bzw. **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** deren Konfiguration aufgeklärt werden. Glücklicherweise lag das Hauptisomer (*ent*)-**139a** kristallin vor und es konnte davon eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt werden (Abb. 90). Daraus folgt, nachdem die absolute Konfiguration der Hilfsgruppe bekannt war (*R*), dass die Verbindung an C4 erwartungsgemäß (*S*)-konfiguriert ist und auch an C1 (*S*)-Konfiguration besitzt. Darüberhinaus war mit der Röntgenstrukturanalyse auch die Konstitution der Verbindung als solches endgültig abgesichert.

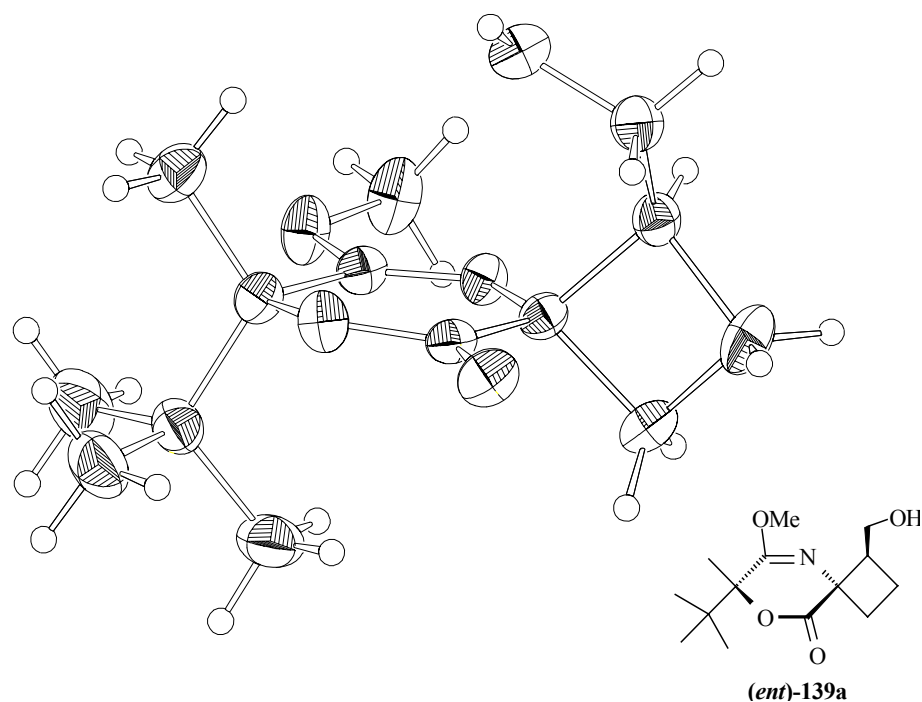


Abb. 90: Röntgenstruktur von (*ent*)-**139a**.

Zur weiteren Strukturaufklärung der diastereomeren Verbindungen **139a/b/c/d** und somit auch ihrer Enantiomere (*ent*)-**139a/b/c/d** wurden anschließend NOE-Messungen durchgeführt, wobei jeweils auf die *tert*-Butylgruppe (ca. $\delta = 1.00$ ppm) der diastereomeren Verbindungen (*ent*)-**139a/b/c/d** eingestrahlt wurde. Dabei konnte für jedes Stereoisomer ein Effekt auf die Protonen am Cyclobutanring beobachtet werden. Im Falle des Hauptdiastereomers (*ent*)-**139a**, für das auch die Röntgenstrukturanalyse vorlag, gab es erwartungsgemäß einen positiven NOE auf die beiden diastereotopen Methylenprotonen in 3-Position (4.0 und 2.6%, Abb. 91). Auch für die Verbindung (*ent*)-**139b** gab das Experiment einen positiven NOE-Effekt auf die beiden diastereotopen Methylenprotonen (3-Position, 3.4 und 1.5%, Abb. 91). Dadurch war gesichert, dass es sich bei diesem Diastereomer, neben

(ent)-139a um die zweite *spiro*-Verbindung handelte, die durch Cyclisierung *trans* zur *tert*-Butylgruppe entstanden ist. Daraus ergibt sich bei **(ent)-139b** auch zwanglos dessen Konfiguration an C1 (*S*), da sich die Verbindung nur in dieser Hinsicht von **(ent)-139a** unterscheidet. Um diese Befunde noch zu untermauern, wurden zusätzlich NOE-Spektren von den beiden anderen Diastereomeren **(ent)-139c/d** angefertigt, wobei auch hier auf die *tert*-Butylgruppe eingestrahlt wurde. Erwartungsgemäß zeigte sich hier jeweils ein positiver Effekt sowohl auf das Methinproton der 1-Position (des Cyclobutylringes), als auch auf die Methylenprotonen der Hydroxymethylseitenkette (Abb. 91).

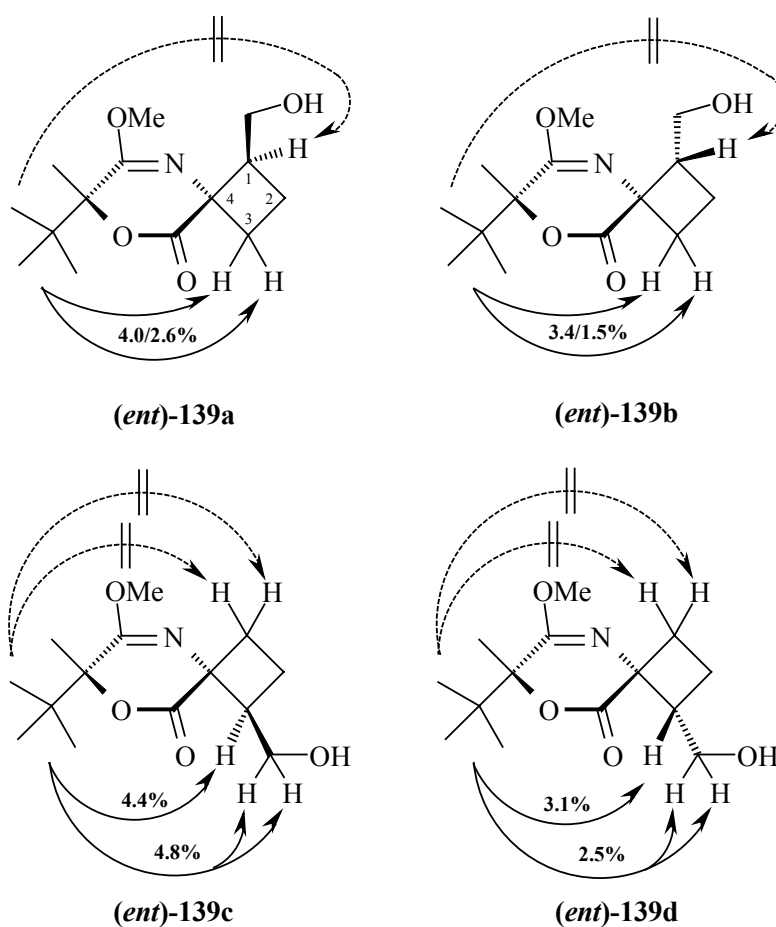


Abb. 91

Somit war die Stereochemie für **(ent)-139a** und **(ent)-139b** bestimmt, für **(ent)-139c** und **(ent)-139d** war aber noch offen, wie diese an C1 konfiguriert sind. Um diese zu ermitteln, musste eines der Isomere von **(ent)-139c/d**, bzw. **139c/d** hydrolysiert werden. Dies wurde bei **139c** realisiert. Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts – **(ent)-150** – wurde mit den ^1H -NMR-Spektren der Aminosäuren **(ent)-150** und **(ent)-151** verglichen. Das Hydrolyseprodukt war

identisch mit der Verbindung (*ent*)-**150**, womit **139c** hinsichtlich seiner Konfiguration voll aufgeklärt war (Abb. 92). Dadurch ergab sich zugleich auch die Konfiguration des vierten Diastereomers **139d**, bzw. von (*ent*)-**139d**, da sich **139d** auf Grund der anderen Befunde von **139c** nur in seiner Konfiguration an C1 unterscheiden kann.

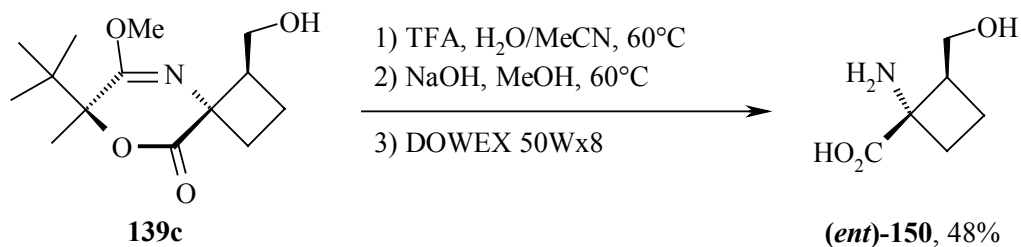


Abb. 92

Weitere Syntheserouten

1. Versuche zum Aufbau des Cyclobutanringes durch [2+2]-Cycloadditionsreaktionen

Auf der Suche nach einer möglichst einfachen Vierringsynthese, wurden auch Versuche zu thermischen [2+2]-Cycloadditionen angestellt. Die Überlegung war, ein alkylidensubstituiertes Glycinderivat wie **125** mit einem Alken in einer [2+2]-Cycloaddition zu einer *spiro*-Cyclobutylverbindung **152** zu verknüpfen. Als zweite Alkeneinheit erschien hinsichtlich der elektronischen Eigenschaften ein Ketenderivat geeignet. Zugleich würde dadurch als weitere Funktionalität eine Carbonylfunktion in das Produkt eingeführt (Abb. 93).

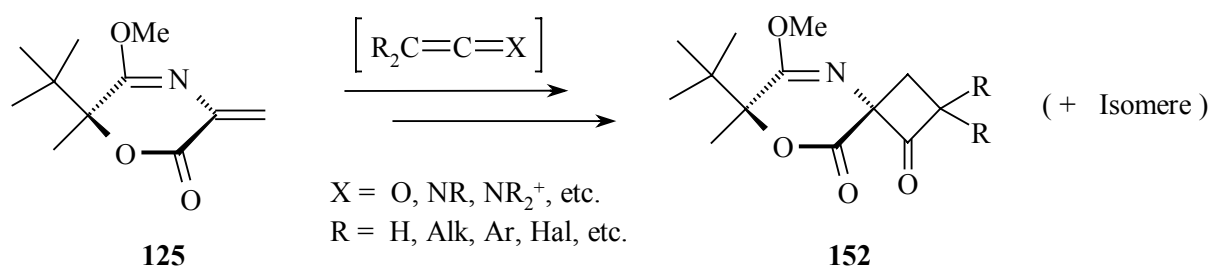


Abb. 93

Zunächst musste dazu jedoch ein Glycinderivat mit einer *exo*-ständigen Doppelbindung synthetisiert werden, wofür eine Aldolreaktion als geeignet erschien. Dies gelang durch Reaktion des Lithiumenolats von (**S**)-**2** mit Acetaldehyd (**153**) bei -80°C und anschließendem Erwärmen auf Raumtemperatur. Wegen der einfacheren Handhabbarkeit wurde Acetaldehyd (**153**) und nicht Formaldehyd verwendet. Das gewünschte Produkt (**S**)-**154** fiel in einer Ausbeute von 82% an. Nach Vergleich mit Literaturdaten ähnlicher Verbindungen ist anzunehmen, dass die Doppelbindung von **154** *Z*-konfiguriert ist^[149]. Diese Aldolkondensationsreaktion wurde mit beiden Enantiomeren, (**S**)-**2** wie (**R**)-**2** des Glycinäquivalents durchgeführt (Ausbeute an (**R**)-**154**: 78%; Abb. 94).

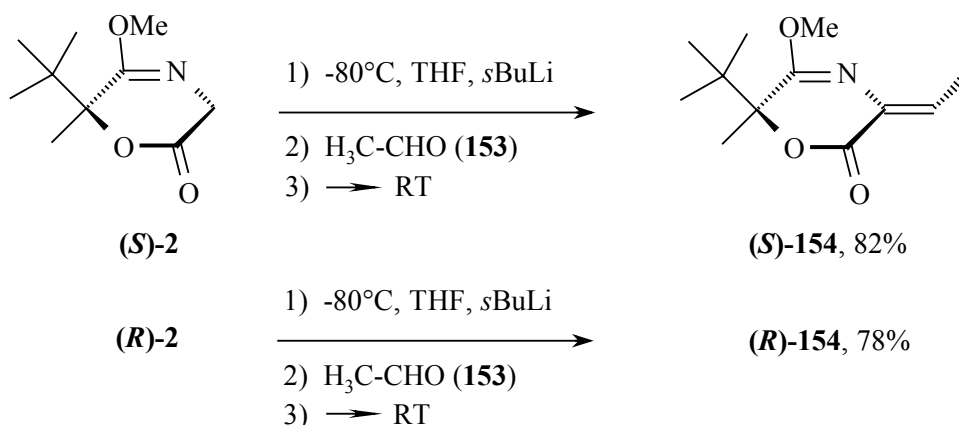


Abb. 94

Im Folgenden wurde aus Dichloracetylchlorid (**155**) und NEt_3 bei 0°C Dichlorketen^[150,151,152] (**156**) in der Gegenwart von $(S)\text{-}154$ generiert. Es konnte jedoch keine Reaktion zum erwarteten Cyclobutylderivat **157** beobachtet werden. Anscheinend reagierte das Dichlorketen deutlich schneller mit sich selbst zu seinem Dimeren, als mit der exocyclischen Doppelbindung von $(S)\text{-}154$ zu **157** (Abb. 95). Es konnte lediglich Edukt $(S)\text{-}154$ zurückisoliert werden.

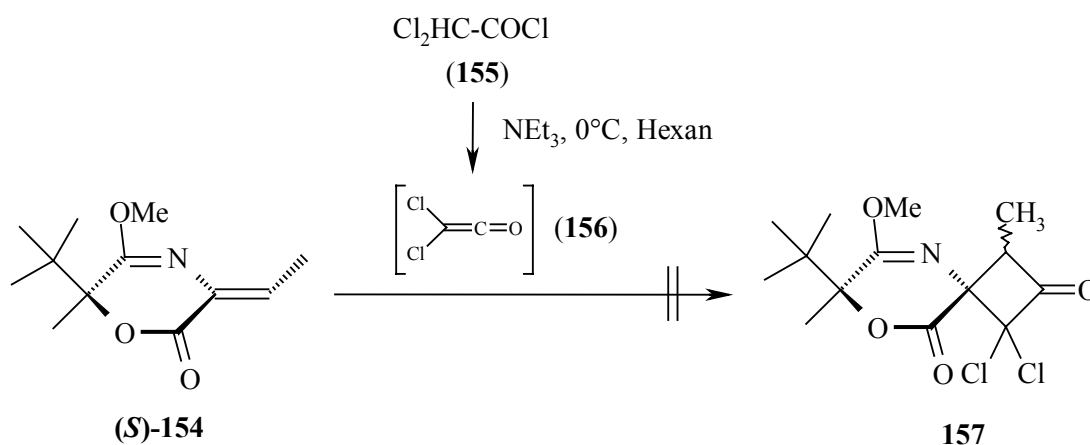


Abb. 95

Da die Reaktion mit Dichlorketen (**156**) zu keinen greifbaren Produkten führte, wurde nach weiteren Möglichkeiten für [2+2]-Cycloadditionen gesucht. Ghosez hat [2+2]-Cycloadditionsreaktionen beschrieben^[153,154,155,156,157], bei denen es ihm gelang, selbst nicht aktivierte Alkene umzusetzen. Als Reaktionspartner dienten ihm Keteniminiumsalze. Für einen Modellversuch wurde aus Acetylchlorid (**32**) und Piperidin (**158**) zugängliches *N*-

Acetylpiperidin (**159**) in Gegenwart von Cyclohexen (**160**) mit Triflatanhydrid (**161**) und Collidin (**162**) versetzt. Dies sollte zu dem Cyclobutanonderivat **163** führen. Leider konnte nicht das gewünschte Produkt **163** erhalten, sondern nur das Edukt **159** rückisoliert werden (Abb. 96). Offensichtlich ist entweder das *N*-Acetylpiperidin (**159**) zu unreaktiv, um sich zur Keteniminiumspezies umzusetzen, oder die Keteniminiumspezies von **159** ist zu unreaktiv, sich mit Cyclohexen (**160**) zu **163** umzusetzen. Die literaturbekannten thermischen [2+2]-Cycloadditionen mit Keteniminiumsalzen wurden bevorzugt mit Pyrrolidinamiden durchgeführt, jedoch nicht an Piperidinamiden^[153,154,155,156,157].

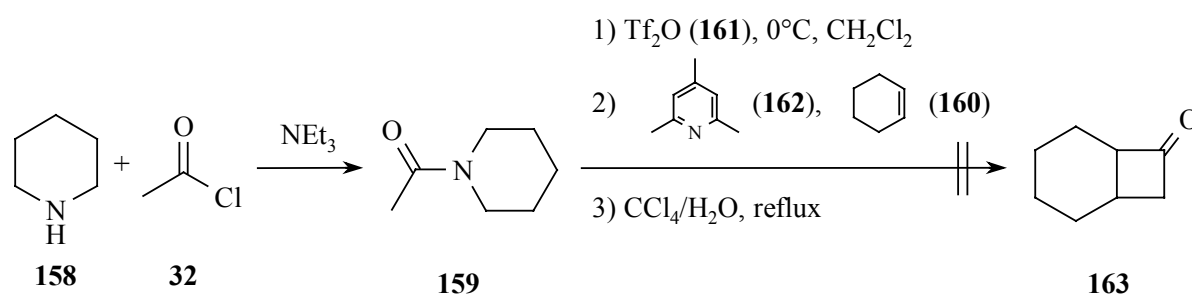


Abb. 96

Deshalb wurde als nächstes das Pyrrolidinpropionat (**166**), dargestellt aus Propionsäurechlorid (**164**) und Pyrrolidin (**165**) einer analogen, literaturbekannten Reaktion^[158] mit **160** unterzogen. Nach Aufarbeitung konnten in der Tat die erwarteten diastereomeren Reaktionsprodukte **167** isoliert werden (Abb. 97).

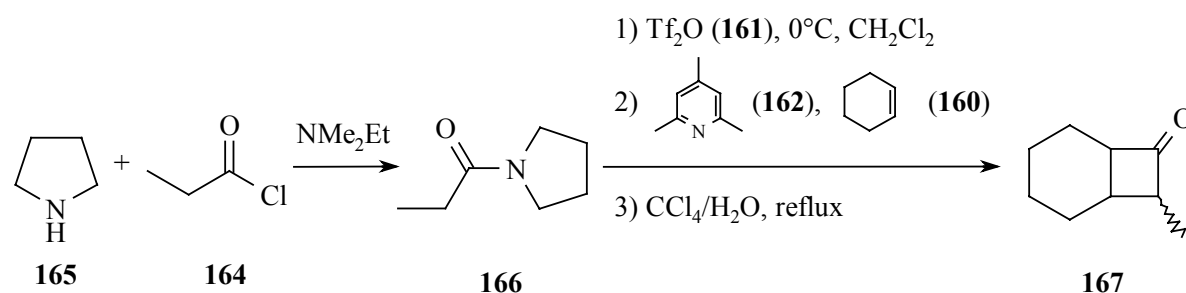


Abb. 97

Also wurde im Folgenden (*R*)-**154** in der selben Weise mit Collidin (**162**) und Tf₂O (**161**) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung wurde ein Produkt erhalten, dessen ¹H-NMR-Spektrum auf das Vorhandensein mehrerer unterschiedlicher Cycloadditionsprodukte hinwies. Im Massenspektrum trat der erwartete Molekülionenpeak

auf. Da jedoch die Ausbeute nur sehr gering war (ca. 10%) und das Produktgemisch kaum zu trennen, erschien eine Konstitutions-, bzw. Konfigurationsaufklärung wenig sinnvoll (Abb. 98). Auf eine Weiterführung dieser Versuche wurde deshalb verzichtet.

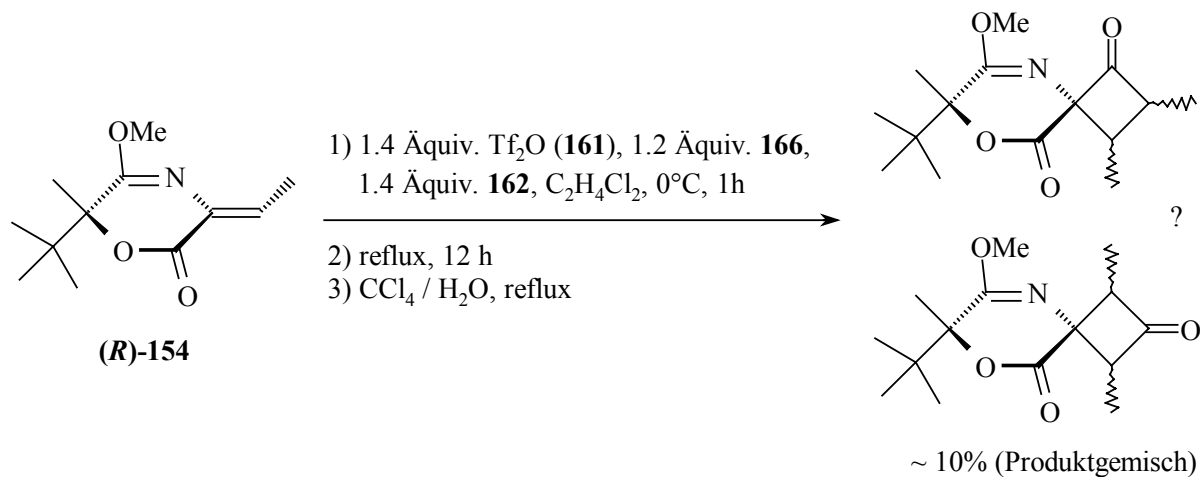


Abb. 98

2. Synthese des elektrophilen Glycinäquivalents (*ent*)-168 und erste Alkylierungsversuche mit Nukleophilen

Da sich das Enolat des chiralen Glycinäquivalents **2** gegenüber dem Elektrophil 4-Brombut-1-en (**134**) zunächst als zu unreaktiv erwies, bzw. das Enolat zunächst mit der relativ teuren Phosphazenenbase (*t*Bu- P_4) generiert werden musste, damit es ausreichend reaktiv ist (Kapitel 6, vorheriger Abschnitt), wurde versucht, das Glycinäquivalent in Analogie zum Williamson'schen Oxazinon (Abb. H, Einleitung) in seiner Reaktivität umzukehren, um es dann mit Nukleophilen – z.B. einer Butenylmetallverbindung – zu alkylieren. Eine invertierte Reaktivität von **2** sollte möglich sein, indem man in der 3-Position eine gute Abgangsgruppe (z.B. ein Halogenatom) einführt (Abb. 99).

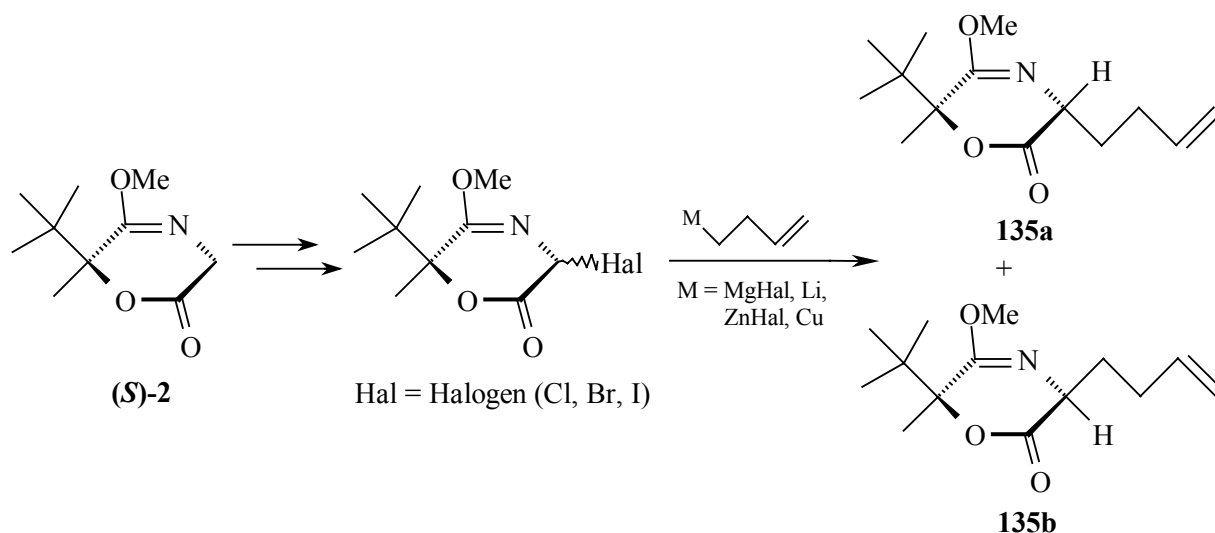


Abb. 99

Im vorliegenden Falle wurde ein Bromsubstituent als Abgangsgruppe gewählt. Für die Synthese wurde das Lithiumenolat von **(R)-2** bei tiefen Temperaturen (-80°C) mit CBr_4 und auch mit *N*-Brom-succinimid (NBS) umgesetzt. Leider konnte jedoch in beiden Fällen nur ein komplexes Produktgemisch, neben Edukt, isoliert werden. Massenspektrometrisch gab es bei Verwendung von CBr_4 als Bromierungsreagenz Hinweise auf die Einführung eines CBr_3 -Restes (Abb. 100).

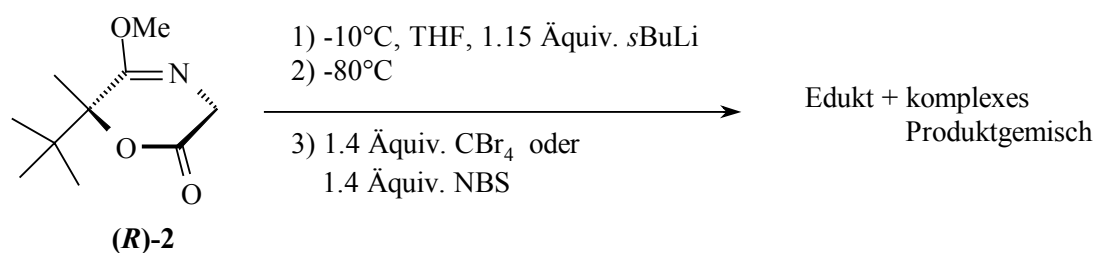


Abb. 100

Zum Erfolg führte schließlich eine radikalische Halogenierung nach dem Mechanismus einer Radikalkettenreaktion. Das chirale Glycinäquivalent **2** wurde dazu in CCl_4 mit einem Überschuß an NBS und einer katalytischen Menge AIBN versetzt^[31,32]. Nach mehrstündigem Erhitzen erhielt man das monobromierte Reaktionsprodukt als Diastereomergemisch (*ent*)-**168a/b** in bis zu 90%iger Ausbeute. Es war kein zweifach bromiertes Produkt nachzuweisen. Wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich (Tab. 16, Nr. 4) erwies sich eine 0.2 M Lösung des Eduktes in CCl_4 zusammen mit 1.4 Äquivalenten an NBS und 5-stündigem Erhitzen als ideal

(Ausbeute 89%, Abb. 101). Die beiden diastereomeren Bromide (*ent*)-168a/b, die nach ¹H-NMR-spektroskopischer Untersuchung in einem Verhältnis von ~ 2:1 anfielen, ließen sich säulenchromatographisch zwar reinigen, jedoch nicht trennen. Sie fielen als nur mäßig stabiles, öliges Produkt an, welches sich bei Raumtemperatur relativ rasch zersetzte, bei -25°C jedoch über Monate ohne Zersetzung stabil blieb.

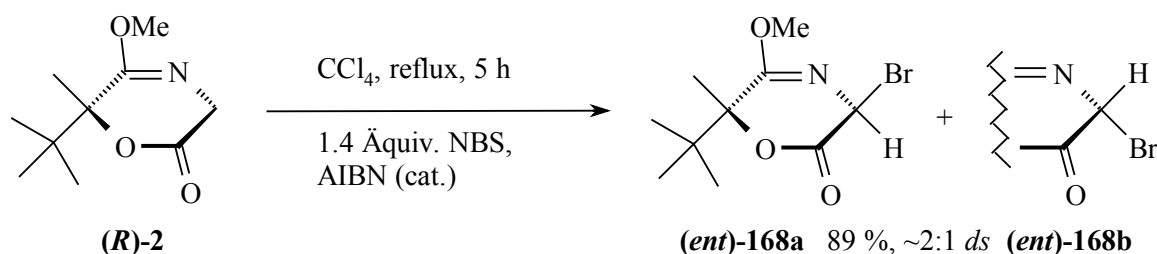


Abb. 101

Nr.	Äquiv. NBS	c (Edukt) in CCl ₄	Reaktionsdauer	Ausbeute (<i>ent</i>)-168a/b
1	1.06	0.1 M	3 h	48 %
2	1.25	0.05 M	4 h	21 %
3	1.3	0.2 M	20 h	72 %
4	1.4	0.2 M	5 h	89 %
5	1.5	0.2 M	4.5 h (70°C)	70 %

Tab. 16

Mit NOE-Differenzspektren gelang es, den Diastereomeren ihre Konfiguration zuzuordnen. Wurde auf die *tert*-Butylgruppe des Hauptdiastereomers eingestrahlt ($\delta = 1.02$ ppm), zeigte sich ein deutlicher Effekt, für die Methylgruppe ($\delta = 1.65$ ppm, 12.2%) und, was entscheidend war, für das Methinproton der 3-Position ($\delta = 6.20$ ppm, 4.0%). In einem weiteren Experiment, bei welchem auf die Methylgruppe (am C-6 Atom des Oxazins, $\delta = 1.65$ ppm) eingestrahlt wurde, trat nur ein verstärkender Effekt auf die *tert*-Butylgruppe auf (15.0%), nicht jedoch auf das Methinproton. Experimente, bei denen bei der Frequenz des Methinprotons ($\delta = 6.20$ ppm) eingestrahlt wurde, zeigten jedoch keinen NOE-Effekt, weder für die *tert*-Butyl-, noch für die Methylgruppe. Dennoch kann davon ausgegangen werden,

dass das Hauptdiastereomer (*ent*)-**168a** bzgl. der *tert*-Butylgruppe und des Bromsubstituenten *trans*- und das Nebendiastereomer (*ent*)-**168b** somit *cis*-substituiert ist (Abb. 102).

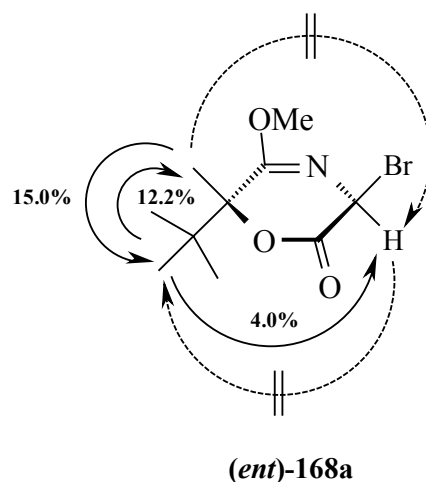


Abb. 102: NOE-Differenz-Experiment (NMR)

Umsetzungen des monobromierten Glycinäquivalents mit Nukleophilen

Das Hauptanliegen war nun, mit dem elektrophilen Glycinäquivalent (*ent*)-**168a/b** ein 2-Butenylderivat von (*R*)-**2** zugänglich zu machen.

Zunächst wurden jedoch, um das System näher zu untersuchen, Reaktionen mit Methylgrignard (MeMgCl) als Nukleophil durchgeführt. Dadurch sollte man zu bekannten Substanzen, der monomethylierten Spezies **75**, gelangen. Bei der Reaktion von (*ent*)-**168a/b** mit MeMgCl bei -80°C in THF wurden jedoch nicht die erwartete Methylierungsprodukte (*ent*)-**75a/b**, sondern überraschenderweise die Dimerisierungsprodukte (*ent*)-**169a/b** des Glycinäquivalents erhalten (Ausbeute 61%). Denkbar ist eine Bildung über Radikalzwischenstufen, wie sie bereits von Williams et al. postuliert wurden^[32]. Nach dem ^1H -NMR-Spektrum entstanden zwei diastereomere Produkte (*ent*)-**169a/b** und in einem Verhältnis von etwa 9:1. Da im ^1H -NMR-Spektrum für das Haupt-, wie das Nebenisomer jeweils nur ein Signal für die *tert*-Butyl-, die Methyl-, die Methoxygruppe sowie für das Methinproton vorhanden war, müssen die gebildeten Dimere C_2 -symmetrisch sein. Als Hauptprodukt ist (*ent*)-**169a** anzunehmen, da bei diesem die Verknüpfung der Monomere jeweils *trans* zur *tert*-Butylgruppe erfolgte. Als weiteres C_2 -symmetrisches Produkt kann nur (*ent*)-**169b** entstanden sein. So musste davon ausgegangen werden, dass die beiden C_2 -symmetrischen Produkte (*ent*)-**169a** und (*ent*)-**169b** vorlagen (Abb. 103).

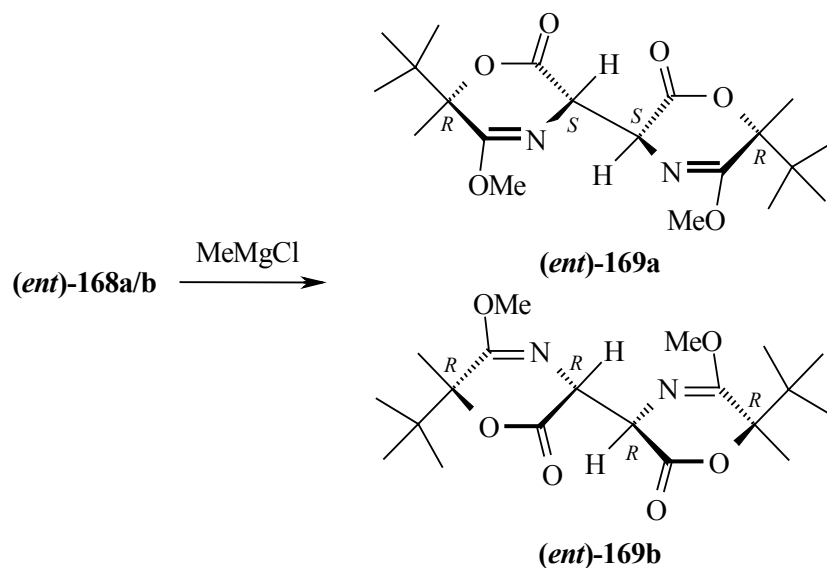


Abb. 103

Da an den Dimerisierungsprodukten **(ent)-169a** und **(ent)-169b** kein weiteres Interesse bestand, wurde deren stereochemische Konfiguration nicht endgültig bewiesen.

Verwandte Dimerisierungsreaktionen wurden bereits von Najera et al.^[159] und von Belokon' et al.^[160] beschrieben. Najera setzte ein 1,2,3,6-Tetrahydro-2-pyrazinon mit Ethyliodid um, worauf das Dimer des eingesetzten Pyrazinons erhalten wurde und Belokon' setzte (*S*)-2-[(*N*-benzylpropyl)amino]benzaldehyd mit Alkyljodiden zum entsprechenden Dimer um.

Obwohl bei den obigen Reaktionen das reine monobromierte Ausgangsprodukt – das Diastereomerengemisch **(ent)-169a/b** – eingesetzt worden war, konnte nach Aufarbeitung auch enthalogeniertes Produkt **(R)-2** eindeutig identifiziert werden. Der Enthalogenierungsschritt könnte sich unter radikalischen Bedingungen vollzogen haben, was von Williams et al., wie bereits erwähnt schon an einem ähnlichen System diskutiert wurde^[32].

Auch eine vorherige Zugabe von BCl_3 als Lewisäure zum Reaktionsgemisch – um durch Abspaltung von Bromid ein Carbeniumion zu generieren – lieferte nach Zugabe von MeMgCl nicht das gewünschte Alkylierungsprodukt **(ent)-75a/b**, sondern ebenfalls nur das Dimerisierungsprodukt **(ent)-169a/b**.

Eine erfolgreiche Substitution des Bromids mit einem Alkylrest konnte erst bei Verwendung von Cupraten erreicht werden. Die Reaktion wurde in THF bei -20°C durchgeführt, mit aus MeMgCl und CuCN generiertem Cuprat. Die Ausbeute an gewünschtem

Methylierungsprodukt **(ent)-75a/b** war mit 33 % allerdings nur mäßig und die Diastereoselektivität lag dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu Folge bei ca. 2:1, wobei bevorzugt das *trans*-Addukt (**(ent)-75a**) gebildet wurde^[52,55]. Analog wurde auch noch mit einem Phenylcuprat umgesetzt. Hier konnten nur 11 % des gewünschten Reaktionsprodukts **(ent)-170a/b** isoliert werden, jedoch war die Diastereoselektivität mit ca. 8:2 ($^1\text{H-NMR}$) höher (Abb. 104). Bei den Verbindungen **(ent)-170a/b** wurde die Konfiguration nicht zugeordnet. In beiden Fällen konnte zudem wieder die Bildung des enthalogenierten Produkts **(R)-2** nachgewiesen werden.

Da sowohl die chemischen Ausbeuten, als auch die asymmetrische Induktion bei dieser Route nur mäßig waren, wurde sie nicht weiterverfolgt.

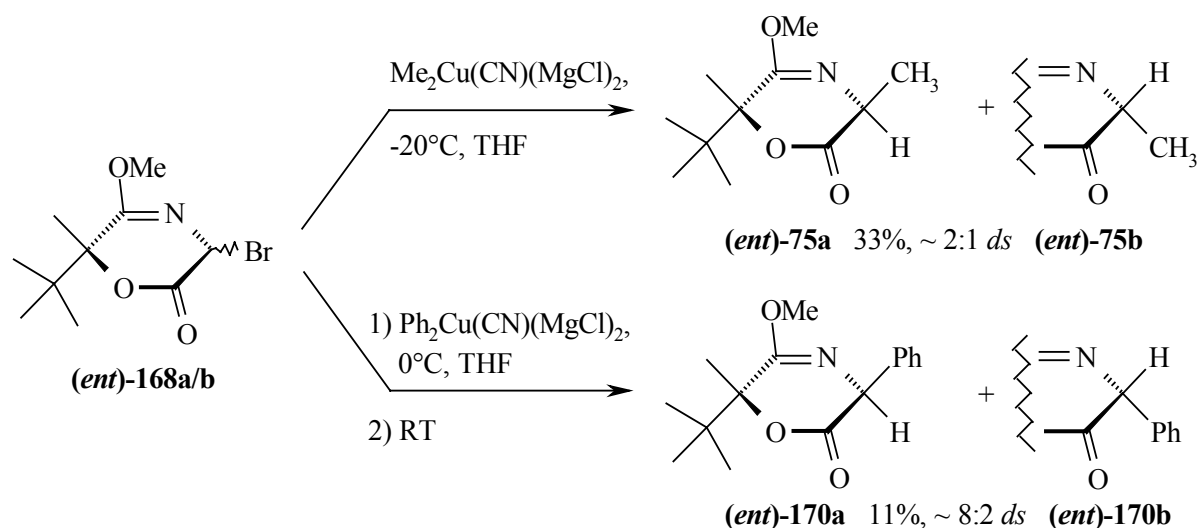


Abb. 104

3. Oxidation des Glycinäquivalents **2** und Umsetzungsversuche

In der Literatur sind Verfahren zur Herstellung von Cyclobutanonderivaten beschrieben, bei denen Carbonylverbindungen mit geeigneten Schwefelyliden^[161,162,163,164,165,166] oder Phosphoryliden^[167,168,169] unter nachfolgender Epoxidierung der daraus resultierenden Alkene umgesetzt werden^[170,171]. Die Anwendung solcher Verfahren auf das chirale Glycinäquivalent **2** erschien ein vielversprechender Ansatz zur Synthese der gewünschten Verbindungen. Dazu musste jedoch das Glycinäquivalent **2** zunächst – durch Oxidation – in sein 2-Oxoderivat **171**

überführt werden. Anschließend, so der Plan, sollte **171** z.B. mit Hilfe eines Cyclopropylschwefelylids in das Derivat **173** überführt werden. Für solche *spiro*-Cyclen aus einem Cyclopropan- und einem Oxiranring ist bekannt, dass sie Umlagerungen zu Cyclobutanonderivaten eingehen (Abb. 105).

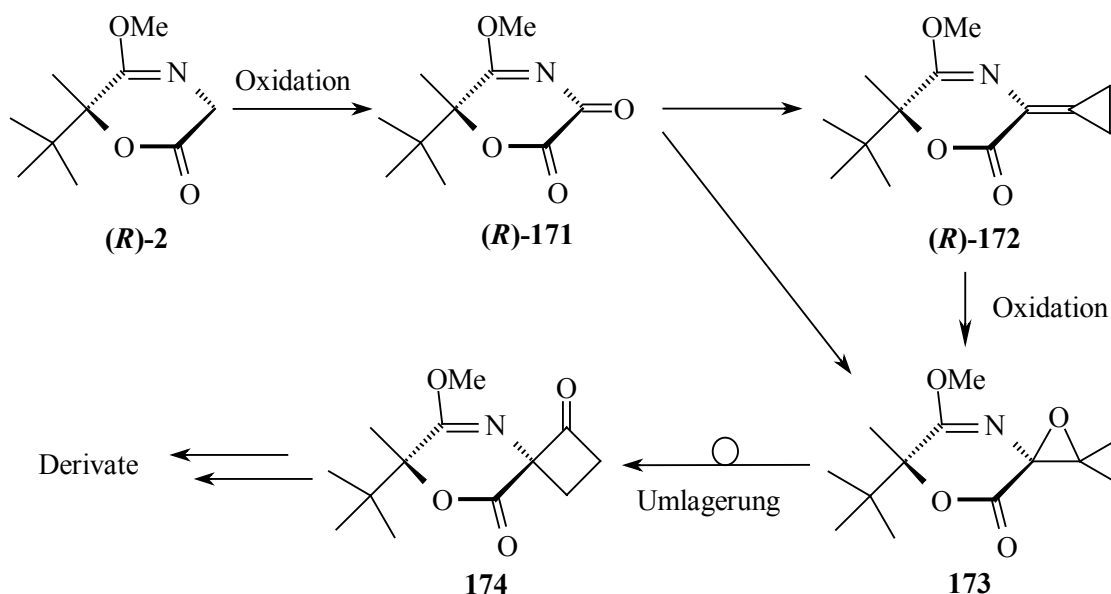


Abb. 105

Zunächst wurde eine direkte Oxidation von **(R)-2** zu **(R)-171** versucht. Dafür wurde **(R)-2** mit *tert*-Butylhydroperoxid unter Verwendung des Ruthenium-Katalysators $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ behandelt^[172]. Nach der Aufarbeitung erhielt man jedoch nur unverändertes Edukt zurück (Abb. 106). Auch bei Verwendung von Selendioxid, einem gängigen Oxidationsmittel^[173,174] zur Herstellung von 1,2-Diketonen konnte wiederum nur unverändertes Edukt **(R)-2** zurückgewonnen werden (Abb. 106). Schließlich wurde noch ein Oxidationsversuch mit KMnO_4 unter basischen Bedingungen durchgeführt. Hierbei trat eine komplette Zersetzung des Edukts zu einer ganzen Reihe von Produkten auf, deren Analyse nicht sinnvoll erschien.

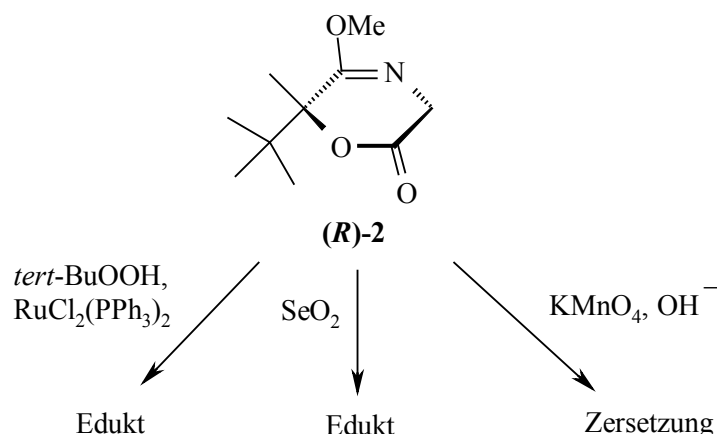


Abb. 106

Als eine aussichtsreiche Synthesemöglichkeit für **(R)-171**, erschien es, eine elektronenreiche, z.B. mit einem Alkoxyrest substituierte Doppelbindung in die 3-Position des Glycinäquivalents **2** einzuführen. Diese sollte dann anschließend oxidativ mit Ozon spaltbar sein (Abb. 107). Dabei sollten neben dem gewünschten Produkt **(R)-171** nur flüchtige Nebenprodukte entstehen, womit sich das oxidierte Glycinäquivalent einfach und sauber herstellen lassen sollte. Auch eine wässrige extractive Aufarbeitung würde entfallen. Dadurch sollte man **(R)-171** als solches erhalten, wobei eine Hydratisierung zum geminalen Diol von **(R)-171**, die zu befürchten war, sollte mangels Wasser auszuschließen sein.

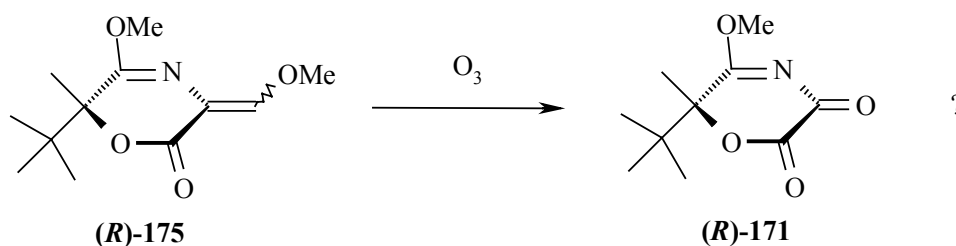


Abb. 107

Leider konnte aber das erforderliche Ausgangsprodukt **(R)-175** nicht hergestellt werden. Durch Behandlung des Glycinäquivalents **2**, sowohl mit Orthoameisensäure- als auch mit Orthoessigsäuremethylester in Essigsäureanhydrid hätte dieses, analog zu literaturbekannten Reaktionen^[175], herstellbar sein sollen. Es waren jedoch entweder nur nicht näher charakterisierte Zersetzungsprodukte oder Edukt isolierbar. Das Reaktionsgemisch wurde

dabei z. T. bis zum Rückfluß erhitzt. Auch der Zusatz von wasserfreiem ZnCl_2 als Lewisäure brachte nicht den gewünschten Erfolg (Abb. 108).

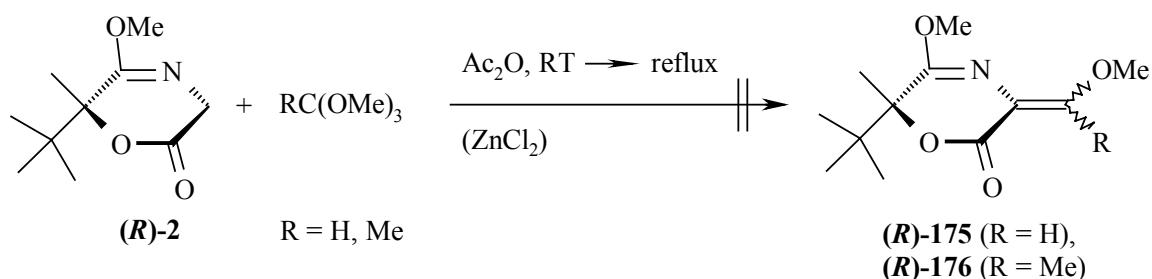


Abb. 108

Zum Erfolg führte schließlich ein etwas anderer Weg, bei dem das durch Aldolkondensation zugängliche Ethylidenderivat **(R)-154** verwendet wurde. **(R)-154** ließ sich nach einer literaturbekannten Methode^[176] mit NaIO_4 unter Zuhilfenahme einer katalytischen Menge $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ in einem Lösungsmittelgemisch von $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ in effizienter Weise in **(R)-171** und Acetaldehyd (**153**) spalten. Die Reaktion war bei 0°C nach 30 min abgeschlossen und lieferte nach Aufarbeitung **(R)-171** als kristallines Produkt in einer Ausbeute von 80%. Diese Verbindung ließ sich säulenchromatographisch nicht reinigen und erwies sich als relativ instabil. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **(R)-171** zeigte neben der gewünschten Verbindung noch einen weiteren Signalsatz in einem Anteil von etwa 5%. Bei längerer Reaktionsdauer, bzw. höherer Reaktionstemperatur nahm dieser im selben Maße zu, neben der Bildung weiterer Nebenprodukte, wie der Signalsatz der Verbindung **(R)-171** abnahm (Abb. 109). Sichtbar waren sowohl für das Haupt- als auch das Nebenprodukt drei Singulets, bei welchen es sich um die *tert*-Butyl-, die Methyl- und die Methoxygruppe handeln musste. Das Massenspektrum deutet daraufhin, dass das Nebenprodukt die decarbonylierte Spezies **(R)-177** sein könnte (Abb. 109). Dessen Existenz wurde aber nicht endgültig bewiesen.

Schließlich stellte sich noch die Frage, ob die bei dem Produkt **(R)-171** zusätzlich vorhandene Carbonylfunktion als solche oder als geminales Diol, also hydratisiert vorliegt. Um dies zu klären, wurde die Verbindung **(R)-171** mit Acetanhydrid behandelt, einmal mit Zusatz von Pyridin und einmal ohne. In keinem Fall war eine Acetylierung evtl. vorhandener Hydroxyfunktionen feststellbar, weder $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch noch massenspektrometrisch. Auch änderte sich das spektroskopische Verhalten von **(R)-171** nicht, wie es bei Dehydratisierung – bewirkt durch Acetanhydrid – zu erwarten gewesen wäre. Zudem wiesen das Massenspektrum als auch die Elementaranalyse deutlich auf die Struktur

(R)-171 hin. Letzlich konnte über ein ^{13}C -NMR-Spektrum Sicherheit gewonnen werden: So waren deutlich drei Signale über $\delta = 150$ ppm für die Carbonyl-, Lacton- und Lactimetherfunktion ($\delta = 154.1, 160.1, 180.7$ ppm) erkennbar. Deren chemische Verschiebungen passte gut zu literaturbekannten Werten ähnlicher Substanzen^[177]. Außerdem war bei ca. $\delta = 90$ ppm kein Signal erkennbar, wie es typisch wäre für ein hydratisiertes Keton (z.B. Ninhydrin, $\delta_{\text{C(OH}_2\text{)}} = 87.7$ ppm)^[178].

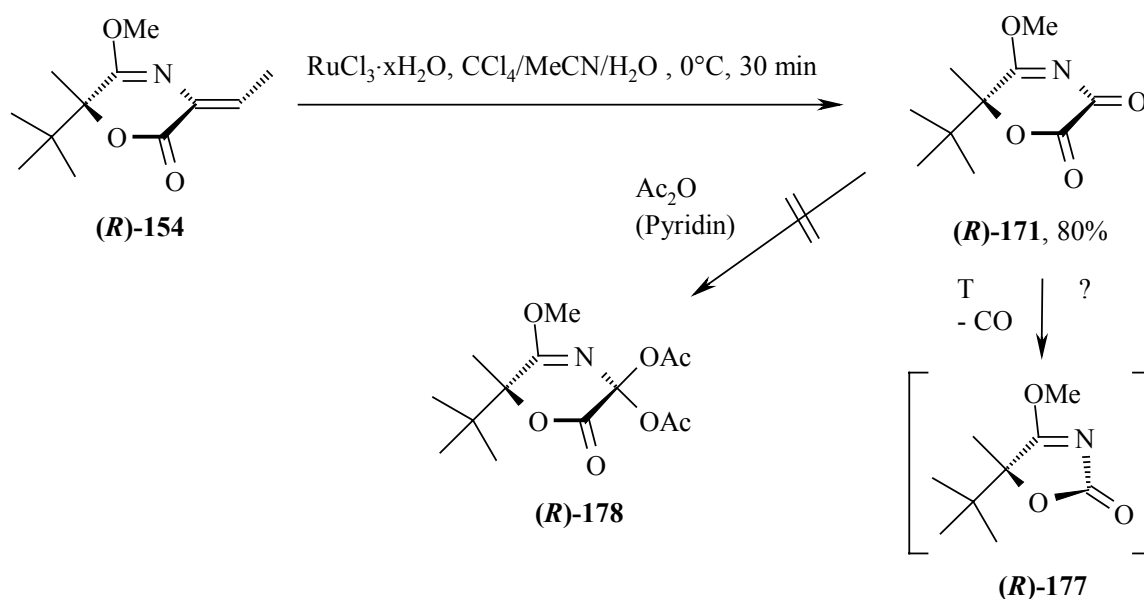


Abb. 109

Verbindung **(R)-171** sollte nun als nächstes, wie eingangs bereits erwähnt, durch Reaktion mit einem Schwefel-Ylid in das entsprechende *spiro*-Cyclopropyloxiran **173** und dieses sodann in das Cyclobutanderivat **174** überführt werden. Dazu wurde **(R)-171** in DMSO mit Diphenylcyclopropylsulfoniumtetrafluorborat (**179**) und $\text{KO}t\text{Bu}$ versetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde anschließend in einer Eintopfreaktion mit LiI als milder Lewisäure^[179] in CH_2Cl_2 bei Raumtemperatur behandelt. Überraschenderweise war im ^1H -NMR-Spektrum wieder die Verbindung **(R)-177** nachweisbar, aber auch eine ganze Reihe, nicht näher charakterisierte Reaktionsprodukte. Das gewünschte Produkt **174** war dem Massenspektrum zu Folge aber nicht anwesend (Abb. 110).

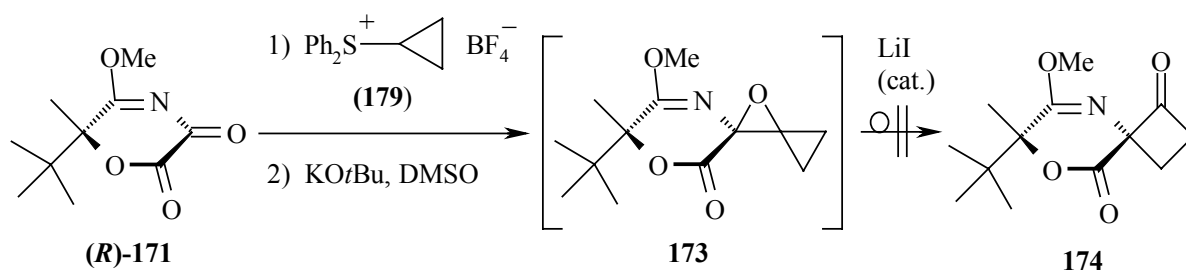


Abb. 110

Eine Umsetzung von **(R)-171** mit Phosphor-Yliden nach Wittig bzw. nach Horner-Emmons lieferte leider ebenfalls keine greifbaren Produkte. Als Edukte wurden für diese Reaktion Cyclopropyltriphenylphosphoniumbromid **(180)**^[170,171], sowie Benzylphosphonsäurediethylester **(181)** eingesetzt. Daraus wurden jeweils die entsprechenden Ylide durch Deprotonierung mit *n*BuLi generiert. Durch die Reaktion mit dem Ylid von **180** sollte aus **(R)-171** die Cyclopropylidenverbindung **(R)-172** als Vorstufe zum *spiro*-Cyclopropyloxiran **173** synthetisiert werden. Die Umsetzung mit dem Ylid von **181** war als Modellreaktion gedacht und sollte zur bereits bekannten Benzylidenverbindung^[180] **(R)-182** führen. In den ¹H-NMR-Spektren beider Reaktionen, wie auch in den Massenspektren der Rohprodukte waren die gewünschten Verbindungen **(R)-172** und **(R)-182** jedoch nicht detektierbar (Abb. 111). Im ¹H-NMR-Spektrum war aber auch hier wieder, neben anderen Zersetzungsprodukten, das Ringverengungsprodukt des Edukts **(R)-171**, d.h. **(R)-177** nachweisbar.

Aufgrund der Labilität und der somit schwierigen Handhabbarkeit des oxidierten Glycinäquivalents **(S)-171** wurde diese Route daraufhin aufgegeben.

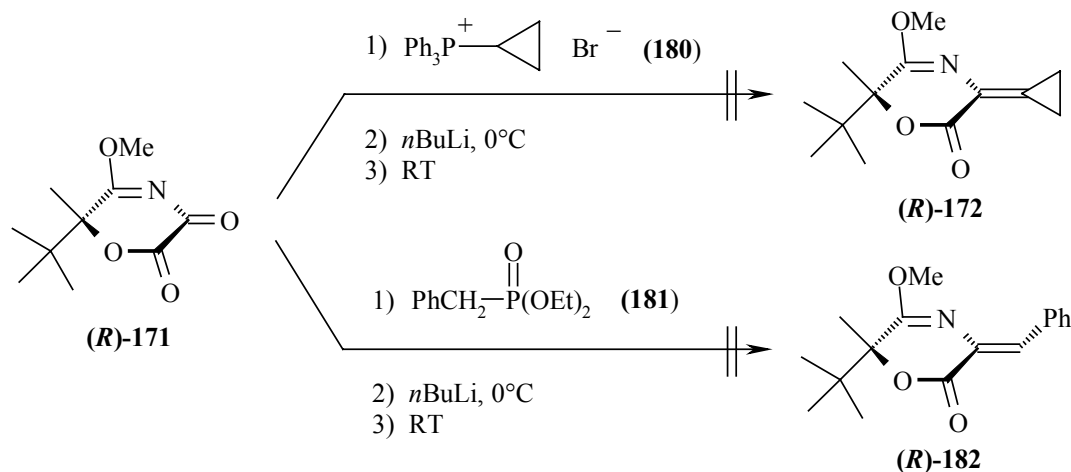


Abb. 111

D. Zusammenfassung

Ziele dieser Arbeit waren zunächst die Optimierung der Synthese der racemischen 2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-butansäure (**4**) sowie die Entwicklung einer effizienten Razematenspaltung dieser Säure. Nach dem Aufbau des Glycinäquivalents sollte dieses für den stereoselektiven Aufbau 2-substituierter 1-Aminocyclobutancarbonsäuren verwendet werden. Dabei sollte zum einen auf bereits bestehende Synthesemethoden zurückgegriffen, als auch ggf. neue Synthesewege entwickelt werden. Die 1-Aminocyclobutancarbonsäuren sollten anschließend auf ihre biologische Aktivität hin untersucht werden.

Racemische 2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-butansäure (**4**) konnte in einer zweistufigen Synthese dargestellt werden, indem zunächst in Anlehnung an eine literaturbekannte Methode Pinakolon (**5**) mit KMnO_4 zur 3,3-Dimethyl-2-oxobutansäure (**13**) oxidiert und diese dann mit einem Überschuß MeMgCl zur gewünschten racemischen Carbonsäure **4** umgesetzt wurde (Abb. 112). Für die Razematenspaltung der racemischen α -Hydroxycarbonsäure **4** erwies sich Phenylalaninol (**22**) als am günstigsten. Damit konnte in zwei Schritten, durch Ausfällen und Umkristallisation, die enantiomerenreinen Carbonsäuren (**S**)-**4** und (**R**)-**4** nach Ansäuern in einer Enantiomerenreinheit von $\geq 99.5:0.5$ erhalten werden. (**S**)-**4** wurde durch Ausfällung mit (**R**)-Phenylalaninol ((**R**)-**22**, Abb. 112) und (**R**)-**4** mit (**S**)-**22** erhalten und dies in Ausbeuten von größer 70%.

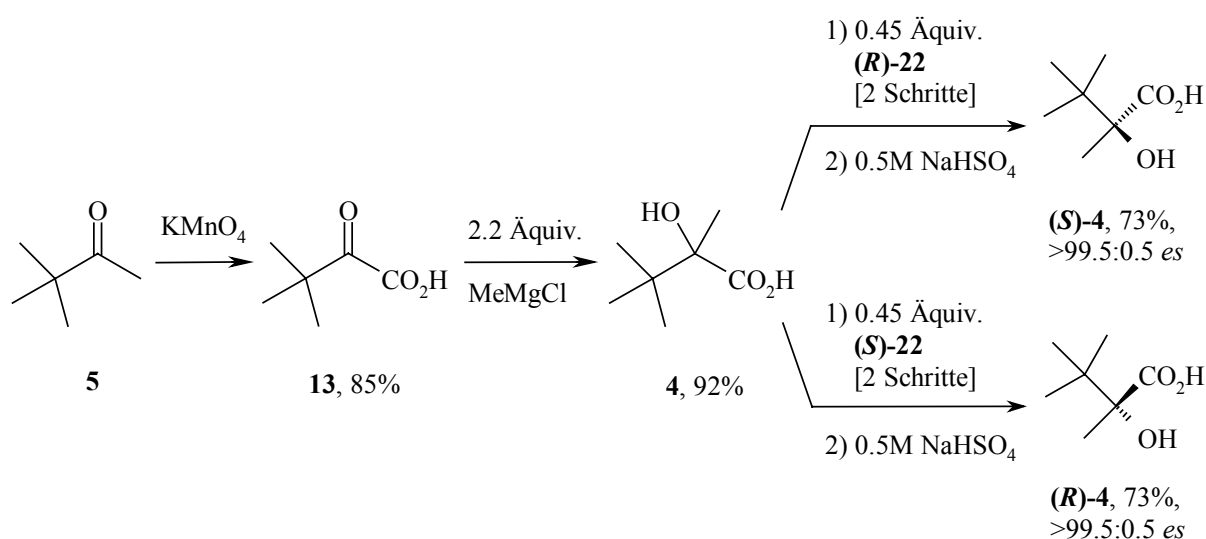


Abb. 112

Nach der Synthese des chiralen Glycinäquivalents **2** in beiden enantiomeren Formen – (**S**)-**2** und (**R**)-**2** – nach einem Verfahren von A. Grandl wurde als Modellreaktion für die Synthese von Cyclobutylderivaten zunächst mit 1,3-Diodpropan (**41**) als 1,3-Biselektrophil umgesetzt. Als Deprotonierungsreagenz diente Phosphazenenbase (*t*Bu-P₄). Dabei entstand die *spiro*-Verbindung (**R**)-**42** ohne erkennbare Nebenprodukte in einer Ausbeute von 35%. Nach Hydrolyse und Elution über einen Ionenaustauscher, konnte die freie Aminocyclobutancarbonsäure **48** in Ausbeuten bis zu 92% isoliert werden (Abb. 113).

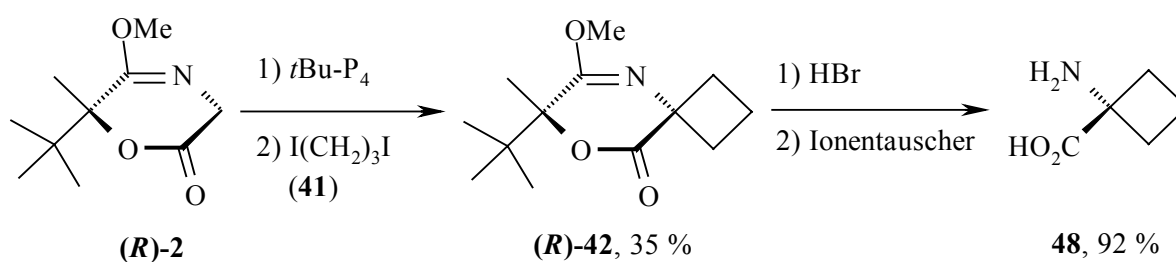


Abb. 113

Anschließend wurden weitere Biselektrophile eingesetzt, welche mit dem Glycinäquivalent **2** 2-substituierte *spiro*-Cyclobutanderivate liefern sollten. Zunächst wurden die mit einer geschützten Hydroxymethylseitenkette versehenen 1,3-Biselektrophile (**RS**)-**54** und (**RS**)-**65** eingesetzt. Diese waren aus 1,2,4-Butantriol ((**RS**)-**49**) in Synthesen von je 6 Stufen und in Ausbeuten von 32% ((**RS**)-**65**) und 25% ((**RS**)-**54**) zugänglich (Abb. 114). Trotz ausführlicher Variation der Versuchsbedingungen ließen sich diese mit **2** nicht zu den gewünschten *spiro*-Cyclobutanderivaten (**ent**)-**64a/b** umsetzen (Abb. 114).

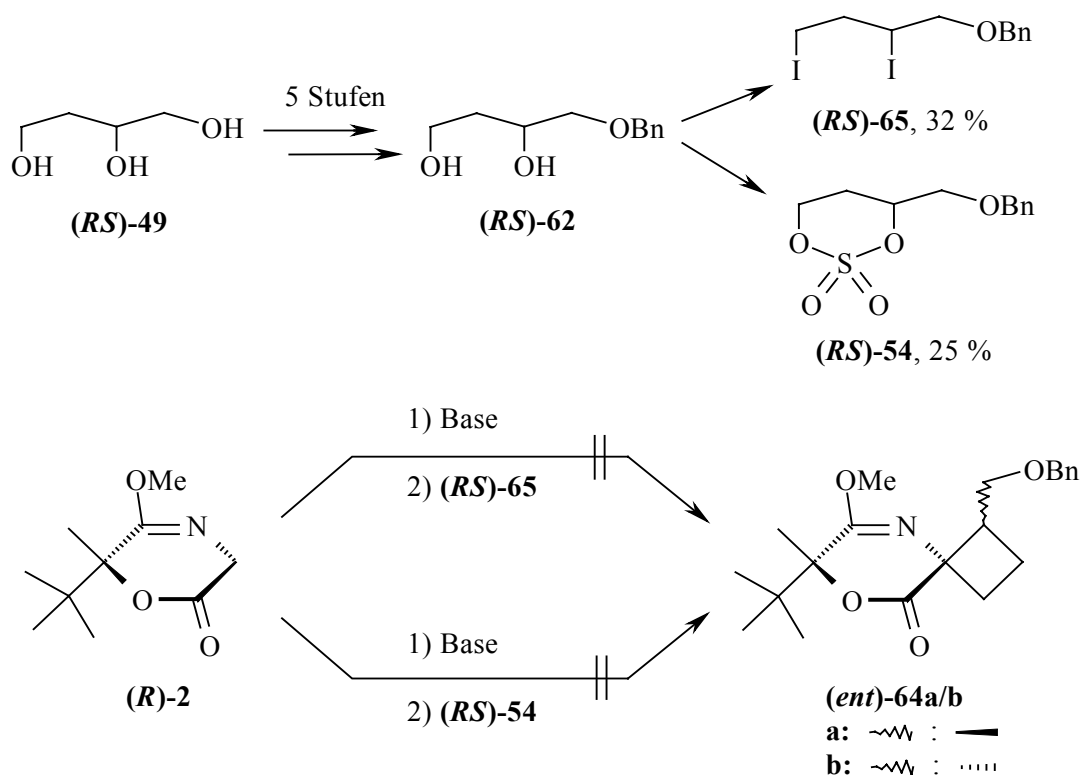


Abb. 114

Als weiteres Biselektrophil kam *trans*-1,4-Dichlorbut-2-en (**68**) zum Einsatz. Anstelle der erwünschten diastereomeren Monoalkylierungsprodukte $(ent)\text{-}69a/b$ wurden jedoch die vier diastereomeren *spiro*-Cyclopropylverbindungen $(ent)\text{-}71a/b/c/d$ in einer Gesamtausbeute um 32% und in einem Isomerenverhältnis von 60:35:4:1 erhalten (Abb. 115).

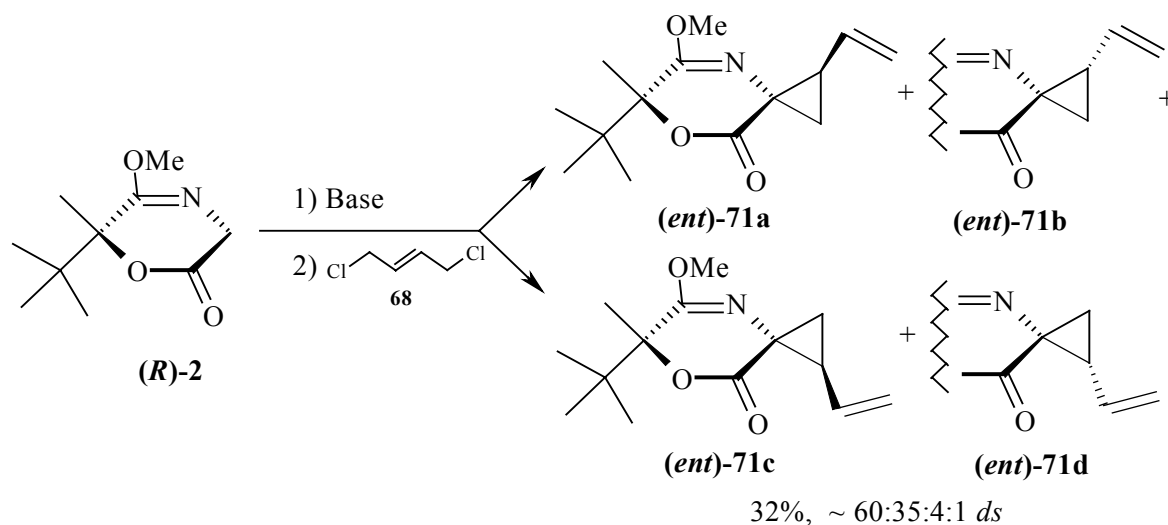


Abb. 115

Da der Einsatz von Biselektrophilen nicht zu den gewünschten Verbindungen führte, wurde im Weiteren mit funktionalisierten Monoelektrophilen alkyliert. Der Ringschluß hatte dann in einem Folgeschritt zu erfolgen. Als Modell diente das allylierte Glycinderivat **83**. Dieses wurde mit *m*CPBA zu den diastereomeren Epoxiden **84** und **85** umgesetzt (Ausbeuten >80%). Die anschließende Cyclisierung führte jedoch nicht zu den *spiro*-Cyclobutylverbindungen, was nicht unerwartet war, sondern zu den bereits bekannten *spiro*-Cyclopropylverbindungen **88** und **89** (Abb. 116).

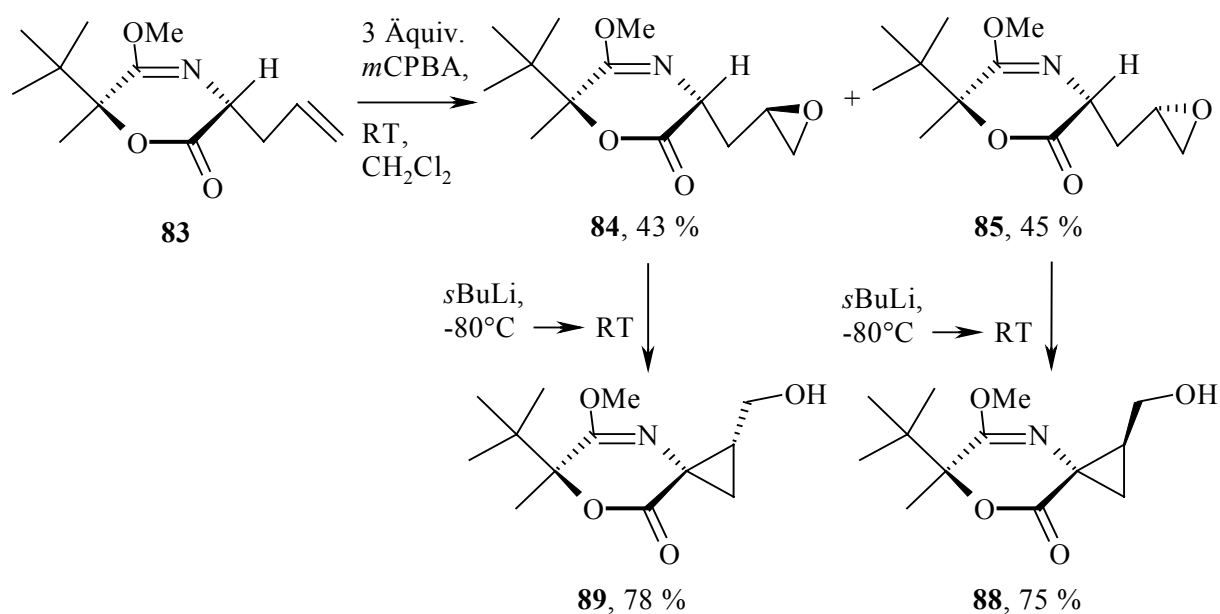


Abb. 116

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden vergleichbare Versuche mit dem homologen Alken (*ent*)-**135a/b** durchgeführt. Das dafür erforderliche butenylsubstituierte Glycinderivat (*ent*)-**135a/b** ließ sich mit Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ als Deprotonierungsreagenz und Butenylbromid (**134**) in 60% Ausbeute darstellen, wobei jedoch das Auftreten des doppelt alkylierten Produktes (*ent*)-**82** nicht vermieden werden konnte. Mit Butentriplat (**136**) als Elektrophil – unter Verwendung von *s*BuLi als Base – ließ sich dieses Nebenprodukt vermeiden und die Ausbeute an (*ent*)-**135a/b** betrug 69% (Abb. 117).

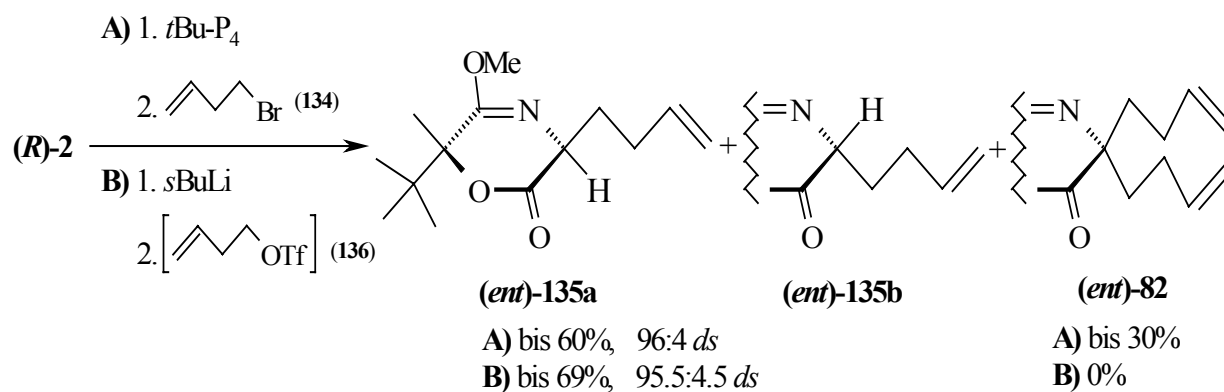


Abb. 117

Die Verbindung **(ent)-135a** ließ sich mit *m*CPBA in einer Ausbeute von 86% in ein Gemisch der isomeren Epoxide **(ent)-97a/b** überführen, wobei die Diastereoselektivität etwa 1:1 betrug (Abb. 118). Alle Versuche, die Verbindungen **(ent)-97a/b** zu den *spiro*-Cyclobutylverbindungen **(ent)-139a/b** zu cyclisieren blieben aber erfolglos (Abb. 118).

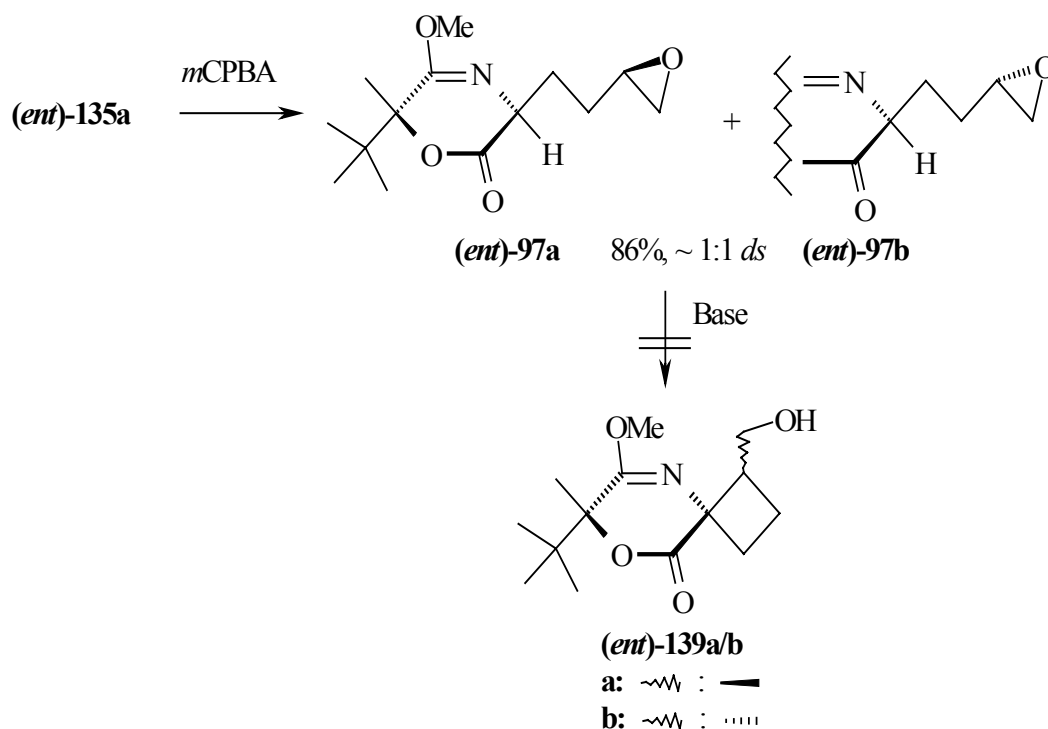


Abb. 118

Eine Umsetzung des monobutenylierten chiralen Glycinäquivalents **(ent)-135a** mit Iod, in der Absicht, das Diiodaddukt des Alkens zu erhalten, führte zu den diastereomeren monoiodierten

Bicyclen **(ent)-145a/b** in Ausbeuten von etwa 70 % und Diastereoselektivitäten von etwa 65:35 *ds* (Abb. 119).

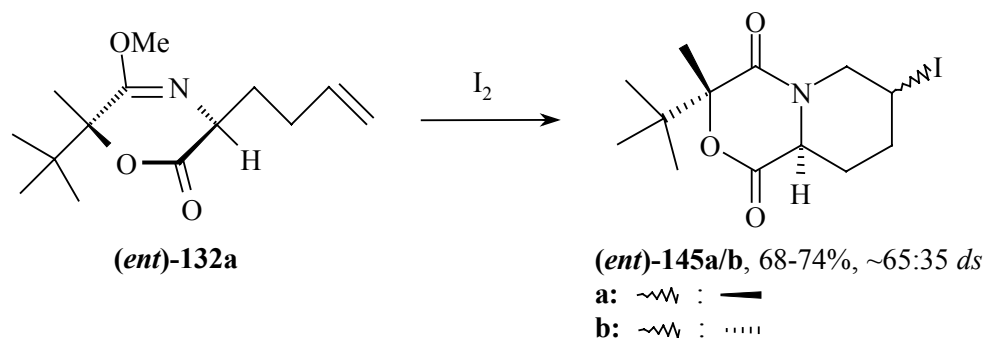


Abb. 119

Bei einer weiteren Route wurden **(R)-2** und **(S)-2** zunächst mit Iodessigsäureethylester alkyliert, was in sehr guten Ausbeuten (85% und 83%) gelang (Abb. 120, nur Alkylierung an **(R)-2** dargestellt). Versuche, **(ent)-98a/b** mit 1,2-Dibromethan als Biselektrophil zur *spiro*-Cyclobutylverbindung **(ent)-100** umzusetzen, blieben trotz Variation der Reaktionsbedingungen erfolglos (Abb. 120).

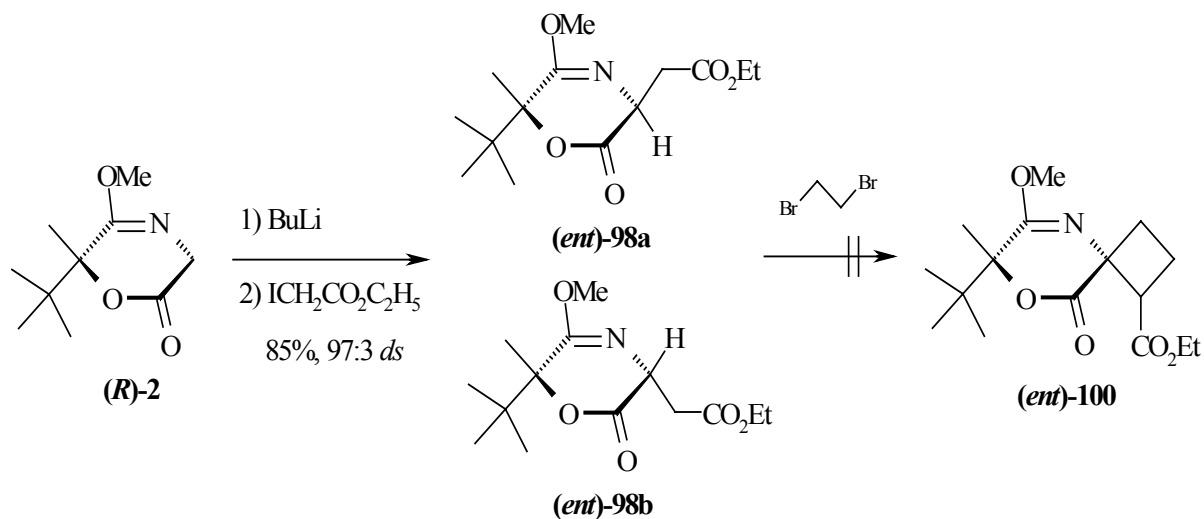


Abb. 120

In Analogie zur Arbeit von O. Achatz ließ sich jedoch der Syntheseweg zu den *spiro*-Cyclobutylphenylsulfonylverbindungen **133a/b** erfolgreich nachvollziehen. Das Glycinäquivalent **(S)-2** wurde dazu zunächst mit den silylgeschützten Iodethanolderivaten

108 und **109**, und anschließend mit Iodmethylphenylsulfid (**116**) alkyliert und die Produkte anschließend zu den entsprechenden Sulfonen **119** und **120** oxidiert. Abspaltung der Silylschutzgruppe lieferte dann das Derivat **121** (Abb. 121).

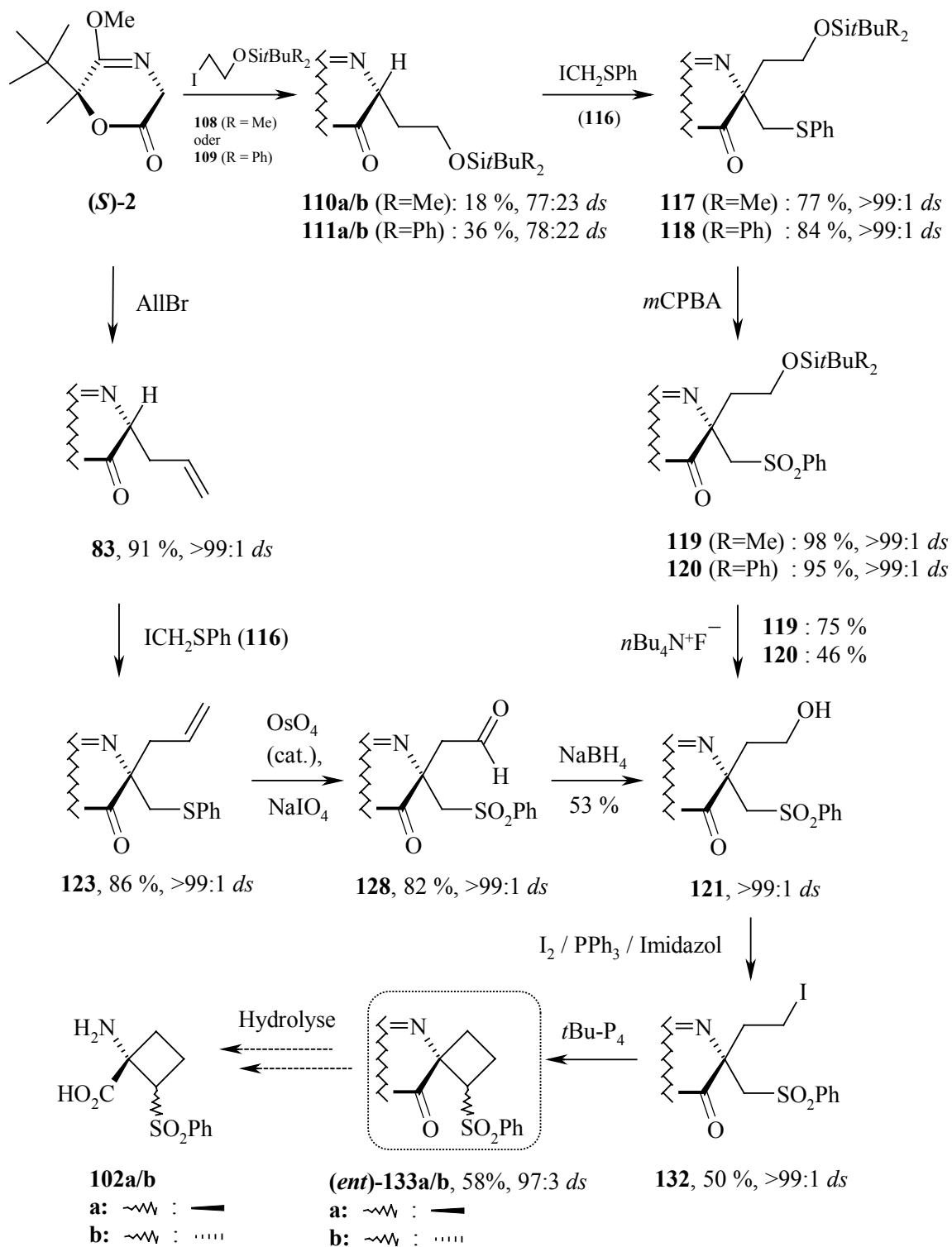


Abb. 121

121 war jedoch noch über eine weitere Syntheseroute zugänglich. Dazu wurde das allylierte chirale Glycinäquivalent **83** zunächst ebenfalls mit Iodmethylphenylsulfid (**116**) alkyliert. Anschließend wurde die dann vorliegende Verbindung **123** oxidiert und damit die Sulfidfunktion in ein Sulfon überführt und die Doppelbindung zum Aldehyd gespalten. Nach Reduktion des Produktes **128** gelangte man zum oben beschriebenen Derivat **121** mit Sulfon- und OH-Funktion. Diese wurde anschließend in das Iodid **132** überführt, welches nach Behandlung mit Base (*t*Bu-P₄) in guten Ausbeuten zu den gewünschten diastereomeren *spiro*-Cyclobutylverbindungen **133a/b** cyclisiert werden konnte. Die Hydrolyse zu den freien 1-Amino-2-phenylsulfonylcyclobutylcarbonsäuren **102a/b** steht noch aus (Abb. 121).

Schließlich wurde noch eine weitere Syntheseroute entwickelt, welche letztendlich zu den gewünschten diastereomeren 1-Amino-2-hydroxymethylencyclobutancarbonsäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** führte.

Für diese Route wurde von den diastereomeren butenylsubstituierten Verbindungen **135a/b**, bzw. (*ent*)-**135a/b** ausgegangen und diese zunächst mit OsO₄ und Trimethylamin-*N*-oxid behandelt, wodurch die Doppelbindung bishydroxyliert wurde. Die dabei gebildeten vicinalen Diole entstanden in einer Gesamtausbeute bis zu 90% und in einem Verhältnis von etwa 4:4:1:1. Im nächsten Schritt wurde das Isomerengemisch **146a/b/c/d**, bzw. (*ent*)-**146a/b/c/d**, ohne sie zu trennen, selektiv an der primären Hydroxyfunktion mit einem Silylrest geschützt (90% Ausbeute). Die sekundäre Hydroxyfunktion wurde dann in ein Iodid überführt. Die Ausbeute des Isomerengemisches **148a/b/c/d**, bzw. (*ent*)-**148a/b/c/d** lag bei 90% und das Isomerenverhältnis bei etwa 4:4:1:1. Die Produkte wurden dann mit der Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ zu den gewünschten *spiro*-Cyclobutylverbindungen **149a/b/c/d**, bzw. (*ent*)-**149a/b/c/d** cyclisiert (Ausbeute über 80%, Isomerenverhältnis etwa 45:35:15:5). Nach Desilylierung wurden in 90%iger Ausbeute Isomerengemische der freien Alkohole **139a/b/c/d**, bzw. (*ent*)-**139a/b/c/d** erhalten, die durch präparative HPLC in ihre Einzelkomponenten getrennt wurden (Isomerenverhältnis: 48:31:18:3, Abb. 122, die Synthesesequenz ausgehend von (*S*)-**2** ist dargestellt).

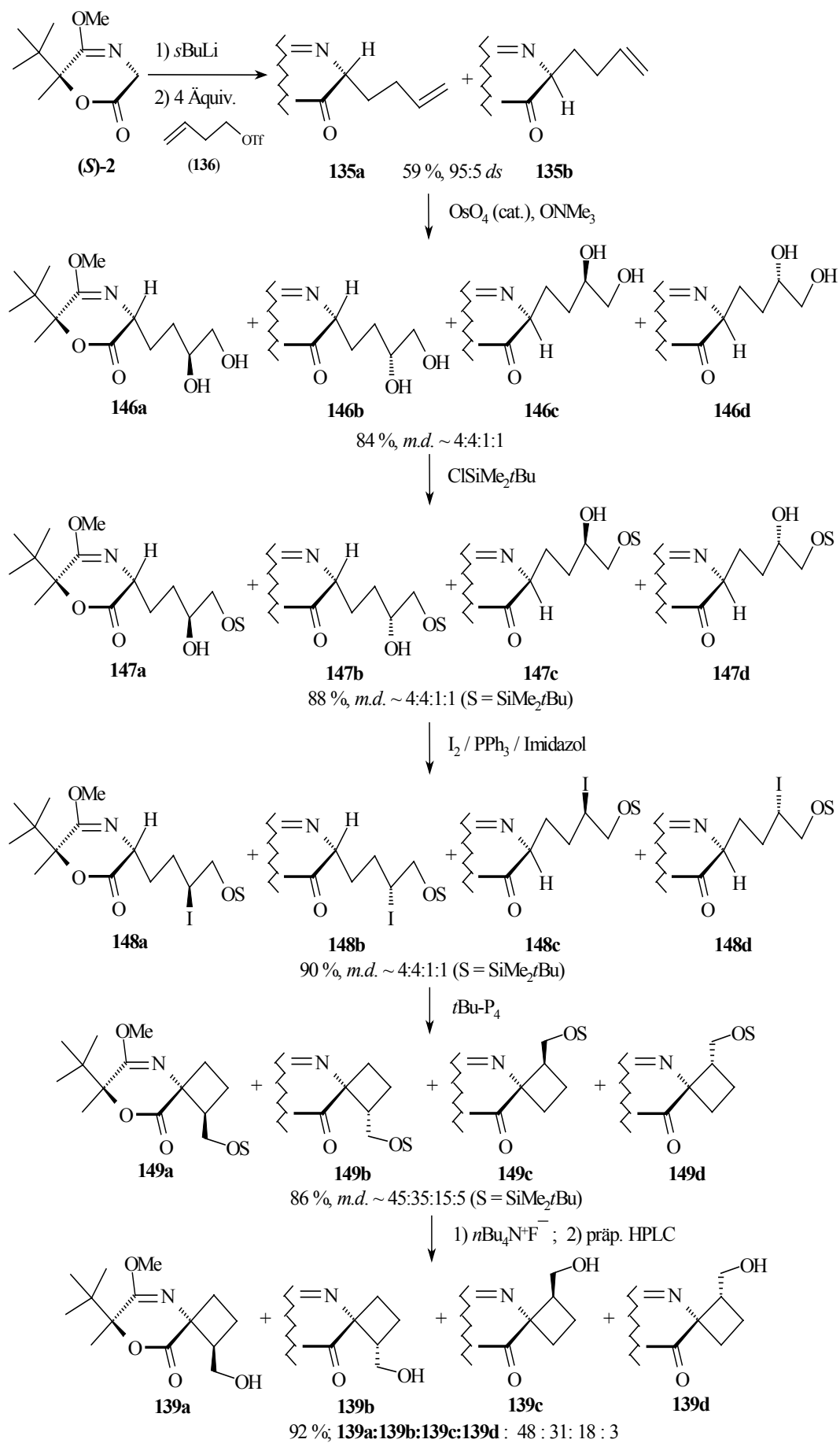


Abb. 122

Da die beiden Nebendiastereomere **139c/d**, bzw. (*ent*)-**139c/d** nur in einem Anteil von zusammen 21% anfielen, wurden diese nicht für die Generierung der freien Aminosäuren verwendet. Hydrolyse der Hauptdiastereomere **139a** und **139b** lieferte die freien Aminosäuren **150** und **151**. Zur Darstellung der spiegelbildlichen Aminosäuren (*ent*)-**150** und (*ent*)-**151** wurden die für diesen Zweck dargestellten Enantiomere (*ent*)-**139a** und (*ent*)-**139b** der vorgenannten Hauptisomere hydrolysiert. Die Ausbeuten für die freien Aminosäuren lagen bei über 70% (Abb. 123).

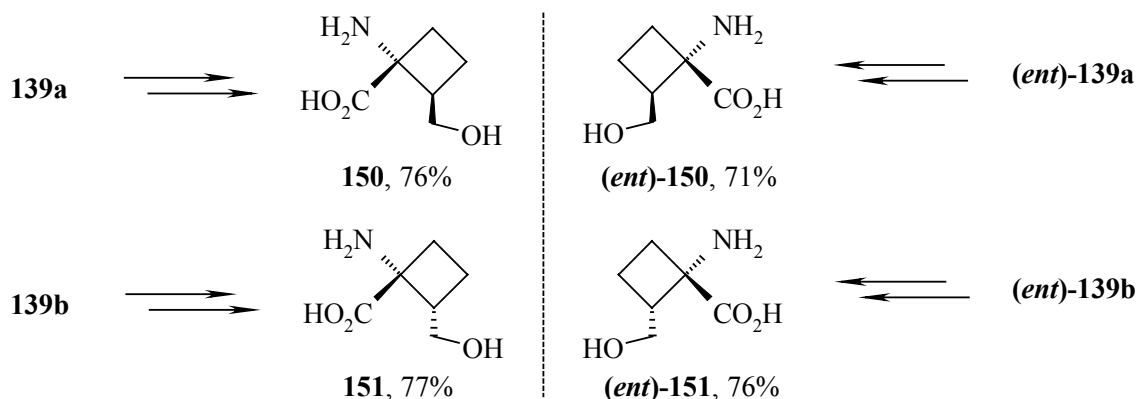


Abb. 123

Zudem wurde noch versucht, die Cyclobutaneinheit über eine thermische [2+2]-Cycloaddition aufzubauen. Angewendet wurde dabei eine Methode von Ghosez. Dabei wurde die Ethylenverbindung (**R**)-**154**, die durch eine Aldolkondensation von (**R**)-**2** mit Acetaldehyd (**153**) zugänglich war (78%), mit dem Keteniminiumsalz des *N*-Propionylpyrrolidins, das *in situ* erzeugt wurde, umgesetzt. Es entstand jedoch nur ein Produktgemisch der verschiedenen möglichen Diastereomere und dies auch nur in einer Gesamtausbeute von etwa 10%. Deshalb wurden keine weiteren Versuche in dieser Richtung unternommen (Abb. 124).

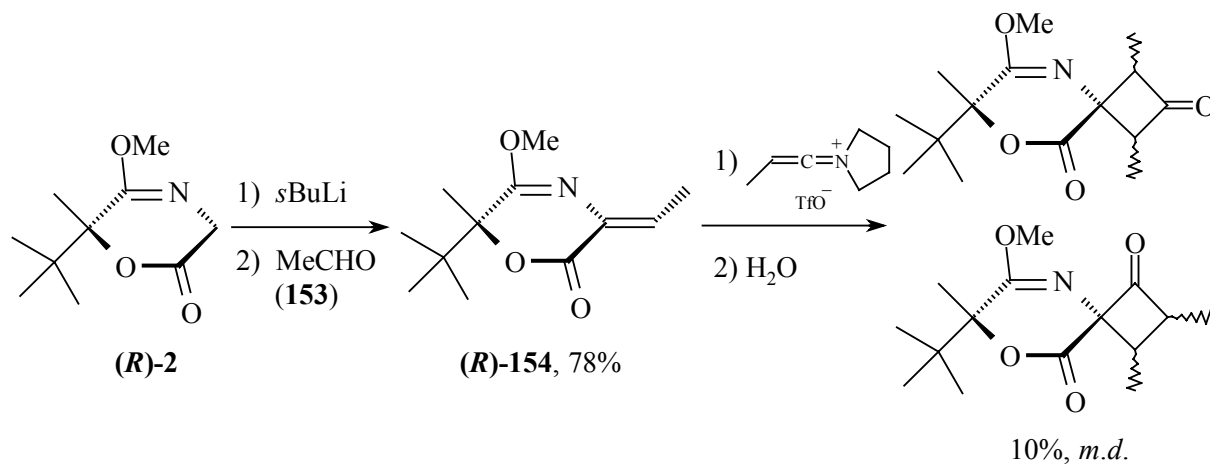


Abb. 124

E. Biologische Prüfung

Mit der Synthese der vier enantiomerenreinen 1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** war, wie bereits in der Einleitung erwähnt, die Erwartung verbunden, für die strychnininsensitive Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors Antagonisten bzw. auch Partialantagonisten zu erhalten. Die Affinität dieser Verbindungen sollte zunächst im Vergleich zur unsubstituierten 1-Aminocyclobutancarbonsäure (**48**, ACBC) untersucht werden. Anschließend sollte die Bedeutung der relativen und absoluten Konfiguration für die Bindungsstärke geklärt werden. Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten enantiomerenreinen 1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** wurden in Rezeptor-Bindungs-Studien, d.h. in sog. Konkurrenzexperimenten, bei denen [³H]MDL 105,519 als Radioligand diente, auf ihre Affinität zur Glycinbindungsstelle des NMDA-Rezeptors untersucht.

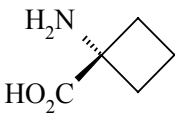
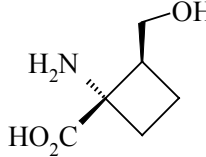
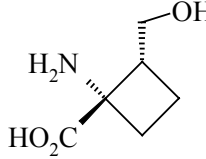
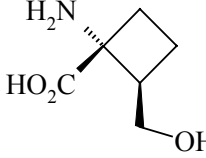
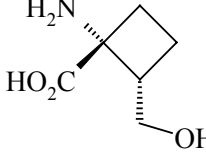
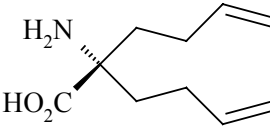
Von den untersuchten Verbindungen (siehe Tab. 16) zeigte die unsubstituierte 1-Aminocyclobutancarbonsäure **48** (ACBC) die höchste Affinität mit einem gemessenen K_i -Wert von $45.2 \pm 6.6 \mu\text{m}$.

Von den vier diastereomeren 1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** zeigte die Verbindung (*ent*)-**150** mit $219 \pm 9.5 \mu\text{m}$ die höchste Affinität, wobei jedoch die anderen stereoisomeren Aminosäuren nur eine etwa um den Faktor 2 schlechtere Affinität aufwiesen.

Vergleicht man diese Werte mit den Affinitäten der von A. Grandl hergestellten analogen Substanzen der Cyclopropylreihe, so ist festzustellen, dass auch bei der Cyclobutylreihe die unsubstituierte Verbindung ACBC (**48**) im Vergleich zu den 2-substituierten Derivaten die höchste Affinität aufweist.

Jedoch ist die Bindung der Substanzen der Cyclobutylreihe (**48** (ACBC), **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151**) generell um das bis zu 200-fache schlechter als die der analogen Verbindungen der Cyclopropylreihe.

Die Untersuchungsergebnisse der biologischen Prüfung für die in dieser Arbeit dargestellten 1-Aminocyclobutancarbonsäuren sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Verbindung		K _i -Wert
Nr.	Struktur	(μM)
1 (ACBC)	 <p>48</p>	45.2 ± 6.6
2	 <p>(ent)-150</p>	219 ± 9.5
3	 <p>(ent)-151</p>	263 ± 16.1
4	 <p>150</p>	401 ± 60.9
5	 <p>151</p>	340 ± 15.8
6	 <p>81</p>	1 mmol: 59% ¹

¹ Bestimmung IC₅₀ nicht möglich: Angabe entspricht % Bindung von [³H]MDL 105,519 gegenüber Kontrolle ohne Glycin-Ligand

Tab. 16: Ergebnisse der biologischen Prüfung

F. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben zu den chemischen Untersuchungen

Reaktionsbedingungen: Die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, in ausgeheizten Glasgeräten unter einer N₂-Atmosphäre durchgeführt.

Reagenzien und Lösungsmittel: Alle eingesetzten Reagenzien waren analysenrein, bzw. von handelsüblicher Qualität (Fa. Merck, Aldrich, Fluka und Acros). Für die Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, getrocknete und unter N₂ destillierte Lösungsmittel verwendet. THF, DME und Et₂O wurden in Umlaufapparaturen über Na mit Benzophenon als Indikator absolutiert, CH₂Cl₂ über CaH₂ absolutiert. Die Siedefractionen des verwendeten Petrolethers lagen zwischen 40 und 60°C. Soweit Substanzen auf DC nicht durch UV-Löschung nachweisbar waren, wurden diese mit Hilfe einer Cermolybdatlösung: 5% (NH₄)_xMo₇O₂₄ und 0.2% Ce(SO₄)₂, gelöst in einer 5%igen H₂SO₄-Lösung detektiert. Für die Säulenchromatographie wurden destillierte, für die HPLC zusätzlich entgaste Lösungsmittel verwendet. Für die Ionenaustauschchromatographie wurde bidestilliertes H₂O verwendet, die NH₃-Lösung wurde immer frisch vor deren Verwendung, durch Einleiten von gasförmigem NH₃ in bidestilliertes H₂O, hergestellt. Die zur wässrigen Aufarbeitung z.T. verwendete Phosphatpufferlösung (pH 7) wurde aus 12.17g NaH₂PO₄·H₂O und 21.35g Na₂HPO₄·2 H₂O, gelöst auf 200 ml H₂O, hergestellt.

Schmelzpunkte: Schmelzpunktapparaturen Büchi Nr. 510 nach Dr. Tottoli und Electrothermal IA9100. Die Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

Optische Drehung: Perkin Elmer Polarimeter 241 MC.

NMR-Spektren: Die Messungen wurden an einem Jeol JNMR-GX400 (400 MHz) Gerät oder an einem Jeol JNMR-GX500 (500 MHz) Gerät durchgeführt. Die Spektren wurden bei Raumtemperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard δ aufgenommen.

IR-Spektren: Perkin Elmer FT-Infrared Spectrometer Paragon 1000. Aufnahme und Auswertung erfolgte z.T. über Software SpectrumTM (Perkin Elmer).

Massenspektren: Hewlett Packard 5989 A Mass Spectrometer mit 59980 B Particle Beam LC/MS Interface aufgenommen.

CHN-Analysen: Elementaranalysator Vario EL.

Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Fertigplatten Merck Kieselgel 60 F-254.

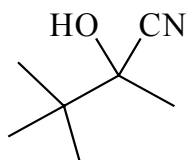
Säulenchromatographie (SC): Flash-Chromatographie, Füllmaterial: Merck Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 – 0.063 mm).

Analytische HPLC: Pumpen: Merck-Hitachi L-6200 Intelligent-Pump, L-6000 Pump, L-7100 Pump und 655A-12 Liquid Chromatograph + L-5000 LC-Controller; UV-VIS Detektoren: Merck-Hitachi L-4000 und L-7400; Integrioren: Merck-Hitachi D-7500, D-2500 und über PC (Interface) mit Software: Merck-Hitachi HSM D-7000 Chromatography Data Station Software V3.1; Säulen: Kartuschensystem Merck LiChroCart[®] mit Merck Lichrospher[®] Si60 (5 μ m, 250 x 4 mm mit Vorsäule 4 x 4 mm) zur Bestimmung der Diastereoselektivitäten, Macherey-Nagel Nucleosil[®] Chiral-1 (5 μ m, 250 x 4 mm) und J.T.Baker BAKERBOND Chiral PhaseTM DNPG (‘Pirklesäule‘, 5 μ m, 250 x 4.6 mm) zur Bestimmung der Enantioselektivitäten. Säulenofen: Knauer High Temperature Oven.

Präparative HPLC: Pumpen: Merck-Hitachi L-6000 und 655A-12 Liquid Chromatograph; UV-VIS Detektoren: Merck-Hitachi L-4000 und 655A Variable Wavelength UV-Monitor; Integrator: Merck-Hitachi D-2000; Säule: Merck Hibar Fertigsäule RT LiChrosorb[®] Si60 (7 μ m, 250 x 25 mm).

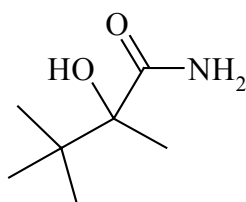
Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutyronitril (**10**)^[77,79]



10.02 g (100 mmol) Pinakolon (**5**), 5.19 g NaCN (106 mmol) wurden in 15 ml H₂O gelöst. Innerhalb von 15 min wurde dazu wird eine Lösung von 12.6 g (66 mmol) Na₂S₂O₃ in 17 ml H₂O zugetropft und 2 h lang gerührt. Anschließend wurden weitere 10 ml H₂O und NaCl bis zur Sättigung zugegeben und mit Et₂O extrahiert (4× 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 30 min lang über CaCl₂ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhielt 9.0 mg (71%) **10** in Form farbloser Kristalle. – Smp.: 110°C {ref.: 113°C^[77]}. – ¹H-NMR (CDCl₃)^[181]: δ = 1.06 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 3 H, CH₃), 2.73 (Sbreit, 1 H, OH). – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 127[M⁺+1](5), 101(100).

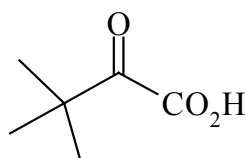
2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutyramid (**11**)^[77]



9.0 g (71 mmol) **10** wurden bei 0°C in 20 ml HCl_{conc.} gelöst, HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet und weitere 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 15 g Eis gegossen, NaCl bis zur Sättigung zugegeben und mit Et₂O extrahiert (3× 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 30 min lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Man erhielt 4.95 g (40%) **11** in Form hellbrauner Kristalle. – Smp. 135-136°C {ref.: 140°C^[77]} ¹H-NMR

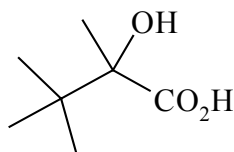
(CDCl₃)^[182]: $\delta = 1.10$ (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.57 (s, 3 H, CH₃), 2.20 (Sbreit, 2 H, OH oder NH₂). – MS (Cl, CH₅⁺): m/z (%) = 145[M⁺+1](5), 127(11), 102(100).

3,3-Dimethyl-2-oxobutansäure (**13**)^[77,78]:



Zu einer Lösung von 16.2 g NaOH (405 mmol) und 20.25 g Pinakolon (**5**) (202 mmol, 25 ml) in 750 ml H₂O wurden 61.6 g KMnO₄ (390 mmol) unter starkem Rühren bei 0°C portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 5 h lang bei 0°C und weitere 12 h bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wurde abfiltriert und der Braunstein einige Male mit H₂O gewaschen. Das Filtrat wurde unter Eiskühlung mit 50 ml HCl_{conc.} versetzt und mit Et₂O (4 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl_{sat.} gewaschen und 1 h über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wurde abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der blaßgelbe Rückstand wurde destillativ gereinigt (25 mbar/85°C^[77]), wobei **13** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 21.55 g (85%) erhalten wurde. – ¹H NMR (CDCl₃)^[78]: $\delta = 1.33$ (s, 9 H, CH₃), CO₂H nicht sichtbar; ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 25.6$ (CH₃), 42.5 (C(CH₃)₃), 163.7 (CO₂H), 201.9 (CO). – C₆H₁₀O₃ (130.1): ber. C 55.37, H 7.74; gef. C 54.89, H 7.74.

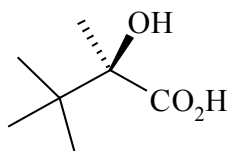
(*RS*)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure ((*RS*)-**4**):



21.40 g (164.5 mmol) **13** wurden in 160 ml THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter starkem Rühren wurden 120 ml einer 3.0 M Lösung MeMgCl in THF (362 mmol, 2.2 Äquiv.) so

langsam zugetropft, dass die Temperatur 20°C nicht überstieg. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 24 h lang bei RT gerührt und anschließend vorsichtig unter Eiskühlung mit 100 ml einer 6 M HCl hydrolysiert. Nach dem Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde die verbleibende wässrige Lösung mit Et₂O (4 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl_{sat.} gewaschen und 1 h über CaCl₂ getrocknet. Anschließend wurde abfiltriert und im Vakuum eingedampft, wobei ein farbloser Feststoff zurückblieb. Nach Umkristallisation dieses Feststoffs aus 50 ml heissem *n*-Heptan und nachfolgendem Waschen des Niederschlags mit kaltem *n*-Heptan (3 × 10ml) erhielt man 22.07 g (92%) **(RS)-4** in Form farbloser Kristalle, Smp.: 139-140°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 3 H, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.4 (CH₃), 25.1 (C(CH₃)₃), 36.6 (C(CH₃)₃), 78.3 (COH), 178.6 (CO₂H). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3453 cm⁻¹, 2964, 1725, 1376, 1265. – MS (CI, CH₅⁺); *m/z* (%): 147 (18) [M+H⁺], 129 (89), 101 (100), 71(56). – C₇H₁₄O₃ (146.2): ber.: C 57.52, H 9.65; gef.: C 57.33, H 9.84.

(R)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure ((R)-4):

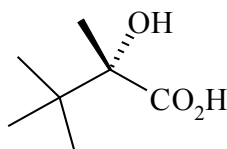


Durch Razematspaltung von (RS)-4: Eine Lösung von 6.81 g (45 mmol) enantiomerenreinem (*S*)-Phenylalaninol (**(S)-22**) in 75 ml *i*PrOH wurde zu einer auf 60°C temperierten Lösung von 14.62 g (100 mmol) **(RS)-4** in 370 ml *i*Pr₂O innerhalb von 2.5 h zugetropft. Die entstandene Suspension wurde 36 h lang bei 60°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und nochmals 36 h lang gerührt. Nach dem Abfiltrieren wurde das Salz mit *i*Pr₂O gewaschen und getrocknet. Das diastereomere Salz wurde in 800 ml eines Lösungsmittelgemisches aus *i*Pr₂O/EtOH (3:1) suspendiert, 36 h bei 60°C und weitere 36 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren wurde das Salz mit *i*Pr₂O gewaschen, getrocknet und mit 260 ml einer eisgekühlten 0.5 M NaHSO₄-Lsg. versetzt. Diese Lösung wurde mit kaltem Et₂O (4 ×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit H₂O gewaschen und über CaCl₂ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel im

Vakuum abgezogen. Man erhielt 5.31 g (73%) **(R)**-4 als farblose Kristalle. Smp. 98°C. Chirale HPLC mit einer Nucleosil® Chiral-1 Säule (H₂O, 0.5 mmol CuSO₄·5·H₂O/l; 1.0 ml/min), die bei 55–60°C temperiert wurde, ergab 0.5:99.5 *es*. **(S)**-4: $t_R = 6.35$ min; **(R)**-4: $t_R = 8.75$ min. – $[\alpha]_D^{20} = +1.2$ (c = 2.85, C₂H₅OH); {ref.^[183]: $[\alpha]_D^{20} = +1.5$ (c = 9.83, C₂H₅OH)}; $[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (c = 2.10, CHCl₃). – C₇H₁₄O₃ (146.2): ber.: C 57.51, H 9.65; gef.: C 57.69, H 9.47.

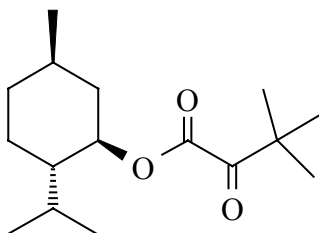
Rückgewinnung des (S)-Phenylalaninols ((S)-22)^[82]: Die Filtrate des Kristallisations- und des Umkristallisationsschrittes und die wässrige Phase der Extraktion wurden vereinigt und mit einem Überschuß an NaOH versetzt und anschließend mit CH₂Cl₂ (4 ×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet (1 h), abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand aus *n*-Hexan/Ethylacetat (1:1) umkristallisiert. Man konnte 5.41 g (80%) **(S)**-22 zurückgewinnen.

(S)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure ((S)-4):



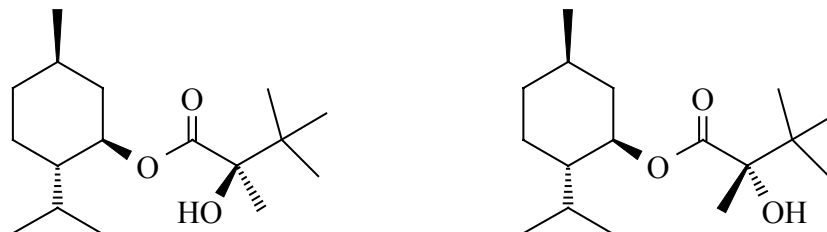
Durch Razematspaltung von (RS)-4: Die selbe Prozedur, wie für die Darstellung von **(R)**-4 wurde durchgeführt, jedoch wurde anstelle von (S)-Phenylalaninols (R)-Phenylalaninol verwendet. Farblose Kristalle, Smp. 99°C. Chirale HPLC-Analyse (wie für **(S)**-4 angegeben) ergab 99.6:0.4 *es*; **(S)**-4: $t_R = 5.25$ min; **(R)**-4: $t_R = 11.87$ min. – $[\alpha]_D^{20} = -1.1$ (c = 2.50, C₂H₅OH); {ref.^[183]: $[\alpha]_D^{20} = -1.4$ (c = 8.63, C₂H₅OH)}; $[\alpha]_D^{20} = -11.7$ (c = 1.80, CHCl₃). – C₇H₁₄O₃ (146.2): ber. C 57.51, H 9.65; gef. C 57.21, H 9.95.

Rückgewinnung des (R)-Phenylalaninols ((R)-22)^[82]: Erfolgte nach der Methode der Rückgewinnung von **(R)**-22.

3,3-Dimethyl-2-oxobutansäure-((1*R*,2*S*,5*R*)-2-*iso*-propyl-5-methylcyclohexyl)-ester (16)

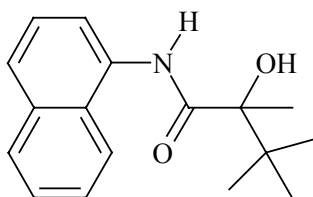
1.30 g (10 mmol) **13** wurden in 15 ml THF gelöst und mit 2.27 g CDI (14 mmol, 1.4 Äquiv.) versetzt. Nach 6 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 2.34 g (-)-Menthol (15 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und das Reaktionsgemisch 25 h lang zum Rückfluß erhitzt. Daraufhin wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 25 ml 2N HCl versetzt. Es wurde mit Et₂O extrahiert (3x 25 ml), die vereinigten organischen Phasen 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Produkt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat : 80:20, R_f = 0.65) und **16** fiel als farblose viskose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 1.73 g (70%) an. – [α]_D²⁰: –21.2° (c=2.27, CHCl₃). – DC: R_f = 0.65 (Petrolether/Ethylacetat : 80:20). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.85-0.95 (m, 1 H, CH₃CHCH₂CH₂), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3 H, CH(CH₃)), 1.04-1.19 (m, 2 H, CH₃CHCH₂CH₂, CH₂CHO), 1.25 (s, 9 H, (CH₃)₃), 1.45-1.53 (m, 2 H, CH(CH₃), CHCH(CH₃)₂), 1.70-1.74 (m, 2 H, CH₃CHCH₂CH₂, CH₃CHCH₂CH₂), 1.89-1.94 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 2.03-2.08 (m, 1 H, CH₂CHO), 4.85 (td, J = 10.7/4.7 Hz, 1 H, CHO); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16.0 (CH(CH₃)₂), 20.7 (CH(CH₃)₂), 22.0 (CH(CH₃)), 23.2 (CH₃CHCH₂CH₂), 25.8 (C(CH₃)₃), 26.1 (CH(CH₃)₂), 31.5 (CH(CH₃)), 34.1 (CH₃CHCH₂CH₂), 40.6 (CH₂CHO), 42.5 (C(CH₃)₃), 46.8 (CHCH(CH₃)₂), 76.3 (CHO), 164.0 (CO₂), 202.4 (CO). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958 cm⁻¹, 2872, 1729, 1480, 1458, 1370, 1293, 1245, 1051, 1008, 950, 911, 845. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 228(4), 140(14), 139(100), 137(4), 97(4), 83(6). – C₁₆H₂₈O₃ (268.4) ber.: C 71.60, H 10.51; gef.: C 71.57, H, 10.49.

(2R)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure-((1R,2S,5R)-2-iso-propyl-5-methylcyclohexyl)-ester (17a) und (2S)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethylbutansäure-((1R,2S,5R)-2-iso-propyl-5-methylcyclohexyl)-ester (17b)



803 mg (3mmol) **16** wurden in 5 ml THF gelöst, auf -50°C gekühlt und mit 1.05 ml einer 3M MeMgCl-Lsg. in THF (3.15 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und anschließend innerhalb von 4 h auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurde mit 5 ml Puffer (pH = 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3×15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 30 min lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Et₂O: 90:10, $R_f = 0.30$), wobei 378 mg (45%) der diastereomeren Alkohole **17a/b** (6:4-Diastereomerenverhältnis) als farblose Öle, anfielen. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.74\text{-}0.78$ (m, 3 H, CHCH_3), $0.86\text{-}1.08$ (m, 2 H), $0.89\text{-}0.93$ (m, 6 H, CHCH_3), 0.99 (s, 0.4×9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.00 (s, 0.6×9 H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.34 (s, 0.6×3 H, CH_3), 1.36 (s, 0.4×9 H, CH_3), $1.43\text{-}1.52$ (m, 2 H), $1.63\text{-}1.74$ (m, 2 H), $1.86\text{-}2.07$ (m, 2 H), 3.39 (s, 0.6×1 H, OH), 3.47 (s, 0.6×1 H, OH), $4.72\text{-}4.83$ (m, 1 H, CHO).

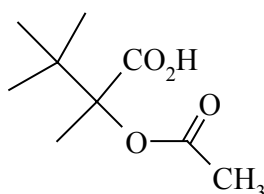
Allgemeine Methode zur Herstellung und HPLC-Analytik von (RS)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-N-naphthalin-1-yl-butynamid (18)



0.2 mmol (**RS**)-**4** (30 mg) wurden in 2 ml THF gelöst, mit 1.3 Äquiv. (0.26 mmol, 41 mg) CDI versetzt und 4 h lang gerührt. 111 mg (0.8 mmol, 4 Äquiv.) 1-Naphtylamin wurden in 4

ml THF gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 1.0 Äquiv. (615 µl, 1.3M Lsg. in *cyclo*-Hexan) *s*BuLi versetzt. Nach 10 min wurde diese Lösung zur zuerst generierten Lösung (**4** + CDI) getropft, eine Stunde bei 0°C und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Dann wurde mit 5 ml 2N HCl gequentscht, mit Diethylether (3x 10 ml) extrahiert, die vereinigten Etherphasen 1 h lang über MgSO₄ getrocknet und dann abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt über HPLC mit einer Pirkle-Säule analysiert (*n*-Heptan/*i*PrOH: 97:3; 0.75 ml/min), (**R**)-**18**: $t_R = 21.31$ min; (**S**)-**18**: $t_R = 23.99$ min.

(*RS*)-2-Acetoxy-2,3,3-trimethylbutansäure ((*RS*)-**33**)



200 mg (**RS**)-**4** (1.37 mmol) wurden in 2 ml AcOH gelöst, mit 4 Äquiv. (5.5 mmol, 430 mg, 390 µl) Acetylchlorid versetzt und bei 40°C 3 h lang gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat/Eisessig: 85:10:5, $R_f = 0.24$). (**RS**)-**33** fiel als farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 236 mg (92%) an. – Smp.: 56-57°C. – DC: $R_f = 0.24$ (Petrolether/Ethylacetat/Eisessig: 85:10:5). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.05$ (s, 9 H, (CH₃)₃), 1.62 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (s, 3 H, COCH₃), CO₂H nicht sichtbar. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2975$ cm⁻¹, 2915, 2682, 1741, 1706, 1377, 1285, 1259, 1137, 1114, 1024, 620. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 189[M⁺+1](14), 129(100), 111(17). – C₉H₁₆O₄ (188.2) ber.: C 57.43, H 8.57; gef.: C 57.48, H 8.71.

Deuterierungsexperimente am Glycinäquivalent (**S**)-**2**

Der Titer von *s*BuLi wurde mittels Gilman-Titration^[89,90] zu 1.43M Gesamtbasis mit einem Anteil von 1.05M *s*BuLi und 0.38M LiH, bzw. *i*BuOLi bestimmt.

Experiment 1: 21.6 mg (0.108 mmol) (**S**)-**2** wurden in 1.08 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 83 µl *s*BuLi versetzt (0.119 mmol, 1.1 Äquiv. der Gesamtbasis) und 20 min gerührt. Dann wurde mit 44 µl D₃COD (1.08 mmol, 10 Äquiv.) gequentscht, nach 2 min auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 5 min gerührt. Anschließend wurden 2 ml

Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben, mit Diethylether extrahiert (4× 10 ml), die vereinigten Etherphasen 45 min lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Verhältnis von unverändertem (**S**)-**2** zu den monodeuterierten Verbindungen **38** und **39** sowie zu der doppelt deuterierten Verbindung **40** lag bei: 5 : 28 : 47 : 20 und wurde aus dem Roh-¹H-NMR-Spektrum des aufgearbeiteten Experiments bestimmt.

Experiment 2: 16 mg (0.080 mmol) (**S**)-**2** wurden in 0.8 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt, mit 84 µl *s*BuLi versetzt (0.120 mmol, 1.5 Äquiv. der Gesamtbasis, 1.1 Äquiv. an *s*BuLi) und 20 min gerührt. Dann wurde mit 32 µl D₃COD (0.80 mmol, 10 Äquiv.) gequentscht, nach 2 min auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 5 min gerührt. Aufarbeitung wie bei Experiment 1.

Verhältnis: (**S**)-**2** : **38** : **39** : **40** = 2 : 15 : 27 : 56.

Experiment 3: 22.5 mg (0.113 mmol) (**S**)-**2** wurden in 1.1 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt, mit 87 µl *s*BuLi versetzt (0.124 mmol, 1.1 Äquiv. der Gesamtbasis) und 20 min gerührt. Dann wurde mit 41 µl D₃COD (1.13 mmol, 10 Äquiv.) gequentscht, nach 10 sec bei –80°C 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und weiter aufgearbeitet wie bei Experiment 1.

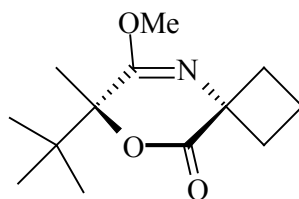
Verhältnis: (**S**)-**2** : **38** : **39** : **40** = 2 : 27 : 51 : 20.

Experiment 4: 45 µl D₃COD (1.11 mmol, 10 Äquiv.) wurden in 0.5 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt, mit 78 µl *s*BuLi versetzt (0.111 mmol, 1.0 Äquiv. der Gesamtbasis) und 10 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von 22 mg (0.110 mmol) (**S**)-**2** in 0.6 ml THF zugespritzt und 30 min bei –80°C gerührt. Anschließend wurde bei –80°C mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) gequentscht und weiter aufgearbeitet wie bei Experiment 1.

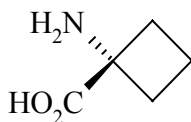
Verhältnis: (**S**)-**2** : **38** : **39** : **40** = 100 : 0 : 0 : 0.

Experiment 5: 31 µl D₃COD (0.757 mmol, 10 Äquiv.) wurden bei Raumtemperatur in 0.4 ml THF gelöst, mit 54 µl *s*BuLi versetzt (0.076 mmol, 1.0 Äquiv. der Gesamtbasis) und 10 min gerührt. Dann wurde eine Lösung von 15 mg (0.075 mmol) (**S**)-**2** in 0.36 ml THF zugespritzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) gequentscht und weiter aufgearbeitet wie bei Experiment 1.

Verhältnis: (**S**)-**2** : **38** : **39** : **40** = 5 : 15 : 16 : 64.

(R)-7-tert-Butyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((R)-42)

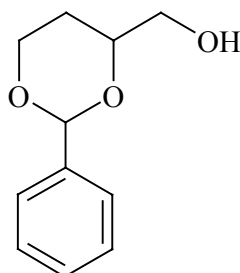
62 mg (0.312 mmol) **(R)-2** wurden in 2 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 2.1 Äquiv. *t*Bu-P₄ (654 μl , 1.0M Lsg. in *n*Hexan, 0.654 mmol) versetzt. Nach 5 min wurden 1.1 Äquiv. 1,3-Diodpropan (**41**, 0.343 mmol, 101 mg, 39 μl) zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h lang bei -80°C gerührt und innerhalb von 4 h auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Dann wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) gequenchet, mit Diethylether extrahiert (4x 5 ml), die vereinigten Etherphasen 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, R_f = 0.32), worauf die *spiro*-Verbindung **(R)-42** als sehr niedrigschmelzender farbloser Feststoff in einer Ausbeute von 26 mg (35%) anfiel. – Smp.: $28-30^{\circ}\text{C}$. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -46.2 ($c = 1.52$, CHCl₃). – DC: R_f = 0.38 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.97$ (s, 9 H, (CH₃)₃), 1.48 (s, 3 H, CH₃), 2.10-2.29 (m, 4 H, CH₂), 2.66-2.83 (m, 2 H, CH₂), 3.73 (s, 3 H, OCH₃). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2947\text{ cm}^{-1}$, 1736, 1687, 1447, 1375, 1324, 1287, 1243, 1222, 1170, 1155, 1104, 981, 960, 815, 787. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 240(100)[M⁺+1], 173(7), 142(7), 115(19), 93(14), 79(35). – C₁₃H₂₁NO₃ (239.3) ber.: C 65.25, H 8.84, N 5.85; gef.: C 65.39, H 9.14, N 5.59.

1-Amino-cyclobutancarbonsäure (48)

18 mg (0.075 mmol) **(R)-42** wurden mit 25 Äquiv. (3M, 1.875 mmol, 0.63 ml) HBr versetzt und 22 h im Druckrohr bei 130°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt über DOWEX 50Wx8 eluiert, nochmals filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt 8 mg (92%) **48** als farblosen Feststoff. – Smp.: $284-$

286°C (Zers.); {ref.^[91]: 290°C}. – ¹H-NMR (D₂O)^[184]: δ = 1.85-2.03 (m, 2 H, CH₂), 2.10-2.20 (m, 2 H, CH₂), 2.33-2.43 (m, 2 H, CH₂).

(*RS*)-(2-Phenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-methanol ((*RS*)-56)



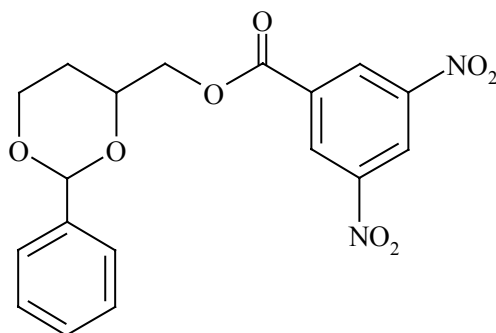
A) 5.08 g (47.9 mmol) 1,2,4-Butantriol (**(*RS*)-49**) wurden in 120 ml Toluol gelöst und mit 390 mg Toluolsulfonsäure versetzt (2 mmol, 4 mol%). Nach Zugabe von 6.3 ml (6.65 g, 62.3 mmol, 1.3 Äquiv.) Benzaldehyd (**(55)**) wurde 4 h lang am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, filtrierte durch basisches AlPO₄ und rührte 1 h lang mit 60 ml einer auf pH 6.4 eingestellten NaHSO₃-Lsg. (39%ig). Dann wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase mit NaHCO₃-Lsg. (1×), mit H₂O (1×) und mit NaCl-Lsg. gewaschen (2×), 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 50:50, R_f = 0.25). Man erhielt 8.55 g (92%) farbloses öliges Produkt, wobei (**(*RS*)-56**) und sein Isomer (*RS*)-2-(2-Phenyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-ethanol (**(*RS*)-57**) in einem Verhältnis von etwa 85:15 (NMR) anfielen.

(*RS*)-56: DC: R_f = 0.25 (Petrolether/Ethylacetat: 50:50). – ¹H-NMR (CDCl₃)^[101]: δ = 1.43 (ddt, *J* = 13.0/2.5/1.3 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 1.93 (dddd, *J* = 13.0/12.6/12.3/5.2 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 2.05 (sbreit, 1 H, OH), 3.66 (dd, *J* = 11.8/6.6 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.71 (dd, *J* = 11.8/3.4 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.98-4.06 (m, 1 H, CHCH₂OH), 3.99 (ddd, *J* = 12.3/12.0/2.5 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 4.31 (ddd, *J* = 12.0/5.2/1.3 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 5.55 (s, 1 H, PhCH), 7.31-7.40 (m, 3 H, C₆H₅), 7.46-7.53 (m, 2 H, C₆H₅).

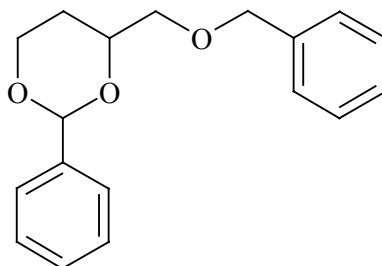
B) 404 mg (**(*RS*)-59**) (1.06 mmol) wurden in 10 ml THF gelöst und mit 5 ml 6N KOH (30 mmol) versetzt, 6 h bei 40°C und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO₄

getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 50:50, $R_f = 0.24$). Man erhielt 198 mg (98%) farbloses öliges isomerenreines Produkt **(RS)-56**.

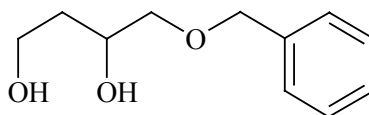
(RS)-3,5-Dinitro-benzoesäure-(2-phenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-methylester ((RS)-59)



Eine 85:15-Mischung aus 490 mg (2.52 mmol) **(RS)-56** und seinem Isomer **(RS)-57** wurden in 10 ml THF gelöst, mit 1 ml NEt_3 versetzt und bei Raumtemperatur mit 1.153 g (5 mmol, 2 Äquiv.) 2,5-Dinitrobenzoylchlorid (**58**) versetzt. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 5 ml Puffer (pH 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (3×10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Ethylacetat: 60:40, $R_f = 0.33$). Man erhielt 603 mg (62%) farbloses kristallines Produkt **(RS)-59**, welches bereits aus den entsprechenden Fraktionen der SC ausfiel. Dieses wurde abfiltriert und mit Petrolether gewaschen. – Smp.: 139-140°C. – DC: $R_f = 0.33$ (Petrolether/ Ethylacetat: 60:40). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.65$ (ddt, $J = 13.0/2.5/1.6$ Hz, 1 H, OCH_2CH_2), 2.02 (ddt, $J = 12.5/12.1/5.2$ Hz, 1 H, OCH_2CH_2), 4.06 (dt, $J = 12.0/2.7$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.33-4.38 (m, 1 H, OCH), 4.38 (ddd, $J = 11.3/4.9/1.1$ Hz, 1 H, OCH_2), 4.56 (s, 1 H, OCH_2), 4.57 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, OCH_2), 5.60 (s, 1 H, PhCH), 7.33-7.41 (m, 3 H, C_6H_5), 7.48-7.53 (m, 2 H, C_6H_5), 9.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, ArH), 9.24 (t, $J = 2.2$ Hz, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3101$ cm^{-1} , 3080, 1725, 1542, 1346, 1279, 1018, 978, 758, 730, 721, 702. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 389(23)[$\text{M}^+ + 1$], 283(18), 195(67), 107(100). – $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$ (388.3) ber.: C 55.67, H 4.15, N 7.21; gef.: C 55.70, H 4.14, N 7.23.

(*RS*)-4-Benzylloxymethyl-2-phenyl-[1,3]dioxan ((*RS*)-61)^[101]

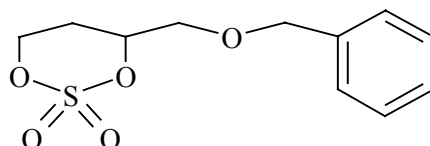
198 mg (1.04 mmol) (***RS***-56) wurden bei Raumtemperatur in 10 ml DMSO gelöst und mit 117 mg (2.08 mmol, 2 Äquiv.) gepulvertem KOH versetzt und 1 h lang gerührt bis eine nahezu klare Lösung entstand. Anschließend wurden 178 μ l (257 mg, 1.5 mmol, 1.5 Äquiv.) Benzylbromid zugegeben und 18 h lang gerührt. Dann wurden 15 ml H₂O zugegeben und mit Et₂O extrahiert (4 \times 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Et₂O: 80:20, R_f = 0.16). Man erhielt 244 mg (86%) (***RS***-61) als farbloses öliges Produkt. – DC: R_f = 0.16 (Petrolether/Et₂O: 80:20). – ¹H-NMR (CDCl₃)^[101]: δ = 1.58 (ddt, J = 13.3/2.5/1.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 1.88 (dddd, J = 13.3/12.2/11.4/5.2 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 3.53 (dd, J = 10.3/4.8 Hz, 1 H, CH₂OCH₂), 3.67 (dd, J = 10.3/5.7 Hz, 1 H, CH₂OCH₂), 3.98 (ddd, J = 12.2/11.5/2.5 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 4.08-4.16 (m, 1 H, CHCH₂OCH₂), 4.29 (ddd, J = 11.5/5.2/1.1 Hz, 1 H, OCH₂CH₂), 4.58 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 4.62 (d, J = 12.1 Hz, 1 H, CH₂Ph), 5.54 (s, 1 H, PhCH), 7.25-7.40 (m, 8 H, C₆H₅), 7.44-7.52 (m, 2 H, C₆H₅).

(*RS*)-4-Benzyloxy-butan-1,3-diol ((*RS*)-62)^[101]

660 mg (2.32 mmol) (***RS***-61) wurden unter einer N₂-Atmosphäre in 26 ml EtOH gelöst, mit 13 ml H₂O und 13 ml 2N HCl versetzt und 3 h bei 45°C gerührt. Nach weiteren 18 h Rühren bei Raumtemperatur wurde einrotiert, am Hochvakuum 1 h lang getrocknet und SC gereinigt (Petrolether/*i*PrOH: 75:25, R_f = 0.25). Man erhielt 408 mg (90%) (***RS***-62) als farbloses öliges Produkt. – DC: R_f = 0.25 (Petrolether/*i*PrOH: 75:25). – ¹H-NMR (CDCl₃)^[101]: δ = 1.65-1.74

(m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.02 (s, 2 H, OH), 3.40 (dd, $J = 9.5/7.4$ Hz, 1 H, CH_2OCH_2), 3.67 (dd, $J = 9.5/3.7$ Hz, 1 H, CH_2OCH_2), 3.74-3.85 (m, 2 H, CH_2OH), 4.00-4.08 (m, 1 H, CHOH), 4.55 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.26-7.38 (m, 5 H, C_6H_5).

(*RS*)-4-Benzoyloxymethyl-[1,3,2]dioxathian-2,2-dioxid ((*RS*)-54)



1.20 g (6.11 mmol) (*RS*)-62 wurden in 6 ml CCl_4 gelöst, bei Raumtemperatur mit 1.14 g (7.65 mmol, 1.25 Äquiv.) SOCl_2 versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 7 ml MeCN und 10 ml H_2O verdünnt. Nach Zugabe von 2 mg (0.0077 mmol, 0.13 mol%) $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ und 2.45 g (11.45 mmol, 1.9 Äquiv.) NaIO_4 ließ man 1.5 h lang rühren und gleichzeitig auf Raumtemperatur erwärmen. Dann wurden weitere 10 ml H_2O und 50 ml Et_2O zugesetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (2×25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit H_2O (1×10 ml), mit NaHCO_3 -Lsg. (2×10 ml) und mit NaCl -Lsg. (2×10 ml) gewaschen, 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt ($i\text{Pr}_2\text{O}$ /Ethylacetat: 85:15, $R_f = 0.19$). Man erhielt 884 mg (56%) (*RS*)-54 als farbloses öliges Produkt. – DC: $R_f = 0.19$ ($i\text{Pr}_2\text{O}$ /Ethylacetat: 85:15). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.87$ (dddd, $J = 15.0/2.5/2.4/1.6$ Hz, 1H, OCH_2CH_2), 2.34 (dddd, $J = 15.0/13.2/12.1/5.3$ Hz, 1H, OCH_2CH_2), 3.66 (dt, $J = 10.9/4.6$ Hz, 1H, OCH_2CH), 3.69 (dt, $J = 10.9/4.8$ Hz, 1H, OCH_2CH), 4.57 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 4.60 (ddd, $J = 11.5/5.3/1.6$ Hz, 1H, OCH_2CH_2), 4.80 (ddd, $J = 13.2/11.5/2.5$ Hz, 1H, OCH_2CH_2), 5.05 (dddd, $J = 12.1/4.8/4.6/2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHOSO}_2$), 7.29-7.39 (m, 5 H, C_6H_5). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3032$ cm^{-1} , 2869, 1454, 1396, 1240, 1197, 1118, 1051, 953, 889, 869, 823, 745, 700, 609. – MS (EI); m/z (%): 258(9)[M^+], 105(48), 91(100). – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$ (258.3): ber.: C 51.15, H 5.46, S 12.41; gef.: C 50.95, H 5.42, S 12.01.

(*RS*)-Bis-(Toluol-4-sulfonsäure)-4-benzyloxybutyl-1,3-diester ((*RS*)-66) und (*RS*)-Toluol-4-sulfonsäure-1-benzyloxymethyl-3-chlor-propylester ((*RS*)-67)



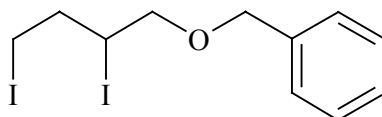
733 mg (3.75 mmol) (*RS*)-62 wurden in 8 ml Pyridin gelöst, mit 23 mg (0.188 mmol, 5mol%) DMAP versetzt und nach Zugabe von 2.86 g (13.9 mmol, 3.7 Äquiv.) Toluolsulfonsäurechlorid 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 20 ml CH_2Cl_2 , 10 g Eis und 15 ml HCl_{conc} . zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (3×15 ml), die vereinigten organischen Phasen dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Rohprodukte wurden SC gereinigt. Das dünnenschichtchromatographisch tiefer (Petrolether/Ethylacetat: 80:20, DC $R_f = 0.22$) laufende Produkt (*RS*)-66 konnte in einer Ausbeute von 630 mg (33%) als farbloses Öl isoliert werden. Das dünnenschichtchromatographisch höher (Petrolether/Ethylacetat: 80:20, DC $R_f = 0.38$) laufende Produkt (*RS*)-67 konnte in einer Ausbeute von 455 mg (34%) ebenfalls als farbloses Öl isoliert werden.

(*RS*)-66: DC: $R_f = 0.22$ (Petrolether/Ethylacetat: 80:20). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.90\text{-}1.97$ (m, 2 H, OCH_2CH_2), 2.42 (s, 3 H, ArCH_3), 2.44 (s, 3 H, ArCH_3), 3.32-3.39 (m, 1 H, OCH_2CH_2), 3.43-3.51 (m, 1 H, OCH_2CH_2), 4.06 (dd, $J = 11.2/5.2$ Hz, 1 H, OCH_2CH), 4.15 (dd, $J = 11.2/5.2$ Hz, 1 H, OCH_2CH), 4.30 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, PhCH_2), 4.33 (d, $J = 11.7$ Hz, 1 H, PhCH_2), 4.81-4.88 (m, 1 H, OCHCH_2), 7.17-7.36 (m, 5 H, C_6H_5), 7.65-7.76 (m, 8 H, C_6H_5). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3033$ cm^{-1} , 2923, 2871, 1598, 1495, 1454, 1360, 1175, 1097. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 505(6)[$\text{M}^+ + 1$], 333(26), 243(100), 241(68), 161(57), 160(91), 155(38), 131(34), 107(41). – $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}_2$ (504.6): ber.: C 59.51, H 5.59, S 12.71; gef.: C 59.66, H 5.79, S 12.40.

(*RS*)-67: DC: $R_f = 0.38$ (Petrolether/Ethylacetat: 80:20). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.05\text{-}2.22$ (m, 2 H, ClCH_2CH_2), 2.42 (s, 3 H, ArCH_3), 3.36-3.44 (m, 1 H, ClCH_2CH_2), 3.47-3.54 (m, 1 H, ClCH_2CH_2), 3.57 (dd, $J = 12.3/4.5$ Hz, 1 H, OCH_2CH), 3.59 (dd, $J = 12.3/4.5$ Hz, 1 H, OCH_2CH), 4.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, PhCH_2), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, PhCH_2), 4.84 (sextett, $J = 4.5$ Hz, 1 H, OCHCH_2), 7.21-7.38 (m, 7 H, ArH), 7.76-7.84 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3031$ cm^{-1} , 2924, 2866, 1598, 1496, 1453, 1363, 1190, 1176, 1097, 913, 746,

666. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 371(12)[M^++1], 369(33)[M^++1], 197(37), 181(100), 173(37), 107(43). – $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{SCl}$ (368.9): ber.: C 58.61, H 5.74, S 8.69; gef.: C 58.44, H 5.74, S 8.18.

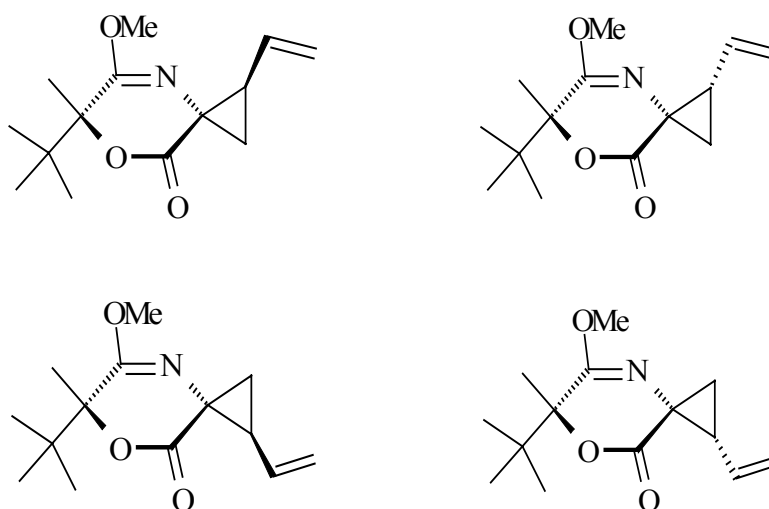
(*RS*)-4-Benzoxymethyl-1,3-diiodbutan ((*RS*)-65)



A) 1.2 g (8.0 mmol, 4.5 Äquiv.) trockenes NaI wurden in 5 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 216 mg (0.585 mmol) (***RS***-67) und 604 mg (1.197 mmol) (***RS***-66) in 5 ml Aceton versetzt und 45 h lang zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit 5 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und etwas festes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ zugegeben. Nach Zugabe von festem NaCl bis zur Sättigung der wässrigen Phase wurde diese mit Et_2O (4 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 95:5, DC R_f = 0.22). Man erhielt 638 mg (85%) (***RS***-65) als farbloses öliges Produkt. – DC: R_f = 0.22 (Petrolether/*i*Pr₂O: 95:5). – ¹H-NMR (CDCl_3): δ = 2.19-2.39 (m, 2 H, ICH_2CH_2), 3.23 (ddd, J = 9.9/8.4/7.0 Hz, 1 H, ICH_2), 3.38 (ddd, J = 9.9/7.0/4.7 Hz, 1 H, ICH_2), 3.71 (dd, J = 10.4/7.2 Hz, 1 H, OCH_2CH), 3.78 (dd, J = 10.4/5.2 Hz, 1 H, OCH_2CH), 4.28 (dddd, J = 9.4/7.2/5.2/4.0 Hz, 1 H, ICH), 4.56 (d, J = 11.9 Hz, 1 H, PhCH_2), 4.60 (d, J = 11.7 Hz, 1 H, PhCH_2), 7.28-7.39 (m, 5 H, C_6H_5). – IR (neat): $\tilde{\nu}$ = 3028 cm^{-1} , 2857, 1495, 1453, 1362, 1187, 1113, 1090, 737, 697. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 417(2)[M^++1], 309(96), 259(29), 181(100), 131(49). – $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OI}_2$ (416.0) ber.: C 31.75, H 3.39; gef.: C 32.09, H 3.41.

B) 32 mg (0.163 mmol) (***RS***-62) wurden in 4 ml Toluol gelöst, mit 107 mg PPh_3 (0.408 mmol, 2.5 Äquiv.) und 34 mg Imidazol (0.489 mmol, 3 Äquiv.) versetzt und zum refluxieren erhitzt. Portionsweise wurden 103 mg I_2 (0.406 mmol, 2.5 Äquiv.) zugegeben und 1 h lang erhitzt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Das Reaktionsprodukt (***RS***-65) wurde über SC gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 95:5, R_f = 0.20) und fiel in einer Ausbeute von 49 mg (72%) als farbloses Öl an.

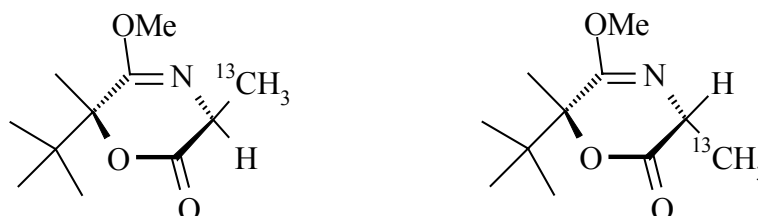
(1*S*,3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on ((*ent*)-71a), **(1*R*,3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on ((*ent*)-71b),** **(1*S*,3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on ((*ent*)-71c)** und **(1*R*,3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-1-vinyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on ((*ent*)-71d)**



54 mg (0.271 mmol) (**R**)-**2** wurden in 2 ml THF gelöst, auf -50°C gekühlt und mit 230 μl *s*BuLi (0.298 mmol, 1.1 Äquiv., 1.3M Lsg. in Cyclohexan) versetzt. Nach 15 min wurden 90 μl (0.813 mmol, 102 mg, 3 Äquiv.) *trans*-1,4-Dichlorbut-2-en (**68**) zugegeben, 1h lang bei -50°C und weitere 16 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Et_2O (4×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 93:7, DC $R_f = 0.24$). Man erhielt 22 mg (32%) (**ent**)-**71a/b/c/d** in einem Verhältnis von 60:35:4:1 (NMR) als farbloses öliges Produkt. – DC: $R_f = 0.24$ (Petrolether/Ethylacetat: 93:7). – $[\alpha]_D^{20}$: -22.9 ($c = 0.82$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.98$ (s, 0.35×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (s, 0.01×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 0.04×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 0.60×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.44 (s, 0.04×3 H, CH_3), 1.50 (s, 0.60×3 H, CH_3), 1.53 (s, 0.35×3 H, CH_3), 1.54 (s, 0.01×3 H, CH_3), 1.57 (dd, $J = 9.3/4.7$ Hz, 0.60×1 H, CH_2CHCH), 1.62 (dd, $J = 9.1/4.7$ Hz, 0.35×1 H, CH_2CHCH), 1.83 (dd, $J = 8.1/4.7$ Hz, 0.60×1 H, CH_2CHCH), 1.91 (dd, $J = 8.1/4.7$ Hz, 0.35×1 H, CH_2CHCH), 1.95 (dd, $J = 9.5/4.5$ Hz, 0.04×1 H, CH_2CHCH), 2.08 - 2.14 (m, 0.35×1 H, CH_2CHCH), 2.21 - 2.28 (m, 0.60×1 H, CH_2CHCH), 2.39 - 2.47 (m, 0.01×1 H, CH_2CHCH), 2.59 - 2.66 (m, 0.04×1 H, CH_2CHCH), 3.64 (s, 0.60×3 H, OCH_3), 3.65 (s,

0.35×3 H, OCH₃), 3.66 (s, 0.01×3 H, OCH₃), 3.66 (s, 0.04×3 H, OCH₃), 5.07-5.30 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.60-5.69 (m, 0.01×1 H, CH=CH₂), 5.74-5.81 (m, 0.04×1 H, CH=CH₂), 5.85 (ddd, $J = 17.2/10.2/9.8$ Hz, 0.35×1 H, CH=CH₂), 5.99 (ddd, $J = 17.1/10.1/9.5$ Hz, 0.60×1 H, CH=CH₂). – IR (neat): $\tilde{\nu} = 2963$ cm⁻¹, 1738, 1688, 1447, 1345, 1283, 1175, 1103. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 252[M⁺+1](21), 196(100), 183(12). – C₁₄H₂₁NO₃ (251.3) ber.: C 66.91, H 8.42, N 5.57; gef.: C 66.88, H 8.65, N 5.37.

(3*S*,6*R*)-[3-¹³C]-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-74a) und (3*R*,6*R*)-[3-¹³C]-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-74b)



Zu einer auf –85°C gekühlten Lösung von 920 mg (**S**)-**2** (4.62 mmol) in 10 ml THF wurden 3.91 ml *s*BuLi (1.3M Lsg. in Cyclohexan, 5.08 mmol, 1.1 Äquiv.) zugefügt und 45 min lang gerührt. Anschließend wurde dazu eine auf –78°C vorgekühlte Lösung von 1.0 g (6.93 mmol, 1.5 Äquiv.) [¹³C]-Methyliodid in 3 ml THF überkanüliert. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei –85°C gerührt und anschließend mit 5 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lsg. gewaschen, 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, R_f = 0.32). Man erhielt 815 mg (82%) farbloses öliges Produkt. Die Diastereoselektivität wurde mittels analytischer HPLC vom Rohprodukt bestimmt (*n*-Heptan/Ethylacetat: 95:5, 1.5 ml/min): *d.s.* 99.7:0.3; (**ent**)-**74a**: $t_{\text{ret}} = 16.63$ min, (**ent**)-**74b**: $t_{\text{ret}} = 21.27$ min.

(**ent**)-**74a**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -103.6$ (c = 2.20, CHCl₃). – DC: R_f = 0.32 (Petrolether/Ethylacetat, 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.02$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.51 (s, 3 H, CH₃), 1.55 (dd, $J = 129.8/7.3$ Hz, 3 H, ¹³CH₃CH), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.17 (dq, $J = 7.3/7.3$ Hz, 1 H, CH₃CH). – IR (neat): $\tilde{\nu} = 2972$ cm⁻¹, 1747, 1692, 1447, 1376, 1325, 1122. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%):

215(100)[M+H⁺]. – C₁₀¹³CH₁₉NO₃ (214.3): ber.: C 61.95, H 8.94, N 6.54; gef.: C 61.64, H 9.09, N 6.55.

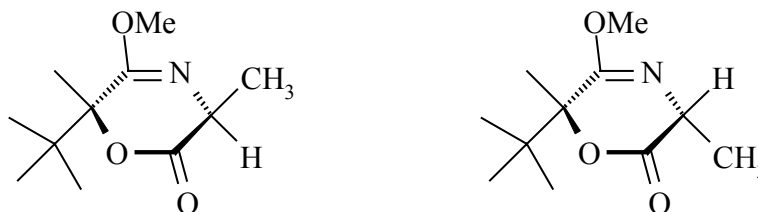
(ent)-74b: nur über DC und NMR charakterisiert: DC: $R_f = 0.32$ (Petrolether/Ethylacetat, 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.03$ (s, 9 H, (CH₃)₃C), 1.52 (s, 3 H, CH₃), 1.54 (dd, $J = 129.8/7.3$ Hz, 3 H, ¹³CH₃CH), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 4.17 (dq, $J = 7.3/7.3$ Hz, 1 H, CH₃CH).

L-[3-¹³C]Alanin ((S)-72) und D-[3-¹³C]Alanin ((R)-72)



100 mg (0.467 mmol) **(ent)-74a/b** (*d.s.* 99.7:0.3) wurden mit 3.9 ml (11.7 mmol, 25 Äquiv.) einer 3N HBr Lösung versetzt und 24 h lang im Druckrohr bei 130°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Et₂O digeriert (3 ×), in wenig H₂O wieder gelöst und über einen Dowex 50Wx8-Ionenaustauscher eluiert. Man erhielt 35 mg (83%) **(S)-72/(R)-72**. Der Enantiomerenüberschuß wurde über analytische HPLC mit einer Nucleosil[®] CHIRAL-1 Säule bestimmt (H₂O, 0.5 mmol CuSO₄·5 H₂O/l; 1.0 ml/min). *e.s.* = 98.6:1.4; **(S)-72**: $t_R = 4.51$ min; **(R)-72**: $t_R = 5.28$ min. – $[\alpha]_D^{20} = +1.5$ (c = 0.80, H₂O). – ¹H NMR (D₂O): $\delta = 1.49$ (dd, $J = 129.9/7.2$ Hz, 3 H, CH₃), 3.78 (dq, $J = 4.6/7.2$ Hz, 1 H, CH). – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 91(100)[M+H⁺], 86 (12). – ¹³CC₂H₇NO₂ (90.1): ber. C 40.00, H 7.83, N 15.55; gef. C 39.01, H 7.72, N 14.88.

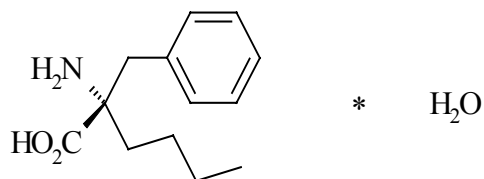
(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**(*ent*)-75a**)^[52,55] und **(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-3,6-dimethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on** (**(*ent*)-75b**)



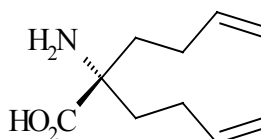
28.3 mg (0.316 mmol, 2 Äquiv.) CuCN wurden in 1.0 ml THF suspendiert, auf 0°C gekühlt und mit 210 µl einer 3.0M-Lsg MeMgCl (THF, 1.0 mmol, 4 Äquiv.) versetzt, 15 min bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die graue Lösung auf -20°C gekühlt und mit einer Lösung von 43 mg (0.155 mmol) (***ent*-168a/b**) in 1 ml THF zugespritzt und 18 h lang bei -20°C gerührt. Dann wurde mit 2 ml Puffer (pH = 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10), wobei 7 mg (21%) (***ent*-75a**) (R_f = 0.22) und 4 mg (12%) (***ent*-75b**) (R_f = 0.17) jeweils als farbloses Öl anfielen (2:1-Diastereomerenverhältnis).

(*ent*-75a): DC: R_f = 0.22 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃)^[52,55]: δ = 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 3 H, CH₃), 1.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CHCH₃), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.17 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CHCH₃).

(*ent*-75b): DC: R_f = 0.17 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.55 (d, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CHCH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.30 (q, *J* = 7.5 Hz, 1 H, CHCH₃).

(S)-2-Amino-2-benzylhexansäure Monohydrat ((S)-78)

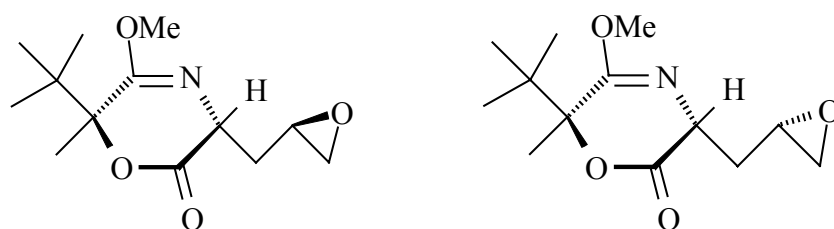
34 mg (0.099 mmol) (3*S*,6*S*)-3-Benzyl-3-butyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**77**)^[52,55] wurden in 0.5 ml MeOH/40%iger NaOH-Lösung (1:4) gelöst und drei Tage lang bei 60°C gerührt. Die wässrig-basische Lösung wurde dann mit Et₂O extrahiert (3× 2 ml), anschließend mit 6N HCl bei 0°C auf etwa pH 2 angesäuert, nochmals mit Et₂O extrahiert (3× 3 ml), das Lösungsmittel der wässrigen Phase im Vakuum entfernt und der Rückstand wieder mit wenig H₂O aufgenommen. Nach Elution dieser Lösung über den sauren Ionentauscher DOWEX 50Wx8 und Filtration der eluierten Lösung wurde die freie Aminosäure (**S**)-**78** nach dem Einengen als Monohydrat in einer Ausbeute von 17 mg (72%) als farbloser Feststoff erhalten. – Smp.: >300°C (Zers.) – $[\alpha]_D^{20} = -19.0$ (c = 0.31, H₂O). – ¹H-NMR (D₂O): δ = 0.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃), 1.05–1.16 (m, 1 H, CH₂), 1.17–1.29 (m, 3 H, CH₂), 1.58–1.66 (m, 1 H, CH₂), 1.82–1.91 (m, 1 H, CH₂), 2.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, CH₂C₆H₅), 3.17 (d, *J* = 14.4 Hz, 1 H, CH₂C₆H₅), 7.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2 H, C₆H₅), 7.19–7.30 (m, 3 H, C₆H₅). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3032$ cm⁻¹, 2958, 1596, 1395, 702. – MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%): 222(77)[M+H⁺], 176(90), 130(100). – C₁₃H₁₉NO₂·H₂O (239.3): ber.: C 65.25, H 8.84, N 5.85; gef.: C 65.32, H 8.27, N 5.93.

2-Amino-2-but-3-enyl-hex-5-ensäure (81)

21 mg (0.068 mmol) (*ent*)-**82** wurden in 0.35 ml MeOH/40%iger NaOH-Lösung (1:4) gelöst und 20 h lang bei 60°C gerührt. Die wässrig-basische Lösung wurde dann mit Et₂O extrahiert (3× 2 ml), anschließend mit 6N HCl bei 0°C auf etwa pH 2 angesäuert, nochmals mit Et₂O

extrahiert (3× 3 ml), die wässrige Phase im Vakuum eingengt und der Rückstand wieder mit wenig H₂O aufgenommen. Nach Elution dieser Lösung über den sauren Ionentauscher DOWEX 50Wx8 und Filtration der eluierten Lösung wurde die freie Aminosäure **81** nach dem Einengen in einer Ausbeute von 6.3 mg (51%) als farbloser Feststoff erhalten. – Smp.: 240°C (Zers.) – ¹H-NMR (D₂O): δ = 1.58-1.70 (m, 2 H, CH₂), 1.71-1.90 (m, 4 H, CH₂), 1.93-2.06 (m, 2 H, CH₂), 4.83-5.01 (m, 4 H, CH=CH₂), 5.66-5.79 (m, 2 H, CH=CH₂). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 cm⁻¹, 1613, 1391, 911. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 184(100)[M+H⁺], 138(14). – C₁₀H₁₇NO₂ (183.2): ber.: C 65.54, H 9.35, N 7.64; gef.: C 64.55, H 9.34, N 7.51.

(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-(*R*)-oxiranylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (84) und (3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-(*S*)-oxiranylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (85)



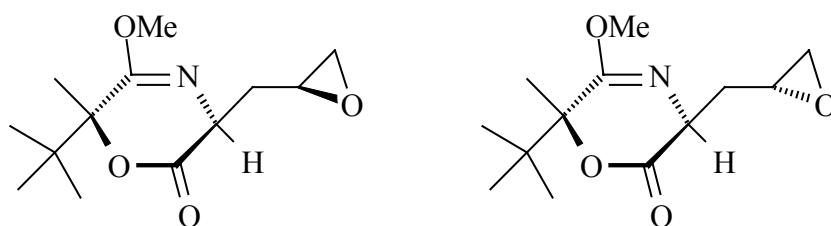
84 mg (0.35 mmol) (3*R*,6*S*)-3-Allyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**83**)^[52,55] wurden in 3.5 ml CH₂Cl₂ gelöst, bei Raumtemperatur mit 330 mg (1.05 mmol, 55%iger Gehalt, 3 Äquiv.) *m*CPBA versetzt und 20 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 5 ml gesättigter Na₂SO₃-Lsg. hydrolysiert und die organische Phase dann mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2× 5 ml) und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen (1× 5 ml). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nochmals mit CH₂Cl₂ extrahiert (1× 5 ml) und die dann vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen (1× 5 ml), 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80). Man erhielt 40 mg **85** (45%) und 38 mg **84** (43%) als farblose Öle.

85: $[\alpha]_D^{20} = +70.2$ (c = 2.01, CHCl₃). – DC: $R_f = 0.12$ (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 2.12-2.24 (m, 2 H, CH₂CH(O)CH₂), 2.61 (dd, $J = 5.2/2.8$ Hz, 1 H, CH₂CH(O)CH₂), 2.79 (dd, $J = 5.2/4.1$ Hz, 1 H, CH₂CH(O)CH₂), 3.16-3.21 (m, 1 H, CH₂CH(O)CH₂), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 4.26 (t, $J = 6.0$ Hz,

1 H, NCH). – IR(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm^{-1} , 2877, 1743, 1694, 1448, 1378, 1339, 1309, 1234, 1102, 986, 839. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 256(81)[$\text{M}^+ + 1$], 240(32), 238(23), 224(34), 212(38), 200(33), 186(29) 149(23), 113(51), 112(21), 101(100), 85(37), 71(39). – $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (255.3): ber.: C 61.58, H 8.29, N 5.49; gef.: C 61.52, H 8.53, N 5.32.

84: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +109.6$ (c = 1.81, CHCl_3). – DC: $R_{\text{f}} = 0.19$ (Petrolether/ $i\text{Pr}_2\text{O}$: 20:80). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.03 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 2.00 (ddd, $J = 13.6/8.8/4.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.17-2.25 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.61 (dd, $J = 5.0/2.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.82 (dd, $J = 5.0/4.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.20-3.26 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 4.31 (dd, $J = 8.8/4.1$ Hz, 1 H, NCH). – IR(KBr): $\tilde{\nu}$ = 2970 cm^{-1} , 2877, 2868, 1742, 1694, 1462, 1448, 1378, 1338, 1308, 1249, 1118, 1102, 986, 843, 741, 664. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 256(81)[$\text{M}^+ + 1$], 240(32), 238(23), 224(34), 212(38), 200(33), 186(29) 149(23), 113(51), 112(21), 101(100), 85(37), 71(39). – $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (255.3): ber.: C 61.58, H 8.29, N 5.49; gef.: C 61.52, H 8.31, N 5.53.

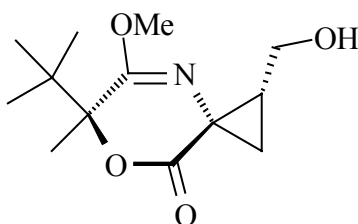
(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-(*S*)-oxiranylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-84) und **(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-(*R*)-oxiranylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-85)**



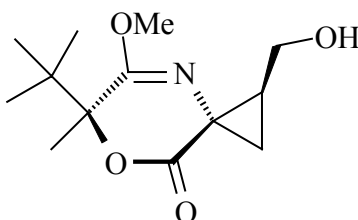
Entsprechend der Synthese von **84** und **85**, ausgehend von 74 mg (0.309 mmol) (*ent*)-**83**^[52,55]. Man erhielt 34 mg (*ent*)-**85** (43%) und 32 mg (*ent*)-**84** (40%) als farblose Öle.

(ent)-85: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.4$ (c = 1.12, CHCl_3). – sonstige spektroskopische Daten siehe **85**.

(ent)-84: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -113.2$ (c = 1.03, CHCl_3). – sonstige spektroskopische Daten siehe **84**.

(1*R*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (89)^[52,55,115]

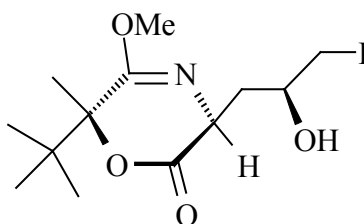
14 mg (0.055 mmol) **84** wurden in 1 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 49 μl (0.063 mmol, 1.15 Äquiv., 1.3M Lsg. in Cyclohexan) *s*BuLi versetzt. Nach 1 h Rühren bei -80°C wurde die Lösung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde mit 1 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (3×5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 70:30, $R_f = 0.32$). Man erhielt 11 mg (78%) **89** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 95°C . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)^[52,54,55,115]: $\delta = 1.04$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55 (dd, $J = 7.5/4.5$ Hz, 1 H, CH_2CH), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 1.90 (dd, $J = 9.8/4.5$ Hz, 1 H, CH_2CH), 2.08–2.14 (m, 1 H, CH_2CH), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (dd, $J = 12.2/4.8$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.98 (dd, $J = 12.2/2.6$ Hz, 1 H, CH_2OH), OH nicht lokalisiert.

(1*S*,3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-5-methoxy-6-methyl-7-oxa-4-aza-spiro[2.5]oct-4-en-8-on (88)^[52,55,115]

8 mg (0.031 mmol) **85** wurden in 1 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 28 μl (0.036 mmol, 1.15 Äquiv., 1.3M Lsg. in Cyclohexan) *s*BuLi versetzt. Nach 1 h Rühren bei -80°C wurde die Lösung innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde mit

1 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 70:30, R_f = 0.32). Man erhielt 6 mg (75%) **88** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 89°C. – DC: R_f = 0.32 (Petrolether/Ethylacetat: 70:30). – ¹H-NMR (CDCl₃)^[52,54,55,115]: δ = 1.04 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.47 (dd, *J* = 7.7/4.6 Hz, 1 H, CH₂CH), 1.56 (s, 3 H, CH₃), 1.78 (dd, *J* = 9.7/4.6 Hz, 1 H, CH₂CH), 2.20-2.27 (m, 1 H, CH₂CH), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.90 (dd, *J* = 12.1/5.6 Hz, 1 H, CH₂OH), 4.10 (dd, *J* = 12.1/2.8 Hz, 1 H, CH₂OH), OH nicht lokalisiert.

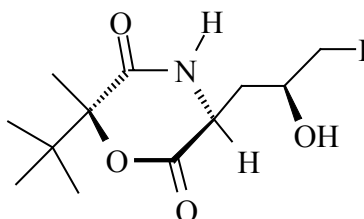
(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(2-(*S*)-hydroxy-3-iodpropyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-90)



18 mg (0.071 mmol) (*ent*)-**84** wurden in 0.5 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt und mit 69 µl (0.078 mmol, 1.1 Äquiv.) BF₃·Et₂O und 26 µl MeMgI (0.078 mmol, 1.1 Äquiv., 3.0M Lsg in Et₂O) versetzt und 7 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend auf 0°C erwärmt, weitere 20 h bei 0°C gerührt, dann mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 65:35, R_f = 0.34). Man erhielt 16 mg (59%) (*ent*)-**90** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 82-83°C. – [α]_D²⁰ = –67.2 (c = 1.56, CHCl₃). – DC: R_f = 0.34 (Petrolether/Ethylacetat: 65:35). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 2.05 (ddd, *J* = 14.3/9.2/2.7 Hz, 1 H, CH₂CH(OH)), 2.39 (ddd, *J* = 14.3/8.4/4.5 Hz, 1 H, CH₂CH(OH)), 3.33 (dd, *J* = 10.2/6.2 Hz, 1 H, CH₂I), 3.37 (dd, *J* = 10.2/5.1 Hz, 1 H, CH₂I), 3.55 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, OH), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.93-4.02 (m, 1 H, CH(OH)), 4.36 (dd, *J* = 9.2/4.5 Hz, 1 H, NCH). – IR(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446 cm⁻¹,

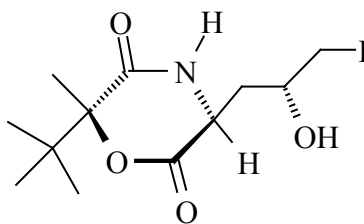
2966, 2942, 1716, 1695, 1328, 1302, 1260, 1104, 1053, 1030, 988, 761. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 384(59)[M⁺+1], 366(25), 256(100), 242(19), 224(15).

(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(2-(*S*)-hydroxy-3-iodpropyl)-6-methyl-morpholin-2,5-dion ((*ent*)-93)

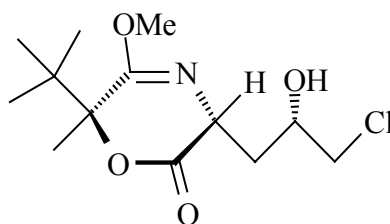


64 mg (0.251 mmol) (*ent*)-84 wurden in 3 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt, mit 35 µl BF₃·Et₂O (0.277 mmol, 1.1 Äquiv.) und 77 mg MgI₂ (0.277 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch innerhalb von 18 h auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysierte dann mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7), versetzte mit etwas festem Na₂S₂O₃ und extrahierte die wässrige Phase mit Et₂O (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 60:40, DC R_f = 0.14). Man erhielt 73 mg (*ent*)-93 als farbloses kristallines Produkt (79%). – Smp.: 133-134°C. – [α]_D²⁰ = –32.9 (c = 1.06, CHCl₃). – DC: R_f = 0.14 (Petrolether/Ethylacetat: 60:40). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.11 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.61 (s, 3 H, CH₃), 2.11-2.21 (m, 1 H, CH₂CH(OH)), 2.33 (ddd, J = 14.4/7.9/3.8 Hz, 1 H, CH₂CH(OH)), 3.28 (dd, J = 10.3/7.7 Hz, 1 H, CH₂I), 3.35 (dd, J = 10.3/4.3 Hz, 1 H, CH₂I), 3.92-4.01 (m, 1 H, CH(OH)), 4.47 (dd, J = 9.1/3.6 Hz, 1 H, NCH), OH und NH nicht lokalisiert. – IR(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3548 cm⁻¹, 3518, 3208, 2969, 1734, 1675, 1347, 1083. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%): 370(19)[M⁺+1], 242(100), 226(14). – C₁₂H₂₀NO₄I (369.2): ber.: C 39.04, H 5.46, N 3.79; gef.: C 39.24, H 5.45, N 3.81.

(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(2-(*R*)-hydroxy-3-iodpropyl)-6-methyl-morpholin-2,5-dion ((*ent*)-94)

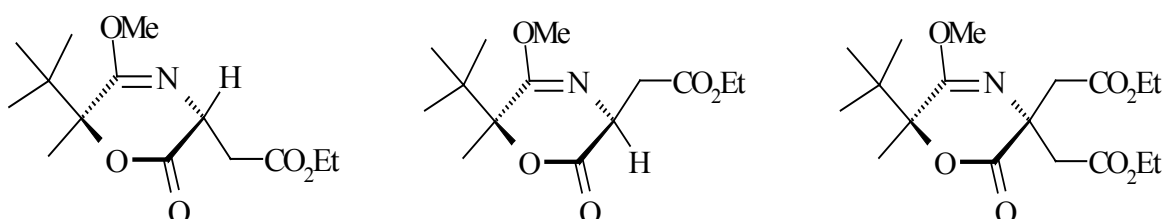


26 mg (0.102 mmol) (*ent*)-85 wurden in 1.1 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 14 μl $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.112 mmol, 1.1 Äquiv.) und 32 mg MgI_2 (0.114 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h gerührt. Anschließend ließ man das Reaktionsgemisch innerhalb von 20 h auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysierte dann mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7), versetzte mit etwas festem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O (4×5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 60:40, DC $R_f = 0.14$). Man erhielt 28 mg (*ent*)-94 als farbloses kristallines Produkt (74%). – Smp.: 164°C (Zers.). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.7$ ($c = 0.89$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.14$ (Petrolether/Ethylacetat: 60:40). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.10$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60 (s, 3 H, CH_3), 1.91 (ddd, $J = 14.5/10.5/9.5$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 2.56 (ddd, $J = 14.5/4.3/2.3$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$), 3.23 (dd, $J = 10.5/7.6$ Hz, 1 H, CH_2I), 3.38 (dd, $J = 10.5/3.6$ Hz, 1 H, CH_2I), 3.88-3.99 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{OH})$), 4.34 (dd, $J = 9.5/2.3$ Hz, 1 H, NCH), OH und NH nicht lokalisiert. – IR(KBr): $\tilde{\nu} = 3350$ cm^{-1} , 2958, 1737, 1664, 1354, 1311, 1106, 668. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 370(13)[$\text{M}^+ + 1$], 242(100). – $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{I}$ (369.2): ber.: C 39.04, H 5.46, N 3.79; gef.: C 39.37, H 5.13, N 3.73.

(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-(3-chlor-2-(*S*)-hydroxypropyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (95)

24 mg (0.094 mmol) **85** wurden in 1.9 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf –80°C gekühlt, mit 22 µl TiCl₄ (0.198 mmol, 2.1 Äquiv.) versetzt und 2 h gerührt. Anschließend hydrolysierte man mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) und extrahierte die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80, DC R_f = 0.44). Man erhielt 18 mg öliges Produkt, welches jedoch noch mit ca. 15% **85** verunreinigt war. Ausbeute an **95**: 56%. **95** wurde nur über DC, NMR und MS charakterisiert: – DC: R_f = 0.44 (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 3 H, CH₃), 1.93 (dt, *J* = 14.2/9.1 Hz, 1 H, CH₂CH(OH)), 2.46 (ddd, *J* = 14.2/4.0/2.2 Hz, 1 H, CH₂CH(OH)), 3.57 (dd, *J* = 11.2/5.4 Hz, 1 H, CH₂Cl), 3.60 (dd, *J* = 11.2/5.0 Hz, 1 H, CH₂Cl), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 4.21 (ddt, *J* = 10.2/5.2/2.2 Hz, 1 H, CH(OH)), 4.30 (dd, *J* = 9.7/4.0 Hz, 1 H, NCH), OH nicht lokalisiert. – MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%): 292(100)[M⁺+1], 294(34)[M⁺+1].

((3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-essigsäureethylester (98a), ((3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-essigsäureethylester (98b) und ((6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-ethoxycarbonylmethyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-essigsäureethylester (99)

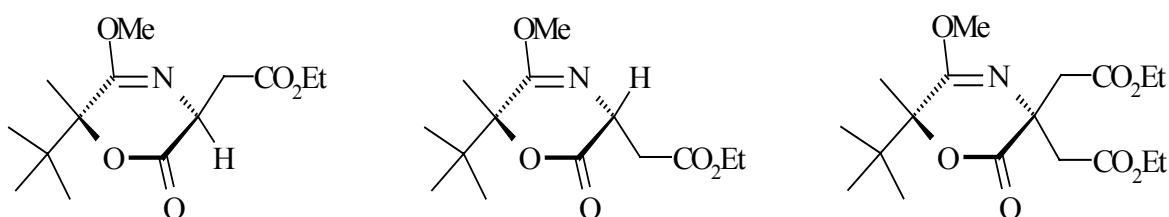


Analog der Vorschrift zur Synthese von (*ent*)-**98a/b** und (*ent*)-**99** (s.u.), ausgehend von 63 mg (0.316 mmol) (*S*)-**2** in 1.5 ml THF, unter Verwendung von 245 μ l *s*BuLi (0.347 mmol, 1.1 Äquiv., 1.3M-Lsg. in Cyclohexan) und 112 μ l Iodethylacetat (0.948 mmol, 3 Äquiv.). Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 40:60), wobei 75 mg (83%) der diastereomeren Monoalkylierungsprodukte **98a/b** (DC: R_f = 0.22, Verhältnis aus NMR ca. 97:3) und 8 mg (7%) vom Dialkylierungsprodukt **99**, jeweils als farblose Öle, anfielen (DC: R_f = 0.27).

98a/b: $[\alpha]_D^{20} = +50.9$ ($c = 1.40$, CHCl₃). – DC: $R_f = 0.22$ (Petrolether/*i*Pr₂O: 40:60). – sonstige spektroskopische Daten siehe (*ent*)-**98a/b**.

99: $[\alpha]_D^{20} = +26.7$ ($c = 0.40$, CHCl₃). – DC: $R_f = 0.27$ (Petrolether/*i*Pr₂O: 40:60). – sonstige spektroskopische Daten siehe (*ent*)-**99**.

((3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-essigsäureethylester ((*ent*)-98a), ((3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-essigsäureethylester ((*ent*)-98b) und ((6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-ethoxycarbonylmethyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-essigsäureethylester ((*ent*)-99)

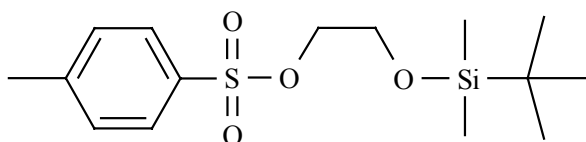


104 mg (0.522 mmol) (**R**)-**2** wurden in 4.5 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 446 μl *s*BuLi versetzt (0.580 mmol, 1.1 Äquiv., 1.3M-Lsg. in Cyclohexan) und 15 min lang gerührt. Anschließend setzte man 185 μl Iodethylacetat (1.57 mmol, 3 Äquiv.) zu dieser Lösung zu und ließ 18 h lang rühren. Dann wurde mit 5 ml Puffer (pH = 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (4 \times 6 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 40:60), wobei 126 mg (85%) der diastereomeren Monoalkylierungsprodukte (**ent**)-**98a/b** (DC: $R_f = 0.22$, Verhältnis aus NMR: 97:3) und 12 mg (6%) vom Dialkylierungsprodukt (**ent**)-**99**, jeweils als farblose Öle, anfielen (DC: $R_f = 0.27$).

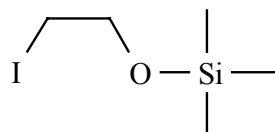
(ent)-98a/b: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.5$ ($c = 2.98$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.22$ (Petrolether/*i*Pr₂O: 40:60). – ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 0.97 \times 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.06 (s, 0.03 \times 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.97 \times 3 H, CH_2CH_3), 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.03 \times 3 H, CH_2CH_3 , nicht eindeutig detektierbar), 1.52 (s, 0.03 \times 3 H, CH_3), 1.56 (s, 0.97 \times 3 H, CH_3), 2.92-3.08 (m, 0.03 \times 2 H, CH_2CO , nicht eindeutig detektierbar), 2.97 (dd, $J = 16.1/4.6$ Hz, 0.97 \times 1 H, CH_2CO), 3.05 (dd, $J = 16.6/5.5$ Hz, 0.97 \times 1 H, CH_2CO), 3.68 (s, 0.97 \times 3 H, OCH_3), 4.13 (dd, $J = 7.1/1.8$ Hz, 0.97 \times 1 H, CH_2CH_3), 3.72 (s, 0.03 \times 3 H, OCH_3), 4.06-4.21 (m, 0.03 \times 2 H, CH_2CH_3 , nicht eindeutig detektierbar), 4.13 (dd, $J = 7.1/2.2$ Hz, 0.97 \times 1 H, CH_2CH_3), 4.38 (dd, $J = 5.5/4.8$ Hz, 0.97 \times 1 H, NCH), 4.62 (dd, $J = 8.3/4.9$ Hz, 0.03 \times 1 H, NCH). – IR(KBr): $\tilde{\nu} = 2981$ cm^{-1} , 1748, 1732, 1694, 1463, 1375, 1334, 1189, 1105, 1027, 713. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 286(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ (285.3): ber.: C 58.93, H 8.12, N 4.91; gef.: C 58.81, H 8.02, N 4.69.

(ent)-99: $[\alpha]_D^{20} = -28.6$ ($c = 2.41$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.27$ (Petrolether/ $i\text{Pr}_2\text{O}$: 40:60). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.08$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.66 (s, 3 H, CH_3), 2.70 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, CH_2CO), 2.79 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.22 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.26 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, CH_2CO), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 4.05-4.21 (m, 4 H, CH_2CH_3). – IR(KBr): $\tilde{\nu} = 2982$ cm^{-1} , 1737, 1695, 1462, 1446, 1374, 1187, 1099, 1026, 652. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%): 372(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ (371.4): ber.: C 58.21, H 7.87, N 3.77; gef.: C 58.10, H 7.92, N 3.27.

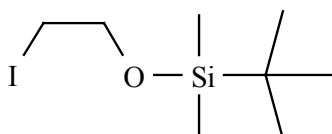
Toluol-4-sulfonsäure-2-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-ethylester (**105**)



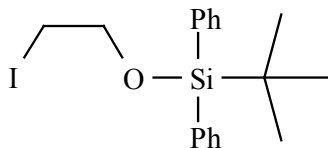
688 mg (3.90 mmol) 2-(*tert*-Butyldimethylsilanyloxy)-ethanol (**104**) wurden in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. Diese Lösung wurde mit 1.12 g (5.85 mmol, 1.5 Äquiv.) Toluolsulfonsäurechlorid und 630 μl (7.8 mmol, 2 Äquiv.) Pyridin versetzt und 1 h lang gerührt. Dann ließ man weitere 18 h lang bei Raumtemperatur rühren und erhitzte das Reaktionsgemisch schließlich noch für weitere 15 h zum Rückfluß. Anschließend wurde mit 1N HCl hydrolysiert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ CH_2Cl_2 : 60:40, $R_f = 0.12$). Man erhielt 896 mg (70%) farbloses kristallines Produkt **105**. – Smp.: $32\text{--}34^\circ\text{C}$. – DC: $R_f = 0.12$ (Petrolether/ CH_2Cl_2 : 60:40) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.02$ (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.45 (s, 3 H, ArCH_3), 3.79 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 4.06 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, ArH), 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2930$ cm^{-1} , 2858, 1599, 1472, 1361, 1257, 1178, 1136, 1098, 1020, 919, 835, 778, 663, 555. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 331(60)[$\text{M}^+ + 1$], 315(11), 273(17), 229(14), 160(15), 159(100), 85(21). – $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{SSi}$ (330.5): ber.: C 54.50, H 7.93; gef.: C 54.45, H 7.88.

2-Iodethoxytrimethylsilan (107)^[129,130]

2.63 g (15.3 mmol) Iodethanol (**106**) wurden bei Raumtemperatur in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 2.09 g Imidazol (30.6 mmol, 2 Äquiv.), 186 mg DMAP (1.53 mmol, 10mol%) und 2.13 ml ClSiMe₃ (16.9 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 18 h lang abgedunkelt bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum abgezogen und der Rückstand destillativ gereinigt (50 mbar, 70°C^[129]). Man erhielt 2.62 g (70%) farbloses flüssiges Produkt **107**. – ¹H-NMR (CDCl₃)^[130]: δ = 0.15 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, ICH₂), 3.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, OCH₂).

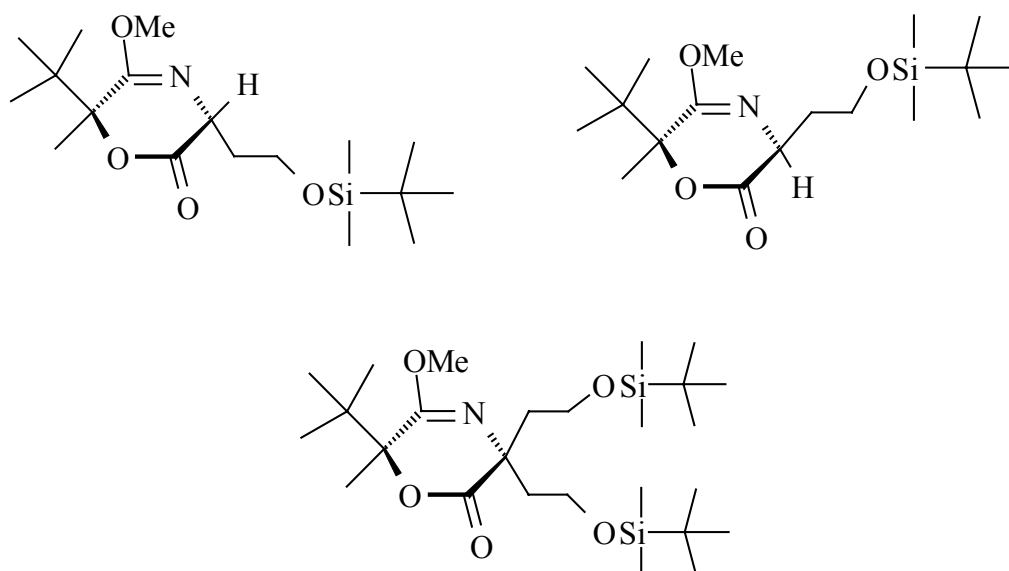
tert-Butyl-2-iodethoxydimethylsilan (108)^[132]

963 g (5.6 mmol) Iodethanol (**106**) wurden bei Raumtemperatur in 15 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 0.2 ml DMF, 953 mg Imidazol (14 mmol, 2.5 Äquiv.), 68 mg DMAP (0.56 mmol, 10mol%) versetzt. Anschließend wurde innerhalb von 15 min eine Lösung von 1.01 g ClSiMe₂tBu (6.7 mmol, 1.2 Äquiv.) in 2 ml CH₂Cl₂ zugegeben, 30 min bei 0°C und weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert, mit 10 ml CH₂Cl₂ nachgespült und die organische Phase mit H₂O (2× 10 ml) und gesättigter NaCl-Lsg. (2× 10 ml) gewaschen, 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in wenig Petrolether gelöst, über eine kurze Kieselgelsäule eluiert und anschließend wieder eingengt. Man erhielt 1.49 g (93%) farbloses flüssiges Produkt **108**. – ¹H-NMR (CDCl₃)^[132]: δ = 0.09 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.91 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, ICH₂), 3.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, OCH₂).

***tert*-Butyl-2-iodethoxydiphenylsilan (**109**)^[131]**

860 g (5.0 mmol) Iodethanol (**106**) wurden bei Raumtemperatur in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 0.1 ml DMF, 681 mg Imidazol (10 mmol, 2 Äquiv.), 61 mg DMAP (0.50 mmol, 10mol%) versetzt. Anschließend wurde innerhalb von 20 min eine Lösung von 1.51 g ClSiPh₂*t*Bu (5.5 mmol, 1.1 Äquiv.) in 1.5 ml CH₂Cl₂ zugegeben, 30 min bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert, mit 10 ml CH₂Cl₂ nachgespült und die organische Phase mit 1N HCl (2× 10 ml), mit H₂O (2× 10 ml) und gesättigter NaCl-Lsg. (2× 10 ml) gewaschen, 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 1.64 g (74%) farbloses kristallines Produkt **109**. – ¹H-NMR (CDCl₃)^[131]: δ = 1.07 (s, 9 H, Si(C(CH₃)₃)), 3.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, ICH₂), 3.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H, OCH₂), 7.36-7.47 (m, 6 H, ArH), 7.64-7.70 (m, 4 H, ArH).

(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (110a), **(3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on** (110b) und **(6*S*)-6-*tert*-Butyl-3,3-bis-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on** (112)



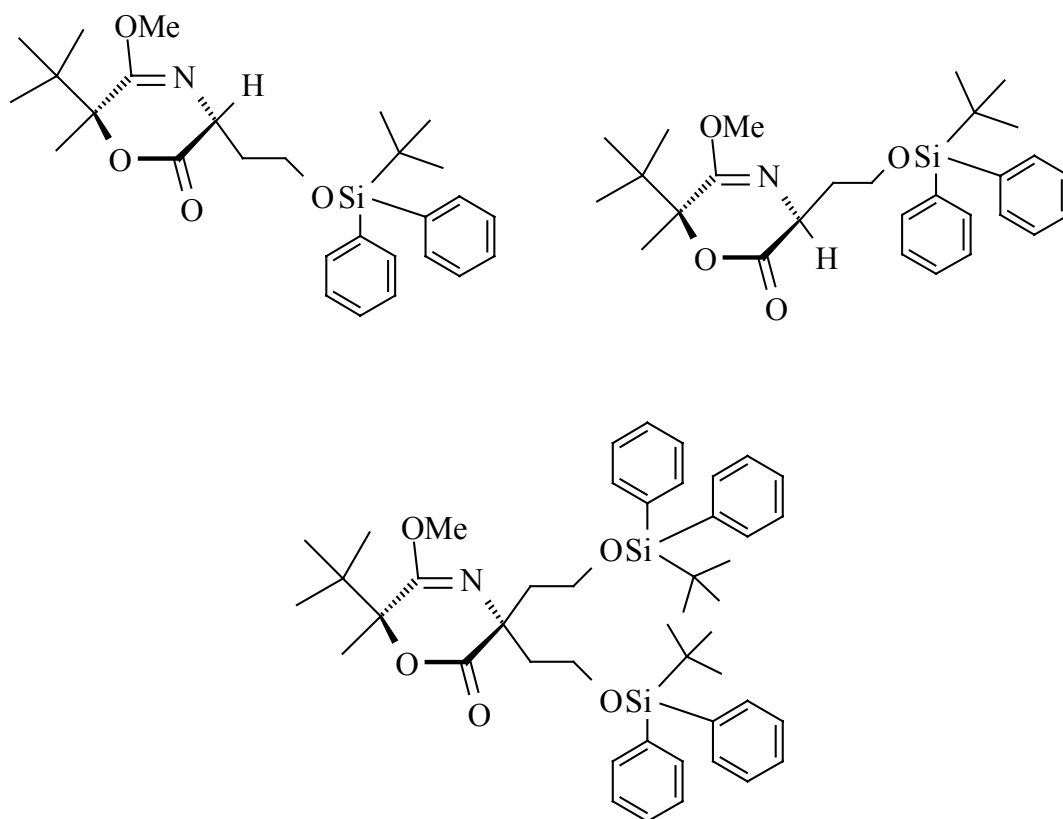
119 mg (0.60 mmol) (**S**)-**2** wurden in 2.5 ml DME gelöst, auf -55°C gekühlt und mit 625 μl $\text{NaN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ (1.0M-Lsg in THF, 1.05 Äquiv., 0.625 mmol) versetzt und 30 min lang bei -60°C gerührt. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch 205 mg **108** (0.715 mmol, 1.2 Äquiv.) zugesetzt und 2 h lang bei -60°C gerührt. Man ließ das Reaktionsgemisch innerhalb von 24 h auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysierte dann mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7). Anschließend wurde die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert (4×5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Et_2O : 90:10, DC: $R_f = 0.16$). Man erhielt 38 mg (18%) farbloses flüssiges Produkt als 78:22 (NMR) Gemisch der zwei Diastereomere **110a/b**. Aus weiteren Fraktionen (DC: $R_f = 0.37$) ließen sich 59 mg (19%) doppelt alkyliertes Produkt **112** und 35 mg (29%) Edukt ((**S**)-**2**) (DC: $R_f = 0.05$) erhalten.

110a/b: charakterisiert als 78:22 Diastereomeregemisch: – DC: $R_f = 0.16$ (Petrolether/ Et_2O : 90:10) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.05$ (s, 0.78×6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (s, 0.22×3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (s, 0.22×3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 0.78×9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.91 (s, 0.22×9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 0.78×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 0.22×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (s, 0.78×3 H, CH_3), 1.50 (s,

0.22×3 H, CH_3), 1.68-1.78 (m, 0.22×1 H, CH_2CH_2O), 1.85-1.95 (m, 0.78×1 H, CH_2CH_2O), 2.24-2.41 (m, 1 H, CH_2CH_2O), 3.69 (s, 0.22×3 H, OCH_3), 3.71 (s, 0.78×3 H, OCH_3), 3.76-3.95 (m, 2 H, CH_2CH_2O), 4.24 (dd, $J = 8.3/4.6$ Hz, 0.78×1 H, $CHCH_2CH_2O$), 4.33 (dd, $J = 9.7/4.3$ Hz, 0.22×1 H, $CHCH_2CH_2O$). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2958$ cm^{-1} , 2858, 1746, 1696, 1473, 1313, 1253, 1103, 1019, 990, 951, 837, 773. – MS (EI): m/z (%) = 357(2), 301(14), 300(56), 268(26), 242(12), 216(11), 186(11), 129(37), 115(15), 89(29), 83(32), 75(20), 73(100). – $C_{18}H_{35}NO_4Si$ (357.6) ber.: C 60.46, H 9.87, N 3.92; gef.: C 60.51, H 9.83, N 3.67.

112: Smp.: 55-57°C. – $[\alpha]_D^{20} = -9.4$ (c = 3.20, $CHCl_3$). – DC: $R_f = 0.37$ (Petrolether/ Et_2O : 90:10) – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.03$ (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.04 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.87 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 0.88 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 1.04 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 1.90-1.98 (m, 1 H, CH_2CH_2O), 2.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, CH_2CH_2O), 2.12-2.21 (m, 1 H, CH_2CH_2O), 3.57-3.62 (m, 2 H, CH_2CH_2O), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 3.68-3.77 (m, 2 H, CH_2CH_2O). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2956$ cm^{-1} , 2928, 2857, 1742, 1695, 1474, 1338, 1298, 1258, 1219, 1150, 1094, 934, 839, 778, 714. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 516(62)[$M^+ + 1$], 501(18), 500(44), 460(14), 459(35), 458(100), 384(13). – $C_{26}H_{53}NO_5Si_2$ (515.9) ber.: C 60.53, H 10.35, N 2.72; gef.: C 60.57, H 10.42, N 2.62.

(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[2-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (111a), (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[2-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (111b) und (6*S*)-6-*tert*-Butyl-3,3-bis-[2-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (113)



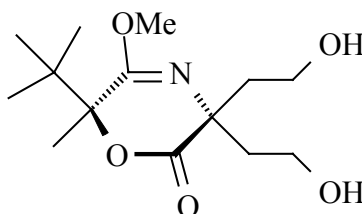
136 mg (0.68 mmol) (**S**)-**2** wurden in 2 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 1.13 ml $\text{KN}[(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2]$ (0.66M-Lsg in Toluol, 1.1 Äquiv., 0.75 mmol) versetzt. Nach 30 min wurden dem Reaktionsgemisch 392 mg (1.4 Äquiv.) **109**, gelöst in 1 ml THF, zugesetzt und 2 h lang bei -80°C gerührt. Anschließend erwärmte man das Reaktionsgemisch innerhalb von 24 h auf Raumtemperatur, hydrolysierte mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Et_2O : 90:10, $R_f = 0.12$). Man erhielt 119 mg **111a/b** (36%, als 77:23 Diastereomergemisch (NMR)) als farblose Flüssigkeit. Aus weiteren Fraktionen ($R_f = 0.45$) ließen sich 113 mg (15 %) des doppelt alkyliertes Produkt **113** isolieren.

111a/b: charakterisiert als 77:23 Diastereomergemisch: DC: $R_f = 0.12$ (Petrolether/ Et_2O : 90:10) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 0.77×9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 0.77×9

H, SiC(CH₃)₃ oder C(CH₃)₃), 1.06 (s, 0.23×9 H, SiC(CH₃)₃ oder C(CH₃)₃), 1.08 (s, 0.23×9 H, SiC(CH₃)₃ oder C(CH₃)₃), 1.48 (s, 0.77×3 H, CH₃), 1.53 (s, 0.23×3 H, CH₃), 1.68-1.77 (m, 0.23×1 H, CH₂CH₂O), 1.88-1.97 (m, 0.77×1 H, CH₂CH₂O), 2.36-2.52 (m, 1 H, CH₂CH₂O), 3.64 (s, 0.23×3 H, OCH₃), 3.65 (s, 0.77×3 H, OCH₃), 3.83-4.05 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 4.37 (dd, $J = 8.6/4.5$ Hz, 0.77×1 H, CHCH₂CH₂O), 4.48 (dd, $J = 10.3/4.2$ Hz, 0.23×1 H, CHCH₂CH₂O), 7.32-7.44 (m, 6 H, ArH), 7.67-7.74 (m, 4 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960$ cm⁻¹, 2858, 1744, 1694, 1472, 1428, 1310, 1246, 1105, 823, 741, 703, 613. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 482(100)[M⁺+1], 425(17), 424(54), 405(21), 404(68), 358(16), 300(16), 226(26), 199(10), 73(10). – C₂₈H₃₉NO₄Si (481.7) ber.: C 69.81, H 8.16, N 2.91; gef.: C 69.73, H 8.21, N 2.71.

113: [α]_D²⁰: +1.7° (c = 0.53, CHCl₃). – DC: R_f = 0.45 (Petrolether/Et₂O: 90:10) – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.90$ (s, 9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.03 (s, 9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.04 (s, 9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.29 (s, 3 H, CH₃), 1.98-2.07 (m, 1 H, CH₂CH₂O), 2.08-2.23 (m, 3 H, CH₂CH₂O), 3.44 (s, 3 H, OCH₃), 3.52-3.63 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 3.68-3.79 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 7.32-7.44 (m, 12 H, ArH), 7.60-7.68 (m, 8 H, ArH). IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3071$ cm⁻¹, 3049, 2960, 2857, 1739, 1693, 1473, 1428, 1332, 1299, 1223, 1148, 1111, 824, 739, 702, 614. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 765(2)[M⁺+1], 242(36), 198(16), 179(17), 171(23), 170(100), 169(18), 159(17), 149(16), 147(19), 145(29), 113(35), 101(33), 97(17), 85(24), 83(17), 79(23), 77(20). – C₄₆H₆₁NO₅Si₂ (764.2) ber.: C 72.30, H 8.05, N 1.83; gef.: C 72.04, H 8.22, N 1.91.

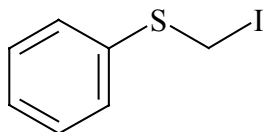
(6S)-6-tert-Butyl-3,3-bis-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (114)



56 mg (0.11 mmol) **112** wurden in 1 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 0.87 ml Bu₄N⁺F⁻ (1.0M-Lsg in THF, 8 Äquiv., 0.87 mmol) versetzt und 20 h lang gerührt. Anschließend hydrolysierte man mit 4 ml Phosphatpuffer (pH 7) und extrahierte die wässrige

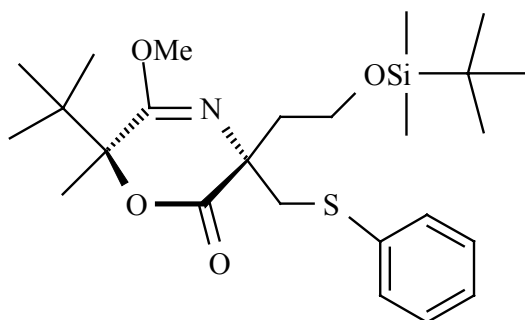
Phase mit Et₂O (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 20:80, R_f = 0.18), worauf man 25 mg (80%) **114** als farbloses kristallines Produkt erhielt. – Smp.: 57-59°C. – [α]_D²⁰: –25.1° (c = 2.20, CHCl₃). – DC: R_f = 0.18 (Petrolether/Ethylacetat: 20:80). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.60 (s, 3 H, CH₃), 2.10-2.20 (m, 3 H, CH₂CH₂O), 2.29 (ddd, J = 14.1/9.2/5.7 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 3.67-3.82 (m, 3 H, CH₂CH₂O), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.99 (ddd, J = 13.0/8.4/4.8 Hz, 1 H, CH₂CH₂O). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3347 cm⁻¹, 2966, 1725, 1686, 1468, 1372, 1332, 1300, 1224, 1178, 1125, 1098, 1022, 992, 841, 778, 663. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 288 [M⁺+1](100), 270(9), 256(14), 159(9), 156(9), 101(12), 85(39). C₁₄H₂₅NO₅ (287.3) ber.: C 58.52, H 8.77, N 4.87; gef.: C 58.61, H 8.75, N 4.68.

Iodmethylphenylsulfid (**116**)^[53,185]

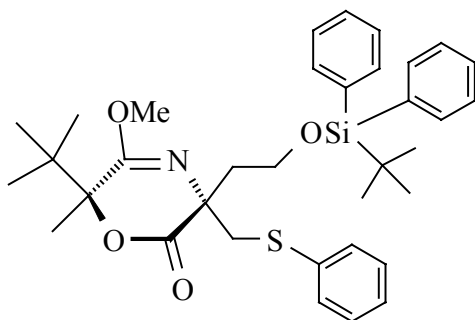


570 mg (3.6 mmol) Chlormethylphenylsulfid (**115**) wurden bei Raumtemperatur in 5 ml Aceton gelöst, mit 810 mg (5.4 mmol, 1.5 Äquiv.) trockenem NaI versetzt und im Dunklen 20 h lang gerührt. Anschließend wurden 10 ml Et₂O, 10 ml H₂O und etwas festes Na₂S₂O₃ zugesetzt und die wässrige Phase mit Et₂O (4× 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen (4× 10 ml), kurz über MgSO₄ im Dunklen getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum bei niedrigen Wasserbadtemperaturen rasch abgezogen. Das instabile Produkt **116** fiel in einer Ausbeute von 765 mg (85%) als hellgelbes Öl an und wurde umgehend eingesetzt.

(3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3-phenylsulfanylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (117)

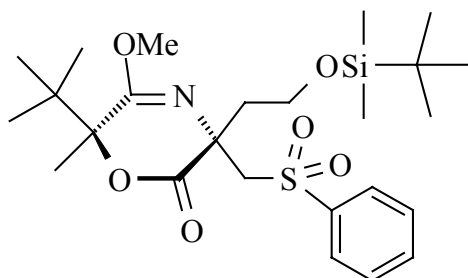


38 mg (0.11 mmol) **110a/b** (als 78:22 Diastereomerengemisch) wurden in 1 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 110 μl *s*BuLi (1.3M-Lsg. in Cyclohexan, 0.143 mmol, 1.3 Äquiv.) versetzt und 1 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 66 mg (0.36 mmol, 2.5 Äquiv.) frisch vorbereitetem Iodmethylphenylsulfid (**116**) versetzt und 20 h lang bei -80°C gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase zunächst mit 3 ml Na_2SO_3 -Lsg. versetzt und dann mit Et_2O extrahiert (4 \times 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Et_2O : 95:5, $R_f = 0.14$). Man erhielt 39 mg (77%) **117** in Form einer farblosen öligen Flüssigkeit. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +17.1 ($c = 3.60$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.14$ (Petrolether/ Et_2O : 95:5). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.04$ (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 3 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.03 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.69 (s, 3 H, CH_3), 2.08 (ddd, $J = 13.8/7.2/5.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.21 (dt, $J = 13.8/7.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.42 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, SCH_2), 3.59 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H, SCH_2), 3.75 (ddd, $J = 10.4/7.2/5.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.86 (dt, $J = 10.4/7.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.12-7.17 (m, 1 H, *ArH*), 7.21-7.27 (m, 2 H, *ArH*), 7.33-7.37 (m, 2 H, *ArH*). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2960\text{ cm}^{-1}$, 2857, 1736, 1692, 1583, 1482, 1439, 1374, 1324, 1256, 1123, 1102, 837, 777, 740, 690. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 480 [$\text{M}^+ + 1$](100), 422(13), 348(11). $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$ (479.8) ber.: C 62.59, H 8.61, N 2.92; gef.: C 62.42, H 8.64, N 3.06.

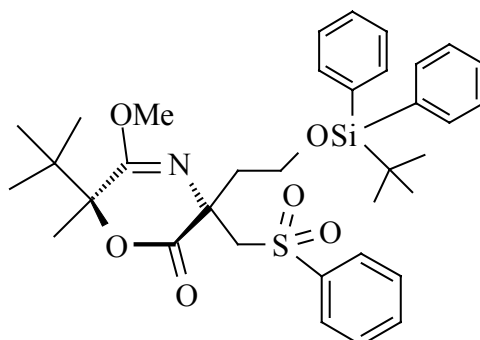
(3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[2-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3-phenylsulfanylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (118)

72 mg (0.145 mmol) **111a/b** (als 77:23 Diastereomerenmischung) wurden in 1.5 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 156 μl *s*BuLi (1.3M-Lsg. in Cyclohexan, 0.203 mmol, 1.4 Äquiv.) versetzt und 1 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 91 mg (0.36 mmol, 2.5 Äquiv.) frisch vorbereitetem Iodmethylphenylsulfid (**116**) versetzt und 20 h lang bei -80°C gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase zunächst mit 3 ml Na_2SO_3 -Lsg. versetzt und dann mit Et_2O extrahiert (4 \times 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Et_2O : 92:8, $R_f = 0.14$), worauf man 74 mg (84%) **118** in Form einer farblosen öligen Flüssigkeit erhielt. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+21.7^{\circ}$ ($c = 7.37$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.14$ (Petrolether/ Et_2O : 92:8). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 3 H, CH_3), 2.05 (dt, $J = 13.0/6.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.32 (dt, $J = 14.0/7.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.31 (s, 3 H, OCH_3), 3.51 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, SCH_2), 3.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, SCH_2), 3.72-3.80 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.88-3.97 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.11-7.17 (m, 1 H, ArH), 7.19-7.23 (m, 2 H, ArH), 7.30-7.45 (m, 8 H, ArH), 7.64-7.70 (m, 4 H, ArH). – IR (KBr) : $\tilde{\nu} = 2960$ cm^{-1} , 2857, 1734, 1691, 1584, 1481, 1428, 1373, 1326, 1223, 1104, 1025, 823, 740, 702, 614. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 604(100)[$\text{M}^+ + 1$], 546(15), 526(14), 348(11). – $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}$ (603.9) ber.: C 69.61, H 7.51, N 2.32; gef.: C 69.39, H 7.55, N 2.51.

(3*S*,6*S*)-3-Phenylsulfonylmethyl-6-*tert*-butyl-3-[2-(*tert*-butyl-dimethylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (119)

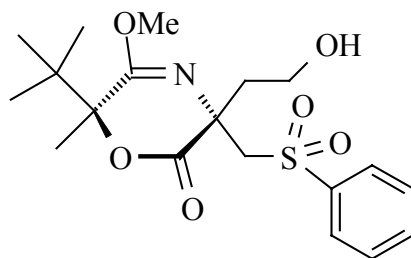


35 mg (0.07 mmol) **117** wurden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 72 mg (70%iger Gehalt) *m*CPBA (0.29 mmol, 4 Äquiv.), gelöst in 1ml CH₂Cl₂, versetzt und 30 min lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch weitere 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 5 ml gesättigter Na₂SO₃-Lsg. versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2× 5 ml) und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen (1× 5 ml). Die organische Phase wurde 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, R_f = 0.14). Man erhielt 37 mg (98%) **119** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 73-75°C. – [α]_D²⁰: –38.1° (c = 3.17, CHCl₃). – DC: R_f = 0.14 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.00 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.01 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.81 (s 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.06 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.77 (s, 3 H, CH₃), 1.87-1.96 (m, 1 H, CH₂CH₂O), 2.06-2.15 (CH₂CH₂O), 3.64 (s, 3 H, OCH₃), 3.69-3.77 (m, 1 H, CH₂CH₂O), 3.85-3.93 (m, 1 H, CH₂CH₂O), 3.94 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, SO₂CH₂), 4.11 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, SO₂CH₂), 7.50-7.55 (m, 2 H, ArH), 7.59-7.64 (m, 1 H, ArH), 7.83-7.88 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2953 cm⁻¹, 2857, 1733, 1691, 1466, 1448, 1402, 1373, 1316, 1256, 1146, 1122, 1098, 1044, 904, 835, 777, 747, 688, 590. – MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%) = 512 [M⁺+1](100), 496(4), 454(8). – C₂₅H₄₁NO₆SiS (511.8) ber.: C 58.68, H 8.08, N 2.74; gef.: C 58.61, H 8.26, N 2.63.

(3*S*,6*S*)-3-Phenylsulfonylmethyl-6-*tert*-butyl-3-[2-(*tert*-butyl-diphenylsilyloxy)-ethyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (120)

73 mg (0.12 mmol) **118** wurden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 120 mg (70%iger Gehalt) *m*CPBA (0.48 mmol, 4 Äquiv.), gelöst in 1ml CH₂Cl₂, versetzt und 30 min lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch weitere 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 5 ml gesättigter Na₂SO₃-Lsg. versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (2× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2× 5 ml) und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen (1× 5 ml). Die organische Phase wurde 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, R_f = 0.11). Man erhielt 73 mg (95%) **120** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 44-46°C. – [α]_D²⁰: –32.1° (c = 7.30, CHCl₃). – DC: R_f = 0.11 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.76 (s, 3 H, CH₃), 1.92 (dt, *J* = 14.6/4.9 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 2.17 (ddd, *J* = 13.4/8.5/5.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 3.58 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (dt, *J* = 10.6/5.0 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 3.92-3.99 (m, 1 H, CH₂CH₂O), 3.99 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, SO₂CH₂), 4.23 (d, *J* = 14.2 Hz, 1 H, SO₂CH₂), 7.30-7.43 (m, 6 H, ArH), 7.48-7.53 (m, 2 H, ArH), 7.58-7.65 (m, 5 H, ArH), 7.80-7.83 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2959 cm⁻¹, 2857, 1735, 1688, 1472, 1447, 1428, 1375, 1321, 1193, 1150, 1101, 1048, 882, 823, 741, 705, 688, 615. – MS (CI, CH₅⁺): *m/z* (%) = 636 [M⁺+1](100), 578(10), 558(10), 380(2), 65(9). – C₃₅H₄₅NO₆SiS (635.9) ber.: C 66.11, H 7.13, N 2.20; gef.: C 66.12, H 7.09, N 2.23.

(3*S*,6*S*)-3-Phenylsulfonylmethyl-6-*tert*-butyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (121)



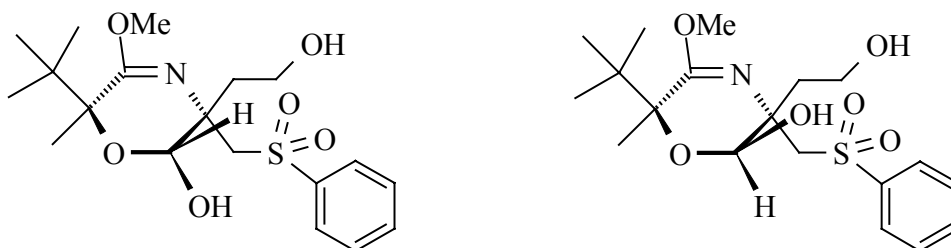
A) 33 mg (0.06 mmol) **119** wurden in 1 ml THF gelöst, bei Raumtemperatur mit 258 μ l $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (1M-Lsg. in THF, 0.258 mmol, 4 Äquiv.) versetzt und 20 h lang gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et_2O extrahiert (4 \times 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 40:60, $R_f = 0.20$). Man erhielt 19 mg (75%) **121** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 117-119°C. – $[\alpha]_D^{20}$: -31.1° ($c = 0.95$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.20$ (Petrolether/Ethylacetat: 40:60). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.09$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.77 (s, 3 H, CH_3), 2.05-2.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.78 (dd, $J = 7.2/4.4$ Hz, 1 H, OH), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 3.79-3.96 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.94 (s, 2 H, SO_2CH_2), 7.53-7.59 (m, 2 H, ArH), 7.61-7.67 (m, 1 H, ArH), 7.86-7.90 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3513$ cm^{-1} , 2960, 1732, 1682, 1483, 1466, 1446, 1378, 1337, 1303, 1193, 1228, 1140, 1096, 1082, 1017, 949, 882, 736, 688, 592. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 398 [$\text{M}^+ + 1$](100), 380(5), 256(2). – $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$ (397.5) ber.: C 57.41, H 6.85, N 3.52; gef.: C 57.21, H 7.01, N 3.56.

B) 70 mg (0.11 mmol) **120** wurden in 1 ml THF gelöst, bei Raumtemperatur mit 440 μ l $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (1M-Lsg. in THF, 0.44 mmol, 4 Äquiv.) versetzt und 20 h lang gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et_2O extrahiert (4 \times 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 40:60, $R_f = 0.20$). Man erhielt 20 mg (46%) **121** als farbloses kristallines Produkt.

C)^[136] 364 mg (0.917 mmol) **128** wurden in 9.8 ml $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1) bei Raumtemperatur gelöst, mit 53 mg (1.40 mmol, 1.5 Äquiv.) NaBH_4 versetzt und 4 h lang gerührt. Anschließend wurde 1 ml Essigsäure tropfenweise zugegeben, dann mit 5 ml Phosphatpuffer

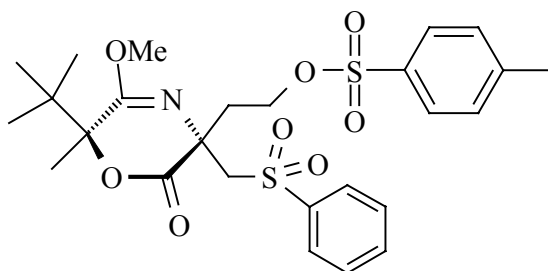
(pH 7) hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert (4× 15 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 30:70, R_f = 0.36). Man erhielt 288 mg (ca. 78%) Produkt, welches zu 68% (NMR) aus **121** und zu 32% aus **131a/b** (s.u.) bestand.

(2R,3S,6S)-3-Phenylsulfonylmethyl-6-tert-butyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-2-ol (131a)^[136] und **(2S,3S,6S)-3-Phenylsulfonylmethyl-6-tert-butyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-2-ol (131b)**^[136]

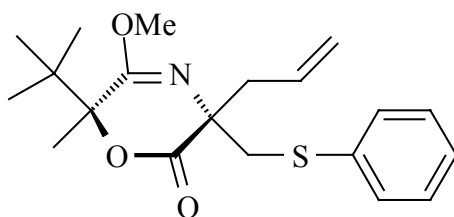


131a und **131b** fielen als nicht abtrennbare Nebenprodukte bei der Synthese von **121** aus **128** (Methode C, s.o.) in einem Anteil von ca. 32% und einem Verhältnis von etwa 8:2 an. Charakterisierung erfolgte demnach nur über DC, NMR und Masse: DC: R_f = 0.36 (Petrolether/Ethylacetat: 30:70). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 0.8×9 H, C(CH₃)₃), 1.03 (s, 0.2×9 H, C(CH₃)₃), 1.44 (s, 0.8×3 H, CH₃), 1.46 (s, 0.2×3 H, CH₃), 1.99-2.19 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 2.73 (sbreit, 1 H, OH), 3.38 (s, 0.8×3 H, OCH₃), 3.52 (d, J = 14.4 Hz, 0.8×1 H, SO₂CH₂), 3.59 (s, 0.2×3 H, OCH₃), 3.74 (d, J = 14.0 Hz, 0.2×1 H, SO₂CH₂), 3.76 (d, J = 14.4 Hz, 0.8×1 H, SO₂CH₂), 3.79-3.95 (m, 2 H, CH₂CH₂O), 5.35 (d, J = 5.5 Hz, 0.2×1 H, CH(OH)), 5.60 (s, 0.8×1 H, CH(OH)), 7.53-7.60 (m, 2 H, ArH), 7.61-7.68 (m, 1 H, ArH), 7.86-7.96 (m, 2 H, ArH). – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 400(100)[M⁺+1].

(3*S*,6*S*)-Toluol-4-sulfonsäure-2-(3-phenylsulfonylmethyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]oxazin-3-yl)-ethylester (122)

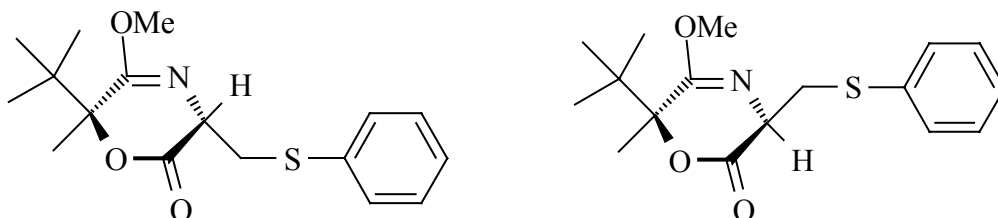


30 mg (0.075 mmol) **121** wurden in 1 ml THF gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 53 µl (0.377 mmol, 5 Äquiv.) NEt₃, 1 mg (0.008 mmol, 10 mol%) DMAP und 29mg (0.15 mmol, 2 Äquiv.) Tosylchlorid versetzt. Nach 20 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde weitere 16 h zum Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 60:40, R_f = 0.30). Man erhielt 8 mg (20%) **122** als farbloses Öl. Aus weiteren Fraktionen (R_f = 0.30) ließen sich noch 15 mg (50%) **121** zurückgewinnen. – [α]_D²⁰: –38.8° (c = 0.35, CHCl₃). – DC: R_f = 0.30 (Petrolether/Ethylacetat: 60:40). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.74 (s, 3 H, CH₃), 2.08 (dt, J = 14.8/6.1 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 2.23 (ddd, J = 14.8/7.6/6.1 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 2.45 (s, 3 H, ArCH₃), 3.51 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, SO₂CH₂), 3.84 (d, J = 14.0 Hz, 1 H, SO₂CH₂), 4.18 (dt, J = 10.6/6.1 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 4.28 (ddd, J = 10.6/7.6/6.1 Hz, 1 H, CH₂CH₂O), 7.31-7.35 (m, 2 H, ArH), 7.52-7.59 (m, 2 H, ArH), 7.62-7.68 (m, 1 H, ArH), 7.73-7.77 (m, 2 H, ArH), 7.81-7.86 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2962 cm⁻¹, 1732, 1687, 1448, 1364, 1322, 1177, 1150, 1123, 1098, 970, 818, 767, 751, 688, 664, 554. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 552(100)[M⁺+1], 380(40), 212(46), 101(45).

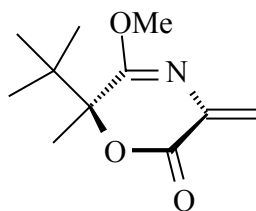
(3*S*,6*S*)-3-Allyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3-phenylsulfanylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-one (123)

96 mg (0.40 mmol) **83** wurden in 2.5 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 461 μl *s*BuLi (0.60 mmol, 1.5 Äquiv., 1.3M-Lsg. in Cyclohexan) versetzt und 30 min lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 251 mg (1.00 mmol, 2.5 Äquiv.) frisch bereitetem Iodmethylphenylsulfid (**116**) versetzt und 24 h lang bei -80°C gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase zunächst mit 5 ml einer gesättigten Na_2SO_3 -Lsg. versetzt und dann mit Et_2O (4 \times 8 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Et_2O : 90:10, $R_f = 0.22$). Man erhielt 124 mg (86 %) **123** als farblose Flüssigkeit. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +6.1 ($c = 2.80$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.22$ (Petrolether/ Et_2O : 90:10) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 2.61-2.70 (m, 2 H, CH_2CHCH_2), 3.41 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, SCH_2), 3.44 (s, 3 H, OCH_3), 3.45 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H, SCH_2), 5.12-5.19 (m, 2 H, CH_2CHCH_2), 5.82-5.93 (m, 1 H, CH_2CHCH_2), 7.13-7.17 (m, 1 H, ArH), 7.22-7.27 (m, 2 H, ArH), 7.34-7.37 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2962$ cm^{-1} , 1735, 1692, 1482, 1439, 1336, 1307, 1124, 1103, 920, 742, 690. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 362 $[\text{M}^+ + 1]$ (13), 238(27), 182(75), 154(39), 150(38), 126(20), 124(21), 123(100), 57(65). – $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ (361.5) ber.: C 66.45, H 7.53, N 3.87; gef.: C 66.39, H 7.56, N 3.71

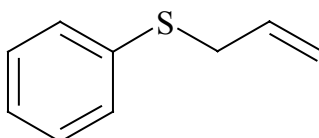
(3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-phenylsulfanylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (124a) und (3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-phenylsulfanylmethyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (124b)



74 mg (0.37 mmol) (**S**)-**2** wurden in 2 ml THF gelöst und auf -80°C gekühlt. Diese Lösung wurde mit 304 μl *s*BuLi (0.41 mmol, 1.1 Äquiv., 1.3M-Lsg. in Cyclohexan) versetzt. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch mit 186 mg (0.74 mmol, 2 Äquiv.) frisch vorbereitetem Iodmethylphenylsulfid (**116**) versetzt und 20 h lang bei -80°C gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase zunächst mit 5 ml einer gesättigten Na_2SO_3 -Lsg. versetzt und dann mit Et_2O (3×5 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde über SC gereinigt (Petrolether/ Et_2O : 80:20, $R_f = 0.13$). Man erhielt 43 mg (37%) **124a/b** in Form farbloser Kristalle (Selektivität 97:3). – Smp.: $40\text{--}42^{\circ}\text{C}$. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+108.1$ ($c = 3.06$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.13$ (Petrolether/ Et_2O : 80:20) – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 0.97×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.02 (s, 0.03×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 0.03×3 H, CH_3), 1.54 (s, 0.97×3 H, CH_3), 3.48 (s, 3 H, OCH_3), 3.50 (dd, $J = 13.4/5.3$ Hz, 1 H, SCH_2), 3.66 (dd, $J = 13.4/3.8$ Hz, 1 H, SCH_2), 4.50 (dd, $J = 5.3/3.8$ Hz, 1 H, SCH_2CH), $7.14\text{--}7.19$ (m, 1 H, ArH), $7.23\text{--}7.28$ (m, 2H, ArH), $7.41\text{--}7.44$ (m, 2H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2969$ cm^{-1} , 1741, 1692, 1418, 1439, 1333, 1249, 1102, 1028, 743, 692. – MS (EI): m/z (%) = 321 [M^+](20), 155(13), 128(10), 123(100), 110(11). – $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (321.4) ber.: C 63.52, H 7.21, N 4.36; gef.: C 63.51, H 7.27, N 4.31.

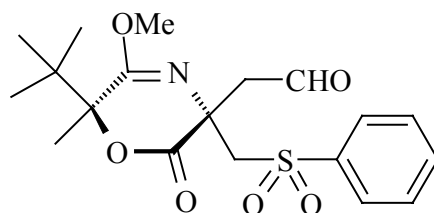
(6S)-6-tert-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-methylen-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (125)^[52]

25.5 mg (0.065 mmol) **128** wurden in 1.6 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 71 μl einer 1.0M Lsg. von *t*Bu-P₄ in Hexan (0.071 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und erwärmt innerhalb von 48 h auf Raumtemperatur. Dann wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 60:40, R_f = 0.34). Man erhielt 6 mg (44%) **125** als farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃)^[52]: δ = 1.00 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 3 H, CH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 5.51 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H, C=CH₂), 6.02 (d, *J* = 0.6 Hz, 1 H, C=CH₂).

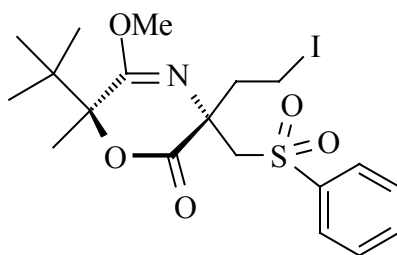
Allyl-phenyl-thioether (127)^[133]

28 mg (0.087 mmol) **124a/b** (97:3 Diastereomerenverhältnis) wurden in 1.5 ml THF gelöst, auf -100°C gekühlt und mit 114 μl *s*BuLi-Lsg. versetzt (0.131 mmol, 1.5 Äquiv., 1.15M Lsg. Cyclohexan) und nach weiteren 30 min mit 15 μl (0.174 mmol, 21 mg, 2 Äquiv.) versetzt, 30 min gerührt und dann 16 h lang bei -90°C gerührt. Dann wurde mit 1 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/ Et₂O: 90:10, R_f = 0.34). Man erhielt 10 mg (76%) **127** als farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃)^[133]: δ = 3.55 (dt, *J* = 6.9/1.4 Hz, 2 H, SCH₂), 5.04-5.18 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.82-5.94 (m, 1 H, CH=CH₂), 7.15-7.22 (m, 1 H, ArH), 7.24-7.31 (m, 2 H, ArH), 7.32-7.37 (m, 2 H, ArH).

(3*S*,6*S*)-(3-Phenylsulfonylmethyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-2-oxo-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-3-yl)-acetaldehyd (128)



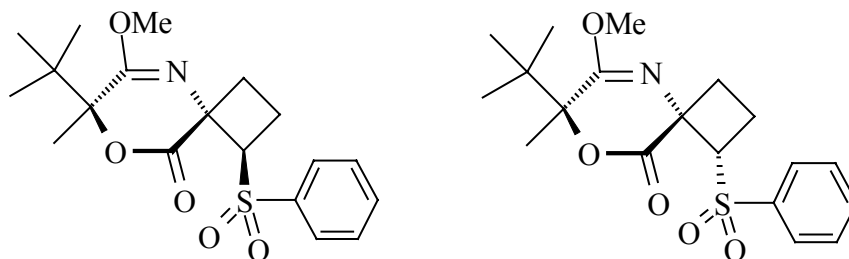
91 mg (0.25 mmol) **123** wurden in 5 ml H₂O/Et₂O (2:3) bei Raumtemperatur gelöst, mit 4 mg OsO₄ (ca. 5mol%) und 325 mg NaIO₄ (1.52 mmol, 6.03 Äquiv.) versetzt und 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2 ml gesättigter Na₂SO₃-Lsg. hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert (3× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1× 5ml) und mit gesättigter NaCl-Lsg. (1× 5ml) gewaschen, 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat : 60:40, R_f = 0.27). Man erhielt 81 mg (82%) **128** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 149-151°C. – [α]_D²⁰: –43.1 (c = 2.10, CHCl₃). – DC: R_f = 0.27 (Petrolether/Ethylacetat : 60:40) – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.11 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.78 (s, 3 H, CH₃), 2.76 (dd, J = 14.7/2.8 Hz, 1 H, CH₂CHO), 2.83 (dd, J = 14.7/2.8 Hz, 1 H, CH₂CHO), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, CH₂SO₂), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 1 H, CH₂SO₂), 7.53-7.60 (m, 2 H, ArH), 7.62-7.68 (m, 1 H, ArH), 7.84-7.90 (m, 2 H, ArH), 9.84 (t, J = 2.8 Hz, 1 H, CH₂CHO). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2947 cm⁻¹, 1730, 1677, 1445, 1376, 1340, 1312, 1276, 1239, 1143, 1118, 1098, 1027, 982, 941, 882, 740, 688. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 396 [M⁺+1](100), 311(6), 212(2), 142(3). – C₁₉H₂₅NO₆S (395.5) ber.: C 57.71, H 6.37, N 3.54; gef.: C 57.70, H 6.47, N 3.46.

(3*S*,6*S*)-3-Phenylsulfonylmethyl-6-*tert*-butyl-3-(2-iodoethyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (132)

A) 27 mg (0.068 mmol) **121** wurden in 1 ml THF gelöst, bei Raumtemperatur mit 19.5 mg PPh₃ (0.075 mmol, 1.1 Äquiv.), 10 mg Imidazol (0.143 mmol, 2.1 Äquiv.) und 20 mg Iod (0.078 mmol, 1.15 Äquiv.) versetzt und 2 h lang gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, die wässrige Phase zunächst mit 1 ml einer gesättigten Na₂SO₃-Lsg. versetzt und dann mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 75:25, R_f = 0.20). Man erhielt 17.5 mg (50%) **132** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 58-60°C. – [α]_D²⁰: –26.8 (c = 0.87, CHCl₃). – DC: R_f = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat: 75:25). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.77 (s, 3 H, CH₃), 2.39-2.47 (m, 2 H, CH₂CH₂I), 3.16-3.24 (m, 2 H, CH₂CH₂I), 3.66 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, CH₂SO₂), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.90 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, CH₂SO₂), 7.52-7.59 (m, 2 H, ArH), 7.61-7.68 (m, 1 H, ArH), 7.84-7.89 (m, 2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2961 cm⁻¹, 1732, 1682, 1446, 1320, 1148, 1098, 749, 688, 524. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 508(100)[M⁺+1], 380(70), 212(84). – C₁₉H₂₆NO₅SI (507.4) ber.: C 44.98, H 5.16, N 2.76; gef.: C 44.91, H 5.33, N 2.76.

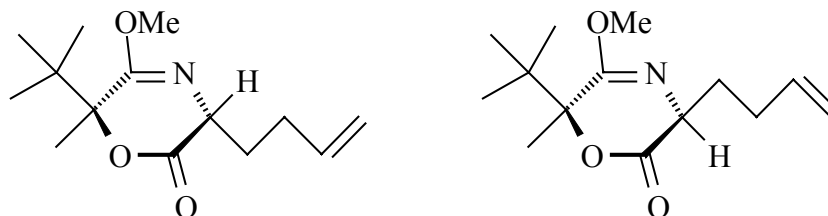
B)^[136] 47 mg (0.119 mmol) **121**, verunreinigt mit ca. 32% (0.038 mmol) **131a/b** wurden in 1 ml THF gelöst, bei Raumtemperatur mit 47 mg PPh₃ (0.178 mmol, 1.5 Äquiv.), 17 mg Imidazol (0.250 mmol, 2.1 Äquiv.) und 33 mg Iod (0.131 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1.5 h lang gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, die wässrige Phase zunächst mit 1 ml einer gesättigten Na₂SO₃-Lsg. versetzt und dann mit Et₂O extrahiert (4× 3 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen (1× 3 ml), 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 75:25, R_f = 0.25). Man erhielt 28 mg (43%) **132** als farbloses kristallines Produkt.

(1*R*,4*R*,7*S*)-1-Phenylsulfonyl-7-*tert*-butyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (133a) und (1*S*,4*R*,7*S*)-1-Phenylsulfonyl-7-*tert*-butyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (133b)



11.5 mg (0.023 mmol) **132** wurden in 0.55 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 25 μl (0.025 mmol, 1.1 Äquiv., 1.0M-Lsg. in *n*-Hexan) *t*Bu-P₄ versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von 3 h auf -30°C erwärmt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Dann wurde mit 1 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 80:20, R_f = 0.05). Man erhielt 5.8 mg (58%) **133a/b** als farbloses kristallines Produkt (Selektivität 97:3). – Smp.: 120-121 $^{\circ}\text{C}$. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -69.7 ($c = 1.03$, CHCl₃). – DC: R_f = 0.05 (Petrolether/Ethylacetat: 80:20). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 0.97×9 H, C(CH₃)₃), 1.08 (s, 0.03×9 H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 0.97×3 H, CH₃), 1.78 (s, 0.03×3 H, CH₃), 2.09 (dt, $J = 10.4/3.0$ Hz, 1 H, CH₂), 2.19-2.39 (m, 1 H, CH₂), 2.68 (dt, $J = 10.4/8.8$ Hz, 1 H, CH₂), 3.06 (dt, $J = 10.9/9.8$ Hz, 1 H, CH₂), 3.66 (s, 0.03×3 H, OCH₃), 3.90 (s, 0.97×3 H, OCH₃), 7.49-7.65 (m, 3 H, ArH), 7.77-7.83 (m, 1.94×2 H, ArH), 7.84-7.89 (m, 0.06×2 H, ArH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3454$ cm⁻¹, 2977, 1740, 1684, 1448, 1317, 1144, 1105, 1087, 726, 690, 598, 564. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 380(100)[M⁺+1], 225(28), 155(42), 105(24). – C₁₉H₂₅NO₅S (379.5) ber.: C 60.14, H 6.64, N 3.69; gef.: C 59.92, H 6.65, N 3.60.

(3*R*,6*S*)-3-But-3-enyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (135a) und (3*S*,6*S*)-3-But-3-enyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (135b)



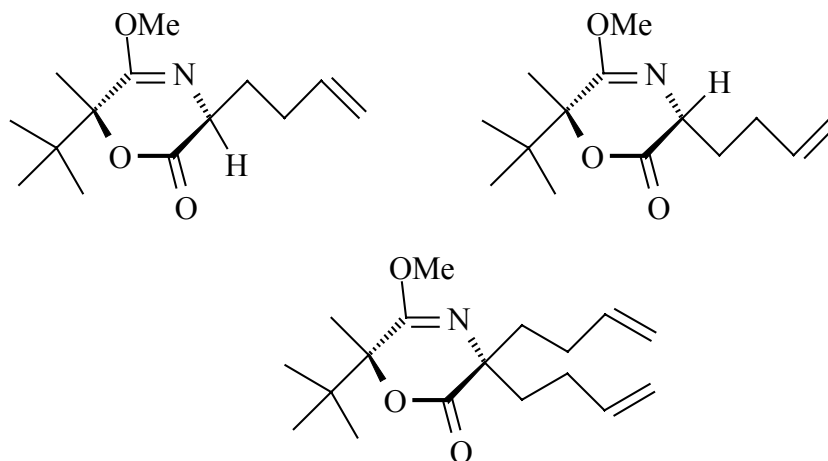
A) 102 mg (0.51 mmol) (**S**)-**2** wurden in 2 ml THF gelöst und auf -60°C gekühlt. Diese Lösung wurde mit 431 μl *s*BuLi (1.3M Lsg., 0.56 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt, 30 min lang gerührt und dann auf -80°C gekühlt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit einer vorher frisch bereiteten Lösung von Butenyltriflat (**136**) in Hexan (369 mg AgOTf (1.44 mmol) wurden in 2 ml Hexan suspendiert und bei Raumtemperatur mit 153 μl 1-Brom-3-buten (1.51 mmol, 204 mg, 1.05 Äquiv.) versetzt und 1 h lang gerührt. Die Lösung wurde vom sich gebildeten voluminösen Niederschlag abgetrennt, dieser noch mit Hexan gewaschen (2×0.5 ml) und sämtliche Hexanfraktionen vereinigt) versetzt und 16 h lang bei -80°C gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, $R_f = 0.31$). Man erhielt 18 mg (14%) **135a/b** als farbloses kristallines Produkt (Selektivität: 98:2). – Smp.: $27\text{--}29^{\circ}\text{C}$. – $[\alpha]_D^{20}$: $+70.9$ ($c = 1.65$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.31$ (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, 0.98×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.04 (s, 0.02×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (s, 0.98×3 H, CH_3), 1.52 (s, 0.02×3 H, CH_3), $1.71\text{--}1.81$ (m, 0.02×1 H, CH_2), $1.89\text{--}1.99$ (m, 0.98×1 H, CH_2), $2.07\text{--}2.40$ (m, 3 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 3.71 (s, 0.02×3 H, OCH_3), 3.72 (s, 0.98×3 H, OCH_3), 4.13 (dd, $J = 7.3/4.6$ Hz, 0.98×1 H, CHCH_2), 4.15 (dd, $J = 9.0/4.4$ Hz, 0.02×1 H, CHCH_2), $4.96\text{--}5.12$ (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), $5.78\text{--}5.92$ (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2965$ cm^{-1} , 1743, 1698, 1462, 1374, 1334, 1256, 1102, 1020, 994, 910, 811. – MS (Cl , CH_5^+): m/z (%) = 254 [$\text{M}^+ + 1$](69), 212(23), 201(13), 200(100), 175(14), 149(23), 113(15), 101(23), 73(35). – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (253.3) ber.: C 66.37, H 9.15, N 5.53; gef.: C 66.41, H 9.20, N 5.44.

B) Lösung 1: 1.186 g (**S**)-**2** (5.92 mmol) wurden in 30 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 5.02 ml *s*BuLi (1.3M Lsg. in Cyclohexan, 6.51 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 1 h lang gerührt.

Lösung 2: 2.14 g But-3-en-1-ol (**138**, 2.55 ml, 29.7 mmol) wurden in 22 ml THF gelöst, auf -10°C gekühlt und mit 24.0 ml *s*BuLi (1.3M Lsg. in Cyclohexan, 31.18 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und 15 min lang gerührt. Anschließend wurde diese Lösung zu einer weiteren Lösung von 5.0 g TfCl (29.7 mmol) in 39 ml THF, gekühlt auf -78°C , innerhalb von 15 min überkanüliert. Nach 30 min ließ man dieses Reaktionsgemisch 1 h lang auf -50°C erwärmen.

Nachdem die Lösung 2 entsprechend vorbereitet war, wurde sie innerhalb von etwa 20 min zur Lösung 1 (s.o.) überkanüliert und das gesamte Reaktionsgemisch 18 h lang bei -80°C gerührt. Anschließend wurden 9.86 ml NEt_3 (7.17 g, 71.0 mmol, 12 Äquiv.) zugespritzt und weitere 3 h bei -80°C gerührt. Dann wurde mit 100 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Et_2O (4×100 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dann 1 h lang über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, $R_f = 0.27$). Man erhielt 884 mg (59%) **135a/b** in Form eines farblosen öligen Produkts (Selektivität: 95:5).

(3*S*,6*R*)-3-But-3-enyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on
((*ent*)-135a), **(3*R*,6*R*)-3-But-3-enyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-**
[1,4]oxazin-2-on (**(*ent*)-135b**) und **(6*R*)-3,3-Di-but-3-enyl-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-**
methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**(*ent*)-82**)



A) 87 mg (0.436 mmol) (**R**)-**2** wurden in 2.5 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 458 μl (0.458 mmol, 1.05 Äquiv., 1.0M-Lsg. in Hexan) *t*Bu-P₄ versetzt. Nach 30 min wurde dazu eine Lösung von 177 mg 4-Brombut-1-en (**134**, 1.31 mmol, 3 Äquiv.), gelöst in 0.8 ml THF und vorgekühlt auf -78°C , überkanüliert und das Reaktionsgemisch 68 h lang gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Et₂O (4× 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dann 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 92:8). Man erhielt 66 mg (60%) (**ent**)-**135a/b** als farbloses kristallines Produkt ($R_f = 0.28$, Selektivität: 96:4) und 17 mg (13%) (**ent**)-**82** ($R_f = 0.42$) als farbloses Öl. (**ent**)-**135a/b** wurden über präparative HPLC getrennt (*n*-Heptan/Ethylacetat: 95:5, 1.50 ml/min); (**ent**)-**135a**: $t_R = 12.57$ min; (**ent**)-**135b**: $t_R = 14.69$ min.

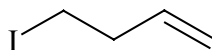
(ent)-135a: Smp.: 37°C . – $[\alpha]_D^{20}$: -76.1 ($c = 0.85$, CHCl₃). – DC: $R_f = 0.31$ (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.01$ (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃), 1.89-1.99 (m, 1 H, CH₂), 2.07-2.24 (m, 3 H, CHCH₂CH₂CH), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 4.13 (dd, $J = 7.3/4.6$ Hz, 1 H, CHCH₂), 4.96-5.09 (m, 2 H, CH₂CH=CH₂), 5.78-5.90 (m, 1 H, CH₂CH=CH₂). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2964$ cm⁻¹, 1737, 1704, 1462, 1374, 1334, 1323, 1257, 1102, 989, 910.

(ent)-135b: Smp.: 35-36°C. – $[\alpha]_D^{20}$: -3.8 ($c = 0.26$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.31$ (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 1.71-1.81 (m, 1 H, CH_2), 2.13-2.22 (m, 1 H, CH_2), 2.23-2.40 (m, 1 H, CH_2), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.15 (dd, $J = 9.0/4.4$ Hz, 1 H, CHCH_2), 4.98-5.12 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.81-5.92 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2963$ cm^{-1} , 1739, 1697, 1462, 1375, 1332, 1257, 1126, 1096. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 254(100)[$\text{M}^+ + 1$].

(ent)-82: $[\alpha]_D^{20}$: -19.4 ($c = 1.22$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.42$ (Petrolether/Ethylacetat: 92:8). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.04$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53 (s, 3 H, CH_3), 1.75-2.15 (m, 8 H, CH_2), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.91-5.07 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.71-5.87 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3078$ cm^{-1} , 2961, 1731, 1694, 1842, 1454, 1373, 1310, 1221, 1153, 1101, 994, 911. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 308(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (307.4) ber.: C 70.32, H 9.51, N 4.56; gef.: C 70.45, H 9.72, N 4.34.

B) Analog zur Synthese von **132a/b** (Methode B, s.o.), ausgehend von 1.18 g (5.92 mmol) **(R)-2**. Ausbeute an **(ent)-132a/b**: 1.04 g (69%, Selektivität: 95.5:4.5).

4-Iodbut-1-en (**137**)^[140,141]

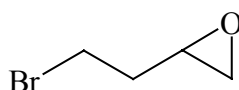


A) 2.2 g NaI (14.7 mmol, 1.5 Äquiv.) wurden in 18 ml Aceton/ Et_2O (7:2) bei Raumtemperatur gelöst, mit 1.32 g (9.8 mmol, 1 ml) 4-Brombut-1-en (**134**) versetzt und 3 Tage lang gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Et_2O nachgewaschen (1×10 ml) und das Filtrat nochmals über Celite filtriert. Nach anschließender destillativer Reinigung (90 mbar, $65^\circ\text{C}^{[140]}$) fiel das Produkt **137** als farblose Flüssigkeit in einer Ausbeute von 550 mg (30%) an. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)^[141]: $\delta = 2.62$ (tq, $J = 7.0/1.2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H, CH_2I), 5.09-5.16 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.70-5.82 (m, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

B) 843 mg (11.7 mmol, 1 ml) But-3-en-1-ol (**138**) wurden in 45 ml Et_2O bei Raumtemperatur gelöst, mit 3.37 g PPh_3 (12.9 mmol, 1.1 Äquiv.), 1.75 g Imidazol (25.7 mmol, 2.2 Äquiv.) und 3.56 g Iod (14 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt und 1.5 h lang gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag über Celite filtriert, mit Et_2O nachgewaschen (3×10 ml) und bei kaltem Wasserbad vorsichtig einrotiert. Der Rückstand wurde mit 10 ml *n*-Pentan aufgenommen,

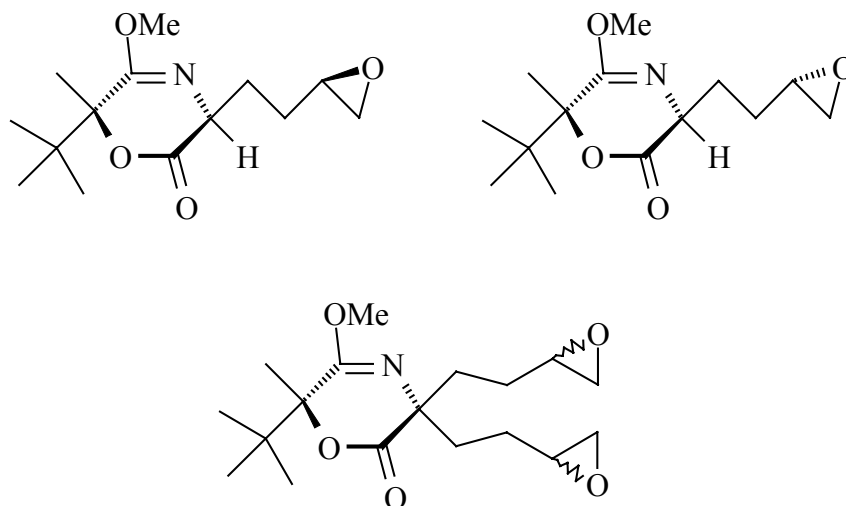
über eine Kieselgelsäule filtriert und das Eluat bei kaltem Wasserbad vorsichtig einrotiert. Man erhielt 630 mg (30%) **137** als farblose Flüssigkeit.

2-(2-Bromethyl)-oxiran (**140**)^[186]



2.7 g (20 mmol, 2.03 ml) 4-Brombut-1-en (**134**) wurden in 50 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei Raumtemperatur mit 8.78 g *m*CPBA (28 mmol, 1.4 Äquiv., 55%iger Gehalt) versetzt und 24 h lang gerührt. Anschließend wurde mit 50 ml H_2O und mit 5 g festem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. (3×10 ml) und mit gesättigter NaCl -Lsg. (1×10 ml) gewaschen, anschließend 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde destillativ gereinigt (70°C , 40 mbar^[186]) und man erhielt 2.0 g (66%) **140** als farblose Flüssigkeit. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)^[186]: $\delta = 2.00\text{-}2.10$ (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), $2.11\text{-}2.21$ (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.58 (dd, $J = 5.6/2.1$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.84 (dd, $J = 4.7/4.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.06-3.12 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, CH_2Br), 3.52 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H, CH_2Br).

(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-(2-(*R*)-oxiranylethyl)-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-97a), (3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-(2-(*S*)-oxiranylethyl)-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-97b) und (6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3,3-bis-(2-oxiranylethyl)-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-141)



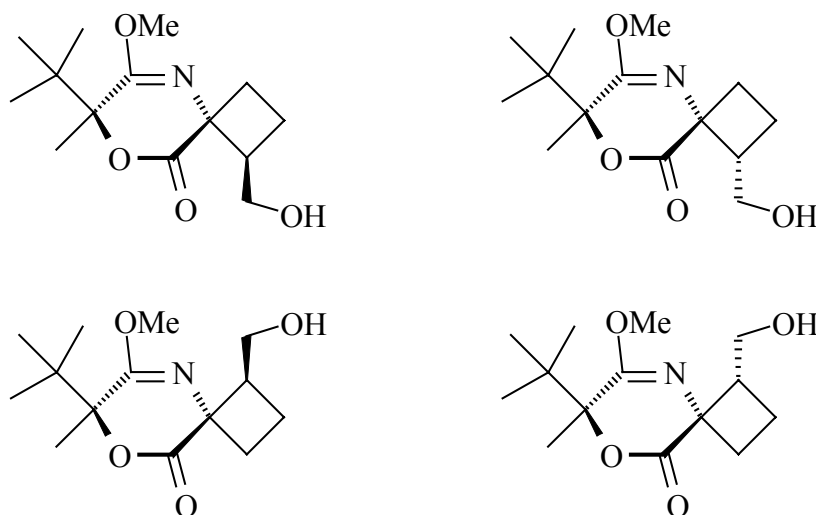
A) 47 mg (0.186 mmol) (*ent*)-135a wurden in 2 ml CH₂Cl_{2,dest.} gelöst, bei RT mit 90 mg (0.28 mmol, 55%ig) *m*CPBA versetzt und 3 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, mit etwas festem Na₂S₂O₃ versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (3× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann mit gesättigter NaHCO₃-Lsg. (2× 5 ml) und mit gesättigter NaCl-Lsg. (1× 5 ml) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden nochmals mit CH₂Cl₂ extrahiert (1× 5 ml), anschließend alle organischen Phasen vereinigt und mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen (1× 5 ml), 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und eingengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80, R_f = 0.18). Man erhielt die beiden diastereomeren Epoxide (*ent*)-97a/b als farbloses Öl in einer Ausbeute von 43 mg (86%). – [α]_D²⁰: –88.6 (c = 1.14, CHCl₃). – DC: R_f = 0.18 (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.01 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃), 1.59-1.82 (m, 2 H, CH₂CH₂CH(O)), 1.95-2.05 (m, 1 H, CH₂CH₂CH(O)), 2.11-2.26 (m, 1 H, CH₂CH₂CH(O)), 2.48 (dd, *J* = 5.0/2.6 Hz, 0.5×1 H, CH(O)CH₂), 2.50 (dd, *J* = 5.0/2.8 Hz, 0.5×1 H, CH(O)CH₂), 2.76 (t, *J* = 4.2 Hz, 1 H, CH(O)CH₂), 2.89-2.97 (m, 1 H, CH(O)CH₂), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 4.15 (dd, *J* = 7.3/4.6 Hz, 0.5×1 H, CHCH₂CH₂), 4.18 (dd, *J* = 7.0/4.6 Hz, 0.5×1 H, CHCH₂CH₂). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2968 cm⁻¹, 1739, 1696, 1461, 1370, 1322, 1260, 1102, 1021,

989, 845, 661. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 270 [M⁺+1](100), 238(22). – C₁₄H₂₃NO₄ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.58, H 8.88, N 4.95.

B) 149 mg (0.748 mmol) (**R**)-**2** wurden in 2.9 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt, mit 820 µl Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ (0.82 mmol, 1.1 Äquiv., 1.0M Lsg. in Hexan) versetzt und 30 min lang gerührt. Anschließend wurden 145 µl 2-(2-Bromethyl)-oxiran (**140**, 1.495 mmol, 226 mg, 2.0 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung 3 h lang bei –80°C gerührt. Nach weiteren 16 h Rühren bei –50°C wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether /*i*Pr₂O: 20:80), wobei sich neben (**ent**)-**97a/b** (26 mg, 13%, R_f = 0.20) das doppelt alkylierte Produkt (**ent**)-**141** als Gemisch von 4 Diastereomeren in einer Ausbeute von 62 mg (24%) anfiel (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80, R_f = 0.10). – [α]_D²⁰: –16.3 (c = 2.27, CHCl₃). – DC: R_f = 0.10 (Petrolether/*i*Pr₂O: 20:80). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 0.5×9 H, C(CH₃)₃), 1.04 (s, 0.3×9 H, C(CH₃)₃), 1.06 (s, 0.1×9 H, C(CH₃)₃), 1.07 (s, 0.1×9 H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 0.4×3 H, CH₃), 1.52 (s, 0.6×3 H, CH₃), 1.40-2.29 (m, 8 H, CH₂CH₂CH(O)), 2.44-2.50 (m, 2 H, CH(O)CH₂), 2.74 (t, J = 4.8 Hz, 2 H, CH(O)CH₂), 2.85-2.95 (m, 2 H, CH(O)CH₂), 3.68 (s, 0.6×3 H, OCH₃), 3.69 (s, 0.4×3 H, OCH₃). – IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2965 cm⁻¹, 2876, 1732, 1694, 1446, 1375, 1313, 1222, 1101, 988, 938, 918, 841. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 340(100)[M⁺+1]. – C₁₈H₂₉NO₅ (339.4) ber.: C 63.69, H 8.61, N 4.13; gef.: C 63.26, H 8.78, N 4.59.

C) 81.4 mg (0.408 mmol) (**R**)-**2** wurden in 3.6 ml THF gelöst, auf –80°C gekühlt und mit 449 µl Phosphazenenbase *t*Bu-P₄ (0.449 mmol, 1.1 Äquiv., 1.0M Lsg. in Hexan) versetzt und 20 min lang gerührt. Anschließend wurden 63 µl 2-(2-Brom-ethyl)-oxiran (**136**, 0.613 mmol, 93 mg, 1.5 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung 76 h lang bei –80°C gerührt. Dann wurde mit 3 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether /*i*Pr₂O: 20:80, R_f = 0.18), wobei 37 mg (34%) (**ent**)-**97a/b** anfielen.

(1*R*,4*R*,7*S*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (139a), (1*S*,4*R*,7*S*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (139b), (1*S*,4*S*,7*S*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (139c) und (1*R*,4*S*,7*S*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (139d)



747 mg (1.95 mmol) **149a/b/c/d** (45:35:15:5) wurden mit 2.95 ml einer 1M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in THF (2.95 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. Anschließend wurde mit 3.5 ml Phosphatpuffer (pH 7) versetzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 60:40, $R_f = 0.22-0.30$), worauf man 492 mg (93%) als Gemisch der 4 Diastereomere **139a/b/c/d** erhielt. Diese wurden über präparative HPLC getrennt (*n*-Heptan/Ethylacetat: 70:30, 15 ml/min; 48:31:18:3 *ds*; **139a**: $t_R = 36.46$ min; **139b**: $t_R = 29.86$ min; **139c**: $t_R = 22.74$ min; **139d**: $t_R = 21.89$ min). Man erhielt 233 mg (44.5%) **139a**, 152 mg (29%) **139b**, 85 mg (16%) **139c** und 13 mg (2.5%) **139d** (Gesamtausbeute: 483 mg (92%).

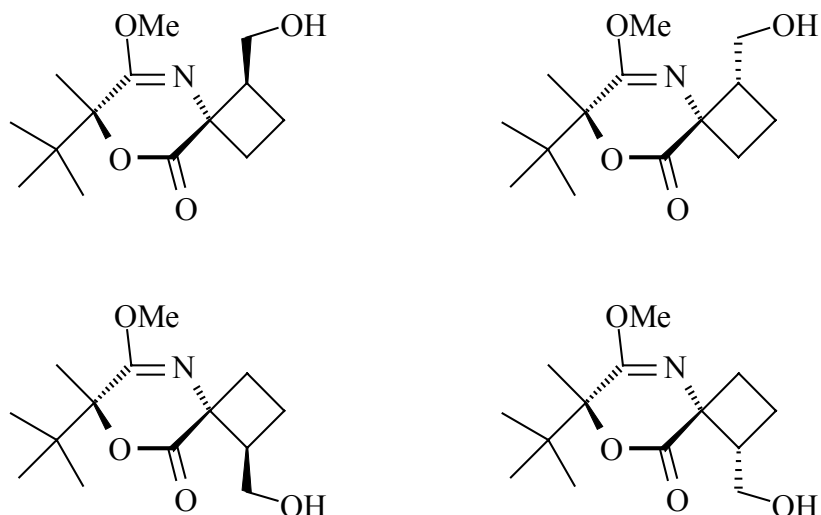
139a: Smp.: 118-120°C. – $[\alpha]_D^{20}$: +3.5 ($c = 0.20$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 1.83 (s_{breit} , 1 H, OH), 1.95-2.05 (m, 1 H, CHCH_2CH_2), 2.09-2.19 (m, 2 H, CHCH_2CH_2), 2.54-2.62 (m, 1 H, CHCH_2CH_2), 2.81-2.89 (m, 1 H, CH), 3.71-3.76 (m, 1 H, CH_2OH), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.78-3.85 (m, 1 H, CH_2OH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3410 \text{ cm}^{-1}$, 2946, 1727, 1692, 1326, 1106. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 270(100)[M^++1]. – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.72, H 8.54, N 5.06.

139b: farbloses Öl – $[\alpha]_D^{20}$: +54.4 ($c = 1.70$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 2.07-2.32 (m, 2 H, CHCH_2CH_2 ; 1 H, CHCH_2CH_2), 2.64-2.72 (m, 1 H, CHCH_2CH_2), 3.08-3.15 (m, 1 H, CH), 3.47 (s_{breit} , 1 H, OH), 3.67 (dd, $J = 12.0/5.3$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (dd, $J = 12.0/2.8$ Hz, 1 H, CH_2OH). – IR (Film): $\tilde{\nu} = 3438 \text{ cm}^{-1}$, 2947, 1734, 1697, 1331, 1220, 1105. – MS (Cl , CH_5^+): m/z (%) = 270(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.56, H 8.84, N 5.11.

139c: Smp.: 79-80°C. – $[\alpha]_D^{20}$: +68.4 ($c = 0.27$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (s, 3 H, CH_3), 1.98-2.09 (m, 2 H, CHCH_2CH_2), 2.33-2.42 (m, 1 H, CHCH_2CH_2), 2.58-2.65 (m, 1 H, CH), 2.67-2.76 (m, 1 H, CHCH_2CH_2), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.80-3.85 (m, 2 H, CH_2OH), OH nicht lokalisiert. – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3473 \text{ cm}^{-1}$, 2949, 2859, 1707, 1332, 1104. – MS (Cl , CH_5^+): m/z (%) = 270(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.70, H 8.79, N 5.00.

139d: Smp.: 50-52°C. – $[\alpha]_D^{20}$: +8.5 ($c = 1.34$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (s, 3 H, CH_3), 2.17-2.34 (m, 3 H, CHCH_2CH_2), 2.61-2.68 (m, 1 H, CHCH_2CH_2), 3.00-3.06 (m, 1 H, CH), 3.47 (s_{breit} , 1 H, OH), 3.66 (dd, $J = 12.3/4.2$ Hz, 1 H, CH_2OH), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.83 (dd, $J = 12.3/2.8$ Hz, 1 H, CH_2OH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3457 \text{ cm}^{-1}$, 2961, 2850, 1716, 1694, 1336, 1100. – MS (Cl , CH_5^+): m/z (%) = 270(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.82, H 8.53, N 5.05.

(1*S*,4*S*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((*ent*)-139a), (1*R*,4*S*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((*ent*)-139b), (1*R*,4*R*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((*ent*)-139c) und (1*S*,4*R*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((*ent*)-139d)



634 mg (1.64 mmol) (*ent*)-149a/b/c/d (45:35:15:5) wurden mit 2.80 ml einer 1M Tetrabutylammoniumfluoridlösung in THF (2.80 mmol, 1.7 Äquiv.) versetzt und bei Raumtemperatur 2.5 h lang gerührt. Anschließend wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) versetzt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 60:40, $R_f = 0.22-0.30$), worauf man 369 mg (81%) als Gemisch der 4 Diastereomere (*ent*)-139a/b/c/d erhielt. Diese wurden über präparative HPLC getrennt (*n*-Heptan/Ethylacetat: 70:30, 15 ml/min; 48:31:18:3 *ds*; (*ent*)-139a: $t_R = 34.81$ min; (*ent*)-139b: $t_R = 28.80$ min; (*ent*)-139c: $t_R = 22.09$ min; (*ent*)-139d: $t_R = 21.46$ min). Man erhielt 173 mg (39%) 139a, 111 mg (25%) 139b, 64 mg (14.5%) 139c und 10 mg (2.5%) 139d.

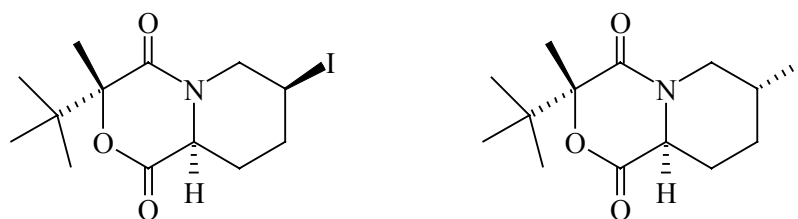
(*ent*)-139a: Smp.: 121-122°C. – $[\alpha]_D^{20}$: –8.7 ($c = 0.71$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$, MS und IR siehe bei 139a – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.30, H 8.60, N 5.12.

(*ent*)-139b: farbloses Öl – $[\alpha]_D^{20}$: –56.1 ($c = 0.89$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$, MS und IR siehe bei 139b – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.10, H 9.05, N 5.10.

(*ent*)-139c: Smp.: 81-83°C. – $[\alpha]_D^{20}$: –70.8 ($c = 0.59$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$, MS und IR siehe bei 139c – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.49, H 8.61, N 5.03.

(ent)-139d: Smp.: 48°C. – $[\alpha]_D^{20}$: –8.4 ($c = 1.01$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$, MS und IR siehe bei **139d** – $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (269.3) ber.: C 62.43, H 8.61, N 5.20; gef.: C 62.66, H 8.82, N 5.02.

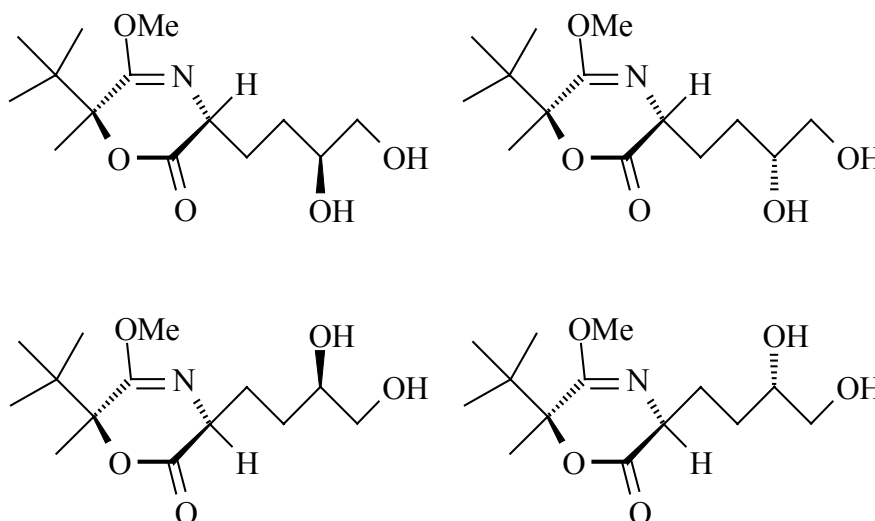
(2S,5R,8R)-5-tert-Butyl-8-iod-5-methyltetrahydro-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion
((ent)-145a) und **(2S,5R,8S)-5-tert-Butyl-8-iod-5-methyltetrahydro-pyrido[2,1-c][1,4]oxazin-3,5-dion**
((ent)-145b)



A) 17 mg (0.067 mmol) **(ent)-135a** wurden in einem Gemisch von 0.75 ml DME/ H_2O (2:1) bei Raumtemperatur gelöst, mit 23 mg NIS (N-iod-succinimid) (0.101 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und 45 min lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, mit etwas $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ versetzt und dann mit Et_2O extrahiert (4×5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 40:60, $R_f = 0.45$). Man erhielt 18 mg (74%) **(ent)-145a/b** als farbloses kristallines Produkt (ca. 2:1 Diastereomengemisch, absolute Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – Smp.: 96-97°C. – DC: $R_f = 0.45$ (Petrolether/Ethylacetat: 40:60). – $[\alpha]_D^{20}$: –75.5 ($c = 2.60$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.10$ (s, 0.35×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.13 (s, 0.65×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (s, 0.65×3 H, CH_3), 1.63 (s, 0.35×3 H, CH_3), 1.78-1.87 (m, 0.65×1 H, CH_2), 1.95-2.08 (m, 1 H, CH_2), 2.10-2.18 (m, 0.35×1 H, CH_2), 2.18-2.24 (m, 0.65×1 H, CH_2), 2.30 (quint., $J = 7.2$ Hz, 0.35×1 H, CH_2), 2.35-2.45 (m, 0.35×1 H, CH_2), 2.53 (quint., $J = 6.3$ Hz, 0.65×1 H, CH_2), 3.40 (dd, $J = 10.2/2.1$ Hz, 0.65×1 H, NCH_2), 3.52 (dd, $J = 10.0/2.2$ Hz, 0.35×1 H, NCH_2), 3.77 (dd, $J = 10.0/6.5$ Hz, 0.35×1 H, NCH_2), 4.03 (dd, $J = 10.2/5.0$ Hz, 0.65×1 H, NCH_2), 4.08-4.13 (m, 0.65×1 H, CHI), 4.14-4.19 (m, 0.35×1 H, CHI), 4.33 (dd, $J = 11.2/6.5$ Hz, 0.35×1 H, NCH), 4.43 (dd, $J = 11.6/6.0$ Hz, 0.65×1 H, NCH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2972$ cm^{-1} , 2875, 1745, 1651, 1445, 1428, 1374, 1350, 1302, 1260, 1090. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 366 [$\text{M}^+ + 1$](100), 282(13), 254(31), 238(14), 210(17), 85(22). – $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{I}$ (365.2) ber.: C 42.75, H 5.52, N 3.84; gef.: C 42.49, H 5.30, N 3.74.

B) 24 mg (0.095 mmol) (*ent*)-**135a** wurden in 0.5 ml CHCl₃ bei Raumtemperatur gelöst, mit 36 mg I₂ (0.142 mmol, 1.5 Äquiv.) versetzt und 3 h lang gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, mit etwas Na₂S₂O₃ versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/EtOAc: 70:30, R_f = 0.20). Man erhielt 25 mg (72%) farbloses kristallines Produkt (*ent*)-**145a/b** (2:1-Diastereomergemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet).

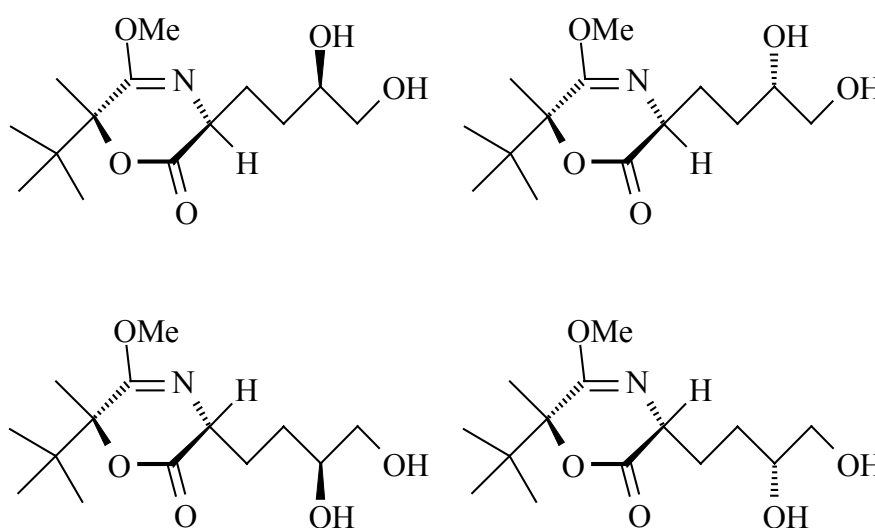
(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*S*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**146a**), (3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*R*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**146b**), (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*R*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**146c**) und (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*S*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (**146d**)



851 mg (3.36 mmol) **135a/b** (95:5 Diastereomergemisch) wurden in 33 ml THF/H₂O (5:2) gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.03 ml einer 4%igen OsO₄-Lsg. (0.168 mmol, 5mol%) und 527 mg (4.7 mmol, 1.4 Äquiv.) Trimethylamin-*N*-oxid versetzt und 6 h lang gerührt. Anschließend wurde 1 g festes Na₂S₂O₃ und 10 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert (4× 25 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt

wurde SC gereinigt (Ethylacetat, $R_f = 0.20$). Man erhielt 800 mg (84%) **146a/b/c/d** als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomergemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: $R_f = 0.20$ (Ethylacetat). – $[\alpha]_D^{20}$: +67.7 ($c = 3.60$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (s, 0.8×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.05 (s, 0.2×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 0.4×3 H, CH_3), 1.52 (s, 0.4×3 H, CH_3), 1.53 (s, 0.1×3 H, CH_3), 1.54 (s, 0.1×3 H, CH_3), 1.57 - 2.02 (m, 3 H, CH_2), 2.22 - 2.50 (m, 1 H, CH_2), 3.45 - 3.54 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{OH})$ oder $\text{CH}_2(\text{OH})$), 3.61 - 3.68 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{OH})$ oder $\text{CH}_2(\text{OH})$), 3.73 (s, 0.1×3 H, OCH_3), 3.74 (s, 0.4×3 H, OCH_3), 3.75 (s, 0.1×3 H, OCH_3), 3.75 (s, 0.4×3 H, OCH_3), 3.70 - 3.85 (m, 1 H, $\text{CH}(\text{OH})$ oder $\text{CH}_2(\text{OH})$), 4.10 (dd, $J = 8.5/3.3$ Hz, 0.4×1 H, NCH), 4.15 (dd, $J = 7.3/4.0$ Hz, 0.4×1 H, NCH), 4.07 - 4.22 (m, 0.2×1 H, NCH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3368$ cm^{-1} , 2966, 1736, 1697, 1463, 1315, 1268, 1104. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 288(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ (287.4) ber.: C 58.52, H 8.77, N 4.87; gef.: C 58.38, H 8.59, N 4.69.

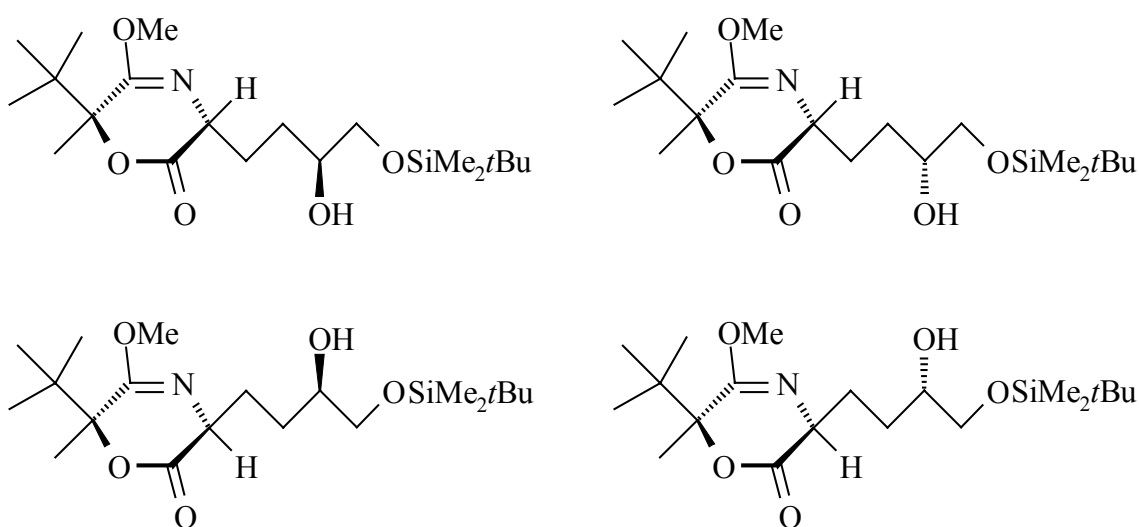
(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*R*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-146a), **(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*S*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-146b)**, **(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*R*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-146c)** und **(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(3,4-(*S*)-dihydroxybutyl)-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-146d)**



A) 1.04 g (4.10 mmol) (*ent*)-**135a/b** (95:5 Diastereomerengemisch) wurden in 39 ml THF/H₂O (5:2) gelöst und bei Raumtemperatur mit 1.31 ml einer 4%igen OsO₄-Lsg. (0.206 mmol, 5mol%) und 600 mg (5.35 mmol, 1.3 Äquiv.) Trimethylamin-*N*-oxid versetzt und 20 h lang gerührt. Anschließend wurde 1 g festes Na₂S₂O₃ und 20 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und mit CH₂Cl₂ extrahiert (4× 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 10:90, R_f = 0.15). Man erhielt 897 mg (76%) (*ent*)-**146a/b/c/d** als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomerengemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: R_f = 0.20 (Petrolether/Ethylacetat: 10:90, R_f = 0.15). – [α]_D²⁰: –56.5 (c = 0.96, CHCl₃). – ¹H-NMR, MS und IR siehe bei **146**. – C₁₄H₂₅NO₅ (287.4) ber.: C 58.52, H 8.77, N 4.87; gef.: C 58.06, H 8.88, N 4.71.

B) 78 mg (0.309 mmol) (*ent*)-**135a/b** (95:5 Diastereomerengemisch) wurden in 2.9 ml THF/H₂O (2:1) gelöst und bei Raumtemperatur mit 98 µl einer 4%igen OsO₄-Lsg. (0.016 mmol, 5mol%) und 45 mg (0.402 mmol, 1.3 Äquiv.) Trimethylamin-*N*-oxid versetzt und 22 h lang gerührt. Anschließend wurde etwas festes Na₂S₂O₃ und 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 15:85, R_f = 0.12). Man erhielt 80 mg (90%) (*ent*)-**146a/b/c/d** als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomerengemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet).

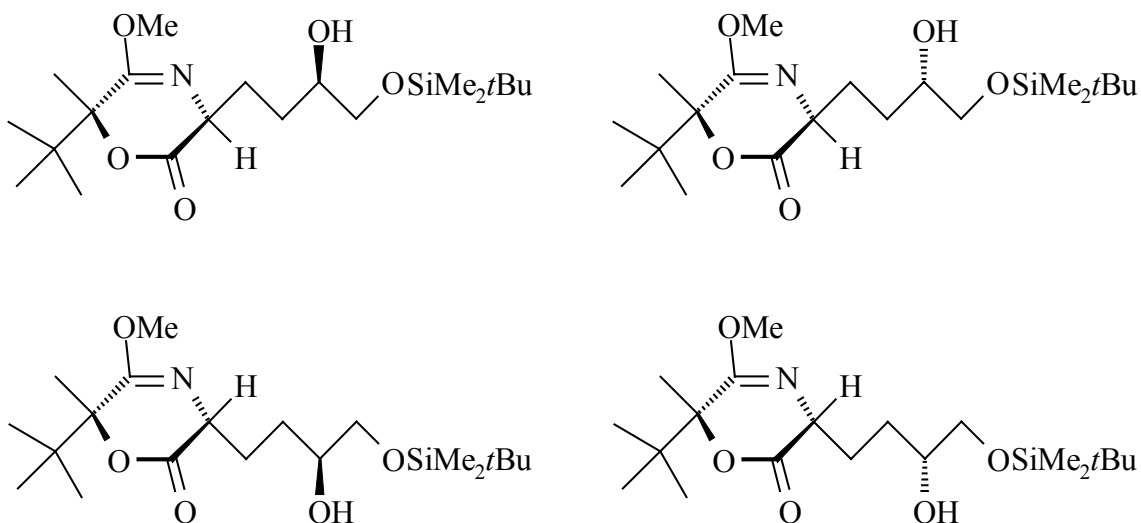
(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (147a), (3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (147b), (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (147c) und (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (147d)



762 mg (2.65 mmol) **146a/b/c/d** (4:4:1:1 Diastereomerengemisch) wurden in 26 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 270 μ l DMF (1 Vol%), 397 mg Imidazol (5.83 mmol, 2.2 Äquiv.), 16 mg DMAP (0.133 mmol, 5 mol%) und 440 mg ClSiMe₂tBu (2.92 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 18 h lang gerührt. Anschließend wurde mit 10 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert (4× 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat; 70:30, R_f = 0.25). Man erhielt 942 mg (88%) **147a/b/c/d** als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomerengemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: R_f = 0.25 (Petrolether/Ethylacetat; 70:30). – $[\alpha]_D^{20}$: +48.7 (c = 1.48, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.06 (s, 0.5×6 H, Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 0.5×6 H, Si(CH₃)₂), 0.89 (s, 0.5×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 0.5×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 0.8×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.04 (s, 0.2×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.50 (s, 0.4×3 H, CH₃), 1.51 (s, 0.4×3 H, CH₃), 1.52 (s, 0.1×3 H, CH₃), 1.53 (s, 0.1×3 H, CH₃), 1.48-1.98 (m, 3.4×1 H, CH₂), 2.14-2.30 (m, 0.6×1 H, CH₂), 3.41-3.53 (m, 1 H, CH(OH) oder CH₂(OSi)), 3.58-3.72 (m, 2 H, CH(OH) oder CH₂(OSi)), 3.71 (s, 0.1×3 H,

OCH₃), 3.71 (s, 0.1×3 H, OCH₃), 3.72 (s, 0.4×3 H, OCH₃), 3.72 (s, 0.4×3 H, OCH₃), 4.11 (dd, $J = 7.8/4.2$ Hz, 0.4×1 H, NCH), 4.17 (dd, $J = 6.5/4.2$ Hz, 0.4×1 H, NCH), 4.09-4.21 (m, 0.2×1 H, NCH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3469$ cm⁻¹, 2955, 2930, 2858, 1746, 1695, 1463, 1314, 1252, 1103, 838, 778. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 402(100)[M⁺+1], 344(48). – C₂₀H₃₉NO₅Si (401.6) ber.: C 59.81, H 9.79, N 3.49; gef.: C 59.40, H 9.40, N 3.50.

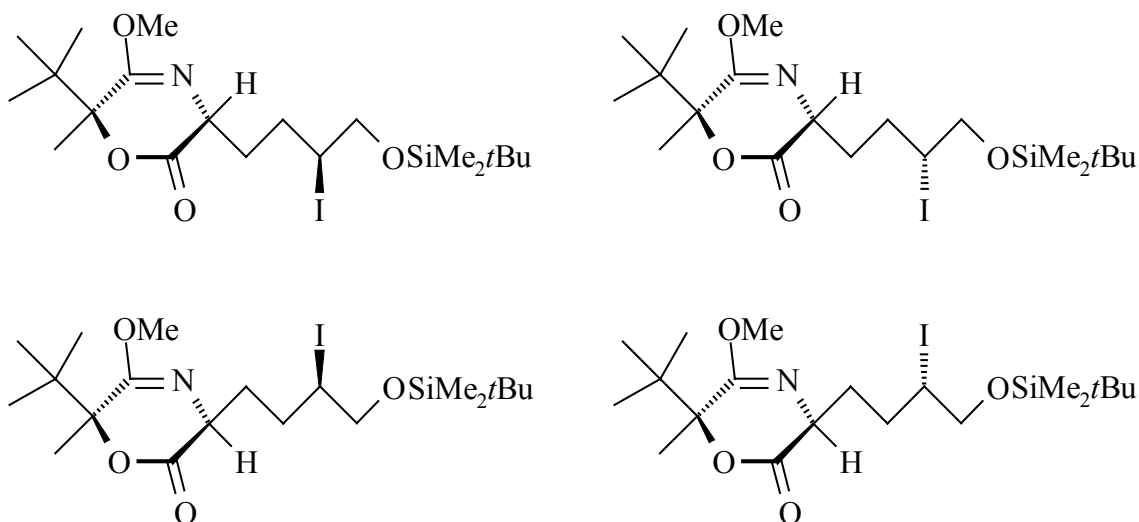
(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-147a), **(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-147b)**, **(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-147c)** und **(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-hydroxybutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-147d)**



891 mg (3.10 mmol) (*ent*)-146a/b/c/d (4:4:1:1 Diastereomergemisch) wurden in 31 ml THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 600 μ l DMF (2 Vol%), 468 mg Imidazol (6.85 mmol, 2.2 Äquiv.), 19 mg DMAP (0.156 mmol, 5 mol%) und 520 mg ClSiMe₂*t*Bu (3.44 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 20 h lang gerührt. Anschließend wurde mit 4 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat; 75:25, $R_f = 0.27$). Man erhielt 1.09 g (88%) (*ent*)-147a/b/c/d als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomergemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: $R_f = 0.27$ (Petrolether/Ethylacetat; 75:25). – $[\alpha]_D^{20}$: -40.0 (c

= 0.76, CHCl₃). – ¹H-NMR, MS und IR siehe bei **147**. – C₂₀H₃₉NO₅Si (401.6) ber.: C 59.81, H 9.79, N 3.49; gef.: C 59.36, H 9.84, N 3.33.

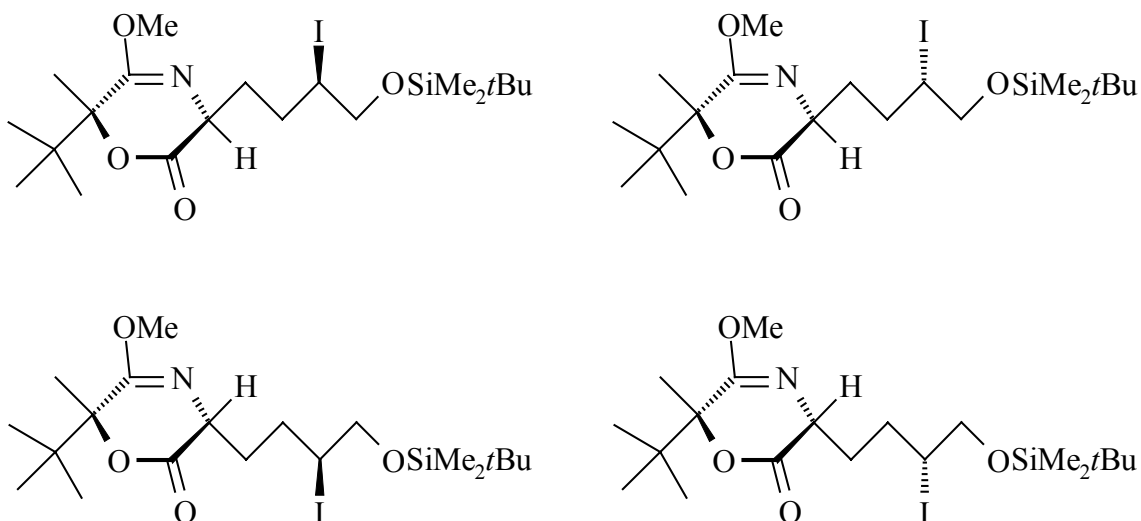
(3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (148a), (3*R*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (148b), (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (148c) und (3*S*,6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on (148d)



929 mg (2.31 mmol) **147a/b/c/d** (4:4:1:1 Diastereomerengemisch) wurden in 23 ml THF gelöst und bei 0°C mit 345 mg Imidazol (5.07 mmol, 2.2 Äquiv.), 663 mg PPh₃ (2.53 mmol, 1.1 Äquiv.) und 677 mg Iod (2.67 mmol, 1.15 Äquiv.) versetzt, 1.5 h bei 0°C und weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 1 g festes Na₂S₂O₃ und 5 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und mit Et₂O extrahiert (4× 30 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat; 90:10, R_f = 0.62). Man erhielt 1.067 g (90%) **148a/b/c/d** als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomerengemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: R_f = 0.62 (Petrolether/Ethylacetat; 90:10). – [α]_D²⁰: +38.3 (c = 1.11, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.06-0.09 (6 H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 0.8×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 0.91 (s,

0.2×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.01 (s, 0.8×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.04 (s, 0.2×9 H, C(CH₃)₃ oder SiC(CH₃)₃), 1.50 (s, 0.8×3 H, CH₃), 1.54 (s, 0.2×3 H, CH₃), 1.60-2.20 (m, 3.6×1 H, CH₂), 2.24-2.40 (m, 0.4×1 H, CH₂), 3.40-3.63 (m, 1 H, CHI oder CH₂(OSi)), 3.68-3.80 (m, 1 H, CHI oder CH₂(OSi)), 3.69 (s, 0.1×3 H, OCH₃), 3.70 (s, 0.1×3 H, OCH₃), 3.71 (s, 0.4×3 H, OCH₃), 3.72 (s, 0.4×3 H, OCH₃), 3.85-3.93 (m, 1 H, CHI oder CH₂(OSi)), 4.05-4.28 (m, 1 H, NCH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2955 cm⁻¹, 2930, 2857, 1746, 1694, 1462, 1312, 1253, 1104, 838, 778. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 512(22)[M⁺+1], 380(100). – C₂₀H₃₈NO₄SiI (511.5) ber.: C 46.96, H 7.49, N 2.74; gef.: C 47.30, H 7.41, N 2.28.

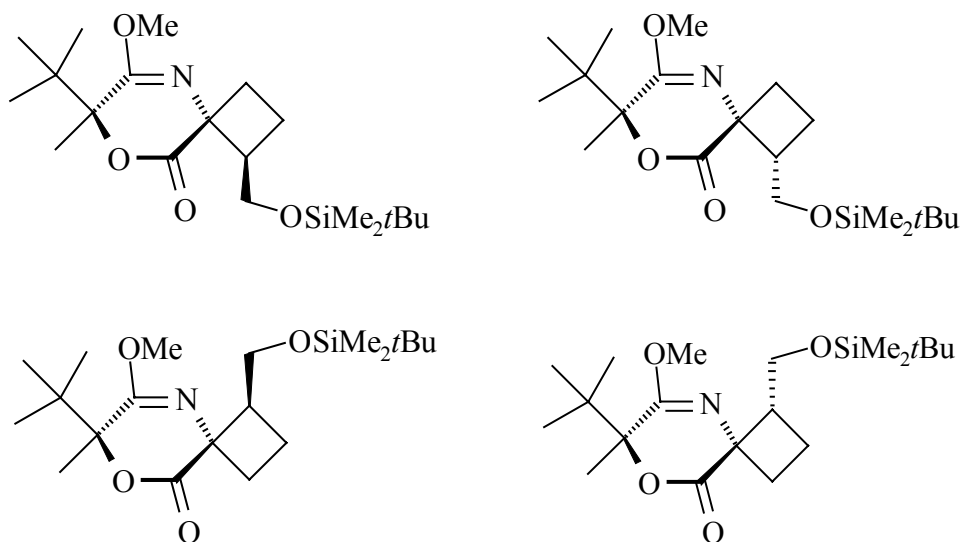
(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-one ((*ent*)-148a), **(3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-one ((*ent*)-148b)**, **(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*R*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-one ((*ent*)-148c)** und **(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-[4-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-3-(*S*)-iodbutyl]-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-one ((*ent*)-148d)**



1.09 mg (2.71 mmol) (*ent*)-147a/b/c/d (4:4:1:1 Diastereomerenmischung) wurden in 27 ml THF gelöst und bei 0°C mit 407 mg Imidazol (5.95 mmol, 2.2 Äquiv.), 782 mg PPh₃ (2.98 mmol, 1.1 Äquiv.) und 792 mg Iod (3.12 mmol, 1.15 Äquiv.) versetzt, 1.5 h bei 0°C und weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1 g festes Na₂S₂O₃ und 25 ml Phosphatpuffer (pH 7) zugegeben und mit Et₂O extrahiert (5× 30 ml). Die vereinigten

organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat; 95:5, $R_f = 0.32$). Man erhielt 1.25 g (90%) (*ent*)-**148a/b/c/d** als farbloses Öl (4:4:1:1-Diastereomergemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – $[\alpha]_D^{20}$: -32.5 ($c = 0.91$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.32$ (Petrolether/Ethylacetat; 95:5). – $^1\text{H-NMR}$, MS und IR siehe bei **148**. – $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_4\text{Si}$ (511.5) ber.: C 46.96, H 7.49, N 2.74; gef.: C 47.22, H 7.49, N 2.27.

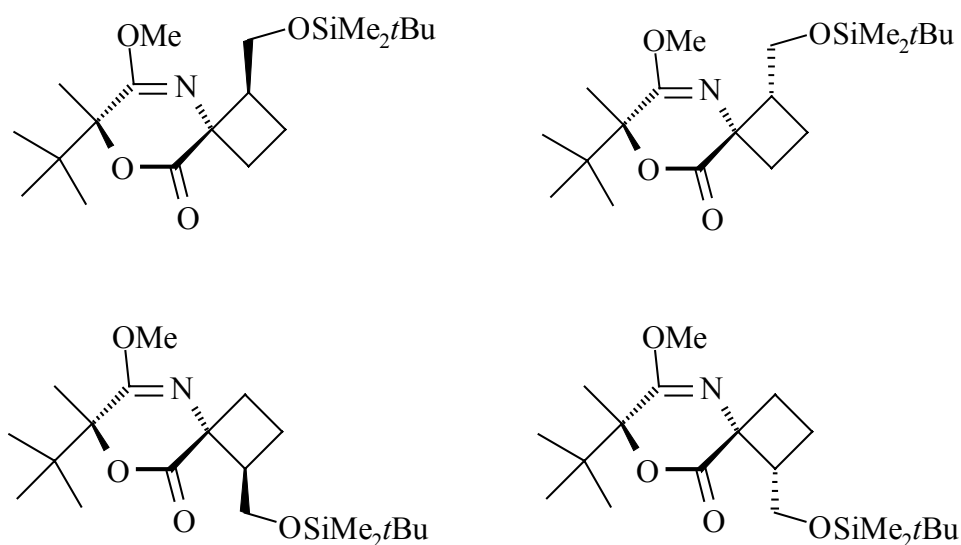
(*1R,4R,7S*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (**149a**), (*1S,4R,7S*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (**149b**), (*1R,4S,7S*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (**149c**) und (*1S,4S,7S*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on (**149d**)



1.262 g (2.47 mmol) **148a/b/c/d** (4:4:4:1-Diastereomergemisch) wurden in 59 ml DME/THF (5:1) gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 2.72 ml einer 1.0M *t*Bu-P₄-Lsg. in Hexan (2.72 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 2.5 h bei -80°C gerührt. Anschließend wurde mit 20 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et_2O extrahiert (4× 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt

(Petrolether/Ethylacetat; 90:10, $R_f = 0.25$). Man erhielt 813 mg (86%) **149a/b/c/d** als farbloses Öl (45:35:15:5-Diastereomerenmisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: $R_f = 0.38$ (Petrolether/Ethylacetat; 95:5). – $[\alpha]_D^{20}$: +8.7 ($c = 1.58$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -0.03$ - 0.03 (6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (s, 0.35×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.84 (s, 0.45×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.85 (s, 0.05×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 0.15×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.96 (s, 0.8×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.00 (s, 0.05×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.01 (s, 0.15×9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ oder $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (s, 0.15×3 H, CH_3), 1.46 (s, 0.05×3 H, CH_3), 1.47 (s, 0.45×3 H, CH_3), 1.48 (s, 0.35×3 H, CH_3), 1.74-2.09 (m, 2.6×1 H, CH_2 oder CH), 2.12-2.31 (m, 0.8×1 H, CH_2 oder CH), 2.45-2.53 (m, 0.4×1 H, CH_2 oder CH), 2.60-2.73 (m, 0.6×1 H, CH_2 oder CH), 2.81-2.92 (m, 0.4×1 H, CH_2 oder CH), 3.06-3.24 (m, 0.2×1 H, CH_2 oder CH), 3.46-3.52 (m, 0.35×1 H, CH_2OSi), 3.57-3.69 (m, 0.50×1 H, CH_2OSi), 3.70 (s, 0.45×3 H, OCH_3), 3.72 (s, 0.15×3 H, OCH_3), 3.73 (s, 0.05×3 H, OCH_3), 3.76 (s, 0.35×3 H, OCH_3), 3.69-3.85 (m, 0.85×1 H, CH_2OSi), 3.88-3.94 (m, 0.20×1 H, CH_2OSi). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2950 \text{ cm}^{-1}$, 2857, 1738, 1732, 1694, 1471, 1463, 1315, 1255, 1106, 832, 777. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 384(100)[$\text{M}^+ + 1$]. – $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si}$ (383.6) ber.: C 62.62, H 9.72, N 3.65; gef.: C 62.79, H 9.57, N 3.62.

(1*S*,4*S*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((*ent*)-149a), **(1*R*,4*S*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on** ((*ent*)-149b), **(1*S*,4*R*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on** ((*ent*)-149c) und **(1*R*,4*R*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on** ((*ent*)-149d)



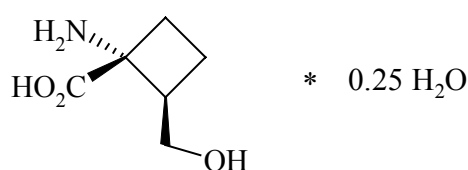
A) 1.25 g (2.44 mmol) (*ent*)-148a/b/c/d (4:4:4:1-Diastereomerengemisch) wurden in 59 ml DME/THF (5:1) gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 2.68 ml einer 1.0M *t*Bu-P₄-Lsg. in Hexan (2.68 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 2 h bei -80°C gerührt. Anschließend wurde mit 20 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert (5× 50 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat; 90:10, R_f = 0.45). Man erhielt 674 mg (72%) (*ent*)-149a/b/c/d als farbloses Öl (45:35:15:5-Diastereomerengemisch, Konfiguration wurde nicht zugeordnet). – DC: R_f = 0.38 (Petrolether/Ethylacetat; 95:5). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -6.9 ($c = 1.02$, CHCl₃). – ¹H-NMR, MS und IR siehe bei 149. – C₂₀H₃₇NO₄Si (383.6) ber.: C 62.62, H 9.72, N 3.65; gef.: C 62.88, H 9.59, N 3.63.

B) 46 mg (0.090 mmol) (*ent*)-148a/b/c/d (4:4:4:1-Diastereomerengemisch) wurden in 1.8 ml DME gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 99 μl einer 1.0M *t*Bu-P₄-Lsg. in Hexan (0.099 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und, um ein Ausfrieren der Lösung zu vermeiden, nach einigen Minuten 0.3 ml THF zugegeben. Nach 3 h wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert und mit

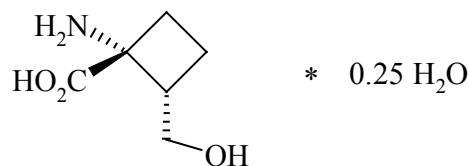
Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat; 93:7, R_f = 0.36). Man erhielt 28 mg (81%) (*ent*)-**149a/b/c/d** als farbloses Öl (45:35:15:5-Diastereomerenmischung, Konfiguration wurde nicht zugeordnet).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV) zur Hydrolyse der Verbindungen 139a/b und (*ent*)-139a/b zu den freien Aminosäuren 150, (*ent*)-150, 151 und (*ent*)-151: Die zu hydrolysierende Verbindung wurde als 0.1 M-Lsg. in H₂O/MeCN (9:1) vorgelegt, mit 5 Äquiv. TFA versetzt und bei 60°C 48 h lang gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 6 Äquiv. einer 0.2 M methanolischen NaOH-Lsg. versetzt und bei 60°C 24 h lang gerührt. Die basische Lösung wurde dann mit Et₂O extrahiert (2× 3 ml), mit 2N HCl auf pH 2 angesäuert, nochmals mit Et₂O extrahiert (2× 3 ml) und die wässrige Phase über den sauren Ionentauscher DOWEX 50Wx8 eluiert. Das Eluat wurde anschließend filtriert und eingengt. Man erhielt die gewünschten freien Aminosäuren **150**, (*ent*)-**150**, **151** und (*ent*)-**151** als farblose kristalline Feststoffe.

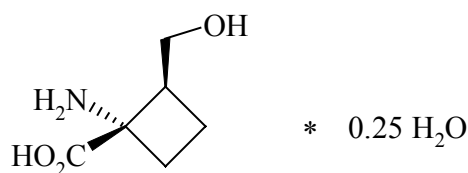
(1*R*,2*R*)-1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäure · 0.25 Hydrat (150)



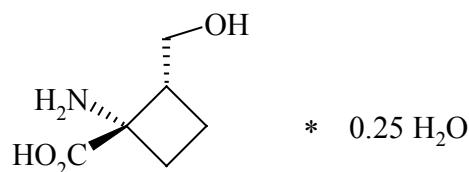
Ausgehend von der AAV wurden 61.2 mg (0.227 mmol) **139a** eingesetzt. Man erhielt 26 mg **150** (· 0.25 H₂O, 76%). – Smp.: 176-177°C (Zers.). – [α]_D²⁰: –52.1 (c = 0.53, H₂O). – ¹H-NMR (D₂O): δ = 1.69-1.79 (m, 1 H, CHCH₂), 1.94-2.12 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 2.30-2.38 (m, 1 H, CHCH₂CH₂), 2.65-2.74 (m, 1 H, CH), 3.45 (dd, J = 11.2/7.5 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.55 (dd, J = 11.2/7.2 Hz, 1 H, CH₂OH). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 cm⁻¹, 2999, 2951, 1601, 1401, 1278, 1031. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 146(100)[M⁺+1], 128(14). – C₆H₁₁NO₃·0.25 H₂O (149.7) ber.: C 48.15, H 7.74, N 9.36; gef.: C 48.20, H 7.38, N 9.70.

(1*R*,2*S*)-1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäure · 0.25 Hydrat (151)

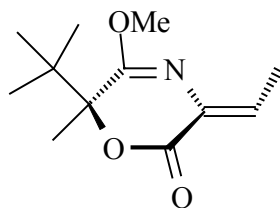
Ausgehend von der **AAV** wurden 61 mg (0.226 mmol) **139b** eingesetzt. Man erhielt 26 mg **151** (\cdot 0.25 H₂O, 77%). – Smp.: 185-187°C (Zers.). – $[\alpha]_D^{20}$: +34.3 ($c = 0.47$, H₂O). – ¹H-NMR (D₂O): $\delta = 1.77$ -1.86 (m, 1 H, CHCH₂), 2.00-2.09 (m, 2 H, CHCH₂CH₂), 2.38-2.45 (m, 1 H, CHCH₂CH₂), 2.85-2.93 (m, 1 H, CH), 3.62 (dd, $J = 12.0/7.0$ Hz, 1 H, CH₂OH), 3.66 (dd, $J = 12.0/5.5$ Hz, 1 H, CH₂OH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3241$ cm⁻¹, 3067, 2946, 2924, 2849, 1594, 1403, 1258, 1072, 610. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 146(100)[M⁺+1], 128(15). – C₆H₁₁NO₃·0.25 H₂O (149.7) ber.: C 48.15, H 7.74, N 9.36; gef.: C 48.15, H 7.56, N 9.60.

(1*S*,2*S*)-1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäure · 0.25 Hydrat ((*ent*)-150)

Ausgehend von der **AAV** wurden 61 mg (0.226 mmol) (*ent*)-**139a** eingesetzt. Man erhielt 24 mg (*ent*)-**150** (\cdot 0.25 H₂O, 71%). – Smp.: 179-180°C (Zers.). – $[\alpha]_D^{20}$: +50.8 ($c = 1.05$, H₂O). – ¹H-NMR, MS und IR siehe bei **150**. – C₆H₁₁NO₃·0.25 H₂O (149.7) ber.: C 48.15, H 7.74, N 9.36; gef.: C 48.30, H 7.49, N 9.72.

(1*S*,2*R*)-1-Amino-2-hydroxymethylcyclobutancarbonsäure · 0.25 Hydrat ((*ent*)-151)

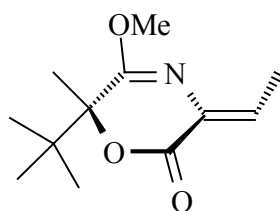
Ausgehend von der **AAV** wurden 51 mg (0.189 mmol) (***ent*-139b**) eingesetzt. Man erhielt 21.5 mg (***ent*-151**) ($\cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$, 76%). – Smp.: 186-188°C (Zers.). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -36.0 ($c = 0.41$, H_2O). – $^1\text{H-NMR}$, MS und IR siehe bei **151**. – $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_3 \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$ (149.7) ber.: C 48.15, H 7.74, N 9.36; gef.: C 48.04, H 7.57, N 9.70.

(6*S*)-6-*tert*-Butyl-3-(*Z*)-ethyliden-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*S*)-154)

49 mg (0.25 mmol) (***S*-2**) wurden in 1.5 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt, mit 240 μl *s*BuLi (0.31 mmol, 1.25 Äquiv., 1.3M-Lsg. in Cyclohexan) versetzt und 1 h lang gerührt. Anschließend kondensierte man über eine Kanüle aus einem anderen Kolben Acetaldehyd (**153**) in die gekühlte Lösung ein. Nach etwa 5 min wurde der Einleitvorgang abgebrochen, 20 h lang gerührt und dann innerhalb von 4 h auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend hydrolysierte man mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) und extrahierte die wässrige Phase mit Et_2O ($4 \times 5 \text{ ml}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden dann 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, DC $R_f = 0.30$). Man erhielt 45 mg (82%) (***S*-154**) als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 94-95°C. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -92.1° ($c = 1.18$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.30$ (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.98$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 3 H, CH_3), 1.96 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 6.63 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H, CHCH_3). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2985 \text{ cm}^{-1}$, 1724, 1656, 1464, 1437, 1380, 1345, 1320,

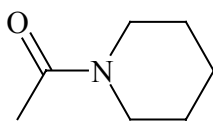
1257, 1195, 1168, 1128, 1099, 1023, 1001, 948, 858, 750, 684. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 225(6)[M⁺], 169(35), 167(31), 154(47), 149(67), 129(38), 83(26), 57(94), 56(23), 55(44), 45(21), 43(100). – C₁₂H₁₉NO₃ (225.3) ber.: C 63.98, H 8.50, N 6.22; gef.: C 63.91, H 8.54, N 6.25.

(6*R*)-6-*tert*-Butyl-3-(*Z*)-ethyliden-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*R*)-154)



Analog der Synthese von (*S*)-**154**, ausgehend von 73 mg (0.37 mmol) (*R*)-**2**. Ausbeute 64 mg (78%). – Smp.: 94-95°C. – [α]_D²⁰: +91.4 (c = 1.91, CHCl₃). – DC: R_f = 0.30 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – spektroskopische Daten siehe (*S*)-**154** – C₁₂H₁₉NO₃ (225.3) ber.: C 63.98, H 8.50, N 6.22; gef.: C 65.32, H 8.66, N 5.88.

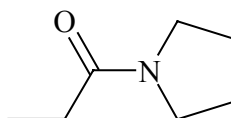
***N*-Acetyl-piperidin (159)**



19.6 g (0.25 mol, 17.8 ml) Acetylchlorid (**32**) wurden in 50 ml Et₂O gelöst, auf 0°C gekühlt und dazu innerhalb von 30 min 52.5 ml (45.1 g, 0.53 mol, 2.1 Äquiv.) Piperidin (**158**) zugetropft und weitere 2 h bei 0°C gerührt. Dann wurde mit 10 ml H₂O hydrolysiert und die org. Phase anschließend mit 50 ml 2N HCl, mit 2N NaOH (2× 10 ml) und mit gesättigter NaCl-Lsg. (1× 10 ml) gewaschen. Die organische Phase wurden dann 30 min lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde destillativ gereinigt (115°C, 25mbar^[187]) und man erhielt 3.15 g (10%) **159** als farblose

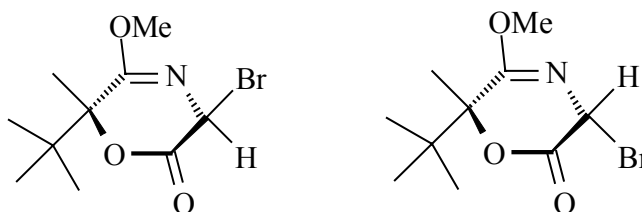
Flüssigkeit. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)^[188]: $\delta = 1.49\text{--}1.68$ (m, 6 H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.08 (s, 3 H, CH_3), 3.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, NCH_2), 3.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 2 H, NCH_2).

***N*-Propionylpyrrolidin (166)**



9.25 g (100 mmol, 8.75 ml) Propionylchlorid (**164**) wurden in 100 ml Et_2O gelöst, auf 0°C gekühlt und mit 14.6 g (200 mmol, 21.6 ml) NMe_2Et versetzt. Nach 30 min wurden 7.8 g (9.1 ml, 110 mmol, 1.1 Äquiv.) Pyrrolidin (**165**) zugetropft und weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde abfiltriert und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum abgezogen. Anschließend wurde das Rohprodukt destillativ gereinigt (95°C , 15 mbar^[189]) und man erhielt 9.72 g (77%) **166** als farblose Flüssigkeit. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)^[188]: $\delta = 1.15$ (t, $J = 7.5$ Hz, CH_3), 1.82–1.88 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 1.92–1.99 (m, 2 H, NCH_2CH_2), 2.28 (q, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, NCH_2), 3.47 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, NCH_2).

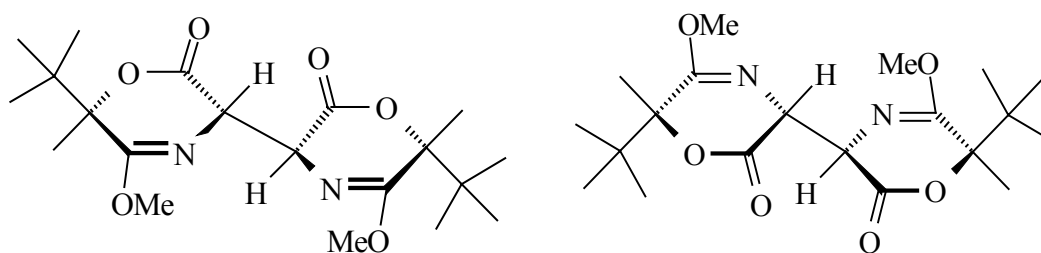
(3*R*,6*R*)-3-Brom-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-168a) und (3*S*,6*R*)-3-Brom-6-*tert*-butyl-5-methoxy-6-methyl-3,6-dihydro-2H-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-168b)



63 mg (0.316 mmol) (***R***-**2**) wurden in 1.6 ml CCl_4 gelöst und mit 79 mg (0.442 mmol, 1.4 Äquiv.) NBS versetzt. Nach Zugabe von 2 mg AIBN (0.014 mmol, 5mol%) wurde 5 h lang zum Reflux erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 85:15, $R_f = 0.25$), wobei (***ent***-**168a/b**) als relativ instabiles Produkt (2:1-Diastereomeren Gemisch) in

Form eines hellgelben Öls in einer Ausbeute von 79 mg (89%) anfiel. – $[\alpha]_D^{20}$: -25.7° ($c = 6.27$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.25$ (Petrolether/ Ethylacetat: 85:15). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): (**ent**)-**168a**: $\delta = 1.03$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.66 (s, 3 H, CH_3), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 6.21 (s, 1 H, CHBr); (**ent**)-**168b**: $\delta = 1.13$ (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56 (s, 3 H, CH_3), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 6.29 (s, 1 H, CHBr). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2969 \text{ cm}^{-1}$, 1754, 1661, 1448, 1329, 1270, 1100, 984, 785. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 280 $[\text{M}^+ + 1](6)$, 278 $[\text{M}^+ + 1](7)$, 230(16), 198(35), 142(100). – $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Br}$ (278.1) ber.: C 43.18, H 5.80, N 5.04; gef.: C 43.41, H 5.34, N 4.82.

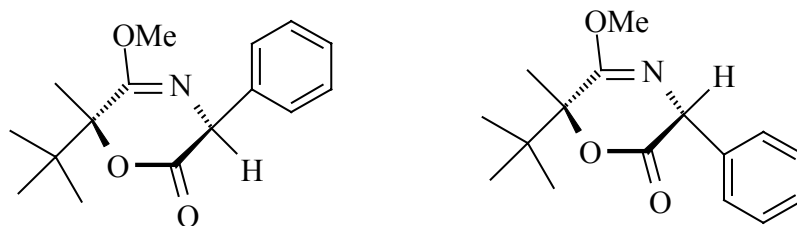
(3*S*,3'*S*,6*R*,6'*R*)-6,6'-Di-*tert*-butyl-5,5'-dimethoxy-6,6'-dimethyl-3,6,3',6'-tetrahydro-[3,3']bi[[1,4]oxaziny]-2,2'-dion ((ent)-169a) und **(3*R*,3'*R*,6*R*,6'*R*)-6,6'-Di-*tert*-butyl-5,5'-dimethoxy-6,6'-dimethyl-3,6,3',6'-tetrahydro-[3,3']bi[[1,4]oxaziny]-2,2'-dion ((ent)-169b)**



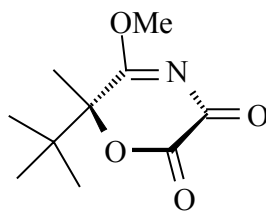
53 mg (0.19 mmol) (**ent**)-**168a/b** wurden in 1.5 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit 70 μl MeMgCl (0.21 mmol, 1.1 Äquiv., 3.0M-Lsg. in THF) versetzt und 19 h lang gerührt. Dann wurde mit 2 ml Phosphatpuffer (pH 7) hydrolysiert, auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert ($4 \times 5 \text{ ml}$). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 85:15, DC $R_f = 0.18$). Man erhielt 46 mg (61%) (**ent**)-**169a/b** als farbloses kristallines Produkt. – Smp.: 252°C . – $[\alpha]_D^{20}$: -91.3 ($c = 1.14$, CHCl_3). – DC: $R_f = 0.18$ (Petrolether/ Ethylacetat: 85:15). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.01$ (s, $0.9 \times 18 \text{ H}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (s, $0.1 \times 18 \text{ H}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, $0.9 \times 6 \text{ H}$, CH_3), 1.52 (s, $0.1 \times 6 \text{ H}$, CH_3), 3.64 (s, $0.9 \times 6 \text{ H}$, OCH_3), 3.64 (s, $0.1 \times 6 \text{ H}$, OCH_3), 4.91 (s, $0.9 \times 2 \text{ H}$, CH), 5.02 (s, $0.1 \times 2 \text{ H}$, CH). – IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2995 \text{ cm}^{-1}$, 2971, 2912, 1745, 1694, 1463, 1350, 1316, 1258, 1107, 1034, 986, 745, 673. – MS (CI, CH_5^+): m/z (%) = 397(100) $[\text{M}^+ + 1]$,

199(12), 142(41). – C₂₀H₃₂N₂O₆ (396.5) ber.: C 60.59, H 8.13, N 7.07; gef.: C 60.36, H 8.02, N 6.83.

(3*R*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-phenyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-170a) und (3*S*,6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-3-phenyl-3,6-dihydro-[1,4]oxazin-2-on ((*ent*)-170b)



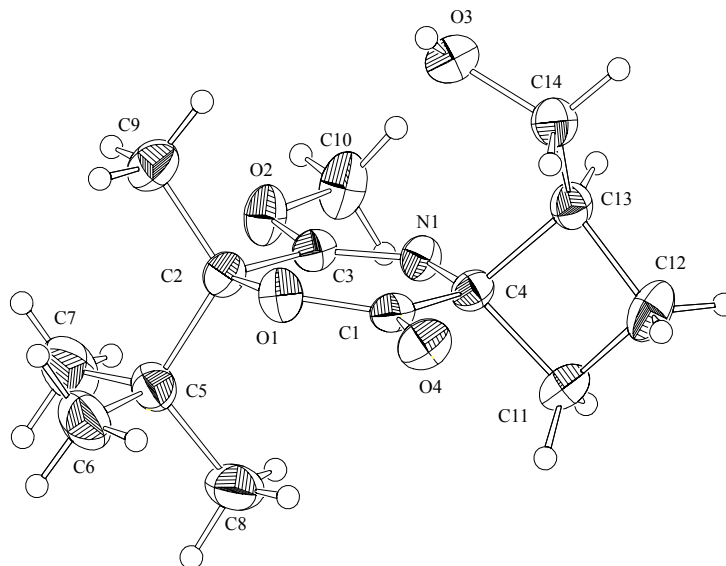
45 mg (0.50 mmol, 3 Äquiv.) CuCN wurden in 1.5 ml THF suspendiert, auf 0°C gekühlt und mit 1.0 ml einer 1.0M-Lsg PhMgBr (THF, 1.0 mmol, 6 Äquiv.) versetzt und 2 h lang gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 46 mg (0.165 mmol) (*ent*)-168a/b in 1 ml THF zugespritzt, 2 h lang bei 0°C und weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 2 ml Puffer (pH = 7) hydrolysiert und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (4× 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 h lang über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Rohprodukt wurde SC gereinigt (Petrolether/Ethylacetat: 90:10, R_f = 0.22), wobei 5 mg (11%) der diastereomeren Monoalkylierungsprodukte (*ent*)-170a/b (8:2-Diastereomerenverhältnis) als farblose Öle, anfielen. – 8:2-Diastereomeregemisch (*ent*)-170a/b nur über DC, NMR und Masse charakterisiert: – DC: R_f = 0.22 (Petrolether/Ethylacetat: 90:10). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (s, 0.8×9 H, C(CH₃)₃), 1.09 (s, 0.2×9 H, C(CH₃)₃), 1.59 (s, 0.2×3 H, CH₃), 1.61 (s, 0.8×3 H, CH₃), 3.80 (s, 0.2×3 H, OCH₃), 3.84 (s, 0.8×3 H, OCH₃), 5.26 (s, 0.2×1 H, CHPh), 5.44 (s, 0.8×1 H, CHPh), 7.26-7.39 (m, 3 H, ArH), 7.51-7.55 (m, 3 H, ArH). – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 276(100)[M⁺+1].

(6*R*)-6-*tert*-Butyl-5-methoxy-6-methyl-6H-[1,4]oxazin-2,3-dion ((*R*)-171)

16.4 mg (0.073 mmol) **(*R*)-154** wurden in einem Gemisch von 1.7 ml CCl₄, 1.7 ml MeCN und 2.5 ml H₂O gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zusatz von 61 mg NaIO₄ (0.291 mmol, 4 Äquiv.) und 1 mg RuCl₃·xH₂O wurde 30 min lang bei 0°C gerührt, dann 15 ml auf 0°C gekühltes CH₂Cl₂ zugesetzt und mit 15 ml eisgekühltem H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert (2× 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (1×) und mit gesättigter NaCl-Lsg. (1×) gewaschen, durch Celite filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 12.3 mg (80%) **(*R*)-171** als farbloses, kristallines und zersetzliches Produkt. – Smp.: 107°C (Zers.). – [α]_D²⁰: +3.5°, (c = 0.51, CHCl₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.03 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.67 (s, 3 H, CH₃), 4.08 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.6 (CH₃), 25.3 (C(CH₃)₃), 40.1 (CC(CH₃)₃), 56.3 (OCH₃), 90.4 (CCH₃), 154.1 (C=O, nicht eindeutig zuzuordnen), 160.1 (C=O, nicht eindeutig zuzuordnen), 180.7 (C=N). – IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2979 cm⁻¹, 1761, 1728, 1586, 1455, 1342, 1174, 1107, 972. – MS (CI, CH₅⁺): m/z (%) = 214(57)[M⁺+1], 186(55), 149(45), 127(40), 113(44), 101(100), 87(54). – C₁₀H₁₅NO₄ (213.2) ber.: C 56.33, H 7.09, N 6.57; gef.: C 56.01, H 7.14, N 6.61.

G. Daten zur Röntgenstruktur^[190]

(1*S*,4*S*,7*R*)-7-*tert*-Butyl-1-hydroxymethyl-6-methoxy-7-methyl-8-oxa-5-aza-spiro[3.5]non-5-en-9-on ((*ent*)-139a)

**Kristalldaten**

Summenformel :	C ₁₄ H ₂₃ NO ₄
Farbe und Form :	farbloses Stäbchen
Kristallgröße (mm) :	0.57 x 0.30 x 0.23
Kristallsystem :	monoklin
Raumgruppe :	P2 ₁
Größe der Einheitszelle :	a = 11.499(3) Å, α = 90°(0) b = 9.721(2) Å, β = 110.99°(2) c = 14.242(4) Å, γ = 90°(0)
Volumen :	1486.4(6) Å ³
Z :	4
Molmasse :	269.33
Dichte (ber.) :	1.204 g/cm ³
Absorptionskoeffizient :	0.087 mm ⁻¹
F(000) :	584

Messung

Diffraktometer :	Nonius CAD 4
Strahlung :	Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)
Temperatur :	293(2) K
Monochromator :	Graphit-Filter
2 θ Bereich :	2.60 bis 24.01°
Scanbreite :	0.77° + 0.60 tan θ
Max. Meßzeit :	75s
Meßbereich h, k, l :	(-13 \leq h \leq 13), -11 \leq k \leq 11, -16 \leq l \leq 16)
Gemessene Reflexe :	5903
Unabhängige Reflexe :	4647 (R(int) = 0.0165)
Beobachtete Reflexe :	4078 (mit I $>$ 2 σ (I))
Absorptionskorrektur :	Semi-empirisch

Strukturauflösung und Berechnung

Lösungsmethode :	SHELXS86
Verfeinerung :	Vollmatrix, kleinste Quadrate (F ²), SHELXL93
Absolute Struktur :	Ja
Extinktionskoeffizient :	0.0277(31)
Max. und min. Transmission :	0.9992 / 0.9349
Gewichtungsschema :	w = 1/[$\sigma^2 F_0^2 + (0.073 \phi P)^2 + 0.0000 P$], P = (F ₀ ² + 2F _c ²)/3
Zahl der verfeinerten Parameter :	356
Endgültiger R-Wert (I $>$ 2 σ (I)) :	R1 = 0.0403, wR2 = 0.0995
R-Wert (alle Daten) :	R1 = 0.0487, wR2 = 0.1078
Güte der Fits :	1.128
Daten/Restraints/Parameter :	4647/1/356
Absolutstrukturparameter :	-1.14(92)
Größte Restelektronendichte :	0.185 e \AA^{-3}
Größte negative Restelektronendichte :	-0.187 e \AA^{-3}
Bemerkungen :	2 unabhängige Moleküle in der Elementarzelle Intermolekulare H-Brücke O(3)–H(3)–O(3A) : 2.046 \AA

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Schwingungskoeffizienten ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
O(1)	6144(2)	1692(2)	2896(1)	51(1)
O(2)	6495(2)	5111(2)	3940(1)	56(1)
O(3)	5848(2)	674(2)	5077(1)	55(1)
O(4)	7248(2)	-158(2)	3404(1)	56(1)
N(1)	7654(2)	3212(2)	4557(1)	41(1)
C(1)	7097(2)	1033(2)	3566(2)	41(1)
C(2)	5926(2)	3165(2)	2881(2)	44(1)
C(3)	6782(2)	3772(2)	3861(2)	41(1)
C(4)	7913(2)	1768(2)	4490(2)	39(1)
C(5)	6187(2)	3719(3)	1946(2)	55(1)
C(6)	5501(3)	2823(4)	1026(2)	79(1)
C(7)	5735(4)	5204(4)	1698(3)	91(1)
C(8)	7583(3)	3638(4)	2144(2)	74(1)
C(9)	4575(2)	3303(3)	2814(2)	62(1)
C(10)	7218(3)	5783(3)	4861(2)	66(1)
C(11)	9315(2)	1446(3)	4733(2)	55(1)
C(12)	9284(2)	384(3)	5512(2)	67(1)
C(13)	8029(2)	976(2)	5475(2)	46(1)
C(14)	7015(2)	-6(3)	5469(2)	52(1)
O(1A)	9130(2)	2649(2)	8007(1)	55(1)
O(2A)	9634(2)	6178(2)	7557(1)	58(1)
O(3A)	5616(2)	3338(2)	5806(1)	54(1)
O(4A)	7590(2)	1601(2)	8245(2)	74(1)
N(1A)	7989(2)	5214(2)	7842(1)	46(1)
C(1A)	8030(2)	2683(2)	8135(2)	49(1)
C(2A)	9886(2)	3850(2)	8021(2)	50(1)
C(3A)	9066(2)	5098(2)	7817(2)	44(1)
C(4A)	7402(2)	4042(2)	8109(2)	43(1)
C(5A)	10949(2)	3906(3)	9093(2)	69(1)
C(6A)	11874(3)	5058(4)	9153(3)	95(1)
C(7A)	10398(4)	4114(5)	9891(2)	107(1)
C(8A)	11663(4)	2540(5)	9282(4)	127(2)
C(9A)	10339(3)	3606(3)	7160(2)	68(1)
C(10A)	8952(3)	7447(3)	7359(2)	69(1)
C(11A)	7059(3)	4248(3)	9065(2)	64(1)
C(12A)	5722(2)	3809(3)	8494(2)	60(1)
C(13A)	5961(2)	3994(2)	7510(2)	45(1)
C(14A)	5366(2)	2981(2)	6685(2)	46(1)

Der äquivalente isotrope Schwingungsparameter ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten Uij Tensors.

Bindungslängen (Å)

O(1)-C(1)	1.331(3)
O(1)-C(2)	1.453(3)
O(2)-C(3)	1.357(3)
O(2)-C(10)	1.434(3)
O(3)-C(14)	1.419(3)
O(4)-C(1)	1.205(3)
N(1)-C(3)	1.254(3)
N(1)-C(4)	1.446(3)
C(1)-C(4)	1.496(3)
C(2)-C(3)	1.510(3)
C(2)-C(9)	1.528(3)
C(2)-C(5)	1.562(3)
C(4)-C(11)	1.555(3)
C(4)-C(13)	1.563(3)
C(5)-C(8)	1.528(4)
C(5)-C(6)	1.536(4)
C(5)-C(7)	1.532(4)
C(11)-C(12)	1.526(4)
C(12)-C(13)	1.537(3)
C(13)-C(14)	1.505(3)
O(1A)-C(1A)	1.341(3)
O(1A)-C(2A)	1.452(3)
O(2A)-C(3A)	1.357(3)
O(2A)-C(10A)	1.434(3)
O(3A)-C(14A)	1.425(3)
O(4A)-C(1A)	1.202(3)
N(1A)-C(3A)	1.256(3)
N(1A)-C(4A)	1.443(3)
C(1A)-C(4A)	1.500(3)
C(2A)-C(3A)	1.500(3)
C(2A)-C(9A)	1.513(4)
C(2A)-C(5A)	1.578(4)
C(4A)-C(11A)	1.559(3)
C(4A)-C(13A)	1.569(3)
C(5A)-C(7A)	1.501(5)
C(5A)-C(6A)	1.525(4)
C(5A)-C(8A)	1.533(5)
C(11A)-C(12A)	1.521(4)
C(12A)-C(13A)	1.533(3)
C(13A)-C(14A)	1.497(3)

Bindungswinkel (°)

C(1)-O(1)-C(2)	125.3(2)
C(3)-O(2)-C(10)	115.7(2)
C(3)-N(1)-C(4)	119.7(2)
O(4)-C(1)-O(1)	117.6(2)
O(4)-C(1)-C(4)	122.6(2)
O(1)-C(1)-C(4)	119.8(2)
O(1)-C(2)-C(3)	108.7(2)
O(1)-C(2)-C(9)	104.7(2)
C(3)-C(2)-C(9)	109.6(2)
O(1)-C(2)-C(5)	105.5(2)
C(3)-C(2)-C(5)	113.1(2)
C(9)-C(2)-C(5)	114.7(2)
N(1)-C(3)-O(2)	120.0(2)
N(1)-C(3)-C(2)	129.3(2)
O(2)-C(3)-C(2)	110.7(2)
N(1)-C(4)-C(1)	116.2(2)
N(1)-C(4)-C(11)	113.7(2)
C(1)-C(4)-C(11)	111.9(2)
N(1)-C(4)-C(13)	111.9(2)
C(1)-C(4)-C(13)	112.3(2)
C(11)-C(4)-C(13)	87.3(2)
C(8)-C(5)-C(6)	108.2(2)
C(8)-C(5)-C(7)	109.8(3)
C(6)-C(5)-C(7)	108.0(2)
C(8)-C(5)-C(2)	109.6(2)
C(6)-C(5)-C(2)	109.6(2)
C(7)-C(5)-C(2)	111.6(2)
C(12)-C(11)-C(4)	90.3(2)
C(11)-C(12)-C(13)	89.3(2)
C(14)-C(13)-C(12)	118.6(2)
C(14)-C(13)-C(4)	119.4(2)
C(12)-C(13)-C(4)	89.6(2)
O(3)-C(14)-C(13)	109.2(2)
C(1A)-O(1A)-C(2A)	124.6(2)
C(3A)-O(2A)-C(10A)	115.9(2)
C(3A)-N(1A)-C(4A)	119.7(2)
O(4A)-C(1A)-O(1A)	117.3(2)
O(4A)-C(1A)-C(4A)	123.5(2)
O(1A)-C(1A)-C(4A)	119.2(2)
O(1A)-C(2A)-C(3A)	108.4(2)
O(1A)-C(2A)-C(9A)	104.0(2)
C(3A)-C(2A)-C(9A)	110.2(2)
O(1A)-C(2A)-C(5A)	107.1(2)
C(3A)-C(2A)-C(5A)	112.0(2)
C(9A)-C(2A)-C(5A)	114.7(2)
N(1A)-C(3A)-O(2A)	120.9(2)
N(1A)-C(3A)-C(2A)	128.7(2)
O(2A)-C(3A)-C(2A)	110.4(2)
N(1A)-C(4A)-C(1A)	115.7(2)
N(1A)-C(4A)-C(11A)	114.7(2)
C(1A)-C(4A)-C(11A)	111.2(2)
N(1A)-C(4A)-C(13A)	112.5(2)
C(1A)-C(4A)-C(13A)	113.1(2)
C(11A)-C(4A)-C(13A)	86.1(2)
C(7A)-C(5A)-C(6A)	109.5(3)
C(7A)-C(5A)-C(8A)	109.2(3)
C(6A)-C(5A)-C(8A)	107.9(3)
C(7A)-C(5A)-C(2A)	110.3(2)

C(6A)-C(5A)-C(2A)	111.3(2)
C(8A)-C(5A)-C(2A)	108.7(3)
C(12A)-C(11A)-C(4A)	91.2(2)
C(11A)-C(12A)-C(13A)	88.7(2)
C(14A)-C(13A)-C(12A)	117.3(2)
C(14A)-C(13A)-C(4A)	122.9(2)
C(12A)-C(13A)-C(4A)	90.4(2)
O(3A)-C(14A)-C(13A)	110.5(2)

Anisotrope Schwingungskoeffizienten ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	54(1)	40(1)	49(1)	-5(1)	7(1)	-5(1)
O(2)	59(1)	34(1)	60(1)	-2(1)	2(1)	7(1)
O(3)	50(1)	45(1)	73(1)	-6(1)	26(1)	-3(1)
O(4)	60(1)	40(1)	70(1)	-12(1)	25(1)	2(1)
N(1)	42(1)	32(1)	48(1)	1(1)	15(1)	2(1)
C(1)	42(1)	39(1)	48(1)	-1(1)	21(1)	0(1)
C(2)	42(1)	38(1)	49(1)	-1(1)	14(1)	2(1)
C(3)	43(1)	32(1)	49(1)	2(1)	17(1)	1(1)
C(4)	37(1)	35(1)	47(1)	-1(1)	16(1)	2(1)
C(5)	59(1)	56(2)	49(1)	7(1)	19(1)	3(1)
C(6)	87(2)	98(2)	44(1)	-2(1)	14(1)	-6(2)
C(7)	126(3)	68(2)	82(2)	28(2)	42(2)	20(2)
C(8)	65(2)	101(2)	65(2)	-2(2)	33(1)	-15(2)
C(9)	43(1)	69(2)	68(2)	-10(1)	16(1)	-3(1)
C(10)	62(2)	39(1)	75(2)	-12(1)	0(1)	5(1)
C(11)	38(1)	56(2)	72(2)	-9(1)	21(1)	2(1)
C(12)	47(1)	50(2)	91(2)	10(1)	11(1)	14(1)
C(13)	48(1)	40(1)	48(1)	2(1)	14(1)	5(1)
C(14)	59(1)	40(1)	60(1)	8(1)	24(1)	5(1)
O(1A)	53(1)	35(1)	75(1)	7(1)	21(1)	-3(1)
O(2A)	54(1)	43(1)	75(1)	17(1)	22(1)	-6(1)
O(3A)	68(1)	48(1)	50(1)	0(1)	26(1)	8(1)
O(4A)	59(1)	45(1)	112(2)	29(1)	22(1)	-4(1)
N(1A)	49(1)	38(1)	50(1)	2(1)	15(1)	-5(1)
C(1A)	48(1)	44(1)	46(1)	12(1)	8(1)	-6(1)
C(2A)	46(1)	40(1)	60(1)	9(1)	14(1)	-5(1)
C(3A)	48(1)	37(1)	43(1)	5(1)	11(1)	-7(1)
C(4A)	47(1)	38(1)	43(1)	2(1)	13(1)	-7(1)
C(5A)	52(1)	65(2)	71(2)	24(1)	-3(1)	-6(1)
C(6A)	70(2)	93(2)	91(2)	16(2)	-9(2)	-29(2)
C(7A)	99(3)	149(4)	47(2)	22(2)	-5(2)	-25(3)
C(8A)	70(2)	87(3)	173(4)	51(3)	-17(2)	14(2)
C(9A)	61(2)	61(2)	89(2)	-3(1)	36(2)	-7(1)
C(10A)	73(2)	39(1)	90(2)	20(1)	25(2)	-4(1)
C(11A)	77(2)	71(2)	47(1)	-10(1)	26(1)	-18(1)
C(12A)	65(2)	62(2)	61(2)	-11(1)	33(1)	-12(1)
C(13A)	45(1)	42(1)	49(1)	-2(1)	20(1)	-1(1)
C(14A)	45(1)	41(1)	51(1)	-1(1)	16(1)	-2(1)

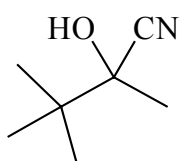
Der Exponent des anisotropen Schwingungsfaktors hat folgende Form : $-2\pi^2(h^2a^{*2}U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12})$

H-Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Verschiebungskoordinaten ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

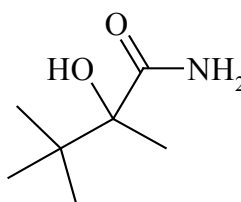
	x	y	z	U(eq)
H(3)	5297(3)	107(4)	4821(18)	66
H(6A)	4629(4)	2799(18)	923(10)	95
H(6B)	5833(13)	1906(7)	1138(7)	95
H(6C)	5613(17)	3204(13)	442(3)	95
H(7A)	4870(6)	5260(6)	1614(17)	109
H(7B)	5840(21)	5483(9)	1087(10)	109
H(7C)	6210(15)	5798(5)	2236(9)	109
H(8A)	7735(3)	3912(20)	1551(5)	89
H(8B)	7866(4)	2711(6)	2316(14)	89
H(8C)	8024(3)	4240(16)	2690(10)	89
H(9A)	4357(5)	4259(3)	2787(13)	74
H(9B)	4483(4)	2888(15)	3395(7)	74
H(9C)	4038(3)	2849(15)	2219(7)	74
H(10A)	6897(11)	6693(7)	4871(6)	79
H(10B)	8070(4)	5840(17)	4908(7)	79
H(10C)	7170(14)	5266(11)	5420(2)	79
H(11A)	9490(2)	1054(3)	4171(2)	65
H(11B)	9860(2)	2219(3)	5018(2)	65
H(12A)	9949(2)	491(3)	6160(2)	80
H(12B)	9234(2)	-559(3)	5278(2)	80
H(13)	8174(2)	1637(2)	6025(2)	55
H(14A)	7017(2)	-800(3)	5058(2)	63
H(14B)	7160(2)	-321(3)	6148(2)	63
H(3A)	5768(27)	2639(3)	5548(12)	65
H(6A1)	12536(12)	5032(16)	9797(7)	114
H(6A2)	11455(6)	5930(4)	9069(18)	114
H(6A3)	12210(17)	4939(14)	8632(12)	114
H(7A1)	9901(23)	3329(14)	9911(16)	128
H(7A2)	9885(23)	4923(17)	9740(12)	128
H(7A3)	11055(4)	4223(33)	10532(4)	128
H(8A1)	11086(5)	1791(5)	9171(23)	152
H(8A2)	12241(21)	2514(14)	9963(8)	152
H(8A3)	12110(23)	2461(15)	8830(16)	152
H(9A1)	10964(13)	4274(13)	7185(9)	82
H(9A2)	9652(4)	3689(20)	6533(2)	82
H(9A3)	10687(16)	2699(8)	7214(8)	82
H(10D)	8164(8)	7313(5)	6825(10)	82
H(10E)	9420(8)	8136(6)	7165(14)	82
H(10F)	8815(15)	7740(10)	7955(5)	82
H(11C)	7504(3)	3633(3)	9612(2)	77
H(11D)	7135(3)	5194(3)	9296(2)	77
H(12C)	5104(2)	4437(3)	8569(2)	72
H(12D)	5543(2)	2868(3)	8624(2)	72
H(13A)	5687(2)	4919(2)	7251(2)	54
H(14C)	5686(2)	2067(2)	6905(2)	55
H(14D)	4473(2)	2970(2)	6531(2)	55

H. Formelverzeichnis

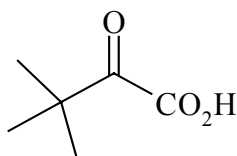
Im vorliegenden Formelverzeichnis werden die Strukturformeln aller in dieser Arbeit erstmals dargestellten oder auf neuem Wege synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen neben den Verbindungsnamen geben an, auf welchen Seiten im theoretischen und experimentellen Teil die jeweilige Substanz beschrieben wird (Experimenteller Teil: *kursiv*).



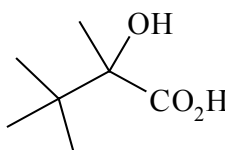
10 (22,133)



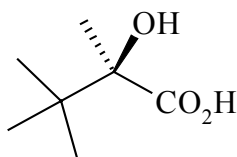
11 (22,133)



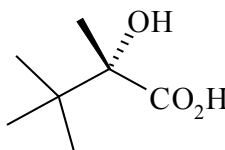
13 (23,134)



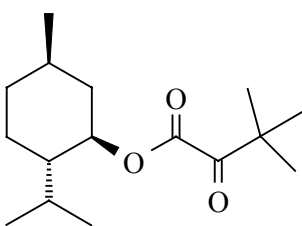
(RS)-4 (23,134)



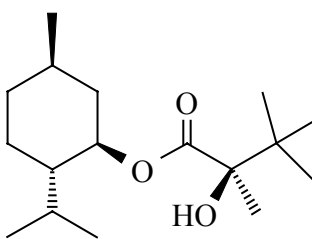
(R)-4 (28,135)



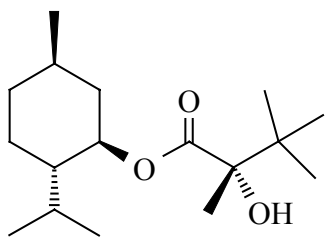
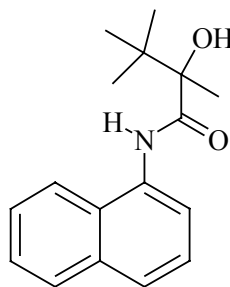
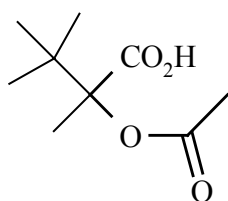
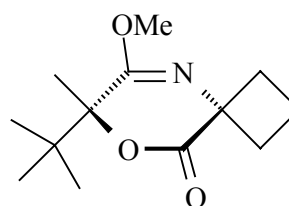
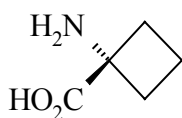
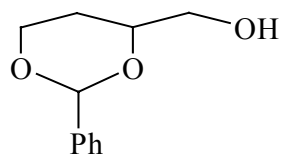
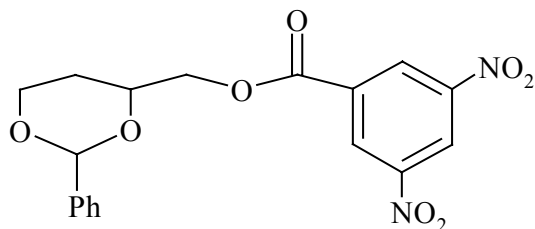
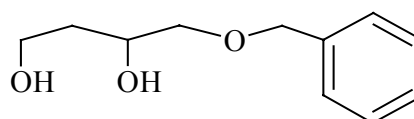
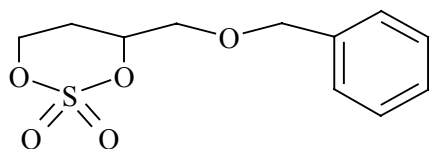
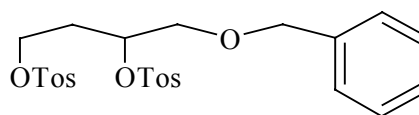
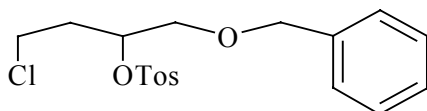
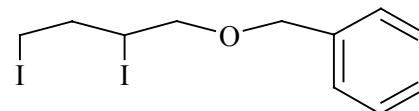
(S)-4 (28,136)

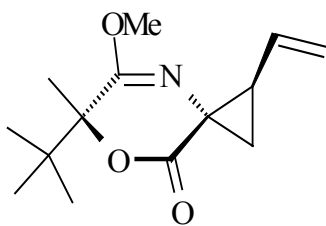
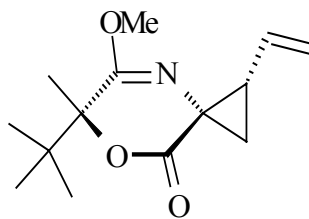
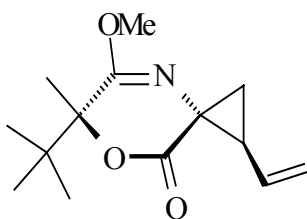
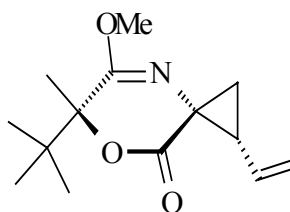
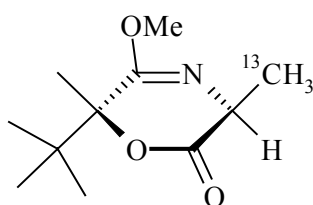
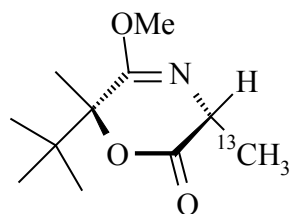
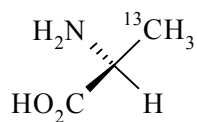
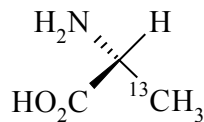
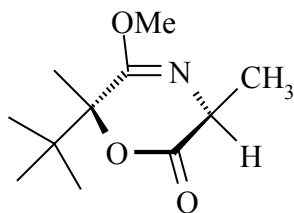
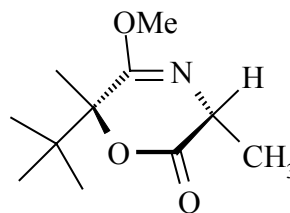


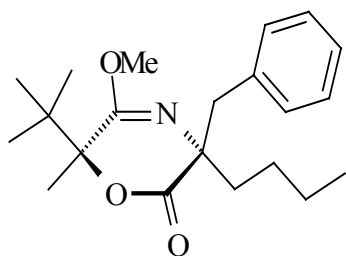
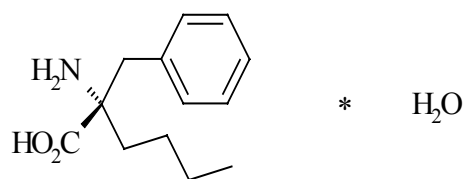
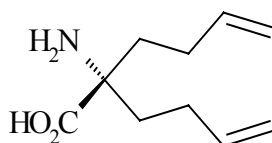
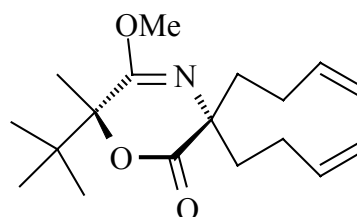
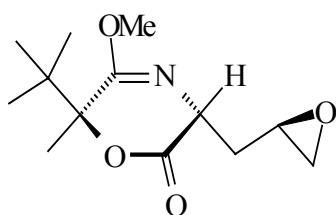
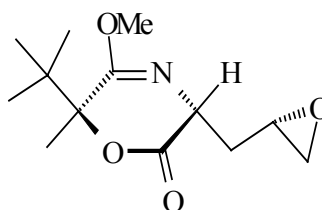
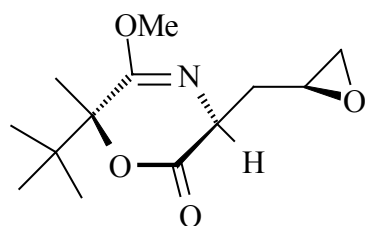
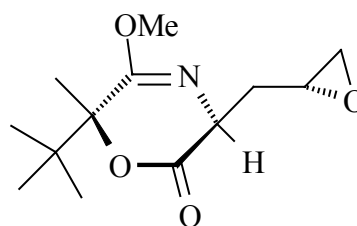
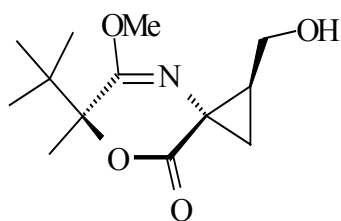
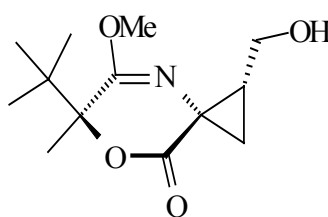
16 (24,137)

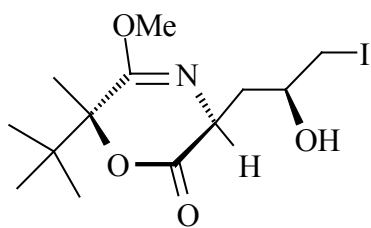
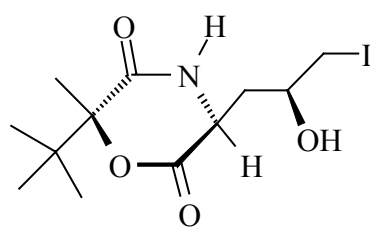
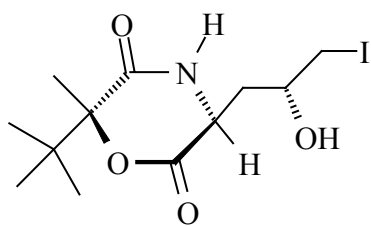
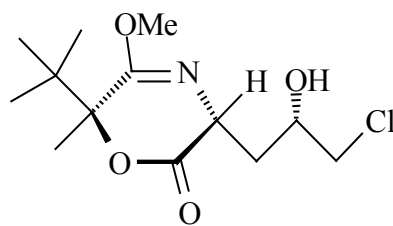
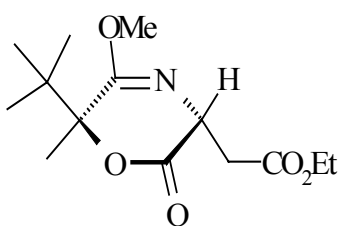
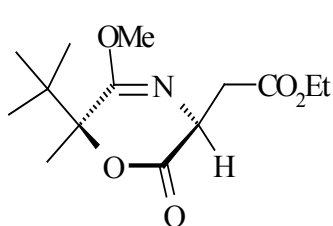
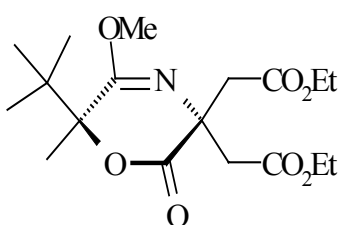
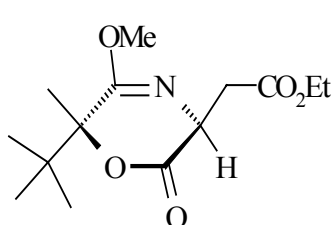
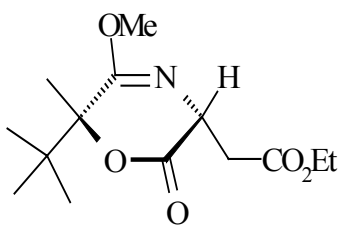
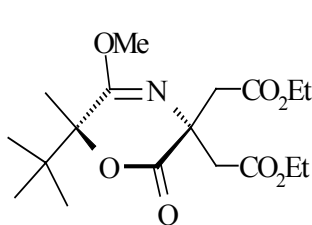


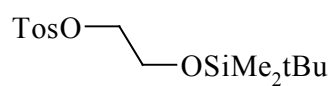
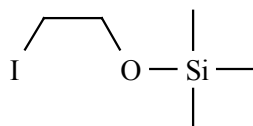
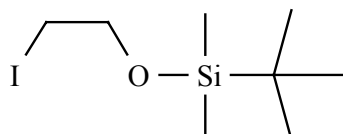
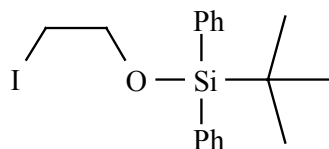
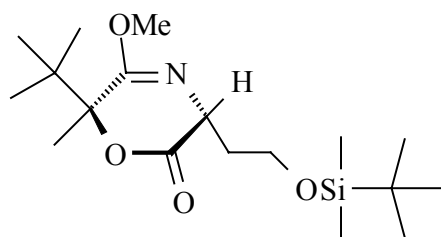
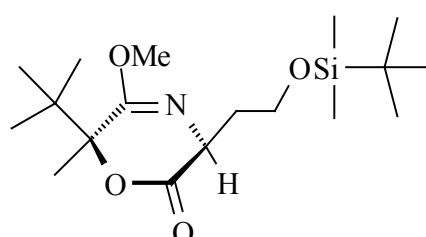
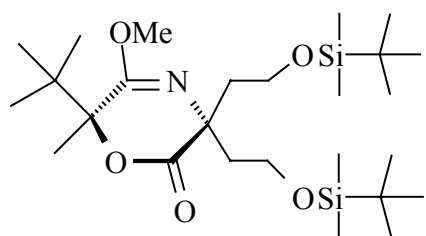
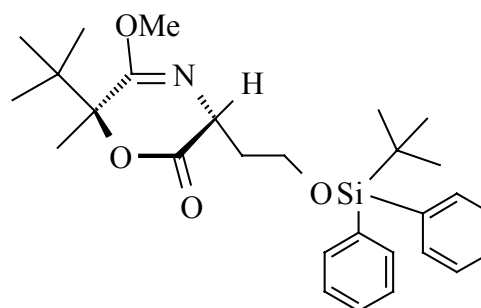
17a (24,138)

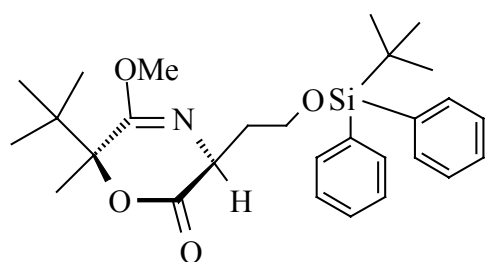
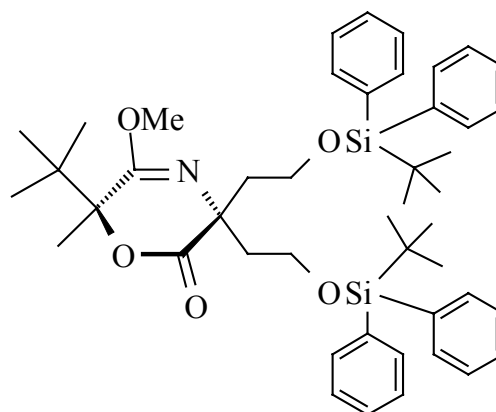
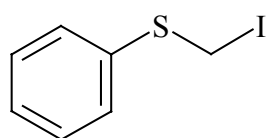
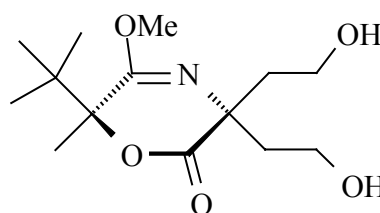
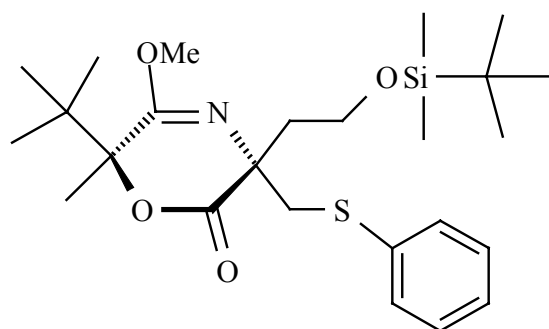
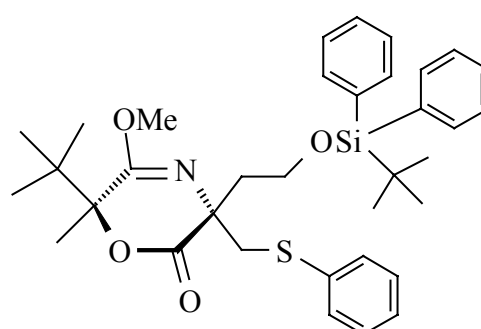
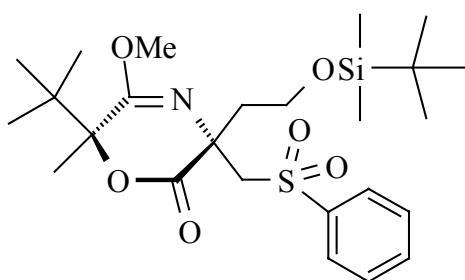
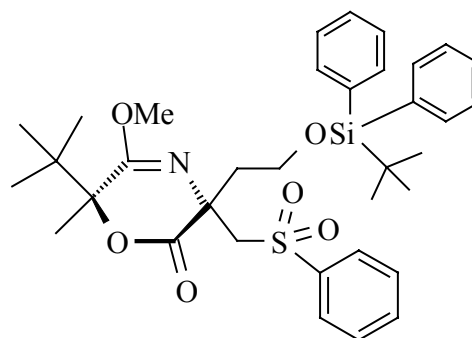
**17b** (24,138)**18** (25,138)**(RS)-33** (33,139)**(R)-42** (38,141)**48** (40,141)**(RS)-56** (43,142)**(RS)-59** (43,143)**(RS)-62** (44,144)**(RS)-54** (45,145)**(RS)-66** (46,146)**(RS)-67** (46,146)**(RS)-65** (47,147)

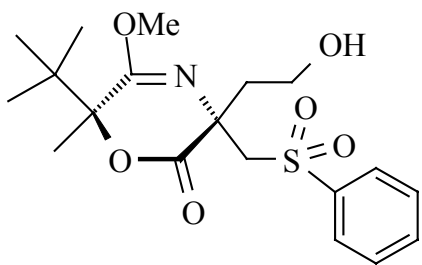
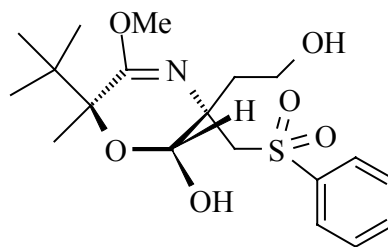
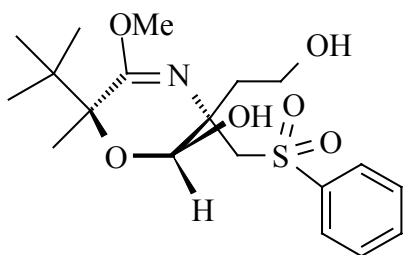
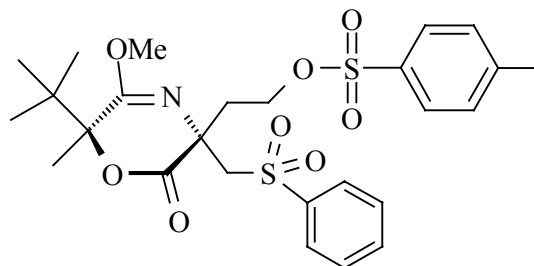
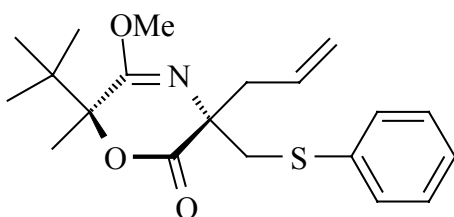
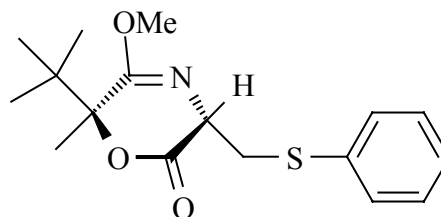
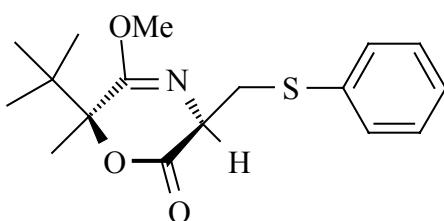
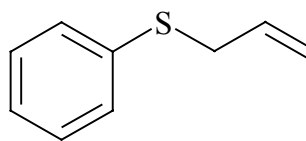
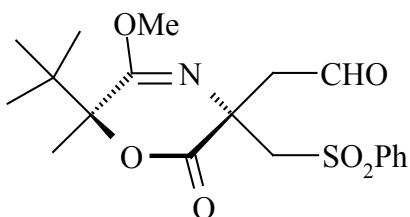
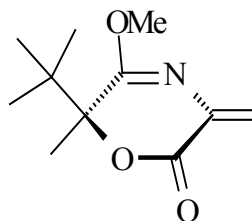
**(ent)-71a** (49,148)**(ent)-71b** (49,148)**(ent)-71c** (49,148)**(ent)-71d** (49,148)**(ent)-74a** (52,149)**(ent)-74b** (52,149)**(S)-72** (54,150)**(R)-72** (54,150)**(ent)-75a** (52,151)**(ent)-75b** (52,151)

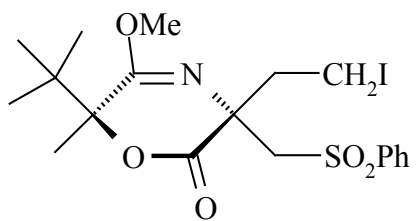
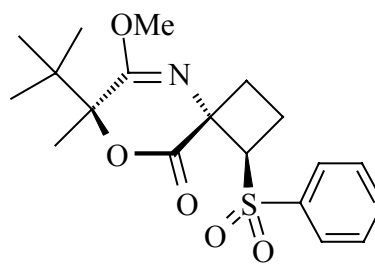
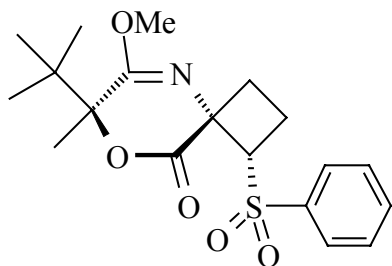
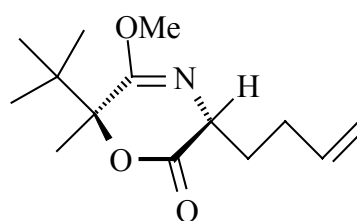
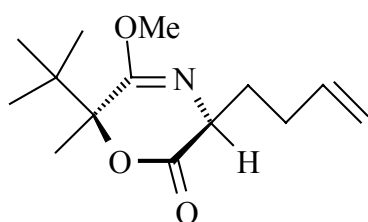
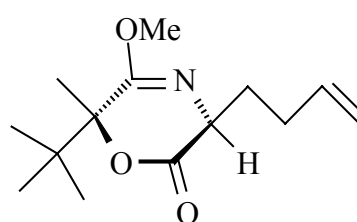
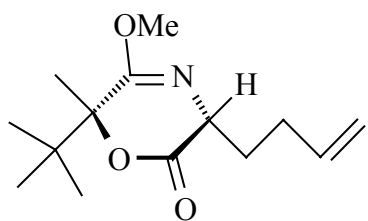
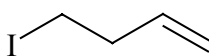
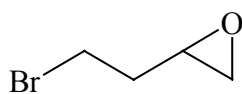
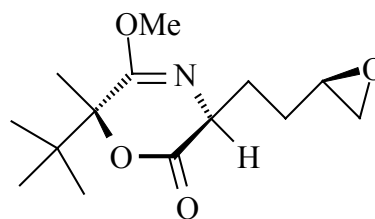
**77** (55,-)**(S)-78** (55,152)**81** (56,152)**(S)-82** (56,155)**84** (57,153)**85** (57,153)**(ent)-84** (57,154)**(ent)-85** (57,154)**88** (58,155)**89** (58,155)

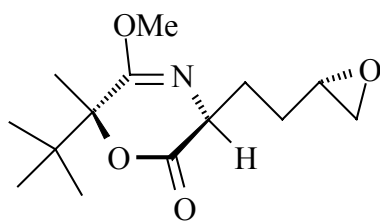
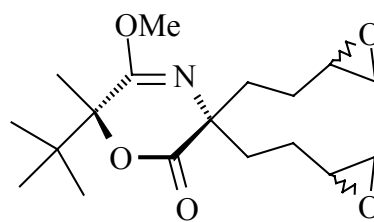
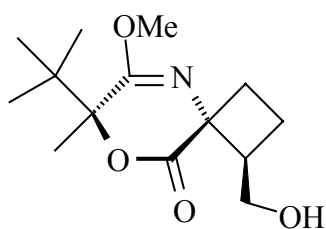
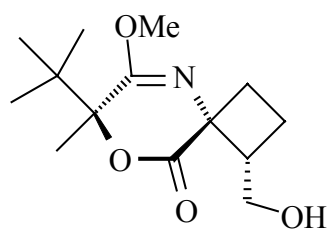
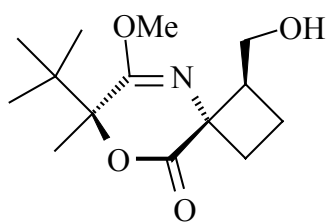
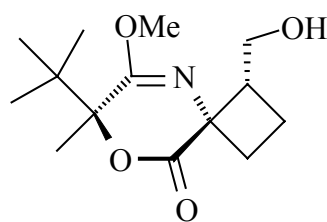
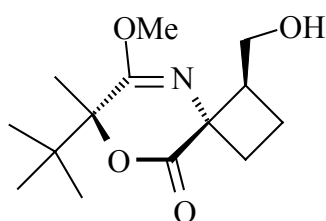
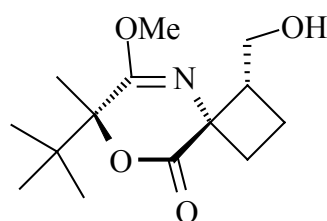
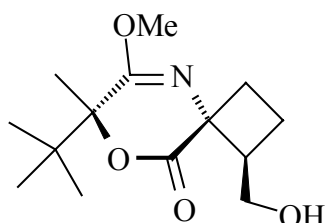
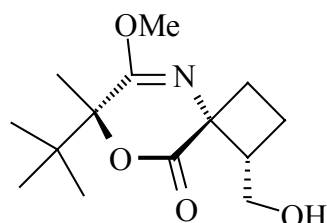
**(ent)-90** (60,156)**(ent)-93** (61,157)**(ent)-94** (61,158)**95** (62,159)**98a** (64,160)**98b** (64,160)**99** (64,160)**(ent)-98a** (64,161)**(ent)-98b** (64,161)**(ent)-99** (64,161)

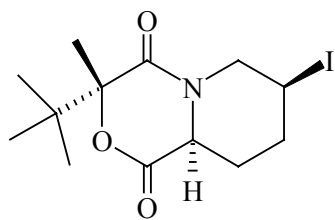
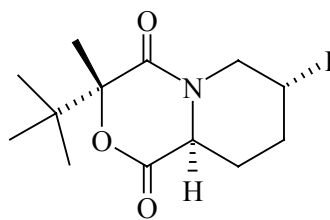
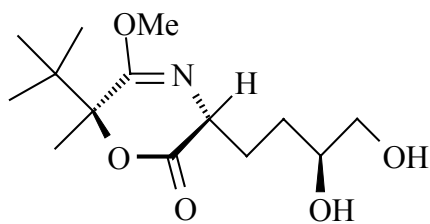
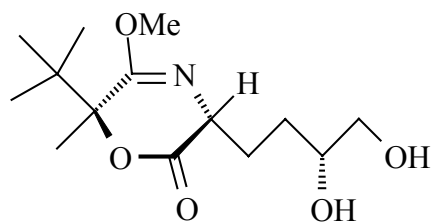
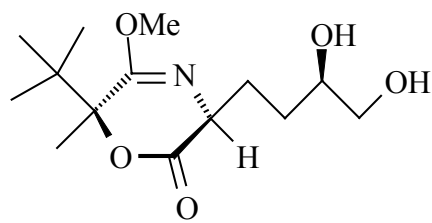
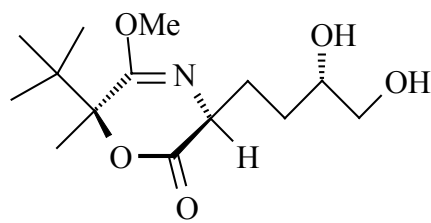
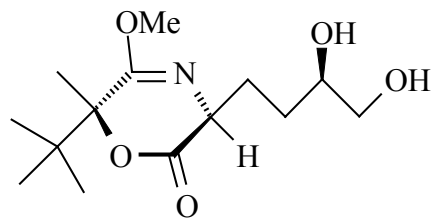
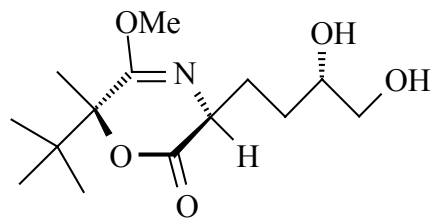
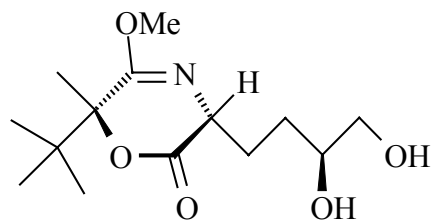
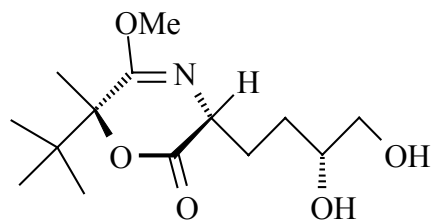
**105** (66,162)**107** (66,163)**108** (66,163)**109** (66,164)**110a** (67,165)**110b** (67,165)**112** (67,165)**111a** (67,167)

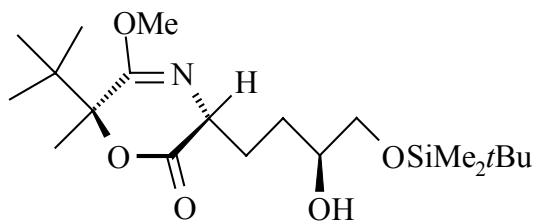
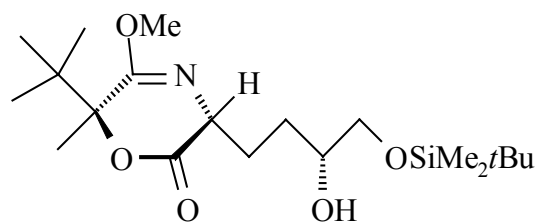
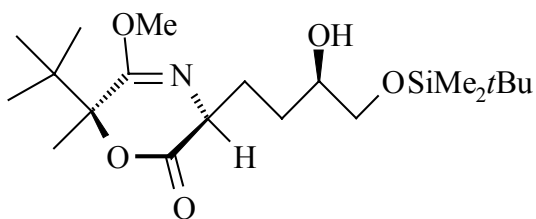
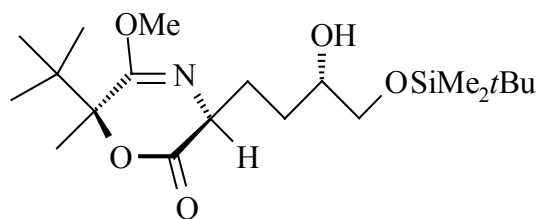
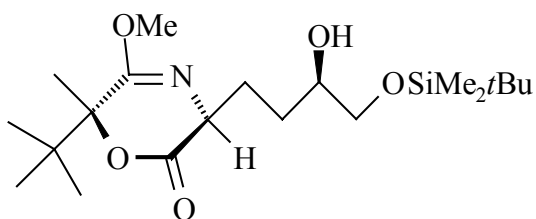
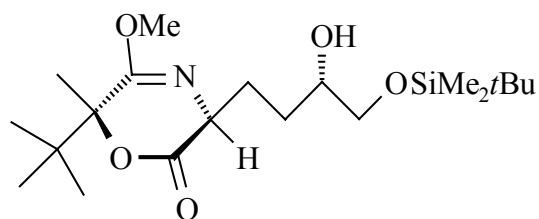
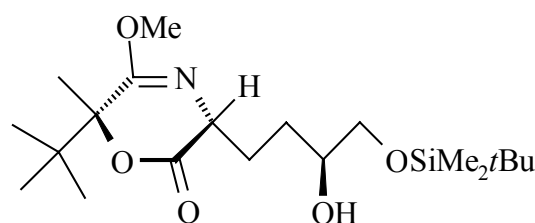
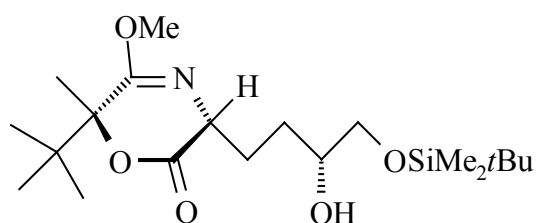
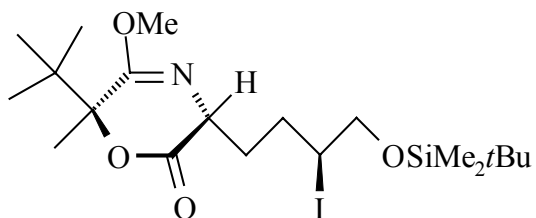
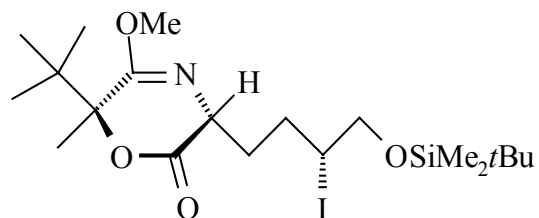
**111b** (67,167)**113** (67,167)**116** (69,169)**114** (69,168)**117** (69,170)**118** (69,171)**119** (69,172)**120** (69,173)

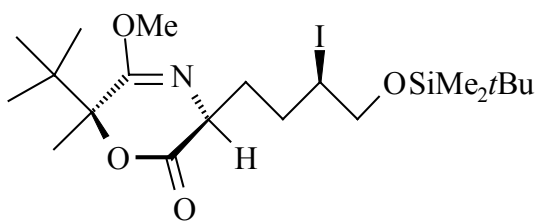
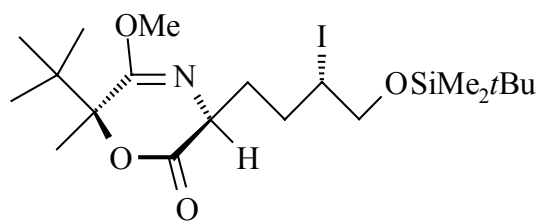
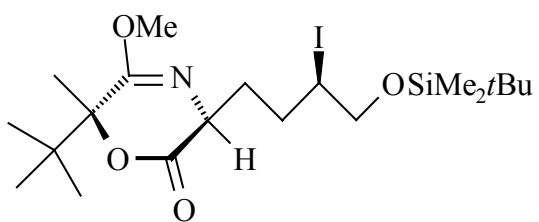
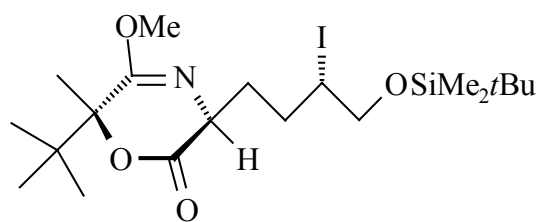
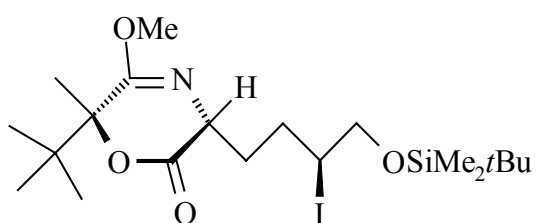
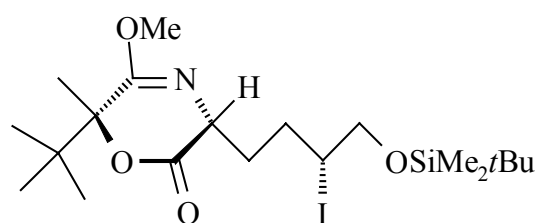
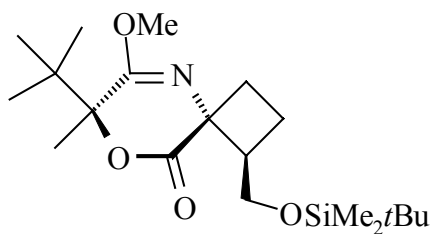
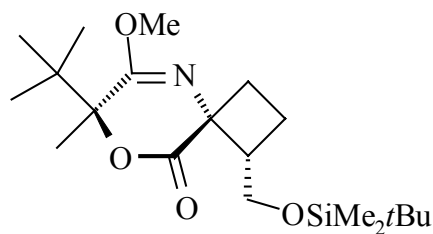
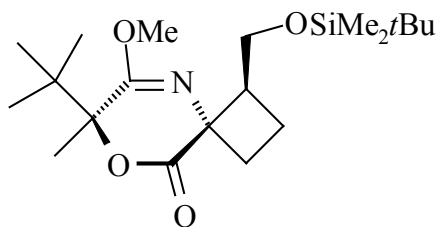
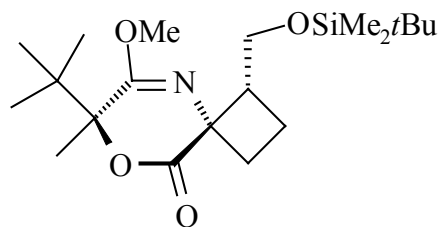
**121** (70,174)**131a** (74,175)**131b** (74,175)**122** (70,176)**123** (71,177)**124a** (72,178)**124b** (72,178)**127** (72,179)**128** (73,180)**125** (72,179)

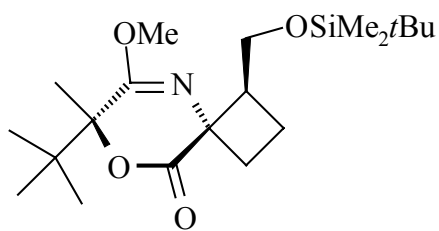
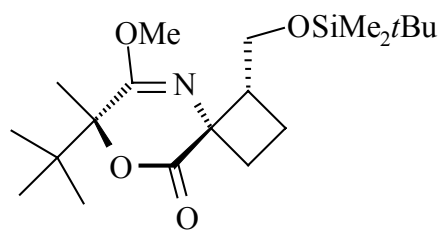
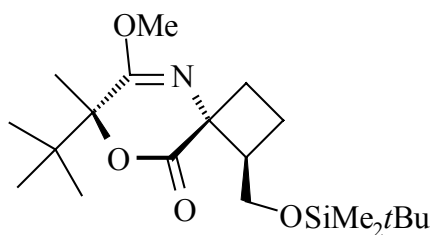
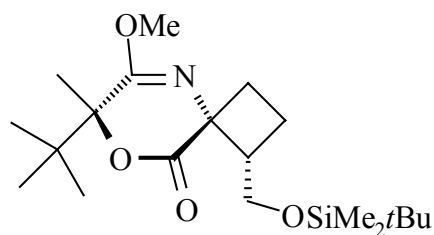
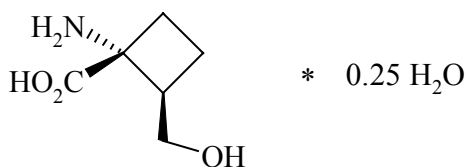
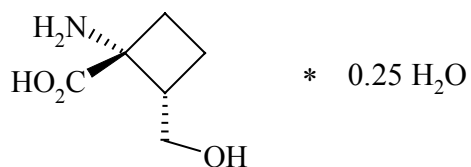
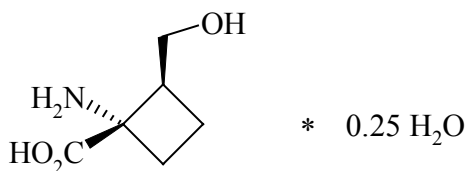
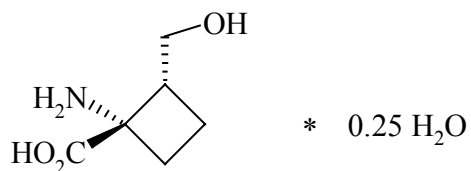
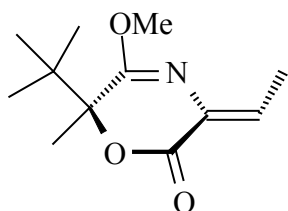
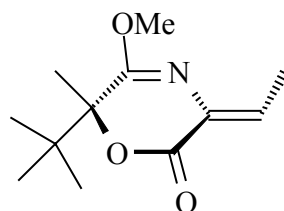
**132** (75,181)**133a** (76,182)**130b** (76,182)**135a** (77,183)**135b** (77,183)**(ent)-135a** (77,185)**(ent)-135b** (77,185)**137** (78,186)**140** (84,187)**(ent)-97a** (84,188)

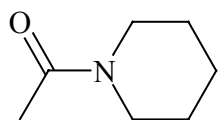
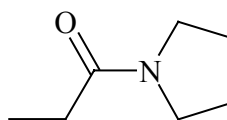
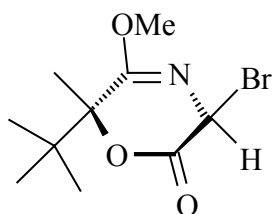
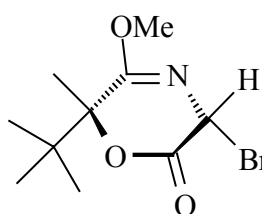
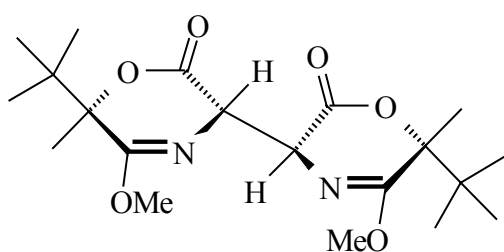
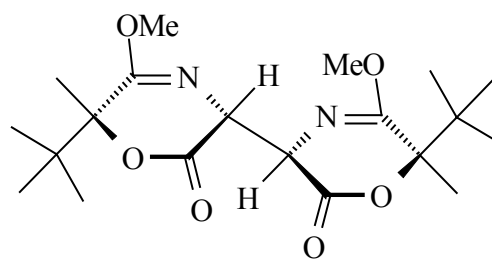
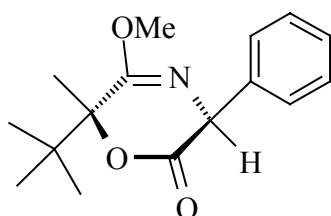
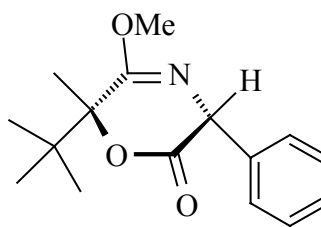
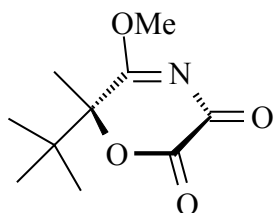
**(ent)-97b** (83,188)**(ent)-141** (84,188)**139a** (99,190)**139b** (99,190)**139c** (99,190)**139d** (99,190)**(ent)-139a** (97,192)**(ent)-139b** (97,192)**(ent)-139c** (97,192)**(ent)-139d** (97,192)

**(ent)-145a** (88,193)**(ent)-145b** (88,193)**146a** (99,194)**146b** (99,194)**146c** (99,194)**146d** (99,194)**(ent)-146a** (91,195)**(ent)-146b** (91,195)**(ent)-146c** (91,195)**(ent)-146d** (91,195)

**147a** (99,197)**147b** (99,197)**147c** (99,197)**147d** (99,197)**(ent)-147a** (93,198)**(ent)-147b** (93,198)**(ent)-147c** (93,198)**(ent)-147d** (93,198)**148a** (99,199)**148b** (99,199)

**148c** (99,199)**148d** (99,199)**(ent)-148a** (94,200)**(ent)-148b** (94,200)**(ent)-148c** (94,200)**(ent)-148d** (94,200)**149a** (99,201)**149b** (99,201)**149c** (99,201)**149d** (99,201)

**(ent)-149a** (96,203)**(ent)-149b** (96,203)**(ent)-149c** (96,203)**(ent)-149d** (96,203)**150** (100,204)**151** (100,205)**(ent)-150** (100,205)**(ent)-151** (100,206)**(S)-154** (105,206)**(R)-154** (105,207)

**159** (107,207)**166** (107,208)**(ent)-168a** (109,208)**(ent)-168b** (109,208)**(ent)-169a** (111,209)**(ent)-169b** (111,209)**(ent)-170a** (113,210)**(ent)-170b** (113,210)**(R)-171** (116,211)

I. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl-
ACBC	1-Aminocyclobutancarbonsäure
ACC	1-Aminocyclopropancarbonsäure
ACPC	1-Aminocyclopropancarbonsäure
AIBN	Azo-isobutansäurenitril
All	Allyl-
Alk	Alkyl-
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl-
ber.	berechnet
Bn	Benzyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
Bu	Butyl-
BuLi	Buthyllithium
Cbz	Benzoyloxycarbonyl-
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CHN	Verbrennungsanalyse / Elementaranalyse
CI	Chemical Ionization
DC	Dünnschichtchromatogramm
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuß
DMAP	Dimethylamino-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ds</i>	Diastereoselektivität
EAA	excitatorische Aminosäure
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
EI	Electronic Ionization
<i>es</i>	Enantioselektivität
Et	Ethyl-
Et-P ₂	Phosphazenenbase: Et-N=P(N=P(NMe ₂) ₃)(NMe ₂) ₂
EWG	elektronenziehende Gruppe

gef.	gefunden
Hal	Halogen
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
IBX	Iodoxybenzoesäure
Imi	Imidazol
IR	Infrarot
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
<i>m.d.</i>	mixture of diastereomers
Me	Methyl-
Mom	Methoxymethyl-
MS	Masse
NBS	<i>N</i> -Brom-succinimid
NIS	<i>N</i> -Iod-succinimid
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-Aspartat
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Ph	Phenyl-
ppm	parts per million
Pr	Propyl-
py	Pyridin
SC	Säulenchromatographie
<i>t</i> Bu-P ₂	Phosphazenenbase: <i>t</i> Bu-N=P(N=P(NMe ₂) ₃)(NMe ₂) ₂
<i>t</i> Bu-P ₄	Phosphazenenbase: <i>t</i> Bu-N=P(N=P(NMe ₂) ₃) ₃
TEBAC	Triethyl-benzyl-ammoniumchlorid
Tf	Triflat- (Trifluormethansulfonyl-)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Tos	Tosyl- (<i>p</i> -Toluolsulfonyl-)
UV	Ultraviolett

J. Literaturverzeichnis

- [1] M. H. McCormick, W. M. Stark, G.E. Pittenger, R. C. Pittenger, J. M. McGuire, *J. Antibiot. Annu.* **1955-56**, 606–612.
- [2] R. Johnson, J. F. Koerner, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2057–2066.
- [3] Y. Ohfuné, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511–3513.
- [4] W. Oppolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4978–4979.
- [5] T. Wieland, *Naturwiss.* **1972**, *59*, 225–231.
- [6] H. Faulstich, *Naturwiss.* **1979**, *66*, 410–412.
- [7] Y. Kuroda, M. Okuhara, T. Goto, E. Iguchi, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiotics* **1980**, *33*, 125–131
- [8] L. Burroughs, *Nature* **1957**, *179*, 360–363.
- [9] A. I. Virtanan, M.-L. Vahatalo, *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741–745.
- [10] S. Sakamura, A. Ichihara, K. Shiraishi, H. Sato, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsomoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636–639.
- [11] R. E. Mitchell, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1485–1497.
- [12] R. M. Williams: “*Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*“, Pergamon Press, **1989**.
- [13] C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517–3599.
- [14] C. Cativiela, M. D. Diaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645–732.
- [15] U. Schöllkopf, U. Groth, C. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 798–800.
- [16] U. Schöllkopf, H.-J. Neubauer, *Synthesis* **1982**, 861–864.
- [17] U. Schöllkopf, J. Nozulak, M. Grauert, *Synthesis* **1985**, 55–56.
- [18] U. Groth, Y.-C. Chiang, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1756–1757.
- [19] U. Groth, U. Schöllkopf, Y.-C. Chiang, *Synthesis* **1982**, 864–866.
- [20] R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem.* **1986**, *25*, 363–365.
- [21] D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber, *Modern Synthetic Methods* **1986**, *4*, 125–259.
- [22] D. Seebach, E. Juaristi, D. D. Miller, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237–261.
- [23] R. M. Williams, M.-N. Im, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6075–6078.
- [24] J. F. Dellaria, B. D. Santasiero, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6079–6082.
- [25] D. Seebach, J. D. Aebi, R. Naef, T. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144–154.
- [26] A. G. Myers, T. Yoon, J. L. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4555–4558.
- [27] A. G. Myers, J. L. Gleason, T. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 8448–8849.

-
- [28] S.-I. Yamada, T. Oguri, T. Shioiri, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 136–137.
- [29] S. Ikegami, H. Uchiyama, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5333–5342.
- [30] S. Ikegami, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3403–3406.
- [31] P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1103–1104.
- [32] R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, D. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1547–1557.
- [33] D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395–6397.
- [34] D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5525–5540.
- [35] D. A. Evans, E. B. Sjogren, A. E. Weber, R. E. Conn, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 39–42.
- [36] D. A. Evans, T. C. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6681–6683.
- [37] K. Weinges, H. Brachmann, P. Stahnecker, M. Nixdorf, H. Irgartinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 566–578.
- [38] K. Weinges, G. Brune, H. Droste, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 212–218.
- [39] K. Weinges, K.-P. Droste, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 710–721.
- [40] J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta* **1981**, *50*, 11–19.
- [41] J. Halpern, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 99–106.
- [42] J. Halpern: “*Asymmetric Synthesis*“, Vol. 5 (Chiral Catalysis), Academic Press, Orlando **1985**, Kap. 2-3.
- [43] H. Stark, S. Graßmann, U. Reichert, *Pharmazie in unserer Zeit* **2000**, *29*, 159–166.
- [44] H. Stark, U. Reichert, S. Graßmann, *Pharmazie in unserer Zeit* **2000**, *29*, 228–236.
- [45] G. Dannhardt, B. K. Kohl, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 253–263.
- [46] C. G. Parsons, W. Danysz, G. Quack, *Drug News Perspect* **1998**, *11*, 523–569.
- [47] H. Bräuner-Osborne, J. Egebjerg, E. O. Nielsen, U. Madsen, P. Krosgaard-Larsen, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2609–2645.
- [48] M. Rowley, P. D. Leeson, G. I. Stevenson, A. M. Moseley, I. Stansfield, I. Sanderson, L. Robinson, R. Baker, J. A. Kemp, G. R. Marshall, A. C. Foster, G. Grimwood, M. D. Tricklebank, K. L. Saywell, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3386–3396.
- [49] J.-C. Marvizon, A. H. Lewin, P. Skolnick, *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 992–994.

-
- [50] W. F. Hood, E. T. Sun, R. P. Compton, J. B. Monahan, *Europ. J. Pharmacol.* **1989**, *161*, 281–282.
- [51] L. D. Snell, K. M. Johnson, *Europ. J. Pharmacol.* **1988**, *151*, 165–166.
- [52] A. Grandl, *Dissertationsarbeit*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1999**.
- [53] O. Achatz, *Dissertationsarbeit*, Ludwig-Maximilians-Universität München, **1999**.
- [54] O. Achatz, A. Grandl, K. Th. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1967–1978.
- [55] C.-J. Koch, S. Šimonyiová, A. Grandl, K. Th. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, in Vorbereitung.
- [56] R. M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9276–9286.
- [57] D. Z. Wang, Y.-J. Kim, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10754–10760.
- [58] J. H. Horner, M. Vera, J. B. Grutzner, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4212–4220.
- [59] L. M. Jackman, B. C. Lange, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2737–2769.
- [60] C. A. Palmer, E. M. Arnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7354–7360.
- [61] A. Streitwieser, S. S.-W. Leung, Y.-J. Kim, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 145–147.
- [62] A. Streitwieser, D. Z.-R. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6213–6219.
- [63] D. Z.-R. Wang, A. Streitwieser, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 654–658.
- [64] Alrich 2000/01: 1g 2,3,3-Trimethyl-1-buten: 53.70 DM.
- [65] A. Merz, *Synthesis* **1974**, 724–725.
- [66] P. Kuhl, M. Mühlstädt, J. Graefe, *Synthesis* **1976**, 825–826.
- [67] A. Merz, R. Tomahogh, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 96–106.
- [68] M. Garcia, C. delCampo, E. F. Llama, J. M. Sanches-Montero, J. V. Sinisterra, *Tetrahedron* **1993**, *37*, 8433–8440.
- [69] S. H. Wilen, A. Collet, J. Jacques, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2725–2736.
- [70] G. Stork, J. F. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5270–5272.
- [71] G. Stork, J. C. Depezay, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 389–392.
- [72] B. Corbel, J. M. Decesare, T. Durst, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 505–511.
- [73] I. Petschen, A. Parrilla, M. P. Bosch, C. Amela, A. A. Botar, F. Camps, A. Guerrero, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3299–3309.
- [74] T. Yabuuchi, T. Kusumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 684–686.
- [75] M. B. Green, W. J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.* **1957**, *29*, 3262–3270.
- [76] D. Geffken, J. Froböse, *Pharmazie* **1994**, *49*, 889–893.
- [77] A. Richard, *Ann. Chim. (Paris)* **1910**, *21*, 323–406.
- [78] P. Bauer, J. E. Dubois, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6999–7007.

-
- [79] R. J. D. Evans, S. R. Landor, *J. Chem. Soc.* **1965**, 37, 2553–2559.
- [80] W. H. Pirkle, D. W. House, J. M. Finn, *J. Chromatogr.* **1980**, 192, 142–158.
- [81] H. Brückner, *Chromatographia* **1987**, 24, 725–738.
- [82] A. Abiko, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517–5518.
- [83] T. Mukaiyama, E. Bald, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1975**, 1163–1167.
- [84] A. Blade-Font, *Tetrahedron Letters* **1980**, 21, 2443–2446.
- [85] K. Steliou, A. Szczygielska-Nowosielska, A. Favre, M. A. Pupart, S. Hanessian, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7579–7581.
- [86] R. Pellegata, *Synthesis* **1978**, 614–616.
- [87] L. Qian, Z. Sun, T. Deffo, K. B. Mertes, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6469–6472.
- [88] S. N. Crane, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1395–1397.
- [89] H. Gilman, F. H. Cartledge, S.-Y. Sim, *J. Organomet. Chem.* **1963**, 1, 8–14.
- [90] G. M. Whitesides, C. P. Casey, J. K. Krieger, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1379–1389.
- [91] T. A. Connors, W. C. J. Ross, *J. Chem. Soc.* **1960**, 32, 2119–2132.
- [92] S.-K. Kang, J.-H. Jeon, K.-S. Nam, C.-H. Park, H.-W. Lee, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 305–312.
- [93] A. H. Hercouet, B. Bessieres, M. Le Corre, L. Toupet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4529–4532.
- [94] A. H. Hercouet, B. Bessieres, M. Le Corre, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1267–1268.
- [95] A. H. Hercouet, B. Bessieres, M. Le Corre, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 283–284.
- [96] A. H. Hercouet, N. Godbert, M. Le Corre, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 2233–2234.
- [97] B. Herradon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 191–194.
- [98] H. Oikawa, I. Matsuda, T. Kagawa, A. Ichihara, K. Kohmoto, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13347–13368.
- [99] F. Sanchez-Sancho, S. Valverde, B. Herradon, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3209–3246.
- [100] R. M. Carman, T. Karoli, *Aust. J. Chem.* **1998**, 51, 955–959.
- [101] M. Thiam, A. Slassi, F. Chastrette, R. Amouroux, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 83–95.
- [102] S. Hanessian, A. Ugolini, D. Dube, A. Glamyan, *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 2146–2147.
- [103] A. I. Meyers, J. P. Lawson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4483–4486.
- [104] Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538–7539.
- [105] B. B. Lohray, *Synthesis* **1992**, 1035–1052.

-
- [106] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. W. Gollins, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5169–5180.
- [107] P. J. Garegg, B. Samuelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 978–980.
- [108] P. J. Garegg, B. Samuelson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2866–2869.
- [109] P. J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 681–683.
- [110] G. Hughes, M. Lautens, J. Wu, *Synlett* **2000**, *6*, 835–837.
- [111] U. Groth, W. Halfbrodt, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 351–355.
- [112] G. Kardassis, P. Brungs, C. Nothhelfer, E. Steckhan, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3479–3488.
- [113] U. Schöllkopf, H.-H. Hausberg, I. Hoppe, M. Segal, U. Reiter, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 136–138.
- [114] B. Corbel, T. Durst, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3648–3650.
- [115] Die in der Dissertation von A. Grandl^[52] den Verbindungen **88** und **89** zugewiesene Stereochemie ist nach neueren Untersuchungen falsch. Dies ergab sich u.A. aus einer Röntgenstrukturanalyse von **89**. In der vorliegenden Arbeit ist die Stereochemie von **88** und **89** bereits entsprechend berichtet.
- [116] G. Sumrell, B. M. Wyman, R. G. Howell, M. C. Harvey, *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2710–2712.
- [117] K. Otsubo, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4435–4436.
- [118] P. Sarmah, N. C. Barua, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5815–5816.
- [119] S. De Munari, M. Frigerio, M. Santagostino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272–9279.
- [120] M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019–8022.
- [121] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
- [122] H. Sharghi, A. R. Massah, H. Eshigi, K. Niknam, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1455–1461.
- [123] K. Nishitani, Y. Harada, Y. Nakamura, K. Yokoo, K. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7809–7812.
- [124] L. J. Liotta, J. Lee, B. Ganem, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2433–2447.
- [125] S. M. Chervin, P. Abada, M. Koreeda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 369–372.
- [126] O. Legrand, *Synlett* **1999**, 752.
- [127] R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1214–1226.
- [128] R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Fletschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Waltz, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1055–1081.

- [129] M. G. Voronkov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* **1978**, *27*, 2347–2348.
- [130] M. G. Voronkov, E. I. Dubinskaya, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *410*, 13–32.
- [131] Y. L. Bennani, S. Hanessian, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13837–13866.
- [132] C. J. Heslin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1417–1424.
- [133] T. Nanno, N. Sakai, K. Nozaki, H. Takaya, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2583–2592.
- [134] Y. Mori, Y. Kohchi, M. Suzuki, S. Carmeli, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 631–637.
- [135] J. Fernandez, J. M. Lleva, F. Zorrilla, F. Alcudia, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2703–2718.
- [136] in Zusammenarbeit mit S. Šimonyiová (Dissertation in Vorbereitung, Ludwig-Maximilians-Universität München).
- [137] P. J. Garegg, B. Samuelson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978–980.
- [138] S. Hoarau, J. L. Fauchere, L. Pappalardo, M. L. Roumestant, P. Vaillfont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2585–2593.
- [139] W. Oppolzer, R. L. Snowden, D. P. Simmons, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2002–2021.
- [140] A. J. Fry, R. D. Little, J. Leonetti, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5017–5026.
- [141] E. G. Samsel, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4790–4804.
- [142] M. Shimojo, K. Matsumoto, M. Hatanaka, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9281–9288.
- [143] H. Makabe, H. Tanimoto, A. Tanaka, T. Oritani, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2229–2248.
- [144] U. Berlage, J. Schmidt, U. Peters, P. Wetzel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3091–3094.
- [145] U. Berlage, J. Schmidt, Z. Milkova, P. Wetzel, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3095–3098.
- [146] D. Kim, Y. K. Lee, Y. M. Jang, I. O Kim, S. W. Park, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3221–3224.
- [147] D. Kim, Y. S. Kwak, K. J. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9211–9212.
- [148] F.-D. Boyer, P.-H. Ducrot, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1201–1211.
- [149] R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Najera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2223–2227.
- [150] A. R. de Faria, C. R. R. Matos, C. R. D. Correia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 27–30.
- [151] C. R. D. Correia, A. R. de Faria, E. S. Carvalho, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109–5112.
- [152] P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2363–2364.
- [153] C. Houge, A. M. Frisque-Hesbain, A. Mockel, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2920–2921.

- [154] B. Gobeaux, L. Ghosez, *Heterocycles* **1989**, *28*, 29–32.
- [155] I. Marko, B. Ronsmans, A.-M. Hesbain-Frisque, S. Dumas, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2192–2194.
- [156] C. Genicot, B. Gobeaux, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3827–3830.
- [157] C. Genicot, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7357–7360.
- [158] L. A. Paquette, *Organic Synthesis (John Wiley & Son)* **1990**, *69*, 199–204.
- [159] C. Najera, T. Abellan, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2809–2820.
- [160] Y. N. Belokon, N. I. Chernoglazova, A. S. Batsanov, N. S. Garbalinskaya, V. I. Bakhmutov, Y. T. Struchkov, V. M. Belikov, *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser. Khim.* **1987**, *4*, 852-857; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 132255v.
- [161] B. M. Trost, R. LaRochelle, M. J. Bogdanowicz, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *8*, 3449–3451.
- [162] M. J. Bodganowicz, B. M. Trost, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *10*, 887–890.
- [163] B. M. Trost, M. J. Bodganowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3773–3774.
- [164] C. R. Johnson, G. F. Katekar, R. F. Huxol, E. R. Janiga, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3771–3773.
- [165] B. M. Trost, M. J. Bodganowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5298–6321.
- [166] B.M. Trost, D. E. Keely, H. C. Arndt, M. J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3088–3100.
- [167] D. Person, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3069–3072.
- [168] J. P. Bazureau, J. Le Roux, M. Le Corre, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1921–1922.
- [169] H. Nemoto, M. Shiraki, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1347–1353.
- [170] H. Nemoto, K. Fukumoto, *Synlett* **1996**, 863–875.
- [171] H. Nemoto, M. Yoshida, K. Fukumoto, M. Ihara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 907–910.
- [172] T. Naota, T. Nakato, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7475–7478.
- [173] R. C. Fuson, H. H. Weinstock, G. E. Ullyot, *J. Amer. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1803–1804.
- [174] H. H. Zoorob, W. S. Hamama, *Pharmazie* **1986**, *41*, 630–631
- [175] D. L. Boger, R. J. Wysocki, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3408–3421.
- [176] D. Yang, M.-K. Wong, Y.-C. Yip, X.-C. Wang, M.-W. Tang, J.-H. Zheng, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5943–5952.
- [177] G. L'abbe, A. Francis, W. Dehaen, S. Toppet, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 67–68.
- [178] G. Vaidyanathan, J. W. Wilson, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1810–1815.
- [179] D. H. Aue, M. J. Meshinek, D. F. Shellhamer, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4799–4802.

- [¹⁸⁰] P. Gerteis, unveröff. Ergebnisse.
- [¹⁸¹] H. Griengl, N. Klempier, P. Poechlauer, M. Schmidt, N. Shi, A. Zabelinskaja-Mackova, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14477–14486.
- [¹⁸²] J. L. G. Ruano, A. M. M. Castro, J. H. Rodriguez, *J.Org.Chem.* **1992**, *57*, 7235–7241.
- [¹⁸³] E. L. Eliel, J. E. Lynch, W. R. Kenan Jr., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4813–4816. – Die Konfiguration, welche in [⁷⁹] vorgeschlagen wurde, ist inkorrekt.
- [¹⁸⁴] M. C. Pirrung, J. Cao, J. Chen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5790–5794.
- [¹⁸⁵] B. M. Trost, R. A. Kunz, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648–2650.
- [¹⁸⁶] T. Murray, E. Samsel, V. Varna, J. Norton, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7526.
- [¹⁸⁷] H. Boehme, R. Braun, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, 20–26.
- [¹⁸⁸] Y. Ishii, M. Takeno, Y. Kawasaki, A. Muromachi, Y. Nishiyama, S. Sakaguchi, *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 3088–3092.
- [¹⁸⁹] R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, F. Montanari, A. Restelli, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3815–3822.
- [¹⁹⁰] Die Röntgenstrukturanalyse wurde von Herrn Dr. K Polborn am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Lebenslauf

Name	Claus-Jürgen Koch	
Geburtsdatum/-ort	04.01.1971 in Holzkirchen	
Schulbildung	09/77 bis 08/81 09/81 bis 06/90	Grundschule Brunnthal Gymnasium Ottobrunn mit Abschluß Abitur
Wehrdienst	07/90 bis 06/91	Grundwehrdienst in Mengen und Freising
Berufsausbildung	09/91 bis 03/97	Studium der Chemie an der Ludwig- Maximilians-Universität München mit Abschluß Diplom
Berufspraxis	05/97 bis 07/02	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Dr. K. Th. Wanner im Department Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der Ludwig-Maximilians-Universität München mit Assistententätigkeit
	02/02	Abschluß der Promotionsarbeit
	08/94 bis 09/94	2-monatiges Forschungspraktikum bei der Fa. Siemens in München : Mitarbeit in der Entwicklung von SOFC (<u>S</u> olid <u>O</u> xide <u>F</u> uel <u>C</u> ells)